



DOI:10.22144/ctujos.2025.195

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LÃO HÓA DA CỦA CHẾ PHẨM FGF-2 LÊN MÔ HÌNH CHUỘT VÀ ĐỊNH HƯỚNG TẠO MỸ PHẨM PHỤC HỒI DA LÃO HÓA

Nguyễn Trọng Bình* và Phạm Thị Vàng

Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): ntbinhbiomedicine@gmail.com

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 16/04/2025

Sửa bài (Revised): 19/05/2025

Duyệt đăng (Accepted): 25/08/2025

Title: Evaluation of the anti-aging effects of FGF-2 formulation on aging mouse model and orientation for developing skin rejuvenation cosmetics

Author(s): Nguyen Trong Binh* and Pham Thi Vang

Affiliation(s): Biotechnology Center of Ho Chi Minh City, Viet Nam

TÓM TẮT

Ngày nay, tình trạng lão hóa da đang trở nên phổ biến, các nguyên nhân chính dẫn đến lão hóa da là do tuổi tác, tác động của tia tử ngoại, ánh sáng mặt trời. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2 (FGF-2) là một loại protein đa chức năng được lựa chọn và quan tâm để nghiên cứu sâu hơn về vai trò trong việc ngăn chặn cũng như điều trị lão hóa da. Nghiên cứu được thực hiện trên mô hình chuột lão hóa da. Kết quả cho thấy sau 3 tuần thử nghiệm ở nhóm thoa chế phẩm chứa 5 ng và 25 ng FGF-2 bề mặt da trở nên căng mịn hơn, không còn thấy nhiều sắc tố trên bề mặt da, số lượng nếp nhăn giảm, độ đàn hồi da phục hồi, tăng sinh collagen, nguyên bào sợi, các sợi protein bắt màu tốt với thuốc nhuộm, có sự phát triển tế bào nang lông, tương đương với nhóm chuột đối chứng bình thường và không thấy sự cải thiện nào trên da ở nhóm lão hóa bôi nước muối sinh lý.

Từ khóa: FGF-2, lão hóa da, mô hình chuột

ABSTRACT

Skin aging is increasingly common, primarily due to factors such as aging, ultraviolet exposure, and sunlight. Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) is a multifunctional protein that has garnered interest for its potential role in both preventing and treating skin aging. A study was conducted using an aging mouse model to investigate FGF-2's effects. After three weeks of treatment with 5 ng and 25 ng of FGF-2, the results showed several improvements: the skin surface became smoother, pigmentation diminished, the number of wrinkles decreased, skin elasticity was restored, and there was an increase in collagen and fibroblast proliferation. Hair follicle cell growth was also observed, and these findings were comparable to the results seen in the normal control group of mice. In contrast, no improvements were noted in the skin of the aging group that was treated with physiological saline.

Keywords: FGF-2, mouse model, skin aging,

1. GIỚI THIỆU

Da là cơ quan lớn nhất của cơ thể con người, bảo vệ cơ thể khỏi các tác nhân gây hại bên ngoài, chẳng hạn như vi sinh vật, hóa chất và tác nhân vật lý, bao gồm cả tia nắng mặt trời. Mặt khác, bức xạ UVA và UVB trong ánh nắng mặt trời có thể trực tiếp xuyên qua lớp biểu bì và lớp hạ bì nông trên da dẫn đến tổn thương tế bào, DNA, stress oxy hóa và viêm. Da sau khi tiếp xúc có dấu hiệu hình thành nếp nhăn mịn và thô, giãn mạch, sắc tố và kết cấu thô ráp, được gọi là lão hóa do ánh sáng (Raad et al., 2017). Hơn nữa, bức xạ UVB được báo cáo là làm tăng metalloproteinases matrix (MMPs) và giảm biểu hiện collagen loại I và loại III, dẫn đến giảm tổng thể collagen ở da và tăng hình thành nếp nhăn (Zussman et al., 2010).

Lão hóa là một quá trình sinh học phức tạp và liên tục được đặc trưng bởi những thay đổi về tế bào và phân tử, với sự suy giảm dần dần khả năng duy trì cân bằng nội môi của cơ thể và sự gia tăng lão hóa hoặc chu trình chết của tế bào. Quá trình này khác nhau giữa các cá nhân và giữa các cơ quan và ở da thể hiện rõ nhất bởi những tác động của thời gian (DiLoreto & Murphy, 2015).

