

KHẢ NĂNG GÂY KÍCH ỨNG DA VÀ ẢNH HƯỞNG TOÀN THÂN CỦA MEDICELL PLUS PREMIUM BÔI NGOÀI DA TRÊN MÔ HÌNH GÂY BỎNG NHIỆT THỰC NGHIỆM

Trần Thanh Tùng✉, Nguyễn Thị Thanh Loan, Trần Việt Anh
Trần Trung Kiên, Hoàng Yến Chi, Nguyễn Mai Anh
Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu đánh giá khả năng gây kích ứng da của Medicell Plus Premium (MPP) trên thỏ và ảnh hưởng toàn thân của MPP bôi ngoài da trên chuột cống trắng bị bỏng nhiệt. Đánh giá khả năng gây kích ứng da được tiến hành theo hướng dẫn của OECD và ISO 10993-10. Chuột được gây bỏng nhiệt trên da lưng bằng dụng cụ kim loại, sau đó bôi MPP trong 21 ngày. Các chỉ số huyết học, sinh hóa, vi thể gan và thận của chuột được đánh giá. Kết quả nghiên cứu cho thấy MPP không gây kích ứng da trên thỏ. MPP liều 0,2 ml/lần, một hoặc hai lần/ngày không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan và chức năng thận. Ngoài ra, cấu trúc vi thể gan và thận của chuột của lô bôi MPP không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học. Như vậy, MPP bôi ngoài da ở liều 0,2 ml/lần, một hoặc hai lần/ngày không gây độc tính toàn thân sau 21 ngày bôi thuốc thử trên mô hình gây bỏng thực nghiệm.

Từ khóa: Medicell Plus Premium, bỏng, kích ứng da, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da là cơ quan lớn nhất của cơ thể, đóng vai trò như một hàng rào bảo vệ quan trọng giữa môi trường bên ngoài và bên trong cơ thể, đồng thời tham gia điều hòa thân nhiệt và duy trì cân bằng nước – điện giải.¹ Bỏng là tình trạng tổn thương da và/hoặc các mô dưới da do tác động của nhiệt, bức xạ, hóa chất hoặc điện. Mức độ nặng của bỏng thường được đánh giá dựa trên độ sâu tổn thương và tỷ lệ diện tích bỏng so với tổng diện tích bề mặt cơ thể.² Ngoài nguy cơ tử vong, bỏng còn có thể gây ra nhiều di chứng lâu dài nếu không được điều trị kịp thời và phù hợp, như sẹo xơ, co rút, hạn chế vận động và biến dạng thẩm mỹ. Những hậu quả này không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất mà còn

làm suy giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Mặc dù điều trị bỏng đã có nhiều tiến bộ trong những thập kỷ gần đây, việc tìm kiếm các phương pháp điều trị mới có hiệu quả cao, an toàn và ít tác dụng không mong muốn vẫn là một nhu cầu cấp thiết.³

Medicell Plus Premium (MPP) là chế phẩm bôi 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. Chế phẩm này được định hướng sử dụng trong điều trị các tổn thương da, bao gồm cả bỏng. Một nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng MPP ở liều 0,2 ml/lần, dùng một lần/ngày hoặc hai lần/ngày, có tác dụng làm giảm diện tích vết bỏng, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Tuy nhiên, việc sử dụng sản phẩm bôi ngoài da trong thời gian dài cũng có thể gây ra các ảnh hưởng toàn thân, đặc biệt khi áp dụng trên các vết thương hở.⁴ Hơn nữa,

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 05/05/2026

Ngày được chấp nhận: 14/07/2026

việc đánh giá khả năng gây kích ứng da cũng như độc tính tiềm tàng của sản phẩm là cần thiết. Khi sử dụng các sản phẩm bôi ngoài da, da là cơ quan đầu tiên tiếp xúc với các hoạt chất, đồng thời đóng vai trò như một hàng rào kiểm soát quá trình giải phóng và hấp thu các thành phần này.^{5,6} Vì vậy, việc đánh giá độc tính trên mô hình động vật thực nghiệm được xem là bước quan trọng trước khi tiến hành các nghiên cứu lâm sàng trên người.

