

THÔNG TIN NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Họ và tên nghiên cứu sinh: **Nguyễn Thị Thanh Loan**

Tên luận án: **Nghiên cứu tác dụng dược lý theo hướng dự phòng và điều trị nhồi máu não của lá hồng (*Diospyros kaki* L.f.) trên thực nghiệm**

Chuyên ngành: **Dược lý - Dược lâm sàng**

Mã số: **9720205**

Họ và tên cán bộ hướng dẫn (học hàm/ học vị):

Cán bộ hướng dẫn 1: **TS. Lê Thị Xoan**

Cán bộ hướng dẫn 2: **PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh**

Cơ sở đào tạo: **Viện Dược liệu**

Tóm tắt những đóng góp mới của luận án:

1. Mô hình thực nghiệm

Nghiên cứu là một trong số ít công trình đã triển khai thành công các mô hình nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* để đánh giá tác dụng dược lý theo hướng dự phòng và điều trị nhồi máu não:

- Nghiên cứu triển khai thành công mô hình gây tắc động mạch não giữa (MCAO)/tái tưới máu trên chuột nhắt trắng và mô hình gây thiếu oxy và glucose trên lát cắt hồi hải mã nuôi cấy áp dụng tại Việt Nam. Đây là mô hình nhồi máu não *in vivo* và *in vitro* để đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của thuốc thử. Trong nghiên cứu này, chuột nhắt được gây thành công mô hình MCAO/tái tưới máu với thể tích nhồi máu não khoảng 40% được xác định bằng nhuộm 2,3,5-triphenyl-tetrazolium chlorid (TTC). Chuột có tổn thương chức năng thần kinh rõ rệt với điểm thần kinh cao được đánh giá theo thang điểm của Menzies và cộng sự, đồng thời chuột thể hiện sự thiếu hụt về trí nhớ không gian ngắn hạn được chứng minh trên thử nghiệm Y-maze cải tiến. Mô hình nhồi máu não *in vitro* do gây thiếu oxy và glucose trên lát cắt hồi hải mã nuôi cấy trong thời gian 60 phút cho thấy kết quả tỉ lệ tổn thương tế bào thần kinh 60% là phù hợp để đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của thuốc thử. Ưu điểm nổi bật nhất của mô hình này là giữ được cấu trúc cấu trúc không gian ba chiều của các mô thần kinh tương tự như trên mô não *in vivo*.

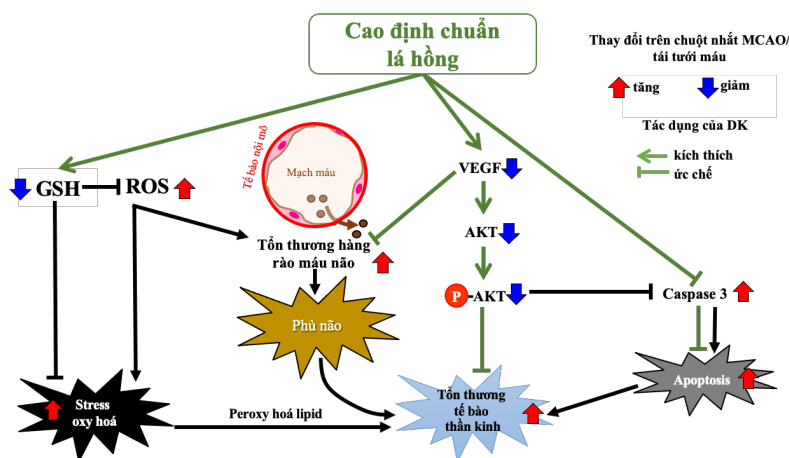
- Ngoài ra, nghiên cứu đã đề xuất thêm công cụ hữu ích nhằm xác định một số chỉ số đánh giá trên mô hình nhồi máu não bao gồm quy trình đánh giá tính toàn vẹn của hàng rào

máu não bằng phương pháp tiêm dung dịch Evans Blue, quy trình nhuộm Nissl để xác định số lượng tế bào thần kinh tại một số vùng của não.

