

# TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN, PHỤC HỒI TỔN THƯƠNG GAN VÀ CHỐNG OXY HOÁ CỦA VIÊN NANG CỨNG SILYMAX COMPLEX TRÊN THỰC NGHIỆM

Đàm Đình Tranh, Nguyễn Thị Thanh Hà, Đinh Thị Thu Hằng  
và Phạm Thị Vân Anh✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan, phục hồi gan và chống oxy hóa của viên nang cứng Silymax Complex trên thực nghiệm. Ở cả 2 mô hình (mô hình bảo vệ gan và phục hồi gan), chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên vào 5 lô, mỗi lô 10 con: lô chứng sinh học, lô mô hình, lô chứng dương (silymarin) và Silymax Complex liều 0,53 g/kg/ngày và 1,59 g/kg/ngày. Ở mô hình bảo vệ gan, chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong 8 ngày. Đến ngày thứ 8, sau khi uống thuốc thử 2h, tiến hành gây tổn thương tế bào gan bằng paracetamol liều 400 mg/kg từ lô 2 đến lô 5. Ở mô hình phục hồi gan, chuột nhắt trắng từ lô 2 đến lô 5 uống paracetamol liều 400 mg/kg liều duy nhất, sau đó 2 giờ, chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử trong 5 ngày liên tục. Các chỉ số xét nghiệm gồm có trọng lượng gan, hoạt độ AST, ALT, GGT, nồng độ albumin, bilirubin toàn phần trong huyết thanh, chỉ số MDA trong dịch đồng thể gan và đánh giá vi thể gan chuột. Kết quả nghiên cứu cho thấy Silymax Complex cả 2 liều đều thể hiện tác dụng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan trên mô hình gây viêm gan cấp bằng paracetamol.

**Từ khóa:** Silymax Complex, bảo vệ gan, phục hồi gan, chống oxy hóa, chuột nhắt.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là một cơ quan lớn trong cơ thể, chiếm 2 - 3% tổng khối lượng của cơ thể, giữ rất nhiều vai trò quan trọng của cơ thể như: chuyển hóa, tạo mật, tổng hợp các yếu tố đông máu, dự trữ sắt, vitamin, glucose...<sup>1</sup> Là cơ quan chuyển hóa chủ yếu trong cơ thể, cả chất ngoại sinh và nội sinh vì vậy gan dễ bị nhiễm bệnh. Khi tế bào gan bị tổn thương sẽ dẫn đến suy gan cấp tính, viêm gan cấp, viêm gan mạn, xơ gan... Các tác nhân chính gây bệnh lý tại gan có thể là virus, vi khuẩn, rượu, kí sinh trùng, hoá chất hoặc thuốc lá.<sup>2</sup>

Theo Tổ chức Y tế thế giới, tỷ lệ người chết do bệnh gan trên khắp thế giới là khoảng xấp xỉ 2 triệu người, 1 triệu là bị xơ gan, 1 triệu bị viêm

gan virus và ung thư tế bào gan.<sup>3</sup> Trong các liệu pháp điều trị các bệnh lý về gan, bên cạnh các thuốc điều trị đặc hiệu, các thuốc có tác dụng hỗ trợ điều trị đã được chứng minh trong nhiều y văn. Cho đến nay, có nhiều bài thuốc được liệu được sử dụng theo kinh nghiệm nhằm hỗ trợ điều trị các bệnh lý tại gan nhưng chưa được nghiên cứu một cách hệ thống để chứng minh tính an toàn và tác dụng.<sup>4</sup> Do vậy, việc nghiên cứu và tìm kiếm những bài thuốc, thuốc có tác dụng tốt, ít độc tính, giá thành phù hợp đang là một vấn đề cấp thiết có giá trị khoa học và thực tiễn.

