

ผลของสารสกัดชาเขียวต่อการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอ

Effect of Green Tea Extract on *Plasmodium berghei* Growth

อุบลวรรณ ใจหาญ^{1*}, จริญญา นิลจันทร์¹, ลลิตา กุลวงษ์¹, ณัฐสุดา พลเวียง¹, สมเดช ศรีชัยรัตนกุล², ชัยรัตน์ อุทัยพิบูลย์³ และวรวิทย์ สมศักดิ์⁴

Ubonwan Jaihan, Jariya Niljan, Lalita Kunlawong, Natsuda Ponwiang,

Somdet Srichairatanakool, Chairat Uthaipibull and Voravuth Somsak

¹นักศึกษาปริญญาตรี สาขาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น ²รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ³ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (ไบโอเทค) สถาบันพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ⁴อาจารย์ สาขาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น

Abstract

Malaria is still a major problem due to the lack of effective vaccine and increasing of drug resistant malaria parasites. Hence, new compounds either chemical synthesis or natural product are urgently needed. Green tea has been used as beverage widely due to its antioxidant and free radical scavenging properties. In this study, green tea extract (GTE) was investigated to have antimalarial activity against *Plasmodium berghei* in vivo model. ICR mice were infected intraperitoneally with *P. berghei*, GTE was subsequently treated orally by gavage for 4, 6 and 10 consecutive days. Pyrimethamine was used as a positive control. Parasitemia was consequently measured by microscopic examination of Giemsa stained thin blood smear. The results show that maximum dose of GTE (15 g/kg) treatment orally into *P. berghei* infected mice for 4 days activated parasite growth significantly about 3-5 times. In contrast, the growth of parasite treated with GTE was inhibited significantly in time-dependent manner, especially 10 days treatment. It can be concluded that GTE has an antimalarial activity but prolong treatment is recommended.

Keywords: Green tea extract, growth, *Plasmodium berghei*

บทคัดย่อ

มาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบันเนื่องจากยังไม่มีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพ และการเพิ่มขึ้นของเชื้อมาลาเรียที่ดื้อต่อยา ดังนั้นการหายาตัวใหม่จากการสังเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ หรือจากการใช้สารสกัดจากพืชสมุนไพรธรรมชาติจึงเป็นสิ่งจำเป็นเร่งด่วน ชาเขียวมีการใช้ดื่มบริโภคกันอย่างแพร่หลายด้วยคุณสมบัติที่ดีของชาเขียวในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ การวิจัยครั้งนี้จึงได้ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดชาเขียวต่อการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรียในสัตว์ทดลอง โดยใช้เชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอเป็นโมเดลในการศึกษา หนูทดลองสายพันธุ์ ICR ถูกทำให้ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอ โดยการฉีดเชื้อเข้าทางช่องท้องและให้สารสกัดชาเขียวทางหลอดอาหารเป็นเวลา 4, 6 และ 10 วันติดต่อกันโดยใช้ยามาลาเรียมาตรฐานไพริเมทามีนเป็นกลุ่มควบคุมบวก จากนั้นทำการนับจำนวนเชื้อภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ผลการศึกษาพบว่าหนูทดลองที่ได้รับสารสกัดชาเขียวเป็นเวลา 4 วันติดต่อกันจะมีปริมาณเชื้อเจริญเติบโตมากขึ้นประมาณ 3-5 เท่า ซึ่งจะแตกต่าง

จากกลุ่มที่ได้รับยาไพริเมธามีนซึ่งจะมีปริมาณเชื้อลดลง แต่ในทางตรงกันข้ามหากให้สารสกัดเป็นเวลา 6 และ 10 วันติดต่อกัน ปริมาณการเจริญเติบโตของเชื้อจะลดลงเป็นลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถสรุปได้ว่าสารสกัดชาเขียวมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรียได้ แต่ควรใช้เวลาที่นานขึ้นในการรักษา

