

Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa của chế phẩm Saphia Alkali K90 trên thực nghiệm

Đơn vị thực hiện nghiên cứu:

Trung tâm Dược lý Lâm Sàng

Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội



ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng 20 ± 2 gam do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Thử nghiệm bằng đường uống trong 8 ngày sau đó gây độc bằng thuốc thử và kiểm tra khả năng bảo vệ tế bào của K90.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa, đồng thời cung cấp dữ liệu khoa học cho nghiên cứu lâm sàng của chế phẩm Saphia Alkali K90.



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THEO BÁO CÁO

1

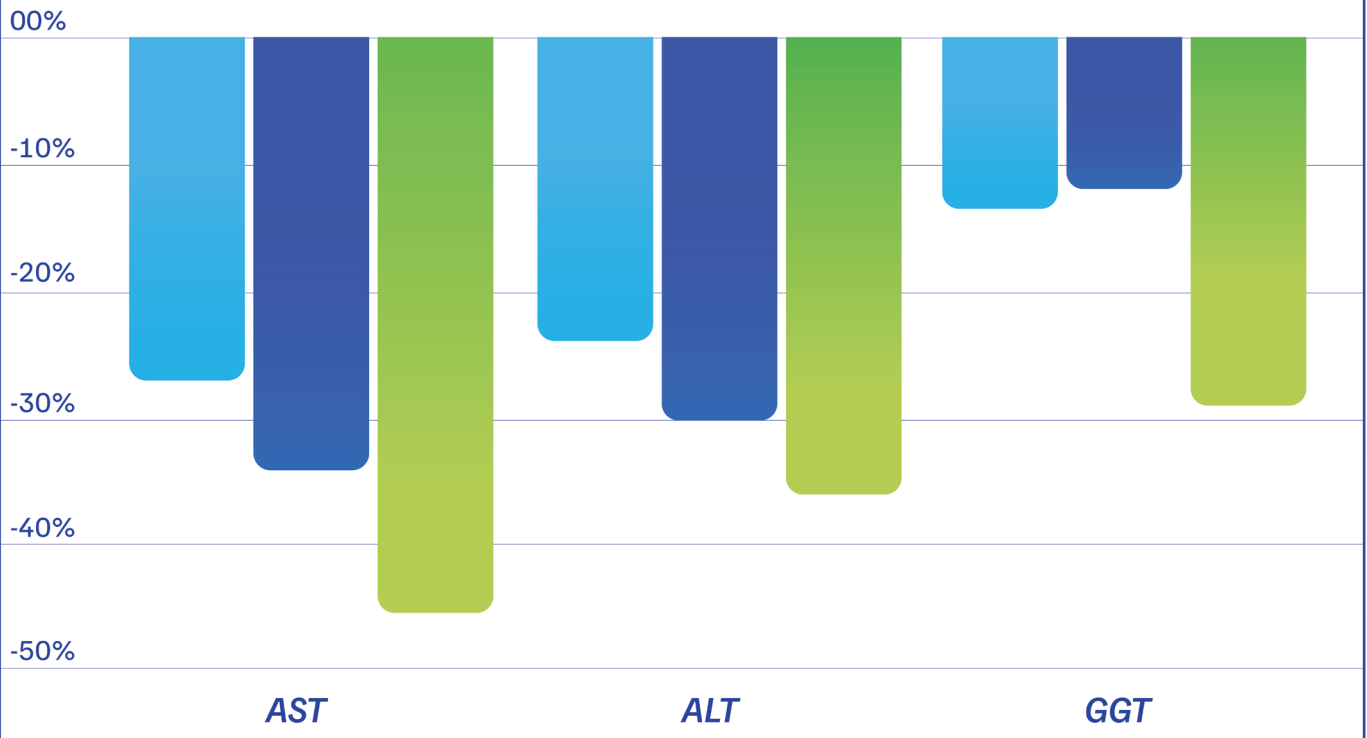
Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và liều 36 mL/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) uống liên tục trong 8 ngày có tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa trên thực nghiệm.

LIỀU LƯỢNG THỬ NGHIỆM

Nhóm chỉ số chính	CHỈ TIÊU THEO DÕI			Ý NGHĨA
	Thuốc điều trị	K90 liều 18ml	K90 liều 36ml	
AST	Giảm 26.9%	Giảm 31.8%	Giảm 44.6%	Đánh giá các tổn thương ở tế bào gan
ALT	Giảm 23.9%	Giảm 30.1%	Giảm 35.3%	
GGT	Giảm 14.4%	Giảm 13.4%	Giảm 28.7%	
Hình ảnh đại thể /vi thể gan	Nhiều vùng hoại tử	Không rõ tổn thương	Không rõ tổn thương	
Albumin	Tăng 13.2%	Giảm 18.9%	Giảm 17.7%	Đánh giá chức năng gan
MDA	Giảm 36.6%	Giảm 28.6%	Giảm 27.4%	Đánh giá mức độ oxy hóa

