

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA DUNG DỊCH ĐIỆN GIẢI ION KIỀM ECO G9 LÊN CHỈ SỐ LIPID MÁU VÀ ACID URIC MÁU TRÊN MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thanh Tùng¹, Trần Văn Tín², Vũ Ngọc Hào² và Đặng Thị Thu Hiền^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Khoa học Phát triển Tài năng Việt Nam

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu (RLLPM) và tác dụng hạ acid uric của nước điện giải ion kiềm ECO G9 (nước ECO G9) trên động vật thực nghiệm. Trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh, chuột nhắt trắng được tiêm màng bụng Poloxamer (P-407) liều 200 mg/kg. Mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh, tiến hành cho chuột cống trắng uống hỗn hợp giàu cholesterol 10 mL/kg trong 4 tuần liên tiếp vào các buổi sáng. Chuột được lấy máu định lượng TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C và AST, ALT. Trên mô hình hạ acid uric, vào ngày thứ 5 sau 1 giờ uống mẫu thử chuột nhắt trắng được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg. Sau tiêm 2 giờ, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nước ECO G9 liều 160 mL/kg và 240 mL/kg trên mô hình nội sinh có tác dụng làm giảm TG và non-HDL-C, không làm thay đổi nồng độ HDL-C. Trên mô hình ngoại sinh, nước ECO G9 liều 80 mL/kg có tác dụng làm giảm nồng độ TG, liều 120 mL/kg/ngày chưa có tác dụng làm giảm rõ rệt các chỉ số lipid máu. Cả 2 mức liều không làm ảnh hưởng đến các chỉ số enzym gan. Nước ECO G9 liều 160 mL/kg/ngày và 240 mL/kg/ngày có xu hướng làm giảm acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat.

Từ khóa: nước điện giải ion kiềm ECO G9, rối loạn lipid máu, hạ acid uric, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch vành (Coronary Heart Disease hay CHD) là nguyên nhân chính gây tử vong và tàn phế ở các nước phát triển với 1/3 tổng số ca tử vong ở những người trên 35 tuổi.¹ Rối loạn lipid máu (RLLPM) được coi là một trong số yếu tố nguy cơ mà FHS đã chứng minh được mối quan hệ dịch tễ học với tỷ lệ mắc bệnh động mạch vành (Coronary Artery Disease hay CAD).² Chính vì vậy, việc phát triển các phương pháp điều trị RLLPM cũng như tìm ra các phương thuốc mới có hiệu quả và an toàn hơn luôn là một yêu cầu cấp thiết.

Bên cạnh đó, rối loạn chuyển hóa acid uric là bệnh lý thường đi kèm với RLLPM, bệnh tim mạch, bệnh lý về thận... Hiện nay, các thuốc điều trị RLLPM, rối loạn chuyển hóa acid uric của y học hiện đại (YHHĐ) như nhóm fibrat, nhóm statin, acid nicotinic, nhóm xanthin... điều trị đem lại hiệu quả khá tốt, tác dụng nhanh nhưng lại gây ra một số tác dụng không mong muốn khi phải sử dụng lâu dài (viêm cơ, tiêu cơ vân, tăng transaminase, rối loạn điện tim...)³. Do đó, một trong những xu hướng điều trị hiện nay là sử dụng các chế phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên, vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa hạn chế được các tác dụng không mong muốn cho người bệnh.

Nước điện giải ion kiềm ECO G9 được sản xuất thông qua quá trình điện phân nước. Tại cực âm (phản ứng ở catot), nước bị khử thành

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Thu Hiền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: Thuhien@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 22/09/2021

Ngày được chấp nhận: 12/11/2021

khí hydro/hydro phân tử (H_2) và ion hydroxid (OH^-). Các ion OH^- làm tăng độ pH của nước, làm cho nó có tính kiềm hơn. Ở cực dương (phản ứng ở anot), nước bị oxi hóa thành khí oxi (O_2) và hydro (H^+). Nồng độ ion H^+ tăng lên làm cho nước có tính acid. Thiết bị tạo nước điện giải ion kiềm có một màng ngăn cách giữa cực âm và cực dương, nếu không có màng này thì độ pH thu được sẽ là trung tính.