FGF-2 (hay còn gọi là bFGF) là yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản làm giảm và ngăn ngừa các nếp nhăn và kích thích sự tăng sinh của các tế bào có nguồn gốc từ trung bì, ngoại bì và nội bì, chủ yếu là nguyên bào sợi và tế bào sừng. Tất cả những điều này cho thấy rằng FGF-2 có thể quan trọng trong việc điều chỉnh các quá trình bình thường như hình thành mạch máu, chữa lành vết thương và sửa chữa mô, cũng như tác dụng chống lão hóa (Yang et al., 2018).

Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích đánh giá chế phẩm chứa lượng FGF-2 khác nhau lên mô hình chuột lão hóa da và định hướng ứng dụng tạo sản phẩm, mỹ phẩm phục hồi lão hóa da.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 30 con chuột nhắt trắng được 6 tuần tuổi (*Mus musculus* var. Albino có trọng lượng khoảng 18 - 22g từ Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh), được nuôi ổn định với chu kỳ 12 giờ sáng/tối, thức ăn tổng hợp và nước uống tại Phòng Công nghệ Sinh học Động vật, Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh và được chiếu xạ bằng đèn UVA 75W và UVB 25W mỗi ngày 2 giờ liên tục trong 5 tuần cho đến khi chuột có các dấu hiệu lão hóa da trên lâm sàng (nếp nhăn,

độ đàn hồi da kém, rối loạn sắc tố, dày sừng,...) (To et al., 2020). Chuột sau khi được chiếu xạ gây lão hóa da đồng loạt thì được chọn ngẫu nhiên để thực hiện thử nghiệm.

Hoạt chất FGF-2 được biểu hiện, tinh sạch (độ tinh sạch: 93,5%) và được bảo quản ở 4 - 8°C tại Phòng Công nghệ Sinh học Động vật, Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh.

Chế phẩm bôi bao gồm: PBS 1X, 10% glycerol, 300mM trehalose, có bổ sung FGF-2 5 ng hoặc FGF-2 25 ng được phối trộn và bảo quản ở nhiệt độ phòng tại Phòng Công nghệ Sinh học Động vật, Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh.

2.2. Nghiên cứu thử nghiệm FGF-2 trên động vật

Chuột sau khi được chiếu xạ gây lão hóa da đã được chọn ngẫu nhiên 9 con để thực hiện thí nghiệm.

Nghiên cứu được thử nghiệm chế phẩm FGF-2 trên mô hình chuột lão hóa da được thiết kế thí nghiệm như Bảng 1.

Bảng 1. Thiết kế thử nghiệm chế phẩm FGF-2 trên mô hình chuột lão hóa da.

Nhóm	Thử nghiệm	Số lượng
ĐC	Nhóm bình thường	3
LH	Nhóm chuột lão hóa thoa nước muối sinh lý	3
FGF-2 5 ng	Nhóm chuột lão hóa thoa chế phẩm chứa 5 ng FGF-2	3
FGF-2 25 ng	Nhóm chuột lão hóa thoa chế phẩm chứa 25 ng FGF-2	3

Chuột thử nghiệm được thoa liên tục mỗi ngày trong vòng 3 tuần, mỗi lần thoa sử dụng tương ứng với 50 µl mẫu thử.

2.3. Đánh giá đại thể động vật thử nghiệm

Việc đánh giá bề mặt da chuột được thực hiện bằng quan sát cảm quan các chỉ số: sắc tố da, độ dày sừng trên da. Nếp nhăn được đánh giá bằng phương pháp đếm số lượng nếp nhăn trên bề mặt da chuột. Độ đàn hồi da cảm quan được đánh giá dựa trên thời gian da trở lại trạng thái ban đầu sau khi kéo giãn.

Việc đánh giá khối lượng chuột sau 3 tuần thử nghiệm được thực hiện bằng cách cân khối lượng chuột hằng ngày bằng cân điện tử.