Do đó, nghiên cứu này nhằm đánh giá khả năng gây kích ứng da của MPP trên thỏ chủng *Newzealand White* và ảnh hưởng toàn thân của MPP dùng đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng chủng *Wistar* bị gây bỏng nhiệt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Medicell Plus Premium (MPP) là chế phẩm bôi 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*), MPP, 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. MPP 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 cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 200 ± 20 gam. Thỏ chủng *Newzealand White*, lông trắng, cả 2 giống, khỏe mạnh, cân nặng 1,8 - 2,2 kg. Động

vật nghiên cứu 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. Động vật nghiên cứu 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.

2. Phương pháp

Đánh giá khả năng kích ứng da của MPP

Nghiên cứu khả năng gây kích ứng da được tiến hành theo hướng dẫn của OECD và ISO 10993-10 về việc đánh giá kích ứng da dành cho các sản phẩm dùng ngoài da.^{5,6}

Khả năng kích ứng da của sản phẩm được đánh giá trên 03 thỏ. Trước ngày nghiên cứu 24 giờ, thỏ được cạo lông ở phần hông và lưng với diện tích 10 cm x 15 cm ở cả hai bên cột sống để bôi sản phẩm nghiên cứu và quan sát các vị trí thử nghiệm. Trước khi tiến hành nghiên cứu, kiểm tra tình trạng da thỏ. Chỉ đưa vào nghiên cứu những thỏ có tình trạng da bình thường, còn nguyên vẹn, không có bất kỳ tổn thương nào. Chia phần da đã cạo lông thành hai phần tương ứng với hai bên cột sống, chọn mỗi bên một diện tích 2,5 cm x 2,5 cm trên mỗi thỏ. Một bên dùng làm chứng, một bên cho tiếp xúc với MPP và băng lại. Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ, phù nề tại thời điểm 1, 24, 48, 72 giờ sau khi loại bỏ mẫu thử. Nếu có tổn thương, theo dõi thỏ 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi.

Tính chỉ số kích ứng cho từng thỏ, từ đó tính chỉ số kích ứng của sản phẩm thử: Sau khi tiến hành tính điểm trên thỏ (Bảng 1), toàn bộ điểm ban đỏ và phù nề tại các thời điểm 1, 24, 48 và 72 giờ được cộng lại riêng rẽ cho từng mẫu thử và mẫu trắng đối với mỗi con thỏ. Chỉ số kích ứng của từng con thỏ được tính bằng cách lấy tổng tất cả các điểm chia cho 6 (tương ứng với hai vị trí thử/nghiên cứu và ba thời điểm đánh

Bảng 1. Tính điểm kích ứng da cho triệu chứng ban đỏ và phù nề

Ban đỏ		Phù nề	
Không có ban	0	Không có	0
Ban rất nhẹ (khó nhận thấy)	1	Rất nhẹ (khó nhận thấy)	1
Dễ nhận thấy	2	Dễ nhận thấy (da dày lên)	2
Nhẹ đến nặng	3	Trung bình (dày lên 1 mm)	3
Nặng đến hình thành vảy trên da	4	Nặng (dày hơn 1 mm hoặc ra ngoài vùng bôi)	4

giá). Để xác định chỉ số kích ứng của sản phẩm nghiên cứu, tổng các điểm kích ứng của từng con thử được cộng lại và chia cho 3. Mức độ kích ứng da được phân loại dựa trên chỉ số kích ứng trung bình, trong đó không kích ứng tương ứng với chỉ số từ 0 đến 0,4; kích ứng nhẹ từ 0,5 đến 1,9; kích ứng vừa từ 2 đến 4,9; và kích ứng nặng khi chỉ số nằm trong khoảng từ 5 đến 9.

Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của MPP dùng đường bôi ngoài da trên động vật gây bỏng thực nghiệm

Mô hình được tiến hành dựa trên các nghiên cứu trước đó về bỏng nhiệt trên da chuột cống trắng.⁷ Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Không gây bỏng, không bôi thuốc.
- Lô 2 (Lô trị 1): Gây bỏng trên da, bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 lần/ngày.
- Lô 3 (Lô trị 2): Gây bỏng trên da, bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày.