Tại Nhật Bản thiết bị tạo nước ion kiềm đã được phê duyệt là một thiết bị y tế áp dụng trong điều trị bệnh nhân có các vấn đề về đường tiêu hóa.⁴ Trên thế giới, nước điện giải ion kiềm đã được báo cáo là có tác dụng trong điều trị béo phì, chống oxy hóa, giảm nồng độ acid uric máu...⁵⁻⁷ Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu báo cáo nào về tác dụng của nước điện giải ion kiềm trong việc hỗ trợ điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu và hạ acid uric máu. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu: *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và hạ acid uric của nước điện giải ion kiềm ECO G9 trên mô hình động vật thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu: Nước uống điện giải ion kiềm ECO G9.

Chứng nhận đạt tiêu chuẩn và khuyến nghị: ISO 22000:2018; QCVN 6-1; 2010/BYT; Viện kiểm nghiệm ATVSTPQG; Viện KHHS C09 BCA; Viện Pasteur HCM, Quatest 3 HCM.

Dạng bào chế: Dung dịch uống.

Dung dịch nước uống được sản xuất theo đề tài nghiên cứu của Viện Khoa học và Phát triển Tài năng Việt Nam (gọi tắt là nước ECO G9).

Dung dịch nước uống được sản xuất từ máy lọc nước điện giải ion kiềm mang thương hiệu ECO G9 do Viện Khoa học và Phát triển Tài

năng Việt Nam nghiên cứu, ứng dụng sản xuất có pH là 9,29.

2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss* dùng trong mô hình rối loạn lipid máu nội sinh mô hình gây tăng acid uric máu cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng $30 \pm 5g$, của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Chuột cống trắng chủng *Wistar* dùng trong mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh, lông trắng, khỏe mạnh, cân nặng $190 \pm 30g$, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp.

Động vật được nuôi từ 7 - 10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng, nước uống tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

3. Thuốc, hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

- Poloxamer 407 (Sigma - Singapore).
- Atorvastatin viên nén 10mg (STADA - Việt Nam).
- Cholesterol tinh khiết (Acros Organics - Hà Lan).
- Acid cholic (Sigma - Singapore).
- Propylthiouracil viên nén 50mg (Công ty CP Sinh học dược phẩm Ba Đình).
- Dầu lạc (Công ty Trường An - Việt Nam).
- Kali oxonat (Sigma-Aldrich, Đức).
- CMC-Na (Nhật Bản).
- Viên nén Allopurinol STADA® 300mg.
- Kit định lượng các chất chuyển hóa trong máu: TC, TG, HDL-C, ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), acid uric của hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba (Ấn Độ).
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba (Ấn Độ).

4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh

Áp dụng mô hình gây RLLPM theo cơ chế nội sinh bằng Poloxamer 407 (P-407) của Millar và cộng sự, có điều chỉnh theo nghiên cứu của Mai Phương Thanh (2013).^{8,9}

Chuẩn bị dung dịch P-407 2% ,chuột nhất trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con. Các lô được tiêm và uống thuốc như sau:

- Lô 1 (đối chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 0,9% với thể tích 0,1 mL/10g thể trọng chuột và uống nước cất (0,24 mL/10g).

- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống nước cất (0,24mL/10g).

- Lô 3 (uống atorvastatin): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống atorvastatin liều 100 mg/kg (0,24mL/10g).

- Lô 4 (lô trị 1): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g), uống ECO G9 liều 160 mL/kg/ngày, uống 0,24mL/10g

chuột.

- Lô 5 (lô trị 2): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g), sau đó 2 giờ uống ECO G9 liều 240 mL/kg/ngày, uống 0,24mL/10g chuột.

Chuột nhất trắng được uống nước cất và thuốc thử 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Vào ngày thứ 8, sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do. Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C, Non-HDL-C được tính theo công thức: Non-HDL-C = TC – HDL-C (mmol/L).

Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh

Mô hình gây RLLPM theo cơ chế ngoại sinh được tiến hành theo phương pháp của Nassiri và cộng sự (2009) có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và propylthiouracil (PTU) theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh (2011) Chuột cống trắng được chia thành các lô được uống thuốc và hỗn hợp cholesterol trong 4 tuần như sau^{10,11}:

Lô nghiên cứu	n	Uống
Lô 1 (lô chứng sinh học)	9	Uống dung môi pha thuốc 2mL/100g
Lô 2 (lô mô hình)	9	Uống dung môi pha thuốc 2mL/100g
Lô 3 (lô uống atorvastatin)	9	Uống hỗn hợp Atorvastatin liều 10 mg/kg 1mL/100g
Lô 4 (ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày)	9	Uống hỗn hợp cholesterol (1mL/100g) ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày, uống 2mL/100g
Lô 5 (ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày)	9	ECO G9 liều 800 mL/kg/ngày, uống 2mL/100g

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau 2 tuần và sau 4 tuần của nghiên cứu. Vào ngày đầu tiên, ngày thứ 15 (sau 2 tuần) và ngày thứ 29 (sau 4 tuần) của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu tĩnh mạch đuôi của chuột và tiến hành định lượng AST, ALT, TC, TG, HDL-C. LDL-C được tính theo công thức Friedewald: LDL-C = TC – (HDL-C) – (TG/2,2) (mmol/L).¹²

Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric trên mô hình động vật thực nghiệm

Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg.¹³ Chuột nhắt trắng, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

Lô nghiên cứu	n	Tiêm màng bụng/uống
Lô 1 (chứng sinh học)	10	Uống dung môi pha thuốc 0,24mL/100g
Lô 2 (mô hình)	10	Uống dung môi pha thuốc 0,24mL/100g
Lô 3 (uống allopurinol)	10	Uống allopurinol liều 20 mg/kg; 0,24mL/10g
Lô 4 (ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày)	10	Uống ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày, 0,24mL/10g
Lô 5 (ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày)	10	Uống ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày, 0,24mL/10g

Chuột được uống dung môi pha thuốc, thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,24mL/10g, hàng ngày trong vòng 5 ngày trước khi gây mô hình. Ngày thứ năm của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat với liều 500 mg/kg chuột nhắt trắng (lô đối chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%). Sau tiêm 2 giờ, giết chuột, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh.

5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Microsoft Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Quy ước trong phần kết quả:

III. KẾT QUẢ**1. Tác dụng của nước ECO G9 trên mô hình RLLPM theo cơ chế nội sinh****Bảng 1. Mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407**

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)	Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)
TC	3,52 ± 0,84	6,16 ± 0,71***
TG	0,83 ± 0,25	9,42 ± 2,90***
HDL-C	0,86 ± 0,19	2,44 ± 0,24***
Non-HDL-C	2,66 ± 0,80	3,72 ± 0,63**

*: p so với đối chứng sinh học, *: p < 0,05; **: p < 0,01; ***: p < 0,001

Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) có tác dụng gây rối loạn lipid máu rõ rệt: ở lô mô hình, TG tăng gấp 11,35 lần; TC tăng 1,75 lần; HDL-C tăng 2,84 lần và Non-HDL-C tăng 1,39 lần. Qua kết quả này cho thấy mô hình gây tăng lipid máu bằng Poloxamer 407 đã được gây thành công.

Bảng 2. Tác dụng của ECO G9 lên nồng độ lipid máu của chuột ở mô hình nội sinh

Lô nghiên cứu	n	Chỉ số lipid máu ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			
		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
(Phần trăm thay đổi so với lô mô hình)					
Lô 1 (đối chứng sinh học)	10	0,83 ± 0,25	3,52 ± 0,84	0,86 ± 0,19	2,66 ± 0,80
Lô 2 (mô hình)	10	9,42 ± 2,90 ^{***}	6,16 ± 0,71 ^{***}	2,44 ± 0,24	3,72 ± 0,63 ^{**}
Lô 3 (Atorvastatin 100 mg/kg)	10	8,51 ± 0,85 (↓ 9,7%)	4,96 ± 0,65 ^{**} (↓ 19,8%)	2,21 ± 0,39	2,75 ± 0,80 ^{**} (↓ 26,1%)
Lô 4 (ECO G9 160 mL/kg)	10	4,24 ± 1,21 ^{***} (↓ 54,9%)	4,38 ± 0,56 ^{***} (↓ 28,9 %)	2,13 ± 0,46	2,25 ± 0,70 ^{***} (↓ 39,5%)
p_{4-3}		< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 5 (ECO G9 240 mL/kg)	10	5,09 ± 1,27 ^{***} (↓ 45,9%)	4,30 ± 0,84 ^{***} (↓ 30,2 %)	2,23 ± 0,29	2,07 ± 0,66 ^{***} (↓ 44,5%)
p_{5-3}		< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p_{5-4}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

