

**Đánh giá độc tính tế bào, độc tính cấp và kháng ung thư của ba axit hydroxamic mang khung quinazolinon trên mô hình chuột nhắt trắng****Trần Khắc Vũ<sup>1\*</sup>, Trần Duy Thành<sup>1</sup>, Đỗ Thị Thảo<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội,**1 Đại Cồ Việt, phường Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam*<sup>2</sup>*Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,**18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, Hà Nội, Việt Nam*

Ngày nhận bài 6/4/2026; ngày chuyển phản biện 10/4/2026;

ngày nhận phản biện 24/4/2026; ngày chấp nhận đăng 4/5/2026

**Tóm tắt:**

Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát khả năng ức chế tăng sinh, độc tính cấp và tiềm năng chống ung thư của ba dẫn xuất axit hydroxamic mang khung quinazolinon trên mô hình chuột nhắt trắng. Khả năng gây độc tế bào *in vitro* trên dòng tế bào HEK-293A được xác định bằng phép thử MTT cho thấy giá trị IC<sub>50</sub> dao động từ 1,00 đến 2,83 µg/ml, kết quả này phản ánh hoạt tính ức chế từ trung bình đến mạnh. Đánh giá độc tính cấp trên chuột ICR cho thấy, hợp chất 14a có độc tính vừa với giá trị LD<sub>50</sub>=1504,17 mg/kg, trong khi hợp chất 14i được dung nạp tốt ở liều lên tới 5.000 mg/kg, cho thấy biên độ an toàn. Đánh giá *in vivo* trên chuột mang khối u cho thấy 14a (100 mg/kg) không ức chế sự phát triển khối u, trong khi 14i ở liều 250 và 500 mg/kg ức chế tiến triển khối u đáng kể. Những kết quả này cho thấy hợp chất 14i có hoạt tính kháng ung thư đầy hứa hẹn cùng với độc tính cấp thấp, củng cố tiềm năng phát triển tiền lâm sàng xa hơn như một tác nhân kháng ung thư an toàn và hiệu quả.

**Từ khóa:** axit hydroxamic, đường uống, độc tính cấp, khung quinazolinone, mô hình chuột nhắt trắng.

**Chỉ số phân loại:** 1.4, 1.6, 3.4**Evaluation of antiproliferative activity, acute activity, and anticancer activity of three quinazolinone-based hydroxamic acids in a white mouse mode****Khac Vu Tran<sup>1\*</sup>, Duy Thanh Tran<sup>1</sup>, Thi Thao Do<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*School of Chemistry and Life Sciences, Hanoi University of Science and Technology,**1 Dai Co Viet Street, Bach Mai Ward, Hanoi, Vietnam*<sup>2</sup>*Institute of Biology, Vietnam Academy of Science and Technology,**18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Hanoi, Vietnam*

Received 6 April 2026; revised 24 April 2026; accepted 4 May 2026

**Abstract:**

The study investigated the antiproliferative activity, acute toxicity, and anticancer potential of three quinazolinone-based hydroxamic acid derivatives using *in vitro* and *in vivo* models. Cytotoxicity against the HEK-293A cell line was evaluated using the MTT assay, revealing IC<sub>50</sub> values ranging from 1.00 to 2.83 µg/ml. These results indicate moderate to strong antiproliferative activity. Acute toxicity was assessed in ICR mice to determine the safety profiles of the compounds. Compound 14a exhibited moderate toxicity with an LD<sub>50</sub> of 1504.17 mg/kg, whereas compound 14i showed no significant toxic effects at doses up to 5000 mg/kg, demonstrating a favorable safety margin. Anticancer efficacy was further examined in a white mouse tumor model. Treatment with compound 14a at 100 mg/kg did not inhibit tumor, while compound 14i administered at doses of 250 and 500 mg/kg significantly reduced tumor progression compared with the control group. These findings indicate that compound 14i possesses promising anticancer activity combined with low acute toxicity, supporting its potential for further preclinical development as a safe and effective anticancer agent.

**Keywords:** acute toxicity, hydroxamic acid, mouse model, oral administration, quinazolinone.

**Classification numbers:** 1.4, 1.6, 3.4

**1. Đặt vấn đề**

Ung thư là bệnh lý đa yếu tố, đặc trưng bởi sự tăng sinh không kiểm soát, khả năng xâm lấn và di căn của tế bào, liên quan chặt chẽ đến các rối loạn di truyền và biểu sinh. Mặc dù điều trị ung thư đã có nhiều cải thiện, tỷ lệ tử vong vẫn ở mức cao trên toàn cầu, cho thấy nhu cầu cấp thiết phát triển các tác nhân điều trị mới với hiệu quả và tính chọn lọc vượt trội [1-3].

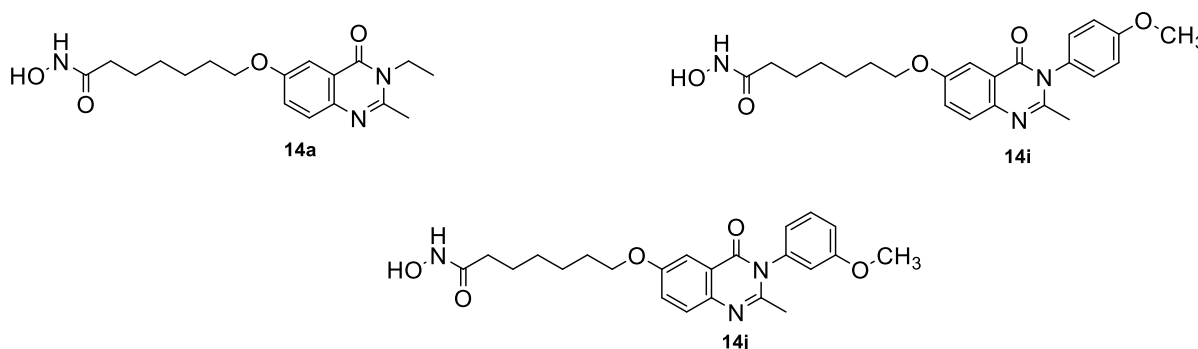
Trong số các đích tác dụng tiềm năng, histone deacetylase (HDAC) nổi lên như một enzyme điều hòa biểu sinh quan trọng, tham gia kiểm soát biểu hiện gen và chu trình tế bào [4, 5]. Các hợp chất mang nhóm axit hydroxamic được xem là pharmacophore điển hình của chất ức chế HDAC nhờ khả năng tạo phức chelat bền với ion Zn<sup>2+</sup> tại trung tâm hoạt động của enzyme HDAC [6]. Thành công lâm sàng của một số thuốc ức chế HDAC đã khẳng định giá trị của khung cấu trúc này trong phát triển thuốc chống ung thư.

