บทที่ 3

ผลการวิจัย

1. ผลการทดลองต่อกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิที่แยกจากหนูขาว (rat vas deferens) ในสารละลาย Krebs Henseleit

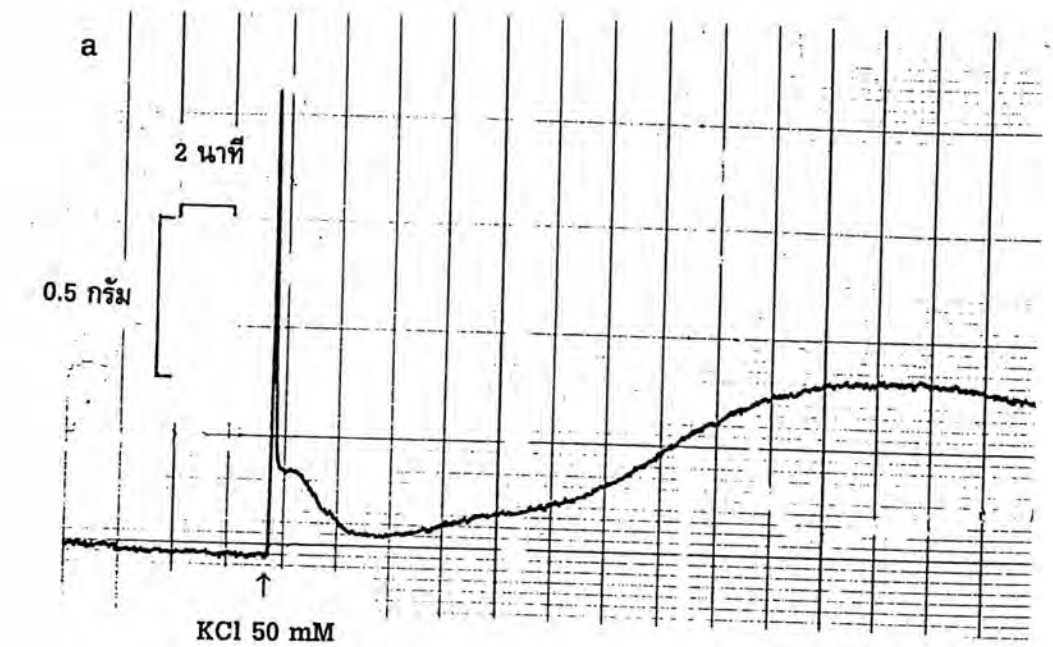
1.1 การหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM

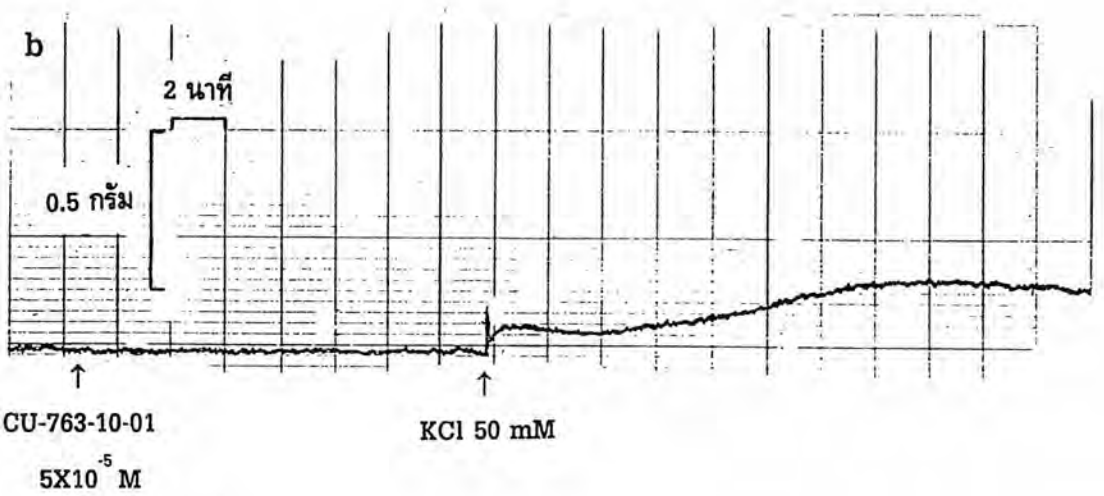
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นท่อนำอสุจิส่วน prostatic segment ด้วย KCl ในขนาด 50 mM พบว่ากล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวอย่างรวดเร็วเป็น phasic contraction จากนั้นคลายตัวและคงที่อยู่ประมาณ 4-5 นาที แล้วมีการหดตัวเพิ่มขึ้นช้าๆ และคงที่อีกเป็น tonic contraction ดังภาพที่ 10a วัดการหดตัวทั้ง phasic และ tonic วัดที่นาทีที่ 20 คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ KCl ขนาด 50 mM พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวทั้ง phasic และ tonic contraction ได้ CU-763-10-01 สามารถลดแรงหดตัวสูงสุด โดยมีการตอบสนองใน phasic contaction 14.11±2.30% ของกลุ่มเปรียบเทียบ ($p<0.05$) และมีการตอบสนองใน tonic contraction 36.22±5.07% ของกลุ่มเปรียบเทียบ ($p<0.05$) ดังภาพที่ 10b และกราฟภาพที่ 11

1.2 การหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M

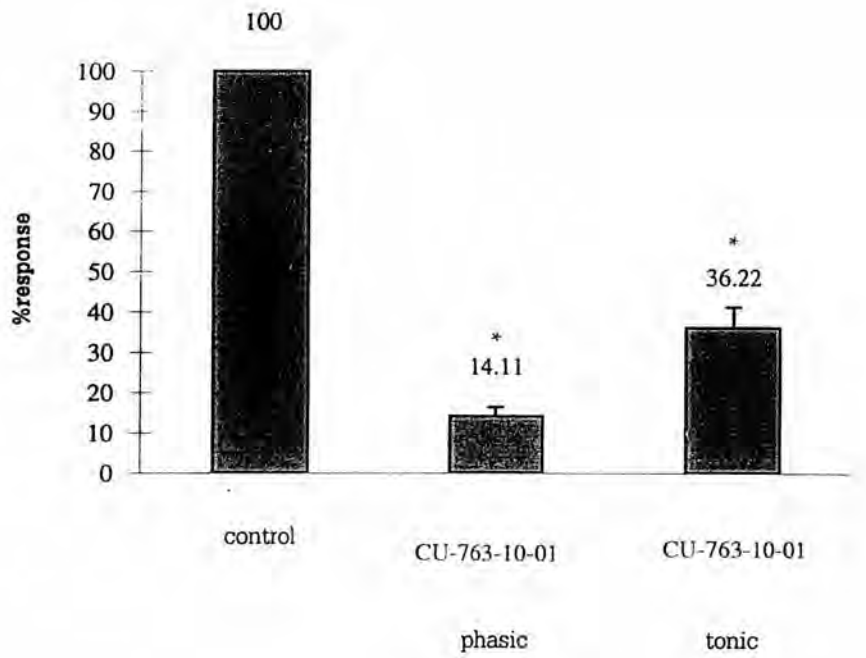
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นท่อนำอสุจิส่วน prostatic segment ด้วย $BaCl_2$ ในขนาด $1x10^{-3}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย rhythmic contraction ดังภาพที่ 12a วัดการหดตัว phasic คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของ





ภาพที่ 10 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM (n=6)

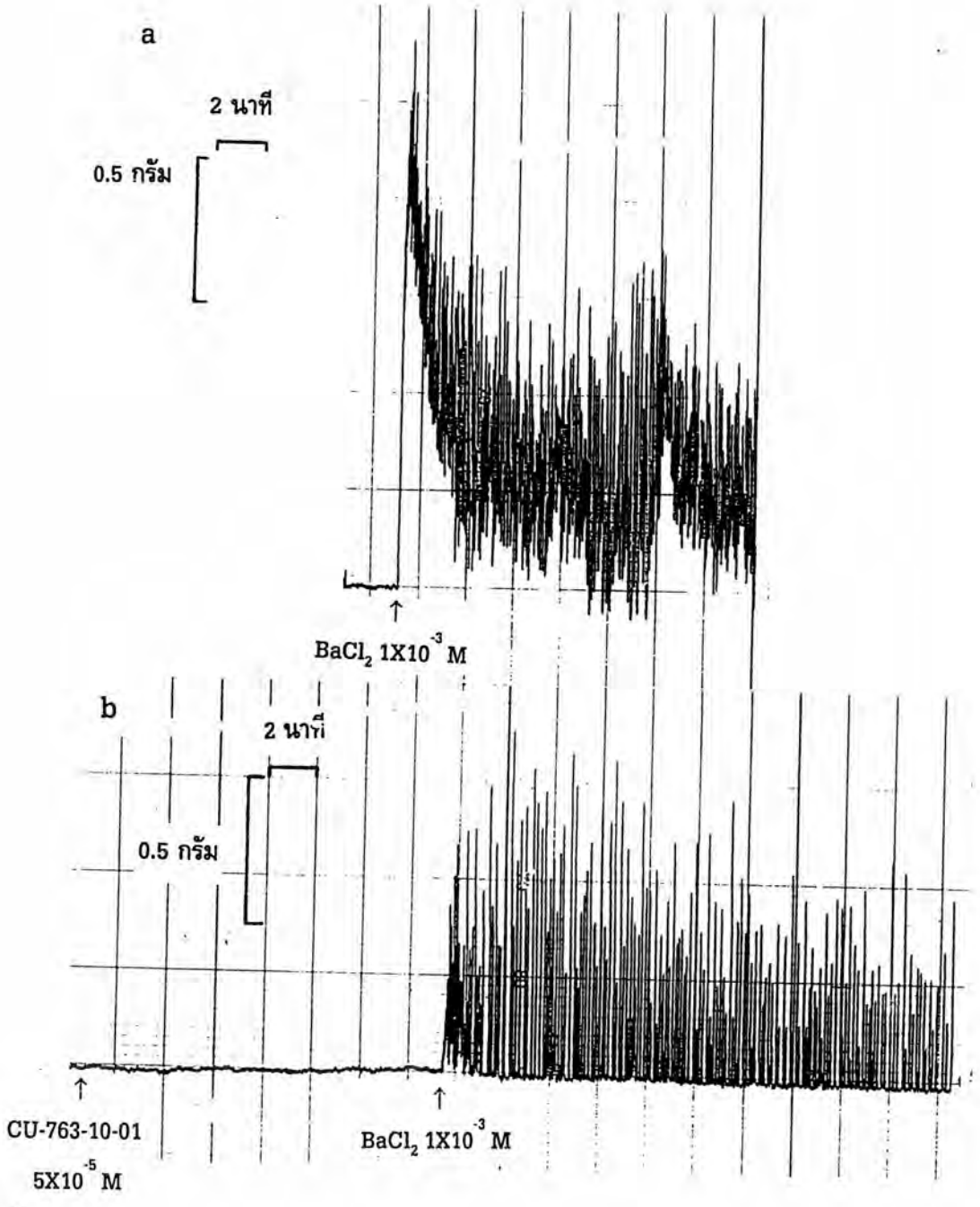
a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 11 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM (n=6)

แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 12 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด 5x10^{-5} M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด 1x10^{-3} M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

กล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลด phasic contraction ได้ และหลังจากให้ CU-763-10-01 จะเห็นว่า tone ของ rhythmic contraction จะลดลงจนเท่า base line ดังภาพที่ 12b ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบจะมี tone ของ rhythmic contraction สูงและจะลดต่ำลงเรื่อยๆ จนใกล้ base line เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 7-8 นาที แล้วเพิ่มขึ้นอีก ซึ่ง tone จะไม่คงที่ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลด phasic contraction ได้โดยมีการตอบสนอง 24.46±6.59% ของกลุ่มเปรียบเทียบ ($p<0.05$) ดังกราฟภาพที่ 13

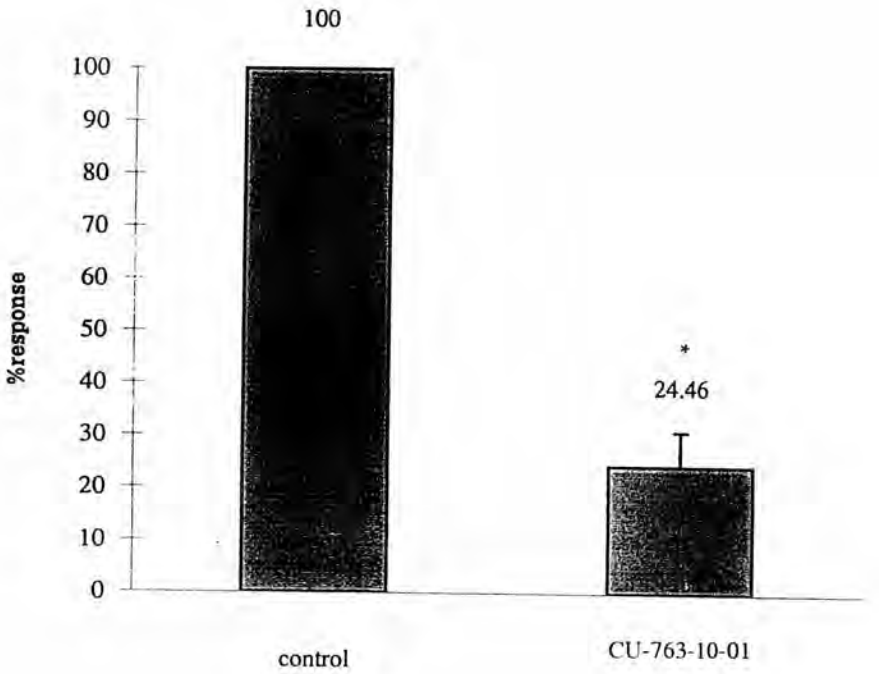
1.3 การหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-5}$ M

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นท่อนำอสุจิส่วน epididymal segment ด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-5}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย rhythmic contraction โดย tone ของ rhythmic contraction จะค่อยๆ ลดลงจนคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 7-8 นาที ดังภาพที่ 14a วัดการหดตัว phasic คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ 5-HT ขนาด $1x10^{-5}$ M พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถยับยั้ง phasic และ rhythmic contraction ได้ โดยไม่มีการตอบสนองเลย ($p<0.05$) ดังภาพที่ 14b และกราฟภาพที่ 15

1.4 การหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-5}$ M

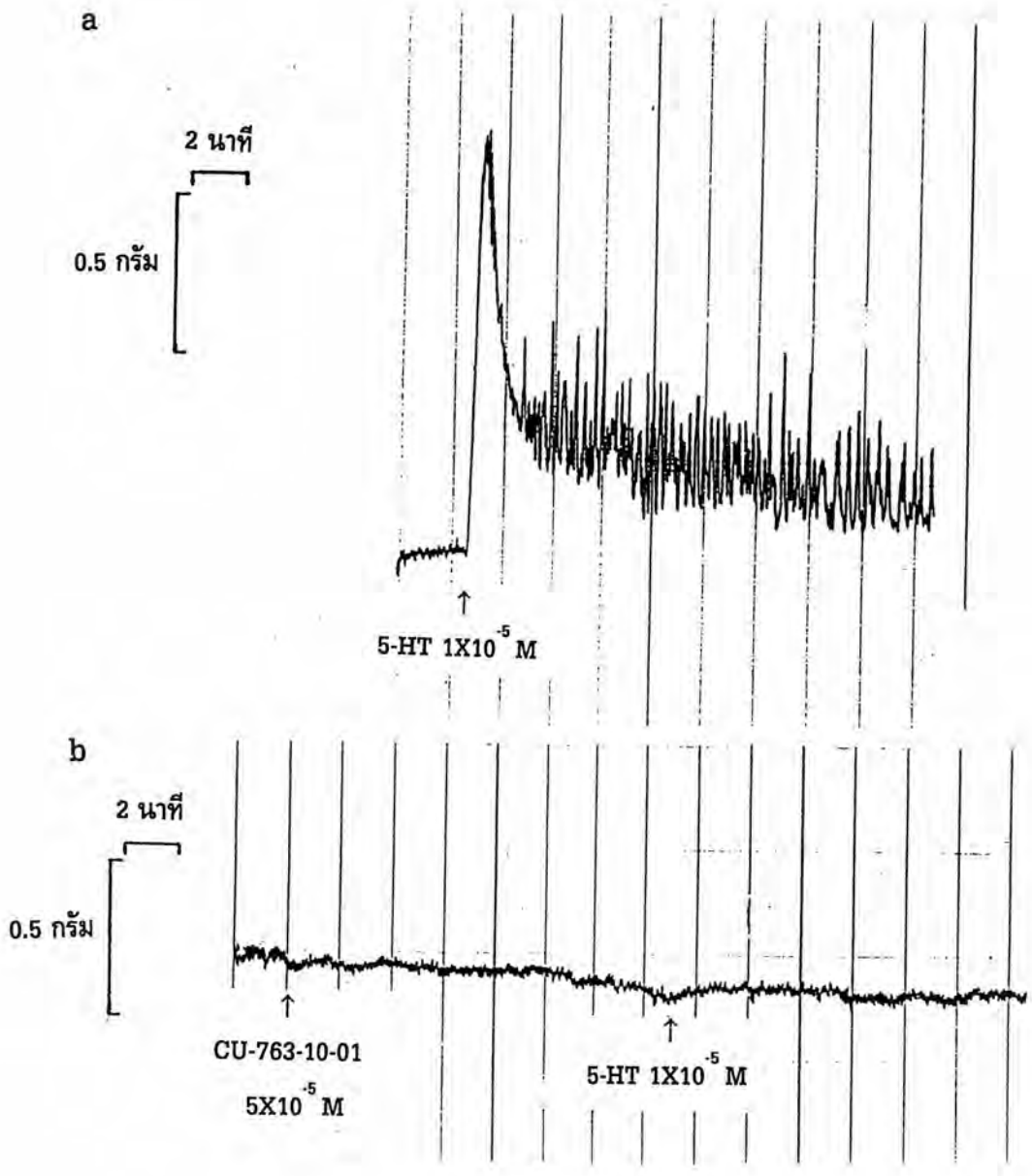
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นท่อนำอสุจิส่วน epididymic segment ด้วย NE ขนาด $1x10^{-5}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย rhythmic contraction โดย tone ของ rhythmic contracion จะค่อยๆ ลดลงจนคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 3-4 นาที ดังภาพที่ 16a วัดการหดตัว phasic คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้