2.4. Nhuộm mô học da động vật thử nghiệm

Sau 3 tuần thử nghiệm các con chuột được cho chết nhân đạo và lấy phần da của chuột cố định trong dung dịch formalin 10%, nhuộm H&E, hình ảnh được thu được bằng kính hiển vi soi ngược (Inverted microscope -TS2, Đức).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

FGF cơ bản (FGF-2) làm giảm và ngăn ngừa các nếp nhăn và đường nhăn biểu hiện thông qua việc kích hoạt các tế bào da mới và kích thích sự tăng sinh của các tế bào có nguồn gốc từ trung bì, ngoại bì và nội bì, chủ yếu là nguyên bào sợi và tế bào sừng. FGF-2 có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các quá trình như quá trình hình thành mạch máu, chữa lành vết thương và sửa chữa mô, cũng như tác dụng chống lão hóa (De Araújo et al., 2019).

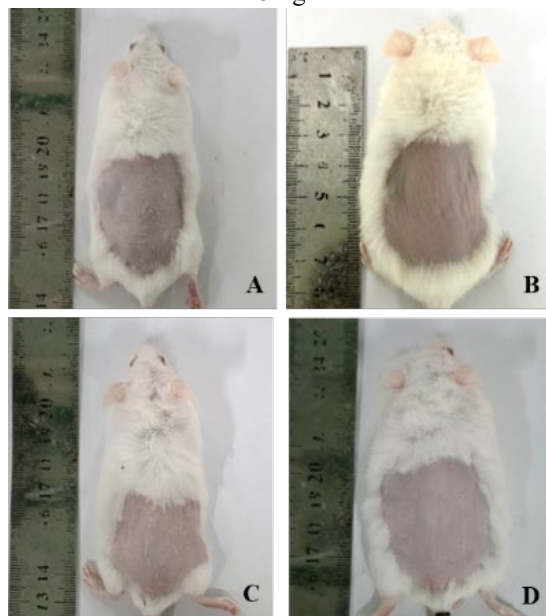
3.1. Tác động của FGF-2 trên bề mặt da chuột

Sau một tuần thử nghiệm, theo quan sát ta thấy nhóm đối chứng da chuột vẫn mịn, căng, không có sắc tố lạ trên da (Hình 1A). Nhóm LH da chuột ở nhóm này có dấu hiệu tăng nếp nhăn, độ đàn hồi da không thấy sự phục hồi, lớp sừng trên da rất dày (Hình 1B). Nhóm FGF-2 5 ng và FGF-2 25 ng da chuột vẫn còn sần với lớp sừng dày, da vẫn chưa đàn hồi rõ rệt, tuy nhiên vẫn thấy da cải thiện hơn so với nhóm 1 và xuất hiện lông mọc lại nhưng thưa, thời gian chế phẩm ngấm vào da khoảng 6 - 7 phút (Hình 1C và Hình 1D).

Sau hai tuần thử nghiệm, da chuột ở nhóm đối chứng không có sự biến đổi (Hình 2A). Nhóm LH da chuột ở nhóm này có dấu hiệu tăng nếp nhăn, độ đàn hồi da kém, lớp sừng trên da rất dày (Hình 2B). Nhóm FGF-2 5 ng và 25 ng da chuột mịn hơn, cho thấy rõ cải thiện độ đàn hồi, xuất hiện lông mọc lại đều hơn, thời gian chế phẩm ngấm vào da khoảng 5 - 7 phút (Hình 2C và Hình 2D).

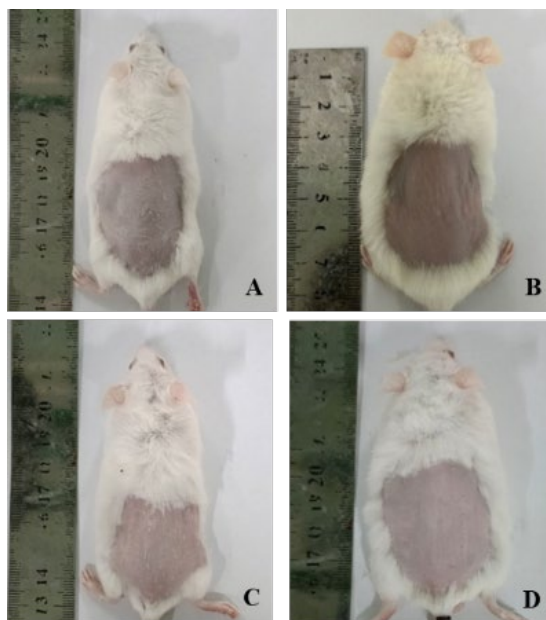
Đến tuần thứ ba thử nghiệm, da chuột ở nhóm đối chứng vẫn chưa có sự biến đổi (Hình 3A). Nhóm LH da chuột ở nhóm này có dấu hiệu tăng nếp nhăn, độ đàn hồi da kém, lớp sừng trên da rất dày, số lượng vết tổn thương chấm đỏ trên da rất nhiều (Hình 3B). Nhóm FGF-2 5 ng và 25 ng da chuột mịn hơn, cho thấy rõ cải thiện độ đàn hồi so với nhóm đối chứng, xuất hiện lông mọc lại đều hơn kết quả tương tự nghiên cứu khác (Lin et al., 2015), thời gian chế phẩm ngấm vào da nằm trong khoảng 4 - 5 phút

