ĐỘC TÍNH CỦA ACETAMINOPHEN LÀM SUY YẾU SỰ TĂNG TRƯỞNG VÀ THÚC ĐẨY TÁI TẠO MÔ MỠ Ở MÔ HÌNH RUỒI GIẤM THỰC NGHIỆM

Nguyễn Trọng Tuệ✉, Lương Thị Minh Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Acetaminophen (APAP) là một trong những thành phần chính của thuốc giảm đau, hạ sốt được sử dụng phổ biến trong lâm sàng. Tuy nhiên, việc sử dụng APAP quá liều có thể dẫn đến ngộ độc, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe. Việc đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên quá trình chuyển hoá và độc tính đối với cơ thể sinh vật còn gặp nhiều hạn chế khi nghiên cứu trên người hay các mô hình động vật bậc cao. Nghiên cứu này sử dụng mô hình ruồi giấm Drosophila melanogaster nhằm đánh giá tác động của APAP đối với quá trình sinh trưởng và phát triển. Kết quả cho thấy độc tính của APAP có mối liên quan với độ tuổi và giới tính của ruồi giấm. Đặc biệt, việc hấp thu liên tục APAP trong quá trình phát triển làm giảm tuổi thọ, thay đổi kích thước giai đoạn nhộng và thúc đẩy việc tăng sinh mô mỡ trên mô hình ruồi giấm thực nghiệm.

Từ khóa: *Drosophila Melanogaster, Acetaminophen,* quá liều.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Acetaminophen (APAP hay N-Acetyl-p-Aminophenol) là một loại thuốc giảm đau, hạ sốt phổ biến, thường được sử dụng trong lâm sàng.[1] Ở liều điều trị, APAP tương đối an toàn và ít gây tác dụng phụ. Tuy nhiên, khi sử dụng với liều cao (> 4 g/ngày) có thể dẫn đến ngộ độc, đặc biệt là gây tổn thương gan.[2] Cơ chế tổn thương gan do APAP không xuất phát trực tiếp từ thuốc mà chủ yếu do chất chuyển hóa của nó - N-Acetyl-P-benzoquinone-Imin (NAPQI). Chất này có khả năng gây stress oxy hóa và làm suy giảm chức năng gan nếu vượt quá ngưỡng giải độc của cơ thể.[2] Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng mô hình ruồi giấm (*Drosophila melanogaster*) có thể được sử dụng để đánh giá độc tính của APAP, vì chúng biểu hiện những thay đổi sinh lý bệnh tương tự như ở động vật có vú.[3] Đặc biệt, APAP làm tăng sản xuất các phản ứng oxy hóa và gây ảnh hưởng đến tỷ lệ sống của ruồi theo liều lượng. Ở ruồi giấm, tác động chính của APAP tập trung vào mô mỡ – một cơ quan có vai trò tương tự gan ở động vật có vú trong việc chuyển hóa và tích trữ năng lượng.

Mô hình ruồi giấm có nhiều ưu điểm như vòng đời ngắn, tốc độ sinh trưởng nhanh, bản đồ hệ gen đã được giải mã chi tiết, với khoảng 70% gen gây bệnh tương đồng với con người.[4] Hơn nữa, việc sử dụng ruồi giấm trong nghiên cứu có ít hạn chế về mặt đạo đức so với các mô hình động vật có vú. Nhờ những lợi thế này, ruồi giấm trở thành mô hình phù hợp để đánh giá độc tính của các hóa chất ở nhiều giai đoạn phát triển khác nhau. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính của APAP lên quá trình sinh trưởng, phát triển của ruồi giấm ở mức độ kiểu hình và ảnh hưởng của APAP đến quá trình tái tạo mô mỡ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Trọng Tuệ
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: trongtue@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 23/03/2025
Ngày được chấp nhận: 10/04/2025

Nghiên cứu sử dụng dòng ruồi giấm kiểu dại (Canton S) thu thập từ trung tâm lưu trữ Kyoto Stock, Nhật Bản. Ruồi giấm được nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản bao gồm 0,65% agarose, 10% glucose, 4% nấm men, 5% bột ngô và 3% bột cám gạo. Trong điều kiện nhiệt độ 25°C, thời gian chiếu sáng chu kỳ 12 giờ sáng/ 12 giờ tối.