Một số thuốc ức chế HDAC điển hình như Vorinostat (SAHA, Zolinza®) và Belinostat (Beleodaq®) là những thuốc đầu tiên được chấp thuận, lần lượt chỉ định cho u lympho tế bào T ở da và u lympho tế bào T ngoại biên [7, 8]. Romidepsin (Istodax®)

cũng được phê duyệt cho cả hai bệnh lý này, bao gồm u lympho tế bào T ở da (CTCL) và u lympho tế bào T ngoại biên (PTCL) [9]. Gần đây, Panobinostat (Farydak®) tiếp tục được chấp thuận trong điều trị đa u tủy tái phát, thường dùng đường uống phối hợp với Bortezomib và Dexamethasone [10, 11].

Do đó, chiến lược thiết kế các phân tử lai kết hợp nhóm axit hydroxamic với các pharmacophore khác nhằm tăng cường hoạt tính, cải thiện tính chọn lọc và hạn chế kháng thuốc đang thu hút nhiều sự quan tâm. Nhiều hợp chất axit hydroxamic theo hướng này được công bố gần đây thể hiện tác dụng gây độc tế bào rất tiềm năng [12-20].

Trên cơ sở đó, chúng tôi đã thiết kế và tổng hợp một loạt dẫn xuất *N*-hydroxyheptanamide mang khung quinazolinone, đồng thời khảo sát khả năng ức chế HDAC và hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người [16]. Kết quả cho thấy, một số hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* rất mạnh so với chất đối chứng (hình 1), điều này khẳng định sự cần thiết của các thử nghiệm sinh học tiếp theo trên mô hình tiền lâm sàng. Tiếp nối các kết quả *in vitro*, nghiên cứu hiện tại tập trung đánh giá độc tính và hiệu quả kháng ung thư của các hợp chất tiêu biểu trên mô hình chuột thực nghiệm, nhằm làm rõ hơn giá trị tiền lâm sàng của các cấu trúc này.



Hình 1. Cấu trúc của ba hợp chất thể hiện tác dụng độc tế bào *in vitro* mạnh.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Ba hợp chất axit hydroxamic 14a, 14i và 14j được điều chế với lượng lớn, xác định cấu trúc và độ tinh khiết theo quy trình đã công bố [16]. Chuột nhắt trắng ICR khỏe mạnh được cung cấp và nuôi dưỡng tại Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### 2.2. Địa điểm và phạm vi

Các thí nghiệm được tiến hành tại phòng thử nghiệm sinh học của Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Phòng thí nghiệm nghiên cứu Hóa dược, Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội.

Các hợp chất axit hydroxamic 14a, 14i và 14j được tiến hành đánh giá độc tính với tế bào lành, độc tính cấp và tác dụng ức chế khối u sơ cấp trên chuột nhắt trắng ICR.

### 2.3. Vật liệu nghiên cứu

#### 2.3.1. Vật liệu dùng cho thử nghiệm tế bào lành

Môi trường nuôi cấy tế bào sử dụng DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) hoặc MEM (Minimum essential medium), được bổ sung L-glutamine, sodium pyruvate,  $\text{NaHCO}_3$ , penicillin/streptomycin và 10% FBS (Fetal bovine serum); dung dịch tách tế bào Trypsin-EDTA (0,05%).

Các thiết bị và dụng cụ chính gồm kính hiển vi đảo ngược (Axiovert 40 CFL), buồng đếm tế bào (Fisher, Hoa Kỳ), máy đọc quang phổ (BioTek), tủ ẩm  $\text{CO}_2$ , tủ đông sâu  $-80^\circ\text{C}$ , bình nitơ lỏng, cân phân tích, máy đo pH cùng các dụng cụ thí nghiệm thông thường khác.

Những hóa chất cơ bản được sử dụng bao gồm DMSO (dimethyl sulfoxide), PBS (phosphate-buffered saline), ellipticine và MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium], cùng các hóa chất cần thiết khác. Các dòng tế bào được cung cấp bởi GS.TS. J.M. Pezzuto (Đại học Long Island, Hoa Kỳ) và GS. C.Y. Huang (Đại học Quốc lập Dương Minh Giao Thông, Đài Loan, Trung Quốc).

#### 2.3.2. Vật liệu dùng cho xác định độc tính cấp trên chuột

Động vật thí nghiệm là chuột nhắt trắng dòng ICR, tổng số 72 con, khối lượng 20-22 g, không phân biệt giới tính, do Công ty Cổ phần GALOVIS Quốc tế cung cấp.

Chuột được nuôi dưỡng trong điều kiện chuồng trại thông thoáng, bảo đảm vệ sinh, với chế độ ăn và nước uống theo nhu cầu sinh lý. Trước khi tiến hành thí nghiệm, toàn bộ động vật được cân để xác định khối lượng ban đầu. Các mẫu thử gồm các hợp chất 14a, 14i và 14j ở dạng bột màu trắng ngà, có mùi thơm nhẹ.

#### 2.3.3. Vật liệu dùng cho thử kháng u trên chuột nhắt trắng

Chuột thuần chủng dòng BALB/c, 8-9 tuần tuổi, khỏe mạnh, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, không phân biệt giới tính và không có dấu hiệu bệnh lý, được duy trì tại khu chăn nuôi động vật của Viện Sinh học. Động vật được cung cấp thức ăn tiêu chuẩn và nước uống tự do trong suốt thời gian nghiên cứu.

Dụng cụ sử dụng trong thí nghiệm gồm cân phân tích, kim tiêm, dao, kéo, thước đo cùng các thiết bị hỗ trợ cần thiết khác.

Dòng tế bào LLC (Lewis lung carcinoma) có khả năng di căn được dùng để gây khối u trên chuột, nguồn tế bào do TS. Jeanette Maier (Đại học Milan, Ý) cung cấp.

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Phương pháp điều chế các axit 14a, 14i và 14j

Các hợp chất được điều chế theo quy trình đã công bố [16].

### 2.4.2. Phương pháp thử hoạt tính với tế bào lành (HEK-293A)

Mẫu thử được hòa tan trong DMSO 100% để tạo dung dịch gốc có nồng độ 20 mM hoặc 20 mg/ml, sau đó pha loãng trực tiếp trên đĩa 96 giếng bằng môi trường nuôi cấy không bổ sung FBS nhằm thu được bốn dãy nồng độ giảm dần.

Tế bào được tách bằng trypsin, đếm bằng buồng đếm và điều chỉnh mật độ thích hợp cho thí nghiệm. Sau đó, 190  $\mu$ l huyền phù tế bào trong môi trường có bổ sung 5% FBS được phân bố vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng và ủ trong tủ ấm CO<sub>2</sub> khoảng 18-20 giờ để tế bào bám dính và ổn định. Tiếp theo, bổ sung 10  $\mu$ l dung dịch mẫu thử đã pha loãng vào các giếng tương ứng. Các giếng chứa tế bào (190  $\mu$ l) và DMSO 1% (10  $\mu$ l) nhưng không có mẫu thử được sử dụng làm đối chứng âm, trong khi giếng chỉ chứa môi trường nuôi cấy không có tế bào được dùng làm mẫu trắng. Mỗi thí nghiệm được tiến hành lặp lại ba lần.