2. Tác dụng và cơ chế tác dụng của cao định chuẩn lá hồng (DK) theo hướng dự phòng và điều trị nhồi máu não trên thực nghiệm

Trong luận án này, lần đầu tiên tác dụng dự phòng và điều trị nhồi máu não cũng như cơ chế tác dụng của DK được nghiên cứu một cách có hệ thống, cung cấp bằng chứng khoa học cho sử dụng DK trong nhồi máu não:

- Kết quả nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trong điều trị nhồi máu não và cơ chế tác dụng của DK trên mô hình gây tắc động mạch não giữa (MCAO)/tái tưới máu. Trong đó, nghiên cứu cơ chế tác dụng của DK là điểm nổi bật trong luận án. Cơ chế tác dụng của DK liên quan đến chống oxy hoá, chống chết tế bào theo chương trình và duy trì tính toàn vẹn của hàng rào máu não thông qua con đường truyền tín hiệu VEGF/Akt. Kết quả này cung cấp bằng chứng khoa học có ý nghĩa cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong tương lai về tác dụng bảo vệ thần kinh của DK trong nhồi máu não.

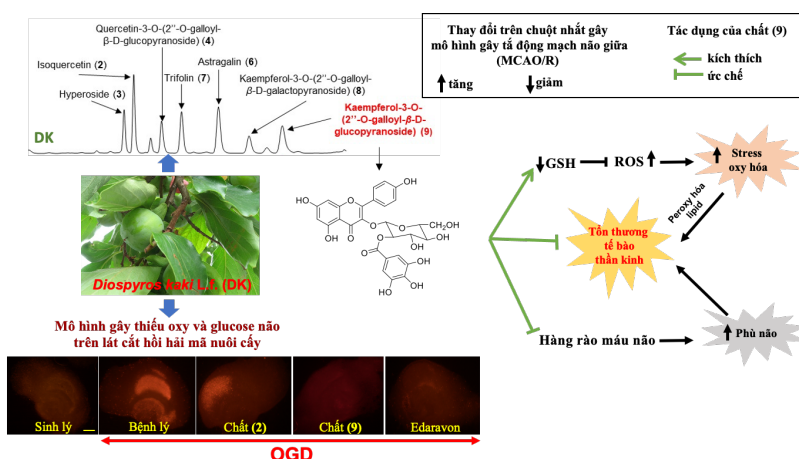


Hình 1. Tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của cao định chuẩn lá hồng (DK)

- Đồng thời, nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng của DK lên một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhồi máu não gồm hạ huyết áp và điều chỉnh rối loạn lipid máu. Với tác dụng hạ huyết áp thông qua cơ chế ức chế enzym chuyển angiotensin và lợi ích trên tim mạch, DK cho thấy tiềm năng trong điều trị tăng huyết áp, một yếu tố nguy cơ quan trọng của nhồi máu não. Ngoài ra, tác dụng điều trị rối loạn lipid máu theo cả hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh của DK cũng góp phần vào dự phòng nhồi máu não.

3. Tác dụng và cơ chế tác dụng của flavonoid tiềm năng của DK trong điều trị nhồi máu não trên thực nghiệm

Nghiên cứu đã xác định flavonoid tiềm năng nhất đóng vai trò quan trọng đối với tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của DK là chất (9) kaempferol-3-O-(2''-O-galloyl-β-D-glucopyranosid). Chất (9) liều 10 và 20 mg/kg thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh thông qua cơ chế chống oxy hóa và duy trì tính toàn vẹn của hàng rào máu não. Đây là khám phá mới và quan trọng của trong luận án này. Kết quả của nghiên cứu là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của chất (9). Hơn nữa, chất (9) có thể được xác định là biomarker trong cao định chuẩn lá hồng nhằm mục đích tiêu chuẩn hoá cao dược liệu.



Hình 2. Tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của chất (9)

Hà Nội, ngày 30 tháng 11 năm 2023

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

TS. Lê Thị Xoan

PGS. TS. Phạm Thị Vân Anh

Nguyễn Thị Thanh Loan