

# TÁC DỤNG LIỀN VẾT THƯƠNG CỦA MEDICELL PLUS PREMIUM TRÊN MÔ HÌNH GÂY TỔN THƯƠNG DA THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thị Thanh Loan, Trần Sách Việt và Trần Thanh Tùng✉

Trường Đại học Y Hà Nội

*Medicell Plus Premium là một chế phẩm dùng ngoài da chứa 11% dịch chiết nuôi cấy tế bào gốc tủy xương, kết hợp với chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết (Leontopodium alpinum), cùng nhiều peptid và collagen thủy phân. Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng liền vết thương và ảnh hưởng toàn thân của Medicell Plus Premium trên chuột nhắt trắng chủng Swiss bị gây tổn thương da. Chuột nhắt trắng được gây tổn thương da ở vùng gáy, sau đó điều trị tại chỗ bằng gel Contractubex (0,1 g/lần, 2 lần/ngày) hoặc Medicell Plus Premium (0,15 mL/lần, 1 hoặc 2 lần/ngày) trong 14 ngày liên tục. Kết quả nghiên cứu cho thấy Medicell Plus Premium có tác dụng thúc đẩy quá trình liền vết thương trên da chuột thông qua việc giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da và cải thiện đặc điểm mô bệnh học tại vùng tổn thương so với lô mô hình. Ngoài ra, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể của gan và thận giữa các lô điều trị bằng Medicell Plus Premium và lô chứng sinh học sau 14 ngày bôi thuốc. Như vậy, Medicell Plus Premium có tác dụng thúc đẩy liền vết thương và không gây độc tính toàn thân khi sử dụng tại chỗ trên chuột nhắt trắng bị gây tổn thương da.*

**Từ khóa:** Medicell Plus Premium, liền vết thương, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da đóng vai trò như một hàng rào bảo vệ, giúp ngăn chặn các tác nhân bên ngoài xâm nhập và gây hại cho các cấu trúc bên trong. Tổn thương da có thể xảy ra do các yếu tố cơ học, hóa học hoặc nhiệt, làm gián đoạn tính toàn vẹn của lớp biểu mô. Khi da bị tổn thương, người bệnh có thể gặp các biến chứng như nhiễm trùng, đau, phản ứng viêm, suy giảm hoặc mất chức năng tại chỗ, thậm chí có thể ảnh hưởng đến toàn thân nếu không được xử trí kịp thời.<sup>1</sup> Quá trình liền vết thương diễn ra qua nhiều giai đoạn kế tiếp nhau, bao gồm giai đoạn viêm nhằm kiểm soát nhiễm khuẩn, giai đoạn tăng sinh với sự hình thành mô hạt, và cuối cùng là giai đoạn tái cấu trúc để phục hồi

cấu trúc và chức năng của da. Các tác nhân điều trị vết thương có thể thúc đẩy một hoặc nhiều giai đoạn trong quá trình này.<sup>2</sup>

Trong những năm gần đây, các liệu pháp liên quan đến tế bào gốc đã được ứng dụng trong điều trị các tổn thương da trên cả mô hình tiền lâm sàng và lâm sàng. Đây là phương pháp ít xâm lấn nhưng vẫn đạt được hiệu quả điều trị.<sup>3</sup> Cơ chế tác dụng của tế bào gốc chủ yếu đến từ hoạt động tiết các yếu tố sinh học như yếu tố tăng trưởng (GFs), cytokin (CKs) và các túi ngoại bào (EVs).<sup>4</sup> Các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, yếu tố tăng trưởng biểu bì, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy tăng sinh tế bào, hình thành mô hạt và tân tạo mạch máu, từ đó đẩy nhanh quá trình liền tổn thương da.<sup>5,6</sup> Bên cạnh đó, các chiết xuất từ tế bào gốc thực vật, như chiết xuất từ tế bào

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hải

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 16/04/2026

Ngày được chấp nhận: 11/05/2026

hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*) nuôi cấy, cũng cho thấy nhiều đặc tính sinh học như chống oxy hóa, chống viêm và bảo vệ cấu trúc chất nền ngoại bào. Các nghiên cứu *in vitro* ghi nhận chiết xuất này có khả năng làm tăng biểu hiện các gen liên quan đến tổng hợp keratin, đồng thời điều hòa các gen, góp phần thúc đẩy quá trình tăng sinh, biệt hóa tế bào, sừng hóa và hình thành lớp biểu bì mới.<sup>7</sup> Những đặc điểm này cho thấy các chế phẩm liên quan đến tế bào gốc có tiềm năng lớn trong việc hỗ trợ và thúc đẩy quá trình liền vết thương trên da.

