

TÁC DỤNG PHỤC HỒI CỦA S-MEN TRÊN CHUỘT NHẮT GÂY SUY GIẢM SINH SẢN BẰNG NATRI VALPROAT

Trần Thanh Tùng^{1,✉}, Nguyễn Chí Dũng¹
Mai Phương Thanh², Nguyễn Thành Trí¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng phục hồi chức năng sinh sản của chế phẩm S-Men trên chuột nhắt đực trưởng thành bị gây suy giảm sinh sản bằng natri valproat (NVP) đường uống liều 500 mg/kg/ngày trong 5 tuần liên tiếp. Sau khi gây mô hình, chuột được cho uống S-Men liều 1096 mg/kg/ngày và 2192 mg/kg/ngày trong 14 ngày liên tục. Các chỉ tiêu đánh giá gồm trọng lượng cơ quan sinh dục đực, nồng độ testosterone huyết thanh, số lượng và chất lượng tinh trùng, chỉ số stress oxy hóa và hình thái mô học tinh hoàn. Kết quả cho thấy S-Men ở liều 2192 mg/kg/ngày có tác dụng phục hồi rõ rệt các rối loạn sinh sản do natri valproat gây ra, thể hiện qua việc phục hồi trọng lượng các cơ quan sinh dục, tăng nồng độ testosterone, cải thiện số lượng và hình thái tinh trùng, tăng khả năng chống oxy hóa và giảm mức độ tổn thương trên hình ảnh mô học tinh hoàn. Ở chuột cái ghép cặp, tỷ lệ mang thai và sự phát triển của chuột con không khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm. Qua đây, S-Men cho thấy tác dụng phục hồi chức năng sinh sản rõ rệt ở chuột nhắt đực bị suy giảm do natri valproat, với hiệu quả tốt hơn ở liều 2192 mg/kg/ngày.

Từ khóa: S-Men, natri valproat, chuột nhắt, testosterone, suy giảm sinh sản.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giảm chức năng sinh sản nam giới đang trở thành một vấn đề y học và xã hội đáng quan tâm. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2023), khoảng 1/6 người trưởng thành trên toàn cầu từng trải qua tình trạng vô sinh trong đời, và yếu tố nam giới chiếm gần 50% trong các trường hợp vô sinh ở các cặp vợ chồng.^{1,2} Nhiều nghiên cứu dịch tễ gần đây cho thấy số lượng và chất lượng tinh trùng ở nam giới có xu hướng giảm đáng kể trong ba thập kỷ qua, ngay cả ở những người khỏe mạnh, phản ánh tác động của ô nhiễm môi trường, stress oxy hóa, chế độ ăn và lối sống hiện đại lên sức khỏe sinh sản.^{3,4}

Trong điều trị, liệu pháp testosterone thay thế (Testosterone Replacement Therapy, TRT) là lựa chọn phổ biến giúp cải thiện triệu chứng của thiếu androgen. Tuy nhiên, phương pháp này không phù hợp với nam giới còn mong muốn sinh con, do ức chế quá trình sinh tinh và có thể gây các tác dụng phụ lâu dài trên trục hạ đồi - tuyến yên - tinh hoàn.^{5,6} Điều đó đặt ra nhu cầu tìm kiếm các biện pháp hỗ trợ an toàn, không ức chế trục nội tiết, nhưng có khả năng cải thiện chức năng sinh sản tự nhiên.

Nhiều bằng chứng gần đây cho thấy các vi chất dinh dưỡng và acid amin thiết yếu đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì chức năng tinh hoàn, giúp tăng cường chuyển hóa năng lượng, giảm stress oxy hóa và cân bằng hormon sinh dục.^{7,8} Một số hoạt chất như myo-inositol, L-carnitin, L-arginin, vitamin E, kẽm và selen đã được chứng minh có lợi trong việc cải

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/01/2026

Ngày được chấp nhận: 23/02/2026

thiện chất lượng tinh trùng, tăng khả năng di động, giảm tổn thương oxy hóa màng tinh trùng và cải thiện tính toàn vẹn DNA tinh trùng.^{8,9}

S-Men là chế phẩm phối hợp chứa các thành phần nói trên, được thiết kế nhằm hướng tới những người sử dụng là nam giới trưởng thành với mục tiêu dự phòng và điều trị suy giảm chức năng sinh dục. Tuy nhiên, bằng chứng thực nghiệm đánh giá tác dụng phục hồi sinh sản của S-Men trong điều kiện suy giảm chức năng sinh dục vẫn còn nhiều hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá tác dụng phục hồi của S-Men đối với rối loạn sinh sản ở chuột nhắt đực trưởng thành, thông qua các chỉ tiêu về hormon sinh dục, chất lượng tinh trùng, stress oxy hóa và cấu trúc mô học tinh hoàn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Chế phẩm S-Men chứa các thành phần hoạt chất sau: 1000mg Myo-inositol, 1000mg L-Carnitin, 100mg L-Arginin, 20mg Vitamin E (DL- α -tocopheryl acetate), 5mg Kẽm (kẽm citrat), 50 μ g Selen (natri selenit) và các tá dược vừa đủ cho mỗi gói.

