

TÁC DỤNG BẢO VỆ CỦA S-MEN TRÊN CHUỘT NHẤT ĐỰC BỊ GÂY SUY GIẢM SINH SẢN BẰNG NATRI VALPROAT

Trần Thanh Tùng[✉], Nguyễn Thành Trí

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ của S-Men trên mô hình suy giảm chức năng sinh sản gây ra bởi natri valproat (NVP) ở chuột nhất đực chủng Swiss. Chuột đực uống NVP liều 500 mg/kg/ngày trong 5 tuần, đồng thời điều trị bằng S-Men ở hai mức liều 1096 mg/kg/ngày và 2192 mg/kg/ngày. Kết quả cho thấy S-Men giúp cải thiện rõ rệt các rối loạn do NVP gây ra, đặc biệt ở liều 2192 mg/kg/ngày. Cụ thể, S-Men làm tăng nồng độ testosterone huyết thanh, cải thiện số lượng và tỷ lệ tinh trùng có hình thái bình thường, đồng thời tăng cường trọng lượng các cơ quan sinh dục. Bên cạnh đó, S-Men giúp tăng khả năng chống oxy hóa tại tinh hoàn thông qua việc cải thiện các chỉ số MDA và GSH. Mặc dù cấu trúc mô học tinh hoàn chưa phục hồi hoàn toàn, các chỉ số chức năng sinh sản đã có sự cải thiện đáng kể. Nhìn chung, S-Men thể hiện tác dụng bảo vệ và cải thiện chức năng sinh sản ở chuột nhất đực bị suy giảm sinh sản do natri valproat, chủ yếu thông qua việc cải thiện trực nội tiết sinh dục, tăng chất lượng tinh trùng, tăng cường khả năng chống oxy hóa tại tinh hoàn, hiệu quả bảo vệ rõ rệt hơn ở liều 2192 mg/kg/ngày.

Từ khóa: S-Men, natri valproat, chuột nhất đực chủng Swiss, testosterone, suy giảm sinh sản.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh đang trở thành một vấn đề y tế cộng đồng ngày càng gia tăng, ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe thể chất, tinh thần và kinh tế của người bệnh. Theo tổng hợp của WHO vào năm 2023, khoảng 1/6 người trên toàn cầu từng trải qua tình trạng vô sinh trong suốt cuộc đời, cho thấy gánh nặng bệnh tật đáng kể.¹ Tại Việt Nam, các khảo sát cho thấy vô sinh vẫn là vấn đề hiện hữu và có sự khác biệt theo nhóm nguy cơ, tỷ lệ vô sinh nguyên phát và thứ phát có thể thay đổi theo thời gian và chịu ảnh hưởng của các yếu tố xã hội–nhân khẩu học.²

Về căn nguyên, vô sinh là bệnh cảnh đa yếu tố, trong đó yếu tố nam giới đóng góp khoảng một nửa các trường hợp vô sinh của cặp vợ chồng. Chất lượng tinh trùng có thể suy giảm

do rối loạn nội tiết, bệnh lý đường sinh dục, lối sống, phơi nhiễm môi trường và tác động của thuốc.³ Hiện nay, điều trị vô sinh bao gồm thay đổi lối sống, điều trị nguyên nhân, các can thiệp nội khoa và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Tuy nhiên, các phương pháp này vẫn tồn tại nhiều hạn chế như chi phí cao, khả năng tiếp cận không đồng đều và gánh nặng tâm lý kéo dài. Các biện pháp hỗ trợ sinh sản có thể gây ra các bất lợi như kích thích buồng trứng trong IVF có thể gây hội chứng quá kích buồng trứng, làm tăng nguy cơ các hệ quả bất lợi liên quan đến thai kỳ và sơ sinh, đặc biệt khi xảy ra đa thai, vốn liên quan chặt chẽ với nguy cơ sinh non và biến chứng chu sinh.^{4,5} Vì vậy, nhu cầu về các giải pháp hỗ trợ an toàn và cơ chế rõ ràng vẫn rất cần thiết.