Medicell Plus Premium là sản phẩm bôi ngoài da chứa 11% dịch chiết nuôi cấy tế bào tủy xương, kết hợp với chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*), cùng nhiều loại peptid và collagen. Sản phẩm này được định hướng sử dụng trong điều trị các tổn thương da. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng liền vết thương của Medicell Plus Premium trên mô hình gây tổn thương da thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### Sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm nghiên cứu là Medicell Plus Premium, được sản xuất bởi Công ty Picostech Co., Ltd. và được nhập khẩu và phân phối bởi Công ty TNHH TM Ngân Phát. Sản phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở. Số đăng ký lưu hành: 261894/25/CBMP-QLD. Lô sản xuất: NL06F. Hạn sử dụng: 02/12/2027. Hộp gồm 6 lọ x 5 ml. Medicell Plus Premium là chế phẩm bôi ngoài da chứa 11% dịch chiết nuôi cấy tế bào gốc tủy xương, chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*), hợp chất gồm 6 loại peptid (copper tripeptid-1, hexapeptid-9, palmitoyl tripeptid-1, acetyl hexapeptid-8, tripeptid-1, palmitoyl pentapeptid-4) và collagen thủy phân.

### Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss albino*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $30 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$  được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Chuột được nuôi trong 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu với điều kiện nhiệt độ duy trì  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Chuột được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do theo nhu cầu tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Trước khi tiến hành thí nghiệm, động vật được thích nghi với điều kiện nuôi trong 7 ngày và được duy trì trong suốt quá trình nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

Mô hình gây tổn thương da trên chuột nhắt trắng được tiến hành dựa trên nghiên cứu của Fatemeh và cộng sự.<sup>8</sup>

Chuột nhắt trắng, cả hai giống được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Không gây tổn thương da.
- Lô 2 (Mô hình): Gây tổn thương da, để da liền tự nhiên.
- Lô 3 (Chứng dương): Gây tổn thương da. Bôi Contractubex liều 0,1 g/lần, 2 lần/ngày trong 14 ngày.
- Lô 4: Gây tổn thương da. Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày trong 14 ngày.
- Lô 5: Gây tổn thương da. Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày trong 14 ngày.

Chuột được cạo lông ở vùng da gáy, sau đó được gây mê bằng cloralhydrat liều 350 mg/kg/ngày. Vùng da gây tổn thương được sát khuẩn bằng cồn 70°, rồi đánh dấu một vòng tròn có diện tích khoảng 2,0 cm<sup>2</sup> bằng dụng cụ chuyên dụng. Tiếp theo, dùng kéo tiệt trùng cắt bỏ lớp da chỉ còn lớp cơ ở dưới theo vùng đã đánh dấu, đảm bảo không làm tổn thương lớp cơ bên dưới. Ngay sau khi gây tổn thương, chuột được

bôi gel Contractubex (Merz Pharma GmbH & Co. KgaA, Đức) hoặc sản phẩm thử nghiệm hằng ngày trong 14 ngày liên tục.

#### **Các chỉ số nghiên cứu bao gồm**

- Đo diện tích tổn thương da: Diện tích được đo tại thời điểm ngay sau khi gây mô hình, sau 7 ngày và 14 ngày gây mô hình bằng cách chụp ảnh bằng máy kỹ thuật số ở cùng một ống kính và tiêu cự cho mọi chuột, đo diện tích bằng phần mềm ImageJ Basics ver 1.38 (Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ), một phần mềm phân tích hình ảnh được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu y sinh học.<sup>9,10</sup>

- Định lượng hydroxyprolin tại mô tổn thương: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chuột được gây mê bằng dung dịch cloralhydrat liều 250 mg/kg và lấy da ở quanh vị trí tổn thương. Hàm lượng hydroxyprolin trong da được xác định theo phương pháp của Stegemann H. và Stalder K.<sup>11</sup> Mẫu mô da (20 – 30 mg) được cho vào ống thủy phân chứa 2 mL HCl 6N và ủ ở 115°C trong 24 giờ. Sau thủy phân, dịch được thu và chuyển sang ống nghiệm. Mỗi ống nghiệm chứa 0,2 mL dịch thủy phân của mẫu, 1,8 mL nước cất và 1 mL chloramin T. Hỗn hợp được lắc đều và ủ ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Tiếp theo, thêm 2 mL acid perchloric 4M, lắc đều và để yên trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, thêm dung dịch 4-dimethylaminobenzaldehyd 10%, lắc đều và ủ trong bể điều nhiệt ở 60°C trong 15 phút. Các ống được làm nguội về nhiệt độ phòng và đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 560 nm bằng máy quang phổ. Xét nghiệm định lượng hàm lượng hydroxyprolin được tiến hành tại Khoa Sinh hóa - Viện 69.

- Giải phẫu bệnh: Vào ngày thứ 14 sau khi gây mô hình, chuột được gây mê bằng cloralhydrat liều 250 mg/kg, lấy mô bệnh học tại vị trí tổn thương. Đánh giá tình trạng viêm,

sự tăng sinh tế bào sợi, tăng sinh mạch máu và biểu mô hóa vết thương. Kiểm tra vi thể ngẫu nhiên da chuột gây tổn thương ở 30% số chuột trong mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trường Đại học Y tế công cộng.

- Ảnh hưởng toàn thân của Medicell Plus Premium dùng theo đường bôi ngoài da được đánh giá thông qua các chỉ số sau:

+ Chức năng tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

+ Mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua hoạt độ AST, ALT.

+ Chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu gồm bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

+ Chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

+ Kiểm tra vi thể ngẫu nhiên gan, thận của chuột đối với 30% số chuột trong mỗi lô. Chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan và thận của 30% số chuột trong 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 SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Các biến số được kiểm tra phân bố bằng kiểm định Shapiro–Wilk và đều tuân theo phân bố chuẩn. 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. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Tác dụng tăng liền vết thương của Medicell Plus Premium trên mô hình gây tổn thương da

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến diện tích tổn thương trên da chuột**

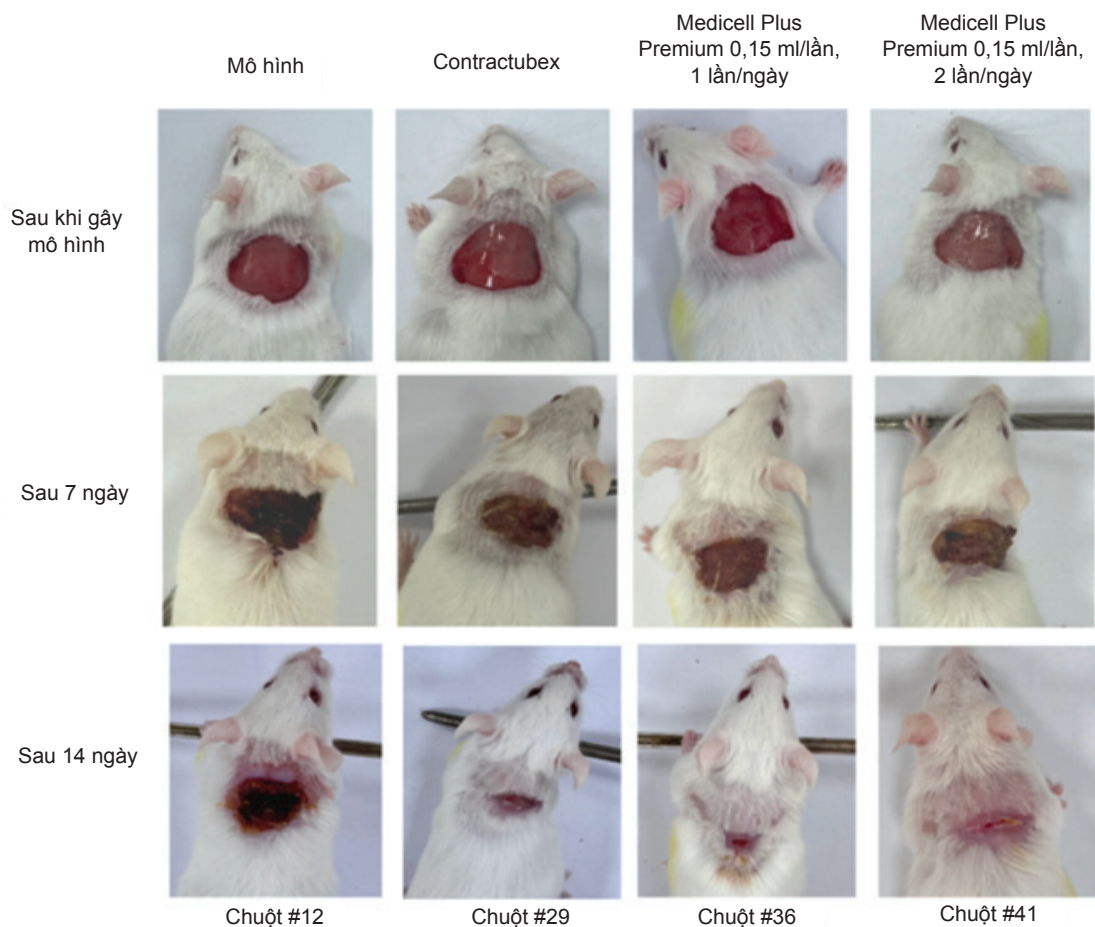
Lô chuột	Diện tích tổn thương (cm <sup>2</sup> )		
	Sau khi gây mô hình	Sau 7 ngày gây mô hình	Sau 14 ngày gây mô hình
Mô hình	2,23 ± 0,62	1,81 ± 0,37	0,60 ± 0,21
Bôi Contractubex liều 0,1 g/lần, 2 lần/ngày	2,21 ± 0,37	1,36 ± 0,25 <sup>#</sup>	0,23 ± 0,08 <sup>###</sup>
Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày	2,24 ± 0,37	1,52 ± 0,42	0,29 ± 0,11 <sup>###</sup>
Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày	2,26 ± 0,48	1,33 ± 0,40	0,26 ± 0,08 <sup>###</sup>

*Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. <sup>#</sup>p < 0,05, <sup>###</sup>p < 0,01: so sánh với lô mô hình*