2. Phương pháp

Địa điểm nghiên cứu

Khoa Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp thu ruồi trưởng thành cùng ngày tuổi

Nhằm giảm thiểu sai số, tất cả các thí nghiệm trong nghiên cứu này được tiến hành trên ấu trùng và ruồi trưởng thành có cùng ngày tuổi, đảm bảo các cá thể sử dụng cho từng thí nghiệm có cùng thời gian phát triển nhất định, trao đổi chất và chuyển hoá là như nhau và không chịu tác động từ môi trường xung quanh. Để thu được ruồi cùng ngày tuổi, ruồi bố mẹ trưởng thành được thu thập với tỷ lệ đực/ cái là 1 : 2 bằng bộ dụng cụ gây mê chuyên dụng và cho giao phối với nhau trong ống nghiệm chứa môi trường thức ăn cơ bản. Ruồi bố mẹ được cho đẻ liên tục trong 2 - 3 ngày để đảm bảo số lượng phôi cần thiết. Phôi sau khi thụ tinh sẽ phát triển thành ruồi trưởng thành sau 7 ngày. Ruồi mới nở được thu thập vào một thời điểm cố định trong ngày, đánh dấu riêng biệt, và nuôi trưởng thành trong môi trường thức ăn cơ bản thay mới 2 ngày/lần. Thu thập số lượng ruồi cần thiết cho từng thí nghiệm tại thời điểm này bằng bộ dụng cụ gây mê chuyên dụng.

Xác định liều lượng quy đổi của APAP trên ruồi giấm

Việc lựa chọn nồng độ của APAP trong nghiên cứu này được tính toán dựa theo nghiên cứu của Anroop và cs (2016).[5] Phương pháp này quy đổi liều lượng dựa trên diện tích bề mặt cơ thể của sinh vật (Body Surface Area – BSA). Theo đó, kích thước của từng loài dựa trên diện tích bề mặt cơ thể của chúng có mối tương quan với tốc độ trao đổi chất. Liều lượng trên động vật có thể ước tính dựa trên liều tương đương trên người, theo công thức:

$$HED = AD \times \frac{\text{Km của sinh vật}}{\text{Km của người}}$$

Trong đó: HED (Human Equivalent Dose) là liều tương đương trên người (đơn vị tính: mg/kg). AD (Animal Dose) là liều dùng trên sinh vật (đơn vị tính: mg/kg). Km là hệ số điều chỉnh, được tính dựa trên tỷ số giữa khối lượng và diện tích bề mặt cơ thể sinh vật (đơn vị: kg/m^2).

Phương pháp đánh giá tuổi thọ của ruồi giấm trưởng thành

Để xác định ảnh hưởng của APAP lên tuổi thọ của ruồi giấm trưởng thành ở các lứa tuổi khác nhau, chúng tôi tiến hành thu nhận các cá thể ruồi có cùng ngày tuổi và nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản cho tới khi đạt đến giai đoạn 15 ngày tuổi và 25 ngày tuổi. Sau đó, ruồi được chia thành hai nhóm: nhóm chứng và nhóm nghiên cứu. Nhóm chứng được nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản trong khi nhóm nghiên cứu được nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản có bổ sung thêm APAP. Ruồi ở mỗi nhóm được phân chia riêng đực, cái. Số lượng 60 con mỗi nhóm, mật độ 20 con/ống và nuôi trong môi trường thức ăn tương ứng. Ghi nhận tỷ lệ tử vong ở hai nhóm sau mỗi 24 giờ. Ảnh hưởng của APAP lên tuổi thọ của ruồi giấm được đánh giá thông qua việc so sánh thời gian mà một nửa số cá thể trong quần thể mỗi nhóm chết đi. Giá trị p được tính toán sử dụng log-rank test với mức ý nghĩa < 0,05.

