

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA DUNG DỊCH HÒA TAN SỎI MẬT TTB TỚI CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC VÀ CHỨC NĂNG GAN THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

**NGUYỄN THỊ TRẦN GIÁNG HƯƠNG
MAI THỊ HỘI, NGUYỄN QUANG NGHĨA**

TÓM TẮT

Nghiên cứu đánh giá độc tính cấp trên chuột trắng và độc tính bán trường diễn trên thỏ của dung dịch TTB là dung dịch có tác dụng bào mòn sỏi mật sỏi sau mổ. LD₅₀ được tính theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon là $47,1 \pm 3,0$ và $5,66 \pm 0,71$ ml/kg theo đường uống và đường tiêm màng bụng. Sau 28 ngày cho thỏ uống liên tục dung dịch TTB liều 0,7ml/kg/ngày và liều 1,4ml/kg/ngày không thấy ảnh hưởng xấu đến tình trạng

chung, sự gia tăng trọng lượng, chức năng tạo máu, tới hình thái và chức năng gan, thận của thỏ thực nghiệm.

Từ khoá : độc tính cấp, dung dịch TTB.

SUMMARY

Acute toxicity on white mice and sub-chronic toxicity on rabbit of the TTB, a newly developed solution for post-operative dissolution and drainage gallbladder/intrahepatic stones were assessed in this study. The LD₅₀ values was calculated according to

Litchfield – Wilcoxon method were 47.1 ± 3.0 and 5.66 ± 0.71 ml/kg, respectively for oral and intraperitoneal injection. After 28 successive of daily administration orally at dose of 0.7 ml/kg/day and 1.4 ml/kg/day, no perceivable changes in general status, body weight, function of hematogenic system, hepatic and renal function and morphology were found.

Keywords: toxicity, the TTB.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vấn đề điều trị sỏi sỏi sau phẫu thuật là tồn tại và thách thức lớn trong điều trị sỏi mật hiện nay tại nước ta [1]. Đặc điểm khác biệt về bệnh nguyên, bệnh sinh và thành phần hóa học của sỏi mật trên lâm sàng tại Việt Nam so với các nước Âu Mỹ đòi hỏi nỗ lực tìm kiếm các thuốc điều trị hỗ trợ hòa tan sỏi sỏi sau phẫu thuật. Với tác động trực tiếp làm bào mòn sỏi đã được chứng minh trong ống nghiệm trên một cỡ mẫu lớn các mẫu sỏi phân lập tại Việt Nam, dung dịch TTB với thành phần chính là acid citric, natri citrat, kali citrat và sorbitol tỏ ra có triển vọng trong lĩnh vực này [2]. Để có cơ sở khoa học chắc chắn về độ an toàn của dung dịch TTB, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu về độc tính và khả năng gây kích ứng của dung dịch này. Nghiên cứu này tập trung phân tích các kết quả nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của TTB đối với tình trạng chung, các chỉ số huyết học và chức năng gan thận trên động vật thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu: Dung dịch TTB bào chế đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần chủ yếu bao gồm natri citrat, kali citrat, acid citric, sorbitol với pH khoảng 5.0-5.5.

Động vật thực nghiệm:

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 – 22 g do Viện Vệ sinh dịch tễ TW cung cấp.

Thỏ chủng *Newzealand White*, cả hai giống, khỏe mạnh, lông trắng, trọng lượng 1,6 - 2,5kg do Trung tâm chăn nuôi Viện Kiểm nghiệm cung cấp.

Động vật được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn chuẩn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội từ 3 – 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

Hóa chất: Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol và creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy). Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abc™ Animal Blood Counter.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu độc tính cấp theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [3]: LD₅₀ của dung dịch TTB được xác định trên chuột nhắt trắng qua đường uống và đường tiêm màng bụng. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Từng lô chuột nhắt trắng, mỗi lô 10 con, được uống dung dịch TTB 1X hoặc tiêm màng bụng dung dịch TTB 1X theo liều tăng dần. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống hoặc tiêm màng bụng thuốc thử lần đầu.

Nghiên cứu ảnh hưởng của TTB đối với tình trạng chung, các chỉ số huyết học và chức năng gan thận

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống dung môi pha thuốc 2ml/kg/ngày

- Lô thử 1: uống dung dịch TTB có tác dụng tan sỏi mật liều 0,7ml/kg/ngày (bằng 1/20 LD₅₀ theo đường uống trên chuột nhắt trắng).