ภาพที่ 13 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M (n=6)
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

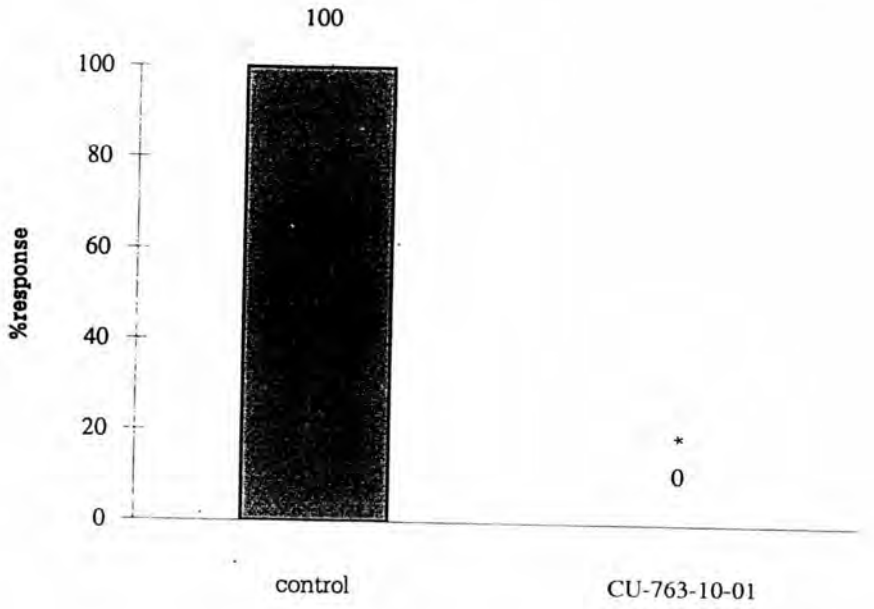
* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

I 18205451



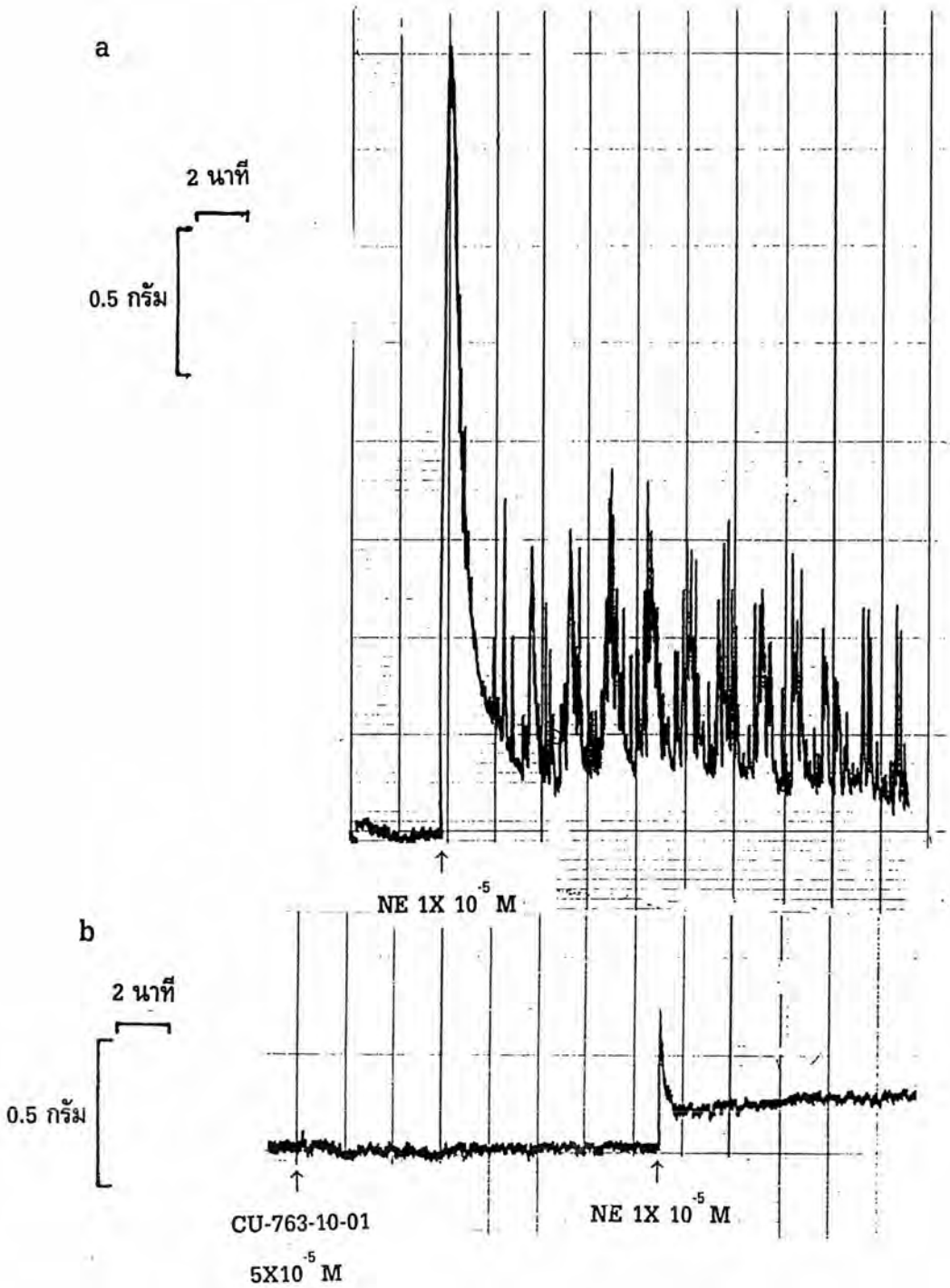
ภาพที่ 14 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-5}$ M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 15 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-5}$ M (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 16 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-5}$ M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ NE ขนาด $1x10^{-5}$ M พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลด phasic contraction ได้โดยมีการตอบสนอง 18.12±3.54% ของกลุ่มเปรียบเทียบ ($p<0.05$) ดังกราฟภาพที่ 17 และจะเห็นว่าเมื่อให้ CU-463-10-01 ก่อนแล้วจึงให้ NE กระตุ้นกล้ามเนื้อท่อน้ำอสุจิหนูขาวจะหดตัวโดยไม่พบว่ามี rhythmic contraction ดังภาพที่ 16b

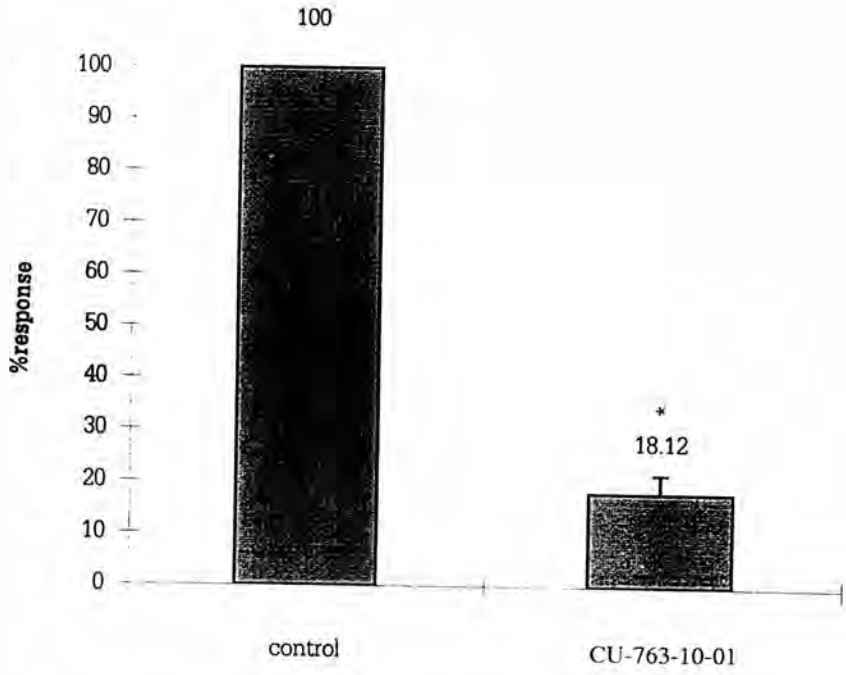
2. ผลการทดลองต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกจากหนูขาวในสารละลาย Krebs Henseleit

2.1 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย KCl ในขนาด 50 mM พบว่าหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 18a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

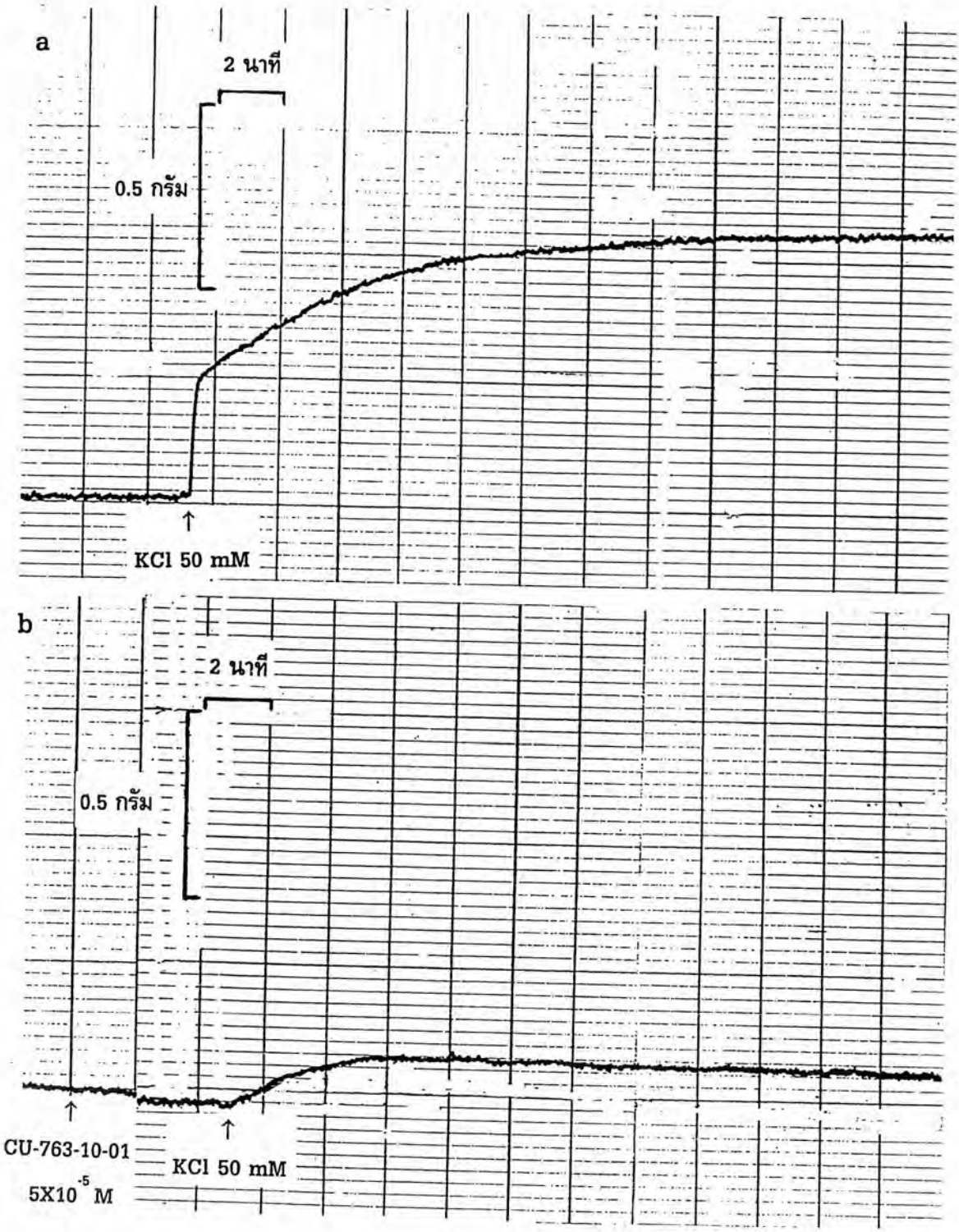
ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ KCl ขนาด 50 mM วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ KCl โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวได้ หลอดเลือดมีการตอบสนองโดยการหดตัวอย่างช้าๆ และคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 3-5 นาที แสดงดังภาพที่ 18b ในขณะที่ในกลุ่มเปรียบเทียบหลอดเลือดจะมีการหดตัวอย่างรวดเร็วใน 30 วินาทีแรก หลังจากนั้นจึงมีการหดตัวอย่างช้าๆ แล้วหดตัวอย่างคงที่ เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 20 นาที

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM ได้ โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 19



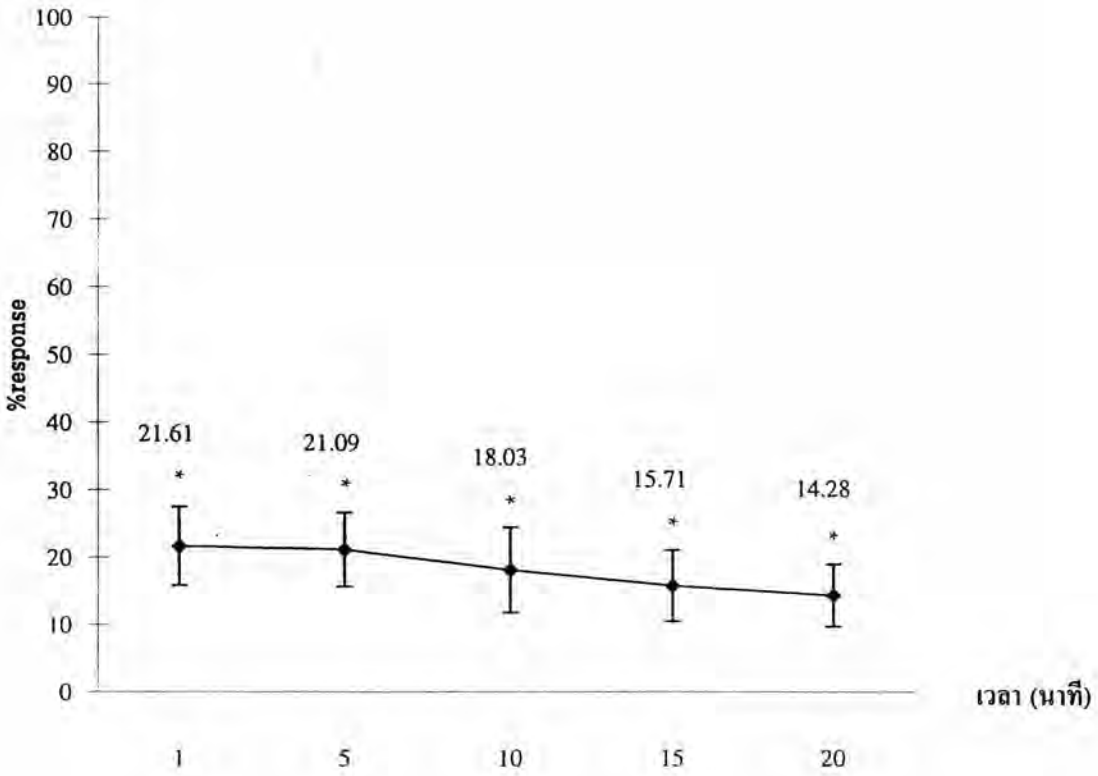
ภาพที่ 17 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-5}$ M (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 18 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM (n=5)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 19 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

2.2 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย $BaCl_2$ ในขนาด $1x10^{-3}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 20a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