Phương pháp đánh giá ảnh hưởng của APAP lên kiểu hình ruồi giấm

Ruồi giấm thể dại CantonS được cho giao phối với nhau theo tỉ lệ 3 cái : 1 đực trong vòng

2 giờ, tiến hành thu nhận phôi. Sau khoảng 5 ngày, phôi sẽ nở ra thành ấu trùng bậc ba (larvae). Tại thời điểm này, ấu trùng ruồi giấm bậc 3 được chia làm hai nhóm và nuôi trong môi trường thức ăn tương ứng (nhóm chứng nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản, nhóm nghiên cứu nuôi trong môi trường cơ bản có bổ sung thêm APAP). Ấu trùng bậc ba tiếp tục phát triển đến giai đoạn nhộng (pupal) sau khoảng 3 ngày. Tiến hành đo kích thước nhộng (mm^2) sau 2 ngày kể từ khi hình thành sau đó so sánh diện tích trung bình của nhộng giữa hai nhóm. Toàn bộ hình ảnh được phân tích bằng phần mềm Fiji (USA). Phân tích thống kê sử dụng t-test với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

Phương pháp đánh giá ảnh hưởng của APAP lên tế bào mô mỡ ruồi giấm

Ở động vật bậc cao, việc tiêu thụ APAP có liên quan đến tổn thương mô và kích hoạt chết theo chương trình tế bào (apoptosis).[6] Để đáp ứng với những tổn thương này, phản ứng tái tạo mô thông qua quá trình phân chia/tăng sinh (regenerative response) được diễn ra nhanh chóng.[7] Trong khi đó, ở ruồi giấm, các mô mỡ ở giai đoạn ấu trùng sẽ không trải qua quá trình phân chia tế bào cho đến sau giai đoạn thoát kén.[8] Thay vào đó, các tế bào mỡ chỉ xảy ra việc tái cấu trúc và không có tế bào nào được thay thế hoàn toàn.[9] Sự có mặt của protein Histone H3 được phosphoryl hóa (p-H3) ở giai đoạn này là một dấu chuẩn cho quá trình phân chia tế bào.[10] Do đó, trong nghiên cứu này, p-H3 được sử dụng làm marker đánh giá ảnh hưởng của APAP lên sự phân chia tế bào mô mỡ của ruồi giấm. Ấu trùng ruồi giấm bậc 3 ở nhóm chứng và nhóm nghiên cứu sẽ được tách lấy mô mỡ sau 24 giờ hấp thu thức ăn qua đường tiêu hóa (thuốc nhuộm Bromophenol-blue có thể được trộn cùng với thức ăn, giúp nhận biết bằng mắt thường sự hấp thu thức ăn của ấu trùng ruồi giấm); cố định mẫu trong dung dịch paraformandehide 4%, blocking bằng dung dịch NGS 10% sau đó tiến hành nhuộm miễn dịch huỳnh quang với kháng thể đặc hiệu cho protein Histone H3 được phosphoryl hóa.

Phân tích kết quả

Các thí nghiệm đều được lặp lại tối thiểu ba lần, thực hiện song song giữa 2 nhóm để giảm thiểu sai số. Số liệu được thu thập, thống kê bằng Microsoft Excel và phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism 8. Toàn bộ hình ảnh được xử lý bằng phần mềm phân tích hình ảnh Fiji. Giá trị *p* được tính toán sử dụng t-test với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện hoàn toàn trên mô hình ruồi giấm và tuân thủ mọi nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả xác định liều chuyển đổi trên ruồi giấm

Liều lượng khuyến cáo khi sử dụng APAP cho một người trưởng thành (trọng lượng trung bình 60kg) là 500 mg/liều, 4 liều/ ngày, tương đương khoảng 2g/ ngày. Theo phương pháp quy đổi của Anroop và cs (2016), kết quả tính toán liều chuyển đổi trên ruồi dựa trên các thông số cơ bản được cho trong **Bảng 1**:

Bảng 1. Kết quả tính toán liều chuyển đổi dựa trên các thông số cơ bản ở ruồi giấm

Thông số	Đơn vị tính	Giá trị
Khối lượng trung bình của ruồi	kg	2,5E-07
Diện tích bề mặt trung bình ruồi	m^2	1,7E-05

