

# TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG CỦA VIÊN NANG CỨNG MANTRA 3PROTECT VASCULAR ACTIVE TRÊN THỰC NGHIỆM

Ngô Thị Quỳnh Trang<sup>1</sup>, Phạm Thùy Phương<sup>1</sup>  
Nguyễn Thị Thanh Loan<sup>2</sup> và Trần Thanh Tùng<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng chống đông và ảnh hưởng đến mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng thận của viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active (M3PV) trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng chủng Swiss. Chuột được uống M3PV hoặc rivaroxaban trong 7 ngày liên tục. Một giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối cùng, chuột được gây mô hình đông máu bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid. Chuột nhắt được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi gây mô hình để đánh giá các chỉ số nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy M3PV liều 432 mg/kg/ngày có xu hướng chống đông thông qua xu hướng làm tăng số lượng tiểu cầu và kéo dài thời gian prothrombin. M3PV liều 1296 mg/kg/ngày thể hiện tác dụng chống đông thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu, đồng thời kéo dài thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa so với lô mô hình. Ngoài ra, M3PV cả hai liều 432 mg/kg/ngày và 1296 mg/kg/ngày không gây hủy hoại tế bào gan và không làm ảnh hưởng đến chức năng thận trên chuột gây đông máu. Như vậy, viên nang cứng M3PV có tác dụng chống đông và không ảnh hưởng đến mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng thận trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng.

**Từ khóa:** Mantra 3Protect Vascular active, chống đông, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do sự chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin trùng hợp tạo thành mạng lưới giam các thành phần của máu, làm máu đông lại. Tình trạng tăng đông dẫn đến hình thành cục máu đông không thích hợp trong vòng tuần hoàn.<sup>1</sup> Huyết khối là một nguyên nhân gây ra tắc mạch nhồi máu và có thể dẫn đến tình trạng nhồi máu não hoặc nhồi máu cơ tim.<sup>2</sup> Các nhóm thuốc điều trị bệnh lý huyết khối tắc mạch bao gồm thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông và thuốc tiêu fibrin.<sup>3</sup> Hiện nay, chi phí điều trị các bệnh lý liên

quan đến huyết khối tắc mạch đã và đang là gánh nặng đối với người bệnh, gia đình và xã hội. Vì vậy, việc nghiên cứu và phát triển thuốc mới để dự phòng và hỗ trợ điều trị huyết khối có hiệu quả và an toàn luôn luôn cần thiết.

Viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active có chứa thành phần là Frankincense; cao chiết *Ginkgo biloba*; curcumin; vitamin C; vitamin E; kẽm; cao chiết tiêu; selen và vitamin D<sub>3</sub>. Trong thành phần của Mantra 3Protect Vascular active có một số thành phần đã được chứng minh riêng lẻ có tác dụng chống đông trên *in vitro* và *in vivo* như Frankincense và curcumin.<sup>4,5</sup> Tuy nhiên, đến nay, chưa có nghiên cứu về tác dụng chống đông của viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active trên thực nghiệm. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu “Đánh giá tác dụng chống đông và ảnh hưởng đến mức độ hủy hoại tế

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại Học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/07/2024

Ngày được chấp nhận: 29/07/2024

bào gan và chức năng thận của viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng chủng *Swiss*". Ngoài ra, nghiên cứu còn đánh giá ảnh hưởng của viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active đến mức độ huỷ hoại tế bào gan và chức năng thận. Thông qua đó đánh giá độc tính của sản phẩm thử khi dùng đường uống.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Sản phẩm nghiên cứu**

Sản phẩm dùng trong nghiên cứu là viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular active (gọi tắt là M3PV) sản xuất từ Công ty MantraPharm (Đức) được Công ty cổ phần thương mại quốc tế ENTBIO Việt Đức nhập khẩu trực tiếp. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở. Một viên nang cứng M3PV chứa 400mg bột Frankincense; 50mg cao chiết *Ginkgo biloba*; 50mg curcumin, 25mg vitamin C; 10mg vitamin E; 2,5mg kẽm; 1,05mg cao chiết tiêu; 20mcg selen; 5mcg vitamin D<sub>3</sub> và tá dược vừa đủ.