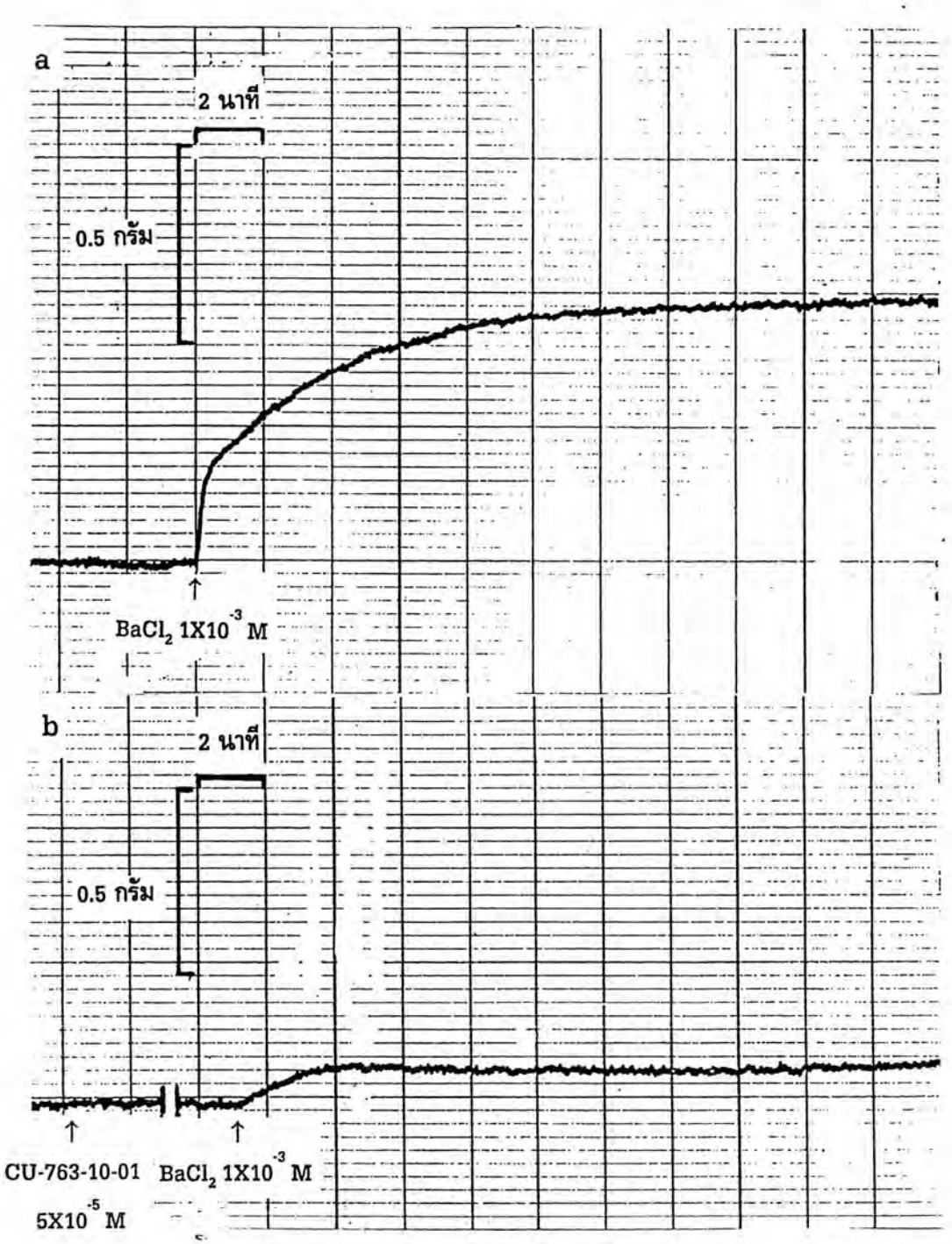
ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ mM วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ $BaCl_2$ โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ($p<0.05$) หลอดเลือดมีการตอบสนองโดยการหดตัวอย่างช้าๆ และคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 3-5 นาที ดังภาพที่ 20b ในขณะที่ในกลุ่มเปรียบเทียบหลอดเลือดจะหดตัวอย่างรวดเร็วใน 30 วินาทีแรก หลังจากนั้นจะมีการหดตัวอย่างช้าๆ และคงที่เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 20 นาที

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ได้ โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 21

2.3 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M

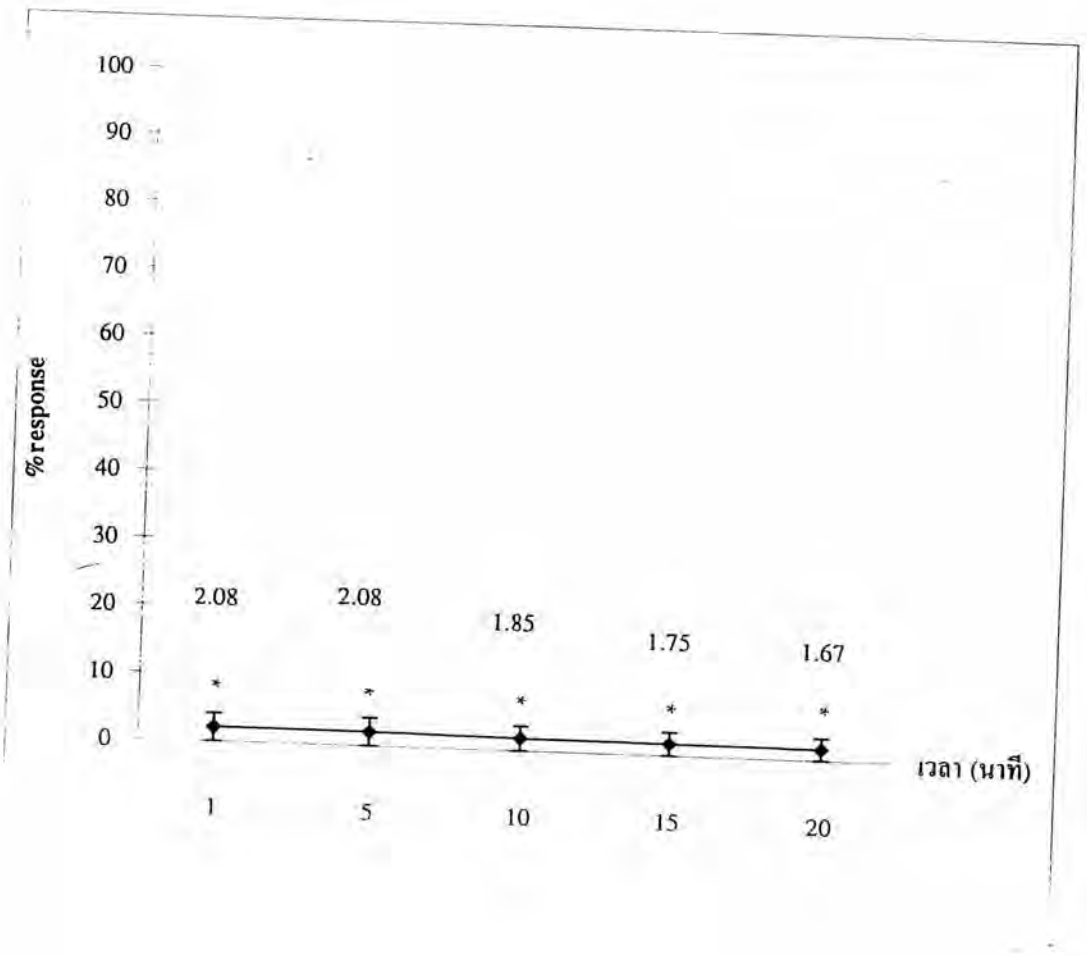
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 22a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-4}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ 5-HT โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่



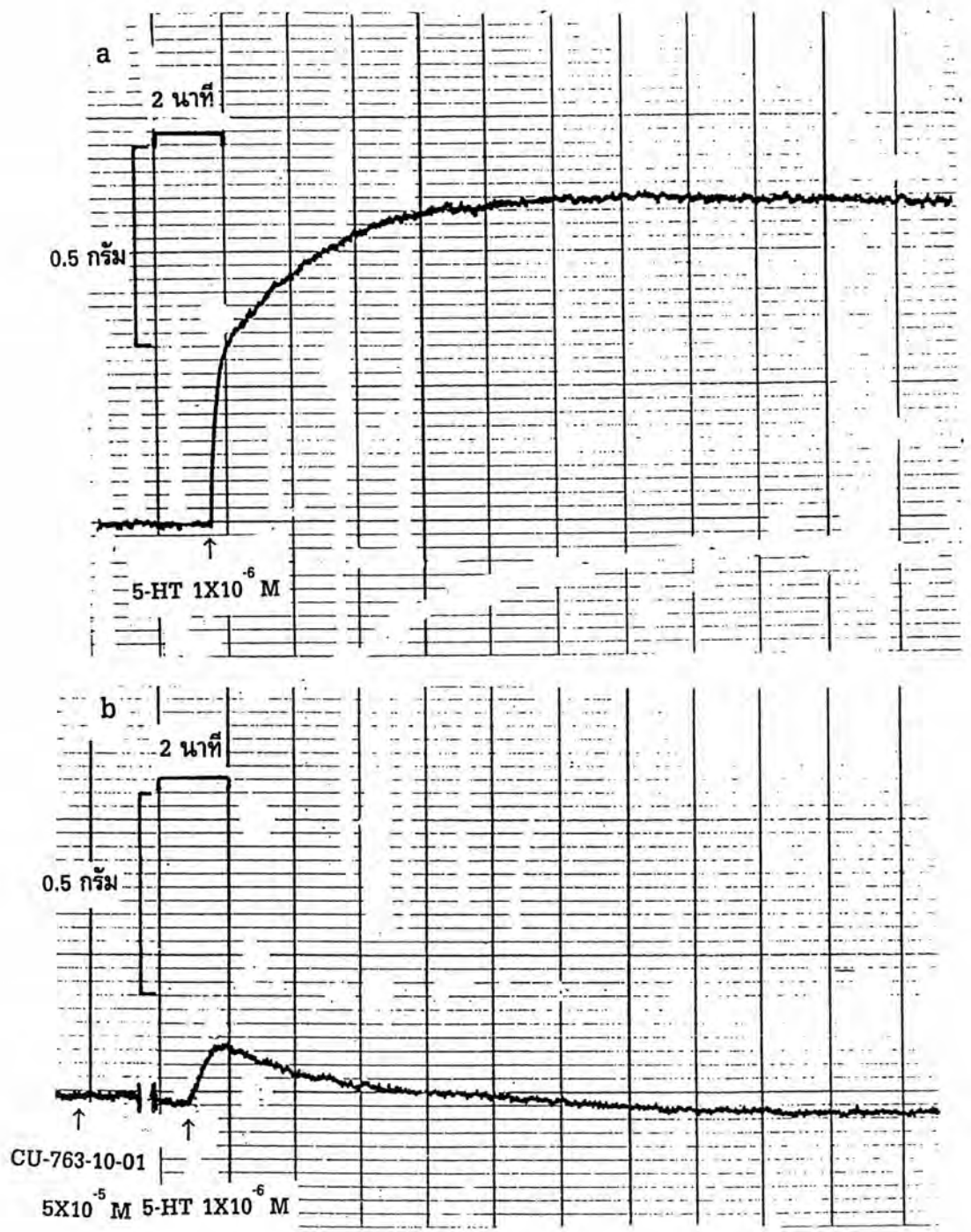
ภาพที่ 20 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด 5x10^{-5} M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด 1x10^{-3} M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 21 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 22 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M ($p<0.05$) โดยสามารถลด tone ได้จนเท่ากับ base line ดังภาพที่ 22b

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M ได้ โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 23

2.4 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 24a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

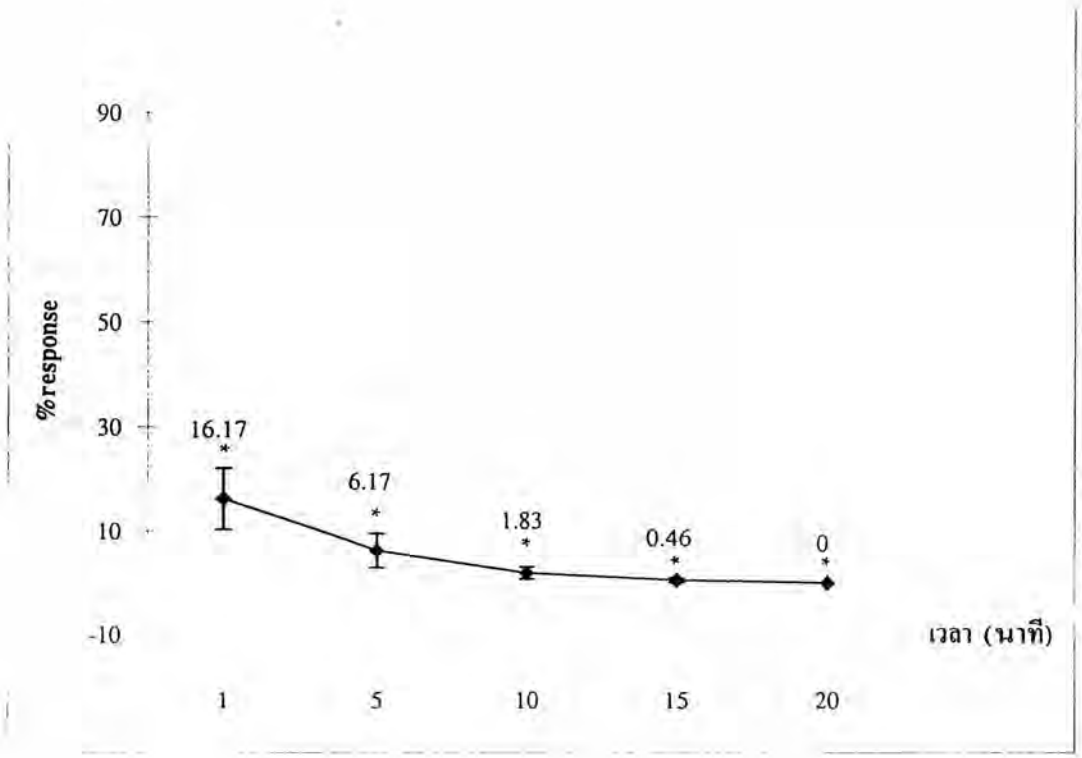
ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ NE ขนาด $1x10^{-6}$ M วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดที่เวลาเดียวกันเมื่อให้ NE โดยไม่ให้ CU-763-10-01 พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M ($p<0.05$) โดย CU-763-10-01 สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดในช่วง phasic contraction ได้เพียงเล็กน้อย (12.36±1.13% หรือมีการตอบสนอง 87.64±1.13% ของกลุ่มเปรียบเทียบ) ดังภาพที่ 24b

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย ได้ NE ขนาด $1x10^{-6}$ M โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังภาพที่ 25

3. ผลการทดลองต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายในสารละลาย Krebs Henseleit

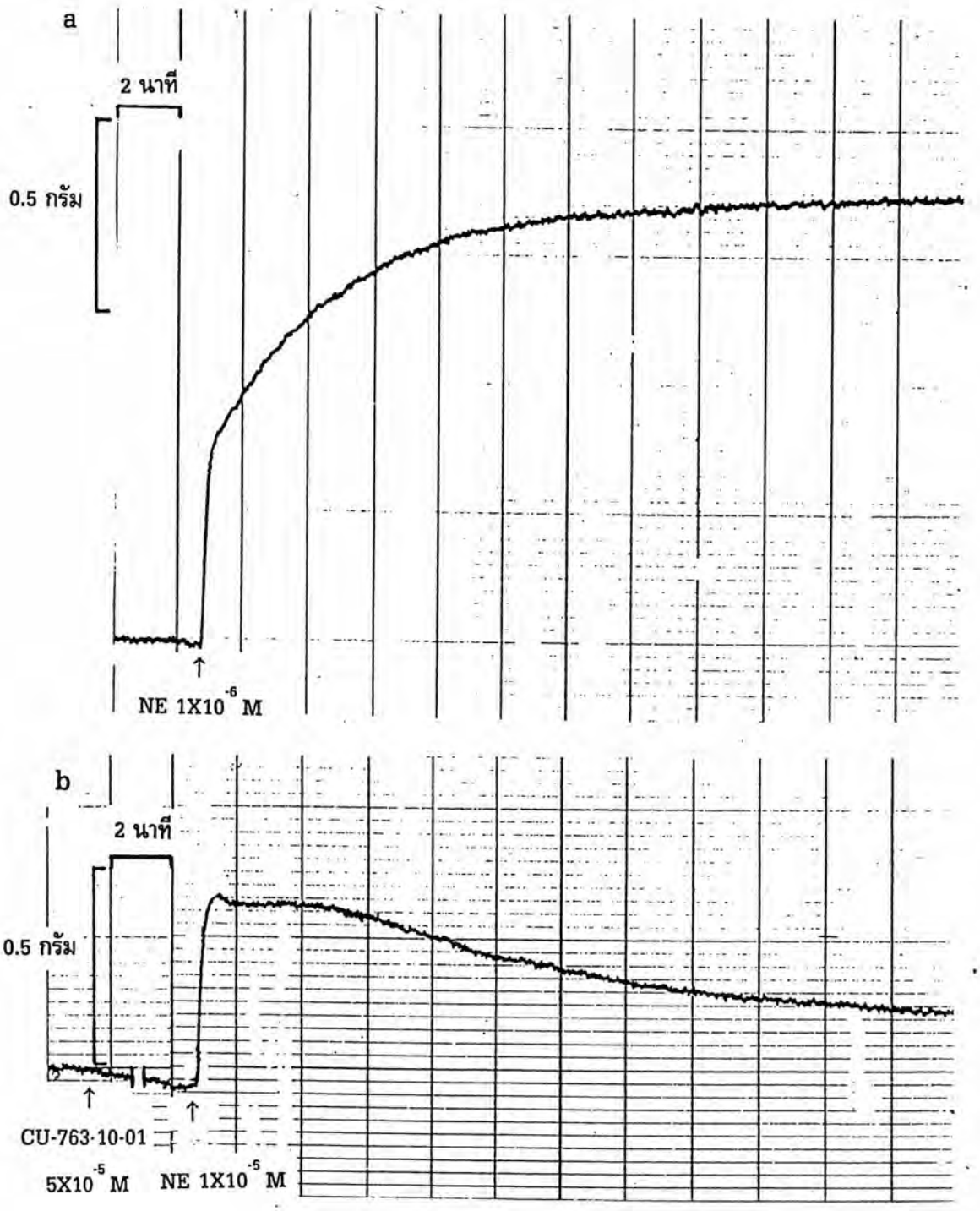
3.1 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย KCl ในขนาด 50 mM พบว่าหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่าง



