

# Xây dựng mô hình gây nám da trên thỏ và ứng dụng khảo sát tác dụng của cao chiết từ lá tía tô

Đỗ Thanh Hào<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Phúc<sup>2</sup>, Trần Thị Được<sup>1</sup>  
Phạm Thị Thu Hiền<sup>3</sup>, Huỳnh Ngọc Trinh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

<sup>2</sup> Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup> Trường Đại học Quốc tế - Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

## Summary

**Background:** Melasma is a common hyperpigmented disorder; the treatment is prolonged and usually less effective than expected. Therefore, development of safe and effective products from medicinal source is becoming emergent.

**Objectives:** This study aimed to establish a melasma model in rabbits and to investigate the preventive effect of Perilla leaf extract.

**Materials and methods:** Melasma formation was induced in New Zealand and British Giant rabbits by daily UVA radiation for 30 minutes combined to intramuscular injection of 5 mg/kg progesterone every other day. The response of the established model was evaluated by using the reference cream containing 4 % hydroquinone. Perilla leaves were extracted with 50 % ethanol by percolation method. The total extract was then liquid-liquid partitioned with ethyl acetate (EA) to obtain EA extract. This extract was daily applied at the concentration of 5 % and 10 % from the beginning of the experiment.

**Results:** The exposure to daily UV radiation combined to progesterone every other day in British Giant rabbits caused melasma areas which was markedly reduced by the local application of 4 % hydroquinone cream. EA extract significantly reduced the area of melasma as well as the melanin density distributed in the dermis of rabbit skin compared with untreated rabbits. The anti-pigmentation efficacy of 5 % and 10 % EA extract was not statistically significant.

**Conclusion:** The EA extract clearly exhibited its effective prevention of the melasma formation in the established model in British Giant rabbits.

**Keywords:** Melasma, Perilla frutescens, hydroquinone 4 %.

## Đặt vấn đề

Nám da là một rối loạn phổ biến của tình trạng tăng sắc tố da, gây ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn thế giới, nhất là phụ nữ. Nám thường khó điều trị và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nám gây lắng đọng melanin mạn tính trong lớp biểu bì, đặc trưng bởi các hạt màu nâu không đều phân bố đối xứng trên các khu vực cơ thể tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, đặc biệt là trên khuôn mặt [1]. Trong những năm gần đây, có nhiều công trình nghiên cứu giúp hiểu rõ hơn về bệnh học và các yếu tố ảnh hưởng đến nám da.

Ngoài các yếu tố kích hoạt gây nám da như tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, hormone sinh dục nữ (giai đoạn mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, trị liệu hormon thay thế), sử dụng mỹ phẩm hay các thuốc (corticosteroid, thuốc cản quang, thuốc chống trầm cảm...), còn do yếu tố di truyền [2]. Việc điều trị nám thường kéo dài và chi phí cao nhưng chưa đạt hiệu quả như mong muốn. Một số thuốc trị nám bôi ngoài da chứa methimazol, hydroquinon, tretionin cũng như liệu pháp laser CO<sub>2</sub> đã được thử nghiệm và mang đến nhiều kết quả khả quan [3]. Tuy nhiên, sử dụng kéo dài các biện pháp này dẫn đến nhiều tác dụng không mong muốn như dị ứng, ban đỏ, tăng sắc tố sau viêm thứ phát [3]. Do đó, nhu cầu phát triển nguồn thuốc mới an toàn, hiệu quả để điều trị nám là việc cần thiết. Ngày nay, các thuốc có nguồn gốc dược liệu càng được quan tâm nhằm phát huy tài nguyên

---

Chịu trách nhiệm: Huỳnh Ngọc Trinh

Email: hntrinh@ump.edu.vn

Ngày nhận: 27/9/2021

Ngày phản biện: 03/10/2021

Ngày duyệt bài: 24/12/2021

sẵn có và được cho là ít tác dụng không mong muốn hơn nếu phải sử dụng trong thời gian dài.