Liều dùng và cách dùng dự kiến trên người là uống 2 viên nang/ngày (tương đương 1800 mg/ngày), trong hoặc ngay sau ăn. Trên chuột nhắt trắng quy đổi với hệ số 12 tương đương là 0,48 viên/kg/ngày tương đương 432 mg/kg/ngày. Thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu là rivaroxaban 20 mg, biệt dược Xarelto® của Công ty Bayer Health Care Pharmaceuticals. Sản phẩm thử/chứng dương được hòa tan hoàn toàn trong nước cất trước khi cho động vật thực nghiệm uống bằng dụng cụ uống thuốc chuyên dụng. Chuột nhắt trắng được uống sản phẩm thử/chứng dương ngay sau khi pha thuốc với thể tích 20 ml/kg/ngày.

#### **Máy móc và hóa chất phục vụ nghiên cứu**

Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O55:B5 L2880-25MG của Sigma-Aldrich;

Thromborel® S (bao gồm thromboplastin và calci) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam; Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent (bao gồm phospholipid) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam; Dung dịch calci clorid nồng độ 0,025 mol/L của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam. Các chỉ số được định lượng trên máy xét nghiệm đông máu bán tự động Sysmex CA-50 sản xuất tại Nhật Bản;

Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp);

Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); ure; và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

#### **Động vật thực nghiệm**

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 30g - 35g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi 7 ngày trong phòng chăn nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Chuột được uống nước tự do theo nhu cầu.

### 2. Phương pháp

Nghiên cứu đánh giá tác dụng chống đông của viên nang cứng M3PV trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng. Tình trạng đông máu của chuột được gây ra bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột dung dịch lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm.<sup>6-8</sup>

Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột nước muối sinh lý.

- Lô 2 (mô hình): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 3: uống rivaroxaban liều 10 mg/kg trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 4: uống M3PV liều 432 mg/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng, hệ số quy đổi của chuột nhắt trắng là 12) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

- Lô 5: uống M3PV liều 1296 mg/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng, hệ số quy đổi chuột nhắt trắng là 12) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

Chuột nhắt trắng được uống M3PV hoặc rivaroxaban hoặc nước cất trong 7 ngày liên tục trước khi tiêm lipopolysaccharid để gây tình trạng đông máu.

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, một giờ sau khi uống nước cất lần cuối, chuột nhắt lô 1 được tiêm tĩnh mạch đuôi nước muối sinh lý. Một giờ sau khi uống nước cất/thuốc thử lần cuối, chuột nhắt từ lô 2 đến lô 5 được tiêm tĩnh mạch đuôi lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm để gây đông máu.

Chuột nhắt ở tất cả các lô nghiên cứu được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi tiêm lipopolysaccharid để đánh giá các chỉ số nghiên cứu gồm: số lượng tiểu cầu; thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%), PT-INR; thời gian thromboplastin từng phần hoạt

hóa (aPTT), aPTT<sub>bệnh-chứng</sub>; nồng độ fibrinogen; đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua hoạt độ AST và ALT trong máu; đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin và ure trong máu. Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô.

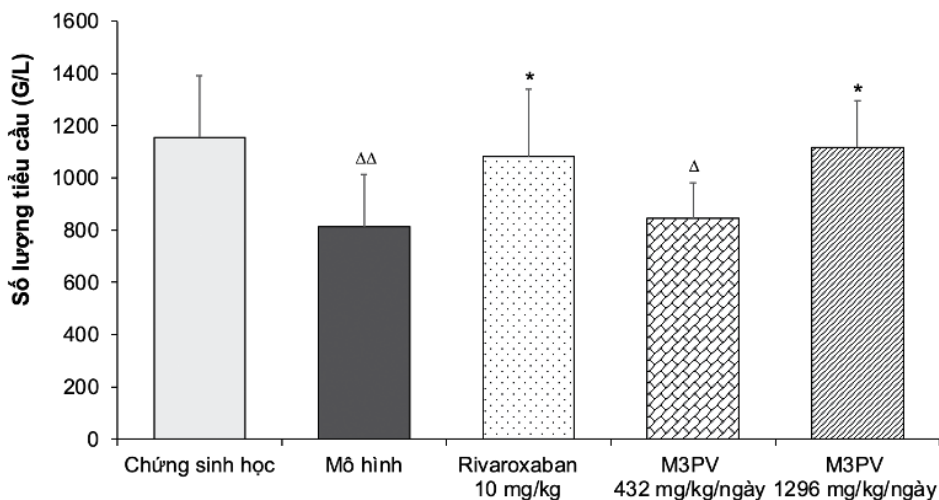
### Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Với những mẫu huyết tương có chỉ số fibrinogen, aPTT, và PT% vượt quá ngưỡng đo của máy, kết quả sẽ được thay thế bằng giá trị giới hạn trên của máy với các chỉ số này, bao gồm: aPTT: 90 giây; PT%: 50%; Fibrinogen: 4,5 g/L.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến tình trạng đông máu của chuột nhắt được gây đông máu bằng lipopolysaccharid

Tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng được đánh giá thông qua các chỉ số bao gồm số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT).



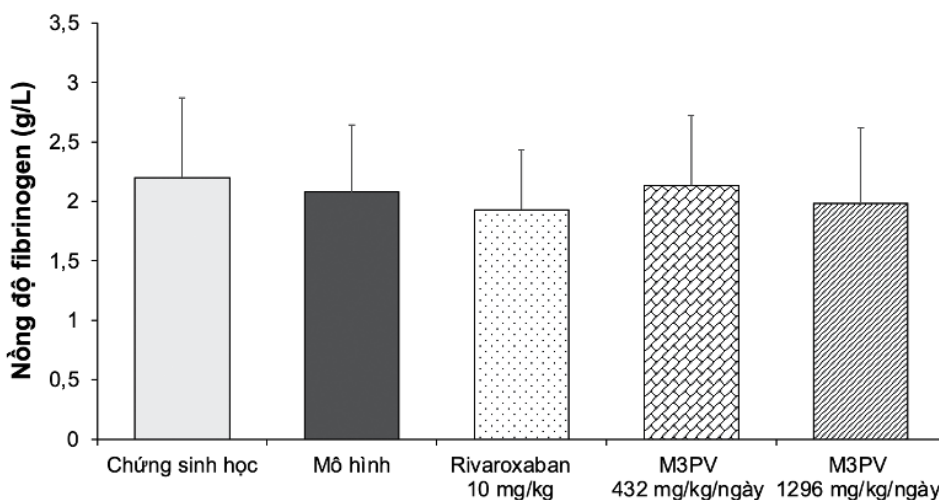
Khác biệt so với lô chứng sinh học:  $\Delta p < 0,05$ ;  $\Delta\Delta p < 0,01$

Khác biệt so với lô mô hình:  $*p < 0,05$

### Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến số lượng tiểu cầu

Kết quả Biểu đồ 1 cho thấy: Số lượng tiểu cầu trong máu chuột ở lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,01$ ). Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu ở chuột so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). M3PV liều 432 mg/kg/ngày không làm thay đổi

số lượng tiểu cầu của chuột so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, chỉ số này ở lô uống M3PV liều 1296 mg/kg/ngày cao hơn rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) và tương đương với lô chứng ( $p > 0,05$ ).



### Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến nồng độ fibrinogen

Kết quả ở Biểu đồ 2 cho thấy: Nồng độ fibrinogen trong máu chuột ở lô mô hình, lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và lô

uống M3PV cả hai liều đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian prothrombin**

Lô nghiên cứu	PT (giây)	PT%	PT-INR
Lô 1: Chứng sinh học	10,47 ± 2,83	118 ± 33,82	0,90 ± 0,24
Lô 2: Mô hình	10,73 ± 2,38	114,06 ± 31,01	0,92 ± 0,17
Lô 3: Uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	13,67 ± 1,12 ΔΔ**	68,78 ± 17,25 ΔΔ**	1,20 ± 0,10 ΔΔ**
Lô 4: Uống M3PV liều 432 mg/kg/ngày	12,25 ± 1,22	90,59 ± 18,73	1,06 ± 0,10
Lô 5: Uống M3PV liều 1296 mg/kg/ngày	13,25 ± 1,51 ΔΔ**	75,20 ± 20,00 ΔΔ**	1,14 ± 0,11 ΔΔ**

Khác biệt so với lô chứng sinh học:  $\Delta p < 0,01$ ; Khác biệt so với lô mô hình:  $**p < 0,01$

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy: Không có sự khác biệt rõ rệt về PT, PT-INR và PT% giữa lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày kéo dài PT, tăng PT-INR và làm giảm PT% có ý nghĩa thống kê ở chuột so với lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p < 0,01$ ).