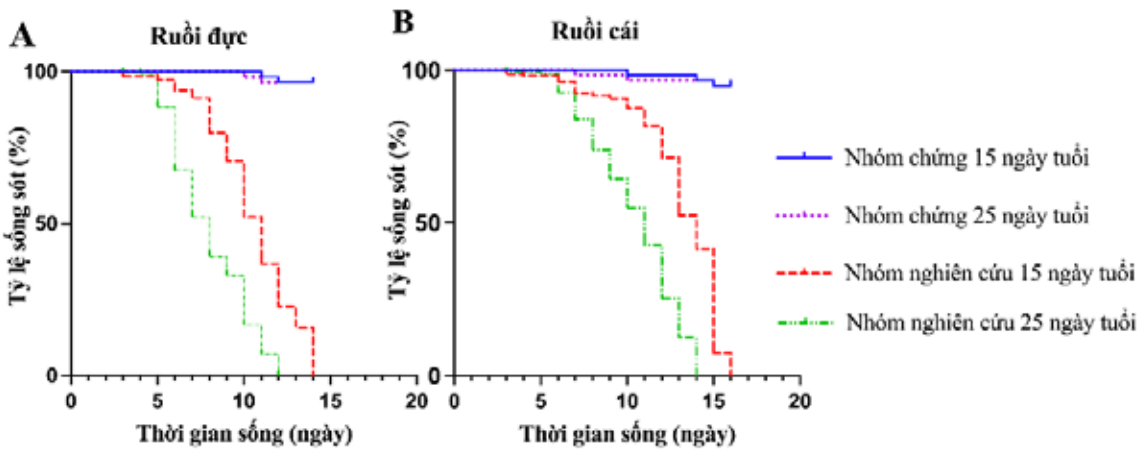
Thông số	Đơn vị tính	Giá trị
Hệ số Km (người)	kg/m²	37
Hệ số Km (ruồi giấm)	kg/m²	0,014
Lượng thức ăn trung bình hằng ngày (ruồi giấm)	lít/ngày	1,5E-06
Phân tử khối thuốc	g/mol	151,16
Nồng độ thuốc quy đổi trên ruồi	mol/L	0,1

Km là hệ số điều chỉnh, được tính dựa trên tỷ số giữa khối lượng và diện tích bề mặt cơ thể (đơn vị: kg/m^2).

Dựa trên kết quả này, chúng tôi tiến hành sử dụng APAP ở nồng độ 100 mM/L cho các thí nghiệm tiếp theo.

2. Acetaminophen làm giảm tuổi thọ của ruồi trưởng thành

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát ảnh hưởng của APAP lên tuổi thọ của ruồi giấm trong mối liên quan với hai yếu tố chính là tuổi tác (15 ngày tuổi so với 25 ngày tuổi) và giới tính (ruồi đực so với ruồi cái). Nhóm chứng được nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản trong khi nhóm nghiên cứu được nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản có bổ sung thêm APAP ở nồng độ 100mM. Ảnh hưởng của APAP lên tuổi thọ của ruồi giấm được đánh giá thông qua việc so sánh thời gian mà một nửa số cá thể trong quần thể mỗi nhóm chết đi. Kết quả khảo sát được cho trong **Biểu đồ 1**.



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của APAP lên tỷ lệ sống sót của ruồi giấm đực (A) và ruồi giấm cái (B)

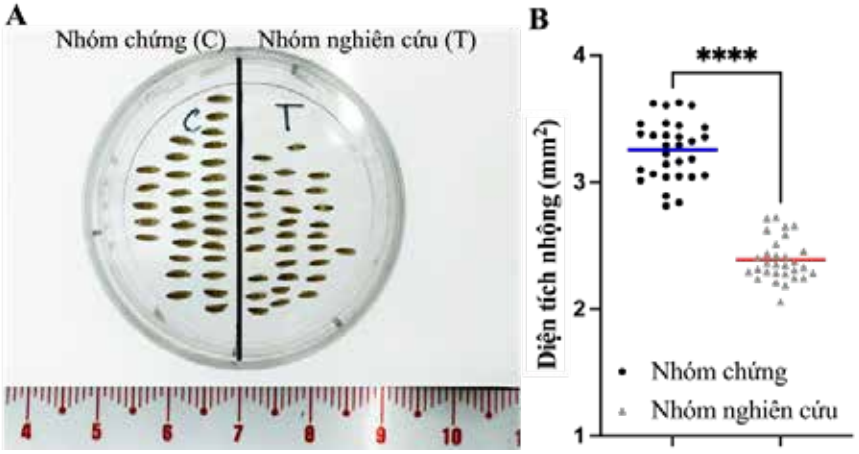
Biểu đồ Kaplan-Meier với trục hoành biểu thị thời gian sống (ngày), trục tung biểu thị tỷ lệ sống sót của ruồi (%); n = 60. Phân tích thống kê sử dụng log-rank test, p < 0,0001.