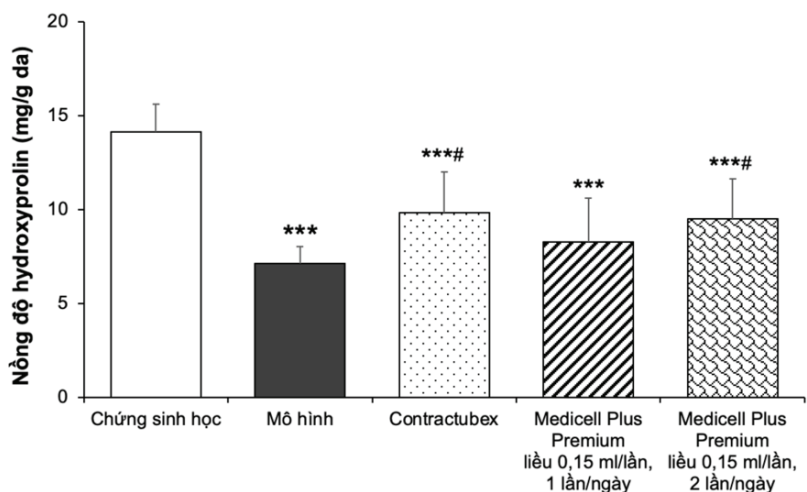
Kết quả ở Bảng 1 cho thấy: Tại thời điểm ngay sau khi gây mô hình, diện tích da tổn thương giữa các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tại thời điểm sau 7 ngày và sau 14 ngày gây mô hình, diện tích da tổn thương của lô bôi Contractubex giảm rõ rệt so với lô gây mô hình ( $p < 0,05$ ). Sau 7 ngày, diện tích da tổn thương của lô bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 và 2 lần/ngày có xu hướng giảm so với lô gây mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau 14 ngày gây mô hình, diện tích da tổn thương của lô bôi Medicell Plus Premium ở cả hai liều đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô gây mô hình tại cùng thời điểm ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác

biệt về diện tích tổn thương trên da giữa lô bôi Medicell Plus Premium cả hai mức liều và lô bôi Contractubex ( $p > 0,05$ ).

Đánh giá diễn biến đại thể của tổn thương da ở Hình 1 cho thấy: Sau 7 ngày, da của chuột trong các lô dùng Contractubex đã đóng vảy, vùng thương da khô, không tiết dịch, và diện tích tổn thương đã thu nhỏ. Chuột trong các lô mô hình và lô bôi Medicell Plus Premium đã hình thành vảy trên da. Tuy nhiên, vết thương có ít dịch, diện tích tổn thương vẫn còn rộng. Sau 14 ngày, vùng tổn thương trên da đã thu hẹp đáng kể ở tất cả các lô chuột được nghiên cứu. Mức độ thu hẹp diện tích tổn thương của các lô dùng Contractubex và Medicell Plus Premium nhiều hơn so với lô mô hình.



Hình 1. Hình ảnh đại thể tổn thương da của chuột tại các thời điểm nghiên cứu



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến hàm lượng hydroxyprolin trong da chuột

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  SD., \*\*\* $p < 0,001$ : so sánh với lô chứng sinh học. # $p < 0,05$ : so sánh với lô mô hình

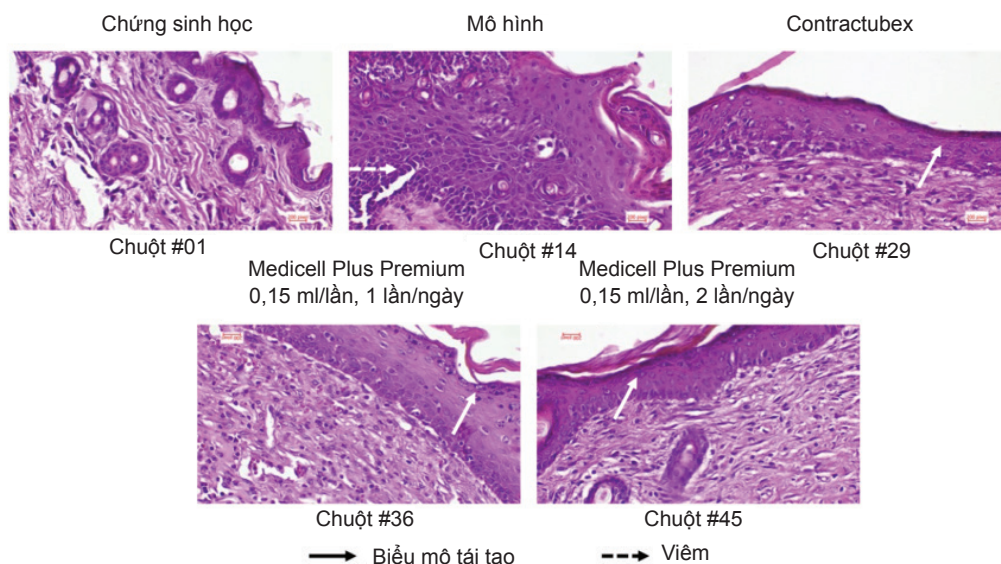
Kết quả ở Biểu đồ 1 cho thấy: Sau 14 ngày, nồng độ hydroxyprolin trong da chuột của lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nồng độ hydroxyprolin trong da chuột của lô bôi Contractubex liều 0,1 g/lần, 2 lần/ngày và Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô gây mô hình ( $p < 0,05$ ). Nồng độ hydroxyprolin trong da

chuột của lô dùng Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày có xu hướng tăng so với lô mô hình; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt về nồng độ hydroxyprolin trong da giữa lô bôi Medicell Plus Premium cả hai mức liều và lô bôi Contractubex ( $p > 0,05$ ).