M3PV liều 432 mg/kg/ngày có xu hướng kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, M3PV liều 1296 mg/kg/ngày kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa**

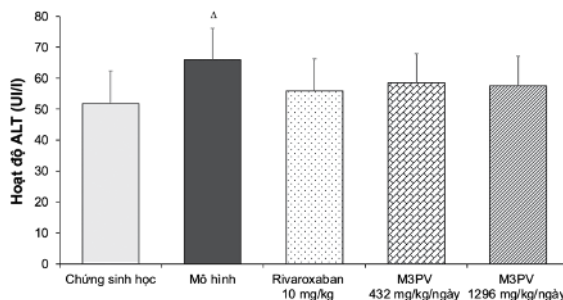
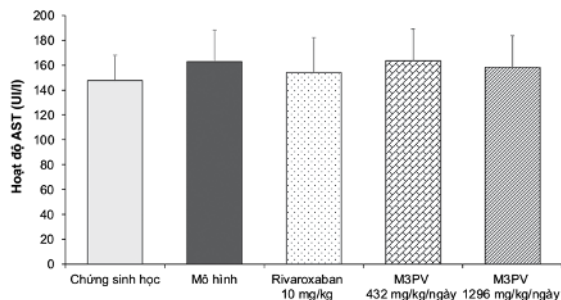
Lô nghiên cứu	aPTT (giây)	aPTT <sub>bệnh-chứng</sub>
Lô 1: Chứng sinh học	51,28 ± 16,62	1,90 ± 0,62
Lô 2: Mô hình	77,68 ± 22,82 <sup>Δ</sup>	2,88 ± 0,85 <sup>Δ</sup>
Lô 3: Uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	55,68 ± 16,25*	2,06 ± 0,60*
Lô 4: Uống M3PV liều 432 mg/kg/ngày	58,15 ± 12,61	2,15 ± 0,47
Lô 5: Uống M3PV liều 1296 mg/kg/ngày	90,00 ± 13,63**	3,33 ± 0,50**

Khác biệt so với lô chứng sinh học:  $\Delta p < 0,05$ ; Khác biệt so với lô mô hình:  $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: Chuột ở lô mô hình có aPTT kéo dài và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày kéo dài aPTT và tăng aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian aPTT và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> giữa lô

mô hình và lô chuột uống M3PV liều 432 mg/kg/ngày ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, M3PV liều 1296 mg/kg/ngày kéo dài aPTT và tăng aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ).

**2. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid**

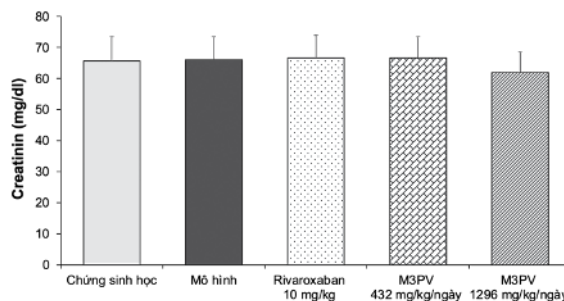
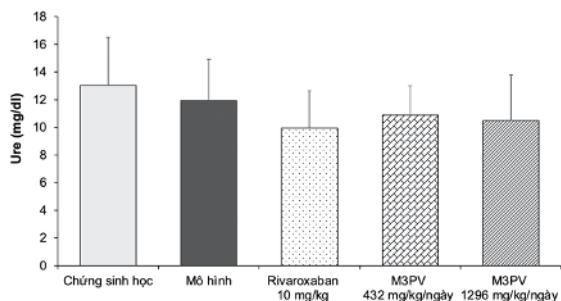


**Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột**

Khác biệt so với lô chứng sinh học:  $\Delta p < 0,05$

Kết quả ở Biểu đồ 3 cho thấy: Chuột ở lô mô hình có hoạt độ AST trong máu chuột nhất tương đương với lô chứng sinh học, trong khi hoạt độ ALT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Hoạt độ

AST và ALT của chuột các lô uống rivaroxaban 10 mg/kg/ngày và M3PV cả hai mức liều đều không thay đổi so với lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến nồng độ ure và creatinin trong máu chuột**