Sản phẩm S-Men được sản xuất bởi Fortex Nutraceuticals Ltd. (Bulgaria) và được phân phối tại Việt Nam bởi Công ty Cổ phần Dược phẩm MID, theo số đăng ký 3357/2019/ĐKSP theo dạng thực phẩm bảo vệ sức khỏe. Sản phẩm được bào chế dưới dạng bột dùng đường uống. Liều khuyến cáo trên người là 01 gói (tương đương 2125,5mg hoạt chất) mỗi ngày, hòa tan trong 250mL nước, uống trước bữa ăn 30 phút.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi 5 - 7

ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do.

2. Phương pháp

Phương pháp gây mô hình suy giảm sinh sản bằng natri valproat đường uống liều 500 mg/kg/ngày trong 5 tuần theo nghiên cứu của Nishimura và cộng sự (2000)¹⁰

Chuột nhắt đực trưởng thành được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu, mỗi lô có 10 con. Chuột đực ở các lô 2, 3 và 4 được uống natri valproat liều 500 mg/kg/ngày (dung môi pha là nước cất) liên tục trong 5 tuần để gây suy giảm sinh sản. Sau 5 tuần uống natri valproat, chuột đực ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất 20 mL/kg.
- Lô 2 (Mô hình): uống nước cất 20 mL/kg.
- Lô 3 (SM24): uống S-Men liều 1096 mg/kg/ngày.
- Lô 4 (SM48): uống S-Men liều 2192 mg/kg/ngày.

Chuột đực uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong thời gian 14 ngày. Sau 14 ngày uống thuốc, tiến hành ghép chuột, 1 chuột đực được ghép ngẫu nhiên với 2 chuột cái trong thời gian 2 tuần. Kết thúc thời gian ghép cặp, đánh giá các chỉ số nghiên cứu trên chuột đực và chuột cái như sau:

- Chuột đực:
 - + Nồng độ testosterone trong huyết thanh.
 - + Mẫu mô gan, thận, tuyến thượng thận, các cơ quan sinh dục (tinh hoàn, túi tinh, mào tinh, tuyến Cowper, đầu dương vật, tuyến tiền liệt, cơ nâng hậu môn - hành hang) được bóc tách và đem cân trọng lượng.

+ Mật độ tinh trùng, tiêu bản hình thái tinh trùng.

+ Hình thái mô học của tinh hoàn (nhuộm Hematoxyline-Eosin) (6 mẫu tinh hoàn/lô chuột đực).

+ Hàm lượng MDA (Malondialdehyd), GSH (Glutathion) trong dịch đồng thể tinh hoàn.

- Chuột cái: tỷ lệ mang thai của chuột cái.

Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô nghiên cứu.

Xử lý số liệu

Các số liệu thu được đều được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN \pm SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Các chỉ số nghiên cứu trên chuột nhất đực

Tình trạng chung

Bảng 1. Ảnh hưởng của S-Men đến thể trọng chuột

Lô nghiên cứu	Trọng lượng (gam) ($\bar{X} \pm SD$)			
	T0	T3	T5	T7
Chứng sinh học	25,15 \pm 4,39	39,15 \pm 4,60***	36,54 \pm 6,79***	39,15 \pm 5,83***
Mô hình	25,90 \pm 3,28	38,30 \pm 5,23***	37,20 \pm 6,41***	38,10 \pm 3,51***
SM24	25,50 \pm 3,78	40,00 \pm 5,62***	39,25 \pm 4,54***	38,83 \pm 3,66***
SM48	26,33 \pm 2,31	40,25 \pm 5,21***	38,00 \pm 5,44***	42,00 \pm 4,67***

T0, T3, T5, T7: thời điểm trước nghiên cứu, sau 3 tuần, sau 5 tuần, sau 7 tuần, tương ứng.

$p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test); *** $p < 0,001$ so T0 (Paired samples t-test)

Bảng 1 trình bày sự thay đổi thể trọng chuột ở các lô trong thời gian nghiên cứu. Chuột lô chứng sinh học có trọng lượng chuột có sự gia tăng tốt trong 7 tuần nghiên cứu. Chuột ở các lô mô hình có mức gia tăng trọng lượng vẫn

đáng kể so với thời điểm trước nghiên cứu. Chuột nhất đực cho uống S- Men có mức gia tăng trọng lượng ổn định trong suốt thời gian thử nghiệm.