Kết quả khảo sát cho thấy, Acetaminophen (APAP) 100mM gây ra tình trạng tử vong sớm trên ruồi giấm. Nhóm nghiên cứu được nuôi trong môi trường có bổ sung APAP có tuổi thọ ngắn hơn so với nhóm đối chứng không sử dụng APAP. Kết quả còn cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống sót của ruồi giấm giữa 2 giới đực và cái. Ở nhóm nghiên cứu, 50% quần thể ruồi

đực 15 ngày tuổi chỉ sống sót được tới ngày thứ 10 trong khi quần thể ruồi cái có thể sống tới ngày thứ 14. Tương tự như vậy, 50% quần thể ruồi đực 25 ngày tuổi ở nhóm nghiên cứu chỉ sống sót sau 7 ngày tiêu thụ APAP, trong khi con số này ở ruồi cái là 11 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,0001. Bên cạnh đó, tác động của APAP 100mM lên tuổi thọ ở nhóm ruồi 25 ngày tuổi mạnh hơn so ruồi 15 ngày tuổi trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt rõ rệt về tuổi thọ giữa hai nhóm tuổi này.

3. Ảnh hưởng của acetaminophen lên kiểu hình của ruồi giấm

Trong nghiên cứu này, ảnh hưởng của APAP lên kiểu hình của ruồi giấm được đánh giá thông qua kích thước ở giai đoạn nhộng (pupal). Theo đó, ấu trùng bậc 3 ở cả hai nhóm được nuôi trong môi trường thức ăn có hoặc không chứa APAP. Sau khoảng ba ngày, ấu trùng bậc ba tiếp tục phát triển đến giai đoạn nhộng. Tiến hành đo kích thước nhộng (mm^2) ở cả hai nhóm bằng phần mềm phân tích hình ảnh Fiji. Kết quả so sánh kích thước nhộng được thể hiện trong **Hình. 1**.



Hình 1. Kết quả so sánh kích thước của ruồi giấm ở giai đoạn nhộng giữa nhóm chứng nuôi trong môi trường thức ăn cơ bản và nhóm nghiên cứu nuôi trong thức ăn có chứa APAP 100mM

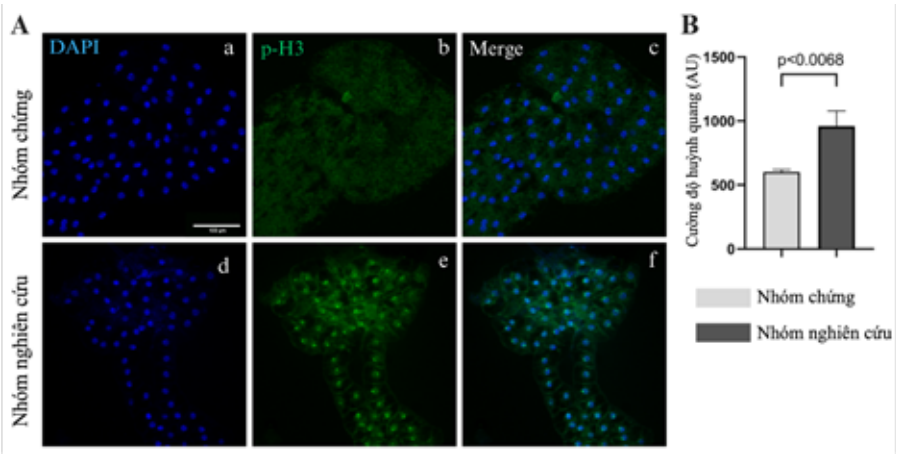
*(**A**) Thu thập ruồi giấm giai đoạn nhộng. (**B**) So sánh trung bình diện tích bề mặt (mm^2) của nhộng ở cả hai nhóm sử dụng t-test, ****:p < 0,0001, n = 30.*

Kết quả cho thấy, diện tích trung bình của nhộng ở nhóm chứng là 3,25mm^2 trong khi ở nhóm nghiên cứu chỉ là 2,38mm^2 (giảm 26,6% so với kích thước nhộng ở nhóm chứng). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0.0001. Như vậy, có thể thấy, Acetaminophen có ảnh hưởng tới quá trình hình thành nhộng của ấu trùng ruồi giấm.