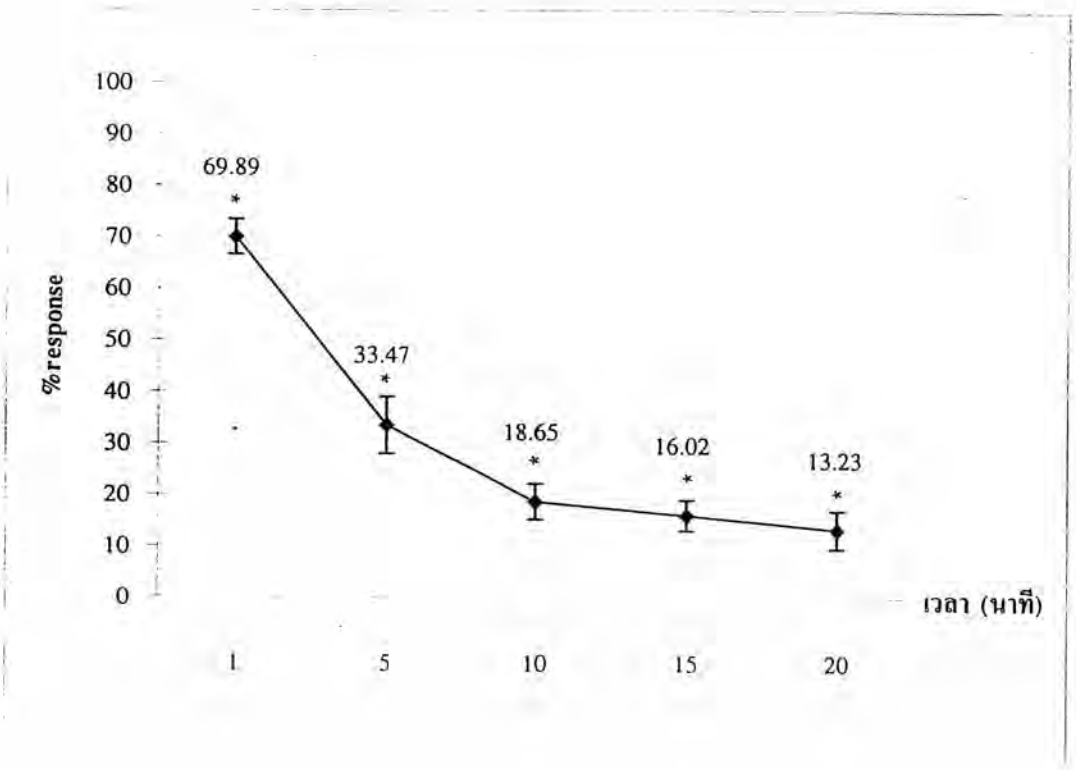
ภาพที่ 23 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 24 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M (n=6)

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 25 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

ชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 26a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

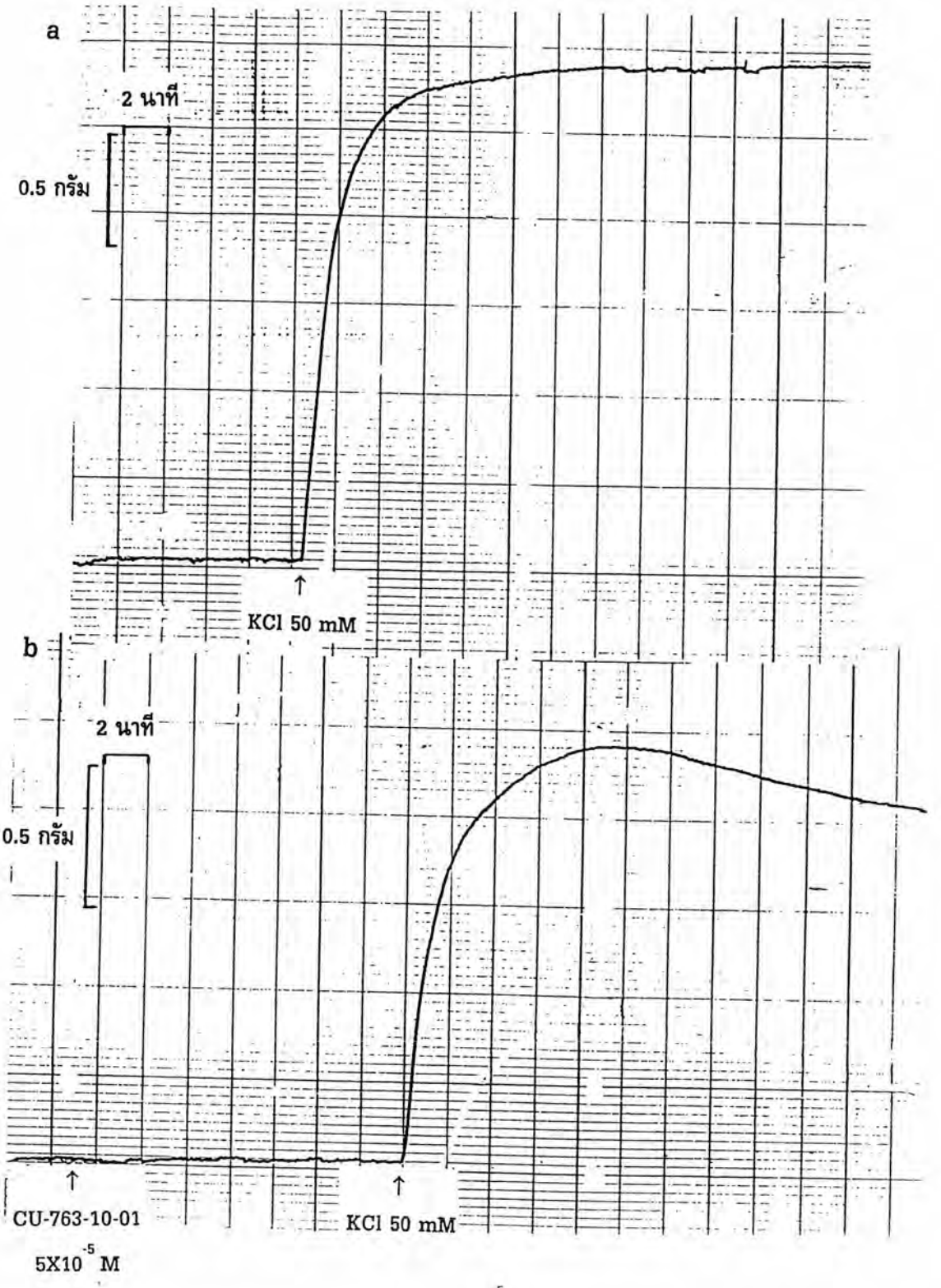
ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ KCl ขนาด 50 mM วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ KCl โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ ($p<0.05$) โดยในช่วง tonic contraction กล้ามเนื้อหลอดเลือดคลายตัวช้าๆ แสดงดังภาพที่ 26b ซึ่งต่างจากหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว จะมีการหดตัวคงที่ ดังภาพที่ 18b

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM ได้ โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 27

3.2 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M

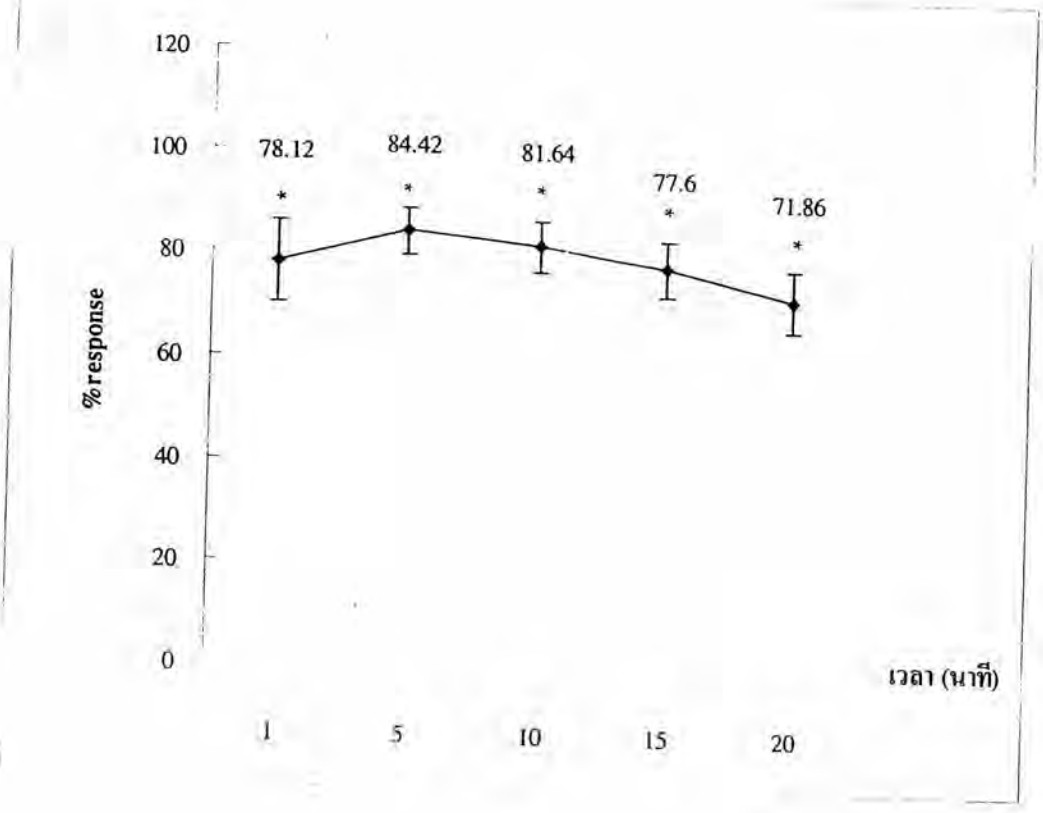
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย $BaCl_2$ ในขนาด $1x10^{-3}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 28a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ $BaCl_2$ โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ($p<0.05$) โดยในช่วง tonic contraction กล้ามเนื้อหลอดเลือดคลายตัวอย่างรวดเร็ว แสดงดังภาพที่ 28b ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบหลอดเลือดจะคลายตัวอย่างช้าๆ ซึ่งต่างจากหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว โดยที่หลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวจะมีการหดตัวคงที่ ดังภาพที่ 19b



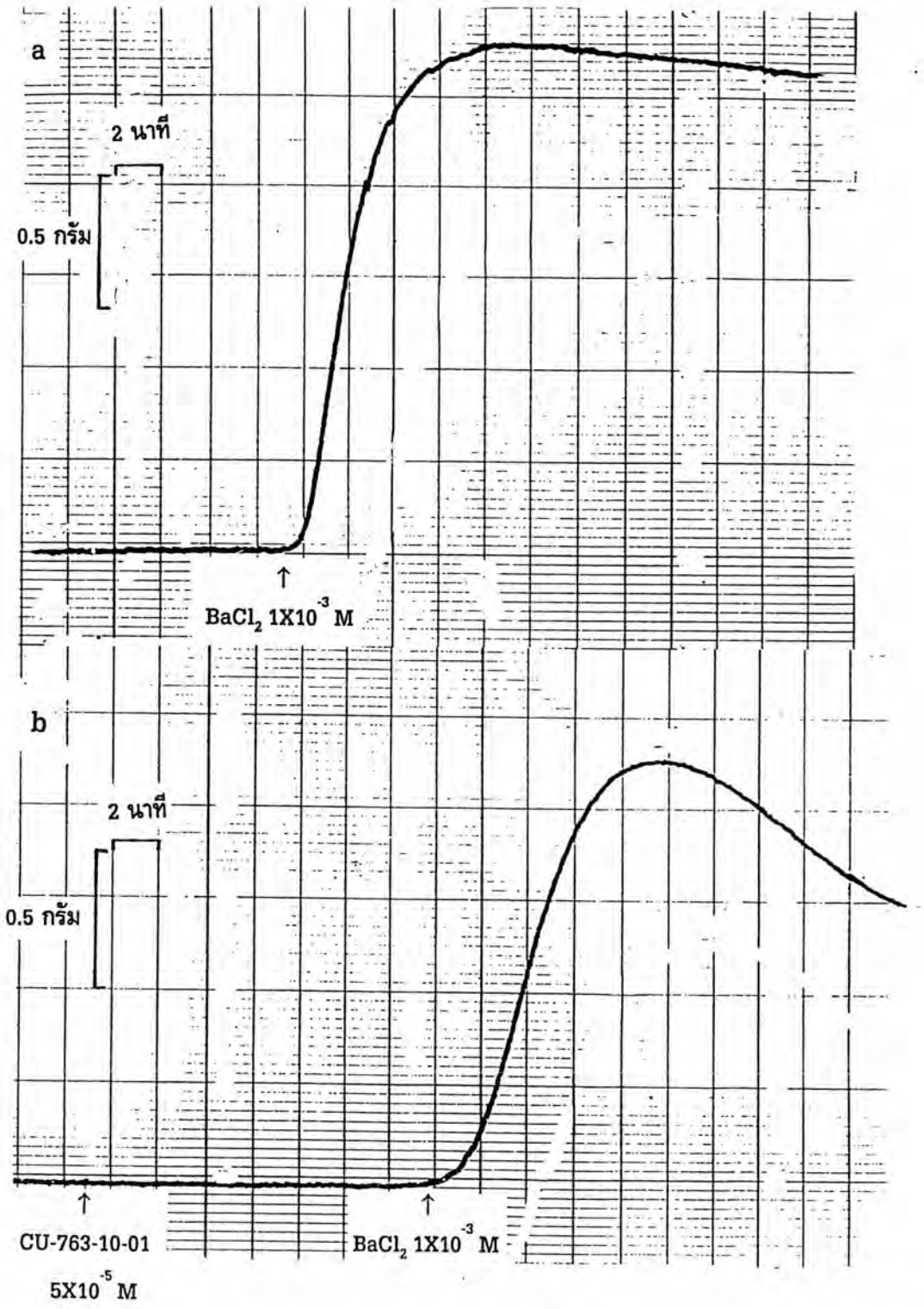
ภาพที่ 26 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 27 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 50 mM ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 28 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ได้ โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 29

3.3 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M

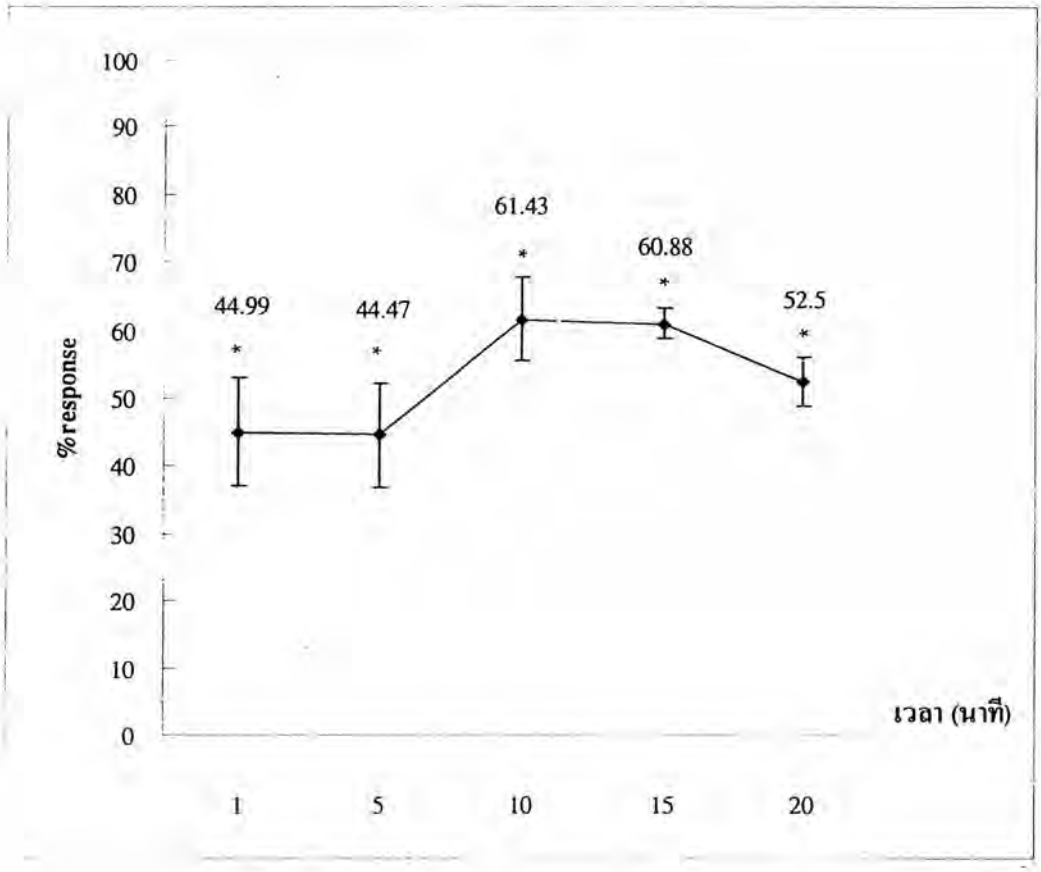
เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 30a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ 5-HT โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ทำให้เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M ได้ ใน 10 นาทีแรก ($p<0.05$) หลังจากนั้นหลอดเลือดจะมีการคลายตัวลดลงจนเท่ากับกลุ่มเปรียบเทียบ ดังภาพที่ 30b

ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M โดยมีการตอบสนองที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 31