Trọng lượng cơ quan sinh dục đực

Bảng 2. Ảnh hưởng của S-Men đến trọng lượng cơ quan sinh dục đực

Trọng lượng#	CSH	Mô hình	SM24	SM48
Đầu dương vật	8,27 \pm 2,59	7,78 \pm 2,10	8,97 \pm 1,99	9,32 \pm 2,21
Tinh hoàn	73,45 \pm 9,98	69,34 \pm 10,86	66,72 \pm 9,58	68,65 \pm 7,75
Mào tinh	24,54 \pm 3,79	23,77 \pm 4,64	22,27 \pm 5,77	24,21 \pm 3,00
Túi tinh	22,72 \pm 5,65	21,54 \pm 7,09	20,68 \pm 4,23	25,12 \pm 6,98
Tuyến tiền liệt	6,38 \pm 2,12	4,75 \pm 1,39*	4,43 \pm 1,13**	4,16 \pm 1,19**
Tuyến Cowper	9,11 \pm 2,51	8,92 \pm 2,58	9,08 \pm 1,88	10,85 \pm 2,14 ^s

Trọng lượng [#]	CSH	Mô hình	SM24	SM48
Cơ nâng	41,81 ± 10,69	39,95 ± 5,78	40,56 ± 6,15	36,90 ± 8,32

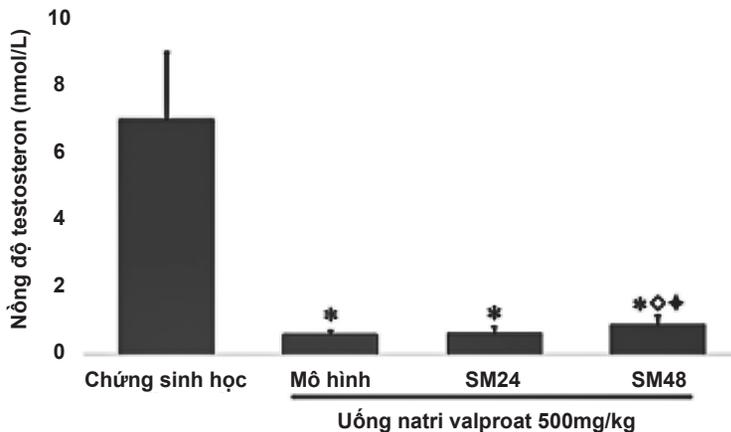
[#]Số liệu biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, mg/10 g thể trọng

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học; [§] $p < 0,05$ so với SM24 (Student's t-test)

Bảng 2 biểu diễn ảnh hưởng của S-Men đến trọng lượng các cơ quan sinh dục đực của chuột nhắt sau 5 tuần gây mô hình và 2 tuần cho uống thuốc thử. Số liệu cho thấy, trọng

lượng của tất cả các cơ quan sinh dục đực đều có xu hướng giảm ở lô mô hình so với lô chứng sinh học.

Nồng độ testosterone trong huyết thanh



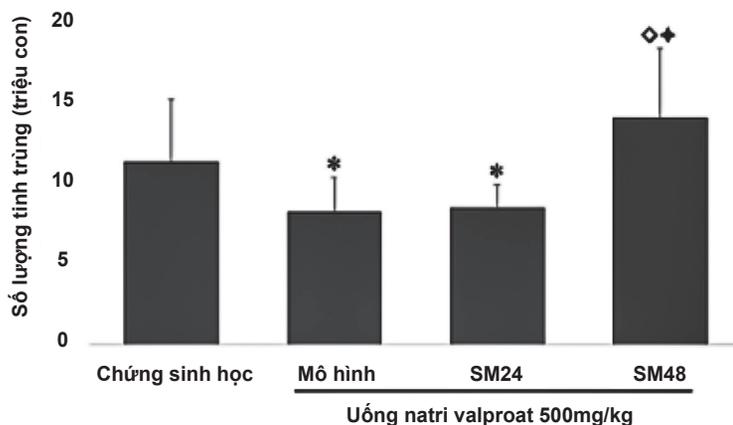
* $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test);

† $p < 0,05$ so với lô mô hình; § $p < 0,05$ so với SM24 (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của S-Men đến nồng độ testosterone trong máu

Sự thay đổi nồng độ testosterone trong huyết thanh chuột nhắt ở các lô nghiên cứu được thể hiện trong Biểu đồ 1. Hình ảnh cho thấy, chuột ở lô mô hình uống NVP 500 mg/kg liên tục trong 5 tuần có nồng độ testosterone giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Chuột nhắt

được điều trị với S-Men ở các mức liều 1096 và 2192 mg/kg/ngày có xu hướng gia tăng nồng độ testosterone huyết thanh so với lô mô hình, mức tăng là có ý nghĩa thống kê đối với mức liều 2192 mg/kg ($p < 0,05$).

Số lượng và chất lượng tinh trùng

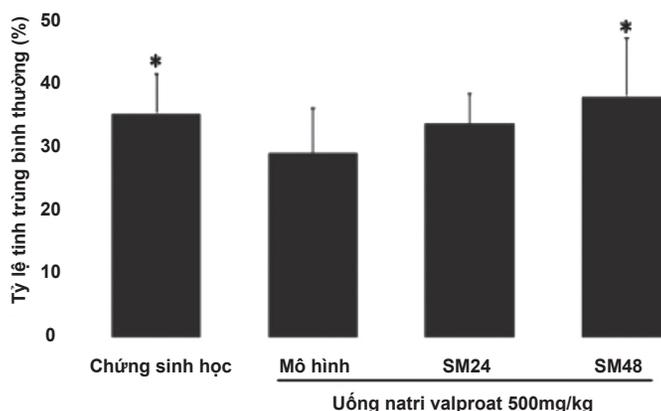
* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's *t*-test)