(Hình 2C và Hình 2D). Mặc khác ta thấy rõ độ phục hồi da ở nhóm FGF-2 25 ng.



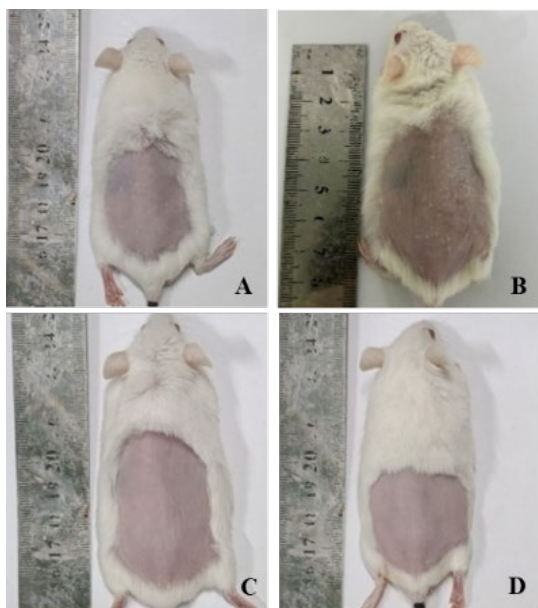
Hình 1. Hình ảnh bề mặt da chuột sau 1 tuần thoa chế phẩm thử nghiệm

Ghi chú: A – đối chứng âm, B – nhóm 1, C – nhóm 2 (FGF2-5 ng), D – nhóm 3 (FGF2-25 ng).



Hình 2. Hình ảnh bề mặt da chuột sau 2 tuần thoa chế phẩm thử nghiệm

Ghi chú: A – đối chứng âm, B – nhóm 1, C – nhóm 2 (FGF2-5 ng), D – nhóm 3 (FGF2-25 ng).

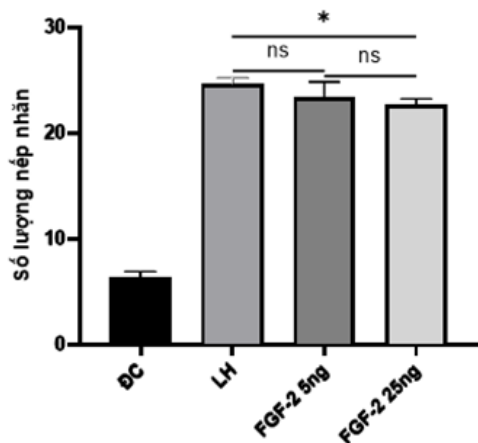


Hình 3. Hình ảnh bề mặt da chuột sau 3 tuần thoa chế phẩm thử nghiệm

Ghi chú: A – đối chứng âm, B – nhóm 1, C – nhóm 2 (FGF2-5 ng), D – nhóm 3 (FGF2-25 ng).

3.2. Tác động của FGF-2 lên số lượng nếp nhăn trên bề mặt da chuột

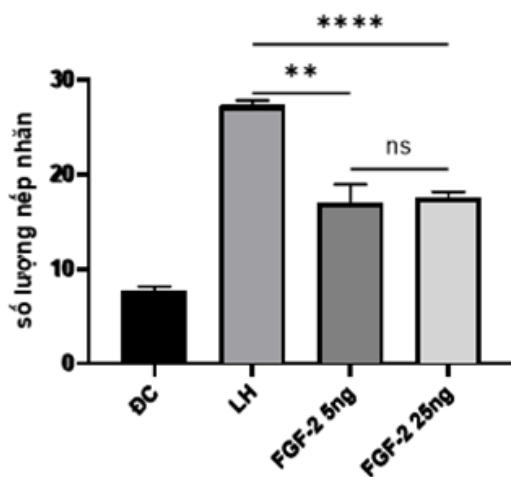
Sau 1 tuần thử nghiệm, kết quả cho thấy số lượng nếp nhăn trên bề mặt da chuột chưa thấy sự khác biệt giữa các nhóm lão hóa và nhóm thử nghiệm FGF-2 5 ng, nhưng có sự khác biệt giữa nhóm lão hóa với nhóm thử nghiệm FGF-2 25 ng (Hình 4).