S-Men là chế phẩm phối hợp nhiều thành phần dinh dưỡng–vi chất có cơ sở cơ chế liên quan đến chức năng sinh sản nam: myo-inositol, L-carnitin, L-arginin, vitamin E, kẽm, selenium. Cụ thể, myo-inositol đã được chứng

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanh tung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/03/2026

Ngày được chấp nhận: 27/03/2026

minh cải thiện các thông số tinh trùng và hormone sinh dục ở nam giới vô sinh, L-carnitin góp phần giúp tăng khả năng di động của tinh trùng thông qua vai trò trong chuyển hóa năng lượng.^{6,7} Tuy nhiên, các bằng chứng nói về S-Men trong đánh giá tác dụng bảo vệ sinh sản trong điều kiện suy giảm chức năng sinh dục vẫn còn nhiều hạn chế. Trên cơ sở đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá tác dụng bảo vệ của S-Men trên mô hình suy giảm sinh sản gây ra bởi natri valproat trên chuột nhất đực trưởng thành, thông qua các tiêu chí hormon sinh dục, chất lượng và số lượng tinh trùng, stress oxy hóa và cấu trúc mô học tinh hoàn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chế phẩm S-Men

S-Men chứa các thành phần hoạt chất sau: 1000 mg Myo-inositol, 1000 mg L-Carnitin, 100 mg L-Arginin, 20 mg Vitamin E (DL- α -tocopheryl acetat), 5 mg 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 2125,5 mg hoạt chất) mỗi ngày, hòa tan trong 250 mL nước, uống trước bữa ăn 30 phút.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhất đực chủng Swiss, giống đực, 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

Gây mô hình suy giảm sinh sản bằng natri valproat theo nghiên cứu của Nishimura 2000⁸

Chuột nhất đực trưởng thành 8 - 10 tuần tuổi được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu, mỗi lô có 10 con. Chuột đực ở các lô được uống natri valproat (NVP) (dung môi pha NVP là nước cất) để gây suy giảm sinh sản (SGSS) và uống thuốc thử theo thứ tự trong ngày như sau:

Lô nghiên cứu	Uống lần 1	Uống lần 2
Lô 1 (Chứng sinh học)	Nước cất 20 mL/kg	Nước cất 20 mL/kg
Lô 2 (Mô hình)	Nước cất 20 mL/kg	NVP 500 mg/kg
Lô 3 (SM24)	S-Men liều 1096 mg/kg	NVP 500 mg/kg
Lô 4 (SM48)	S-Men liều 2192 mg/kg	NVP 500 mg/kg

Chuột được uống đồng thời NVP và thuốc thử liên tục trong thời gian 5 tuần, khoảng cách giữa 2 lần uống trong ngày cách nhau ít nhất 3 giờ. Sau 3 tuần uống NVP và thuốc thử, tiến hành ghép chuột, 1 chuột đực được ghép ngẫu nhiên với 2 chuột cái - bình thường là những chuột trưởng thành và khỏe mạnh trong thời gian 2 tuần (kết quả ghép chuột chúng tôi đăng tải trong một công bố tiếp theo). Kết thúc 5 tuần nghiên cứu, đánh giá các chỉ số nghiên cứu trên chuột đực gồm có: thể trọng chuột; 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) bóc tách được làm sạch mô mỡ, thấm khô và xác định trọng lượng bằng cân

điện tử độ chính xác 0,1 mg; để phân tích tinh trùng, đuôi mào tinh được băm nhỏ trong 2 mL nước muối sinh lý ở 37°C để giải phóng tinh trùng, sau đó xác định mật độ và đánh giá hình thái trên tiêu bản nhuộm Giemsa; chỉ số stress oxy hóa được xác định từ dịch đồng thể tinh hoàn trong đệm phosphate pH 7,4, nồng độ MDA đo bằng phản ứng với acid thiobarbituric và GSH đo bằng phương pháp Ellman trên máy quang phổ; về mô bệnh học, tiêu bản nhuộm H&E được quan sát ở độ phóng đại x100; các thông số đường kính ống sinh tinh, độ dày biểu mô và vỏ bao được đo bằng phần mềm phân tích hình ảnh chuyên dụng (đơn vị quy đổi từ μm sang pixel). 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 $p < 0,05$.

Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Natri valproat 200 mg, viên nén bao tan trong ruột, biệt dược Dépakine (Sanofi Aventis).

Cân điện tử của công ty Precisa Gravimetrics AG (Dietikon, Thụy Sĩ), độ chính xác 0,01 g, số seri 321LX.

Dụng cụ: Khay mổ, panh, kẹp, kéo, xilanh 5 mL và 10 mL, ống falcol 15mL, lam kính, pipet paster.

Kim đầu tù cho chuột uống.

III. KẾT QUẢ

1. 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
Chứng sinh học	25,58 \pm 3,20	35,67 \pm 7,24***	38,25 \pm 8,17***
Mô hình	25,13 \pm 3,18	32,25 \pm 2,38***	36,63 \pm 4,84***
SM24	24,33 \pm 2,87	31,89 \pm 7,32*	32,22 \pm 5,24**
SM48	26,00 \pm 2,15	35,00 \pm 2,22***#	36,43 \pm 3,55***

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

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

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với T0 (Paired samples t-test)

Bảng 1 trình bày sự thay đổi thể trọng chuột ở các lô trong thời gian nghiên cứu. Ở lô chứng sinh học, trọng lượng chuột có tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) trong 5 tuần nghiên cứu. Chuột ở các lô mô hình và SM24 có mức tăng thể trọng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước nghiên cứu. Chuột nhất được cho uống SM liều cao có mức gia tăng trọng lượng ổn định trong suốt thời gian thử nghiệm.

2. Trọng lượng cơ quan sinh dục đực

Bảng 2 biểu diễn ảnh hưởng của S-Men đến trọng lượng các cơ quan sinh dục đực sau 5 tuần cho chuột nhất đực uống thuốc. Hình ảnh cho thấy, trọng lượng của tất cả các cơ quan sinh dục đực đều giảm đáng kể ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Phần lớn các chỉ số này đều có xu hướng được cải thiện ở chuột nhất đực uống S- Men, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát rõ nhất đối với trọng lượng cơ nang hậu môn- hành hang.

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

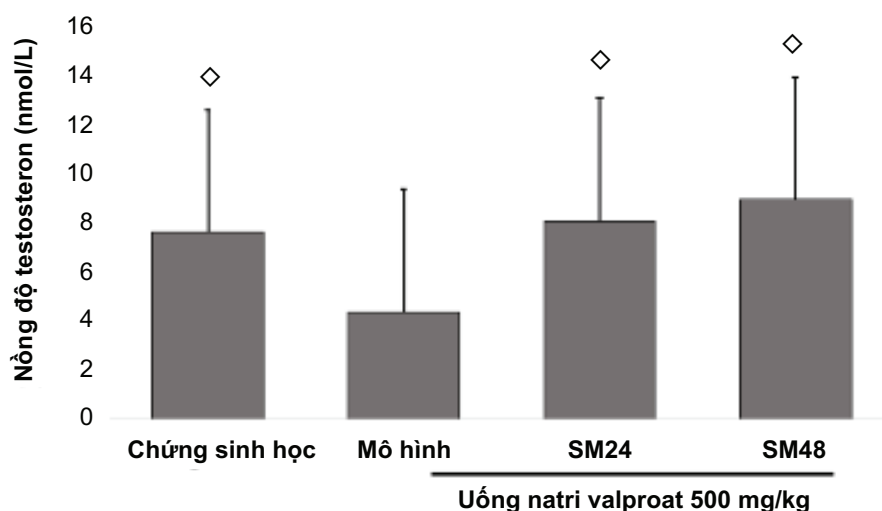
Trọng lượng [#]	Chứng sinh học	Mô hình	SM24	SM48
Đầu dương vật	8,31 ± 1,72	6,64 ± 0,94*	8,18 ± 2,08	8,39 ± 2,44
Tinh hoàn	65,57 ± 12,33	51,97 ± 9,51*	55,65 ± 16,12	62,06 ± 17,55
Mào tinh	21,46 ± 1,94	18,90 ± 2,65*	20,38 ± 5,53	20,79 ± 3,90
Túi tinh	32,35 ± 9,01	23,97 ± 3,11*	24,45 ± 7,72	25,94 ± 7,87
Tuyến tiền liệt	3,81 ± 1,16	2,84 ± 0,70*	2,84 ± 0,60*	3,02 ± 0,89
Tuyến Cowper	9,86 ± 2,75	7,55 ± 1,40*	7,46 ± 2,25	8,66 ± 2,61
Cơ nâng	31,58 ± 9,68	18,44 ± 5,42**	28,30 ± 8,88 [§]	31,86 ± 4,65 ^{§§§}