Viên nang cứng Silymax Complex là sản phẩm phối hợp của silymarin (chiết xuất từ quả và hạt của cây cúc gai), curcuminoid (chiết xuất từ Nghệ) và cao khô của các dược liệu: *Diệp hạ châu*, *Ngũ vị tử* và *Nhân trần*. Silymarin là hỗn hợp của 3 thành phần silybin, silydianin và silychristin, trong đó silybin là thành phần

---

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamthivananh.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 25/08/2023

Ngày được chấp nhận: 22/09/2023

chính có hoạt tính. Silymarin là hoạt chất đã được dùng phổ biến trên lâm sàng trong điều trị các bệnh lý tại gan như viêm gan, xơ gan...<sup>5</sup> Ngoài ra, các vị dược liệu *Diệp hạ châu*, *Ngũ vị tử*, *Nhân trần* và *Nghệ* cũng được sử dụng từ lâu đời trong hỗ trợ điều trị các tình trạng tổn thương gan.<sup>6</sup> Tuy nhiên, để phát triển chế phẩm Sylimax Complex thành thuốc y học cổ truyền cần có thêm các bằng chứng về an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng bảo

vệ gan, phục hồi tổn thương gan và chống oxy hóa của viên nang cứng Sylimax Complex trên mô hình tổn thương gan cấp bằng paracetamol trên thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Sản phẩm nghiên cứu

Sylimax Complex là sản phẩm được sản xuất tại công ty cổ phần Dược phẩm trung ương Mediplantex với dạng bào chế là viên nang cứng.

Công thức cho 1 viên gồm:

<b>Cao khô carduus marianus</b> (chiết xuất từ hạt và quả của cây Kế sữa) (tương đương Silymarin toàn phần 70mg)	140mg
<b>Cao khô Diệp hạ châu</b> ( <i>Extractum Herba Phyllanthi urinariae</i> ) (tương ứng với 1400mg dược liệu Diệp hạ châu)	200mg
<b>Cao khô Ngũ vị tử</b> ( <i>Extractum Fructus Schisandrae</i> ) (tương ứng với 150mg dược liệu Ngũ vị tử)	25mg
<b>Cao khô Nhân trần</b> ( <i>Extractum Herba Adenosmatis caerulei</i> ) (tương ứng với 714mg Nhân trần)	50mg
<b>Curcuminoids</b> (chiết xuất từ Nghệ ( <i>curcuma longa</i> L.))	25mg

Liều dùng dự kiến trên người: uống mỗi lần 2 viên, ngày 2 - 3 lần.

### Thuốc, hóa chất và dụng cụ xét nghiệm

Paracetamol 500mg (Biệt dược Efferalgan) dạng viên nén sủi bọt, sản xuất tại công ty UPSA SAS, Pháp. Silymarin 140mg (Legalon) dạng viên nang cứng, 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 Erba – Đức, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba (Ấn Độ).

### 2. Đối tượng

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng  $25 \pm 2$ 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 5 - 10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

### 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 Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm Ung thư. Xét nghiệm MDA được thực hiện tại Khoa Sinh Hoá, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

### 3. Phương pháp

**Mô hình đánh giá tác dụng bảo vệ gan của Sylimax Complex**

Chuột nhất trắng chủng *Swiss* được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con, tiến hành nghiên cứu dựa theo phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ gan cấp tính.<sup>7</sup>

- Lô 1 (đối chứng): uống nước cất, 0,2 mL/10g.

- Lô 2 (mô hình): uống nước cất 0,2 mL/10g + paracetamol 400 mg/kg.

- Lô 3 (chứng dương): uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg + paracetamol 400 mg/kg.

- Lô 4: uống Silymax Complex liều 0,53 g/kg/ngày (liều tương đương dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi trên chuột nhất là 12) + paracetamol 400 mg/kg.

- Lô 5: uống Silymax Complex liều cao 1,59 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) + paracetamol 400 mg/kg.

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 2 giờ (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, tiến hành

đánh giá các chỉ số xét nghiệm.

### **Mô hình đánh giá tác dụng phục hồi gan của Silymax Complex**

Chuột nhất trắng được chia lô như trong mô hình đánh giá tác dụng bảo vệ của Silymax Complex. Tiến hành gây tổn thương tế bào gan từ lô 2 đến lô 5 uống paracetamol liều 400 mg/kg, sau đó 2 giờ, cho chuột uống nước cất hoặc thuốc thử tương ứng với từng nhóm trong 5 ngày liên tục. Vào ngày thứ 5, sau uống thuốc thử 2 giờ, tiến hành đánh giá các chỉ số.

#### **Các chỉ số xét nghiệm**

- 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.

