Abstract

Hypercholesterolemia increases cardiovascular risk. $NADPH_{oxidase}$(NOX)-derived superoxide plays an important role in the development of vascular dysfunction in hypercholesterolemia. Recent studies suggest that increased consumption of fruits is related to a reduced risk of cardiovascular diseases. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of fruit extract of *Syzygium samarangense* on vascular function and expression of NOX mRNA in hypercholesterolemic rat aortae. Hypercholesterolemic rats were induced by feeding a high cholesterol diet (HCD) for 8 weeks. *S. samarangense* (50 and 100 mg/kg body weight) was administered orally to HCD fed rats for 4 weeks (from 5th week to 8th week of HCD treatment). Eight weeks after diet treatment blood samples were collected for measurement of serum lipid profiles, total nitrite/nitrate, malondialdehyde (MDA), protein carbonyls, superoxide dismutase (SOD), glutathione reductase, and catalase. In addition, the aorta was isolated for histological analysis and measurement of vascular function. Aortic NOX mRNA expression was determined by real-time PCR. *S. samarangense* treatment reduced the levels of low density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, total nitrate/nitrite , MDA and protein carbonyls, but increased SOD activity in serum of the hyperchlesterolemic rats. In aortic rings from hypercholesterolemic rats endothelium-dependent relaxation to acetylcholine (ACh) was impaired whereas endothelium-independent relaxation to sodium nitroprusside was unaffected. Treatment with *S. samarangense* restored the ACh induced relaxation in hypercholesterolemic rat aortae. Aortic structural changes were observed in hypercholesterolemic rats but treatment with S. samarangense improved those changes. In addition *S. samarangense* decreased HCD-induced expression of NOX2 and NOX4 mRNA in aortic tissues. In conclusion, these results indicate that chronic *S. samarangense* treatment restores hypercholesterolemia-induced endothelial dysfunction possibly by decreasing oxidative stress and the gene expression of aortic NOX.

Keywords: *S. samarangense*, hypercholesterolemic , endothelium, $NADPH_{oxidase}$

บทคัดย่อ

ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจะเพิ่มอัตราเสี่ยงโรคหัวใจและหลอด อนุมูลอิสระ superoxide ที่สร้างจาก NADPH $_{oxidase}$ (NOX) มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดความผิดปกติของการทำงานของหลอดเลือดในภาวะคอเลสเตอรอลสูง รายงานวิจัยล่าสุด พบว่า การเพิ่มการบริโภคผลไม้ สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาผลของสารสกัดจากผลชมพู่ทับทิมจันทร์ต่อการทำงานของหลอดเลือด และการแสดงออกของ NOX mRNA ในหลอดเลือดแดงของหนูคอเลสเตอรอลสูง หนูคลอเสลเตอรอลสูงจะถูกเหนี่ยวนำโดยการให้อาหารที่มี คอเลสเตอรอลสูง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ส่วนชมพู่ผง (50 และ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว) จะให้โดยการป้อนหนูที่ได้รับอาหารคอเลสเตอรอลสูงเป็นเวลา 4 สัปดาห์ (เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5-สัปดาห์ที่ 8) หลังจาก 8 สัปดาห์ของการให้อาหาร ตัวอย่างเลือดถูกเก็บเพื่อวัดระดับไขมัน ปริมาณ nitrite/nitrate ปริมาณ malondialdehyde (MDA) ปริมาณ protein carbonyls ปริมาณ superoxide dismutase (SOD), ปริมาณ glutathione reductase, และ ปริมาณ catalase. รวมทั้ง หลอดเลือดแดงจะถูกแยกเพื่อวิเคราะห์โครงสร้างและทดสอบการทำงานของหลอดเลือด ส่วนการแสดงออกของ NOX mRNA ในหลอดเลือดวิเคราะห์โดย real-time PCR ผลการทดลองพบว่า ชมพู่ผงลดระดับ total cholesterol และ low density lipoprotein-cholesterol และ ปริมาณ nitrite/nitrate และ MDA และปริมาณ protein carbonyl แต่เพิ่ม ปริมาณ SOD ในซีรั่ม ของหนูที่มีคอเลสเตอรอลสูง ส่วนหลอดเลือดของหนูที่มีคอเลสเตอรอลสูง การขยายตัวของหลอดเลือดแบบขึ้นกับเยื่อบุผนังหลอดเลือดโดยสาร acetylcholine (ACh) จะถูกทำลาย ขณะที่การขยายตัวของหลอดเลือดแบบไม่ขึ้นกับเยื่อบุผนังหลอดเลือดโดยสาร sodium nitroprusside ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อได้รับชมพู่ผง พบว่าจะช่วยฟื้นฟูการตอบสนองต่อ ACh ในหลอดเลือดของหนูที่มีคอเลสเตอรอลสูง ส่วนโครงสร้างของหลอดเลือดแดงมีการเปลี่ยนแปลงในหนูที่มีคอเลสเตอรอลสูง และการให้ชมพู่ผงจะช่วยฟื้นฟูการเปลี่ยนแปลงนี้ รวมทั้ง ชมพู่ผงยังลดการแสดงออกของ NOX2 และ NOX4 ในเนื้อเยื่อหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นโดยอาหารคอเลสเตอรอลสูง สรุปผลการศึกษา ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่า การให้ชมพู่ทับทิมจันทร์ระยะยาวจะฟื้นฟูความผิดปกติของเยื่อบุผนังหลอดเลือดจากภาวะคอเลสเตอรอลสูง โดยอาจเป็นผลจากการลดอนุมูลอิสระและการแสดงออกของยีน NOX ในหลอดเลือด

คำสำคัญ: ชมพู่ทับทิมจันทร์ ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เยื่อบุผนังหลอดเลือด NADPH $_{oxidase}$