Chuột ở các lô được gây tổn thương bỏng trên da theo mô hình gây bỏng nhiệt bằng dụng cụ kim loại theo mô tả của Durmus AS và cộng sự.⁷ Chuột được cạo lông ở vùng lưng (phía dưới ngang 2 mào chậu của đuôi chuột), từ đó cắt lên phía trên khoảng 6 cm và rộng ra 2 bên mỗi bên khoảng 3 cm, tạo thành diện tích vùng cạo lông 6x6 cm. Trước khi gây bỏng, chuột được gây mê bằng cách tiêm màng bụng dung dịch clorhydrat liều 250 mg/kg. Bỏng nhiệt trên chuột được gây ra bằng cách đặt dụng cụ

gây bỏng (nặng 200 g, đường kính 2,5 cm), đã được nhúng trong nước sôi ở 100°C, đặt vuông góc trên lưng chuột trong 25 giây, không tác động thêm lực từ bên ngoài để duy trì nhiệt độ ổn định. Tất cả chuột được tiêm màng bụng dung dịch Ringer lactat ngay sau khi gây bỏng. Sau đó, chuột được nhốt vào từng chuồng riêng. Thuốc thử và chứng dương được sử dụng ngay sau khi gây mô hình bỏng trên da chuột và trong vòng 21 ngày sau đó.

Ảnh hưởng toàn thân của MPP dùng theo đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng gây bỏng trên thực nghiệm được đánh giá thông qua các chỉ số sau⁸:

- Đánh giá chức năng tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hóa trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số được đánh giá vào thời điểm trước khi bôi thuốc thử, sau 10 và sau 21 ngày bôi thuốc thử.

- Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ

quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trường Đại học Y tế công cộng.

Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). 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

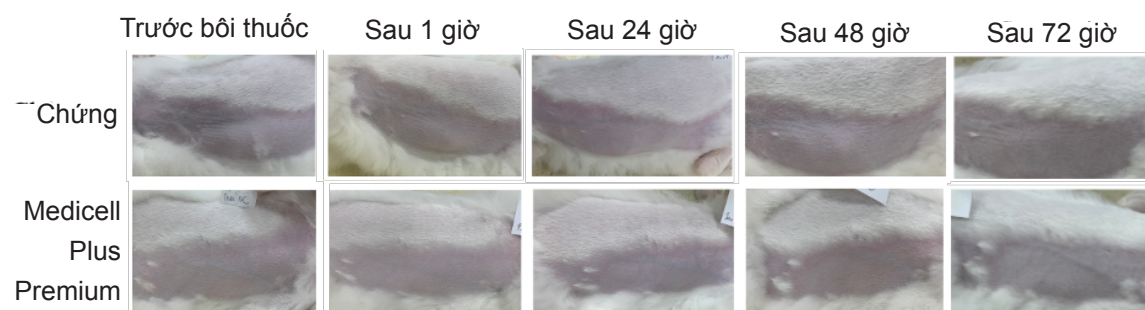
1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của MPP

Kết quả nghiên cứu cho thấy trên cả 3 thỏ, vùng da đối chứng và vùng da bôi MPP đều không có hiện tượng ban đỏ và phù nề ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Theo phân loại kích ứng da theo chỉ số kích ứng, MPP không gây kích ứng trên da thỏ trong thời gian nghiên cứu.