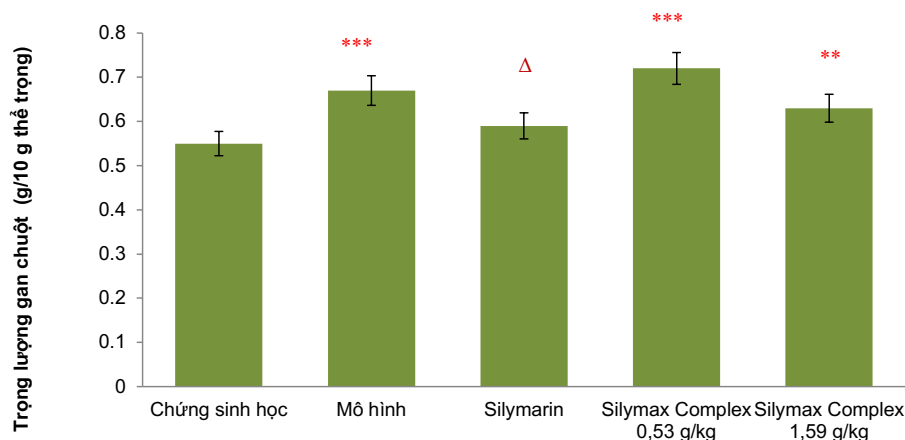
- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể của 30% số gan chuột mỗi lô, đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh theo bảng điểm theo phương pháp của Muhammad-Azam F và cộng sự (2019):<sup>8</sup>

<b>Điểm</b>	<b>Tổn thương</b>
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.

**Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của chương trình phần mềm Microsoft Office Excel 2013. Kiểm định

sự khác biệt của 2 giá trị trung bình bằng thuật toán T-test Student. Kết quả được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**III. KẾT QUẢ****1. Tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hoá của viên nang cứng Silymax Complex trên chuột nhắt trắng thực nghiệm****Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của thuốc thử đến trọng lượng gan chuột trên mô hình bảo vệ gan**

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

Δ, ΔΔ, ΔΔΔ: Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở Biểu đồ 1 cho thấy: Trọng lượng gan chuột ở lô mô hình cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,001$ . Trọng lượng gan ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p <$

0,05). Trọng lượng gan chuột ở lô uống Silymax Complex liều 0,53 g/kg và 1,59 g/kg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến hoạt độ enzym gan trên mô hình bảo vệ gan**

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
Lô 1 Chứng sinh học	85,30 ± 14,26	44,70 ± 10,31	2,32 ± 0,99
Lô 2 Mô hình	211,60 ± 39,70 ***	242,20 ± 81,28 ***	4,48 ± 1,02 ***

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
Lô 3 Legalon (silymarin) 140 mg/kg	167,00 ± 50,51 ***Δ	156,30 ± 45,19 ***ΔΔ	4,24 ± 1,32 **
Lô 4 Silymax Complex liều 0,53 g/kg	240,30 ± 74,89 ***	175,60 ± 27,56 ***Δ	4,52 ± 1,00 ***
Lô 5 Silymax Complex liều 1,59 g/kg	244,00 ± 80,25 ***	175,10 ± 42,48 ***Δ	5,06 ± 1,31 ***

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Δ, ΔΔ, ΔΔΔ: Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy: Hoạt độ các enzym gan (AST, ALT và GGT) ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Ở các lô uống Silymax Complex cả 2 liều, hoạt

độ ALT giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ; hoạt độ AST, GGT không có sự khác biệt so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến nồng độ albumin, bilirubin toàn phần trong huyết thanh và chỉ số MDA gan chuột trên mô hình bảo vệ gan**

Lô nghiên cứu (n = 10)	Albumin (g/dL)	Bilirubin toàn phần (mg/dL)	MDA (mmol/L)
Lô 1 Chứng sinh học	2,73 ± 0,26	2,65 ± 0,30	15,62 ± 3,75
Lô 2 Mô hình	2,59 ± 0,28	2,76 ± 0,58	24,25 ± 6,34 **
Lô 3 Legalon (silymarin) 140 mg/kg	2,63 ± 0,22	2,75 ± 0,61	17,38 ± 3,55 ΔΔ
Lô 4 Silymax Complex liều 0,53 g/kg	2,70 ± 0,26	2,95 ± 0,70	19,38 ± 3,55 *Δ
Lô 5 Silymax Complex liều 1,59 g/kg	2,66 ± 0,13	2,78 ± 0,73	15,48 ± 2,91 ΔΔΔ