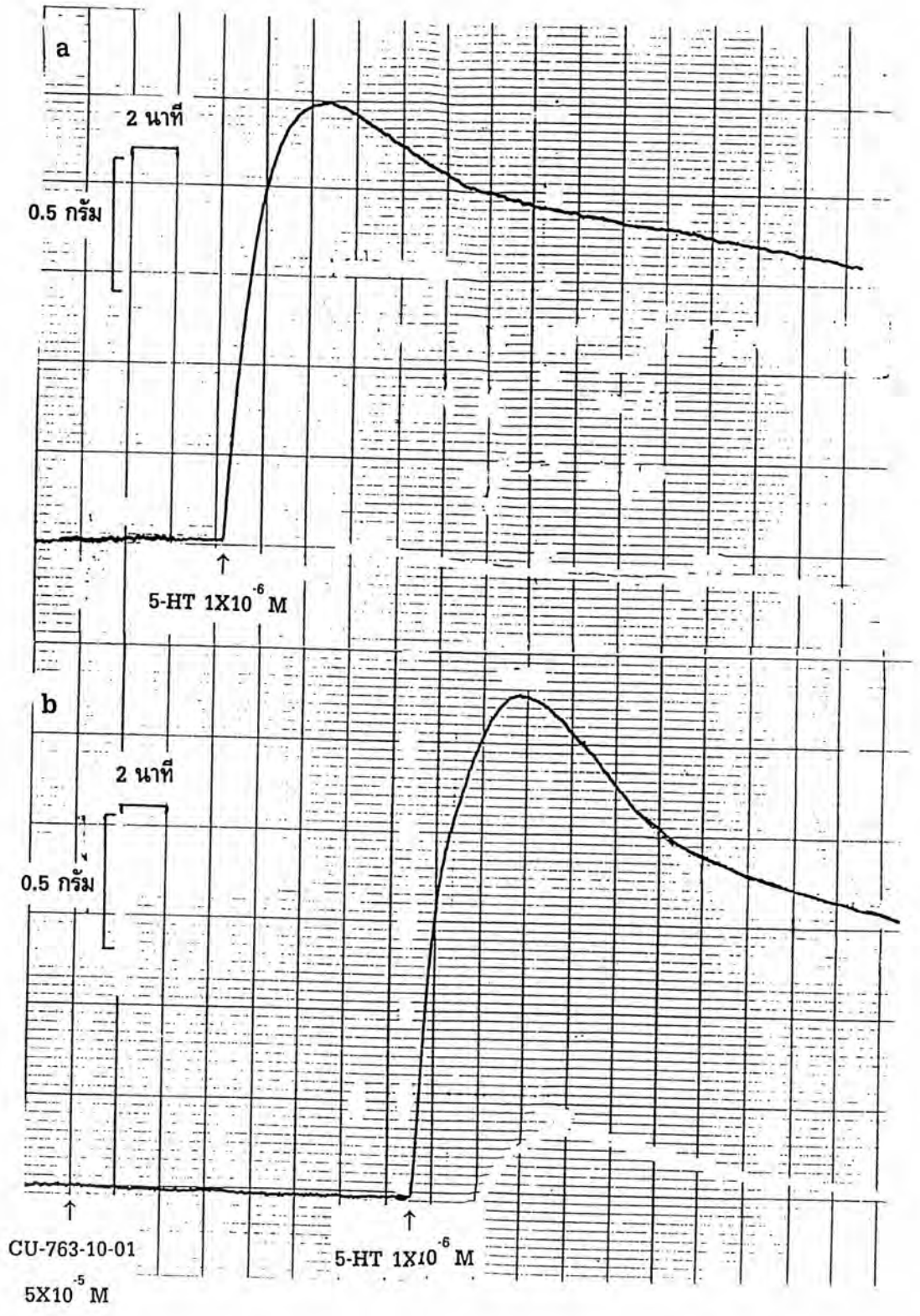
3.4 การหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 32a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่



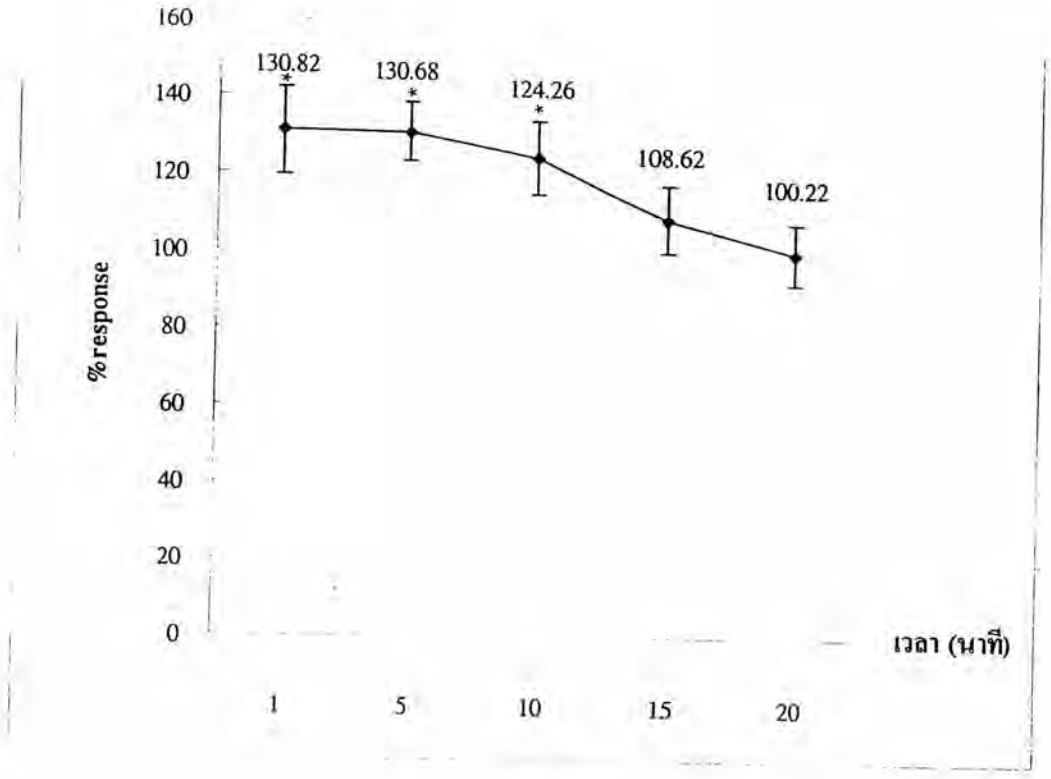
ภาพที่ 29 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ขนาด $1x10^{-3}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



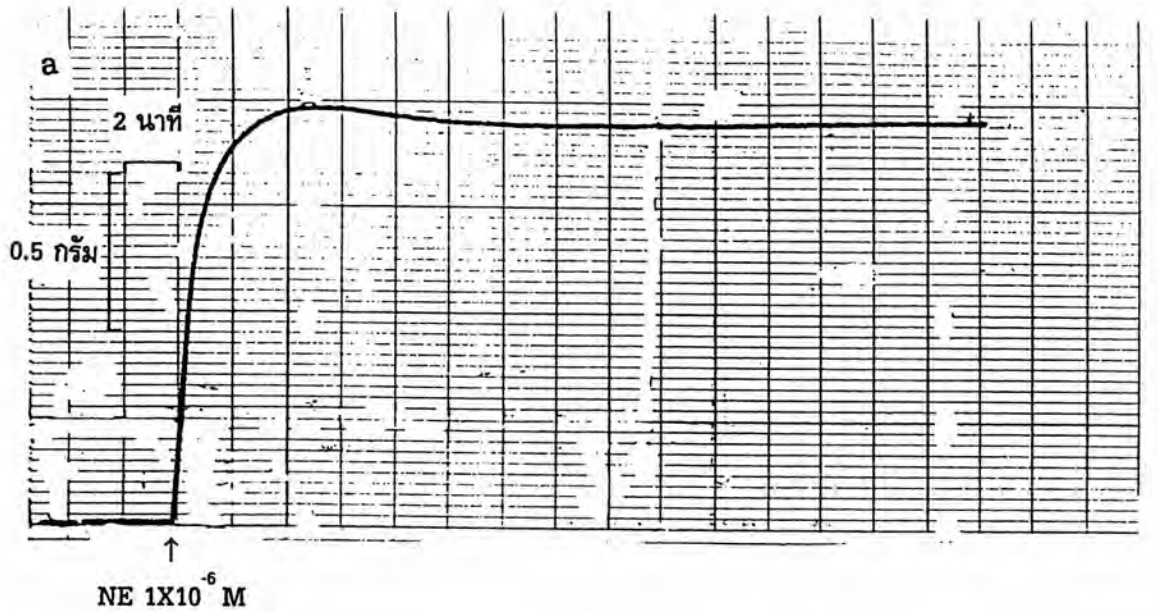
ภาพที่ 30 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M

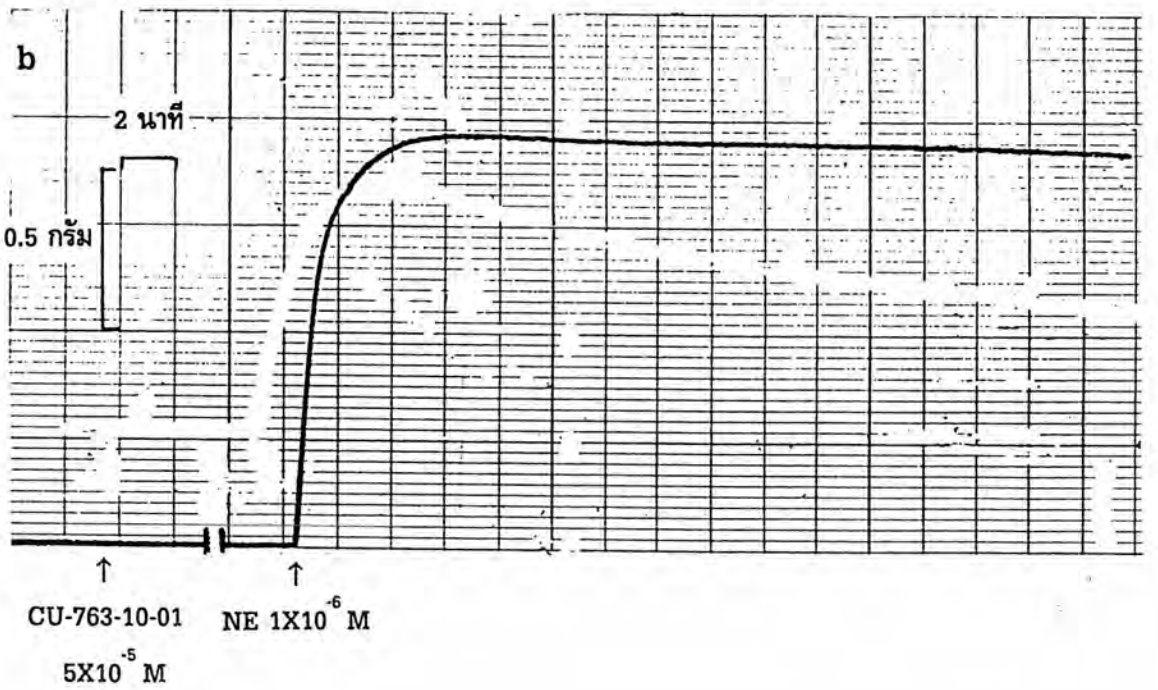
a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 31 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ขนาด $1x10^{-6}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)





ภาพที่ 32 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ NE ขนาด $1x10^{-6}$ M วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เวลา 1, 5, 10, 15 และ 20 นาที เปรียบเทียบกับการหดตัวสูงสุดเมื่อให้ NE โดยไม่ให้ CU-763-10-01 ที่เวลาเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ไม่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M โดย tracing ทั้งเมื่อให้และไม่ให้ CU-763-10-01 ไม่แตกต่างกัน ดังภาพที่ 32b ซึ่งให้ผลแตกต่างจากผลของ CU-763-10-01 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว ซึ่งสามารถลดการหดตัวได้ ดังได้กล่าวแล้วในข้อ 2.4

ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ที่เวลาต่างๆ แสดงดังกราฟภาพที่ 33

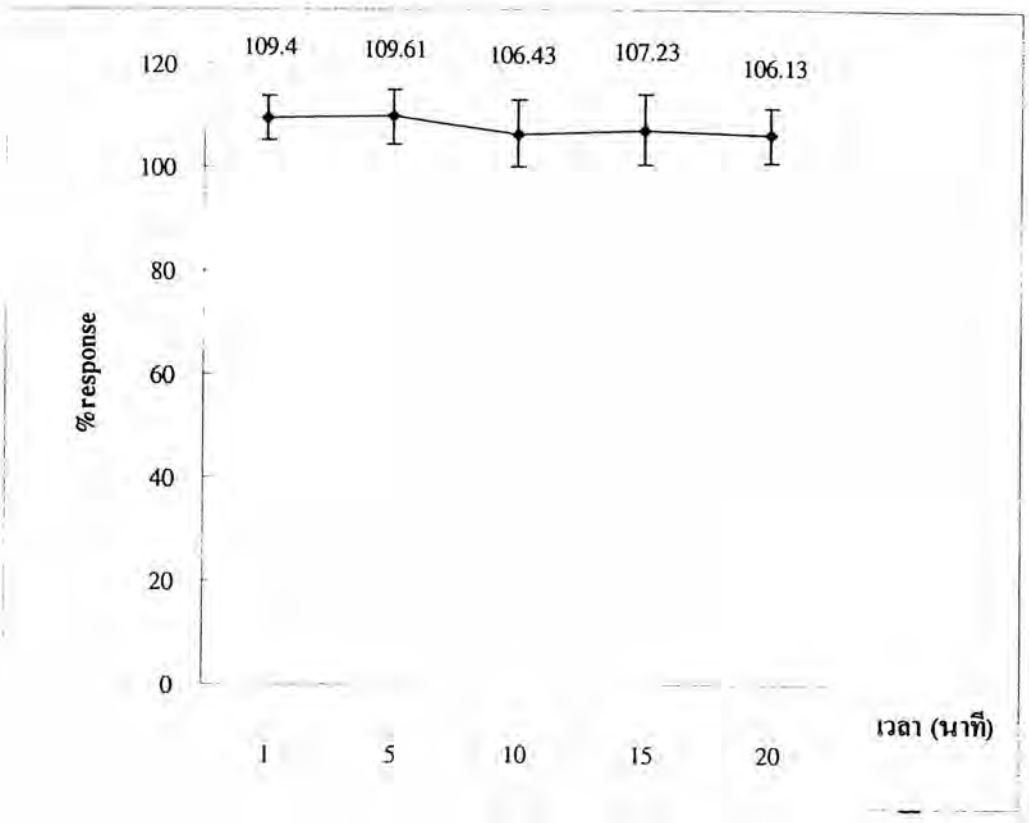
4. ผลการทดลองต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่แยกจากหนูตะเภา ในสารละลาย Krebs Henseleit

เมื่อเตรียมกล้ามเนื้อและ equilibrate ในสารละลาย Krebs Henseleit จนมีความตึงคงที่ กระตุ้นหลอดลมด้วย histamine ในขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่าหลอดลมหดตัวได้อย่างชัดเจน เกิดการตอบสนองโดยการหดตัวซึ่งมีทั้ง phasic contraction และตามด้วย tonic contraction ดังภาพที่ 34a วัดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) คิดเทียบเป็น 100% response เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit 3 ครั้ง equilibrate เนื้อเยื่อต่อประมาณ 60 นาที และระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที จนกระทั่งความตึงของกล้ามเนื้อเท่ากับความตึงเมื่อเริ่มการทดลองและคงที่

ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ histamine ขนาด $1x10^{-6}$ M พบว่า CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลด maximum contraction ได้เมื่อกระตุ้นด้วย histamine ขนาด $1x10^{-6}$ M ($p<0.05$) โดยที่เมื่อให้ CU-763-10-01 จะมีการคลายตัวของหลอดลม และเมื่อกระตุ้นด้วย histamine หลอดลมมีการหดตัวได้เพียงเล็กน้อย โดยที่ความตึงตัวของกล้ามเนื้อยังไม่เท่ากับความตึงตัวเริ่มต้นก่อนให้สารทดลอง ดังภาพที่ 34 b โดยมีการตอบสนอง 2.78±2.78% ของกลุ่มเปรียบเทียบดังกราฟภาพที่ 35

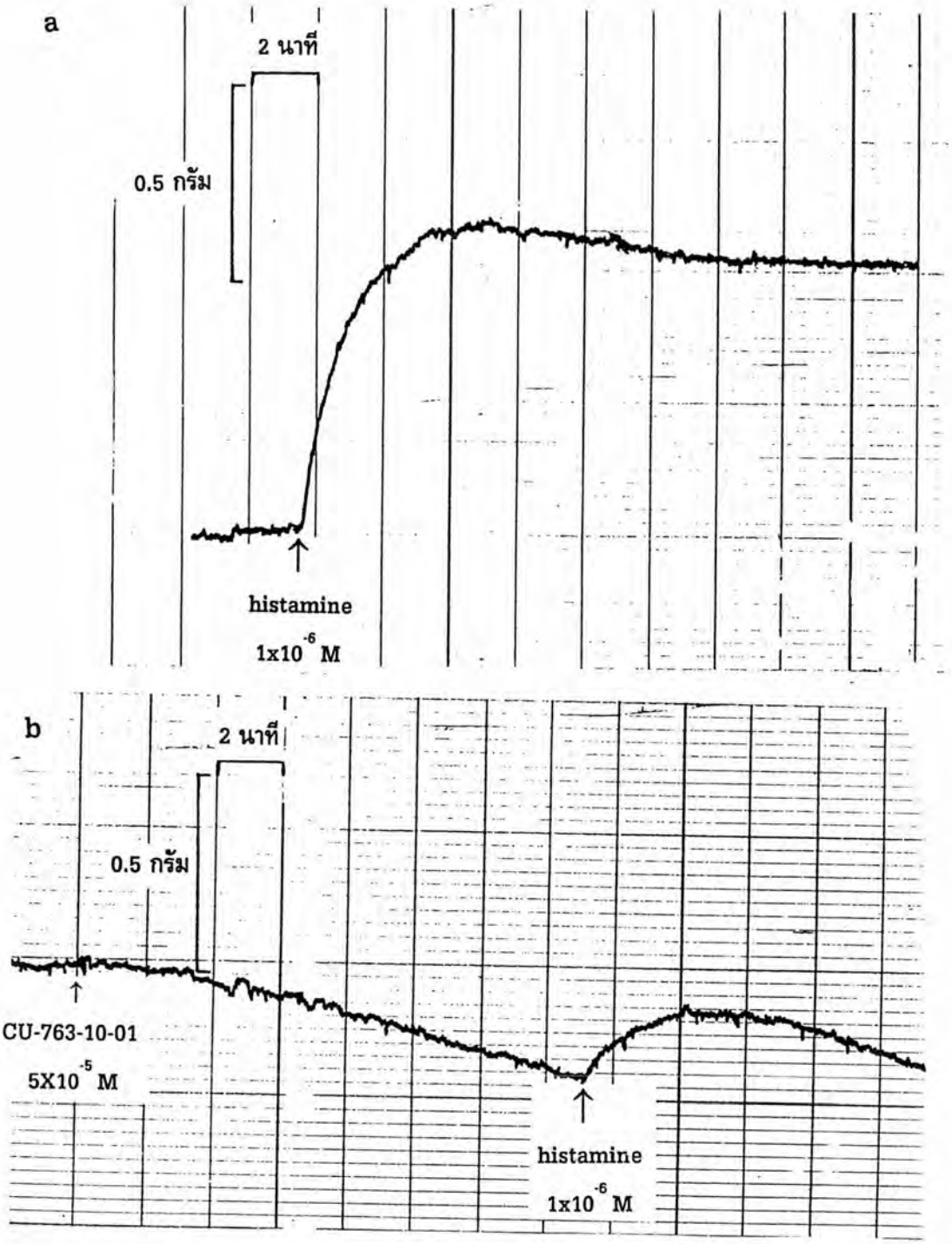
5. ผลของ CU-763-10-01 ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย NE เมื่อมี endothelium