4. Ảnh hưởng của APAP lên sự phân chia tế bào mô mỡ

Ở ruồi giấm, mô mỡ là một cơ quan lớn, bao gồm nhiều tế bào mỡ, với chức năng tương tự như gan ở động vật có xương sống.[11] Ở giai đoạn ấu trùng, các mô mỡ này không phân chia mà chỉ tái cấu trúc và không có tế bào nào được thay thế hoàn toàn. Việc xác định tình trạng tăng sinh tế bào ở giai đoạn này giúp đánh giá mức độ tổn thương của mô, từ đó đánh giá ảnh hưởng của APAP lên ruồi giấm ở mức độ

sâu hơn. Mô mỡ của ấu trùng ruồi giấm được nhuộm miễn dịch huỳnh quang với kháng thể đặc hiệu cho protein Histone 3 bị phosphoryl hoá – một marker cho sự phân chia tế bào. Sự có mặt của Histon-3 bị phosphoryl hoá (p-H3) trong nhân của tế bào mô mỡ được đánh giá thông qua cường độ tín hiệu huỳnh quang thu được, biểu thị bằng giá trị cường độ sáng.



Hình 2. Ảnh hưởng của APAP lên sự phân chia tế bào mô mỡ

*(**A**) Kết quả nhuộm miễn dịch huỳnh quang mô mỡ của ấu trùng ruồi giấm với kháng thể DAPI đặc hiệu cho nhân tế bào của nhóm chứng (a) và nhóm nghiên cứu (d); kháng thể p-H3 đặc hiệu cho protein Histon bị phosphoryl hoá ở nhóm chứng (b) và nhóm nghiên cứu (e). (**B**) So sánh trung bình cường độ tín hiệu huỳnh quang của p-H3 giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu sử dụng t-test với mức ý nghĩa p < 0,0068. n = 3*

Kết quả ở **Hình s2** cho thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về cường độ tín hiệu p-H3 ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng. Sự tăng biểu hiện của protein này tương ứng với việc tăng phân chia của các tế bào mô mỡ ở nhóm sử dụng APAP so với nhóm chứng. Sự tăng phân chia ở tế bào mô mỡ này phản ánh việc mô mỡ ở ruồi giấm bị ảnh hưởng bởi APAP, dẫn tới việc các tế bào mỡ có thể bị hoại tử hoặc chết theo chương trình. Từ đó dẫn tới việc các tế bào lành trở nên tăng sinh và biểu hiện mạnh p-H3.

IV. BÀN LUẬN

Acetaminophen (APAP) là một trong những loại thuốc giảm đau phổ biến trên thế giới, có thể sử dụng mà không cần kê đơn từ bác sĩ. Tuy nhiên, dù được sử dụng rộng rãi nhưng không ít các trường hợp sử dụng sai liều lượng khuyến cáo dẫn đến quá liều, nguy hiểm hơn có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng và thậm chí suy gan cấp tính.[1] Việc đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên quá trình chuyển hoá và độc tính đối với cơ thể sinh vật còn gặp nhiều hạn chế do tính chất nhạy cảm khi nghiên cứu trên người hay các mô hình động vật bậc cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ruồi giấm *Drosophila melanogaster* như một mô hình nghiên cứu tiềm năng với nhiều ưu điểm nổi bật như: đặc tính sinh học, sinh lý, thần kinh, các quá trình chuyển hóa cơ bản được bảo tồn giữa động vật có vú và ruồi giấm; việc nghiên cứu ảnh hưởng của APAP lên tuổi và giới được thực hiện một cách dễ dàng nhờ khả năng sinh sản nhanh, tạo được một quần thể đủ lớn và tính khách quan giữa các nhóm tuổi.[12]