Dược liệu tía tô có tên khoa học *Perilla frutescens* (L.) Britton thuộc họ Hoa môi Lamiaceae. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy lá tía tô chứa nhiều thành phần có hoạt tính sinh học phong phú như các dẫn chất phenolic, flavonoid, anthocyanin, tannin và tinh dầu có tác động chống oxy hóa, kháng dị ứng, chống viêm và ức chế khối u [4, 5, 6]. Nghiên cứu gần đây cũng đã chứng minh trong các cao chiết từ lá tía tô khảo sát, cao ethyl acetat thể hiện rõ chống oxy hóa và tác động ức chế tyrosinase *in vitro* cho thấy tiềm năng ứng dụng cao này trong dự phòng và điều trị các rối loạn do tăng sắc tố da [7]. Từ những lý do trên, đề tài được thực hiện nhằm xây dựng mô hình gây nám da trên thỏ thử nghiệm và ứng dụng mô hình để khảo sát tác dụng phòng ngừa nám da của cao chiết ethyl acetat từ lá tía tô.

### **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

#### **Đối tượng nghiên cứu**

##### **Cao chiết từ lá tía tô**

Tía tô được thu hái tại Hà Nội vào tháng 06/2020 và nhặt lấy lá, rửa sạch, phơi âm can đến khô rồi nghiền mịn (qua rây kích thước 4 mm). Bột lá được chiết xuất bằng phương pháp ngâm kiệt bằng ethanol 50 % cho đến khi không còn phản ứng với FeCl<sub>3</sub>. Dịch chiết được thu hồi dung môi bằng máy cô quay chân không thành cao lỏng. Sau đó, cao toàn phần được lắc phân bố với ethyl acetat nhiều lần cho đến khi lớp ethyl acetat không còn phản ứng với FeCl<sub>3</sub>. Gom dịch chiết ethyl acetat và cô thu hồi dung môi dưới áp suất giảm rồi cô cách thủy ở 95 °C thu được cao đặc ethyl acetat (độ ẩm trung bình là 10,33 ± 0,09 %). Cao đặc ethyl acetat được bảo quản nhiệt độ 2-8 °C.

##### **Động vật thí nghiệm**

Thỏ trắng New Zealand và thỏ xám British Giant giống cái, khoảng 4 - 5 tháng tuổi, trọng lượng từ 2 - 2,5 kg do Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Thỏ khỏe mạnh, da nhẵn bóng và không có bất kỳ tổn thương nào trên da. Thỏ được nuôi riêng từng con và được nuôi thích nghi với điều kiện thí nghiệm ít nhất 5 ngày trước khi bắt đầu. Thỏ được cung cấp đầy đủ thức ăn gồm cà rốt, cám viên tiêu chuẩn do Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp, bổ sung thêm nước uống mỗi ngày. Trước khi tiến hành thử nghiệm 1 ngày, thỏ được cạo lông bằng tông đơ điện 2 bên sống lưng với diện tích

5 x 5 cm và 5 x 2,5 cm cho mỗi bên lưng.

##### **Thuốc đối chứng - hóa chất - dụng cụ**

– Hydroquinon 4 % (Hãng Acella Pharmaceuticals, Hàn Quốc).

– Progesteron 25 mg/mL (Hãng Rotexmedica, Đức).

– Đèn UVA ZW36D17Y-H386 (Hãng Cnlight, Trung Quốc).

##### **Phương pháp nghiên cứu**

##### **Xây dựng mô hình gây nám da trên thỏ thử nghiệm**

###### **Khảo sát giống thỏ**

Thử nghiệm này nhằm khảo sát sự hình thành sắc tố trên da của thỏ New Zealand và thỏ British Giant sau tiếp xúc với tia UVA kết hợp với tiêm progesteron. Thỏ được chiếu UVA ở bước sóng 386 nm, công suất 147 uW/cm<sup>2</sup> trong 30 phút mỗi ngày với khoảng cách từ đèn UVA tới bề mặt da là 20 cm [8]. Ngoài ra, thỏ được tiêm bắp progesteron liều 5 mg/kg cách ngày thử nghiệm tiến hành trong vòng 42 ngày.

Quan sát về màu sắc, tình trạng bong tróc, sần sùi và dày sừng của lớp biểu bì ở vùng chiếu UVA. Ghi nhận thời gian xuất hiện vùng da gây nám trên lớp biểu bì của 2 nhóm thỏ thử nghiệm.