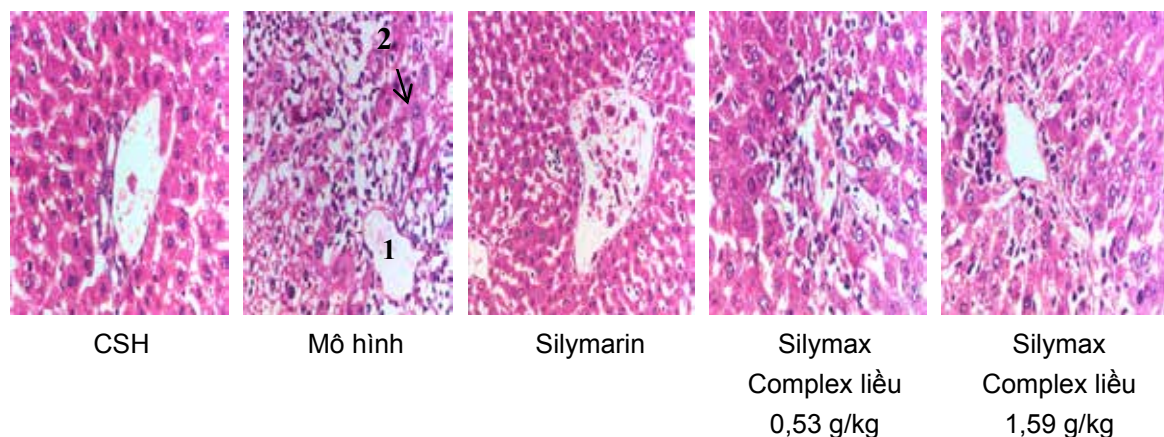
Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Δ, ΔΔ, ΔΔΔ: Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: Không có sự khác biệt giữa nồng độ bilirubin ở các lô uống Silymax Complex so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Silymax Complex cả 2 liều có xu hướng làm tăng nồng độ albumin, tuy nhiên, sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trên chỉ số MDA, lô uống Legalon (silymarin) và Silymax Complex cả 2 liều 0,53 g/kg và 1,59 g/kg có chỉ số MDA giảm rõ rệt so với lô mô hình với lần lượt  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ .

**Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex lên hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình bảo vệ gan**



**Hình 1. Hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình bảo vệ gan (HE × 40)**

*Chú thích: 1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy                      2. Tế bào gan*

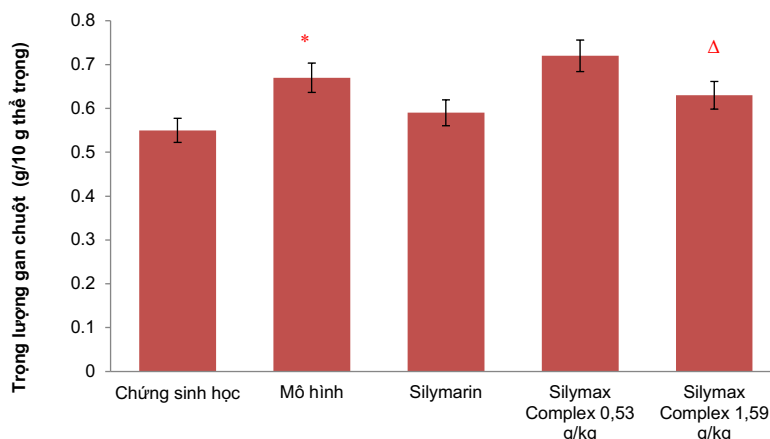
**Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình bảo vệ gan**

Lô nghiên cứu	Số mẫu tổn thương theo điểm đánh giá						Tổng điểm
	0	1	2	3	4	5	
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	<b>3</b>
<b>Lô 2</b> Mô hình	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	<b>15</b>
<b>Lô 3</b> Legalon (silymarin) 140 mg/kg	0/3	1/3	0/3	0/3	2/3	0/3	<b>9</b>
<b>Lô 4</b> Silymax Complex liều 0,53 g/kg	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3	<b>12</b>
<b>Lô 5</b> Silymax Complex liều 1,59 g/kg	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	0/3	<b>10</b>