Hình 4. Biểu đồ thể hiện số lượng nếp nhăn sau 1 tuần thử nghiệm bằng FGF-2

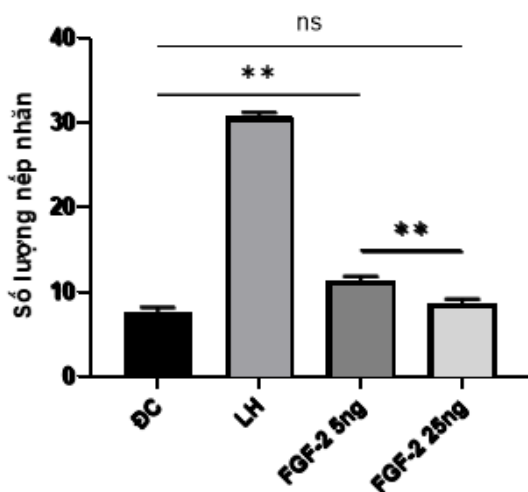
Ở tuần thứ 2 thử nghiệm, kết quả cho thấy hai nhóm FGF2-5 ng và FGF2-25 ng giảm số lượng nếp nhăn đáng kể so với nhóm lão hóa sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê (**P < 0,01), tuy nhiên chưa có sự chênh lệch về số lượng nếp nhăn giữa hai nhóm (Hình 5).



Hình 5. Biểu đồ thể hiện số lượng nếp nhăn sau 2 tuần thử nghiệm bằng FGF-2

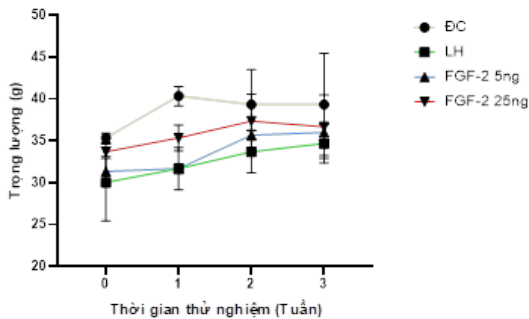
Đến tuần thứ 3 thử nghiệm, kết quả cho thấy hai nhóm FGF2-5ng và FGF2-25 ng giảm số lượng nếp nhăn đáng kể so với nhóm lão hóa sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (**P < 0,01), tuy nhiên như Hình 6 ta thấy số lượng nếp nhăn ở nhóm FGF2-25ng và nhóm ĐC gần như tương đương nhau và không có sự khác biệt về mặt thống kê. Vì vậy kết quả này đã thể hiện rõ tác dụng FGF2-25ng làm giảm nếp nhăn trên da chuột.



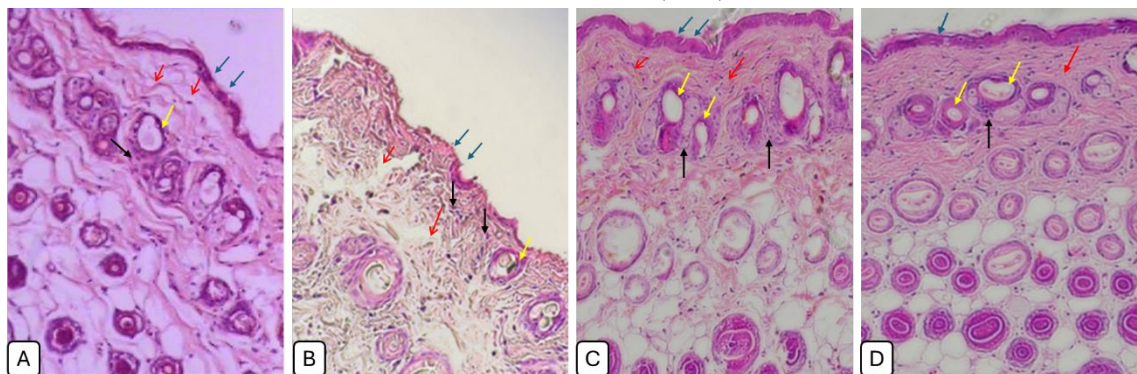
Hình 6. Biểu đồ thể hiện số lượng nếp nhăn sau 3 tuần thử nghiệm bằng FGF-2

