

# TÁC DỤNG HẠ HUYẾT ÁP VÀ CHỐNG OXY HÓA CỦA NANO RUTIN TRÊN MÔ HÌNH TĂNG HUYẾT ÁP DO N(G)-NITRO-L-ARGININE-METHYL ESTER (L-NAME) TRÊN CHUỘT CỔNG TRẮNG

Nguyễn Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Ngân<sup>2</sup>

Lưu Hải Minh<sup>3</sup> và Nguyễn Thị Thanh Tú<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup>Bệnh viện E Trung ương

<sup>2</sup>Học viện Quân Y

<sup>3</sup>Công ty cổ phần công nghệ mới Nhật Hải (OIC)

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá tác dụng hạ huyết áp và chống oxy hóa của Nano Rutin trên mô hình tăng huyết áp do L-NAME (N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester) trên chuột cống trắng. Chuột cống trắng chủng Wistar được chia thành 5 lô, mỗi lô 12 con. Lô 1 chuột không gây tăng huyết áp. Với 4 lô còn lại chuột được gây tăng huyết áp bằng cách cho uống L-NAME (0,5% w/v trong nước cất) với liều 50 mg/kg/ngày trong 4 tuần liên tục. Trong đó, lô 2 chuột uống nước cất; lô 3 chuột được uống losartan 25 mg/kg/ngày; lô 4 chuột được uống Nano Rutin liều 280 mg/kg/ngày; lô 5 chuột được uống Nano Rutin liều 560 mg/kg/ngày. Thời gian uống thuốc thử là 4 tuần. Chuột được đo huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và nhịp tim tại thời điểm trước dùng thuốc, và sau dùng thuốc 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần. Nồng độ NO và các chỉ số đánh giá khả năng chống oxy hoá (SOD, GSH, MDA) trong huyết tương được đo tại thời điểm trước và sau 4 tuần. Kết quả cho thấy, Nano Rutin liều 280 mg/kg và 560 mg/kg có tác dụng ngăn ngừa chứng tăng huyết áp do L-NAME gây ra ở chuột cống trắng và không ảnh hưởng đến nhịp tim của chuột. Ngoài ra, Nano Rutin làm tăng NO, SOD, GSH và giảm MDA trong huyết tương của chuột.

**Từ khoá:** Nano Rutin, Tăng huyết áp, Chống oxy hoá, Chuột cống trắng chủng Wistar.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là một bệnh phổ biến và đang gia tăng trên toàn cầu do sự già hóa dân số.<sup>1</sup> Phân tích dữ liệu từ 135 nghiên cứu trên 968.419 người trưởng thành từ 90 quốc gia, tỷ lệ THA là 31,1% vào năm 2010.<sup>1</sup> Theo phân loại của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2017, tỷ lệ THA ở Hoa Kỳ tăng từ 31,9% lên 45,6%.<sup>2</sup> Năm 2019, tỷ lệ THA trên toàn cầu ở người trưởng thành từ 30 - 79 tuổi là 32% ở phụ nữ và 34% ở nam giới.<sup>3</sup> Tại Việt Nam,

nghiên cứu hệ thống trên 83 nghiên cứu với dữ liệu 239.034 đối tượng trên 15 tuổi cho thấy tỷ lệ THA từ 2,0% đến 47,0%.<sup>4</sup> THA là bệnh mạn tính cần điều trị lâu dài, nếu không được điều trị và kiểm soát tốt sẽ dẫn đến tổn thương các cơ quan đích, gây các biến chứng nguy hiểm như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, phình tách thành động mạch chủ, suy tim, suy thận... thậm chí dẫn đến tử vong.<sup>5</sup> Hiện nay, thuốc điều trị tăng huyết áp gồm các nhóm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh canxi, chẹn beta giao cảm, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát bệnh tăng huyết áp.<sup>6</sup> Tuy nhiên, mỗi nhóm thuốc đều có những tác

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Tú

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thanhtu@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/11/2023

Ngày được chấp nhận: 20/12/2023

dụng không mong muốn.<sup>7</sup> Do đó, việc nghiên cứu minh chứng các thuốc có nguồn gốc thảo dược có tác dụng điều trị, hỗ trợ điều trị THA được các nhà khoa học quan tâm.