Kết quả ở Hình 1 và Bảng 3 cho thấy ở lô mô hình, hình ảnh vi thể có mức tổn thương nặng nhất với tổng điểm vi thể là 15. Ở các lô

dùng silymarin và Silymax Complex cả 2 liều, mức tổn thương đã được cải thiện so với lô mô hình với tổng điểm vi thể lần lượt là 9, 12 và 10.

## 2. Tác dụng phục hồi gan và chống oxy hoá của viên nang cứng Silymax Complex trên chuột nhắt trắng thực nghiệm



**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của thuốc thử đến trọng lượng gan chuột trên mô hình phục hồi gan**

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

$\Delta, \Delta\Delta, \Delta\Delta\Delta$ : Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở Biểu đồ 2 cho thấy: Trọng lượng gan chuột ở lô mô hình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ . Trọng lượng gan ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg và Silymax Complex liều 0,53 g/

kg có xu hướng giảm so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Trọng lượng gan chuột ở lô uống Silymax Complex liều 1,59 g/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến hoạt độ enzym gan trên mô hình phục hồi gan**

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	85,20 ± 20,84	30,90 ± 8,69	1,29 ± 0,38
<b>Lô 2</b> Mô hình	148,20 ± 40,88 ***	69,10 ± 20,16 ***	2,03 ± 0,65 **
<b>Lô 3</b> Legalon (silymarin) 140 mg/kg	97,80 ± 24,70 $\Delta\Delta$	49,60 ± 13,69 ** $\Delta$	2,17 ± 0,58 ***
<b>Lô 4</b> Silymax Complex liều 0,53 g/kg	118,40 ± 22,57 **	52,70 ± 14,84 ***	2,29 ± 0,49 ***
<b>Lô 5</b> Silymax Complex liều 1,59 g/kg	118,80 ± 35,47 *	53,90 ± 16,33 ***	1,82 ± 0,68 *

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

$\Delta, \Delta\Delta, \Delta\Delta\Delta$ : Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$



Kết quả ở Bảng 4 cho thấy: Hoạt độ các enzym gan (AST, ALT và GGT) ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học. Ở lô uống Silymax liều 0,53 g/kg, hoạt độ AST, ALT và GGT có xu hướng giảm so với lô mô hình ( $p >$

0,05). Silymax liều 1,59 g/kg có xu hướng làm giảm hoạt độ AST, ALT ( $p > 0,05$ ) và làm giảm có ý nghĩa hoạt độ GGT so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 5. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến nồng độ albumin, bilirubin toàn phần trong huyết thanh và chỉ số MDA gan chuột trên mô hình phực hồi gan**

Lô nghiên cứu (n = 10)	Albumin (g/dL)	Bilirubin toàn phần (mg/dL)	MDA (mmol/L)
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	2,66 ± 0,16	0,20 ± 0,06	0,031 ± 0,005
<b>Lô 2</b> Mô hình	2,68 ± 0,21	0,26 ± 0,08	0,066 ± 0,015 ***
<b>Lô 3</b> Legalon (silymarin) 140 mg/kg	2,61 ± 0,19	0,27 ± 0,08*	0,038 ± 0,011 △△
<b>Lô 4</b> Silymax Complex liều 0,53 g/kg	2,60 ± 0,21	0,21 ± 0,06	0,034 ± 0,011 △△△
<b>Lô 5</b> Silymax Complex liều 1,59 g/kg	2,57 ± 0,20	0,24 ± 0,09	0,038 ± 0,016 △△△