*: p so với lô đối chứng sinh học, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

†: p so với lô mô hình, †: $p < 0,05$; ††: $p < 0,01$; †††: $p < 0,001$

Số liệu từ bảng 2 cho thấy:

Atorvastatin 100 mg/kg làm giảm rõ nồng độ TC và Non-HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Bên cạnh đó, atorvastatin có xu hướng làm giảm nồng độ TG và làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ở 2 lô uống nước ECO G9 đã làm giảm rõ

rệt chỉ số TG, TC và non-HDL-C có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$).

Lô uống nước ECO G9 liều 160 mL/kg/ngày và 240 mL/kg/ngày không làm thay đổi nồng độ HDL-C so với lô mô hình.

2. Tác dụng của nước ECO G9 trên mô hình RLLPM theo cơ chế ngoại sinh

Gây mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol

Bảng 3. Mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 9) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			Mô hình (n = 9) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)		
	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
TC	1,30 ± 0,15	1,22 ± 0,22	1,23 ± 0,16	1,32 ± 0,20	1,83 ± 0,38 ^{**}	2,02 ± 0,34 ^{***}
TG	0,80 ± 0,17	0,88 ± 0,29	0,94 ± 0,15	0,85 ± 0,21	1,02 ± 0,31	1,14 ± 0,10 ^{**}
LDL-C	0,58 ± 0,18	0,51 ± 0,15	0,57 ± 0,16	0,62 ± 0,16	0,75 ± 0,24 [*]	0,96 ± 0,23 ^{**}
HDL-C	0,36 ± 0,06	0,31 ± 0,08	0,23 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,61 ± 0,17 ^{***}	0,54 ± 0,18 ^{***}

*: p so với lô đối chứng sinh học, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Nhận xét: Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ TC, TG, HDL-C, LDL-C so với lô đối chứng sinh học ($p < 0,001$, $p < 0,01$).

Tác dụng của nước ECO G9 lên chỉ số lipid máu chuột thực nghiệm

Bảng 4. Tác dụng của nước ECO G9 lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần

Lô nghiên cứu	TC	TG	HDL-C	LDL-C
	(n = 9) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			
Lô 1 (chứng sinh học)	1,22 ± 0,22	0,88 ± 0,29	0,31 ± 0,08	0,51 ± 0,15
Lô 2 (mô hình)	1,83 ± 0,38**	1,02 ± 0,31	0,61 ± 0,17***	0,75 ± 0,24*
Lô 3 (Atorvastatin 10mg/kg)	1,63 ± 0,38 (↓10,9%)	1,02 ± 0,35	0,56 ± 0,15 (↓ 8,2%)	0,61 ± 0,18 (↓18,7%)
Lô 4 (ECO G9 120 mL/kg/ngày)	1,69 ± 0,34 (↓7,7 %)	1,27 ± 0,35 (24,5%)	0,45 ± 0,10* (↓ 26,2%)	0,67 ± 0,20 (↓ 10,7%)
P ₄₋₃	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5 (ECO G9 80 mL/kg/ngày)	1,80 ± 0,17 (↓1,64%)	1,11 ± 0,34 (↓ 8,8%)	0,52 ± 0,08 (↓14,8%)	0,78 ± 0,18 (4,0%)
P ₅₋₃	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P ₅₋₄	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Nhận xét: Từ số liệu ở bảng 4 cho thấy sau 2 tuần nghiên cứu:

Atorvastatin 10 mg/kg có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình, song sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Atorvastatin chưa làm thay đổi nồng độ TG và HDL-C so với lô mô hình.

Ở lô uống nước ECO G9 liều 80 mL/kg: nồng độ TC, TG có xu hướng giảm so với lô mô hình (1,64%; 8,8%), tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nước ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày chưa làm thay đổi được nồng độ HDL-C và LDL-C so với lô mô hình.