### **Giải phẫu bệnh vi thể da**

**Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh vi thể da**

<b>Lô chuột</b>		<b>Kết quả giải phẫu bệnh da</b>
<i>Chứng sinh học</i>	Chuột số 1, 5, 9	Mô da có cấu trúc bình thường gồm lớp thượng bì, trung bì và hạ bì da. Không có tổn thương.
<i>Mô hình</i>	Chuột số 12, 14, 15	Mô da dày sừng nặng và viêm loét rộng, mô đệm ít tăng sinh xơ, ít tăng sinh mạch, ít hình thành mô hạt, xâm nhập viêm nặng.
<i>Bôi Contractubex</i>	Chuột số 23	Mô da dày sừng nặng, mô đệm tăng sinh xơ mức độ nặng, tăng sinh vi mạch mức độ nặng, sự hình thành mô hạt mức độ nặng, xâm nhập viêm nhẹ.
	Chuột số 29	Mô da dày sừng mức độ vừa, mô đệm tăng sinh xơ mức độ nặng, tăng sinh vi mạch mức độ nặng, sự hình thành mô hạt mức độ nặng, xâm nhập viêm nhẹ.
	Chuột số 30	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm tăng sinh xơ mức độ vừa, tăng sinh vi mạch mức độ vừa, sự hình thành mô hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm nhẹ.
<i>Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày</i>	Chuột số 34, 36	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm tăng sinh xơ mức độ vừa, tăng sinh vi mạch mức độ vừa, sự hình thành mô hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm nhẹ.
	Chuột số 40	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm tăng sinh xơ mức độ vừa, ít tăng sinh vi mạch, sự hình thành mô hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm nhẹ.
<i>Bôi Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày</i>	Chuột số 41	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm tăng sinh xơ mức độ vừa, tăng sinh vi mạch mức độ vừa, sự hình thành mô hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm nhẹ.
	Chuột số 44	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm ít tăng sinh xơ, ít tăng sinh vi mạch, sự hình thành mô hạt mức độ nhẹ, xâm nhập viêm nhẹ.
	Chuột số 45	Mô da dày sừng mức độ nhẹ, mô đệm tăng sinh xơ mức độ vừa, tăng sinh vi mạch mức độ vừa, sự hình thành mô hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm nhẹ.



Hình 2. Hình ảnh giải phẫu bệnh da chuột (nhuộm H&E, x100)

**2. Ảnh hưởng toàn thân của Medicell Plus Premium dùng theo đường bôi ngoài da trên chuột nhắt trắng bị tổn thương da**

*Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến chức năng tạo máu*

**Bảng 3. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột nhắt trắng**

Lô chuột	Số lượng hồng cầu (T/l)	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)	Hematocrit (%)	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)
Chứng sinh học	9,68 ± 0,76	11,12 ± 1,13	43,56 ± 4,94	45,00 ± 1,89
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày	9,31 ± 0,50	11,01 ± 0,67	41,99 ± 2,57	44,90 ± 1,37
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày	8,96 ± 0,78	10,49 ± 1,12	40,25 ± 4,04	44,70 ± 1,89
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy: Sau 14 ngày, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở Bảng 4 cho thấy: Sau 14 ngày, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu chuột nhắt trắng**

Lô chuột	Số lượng tiểu cầu (G/L)	Số lượng bạch cầu (G/L)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Chứng sinh học	727,90 ± 103,50	3,90 ± 1,08	76,87 ± 5,15	7,08 ± 1,66
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày	808,70 ± 100,09	5,05 ± 1,67	74,34 ± 4,51	8,34 ± 2,44
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày	735,90 ± 74,28	4,92 ± 1,83	73,24 ± 4,03	8,60 ± 1,87
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến mức độ hủy hoại tế bào gan****Bảng 5. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột**

Lô chuột	Hoạt độ AST (UI/L)	Hoạt độ ALT (UI/L)
Chứng sinh học	121,20 ± 15,31	52,90 ± 8,54
Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày	131,90 ± 14,38	51,50 ± 10,67
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05
Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày	132,60 ± 12,92	58,20 ± 11,40
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy: Sau 14 ngày, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt độ AST và ALT trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

**Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến chức năng gan, thận****Bảng 6. Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium đến nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần trong máu chuột**