Rutin, một bioflavonoid polyphenolic đã cho thấy nhiều tác dụng dược lý do đặc tính chống oxy hóa và được ứng dụng trong điều trị các bệnh mạn tính như ung thư, tiểu đường, tăng huyết áp và tăng cholesterol máu.<sup>8</sup> Hiện nay, có nhiều sản phẩm có chứa rutin hiện đang được lưu hành trên thị trường. Tuy nhiên, nhược điểm chính của rutin là sinh khả dụng hạn chế, chủ yếu là do độ hòa tan trong nước thấp, độ ổn định kém và hạn chế tính thấm màng tế bào.<sup>9</sup> Do đó, để tối ưu hóa tác dụng của rutin, công ty OIC đã lựa chọn phương pháp tiếp cận hệ thống phân phối thuốc dựa trên hạt nano với kích thước 20 - 50nm có khả năng tan hoàn toàn trong nước và sinh khả dụng tăng lên tối đa. Để đánh giá tác dụng hạ huyết áp và chống oxy hóa của Nano Rutin, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng hạ huyết áp và chống oxy hóa của Nano Rutin trên mô hình gây tăng huyết áp bởi L-NAME (N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester).*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Nguyên liệu

Nano Rutin, dạng bột, do công ty OIC bào chế từ rutin tinh khiết 98% được chiết xuất từ hoa của cây Hòe hoa (*Styphnolobium japonicum* (L.) Schott), đạt tiêu chuẩn cơ sở. Liều dùng dự kiến trên người của Nano Rutin là 2000 mg/người/ngày. Với quy ước cân nặng của người 50kg, liều dùng của Nano Rutin là 40 mg/kg/ngày. Quy đổi theo hệ số quy đổi từ người sang động vật thực nghiệm, liều dùng dự kiến có tác dụng trên chuột cống (hệ số quy đổi là 7) là 280 mg/kg/ngày. Đây là liều cơ sở (liều 1) được dùng để đánh giá tác dụng của viên nang Nano Rutin. Mức liều cao (liều 2) được

dùng trong nghiên cứu gấp đôi liều 1, tức 560 mg/kg/ngày.

L-NAME (N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester) của Sigma - Mỹ. Griess Reaction System kit (Promega, Madison, WI, USA). Các kit xét nghiệm SOD, Glutathion, MDA của Sigma - Mỹ. Losartan của Sigma - Mỹ.

### 2. Đối tượng

Chuột cống trắng, chủng *Wistar*, 60 con, khỏe mạnh, do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do.

### 3. Phương pháp

Đánh giá tác dụng hạ huyết áp của Nano Rutin trên mô hình gây tăng huyết áp bởi L-NAME (N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester) theo phương pháp được mô tả bởi Bilanda và cộng sự (2017).<sup>10</sup> Chuột cống trắng, được chia thành 5 lô, mỗi lô 12 con:

- Lô 1 (chứng sinh lý): không gây tăng huyết áp + uống nước cất.
- Lô 2 (chứng bệnh lý): gây tăng huyết áp + uống nước cất.
- Lô 3 (Lô tham chiếu): gây tăng huyết áp + uống losartan 25 mg/kg/ngày.
- Lô 4 (Lô trị 1): gây tăng huyết áp + uống Nano Rutin liều 280 mg/kg/ngày.
- Lô 5 (Lô trị 2): gây tăng huyết áp + uống Nano Rutin liều 560 mg/kg/ngày.

Chuột được gây tăng huyết áp bằng cách cho uống L-NAME (0,5% w/v trong nước cất), liều 50 mg/kg/ngày trong 4 tuần liên tục. Chuột được uống nước cất, thuốc tham chiếu hoặc thuốc thử đồng thời với quá trình gây tăng huyết áp, trong 4 tuần liên tục.

