NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN VÀ THẬN CỦA CÁC CAO CHIẾT CỒN TỪ QUẢ ỔI (*PSIDIUM GUAJAVA* LINN)

Nguyễn Thị Thu Hương, Huỳnh Ngọc Trung Dung**

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: *Nghiên cứu trước đây cho thấy các cao chiết cồn 70% từ hai giống Ổi ruột trắng không hạt và Ổi xá lị ruột đỏ có tác dụng hạ đường huyết trên chuột bị gây bệnh cảnh Đái tháo đường. Đề tài được nghiên cứu tiếp tục nhằm khảo sát tác dụng bảo vệ gan và thận của cao chiết cồn 70% từ hai giống Ổi này trên chuột nhắt trắng bị cắt bỏ hai buồng trứng và bị gây Đái tháo đường thực nghiệm.*

Phương pháp nghiên cứu: *Chuột nhắt trắng cái được tiêm phúc mạc (i.p.) streptozotocin với liều 170 mg/kg thể trọng. Sau 7 ngày tiêm, chuột đạt bệnh cảnh Đái tháo đường được chia lô thí nghiệm gồm lô chứng, lô đối chiếu (gliclazid) và lô thử (uống cao Ổi liều 1 g/kg trong 2 tuần). Một thực nghiệm khác, chuột bị cắt 2 buồng trứng (OVX) sau 2 tuần được gây bệnh cảnh Đái tháo đường bằng streptozotocin (50 mg/kg, i.p. trong 5 ngày liên tiếp) và được điều trị bằng các thuốc đối chiếu (quercetin, gliclazid, estradiol valerat) hay cao Ổi trong 2 tuần. Hàm lượng malondialdehyd (MDA) trong gan, thận và glutathion (GSH) trong gan được chọn là thông số khảo sát.*

Kết quả: *Lô chuột chứng tiêm streptozotocin hay lô chuột chứng OVX và tiêm streptozotocin có hàm lượng MDA gan, MDA thận tăng và hàm lượng GSH gan giảm đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý, chứng tỏ gan và thận đã bị tổn thương oxy hóa. Điều trị bằng cao Ổi sau 2 tuần phục hồi các thông số này về giá trị sinh lý bình thường. Tác dụng của các cao Ổi tốt hơn gliclazid. Tác dụng của cao Ổi xá lị ruột đỏ trên chuột OVX tương đương với estradiol valerat (Progynova® 0,5 mg/kg).*

Kết luận: *Cao chiết cồn 70% từ hai giống Ổi ruột trắng không hạt và Ổi xá lị ruột đỏ có tác dụng bảo vệ gan hay thận do tổn thương peroxy hóa trên chuột nhắt trắng bị gây Đái tháo đường hay mãn kinh thực nghiệm.*

Từ khóa: *Quả Ổi, streptozotocin, cắt 2 buồng trứng (OVX), tác dụng bảo vệ gan, tác dụng bảo vệ thận.*

ABSTRACT

EXPERIMENTAL STUDY ON HEPATOPROTECTIVE AND RENAL PROTECTIVE EFFECTS OF ETHANOL EXTRACTS FROM PSIDIUM GUAJAVA LINN)

Nguyen Thi Thu Huong, Huynh Ngoc Trung Dung

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 19 - No 5 - 2015: 131 - 137

Aims of study*: The previous study revealed that 70% ethanol fruit extracts from white guava and red guava collected in Tien Giang Province showed anti-hyperglycemic effects in diabetic mice. To be continued, the present study focused to determine hepatoprotective and renal protective effects of 70% ethanol fruit extracts from white guava or red guava in diabetic mice and in ovariectomized experimentally diabetic mice.*

Methods*: Overnight-fasted female mice were intraperitoneal (i.p.) injection of streptozotocin at dose of 170 mg/kg. After 1 week, diabetic mice were randomly assigned to control group, positive control group (gliclazide) or test groups (at oral dose of 1 g* guava *extract/kg administered for 2 weeks). In another experiment, female mice were randomly assigned to either sham operation or bilateral ovariectomy (OVX). At two weeks after ovariectomy, hyperglycemia was induced in overnight-fasted OVX mice by 5-day consecutively i.p. injections of streptozotocin at dose of 50 mg/kg. In parallel, mice were 2-week orally treated by positive control drugs (quercetin, gliclazide,*

* Trung Tâm Sâm và Dược liệu Tp. Hồ Chí Minh-Viện Dược liệu

Tác giả liên lạc: PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương *ĐT*: 38274377 *Email*: huongsam@hotmail.com

and estradiol valerate) or guava extracts (1 g/kg). Hepatic malondialdehyde (MDA), renal MDA and hepatic glutathione (GSH) contents were used as observation parameters.