Nước ECO G9 liều cao có xu hướng làm giảm nồng độ TG, LDL-C (7,7%; 10,7%) so với lô mô hình, mức giảm là chưa có ý nghĩa thống

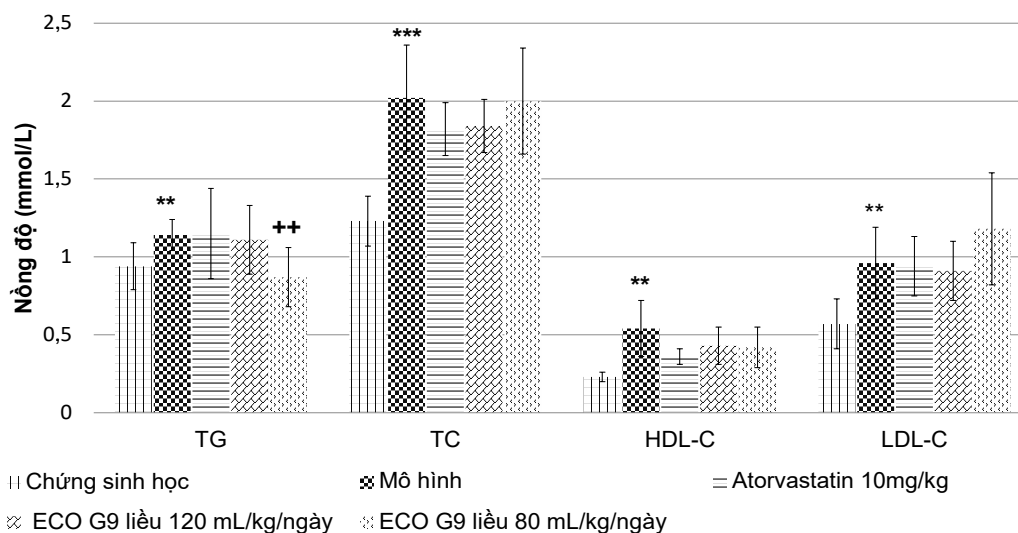
kê ($p > 0,05$). Nước ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày chưa làm thay đổi được nồng độ HDL-C và TG so với lô mô hình.

Nhận xét: Từ biểu đồ 1:

- Atorvastatin 10 mg/kg có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C (9,9 %; 2,1%) so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

- Nước ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C (8,9%; 2,6%; 5,2%), so với lô mô hình, song sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nước ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày làm giảm rõ rệt nồng độ TG (↓23,7%) so với lô mô hình, mức giảm là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Không làm giảm nồng độ TG, LDL-C so



Biểu đồ 1. Sự thay đổi nồng độ lipid máu ở chuột cống trắng sau 4 tuần uống nước ECO G9

với lô mô hình.

- Mức độ làm giảm tác dụng nồng độ TG của nước ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày tốt hơn so với tác dụng của atorvastatin và nước ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày.

- Atorvastatin và các lô uống nước ECO G9 không làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình.

*** Ảnh hưởng của ECO G9 lên các chỉ số AST, ALT trong máu chuột cống trắng**

Bảng 5. Ảnh hưởng của nước ECO G9 lên các chỉ số AST, ALT trong máu chuột cống trắng

Lô nghiên cứu	Nồng độ AST (UI/L)			Nồng độ ALT (UI/L)		
	Trước NC	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Trước NC	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
Lô 2 (mô hình)	78,56 ± 13,30	89,22 ± 20,45	88,33 ± 12,46*	38,22 ± 8,73	38,67 ± 9,08	45,22 ± 12,78**
Lô 3 (Atorvastatin liều 10 mg/kg)	73,33 ± 15,48	99,67 ± 12,24	102,22 ± 13,39*	37,11 ± 10,23	40,33 ± 5,27	50,11 ± 10,29
Lô 4 (ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày)	89,67 ± 21,22	90,78 ± 21,84	94,67 ± 14,22	31,56 ± 8,62	38,56 ± 9,54	55,56 ± 18,68
Lô 5 (ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày)	70,11 ± 13,91	113,44 ± 27,84	99,33 ± 16,05	30,78 ± 8,81	40,67 ± 12,23	44,89 ± 11,84

Số liệu bảng 5 cho thấy: Sau 4 tuần, nồng độ AST, ALT ở cả lô uống atorvastatin và 2 mức liều của nước ECO G9 không có sự khác biệt so với lô mô hình cũng như so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

3. Tác dụng của ECO G9 trên mô hình gây tăng acid uric máu

Bảng 6. Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric (mg/dL)
Lô 1 (đối chứng sinh học)	10	2,80 ± 0,45
Lô 2 (mô hình)	10	3,51 ± 0,51**

Nhận xét: Kết quả bảng 6 cho thấy nồng độ acid uric của lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô đối chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,01$. Kết quả này chứng tỏ dùng kali oxonat đã gây thành công mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng.