Ellipticine ở các nồng độ 10, 2, 0,4 và 0,08  $\mu$ g/ml được sử dụng làm chất đối chứng tham khảo. Sau khi xử lý mẫu trong 48 giờ ở 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, thêm 10  $\mu$ l dung dịch MTT vào mỗi giếng để đạt nồng độ cuối cùng 0,5 mg/ml. Sau 4 giờ ủ, môi trường được loại bỏ và các tinh thể formazan được hòa tan bằng 50  $\mu$ l DMSO 100%. Mật độ quang (OD) được đo tại bước sóng 540 nm bằng máy đọc ELISA BioTek ELx800. Giá trị IC<sub>50</sub> (nồng độ gây ức chế 50% sự phát triển tế bào) được tính toán bằng phần mềm TableCurve 2Dv4. Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào trong sự hiện diện của chất thử được xác định theo công thức đã công bố [21, 22].

### 2.4.3. Phương pháp xác định độc tính cấp trên chuột với các axit 14a, 14i và 14j

Chuột thí nghiệm được cho uống mẫu nghiên cứu ở cùng mức liều, trong các điều kiện thí nghiệm đồng nhất và được theo dõi các phản ứng trong vòng 72 giờ sau khi dùng thuốc.

Trong thử nghiệm sơ bộ, mười con chuột được nhịn ăn ít nhất 12 giờ trước khi tiến hành. Sau đó, động vật được cho uống một liều duy nhất của mẫu thử theo đường uống ở mức cao nhất có thể đạt được (5 g/kg thể trọng). Sau khi sử dụng mẫu, các biểu hiện như hoạt động vận động, thay đổi hành vi, tình trạng lông, khả năng ăn uống, bài tiết và số lượng chuột tử vong được theo dõi và ghi nhận trong 72 giờ. Dựa trên tỷ lệ tử vong thu được từ thử nghiệm sơ bộ, các mức liều được xác định để bố trí cho thử nghiệm chính thức.

LD<sub>50</sub>: Liều gây tử vong 50% số chuột thử nghiệm

LD<sub>100</sub>: Liều tối thiểu gây chết toàn bộ động vật trong nhóm

N: Số lượng động vật ở mỗi nhóm thí nghiệm

a: Khoảng chênh lệch liều giữa hai mức liên kế

b: Tỷ lệ tử vong trung bình của hai nhóm kế tiếp

Các biểu hiện của chuột được ghi nhận trong 2 giờ đầu sau khi uống, đồng thời tiếp tục theo dõi tình trạng hoạt động trong 3 ngày tiếp theo kể từ thời điểm dùng mẫu thử [23, 24].

#### 2.4.4. Phương pháp thử kháng khối u sơ cấp trên chuột nhắt trắng

Tế bào LLC được nuôi cấy trong môi trường DMEM bổ sung 10% huyết thanh phôi bò và 1% kháng sinh, duy trì ở 37°C trong điều kiện 5% CO<sub>2</sub>. Khi tế bào phát triển đạt yêu cầu, tiến hành thu hoạch và tiêm vào cơ đùi chuột với mật độ 2×10<sup>6</sup> tế bào/con, đây là liều có khả năng gây hình thành khối u ở 100% động vật thí nghiệm. Sau 5-7 ngày kể từ khi cấy tế bào, khi khối u xuất hiện, chuột được cho uống mẫu nghiên cứu [25-28].

#### 2.4.5. Xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Excel và biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình (mean) ± độ lệch chuẩn (SD). Phép kiểm t-test và ANOVA one-way với Bonferroni Post-test được áp dụng để đánh giá sự khác biệt so với nhóm đối chứng âm, giá trị p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Kết quả và bàn luận

#### 3.1. Hoạt tính độc tế bào của ba hợp chất 14a, 14i và 14j

**Bảng 1. Hoạt tính gây độc tế bào của các mẫu 14a.**

| Nồng độ<br>(µg/ml) | 14a          |        | 14i          |        | 14j          |        | Ellipticine* |        |
|--------------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|
|                    | % TB<br>sống | Sai số | % TB<br>sống | Sai số | % TB<br>sống | Sai số | % TB<br>sống | Sai số |
| 100                | 8,38         | 0,61   | 3,99         | 0,20   | 7,40         | 0,61   | 3,42         | 0,69   |
| 20                 | 15,70        | 0,75   | 18,14        | 0,70   | 16,43        | 1,09   | 19,03        | 1,06   |
| 4                  | 27,49        | 1,84   | 27,82        | 1,15   | 30,83        | 1,29   | 49,03        | 1,11   |
| 0,8                | 54,99        | 2,16   | 60,44        | 2,08   | 96,88        | 1,65   | 77,83        | 1,59   |
| IC <sub>50</sub>   | 1,00         | 0,09   | 1,33         | 0,13   | 2,83         | 0,36   | 0,36         | 0,01   |

\*Ellipticine được khảo sát tại các nồng độ 10, 2, 0,4 và 0,08 µg/ml. Chất đối chứng dương Ellipticine cho đáp ứng ổn định trong suốt quá trình thí nghiệm. TB: trung bình.



Dữ liệu ở bảng 1 cho thấy, cả ba mẫu thử đều ức chế sự phát triển của dòng tế bào HEK-293A với giá trị  $IC_{50}$  nằm trong khoảng 1,00-2,83  $\mu\text{g/ml}$ . Đối chứng dương Ellipticine cho đáp ứng ổn định trong suốt quá trình thí nghiệm. Kết quả từ bước đánh giá này cho thấy, hoạt chất cũng có tính độc cao và cần được cân nhắc mức liều tiền lâm sàng trên chuột ở nghiên cứu tiếp theo.

### 3.2. Độc tính cấp trên chuột với các axit 14a, 14i và 14j

Để đánh giá độc tính cấp, các mẫu thử được hòa tan trong chất mang phù hợp trước khi sử dụng. Tuy nhiên, do hợp chất 14j có độ tan rất kém nên không thể tiến hành thử nghiệm. Vì vậy chỉ tiến hành khảo sát độc tính cấp đối với hai hợp chất 14a và 14i.

Kết quả bảng 2 cho thấy, cả hai hợp chất này bắt đầu gây tử vong ở động vật thí nghiệm từ liều 1200 mg/kg thể trọng. Mức liều 1750 mg/kg thể trọng được xác định là liều thấp nhất gây chết toàn bộ số động vật thử nghiệm.