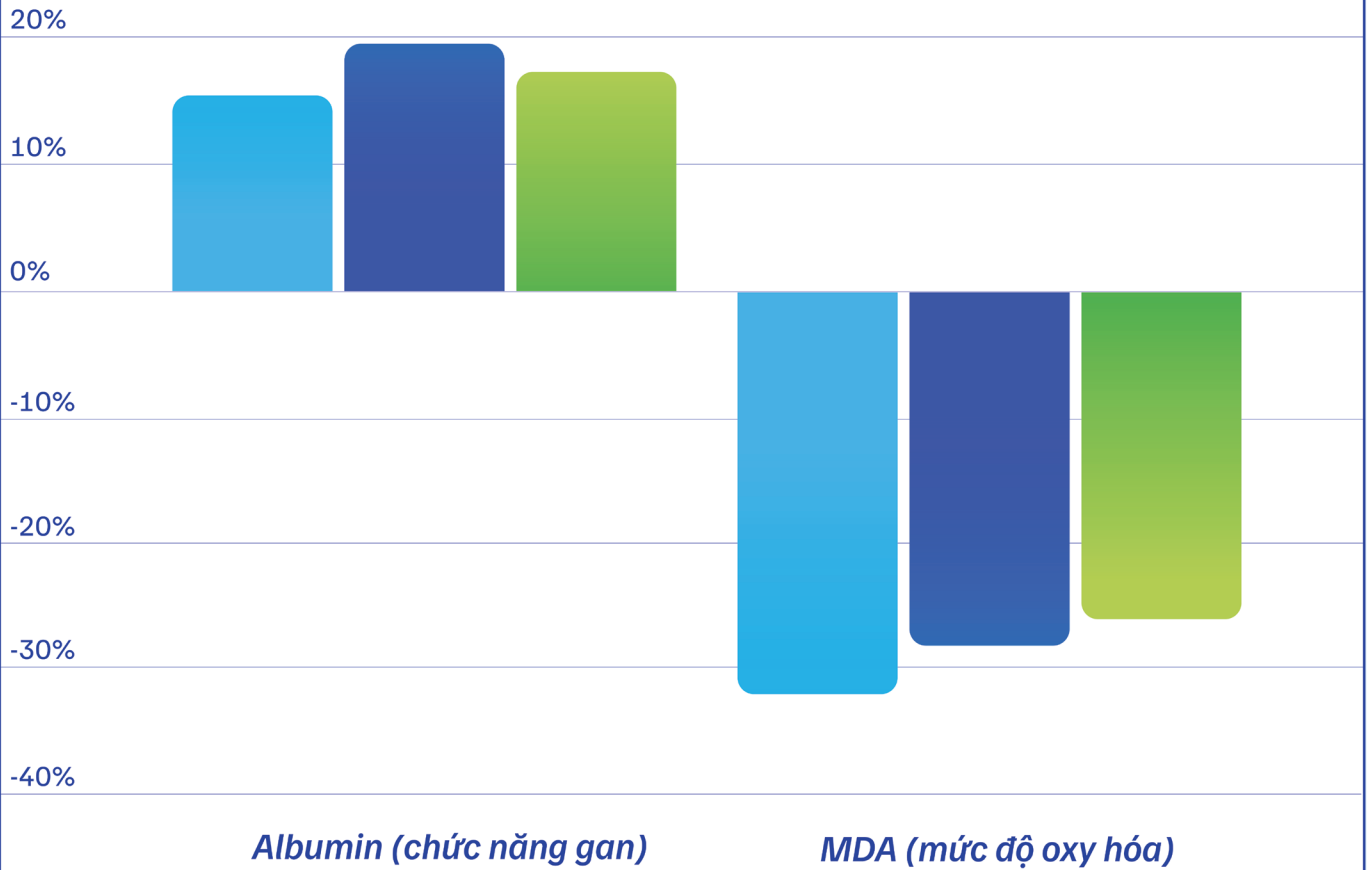
So sánh KHẢ NĂNG GIẢM TỔN THƯƠNG gan K90 so với thuốc Legalon và đối chứng

Legalon (thuốc điều trị) K90 liều 18ml/kg K90 liều 36ml/kg



So sánh KHẢ NĂNG CHỐNG OXY HÓA của K90 so với thuốc Silymarin và đối chứng

Silymarin (thuốc điều trị) K90 liều 18ml/kg K90 liều 36ml/kg



KẾT LUẬN



Saphia Alkali K90 **CÓ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN VÀ CHỐNG OXY HÓA** trên thực nghiệm.

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ
TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO
VỆ GAN VÀ CHỐNG OXY HÓA CỦA
CHẾ PHẨM SAPHIA ALKALI K90
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý và
Trung tâm Dược lý lâm sàng
Đại học Y Hà Nội**

HÀ NỘI – 2024

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Sản phẩm nghiên cứu

- *Chế phẩm Saphia Alkali K90:*

Dạng dung dịch.

- *Thành phần:*

100 ml chiết xuất thảo mộc tương đương:

Xạ đen 3g; Hoàn ngọc 2,5g; Bạch hoa xà thiệt thảo 2g; Bán chi liên 2g; Diệp hạ châu 2g; Nhọ nồi 2g; Lá ổi 2g; Tía tô 2g; Cà gai leo 2g; Bạc hà 1,5g; Sài đất 1,5g; Bồ công anh 1,5g; Chè đắng 1,5g; Dền gai 1,5g; Cỏ xước 1,5g; Nhân trần 1,5g; Trinh nữ hoàng cung 1,5g; Khoáng hoá (Vi tố lượng) được hoạt hoá từ đất hiếm;

Phụ liệu: Nước tinh khiết vừa đủ 100ml.

- *Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu*

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Glycoside	mg/L	> 50
2	Flavonoid	mg/L	> 1
3	Phenolic	mg/L	> 5
4	Saponin	mg/L	> 1

- Liều dùng dự kiến trên lâm sàng: Uống trước bữa ăn 01 giờ để hấp thụ tốt nhất. Pha 20 – 25 mL/lần pha với 150 mL nước ấm, ngày uống 3 lần.

1.2. Thuốc, hóa chất và dụng cụ xét nghiệm

- Paracetamol 500 mg (Biệt dược Efferalgan) dạng viên nén sủi bọt, sản xuất tại công ty UPSA SAS, Pháp.

- Silymarin 140 mg (Legalon) dạng viên nang, sản xuất tại công ty Madaus GmbH, Đức.

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu gồm ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), GGT (gamma glutamyl transferase), bilirubin toàn phần, albumin của hãng Hospitex

Diagnostics (Italy) và hãng Erba – Đức, định lượng trên máy máy sinh hóa bán tự động Erba (Ấn Độ).