Tiến hành đo huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, và nhịp tim chuột ở cả các lô bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn

tại các thời điểm: trước dùng thuốc (T0), sau dùng thuốc 1 tuần (T1), 2 tuần (T2), 3 tuần (T3), 4 tuần (T4). Chuột bị hạn chế vận động trong dụng cụ giam giữ trong vòng 10 - 20 phút/ngày trong 5 ngày trước khi ghi huyết áp để làm quen với điều kiện ghi huyết áp. Ghi huyết áp chuột ở sát gốc đuôi chuột bằng kỹ thuật quấn đuôi (the tail-cuff technique). Các chuột được sưởi ấm 30 phút ở 28°C trong tủ sưởi được kiểm soát

$$HA \text{ trung bình} = HA \text{ tâm trương} + 0,412 (HA \text{ tâm thu} - HA \text{ tâm trương})$$

Kết thúc thí nghiệm, lấy máu từ buồng tim chuột vào ống chống đông, ly tâm lấy huyết tương để xét nghiệm. Nồng độ NO (nitric oxide) được đo trong các mẫu huyết tương bằng phản ứng Griess, sử dụng Griess Reaction System kit (Promega, Madison, WI, USA).<sup>12</sup> Đánh giá một số chỉ số oxy hóa: SOD (Superoxide dismutase), GSH (glutathione), MDA (malondylaldehyde), NO.

niệt độ (Ugo Basille, Ý) để phát hiện tốt hơn xung động mạch đuôi, nơi mà đuôi được đưa qua vòng bít và cảm biến vòng bít ở đuôi được kết nối với bộ khuếch đại (ML 125 NIBP, AD Instruments, Australia). Để giảm thiểu sự thay đổi huyết áp do căng thẳng gây ra, tất cả các phép đo được thực hiện bởi cùng một người trong cùng một môi trường yên tĩnh tại cùng một thời điểm trong ngày. Huyết áp trung bình của chuột theo công thức<sup>11</sup>:

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Viện đào tạo Dược, Học viện Quân Y.

### Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test, Tukey test, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Kết quả huyết áp tâm thu**

Lô chuột	Huyết áp tâm thu của chuột (mmHg), n = 12, Mean ± SD				
	T0	T1	T2	T3	T4
Lô 1	121,26 ± 16,67	122,01 ± 32,43	122,64 ± 24,48	123,01 ± 24,23	122,22 ± 25,36
Lô 2	121,31 ± 14,57	139,57 ± 24,05	146,21* ± 25,35	155,13** ± 21,85	163,18** ± 28,08
Lô 3	120,90 ± 14,65	125,50 ± 21,76	128,40 ± 26,58	130,43# ± 22,39	132,47## ± 24,48
Lô 4	120,65 ± 15,18	127,21 ± 26,36	130,42 ± 26,61	135,20# ± 20,21	137,01# ± 26,24
Lô 5	120,84 ± 13,55	126,22 ± 25,84	129,44 ± 26,70	132,74# ± 21,42	134,45# ± 25,25

\*  $p < 0,05$  so với lô 1 (chứng sinh lý), \*\*  $p < 0,01$  so với lô 1 (chứng sinh lý)

#  $p < 0,05$  so với lô 2 (chứng bệnh), ##  $p < 0,01$  so với lô 2 (chứng bệnh)

So với lô chứng sinh lý (lô 1), huyết áp tâm thu của chuột ở lô chứng bệnh (lô 2) tăng cao có ý nghĩa thống kê bắt đầu tại thời điểm T2 ( $p < 0,05$ ) và tăng cao rõ rệt ( $p < 0,01$ ) tại thời điểm T3, T4.

So với lô chứng bệnh (lô 2), huyết áp tâm thu của chuột ở lô tham chiếu dùng Losartan (lô 3) và các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) giảm hơn so với lô chứng bệnh bắt đầu tại các thời điểm T3, T4 ( $p < 0,05$ ). Không

có sự khác biệt về huyết áp tâm thu của chuột (lô 4, 5) tại cùng thời điểm đánh giá t ( $p > 0,05$ ). giữa lô tham chiếu (lô 3) hai lô dùng Nano Rutin

**Bảng 2. Kết quả huyết áp tâm trương**

Lô chuột	Huyết áp tâm trương của chuột (mmHg), n = 12, Mean ± SD				
	T0	T1	T2	T3	T4
Lô 1	100,97 ± 13,99	101,67 ± 27,02	102,20 ± 20,40	102,51 ± 20,19	101,85 ± 21,13
Lô 2	101,09 ± 12,14	116,31 ± 20,03	121,84* ± 21,12	129,28** ± 18,21	135,99** ± 23,41
Lô 3	100,83 ± 11,99	104,58 ± 18,13	107,18 ± 25,67	108,69# ± 18,66	110,39## ± 20,41
Lô 4	100,84 ± 12,72	104,98 ± 20,41	109,04 ± 22,24	112,99# ± 17,20	113,69# ± 20,83
Lô 5	101,16 ± 11,72	104,69 ± 20,62	108,49 ± 20,84	110,81# ± 17,52	111,34# ± 20,24

