

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN Ở CHUỘT NHẮT CỦA CHẾ PHẨM VÀNG NANO CHẾ TẠO BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾU XẠ GAMMA Co-60

NGUYỄN THANH VŨ¹, ĐỖ THỊ PHƯƠNG LINH^{2,3}, NGUYỄN TRỌNG NGHĨA¹, LÊ QUANG LUÂN^{1*}

¹Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

²Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Thành phố Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Nông Lâm Thành phố Hồ Chí Minh

*Email: lequangluan@gmail.com

Tóm tắt: Trong nghiên cứu này, dung dịch keo vàng nano (AuNPs) có kích thước khoảng 7 nm được chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ tia γ dung dịch hydrogen tetrachloroaurate (1 mM) sử dụng carboxymethyl chitosan (CM-Chitosan) 0,5% làm chất ổn định. Phương pháp đo phổ UV-Vis và chụp ảnh TEM được sử dụng để xác định các đặc trưng của các hạt AuNPs. Hoạt tính bảo vệ gan của chế phẩm AuNPs được khảo sát trên chuột nhắt đã gây độc gan bằng acetaminophen có trọng lượng trung bình ~ 30 g/con với liều uống từ 0,5 đến 2 mg/con sử dụng mô hình chuột. Kết quả phân tích cho thấy các chỉ số ALT (Alanine-aminotransferase) và AST (Aspartate-aminotransferase) trong máu chuột đều có xu hướng giảm dần (ALT giảm từ 57,7 đến 69,3% và AST giảm từ 57,6 đến 66,5% so với đối chứng) khi tăng nồng độ AuNPs. Ở nghiệm thức cho chuột uống 2 mg AuNPs được phát hiện có chỉ số ALT thấp nhất trong máu với 38,00 U/L và giảm 69% so với chuột gây độc gan chỉ cho uống nước cất (đối chứng âm) và 19,7% so với chuột cho uống chất chống oxy hóa silymarin (đối chứng dương) ở cùng nồng độ. Trong khi đó, chế phẩm AuNPs cũng đã có tác dụng làm giảm chỉ số AST trong máu chuột xuống mức thấp nhất chỉ còn khoảng 115,30 U/L (giảm 66% so với chuột gây độc gan chỉ cho uống nước cất). Kết quả của nghiên cứu này cho thấy khả năng phát triển ứng dụng của AuNP chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ tia γ làm chất chống oxy và hóa bảo vệ gan.

Từ khóa: *Alanine-aminotransferase, Aspartate amino transferase, acetaminophen, AuNPs, bảo vệ gan, chiếu xạ*

1. MỞ ĐẦU

Gan là một cơ quan quan trọng trong cơ thể với các chức năng quan trọng như tham gia vào quá trình chuyển hóa, lọc máu, tổng hợp protein huyết tương, đào thải các chất độc và thuốc... [1]. Tuy nhiên, hiện nay với tình trạng ô nhiễm môi trường, nhiễm độc thực phẩm cũng như sử dụng nhiều rượu, bia, thuốc lá ở nam giới làm cho gan tổn thương, dẫn đến xơ gan, rối loạn chuyển hóa và tăng nguy cơ ung thư gan. Do đó, sản phẩm hỗ trợ cho việc điều trị và bảo vệ gan tránh khỏi các tác nhân gây bệnh viêm gan, xơ gan và dẫn đến ung thư gan đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu.

Trong những năm gần đây, vàng nano (Gold nanoparticles - AuNPs) được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau: chuẩn đoán phân tử [2], hỗ trợ điều trị khối u và là chất chống oxy hóa mạnh ứng dụng trong mỹ phẩm, dược phẩm và y học [3]. Hơn nữa, các hạt AuNPs còn có ái lực cao đối với tế bào ung thư nên có thể ứng dụng vận chuyển thuốc trúng đích đến tế bào ung thư nhằm hỗ trợ trong chẩn đoán và điều trị ung thư [4]. Ngoài ra, hạt AuNPs còn có tính năng gia tăng sự sản sinh tế bào gan khi được biến tính gắn với cysteamine khi bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào gan [5]. AuNPs sau khi được cải biến về mặt kháng nguyên, kháng thể, dược chất và chất phát quang đã được ứng dụng làm chất cảm biến sinh học, chất điều trị ung thư, điều trị bệnh mất trí nhớ (Alzheimer), bệnh gan, bệnh đái tháo đường, v.v. [6].