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

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's T-test)

[§] $p < 0,05$; ^{§§} $p < 0,01$; ^{§§§} $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's T-test)

3. Nồng độ testosterone trong huyết thanh



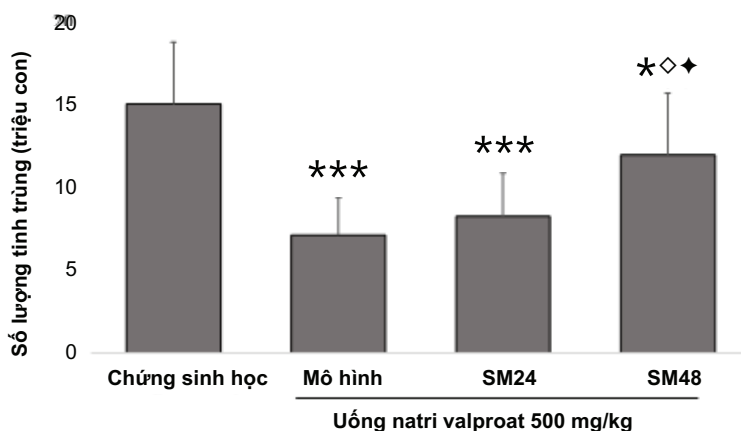
◇ $p < 0,01$ so với lô mô hình (Student's T-test)

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

Sự thay đổi nồng độ testosterone trong huyết thanh chuột nhất 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 đáng kể so

với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Chuột nhất được điều trị với S-Men ở các mức liều 1096 và 2192 mg/kg/ngày đều có sự cải thiện về nồng độ testosterone huyết thanh so với lô mô hình, mức tăng là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

4. Số lượng và chất lượng tinh trùng

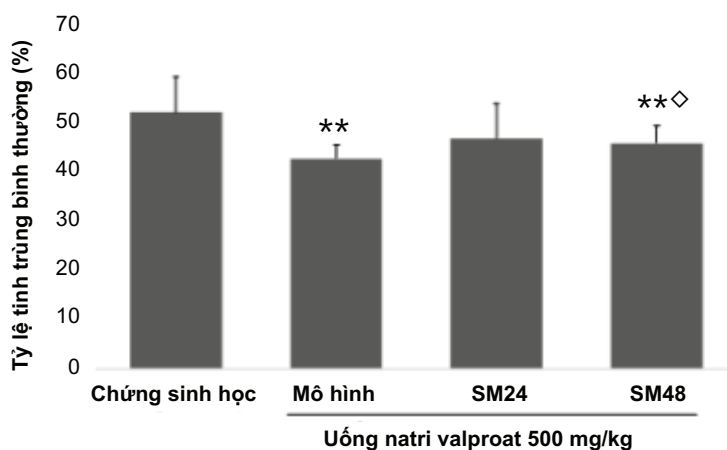


* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's *t*-test); $\diamond p < 0,01$ so với lô mô hình; * $p < 0,05$ so với SM24 (Student's *T*-test)

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 số lượng tinh trùng giảm đáng kể ở các lô chuột phơi nhiễm với natri valproat 500 mg/kg trong 5 tuần. 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 so với S-Men liều thấp ($p < 0,05$).