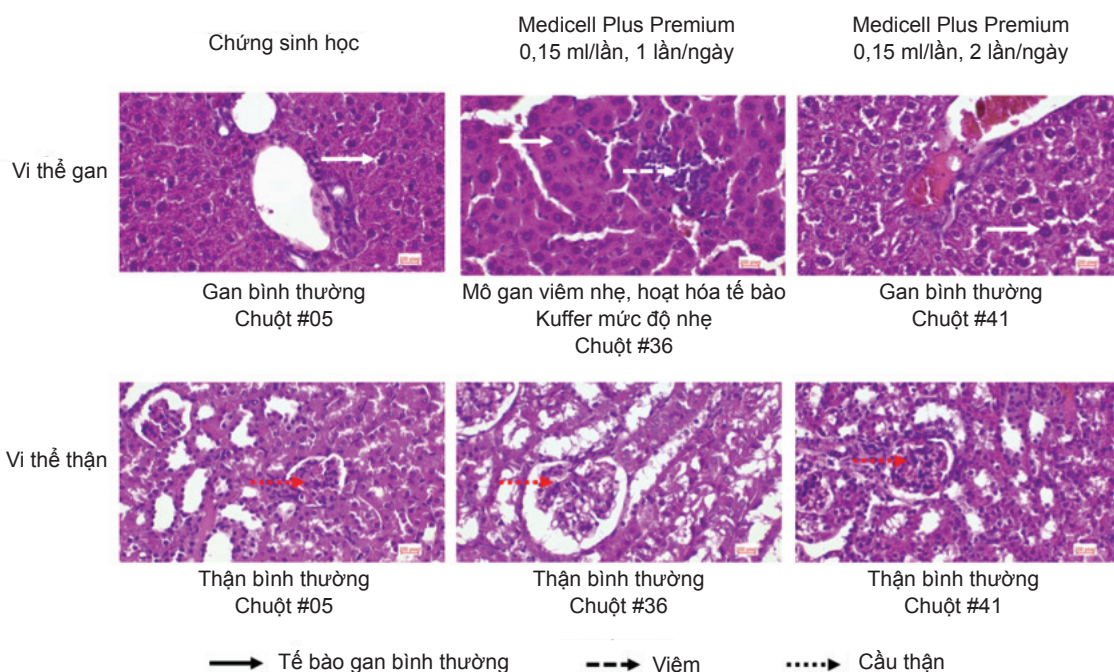
Lô chuột	Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )	Albumin (g/dL)	Cholesterol toàn phần (mg/dL)	Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )
Chứng sinh học	7,00 ± 0,87	2,40 ± 0,24	107,59 ± 13,19	68,80 ± 8,82
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày	7,25 ± 0,53	2,43 ± 0,13	106,25 ± 12,86	67,30 ± 5,36
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Lô chuột	Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )	Albumin (g/dL)	Cholesterol toàn phần (mg/dL)	Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )
Medicell Plus Premium 0,15 ml/lần, 2 lần/ngày	7,11 $\pm$ 0,43	2,26 $\pm$ 0,16	112,45 $\pm$ 12,45	69,20 $\pm$ 8,27
<i>p so với lô chứng</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở Bảng 6 cho thấy: Sau 14 ngày, xét nghiệm đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột, albumin, cholesterol toàn phần và nồng độ creatinin ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

**Ảnh hưởng của Medicell Plus Premium lên hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột**

Trên tất cả các chuột thực nghiệm, không quan sát thấy bất kỳ thay đổi bệnh lý nào về đại thể ở các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột. Cấu trúc vi thể gan và thận của chuột của trong lô bởi Medicell Plus Premium không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học sau 14 ngày bởi thuốc thử liên tục trên mô hình gây tổn thương da (Hình 3).



**Hình 3. Hình ảnh giải phẫu bệnh gan, thận chuột (nhuộm H&E, x400)**

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, Medicell Plus Premium được đánh giá về tác dụng làm tăng liền vết thương trên mô hình gây tổn thương da ở chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy Medicell Plus Premium có khả năng thúc đẩy

liền vết thương trên mô hình gây tổn thương da thực nghiệm, thể hiện qua việc giảm diện tích tổn thương, tăng hàm lượng hydroxyprolin và cải thiện cấu trúc mô học da so với lô mô hình.

Liền vết thương là quá trình sửa chữa mô sau tổn thương, nhằm phục hồi tính toàn vẹn

và chức năng của da. Quá trình này diễn ra qua ba giai đoạn chính: viêm, tăng sinh và tái cấu trúc, với các biểu hiện đặc trưng như viêm, co rút vết thương, hình thành mô hạt và biểu mô hóa. Giai đoạn viêm khởi phát ngay sau tổn thương, với hiện tượng co mạch và kết tập tiểu cầu giúp cầm máu, sau đó là giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch và hoạt động của các tế bào viêm nhằm loại bỏ mô hoại tử và vi sinh vật. Tiếp theo, giai đoạn tăng sinh được đặc trưng bởi sự lắng đọng collagen, tân tạo mạch máu, co kéo mép vết thương và hình thành lớp biểu mô mới. Cuối cùng, giai đoạn tái cấu trúc là quá trình collagen type III dần được thay thế bởi collagen type I trưởng thành, giúp củng cố cấu trúc mô. Các giai đoạn này có sự chồng lấp và điều hòa lẫn nhau; sự mất cân bằng trong quá trình này có thể dẫn đến chậm liền hoặc hình thành vết thương mạn tính.<sup>1</sup> Mô hình gây vết thương da trên chuột nhắt trong nghiên cứu cho thấy diễn biến tương tự như một vết thương hở điển hình. Ở lô mô hình, vết thương giảm dần về kích thước theo thời gian, xuất hiện lớp vảy, kèm theo hiện tượng co kéo mép tổn thương. Sau 14 ngày, vết thương có xu hướng hồi phục so với ban đầu, thể hiện qua hình ảnh đại thể và mô bệnh học với các đặc điểm như vẫn còn phản ứng viêm, bắt đầu hình thành mô hạt, tăng sinh mạch máu và tăng số lượng nguyên bào sợi. Tuy nhiên, quá trình liền vết thương tự nhiên diễn ra chậm và kém hiệu quả hơn so với các lô được điều trị bằng thuốc.