Bảng 7. Ảnh hưởng của nước ECO G9 lên nồng độ acid uric trong máu chuột

Lô nghiên cứu	n	Acid uric (mg/dL)	Mức giảm so với lô mô hình
Lô 2 (mô hình)	10	3,51 ± 0,51	
Lô 3 (Allopurinol 20 mg/kg)	10	3,05 ± 0,41 ^Δ	13,1%
Lô 4 (nước ECO G9 160 mL/kg/ngày)	10	3,11 ± 0,56	11,4%
Lô 5 (nước ECO G9 240 mL/kg/ngày)	10	3,21 ± 0,20	8,5%

^Δ: p so với lô đối chứng sinh học

Nhận xét: Kết quả bảng 7 cho thấy, Allopurinol làm giảm nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nước ECO G9 ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Rối loạn lipid máu (RLLPM), tăng acid uric là các rối loạn chuyển hóa thường gặp ở những người có bệnh lý tim mạch.

Mô hình nội sinh được thực hiện bằng cách dùng chất hoạt động bề mặt không ion hóa là Poloxamer 407 (P-407) đường toàn thân để gây tăng tổng hợp lipid máu nội sinh. Cơ chế gây RLLPM của P-407 đã được chứng minh là có liên quan đến nhiều enzym khác nhau trong quá trình chuyển hóa lipid: ức chế các enzym lipoprotein lipase (LPL) huyết tương, cholesterol 7 α -hydroxylase (C7 α H); tăng số lượng và hoạt

động của 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, giảm số lượng LDL receptor (LDLr) tại gan.¹⁴ Kết quả bảng 1 cho thấy, 24 giờ sau khi tiêm màng bụng P-407, tại lô mô hình, tất cả các thông số lipid máu (TG, TC, HDL-C, LDL-C) đều tăng lên rất cao, trong đó tăng cao nhất là nồng độ TG, gấp khoảng 11 lần so với nhóm đối chứng. Kết quả gây RLLPM nội sinh bằng P-407 trên chuột nhắt lại cho thấy tăng cả nồng độ HDL-C so với nhóm đối chứng (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$).

Về mô hình ngoại sinh được thực hiện bằng cách cho chuột cống trắng uống hỗn hợp dầu cholesterol. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3 cho thấy, sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM theo cơ chế ngoại sinh, ở lô mô hình thể hiện ở việc tăng rõ rệt các chỉ số lipid máu có ý nghĩa thống kê. Tình trạng RLLPM trong nghiên cứu của chúng

tôi có một số điểm khác với nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh: nồng độ HDL-C tăng rõ rệt so với lô đối chứng sinh học. Nguyên nhân gây tăng nồng độ HDL-C ở đây có thể do chuột cống trắng không có Cholesteryl ester transfer protein (CETP), do đó, khoảng 70% lượng cholesterol trong huyết tương được vận chuyển trong các phân tử HDL. Như vậy, khi có tăng nồng độ cholesterol huyết tương có thể sẽ làm tăng nồng độ HDL-C ở chuột cống trắng.

Từ số liệu bảng 2 cho thấy, nước ECO G9 và atorvastatin liều 10 mg/kg/ngày đều làm giảm nồng độ TG, TC, non-HDL-C. Kết quả biểu đồ 1 cho thấy nước ECO G9 cả 2 mức liều có xu hướng làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C. Đồng thời kết quả bảng 5 cho thấy nước ECO G9 không làm ảnh hưởng đến nồng độ enzym AST, ALT trong máu chuột cống trắng.

Trên mô hình gây tăng acid uric, kali oxonat là một chất ức chế enzym uricase. Tiêm màng bụng kali oxonat có thể ngăn cản một phần sự chuyển đổi acid uric thành allantoin do đó làm tăng tạo mức acid uric huyết tương ở chuột nhắt để tạo ra mô hình động vật tăng acid uric máu.¹⁵ Điều này được thể hiện rõ ở mức tăng nồng độ acid uric máu rõ rệt ở lô mô hình (tiêm màng bụng kali oxonat liều duy nhất 500 mg/kg) so với lô đối chứng sinh học (tiêm màng bụng CMC 0,5%, dung môi pha kali oxonat) ($p < 0,05$). Kết quả bảng 7 cho thấy nước ECO G9 cả 2 mức liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh so với lô mô hình.

Nước điện giải ion kiềm ECO G9 được điều chế bằng phương pháp điện phân liên tục để tối ưu hóa các đặc tính pH (9,29) đảm bảo nước thu được có độ pH ổn định cao. Theo nghiên cứu của Karen Jackson và cộng sự (2018), đánh giá tác dụng của nước điện giải ion kiềm trên mô hình gan nhiễm mỡ ở chuột nhắt trắng cho thấy, những chuột được cho ăn một chế độ ăn nhiều chất béo và uống nước điện giải ion

kiềm có pH cao dẫn đến ít tăng cân hơn, giảm tỷ lệ mỡ trong cơ thể và mô học gan tốt hơn khi so sánh với nhóm đối chứng. Nghiên cứu của Rosa Mistica Coles Ignacio và cộng sự (2013), nước điện giải ion kiềm ức chế sự tiến triển của bệnh béo phì do chế độ ăn giàu chất béo thông qua cải thiện tình trạng mỡ, điều chỉnh adipokine và mức cytokin gây viêm, đồng thời ảnh hưởng đến cân bằng nội môi cholesterol trong gan, nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng nước điện giải ion kiềm có thể kiểm soát béo phì do chế độ ăn uống, sự tích tụ chất béo, khôi phục sự mất cân bằng cytokin và cải thiện cholesterol dị hóa thông qua biểu hiện cảm ứng gen CYP7A1, một gen điều hòa chính trong sinh tổng hợp acid mật, mã hóa enzym giới hạn tốc độ trong con đường phản ứng chuyển cholesterol thành acid mật, một trong những con đường chính trong việc loại bỏ lượng cholesterol dư thừa trong cơ thể và điều này chỉ xảy ra ở gan.⁵ Ngoài ra, nghiên cứu của Chia-Fang Tsai và cộng sự năm 2009 cũng chỉ ra rằng, bổ sung nước điện giải ion kiềm giúp cải thiện đáng kể các tổn thương gan do CCl_4 gây ra, làm giảm nồng độ huyết thanh của các enzym gan (ALT và AST) và tăng hoạt động của SOD, catalase và GSH-Px trong gan.⁶ Trong báo cáo của B.Rubik (2011), một số nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện ở Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc cho thấy nước điện giải ion kiềm có tác dụng làm giảm nồng độ acid uric ở những bệnh nhân Gout.⁷ Tuy các bằng chứng về tác dụng của nước điện giải ion kiềm nói chung và nước của ECO G9 nói riêng đã được chỉ ra nhưng cần có các nghiên cứu sâu hơn để làm sáng tỏ cơ chế phân tử tác dụng của nước điện giải ion kiềm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đánh giá tác dụng của nước ECO G9 đường uống trên các mô hình động vật thực nghiệm cho thấy:

Ở mô hình gây tăng lipid máu nội sinh trên

chuột nhất trắng, nước ECO G9 ở cả 2 mức liều 160 mL/kg/ngày và liều 240 mL/kg/ngày làm giảm nồng độ triglycerid, nồng độ cholesterol toàn phần (TC) và non-HDL-Cholesterol, không làm thay đổi nồng độ HDL-C.

Ở mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh trên chuột cống trắng sau 4 tuần uống nước ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày có tác dụng làm giảm các chỉ số TG. Nước ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày chưa có tác dụng điều chỉnh RLLPM. Mức độ tác dụng của nước ECO G9 liều 80 mL/kg/ngày trên TG tốt hơn so với tác dụng của atorvastatin và nước ECO G9 liều 120 mL/kg/ngày. Nước ECO G9 cả 2 mức không làm tăng hoạt độ enzyme AST, ALT trong máu chuột cống trắng.