###### **Đánh giá đáp ứng với thuốc đối chứng hydroquinon 4 %**

Từ điều kiện thích hợp gây nám da trên thỏ thử nghiệm, tiến hành đánh giá đáp ứng của thuốc đối chứng hydroquinon 4 %.

Thỏ được chọn ngẫu nhiên vào các lô, mỗi lô 3 - 4 thỏ.

– Lô sinh lý: Chỉ cạo lông định kỳ mỗi tuần, không có bất kỳ tác động nào lên thỏ.

– Lô bệnh: Chiếu UVA 30 phút mỗi ngày, tiêm progesteron 5 mg/kg cách ngày.

– Lô HQ 4 %: Chiếu UVA 30 phút mỗi ngày, tiêm progesteron 5 mg/kg cách ngày. Vào ngày đầu tiên xuất hiện vùng da tăng sắc tố, bôi kem hydroquinon 4 % thành một lớp mỏng lên vùng da tăng sắc tố mỗi ngày, 1 lần/ngày sau khi chiếu UVA.

Quan sát về màu sắc, tình trạng bong tróc, sần sùi và dày sừng của lớp biểu bì ở vùng da chiếu UVA. Chụp hình vùng da chiếu UVA mỗi tuần bằng cách cố định thỏ trong hộp và giữ khoảng cách từ máy chụp hình đến vùng da nám là 15 cm. Hình ảnh chụp được được xử lý qua ứng dụng Color Threshold của phần mềm MATLAB bằng cách chuyển hình ảnh màu thành hình trắng/đen với màu trắng là vùng da không có sắc tố và màu đen là vùng da nám.

Dùng hàm Regionprops để tính diện tích vùng da nám theo đơn vị pixel. Từ đó, tính tỷ lệ vùng da nám theo công thức:

$$\text{Tỷ lệ vùng da nám (\%)} = \frac{\text{Số đơn vị pixel vùng nám}}{\text{Tổng số đơn vị pixel của vùng chiếu UVA}}$$

#### **Khảo sát tác động phòng ngừa của cao chiết lá tía tô**

Cao đặc ethyl acetat từ lá tía tô được pha trong glycerin 5 % thành nồng độ 5 % và 10 % để bôi lên da thỏ. Cao tía tô được bôi lên toàn bộ vùng da chiếu UVA của thỏ thử nghiệm 1 lần/ngày bắt đầu từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 28 sau khi chiếu UVA.

Thỏ được chọn ngẫu nhiên vào các lô, mỗi lô 3 - 4 thỏ:

– Lô bệnh: Chiếu tia UVA 30 phút mỗi ngày, tiêm progesteron liều 5 mg/kg cách ngày trong 28 ngày.

– Lô tía tô 5 %: Chiếu tia UVA 30 phút mỗi ngày, tiêm progesteron liều 5 mg/kg cách ngày trong 28 ngày. Đồng thời, bôi cao tía tô 5 % lên toàn bộ diện tích gây tăng sắc tố 1 lần/ngày bắt đầu từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 28.

– Lô tía tô 10 %: Chiếu tia UVA 30 phút mỗi ngày, tiêm progesteron liều 5 mg/kg cách ngày trong 28 ngày. Đồng thời, bôi cao tía tô 10 % lên toàn bộ diện tích gây tăng sắc tố 1 lần/ngày bắt đầu từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 28.

Quan sát cảm quan, chụp hình vùng da gây nám mỗi tuần và xử lý hình ảnh bằng phần mềm MATLAB, ứng dụng Color Thresholder và dùng hàm regionprops để tính diện tích vùng nám theo đơn vị pixel như thử nghiệm đánh giá đáp ứng với thuốc đối chứng hydroquinon 4 %.