Bảng 2. Bảng đánh giá ban đỏ và phù nề trên các thỏ

Thỏ	Ban đỏ								Phù nề							
	1h		24h		48h		72h		1h		24h		48h		72h	
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

T: Vùng da bôi mẫu nghiên cứu C: Vùng da chứng



Hình 1. Hình ảnh da thỏ số 1 tại các thời điểm nghiên cứu

2. Ảnh hưởng toàn thân của MPP dùng đường bôi ngoài da trên động vật gây bông thực nghiệm

Đánh giá chức năng tạo máu

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit,

thể tích trung bình hồng cầu của chuột bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 và 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của MPP đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu

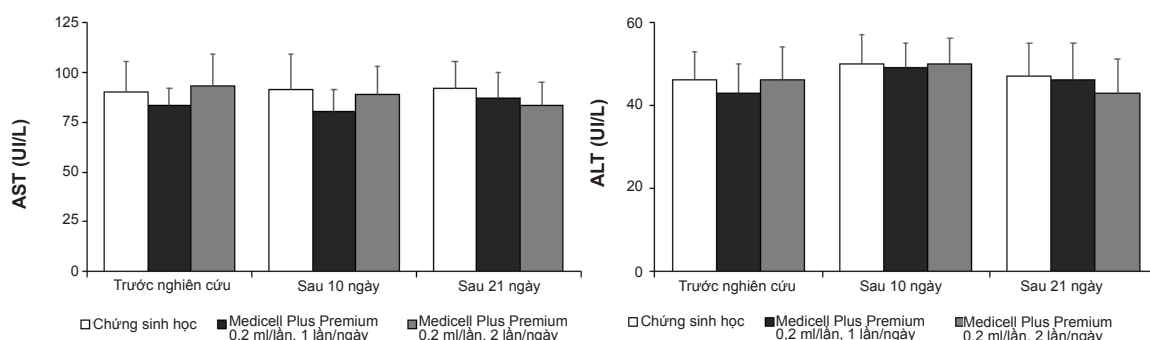
	Lô chuột	Trước nghiên cứu (1)	Sau 10 ngày (2)	Sau 21 ngày (3)
<i>Số lượng hồng cầu (T/l)</i>	Chứng sinh học (a)	8,46 ± 1,71	9,29 ± 1,21	9,50 ± 0,62
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	8,89 ± 0,66	9,42 ± 1,07	9,31 ± 0,78
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	8,82 ± 0,82	9,46 ± 1,01	9,58 ± 1,11
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
<i>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)</i>	Chứng sinh học (a)	10,81 ± 1,58	10,95 ± 1,09	10,77 ± 0,74
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	10,13 ± 1,61	11,10 ± 1,33	10,98 ± 0,99
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	10,40 ± 0,75	10,98 ± 0,89	10,79 ± 0,62
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
<i>Hematocrit (%)</i>	Chứng sinh học (a)	42,97 ± 9,17	45,50 ± 5,85	46,77 ± 3,03
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	44,33 ± 4,11	46,70 ± 4,56	45,70 ± 3,81
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	42,66 ± 4,22	46,18 ± 3,96	45,26 ± 4,01
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
<i>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</i>	Chứng sinh học (a)	50,60 ± 1,90	49,10 ± 1,91	49,30 ± 1,70
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	49,10 ± 1,73	48,10 ± 1,79	48,10 ± 2,28
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	50,00 ± 1,15	48,90 ± 1,91	48,80 ± 1,75
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			

Kết quả ở Bảng 4 cho thấy số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 và 2 lần/ngày đều không có sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của MPP đến số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu

	Lô chuột	Trước nghiên cứu (1)	Sau 10 ngày (2)	Sau 21 ngày (3)
<i>Số lượng bạch cầu (G/l)</i>	Chứng sinh học (a)	10,17 ± 2,46	10,33 ± 2,49	9,82 ± 1,98
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	10,70 ± 1,00	11,20 ± 1,68	11,06 ± 2,39
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	9,32 ± 1,94	10,66 ± 2,34	10,20 ± 1,78
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
<i>Số lượng tiểu cầu (G/l)</i>	Chứng sinh học (a)	599,30 ± 100,88	569,40 ± 91,36	552,60 ± 100,51
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	583,60 ± 107,83	634,50 ± 73,04	603,50 ± 75,55
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	633,40 ± 113,16	630,40 ± 104,63	589,20 ± 95,94
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			

Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của MPP đến hoạt độ AST, ALT**

Kết quả ở Biểu đồ 1 cho thấy xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt độ AST và ALT của chuột bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 và 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Đánh giá chức năng gan