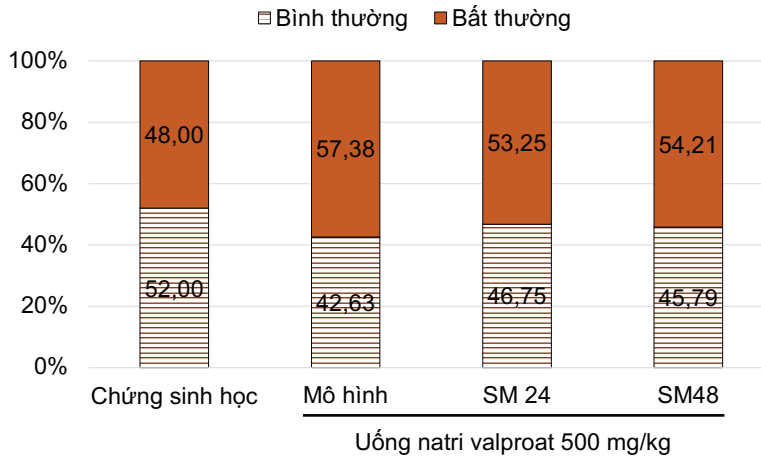


** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học; $\diamond p < 0,01$ so với lô mô hình (Student's *T*-test)

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

Biểu đồ 3 và Biểu đồ 4 biểu diễn tỷ lệ (%) tinh trùng bình thường và bất thường ở các lô nghiên cứu sau 5 tuần uống natri valproat liều 500 mg/kg. Hình ảnh cho thấy, tỷ lệ tinh trùng bất thường có xu hướng tăng lên ở tất cả các

lô chuột có phơi nhiễm với natri valproat. 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 ($p < 0,05$).



Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của S-Men đến hình thái tinh trùng

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
CSH	13,36 \pm 2,84	18,55 \pm 4,30	16,09 \pm 3,67
Mô hình	16,88 \pm 3,04*	23,50 \pm 2,93*	17,00 \pm 1,85
SM24	15,50 \pm 5,13	21,25 \pm 3,41	16,50 \pm 2,67
SM48	16,43 \pm 2,17**	21,71 \pm 3,73	16,07 \pm 3,25

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (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 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 đều có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

5. Nồng độ các chỉ số oxy hóa 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 ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$)
Chứng sinh học	159,25 \pm 25,47	204,51 \pm 41,14
Mô hình	172,48 \pm 29,15	175,08 \pm 31,70
SM24	167,47 \pm 22,17	174,42 \pm 34,08
SM48	169,91 \pm 26,62	259,90 \pm 51,51* $\diamond\diamond$ *

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's T-test); $\diamond\diamond p < 0,001$ so với lô mô hình; * $p < 0,01$ so với SM24 (Student's T-test)

Nồng độ các chỉ số stress oxy hóa, bao gồm MDA và GSH trong dịch đồng thể tinh hoàn chuột nhất ở các lô nghiên cứu được trình bày trong Bảng 4. Kết quả cho thấy, ở lô mô hình, nồng độ MDA có xu hướng tăng và nồng độ GSH giảm so với lô chứng sinh học, phản ánh tình trạng gia tăng stress oxy hóa tại tinh hoàn

do tác động của natri valproat. 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 lô uống S-Men liều 2192 mg/kg/ngày khi so sánh với các lô nghiên cứu còn lại.