1.3. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

1.4. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại phòng thực nghiệm Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh vi thể được thực hiện tại Khoa xét nghiệm, Đại học Y tế Công Cộng. Xét nghiệm MDA được thực hiện tại Khoa Sinh Hoá, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

1.5. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành dựa theo phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ gan cấp tính.^{1,2,3}

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất, 0,2 mL/10 g.
- Lô 2 (Mô hình): uống nước cất 0,2 mL/10g
- Lô 3 (Chứng dương): uống silymarin 140 mg/kg với thể tích 0,2 mL/10 g.
- Lô 4 (Thuốc thử liều thấp): uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12) với thể tích 0,2 mL/10 g.
- Lô 5 (Thuốc thử liều cao): uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) với thể tích 0,2 mL/10 g.

Chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục vào các buổi sáng trong 8 ngày. Đến ngày thứ 8, sau khi uống thuốc thử 2h (chuột được nhịn đói 16-

18h trước đó), tiến hành gây tổn thương tế bào gan bằng cách cho chuột từ lô 2 đến lô 5 uống paracetamol liều 400 mg/kg. Sau 48h gây độc bằng paracetamol:

- Lấy máu động mạch cảnh để định lượng các enzym AST, ALT, GGT và albumin, bilirubin toàn phần.
- Lấy gan để xác định trọng lượng, quan sát hình ảnh tổn thương đại thể.
- Định lượng MDA (malondialdehyd) gan chuột ở tất cả các lô nghiên cứu.
- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể của 6 mẫu gan chuột mỗi lô, đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh theo bảng điểm:^{4,5}

Điểm	Tổn thương
0	Bình thường, không hoại tử tế bào gan.
1	Tổn thương tối thiểu đến nhẹ. 1 ổ tổn thương, giới hạn trong vùng trung tâm tiểu thùy. Dưới 1/4 số tiểu thùy bị hoại tử.
2	Tổn thương nhẹ đến trung bình. 1 hoặc nhiều ổ tổn thương, ở trung tâm và lân cận. 1/2 số tiểu thùy bị hoại tử.
3	Tổn thương trung bình đến nặng. Nhiều ổ tổn thương. Số tiểu thùy bị hoại tử < 3/4 và > 1/2.
4	Tổn thương nặng. Nhiều ổ tổn thương. Số tiểu thùy bị hoại tử > 3/4.
5	Tổn thương rất nặng (toàn bộ tiểu thùy). Mất tế bào gan từ tĩnh mạch trung tâm đến ranh giới với tiểu thùy lân cận.

1.6. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student. Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của thuốc thử qua trọng lượng gan, hoạt độ enzym gan, nồng độ albumin, bilirubin trong huyết thanh và hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan

Bảng 1. Ảnh hưởng của thuốc thử lên trọng lượng gan

Lô nghiên cứu (n = 10)	Trọng lượng gan (g/10 g thể trọng)	p so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	0,45 ± 0,04			
Lô 2 Mô hình	0,59 ± 0,12	p < 0,01		
Lô 3 Legalon (silymarin 140 mg/kg)	0,47 ± 0,07	p > 0,05	p < 0,05	↓ 20,3%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	0,54 ± 0,08	p < 0,01	p > 0,05	↓ 8,5%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	0,48 ± 0,06	p > 0,05	p < 0,05	↓ 18,6%

Nhận xét: Kết quả ở bảng 1 cho thấy:

- Trọng lượng gan chuột ở lô mô hình cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học với p < 0,01.

- Trọng lượng gan chuột ở lô uống silymarin giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.

- Trọng lượng gan chuột ở lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Trọng lượng gan chuột ở lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh trọng lượng gan của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin (p > 0,05).

**Bảng 2. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ AST
trong huyết thanh**

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	143,10 ± 45,55		
Lô 2 Mô hình	220,80 ± 61,73 **		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	161,50 ± 43,23	p < 0,05	↓ 26,9%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	150,60 ± 19,75	p < 0,01	↓ 31,8%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	122,30 ± 30,10	p < 0,001	↓ 44,6%

*, **, ***: p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 2 cho thấy:

- Hoạt độ AST ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (p < 0,01).
- Hoạt độ AST ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Hoạt độ AST ở cả 2 lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg và liều 36 mL/kg đều giảm rõ rệt so với lô mô hình với lần lượt p < 0,01 và p < 0,001.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hoạt độ AST của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin (p > 0,05).

Bảng 3. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ ALT trong huyết thanh

Lô nghiên cứu	ALT (UI/L)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	73,10 ± 17,63		
Lô 2 Mô hình	112,60 ± 29,85 **		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	85,70 ± 22,97	p < 0,05	↓ 23,9%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	78,70 ± 22,11	p < 0,01	↓ 30,1%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	72,90 ± 27,66	p < 0,01	↓ 35,3%

*, **, ***: p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 3 cho thấy:

- Hoạt độ ALT ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (p < 0,01).
- Hoạt độ ALT ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Chế phẩm Saphia Alkali K90 cả 2 mức liều 18 mL/kg và 36 mL/kg đều giảm rõ rệt hoạt độ ALT so với lô mô hình với p < 0,01.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hoạt độ ALT của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin (p > 0,05).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ GGT
trong huyết thanh**

Lô nghiên cứu	GGT (UI/L)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	7,58 ± 2,52		
Lô 2 Mô hình	8,81 ± 1,63		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	7,54 ± 2,63	p > 0,05	↓ 14,4%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	7,63 ± 2,44	p > 0,05	↓ 13,4%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	6,28 ± 2,34	p < 0,05	↓ 28,7%

*, **, ***: p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 4 cho thấy:

- Hoạt độ GGT ở lô mô hình có xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Hoạt độ GGT ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg và lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Hoạt độ GGT ở lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hoạt độ GGT của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin (p > 0,05).

**Bảng 5. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ albumin
trong huyết thanh**

Lô nghiên cứu	Albumin (g/dL)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	2,72 ± 0,40		
Lô 2 Mô hình	2,43 ± 0,39		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140mg/kg	2,75 ± 0,20	p < 0,05	↑ 13,2%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	2,89 ± 0,20	p < 0,01	↑ 18,9%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	2,86 ± 0,13	p < 0,01	↑ 17,7%

*, **, ***: p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 5 cho thấy:

- Nồng độ albumin ở lô mô hình có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Nồng độ albumin ở lô uống Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Nồng độ albumin ở các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg và 36 mL/kg đều tăng rõ rệt so với lô mô hình với p < 0,01.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh nồng độ albumin của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin (p > 0,05).

**Bảng 6. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ bilirubin toàn phần
trong huyết thanh**

Lô nghiên cứu	Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	$3,51 \pm 0,40$		
Lô 2 Mô hình	$3,69 \pm 0,60$		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140mg/kg	$3,53 \pm 0,42$	$p > 0,05$	↓ 4,3%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	$3,69 \pm 0,35$	$p > 0,05$	↓ 0%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	$3,68 \pm 0,40$	$p > 0,05$	↓ 0,3%

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 6 cho thấy:

- Nồng độ bilirubin ở lô mô hình xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Nồng độ bilirubin ở lô uống Legalon (silymarin) và Chế phẩm Saphia Alkali K90 các liều đều không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 7. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hàm lượng MDA trong gan

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/L)	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	29,44 ± 7,92		
Lô 2 Mô hình	44,64 ± 8,72 **		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	28,28 ± 9,04	p < 0,01	↓ 36,6%
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	31,87 ± 11,97	p < 0,05	↓ 28,6%
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	32,43 ± 12,85	p < 0,05	↓ 27,4%

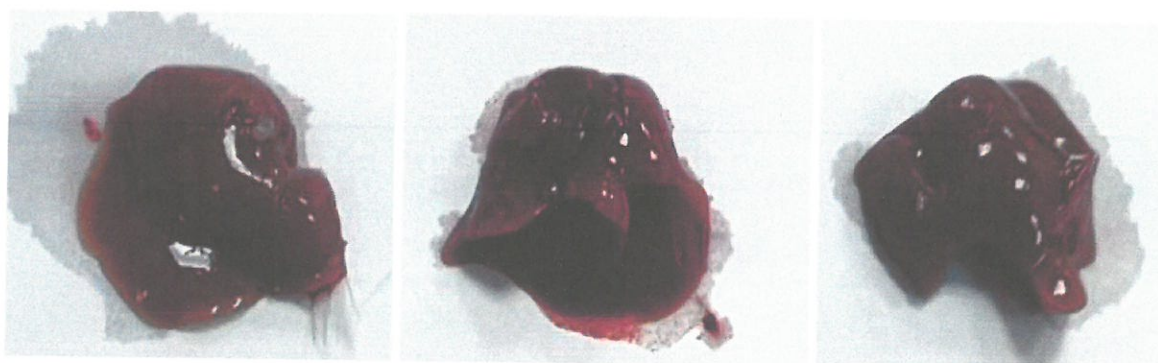
*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 7 cho thấy:

- Hàm lượng MDA ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,01$.
- Hàm lượng MDA ở lô uống silymarin 140 mg/kg giảm rõ rệt so với lô mô hình với $p < 0,01$.
- Hàm lượng MDA ở các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 cả 2 liều 18 mL/kg và 36 mL/kg đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hàm lượng MDA của các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 với lô uống silymarin ($p > 0,05$).

2.2. Hình ảnh đại thể gan

Lô nghiên cứu	Đại thể
Lô 1 Chứng sinh học	Gan màu đỏ, mặt nhẵn, mật độ mềm, không phù nề, không xung huyết.
Lô 2 Mô hình	Gan bạc màu, sung huyết, nhiều vùng hoại tử, bề mặt không nhẵn mịn, có nhiều chấm xuất huyết. Các gan có mật độ rất lỏng lẻo.
Lô 3 Legalon (silymarin) 140 mg/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo.
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo.
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương. Mật độ gan tương đối lỏng lẻo.



Ảnh 1: Hình ảnh đại thể gan chuột lô chứng sinh học



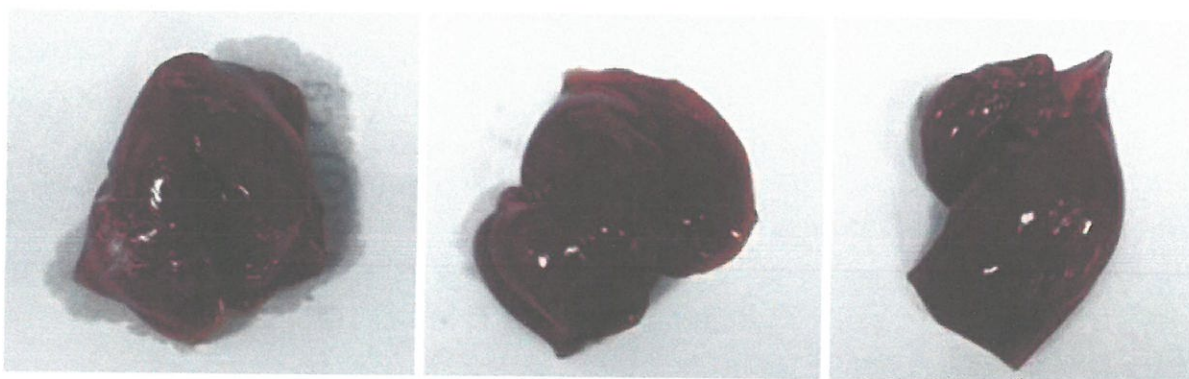
Ảnh 2: Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình



**Ảnh 3: Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống
Legalon (silymarin)**



**Ảnh 4: Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống
Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg**



**Ảnh 5: Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống
Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg**

2.3. Giải phẫu bệnh vi thể gan chuột.

Bảng 8. Ảnh hưởng của thuốc thử lên điểm vi thể gan

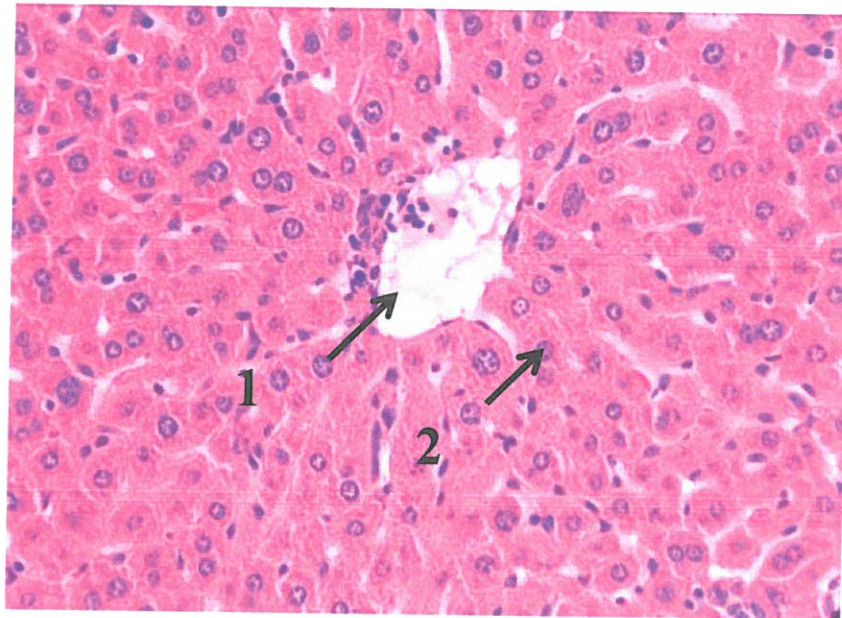
Lô nghiên cứu	n	Điểm vi thể	p so lô mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	6	$0,00 \pm 0,00$	
Lô 2 Mô hình	6	$1,33 \pm 1,21^*$	
Lô 3 Legalon (silymarin) 140mg/kg	6	$0,33 \pm 0,82$	$p > 0,05$
Lô 4 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg	6	$0,50 \pm 0,55^*$	$p > 0,05$
Lô 5 Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg	6	$0,33 \pm 0,52$	$p > 0,05$

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng sinh học.

Nhận xét: Kết quả bảng 8 cho thấy:

- Điểm vi thể ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học với $p < 0,05$.

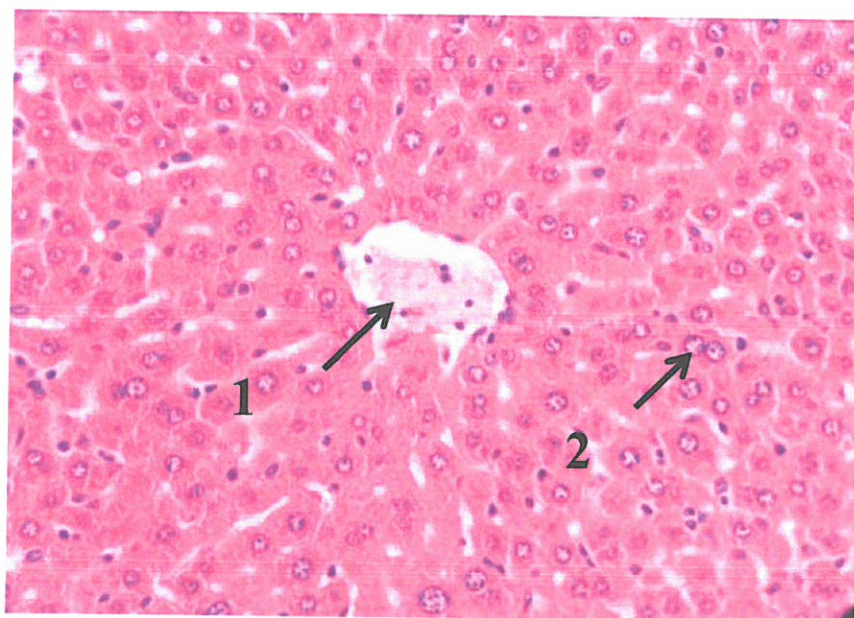
- Điểm vi thể ở lô uống silymarin 140 mg/kg và các lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 cả 2 liều 18 mL/kg và 36 mL/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Ảnh 6: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 3)
(HE x 400)(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy 2. Tế bào gan

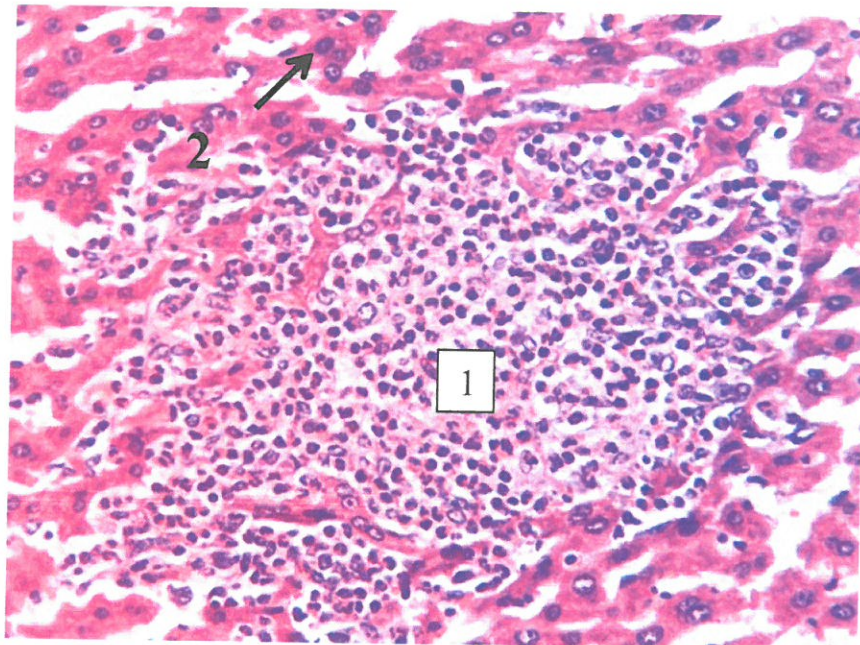
Cấu trúc gan bình thường



Ảnh 7: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 4) (HE x 400)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy 2. Tế bào gan

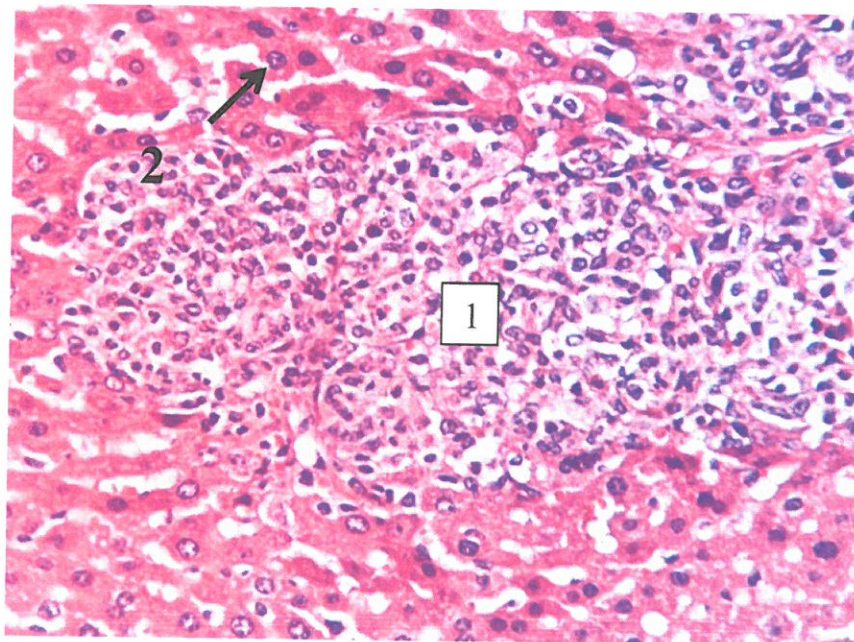
Cấu trúc gan bình thường



Ảnh 8: Hình thái vi thể gan chuột lô mô hình (chuột số 12) (HE x 400)

1. Vùng hoại tử 2. Tế bào gan

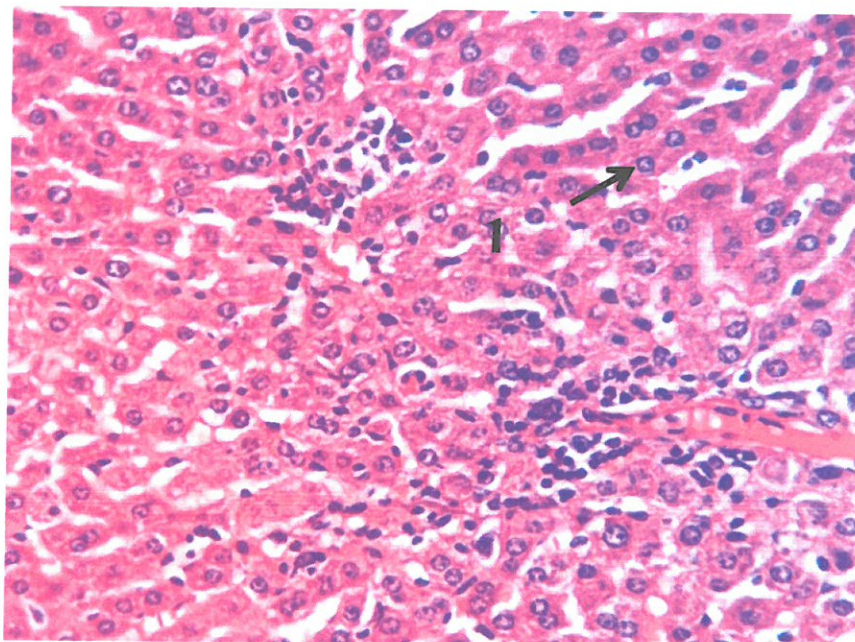
Tổn thương hoại tử gan mức độ vừa



Ảnh 9: Hình thái vi thể gan chuột lô mô hình (chuột số 17) (HE x 400)

1. Vùng hoại tử 2. Tế bào gan

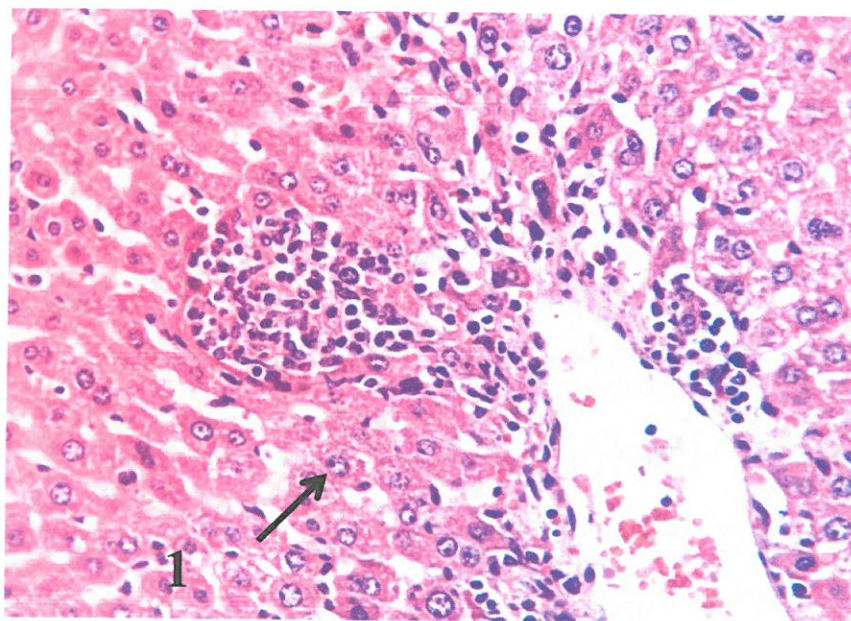
Tổn thương hoại tử gan mức độ nặng



Ảnh 10: Hình thái vi thể gan chuột lô uống silymarin 140 mg/kg
(HE x 400) (chuột số 23)

1. Tế bào gan

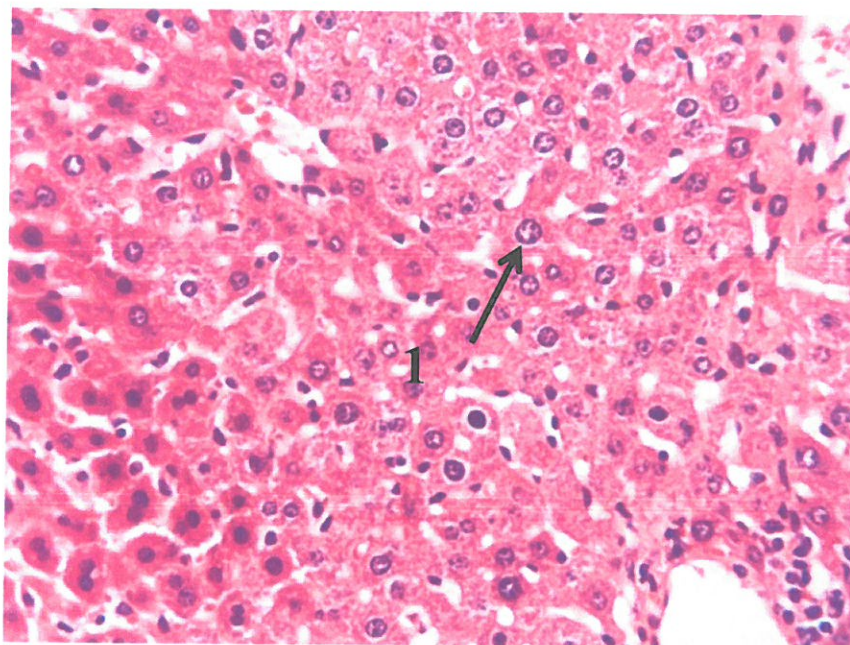
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Ảnh 11: Hình thái vi thể gan chuột lô uống silymarin 140 mg/kg
(HE x 400) (chuột số 24)

1. Tế bào gan

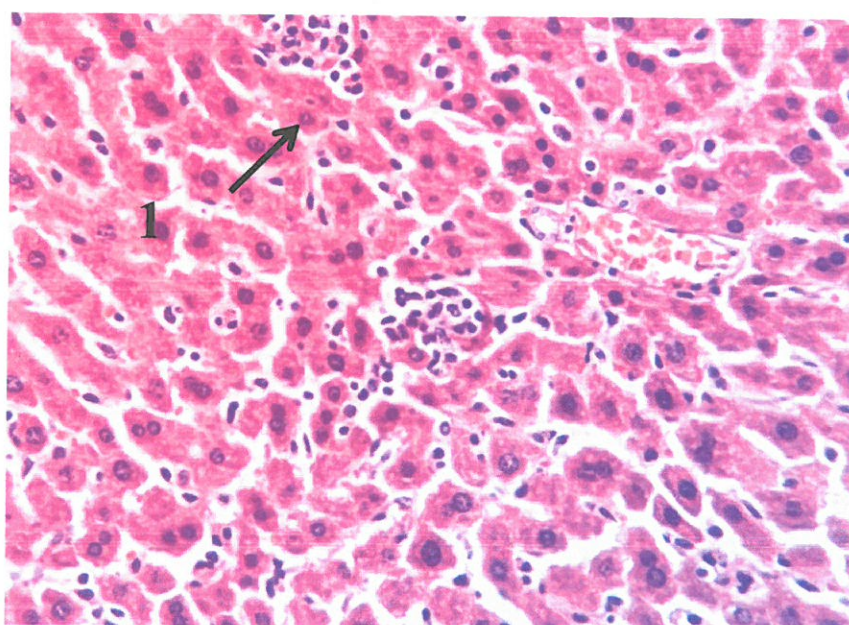
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Ảnh 12: Hình thái vi thể gan chuột lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg (HE x 400) (chuột số 31)

