

# TÁC DỤNG CỦA DOMUVAR TRÊN MÔ HÌNH GÂY HỘI CHỨNG RUỘT KÍCH THÍCH THỰC NGHIỆM

Đậu Thùy Dương, Nguyễn Phương Thanh, Đinh Thị Thu Hằng  
Đặng Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Thúy và Phạm Thị Vân Anh✉

Trường Đại học Y Hà Nội

*Domuvar là sản phẩm chứa probiotic Bacillus subtilis với chỉ định hỗ trợ điều trị triệu chứng các bệnh lý đường tiêu hoá. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá tác dụng bảo vệ và phục hồi của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm. Chuột nhắt trắng chủng Swiss được chia thành 6 lô, trong đó lô 1 - 3 được uống nước cất, lô 4 uống mebeverin, lô 5 - 6 uống Domuvar với hai mức liều 0,82 x 10<sup>9</sup> CFU/kg/ngày và 1,64 x 10<sup>9</sup> CFU/kg/ngày. Chuột ở các lô 3-6 được gây hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy bằng dầu mù tạt trước khi dùng thuốc thử (để đánh giá tác dụng phục hồi) và sau khi dùng thuốc thử (để đánh giá tác dụng bảo vệ). Kết quả cho thấy Domuvar liều 1,64 x 10<sup>9</sup> CFU/kg/ngày có tác dụng giảm nhu động ruột thể hiện bằng giảm độ di động than hoạt trong lòng ruột và cải thiện tình trạng phân. Như vậy, Domuvar có tác dụng bảo vệ và phục hồi trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy trên thực nghiệm.*

**Từ khóa:** *Bacillus subtilis*, chuột nhắt chủng Swiss, hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy, dầu mù tạt.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ruột kích thích (HCRKT) được định nghĩa là tình trạng rối loạn chức năng đường tiêu hoá, đặc trưng bởi triệu chứng đau bụng hoặc tình trạng khó chịu liên quan đến việc đi ngoài và/hoặc thay đổi thói quen đi ngoài.<sup>1</sup> Với tỉ lệ mắc chung trên thế giới 9,2% và tại châu Á khoảng 5%, hội chứng ruột kích thích ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, làm sức khoẻ giảm sút, đòi hỏi chi phí điều trị tốn kém.<sup>2</sup>

Hội chứng ruột kích thích được chia thành 4 nhóm: Hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy (IBS-D), hội chứng ruột kích thích thể táo bón (IBS-C), hội chứng ruột kích thích thể đi ngoài hỗn hợp (IBS-M) và hội chứng ruột kích thích không xác định (IBS-U).<sup>3</sup> Sự tiến triển của hội chứng ruột kích thích có thể bị ảnh hưởng bởi

nhiều yếu tố như giới tính, thay đổi nhu động đường tiêu hóa, quá mẫn cảm nội tạng, rối loạn tâm lý (stress, lo âu, trầm cảm), yếu tố di truyền, loạn khuẩn đường ruột...<sup>4</sup> Do sự phức tạp và đa dạng của cơ chế bệnh sinh và các triệu chứng nên việc điều trị hội chứng ruột kích thích cần kết hợp các phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc (điều chỉnh chế độ ăn, chế độ sinh hoạt, sử dụng liệu pháp tâm lý).<sup>5</sup> Do mối liên quan rõ ràng giữa tình trạng loạn khuẩn ruột và hội chứng ruột kích thích, các probiotics có thể được sử dụng trong điều trị hội chứng ruột kích thích.

Probiotics là những vi sinh vật sống mà khi dùng với lượng phù hợp sẽ mang lại lợi ích sức khỏe cho vật chủ.<sup>6</sup> Một số probiotics có thể giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh hội chứng ruột kích thích.<sup>6</sup> Vai trò của probiotic trong hỗ trợ điều trị hội chứng ruột kích thích đã được chứng minh thông qua một số nghiên cứu, với mức độ hiệu quả tùy thuộc loại probiotics, thời gian sử dụng, mức độ nặng của bệnh.<sup>7</sup>

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamthivananh.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 07/09/2024

Ngày được chấp nhận: 09/10/2024

Domuvar là sản phẩm chứa *Bacillus subtilis* (*B.subtilis*), một probiotic thường được sử dụng làm chất bổ sung để cải thiện chức năng đường tiêu hoá. Một số nghiên cứu đã chứng minh khi sử dụng *Bacillus subtilis* đường uống giúp cải thiện tính toàn vẹn của biểu mô và cải thiện cấu trúc vi khuẩn đường ruột.<sup>8</sup> Chỉ định của Domuvar là hỗ trợ điều trị các triệu chứng đường tiêu hoá, trong đó có các triệu chứng hội chứng ruột kích thích. Nhằm xác định hiệu quả ban đầu của sản phẩm Domuvar, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng bảo vệ và phục hồi của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Sản phẩm nghiên cứu**

Sản phẩm Domuvar dạng bào chế hỗn dịch uống chứa *B.subtilis*  $2 \times 10^9$  CFU trong 5 mL/ ống do Công ty Cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội sản xuất.

#### **Đối tượng nghiên cứu**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $20 \pm 2$  g do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp. Động vật được nuôi 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm (nhiệt độ 23 - 25°C, độ ẩm 50 - 70%) tại phòng Thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Chuột được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do.

#### **Hóa chất và dụng cụ phục vụ nghiên cứu**

- Duspatalin (hoạt chất mebeverin), hàm lượng 200mg, dạng viên nang cứng, sản xuất bởi Mylan Laboratories SAS, Pháp.

- Mù tạt (allyl isothiocyanat 94%), nhà sản xuất Acros Organics, Bỉ.

- Ethanol 90°.

- Carboxymethylcellulose (CMC) 3%.

- Dung dịch natri chlorid 0,9%, nước cất.

- Catheter 6F, xylanh 1mL và 3mL.

- Hóa chất và máy móc làm tiêu bản mô bệnh học.

### 2. Phương pháp

Chuột nhắt trắng được gây mô hình hội chứng ruột kích thích dựa theo mô hình của Kimball EA và Waugh A.<sup>9,10</sup>

#### **Nghiên cứu tác dụng bảo vệ của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích**

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 6 lô nghiên cứu, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất hàng ngày.

- Lô 2 (Chứng ethanol): uống nước cất hàng ngày.

- Lô 3 (Mô hình): uống nước cất hàng ngày.

- Lô 4 (Chứng dương): uống mebeverin liều 80 mg/kg/ngày.

- Lô 5 (Domuvar liều 1): uống Domuvar liều  $0,82 \times 10^9$  CFU/kg/ngày.

- Lô 6 (Domuvar liều 2): uống Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày.

Chuột được cho uống nước/thuốc thử tương ứng như trên. Đến ngày thứ 7, tiến hành gây mê chuột (bằng tiêm màng bụng ketamin và xylazin) và gây mô hình hội chứng ruột kích thích: chuột ở các lô 3, 4, 5, 6 được bơm 100µl dung dịch dầu mù tạt 2% pha trong ethanol 30% vào đại tràng; lô 1, 2 đưa nước muối sinh lý hoặc dung môi ethanol 30% tương ứng. Dung dịch dầu mù tạt, nước muối hoặc ethanol được đưa vào vị trí cách hậu môn 4cm bằng catheter 6F. Tiếp tục cho chuột uống nước hoặc uống thuốc tương ứng 20 ngày sau khi gây mô hình.

#### **Nghiên cứu tác dụng phục hồi của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích**

Chuột nhất trắng được chia ngẫu nhiên thành 6 lô nghiên cứu, mỗi lô 10 con. Gây mô hình hội chứng ruột kích thích tại thời điểm ngày đầu tiên của nghiên cứu sau khi gây mê (bằng tiêm màng bụng ketamin và xylazin): chuột ở lô 3, 4, 5, 6 được bơm 100  $\mu$ l dung dịch dầu mù tạt 2% pha trong ethanol 30%; các lô 1, 2 được đưa vào đại tràng nước muối sinh lý hoặc dung môi ethanol 30% để đối chứng. Vào ngày thứ 8 sau khi đưa vào đại tràng dung dịch dầu mù tạt, ethanol và nước muối sinh lý, chuột ở các lô bắt đầu được uống nước cất (lô 1, 2, 3), mebeverin (lô 4), Domuvar (lô 5, 6) tương ứng (tương tự các lô ở mô hình bảo vệ) liên tục cho đến ngày thứ 20.

#### Các chỉ số đánh giá

24 giờ sau khi uống nước hoặc uống thuốc thử liệu cuối cùng, đánh giá các chỉ số ở chuột trong các mô hình bảo vệ và phục hồi, bao gồm:

- Nhu động ruột thông qua độ di động than hoạt trong lòng ruột: Cho mỗi chuột uống 0,2ml

than hoạt 6% pha trong CMC 0,5%. Sau 20 phút uống than hoạt, mổ chuột, bóc tách ruột, đo đoạn ruột từ môn vị đến hết vệt màu đen (của than hoạt) và chiều dài toàn bộ ruột chuột từ môn vị đến trực tràng. Tính tỉ lệ % chiều dài đoạn ruột có than hoạt với toàn bộ chiều dài đoạn ruột).

- Cân nặng và chiều dài đại tràng

- Tình trạng phân (cho điểm từ 0 đến 3 như sau: 0 - bình thường, 1 - lỏng/ướt, 2 - không định hình/dính, 3 - tiêu chảy).<sup>9</sup>

- Tình trạng viêm đại thể đại tràng (cho điểm từ 0 đến 3 như sau: 0 - bình thường, 1 - viêm nhẹ/phủ tại chỗ, 2 - viêm trung bình hoặc lan rộng, 3 - viêm nặng hoặc lan toả, 4 - loét thủng/tổn thương chảy máu).<sup>9</sup>

- Đánh giá vi thể đại tràng: Lấy đoạn đại tràng (từ 1 đến 4cm tính từ hậu môn) làm tiêu bản mô học. Đánh giá tổn thương biểu mô, xâm nhập tế bào, tổn thương hoặc biến đổi cấu trúc cơ trơn và cho điểm theo bảng 1.

**Bảng 1. Bảng đánh giá điểm vi thể trên mô hình hội chứng ruột kích thích<sup>9</sup>**

Chỉ số	Chỉ số vi thể			
	0	1	2	3
Tổn thương biểu mô	Bình thường	$\leq 1/3$ chiều dày biểu mô	$1/3 - 2/3$ chiều dày biểu mô	$> 2/3$ chiều dày biểu mô
Thâm nhiễm tế bào	Không	Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm $\leq 1/3$ chiều dày mô	Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm $1/3 - 2/3$ chiều dày mô	Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm $> 2/3$ chiều dày mô
Tổn thương cơ trơn	Bình thường	$\leq 1/3$ chiều dày cơ	$> 1/3 - 2/3$ chiều dày cơ	$> 2/3$ chiều dày cơ

#### Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\pm$  SD và được xử lý bằng thuật toán xử lý thống kê dùng

cho nghiên cứu y sinh học bằng phần mềm SPSS. Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích

**Bảng 2. Ảnh hưởng của Domuvar trên các chỉ số đại thể và vi thể đại tràng trên mô hình bảo vệ**

Lô	n	Cân nặng đại tràng (g)	Chiều dài đại tràng (cm)	Chỉ số đánh giá tình trạng phân	Chỉ số đánh giá tình trạng viêm	Điểm chỉ số vi thể
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,436 ± 0,148	8,70 ± 0,95	0,20 ± 0,42	0,10 ± 0,32	0,00 ± 0,00
Lô 2: Chứng ethanol	10	0,396 ± 0,088	9,20 ± 1,69	0,10 ± 0,32	0,20 ± 0,42	0,00 ± 0,00
Lô 3: Mô hình	10	0,482 ± 0,105	9,30 ± 1,06	1,10 ± 1,20*	0,40 ± 0,52	0,17 ± 0,41
Lô 4: Chứng dương mebeverin	10	0,401 ± 0,066	9,20 ± 1,40	0,10 ± 0,32 <sup>Δ</sup>	0,50 ± 0,71	0,33 ± 0,52
Lô 5: Domuvar 0,82 x 10 <sup>9</sup> CFU/kg/ngày	10	0,407 ± 0,092	9,22 ± 1,39	0,44 ± 0,53	0,78 ± 0,83	0,50 ± 0,55
Lô 6: Domuvar 1,64 x 10 <sup>9</sup> CFU/kg/ngày	10	0,455 ± 0,090	9,50 ± 1,27	0,10 ± 0,32 <sup>Δ</sup>	0,70 ± 0,95	0,33 ± 0,52

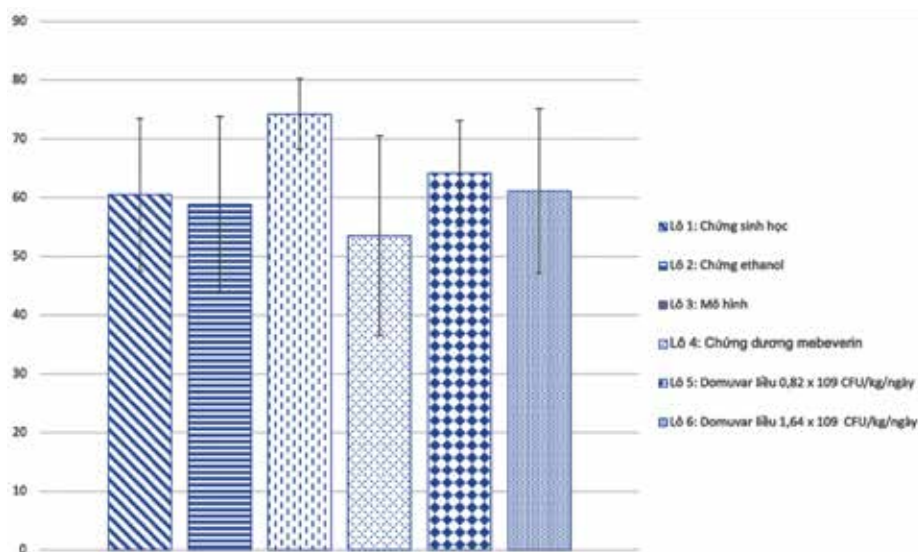
\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$

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

Kết quả ở bảng 2 cho thấy:

- Cân nặng, chiều dài đại tràng, chỉ số đánh giá tình trạng viêm đại thể và điểm đánh giá vi thể không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô nghiên cứu trong mô hình bảo vệ ( $p > 0,05$ ).

- Chỉ số đánh giá tình trạng phân ở các lô dùng mebeverin, Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Domuvar liều  $0,82 \times 10^9$  CFU/kg/ngày có xu hướng làm giảm chỉ số đánh giá tình trạng phân so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Domuvar trên độ di động của than hoạt trong lòng ruột trên mô hình bảo vệ**

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy:

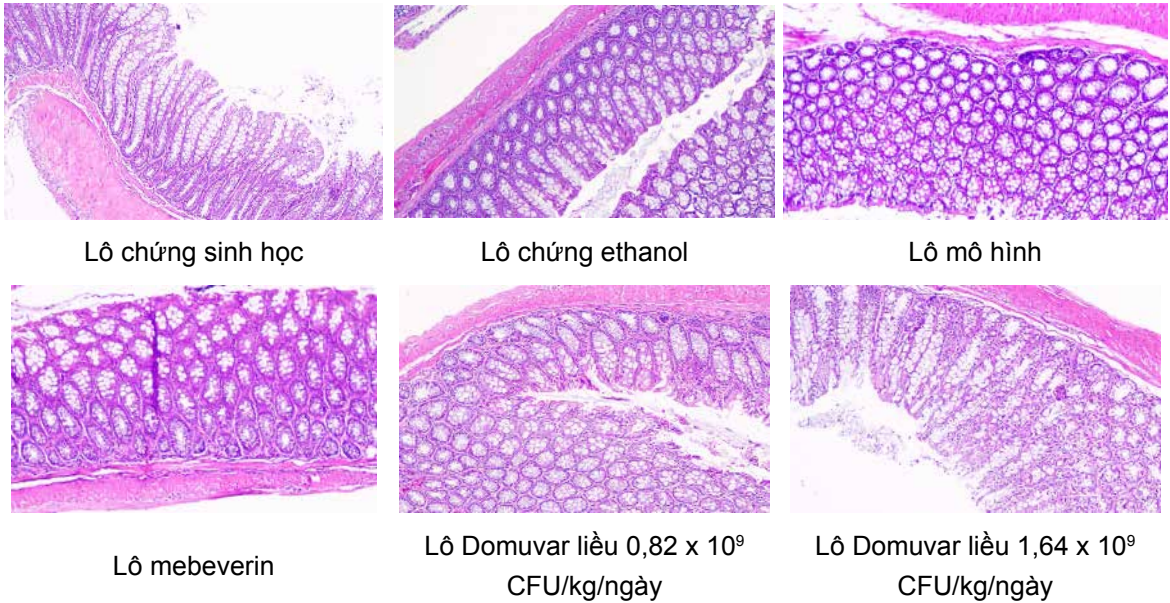
- Nhu động ruột ở lô mô hình tăng thể hiện bằng tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học và chứng ethanol ( $p < 0,01$ ).

- Mebeverin làm giảm rõ rệt tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ).

- Domuvar liều  $0,82 \times 10^9$  CFU/kg/ngày và liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày đều làm giảm có ý nghĩa thống kê tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so

với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng so với lô mô hình với  $p < 0,05$ , đồng thời không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lô dùng Domuvar với lô dùng mebeverin ( $p > 0,05$ ).

Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột ở thời điểm kết thúc nghiên cứu đều có cấu trúc bình thường: sinh thiết thành đại tràng còn rõ cấu trúc các lớp, niêm mạc đại tràng phủ chất nhầy, tế bào long, các ống tuyến chứa chất tiết, các tế bào biểu mô tuyến chế tiết, nhiều tế bào đài chứa đầy chất nhầy căng tròn, mô đệm rải rác mạch máu sung huyết nhẹ, các lớp cơ rõ cấu trúc.



**Hình 1. Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột trong mô hình bảo vệ**

## 2. Nghiên cứu tác dụng phục hồi của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích

**Bảng 3. Ảnh hưởng của Domuvar trên các chỉ số đại thể và vi thể đại tràng trên mô hình phục hồi**

Lô	n	Cân nặng đại tràng (g)	Chiều dài đại tràng (cm)	Chỉ số đánh giá tình trạng phân	Chỉ số đánh giá tình trạng viêm	Điểm chỉ số vi thể
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,405 ± 0,062	9,50 ± 1,72	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Lô 2: Chứng ethanol	10	0,392 ± 0,077	9,30 ± 0,67	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Lô 3: Mô hình	10	0,485 ± 0,125	10,20 ± 1,40	0,90 ± 1,10*	0,30 ± 0,48	0,33 ± 0,52
Lô 4: Chứng dương mebeverin	10	0,546 ± 0,120	9,90 ± 0,74	0,10 ± 0,32*, <sup>Δ</sup>	0,60 ± 0,70	0,33 ± 0,52
Lô 5: Domuvar 0,82 x 10 <sup>9</sup> CFU/kg/ngày	10	0,514 ± 0,143	9,70 ± 0,95	0,50 ± 0,53	0,60 ± 0,52	0,67 ± 0,52
Lô 6: Domuvar 1,64 x 10 <sup>9</sup> CFU/kg/ngày	10	0,446 ± 0,089	9,80 ± 0,79	0,10 ± 0,32*, <sup>Δ</sup>	0,50 ± 0,53	0,50 ± 0,55

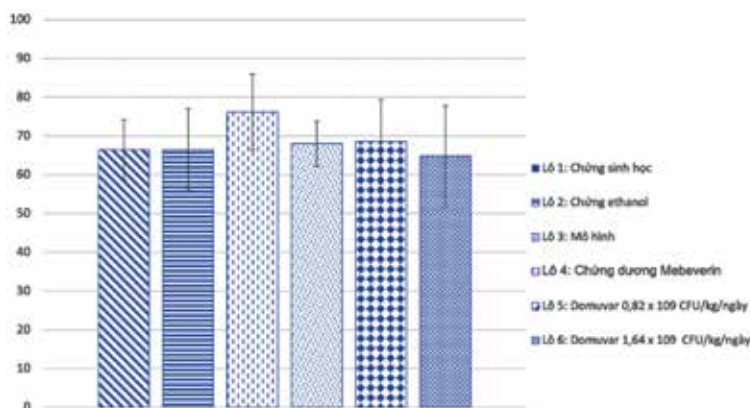
\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$

<sup>Δ</sup>: Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$

Kết quả ở bảng 3 cho thấy:

- Cân nặng, chiều dài đại tràng, chỉ số đánh giá tình trạng viêm đại thể và điểm đánh giá vi thể không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô nghiên cứu trong mô hình phục hồi ( $p > 0,05$ ).

- Chỉ số đánh giá tình trạng phân ở các lô dùng mebeverin, Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Domuvar liều  $0,82 \times 10^9$  CFU/kg/ngày có xu hướng làm giảm chỉ số đánh giá tình trạng phân so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Domuvar trên độ di động của than hoạt trong lòng ruột trên mô hình phục hồi**

\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với  $p < 0,05$

Δ: Khác biệt so với Lô mô hình với  $p < 0,05$

Kết quả ở Biểu đồ 2 cho thấy:

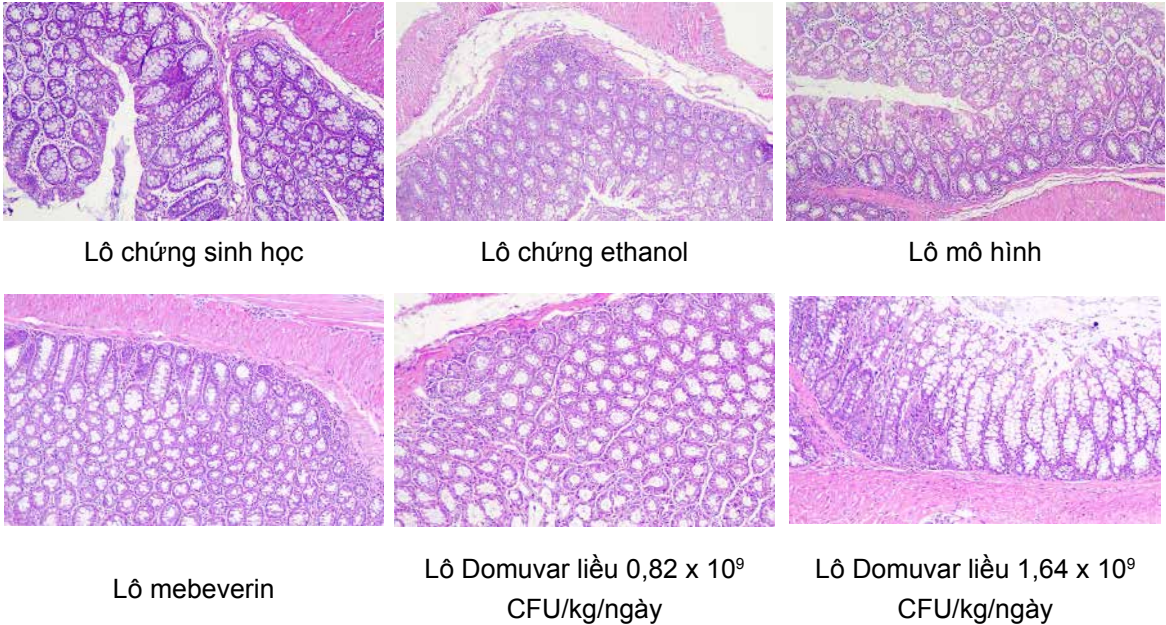
- Nhu động ruột ở lô mô hình tăng thể hiện bằng tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học và chứng ethanol ( $p < 0,05$ ).

- Mebeverin và Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày làm giảm tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

- Domuvar liều  $0,82 \times 10^9$  CFU/kg/ngày có

xu hướng làm giảm tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột ở thời điểm kết thúc nghiên cứu đều có cấu trúc đại tràng bình thường: sinh thiết thành đại tràng còn rõ cấu trúc các lớp, niêm mạc đại tràng phủ chất nhày, tế bào long, các ống tuyến chứa chất tiết, các tế bào biểu mô tuyến chế tiết, nhiều tế bào đài chứa đầy chất nhày căng tròn, mô đệm rải rác mạch máu sung huyết nhẹ, các lớp cơ rõ cấu trúc.



**Hình 2. Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột trong mô hình phục hồi**

#### IV. BÀN LUẬN

Hội chứng ruột kích thích là bệnh mạn tính tái phát nhiều lần mà không tìm thấy bất kỳ tổn thương cấu trúc hay rối loạn sinh hoá nào, được xem là kết quả của sự tương tác giữa yếu tố sinh lý và tâm lý với cơ chế bệnh sinh của hội chứng ruột kích thích phức tạp và chưa được hiểu biết đầy đủ.<sup>1</sup> Các giả thuyết chính về nguyên nhân dẫn đến hội chứng ruột kích thích được đề cập đến nhiều nhất hiện nay gồm có bất thường nhu động ruột, miễn cảm nội tạng và các yếu tố tâm lý xã hội.<sup>11</sup> Hội chứng ruột kích thích được chia làm 4 thể bệnh chính, trong đó thể tiêu chảy chiếm một phần ba số trường hợp.<sup>1</sup> Việc sử dụng các chế phẩm chứa probiotic hỗ trợ điều trị hội chứng ruột kích thích đã được Tổ chức Tiêu hoá thế giới khuyến cáo.

Để đánh giá được tác dụng của một sản phẩm nghiên cứu trong điều trị hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm cần gây được mô hình hội chứng ruột kích thích. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích thứ phát sau viêm đại tràng trên chuột nhắt trắng của Kimball ES sử

dụng dầu mù tạt là chất kích thích, gây viêm cấp tính mạnh và tăng nhận cảm đau nội tạng sau khi đưa vào đại tràng, gây ra hội chứng ruột kích thích bằng cả cơ chế viêm và cơ chế thần kinh. Trong nghiên cứu của Waugh A (2009), sau khi đưa 100 microlit dầu mù tạt pha trong ethanol 30% vào đại tràng, tình trạng viêm phục hồi vào ngày thứ 7, nhưng tình trạng tăng nhu động ruột và tiêu chảy vẫn kéo dài trong hơn 10 ngày sau đó.<sup>10</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đánh giá các chỉ số nghiên cứu ở lô mô hình cho thấy không còn biểu hiện tình trạng tổn thương thực thể (cân nặng, chiều dài đại tràng, chỉ số đánh giá tình trạng viêm đại thể đại tràng ở lô mô hình không có sự khác biệt so với lô chứng, hình ảnh đánh giá vi thể đại tràng ở các lô đều có cấu trúc đại tràng bình thường) nhưng có tình trạng tăng nhu động ruột, tăng chỉ số đánh giá tình trạng phân so với lô chứng. Do đó, nghiên cứu đã gây thành công mô hình hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy thứ phát sau viêm, trên cơ sở đó đánh giá tác dụng bảo



vệ và phục hồi của Domuvar. Mebeverin là thuốc kháng cholinergic tổng hợp sử dụng rộng rãi trong điều trị hội chứng ruột kích thích được lựa chọn là thuốc chứng dương trong nghiên cứu này. Mebeverin tác động trực tiếp lên cơ trơn đường tiêu hoá, làm giảm tính thấm của kênh ion, phong tỏa tái hấp thu noradrenalin, thay đổi hấp thu nước, từ đó làm giảm co thắt cơ trơn đường tiêu hoá.<sup>12</sup>

Kết quả nghiên cứu cho thấy Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày có tác dụng bảo vệ và phục hồi trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích. Độ di động của than hoạt trong lòng ruột là một phương pháp được sử dụng trên thực nghiệm để đánh giá tình trạng nhu động ruột. Domuvar có tác dụng làm giảm nhu động ruột trên chuột gây hội chứng ruột kích thích thể hiện bằng làm giảm tỉ lệ chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với lô mô hình. Bên cạnh đó, tình trạng phân, một trong các triệu chứng lâm sàng quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng, cũng được đánh giá trong nghiên cứu này. Qua đánh giá chỉ số tình trạng phân (dựa trên thang điểm 0 - bình thường, 1 - lỏng/ướt, 2 - không định hình/dính, 3 - tiêu chảy), Domuvar cho thấy hiệu quả cải thiện tình trạng tiêu chảy trên mô hình hội chứng ruột kích thích bằng dầu mù tạt, chỉ số tình trạng phân không khác biệt so với chuột được uống mebeverin ( $p < 0,05$ ).

Domuvar là sản phẩm chứa *B.subtilis* – là một probiotic đã được chứng minh giúp cải thiện cân bằng của hệ vi sinh vật đường tiêu hóa theo hướng có lợi. Bằng cơ chế hoạt động cạnh tranh loại trừ, các vi sinh vật có hoạt tính probiotic như *B.subtilis* có thể tạo nên hàng rào vật lý ngăn cản sự tấn công của các vi sinh vật gây bệnh, qua đó cải thiện cân bằng hệ vi sinh đường tiêu hóa và có tác động tích cực trong việc làm tăng cường khả năng miễn dịch, hiệu quả tiêu hóa và hấp thu

các chất dinh dưỡng.<sup>8</sup> Các nghiên cứu đã cho thấy *B.subtilis* làm tăng cường biểu hiện của protein liên kết chặt ở biểu mô đại tràng (claudin-1, occludin, JAM-A và ZO-1) làm cải thiện chức năng hàng rào bảo vệ, đồng thời giảm biểu hiện cytokine như IL-6, IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  góp phần giảm tổn thương biểu mô ruột.<sup>13</sup> Ngoài ra, *B.subtilis* còn có tác dụng làm giảm biểu hiện protein điều hoà dẫn truyền xuyên màng xơ nang CFTR ở đại tràng và biểu hiện của protein màng NHE3 có vai trò trong trao đổi chất  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , từ đó làm tăng khả năng hấp thụ nước dư thừa ở đại tràng trong tình trạng tiêu chảy, hạn chế bài tiết nước và cải thiện tình trạng phân.<sup>14</sup>

Như vậy, tác dụng bảo vệ và phục hồi của Domuvar trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy bằng mù tạt trên động vật thực nghiệm được chứng minh trong nghiên cứu này có thể do nhiều cơ chế phối hợp như tăng cường hàng rào bảo vệ niêm mạc đại tràng, giảm các yếu tố gây viêm, tăng khả năng vận chuyển nước qua thành ruột... Kết quả của nghiên cứu này cũng góp phần gợi ý hướng nghiên cứu tiếp theo để đánh giá sâu hơn cơ chế tác dụng của Domuvar cũng như đánh giá tác dụng của Domuvar trên các mô hình gây rối loạn tiêu hóa khác nhằm cung cấp đầy đủ các bằng chứng khoa học về hiệu quả của Domuvar trong điều trị các bệnh lý đường tiêu hóa.

## V. KẾT LUẬN

Sản phẩm Domuvar liều  $1,64 \times 10^9$  CFU/kg/ngày dùng theo đường uống có tác dụng bảo vệ và phục hồi trên mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng mù tạt trên động vật thực nghiệm (thể hiện bằng tác dụng giảm nhu động ruột và cải thiện tình trạng phân), từ đó cho thấy tiềm năng của việc sử dụng Domuvar trong điều trị hỗ trợ các bệnh nhân hội chứng ruột kích thích thể tiêu chảy.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quigley EMM, Fried M, Gwee KA, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(9): 704-713. doi: 10.1097/MCG.0000000000000653.
2. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(10): 908-917. doi:10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
3. Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. *Med Clin.* 2022; 158:76-81.
4. Hellström PM. Pathophysiology of the irritable bowel syndrome - Reflections of today. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019; 40-41:101620.
5. Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, et al. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(7-8): 709-715. doi:10.20452/pamw.16067.
6. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2023.
7. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010; 59: 325-32. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
8. Manoj AS, Varun PS, Dharmesh BK. Novel insight on probiotic *Bacillus subtilis*: Mechanism of action and clinical applications. *J Curr Res Sci Med.* 2016; 2:65-72. doi: 10.4103/2455-3069.198381.
9. Kimball ES, Palmer JM, D'Andrea MR, et al. Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 288(6): G1266-1273. doi:10.1152/ajpgi.00444.2004.
10. Waugh A, Foshaug R, Macfarlane S, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v treatment in an animal model of irritable bowel syndrome. *Microbial Ecology in Health & Disease.* 2009;21. doi:10.3402/mehd.v21i1.7572.
11. Crisan IM, Dumitrascu DL. Irritable Bowel Syndrome: Peripheral Mechanisms and Therapeutic Implications. *Clujul Med.* 2014; 87(2): 73-79. doi:10.15386/cjmed-269.
12. Jaroslaw D, Ewa MW, Barbara SR, et al. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome - A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022; 11(4): 1044. doi: 10.3390/jcm11041044.
13. Yi Gong, Hui Li, and Yan Li. Effects of *Bacillus subtilis* on Epithelial Tight Junctions of Mice with Inflammatory Bowel Disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2016; 36(2): 75-85. doi: 10.1089/jir.2015.0030.
14. Maria CU, Marie L, Guylene L, et al. Antidiarrheal Action of *Bacillus subtilis* CU1 CNCM I-2745 and *Lactobacillus plantarum* CNCM I-4547 in Mice. *Front Microbiol.* 2018; 9:1537. doi: 10.3389/fmicb.2018.01537

## Summary

### EFFECT OF DOMUVAR IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

This study was conducted to evaluate the protective and curative effects of Domuvar on an experimental model of irritable bowel syndrome. Domuvar contains *Bacillus subtilis* with the indication of supporting the symptomatic treatment of gastrointestinal diseases. Swiss mice were divided into 6 groups, in which groups 1 - 3 were given orally distilled water, group 4 were given orally mebeverine, groups 5 - 6 were given orally Domuvar at two doses of  $0.82 \times 10^9$  CFU/kg/day and  $1.64 \times 10^9$  CFU/kg/day. Mustard oil was used to induce irritable bowel syndrome with diarrhea in mice of groups 3-6 before oral treatment (to evaluate the curative effect) or after oral treatment (to evaluate the protective effect). Our results showed that Domuvar at  $1.64 \times 10^9$  CFU/kg/day had the effect of reducing intestinal motility as shown by reducing activated charcoal mobility in the intestine and improving stool condition. In conclusion, Domuvar has protective and curative effects on the experimental model of irritable bowel syndrome with diarrhea in mice.

**Keywords:** *Bacillus subtilis*, Swiss mice, irritable bowel syndrome with diarrhea, mustard oil.