Kết quả ở Biểu đồ 4 cho thấy: Nồng độ ure và creatinin trong máu chuột ở lô mô hình, lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày, và M3PV cả hai liều đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học à lô mô hình ( $p > 0,05$ )

#### IV. BÀN LUẬN

Trong các nghiên cứu trên thế giới, lipopolysaccharid thường được dùng để gây tình trạng tăng đông trên động vật thực nghiệm. Lipopolysaccharid gây đông máu thông qua con đường đông máu ngoại sinh và nội sinh, tiêu thụ nguyên liệu của cả hai con đường, dẫn đến kéo dài cả PT cũng như aPTT đồng thời tiêu thụ tiểu cầu và fibrinogen cho quá trình ngưng

tập tiểu cầu và tạo cục máu đông. Hơn nữa lipopolysaccharid còn kích hoạt hệ thống tiêu sợi huyết làm tiêu hủy cả fibrinogen.<sup>6,9</sup> Vì vậy, lipopolysaccharid sẽ gây giảm số lượng tiểu cầu, đồng thời kéo dài PT và aPTT trên chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy số lượng tiểu cầu của lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, đồng thời aPTT ở mô hình kéo dài có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Như vậy, nghiên cứu đã gây thành công mô hình tăng đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng. Rivaroxaban, một thuốc ức chế trực tiếp yếu tố  $X_a$ , được dùng trên lâm sàng trước khi bệnh nhân tiến hành phẫu thuật để dự phòng huyết khối.<sup>3</sup> Theo kết quả

nghiên cứu này, số lượng tiểu cầu ở lô uống rivaroxaban tăng cao rõ rệt so với lô mô hình. Ngoài ra, rivaroxaban kéo dài rõ rệt PT so với lô mô hình. Như vậy, rivaroxaban có tác dụng dự phòng huyết khối trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid. Kết quả này tương tự với kết quả thu được trong nghiên cứu của Elisabeth Perzborn.<sup>10</sup>

Kết quả nghiên cứu cho thấy M3PV liều 432 mg/kg/ngày có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu và có xu hướng kéo dài PT. Trong khi đó, M3PV liều 1296 mg/kg/ngày thể hiện rõ tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu, đồng thời kéo dài PT và aPTT. Tác dụng chống đông của M3PV có thể được giải thích do tác dụng chống đông đã được chứng minh của một số thành phần trong sản phẩm thử. Frankincense được chiết xuất từ nhựa của loài *Boswellia*, trong đó nhiều nhất là *Boswellia Carterii*, *Boswellia bhaw-dajiana*. Theo Ying-Ni Pan và cộng sự, Frankincense liều 2,7 g/kg có tác dụng chống đông thông qua làm giảm lượng D-dimer, phức hợp thrombin-anti thrombin có ý nghĩa thống kê so với lô chuột gây đông máu. Ngoài ra, Frankincense còn kéo dài aPTT, PT, thời gian thrombin so với lô mô hình.<sup>4</sup> Kết quả tương tự cũng tìm ra trong nghiên cứu của Jing-yan Guo và cộng sự. Ngoài ra, Jing-yan Guo cũng đã chỉ ra rằng thành phần polysaccharid được phân lập từ Frankincense đóng vai trò quan trọng trong tác dụng chống đông.<sup>11</sup> Hơn nữa, curcumin, một thành phần trong viên nang cứng M3PV, cũng đã được chứng minh có tác dụng chống đông. Nghiên cứu của Dong-Chan Kim và cộng sự cho thấy curcumin có tác dụng kéo dài aPTT, PT và ức chế thrombin và yếu tố X<sub>a</sub> trên *in vitro*. Đồng thời, curcumin liều 100

mg/kg làm kéo dài thời gian chảy máu so với lô chứng.<sup>12</sup> Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã đề cập đến tác dụng chống đông của curcumin thông qua kéo dài PT, aPTT so với lô đối chứng.<sup>5</sup> Như vậy, tác dụng chống đông của M3PV có thể được giải thích bởi tác dụng chống đông của một số thành phần trong viên nang này.

