TÓM TẮT 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**

Nội dung tóm tắt luận án:

1. Mục tiêu

- Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của cao định chuẩn lá hồng và flavonoid tiềm năng trên mô hình nhồi máu não thực nghiệm.

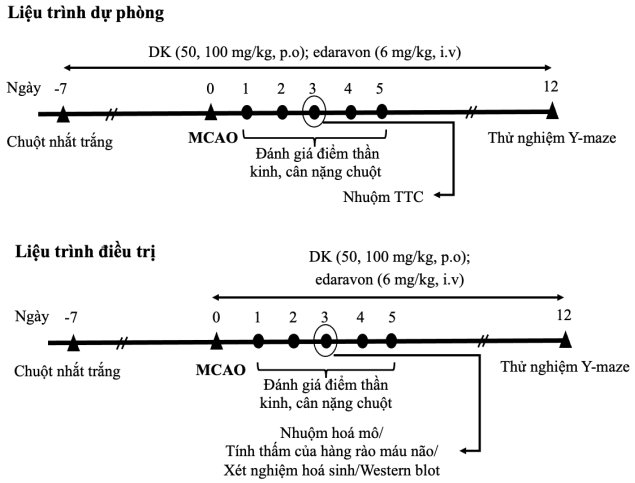
- Đánh giá tác dụng của cao định chuẩn lá hồng lên một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhồi máu não trên thực nghiệm.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của DK và flavonoid tiềm năng trên mô hình nhồi máu não

- *Mô hình* gây tắc động mạch não (*MCAO)/tái tưới máu:* Mô hình MCAO giữa được tiến hành bằng cách đưa một sợi chỉ đơn có đầu bọc silicon từ động mạch cảnh ngoài, đi qua động mạch cảnh chung vào động mạch cảnh trong cho đến khi đầu sợi chỉ bắt gặp đa giác Willis và bít được gốc của động mạch não giữa. Sau 60 phút làm tắc mạch, sợi chỉ đơn được rút ra khỏi động mạch chuột để tái tưới máu.

- *Đánh giá tác dụng của DK*: Nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của DK trên mô hình gây MCAO/tái tưới máu được thiết kế theo hai hướng gồm liệu trình dự phòng khi chuột được bắt đầu uống DK và tiêm edaravon 7 ngày trước khi gây mô hình MCAO/tái tưới máu và liệu trình điều trị khi chuột được bắt đầu uống DK và tiêm edaravon ngay sau khi tái tưới máu trên chuột MCAO/tái tưới máu.

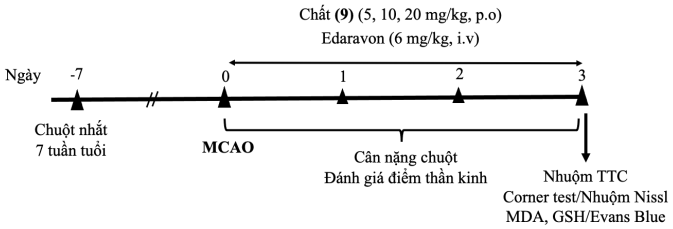


Hình 1. Thiết kế nghiên cứu

- *Đánh giá cơ chế tác dụng bảo vệ thần kinh của DK:* Đánh giá số lượng tế bào thần kinh ở vùng vỏ não, thể vân và vùng hồi hải mã trên lát cắt não chuột bằng phương pháp nhuộm Nissl; số lượng tế bào chết theo chương trình ở vỏ não và thể vân được phát hiện bằng phương pháp nhuộm Tunel; xác định cân nặng não và sự toàn vẹn của hàng rào máu não thông qua sử dụng thuốc nhuộm Evans Blue; xác định tính chống oxy hoá qua định lượng hàm lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH) trong vỏ não; mức độ biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), Akt, p-Akt, và caspase-3 trong vỏ não chuột được xác định bằng kỹ thuật Wesstern blot.

- *Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của một số flavonoid phân lập từ DK trên mô hình OGD trên lát cắt hồi hải mã nuôi cấy (OHSCs)*: Thuốc thử hoặc chứng dương được bổ sung vào môi trường nuôi cấy 24 giờ trước và 24 giờ sau quá trình 60 phút OGD trên lát cắt hồi hải mã nuôi cấy. Mức độ tổn thương tế bào trên OHSCs được đánh giá bằng cách xác định mức độ hấp thụ propidium iodid (PI) của lát cắt sau 24 giờ xử lý OGD.