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ albumin toàn phần và nồng độ cholesterol toàn phần của chuột bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 và 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

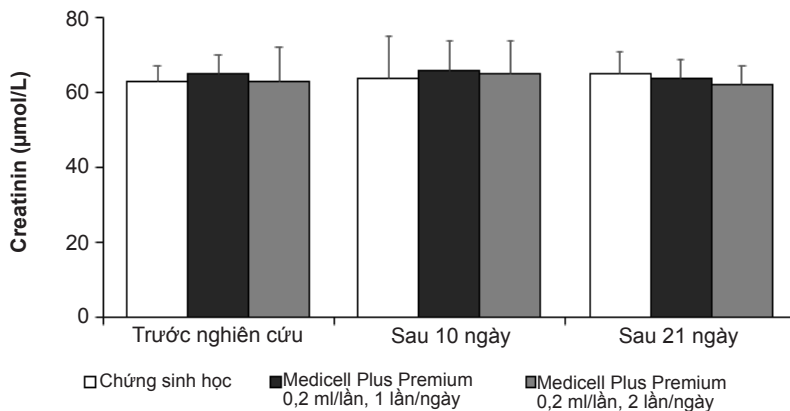
Bảng 5. Ảnh hưởng của MPP đến nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, nồng độ cholesterol toàn phần

Lô chuột		Trước nghiên cứu (1)	Sau 10 ngày (2)	Sau 21 ngày (3)
Nồng độ bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$)	Chứng sinh học (a)	$6,68 \pm 0,82$	$6,77 \pm 0,76$	$6,97 \pm 0,70$
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	$6,97 \pm 0,59$	$6,66 \pm 0,62$	$6,57 \pm 0,51$
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	$6,57 \pm 0,97$	$6,80 \pm 0,80$	$6,68 \pm 0,91$
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
Nồng độ albumin (g/dL)	Chứng sinh học (a)	$2,70 \pm 0,22$	$2,69 \pm 0,20$	$2,80 \pm 0,16$
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	$2,77 \pm 0,19$	$2,75 \pm 0,16$	$2,74 \pm 0,14$
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	$2,86 \pm 0,18$	$2,79 \pm 0,20$	$2,77 \pm 0,09$
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
Nồng độ cholesterol toàn phần (mg/dL)	Chứng sinh học (a)	$38,40 \pm 5,46$	$37,81 \pm 4,30$	$40,28 \pm 3,09$
	MPP 0,2 ml/ngày (b)	$36,87 \pm 5,85$	$35,94 \pm 4,32$	$35,98 \pm 6,89$
	MPP 0,4 ml/ngày (c)	$36,17 \pm 5,30$	$36,02 \pm 4,59$	$38,86 \pm 7,41$
	$p_{2-1} > 0,05, p_{3-1} > 0,05, p_{b-a} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			

Đánh giá chức năng thận

Kết quả ở Biểu đồ 2 cho thấy nồng độ creatinin của chuột bôi MPP liều 0,2 ml/lần, 1 và 2 lần/

ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

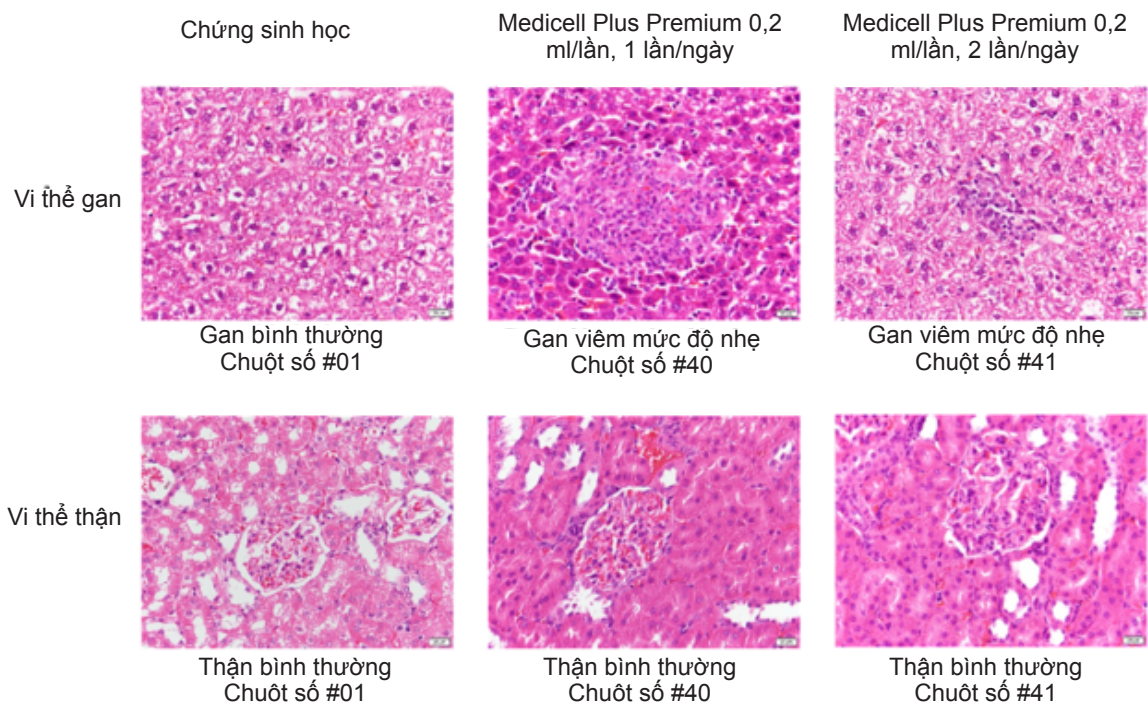


Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của MPP đến nồng độ creatinin

Ảnh hưởng của MPP lên hình thái đại thể và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

Không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của

chuột. Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột của lô bôi MPP không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học sau 21 ngày bôi thuốc thử liên tục trên mô hình gây bỏng thực nghiệm (Hình 2).



Hình 2. Hình ảnh giải phẫu bệnh gan, thận chuột (nhuộm H&E, x400)

IV. BÀN LUẬN

Chế phẩm bôi ngoài da MPP chứa dịch chiết nuôi cấy tế bào gốc tủy xương, chiết xuất từ tế bào hoa nhung tuyết, cùng các peptid và collagen thủy phân. Để đánh giá tính an toàn của sản phẩm, cần tiến hành các nghiên cứu tiền lâm sàng, trong đó bước đầu tiên là đánh giá khả năng gây kích ứng da trên động vật thực nghiệm. Thử nghiệm này bao gồm việc bôi chế phẩm lên da động vật và theo dõi, đánh giá các dấu hiệu và biểu hiện của độc tính trên da.⁵ Các dấu hiệu và biểu hiện trên da được theo dõi, đồng thời mức độ ban đỏ và phù nề được chấm điểm. Kết quả cho thấy không ghi nhận ban đỏ, phù nề hay bất kỳ tổn thương da nào khác tại thời điểm 1 giờ sau khi loại bỏ sản phẩm, và tại các thời điểm 24, 48 và 72 giờ. Có thể kết luận rằng MPP không gây kích ứng da trên thỏ. Do thỏ là loài động vật có độ nhạy cảm cao, kết quả này cho thấy sản phẩm có nguy cơ gây kích ứng da rất thấp khi sử dụng trên người.

Một nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng MPP ở liều 0,2 ml/lần, bôi 1 hoặc 2 lần/ngày có khả năng cải thiện quá trình liền vết bỏng trên mô hình thực nghiệm, thể hiện qua việc giảm diện tích tổn thương, tăng hàm lượng hydroxyprolin và cải thiện cấu trúc mô học. Tuy nhiên, việc sử dụng các chế phẩm dùng ngoài da trong thời gian kéo dài có thể tiềm ẩn nguy cơ hấp thu qua da và gây ảnh hưởng toàn thân.⁴ 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 MPP 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.