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

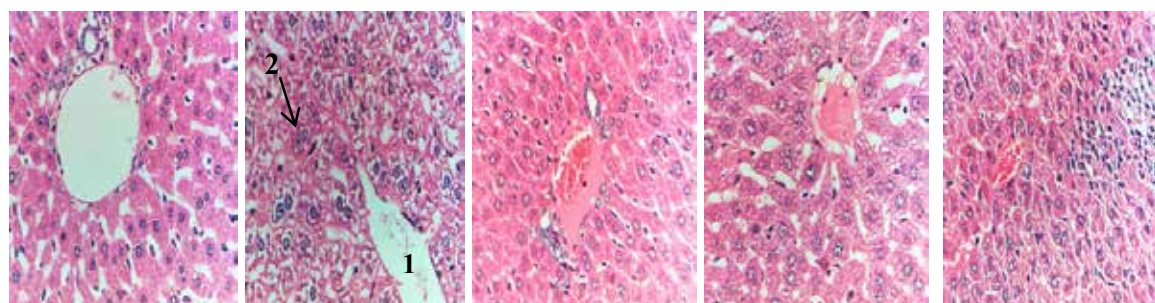
△, △△, △△△: Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy: Không có sự khác biệt giữa nồng độ albumin ở các lô uống Silymax Complex so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Silymax Complex cả 2 liều có xu hướng làm giảm nồng độ bilirubin, tuy nhiên, sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trên chỉ số MDA, lô uống Legalon (silymarin) và Silymax Complex cả 2 liều 0,53 g/kg và 1,59 g/kg có chỉ số MDA giảm rõ rệt so với lô mô hình với  $p < 0,001$ .



## Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex lên hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình phục hồi gan



CSH

Mô hình

Silymarin

Silymax Complex  
liều 0,53 g/kgSilymax Complex  
liều 1,59 g/kg

Hình 2. Hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình phục hồi gan (HE × 40)

Chú thích: 1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy

2. Tế bào gan

Bảng 6. Ảnh hưởng của viên nang cứng Silymax Complex đến hình ảnh vi thể gan chuột trên mô hình phục hồi gan

Lô nghiên cứu	Số mẫu tổn thương theo điểm đánh giá						Tổng điểm
	0	1	2	3	4	5	
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	4/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	<b>2</b>
<b>Lô 2</b> Mô hình	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	3/5	<b>23</b>
<b>Lô 3</b> Legalon (silymarin) 140 mg/kg	3/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	<b>3</b>
<b>Lô 4</b> Silymax Complex liều 0,53 g/kg	2/5	0/5	2/5	0/5	0/5	1/5	<b>9</b>
<b>Lô 5</b> Silymax Complex liều 1,59 g/kg	1/5	2/5	2/5	0/5	0/5	0/5	<b>6</b>

Kết quả ở Hình 2 và Bảng 6 cho thấy ở lô mô hình, hình ảnh vi thể có mức tổn thương nặng nhất với tổng điểm vi thể là 23. Ở các lô dùng silymarin và Silymax Complex cả 2 liều, mức tổn thương đã được cải thiện so với lô mô hình với tổng điểm vi thể lần lượt là 3, 9 và 6.

## IV. BÀN LUẬN

Để gây tổn thương gan trên thực nghiệm, người ta dùng nhiều chất hóa học khác nhau như paracetamol, carbontetraclorid, D-galactosamin, ethanol erythromycin estolat, aflatoxin B, thioacetamid...<sup>9</sup> Mỗi mô hình gây tổn thương gan có cơ chế riêng đặc hiệu.

Paracetamol gây mô hình tổn thương gan bằng cơ chế sinh ra gốc tự do (tương tự  $\text{CCl}_4$ ), bên cạnh đó, paracetamol liều cao làm cạn kiệt hệ thống chống oxy hoá của cơ thể (hệ thống các chất thiol). Paracetamol sau khi vào cơ thể, một phần bị chuyển hóa qua hệ thống enzym CYP450 tại gan để tạo thành NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinonimin) là một gốc tự do gây nên quá trình peroxy hóa lipid và sinh ra MDA (malondialdehyd), dẫn đến tổn thương các tế bào gan, làm tăng hoạt độ AST, ALT, MDA trong huyết tương và làm biến đổi cấu trúc gan.<sup>4</sup>

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trên mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ và phục hồi của thuốc thử đều được xây dựng thành công. Ở lô mô hình, trọng lượng gan cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học, hoạt độ enzym gan (AST, ALT và GGT) tăng rõ, chỉ số MDA tăng cao so với lô chứng sinh học.