Có nhiều phương pháp để chế tạo ra hạt AuNPs như: khử hóa học [7], phương pháp ăn mòn laser [8], phân hủy nhiệt [9, 10], sử dụng sóng siêu âm [11] và chiếu xạ [12, 13]. Trong đó, chiếu xạ là phương pháp khá hữu hiệu để chế tạo các hạt nano kim loại, đặc biệt là vàng nano [12,13]. Phương pháp này có những ưu điểm nổi bật so với những phương pháp khác do phản ứng được tiến hành ở điều kiện nhiệt độ thường; dễ dàng điều chỉnh kích thước và hình dạng hạt AuNPs thông qua việc điều chỉnh nồng độ Au^{3+} và liều chiếu xạ, hiệu suất tạo

AuNPs cao; sản phẩm tạo ra có độ tinh khiết cao và thân thiện với môi trường do không sử dụng chất khử [3, 14]; đồng thời dễ dàng phát triển sản xuất ở quy mô lớn và đáp ứng được tiêu chí sản xuất sạch [15].

Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm AuNPs/CM-Chitosan chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ tia gamma (Co-60) trên chuột nhắt trắng đực dòng Swiss với mục tiêu làm nguyên liệu để chế tạo thực phẩm chức năng bảo vệ gan.

2. NỘI DUNG

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Muối vàng hydrogen tetrachloroaurate (III) trihydrate ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) sử dụng trong nghiên cứu là của hãng Merck (Đức). Chất ổn định carboxymethyl chitosan (CM-Chitosan, Mw ~ 30.000 kDa) do Koyou Chemical Industrial Co. Ltd, Nhật Bản cung cấp. Giống chuột nhắt trắng Swiss (4 tuần tuổi) được cung cấp bởi Viện Pasteur Tp. Hồ Chí Minh.

Chế tạo chế phẩm AuNPs/CM-Chitosan bằng phương pháp chiếu xạ

Dung dịch chiếu xạ có nồng độ Au^{3+} là 1 mM ổn định trong CM-Chitosan 0,5% được tạo ra từ các dung dịch gốc (stock) chứa 10 mM Au^{3+} và 2% CM-Chitosan, sau đó điều chỉnh đến pH 8 bằng NH_4OH 2,5%. Mẫu được chiếu xạ ở liều 8 kGy trên nguồn xạ gamma Co-60 GC-5000, BRIT (Ấn Độ) với suất liều 1,3 kGy/giờ tại Viện Nghiên cứu Hạt nhân Đà Lạt [16].

Xác định đặc trưng của chế phẩm AuNPs

Các đặc trưng và kích thước hạt của dung dịch AuNPs được xác định lần lượt bằng phương pháp đo phổ UV-Vis và chụp ảnh bằng kính hiển vi hiển vi điện tử truyền qua (TEM - Transmission Electron Microscope) [13]. Trong đó, Phổ UV-Vis của dung dịch AuNPs được đo bằng cách pha loãng dung dịch trong nước cất sao cho nồng độ Au^{3+} đạt 0,1 mM, sử dụng máy quang phổ tử ngoại khả kiến UV-2401PC (Shimadzu, Nhật Bản) với bước sóng từ 400 - 700 nm. Kích thước và phân bố kích thước hạt AuNPs sau khi chiếu xạ được xác định bằng các ảnh TEM của 300 - 500 hạt AuNPs trên kính hiển vi TEM model JEM1010 (JEOL, Nhật Bản) theo phương pháp của Aryal và cộng sự [17].