Ngoài đánh giá chống đông, nghiên cứu còn đánh giá ảnh hưởng trên mức độ huỷ hoại tế bào gan và chức năng thận của viên nang M3PV. Gan là cơ quan có vai trò rất quan trọng trong cơ thể, đảm nhận nhiều chức năng phức tạp, đặc biệt là các quá trình chuyển hóa. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là cần thiết. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh được định lượng. Sự tăng nồng độ các enzym ALT và AST thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự huỷ hoại tế bào gan.<sup>13</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong khi hoạt độ ALT trong máu chuột lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học thì M3PV ở cả 2 mức liều đều không ảnh hưởng đến hoạt độ AST và ALT. Thêm vào đó, thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc được đào thải qua thận và có thể làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.<sup>13</sup> Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng M3PV không làm thay đổi nồng độ ure và creatinin trong máu chuột so với lô mô hình và lô chứng sinh học. Như vậy, M3PV có tác dụng chống đông trong khi không ảnh hưởng đến mức độ huỷ hoại tế bào gan và chức năng thận trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng chủng Swiss.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Mantra 3Protect Vascular Active (M3PV) liều 432 mg/kg/ngày có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng. M3PV liều 1296 mg/kg/ngày thể hiện rõ rệt tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu, đồng thời kéo dài PT và aPTT. Ngoài ra, M3PV cả hai mức liều đều không gây hủy hoại tế bào gan và không làm ảnh hưởng đến chức năng thận của chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Huyết học-Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội. *Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 247; 2006.
2. Jun Li, Hao Liu, Zhenzhong Yang et al. Synergistic Effects of Cryptotanshinone and Senkyunolide I in Guanxinling Tablet Against Endogenous Thrombus Formation in Zebrafish. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11: 622-787.
3. Bộ môn Dược lý Trường Đại Học Y Hà Nội. *Dược lý học lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2012; tr. 499-518.
4. Pan YN, Liang XX, Niu LY, et al. Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; 172:118-123.
5. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S et al. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004; 36(10): 1967-1980.
6. Wang B, Wu SM, Wang T et al. Pre-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits systemic intravascular coagulation and attenuates organ dysfunction in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation rat model. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125(10): 1753-4759.
7. Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Thanh Loan, Mai Phương Thanh et al. Tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin của viên nang TD-HK01 trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2018; 115(6):80-89.
8. Liu J, Makoto N, Hiroyasu I et al. Rivaroxaban suppresses the progression of ischemic cardiomyopathy in a murine model of diet-induced myocardial infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019; 26: 915-930.
9. Nicola Semeraro, Concetta T. Ammollo, Fabrizio Semeraro. Sepsis-Associated Disseminated Thromboembolic Disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2010; 2(3): e2010024-42.
10. Elisabeth Perzborn, Claudia Hirth-Dietrich, Elke Fischer. Rivaroxaban Has Protective Effects in a Model of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Rats. *Blood*. 2007; 110:935
11. Guo JY, Song XR, Wang YN, et al. Isolation, molecular characterization, immunological and anticoagulant activities of polysaccharides from frankincense and its vinegar processed product. *Food Chemistry*. 2022; 389: 133067.
12. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Reports*. 2012; 45(4): 221-226.
13. World Health Organization. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. WHO; Geneva, Switzerland, 2000, 35.



## Summary

# ANTICOAGULANT EFFECT OF MANTRA 3PROTECT VASCULAR ACTIVE TABLETS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The study aimed to evaluate the anticoagulant effects of Mantra 3Protect Vascular Active (M3PV) tablets and their impact on liver damage and kidney function in a lipopolysaccharide-induced coagulation model using *Swiss* mice. M3PV and rivaroxaban were administered orally for seven days. One hour after the final dose, lipopolysaccharide was injected via the tail vein. Blood samples were collected four hours post-lipopolysaccharide administration to assess study parameters. Our findings indicated that M3PV at 432 mg/kg per day tended to exhibit anticoagulant effects by increasing platelet count and prolonging prothrombin time. At 1296 mg/kg per day, M3PV demonstrated anticoagulant effects by increasing platelet count, prolonging prothrombin time and activated partial thromboplastin time. Furthermore, neither dose of M3PV (432 mg/kg nor 1296 mg/kg per day) caused liver damage or affected kidney function in *Swiss* mice with lipopolysaccharide-induced coagulation. In summary, M3PV exhibits anticoagulant effects without compromising liver or kidney function in a mouse model of lipopolysaccharide-induced coagulation.

**Keywords:** Mantra 3Protect Vascular active, anticoagulant effect, *Swiss* mice.