***Results**: Streptozotocin-induced diabetic mice or ovariectomized experimentally diabetic mice in control groups expressed an increase in hepatic MDA, renal MDA and decrease in hepatic GSH contents as compared to physiological groups (normal mice), indicating oxidative damage in liver or kidney. Two week-treatment of guava extracts restored these parameters to the normal values. The effect of guava extracts was better than that of gliclazide. The effect of* red guava *was equivalent to that of estradiol valerate (Progynova® 0.5 mg/kg) in OVX diabetic mice.*

***Conclusion**: 70% ethanol fruit extracts from white guava or red guava had hepatoprotective and renal protective effects in ovariectomized experimentally diabetic mice.*

***Key words**: Psidium guajava (Guava) fruit, streptozotocin, bilateral ovariectomy (OVX), hepatoprotective effect, renal protective effect.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Quả Ổi, *Psidium guajava* (Guava) là nguồn thực phẩm ít calori nhưng giàu chất dinh dưỡng, nhiều chất chống oxy hoá thuộc nhóm carotenoid, polyphenol và acid ascorbic (vitamin C). Ổi được nhiều nước sử dụng dưới dạng thực phẩm chức năng có tác dụng chống oxy hóa và ổn định đường huyết. Theo đông y, cả rễ, lá và quả Ổi đều có tác dụng hữu ích trong phòng và trị một số bệnh. Quả Ổi xanh còn có nhiều dược tính như kiện vị, trị tiêu chảy, kiết lỵ, xuất huyết, viêm nhiễm đường tiêu hóa... Quả Ổi chín cũng có các tác dụng như bổ dưỡng, kiện tỳ, trợ tiêu hóa, nhuận trường, trị táo bón, ăn uống không tiêu, xuất huyết, trị đái tháo đường... Huang và cộng sự[4] đã chứng minh dịch chiết nước từ quả Ổi (không bỏ vỏ) có tác dụng phục hồi sự giảm thể trọng và giảm sự tăng đường huyết gây bởi streptozotocin theo cơ chế bảo vệ tế bào beta của tụy tạng, làm giảm sự mất tế bào beta dương tính với insulin, ức chế quá trình peroxy hóa lipid tế bào và tổn thương oxy hóa ADN, phục hồi hoạt tính của các enzym chống oxy hóa nội sinh như superoxid dismutase (SOD), catalase và glutathion peroxidase (GSH-Px). Hiện nay, trong nước chưa tìm thấy các nghiên cứu khoa học chứng minh tác dụng dược lý của quả Ổi, chủ yếu Ổi được sử dụng theo kinh nghiệm dân gian và thường được sử dụng như là thực phẩm. Công bố năm 2013 của nhóm nghiên cứu cho thấy các cao chiết cồn từ hai giống Ổi ruột trắng không hạt và Ổi xá lị ruột đỏ đều có tác dụng hạ đường huyết trong thực nghiệm gây bệnh cảnh Đái tháo đường bằng streptozotocin[8]. Do đó, đề tài được nghiên cứu tiếp tục nhằm khảo sát tác dụng bảo vệ gan và thận của cao chiết cồn 70% từ hai giống Ổi này trên mô hình gây Đái tháo đường thực nghiệm bằng streptozotocin ở chuột nhắt trắng cái bình thường và chuột nhắt trắng bị cắt bỏ hai buồng trứng (chuột giảm năng sinh dục, OVX).

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Chất lượng Ổi phụ thuộc nhiều vào thời tiết, Ổi chín vào mùa mưa chất lượng rất kém, do đó đề tài chọn lấy mẫu nghiên cứu vào tháng 3. Quả Ổi chín được thu hái tại huyện Cái Bè (tỉnh Tiền Giang), loại bỏ những trái xấu (sâu, phấn đen, thối…), xay nhuyễn toàn trái (vỏ, thịt quả, hột) và tiến hành chiết xuất.