6. Hình ảnh vi thể tinh hoàn

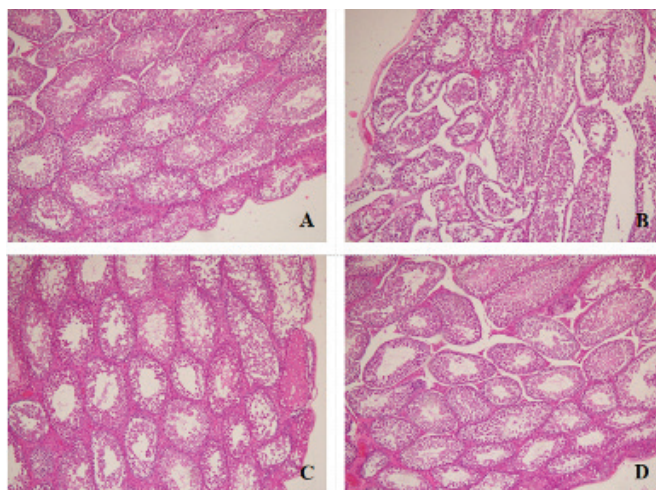
Bảng 5. Ảnh hưởng của S-Men đến hình ảnh vi thể tinh hoàn chuột nhất

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
CSH	252,57 \pm 22,69	74,23 \pm 8,19	13,67 \pm 2,42
Mô hình	227,83 \pm 13,65*	67,03 \pm 7,21	18,00 \pm 4,05*
SM24	226,60 \pm 16,97	63,72 \pm 8,20	17,00 \pm 4,24
SM48	235,57 \pm 18,03	63,93 \pm 11,11	18,17 \pm 4,36

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

Bảng 5 trình bày sự thay đổi hình thái vi thể tinh hoàn của chuột nhất 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 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 chưa có sự cải thiện đáng kể ở các chuột được uống S-Men so với các chuột ở lô mô hình không được điều trị gì.



Hình 1. Hình ảnh vi thể tinh hoàn chuột nhất đực (H&E, x100)

(A) Chứng sinh học: Tinh hoàn có cấu trúc mô học bình thường; (B) Mô hình: Tinh hoàn có đường kính ống sinh tinh giảm, bề dày tế bào dòng tinh giảm, dày nhẹ vỏ xơ; (C) SM24: Tinh hoàn sung huyết nhẹ, đường kính ống sinh tinh giảm, bề dày tế bào dòng tinh giảm, dày nhẹ vỏ xơ; (D) SM48: Tinh hoàn có đường kính ống sinh tinh giảm, bề dày tế bào dòng tinh giảm, dày nhẹ vỏ xơ

IV. BÀN LUẬN

Natri valproat (NVP) là một trong những thuốc chống động kinh được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay, tuy nhiên trong hơn một thập kỷ gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy thuốc này có thể gây suy giảm chức năng sinh sản nam thông qua nhiều cơ chế khác nhau, đặc biệt là stress oxy hóa, rối loạn chức năng tế bào Leydig và tổn thương quá trình sinh tinh. Các phân tích tổng hợp gần đây đã khẳng định rằng việc sử dụng valproat kéo dài có liên quan đến giảm nồng độ testosterone huyết thanh, giảm số lượng và khả năng di động của tinh trùng, cũng như tăng tỷ lệ tinh trùng dị dạng ở cả mô hình động vật và bệnh nhân nam giới.⁹ Những phát hiện này tạo cơ sở khoa học vững chắc cho việc lựa chọn NVP làm tác nhân gây ra mô hình suy giảm sinh sản trong nghiên cứu hiện tại.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chuột nhất đực được uống NVP liều 500 mg/kg/ngày liên tục trong 5 tuần xuất hiện các biểu hiện điển hình của suy giảm chức năng sinh sản, bao gồm giảm thể trọng, giảm trọng lượng các cơ quan sinh dục đực (tinh hoàn, mào tinh, túi tinh, tuyến tiền liệt, tuyến Cowper và cơ nâng hậu môn – hành hang), giảm nồng độ testosterone huyết thanh, giảm số lượng tinh trùng, tăng tỷ lệ tinh trùng bất thường, tăng stress oxy hóa tại tinh hoàn thể hiện qua xu hướng tăng MDA, giảm mạnh GSH, đồng thời xuất hiện các tổn thương mô học đặc trưng tại tinh hoàn và đánh giá các chỉ số trên thể hệ con F1 (được công bố ở bài báo tiếp theo). Các kết quả này phù hợp với các nghiên cứu gần đây cho thấy NVP gây mất cân bằng nghiêm trọng trạng thái oxy hóa – khử tại mô tinh hoàn, dẫn đến rối loạn chức năng ty thể, hoạt hóa các con đường chết tế bào theo chương trình và ức chế biểu hiện các enzym tham gia tổng hợp hormon steroid.^{10,11}