Cuối thử nghiệm, thoa lên da thỏ 1 lượng vừa đủ kem lidocain 2,5 % với diện tích 2 x 2 cm và để tiếp xúc 15 phút. Lau sạch thuốc tê bằng

dung dịch NaCl 0,9 %, tách mảnh da rồi ngâm trong formol 10 % để nhuộm HE. Các vi phẫu được quan sát dưới kính hiển vi có độ phóng đại 10x và 40x. So sánh số lượng melanin trong nang lông da thỏ ở lớp hạ bì giữa các nhóm thử nghiệm. Mật độ melanin ở lớp hạ bì được chia thành 4 cấp độ: (+) rất ít hạt melanin ở vài nang lông; (++) chỉ vài hạt melanin rải rác ở các nang lông; (+++) nhiều hạt melanin, xuất hiện thành từng cụm trong các nang lông<sup>[9]</sup>.

#### **Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20 và Microsoft Excel 2016. Các giá trị được biểu diễn dưới dạng trung bình ± SEM (Standard Error of Mean). Sự khác biệt giữa từng cặp trong lô, giữa các lô được xác định bằng phép kiểm T-test, One-way Anova, Mann Whitney, Kruskal Wallis với P < 0,05.

#### **Kết quả nghiên cứu**

##### **Khảo sát giống thỏ**

Ở thỏ New Zealand, trong tuần đầu tiên, da thỏ chỉ ửng đỏ ở vùng chiếu UVA nhưng vẫn trơn láng. Sau đó, lớp biểu bì bắt đầu bong tróc ở tuần thứ 2; da thỏ có hiện tượng dày sừng, ngày càng sần sùi, khô và bong tróc nhiều. Tuy nhiên, da thỏ không có mảng màu hay điểm sắc tố nào trong suốt 6 tuần thử nghiệm (hình 1, hàng trên). Trong khi đó, da thỏ British Giant cũng ửng đỏ và bong tróc lớp biểu bì sau 1 tuần chiếu UVA. Ở ngày 10 đến ngày 12 da thỏ bắt đầu xuất hiện vùng nám với độ đậm tăng dần và lan rộng dần cho đến ngày 28 của thử nghiệm. Sau đó, vết nám nhạt dần, lông thỏ bắt đầu mọc rậm dần. Đến ngày 42, khi cạo lại lông thỏ thì lớp biểu bì đã không còn sắc tố (hình 1, hàng dưới).



**Hình 1.** Vùng da chiếu UVA của thỏ New Zealand (hàng trên) và thỏ British Giant (hàng dưới) theo thời gian thử nghiệm

Như vậy, trong 2 giống thử nghiệm thì chỉ có giống British Giant xuất hiện các vùng nám trên da khi chiếu UVA kết hợp tiêm progesterone. Vùng nám này đạt tối đa sau 4 tuần thử nghiệm. Do đó, chúng tôi chọn giống British Giant và thời điểm kết thúc thử nghiệm là 28 ngày.

#### **Đánh giá đáp ứng với thuốc đối chứng hydroquinon 4 %**

Da thử nghiệm vẫn trơn láng và không thay đổi đáng kể về màu sắc da vùng cạo lông trong suốt quá trình thử nghiệm. Trong khi đó, ở lô bệnh và lô HQ 4 %, vùng da thử nghiệm đã cạo lông và chiếu UVA đều ửng đỏ, tiếp theo lớp biểu bì bong tróc nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ) trong tuần đầu của thử nghiệm. Sau đó, vùng da này xuất hiện các vết sần sùi từ ngày thứ 12 của thử nghiệm. Do đó, những giống lô HQ 4 % bắt đầu được bôi kem hydroquinon 4 % trong khi nhóm bệnh không bôi thuốc điều trị nào. Ở ngày 14, diện tích nám của lô bệnh và lô điều trị bằng hydroquinon 4 % gia tăng đáng kể và đạt diện tích tối đa (bảng 1).

**Bảng 1. Tỷ lệ % nám của các lô trong thử nghiệm đánh giá đáp ứng với hydroquinon 4 %**

Ngày	HQ 4 %	Bệnh	Sinh lý
0	2,44 ± 1,23	1,17 ± 0,89	8,78 ± 4,43
7	15,35 ± 7,44	17,71 ± 2,72	13,13 ± 5,38
14	82,30 ± 3,46*	87,34 ± 3,21*	7,62 ± 3,27
21	69,97 ± 5,56*	80,11 ± 7,44*	8,72 ± 4,92
28	43,38 ± 6,44*	61,86 ± 7,99*	9,16 ± 3,95