Xác định tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm AuNPs trên mô hình chuột gây độc gan bằng acetaminophen (APAP)

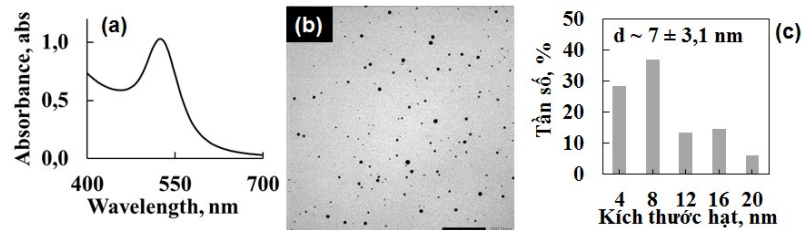
90 con chuột nhắt trắng đực dòng Swiss khỏe mạnh, có trọng lượng trung bình ~ 30 g/con được chia thành hai nhóm (mỗi nhóm 45 con): Nhóm bình thường không cho uống APAP và nhóm gây tổn thương gan bằng APAP. Mỗi nhóm được phân thành 5 nghiệm thức, mỗi nghiệm thức sử dụng 3 con và được lặp lại 3 lần (9 con/nghiệm thức). Chuột được gây tổn thương gan bằng cách cho uống APAP với liều 2000 mg/kg thể trọng chuột (APAP được pha trong nước cất) theo phương pháp của Das và cộng sự [18]. Chuột được cho nhịn đói (chỉ cho uống nước cất) 12 giờ trước khi cho uống APAP. Sau đó, chuột được cho uống 0,2 ml dung dịch AuNPs với liều uống từ 0,5 - 2 mg/con liên tục trong 1 tuần. Chuột đối chứng (ĐC) chỉ cho uống nước cất, chuột đối chiếu (đối chứng dương) được cho uống chất chống oxy hóa silymarin với liều 2 mg/con. Vào ngày thứ 8, chuột được ngưng cho ăn 12 giờ trước khi cho chuột uống APAP. Sau khi cho chuột uống APAP 24 - 48 giờ, tiến hành lấy máu đuôi chuột từ 3 con ngẫu nhiên ở mỗi nghiệm thức để phân tích hàm lượng ALT (Alanin amino transferase) và AST (Aspartate amino transferase) trong máu bằng máy sinh hóa tự động Au480 (Beckman Coulter, Mỹ) theo quy trình xét nghiệm huyết học của Trung tâm Khám bệnh Chuyên ngành - Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Tp.HCM.

Phương pháp thống kê

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel và phân tích thống kê ANOVA bằng phần mềm SPSS 25.0 theo phép thử Duncan. Các kết quả trung bình được so sánh dựa vào mức khác biệt tối thiểu có ý nghĩa với sai số $\leq 5\%$.

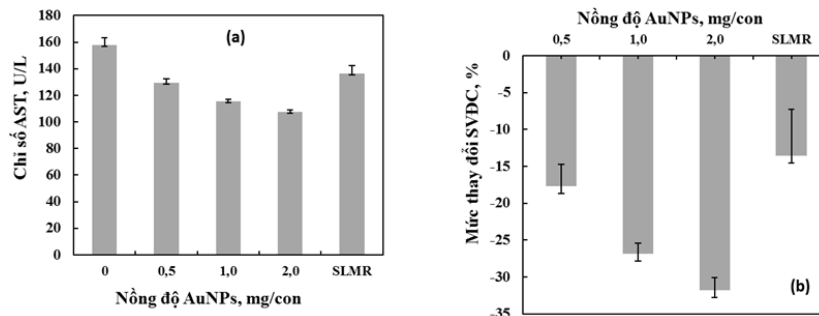
2.2. Kết quả

Đặc trưng của chế phẩm AuNPs chế tạo ở liều xạ 8 kGy sử dụng 0,5% CM-Chitosan làm chất ổn định được xác định đặc trưng quang học bằng phổ UV-Vis và phân bố kích thước hạt bằng phương pháp chụp ảnh TEM. Kết quả phổ UV-Vis (hình 1a) cho thấy xuất hiện đỉnh đặc trưng của dung dịch AuNPs ở bước sóng 524 nm và có kích thước hạt khoảng $d \sim 7 \pm 3,1$ nm.

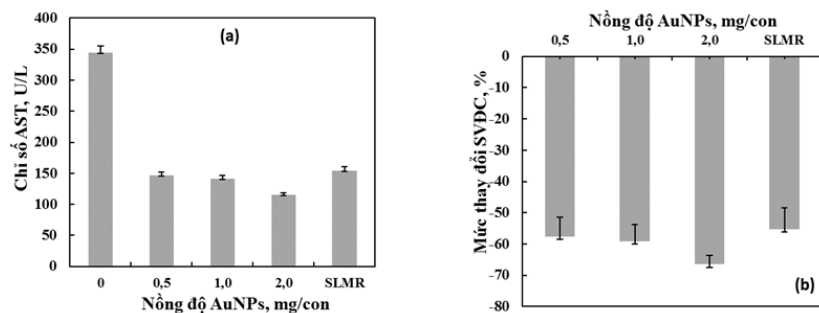


Hình 1. Phổ UV-vis (a), ảnh TEM (b) và phân bố kích thước hạt (c) của dung dịch keo AuNPs chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ

Chuột bình thường (không cho uống APAP) và chuột gây độc gan (cho uống APAP) sau khi cho uống chế phẩm AuNPs ở các nồng độ khác nhau trong 1 tuần và tiến hành lấy máu xét nghiệm các chỉ số AST và ALT. Kết quả xét nghiệm chỉ số men gan AST ở nhóm chuột bình thường dao động từ 107,53 - 157,57 U/L (hình 2) và 115,3 - 344,4 U/L ở nhóm chuột gây độc gan bằng APAP (hình 3).

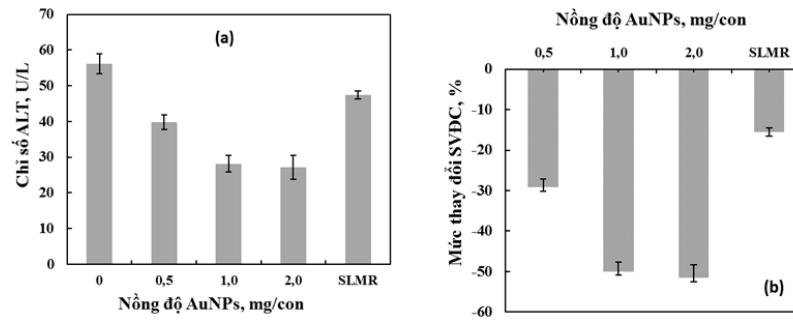


Hình 2. Chỉ số AST giữa các nghiệm thức (a) và sự thay đổi chỉ số này so với ĐC (b) ở nhóm chuột bình thường (không cho uống APAP) và cho uống AuNPs

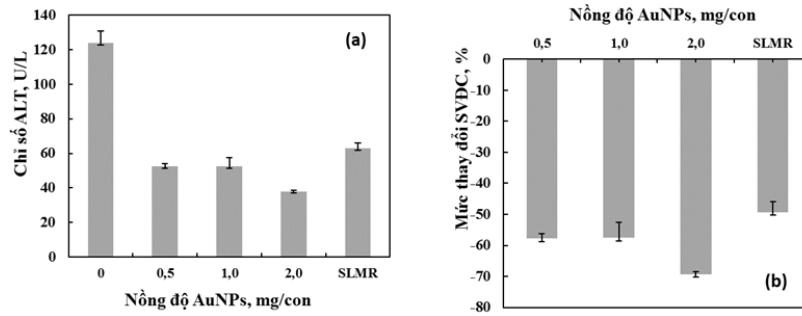


Hình 3. Chỉ số AST giữa các nghiệm thức (a) và sự thay đổi chỉ số này so với ĐC (b) ở nhóm chuột gây độc gan (cho uống APAP) và cho uống AuNPs

Kết quả xét nghiệm chỉ số men gan ALT ở nhóm chuột bình thường dao động từ 27,16 - 56,13 U/L và 38,01 - 123,77 U/L ở nhóm chuột gây độc gan bằng APAP (Bảng 2).



Hình 4. Chỉ số ALT giữa các nghiệm thức (a) và sự thay đổi chỉ số này so với ĐC (b) ở nhóm chuột bình thường (không cho uống APAP) và cho uống AuNPs



Hình 5. Chỉ số ALT giữa các nghiệm thức (a) và sự thay đổi chỉ số này so với ĐC (b) ở nhóm chuột gây độc gan (cho uống APAP) và cho uống AuNPs

2.3. Bàn luận

Đặc trưng của chế phẩm AuNPs/CM-Chitosan

Kết quả từ phổ UV-Vis (Hình 1a) cho thấy, đỉnh hấp thụ (λ_{max}) của chế phẩm AuNPs (được chế tạo từ dung dịch 1 mM Au³⁺ ổn định trong dung dịch CM-Chitosan 0,5%) ở khoảng bước sóng 524 nm. Trong khi đó, ảnh TEM cho thấy kích thước hạt vàng nano tương đối đồng đều, các hạt có dạng hình cầu và sự phân bố kích thước hạt là tương đối hẹp (Hình 1b, c). Thêm vào đó, kích thước hạt AuNPs trong chế phẩm được xác định là khoảng $7 \pm 3,1$ nm, bằng cách tính trung bình đường kính của 300 hạt từ nhiều ảnh TEM khác nhau. Như vậy, có thể thấy chế phẩm AuNPs/CM-Chitosan chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ có kích thước hạt nhỏ và đồng đều.

Xác định chỉ số AST trong máu chuột sau khi cho uống bổ sung chế phẩm AuNPs

Chế phẩm AuNPs sau khi chế tạo được sử dụng để đánh giá khả năng bảo vệ gan của sản phẩm trên chuột nhắt trắng dòng Swiss. Kết quả nhận được từ hình 2a cho thấy chỉ số AST ở các nghiệm thức không gây độc dao động trong khoảng 107,5 - 157,6 U/L. Chỉ số AST trong máu chuột khi cho uống chế phẩm AuNPs có hàm lượng vàng khác nhau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong đó, kết quả từ hình 2b cho thấy chuột được cho uống AuNPs với liều lượng là 2 mg/con có chỉ số AST giảm mạnh nhất với hơn 31% so với đối chứng (không cho uống AuNPs). Như vậy có thể thấy khi cho uống AuNPs đã có tác dụng làm giảm chỉ số AST trong máu chuột. Chỉ số AST trong máu chuột gây độc gan bằng APAP chỉ cho uống nước cất (344,40 U/L) cao hơn 219% so với chỉ số AST ở nhóm chuột bình thường (157,57 U/L), điều này chứng tỏ APAP đã gây tổn thương đến gan chuột. Ở nhóm chuột gây độc gan có sự biến động chỉ số AST trong máu chuột giữa các nghiệm thức (dao động từ 115,30 đến 344,40 U/L). Chỉ số AST trong máu chuột có xu hướng giảm dần khi cho uống AuNPs có nồng độ tăng dần từ 0,5 - 2 mg/con (Hình 3a). Đặc biệt, khi cho chuột uống AuNPs ở liều uống 2 mg/con cho tác dụng giảm chỉ số AST là 66,5% hiệu quả hơn so với silymarin ở cùng nồng độ (55,3%) và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng chỉ cho uống nước cất. Đồng thời, chỉ số AST này còn thấp hơn cả nghiệm thức chuột được cho uống nước cất và không gây độc (157,6 U/L). Kết quả từ hình 3 cho thấy, ở nhóm chuột

gây độc gan, chỉ số AST trong máu chuột khi cho uống AuNPs ở nồng độ 0,5 và 1 mg/con có giá trị lần lượt là 146,03 và 140,98 U/L tương đương so với nhóm chuột uống silymarin (154,13 U/L) và có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng chỉ cho uống nước cất. Từ những kết quả trên cho thấy chế phẩm AuNPs có tác dụng làm giảm chỉ số AST trong máu chuột trên mô hình gây độc gan bằng APAP, trong đó nhóm chuột uống AuNPs với liều 2 mg/con cho khả năng làm giảm chỉ số AST tốt nhất với mức giảm là khoảng 66% so với đối chứng chỉ cho uống nước cất.

Xác định chỉ số ALT trong máu chuột sau khi cho uống bổ sung chế phẩm AuNPs

Trong thí nghiệm này, cả hai nhóm chuột thử nghiệm không gây độc và nhóm gây độc đều có sự biến động chỉ số ALT ở các nghiệm thức. Chỉ số men gan ALT trong máu chuột ở các nghiệm thức không gây độc dao động trong khoảng 27,16 - 56,13 U/L (Hình 4a). Việc cho uống chế phẩm AuNPs chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ cũng có tác dụng làm hạ chỉ số men gan ALT. Ở nhóm cho uống AuNPs với liều 1 và 2 mg/con có tác dụng hạ men gan ALT trong máu chuột xuống thấp nhất (49,9 và 51,6%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giá trị thu được ở nghiệm thức đối chứng chuột chỉ cho uống nước cất.

Đối với nhóm chuột gây độc gan, kết quả từ hình 5 cho thấy chỉ số ALT trong máu có xu hướng giảm khi tăng nồng độ AuNPs cho chuột uống. Chỉ số ALT dao động từ 38,00 - 52,33 U/L trong máu chuột ở các nghiệm thức cho uống AuNPs và thấp hơn nhiều (từ 57,7 - 69,3%) so với chỉ số của nhóm chuột đối chứng chỉ cho uống nước cất là 123,77 U/L. Trong đó, nghiệm thức cho chuột uống AuNPs ở liều uống 0,5 và 1 mg/con có chỉ số ALT lần lượt là 52,33 và 52,47 U/L và tương đương so với nhóm chuột uống chất chống oxy hóa silymarin ở liều uống 2 mg/con (62,73 U/L) cũng như nhóm chuột đối chứng không gây độc gan (56,13 U/L). Khi tăng liều lượng AuNPs cho chuột uống lên 2 mg/con thì chỉ số ALT ở nhóm chuột gây độc gan giảm còn 38,00 U/L. Điều này cho thấy, chế phẩm AuNPs có khả năng làm giảm chỉ số ALT trong máu chuột khi cho uống tốt hơn so với silymarin (69,3% so với 49,3%).

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy sau khi cho uống 1 tuần với liều lượng 2 mg/con chế phẩm AuNPs/CM-Chitosan có kích thước hạt khoảng $7 \pm 3,1$ nm chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ đã có tác dụng làm giảm nhẹ các chỉ số men gan AST và ALT trong máu chuột bình thường nhưng giảm đáng kể trong máu chuột gây độc gan. Negahdary và cộng sự (2015) cũng đã chứng minh rằng vàng nano có kích thước hạt khoảng 10 nm có tác dụng làm giảm chỉ số men gan (CAT và GPX enzyme) ở chuột nhắt trắng dòng Wistar ở liều 100 ppm khi sử dụng liên tục trong 15 ngày [19]. Do đó, chế phẩm vàng nano/carboxymethyl chitosan có tiềm năng để sử dụng như một hoạt chất chống oxy hóa.

3. KẾT LUẬN

Đã chế tạo thành công chế phẩm AuNPs với kích thước hạt vàng khoảng $7 \pm 3,1$ nm bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60 sử dụng CM-Chitosan làm chất ổn định. Chế phẩm AuNPs đã có tác dụng làm giảm đáng kể chỉ số men gan AST và ALT trong máu khi cho chuột uống chế phẩm 1 tuần, với mức giảm cụ thể là từ 57,7 - 69,3% đối với chỉ số ALT và từ 57,6 - 66,5% đối với chỉ số AST ở nhóm chuột gây độc gan. Trong đó, nhóm chuột uống chế phẩm AuNPs ở liều uống 2 mg/con đã cho thấy tác dụng hiệu quả nhất. Chế phẩm AuNPs chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ đã cho thấy triển vọng ứng dụng để làm nguyên liệu chế tạo thực phẩm chức năng sử dụng cho mục đích bảo vệ gan.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin cảm ơn Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí và tạo điều kiện để nghiên cứu được hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đình Giậu. (2000), *Sinh lý học người và động vật*, NXB. ĐHQG Tp. HCM, Tp. HCM.

2. Abu Ali Ibn Sina, Laura G. Carrascosa, Ziyu Liang, Yadveer S. Grewal, Andri Wardiana, Muhammad J.A. Shiddiky, Robert A. Gardiner, Hemamali Samaratunga, Maher K. Gandhi, Rodney J. Scott, Darren Korbie, Matt Trau. "Epigenetically reprogrammed methylation landscape drives the DNA self-assembly and serves as a universal cancer biomarker", *Nature communications*, 9 (1), 4195, 2018.
3. Duy Nguyen Ngoc, Du Dang Xuan, Phu Dang Van, Quoc Le Anh, Du Bui Duy, Hien Nguyen Quoc. "Synthesis of gold nanoparticles with seed enlargement size by γ -irradiation and investigation of antioxidant activity", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 436, 633-638, 2013.
4. Giulio F. Paciotti, David G.I. Kingston, Lawrence Tamarkin. "Colloidal Gold Nanoparticles; A Novel Nanoparticle Platform for Developing Multifunctional Tumor - Targeted Drug Delivery Vectors", *Drug Development Research*, 67 (1), 47 -54, 2006.
5. Hai-Ying Gua, Zhong Chenb, Rong-Xiao Saa, Su-Su Yuana, Hong-Yuan Chena, Yi-Tao Dingb, Ai-MinYua. "The immobilization of hepatocytes on 24 nm-sized gold colloid for enhanced hepatocytes proliferation", *Biomaterials*, 25 (17), 3445-3351, 2004.
6. Elodie Boisselier, Didier Astruc. "Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity", *Chemical Society Reviews*, 38 (6), 1759-1782, 2009.
7. Mohamed A. Dkhil, Amira A. Bauomy, Marwa S.M. Diab, Seleh Al-Quraishy. "Antioxidant and hepatoprotective role of gold nanoparticles against murine hepatic schistosomiasis", *International Journal of Nanomedicine*, 2015 (10), 7467-7475, 2015.
8. Khaled A. Elsayed, Hisham Imam, M.A Ahmed, Rania Ramadan. "Effect of focusing condition and laser parameter on the fabrication of gold nanoparticles via laser ablation in liquid", *Optics & Laser Technology*, 45, 495-502, 2013.
9. Hina Singh, Juan Du, Priyanka Singh, Tae Hoo Yi. "Ecofriendly synthesis of silver and gold nanoparticles by *Euphrasia officinalis* leaf extract and its biomedical applications", *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46 (6), 1163-1170, 2018.
10. Remya Vijayan, Siby Joseph, Beena Mathew. "Indigofera tinctoria leaf extract mediated green synthesis of silver and gold nanoparticles and assessment of their anticancer, antimicrobial, antioxidant and catalytic properties", *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46 (4), 861-871, 2018.
11. Cailin Fan, Wei, Shiju Zhao, Jian Chen, Xin Li. "Efficient one pot synthesis of chitosan-incedced gold nanoparticles by microwave irradiation", *Materials Letters*, 62 (2008), 3518-3520, 2008.
12. Duy Nguyen Ngoc, Phu Dang Van, Quoc Le Anh, Hien Nguyen Quoc. "Electron beam/ γ -ray irradiation synthesis of gold nanoparticles and investigation of antioxidant activity", *Advances in Natural Sciences: Nanosciences and Nanotechnology*, 5 (4): 045002, 2014.
13. Luan Le Quang, Linh Do Thi Phuong, Uyen Nguyen Huynh Phuong, Phu Dang Van, Hien Nguyen Quoc. "Biodistribution of gold nanoparticles synthesized by γ -irradiation after intravenous administration in mice", *Advances in Natural Sciences: Nanosciences and Nanotechnology*, 5 (2): 025009, 2014.
14. Anh Nguyen Tue, Phu Dang Van, Duy Nguyen Ngoc, Du Bui Duy, Hien Nguyen Quoc, "Synthesis of alginate stabilized gold nanoparticles by γ -irradiation with controllable size using different Au^{3+} concentration and seed particles enlargement", *Radiation Physics and Chemistry*, 79 (4), 405-408, 2010.

15. Hien Nguyen Quoc, Phu Dang Van, Duy Nguyen Ngoc, Quoc Le Anh. "Radiation synthesis and characterization of hyaluronan capped gold nanoparticles", *Carbohydrate Polymer*, 89 (2), 537-541, 2012.
16. Đỗ Thị Phương Linh, Nguyễn Trọng Nghĩa, Lê Quang Luân. "Nghiên cứu sự phân bố của vàng nano/carboxymethyl chitosan chế tạo bằng bức xạ γ -co-60 sau khi tiêm tĩnh mạch ở chuột", *Tạp chí Công nghệ Sinh học*, 16 (3), 1-7, 2018.
17. Santosh Aryal, Remant Bahadur K.C., Myung Seob Khil, Dharmaraj N, Har Yong Kim. "Radical scavenger for the stabilization of gold nanoparticles", *Materials Letters*, 61 (19-20), 4225-4230, 2007.
18. Joydeep Das, Jyotirmoy Ghosh, Prasenjit Manna, Parames C. Sil. "Taurine protects acetaminophen-induced oxidative damage in mice kidney through APAP urinary excretion and CYP2E1 inactivation", *Toxicology*, 269 (2010), 24-34, 2010.
19. Masoud Negahdary, Reyhaneh Chelongar, Shahrzad Kabiri Zadeh, Marziyeh Ajdary. "The antioxidant effects of silver, gold, and zinc oxide nanoparticles on male mice in *in vivo* condition", *Advanced Biomedical Research*, 4 (69), 1-5, 2015.

STUDY ON THE HEPATOPROTECTIVE EFFECTS IN MICE OF GOLD NANOPARTICLES PREPARED BY GAMMA Co-60 IRRADIATION

NGUYEN THANH VU¹, DO THI PHUONG LINH^{2,3}, NGUYEN TRONG NGHIA¹, LE QUANG LUAN^{1*}

¹*Biotechnology Center of Ho Chi Minh City*

²*Institute of Malariology, Parasitology and Entomology in Ho Chi Minh City*

³*Nong Lam University, Ho Chi Minh City*

Email: lequangluan@gmail.com

Abstract: In this study, gold nanoparticles (AuNPs) with an average particle size of about 7 nm synthesized by γ -rays irradiation of a solution containing hydrogen tetrachloroaurate solution (1 mM) stabilized in 0.5% carboxymethyl chitosan (CM-Chitosan). The UV-Vis spectra and TEM images were used to analyze the characteristics of AuNPs. The hepatoprotective activity of AuNPs was tested in acetaminophen induced hepatotoxic mice with an average body weight of ~ 30 g/head by orally administration at daily doses 0.5 - 2 mg/head. The ALT (Alanine-aminotransferase) and AST (Aspartate-aminotransferase) indexes in blood of tested mice were decreased (ALT decreased from 57.72 to 69.30% and AST decreased from 57.60 to 66.52% compared with control) by the increase administered AuNPs concentration. In the group of mice administered with 2 mg AuNPs, the ALT level in the blood was lowest with 38.00 U/L (reduced 69% compared to mice induced hepatotoxic and supplied with only distilled water, and 19,96% compared to mice administered by silymarin at the same concentration. In addition, the supplemented with this AuNPs also strongly reduced AST index in tested mice with 115.3 U/L (decreasing 66% compared to that in blood of mice induced hepatotoxic and supplied with only distilled water). The results show that AuNPs product synthesized by γ -rays irradiation may potentially be developed for application as antioxidant and hepatoprotective liver agent.

Keywords: *Acetaminophen, alanine-aminotransferase, aspartate-aminotransferase, AuNPs, hepatoprotective, irradiation*