Ở mô hình gây tăng acid uric trên chuột nhất trắng: nước ECO G9 liều 160 mL/kg/ngày và 240 mL/kg/ngày có xu hướng làm giảm acid uric máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33.
2. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
3. Nguyễn Trọng Thông. *Dược Lý Học*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam; 2016.
4. Tanaka Y, Saihara Y, Izumotani K, Nakamura H. Daily ingestion of alkaline electrolyzed water containing hydrogen influences human health, including gastrointestinal symptoms. *Med Gas Res*. 2019;8(4):160-166. doi: 10.4103/2045-9912.248267.
5. Ignacio RMC, Kang TY, Kim CS, et al. Anti-obesity effect of alkaline reduced water in high fat-fed obese mice. *Biol Pharm Bull*.

2013;36(7):1052-1059. doi: 10.1248/bpb.b12-00781.

6. Cf T, Yw H, Wk C, et al. Hepatoprotective effect of electrolyzed reduced water against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2009;47(8). doi: 10.1016/j.fct.2009.05.021.

7. Rubik B. Studies and observations on the health effects of drinking electrolyzed-reduced alkaline water. *Water and Society*. 2011:317-327. doi: 10.2495/WS110291.

8. Millar JS, Cromley DA, McCoy MG, Rader DJ, Billheimer JT. Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339. *J Lipid Res*. 2005;46(9):2023-2028. doi: 10.1194/jlr.D500019-JLR200.

9. Mai Phương Thanh. Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Chỉ thực đạo trệ hoàn trên thực nghiệm. 2013.

10. Nassiri-ASL M, Zamansoltani F, Abbasi E et al. Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2009;7(5):428-433.

11. Nguyễn Phương Thanh. Nghiên cứu độc tính và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của Monacholes trên thực nghiệm. 2011.

12. FW Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499-502.

13. Etani R, Kataoka T, Kanzaki N, et al. Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res*. 2016;57(3):250-257. doi: 10.1093/jrr/rw014.

14. Johnston TP, Palmer WK. Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochemical Pharmacology*. 1993;46(6):1037-1042. doi: 10.1016/0006-2952(93)90668-M.

15. Tang DH, Ye YS, Wang CY, Li ZL, Zheng H, Ma KL. Potassium oxonate induces acute hyperuricemia in the tree shrew (*tupaia belangeri chinensis*). *Exp Anim*. 2017;66(3):209-216. doi: 10.1538/expanim.16-0096.

Summary

AMELIORATING EFFECTS OF ECO G9 ALKALINE-ELECTROLYZED WATER ON DYSLIPIDEMIA AND HYPERURICEMIA IN EXPERIMENTAL ANIMAL

This study assessed the ameliorating effects of the ECO G9 alkaline-electrolyzed water (ECO G9) in experimental animals with dyslipidemia and hyperuricemia. Anti-hyperlipoproteinemia by endogenous hyperlipidemia were induced in mice by administration of intraperitoneal (i.p.) injection of Poloxamer-407 (200 mg/kg). In the exogenous dyslipidemia model, rats were given oral administration of oil-cholesterol mixture for 4 consecutive weeks. Mice blood samples were collected to measure the concentrations of TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, and AST, ALT. On day 5, after 1 hour of oral ECO G9, mice were injected intraperitoneally with potassium oxonate at a dose of 500 mg/kg. After 2 hours of injection, carotid blood samples were taken to quantify serum uric acid levels. The results showed that ECO G9 at two doses, 160 mL/kg and 240 mL/kg, significantly reduced level of TG and non-HDL-C but did not change the level of HDL-C. In the exogenous dyslipidemia model, ECO G9 at 80 mL/kg showed potential to control dyslipidemia by significantly decreasing TG level ($p < 0.05$), and ECO G9 at 120 mL/kg did not change the level of HDL-C. Both does levels did not have any significantly effect on blood lipid parameters and liver enzyme levels. Additionally, ECO G9 at both 160 mL/kg/day and 240mL/kg/day reduced blood uric acid.

Keywords: ECO G9 alkaline-electrolyzed water, dyslipidemia, uric acid lowering experimental animals.