\* $P < 0,05$  khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý

Đến ngày 21, vùng nám lô HQ 4 % giảm 12,33 % so với lô bệnh. Vào cuối thử nghiệm, vùng nám của lô HQ 4 % giảm rõ rệt, chỉ bằng 61,06 % so với lô bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ). Như vậy, hydroquinon thể hiện hiệu quả giảm nám rõ rệt trên mô hình gây tăng sắc tố bằng tia UVA kết hợp với tiêm progesteron, nhất là sau 2 tuần bôi thuốc. Điều này cho thấy tính khả dụng của mô hình đã mô phỏng và được áp dụng để đánh giá hiệu quả phòng ngừa tăng sắc tố da của cao phân đoạn EA từ lá tía tô.

#### **Khảo sát tác động phòng ngừa của cao EA**

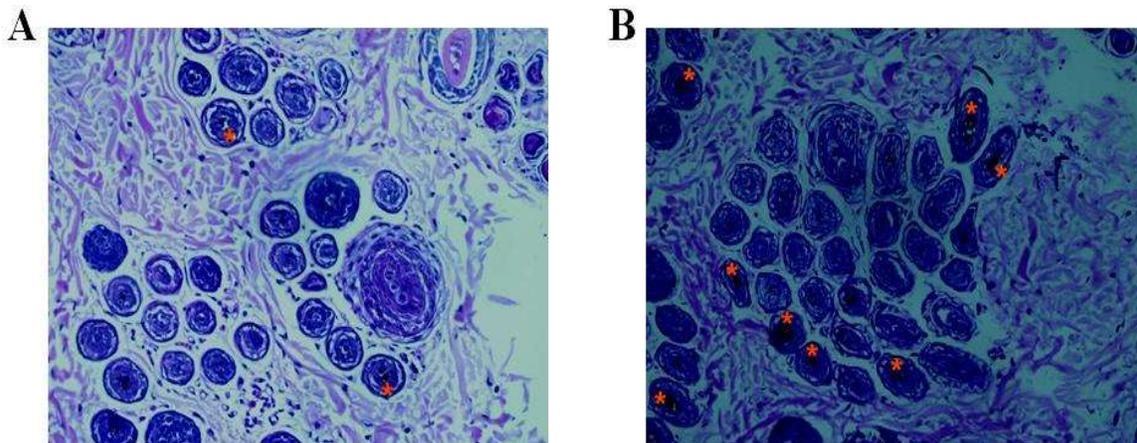
Da thử nghiệm ở các lô đều da ửng đỏ, lớp biểu bì bong tróc từ ngày 7 của thử nghiệm. Đến ngày 14, cả 2 lô bôi cao EA 5 % và 10 % xuất hiện vùng nám nhưng vùng này nhạt và khu trú trong khi lô bệnh vùng nám rộng và tăng đáng kể về độ đậm. Tỷ lệ % vùng nám ở lô cao EA 5 % và 10 % chỉ bằng 29 % và 27,5 % so với lô bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô bệnh (bảng 2). Ở ngày 21, vùng nám của cả 2 lô cao EA gần như không thay đổi. Vào cuối thử nghiệm, vùng nám trên da thử nghiệm của 2 lô này tuy có tăng nhưng vẫn khác biệt so với lô chứng bệnh. Ngoài ra, tỷ lệ % diện tích nám giữa 2 lô cao EA 5 % và cao EA 10 % không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) vào các tuần thử nghiệm chứng tỏ hiệu quả phòng ngừa nám da của cao EA 5 % và 10 % tương đương nhau.

**Bảng 2. Tỷ lệ % nám của các lô trong thử nghiệm khảo sát tác động phòng ngừa của cao EA**

Ngày	EA 5 %	EA 10 %	Bệnh
0	11,91 ± 7,00	7,91 ± 3,47	1,17 ± 0,89
7	1,90 ± 1,51*	4,64 ± 2,26*	17,71 ± 2,72
14	25,43 ± 11,90*	22,70 ± 11,35*	87,34 ± 3,21
21	23,20 ± 6,62*	22,16 ± 8,81*	80,11 ± 7,44
28	36,85 ± 11,03*	34,46 ± 8,31*	61,86 ± 7,99