Để đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ của các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh. AST (aspartat aminotransferase) và ALT (alanin aminotransferase) là 2 enzym được sử dụng rộng rãi trong đánh giá tổn thương tế bào gan. Khi thuốc gây độc tính hủy hoại tế bào gan, hoạt độ các enzym này sẽ tăng lên. ALT là enzym đặc hiệu trong tổn thương gan, chỉ có ở trong bào tương, đặc biệt là tế bào gan. Khác với ALT, AST còn khu trú nhiều trong ty thể và ít hơn ở ngoài bào tương. Khi tổn thương ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài và tăng cao trong huyết thanh. Vì vậy, trong tổn thương gan, hoạt độ ALT thường tăng cao hơn AST. Cùng với AST và ALT, GGT là một loại enzym gan đóng vai trò vô cùng quan trọng. Khi tổn thương gan do nhiễm độc cấp bởi các nguyên nhân khác nhau (rượu,  $\text{CCl}_4$ , paracetamol...) thì enzym GGT sẽ tăng lên rất cao.<sup>10</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy: trên

mô hình bảo vệ gan, viên nang cứng Silymax Complex cả 2 liều có tác dụng làm giảm hoạt độ ALT so với lô mô hình. Trên mô hình phục hồi gan, Silymax Complex cả 2 liều có xu hướng làm giảm hoạt độ AST, ALT và GGT so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hoạt độ GGT của lô uống Silymax Complex liều 1,59 g/kg.

Bilirubin là sản phẩm giáng hóa của hemoglobin. Bilirubin có 2 loại: trực tiếp và gián tiếp. Gan có vai trò liên hợp bilirubin gián tiếp thành bilirubin trực tiếp để vào đường dẫn mật. Như vậy, gan có vai trò chuyển hóa và bài xuất mật. Vì vậy, định lượng bilirubin toàn phần trong máu có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng chuyển hóa và bài xuất mật của gan. Albumin là thành phần protein quan trọng trong cơ thể. Gan tổng hợp toàn bộ albumin và một phần globulin huyết thanh. Chức năng gan suy giảm sẽ làm nồng độ albumin giảm và sự giảm này không xảy ra ngay vì thời gian bán hủy của albumin trên người xấp xỉ 20 ngày, trên chuột cống là 53 giờ.<sup>11</sup> Định lượng albumin huyết thanh giúp đánh giá chức năng tổng hợp và chuyển hóa protein của gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Silymax Complex cả 2 liều có xu hướng làm tăng nồng độ albumin so với lô mô hình ở mô hình bảo vệ gan. Trên mô hình phục hồi gan, Silymax Complex cả 2 liều có xu hướng làm giảm nồng độ bilirubin so với lô mô hình.

Khi một thuốc nghiên cứu có tác dụng chống oxy hóa (dọn gốc tự do) có thể làm giảm hàm lượng MDA, góp phần bảo vệ tế bào trong đó có tế bào gan. Do vậy, MDA là một chỉ số để đánh giá tác dụng bảo vệ gan của thuốc thử.<sup>12</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở cả 2 mô hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ và phục hồi gan, Silymax Complex cả 2 liều đều làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số MDA trong dịch đồng thể gan chuột nhất so với lô mô hình.

Gan và thận là nơi thường xuyên xảy ra sự trao đổi chất và bài tiết, do đó các tác nhân độc hại dễ dàng ảnh hưởng đến 2 cơ quan này.<sup>4</sup> Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên chức năng gan và thận, ngoài việc định lượng các yếu tố liên quan trong máu thì giải phẫu bệnh cấu trúc đại thể và vi thể là những chỉ số cần thiết và quan trọng. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Silymax Complex cả 2 liều giúp cải thiện mức độ tổn thương gan trên hình ảnh vi thể so với lô mô hình.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các công bố về tác dụng của các thành phần trong viên nang cứng Silymax Complex khi dùng riêng rẽ. Silymarin đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan rõ rệt trong các nghiên cứu được công bố trên mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol trên chuột nhắt trắng.<sup>13,14</sup> Theo một bài viết tổng hợp về tác dụng điều trị của Nghệ (2022), Fuloria S đã đưa ra các tài liệu chứng minh chiết xuất từ Nghệ giúp bảo vệ và phục hồi tổn thương gan rõ rệt trong các mô hình gây viêm gan cấp trên động vật.<sup>15</sup>

## V. KẾT LUẬN

Trên mô hình đánh giá tác dụng bảo vệ gan, silymax Complex cả 2 mức liều 0,53 g/kg/ngày và 1,59 g/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan cấp tính trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol, thông qua làm giảm hoạt độ ALT trong huyết thanh và hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan rõ rệt so với lô mô hình, xu hướng làm tăng nồng độ albumin và cải thiện tổn thương giải phẫu bệnh gan chuột so với lô mô hình.