Sau điều trị S-Men, kết quả tại Biểu đồ 1 cho thấy nồng độ testosterone huyết thanh ở lô

mô hình giảm mạnh so với lô chứng sinh học. Tuy nhiên, ở lô uống S-Men liều cao, nồng độ này được duy trì ổn định, tăng đáng kể so với lô mô hình). Sự bảo vệ này kéo theo sự cải thiện trọng lượng túi tinh và đặc biệt là cơ nâng hậu môn - hành hang ở liều cao S-Men, một chỉ số nhạy cảm với androgen. Cơ chế bảo vệ này được giải thích là do S-Men chứa hàm lượng kẽm và selen tối ưu. Kẽm đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì cấu trúc tế bào Leydig và ổn định enzym steroid sinh dục. Các nghiên cứu gần đây khẳng định rằng việc bổ sung kẽm và selen kịp thời giúp ngăn ngừa sự đứt gãy tín hiệu tại trục dưới đồi - tuyến yên - tinh hoàn khi cơ thể tiếp xúc với độc chất.^{12,13}

Theo kết quả tại Bảng 3, tỷ lệ hình thái của tinh trùng bình thường giảm. Việc uống S-Men song song với NVP đã bảo vệ đáng kể số lượng tinh trùng và giảm tỷ lệ tinh trùng biến dạng, tuy nhiên, hiệu quả này có được nhờ vai trò của L-carnitin và L-arginin trong chế phẩm. L-carnitin không chỉ cung cấp năng lượng cho sự vận động của tinh trùng thông qua quá trình oxy hóa acid béo tại ty thể mà còn bảo vệ sự toàn vẹn của màng tế bào dòng tinh.¹⁴ Ngoài ra, myo-inositol trong S- Men giúp cải thiện độ linh động và khả năng phản ứng của tinh trùng thông qua việc điều hòa nồng độ calci nội bào, một yếu tố then chốt đã được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng gần đây.¹⁵

Stress oxy hóa là cơ chế cốt lõi trong độc tính của NVP. Kết quả ở Bảng 4 cho thấy nồng độ MDA ở lô mô hình có xu hướng tăng cao, trong khi nồng độ giảm đáng kể. Ở các lô sử dụng S-Men, nồng độ GSH đã tăng lại rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$ ở liều cao), chứng tỏ khả năng tăng cường hệ thống phòng thủ nội sinh. Sự kết hợp giữa vitamin E, selen và myo-inositol tạo ra tác dụng hiệp đồng “dọn dẹp” các gốc tự do (ROS), bảo vệ ADN tinh trùng khỏi sự phân mảnh.¹⁶ Việc duy trì cân bằng oxy hóa - khử tại mô tinh hoàn chính là chìa khóa giúp S-Men bảo vệ chức năng sinh sản ngay cả khi

chuột đang bị phơi nhiễm với NVP.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá tác dụng bảo vệ của S-Men. Việc không sử dụng một thuốc đối chứng dương được cân nhắc dựa trên thực tế hiện nay chưa có một hoạt chất tiêu chuẩn đơn lẻ nào được công nhận là “tiêu chuẩn vàng” để bảo vệ tinh hoàn khỏi tác động của natri valproat. Hơn nữa, S-Men là một liệu pháp hỗ trợ đa thành phần, việc so sánh với một thuốc nội tiết đặc hiệu có cơ chế khác biệt hoàn toàn có thể gây nhiễu trong việc giải thích kết quả. Do đó, việc sử dụng lô chứng âm và lô mô hình đã đủ điều kiện để khẳng định hiệu quả bảo vệ của chế phẩm. Ngoài ra, nghiên cứu chưa đánh giá tác dụng của S-Men trên chuột bình thường, do đó chưa thể kết luận về ảnh hưởng của chế phẩm trong điều kiện sinh lý. Đây là một hạn chế của nghiên cứu và cần được xem xét trong các nghiên cứu tiếp theo nhằm làm rõ tác động toàn diện của S-Men.