- Lô thử 2: uống dung dịch TTB có tác dụng tan sỏi mật liều 1,4ml/kg/ngày (gấp 2 lần lô thử 1).

Thỏ được uống nước hoặc thuốc trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 4 tuần uống thuốc, thỏ được ngừng uống thuốc và nuôi trong 2 tuần để theo dõi, đánh giá sự phục hồi. Theo dõi tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số đánh giá chức phận tạo máu (số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu), các chỉ số đánh giá chức năng gan thông qua định lượng hoạt độ các enzym ALT, AST, nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol, đánh giá chức năng thận thông qua định lượng creatinin huyết thanh. Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc và sau 2 tuần ngừng thuốc.

Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống thuốc và sau 2 tuần ngừng thuốc, thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội.

Xử lý số liệu: Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo test t - test Student và test “trước - sau”(Avant - Aprés). Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Độc tính cấp.

Sau khi uống thuốc hoặc tiêm màng bụng thuốc thử TTB 1X, ở những lô dùng thuốc liều thấp chuột không có hiện tượng gì đặc biệt: ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, đi ngoài phân khô. Ở những lô chuột uống hoặc tiêm màng bụng thuốc thử TTB 1X liều cao, ngay sau khi uống 10 phút và tiêm 1 phút, chuột có hiện tượng khó thở, kích thích, dẫy dụa. Từ liều uống 0,33 ml/10g trở lên và liều tiêm màng bụng liều 0,045 ml/10g, có chuột chết trong vòng 72 giờ. LD₅₀ được tính toán cho đường uống và đường tiêm tương ứng là $47,1 \pm 3$ (ml/kg) và $5,66 \pm 0,71$ (ml/kg).

2. Tình trạng chung, sự thay đổi trọng lượng của thỏ sau uống thuốc.

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu. Tiến hành cân thỏ trước, trong và sau khi thí nghiệm, kết quả được ghi lại ở bảng 1. Kết quả cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô thử) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc ($p > 0,05$). Sau ngừng thuốc 2 tuần, trọng lượng thỏ vẫn tăng, mức tăng trọng lượng không khác biệt so với lô chứng.

Bảng 1. Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến thể trọng thỏ:

Thời gian	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	p
-----------	----------	----------	----------	---

	Trọng lượng (kg)	Trọng lượng (kg)	Trọng lượng (kg)	(so với lô chứng)
Trước uống	1,79 ± 0,20	1,93 ± 0,34	1,96 ± 0,22	>0,05
Sau 2 tuần	2,15 ± 0,22	2,33 ± 0,29	2,22 ± 0,33	>0,05
p (trước - sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 4 tuần	2,30 ± 0,21	2,55 ± 0,30	2,46 ± 0,30	>0,05
p (trước - sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Phục hồi	2,48 ± 0,22	2,62 ± 0,19	2,64 ± 0,21	>0,05
p (trước - sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

3. Ảnh hưởng trên chức năng tạo máu:

Kết quả ở các bảng 2, 3, 4, 5, 6 và 7 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc liên tục cũng như sau khi ngừng thuốc 2 tuần, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô thử 1 và lô thử 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 2: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng hồng cầu (triệu/mm ³)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	5,29±0,51	5,11±0,66	5,16±0,75	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	5,39±0,30	5,16±0,55	5,09±0,72	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	5,40±0,43	5,30±0,61	5,32±0,59	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	5,46±0,48	5,17±0,52	5,33±0,72	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3. Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ:

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dl)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	10,90 ± 0,61	10,89 ± 1,11	10,88 ± 1,04	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	11,01 ± 0,56	10,97 ± 0,92	11,00 ± 1,25	> 0,05

Bảng 6. Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến công thức bạch cầu trong máu thỏ:

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng		Lô thử 1		Lô thử 2	
	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)
Trước uống thuốc	86,90 ± 8,12	13,10 ± 8,12	82,50 ± 8,77	17,50 ± 8,77	82,30 ± 6,58	17,70 ± 6,58
Sau 2 tuần uống thuốc	85,30 ± 4,57	14,70 ± 4,57	80,80 ± 9,50	19,20 ± 9,50	81,30 ± 4,14	18,70 ± 4,14
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	84,10 ± 7,16	15,90 ± 7,16	81,60 ± 8,80	18,40 ± 8,80	80,90 ± 6,79	19,10 ± 6,79
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Phục hồi	87,60 ± 6,07	12,40 ± 6,07	83,60 ± 7,33	16,40 ± 7,33	81,00 ± 7,75	19,00 ± 7,75
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	11,05 ± 0,52	11,08 ± 0,98	11,10 ± 1,02	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	10,98 ± 1,07	11,02 ± 0,93	11,16 ± 0,92	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 4: ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hematocrit trong máu thỏ

Thời gian	Hematocrit (%)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	31,07 ± 1,49	32,11 ± 3,27	31,06 ± 2,27	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	32,21 ± 1,50	33,00 ± 2,82	32,72 ± 2,72	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	32,77 ± 2,30	32,02 ± 2,91	33,08 ± 3,11	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	32,60 ± 2,62	33,92 ± 4,66	30,28 ± 4,38	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 5: ảnh hưởng của dung dịch TTB đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng bạch cầu (nghìn/mm ³)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	6,74 ± 1,48	6,72 ± 1,00	6,99 ± 1,09	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	7,02 ± 1,49	6,89 ± 1,01	6,81 ± 1,52	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	6,83 ± 1,12	6,77 ± 1,16	6,97 ± 1,75	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	6,90 ± 0,75	6,74 ± 0,83	6,88 ± 0,97	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 7. Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)	p (so
-----------	-------------------------	-------

	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	với lô chứng)
Trước uống thuốc	301,60 ± 38,21	309,20 ± 51,84	305,00 ± 69,23	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	316,10 ± 55,70	296,70 ± 62,08	306,40 ± 37,36	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	288,70 ± 46,72	292,50 ± 53,98	287,90 ± 59,85	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	288,20 ± 52,68	283,60 ± 61,50	295,20 ± 61,70	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

4. Đánh giá chức năng gan.

Kết quả ở các bảng 8, 9, 10, 11 và 12 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc liên tục cũng như sau khi ngừng thuốc 2 tuần, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol) ở cả lô trị 1 (uống liều 0,7ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống liều 1,4ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 8: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hoạt độ AST trong máu thỏ

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	34,60 ± 7,37	32,32 ± 4,43	33,19 ± 7,96	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	33,04 ± 6,50	31,14 ± 4,83	33,02 ± 6,16	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	35,02 ± 5,41	34,81 ± 2,31	34,02 ± 7,94	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	33,76 ± 3,96	33,56 ± 5,37	32,04 ± 3,45	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 9: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hoạt độ ALT trong máu thỏ:

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	56,98 ± 8,35	53,00 ± 4,95	54,51 ± 4,50	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	54,48 ± 4,70	51,66 ± 2,28	54,58 ± 3,90	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	55,14 ± 3,63	55,35 ± 5,84	56,87 ± 9,27	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	54,20 ± 2,88	54,14 ± 4,51	53,92 ± 3,86	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 10: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hàm lượng bilirubin toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	12,49 ± 0,43	12,17 ± 0,34	12,34 ± 0,38	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	12,37 ± 0,43	12,24 ± 0,28	12,29 ± 0,31	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	12,47 ± 0,29	12,27 ± 0,33	12,23 ± 0,32	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	12,30 ± 0,42	12,36 ± 0,34	12,22 ± 0,40	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 11: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hàm lượng albumin trong máu thỏ

Thời gian	Albumin (g/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	3,06 ± 0,11	3,16 ± 0,13	3,14 ± 0,13	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,99 ± 0,07	3,11 ± 0,21	3,12 ± 0,17	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	3,03 ± 0,23	3,03 ± 0,22	2,96 ± 0,25	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	3,04 ± 0,09	3,08 ± 0,04	3,04 ± 0,13	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 12: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hàm lượng cholesterol trong máu thỏ

Thời gian	Cholesterol (mmol/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	2,44 ± 0,30	2,20 ± 0,25	2,38 ± 0,32	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,29 ± 0,39	2,49 ± 0,35	2,40 ± 0,36	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	2,37 ± 0,32	2,43 ± 0,27	2,33 ± 0,20	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	2,22 ± 0,26	2,14 ± 0,21	2,28 ± 0,24	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

5. Đánh giá chức năng thận.