Sau 3 tuần điều trị, cân nặng của chuột đều > 25 g, trọng lượng chuột giữa các nhóm chênh lệch

không đáng kể (Hình 7), điều này chứng tỏ rằng lão hóa da và chế phẩm thoa không ảnh hưởng đến sinh lý bình thường của chuột, kết quả này tương tự với những nghiên cứu khác.



Hình 7. Biểu đồ thể hiện khối lượng sau 3 tuần thử nghiệm bằng FGF-2



Hình 8. Hình nhuộm H&E da lưng của chuột được thử nghiệm sau 3 tuần điều trị

Ghi chú: A – đối chứng, B – nhóm 1, C – nhóm 2 (FGF2-5 ng); D – nhóm 3 (FGF2-25 ng).

Nguyên bào sợi da đóng vai trò không thể thay thế trong việc duy trì cấu trúc và chức năng của da. Sự tăng sinh của nguyên bào sợi làm tăng sinh tế bào và tăng sản xuất các chất chống lão hóa, chẳng hạn như collagen, sợi collagen, sợi đàn hồi, trong cấu trúc lớp hạ bì, do đó làm giảm tác động của lão hóa và duy trì làn da trẻ trung và khỏe mạnh. FGF có vai trò liên kết với thụ thể tương ứng, thúc đẩy tổng hợp DNA hạt nhân và đẩy nhanh quá trình nguyên phân ở nguyên bào sợi (Lu et al., 2024).

Việc nghiên cứu về khả năng bảo vệ da khỏi tác động của tia UV của chế phẩm FGF-2 được tiến hành trên mô hình chuột. Mô hình da chuột thường được áp dụng để nghiên cứu các cơ chế cơ bản liên quan đến quá trình lão hóa, viêm da và tác động của tia UV nhằm đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của sản phẩm, cũng như các phương pháp tái tạo da.

3.3. Kết quả nhuộm mô học da động vật thử nghiệm

Việc tái tạo da được đánh giá bằng phương pháp nhuộm H&E, kết quả cho thấy sau 3 tuần thử nghiệm ở nhóm lão hóa sự liên kết của collagen hầu như không còn, phân mảnh và bị gãy nhiều (biểu thị mũi tên đỏ), số lượng tế bào bạch cầu cao (biểu thị mũi tên màu đen), số lượng tế bào nang lông giảm (biểu thị mũi tên màu vàng) (Hình 8). Tuy nhiên, việc so với nhóm đối chứng, nhóm FGF2-5ng và nhóm FGF-2 25ng có sự liên kết chặt chẽ của các sợi collagen, không còn thấy sự phân mảnh và đứt gãy, số lượng bạch cầu thấp hơn nhiều so với nhóm lão hóa. Ngoài ra, lớp hạ bì tăng đáng kể do tăng sản nguyên bào sợi hạ bì, lớp biểu bì không xâm lấn sâu và không bị bong tróc nhiều (biểu thị mũi tên màu xanh). Mặc khác ở nhóm FGF2 25ng số lượng tế bào nang lông nhiều và sắp xếp đồng đều nhau (biểu thị mũi tên màu vàng) kết quả tương tự nghiên cứu Lin et al. (2015).

Chuột *Mus musculus* được cạo lông và tiếp xúc với tia UV nhằm gây ra quá trình lão hóa da. Khi bị chiếu tia UV, da chuột xuất hiện các dấu hiệu lão hóa như: lớp trung bì bị mỏng đi, mất độ đàn hồi, lớp biểu bì trở nên dày hơn, có nhiều đốm sạm và bề mặt xuất hiện vết sần. Ngoài ra, các nếp nhăn trên da cũng xuất hiện rõ rệt, và mức độ lão hóa kéo dài thì nếp nhăn càng lớn. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm theo dõi quá trình lão hóa da dựa trên hai tiêu chí chính: hình dạng bên ngoài và cấu trúc mô học (Fan et al., 2015; Bhattacharyya, 2010).