Kết quả trong nghiên cứu đã chỉ ra rằng Acetaminophen (APAP) gây ra giảm thời gian sống sót của ruồi trưởng thành cả 2 giới. Quá trình phát triển của ruồi khi hấp thụ liên tục APAP 100mM gây ra tình trạng tử vong sớm, tác động lên ruồi 25 ngày tuổi mạnh hơn so với ruồi 15 ngày tuổi. Điều này có thể được giải thích bởi sự suy giảm khả năng tái tạo mô và đào thải độc tố ở ruồi giấm theo tuổi tác, khiến độc tố tích tụ nhiều hơn và dẫn đến giảm tuổi thọ. Việc hấp thụ liên tục APAP đã làm tăng nồng độ NAPQI, làm cạn kiệt GSH trong tế bào gan, dẫn đến giải phóng các gốc superoxide từ ty thể vào bào tương.[13] GSH trong tế bào gan không đủ dẫn tới kích hoạt quá trình nitrat tyrosine của protein ty thể.[14] Stress oxy hóa ty thể do APAP gây ra làm gián đoạn quá trình trao đổi chất của chu trình axit citric và quá trình oxy hóa β axit béo.[15] Kết quả làm suy giảm hô hấp ty thể, suy giảm quá trình tổng hợp ATP, tăng giải phóng các gốc oxy hoá ROS (Reactive Oxygen Species), suy giảm điện thế màng, làm tổn thương DNA của ty thể, cuối cùng gây ra hoại tử tế bào.[16,17] Acetaminophen (APAP) còn tác động lên giai đoạn hình thành nhộng, làm giảm 26,6% kích thước so với nhóm chứng. Điều này có thể được giải thích rằng APAP đã tác động đến giai đoạn phát triển của ấu trùng, cụ thể là tác động đến các tế bào mỡ - nguồn dự trữ năng lượng của ấu trùng cho giai đoạn phát triển tiếp theo. Do đó, việc tiếp xúc với APAP ảnh hưởng trực tiếp đến kiểu hình và sự phát triển của ruồi giấm.

Ngoài ra, mô mỡ ở ruồi giấm còn là một cơ quan với chức năng tương tự như gan ở động vật có xương sống.[4] Việc hấp thu liên tục APAP trong quá trình phát triển của ấu trùng bậc 3 đã thúc đẩy phân chia tế bào mô mỡ, biểu hiện ở việc gia tăng tín hiệu protein Histon 3 bị phosphoryl hoá ở trong nhân. Sở dĩ có sự phân chia ở tế bào mô mỡ này là do khi các tế bào mỡ bị tổn thương do APAP, cơ chế hoại tử hoặc chết theo chương trình có thể được kích hoạt.[6] Các tế bào còn lại (không bị tổn thương) sẽ tăng sinh để khôi phục khối tế bào đã bị ảnh hưởng. Mặc dù có sự tương tự về mặt chức năng so với gan ở động vật có vú, song cấu trúc tổ chức và thành phần tế bào của mô mỡ ruồi giấm vẫn có sự khác biệt. Ruồi giấm không có hệ thống tuần hoàn để chuyển các chất được hấp thụ qua đường ruột trực tiếp tới mô mỡ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chỉ ra ảnh hưởng tiêu cực của Acetaminophen đến tuổi thọ và kiểu hình của ruồi giấm, đồng thời chỉ ra thay đổi ở mức độ tế bào khi tiêu thụ APAP. Ảnh hưởng của Acetaminophen lên tỷ lệ sống sót, kích thước nhộng và quá trình phân chia tế bào mỡ ở ruồi giấm góp phần giải thích cơ chế về sự tương tác sinh lý giữa dược chất và cơ thể nói chung, từ đó cung cấp một mô hình tiềm năng trong việc nghiên cứu tác động của các dược chất khác lên cơ thể sinh vật.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn nhóm nghiên cứu ruồi giấm thực nghiệm của Giáo sư Kaeko Kamei, Viện Công nghệ Kỹ Thuật Kyoto (Nhật Bản) đã tạo điều kiện thuận lợi giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Reddy K. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure - *ScienceDirect*. 2018; 22(2); 325-346 doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007.

2. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016; 4(2): 131-142. doi:10.14218/JCTH.2015.00052.