Nguyên bào sợi tập trung tại mép vết thương, góp phần tạo lực co kéo giúp thu hẹp diện tích tổn thương. Đồng thời, sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào lớp đáy ở rìa vết thương thúc đẩy quá trình biểu mô hóa. Khối máu tụ ban đầu dần được thay thế bởi mô hạt giàu mao mạch tân tạo và nguyên bào sợi. Song song với đó, mô sẹo hình thành với sự tham gia quan trọng của collagen – thành phần chủ yếu giúp tăng độ bền và độ vững chắc của

mô mới. Vì vậy, các tác nhân có khả năng kích thích tổng hợp collagen thường góp phần thúc đẩy quá trình liền vết thương. Hydroxyprolin là một acid amin không thiết yếu, được tạo thành từ quá trình hydroxyl hóa prolin và là thành phần đặc trưng của collagen. Do đó, hàm lượng hydroxyprolin thường được sử dụng như một chỉ dấu gián tiếp để đánh giá mức độ tổng hợp collagen trong mô. Collagen giữ vai trò trung tâm trong giai đoạn tăng sinh của quá trình liền vết thương, thông qua việc tạo khung nâng đỡ cho mô mới, thúc đẩy tăng sinh và di chuyển của tế bào biểu mô, đồng thời hỗ trợ quá trình tân tạo mạch.<sup>12</sup> Do đó, sự gia tăng hàm lượng hydroxyprolin ghi nhận trong nghiên cứu cho thấy Medicell Plus Premium có khả năng thúc đẩy tổng hợp collagen tại mô da. Kết quả này phù hợp với vai trò của collagen trong quá trình liền vết thương, đồng thời góp phần lý giải hiện tượng thu hẹp diện tích vết thương so với lô mô hình. Trong nghiên cứu này, Contractubex được sử dụng làm chứng dương. Contractubex là thuốc gồm 3 thành phần chính: chiết xuất từ cepae, allantoin và heparin. Chiết xuất cepae có tác dụng chống viêm và điều hòa tăng sinh tế bào nhờ các flavonoid. Allantoin là hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên, có tác dụng tiêu sừng, làm mềm da, đồng thời có đặc tính chống oxy hóa và chống viêm. Heparin góp phần ức chế quá trình đông máu thông qua hoạt hóa plasminogen, thúc đẩy tiêu sợi huyết, từ đó làm giảm nguy cơ xơ hóa, cải thiện vi tuần hoàn và hỗ trợ quá trình tân tạo mạch. Nhờ sự phối hợp này, Contractubex có tác dụng tích cực trong quá trình tái tạo mô và phục hồi tổn thương da.<sup>13</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin tại vị trí tổn thương và cải thiện đặc điểm mô bệnh học tại vùng tổn thương so với lô mô hình, tương đồng với các báo cáo trước đây trên thế giới.<sup>13,14</sup>

Medicell Plus Premium là chế phẩm bôi ngoài

da chứa dịch chiết nuôi cấy tế bào tủy xương, chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết, các peptid và collagen thủy phân – những thành phần có khả năng thúc đẩy liền vết thương qua nhiều cơ chế. Dịch chiết tế bào gốc (chiếm khoảng 11%) cung cấp các yếu tố tăng trưởng, cytokin và collagen, giúp tăng sinh nguyên bào sợi và thúc đẩy di chuyển tế bào sừng.<sup>4</sup> Các yếu tố như IGF-I, EGF, KGF và bFGF đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong tăng sinh tế bào, tái biểu mô hóa và cải thiện chất lượng liền sẹo.<sup>15-17</sup> Chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*) có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm, giúp giảm ROS, ức chế MMP-1, tăng tổng hợp collagen type I, đồng thời làm giảm các chất trung gian viêm như IL-8 và MCP-1.<sup>7,18,19</sup> Ngoài ra, các peptid như palmitoyl tripeptid-1, palmitoyl pentapeptid-4 và copper tripeptid-1 cũng có khả năng kích thích nguyên bào sợi, tăng tổng hợp collagen và hỗ trợ tái cấu trúc chất nền ngoại bào.<sup>20,21</sup> Collagen thủy phân cùng các acid amin đi kèm vừa đóng vai trò làm khung nâng đỡ, vừa cung cấp nguyên liệu cho quá trình tổng hợp collagen mới.<sup>16</sup> Sự phối hợp của các cơ chế này góp phần thúc đẩy tăng sinh tế bào, tái biểu mô hóa, tăng tổng hợp collagen và giảm viêm – stress oxy hóa, từ đó cải thiện quá trình liền vết thương và làm tăng hàm lượng hydroxyprolin được ghi nhận trong nghiên cứu. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu trên mô hình chuột nhất trắng bị gây vết thương da cho thấy Medicell Plus Premium có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ điều trị vết thương da.

Ngoài ra, việc sử dụng các chế phẩm dùng ngoài da trong thời gian dài có thể tiềm ẩn nguy cơ hấp thu qua da và gây ảnh hưởng đến toàn thân. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá một số chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và đặc điểm mô bệnh học nhằm khảo sát tính an toàn của sản phẩm. Kết quả cho thấy Medicell Plus Premium không gây

ra sự thay đổi có ý nghĩa thống kê trên các chỉ số này so với lô chứng, gợi ý rằng chế phẩm không gây độc tính toàn thân khi sử dụng tại chỗ.

## V. KẾT LUẬN

Medicell Plus Premium liều 0,15 ml/lần, 1 lần/ngày và 2 lần/ngày có tác dụng làm tăng liền vết thương trên mô hình gây tổn thương da trên chuột nhất trắng thông qua việc làm giảm diện tích tổn thương, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da chuột và cải thiện cấu trúc vi thể da so với lô mô hình. Medicell Plus Premium ở cả 2 mức liều dùng đường bôi ngoài da trên mô hình gây tổn thương da ở chuột nhất trắng không gây độc tính toàn thân sau 14 ngày bôi thuốc thử.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, et al. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Seminars in Plastic Surgery*. 2021;35(3):141-4.
2. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25(8):599-616.
3. He C, Dai M, Zhou X, et al. Comparison of two cell-free therapeutics derived from adipose tissue: small extracellular vesicles versus conditioned medium. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(1):86.
4. Gupta A, Cady C, Fauser AM, et al. Cell-free Stem cell-derived extract formulation for regenerative medicine applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24).
5. Gragnani A, Tonarelli E, Chomiski V, et al. Fibroblast growth factor in the treatment of burns: A systematic review. *Burns*. 2022;48(1):104-10.
6. Ching YH, Sutton TL, Pierpont YN, et al. The use of growth factors and other humoral

agents to accelerate and enhance burn wound healing. *Eplasty*. 2011;11:e41.

7. Cho WK, Kim HI, Kim SY, et al. Anti-aging effects of *Leontopodium alpinum* (Edelweiss) callus culture extract through transcriptome profiling. *Genes (Basel)*. 2020;11(2).

8. Hajiaghaalipour F, Kanthimathi MS, Abdulla MA, et al. The effect of *Camellia sinensis* on wound healing potential in an animal model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:386734.

9. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):671-5.

10. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, et al. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. *Molecular Reproduction and Development*. 2015;82(7-8):518-29.

11. Stegemann H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clinica Chimica Acta*. 1967;18(2):267-73.

12. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*. 2018;50(1):29-38.

13. Ozay R, Keskin E, Balkan MS, et al. Effects of topically applied Contractubex® on epidural fibrosis and axonal regeneration in injured rat sciatic nerve. *Turkish Neurosurgery*. 2023;33(3):437-46.

14. Seref K, Sonmez K, Gulburun MA, et al. Protective effects of Contractubex® on stricture formation after experimental corrosive esophageal burns in rats. *Archives of Medical*

*Research*. 2020;51(7):664-9.

15. Garoufalia Z, Papadopetraki A, Karatza E, et al. Insulin-like growth factor-I and wound healing, a potential answer to non-healing wounds: A systematic review of the literature and future perspectives. *Biomedical Reports*. 2021;15(2):66.

16. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, et al. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules*. 2019;24(22).

17. Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16(5):635-41.

18. Meng X, Guo M, Geng Z, et al. Effects and mechanism of the *Leontopodium alpinum* Callus culture extract on blue light damage in human foreskin fibroblasts. *Molecules*. 2023;28(5).

19. Daniela L, Alla P, Maurelli R, et al. Anti-inflammatory effects of concentrated ethanol extracts of Edelweiss (*Leontopodium alpinum* Cass.) callus cultures towards human keratinocytes and endothelial cells. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:498373.

20. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in Dermatology*. 2009;27(5):485-94.

21. Pollard JD, Quan S, Kang T, et al. Effects of copper tripeptide on the growth and expression of growth factors by normal and irradiated fibroblasts. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2005;7(1):27-31.

## Summary

### WOUND HEALING EFFECT OF MEDICELL PLUS PREMIUM ON AN EXPERIMENTAL SKIN INJURY MODEL

Medicell Plus Premium, manufactured by Picostech Co., Lt, is a topical dermatological formulation containing 11% bone marrow–derived cell culture extract, *Leontopodium alpinum* cell extract, peptides, and hydrolyzed collagen. This study evaluated the wound-healing and systemic effects of Medicell Plus Premium in *Swiss albino* mice with experimentally induced skin injuries. Dorsal skin wounds were induced, and the animals were treated topically with Contractubex gel (0.1 g per application, twice daily) or Medicell Plus Premium (0.15 mL per application, once or twice daily) for 14 consecutive days. The results indicated that treatment with Medicell Plus Premium accelerated wound healing, as evidenced by reduced wound area, increased hydroxyproline content in the skin, and improved histopathological features at the wound site. Additionally, no significant differences were observed in general condition, haematological parameters, liver and kidney function, or the histological structure of the liver and kidneys between the Medicell Plus Premium-treated groups and the normal control group after 14 days of application. These findings indicate that Medicell Plus Premium promotes wound healing without inducing systemic toxicity when applied topically in *Swiss* mice with skin injuries.

**Keywords:** Medicell Plus Premium, wound healing, *Swiss* mice.