**Bảng 2. Số lượng chuột chết, biểu hiện bên ngoài của chuột thí nghiệm.**

| Lô thí nghiệm | Uống mẫu 14a (mg/kg) | Số chuột chết trong 72 giờ (con) | Biểu hiện bên ngoài trong khoảng thời gian 0-72 giờ                                                                         |
|---------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | Đối chứng            | 0                                | Sau khi uống nước, chuột vận động và ăn uống bình thường, đồng thời duy trì phản xạ tốt với ánh sáng và âm thanh.           |
| 2             | 1.000                | 0                                | Sau khi sử dụng mẫu thử, chuột vẫn vận động và ăn uống bình thường, đồng thời duy trì phản xạ tốt với ánh sáng và âm thanh. |
| 3             | 1.200                | 1                                | Sau khi uống mẫu, có 1 chuột đi chuyển chậm và sau đó chuột chết. Các chuột khác giảm đi chuyển và ăn uống.                 |
| 4             | 1.500                | 2                                | Sau khi uống mẫu, có 1 chuột đi chuyển chậm và sau đó chuột chết. Các chuột khác giảm đi chuyển và ăn uống.                 |
| 5             | 1.600                | 3                                | Sau khi uống mẫu, có 1 chuột đi chuyển chậm và sau đó chuột chết. Các chuột khác giảm đi chuyển và ăn uống.                 |
| 6             | 1.750                | 6                                | Sau khi uống mẫu, chuột đi chuyển chậm, giảm ăn uống và chết trong vòng 72 giờ quan sát.                                    |
| 7             | 2.000                | 6                                | Sau khi uống mẫu, chuột đi chuyển chậm, giảm ăn uống và chết trong vòng 72 giờ quan sát.                                    |
| 8             | 2.500                | 6                                | Sau khi uống mẫu, chuột đi chuyển chậm, giảm ăn uống và chết trong vòng 72 giờ quan sát.                                    |

Kết quả bảng 2 cho thấy, sự thay đổi về lượng thức ăn và nước uống tiêu thụ của chuột trong quá trình thí nghiệm. Ở nhóm chứng, chuột có hoạt động ăn uống bình thường. Đối với các nhóm thử, những con chuột còn sống sau 72 giờ đều trở lại trạng thái tiêu thụ thức ăn và nước uống bình thường. Trong quá trình quan sát, chúng tôi

không ghi nhận các biểu hiện co giật hoặc dấu hiệu tiêu chảy ở nhóm chuột được cho uống mẫu nghiên cứu.

**Bảng 3. Kết quả theo dõi khối lượng của chuột ở các lô của chất 14°.**

| Lô thí nghiệm       | Khối lượng trung bình của chuột thí nghiệm (g/con) |            |            |            |
|---------------------|----------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                     | Trước khi uống                                     | Ngày 1     | Ngày 4     | Ngày 7     |
| Đối chứng           | 20,72±1,07                                         | 21,05±1,08 | 21,77±1,09 | 22,57±1,03 |
| 14a liều 1000 mg/kg | 20,72±0,52                                         | 21,07±0,56 | 21,85±0,59 | 22,80±0,65 |
| 14a liều 1200 mg/kg | 21,22±0,55                                         | 21,24±0,40 | 21,40±0,37 | 22,10±0,43 |
| 14a liều 1500 mg/kg | 20,83±0,65                                         | 19,98±0,52 | 20,25±0,60 | 20,88±0,59 |
| 14a liều 1600 mg/kg | 20,93±0,71                                         | 20,84±0,62 | 21,27±1,18 | 21,70±1,23 |
| 14a liều 1750 mg/kg | 20,65±0,89                                         | 18,70±0,31 | -          | -          |
| 14a liều 2000 mg/kg | 20,85±0,24                                         | 20,54±0,30 | -          | -          |
| 14a liều 2500 mg/kg | 21,42±0,79                                         | 21,03±0,94 | -          | -          |

Sự biến đổi khối lượng cơ thể của chuột ở nhóm đối chứng và các nhóm thử nghiệm được trình bày trong bảng 3. Theo dõi khối lượng trung bình trong 7 ngày cho thấy, trước khi sử dụng mẫu, cân nặng của chuột ở tất cả các nhóm tương đương với nhóm chứng, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Sau khi dùng mẫu 1, 4 và 7 ngày, những con chuột còn sống ở các nhóm thử đều có xu hướng tăng cân nhẹ. Mặc dù cân nặng của chuột ở các lô sử dụng mẫu có thay đổi nhỏ so với nhóm đối chứng, sự sai khác này không đạt ý nghĩa thống kê (bảng 4).

**Bảng 4. Số lượng chuột chết, biểu hiện bên ngoài của chuột thí nghiệm chất 14i.**

| Lô thí nghiệm | Uống mẫu (mg/kg) | Số chuột chết trong 72 giờ (con) | Biểu hiện bên ngoài trong khoảng thời gian 0-72 giờ                                                                            |
|---------------|------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | Đối chứng        | 0                                | Sau khi uống nước, chuột vẫn vận động linh hoạt, ăn uống bình thường và duy trì phản xạ tốt với ánh sáng cũng như âm thanh.    |
| 2             | 1000             | 0                                | Sau khi dùng mẫu thử, chuột vẫn hoạt động và ăn uống bình thường, đồng thời phản xạ với ánh sáng và âm thanh được duy trì tốt. |
| 3             | 2000             | 0                                | Sau khi dùng mẫu thử, chuột vẫn hoạt động và ăn uống bình thường, đồng thời phản xạ với ánh sáng và âm thanh được duy trì tốt. |
| 4             | 3000             | 0                                | Sau khi dùng mẫu thử, chuột vẫn hoạt động và ăn uống bình thường, đồng thời phản xạ với ánh sáng và âm thanh được duy trì tốt. |
| 5             | 4000             | 0                                | Sau khi dùng mẫu thử, chuột vẫn hoạt động và ăn uống bình thường, đồng thời phản xạ với ánh sáng và âm thanh được duy trì tốt. |
| 6             | 5000             | 0                                | Sau khi dùng mẫu thử, chuột vẫn hoạt động và ăn uống bình thường, đồng thời phản xạ với ánh sáng và âm thanh được duy trì tốt. |



Dữ liệu ở bảng 4 chỉ ra rằng, hợp chất 14i khi dùng đường uống với liều 5000 mg/kg thể trọng, không gây tử vong ở chuột nhắt trắng trong điều kiện thí nghiệm. Điều này cho thấy, 14i không biểu hiện độc tính cấp tại mức liều khảo sát cao nhất. Ngoài ra, trong quá trình theo dõi cũng không ghi nhận các dấu hiệu bất thường như tiêu chảy hay biểu hiện rối loạn thần kinh ở động vật thí nghiệm.