3. Saeedi BJ, Hunter-Chang S, Luo L, Li K, Liu KH, Robinson BS. Oxidative stress

mediates end-organ damage in a novel model of acetaminophen-toxicity in Drosophila. *Sci Rep*. 2022; 12:19309. doi:10.1038/s41598-022-21156-w.

4. Musselman LP, Kühnlein RP. Drosophila as a model to study obesity and metabolic disease. Suarez RK, Hoppeler HH, eds. *Journal of Experimental Biology*. 2018; 221(Suppl_1): jeb163881. doi:10.1242/jeb.163881.

5. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016; 7(2): 27-31. doi:10.4103/0976-0105.177703.

6. Ge Z, Wang C, Zhang J, Li X, Hu J. Tempol Protects Against Acetaminophen Induced Acute Hepatotoxicity by Inhibiting Oxidative Stress and Apoptosis. *Front Physiol*. 2019; 10: 660. doi:10.3389/fphys.2019.00660.

7. Akakpo JY, Ramachandran A, Jaeschke H. Novel strategies for the treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16(11): 1039-1050. doi:10.1080/17425255.2020.1817896.

8. Archana N, Nichole B, Deborah K. H. Fat-body remodeling in Drosophila melanogaster. *Genesis*. 2006; 44(8): 396-400. doi: 10.1002/dvg.20229.

9. Aguila JR. The Role of Larval Fat Cells in Starvation Resistance and Reproduction in Adult Drosophila Melanogaster. University of Nevada, Las Vegas; 2009. doi:10.34917/2505491.

10. Elmaci İ, Altinoz MA, Sari R, Bolukbasi FH. Phosphorylated Histone H3 (PHH3) as a Novel Cell Proliferation Marker and Prognosticator for Meningeal Tumors: A Short Review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018; 26(9): 627-631. doi:10.1097/PAI.0000000000000499.

11. Li S, Yu X, Feng Q. Fat Body Biology in the Last Decade. *Annual Review of Entomology*. 2019; 64(Volume 64, 2019): 315-333. doi:10.1146/annurev-ento-011118-112007.

12. Drosophila as a model to study obesity and metabolic disease. *Journal of Experimental Biology.* (2018) 221 (Suppl_1): jeb163881. doi:10.1242/jeb.163881.

13. Jaeschke H. Glutathione disulfide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice in vivo: the protective effect of allopurinol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 255(3): 935-941.

14. Du K, Ramachandran A, Weemhoff JL, et al. Editor's Highlight: Metformin Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity by Attenuation of Mitochondrial Oxidant Stress and Dysfunction. *Toxicological Sciences*. 2016; 154(2): 214-226. doi:10.1093/toxsci/kfw158.

15. Chen C, Krausz KW, Shah YM, Idle JR, Gonzalez FJ. Serum Metabolomics Reveals Irreversible Inhibition of Fatty Acid β-oxidation through the Suppression of PPARα Activation as a Contributing Mechanism of Acetaminophen-induced Hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2009; 22(4): 699-707. doi:10.1021/tx800464q.

16. Tirmenstein MA, Nelson SD. Acetaminophen-induced oxidation of protein thiols. Contribution of impaired thiol-metabolizing enzymes and the breakdown of adenine nucleotides. *J Biol Chem*. 1990; 265(6): 3059-3065.

17. Luo G, Huang L, Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023; 248(5): 412-424. doi:10.1177/15353702221147563.

Summary

ACETAMINOPHEN (APAP) TOXICITY IMPAIRS GROWTH AND PROMOTES FAT TISSUE REGENERATION IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Acetaminophen (APAP) is one of the main components of widely used analgesic and antipyretic drugs in clinical practice. However, an overdose of APAP can lead to toxicity, causing significant health effects. Evaluation of the impact of drugs on metabolism and toxicity has limitations when studying in human or animal models. This study utilizes the *Drosophila melanogaster* model to evaluate the toxic effects of APAP on growth and development. The results indicate that APAP toxicity is associated with age and sex in *Drosophila*. Furthermore, continuous exposure to APAP reduces the survival rate, pupal size, and promotes fat tissue regeneration in the experimental *Drosophila* model.

Keywords: Drosophila Melanogaster, Acetaminophen, overdose.