\* $p < 0,05$  so với lô 1 (chứng sinh lý), \*\* $p < 0,01$  so với lô 1 (chứng sinh lý)

# $p < 0,05$  so với lô 2 (chứng bệnh), ## $p < 0,01$  so với lô 2 (chứng bệnh)

So với lô chứng sinh lý (lô 1), huyết áp tâm trương của chuột ở lô chứng bệnh (lô 2) tăng cao có ý nghĩa thống kê bắt đầu tại thời điểm T2 ( $p < 0,05$ ) và tăng cao rõ rệt ( $p < 0,01$ ) tại thời điểm T3, T4.

So với lô chứng bệnh (lô 2), huyết áp tâm

trương của chuột ở lô dùng Losartan (lô 3) và các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) giảm hơn so với lô chứng bệnh tại các thời điểm T3, T4 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa lô 3, 4, 5 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Kết quả huyết áp trung bình**

Lô chuột	Huyết áp trung bình của chuột (mmHg), n = 12, Mean ± SD				
	T0	T1	T2	T3	T4
Lô 1	109,33 ± 15,10	110,05 ± 29,25	110,62 ± 22,08	110,96 ± 21,89	110,24 ± 22,87
Lô 2	109,42 ± 13,14	125,89 ± 21,69	131,88* ± 22,86	139,93** ± 19,71	147,19** ± 25,34
Lô 3	109,10 ± 13,05	113,20 ± 19,62	115,92 ± 25,86	117,65# ± 20,20	119,49## ± 22,08
Lô 4	109,00 ± 13,69	114,13 ± 22,82	117,85 ± 23,89	122,14# ± 18,30	123,30# ± 17,49
Lô 5	109,27 ± 12,46	113,56 ± 22,67	117,12 ± 23,10	119,84# ± 19,01	120,86# ± 20,84

\* $p < 0,05$  so với lô 1 (chứng sinh lý), \*\* $p < 0,01$  so với lô 1 (chứng sinh lý);

# $p < 0,05$  so với lô 2 (chứng bệnh), ## $p < 0,01$  so với lô 2 (chứng bệnh)

So với lô chứng sinh lý (lô 1), huyết áp trung bình của chuột ở lô chứng bệnh (lô 2) tăng cao có ý nghĩa thống kê bắt đầu tại thời điểm T2 ( $p < 0,05$ ) và tăng cao rõ rệt ( $p < 0,01$ ) tại thời điểm T3, T4.

So với lô chứng bệnh (lô 2), huyết áp trung

bình của chuột ở lô dùng Losartan (lô 3) và các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) giảm hơn so có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh tại các thời điểm T3 và T4 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ) và không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lô 3, 4, 5 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4. Kết quả đánh giá nhịp tim**

Lô chuột	Nhịp tim của chuột (nhịp/phút), n = 12, Mean ± SD				
	T0	T1	T2	T3	T4
Lô 1	431,45 ± 26,36	430,26 ± 30,85	428,92 ± 32,54	430,12 ± 33,36	431,22 ± 33,16
Lô 2	429,96 ± 35,18	427,92 ± 32,16	426,68 ± 34,37	425,85 ± 35,18	424,94 ± 33,61
Lô 3	429,64 ± 31,55	431,14 ± 29,98	428,95 ± 32,16	429,42 ± 31,58	430,26 ± 31,72
Lô 4	429,81 ± 30,54	429,33 ± 31,85	426,45 ± 32,02	427,63 ± 34,16	428,96 ± 33,14
Lô 5	430,41 ± 32,76	429,67 ± 33,62	427,56 ± 31,93	428,58 ± 32,09	429,94 ± 30,88

So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, cũng như so sánh trong từng lô giữa các

thời điểm thí nghiệm, nhịp tim của chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 5. Kết quả đánh giá nồng độ NO, SOD, GSH, MDA**