◊ $p < 0,01$ so với lô mô hình; * $p < 0,001$ so với SM24 (Student's *t*-test)

Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của S-Men đến số lượng tinh trùng

Số lượng tinh trùng trong mào tinh chuột nhất ở các lô nghiên cứu được biểu diễn trong Biểu đồ 2. Số liệu chỉ ra hiện tượng giảm đáng kể số lượng tinh trùng ở chuột lô mô hình phơi nhiễm với natri valproat 500 mg/kg trong 5 tuần và không được điều trị gì. Chuột được uống S-Men có xu hướng cải thiện số lượng tinh

trùng so với chuột không được điều trị gì (lô mô hình), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống S-Men liều 2192 mg/kg/ngày ($p < 0,01$). S-Men liều cao làm tăng số lượng tinh trùng tốt hơn đáng kể so với S-Men liều thấp ($p < 0,001$).



* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của S-Men đến tỷ lệ % tinh trùng bình thường

Biểu đồ 3 biểu diễn tỷ lệ (%) tinh trùng bình thường ở các lô nghiên cứu sau 5 tuần uống natri vaproat liều 500 mg/kg. Hình ảnh cho thấy, tỷ lệ tinh trùng bình thường giảm đi đáng kể ở lô chuột có phơi nhiễm với natri valproat

và không được điều trị gì (lô mô hình). Tỷ lệ tinh trùng bình thường có xu hướng tăng lên ở các lô chuột S-Men so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô chuột uống S-Men liều cao hơn ($p < 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của S-Men đến hình thái bất thường của tinh trùng

Lô nghiên cứu	Tỷ lệ tinh trùng bất thường (%) ($\bar{X} \pm SD$)		
	Đầu	Cổ	Đuôi
Chứng sinh học	28,85 \pm 4,58	21,69 \pm 3,01	14,46 \pm 2,60
Mô hình	32,10 \pm 7,55	23,30 \pm 2,36	15,80 \pm 3,33
SM24	27,25 \pm 4,83	24,58 \pm 3,40	14,75 \pm 2,56
SM48	27,50 \pm 7,04	21,58 \pm 4,50	13,33 \pm 2,19*

* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Bảng 3 mô tả hình thái bất thường của tinh trùng chuột nhất ở các lô nghiên cứu. Số liệu cho thấy tỷ lệ tinh trùng bất thường đầu, cổ, và đuôi đều có xu hướng tăng lên ở lô mô hình so với lô chứng sinh học. Chuột ở các lô uống S-Men có tỷ lệ bất thường các cấu trúc của tinh

trùng có xu hướng giảm so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với tỷ lệ bất thường đuôi ở lô S- Men liều cao ($p < 0,05$).

Nồng độ các chỉ số oxy hoá trong dịch đồng thể tinh hoàn

Bảng 4. Ảnh hưởng của S-Men đến nồng độ MDA, GSH trong dịch đồng thể tinh hoàn

Lô nghiên cứu	Nồng độ ($\bar{X} \pm SD$)	
	MDA (nmol/100 mg)	GSH (μ g/100 mg)
Chứng sinh học	163,76 \pm 23,35	213,96 \pm 29,55*
Mô hình	176,35 \pm 26,81	170,34 \pm 35,26
SM24	157,26 \pm 38,64	229,12 \pm 53,55*
SM48	145,99 \pm 40,16	227,29 \pm 65,00*

* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Nồng độ các chỉ số oxy hoá, bao gồm nồng độ MDA và GSH, trong dịch đồng thể tinh hoàn chuột nhất ở các lô nghiên cứu được trình bày trong Bảng 4. Số liệu chỉ ra xu hướng tăng nồng độ MDA và giảm đáng kể nồng độ GSH trong dịch đồng thể tinh hoàn chuột nhất ở lô mô hình

so với lô chứng sinh học. Nồng độ MDA có xu hướng giảm trong dịch đồng thể tinh hoàn chuột nhất uống S-Men liên tục 5 tuần. Nồng độ GSH có sự gia tăng đáng kể ở các lô uống S-Men khi so sánh với lô mô hình ($p < 0,05$).

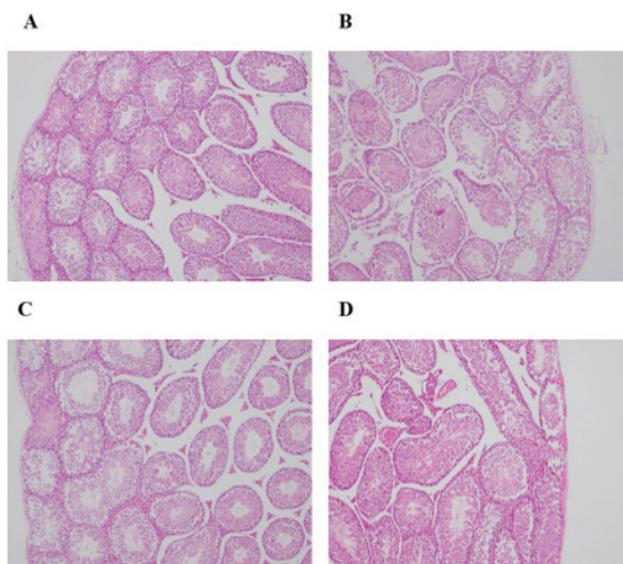
Hình ảnh vi thể tinh hoàn**Bảng 5. Ảnh hưởng của S-Men đến hình ảnh vi thể tinh hoàn chuột nhắt**