คำสำคัญ: สารสกัดชาเขียว, การเจริญเติบโต, พลาสโมเดียมเบอร์กีไอ

บทนำ

มาลาเรียเป็นโรคที่มีการระบาดในเขตร้อนและร้อนชื้นของโลก โดยเฉพาะแถบแอฟริกา เอเชียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ด้วย (WHO 2010) เกิดจากเชื้อปรสิตในจิ้งหรีดพลาสโมเดียมซึ่งติดต่อโดยอาศัยยุงก้นปล่องเพศเมียเป็นพาหะ และจากการที่เชื้อพลาสโมเดียมมีการติดต่อทางด้านมาลาเรียเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับยังไม่มีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพมาใช้ในการป้องกันโรค จึงทำให้โรคมมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไข ในปัจจุบัน การติดต่อทางด้านมาลาเรียนั้นเกิดจากการที่เชื้อพลาสโมเดียมมีการกลายพันธุ์ของยีนเป้าหมาย และทำให้โปรตีนเป้าหมายของยามีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไป ส่งผลทำให้ยาต้านมาลาเรียไม่สามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (Stein, Sanchez et al. 2009) ดังนั้นการหายาด้านมาลาเรียตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพ หรือนำมาใช้รักษาพร้อมกับยาด้านมาลาเรียมาตรฐานจึงมีความจำเป็น การหายาด้านมาลาเรียตัวใหม่นั้นสามารถทำได้จากการสังเคราะห์ขึ้นเองในห้องปฏิบัติการ และจากการหาสารสกัดจากพืชสมุนไพรที่มีอยู่ในธรรมชาติ โดยพืชสมุนไพรที่มีการศึกษาอย่างมากมายและได้รับความนิยมในการดื่มบริโภคอย่างแพร่หลาย คือ พืชสมุนไพรชาเขียว

ชาเขียว (*Camellia sinensis*) เป็นพืชสมุนไพรที่มีการนำมาใช้เป็นเครื่องดื่มน้ำร้อนกันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทยด้วย จากการศึกษาพบว่าสารสกัดชาเขียวมีคุณสมบัติที่ดีมากมาย เช่น การทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ การลดและป้องกันภาวะเครียดออกซิเดชันที่เกิดขึ้น การต่อต้านและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ (Gil, Tomas-Barberan et al. 2000; Demeule, Michaud-Levesque et al. 2002) และเมื่อไม่นานมานี้มีการรายงานว่ามีสารสกัดชาเขียวสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมฟาลชิพาร์มาในจานเพาะเลี้ยงได้ (Sannella, Messori et al. 2007) จึงเป็นการแสดงให้เห็นว่า สารสกัดชาเขียวมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ต่อต้านและยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียม แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับเชื้อมาลาเรีย และฤทธิ์ของสารสกัดชาเขียวนั้นยังไม่มีรายงาน ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดชาเขียว ที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอในหนูทดลอง

วิธีการทดลอง

หนูทดลอง

หนูทดลองเพศเมียสายพันธุ์ ICR อายุ 6-8 สัปดาห์ที่ได้มาจากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ถูกเลี้ยงไว้ในห้องเลี้ยงสัตว์ทดลองที่ควบคุมอุณหภูมิระหว่าง 22-25 องศาเซลเซียส และปิดไฟสว่างทุกๆ 12 ชั่วโมง และหนูทดลองเหล่านี้จะได้รับอาหารเม็ดสำเร็จรูป (Mouse diet pellet 082) และน้ำดื่มสะอาดตลอดการทดลอง

เชื่อมาลาเรียที่ใช้ในการทดลอง

เชื่อมาลาเรียที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอสายพันธุ์ ANKA โดยจะทำการติดเชื้อในหนูทดลอง และทำการติดเชื้อให้กับหนูทดลองตัวใหม่เมื่อเชื้อมีการเจริญเติบโตมากขึ้น ด้วยการฉีดเข้าทางช่องท้องจำนวน 1×10^7 ซึ่งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอจะตรวจติดตามทุกวันด้วยการย้อมสี Giemsa บนสเมียร์เลือดจากหางหนูทดลองและดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า โดยจะทำการนับจำนวนเม็ดเลือดแดงประมาณ 1,500-3,000 เม็ดเลือดแดง

การเตรียมสารสกัดซาเขียว

นำใบชาเขียวอบแห้งบดละเอียดปริมาณ 10 กรัมมาทำการสกัดด้วยน้ำร้อนอุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส ปริมาตร 100 มิลลิลิตรเป็นเวลานาน 15 นาที จากนั้นนำมากรองผ่านกระดาษกรอง และเก็บส่วนของสารสกัดซาเขียวที่ได้ในหลอดทดลองสะอาดที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (Vuong, Golding et al. 2011) ในการตรวจวิเคราะห์ระดับของสารประกอบโพลีฟีนอลรวมในสารสกัดซาเขียวนั้น จะใช้วิธี Folin-Ciocalteu (Hosseinzadeh, Khorsandi et al. 2013) โดยสารสกัดซาเขียวที่มีระดับของสารประกอบโพลีฟีนอลรวม 500-700 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรจะนำไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อต่อไป

ยาด้านมาลาเรียมาตรฐาน

ยาด้านมาลาเรียมาตรฐานที่ใช้ในการศึกษานี้ คือไพริเมตามีน (pyrimethamine) โดยทำการละลายยาใน DMSO ที่ความเข้มข้น 7 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และทำการเจือจางต่อด้วยน้ำกลั่นให้มีความเข้มข้น 70 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ฤทธิ์ของสารสกัดซาเขียวในหนูทดลอง

การทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดซาเขียว ต่อการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอในหนูทดลองนั้น จะใช้วิธีการมาตรฐานของ Peter's suppressive test (Peters, Portus et al. 1975) โดยแบ่งหนูทดลองออกเป็นกลุ่มๆ ละ 5 ตัว ทำการติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอในหนูทดลองทุกกลุ่มจำนวน 1×10^7 จากนั้นให้สารสกัดซาเขียว 15 กรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดอาหารเป็นเวลา 4, 6 และ 10 วันติดต่อกัน โดยใช้ยาด้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมตามีนให้หนูทดลองกลุ่มควบคุมบวก และให้น้ำเปล่ากับหนูทดลองกลุ่มควบคุมลบ เมื่อครบเวลาทำการตรวจวิเคราะห์การเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอโดยการย้อมสี Giemsa บนสเมียร์เลือดจากหางหนูทดลองและดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100 เท่า

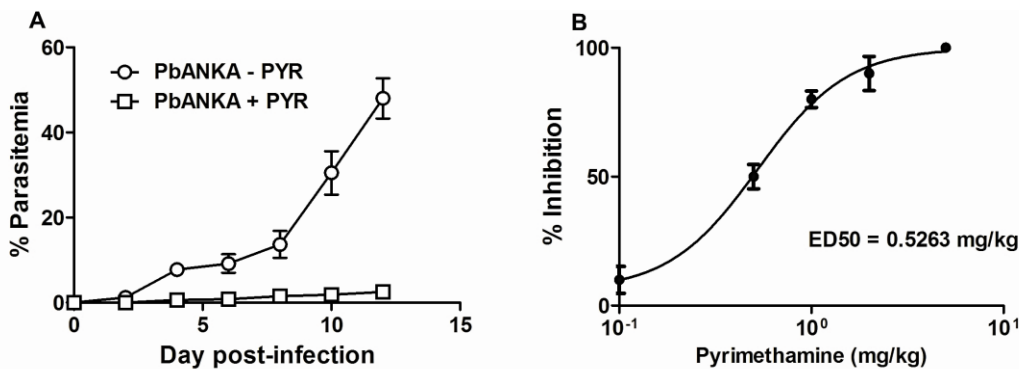
สถิติ

การทำกราฟและการวิเคราะห์ค่าทางสถิติจะใช้โปรแกรมสำเร็จรูป GraphPad Prism Software การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างนั้นจะใช้ one way ANOVA และความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจะพิจารณาที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, $p < 0.05$

ผลการทดลอง

การเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอในหนูทดลอง

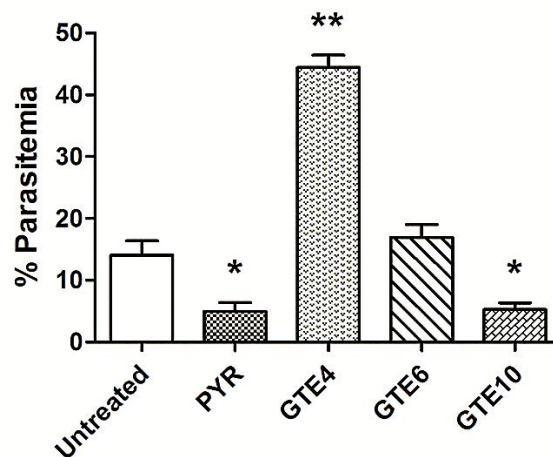
หนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอพบว่า เชื้อจะมีการเจริญเติบโตในหนูทดลองเพิ่มขึ้นเป็นลำดับ โดยจะสามารถตรวจพบเชื้อ ได้ตั้งแต่วันที่ 2 หลังจากทำการติดเชื้อประมาณ 1-2% และพบเชื้อสูงสุดในวันที่ 12 ซึ่งจะมีเชื้อประมาณ 40-50% (รูปที่ 1A) แต่หากหนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอได้รับยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีนเป็นเวลา 4 วันติดต่อกันทางหลอดอาหารพบว่าจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตได้ โดยยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีนจะมีค่า ED50 อยู่ที่ 0.5263 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (รูปที่ 1B)



รูปที่ 1 แสดงการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอ ในหนูทดลอง (A) เปรียบเทียบการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอจำนวน 1×10^7 ในหนูทดลองที่ได้รับและไม่ได้รับยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีน (B) เปรียบเทียบการยับยั้งเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอของยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีน

ผลของสารสกัดชาเขียวต่อการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอ

หนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่ม และได้รับสารสกัดชาเขียวหรือยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีนเป็นเวลา 4, 6 และ 10 วันติดต่อกัน จากนั้นทำการนับจำนวนเชื้อ พบว่า หนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอและไม่ได้รับสารสกัดหรือยาต้านมาลาเรียมาตรฐาน (Untreated) จะพบการเจริญเติบโตของเชื้อที่เวลา 4 วันประมาณ 10-20% แต่หนูทดลองที่ได้รับยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีน (PYR) จะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ประมาณ 50-60% และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองในกลุ่ม Untreated แต่เป็นที่น่าแปลกใจว่าหนูทดลองที่ได้รับสารสกัดชาเขียวที่ 15 กรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา 4 วัน (GTE4) ติดต่อกันพบว่าเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอมีการเจริญเติบโตมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประมาณ 3-5 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่ม Untreated แต่อย่างไรก็ตามเมื่อให้สารสกัดชาเขียวเป็นเวลาที่นานขึ้นที่ 6 และ 10 วันติดต่อกัน (GTE6 และ GTE10 ตามลำดับ) พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ เป็นลำดับและในหนูทดลองกลุ่ม GTE10 สามารถยับยั้งได้ประมาณ 50-60% และมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองกลุ่ม Untreated



รูปที่ 2 แสดงผลของสารสกัดชาเขียวต่อการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอในหนูทดลอง โดยหนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอจำนวน 1×10^7 จะได้รับน้ำเปล่า (Untreated) ยาต้านมาลาเรียมาตรฐาน ไพริเมธามีน (PYR) สารสกัดชาเขียวที่ 4, 6 และ 10 วัน (GTE4, GTE6 และ GTE10 ตามลำดับ) เมื่อครบเวลาทำการนับจำนวนเชื้อด้วยการย้อมสเมียร์เลือดจากหางหนูทดลองด้วยสี Giemsa และดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100x * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

การอภิปรายผล

จากปัญหาการดื้อต่อยาต้านมาลาเรียมาตรฐานที่มีสูงขึ้นในปัจจุบัน จึงมีความจำเป็นที่จะต้องหารักษาโรคมาลาเรียตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จึงสนใจที่จะหาสารสกัดจากพืชสมุนไพรที่มีในธรรมชาติได้แก่ สารสกัดชาเขียวมาทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอที่ก่อโรคในหนูทดลองเป็นโมเดลในการศึกษา จากผลการศึกษาค้นคว้าพบว่า เชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอที่มีการเจริญเติบโตในหนูทดลองเป็นลำดับ จนกระทั่งมีปริมาณเชื้อที่สูงก็จะทำให้หนูทดลองตาย ซึ่งเป็นผลจากการที่เชื้อมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตในเม็ดเลือดแดงและทำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการแตกทำลาย (Sobolewski, Gramaglia et al. 2005) แต่เมื่อได้รับยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีนซึ่งเป็นยาในกลุ่มแอนติโฟเลต ที่สามารถไปจับและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตส-ไธมิดิลเลตซินเตส (Dihydrofolate reductase-Thymidylate synthase: DHFR-TS) จะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอได้ โดยยาต้านมาลาเรียมาตรฐาน ไพริเมธามีนจะมีค่า ED50 อยู่ที่ประมาณ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเมื่อให้ทางหลอดอาหาร แต่อย่างไรก็ตามยาต้านมาลาเรียมาตรฐานไพริเมธามีนสามารถที่จะก่อให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อร่างกาย และทำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการแตกทำลายได้ (Legorreta-Herrera, Retana-Ugalde et al. 2010)

สารสกัดชาเขียวจะมีสารในกลุ่มโพลีฟีนอล ได้แก่ catechins ซึ่งเป็นสารที่สำคัญในการออกฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและลดภาวะเครียดออกซิเดชัน (Demeule, Michaud-Levesque et al. 2002) เมื่อหนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์กีไอได้รับสารสกัดชาเขียวเป็นเวลา 4 วันติดต่อกันพบว่าเชื้อมีการเจริญเติบโตที่มากกว่าปกติ เนื่องจากคุณสมบัติในการลดภาวะเครียดออกซิเดชันของร่างกาย ทำให้เม็ดเลือดแดงปกติและเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อสามารถอยู่ในสภาพที่ปกติและไม่เกิดการแตกทำลาย จึงส่งผลให้เชื้อสามารถที่จะรุกรานเม็ดเลือด

แดงตัวใหม่ที่สมบูรณ์ได้มากขึ้น (Kim, Chang et al. 2005) แต่เมื่อหนูทดลองที่ติดเชื้อพลาสมาโมเดียมเบอร์กิไอได้รับสารสกัดจากเป็นเวลาที่ยาวนานขึ้น พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ เนื่องจากคุณสมบัติอีกประการหนึ่งของสารสกัดจากเห็ดที่มีปริมาณที่มากหรือมีการสะสมมากขึ้นจะทำให้สารสกัดจากเห็ดเปลี่ยนเป็นสารอนุมูลอิสระได้เอง และส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน ทำให้เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อเกิดการแตกทำลายและทำให้เชื้อตายในที่สุด (Galati, Sabzevari et al. 2002; Ko, Li et al. 2006) ดังนั้นจะสังเกตได้ว่าเมื่อได้รับสารสกัดจากเห็ดที่มากขึ้นจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ดีขึ้นตามลำดับด้วย แต่อย่างไรก็ตามการที่สารสกัดจากเห็ดมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสมาโมเดียมเบอร์กิไอได้เมื่อได้รับสารสกัดเป็นเวลานานขึ้น ก็สามารถมีผลต่อการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงปกติด้วยเช่นกัน เนื่องจากการเป็นสารอนุมูลอิสระและส่งผลต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันจากสารสกัดจากเห็ดเอง

การศึกษาครั้งนี้จึงแสดงให้เห็นว่า สารสกัดจากเห็ดสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพลาสมาโมเดียมเบอร์กิไอในหนูทดลองได้ เมื่อได้รับสารสกัดจากเห็ดในปริมาณที่มากและเป็นเวลานาน

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับเงินสนับสนุนจากสำนักวิจัยและบริการวิชาการ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น, ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และห้องปฏิบัติการวิศวกรรมโปรตีน-ลิแกนด์และชีววิทยาโมเลกุล ไบโอเทค สวทช.

เอกสารอ้างอิง

- Demeule, M., J. Michaud-Levesque, et al. (2002). "Green tea catechins as novel antitumor and antiangiogenic compounds." *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2(4): 441-463.
- Galati, G., O. Sabzevari, et al. (2002). "Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxy radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics." *Toxicology* 177(1): 91-104.
- Gil, M. I., F. A. Tomas-Barberan, et al. (2000). "Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing." *J Agric Food Chem* 48(10): 4581-4589.
- Hosseinzadeh, R., K. Khorsandi, et al. (2013). "Study of the effect of surfactants on extraction and determination of polyphenolic compounds and antioxidant capacity of fruits extracts." *PLoS One* 8(3): e57353.
- Kim, H. C., E. J. Chang, et al. (2005). "Effects of epigallocatechin gallate on the hemolysis induced by cyclosporine." *Transplant Proc* 37(5): 2385-2386.
- Ko, C. H., K. Li, et al. (2006). "Pro-oxidative effects of tea and polyphenols, epigallocatechin-3-gallate and epigallocatechin, on G6PD-deficient erythrocytes in vitro." *Int J Mol Med* 18(5): 987-994.
- Legorreta-Herrera, M., R. Retana-Ugalde, et al. (2010). "Pyrimethamine induces oxidative stress in *Plasmodium yoelii* 17XL-infected mice: a novel immunomodulatory mechanism of action for an old antimalarial drug?" *Exp Parasitol* 126(3): 381-388.

- Peters, W., J. H. Portus, et al. (1975). "The chemotherapy of rodent malaria, XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizontocidal activity." *Ann Trop Med Parasitol* 67(2): 155-171.
- Sannella, A. R., L. Messori, et al. (2007). "Antimalarial properties of green tea." *Biochem Biophys Res Commun* 353(1): 177-181.
- Sobolewski, P., I. Gramaglia, et al. (2005). "*Plasmodium berghei* resists killing by reactive oxygen species." *Infect Immun* 73(10): 6704-6710.
- Stein, W. D., C. P. Sanchez, et al. (2009). "Virulence and drug resistance in malaria parasites." *Trends Parasitol* 25(10): 441-443.
- Vuong, Q. V., J. B. Golding, et al. (2011). "Optimizing conditions for the extraction of catechins from green tea using hot water." *J Sep Sci* 34(21): 3099-3106.
- WHO (2010). "World Health Organization, World Malaria Report."
<http://www.rbm.who.int/worldmaliaday/background.html>.