Chiết nóng: Mẫu Ổi tươi đã được xay nhuyễn đem chiết nóng ở 70^{o}C bằng ethanol 70% (tỷ lệ 1:10) trong vòng một giờ. Dịch chiết được lọc lấy phần dịch trong bỏ bã và được cô cách thủy đạt tiêu chuẩn cao mềm theo Dược điển Việt Nam IV.

Chiết lạnh: Mẫu Ổi tươi đã được xay nhuyễn đem ngâm lạnh (nhiệt độ phòng) bằng ethanol 70% (tỷ lệ 1:10) trong 24 giờ. Sau đó thu dịch chiết và được cô cách thủy đạt tiêu chuẩn cao mềm theo Dược điển Việt Nam IV.

Bảng 1: Hiệu suất chiết và hàm lượng các hoạt chất chính của các cao Ổi

Mẫu cao ổi	Hiệu suất (% tính trên nguyên liệu tươi)	Hàm lượng polyphenol (%)	Hàm lượng flavonoid (%)
Ổi không hạt chiết nóng	6,46	1,42	8,69
Ổi không hạt chiết lạnh	6,43	3,12	10,04
Ổi xá lị chiết nóng	5,33	2,36	14,42
Ổi xá lị chiết lạnh	5,90	1,97	15,21

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng cái, chủng *Swiss albino*, trưởng thành 5-6 tuần tuổi, có trọng lượng 25 ± 2 g, được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế – TP. Nha Trang. Chuột được nuôi bằng thực phẩm viên, nước uống đầy đủ và được để ổn định ít nhất một tuần trước khi thử nghiệm. Thể tích cho uống hay tiêm phúc mạc (i.p.) là 10 ml/kg thể trọng chuột. Chuột được để nhịn đói 16 giờ trước khi lấy máu định lượng glucose trong huyết tương.

Thuốc thử nghiệm

Streptozotocin (Sigma-Aldrich Co., Ltd, USA), các thuốc đối chiếu gồm: Quercetin (Sigma-Aldrich Co., Ltd, USA), Predian® (viên nén chứa gliclazid 80 mg, Công ty cổ phần Dược phẩm Sanofi-Synthelabo, Việt Nam) và Progynova® (viên nén chứa estradiol valerat 2 mg/viên, Bayer Co. Germany).

Phương pháp nghiên cứu

Gây mô hình đái tháo đường thực nghiệm[8]

Chuột được gây bệnh cảnh Đái tháo đường thực nghiệm bằng streptozotocin (pha trong đệm natri citrat pH 4,5) với liều 170 mg/kg thể trọng, i.p. Sau 7 ngày tiêm, những chuột có nồng độ glucose huyết tương cao hơn 126 mg/dl [*theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association) năm 2011*] được chia thành các nhóm và được điều trị như bảng 2 trong 2 tuần. Một giờ sau lần cho uống cuối cùng ở các lô, tiến hành tách gan và thận chuột để xác định hàm lượng malondialdehyd (MDA) và glutathion (GSH).

Gây mô hình chuột nhắt trắng giảm năng sinh dục[7]

Chuột nhắt cái được gây mê bằng ether, cắt hai đường dài khoảng 0,5 cm ngang lưng chuột ở hai bên trái và phải, tính từ đốt sống thứ 4 và kéo 2 buồng trứng ra ngoài. Dùng chỉ cột một phần ống dẫn trứng lại sau đó cắt bỏ 2 buồng trứng. Khâu vết mổ bằng chỉ vô trùng và sát trùng vết thương bằng dung dịch cồn iod (Povidine®). Chuột sau khi cắt buồng trứng được chăm sóc và để ổn định trong 2 tuần. Sau 2 tuần, khảo sát vết phết dịch nhờn âm đạo trong 5 ngày để xác định chuột đã bị cắt bỏ hoàn toàn buồng trứng. Loại bỏ các động vật có các vết phết động dục dương tính (giai đoạn estrus) trong 3 ngày cuối. Chuột được chia thành các nhóm theo bảng 2. Tiến hành gây bệnh cảnh Đái tháo đường thực nghiệm bằng streptozotocin (50 mg/kg, i.p. trong 5 ngày liên tiếp) và chuột được điều trị song song trong 2 tuần. Tiến hành tách gan và thận chuột sau 14 ngày uống ở các lô để xác định hàm lượng MDA và GSH.

Phương pháp xác định hàm lượng MDA và GSH

Tách gan (hay thận) chuột và nghiền đồng thể trong dung dịch KCl 1,15 %. Lấy 1-2 ml dịch đồng thể, thêm dung dịch đệm Tris-HCl (pH 7,4) vừa đủ 3 ml. Ủ hỗn hợp phản ứng ở 37^{o}C trong 60 phút và dừng phản ứng bằng 1 ml acid tricloacetic 10%.

Xác định hàm lượng MDA theo phương pháp của Okawa H. và cộng sự [9]: Sau khi ly tâm lấy 2 ml dịch trong cho phản ứng với 1 ml acid thiobarbituric 0,8 % ở 100^{o}C trong 15 phút và đo quang ở λ = 532 nm. Hàm lượng MDA (nM/g protein) được tính theo phương trình hồi quy tuyến tính của chất chuẩn MDA.

Xác định hàm lượng GSH theo phương pháp của Tietze F[12]: Sau khi ly tâm lấy 1 ml dịch trong cho phản ứng với 0,2 ml thuốc thử Ellman là 5,5'–dithiobis–(2–nitrobenzoic acid) và thêm đệm phosphat-EDTA vừa đủ 3 ml. Để 3 phút ở

nhiệt độ phòng và sau đó tiến hành đo quang ở bước sóng λ = 412 nm. Hàm lượng GSH (nM/g protein) được tính theo phương trình hồi quy tuyến tính của chất chuẩn GSH.

Đánh giá kết quả

Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình: M ± SEM (Standard error of the mean – sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One–Way ANOVA và Student-Newman-Keuls test (phần mềm SigmaStat 3.5). Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi p < 0,05 so với lô chứng.

Bảng 2. *Các lô thử nghiệm*

Nhóm	Lô chuột	Thuốc thử nghiệm
Chứng Sinh lý	Chuột bình thường	Nước cất
Chứng bệnh lý	Chuột bình thường + tiêm STZ	Nước cất
	Chuột giảm năng sinh dục (OVX)	Nước cất
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Nước cất
Đối chiếu	Chuột bình thường + tiêm STZ	Gliclazid (40 mg/kg thể trọng)
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Gliclazid (40 mg/kg thể trọng)
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Quercetin (100 mg/kg thể trọng)
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Progynova® (0,1 mg/kg thể trọng)
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Progynova® (0,5 mg/kg thể trọng)
Thử nghiệm	Chuột bình thường + tiêm STZ	Cao Ổi không hạt chiết nóng (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi không hạt chiết lạnh (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi Xá lị chiết nóng (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi Xá lị chiết lạnh (1 g cao/kg thể trọng)
	Chuột giảm năng sinh dục + tiêm STZ	Cao Ổi không hạt chiết nóng (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi không hạt chiết lạnh (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi Xá lị chiết nóng (1 g cao/kg thể trọng)
		Cao Ổi Xá lị chiết lạnh (1 g cao/kg thể trọng)

KẾT QUẢ

Bảng 3*. Hàm lượng MDA (gan, thận) và GSH (gan) ở mô hình chuột bị gây đái tháo đường bằng streptozotocin liều 170 mg/kg*

Lô (n = 10)		Hàm lượng GSH gan (nM/g protein)	Hàm lượng MDA gan (nM/g protein)	Hàm lượng MDA thận (nM/g protein)
Chứng sinh lý		11023,31 ± 369,20	89,48 ± 5,92	260,84 ± 13,47
STZ	Chứng bệnh lý	7117,83 ± 455,48 [a]	181,72 ± 13,03[a]	415,21 ± 14,35[a]
	Gliclazid	7661,59 ± 298,47	129,39 ± 6,81[ab]	182,02 ± 31,68[b]
	Ổi không hạt chiết nóng	12157,94 ± 422,56[bc]	105,70 ± 6,54 [bc]	142,68 ± 10,08[abc]
	Ổi không hạt chiết lạnh	13027,43 ± 660,33[bc]	89,0 ± 10,35 [bc]	236,11 ± 24,55[bc]
	Ổi Xá Lị chiết nóng	12046,26 ± 551,54[bc]	82,06 ± 10,87 [bc]	190,25 ± 21,83[bc]
	Ổi Xá Lị chiết lạnh	13332,71 ± 436,57[bc]	72,03 ± 5,90 [bc]	208,68 ± 42,58[bc]

STZ: Streptozotocin

a : p < 0,05 so với lô chứng sinh lý

b: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý

c: p < 0,05 so với lô uống gliclazid 40 mg/kg

Bảng 3 thể hiện ảnh hưởng của các cao chiết Ổi lên hàm lượng MDA ở gan, thận và GSH ở gan chuột nhắt trắng bị gây đái tháo đường bằng streptozotocin liều 170 mg/kg. Lô chuột chứng bệnh lý có hàm lượng MDA gan và thận tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý, đồng thời hàm lượng GSH ở gan giảm đạt ý nghĩa thống kê so với chứng sinh lý. Hàm lượng MDA tăng có liên quan đến stress oxy hóa và tương

quan trực tiếp với việc tổn thương peroxy hóa lipid màng[2].

So sánh với lô chứng bệnh lý, các lô điều trị bằng cao Ổi có hàm lượng MDA giảm và hàm lượng GSH tăng, đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Hàm lượng MDA trong gan hay thận và hàm lượng GSH trong gan của các lô điều trị bằng cao Ổi được phục hồi về giá trị sinh lý bình thường. So sánh thống kê giá trị MDA hay GSH giữa các lô cao chiết Ổi không cho thấy có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê. So sánh thống kê với lô thuốc đối chiếu gliclazid, cả bốn cao chiết Ổi đều có tác dụng làm giảm MDA ở gan thận và làm tăng GSH ở gan tốt hơn.

Hàm lượng MDA gan, thận và GSH gan ở mô hình chuột cái giảm năng sinh dục do bị cắt 2 buồng trứng (OVX) kết hợp bệnh cảnh Đái tháo đường, được biểu hiện qua bảng 4. Lô chuột chứng OVX tiêm streptozotocin (STZ) liều 50 mg/kg có hàm lượng MDA gan và MDA ở thận tăng, đồng thời hàm lượng GSH gan giảm, đạt ý nghĩa thống kê so với lô chuột chứng sinh lý.

Bảng 4. *Hàm lượng MDA (gan, thận) và GSH (gan) ở mô hình chuột cái giảm năng sinh dục (OVX) kết hợp bệnh cảnh Đái tháo đường bằng streptozotocin liều 50 mg/kg (STZ)*

Lô (n = 10)		Hàm lượng GSH gan (nM/g protein)	Hàm lượng MDA gan (nM/g protein)	Hàm lượng MDA thận (nM/g protein)
Bình thường		11023,31 ± 369,20	89,48 ± 5,92	260,84 ± 13,47
OVX-STZ	Nước cất	8005,33 ± 292,72*	193,55 ± 2,87*	452,93 ± 14,86*
	Gliclazid	8526,53 ± 384,42*	173,20 ± 14,58*	432,91 ± 18,30*
	Quercetin	8733,77 ± 608,11*	149,49 ± 13,58*[a]	414,74 ± 10,80*
	Progynova® 0,1 mg/kg	8553,83 ± 617,15*	97,63 ± 8,36[a]	322,89 ± 18,26[abc]
	Progynova® 0,5 mg/kg	13013,78 ± 543,43*[a]	71,62 ± 3,31[a]	314,37 ± 13,77[abc]
	Ổi không hạt chiết nóng	10890,8 ± 849,38[abcde]	77,27 ± 8,21[abc]	299,84 ± 15,05[abc]
	Ổi không hạt chiết lạnh	10345,75 ± 410,78[ab]	110,57 ± 7,77[abce]	336,01 ± 9,95[abc]
	Ổi Xá Lị chiết nóng	10605,11 ± 284,15	71,40 ± 5,83[abcd]	221,23 ± 9,80[abcde]
	Ổi Xá Lị chiết lạnh	12482,66 ± 268,64[abcde]	72,04 ± 3,93[abcd]	188,92 ± 4,94*[abcde]

**: p < 0,05 so với lô chứng bình thường*

a: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý uống nước cất

b: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý uống gliclazid

c: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý uống quercetin

d: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý uống Progynova 0,1 mg/kg thể trọng

e: p < 0,05 so với lô chứng bệnh lý uống Progynova 0,5 mg/kg thể trọng

Lô chuột OVX tiêm STZ và uống thuốc đối chiếu gliclazid có hàm lượng MDA gan, MDA thận và hàm lượng GSH gan không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng không điều trị. Lô chuột OVX tiêm STZ và uống thuốc đối chiếu quercetin (flavonoid có hoạt tính chống oxy hóa điển hình) có hàm lượng MDA gan giảm đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng không điều trị, trong khi hàm lượng MDA thận và hàm lượng GSH gan không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê. Lô chuột OVX tiêm STZ và uống thuốc đối chiếu estradiol tổng hợp Progynova® (0,1 và 0,5 mg/kg) có hàm lượng MDA gan, MDA thận giảm đạt ý nghĩa thống kê và hàm lượng GSH gan tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng không điều trị, điển hình nhất là lô chuột uống Progynova® liều 0,5 mg/kg.

Ở các lô chuột OVX tiêm STZ và uống các cao Ổi, hàm lượng MDA gan, MDA thận giảm đạt ý nghĩa thống kê và hàm lượng GSH gan tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh và so với các lô uống thuốc đối chiếu. Hàm lượng MDA trong gan, thận và hàm lượng GSH trong gan của các lô điều trị bằng cao Ổi được phục hồi về giá trị sinh lý bình thường. Đặc biệt

là ở 2 lô chuột OVX tiêm STZ và uống cao chiết từ Ổi Xá lị, có hàm lượng MDA và GSH trong gan tương đương với lô điều trị bằng Progynova® 0,5 mg/kg. Cao Ổi Xá lị chiết lạnh có hàm lượng MDA trong thận giảm rõ nhất, đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng không điều trị, so với các lô uống thuốc đối chiếu và so với các lô uống cao chiết Ổi khác.

BÀN LUẬN

Trên chuột cái bình thường, cao chiết cồn 70% từ giống Ổi ruột trắng không hạt chiết nóng có tác dụng làm giảm MDA gan 41,8%, giảm MDA thận 65,6% và làm tăng GSH gan 70,8% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi ruột trắng không hạt chiết lạnh có tác dụng làm giảm MDA gan 51%, giảm MDA thận 43,1% và làm tăng GSH gan 83% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi xá lị ruột đỏ chiết nóng có tác dụng làm giảm MDA gan 54,8%, giảm MDA thận 54,2% và làm tăng GSH gan 69,2% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi xá lị ruột đỏ chiết lạnh có tác dụng làm giảm MDA gan 60,4%, giảm MDA thận 49,7% và làm tăng GSH gan 87,3% so với chứng bệnh lý. Kết quả trên cho thấy không có sự khác biệt trong tác dụng của các cao Ổi và phương pháp chiết lạnh cho hiệu quả bảo vệ gan cao hơn.

Trên chuột cái giảm năng sinh dục, cao chiết cồn 70% từ giống Ổi ruột trắng không hạt chiết nóng có tác dụng làm giảm MDA gan 60%, giảm MDA thận 33,8% và làm tăng GSH gan 36% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi ruột trắng không hạt chiết lạnh có tác dụng làm giảm MDA gan 42,9%, giảm MDA thận 25,8% và làm tăng GSH gan 29,2% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi xá lị ruột đỏ chiết nóng có tác dụng làm giảm MDA gan 63,1%, giảm MDA thận 51,2% và làm tăng GSH gan 32,5% so với chứng bệnh lý. Cao chiết cồn 70% từ giống Ổi xá lị ruột đỏ chiết lạnh có tác dụng làm giảm MDA gan 62,8%, giảm MDA thận 58,3% và làm tăng GSH gan 55,9% so với chứng bệnh lý. Kết quả trên cho thấy cao Ổi xá lị ruột đỏ chiết lạnh cho hiệu quả bảo vệ gan-thận điển hình hơn.

Stress oxy hóa được cho là căn nguyên của sự gia tăng các biến chứng trong bệnh Đái tháo đường. Hậu quả của stress oxy hóa là làm mất sự hằng định nội môi (homeostasis) hoặc gây tổn thương tế bào[2]. Mất cân bằng oxy hóa khử là một đặc điểm thường thấy ở bệnh cảnh Đái tháo đường. Nghiên cứu cho thấy đường huyết cao có thể dẫn đến sự tăng những gốc oxy tự do bên trong tế bào β và gây tổn thương hơn nữa các thành phần của tế bào. Ở tế bào β, sự chuyển hóa glucose sẽ dẫn đến sản sinh các gốc oxy tự do mà bình thường sẽ được khử độc bởi các enzym catalase, superoxid dismutase (SOD) và glutathion peroxidase (GSH-Px). Tuy nhiên, tế bào β lại có rất ít những protein này. Đường huyết cao dẫn đến sự tăng những gốc oxy tự do bên trong tế bào β, các gốc oxy tự do có khả năng phân giải các lipid béo không no hình thành nên sản phẩm MDA gây tổn thương các thành phần của tế bào [11]. Trong tế bào, ngoài các chất chống oxy hóa có bản chất enzym như SOD, catalase, GSH-Px, các chất chống oxy hóa không có bản chất enzym như acid ascorbic, α-tocoferol và GSH đóng một vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa tổn thương tế bào gây bởi stress oxy hóa. GSH là một chất kháng oxy hóa quan trọng được cấu tạo từ cystein, acid glutamic và glycin. Trong đó, nhóm SH của cystein được xem như là một chất nhận proton quyết định hoạt tính sinh học của GSH; ở trạng thái khử, nhóm SH của cystein có khả năng nhận các gốc oxy tự do giúp bảo vệ tế bào khỏi các tác nhân oxy hóa. GSH gián tiếp tái sinh các chất chống oxy hóa khác như vitamin E, vitamin C và hoạt động như một chất nền cho GSH-Px và glutathion-S-transferace (GST). Ngoài ra, stress oxy hóa còn là nguyên nhân gây phân mảnh ADN. Bên cạnh đó streptozotocin là nguyên nhân tác động làm đột biến ADN ở gan và thận của chuột[5] Imaeda và cộng sự[5] cũng báo cáo tăng ADN phân mảnh trong gan và thận bị tổn thương sau khi tiêm

streptozotocin. Ổi được chứng minh là có hoạt tính kháng oxy hóa mạnh do có nhiều chất chống oxy hoá thuộc nhóm carotenoid, polyphenol và acid ascorbic (vitamin C), do đó có thể giúp giảm những tổn thương bởi các gốc tự do trên các tế bào β tụy tạng[11]. Kết quả đề tài cho thấy điều trị bằng các cao chiết Ổi đã làm tăng GSH trong gan chuột bị Đái tháo đường có thể là do cơ chế gia tăng sinh tổng hợp hoặc tăng hoạt năng của GSH, dẫn đến tăng sự ức chế quá trình peroxy hóa lipid tế bào gan-thận được thể hiện qua việc làm giảm hàm lượng MDA, sản phẩm của quá trình peroxy hóa lipid tế bào.

Aziza và cộng sự[1] đã chứng minh có sự liên quan trong chuyển hóa estrogen và insulin ở chuột cống trắng OVX và bị Đái tháo đường. Nguyễn Thị Thu Hương và cộng sự [7] cũng đã chứng minh có sự giảm nồng độ 17β-estradiol trong huyết tương chuột nhắt trắng cái sau 4 tuần OVX. Kết quả của đề tài cũng tương đồng với nghiên cứu của Mehmet Cay và Mustafa Ulas[6] cho thấy streptozotocin ở liều 50 mg/kg gây tăng đường huyết đáng kể trên chuột cống hay chuột nhắt cái OVX. Chuột được cho uống 17β-estradiol có hàm lượng MDA giảm 1,5 lần, GSH tăng 1,5 lần; lô chuột được cho uống 17β-estradiol kết hợp vitamin E có hàm lượng MDA giảm 6 lần, GSH tăng 1,6 lần so với lô chuột OVX- tiêm streptozotocin không được điều trị[6] Kết quả của đề tài cho thấy ở các lô chuột OVX tiêm streptozotocin và được điều trị bằng các cao Ổi có hàm lượng MDA gan, MDA thận giảm và hàm lượng GSH gan được phục hồi về giá trị sinh lý bình thường. Tác dụng bảo vệ gan-thận trước tổn thương oxy hóa của cao Ổi xá lị ruột đỏ trên chuột OVX được đánh giá tương đương với estradiol valerat (Progynova® 0,5 mg/kg). Ngoài ra tác dụng của các cao Ổi được đánh giá tốt hơn thuốc hạ đường huyết gliclazid. Kết quả của đề tài góp phần vào việc ứng dụng Ổi trong dự phòng, bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa gan thận ở bệnh nhân bị Đái tháo đường, đặc biệt phụ nữ mãn kinh bị Đái tháo đường.

KẾT LUẬN

Cao chiết cồn 70% từ hai giống Ổi ruột trắng không hạt và Ổi xá lị ruột đỏ có tác dụng bảo vệ gan hay thận do tổn thương peroxy hóa trên chuột nhắt trắng bị gây Đái tháo đường hay mãn kinh thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aziza S. El-Nasr, Faten M. A. Diab, Nihal M. B., Mona A. A, Sahar S. T., Soha M. Y. El-Dakkak (2011). "Metabolic effects of estrogen and/or insulin in ovariectomized experimentally diabetic rats". *Journal of American Science*, 7(2), 432-444.
2. Feillet-Coudray C., Rock E., Coudray C., Grzelkowska K., Azais-Braesco V., Dardevet D., Mazur A. (1999). "Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes". *Clin. Chim. Acta.*, 284: 31-43.
3. Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV (2008). "Psidium guajava: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology". *J. Ethnopharmacol.*, 117(1):1-27.
4. Huang CS, Yin MC, Chiu LC (2011). "Antihyperglycemic and antioxidative potential of Psidium guajava fruit in streptozotocin-induced diabetic rats". *Food Chem. Toxicol.*, 49(9):2189-2195.
5. Imaeda A., Kaneko T., Aoki T., Kondo Y., Nagase H. (2002). "DNA damage and the effect of antioxidants in streptozotocin-treated mice". *Food Chem. Toxicol.*, 40: 979–987.
6. Mehmet Cay and Mustafa Ulas (2010). "Effects of Estrogen Replacement Therapy with Vitamin E on Oxidative Stress in Hepatic and Pancreatic Tissues of Ovariectomized Diabetic Rats". *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(23): 2955-2962.
7. Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Thị Thanh Nhân, Huỳnh Nhã Vân (2012). "Tác dụng kiểu nội tiết tố sinh dục nữ của saponin chiết từ thân rễ Cát lồi". *Tạp chí Dược liệu*, 17(2): 68-72.
8. Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Hoàng Minh, Huỳnh Ngọc Trung Dung (2013). "Tác dụng hạ đường huyết của các cao chiết từ quả Ổi.". *Tạp chí Dược liệu*, 17(5): 268-275.
9. Okawa H., Oshisi N., Yagi K. (1979). "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituris acid reaction". *Anal. Biochem.*, 95:351-358.
10. Rai PK, Mehta S, Watal G (2010). "Hypolipidaemic & hepatoprotective effects of Psidium guajava raw fruit peel in experimental diabetes". *Indian J. Med. Res.*; 131:820-824.
11. Siti B. B., Hawa I., Pek L. C. (2013). "Psidium guajava Fruit Peel Extract Reduces Oxidative Stress of Pancreas in Streptozotocin-induced Diabetic Rats". *Sains Malaysiana*, 42(6): 707–713.
12. Tietze F. (1969). "Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: application to mammalian blood and other tissues". *Anal. Biochem.*, 27, 502-522.

Ngày nhận bài báo: *27/02/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *18/05/2015*
Ngày bài báo được đăng: *08/09/2015*