Lô nghiên cứu	Kích thước (pixel) ($\bar{X} \pm SD$)		
	Đường kính ống sinh tinh	Độ dày biểu mô ống sinh tinh	Độ dày vỏ bao tinh hoàn
Chứng sinh học	285,57 \pm 17,30**	99,57 \pm 5,73	33,33 \pm 9,14*
Mô hình	251,73 \pm 13,66	92,53 \pm 5,62	51,33 \pm 13,79
SM24	254,23 \pm 31,36	101,00 \pm 9,39	31,33 \pm 7,66*
SM48	262,29 \pm 18,03	96,30 \pm 5,11	29,00 \pm 6,69**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Bảng 5 trình bày sự thay đổi hình thái vi thể tinh hoàn của chuột nhắt đực ở các lô nghiên cứu. Các chỉ số hình thái được đánh giá bao gồm đường kính ống sinh tinh, độ dày biểu mô ống sinh tinh và độ dày vỏ bao tinh hoàn. Số liệu chỉ ra hiện tượng giảm đường kính và độ dày biểu mô ống sinh tinh, và tăng độ dày vỏ

bao tinh hoàn khi so sánh với lô chứng sinh học. Các chỉ số này có xu hướng cải thiện ở các chuột được uống S-Men so với các chuột ở lô mô hình không được điều trị gì, sự cải thiện đáng kể được quan sát thấy ở giá trị độ dày vỏ bao tinh hoàn.

**Hình 1. Hình ảnh vi thể tinh hoàn chuột nhắt đực (H&E, $\times 100$)**

- (A) Chứng sinh học: Mô tinh hoàn trong giới hạn bình thường, các ống sinh tinh kích thước đồng đều
 (B) Mô hình: Mô tinh hoàn sung huyết nhẹ, đường kính ống sinh tinh giảm nhẹ, kích thước không đều
 (C) SM24: Mô tinh hoàn có đường kính ống sinh tinh giảm nhẹ, kích thước không đều
 (D) SM48: Mô tinh hoàn sung huyết nhẹ, đường kính ống sinh tinh giảm nhẹ, kích thước không đều

Ảnh hưởng của S-Men đến tỷ lệ mang thai trên chuột nhất cái**Bảng 6. Tỷ lệ mang thai và số lượng hoàng thể ở chuột nhất cái**

Lô nghiên cứu	Số chuột cái		Số lượng hoàng thể ($\bar{X} \pm SD$)
	Ghép cặp	Mang thai (%)	
Chứng sinh học	26	4 (15,38)	7,65 \pm 1,64
Mô hình	20	2 (10,00)	8,32 \pm 2,52
SM24	24	3 (12,50)	8,36 \pm 1,75
SM48	24	3 (12,50)	8,87 \pm 1,98

Bảng 6 biểu diễn tỷ lệ mang thai ở chuột nhất cái đã được ghép cặp với chuột nhất đực ở các lô nghiên cứu (tỷ lệ ghép cặp 1 chuột đực và 2 chuột cái). Số chuột cái mang thai bao gồm số chuột có thai được ghi nhận vào ngày thứ 18 kể từ ngày đầu tiên ghép cặp và số chuột cái được nuôi đến khi sinh con. Số liệu cho thấy chuột nhất cái ghép cặp với chuột nhất đực ở lô mô hình có tỷ lệ mang thai chỉ đạt 10%. Tỷ lệ mang thai của chuột nhất cái ghép cặp với chuột nhất đực uống S-Men liều thấp và liều cao có tăng nhẹ; tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Không có sự khác biệt về số lượng hoàng thể của chuột nhất cái khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu này khẳng định rằng natri valproat (NVP) - một thuốc chống động kinh được sử dụng rộng rãi, có khả năng gây tổn thương đáng kể đến chức năng sinh sản của chuột đực, thể hiện qua giảm nồng độ testosterone, giảm số lượng và khả năng di động tinh trùng, giảm trọng lượng tinh hoàn cùng với các biến đổi mô học ở tinh hoàn. Nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh NVP gây rối loạn sinh tinh thông qua cơ chế stress oxy hóa, tổn thương ty thể và ức chế steroidogenesis (quá trình tổng hợp hormon sinh dục nam).^{11,12}

Baird và cộng sự cho thấy, khi chuột đực được cho dùng NVP liều 500 mg/kg/ngày trong 8 tuần, khối lượng tinh hoàn giảm đáng kể, số lượng tinh trùng giảm 60%, và nồng độ testosterone giảm hơn 40% so với nhóm chứng.¹³ Nghiên cứu của Khan và cộng sự cũng chỉ ra hiện tượng thoái hóa tế bào Sertoli, thoái hóa biểu mô ống sinh tinh và xơ hóa mô kẽ, khẳng định độc tính sinh sản của NVP phụ thuộc liều và thời gian tiếp xúc.¹⁴