- *Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của chất (9) trên mô hình MCAO/tái tưới máu trên chuột nhắt trắng:*



Hình 2. Thiết kế nghiên cứu

2.2. Đánh giá tác dụng của DK lên một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhồi máu não trên thực nghiệm

- *Đánh giá tác dụng hạ huyết áp của DK:* Chuột cống tăng huyết áp do cortison acetat và NaCl 1% được uống DK liều 50 và 100 mg/kg. Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của DK và chứng dương captopril trên huyết áp, nhịp tim và độ dày tâm thất chuột. Cơ chế ức chế enzym chuyển angiotensin của DK được đánh giá trên *in vitro*.

- *Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của DK:*

Tác dụng DK trên mô hình chuột gây rối loạn lipid máu bằng tyloxapol: Chuột được uống DK hoặc fenofibrat 1 tuần trước khi tiêm tyloxapol. Chuột được cho nhịn đói 16 giờ trước khi tiêm tyloxapol liều 250 mg/kg. Sau 20 giờ tiêm tyloxapol, lấy máu chuột để xác định các chỉ số lipid máu.

Tác dụng của DK trên mô hình chuột gây rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol: DK và atorvastatin được cho chuột uống sau 2 giờ uống hỗn hợp dầu cholesterol gồm cholesterol, dầu lạc, acid cholic và propylthiouracil. Chỉ số nghiên cứu bao gồm cân nặng chuột, chỉ số lipid máu và hoạt độ AST, ALT trong huyết thanh chuột.

3. Kết quả chính và kết luận

3.1. Tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của DK và flavonoid tiềm năng trên mô hình nhồi máu não thực nghiệm

DK liều 50 và 100 mg/kg có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh theo hướng dự phòng và điều trị nhồi máu não trên mô hình chuột nhắt trắng gây MCAO/tái tưới máu thông qua việc làm giảm thể tích nhồi máu não, cải thiện cân nặng chuột, chức năng thần kinh và trí nhớ của chuột. Tác dụng bảo vệ thần kinh của DK thông qua cơ chế chống oxy hoá, chống chết tế bào theo chương trình và duy trì tính toàn vẹn của hàng rào máu não qua con đường truyền tín hiệu VEGF/Akt.

- Chất **(9)** (kaempferol-3-O-(2″-O-galloyl-β-D-glucopyrannosid)) là chất có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh tiềm năng nhất trong 9 flavonoid phân lập từ DK. Chất **(9)** liều 1 - 25 μM có tác dụng bảo vệ thần kinh trên mô hình gây thiếu oxy và glucose não trên lát cắt hồi hải mã nuôi cấy.

- Chất **(9)** liều 10 và 20 mg/kg thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trong điều trị nhồi máu não trên mô hình chuột nhắt trắng gây MCAO/tái tưới máu thông qua việc làm giảm thể tích nhồi máu não, cải thiện cân nặng chuột, chức năng thần kinh và vận động của

chuột. Tác dụng bảo vệ thần kinh của chất **(9)** thông qua cơ chế chống oxy hóa và duy trì tính toàn vẹn của hàng rào máu não.

3.2. Tác dụng của DK lên một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhồi máu não trên thực nghiệm

- DK liều 100 mg/kg có tác dụng hạ huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương trên chuột cống gây tăng huyết áp bằng cortison acetat và NaCl mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Ngoài ra, DK còn làm giảm cân nặng tim và độ dày tâm thất trái. Tác dụng hạ huyết áp của DK thông qua cơ chế ức chế enzym chuyển angiotensin với nồng độ IC_{50} là 4,71±0,53 µm/ml.

- DK liều 100 mg/kg có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình chuột nhắt trắng gây rối loạn lipid máu bằng tyloxapol thông qua việc làm giảm triglycerid, LDL-C, non-HDL-C và làm tăng HDL-C trong máu chuột so với lô bệnh lý.

- DK liều 50 và 100 mg/kg có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình chuột cống trắng gây rối loạn lipid máu bằng chế độ ăn giàu cholesterol thông qua việc làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, non-HDL-C và LDL-C. Ngoài ra, DK liều 50 và 100 mg/kg làm giảm hoạt độ AST và ALT của trong máu chuột so với lô bệnh lý.

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**