Lô chuột	Nồng độ NO ( $\mu\text{M/ml}$ )	SOD (U/ml)	GSH ( $\mu\text{mol/ml}$ )	MDA (nmol/ml)
Chứng sinh lý (1)	20,81 ± 3,27	119,66 ± 29,86	82,69 ± 19,21	5,24 ± 0,92
Chứng bệnh (2)	15,83** ± 3,22	60,27** ± 13,17	39,13** ± 7,24	11,09** ± 2,35
Losartan 25 (3)	19,12## ± 2,36	92,97## ± 20,77	68,33## ± 12,20	8,81## ± 1,49
Nano Rutin 280 (4)	19,04## ± 3,80	96,62## ± 20,30	71,90## ± 11,33	8,96## ± 1,02
Nano Rutin 560 (5)	19,09## ± 2,89	105,48## ± 16,05	74,40## ± 10,13	8,65## ± 1,14

Số liệu trình bày dưới dạng Mean ± SD với n = 12

\*\* $p < 0,01$  so với lô 1 (chứng sinh lý); ## $p < 0,01$  so với lô 2 (chứng bệnh)

So với lô chứng sinh lý (lô 1), ở lô chứng bệnh (lô 2) có nồng độ NO, SOD, GSH trong huyết tương giảm, nồng độ MDA trong huyết thanh tăng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

So với lô chứng bệnh (lô 2), ở lô dùng Losartan (lô 3) và các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) có nồng độ NO, SOD, GSH trong huyết tương tăng, nồng độ MDA trong huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

So với lô 3 (dùng Losartan 25mg/kg), nồng độ NO, SOD, GSH, MDA trong huyết tương của chuột ở các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) tại cùng thời điểm đánh giá không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Rutin như một hợp chất flavonoid tự nhiên có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm. Tuy nhiên, do khả năng hòa tan thấp nên các nghiên cứu về nano Rutin đã được tiến hành. Khảo sát 7.078 kết quả nghiên cứu về rutin, trong đó có 25 bài báo liên quan đến hoạt tính sinh học tiềm năng của công thức nano rutin. Kết quả các nghiên cứu xác nhận khả năng hòa tan trong nước được tăng cường cũng như hiệu quả được nâng cao so với việc cung cấp rutin thông thường.<sup>13</sup>

Tăng huyết áp vô căn (hoặc nguyên phát) chủ yếu là do rối loạn chức năng nội mô gây thiếu hụt oxit nitric (NO).<sup>14</sup> Trên thực tế, người ta đã phát hiện ra rằng nội mô mạch máu của bệnh nhân tăng huyết áp sản xuất ít oxit nitric hơn. NO được giải phóng bởi các tế bào nội mô là một yếu tố điều hòa quan trọng của chức năng mạch máu.<sup>15</sup> Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng lâu dài N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) một chất ức chế oxit nitric không đặc hiệu gây tăng huyết áp động mạch ở chuột.<sup>16</sup> Tăng huyết áp do L-NAME vì thế là một mô hình phù hợp để kiểm tra tác dụng bảo vệ mạch máu của thuốc hạ huyết áp trong bối cảnh thiếu hụt NO.<sup>10,17</sup> Kết quả bảng 1; 2; 3

cho thấy sau 2 tuần cho chuột uống L-NAME (0,5% w/v trong nước cất), huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của chuột bắt đầu tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), và mức tăng rõ rệt ( $p < 0,01$ ) sau 3, 4 tuần cho chuột uống L-NAME so với lo chứng sinh lý. Đồng thời so với lô chứng bệnh (lô 2), huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của chuột ở lô dùng Losartan (lô 3) và các lô dùng Nano Rutin (lô 4, 5) giảm hơn so có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh tại các thời điểm T3, T4 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ) và khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa lô 3, 4, 5 ( $p > 0,05$ ). Như vậy, Nano Rutin ở các liều dùng 280 mg/kg và 560 mg/kg đã thể hiện tác dụng hạ huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình trên mô hình gây tăng huyết áp ở chuột bằng cho uống L-NAME và tác dụng hạ huyết áp của Nano Rutin ở các liều đã thử nghiệm tương đương so với Losartan 25 mg/kg. Rutin như một hợp chất flavonoid tự nhiên đã bộc lộ nhiều tiềm năng điều trị. Thông thường, Rutin được sử dụng để kháng khuẩn, kháng nấm và chống dị ứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã cho thấy tác dụng của Rutin trong điều trị các bệnh mãn tính khác nhau như ung thư, tiểu đường, tăng huyết áp và tăng cholesterol máu.<sup>18</sup> Tác dụng của rutin cũng đã được nghiên cứu trên mô hình tăng huyết áp trên động vật thực nghiệm. Các nghiên cứu cho thấy Rutin được sử dụng như một loại thảo dược để kiểm soát các rối loạn mạch máu, đặc biệt là trong bệnh mạch máu thận liên quan đến tăng huyết áp, do có khả năng chống oxy hóa, chống viêm và điều hòa renin.<sup>19</sup> Nghiên cứu về Rutin và Quercetin cũng cho thấy hiệu quả cao hơn nifedipin trên mô hình gây tăng huyết áp ở chuột bằng natri clorua.<sup>20</sup>