Trong đánh giá độc tính liều lặp lại, các nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát

tình trạng chung cũng như các tác động độc tiềm tàng thông qua các chỉ số huyết học, sinh hóa và mô bệnh học.⁹ Hệ tuần hoàn máu đảm nhiệm nhiều chức năng thiết yếu, trong đó hệ tạo máu là một trong những đích nhạy cảm nhất với các chất độc và là chỉ số quan trọng phản ánh trạng thái sinh lý và bệnh lý của động vật.⁹ Việc phân tích các biến đổi huyết học cũng rất quan trọng trong đánh giá nguy cơ, do có thể cung cấp dự báo giá trị về độc tính trên người. Kết quả của chúng tôi cho thấy, sau 21 ngày điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa về số lượng hồng cầu, hematocrit, nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu và bạch cầu giữa các nhóm được bôi MPP và nhóm chứng. Tất cả các thông số đều nằm trong khoảng giá trị tham chiếu bình thường của loài.¹⁰ Do đó, có thể kết luận rằng MPP không ảnh hưởng đến hệ tạo máu. Bên cạnh đó, đánh giá chức năng gan là nội dung quan trọng trong nghiên cứu độc tính do gan đóng vai trò thiết yếu đối với sự sống của cơ thể. Phân tích sinh hóa giúp xác định sự thay đổi chức năng gan bị ảnh hưởng bởi sản phẩm.¹¹ Bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần là những chỉ số có giá trị phản ánh chức năng bài tiết của gan. Ngoài ra, ALT và AST là các chỉ số quan trọng giúp phát hiện tình trạng viêm và hoại tử tế bào gan; sự gia tăng nồng độ các enzym này trong huyết tương là dấu hiệu của tổn thương gan. Thận là cơ quan bài tiết chính của cơ thể, trong đó các tế bào nhu mô thận rất nhạy cảm với các tác nhân nội sinh và ngoại sinh. Khi một hợp chất được đưa vào cơ thể, nó có thể gây độc và làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận thường được thực hiện thông qua định lượng creatinin huyết thanh.¹² Creatinin là chất ổn định trong máu, ít phụ thuộc vào chế độ ăn hay thay đổi sinh lý, chủ yếu phụ thuộc vào khả năng bài tiết của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng

độ creatinin trong máu tăng sớm hơn so với ure, do đó creatinin được xem là chỉ số tin cậy hơn trong đánh giá chức năng thận.¹² Kết quả nghiên cứu này cho thấy các chỉ số sinh hóa máu ở các nhóm sử dụng MPP không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng, chứng tỏ sản phẩm không ảnh hưởng đến chức năng gan và thận. Ngoài ra, mô bệnh học gan và thận ở nhóm chứng và các nhóm điều trị không ghi nhận sự khác biệt rõ rệt về hình thái học. Điều này phù hợp với các kết quả sinh hóa đã thu được ở các lô bôi MPP.

Một số nghiên cứu trên thế giới đã đề cập đến tính an toàn của các thành phần có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô tủy xương và chiết xuất từ tế bào hoa nhưng tuyệt trong MPP. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tế bào gốc trung mô tủy xương người không gây thay đổi về tình trạng chung, các chỉ số huyết học, sinh hóa hay tổn thương mô học tại các cơ quan quan trọng trong cả ngắn hạn và dài hạn (lên đến 150 ngày). Ngoài ra, không ghi nhận rối loạn đáp ứng miễn dịch ở các mức liều khác nhau. Những dữ liệu này củng cố tính an toàn của các liệu pháp có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô.¹³ Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của Cho WK. và cộng sự cho thấy chiết xuất từ tế bào hoa nhưng tuyệt không gây độc tính tế bào ở nồng độ lên đến 100 µg/mL (thử nghiệm MTT). Ở cấp độ phân tử, chiết xuất này không làm tăng biểu hiện của các gen liên quan đến stress hoặc phản ứng viêm, đồng thời làm giảm một số tín hiệu liên quan đến tổn thương tế bào. Trên lâm sàng, thử nghiệm trên người tình nguyện không ghi nhận các dấu hiệu kích ứng da đáng kể như ban đỏ hay tác dụng không mong muốn khi sử dụng lặp lại. Những dữ liệu này cho thấy chiết xuất từ tế bào hoa nhưng tuyệt có khả năng dung nạp tốt và không gây độc tính rõ rệt khi sử dụng ngoài da.¹⁴ Như vậy, các bằng chứng từ các nghiên cứu trước đây