1. Tế bào gan

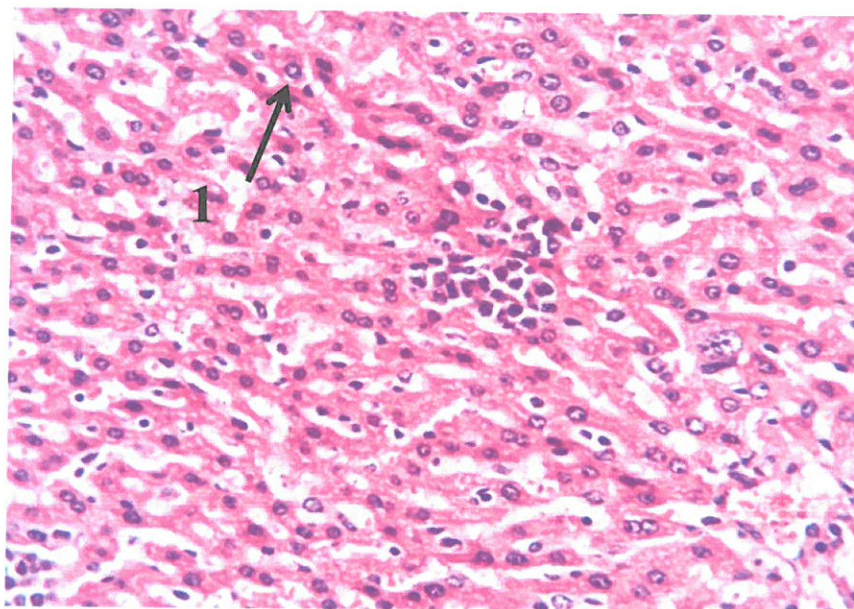
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Ảnh 13: Hình thái vi thể gan chuột lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg (HE x 400) (chuột số 35)

1. Tế bào gan

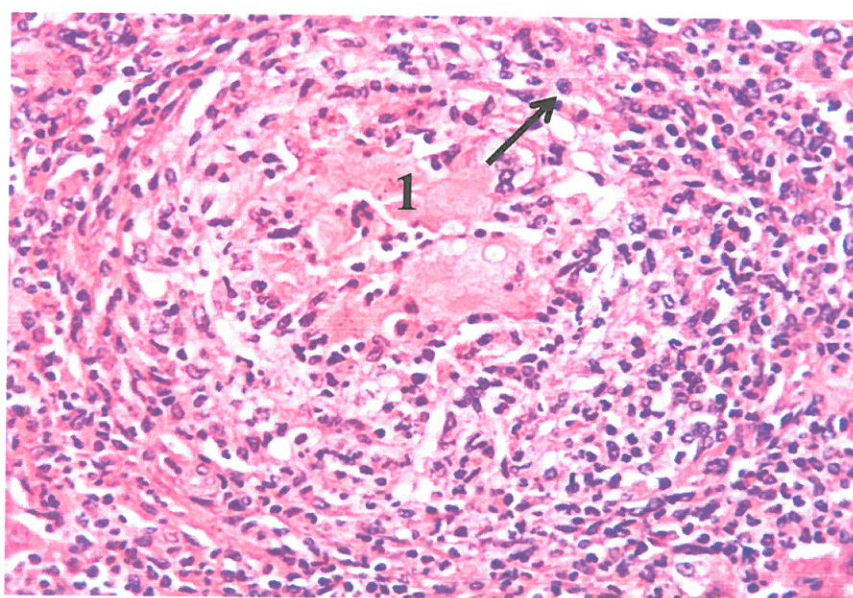
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Ảnh 14: Hình thái vi thể gan chuột lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90
liều 36 mL/kg (HE x 400) (chuột số 45)

1. Tế bào gan

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Ảnh 15: Hình thái vi thể gan chuột lô uống Chế phẩm Saphia Alkali K90
liều 36 mL/kg (HE x 400) (chuột số 46)

1. Tế bào gan

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ

3. NHẬN XÉT

3.1. Tác dụng bảo vệ gan:

- Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng): khi dùng đường uống trên chuột nhắt trắng chủng *Swiss* liên tục trong 8 ngày có tác dụng bảo vệ gan rõ rệt trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol liều cao, thông qua các chỉ số:

+ Làm giảm rõ rệt hoạt độ AST, ALT, xu hướng giảm hoạt độ GGT và tăng rõ rệt nồng độ albumin trong huyết thanh so với lô mô hình.

+ Xu hướng giảm trọng lượng gan so với lô mô hình.

+ Xu hướng có tác dụng cải thiện tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể gan chuột so với lô mô hình.

- Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 36 mL/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) khi cho chuột uống liên tục trong 8 ngày có tác dụng bảo vệ gan rõ rệt trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol liều cao, thông qua các chỉ số:

+ Làm giảm rõ rệt hoạt độ AST, ALT, GGT và tăng rõ rệt nồng độ albumin trong huyết thanh so với lô mô hình.

+ Giảm trọng lượng gan so với lô mô hình

+ Xu hướng tác dụng cải thiện tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể gan chuột so với lô mô hình.

3.2. Tác dụng chống oxy hóa:

Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và liều 36 mL/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) khi cho chuột uống liên tục trong 8 ngày có tác dụng chống oxy hóa rõ rệt thông qua làm giảm có ý nghĩa thống kê hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan so với lô mô hình.

KẾT LUẬN

Chế phẩm Saphia Alkali K90 liều 18 mL/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và liều 36 mL/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) uống liên tục trong 8 ngày có tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa trên thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hock FJ. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. fourth edition, Springer Reference; 2015.
2. Mohamad NE, Yeap SK, Beh BK, et al. Coconut water vinegar ameliorates recovery of acetaminophen induced liver damage in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018;18(1):195.
3. Gillessen A and Schmidt HHJ. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1279-1301.
4. Muhammad-Azam F, Nur-Fazila SH, Ain-Fatin R, et al. Histopathological changes of acetaminophen-induced liver injury and subsequent liver regeneration in BALB/C and ICR mice. *Vet World*. 2019;12(11):1682-1688.
5. Bruells C.S, Duschner P, Marx G, et al. Acute liver injury following acetaminophen administration does not activate atrophic pathways in the mouse diaphragm. *Sci Rep*. 2021;11, 6302.

Hà Nội, ngày 12 tháng 08 năm 2024

Trưởng bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS. BS. Phạm Thị Vân Anh

)