### 3.3. Khối lượng cơ thể chuột

Sự biến đổi khối lượng cơ thể của chuột ở nhóm đối chứng và nhóm sử dụng mẫu được trình bày trong bảng 5. Theo dõi cân nặng trung bình trong 7 ngày cho thấy, trước khi dùng mẫu thử, khối lượng chuột ở các nhóm tương đương với nhóm chứng và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Sau 1 ngày sử dụng mẫu, chuột ở nhóm thử không ghi nhận sự giảm cân so với thời điểm ban đầu. Đến ngày thứ 4 và thứ 7, khối lượng cơ thể của chuột trong lô thí nghiệm có xu hướng tăng trở lại so với lúc bắt đầu, đồng thời sự sai khác so với nhóm đối chứng vẫn không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 5. Kết quả theo dõi khối lượng của chuột ở các lô chất 14i.**

| Lô thí nghiệm       | Khối lượng trung bình của chuột thí nghiệm |                   |                   |                   |
|---------------------|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                     | <i>Trước khi uống</i>                      | <i>Sau ngày 1</i> | <i>Sau ngày 4</i> | <i>Sau ngày 7</i> |
| Đối chứng           | 20,72±1,07                                 | 21,05±1,08        | 21,77±1,09        | 22,57±1,03        |
| 14i liều 1000 mg/kg | 20,52±1,02                                 | 20,92±1,04        | 21,41±1,15        | 22,24±1,11        |
| 14i liều 2000 mg/kg | 20,25±1,26                                 | 20,33±1,27        | 21,22±1,13        | 22,10±1,15        |
| 14i liều 3000 mg/kg | 20,42±1,24                                 | 20,75±1,27        | 21,48±1,32        | 22,28±1,30        |
| 14i liều 4000 mg/kg | 20,30±0,94                                 | 20,60±1,00        | 21,27±0,98        | 22,10±0,97        |
| 14i liều 5000 mg/kg | 20,59±1,13                                 | 20,33±1,12        | 21,17±1,09        | 22,03±1,17        |

### 3.4. Kết quả kháng u trên chuột nhắt trắng với các axit 14a và 14i

Kết quả trình bày ở bảng 6 ghi nhận khối lượng cơ thể của chuột trong các lô thí nghiệm đều tăng dần theo thời gian. Ở nhóm sử dụng hợp chất 14a với liều 100 mg/kg/ngày, cân nặng chuột tăng theo các thời điểm theo dõi, tuy mức tăng thấp hơn so với nhóm đối chứng bệnh lý nhưng chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Tương tự, nhóm dùng 14i ở liều 250 mg/kg/ngày cũng có xu hướng tăng cân theo thời gian, song mức tăng vẫn thấp hơn so với đối chứng bệnh lý và không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Đối với nhóm dùng 14i ở liều 500 mg/kg/ngày, khối lượng cơ thể cũng tăng theo thời gian theo dõi. Ở phần lớn các thời điểm, mức tăng thấp hơn so với nhóm đối chứng

bệnh lý nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ ngày thứ 20 khi sự khác biệt trở nên có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). Nhóm đối chứng tham khảo điều trị bằng capecitabin với liều 200 mg/kg thể trọng/ngày có khối lượng trung bình thấp hơn so với nhóm đối chứng bệnh lý, và sự sai khác này đạt ý nghĩa thống kê tại các thời điểm ngày 15 và 20 ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 6. Trọng lượng chuột thí nghiệm (g/con).**

| Lô thí nghiệm           |        | Khối lượng trung bình chuột thí nghiệm (gram/con) |        |         |         |         |
|-------------------------|--------|---------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
|                         |        | Ngày 0                                            | Ngày 5 | Ngày 10 | Ngày 15 | Ngày 20 |
| Đối chứng bệnh          | TB     | 23,92                                             | 26,30  | 29,78   | 32,17   | 35,14   |
|                         | sai số | 0,77                                              | 0,85   | 0,89    | 1,36    | 1,58    |
| Đối chứng tham khảo     | TB     | 23,17                                             | 25,10  | 27,73   | 27,83*  | 29,00*  |
|                         | sai số | 0,44                                              | 0,97   | 0,93    | 1,14    | 1,84    |
| 14a liều 100 mg/kg/ngày | TB     | 23,63                                             | 25,29  | 29,19   | 30,63   | 33,38   |
|                         | sai số | 0,70                                              | 0,53   | 0,53    | 0,72    | 0,97    |
| 14i liều 500 mg/kg/ngày | TB     | 23,67                                             | 24,80  | 27,08   | 30,40   | 31,17*  |
|                         | sai số | 0,36                                              | 0,48   | 0,65    | 1,24    | 0,83    |
| 14i liều 250 mg/kg/ngày | TB     | 23,58                                             | 25,33  | 27,43   | 30,35   | 32,42   |
|                         | sai số | 0,65                                              | 0,75   | 1,46    | 1,27    | 1,58    |

\* $p < 0,05$  so với đối chứng bệnh khi so sánh bằng ANOVA one-way với Bonferroni Post-test. TB: trung bình.

Bên cạnh việc theo dõi khối lượng cơ thể, số lượng chuột chết theo thời gian cũng được ghi nhận (bảng 7). Kết quả trên cho thấy, chuột uống mẫu 14i không có chuột bị chết. Trong khi đó, tất cả các lô còn lại đều ghi nhận có chuột chết.

**Bảng 7. Số lượng chuột chết tại các thời điểm.**

| Lô thí nghiệm                   | Số chuột chết tại các thời điểm (chuột) |         |         |         |         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 | Ngày 14                                 | Ngày 15 | Ngày 16 | Ngày 20 | Tổng số |
| Đối chứng bệnh (6 con)          | 0                                       | 0       | 1       | 0       | 1/6     |
| Đối chứng tham khảo (6 con)     | 1                                       | 0       | 0       | 0       | 1/6     |
| 14a liều 100 mg/kg/ngày (8 con) | 0                                       | 0       | 1       | 0       | 1/8     |
| 14i liều 500 mg/kg/ngày (6 con) | 0                                       | 0       | 0       | 0       | 0/6     |
| 14i liều 250 mg/kg/ngày (6 con) | 0                                       | 0       | 0       | 0       | 0/6     |

### 3.5. Sự phát phát triển khối u ở các lô thí nghiệm

Sự tăng trưởng của khối u là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá tác dụng kháng ung thư của các mẫu thử. Kết quả theo dõi sự phát triển khối u được trình bày trong bảng 8.