\* $p < 0,05$  khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô bệnh

Bên cạnh đó, phân tích hình ảnh vi thể mẫu da thử nghiệm vùng chiếu UVA vào cuối thử nghiệm cho thấy các mẫu tiêu bản da thử nghiệm ở lô bôi cao EA 5 % và 10 % rất ít melanin phân bố rải rác ở lớp hạ bì da thử nghiệm, chủ yếu trong vài nang lông (hình 2A) và đều ở mức độ (+) trong khi melanin phân bố rất nhiều, tập trung thành từng cụm trong các nang lông trên mẫu tiêu bản lô bệnh và tất cả các mẫu đều ở mức độ (+++) (hình 2B).



**Hình 2.** Sự phân bố melanin (đánh dấu \*) trong nang lông trong lớp hạ bì da thỏ ở mức độ (+) đối với da thỏ lô dự phòng với cao EA (A) và ở mức độ (+++) đối với da thỏ lô bệnh (B)

### Bàn luận

Đề tài đã mô phỏng mô hình gây nám da thỏ xám British giant, trong đó vùng da tăng sắc tố xuất hiện sau 10-12 ngày chiếu UVA kết hợp tiêm bắp progesteron, vết nám da đậm nhất vào ngày 14 và tồn tại hơn 40 ngày. Trong khi đó, thỏ trắng New Zeland không xuất hiện nám mà chỉ có ban đỏ nhẹ ở cùng thời điểm quan sát. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây về sự xuất hiện các vết tăng sắc tố da trên các giống thỏ màu, không xuất hiện ở các giống thỏ trắng do melanin nằm sâu dưới lớp hạ bì [10]. Vì vậy, giống thỏ xám British giant thích hợp cho mô hình gây nám da sau khi chiếu UVA kết hợp với tiêm progesteron. Bước sóng 386 nm của tia UV chiếu trên vùng da thỏ thực nghiệm tương ứng với vùng UVA gây tăng sắc tố nhanh hơn so với tia UVB và hạn chế được khả năng gây ung thư da.

Mục tiêu của điều trị nám là làm giảm sắc tố tại chỗ thông qua sử dụng các chất làm trắng da, ức chế quá trình tạo melanin. Hydroquinon là một trong những thuốc thường được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp với các tác nhân khác để làm mờ vết nám. Hydroquinon có cấu trúc hydroxyphenolic có tác dụng ức chế tyrosinase, enzym quan trọng tham gia xúc tác quá trình tổng hợp melanin. Ngoài ra, hydroquinon

còn làm tăng cường sự thoái hóa của melanosom và gây phá hủy các tế bào hắc tố (melanocyte). Tuy nhiên, ở các nồng độ thường sử dụng (2% - 5%), hydroquinon đều có khả năng gây kích ứng da, tăng sắc tố sau viêm thứ phát và có thể gây nám đậm hơn, nhất là khi sử dụng kéo dài [3]. Do đó, việc phát triển các sản phẩm trị nám an toàn và hiệu quả đang trở nên phổ biến.

Kết quả đề tài cho thấy khi việc bôi cao EA ở nồng độ 5% và 10% ngay từ đầu thử nghiệm làm giảm đáng kể diện tích nám cũng như độ đậm của vết nám ở vùng da tiếp xúc với tia UVA. Bên cạnh đó, hình ảnh phân tích vi thể cũng cho thấy cao EA làm giảm đáng kể mật độ melanin quan sát trên tiêu bản da thỏ dự phòng bằng cao EA so với lô bệnh. Các tác dụng này của cao EA có thể do cao này chứa nhiều các hợp chất phenolic và flavonoid, là những thành phần có hoạt tính chống oxy hóa và ức chế tyrosinase tốt [11]. Bên cạnh đó, nghiên cứu gần đây của Nguyễn Thị Hạnh Trúc và CS. (2020) cũng đã chứng minh tác động ức chế tyrosinase của cao EA do tương tác với ion  $Cu^{2+}$  tại vị trí hoạt động của enzym này [7]. Nghiên cứu của Preedalikit và CS. (2020) còn cho thấy bôi kem chứa cao chiết từ lá tía tô lên vùng da dưới cánh tay của phụ nữ Thái làm giảm rõ rệt hàm

