

TÓM TẮT LUẬN ÁN

Họ và tên nghiên cứu sinh: **Nguyễn Thu Hiền**

Tên luận án: **Nghiên cứu tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ và chống trầm cảm của Hương nhu tía (*Ocimum sanctum* L.) 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: **PGS. TSKH. Nguyễn Minh Khởi**

Cán bộ hướng dẫn 2: **TS. Lê Thị Xoan**

Cơ sở đào tạo: **Viện Dược liệu**

Nội dung tóm tắt luận án:

1. Mục tiêu

- Đánh giá tác dụng và cơ chế tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của hương nhu tía trên chuột bị loại bỏ thùy khứu giác.

- Đánh giá tác dụng và cơ chế tác dụng chống trầm cảm của hương nhu tía trên chuột bị loại bỏ thùy khứu giác và chuột bị gây stress nhẹ trường diễn không dự đoán trước.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đánh giá tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ và cơ chế tác dụng của hương nhu tía trên chuột loại bỏ thùy khứu giác (OBX)

- Đánh giá tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của cao chiết còn 70% toàn phần trong thử nghiệm hành vi: nhận diện vật thể (ORT) và mê lộ chữ Y cải tiến (modified Y- maze).

- Nghiên cứu cơ chế tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của cao chiết còn 70% toàn phần: phương pháp nghiên cứu mô học: phân tích sự thay đổi kích thước não thất bên, nhuộm hóa mô miễn dịch với chỉ dấu doublecortin (DCX) xác định số lượng tế bào thần kinh mới sinh, chỉ dấu cholin acetyltransferase (ChAT) xác định số lượng tế bào cholinergic trong vách giữa; kỹ thuật Real-time PCR xác định mức độ biểu hiện gen của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và thụ thể VEGF 2

(VEGFR2) trong hồi hải mã; kỹ thuật western blot xác định mức độ biểu hiện protein VEGF; phương pháp xác định hoạt độ enzym acetylcholinesterase ở vỏ não *ex vivo*.

- Sàng lọc tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của các cao chiết phân đoạn hương nhu tía trong thử nghiệm hành vi mê lộ chữ Y cải tiến (modified Y- maze).

- Đánh giá tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của hai hoạt chất tiềm năng hàm lượng cao nhất trong cao chiết phân đoạn ethyl acetat là acid ursolic và acid oleanolic trong thử nghiệm hành vi: mê lộ chữ Y cải tiến (modified Y- maze) và mê lộ nước Morris.

- Nghiên cứu cơ chế tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của acid ursolic: kỹ thuật western blot xác định mức độ biểu hiện protein VEGF và ChAT; phương pháp xác định hoạt độ enzym acetylcholinesterase ở vỏ não *ex vivo* và *in vitro*.

2.2. Đánh giá tác dụng chống trầm cảm và cơ chế tác dụng của hương nhu tía trên chuột nhắt bị loại bỏ thùy khứu giác (OBX) và chuột nhắt bị gây stress nhẹ trường diễn không dự đoán trước (UCMS)

- Sàng lọc tác dụng chống trầm cảm của các cao chiết phân đoạn hương nhu tía trên chuột OBX trong thử nghiệm hành vi: treo đuôi (TST) và bơi cưỡng bức (FST).

- Đánh giá tác dụng chống trầm cảm của cao chiết phân đoạn có tác dụng rõ nhất trên chuột UCMS trong thử nghiệm hành vi: tiêu thụ saccharose (SPT), treo đuôi (TST), bơi cưỡng bức (FST) và môi trường mở (OFT).

- Nghiên cứu cơ chế tác dụng chống trầm cảm của cao chiết phân đoạn có tác dụng rõ nhất trên chuột UCMS bằng phương pháp sử dụng chất đối kháng ρ -chlorophenylalanin (PCPA), một chất ức chế tryptophan hydroxylase và α -methyl- ρ -tyrosin (AMPT), một chất ức chế tyrosin hydroxylase; đánh giá trong thử nghiệm hành vi treo đuôi (TST).

3. Kết quả chính và kết luận

3.1. Về tác dụng cải thiện trí nhớ của hương nhu tía

- Cao chiết cồn hương nhu tía (OS, 400 mg/kg/ngày, đường uống) và cao chiết phân đoạn ethyl acetat (OS-E, 200 và 400 mg/kg/ngày, đường uống) có tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ làm việc (trong thử nghiệm nhận diện vật thể và thử nghiệm mê lộ chữ Y cải tiến) trên chuột OBX.

- Một số cơ chế tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của cao chiết còn bao gồm: cải thiện tình trạng giãn não thất bên và sự suy giảm tế bào thần kinh mới sinh vùng hồi hải mã, tăng cường hệ cholinergic (bao gồm gia tăng số lượng tế bào dương tính với ChAT vùng vách giữa và ức chế hoạt độ enzym acetylcholinesterase ở vỏ não *ex vivo*), đồng thời ngăn chặn sự suy giảm biểu hiện gen và protein VEGF vùng hồi hải mã trên chuột OBX.

- Hai chất tinh khiết có hàm lượng cao nhất trong cao chiết phân đoạn ethyl acetat là acid ursolic và acid oleanolic đã được chứng minh có tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ không gian ngắn hạn (trong thử nghiệm mê lộ chữ Y cải tiến) và dài hạn (trong thử nghiệm mê lộ nước Morris) trên mô hình chuột OBX. Acid ursolic có tác dụng rõ rệt ở liều thấp cả 6 và 12 mg/kg/ngày, đường uống, trong khi acid oleanolic chỉ có tác dụng ở mức liều 24 mg/kg/ngày, đường uống.

- Cơ chế tác dụng của acid ursolic thông qua tăng cường hệ cholinergic (bao gồm ức chế hoạt động enzym acetylcholinesterase vỏ não và cải thiện sự suy giảm mức độ biểu hiện protein ChAT vùng hồi hải mã), đồng thời tăng cường biểu hiện protein VEGF trong hồi hải mã của chuột OBX. Như vậy, acid ursolic và acid oleanolic là hai thành phần quan trọng đóng góp vào tác dụng cải thiện suy giảm trí nhớ của hương nhu tía, trong đó acid ursolic có tác dụng mạnh hơn acid oleanolic.

3.2. Về tác dụng chống trầm cảm của hương nhu tía

- Cao chiết còn OS và cao chiết phân đoạn n-butanol (OS-B) liều 400 mg/kg/ngày, đường uống có tác dụng giảm hành vi tuyệt vọng trong thử nghiệm treo đuôi (TST) và tăng hành vi trốn thoát có định hướng trong thử nghiệm bơi cưỡng bức (FST) trên chuột OBX.

- Cao chiết phân đoạn n-butanol (50 và 100 mg/kg/ngày, đường uống) có tác dụng chống trầm cảm phụ thuộc liều trên chuột UCMS. Trong đó, cao chiết phân đoạn n-butanol liều 100 mg/kg/ngày làm giảm các biểu hiện trầm cảm trên chuột UCMS một cách rõ rệt, tương đương IMP liều 8,0 mg/kg/ngày, tiêm phúc mạc, như: cải thiện hành vi giảm hứng thú (anhedonia) gồm giảm đáp ứng với phần thưởng trong thử nghiệm tiêu thụ saccharose (SPT) và giảm hành vi chải lông trong thử nghiệm môi trường mở (OFT), giảm hành vi tuyệt vọng trong TST, FST và tăng hành vi trốn thoát có định hướng trong FST, đồng thời không gây ảnh hưởng đến vận động

tự nhiên của chuột trong OFT. Như vậy, cao chiết phân đoạn n-butanol có chứa thành phần hoạt chất đóng vai trò quan trọng đối với tác dụng chống trầm cảm của hương nhu tía.

- Cơ chế tác dụng chống trầm cảm của cao chiết phân đoạn n-butanol trên chuột UCMS một phần thông qua tác động lên hệ monoaminergic, cụ thể là hệ serotonergic (thử nghiệm sử dụng chất đối kháng DL- ρ -chlorophenyl alanin (PCPA)), noradrenergic và dopaminergic (thử nghiệm sử dụng chất đối kháng α -methyl- ρ -tyrosin (AMPT)).

Hà Nội, ngày tháng năm 2022

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

PGS. TSKH. Nguyễn Minh Khởi TS Lê Thị Xoan

Nguyễn Thu Hiền