Trong nghiên cứu này, việc sử dụng NVP liều 500 mg/kg/ngày trong 5 tuần đã thành công trong việc tạo mô hình suy giảm sinh sản ổn định. Các chỉ số hormon sinh dục, khối lượng cơ quan sinh dục và chất lượng tinh trùng đều giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng sinh học, chứng minh mô hình đáp ứng tốt và tương đồng với kết quả các nghiên cứu tương tự. Điều này cho phép đánh giá chính xác hiệu quả phục hồi của S-Men trong bối cảnh tổn thương tinh hoàn do stress oxy hóa và rối loạn nội tiết do thuốc.

Hiện nay, trong điều trị các rối loạn sinh sản ở nam giới, chưa có thuốc nội khoa cụ thể nào được chứng minh có hiệu quả điều trị rõ rệt và nhất quán, đặc biệt là ở những trường hợp vô sinh nam do nguyên nhân không xác định rõ. Các phương thức điều trị bằng thuốc hiện tại như hormone, chất chống oxy hóa hay liệu pháp kinh nghiệm thường được áp dụng nhằm hỗ trợ cải thiện tinh dịch đồ hoặc cân bằng nội

tiết, nhưng bằng chứng khoa học về hiệu quả lâm sàng của chúng còn hạn chế và không đủ mạnh để khẳng định tác dụng điều trị đặc hiệu.^{15,16} Vì vậy, nghiên cứu này không sử dụng nhóm chứng dương để đánh giá mà chỉ so với nhóm chuột nhóm chứng sinh lý

Sau 14 ngày điều trị bằng S-Men, kết quả cho thấy chế phẩm này cải thiện rõ rệt nồng độ testosterone huyết thanh ở cả hai liều thử nghiệm. Ở chuột ở lô mô hình uống NVP 500 mg/kg liên tục trong 5 tuần có nồng độ testosterone giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$), trong khi đó chuột nhất được điều trị với S-Men ở các mức liều 1096 và 2192 mg/kg/ngày có xu hướng gia tăng nồng độ testosterone huyết thanh so với lô mô hình, mức tăng là có ý nghĩa thống kê đối với mức liều 2192 mg/kg ($p < 0,05$). Đây là bằng chứng quan trọng khẳng định S-Men có khả năng kích thích phục hồi hoạt động của tế bào Leydig, vốn là nơi tổng hợp testosterone. Cơ chế có thể liên quan đến sự hiện diện của L-arginine và myo-inositol - hai hoạt chất đã được chứng minh có vai trò điều hòa tín hiệu hormone hướng sinh dục (LH/FSH) và tăng tổng hợp nitric oxid (NO), yếu tố quan trọng trong quá trình sinh tinh và sản xuất steroid sinh dục. Ở nồng độ sinh lý, NO giúp giãn mạch, cải thiện tưới máu mô tinh hoàn và điều hòa steroidogenesis thông qua hoạt hóa con đường cAMP/PKA tại tế bào Leydig.^{17,18} Đồng thời, L-arginin còn tăng nhạy cảm của tế bào Leydig với hormon LH, qua đó thúc đẩy đáp ứng sinh tổng hợp testosterone.¹⁷ Trong khi đó, myo-inositol đóng vai trò là chất truyền tin thứ hai trong tín hiệu FSH/LH, giúp tăng hoạt động aromatase, cải thiện sinh tinh và điều hòa steroidogenesis. Nghiên cứu lâm sàng của Condorelli và cộng sự cho thấy bổ sung myo-inositol ở nam giới vô sinh vô căn giúp tăng nồng độ testosterone và cải thiện chất lượng tinh trùng rõ rệt.¹⁹

Tác dụng phục hồi tổn thương đến trọng lượng cơ quan sinh dục do NVP gây ra của S-Men được thể hiện trong Bảng 2. Khi xem xét Bảng 2 trong kết quả nghiên cứu, có thể nhận thấy khối lượng tinh hoàn, mào tinh và tuyến phụ đều giảm có ý nghĩa ở nhóm NVP, trong khi nhóm S-Men liều cao phục hồi gần hoàn toàn so với nhóm chứng. Sự phục hồi này phản ánh tác động của S-Men lên toàn bộ trục nội tiết - sinh tinh - cơ quan đích, chứ không chỉ riêng hormon huyết thanh.