lượng melanin trên da và cải thiện đáng kể tông màu da nhưng không gây kích ứng da [12]. Những kết quả này cho thấy tiềm năng ứng dụng của cao EA từ lá tía tô trong việc phòng ngừa và điều trị tình trạng tăng sắc tố và nám da, nhất là ở phụ nữ. Do đó, có thể thực hiện các nghiên cứu về bào chế dạng sản phẩm dùng ngoài chứa cao EA và thử nghiệm tính an toàn cũng như hiệu quả điều trị trên lâm sàng.

### Kết luận

Quy trình chiếu UVA kết hợp tiêm progesteron có thể gây các vết nám trên da thỏ xám British Giant và giảm rõ khi bôi kem hydroquinon 4 %; trong khi đó, quy trình này chỉ gây ứng đỏ, dày sừng trên thỏ trắng New Zealand. Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ lá tía tô làm giảm rõ rệt quá trình hình thành nám trên da thỏ thử nghiệm.

### Tài liệu tham khảo

1. Fernandez - Flores A., Bermúdez C. F., Molina I. *et al.* (2018), "Pigmented deposits in the skin", *The American Journal of Dermatopathology*, 40 (5), pp. 307-328.
2. Sheth V. M., Pandya A. G. (2011), "Melasma: A comprehensive update", *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (4), pp. 689-697.
3. Rossi A. M., Perez M. I. (2011), "Treatment of hyperpigmentation", *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 19 (2), pp. 313-324.
4. Ahmed H. M. (2019), "Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological investigations of *Perilla frutescens* (L.) Britt", *Molecules*, 24 (1), pp. 102.
5. Tổng Minh Tâm, Đỗ Thị Phương Khanh, Huỳnh Ngọc Trinh (2015), "Mô hình viêm tai chuột nhất trắng bằng dầu ba đậu - Khảo sát tác động kháng viêm của cao chiết từ lá tía tô

(*Perilla frutescens* L.)", *Tạp chí Dược học*, 55 (12), tr. 55-59.

6. Vuu T. T. Q., Huynh N. T., Ha M. H., Huynh N. T. (2018), "Antitumor - promoting effect of ethanolic extract from leaves of *Perilla frutescens* var. *crispa* (Benth.) in mouse skin", *Med. Pharm. Res.*, 2 (3), pp. 33-40.

7. Nguyễn Thị Hạnh Trúc, Nguyễn Thùy Dương, Võ Thị Diễm, Nguyễn Quốc Thái, Huỳnh Ngọc Trinh (2020), "Khảo sát tác động ức chế tyrosinase và chống oxi hóa của cao chiết lá tía tô", *Tạp chí Y học TP. HCM*, 24 (3), tr. 92-96.

8. Hosaka E., Soma Y., Kawa Y. *et al.* (2004). "Effects of ultraviolet light on melanocyte differentiation: Studies with mouse neural crest cells and neural crest - derived cell lines", *Pigment Cell Research*, 17 (2), pp. 150-157.

9. Lehner S., Gähle M., Dierks C. *et al.* (2013). "Two - exon skipping within MLPH is associated with coat color dilution in rabbits", *PLoS ONE*, 8 (12), pp. e84525.

10. Forrest I. S., Kosek J. C., Aber R. C. *et al.* (1970), "Rabbit as a model for chlorpromazine - induced hyperpigmentation of the skin", *Biochemical Pharmacology*, 19, pp. 649-852.

11. Wang Z., Tu Z., Xie X. *et al.* (2021). "*Perilla frutescens* leaf extract and fractions: Polyphenol composition, antioxidant, enzymes ( $\alpha$ -glucosidase, acetylcholinesterase, and tyrosinase) inhibitory, anticancer, and antidiabetic activities", *Foods*, 10 (2), pp. 315.

12. Preedalikit W., Pintha K., Tantipaiboonwong P. *et al.* (2020), "Inhibitory effect of *Perilla frutescens* L. leaves extract on melanogenesis and skin whitening efficacy in the underarm whitening product application", *Key Engineering Materials*, 859, pp. 166-171.