Về cấu trúc mô học, lớp biểu bì dày hơn, số lớp biểu bì tăng lên ở tất cả các mẫu thí nghiệm, điều này cho thấy da chuột bị ảnh hưởng và lão hóa dưới tác động của tia UV. Ở nhóm được bôi chế phẩm FGF-2 25 ng, kết quả quan sát bên ngoài cho thấy da vẫn giữ được độ mềm mại, mịn màng, đàn hồi,

chỉ xuất hiện một số vết nhăn nông, khó nhận thấy bằng mắt thường. Về cấu trúc mô học, lớp biểu bì mỏng với ít lớp tế bào, lớp trung bì không có dấu hiệu elastosis trong tất cả các mẫu thí nghiệm, tương đương với da bình thường của chuột. Những kết quả này cho thấy chế phẩm FGF-2 có khả năng giảm tác động có hại của tia UV lên da chuột khi được thoa liên tục trong 3 tuần. Điều này mở ra triển vọng sử dụng chế phẩm FGF-2 25 ng như một sản phẩm dưỡng da đầy tiềm năng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO (REFERENCES)

- Bhattacharyya, T. (2010). Skin aging in animal models: Histological perspective, *Ed Textbook of Aging Skin*, Springer Press, pp. 5-12.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-89656-2_1
- Di Loreto, R., & Murphy, C. T. (2015). The cell biology of aging. *Molecular biology of the cell*, 26(25), 4524-4531.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E14-06-1084>
- De Araújo, R., Lôbo, M., Trindade, K., Silva, D. F., & Pereira, N. (2019). Fibroblast growth factors: a controlling mechanism of skin aging. *Skin pharmacology and physiology*, 32(5), 275-282.
<https://doi.org/10.1159/000501145>
- Fan, Y., Jeong, J. H., You, G. Y., Park, J. U., Choi, T. H., & Kim, S. (2015). An experimental model design for photoaging. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(6), e467-e471.
<https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001902>
- Lin, W. H., Xiang, L. J., Shi, H. X., Zhang, J., Jiang, L. P., Cai, P. T., Lin, Z. L., Lin, B., Huang, Y., Zhang, H. L., Fu, X. P., Guo, D. J., Xiao, K. W., Xiao, J. & Xiao, J. (2015). Fibroblast growth factors stimulate hair growth through β -catenin and Shh expression in C57BL/6 mice. *BioMed Research International*, 2015(1), 730139.
<https://doi.org/10.1155/2015/730139>
- Lu, Y., Pan, G., Wei, Z., Li, Y., & Pan, X. (2024). Role of fibroblast autophagy and proliferation in skin anti-aging. *Experimental Gerontology*, 196, 112559.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112559>
- Raad, H., Serrano-Sanchez, M., Harfouche, G., Mahfouf, W., Bortolotto, D., Bergeron, V., Kasraian, Z., Dousset, L., Hosseini, M., & Rezvani, H. R. (2017). NADPH oxidase-1 plays a key role in keratinocyte responses to UV radiation and UVB-induced skin carcinogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(6), 1311-1321.
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.027>
- To QM, Tran ND, Vo TTT, Huynh TT, Tran DQ, Ta TNA, Lai BD, Nguyen DH, Le LT. Determining the ability of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* on the protection of skin in the mouse model. *J Appl Biol Biotech* 2021; 9(04):85–92.
- Yang, L., Zhang, D., Wu, H., Xie, S., Zhang, M., Zhang, B., & Tang, S. (2018). Basic fibroblast growth factor influences epidermal homeostasis of living skin equivalents through affecting fibroblast phenotypes and functions. *Skin pharmacology and physiology*, 31(5), 229-237.
<https://doi.org/10.1159/000488992>
- Zussman, J., Ahdout, J., & Kim, J. (2010). Vitamins and photoaging: do scientific data support their use?. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(3), 507-525.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.037>

4. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng của chế phẩm FGF-2 chống lại sự lão hóa da trên mô hình chuột như làm giảm nếp nhăn trên da chuột, tăng độ đàn hồi da, da không còn khô và dày sần. Đặc biệt đối với nhóm chế phẩm chứa 25 ng FGF-2 cho kết quả phục hồi da lão hóa tốt nhất.

Mặc khác kết quả nghiên cứu cũng đánh giá sự an toàn khi thoa chế phẩm FGF-2 và không làm ảnh hưởng chức năng sinh lý ở chuột.