Trên mô hình đánh giá tác dụng phục hồi gan, silymax Complex cả 2 mức liều 0,53 g/kg/ngày và 1,59 g/kg/ngày có tác dụng phục hồi tổn thương gan trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol thông qua xu hướng giảm trọng

lượng gan, hoạt độ AST và ALT so với lô mô hình, làm giảm rõ rệt hàm lượng MDA trong dịch đồng thể gan và cải thiện cấu trúc vi thể tế bào gan chuột so với lô mô hình.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trefts E, Gannon M and Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017; 27(21): R1147-R1151.
2. Uskoković A, Dinić S, Jovanović JA, et al. Liver Diseases: Epigenetic Mechanisms, Oxidative Stress and Use of Alpha-Lipoic Acid. In: Patel V, Preedy V, eds. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*. Springer International Publishing; 2017: 1-21.
3. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023; 79(2): 516-537.
4. World Health Organization. *WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. Geneva; 2004.
5. Gillissen A and Schmidt HHJ. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020; 37(4): 1279-1301.
6. Đỗ Tất Lợi. *Những Cây Thuốc và vị Thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Hà Nội; 2015.
7. 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.
8. 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.
9. Hock FJ. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. fourth edition, Springer Reference; 2015.

10. Tạ Thành Văn. *Hóa Sinh Lâm Sàng*. Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2013
11. Andersen JT, Daba MB, Berntzen G, et al. Cross-species binding analyses of mouse and human neonatal Fc receptor show dramatic differences in immunoglobulin G and albumin binding. *J Biol Chem*. 2010; 285(7): 4826-4836.
12. Lepara Z, Lepara O, Fajkić A, et al. Serum malondialdehyde (MDA) level as a potential biomarker of cancer progression for patients with bladder cancer. *Rom J Intern Med*. 2020; 58(3): 146-152.
13. Yang W, Liang Z, Wen C, et al. Silymarin Protects against Acute Liver Injury Induced by Acetaminophen by Downregulating the Expression and Activity of the CYP2E1 Enzyme. *Molecules*. 2022 Dec 13; 27(24): 8855.
14. Papackova Z, Heczkova M, Dankova H, et al. Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PLoS One*. 2018 Jan 17; 13(1): e0191353.
15. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 25; 13: 820806.

## Summary

### EVALUATION OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY, LIVER FUNCTION RECOVERY, AND ANTIOXIDANT EFFECT OF SILYMAX COMPLEX IN THE EXPERIMENT

The purpose of this study was to evaluate the hepatoprotective activity, liver function recovery, and antioxidant activity of Silymax Complex hard capsules. At both models (protection and recovery of liver function), mice were divided randomly into 5 groups of ten mice per cage: control, model, positive control (silymarine), Silymax Complex at 0.53 g/kg/day and Silymax Complex at 1.59 g/kg/day. Of the hepatoprotective model, mice were orally administered researched products and distilled water for 8 consecutive days. On the 8th day, after 2 hours of administration, mice of group 2 to 5 were given paracetamol 400 mg/kg orally in order to induce liver cell damage. Of the model of liver function recovery, mice of group 2 to 5 was given a single dose of paracetamol 400 mg/kg. 2 hours later, mice were administered sterile or research products for 5 consecutive days. All indexes including AST, ALT, GGT levels, albumin, total bilirubin concentration, liver MDA (malondialdehyd) concentration, and microscopic analyses of livers were evaluated. Results showed Silymax Complex at both doses exhibited hepatoprotective effect and liver damage recovery on paracetamol-induced liver injury.

**Keywords:** Silymax Complex, hepatoprotective activity, liver function recovery, antioxidant activity, mice.