Khi so sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, cũng như so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, nhịp tim của chuột

không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (Bảng 4). Như vậy mẫu thử không ảnh hưởng đến nhịp tim chuột. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh khi gây mô hình tăng huyết áp bằng L-NAME không làm thay đổi nhịp tim.<sup>21</sup>

Kết quả bảng 5 cho thấy, Nano Rutin ở các liều dùng 280 mg/kg và 560 mg/kg đã thể hiện tác dụng làm tăng NO trên chuột cho uống L-NAME là chất làm giảm NO, đồng thời thể hiện tác dụng chống oxy hóa trên chuột cho uống L-NAME thể hiện qua chỉ số làm tăng SOD, GSH và giảm MDA. Các tác dụng này của Nano Rutin ở các liều đã thử nghiệm tương đương so với Losartan 25 mg/kg. Trên thực tế, L-NAME làm tăng nồng độ axit béo tự do trong huyết thanh bằng cách giảm hoạt động của Carnitine palmitoyltransferase ở gan, enzym hạn chế tốc độ oxy hóa axit béo, dẫn đến tăng lipid máu.<sup>22</sup> Flavonoid đã được chứng minh làm giảm tình trạng tăng huyết áp, stress oxy hóa và chuyển hóa lipid ở chuột bị tăng huyết áp L-NAME.<sup>23</sup>

## V. KẾT LUẬN

Nano Rutin liều 280 mg/kg và 560 mg/kg có tác dụng làm hạ huyết áp trên mô hình thực nghiệm gây tăng huyết áp do L-NAME gây ra ở chuột cống trắng chủng *Wistar* và không ảnh hưởng đến nhịp tim của chuột. Nano Rutin có tác dụng làm tăng NO trong huyết tương của chuột, tăng tác dụng chống oxy hóa trên chuột cho uống L-NAME thể hiện qua chỉ số làm tăng SOD, GSH và giảm MDA trong huyết tương của chuột. Các tác dụng này của Nano Rutin ở các liều đã thử nghiệm tương đương so với Losartan 25 mg/kg.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/s41581-019-

0244-2

2. Zhou Y, Jia L, Lu B, et al. Updated hypertension prevalence, awareness, and control rates based on the 2017ACC/AHA high blood pressure guideline. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(6):758-765. doi:10.1111/jch.13564

3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1

4. Biswas T, Tran N, Thi My Hanh H, et al. Type 2 diabetes and hypertension in Vietnam: a systematic review and meta-analysis of studies between 2000 and 2020. *BMJ Open*. 2022;12(8):e052725. doi:10.1136/bmjopen-2021-052725

5. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-292. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240

6. Whelton PK, Carey RM, Mancina G, et al. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation*. 2022;146(11):868-877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602

7. Joshi VD, Dahake AP, Suthar AP. Adverse Effects Associated with the Use of Antihypertensive Drugs: An Overview. *International Journal of PharmTech Research*. 2010;2(1).