về độ an toàn của từng thành phần có trong MPP là phù hợp với kết quả của nghiên cứu này. Kết quả của chúng tôi cho thấy MPP không gây kích ứng da và không ghi nhận độc tính toàn thân trong điều kiện thực nghiệm, qua đó góp phần củng cố thêm dữ liệu về tính an toàn của sản phẩm khi sử dụng ngoài da.

V. KẾT LUẬN

MPP không gây kích ứng da trên thử thực nghiệm. MPP bôi liều 0,2 ml/lần, 1 lần/ngày và liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày dùng đường bôi ngoài da trên mô hình gây bỏng thực nghiệm không gây độc tính toàn thân sau 21 ngày bôi thuốc thử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmad Z, Hasham R, Nor NA, et al. Physico-chemical and antioxidant analysis of virgin coconut oil using West African tall variety. *Journal of advanced research in materials science*. 2015;13(1):1-10.
2. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):11.
3. Żwierzeło W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, et al. Burns: Classification, pathophysiology, and treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4).
4. Alikhan FS, Maibach H. Topical absorption and systemic toxicity. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2011;30(3):175-86.
5. OECD (2002). *Guideline for testing of chemicals: Acute Dermal Irritation/ Corrosion*. 404.
6. ISO 10993-10 (2010). *Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*.
7. Durmus AS, Han MC, Yaman I. Comparative evaluation of collagenase and silver sulfadiazine on burned wound healing in rats. *Firat Universitesi Saglik Bilimleri Veteriner*

Dergisi. 2009;23:135-139.

8. Pham Thi Van Anh, Tong Cong Minh, Nguyen Thi Thanh Loan et al. The effects of Kem con ong and Kem tri bong creams on thermal burn in rats. *Journal of medicinal research*. 2023;166(5):20-28.

9. World Health Organization (2000). *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*, 200.

10. Vigneshwar R, Arivuchelvan A, Mekala P, et al. Sex-specific reference intervals for Wistar albino rats: hematology and clinical biochemistry. *Indian Journal of Animal Health*. 2021;60:58-65.

11. Olson H, Betton G, Robinson D, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2000;32(1):56-67.

12. Grenier N, Merville P, Combe C. Radiologic imaging of the renal parenchyma structure and function. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(6):348-59.

13. Liang Z, Zhang G, Gan G, et al. Preclinical Short-term and Long-term Safety of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplantation*. 2023;32:9636897231213271.

14. 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).

Summary

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC AND SIDE EFFECTS OF TOPICALLY APPLIED MPP IN AN EXPERIMENTAL THERMAL BURN MODEL

This study evaluated the potential dermal irritation of Medicell Plus Premium (MPP) in rabbits and the systemic effects of topical MPP administration in thermally burned Wistar rats. Skin irritation testing was conducted in accordance with OECD guidelines and ISO 10993-10 standards. Thermal burns were induced on the dorsal skin of rats using a heated metal device, followed by topical application of MPP for 21 consecutive days. Haematological parameters, biochemical indices, and histopathological features of the liver and kidneys were assessed. The results demonstrated that MPP did not induce skin irritation in rabbits. Topical administration of MPP at 0.2 mL per application, once or twice daily, did not affect haematological parameters, the degree of hepatocellular injury, or hepatic and renal function. Furthermore, histopathological examination revealed no significant differences in the microscopic architecture of the liver and kidneys between the MPP-treated groups and the biological control group. In conclusion, topical application of MPP at 0.2 mL per application, administered once or twice daily, did not produce systemic toxicity after 21 days of treatment in an experimental thermal burn model.

Keywords: Medicell Plus Premium, burn, skin irritation, experimental animals.