**Bảng 8. Quá trình phát triển của khối u (mm<sup>3</sup>).**

| Lô thí nghiệm           |        | Thể tích khối u (mm <sup>3</sup> ) |          |           |           |            |
|-------------------------|--------|------------------------------------|----------|-----------|-----------|------------|
|                         |        | Ngày 0                             | Ngày 5   | Ngày 10   | Ngày 15   | Ngày 20    |
| Đối chứng bệnh          | TB     | 186,46                             | 1853,89  | 3229,68   | 6626,81   | 9608,84    |
|                         | sai số | 16,85                              | 116,00   | 687,45    | 1481,07   | 1645,84    |
| Đối chứng tham khảo     | TB     | 185,96                             | 1362,09  | 2044,45   | 2462,29*  | 3138,22**  |
|                         | sai số | 24,18                              | 234,69   | 364,18    | 677,97    | 1011,46    |
| 14a liều 100 mg/kg/ngày | TB     | 181,03                             | 1604,22  | 2951,23   | 5688,45   | 8276,84    |
|                         | sai số | 15,88                              | 126,01   | 326,27    | 653,83    | 571,10     |
| 14i liều 500 mg/kg/ngày | TB     | 175,88                             | 941,75** | 516,45**  | 1005,34** | 1712,43*** |
|                         | sai số | 21,43                              | 127,85   | 193,38    | 385,67    | 692,36     |
| 14i liều 250 mg/kg/ngày | TB     | 179,98                             | 865,30** | 1140,36** | 2151,57*  | 3443,85*   |
|                         | sai số | 21,73                              | 160,79   | 413,37    | 959,03    | 1583,62    |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với đối chứng bệnh khi so sánh bằng ANOVA one-way với Bonferroni Post-test. TB: trung bình.

Kết quả bảng 8 cho thấy, ở nhóm chuột sử dụng 14i với liều 250 mg/kg/ngày, thể tích khối u tăng dần theo thời gian theo dõi. Tuy nhiên, từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 20 điều trị, kích thước khối u nhỏ hơn so với nhóm đối chứng bệnh lý và sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tương tự, nhóm dùng 14i ở liều 500 mg/kg/ngày cũng ghi nhận xu hướng tăng thể tích khối u theo thời gian, nhưng trong khoảng 5-20 ngày điều trị, kích thước khối u vẫn thấp hơn so với đối chứng bệnh lý, với mức ý nghĩa thống kê dao động từ  $p < 0,05$  đến  $p < 0,001$ .

Đối với nhóm đối chứng tham khảo điều trị bằng capecitabin (200 mg/kg thể trọng/ngày), thể tích khối u cũng nhỏ hơn so với nhóm đối chứng bệnh lý; sự khác biệt này đạt ý nghĩa thống kê tại các thời điểm từ ngày 15 đến ngày 20 ( $p < 0,05$  đến  $p < 0,01$ ).

### 3.6. Phần trăm ức chế khối u phát triển

Phần trăm ức chế khối u phát triển các mẫu thí nghiệm được trình bày ở bảng 9.

**Bảng 9. Phần trăm ức chế khối u phát triển tại các thời điểm nghiên cứu (%).**

| Lô thí nghiệm           | Phần trăm ức chế sự phát triển khối u tại các thời điểm (%) |        |         |         |         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
|                         | Ngày 0                                                      | Ngày 5 | Ngày 10 | Ngày 15 | Ngày 20 |
| Đối chứng bệnh          | -                                                           | -      | -       | -       | -       |
| Đối chứng tham khảo     | 0,27                                                        | 26,53  | 36,70   | 62,84   | 67,34   |
| 14a liều 100 mg/kg/ngày | 2,91                                                        | 13,47  | 8,62    | 14,16   | 13,86   |
| 14i liều 500 mg/kg/ngày | 5,68                                                        | 49,20  | 84,01   | 84,83   | 82,18   |
| 14i liều 250 mg/kg/ngày | 3,47                                                        | 53,33  | 64,69   | 67,53   | 64,16   |

Kết quả bảng 9 cho thấy, thể tích khối u tại vị trí tiêm LLC ở các lô thí nghiệm đều giảm so với lô đối chứng bệnh lý ở các thời điểm theo dõi. Ở lô chuột uống mẫu 14a với liều 100 mg/kg/ngày, sau 5-20 ngày điều trị, thể tích khối u giảm khoảng 8,62-14,16% so với lô đối chứng bệnh lý, tùy theo từng thời điểm. Đối với lô chuột uống mẫu 14i với liều 250 mg/kg/ngày, sau 5-20 ngày điều trị, thể tích khối u giảm từ 53,33 đến 67,53% so với lô đối chứng bệnh lý. Ở lô chuột uống mẫu 14i với liều 500 mg/kg/ngày, sau 5-20 ngày điều trị, thể tích khối u giảm từ 49,20 đến 84,83% so với lô đối chứng bệnh lý, tùy theo từng thời điểm theo dõi. Trong khi đó, ở lô đối chứng tham khảo được điều trị bằng capecitabin với liều 200 mg/kg thể trọng/ngày, thể tích khối u sau 5-20 ngày điều trị giảm từ 26,53 đến 67,34% so với lô đối chứng bệnh lý.

### 3.7. Trọng lượng khối u tại thời điểm kết thúc thí nghiệm

**Bảng 10. Trọng lượng khối u tại thời điểm kết thúc thí nghiệm.**

| Lô thí nghiệm           | Trọng lượng u tại thời điểm kết thúc thí nghiệm (g/con) | % ức chế |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|----------|
| Đối chứng bệnh          | 10,82±1,82                                              | 0        |
| Đối chứng tham khảo     | 3,76±0,61*                                              | 65,29    |
| 14a liều 100 mg/kg/ngày | 10,04±0,99                                              | 7,27     |
| 14i liều 500 mg/kg/ngày | 1,86±0,72**                                             | 82,83    |
| 14i liều 250 mg/kg/ngày | 4,41±2,07*                                              | 59,22    |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  so với đối chứng bệnh khi so sánh bằng ANOVA one-way với Bonferroni Post-test.

Theo kết quả trình bày trong bảng 10, khối lượng khối u ở nhóm dùng 14a với liều 100 mg/kg/ngày không khác biệt so với nhóm đối chứng bệnh lý ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, ở nhóm sử dụng 14i liều 250 mg/kg/ngày, khối lượng u giảm rõ rệt so với đối chứng bệnh và sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tương tự, nhóm dùng 14i ở liều 500 mg/kg/ngày cũng ghi nhận mức giảm đáng kể về khối lượng khối u so với đối chứng bệnh, với ý nghĩa thống kê cao hơn ( $p < 0,01$ ). Nhóm đối chứng tham khảo cũng cho thấy khối lượng u giảm rõ rệt so với đối chứng bệnh lý và sự sai khác có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.8. Các chỉ số huyết học tại thời điểm kết thúc thí nghiệm