8. Sharma S, Ali A, Ali J, et al. Rutin: therapeutic potential and recent advances in

drug delivery. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013;22(8):1063-1079. doi:10.1517/13543784.2013.805744

9. Gullón B, Lú-Chau TA, Moreira MT, et al. Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*. 2017;67:220-235. doi:10.1016/j.tifs.2017.07.008

10. Bilanda DC, Dzeufiet PDD, Kouakep L, et al. Bidens pilosa Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):479. doi:10.1186/s12906-017-1972-0

11. Meaney E, Alva F, Moguel R, et al. Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84:64.

12. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-657. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026

13. Negahdari R, Bohlouli S, Sharifi S, et al. Therapeutic benefits of rutin and its nanoformulations. *Phytotherapy Research*. 2021;35(4):1719-1738. doi:10.1002/ptr.6904

14. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:798958. doi:10.3389/fmed.2021.798958

15. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18. doi:10.2174/157016112798829760

16. Scrogin KE, Hatton DC, Chi Y, et al. Chronic nitric oxide inhibition with L-NAME: effects on autonomic control of the cardiovascular

system. *Am J Physiol*. 1998;274(2):R367-374. doi:10.1152/ajpregu.1998.274.2.R367

17. Greish SM, Abdel-Hady Z, Mohammed SS, et al. Protective potential of curcumin in L-NAME-induced hypertensive rat model: AT1R, mitochondrial DNA synergy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2020;12(5):134-146.

18. Sharma S, Ali A, Ali J, et al. Rutin : therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(8):1063-1079. doi:10.1517/13543784.2013.805744

19. Kaur S, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of rutin in two-kidney one-clip model of renovascular hypertension in rat. *Life Sciences*. 2016;150:89-94. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.080

20. Olaleye M, Crown O, Akinmoladun A, et al. Rutin and quercetin show greater efficacy than nifedipin in ameliorating hemodynamic, redox, and metabolite imbalances in sodium chloride-induced hypertensive rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(6):602-608. doi:10.1177/0960327113504790

21. Fortepiani LA, Ortíz MC, Atucha NM, et al. Nebivolol ameliorates nitric oxide deficient hypertension. *The Scientific World Journal*. 2002;2: 1676-1684. doi:10.1100/tsw.2002.814

22. Khedara A, Kawai Y, Kayashita J, et al. Feeding rats the nitric oxide synthase inhibitor, L-N(omega)nitroarginine, elevates serum triglyceride and cholesterol and lowers hepatic fatty acid oxidation. *J Nutr*. 1996;126(10):2563-2567. doi:10.1093/jn/126.10.2563

23. Bilanda DC, Dzeufiet PDD, Kouakep L, et al. Bidens pilosa Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):479. doi:10.1186/s12906-017-1972-0



## Summary

### **BLOOD PRESSURE REDUCING AND ANTIOXIDAN EFFECTS OF NANO RUTIN ON WISTAR RATS WITH HYPERTENTION MODEL CAUSED BY N(G)-NITRO-L-ARGININE-METHYL ESTER (L-NAME)**

This study aimed to evaluate the blood pressure reducing and antioxidant effects of Nano Rutin on *Wistar* rats with hypertension model caused by N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME). The *Wistar* rats were randomly allocated into 5 groups with 12 animals in each group. Group 1 was non-hypertensive rats. With the remaining 4 groups, the rats were induced to become hypertensive by orally administering L-NAME (0.5% w/v diluted in distilled water), at 50 mg/kg b.w./day; group 2 was administered with distilled water; group 3 was administered with Losartan at 25mg/kg b.w./day; group 4 was administered with Nano Rutin at 280 mg/kg b.w./day and group 5 was administered with Nano Rutin at 560 mg/kg b.w./day. The duration to take the reagents was 4 weeks. The systolic, the diastolic pressure and the heart rate were assessed at baseline, after 1 week, 2 weeks, 3 weeks and 4 weeks of treatment. The serum levels of nitric oxide (NO) and compounds determining the anti-oxidant capacity such as Superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), malondylaldehyde (MDA) were assessed at baseline and after 4 weeks of treatment. The results showed that Nano Rutin at the doses of 280 mg/kg b.w. and 560 mg/kg b.w. was effective in preventing L-NAME-induced hypertension in *Wistar* rats and did not alter the rats' heart rates. In addition, Nano Rutin increased the serum NO level and the antioxidant capacity in rats administered L-NAME (increased SOD, GSH and decreased MDA).

**Keywords:** Nano Rutin, Hypertension, Antioxidant, *Wistar* rat.