Tổng hợp từ dữ liệu trên, có thể kết luận rằng S-Men thể hiện hiệu quả bảo vệ 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.

V. KẾT LUẬN

S-Men cho thấy tác dụng bảo vệ đối với chức năng sinh sản trong mô hình tổn thương do natri valproat, thể hiện qua việc cải thiện trọng lượng cơ quan sinh dục (đặc biệt là cơ nâng hậu môn-hành hang), nồng độ testosterone huyết thanh, số lượng và chất lượng tinh trùng, chỉ số chống oxy hoá tại tinh hoàn, tuy nhiên cấu trúc tinh hoàn chưa có sự cải thiện một cách đáng kể. Đáng chú ý ở mức liều cao 2192 mg/kg/ngày thể hiện tác dụng tốt hơn so với mức liều thấp, sự khác biệt đáng kể được quan sát thấy với các chỉ số về số lượng tinh trùng và nồng độ GSH trong dịch đồng thể tinh hoàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harris E. Infertility Affects 1 in 6 People Globally. *JAMA*. 2023;329(17):1443. doi:10.1001/jama.2023.6251
2. Kim NI, Chamchan C, Tangchonlatip K. Prevalence and Social Risk Factors of Infertility in Vietnam. *Illn Crisis Loss*. 2022;30(4):756-769. doi:10.1177/10541373211022103
3. Agarwal A, Virk G, Ong C, et al. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J Mens Health*. 2014;32(1):1. doi:10.5534/wjmh.2014.32.1.1
4. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010;94(2):389-400. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.028
5. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies – A happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(4):222-227. doi:10.1016/j.siny.2014.03.001
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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

10. Takeshima T, Usui K, Mori K, et al. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol.* 2021;20(1):41-52. doi:10.1002/rmb2.12353

11. Ribas-Maynou J, Yeste M. Oxidative Stress in Male Infertility: Causes, Effects in Assisted Reproductive Techniques, and Protective Support of Antioxidants. *Biology.* 2020;9(4):77. doi:10.3390/biology9040077

12. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *J Reprod Infertil.* 2018;19(2):69-81.

13. 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

14. Abd-Elrazek AM, Ahmed-Farid O a. H. Protective effect of L-carnitine and L-arginine against busulfan-induced oligospermia in adult rat. *Andrologia.* 2018;50(1). doi:10.1111/and.12806

15. Etrusco A, Laganà AS, Chiantera V, et al. Myo-inositol in assisted reproductive technology from bench to bedside. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2024;35(1):74-83. doi:10.1016/j.tem.2023.09.005

16. Ghaemi M, Seighali N, Shafiee A, et al. The effect of Myo-inositol on improving sperm quality and IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr.* 2024;12(11):8515-8524. doi:10.1002/fsn3.4427

Summary

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

This study investigated the protective effects of S-Men against sodium valproate (NVP)-induced reproductive dysfunction in male mice. To induce reproductive impairment, mice were administered NVP at 500 mg/kg/day for five weeks, while concurrently receiving S-Men at two doses of 1096 mg/kg/day or 2192 mg/kg/day. The results indicated that S-Men significantly mitigated NVP-induced disorders, with the 2192 mg/kg/day dose exhibiting superior efficacy. Specifically, S-Men increased serum testosterone concentrations, enhanced sperm count and the percentage of morphologically normal sperm, and improved the weight of reproductive organs, particularly the levator ani-bulbocavernosus muscle complex. Furthermore, S-Men bolstered testicular antioxidant capacity by modulating MDA and GSH levels. Although testicular histological structures were not fully restored, functional reproductive indices showed marked improvement. In conclusion, S-Men exerts a potent protective effect and enhances reproductive function in NVP-challenged male mice, primarily by restoring the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, improving sperm quality, and reducing testicular oxidative stress, with the most pronounced effects observed at 2192 mg/kg/day.

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