เมื่อให้ NE แบบสะสมขนาด ($1x10^{-10}$ M - $1x10^{-7}$ M) ในสารละลาย Krebs Henseleit กล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่จะหดตัวได้เพิ่มขึ้นตามขนาดของ NE ที่เพิ่มขึ้น ดังภาพที่ 36a ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ก่อนเป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ cumulative dose ของ NE



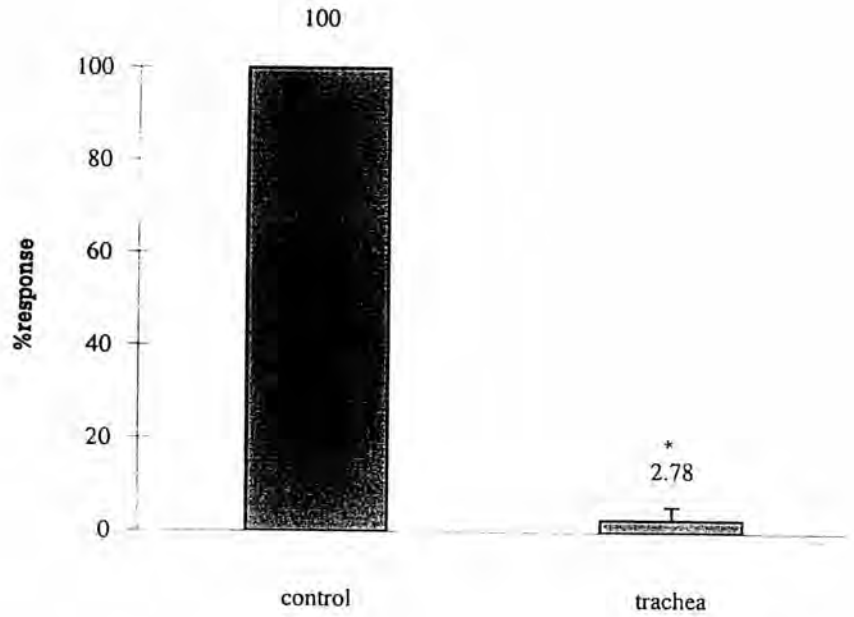
ภาพที่ 33 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M ที่เวลาต่างๆ (n=6)
แสดงค่าเป็น $\overline{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



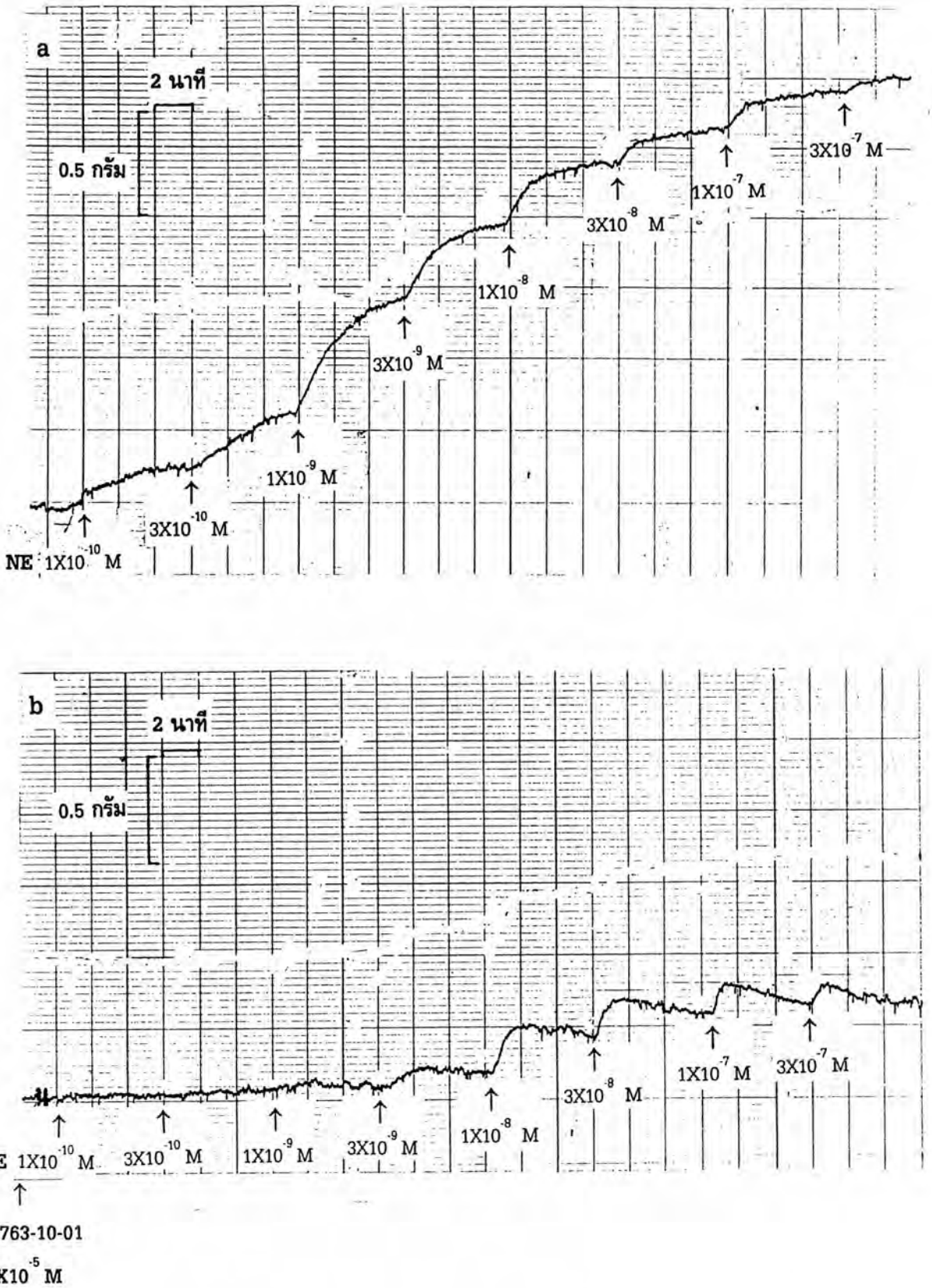
ภาพที่ 34 แสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมหนูตะเภา เมื่อกระตุ้นด้วย histamine ขนาด $1x10^{-6}$ M

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 35 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดลมหนูตะเภา เมื่อกระตุ้นด้วย histamine ขนาด $1x10^{-6}$ M (n=6)
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 36 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อมี endothelium ด้วย NE

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

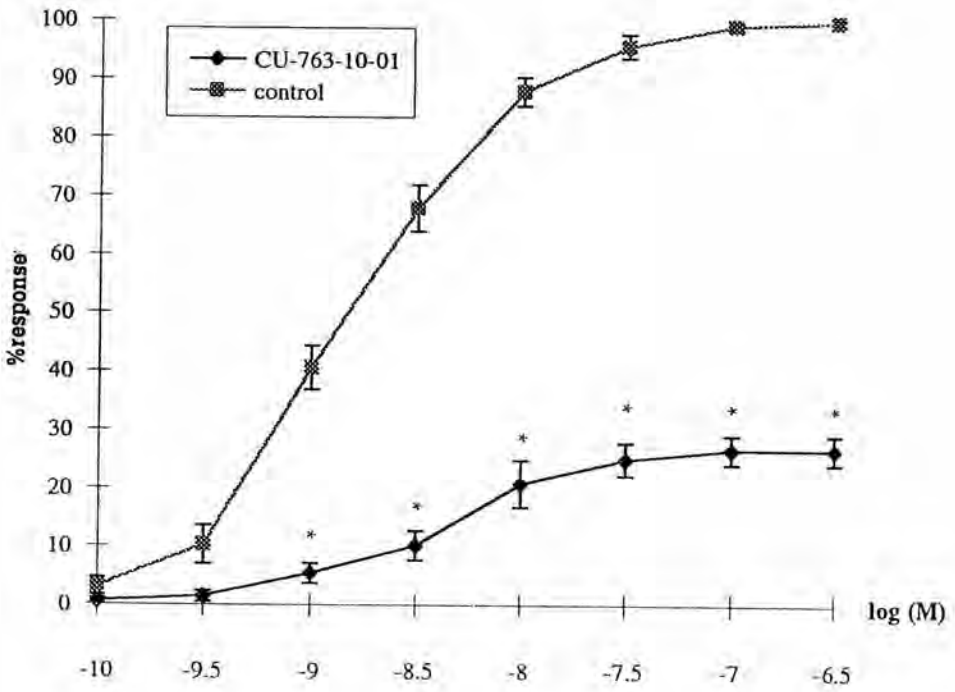
ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 36b พบว่า CU-763-10-01 สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่ ที่กระตุ้นด้วย NE ในสารละลาย Krebs Henseleit ได้ ซึ่งการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน (non-competitive antagonist) แสดงดังกราฟภาพที่ 37 CU-763-10-01 ขนาด $1x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ได้ 26.63±2.47 % ของกลุ่มเปรียบเทียบ โดยมีค่า pD_2' เท่ากับ 4.75±0.05

6. ผลของ CU-763-10-01 ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย NE เมื่อไม่มี endothelium

เมื่อให้ NE แบบสะสมขนาด ($1x10^{-10}$ M - $1x10^{-7}$ M) ในสารละลาย Krebs Henseleit กล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่จะหดตัวได้เพิ่มขึ้นตามขนาดของ NE ที่เพิ่มขึ้น ดังภาพที่ 38a ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ก่อนเป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ cumulative dose ของ NE ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 38b พบว่า CU-763-10-01 สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่ ที่กระตุ้นด้วย NE ในสารละลาย Krebs Henseleit ได้ การยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน(non-competitive antagonist) แสดงดังกราฟภาพที่ 39 ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่เมื่อมี endothelium CU-763-10-01 ขนาด $1x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ได้ 35.63±3.00 % ของกลุ่มเปรียบเทียบ โดยมีค่า pD_2' เท่ากับ 4.35±0.18

7. ผลของ CU-763-10-01 ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing

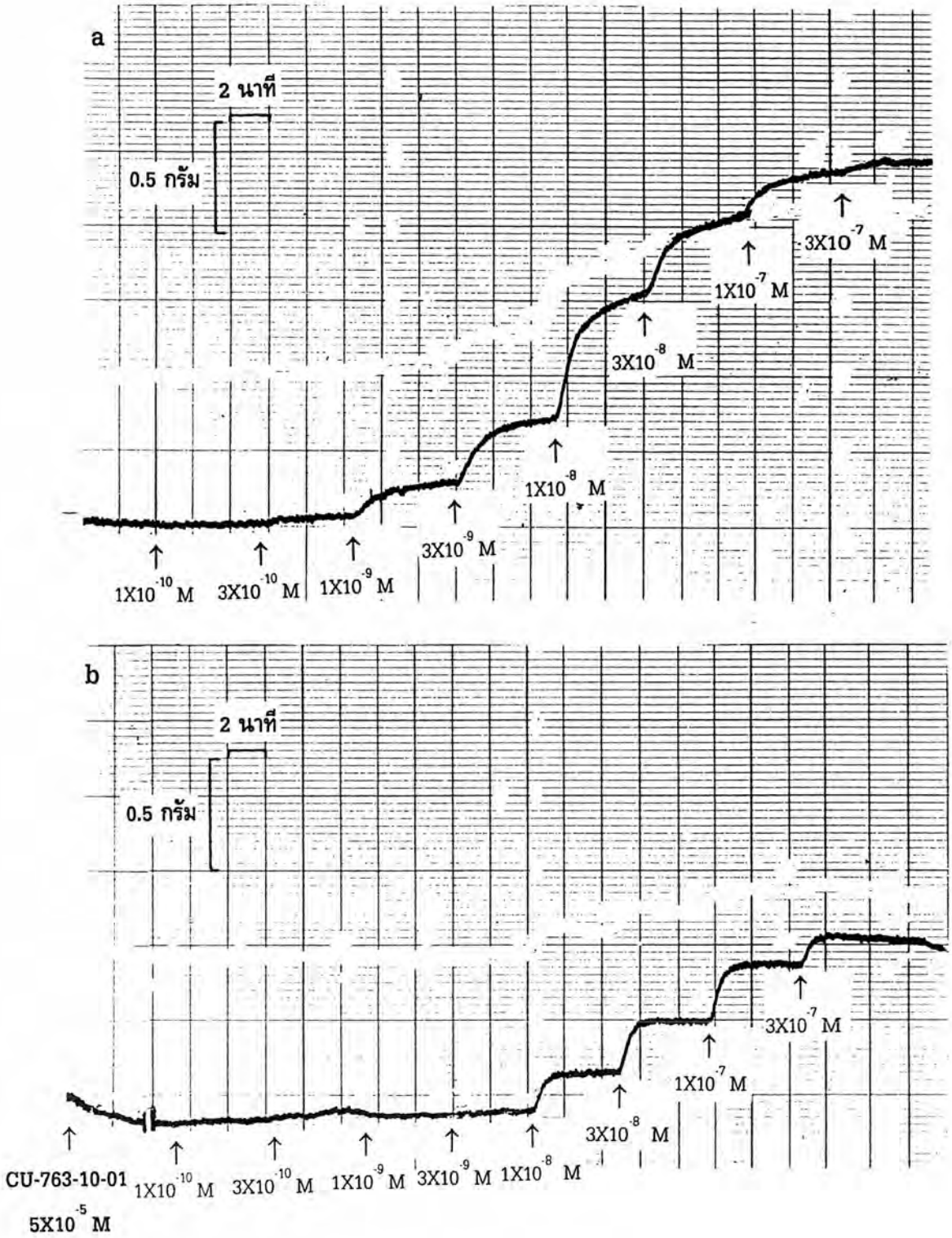
เมื่อให้ $CaCl_2$ แบบสะสมขนาด ($3x10^{-5}$ M - $1x10^{-2}$ M) ในสารละลาย potassium depolarizing กล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่จะหดตัวได้เพิ่มขึ้นตามขนาดของ $CaCl_2$ ที่เพิ่มขึ้น แสดงดังภาพที่ 40a, 41a และ 42a ศึกษาผลของ CU-763-10-01 โดยการให้ CU-763-10-01 ในขนาดต่างๆ ($5x10^{-5}$ M, $1x10^{-5}$ M และ $5x10^{-6}$ M) ก่อนเป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ cumulative dose ของ $CaCl_2$ ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 40b, 41b และ 42b พบว่า CU-763-10-01 สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่ ที่กระตุ้นด้วย $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing ได้ โดยความแรงในการยับยั้งจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของ CU-763-10-01 ที่เพิ่มขึ้น (dose-dependent) ซึ่งการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน (non-competitive antagonist) แสดงดังกราฟภาพที่ 43 CU-763-10-01 ขนาด $1x10^{-5}$ M และ $5x10^{-6}$ M



ภาพที่ 37 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อมี endothelium ด้วย NE (n=6)

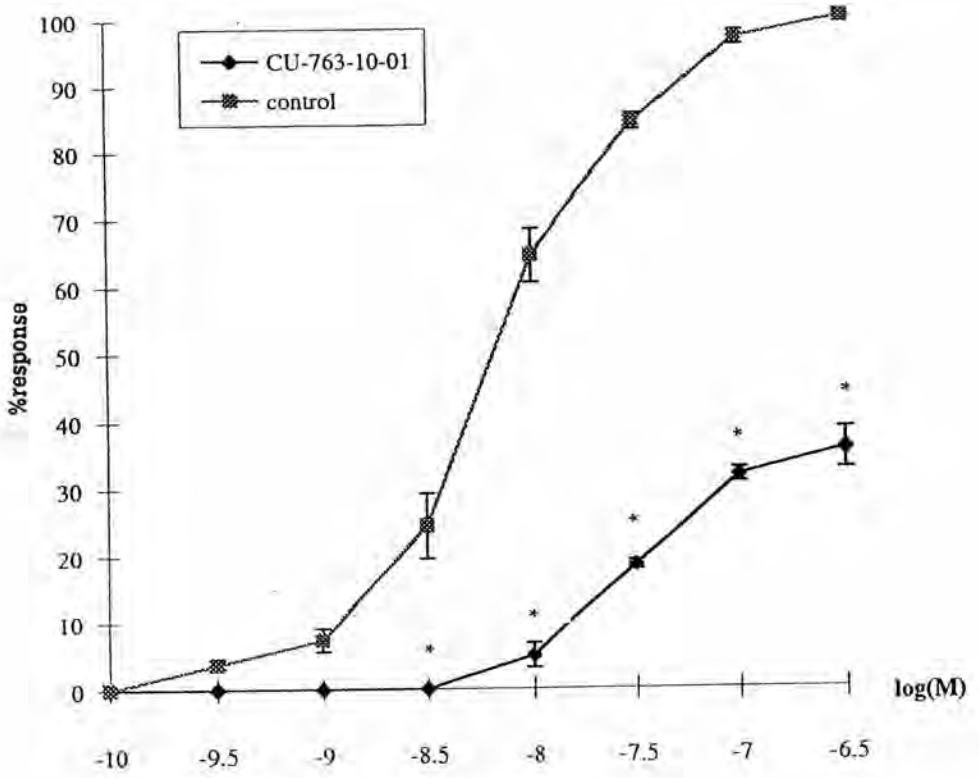
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 38 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อไม่มี endothelium ด้วย NE