Về số lượng và chất lượng tinh trùng, số liệu biểu diễn trong Biểu đồ 2, 3 và Bảng 3 cho thấy nhóm dùng NVP có sự giảm mạnh về số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng bình thường giảm và dị dạng tăng lên, phù hợp với mô hình suy giảm sinh sản đã được thiết lập. Sau điều trị bằng S-Men, chuột có xu hướng cải thiện số lượng tinh trùng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống S-Men liều 2192 mg/kg/ngày ($p < 0,01$). S-Men liều cao làm tăng số lượng tinh trùng tốt hơn đáng kể so với S-Men liều thấp ($p < 0,001$). Ngoài ra, tỷ lệ bất thường các cấu trúc của tinh trùng có xu hướng giảm so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với tỷ lệ bất thường đuôi ở lô S-Men liều cao ($p < 0,05$). Hiệu quả này có thể liên quan đến tác dụng phối hợp của L-carnitin, L-arginin và myo-inositol - các chất tham gia vào chu trình năng lượng ty thể của tinh trùng, giúp tăng ATP nội bào và giảm tích lũy ROS (gốc oxy hóa tự do). Trong nghiên cứu của Balercia và cộng sự, việc bổ sung L-carnitin trong 6 tháng cho bệnh nhân asthenozoospermia (tinh trùng yếu) đã cải thiện 40% tốc độ tiến tới tinh trùng và 30% mật độ tinh trùng.²⁰ Các kết quả này gợi ý rằng S-Men có thể tăng cường chuyển hóa năng lượng tinh trùng thông qua con đường β -oxy hóa, từ đó cải thiện khả năng di động và sức sống tinh trùng.

Trong mô hình NVP, stress oxy hóa là cơ chế trung tâm gây tổn thương tinh hoàn. Trong nghiên cứu này, nhóm mô hình có GSH giảm rõ rệt và MDA tăng, cho thấy mất cân bằng oxy hóa. Sau khi điều trị bằng S-Men giúp giảm MDA và GSH có sự gia tăng đáng kể ở các lô uống S-Men khi so sánh với lô mô hình ($p < 0,05$), chứng minh khả năng khôi phục hệ thống chống oxy hóa nội sinh. Cơ chế này phù hợp với nghiên cứu của Naderi M cho thấy, ở chuột đực gây độc tinh hoàn bằng natri valproat, nồng độ GSH giảm rõ rệt trong khi MDA tăng cao, phản ánh sự mất cân bằng oxy hóa - khử. Việc bổ sung kẽm và selen đã giúp tăng GSH, giảm MDA và phục hồi cấu trúc tế bào Leydig cũng như nồng độ testosterone huyết thanh.²¹ Tương tự, Ourique GM ghi nhận vitamin E có tác dụng bảo vệ tinh hoàn trước độc tính của NVP, ức chế peroxy hóa lipid, phục hồi GSH và cải thiện vận động tinh trùng.²² Ngoài ra, nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã khẳng định L-carnitine có khả năng giảm stress oxy hóa thông qua tăng hoạt tính enzym chống oxy và giảm tích lũy MDA trong tinh hoàn, từ đó cải thiện sinh tinh và khả năng di động tinh trùng.²³ Ở người, Montanino Oliva M và cộng sự (2016) báo cáo rằng chế phẩm phối hợp myo-inositol, L-carnitin, L-arginin, selenium và vitamin E cải thiện đáng kể các tham số tinh dịch và hormon sinh dục ở bệnh nhân vô sinh vô căn kèm hội chứng chuyển hóa, đồng thời giảm stress oxy hóa.²⁴ Như vậy, kết quả của các nghiên cứu củng cố giả thuyết rằng S-Men phục hồi chức năng sinh tinh thông qua giảm ROS, phục hồi cân bằng oxy hóa, từ đó cải thiện chất lượng tinh trùng và hormon sinh dục

Kết quả mô học tinh hoàn (Bảng 5 và Hình 1) cho thấy NVP gây biến đổi rõ rệt cấu trúc ống sinh tinh, bao gồm đường kính ống sinh tinh, độ dày biểu mô ống sinh tinh và độ dày vỏ bao tinh hoàn. Sau điều trị bằng S-Men, đặc biệt ở liều

cao, các chỉ số này có xu hướng cải thiện so với các chuột ở lô mô hình không được điều trị gì, sự cải thiện đáng kể được quan sát thấy ở giá trị độ dày vỏ bao tinh hoàn ($p < 0,01$). Độ dày vỏ bao tinh hoàn giảm từ 51,33 μ m ở nhóm mô hình xuống còn 29,00 μ m ở nhóm S-Men liều cao, chứng tỏ quá trình viêm và xơ hóa được ức chế rõ. Tuy nhiên, một số ống sinh tinh vẫn còn biểu hiện thoái hóa nhẹ, cho thấy mức độ phục hồi chưa hoàn toàn triệt để - điều này phù hợp với thời gian điều trị ngắn.

Từ các dữ liệu thu được, có thể kết luận rằng S-Men thể hiện hiệu quả phục hồi rõ rệt chức năng sinh sản nam giới. Như vậy, S-Men không chỉ giúp phục hồi nội tiết sinh dục mà còn cải thiện toàn diện chất lượng tinh trùng và cấu trúc mô tinh hoàn, khẳng định tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ điều trị suy giảm sinh tinh do stress oxy hóa hoặc do thuốc.

