

บทคัดย่อ

การเปลี่ยนแปลงของสารเมตาบอไลต์ในกระแสเลือดแต่ละขณะ เป็นข้อมูลที่มีความสำคัญ ที่บ่งบอกถึงสภาวะการทำงานของระบบอวัยวะต่างๆในร่างกายในขณะนั้นๆ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสารเมตาบอไลต์ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดเล็ก ในหนูแรทที่ได้รับผลกระทบจากการถูกตัดรังไข่ออกไปเป็นระยะเวลานาน มีความผิดปกติเกิดขึ้น และได้รับการรักษาด้วยว่านชักมดลูก ซึ่งเป็นสมุนไพรที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง เช่น ด้านการอักเสบ ฤทธิ์แบบฮอร์โมนเอสโตรเจน ลดไขมันในเลือดและบรรเทาการสูญเสียของมวลกระดูก นิยมนำมาใช้ในการบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆในสตรีวัยหมดประจำเดือน เพื่อความเข้าใจถึงการทำงานของว่านชักมดลูกในการออกฤทธิ์เสริมสุขภาพต่างๆที่พบ การวิจัยนี้ได้ศึกษาฤทธิ์การรักษาของว่านชักมดลูกเชิงระบบในสัตว์ทดลองที่ตัดรังไข่ไปนาน 12 สัปดาห์และใช้ว่านชักมดลูกทั้งที่เป็นสารไฟโตเอสโตรเจน สารสกัดและผงว่านมารักษา เปรียบเทียบกับการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาด $10 \mu\text{g/kg}$ ของน้ำหนักตัว ในการวิจัยได้ประเมินการเปลี่ยนแปลงของสารเมตาบอไลต์ในซีรัมและปัสสาวะของหนู โดยใช้แนวทางเมทาโบโลมิกส์ทั้งแบบไม่เจาะจงสารเป้าหมายและแบบเจาะจงสารเป้าหมาย ด้วยเครื่องมือและวิธีของ LC-MS และ GC-MS ทำให้สามารถวัดสารต่างๆได้อย่างครอบคลุม ร่วมกับการวิเคราะห์ผลด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลพหุตัวแปร ประกอบด้วย PCA, PLS-DA และ OPLS-DA และการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยชีวสารสนเทศศาสตร์ ทำให้สามารถค้นหาตัวชี้วัดทางชีวภาพของพยาธิสภาพที่เกิด และใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยว่านชักมดลูก ผลจากการวิเคราะห์พบว่า การตัดรังไข่ออกไปเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารเมตาบอไลต์หลายชนิด โดยเฉพาะไขมัน ได้แก่ ไขมันฟอสฟาติดิลโคลีน ไลโซฟอสฟาติดิลโคลีน โคเลสเตอรอล กลูโคส กลีเซอรอล และกรดไขมันอะราชิโดนิก มีค่าเพิ่มขึ้น ในขณะที่สารเบทาอินมีปริมาณลดลงในหนูตัดรังไข่เทียบกับหนูปกติ การให้การรักษาด้วยว่านชักมดลูกทำให้ระดับของสารต่างๆที่เปลี่ยนแปลงไปกลับมาอยู่ในระดับใกล้เคียงหนูปกติ ในขณะที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนในขนาดที่ใช้ นั้น ไม่สามารถทำให้ระดับของไขมันฟอสฟาติดิลโคลีนและไขมันไลโซฟอสฟาติดิลโคลีนลดลงได้ นอกจากนี้ยังพบว่าในปัสสาวะของหนูตัดรังไข่มีปริมาณของสารอะราชิโดโนอิลเอไมด์ลดลง และสามารถทำให้กลับมาอยู่ในระดับปกติได้ด้วยการให้สารจากว่านชักมดลูก เป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งที่นอกจากสารอะราชิโดโนอิลเอไมด์แล้ว ภายหลังจากการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน สารไฟโตเอสโตรเจน สารสกัดและผงว่านชักมดลูกแก่หนูที่ตัดรังไข่ยังทำให้ระดับของสารเอไมด์ต่างๆของกรดไขมันหลายชนิดมีปริมาณเพิ่มขึ้นในระดับเดียวกัน

โดยสรุป การตัดรังไข่ออกไปเป็นเวลานาน มีผลกระทบรบกวนระบบเมตาบอลิซึมหลายระบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง metabolites ในวิถีกลีเซอรอโฟสโฟลิพิดและวิถีกรดอะราชิโดนิก สารเมตาบอไลต์ที่พบเหล่านั้นอาจใช้เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญของพยาธิสภาพในการเกิดโรค ใช้ในการประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยสารไฟโตเอสโตรเจนได้ ผลการวิจัยนี้เป็นหลักฐานหนึ่งที่ยืนยันประสิทธิภาพของว่านชักมดลูกในการใช้เสริมสุขภาพในสตรีวัยหมดประจำเดือน

คำสำคัญ: ว่านชักมดลูก หนูตัดรังไข่/เมทาโบโลมิกส์/ไลโซฟอสฟาติดิลโคลีน

ABSTRACT

Metabolites profiling provides insights information of the body functions under specific physiological as well as pathological condition. This study was aimed to investigate changes of serum metabolites in long term ovariectomized rats and after received treatment with *Curcuma comosa* Roxb. *C. comosa* has traditionally been used to relief unpleasant menopausal symptoms and exhibits varieties of pharmacological activities such as anti-inflammation, estrogenic-like action, lipid lowering, and sparing bone loss in the ovariectomized animals (OVX). To understanding on how *C. comosa* promotes health in menopausal women, we investigated its modulating effect on metabolites profiles in serum of the 12-week ovariectomized rats. The OVX rats were treated with *C. comosa* phytoestrogen, DPHD (50 $\mu\text{g/kgBW}$, sc), *C. comosa* ethanol extract (500 mg/kgBW) and powder (1000 and 2000 mg/kgBW), respectively, compared to that of 17β -estradiol (E_2 , 10 $\mu\text{g/kgBW}$) for 12 weeks. The metabolite profiles in serum and urine of the OVX rats of both untargeted and targeted were analyzed by using chromatography coupled to mass spectrometry analytical platforms (LC-MS and GC-MS), with multivariate data analysis (PCA, PLS-DA, and OPLS-DA). These potential bioinformatics tools allow us to search biomarkers of the disturbance. There were 143 metabolites changes in OVX group compared to sham in which 92 were increased and 51 were decreased. By using untargeted, levels of five classes of lipids (ceramide, ceramide-1-phosphate, sphingomyelin, 1-*O*-alkenyl-lysophosphatidyl ethanolamine, and lysophosphatidyl ethanolamine) were elevated in the OVX rats compared to those in the SHAM whereas those of monoacylglycerol and triacylglycerol were decreased. E_2 treatment reversed only the levels of ceramides, whereas treatments with DPHD, *C. comosa* extract or powder could return the levels of all upregulated lipids back to SHAM control. The profound increases in serum levels of lysophosphatidyl cholines (lysoPCs), and arachidonic acid which are bioactive lipid mediators received much attention as play key roles in many pathological processes. Treatments with components of *C. comosa* all decreased level of those metabolites to the levels of sham.

In conclusions, the findings suggest the beneficial effects of *C. comosa* on preventing the increases in phospholipid metabolites in the OVX rats, which may be the cause of metabolic disturbance under estrogen deficiency. Overall, the results demonstrate the power of metabolomics in discovering disease-relevant biomarkers, as well as evaluating the effectiveness of treatment by *C. comosa* phytoestrogen and mixtures of compounds as utilized in Thai traditional medicine, thereby providing its modern scientific supports.

KEY WORDS: *Curcuma comosa*/ ovariectomized rats/ Metabolomics/phospholipids