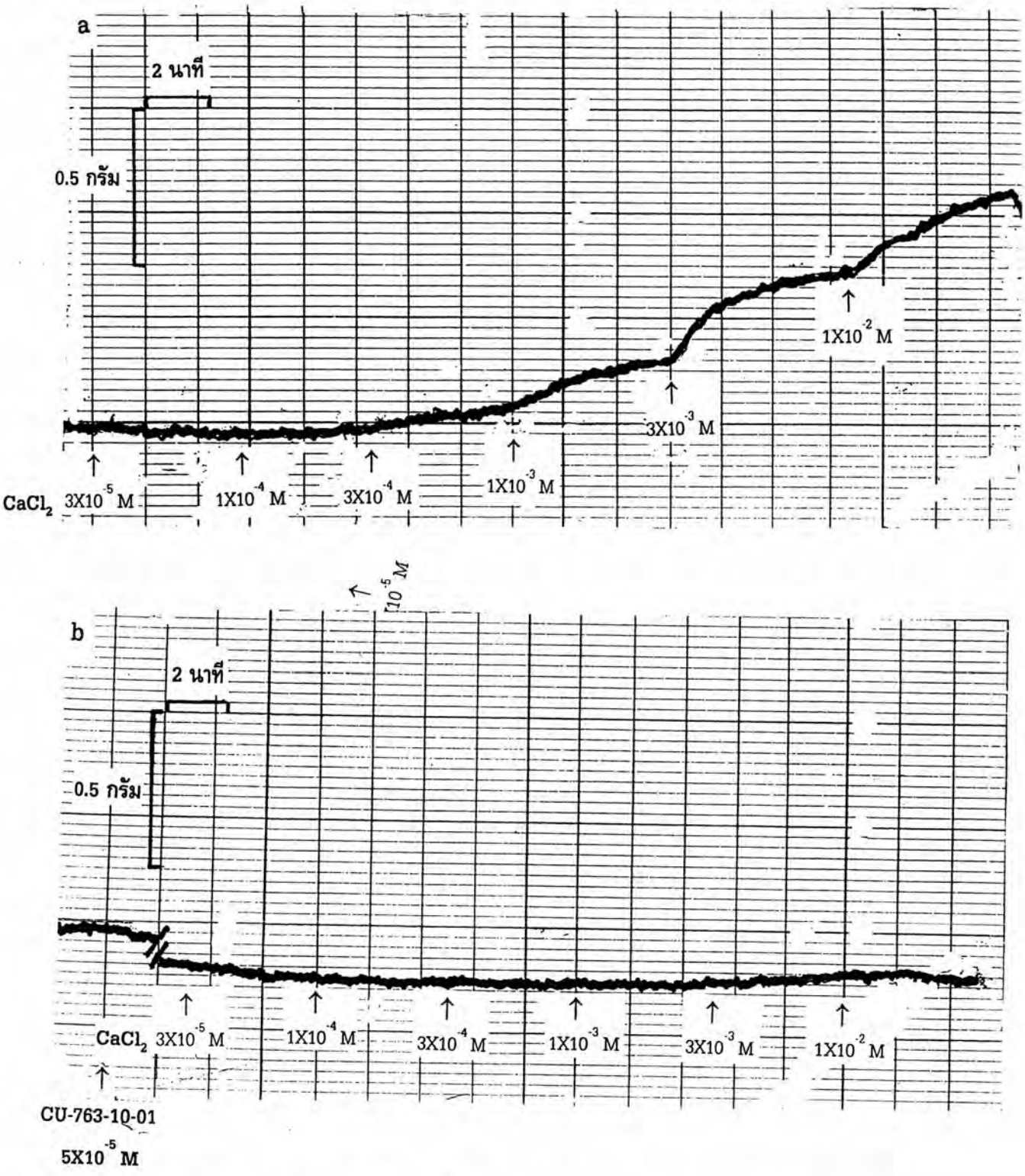
a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 39 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อไม่มี endothelium ด้วย NE (n=6)

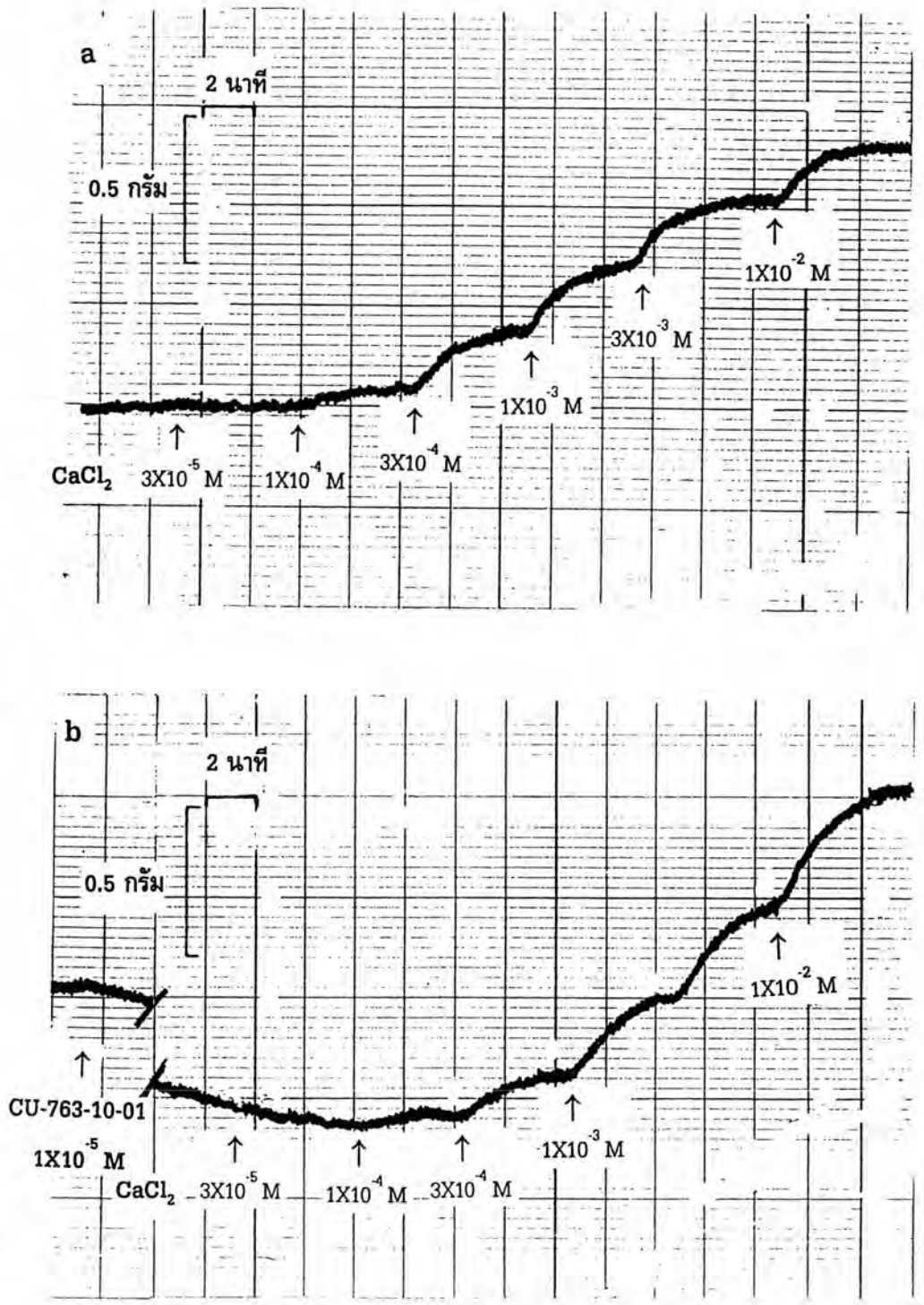
แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



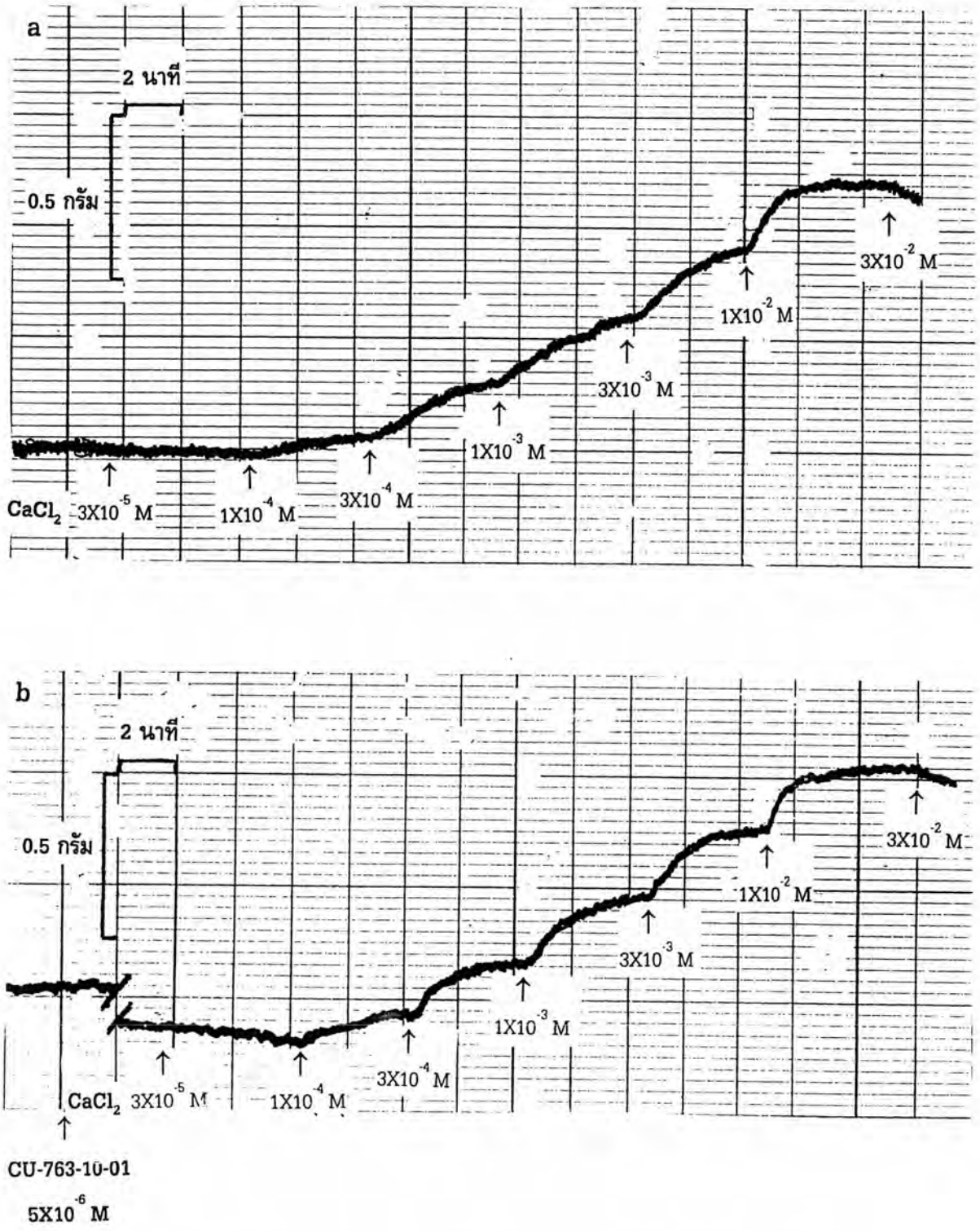
ภาพที่ 40 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



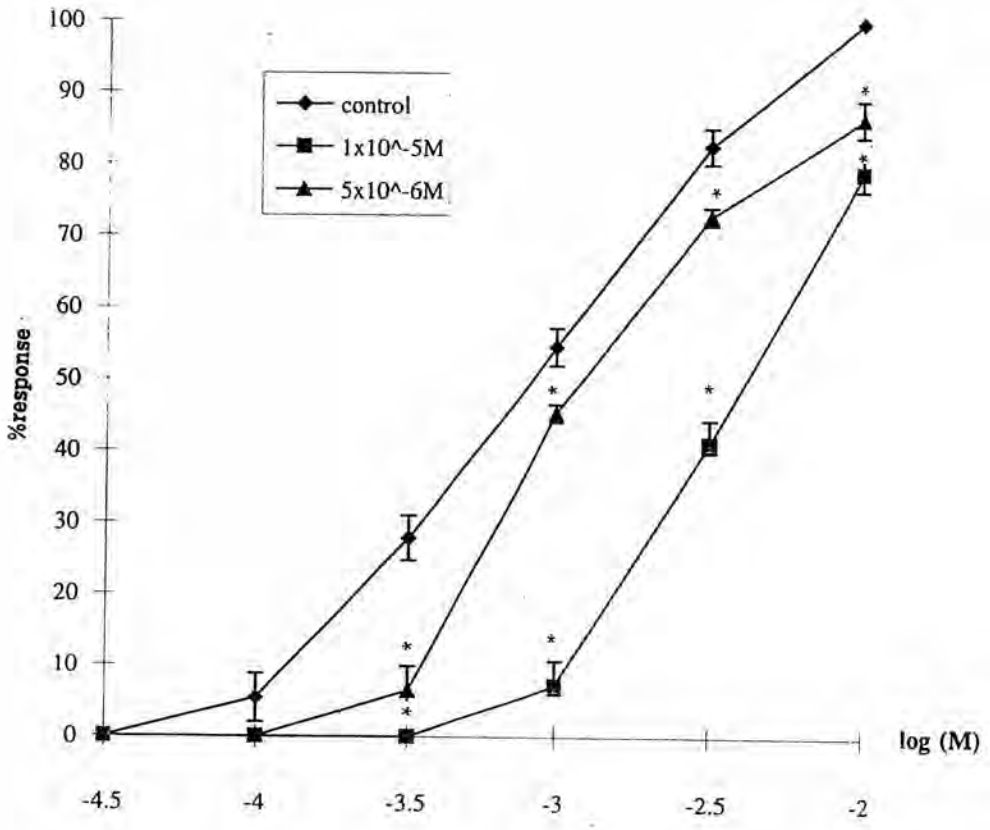
ภาพที่ 41 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $1x10^{-5}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 42 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-6}$ M ต่อ CDR curve เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 43 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $1x10^{-5}$ M และขนาด $5x10^{-6}$ M ต่อ CDR curve ของ $CaCl_2$ ในสารละลาย potassium depolarizing ของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว (n=6) แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

ตารางที่ 3 แสดงค่า pD_2' เมื่อยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวด้วย CU-763-10-01 ในขนาดต่างๆ กัน

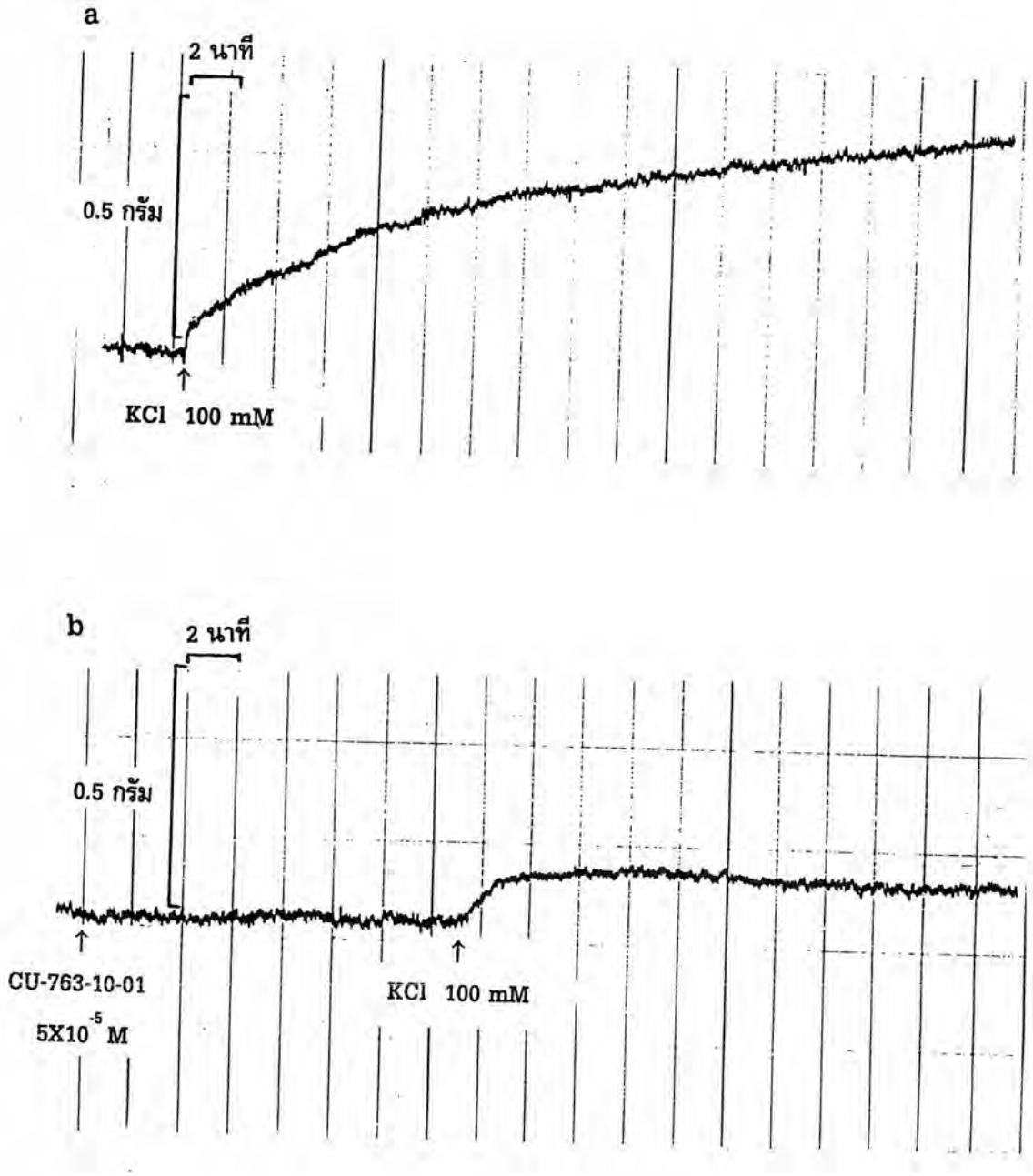
ความเข้มข้นของ CU-763-10-01	pD_2'
$5x10^{-6}$ M	4.46±0.11
$1x10^{-5}$ M	4.37±0.13