Kết quả ở bảng 13 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc liên tục, cũng như sau khi ngừng thuốc 2 tuần, ở cả lô trị 1 (uống liều 0,7ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống liều 1,4ml/kg/ngày), hàm lượng creatinin trong máu thỏ không có sự thay đổi khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 13: Ảnh hưởng của dung dịch TTB đến hàm lượng creatinin trong máu thỏ:

Thời gian	Creatinin (mmol/l)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô thử 1	Lô thử 2	
Trước uống thuốc	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,04 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Phục hồi	1,04 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,02 ± 0,04	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Thay đổi về giải phẫu bệnh:

Sau 4 tuần uống thuốc

Đại thể: Trên tất cả các thỏ thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô thử), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

Vi thể:

- Hình thái vi thể gan:

+ Lô chứng: Đa số mẫu bệnh phẩm tế bào gan có cấu trúc bình thường, nhân tế bào tròn đều, không thoái hoá, không hoại tử. Bào tương tế bào sáng. Khoảng cửa không viêm. Có 1 thỏ tế bào gan có kích thước lớn hơn bình thường, bào tương rộng sáng, các hạt nhỏ phân bố không đều, một số tế bào mất nhân.

+ Lô thử 1: Tế bào gan kích thước đều, nhân tròn đều ở giữa tế bào. Bào tương sáng, nhạt đều, giàu glycogen. Không có thoái hoá, hoại tử, khoảng cửa không viêm (ảnh 2).

+ Lô thử 2: Tế bào gan có cấu trúc bình thường, không thoái hoá, hoại tử, không sung huyết, khoảng cửa không viêm.

- Hình thái vi thể thận:

+ Lô chứng: Cầu thận kích thước đều, không sung huyết. Các ống thận không có tổn thương. Mô kẽ không viêm.

+ Lô thử 1: Cầu thận kích thước đều, không sung huyết. Các ống thận tế bào biểu mô không thoái hoá long. Mô kẽ không viêm.

+ Lô thử 2: Cầu thận bình thường. Các ống thận không có tổn thương. Mô kẽ không viêm.

Sau 2 tuần ngừng uống thuốc

Đại thể: Trên tất cả các thỏ thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô thử), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

Vi thể:

- Hình thái vi thể gan:

+ Lô chứng: Tế bào gan có cấu trúc bình thường, không có thoái hoá, hoại tử, không sung huyết. Khoảng cửa không viêm.

+ Lô thử 1: Rải rác một số vùng tế bào gan có bào tương sáng với các hạt nhỏ. Nhân tế bào bình thường, không có ổ hoại tử, có viêm nhẹ ở một số ít khoảng cửa.

+ Lô thử 2: Tế bào gan không thoái hoá, hoại tử, không sung huyết, khoảng cửa không viêm.

- Hình thái vi thể thận:

+ Lô chứng: Cầu thận kích thước đều, không sung huyết. Các ống thận không có tổn thương. Mô kẽ không viêm.

+ Lô thử 1: Cầu thận kích thước đều, không sung huyết, ống thận không có tổn thương. Mô kẽ không viêm.

+ Lô thử 2: Cầu thận kích thước đều, không sung huyết, ống thận không có tổn thương. Mô kẽ không viêm.

KẾT LUẬN

- Liều LD₅₀ của dung dịch TTB trên chuột nhắt trắng dùng theo đường uống và đường tiêm màng bụng tương ứng là: 47,1 ± 3,0 và 5,66 ± 0,71 (ml/kg).

- Dung dịch TTB liều 0,7ml/kg/ngày và liều 1,4ml/kg/ngày cho thỏ uống liên tục không thấy ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung, sự gia tăng trọng lượng, chức năng tạo máu, tủy hình thái và chức năng gan, thận của thỏ thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đình Hối. "Bệnh sỏi mật ở Việt Nam những vấn đề đang đặt ra". Ngoại khoa 2000, 40, 2: 1 - 4.

2. Mai Thị Hội và cộng sự. "Nghiên cứu dung dịch bào mòn sỏi mật trong ống nghiệm" Y học Việt Nam, 2/2006: 214-221.

3. Đoàn Thị Nhu và cộng sự. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. NXB Khoa học kỹ thuật Hà Nội, (2006).