**Bảng 11. Các chỉ số huyết học tại thời điểm kết thúc thí nghiệm.**

| Các chỉ số               | Đối chứng bệnh lý |      | Capecitabine |      | 14a liều 100 mg/kg/ngày |      | 14i liều 500 mg/kg/ngày |      | 14i liều 250 mg/kg/ngày |      |
|--------------------------|-------------------|------|--------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|
|                          | TB                | SE   | TB           | SE   | TB                      | SE   | TB                      | SE   | TB                      | SE   |
| Bạch cầu ( $10^9/l$ )    | 77,55             | 8,26 | 9,09**       | 1,43 | 50,45                   | 5,72 | 12,56**                 | 2,50 | 17,29*                  | 3,96 |
| Hồng cầu ( $10^{12}/l$ ) | 4,54              | 0,53 | 6,81         | 0,88 | 6,12                    | 0,75 | 7,83                    | 0,52 | 7,59                    | 1,13 |

|                       |        |       |        |       |        |       |         |       |        |       |
|-----------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|--------|-------|
| Hemoglobin (g/l)      | 68,00  | 7,21  | 107,00 | 11,53 | 94,25  | 10,02 | 120,00  | 12,22 | 119,00 | 17,35 |
| HCT (l/l)             | 0,23   | 0,03  | 0,36   | 0,04  | 0,33   | 0,03  | 0,43    | 0,04  | 0,42   | 0,07  |
| MCV (fl)              | 52,13  | 2,63  | 53,93  | 2,46  | 54,33  | 2,68  | 54,47   | 2,15  | 55,10  | 0,72  |
| MCH (pg)              | 15,33  | 0,78  | 15,83  | 0,52  | 15,55  | 0,38  | 15,27   | 0,58  | 15,67  | 0,17  |
| MCHC (g/l)            | 297,00 | 3,51  | 293,67 | 4,67  | 287,50 | 8,33  | 280,33  | 5,17  | 284,67 | 4,91  |
| RDW (%)               | 18,40  | 2,15  | 17,83  | 2,66  | 19,33  | 2,56  | 17,33   | 1,73  | 15,90  | 0,31  |
| Tiểu cầu ( $10^9/l$ ) | 640,33 | 52,90 | 682,00 | 31,19 | 645,75 | 79,70 | 826,67* | 27,51 | 714,33 | 77,60 |
| MPV (fl)              | 7,47   | 0,35  | 6,70   | 0,31  | 6,83   | 0,22  | 6,63    | 0,23  | 6,50   | 0,06  |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  so với đối chứng bệnh khi so sánh bằng ANOVA one-way với Bonferroni Post-test.

Kết quả bảng 11 cho thấy, tại nhóm chuột sử dụng 14a liều 100 mg/kg, số lượng bạch cầu có xu hướng giảm so với nhóm đối chứng bệnh lý nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Các chỉ số huyết học khác không ghi nhận sự thay đổi so với đối chứng bệnh lý ( $p > 0,05$ ).

Ở nhóm dùng 14i với liều 500 mg/kg, số lượng bạch cầu giảm rõ rệt so với nhóm đối chứng bệnh lý và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Đồng thời, số lượng tiểu cầu tăng đáng kể so với đối chứng bệnh lý khi phân tích bằng phép kiểm Student's t-test một phía ( $p < 0,05$ ), trong khi các thông số huyết học còn lại không thay đổi có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

Đối với nhóm sử dụng 14i liều 250 mg/kg, số lượng bạch cầu giảm đáng kể so với đối chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ), còn các chỉ tiêu huyết học khác không có sự sai khác có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Ở nhóm đối chứng tham khảo điều trị bằng capecitabin liều 250 mg/kg, số lượng bạch cầu cũng giảm so với đối chứng bệnh lý với ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), trong khi các chỉ số huyết học khác không thay đổi đáng kể ( $p > 0,05$ ).

### 3.9. Các chỉ số hóa sinh tại thời điểm kết thúc thí nghiệm

**Bảng 12. Các chỉ số hóa sinh tại thời điểm kết thúc thí nghiệm.**

| Các chỉ số       | Đối chứng bệnh lý |       | Capecitabin liều 200 mg/kg/ngày |       | 14a liều 100 mg/kg/ngày |       | 14i liều 500 mg/kg/ngày |       | 14i liều 250 mg/kg/ngày |       |
|------------------|-------------------|-------|---------------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                  | TB                | SE    | TB                              | SE    | TB                      | SE    | TB                      | SE    | TB                      | SE    |
| AST (IU/l)       | 663,00            | 52,17 | 125,40**                        | 10,34 | 785,00                  | 58,75 | 268,33*                 | 29,41 | 638,33                  | 88,97 |
| ALT (IU/l)       | 36,60             | 3,89  | 35,63                           | 4,80  | 42,43                   | 3,23  | 30,67                   | 4,15  | 42,80                   | 5,51  |
| Creatinin (IU/l) | 6,34              | 0,70  | 7,30                            | 0,64  | 6,66                    | 0,78  | 9,50*                   | 1,16  | 8,29*                   | 1,11  |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  so với đối chứng bệnh khi so sánh bằng ANOVA one-way với Bonferroni Post-test. TB: trung bình.

Kết quả trình bày trong bảng 12 chỉ ra rằng, ở nhóm sử dụng 14a liều 100 mg/kg/ngày, chỉ số AST có xu hướng tăng so với nhóm đối chứng bệnh lý nhưng sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Các thông số ALT và creatinin không ghi nhận sự thay đổi so với đối chứng bệnh ( $p>0,05$ ).

Đối với nhóm dùng 14i liều 500 mg/kg/ngày, giá trị AST giảm so với đối chứng bệnh và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ); chỉ số ALT cũng giảm nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Ngược lại, nồng độ creatinin tăng so với đối chứng bệnh với mức ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

Ở nhóm sử dụng 14i liều 250 mg/kg/ngày, các chỉ số AST và ALT không khác biệt so với đối chứng bệnh lý, trong khi creatinin tăng so với nhóm này và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

#### 4. Kết luận

Ba mẫu nghiên cứu đều thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển của dòng tế bào HEK-293A, với giá trị  $IC_{50}$  dao động trong khoảng 1,00-2,83  $\mu$ g/ml.

Trong đánh giá độc tính cấp, mẫu 14a gây chết chuột nhất trắng với giá trị  $LD_{50}$  là 1504,17 mg/kg thể trọng, trong khi mẫu 14i không ghi nhận trường hợp tử vong ở liều thử cao nhất 5000 mg/kg thể trọng.

Trên mô hình chuột nhất trắng mang khối u thực nghiệm, mẫu 14a ở liều 100 mg/kg không thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển của khối u sơ cấp. Ngược lại, mẫu 14i ở các liều 250 và 500 mg/kg cho thấy hoạt tính ức chế khối u rõ rệt.

#### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 03/2022/TN. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Health Organization (2024), *Cancer Fact Sheet*, <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>, accessed 12 December 2025.
- [2] H. Douglas (2022), “Hallmarks of cancer: New dimensions”, *Cancer Discovery*, **12**(1), pp.31-46, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [3] E. Manel (2008), “Epigenetics in cancer”, *New England Journal of Medicine*, **358**(11), pp.1148-1159, DOI: 10.1056/NEJMra072067.
- [4] K. Tony (2007), “Chromatin modifications and their function”, *Cell*, **128**(4), pp.693-705, DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.



[5] V. Eric, M. Ott (2015), “50 years of protein acetylation: From gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond”, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **16**(4), pp.258-264, DOI: 10.1038/nrm3931.

[6] M.F. Finnin, J.R. Donigian, A. Cohen, et al. (1999), “Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors”, *Nature*, **401**, pp.188-193, DOI: 10.1038/43710.

[7] J.E. Bolden, M.J. Peart, R.W. Johnstone (2006), “Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors”, *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**(9), pp.769-784, DOI: 10.1038/nrd2133.

[8] C. Zwergel, S. Valente, C. Jacob, et al. (2015), “Emerging approaches for histone deacetylase inhibitor drug discovery”, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **10**(6), pp.599-613, DOI: 10.1517/17460441.2015.1038236.

[9] S.P. Iyer, F.F. Foss (2015), “Romidepsin for the treatment of peripheral T-cell lymphoma”, *The Oncologist*, **20**(9), pp.1084-1091, DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0043.

[10] A.C. West, R.W. Johnstone (2014), “New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment”, *The Journal of Clinical Investigation*, **124**(1), pp.30-39, DOI: 10.1172/JCI69738.

[11] M. Guha (2015), “HDAC inhibitors still need a home run, despite recent approval”, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **14**(4), pp.225-226, DOI: 10.1038/nrd4583.

[12] V.T. Ha, V.T. Kien, V.D. Tien, et al. (2016), “Design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxamic acids bearing artemisinin skeleton”, *Bioorganic Chemistry*, **66**, pp.63-71, DOI: 10.1016/j.bioorg.2016.03.008.

[13] T.T.L. Huong, P.T.P. Dung, P.T. Huong, et al. (2015), “Novel 2-oxoindoline-based hydroxamic acids: synthesis, cytotoxicity, and inhibition of histone deacetylation”, *Tetrahedron Letters*, **56**(46), pp.6425-6429, DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.147.

[14] T.T.L. Huong, L.V. Cuong, P.T. Huong, et al. (2017), “Exploration of some indole-based hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents”, *Chemical Papers*, **71**(9), pp.1759-1769, DOI: 10.1007/s11696-017-0172-1.

[15] T.K. Vu, N.T. Thanh, N.V. Minh, et al. (2021), “Novel conjugated quinazolinone-based hydroxamic acids: Design, synthesis and biological evaluation”, *Medicinal Chemistry*, **17**(7), pp.732-749.

[17] N.V. Minh, N.T. Thanh, H.T. Lien, et al. (2019), “Design, synthesis and biological evaluation of novel N-hydroxyheptanamides incorporating 6-hydroxy-2-

methylquinazolin-4(3H)-ones as histone deacetylase inhibitors and cytotoxic agents”, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **19(12)**, pp.1543-1557, DOI: 10.2174/1871520619666190702142654.

[19] T.D. Thanh, L.V. Chinh, D.T. Thao, et al. (2026), “Design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxamic acids bearing coumarin moieties as histone deacetylase inhibitors and cytotoxic agents”, *Medicinal Chemistry Research*, **35(1)**, pp.185-202, DOI: 10.1007/s00044-025-03509-y.

[20] L.T. Thao, H.K. Kim, H.K. Ngoc, et al. (2025), “Exploration of 2-Mercaptoquinazolin-4(3H)-one based N-Hydroxyheptanamides as histone deacetylase inhibitors: Design, synthesis, and anticancer bioevaluation”, *Pharmaceutical Research*, **42**, pp.2007-2027, DOI: 10.1007/s11095-025-03928-x.

[21] T.D. Thanh, V.X. Thach, H.D. Cuong, et al. (2025), “Novel N-Hydroxyheptanamides incorporating 7-Hydroxy-2-Oxo-2H-Chromene-3-Carboxamides as histone deacetylase inhibitors and cytotoxic agents: Design, synthesis, and biological evaluation, *Chemistry Select*, **10(1)**, pp.1-12, DOI: 10.1002/slct.202405219.

[22] K. Yao, Y. Li, W. Wei, et al. (2025), “Synthesis and biological evaluation of novel 4-Arylaminoquinolines derivatives as EGFR/HDAC inhibitors”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **122**, DOI: 10.1016/j.bmcl.2025.130214.

[23] M.C. Alley, D.A. Scudiero, A. Monks, et al. (1988), “Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay”, *Cancer Research*, **48(3)**, pp.589-601.

[24] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, et al. (1991), “Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines”, *Journal of The National Cancer Institute*, **83(11)**, pp.757-766, DOI: 10.1093/jnci/83.11.757.

[25] Vietnam Ministry of Health (2015), *Guidelines for Preclinical and Clinical Trials of Traditional Medicine and Herbal Medicine*, issued under Decision No. 141/QĐ-K2DT.

[26] R.S. Ramaswamy, N. Prathyusha, R. Saranya, et al. (2012), “Acute toxicity and the 28-day repeated dose study of a Siddha medicine Nuna Kadugu in rats”, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **12**, DOI: 10.1186/1472-6882-12-190.

[27] D.T. Thao, N.T. Nga, T.P. Do, et al. (2020), “Improved anticancer activity of the Malloapelta B-nanoliposomal complex against lung carcinoma”, *Applied Sciences*, **10(22)**, p.8148, DOI: 10.3390/app10228148.

[28] D.T. Thao, N.T. Nga, N.A. Van, et al. (2019), “Potential anticancer activities of a combination of curcumin, ginger oleoresin, and rutin solid lipid nanoparticles (Vietlife-Antican) in LLC tumor-bearing mice”, *Natural Product Communications*, **14(6)**, DOI: 10.1177/1934578X19858461.

[29] T.T. Thuy, D.D. Thien, T.Q. Hung, et al. (2016), “*In vivo* anticancer activity of maesopsin 4-O- $\beta$ -glucoside isolated from leaves of *Artocarpus tonkinensis* a Chev. Ex Gagnep”, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **9(4)**, pp.351-356, DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.03.012.

[30] M. Ligo, A. Hoshi, H. Kadosawa, et al. (1991), “Antitumor activity and metabolism of a new anthracycline-containing fluorine (ME<sub>2303</sub>) in Lewis lung carcinoma-bearing mice”, *Japanese Journal of Cancer Research*, **82(11)**, pp.1317-1321, DOI: 10.1111/j.1349-7006.1991.tb01798.x.