8. ผลของ CU-763-10-01 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs Henseleit

เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่ incubate อยู่ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs Henseleit ด้วย KCl ขนาด 100 mM จะพบว่าหลอดเลือดจะถูกกระตุ้นให้มีการหดตัวอย่างช้าๆ ตลอดเวลา ดังภาพที่ 43a วัดการหดตัวที่นาทีที่ 20 คิดเป็น 100 % เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ และศึกษาผลของ CU-763-10-01 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว โดยให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ KCl ในขนาดเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ 25.85±2.01 % ของกลุ่มเปรียบเทียบ ($p<0.05$) แสดงดังกราฟภาพที่ 45 และเมื่อให้ CU-763-10-01 การหดตัวของหลอดเลือดใน tonic contraction จะหดตัวอย่างคงที่ ดังภาพที่ 44b ซึ่งต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบที่ tone จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

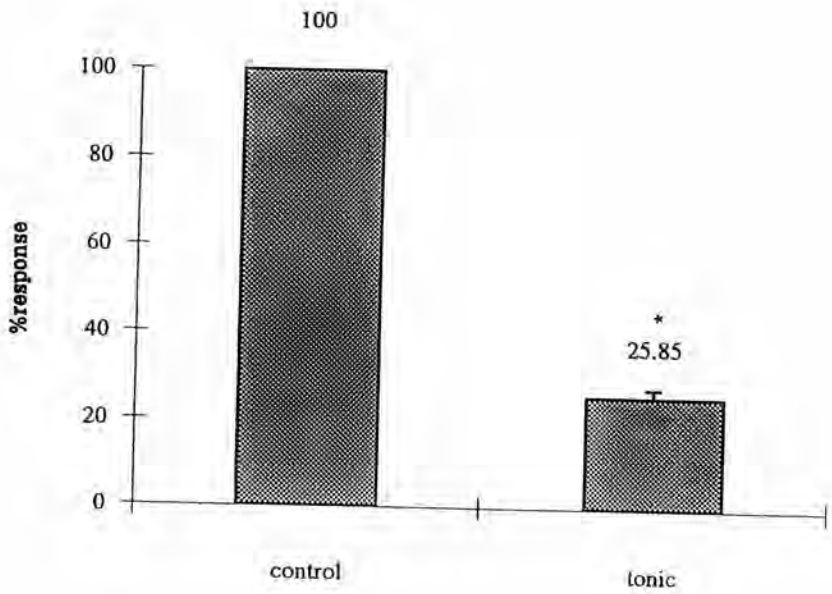
9. ผลของ CU-763-10-01 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs Henseleit

เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่ incubate อยู่ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs Henseleit ด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M จะพบว่าหลอดเลือดจะมีการหดตัวอย่างรวดเร็ว เป็น phasic contraction จากนั้นคลายตัวทำให้เกิดเป็น peak แล้วหดตัวอย่างคงที่ (tonic contraction) ดังภาพที่ 46a วัดการหดตัวทั้ง phasic และ tonic วัดที่นาทีที่ 20 คิดเทียบเป็น 100 % เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ และศึกษาผลของ CU-763-10-01 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว โดยให้ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M เป็นเวลา 15 นาที แล้วจึงให้ NE ในขนาดเดียวกัน พบว่า CU-763-10-01 สามารถลดการหดตัว



ภาพที่ 44 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 100 mM ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs-Henseleit

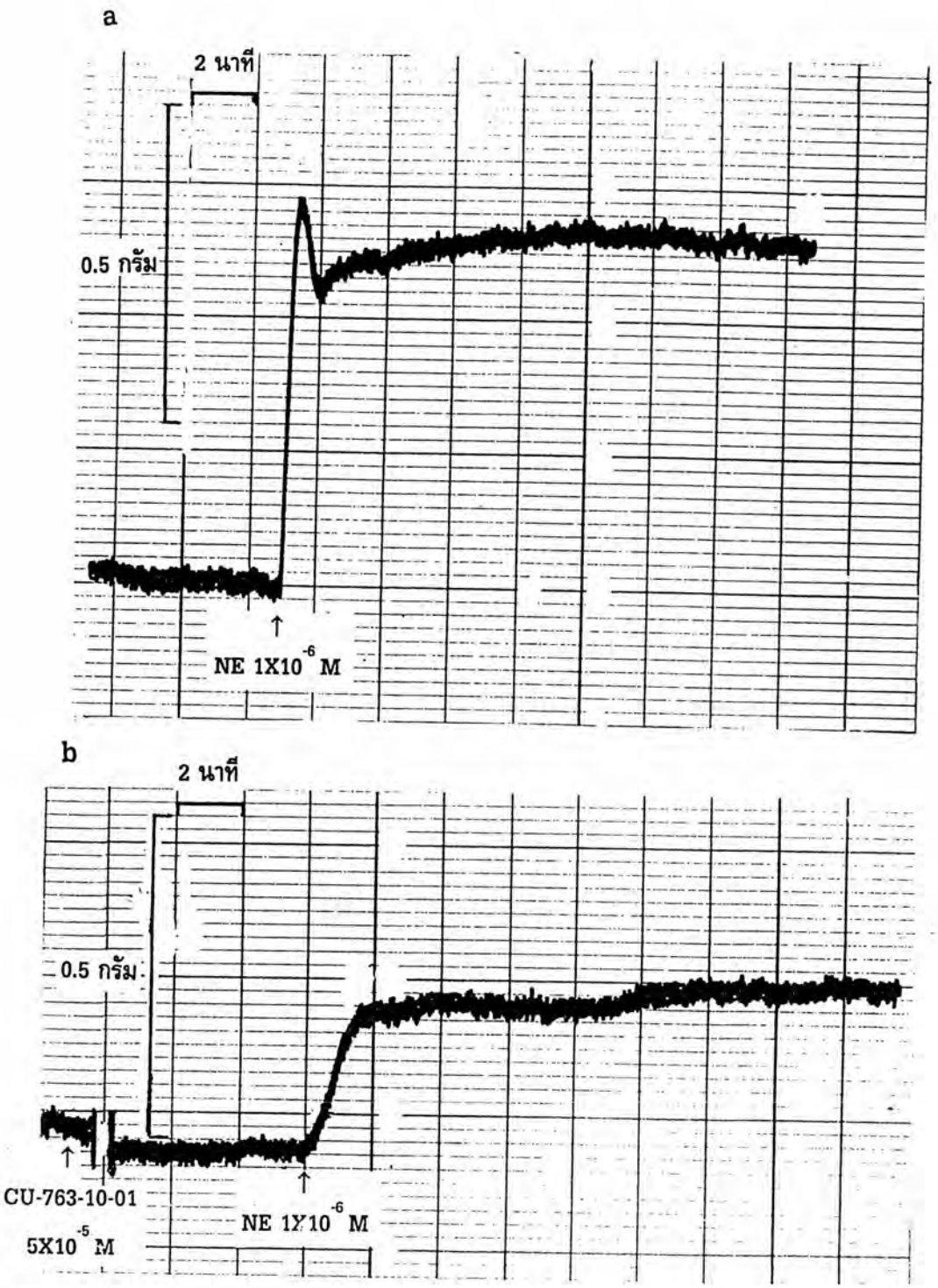
a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01



ภาพที่ 45 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ขนาด 100 mM ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs-Henseleit (n=6)

แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 46 ผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs-Henseleit

a ก่อนให้ CU-763-10-01 b เมื่อให้ CU-763-10-01

ของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว ทั้ง phasic และ tonic contraction ได้ และไม่เห็น peak เช่นเดียวกับกลุ่มเปรียบเทียบ

CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดโดยมีการตอบสนอง 33.52±2.97 % และ 35.13±6.83 % ของกลุ่มเปรียบเทียบ ตามลำดับ ($p<0.05$) แสดงดังกราฟภาพที่ 47

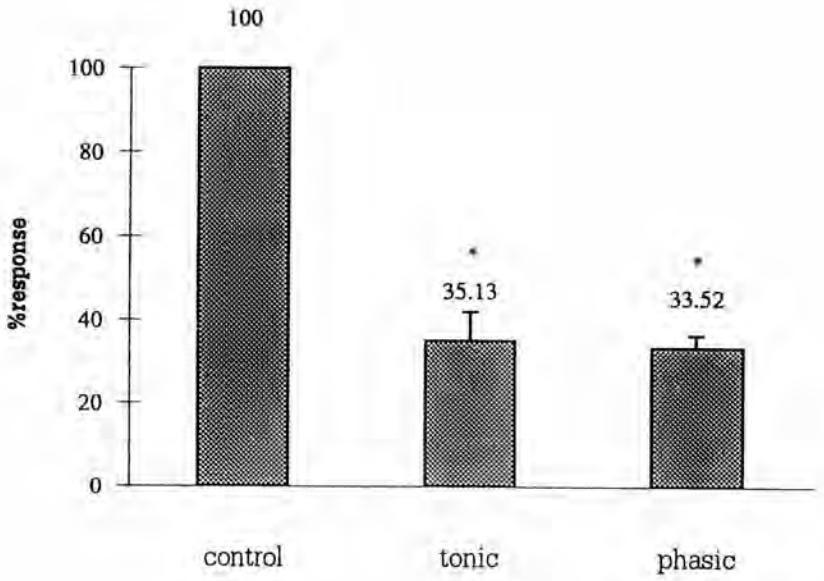
10. ผลของ CU-763-10-01 ต่อความดันโลหิตหนูขาวและกระต่ายที่สลบ

การศึกษาทดลองที่บันทึกการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตของหนูขาวที่สลบด้วย pentobarbitone ขนาด 60 mg/kg และกระต่ายที่สลบด้วย pentobarbitone ขนาด 40 mg/kg โดยฉีด CU-763-10-01 ในขนาดต่างๆ กัน เข้าทาง femoral vein ผลการทดลองพบว่า CU-763-10-01 สามารถลดความดันโลหิตได้ทั้งในหนูขาวและกระต่าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) โดยมีผลลดทั้งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) ผลแสดงดังตารางที่ 4 ซึ่ง CU-763-10-01 นี้สามารถลดความดันโลหิตของหนูและกระต่ายได้ตามขนาดที่ให้ คือ เมื่อเพิ่มปริมาณสารที่ให้ ความดันโลหิตจะลดลงได้มากขึ้น ดังกราฟภาพที่ 48 ค่าความดันโลหิตจะลดลงต่ำสุดทันทีที่ฉีด CU-763-10-01 เข้าตัวสัตว์ทดลองและกลับเป็นปกติได้อย่างรวดเร็วแต่ถ้าให้ขนาดสูง (5.0 mg/kg) พบว่าความดันโลหิตจะลดลงแล้วสูงขึ้นจนกระทั่งสูงกว่าความดันโลหิตก่อนเริ่มการทดลองและไม่ลดลงแม้เวลาจะผ่านไปกว่า 15 นาที

ตารางที่ 4 ผลของ CU-763-10-01 ต่อความดันโลหิตของหนูขาวและกระต่าย

สัตว์ทดลอง	ขนาดของ CU-763-10-01 (mg/kg)	ก่อนให้ CU-763-10-01 (systolic/diastolic) mmHg	หลังให้ CU-763-10-01 (systolic/diastolic) mmHg	% inhibition (systolic/diastolic) mmHg
หนูขาว (n=4)	2.5	113.75±4.27/ 97.50±4.79	80.00±8.42*/ 65.00±7.36*	30.02±6.02/ 33.76±5.44
	5.0	121.67±1.44/ 103.33±2.89	81.67±8.04*/ 53.33±2.89*	33.06±5.75/ 48.48±1.31
กระต่าย (n=4)	2.5	112.50±16.01/ 90.00±10.21	61.25±11.61*/ 47.50±8.29*	45.05±9.08/ 46.40±9.56
	5.0	116.25±9.66/ 88.75±5.15	55.00±10.61*/ 32.50±5.20*	53.02±7.30/ 62.78±6.64

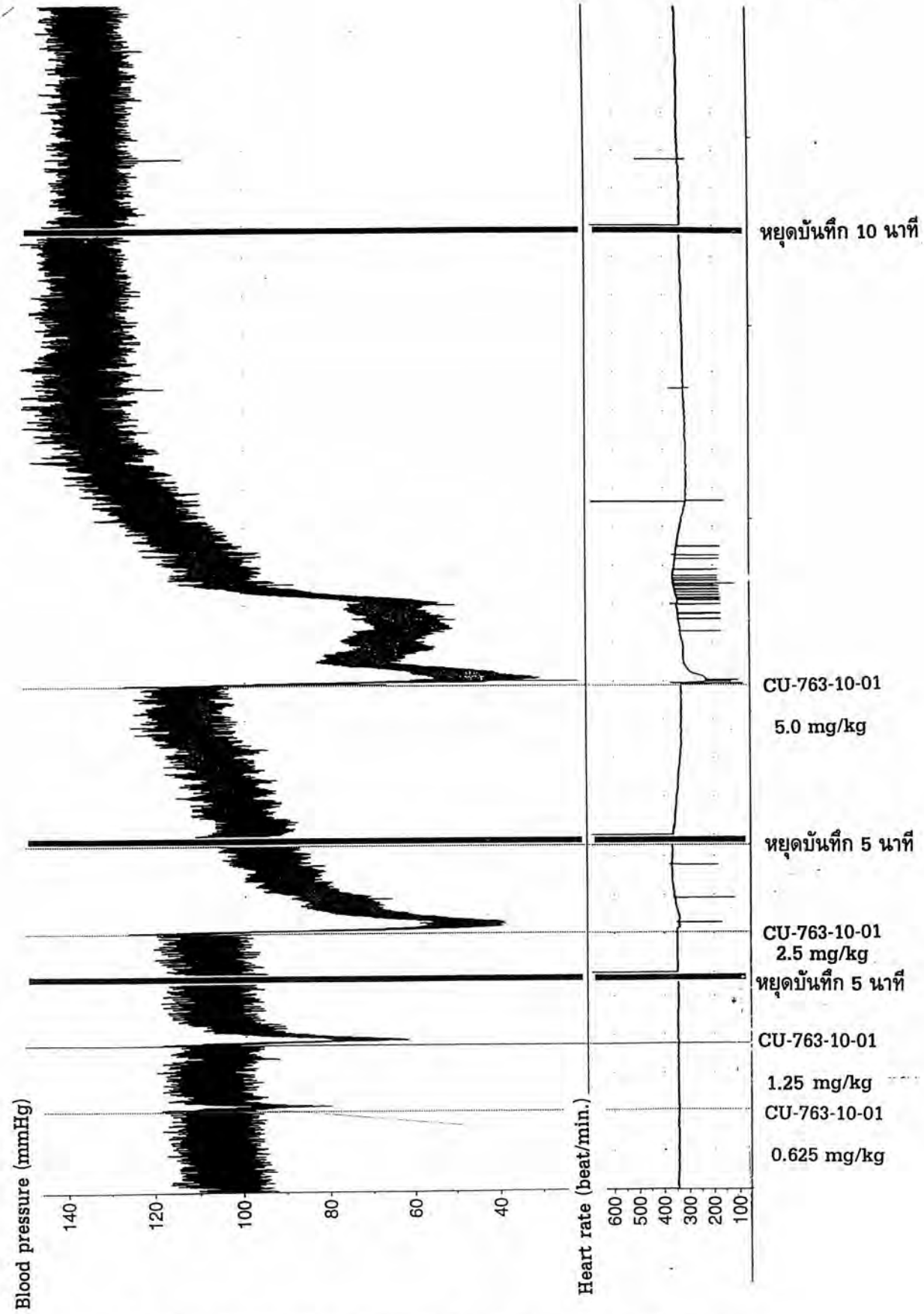
* แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 47 กราฟแสดงผลของ CU-763-10-01 ขนาด $5x10^{-5}$ M ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย NE ขนาด $1x10^{-6}$ M ในสารละลาย Ca^{2+}-free Krebs-Henseleit (n=6)

แสดงค่าเป็น $\bar{X}$±SEM

* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)



ภาพที่ 48 ผลของ CU-763-10-01 ต่อความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจหนูขาว