

TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA VIÊN NANG CỨNG PROTECFUL TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM GÂY VIÊM GAN BẰNG ETHANOL

Trần Thanh Tùng¹, Nguyễn Minh Tuấn², Trần Quang Minh²
và Nguyễn Thị Thanh Loan^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

Nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên mô hình chuột nhắt trắng chủng Swiss gây viêm gan bằng ethanol. Chuột được uống ethanol hằng ngày theo nồng độ tăng dần từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%). Một giờ sau khi uống ethanol, chuột được uống nước cất/Protecful hoặc silymarin liên tục trong 4 tuần. Các chỉ số đánh giá gồm có cân nặng chuột, cân nặng gan chuột; hoạt độ AST, ALT, GGT, nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột; hàm lượng malondialdehyd và glutathion trong gan. Đồng thời hình ảnh vi thể gan chuột cũng được đánh giá. Kết quả nghiên cứu cho thấy Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol. Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm tăng cân nặng chuột, giảm cân nặng gan, giảm hoạt độ các enzym gan, tăng nồng độ albumin, giảm stress oxy hoá tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình và cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhắt trắng gây viêm gan do ethanol. Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây viêm gan bằng ethanol.

Từ khóa: Protecful, bảo vệ gan, ethanol, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan là một bệnh lý do nhiều tác nhân gây ra, có thể dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng như xơ gan và ung thư gan, đồng thời góp phần làm tăng gánh nặng bệnh tật và tỷ lệ tử vong.¹ Những nguyên nhân dẫn tới viêm gan, xơ gan và ung thư gan được kể đến gồm nhiễm virus, rượu, hóa chất hoặc nguyên nhân tự miễn...² Trong đó, viêm gan do rượu có nguyên nhân do tình trạng tiêu thụ rượu bia quá ngưỡng cho phép trong thời gian dài gây ra viêm và tổn thương các tế bào gan. Tình trạng này có thể bao gồm viêm gan cấp, viêm gan nhiễm mỡ do rượu trên nền bệnh gan mạn, suy gan, có thể tiến triển thành xơ gan, ung thư

gan. Việc điều trị sẽ nhằm mục đích làm giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng và ngăn chặn sự tiến triển của bệnh, trong đó các thuốc bảo vệ tế bào gan được sử dụng.³

Việt Nam sở hữu nguồn dược liệu phong phú và đa dạng, với bề dày kinh nghiệm trong việc sử dụng cây thuốc để chữa bệnh. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu và phát triển các sản phẩm bảo vệ gan từ thiên nhiên. Hiện nay, việc tìm kiếm và phát triển các dược liệu có tác dụng bảo vệ gan là cần thiết và mang ý nghĩa thực tiễn. Viên nang cứng Protecful có chứa chiết xuất cây kế sữa có thành phần chính là silymarin cùng với các thành phần bổ sung nhằm cải thiện chức năng gan gồm cholin bitartrat, chiết xuất actisô khô, L-ornithin-L-aspartat, curcumin 95% và vitamin B1, B2, B5, B6. Các thành phần trong viên nang Protecful đã được chứng minh riêng lẻ có tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hoá, chống viêm.⁴⁻⁸

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Loan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenth ThanhLoan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về tác dụng bảo vệ gan của khi kết hợp các thành phần này với nhau. Vì vậy cần tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên thực nghiệm.

Trên thế giới, mô hình viêm gan mạn và xơ gan thực nghiệm được tiến hành trên nhiều loại động vật khác nhau như chuột nhắt, chuột cống bằng cách sử dụng hóa chất như carbon tetrachlorid, thioacetamid, dimethylnitrosamin, d-galactosamin, ethanol, hoặc sử dụng các biện pháp như thắt đường mật, sử dụng chuột đột biến gen. Mỗi mô hình gây tổn thương gan có cơ chế riêng đặc hiệu. Nghiên cứu này sử dụng ethanol để gây viêm gan ở chuột nhắt như một mô hình mô phỏng quá trình trong bệnh gan do rượu ở người, cung cấp một nghiên cứu phù hợp về cơ chế bệnh sinh.⁹ Như vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên mô hình chuột nhắt trắng chủng Swiss gây viêm gan bằng ethanol.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm nghiên cứu là viên nang Protecful. Công ty chịu trách nhiệm sản phẩm: Công ty CPTM tổng hợp Tâm Minh. Sản phẩm nghiên cứu đạt tiêu chuẩn cơ sở. Một viên nang cứng 720mg chứa 262,5mg chiết xuất kể sữa *Cardus marianus* (có chứa 60% silymarin); 125mg cholin bitartrat; 50mg cao khô Actiso (tương đương 500mg dược liệu khô, tỉ lệ 10:1); 50mg L-ornithin-L-aspartat; 15mg curcumin 95%; 2,5mg vitamin B1; 3mg vitamin B2; 5mg vitamin B5; 5mg vitamin B6.

Liều dùng và cách dùng dự kiến trên người là uống 2 viên nang/ngày, sau ăn 30 phút. Trên chuột nhắt trắng quy đổi với hệ số 12 tương đương là 345,6 mg/kg/ngày tương đương 345,6

mg/kg/ngày. Silymarin, biệt dược Legalon® 70 Protect MADAUS (MADAUS GmbH - Đức), được sử dụng làm chứng dương trong nghiên cứu. 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.

Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, cân nặng 25 - 30g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$, độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn dành riêng cho chuột nhắt và được uống nước tự do theo nhu cầu.

Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Silymarin viên nang 54,1mg, biệt dược Legalon® 70 Protect MADAUS (MADAUS GmbH - Đức). Hạn sử dụng: 31/7/2026. Số lô sản xuất: 32103013. Cồn ethanol 70° của Công ty TNHH hoá chất và trang thiết bị Y tế Thuận Phát. Ngày sản xuất: 22/02/2022. Hạn sử dụng: 22/02/2027.

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

Các hóa chất làm xét nghiệm MDA và GSH gồm 5,5-Dithiol-bis (2-nitrobenzoic acid) (Sigma Aldrich, Đức) và acid thiobarbituric (Sigma Aldrich, Đức). Các hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn.

2. Phương pháp

Mô hình gây viêm gan do rượu được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo nghiên cứu của Trần Công Luận và cộng sự.⁹

Chuột nhắt trắng chủng Swiss được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học, $n = 10$): uống nước cất, thể tích 20 ml/kg/ngày.

- Lô 2 (mô hình, $n = 10$): uống ethanol + uống nước cất thể tích 20 ml/kg/ngày.

- Lô 3 (chứng dương, $n = 10$): uống ethanol + uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày.

- Lô 4 ($n = 10$): uống ethanol + uống viên nang Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày.

- Lô 5 ($n = 10$): uống ethanol + uống viên nang Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày.

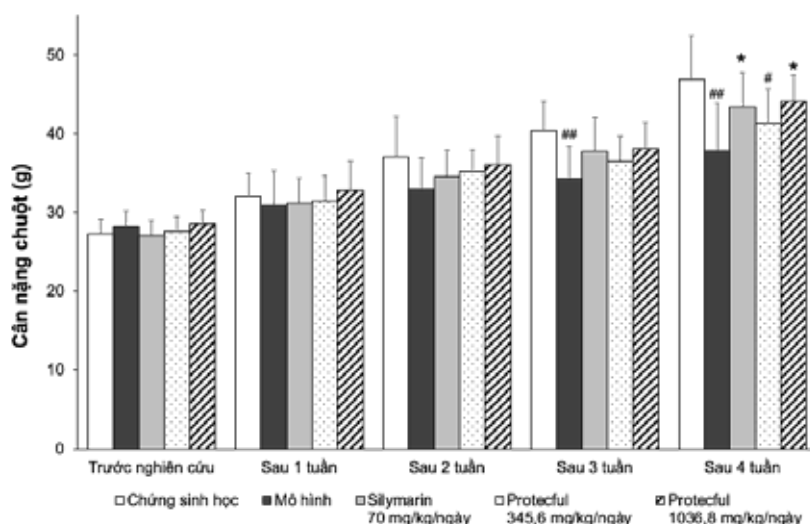
Chuột từ lô 2 đến lô 5 được uống ethanol hằng ngày theo nồng độ tăng dần từng tuần (10%, 20%, 30%, 40%) với thể tích cho uống là 10 ml/kg cân nặng chuột. Một giờ sau khi uống ethanol, chuột được uống nước cất/ Protecful hoặc chứng dương tương ứng theo từng lô. Chuột được uống ethanol và nước cất/ Protecful/chứng dương liên tục trong 4 tuần. Chuột lô 1 được uống nước cất, thể tích 20 ml/kg/ngày.⁹ Chuột được cân hằng tuần. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, lấy máu động mạch cảnh để xác định các chỉ số sinh hoá. Lấy gan để cân trọng lượng, làm xét nghiệm mô bệnh học và định lượng nồng độ malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH) trong gan.

Các chỉ số đánh giá: Cân nặng của chuột được xác định tại thời điểm trước nghiên cứu, sau 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần gây mô hình và uống sản phẩm nghiên cứu; xét nghiệm hoạt độ AST, ALT, GGT, nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột nhất trắng, định lượng nồng độ MDA (malonyl dialdehyd), GSH (glutathion) trong dịch đồng thể gan chuột nhất trắng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Giải phẫu mô bệnh học gan của 30% số chuột mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trường Đại học Y tế công cộng.

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.

III. KẾT QUẢ

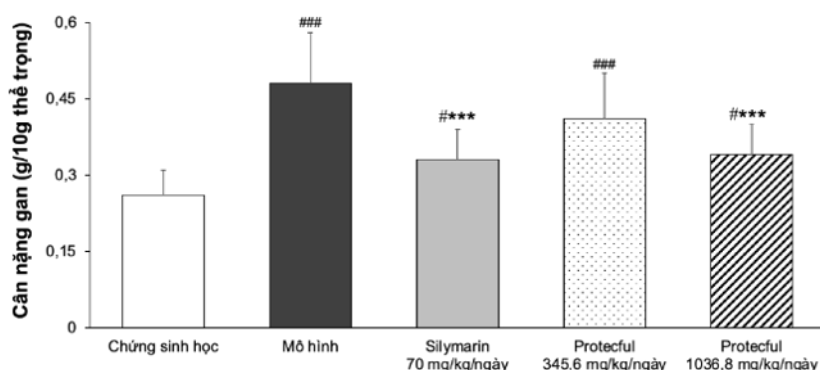


Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Protecful trên cân nặng của chuột nhất trắng

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$: so với lô chứng sinh học; * $p < 0,05$: so với lô mô hình

Kết quả Biểu đồ 1 cho thấy, tại thời điểm trước khi gây mô hình viêm gan do ethanol và tại thời điểm sau 1 và 2 tuần gây mô hình, cân nặng chuột không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu ($p > 0,05$). Tại thời điểm sau 3 tuần gây mô hình, cân nặng của chuột lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Cân nặng chuột của lô uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày và lô uống

Protecful cả hai mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). Sau 4 tuần gây mô hình, cân nặng của chuột lô mô hình và lô uống Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Cân nặng chuột của lô uống silymarin liều 70 mg/kg/ngày và lô uống Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Protecful đến cân nặng gan

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$: so với lô chứng sinh học; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: so với lô mô hình

Kết quả Biểu đồ 2 cho thấy, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cân nặng gan chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê

kê cân nặng gan chuột so với lô mô hình ($p < 0,05$). Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm cân nặng gan so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 1. Ảnh hưởng của Protecful đến hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu chuột nhắt trắng

Lô chuột	Hoạt độ AST (UI/L)	Hoạt độ ALT (UI/L)	Hoạt độ GGT (UI/L)
Chứng sinh học	119,80 ± 21,84	46,90 ± 7,28	7,62 ± 1,33
Mô hình	169,60 ± 25,29###	65,20 ± 14,73##	14,81 ± 4,31###
Silymarin 70 mg/kg/ngày	138,90 ± 24,96*	49,60 ± 7,92**	8,03 ± 2,52***
Protecful 345,6 mg/kg/ngày	157,60 ± 27,10##	59,40 ± 7,21#	10,06 ± 2,93***

Lô chuột	Hoạt độ AST (UI/L)	Hoạt độ ALT (UI/L)	Hoạt độ GGT (UI/L)
Protecful 1036,8 mg/kg/ngày	142,40 ± 18,79*	53,10 ± 8,81*	8,46 ± 2,70***

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

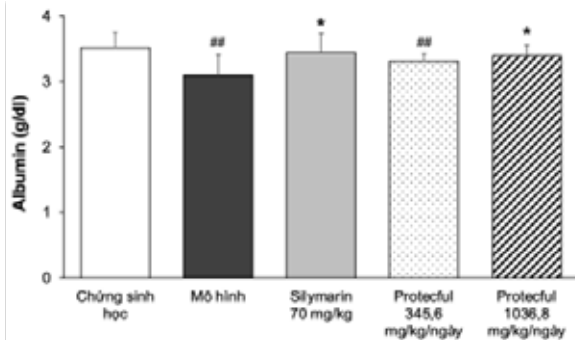
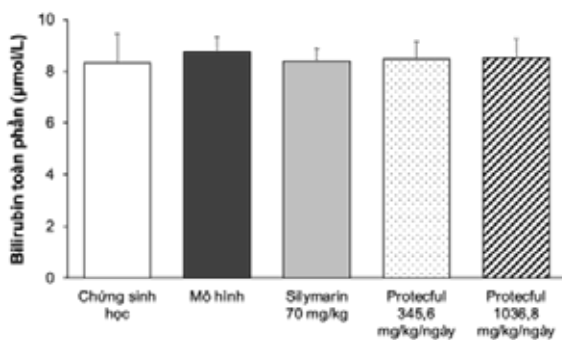
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: so với lô mô hình

Kết quả Bảng 1 cho thấy:

Hoạt độ AST và ALT trong máu chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ AST và ALT trong máu chuột so với lô mô hình ($p < 0,05$). Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng giảm hoạt độ AST và ALT trong máu chuột so với lô mô hình,

tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Hoạt độ GGT trong máu chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful cả hai mức liều làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt độ GGT trong máu chuột so với lô mô hình ($p < 0,001$).

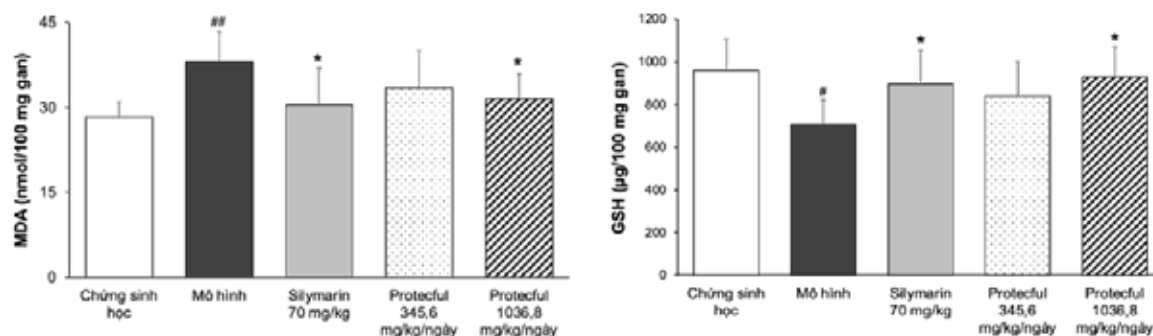


Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của Protecful đến nồng độ bilirubin toàn phần và nồng độ albumin trong máu chuột nhắt trắng

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

Kết quả Biểu đồ 3 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu ($p > 0,05$). Nồng độ albumin trong máu chuột lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful liều 1036,8 mg/

kg/ngày làm tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ albumin trong máu chuột so với lô mô hình ($p < 0,05$). Lô chuột uống Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng tăng nồng độ albumin trong máu chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của Protecful đến nồng độ MDA và GSH trong gan chuột nhắt trắng

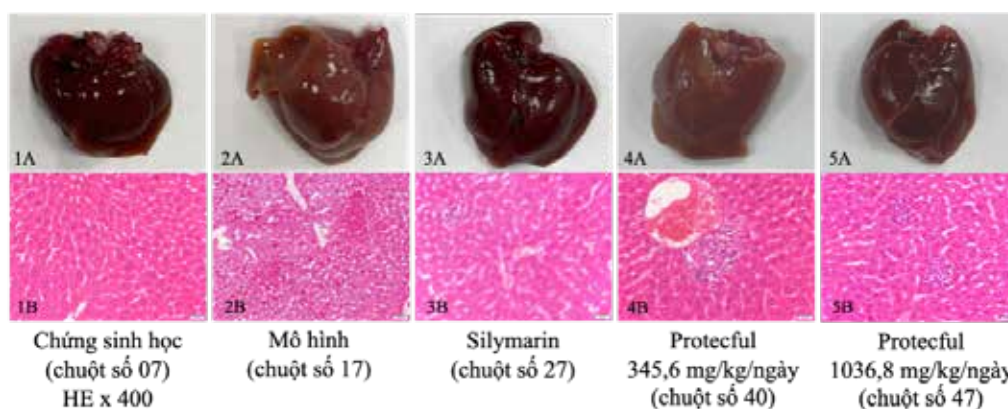
[#]p < 0,05, ^{##}p < 0,01: so với lô chứng sinh học; ^{*}p < 0,05: so với lô mô hình

Kết quả Biểu đồ 4 cho thấy hàm lượng MDA trong gan chuột lô mô hình tăng và hàm lượng GSH trong gan chuột lô mô hình giảm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày làm giảm hàm lượng MDA và tăng hàm lượng GSH trong gan chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm hàm lượng MDA và tăng hàm lượng GSH trong gan chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của viên nang Protecful đến hình ảnh vi thể gan của chuột nhắt trắng:

Mô gan của chuột lô chứng sinh học có cấu trúc bình thường, không viêm, không có tổn thương thoái hóa mỡ (Hình 1 1A-B). Mô gan

của chuột lô mô hình thoái hóa mức độ nặng, có một vài ổ hoại tử ở vùng giữa, thâm nhiễm lan tỏa tế bào viêm đa nhân xen kẽ nhu mô gan và tiểu thùy (Hình 1 2A-B). Mô gan của chuột uống Silymarin liều 70 mg/kg/ngày và Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày thoái hóa mức độ nhẹ đến trung bình ở vùng quanh tĩnh mạch trung tâm và vùng gian tiểu thùy, vùng quanh khoảng cửa thấy gan thoái hóa mức độ rất nhẹ, có ít tế bào viêm đơn nhân và đa nhân trong nhu mô gan (Hình 1 3A-B, 4A-B). Mô gan của chuột uống Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày thoái hóa mức độ trung bình ở vùng quanh tĩnh mạch trung tâm và vùng gian tiểu thùy, vùng quanh khoảng cửa thấy gan thoái hóa mức độ trung bình, thấy ít tế bào viêm đơn nhân tụ tập thành đám trong nhu mô gan (Hình 1 5A-B).



Hình 1. Hình ảnh vi thể gan của chuột nhắt trắng

IV. BÀN LUẬN

Bệnh gan gây ra khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm và chiếm 4% các ca tử vong với nguyên nhân chủ yếu là do các biến chứng từ xơ gan và ung thư tế bào biểu mô gan. Trong đó, virus và rượu là những nguyên nhân phổ biến gây xơ gan.¹⁰ Hiện nay, việc phát triển các thuốc mới để bảo vệ gan là điều cần thiết. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan của viên nang cứng Protecful trên mô hình chuột nhất trắng chủng Swiss gây viêm gan bằng ethanol. Kết quả nghiên cứu cho thấy Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol. Trong khi đó, Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm giảm cân nặng gan tương đối; giảm hoạt độ các enzym gan và stress oxy hoá tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình; đồng thời cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhất trắng gây viêm gan do ethanol.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật thực nghiệm, có nhiều hoá chất được sử dụng để gây mô hình viêm gan mạn và xơ gan. Nghiên cứu này sử dụng ethanol để gây viêm gan ở chuột nhất như một mô hình mô phỏng quá trình trong bệnh gan do rượu ở người, cung cấp một nghiên cứu phù hợp về cơ chế bệnh sinh. Đầu tiên, ethanol sẽ được chuyển hóa thành acetaldehyd dưới tác động của enzym dehydrogenase. Tiếp theo, enzym acetaldehyd dehydrogenase oxy hóa acetaldehyd thành acetat không ổn định, dễ dàng phân hủy thành nước và carbon dioxid. Sự hình thành của acetaldehyd gây phá hủy tế bào gan vì đây là một tác nhân phản ứng với ADN và tạo ra các chất làm tổn thương mô. Acetaldehyd và dẫn xuất MDA (malondialdehyd) đồng thời liên kết với protein, tạo thành các phức hợp MAA (acetaldehyde adducts), được nhận biết bởi các thụ thể tế bào gan, kích thích điều hòa của

các cytokin.¹¹ Con đường thoái hóa thứ hai của rượu thông qua hệ thống microsom xúc tác bởi enzym CYP2E1, chịu trách nhiệm chính cho sự phân hủy rượu ở người nghiện rượu. CYP2E1 được kích hoạt sẽ giải phóng các gốc oxy hóa hoạt động có nguồn gốc từ oxy (ROS), dẫn đến stress oxy hóa và chết tế bào.¹² Như vậy, ethanol là một tác nhân gây ra tình trạng viêm gan. Trong nghiên cứu này, các chỉ số được đánh giá bao gồm trọng lượng gan, enzym gan, hàm lượng MDA, GSH ở gan. Tăng trọng lượng gan là một trong những dấu hiệu có thể gặp trong các bệnh lý gan. Bên cạnh đó, định lượng hoạt độ AST, ALT và GGT đóng vai trò quan trọng trong đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan. Khi màng tế bào gan bị tổn thương do ethanol, các enzym này được giải phóng ra không gian ngoại bào và đi vào hệ tuần hoàn, do đó làm tăng nồng độ trong huyết thanh. Hơn nữa, tổn thương gan mạn thường đi kèm với tăng các stress oxy hóa được thể hiện bằng sự gia tăng các dấu ấn chỉ điểm cho sự peroxy hóa lipid là MDA và GSH.¹³ Kết quả nghiên cứu cho thấy trọng lượng gan của chuột lô mô hình 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 và giảm hàm lượng GSH so với lô chứng sinh học. Như vậy, nghiên cứu đã gây thành công mô hình gây viêm gan do ethanol.

Kết quả nghiên cứu cho thấy Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm giảm cân nặng gan tương đối; giảm hoạt độ các enzym gan và stress oxy hoá tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình; đồng thời cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhất trắng gây viêm gan do ethanol. Một số thành phần trong viên nang Protecful đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình động vật thực nghiệm. Silymarin là thành phần chính của cây kế sữa có tác dụng kiểm

soát các gốc tự do được tạo ra trong quá trình chuyển hoá ethanol giúp ngăn ngừa tổn thương tế bào và tình trạng viêm gan.⁴ Cholin ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp phospholipid, tiết lipoprotein, chức năng ty thể và lưới nội chất do đó làm giảm sự phát triển của tổn thương gan.⁷ Ngoài ra, trong thành phần của Protecful còn có chiết xuất lá actiso có chứa các hợp chất phenolic giúp ngăn ngừa quá trình peroxy hoá lipid trong màng tế bào gan và chống lại các tổn thương oxy hoá gây ra do hoá chất như t-BHP.⁵ O. Aksu và cộng sự đã chỉ ra rằng thành phần cynarin đóng vai trò chính trong tác dụng bảo vệ gan của actiso.¹⁴ L-Ornithin L-Aspartat giúp loại bỏ amoniac thông qua quá trình tổng hợp urê và sản xuất glutamin, đồng thời nhắm mục tiêu vào các cơ chế liên quan đến chứng teo cơ, chuyển hóa gan, stress oxy hóa và peroxy hóa lipid trong bệnh gan mãn tính.⁶ Ngoài ra, curcumin cũng là một thành phần được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan thông qua điều chỉnh hiệu quả các con đường stress oxy hoá và viêm trong chế độ ăn nhiều fructose bằng cách điều chỉnh biểu lộ yếu tố nhân-kappa B (NF- κ B) trong tế bào gan.⁸ Vitamin như B6 thường bị thiếu hụt trên những bệnh nhân nghiện rượu mạn tính.¹⁵ Vì vậy, các vitamin B trong Protecful cũng góp phần vào tác dụng điều trị viêm gan do rượu của sản phẩm. Như vậy, tác dụng bảo vệ gan của Protecful là do tác dụng đã được chứng minh của từng thành phần trong viên nang. PROTECFUL liều 345,6 và 1036,8 mg/kg/ngày tương đương với liều silymarin lần lượt là 75,6 mg/kg/ngày và 226,8 mg/kg/ngày. Do đó, hàm lượng silymarin trong viên nang PROTECFUL ở liều 1036,8 mg/kg/ngày cao hơn so với liều dùng của Legalon®. Sự khác biệt về tác dụng lên hoạt độ enzym gan giữa chứng dương Legalon® và Protecful có thể giải thích do sự khác biệt về quy trình bào chế của hai sản phẩm, từ đó dẫn đến sự khác biệt trong quá trình hấp thu silymarin.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang cứng Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan bằng ethanol.

V. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày có tác dụng bảo vệ gan thông qua làm tăng cân nặng chuột, giảm cân nặng gan, giảm hoạt độ AST, ALT, GGT, tăng nồng độ albumin trong máu và giảm nồng độ MDA, tăng nồng độ GSH tại gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Bên cạnh đó, Protecful liều 1036,8 mg/kg/ngày cải thiện cấu trúc vi thể gan của chuột nhắt trắng gây tổn thương gan do ethanol so với lô mô hình. Protecful liều 345,6 mg/kg/ngày có xu hướng tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây tổn thương gan do ethanol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(21): 2041-50.
2. Huu Bich T, Thi Quynh Nga P, Ngoc Quang L, et al. Patterns of alcohol consumption in diverse rural populations in the Asian region. *Global health action*. 2009; 2(1): 2017.
3. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019; 54(4): 408-16.
4. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González Á, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World journal of hepatology*. 2014; 6(3): 144.
5. Salem MB, Affes H, Ksouda K, et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. *Plant foods for human nutrition*. 2015; 70(4): 441-53.
6. Butterworth RF. L-Ornithine L-aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: the taming of a vicious cycle. *Canadian*

Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2019; 2019(1): 8182195.

7. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Current opinion in gastroenterology*. 2012; 28(2): 159-65.

8. Saadati S, Sadeghi A, Mansour A, et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. *BMC gastroenterology*. 2019; 19: 1-6.

9. Trần Công Luận, Nguyễn Hoàng Minh, Đào Trần Mông và cs. Tác dụng bảo vệ gan của viên nang đinh lăng (*Polyscias fruticosa* (L.) Harms) trên mô hình gây tổn thương gan mạn tính bằng ethanol. *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô*. 2017; 2:132-40.

10. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*. 2019; 70(1): 151-71.

11. Ambade A, Mandrekar P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *International journal of hepatology*. 2012; 2012(1): 853175.

12. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011; 26(1): 30-46.

13. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules*. 2023; 28(16).

14. Aksu Ö, Altinterim B. Hepatoprotective effects of artichoke (*Cynara scolymus*). *Bilim ve Genclik Dergisi*. 2013; 1(2): 44-9.

15. Charles H Halsted, Valentina Medici. Molecular aspects of alcohol and nutrition: Vitamin B regulation of alcoholic liver disease. Elsevier. 2016; 95-106.

Summary

EVALUATING THE HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF PROTECFUL HARD CAPSULE ON EXPERIMENTAL MODEL OF ETHANOL-INDUCED HEPATITIS

The present study evaluated the hepatoprotective effects of Protecful hard capsules on Swiss mice with ethanol-induced hepatitis. Mice were given ethanol orally daily, increasing concentrations each week (10%, 20%, 30%, 40%). One hour after taking ethanol, mice were given distilled water/ Protecful or silymarin for four weeks. All indexes, including body weight, liver weight, biochemical indicators (AST, ALT, GGT, albumin, and total bilirubin levels in the blood), liver malondialdehyde, glutathione concentration, and microscopic analysis, were evaluated. The results showed that Protecful at a dose of 345.6 mg/kg /day exhibited trends to have a hepatoprotective effect on ethanol-induced chronic hepatitis in mice. At 1036.8 mg/kg/day, Protecful significantly increased body weight, decreased liver weight, mitigated liver enzymes, increased blood albumin level, and further reduced oxidative stress compared to the model group. Additionally, Protecful improved the histopathological examination of mice with ethanol-induced chronic hepatitis. These findings suggested that Protecful hard capsule at 1036.8 mg/kg/day exerts a hepatoprotective effect against ethanol-induced liver injury.

Keywords: Protecful, hepatoprotective, ethanol, Swiss mice.