V. KẾT LUẬN

S-Men có tác dụng phục hồi trên mô hình gây suy giảm sinh sản bằng NVP trên chuột cống đực trưởng thành, với tác dụng mạnh hơn ở mức liều 2192 mg/kg/ngày, thể hiện thông qua khả năng phục hồi trọng lượng các cơ quan sinh dục, tăng nồng độ testosterone huyết thanh, cải thiện cả số lượng và chất lượng tinh trùng, giảm mức độ tổn thương trên hình ảnh mô học tinh hoàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. Accessed October 10, 2025. <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.
2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2015; 13:37. doi:10.1186/s12958-015-0032-1.
3. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade

- A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6): 646-659. doi:10.1093/humupd/dmx022.
4. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2023; 29(2): 157-176. doi:10.1093/humupd/dmac035.
5. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018; 200(2): 423-432. doi:10.1016/j.juro.2018.03.115.
6. Crosnoe LE, Grober E, Ohl D, et al. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2013; 2(2): 106-113. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2013.06.01.
7. Wang Y, Fu X, Li H. Mechanisms of oxidative stress-induced sperm dysfunction. *Front Endocrinol*. 2025; 16: 1520835. doi:10.3389/fendo.2025.1520835.
8. Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Med Kaunas Lith*. 2023; 59(10): 1769. doi:10.3390/medicina59101769.
9. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5(5): CD007411. doi:10.1002/14651858.CD007411.pub5.
10. Nishimura T, Sakai M, Yonezawa H. Effects of valproic acid on fertility and reproductive organs in male rats. *J Toxicol Sci*. 2000; 25(2): 85-93. doi:10.2131/jts.25.85.
11. Asghar MA, Tang S, Wan B, et al. Understanding the impact of valproate on male fertility: insights from preclinical and clinical meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024; 25(1): 69. doi:10.1186/s40360-024-00791-1.
12. Bairy L, Paul V, Rao Y. Reproductive toxicity of sodium valproate in male rats. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(2): 90-94. doi:10.4103/0253-7613.64503.
13. Khan S, Ahmad T, Parekh CV, et al. Investigation on sodium valproate induced germ cell damage, oxidative stress and genotoxicity in male Swiss mice. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2011; 32(4): 385-394. doi:10.1016/j.reprotox.2011.09.007.
14. W S, S I. Changes in testicular function proteins and sperm acrosome status in rats treated with valproic acid. *Reprod Fertil Dev*. 2017; 29(8). doi:10.1071/RD16205.
15. Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(17): 2511-2531. doi:10.1517/14656566.2012.740011.
16. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2014; 3(1): 9-16. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.06.
17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, et al. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1332: 167-187. doi:10.1007/978-3-030-74180-8_10.
18. Dutta S, Sengupta P. The Role of Nitric Oxide on Male and Female Reproduction. *Malays J Med Sci MJMS*. 2022; 29(2): 18-30. doi:10.21315/mjms2022.29.2.3.
19. Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, et al. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology*. 2015; 3(3): 491-495. doi:10.1111/andr.12025.

20. Balercia G, Regoli F, Armeni T, et al. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2005; 84(3): 662-671. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.
21. Naderi M, Ahangar N, Badakhshan F, et al. Zinc and selenium supplement mitigated valproic acid-induced testis toxicity by modulating the oxidative redox balance in male rats. *Anat Cell Biol*. 2021; 54(3): 387-394. doi:10.5115/acb.20.280.
22. Ourique GM, Saccol EMH, Pês TS, et al. Protective effect of vitamin E on sperm motility and oxidative stress in valproic acid treated rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2016; 95: 159-167. doi:10.1016/j.fct.2016.07.011.
23. Aktoz T, Caloglu M, Yurut-Caloglu V, et al. Histopathological and biochemical comparisons of the protective effects of amifostine and l-carnitine against radiation-induced acute testicular toxicity in rats. *Andrologia*. 2017; 49(9). doi:10.1111/and.12754.
24. Montanino Oliva M, Minutolo E, Lippa A, et al. Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 1674950. doi:10.1155/2016/1674950.

Summary

RECOVERY EFFECTS OF S-MEN IN MALE MICE WITH REPRODUCTIVE IMPAIRMENT INDUCED BY SODIUM VALPROATE

This study was conducted to evaluate the restorative effects of the S-Men formulation on the reproductive function of adult male mice with reproductive impairment induced by sodium valproate (NVP). The animals were orally administered NVP at 500 mg/kg/day for 5 consecutive weeks. After model induction, mice received S-Men at 1096 mg/kg/day and 2192 mg/kg/day for 14 consecutive days. The evaluated parameters included male reproductive organs weights, serum testosterone concentration, sperm count and quality, oxidative stress indices, and histological morphology of the testes. The results showed that S-Men, particularly at 2192 mg/kg/day, significantly restored the reproductive disorders caused by sodium valproate. This was reflected in the recovery of reproductive organ weights, increased testosterone levels, improvement in sperm count and morphology, enhanced antioxidant capacity, and reduced histological damage in the testes. In female mice mated with treated males, the pregnancy rate and offspring development showed no statistically significant differences among groups. These findings indicate that S-Men markedly restored reproductive function in male mice with sodium valproate-induced reproductive impairment, with better efficacy observed at the dose of 2192 mg/kg/day.

Keywords: S-Men, sodium valproate, mice, testosterone, reproductive impairment.