

EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND 28-DAY REPEATED DOSE TOXICITY OF MOC CAN THUY GRANULES FOR DIARRHEA TREATMENT IN CHILDREN

VUONG DUY TIEN¹, NGUYEN THI LIEN^{1,✉}

¹Pharmacology Laboratory, National Institute of Drug Quality

✉Corresponding author: nguyenlien.pharm@gmail.com

Received July 21st, 2022

Accepted September 26th, 2022

Abstract: Moc Can Thuy, granules for treatment of diarrhea in children, was evaluated for acute and repeated - dose toxicities in mice and rabbits, respectively. The acute toxicity results indicated that LD₅₀ of Moc Can Thuy in mice according to the method of Behrens is greater than 30 g/kg body weight. In the repeated - dose toxicity study, rabbits were administrated Moc Can Thuy with the doses of 1.246 and 3.737 g/kg for 28 days (equivalent to the dose using on human and the dose of 3 times more than one using on human). Blood sample were taken on day 0, day 14 and day 28 of experiment for hematological, biochemical exams. Liver and kidney samples were taken on day 28 for histopathological determinations. The repeated dose toxicity results revealed that there were no significant differences in hematological and serum biochemical values between control and treatment animals. Furthermore, no histopathological changes in the liver and kidney of rabbits treated with Moc Can Thuy were observed.

Keywords: acute toxicity, 28- repeated dose toxicity, Moc Can Thuy granules, diarrhea, children

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH LIỀU LẶP LẠI 28 NGÀY CỦA CỐM MỘC CẦN THỦY ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY Ở TRẺ EM

VUONG DUY TIEN¹, NGUYỄN THỊ LIÊN^{1,✉}

¹Khoa Dược lý, Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương

✉Tác giả liên hệ: nguyenlien.pharm@gmail.com

Nhận bài ngày 21 tháng 7 năm 2022

Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 9 năm 2022

Tóm tắt: Mộc Cần Thủy, dạng cốm điều trị tiêu chảy ở trẻ em, đã được đánh giá độc tính cấp tính và độc tính liều lặp lại trên chuột và thỏ. Kết quả độc tính cấp tính cho thấy LD₅₀ của Mộc Cần Thủy ở chuột theo phương pháp của Behrens lớn hơn 30 g/kg thể trọng. Trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại, thỏ được dùng Mộc Cần Thủy với liều 1,246 và 3,737 g/kg trong 28 ngày (tương đương liều dùng cho người và liều gấp 3 lần liều dùng cho người). Mẫu máu được lấy vào ngày 0, ngày 14 và ngày 28 của thử nghiệm để xét nghiệm huyết học, sinh hóa. Mẫu gan và thận được lấy vào ngày 28 để đánh giá mô bệnh học. Kết quả về độc tính liều lặp lại cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về giá trị sinh hóa huyết học và huyết thanh giữa động vật đối chứng và động vật điều trị. Hơn nữa, không quan sát thấy sự thay đổi mô bệnh học ở gan và thận của thỏ được điều trị bằng Mộc Cần Thủy.

Từ khóa: độc tính cấp tính, độc tính liều lặp lại 28 ngày, cốm Mộc Cần Thủy, tiêu chảy, trẻ em

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tiêu chảy là tình trạng đi ngoài phân lỏng ít nhất ba lần mỗi ngày và là bệnh rất thường gặp [1]. Hàng năm theo thống kê trên thế giới có khoảng 1,7 đến 5 tỷ ca [1],[2]. Bệnh tiêu chảy là nguyên nhân phổ biến gây tử vong đặc biệt ở các nước đang phát triển [3]. Năm 2019 tổng số ca tử vong ước tính vào khoảng 1,5 triệu ca [3]. Tiêu chảy cũng là bệnh đứng thứ hai trong số các bệnh gây tử vong ở trẻ em trên thế giới [1]. Điều trị bằng các thuốc tây y hiện đại tuy có hiệu quả tốt nhưng cũng tiềm ẩn nhiều nguy cơ nhất là đối với đối tượng trẻ em. Chính vì thế khi điều trị tiêu chảy ở trẻ, thuốc nguồn gốc thảo mộc thường được ưu tiên sử dụng. Mộc Cẩn Thủy được nghiên cứu bào chế với thành phần chính là các dược liệu như hỗn hợp cao khô Tô mộc, Mộc hương nam, Cát căn, Mạch nha, Cỏ sữa lá nhỏ, Liên nhục, Gừng tươi, kết hợp với các tá dược khác dưới dạng cốm dùng để điều trị tiêu chảy ở trẻ em. Nhằm đảm bảo tính an toàn của chế phẩm khi sử dụng, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của chế phẩm cốm điều trị tiêu chảy ở trẻ em Mộc Cẩn Thủy trên động vật thí nghiệm.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cốm điều trị tiêu chảy ở trẻ em do Công ty Cổ phần Dược Hà Tĩnh sản xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần 1 gói chế phẩm 3 g bao gồm 600 mg cao đặc chiết xuất từ : Tô mộc: 237 mg, Mộc hương nam: 337 mg, Cát căn: 337 mg, Mạch nha: 337 mg, Cỏ sữa lá nhỏ: 511 mg, Liên nhục: 342 mg, gừng tươi: 71 mg, tá dược vừa đủ.

Cách dùng: Trẻ từ 2 tuổi trở lên: uống 1 gói/lần x 3 lần/ngày.

2.2. Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng giống Swiss, trọng lượng 18 - 20 g, 50 con do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Thỏ trưởng thành khỏe mạnh, cả 2 giống (đực và cái), cân nặng 2,0 - 2,5 kg, 24 con do Viện kiểm nghiệm Thuốc Trung ương cung cấp.

Động vật được nuôi trong phòng kiểm soát nhiệt độ từ 25 °C ± 3 °C, độ ẩm tương đối từ 30 - 70 %, chu kỳ 12 h sáng/tối. Động vật được ăn uống theo nhu cầu với thức ăn công thức phù hợp dành cho chuột và thỏ. Tất cả các qui trình thực hiện trên động vật đều được tuân theo hướng dẫn về chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Đánh giá độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp được tiến hành dựa theo phương pháp Behrens [4], [5]. Cụ thể như sau:

- Chuột được nhịn ăn 3 - 4 giờ trước khi thử nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. Chuột đạt các yêu cầu về cân nặng được đưa vào thử nghiệm.

- Đường dùng: đường uống, cho chuột uống bằng cách dùng bơm tiêm kim cong đầu tù để đưa thẳng mẫu thử vào dạ dày chuột.

- Cách xử lý và chuẩn bị mẫu thử: Lấy toàn bộ cốm trong gói, nghiền kỹ, trộn đều với nước để thu được hỗn dịch thử có chứa 0,5 g mẫu thử/ml (hỗn dịch thử).

Chia ngẫu nhiên chuột nhắt trắng thành các nhóm, mỗi nhóm 10 con. Tiến hành thử nghiệm sơ bộ xác định mức liều tối đa không gây chết chuột. Thử nghiệm chính thức được tiến hành trên 3 nhóm chuột với 3 mức liều: 10 g mẫu thử/kg (mức liều 1), 20 g mẫu thử/kg (mức liều 2), 30 g mẫu thử/kg chuột (mức liều 3 - liều tối đa có thể cho uống).

Theo dõi biểu hiện của chuột (về thể trạng, hành vi, vận động, tình trạng ăn, uống, phân, nước tiểu...) sau khi uống trong 24 giờ đầu và theo dõi hoạt động của chuột trong thời gian 7 ngày sau khi uống.

2.3.2. Đánh giá độc tính liều lặp lại

Thử nghiệm độc tính liều lặp lại được tiến hành dựa theo Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu và hướng dẫn OECD 407 của Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (Organization for Economic Cooperation and Development) [6], [7]. Cụ thể như sau:

Thỏ được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gồm 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử, mỗi nhóm 8 con. Hai nhóm thử 1 và thử 2 được cho uống mẫu thử với liều tương ứng là 1,246 g/kg thỏ (tương đương với mức liều ngoại suy cho người là 0,402 g/kg/ngày) và 3,738 g/kg thỏ (tương đương với mức liều ngoại suy cho người là 1,206 g/kg/ngày) [8].

Mẫu thử: Chuẩn bị 2 hỗn dịch có nồng độ khác nhau. Hỗn dịch thử 2 (nồng độ 0,467 g/ml): Nghiền 121,5 g cốm với nước vừa đủ 260 ml. Hỗn dịch thử 1 (nồng độ 0,156 g/ml): Pha loãng 70 ml hỗn dịch thử 2 với nước đến vừa đủ 210 ml.

Nhóm thử 1 uống hỗn dịch thử 1. Nhóm thử 2 uống hỗn dịch thử 2. Nhóm chứng: uống nước. Thể tích uống: 8 ml/kg thỏ. Cho thỏ uống bằng cách dùng xi lanh bơm mẫu thử qua ống thông (sonde) được luồn từ miệng vào thẳng dạ dày thỏ. Thời gian uống liên tục 28 ngày.

Theo dõi thở hàng ngày về mức độ tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, lông. Trước thí nghiệm, xác định cân nặng của thở, các dấu hiệu toàn thân, lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit), các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, cholesterol, bilirubin, creatinin, urê, protein toàn phần). Theo dõi cân nặng của thở hàng tuần. Sau 14 và 28 ngày uống mẫu thử, lấy máu thở để làm các xét nghiệm nêu trên. So sánh kết quả của nhóm thử và nhóm chứng theo phương pháp thống kê. Quan sát đại thể và vi thể một số tổ chức (gan và thận) sau khi kết thúc thí nghiệm.

2.3.3. Trình bày và xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình cộng trừ độ lệch chuẩn (mean $\pm$ SD) và được xử lý thống kê bằng phép phân tích biến 1 chiều (one-way ANOVA) với hậu kiểm (post-hoc) Newman-Keuls test hoặc được

xử lý thống kê bằng trắc nghiệm Student sử dụng phần mềm Prism phiên bản 8.0 (Graph Pad Software). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp được tiến hành trên 3 mức liều thử 10 g mẫu thử/kg (mức liều 1), 20 g mẫu thử/kg (mức liều 2), 30 g mẫu thử/kg chuột (mức liều 3 - liều tối đa có thể cho uống). Kết quả thực nghiệm cho thấy: Sau khi uống mẫu thử, không nhận thấy có biểu hiện ngộ độc, không có chuột chết ở các nhóm thử trong thời gian theo dõi 7 ngày (Bảng 1). Chuột khỏe mạnh, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống, vận động bình thường, tăng cân có ý nghĩa thống kê so với trước thử nghiệm ở mỗi nhóm ($p > 0,05$, Bảng 1). Không có sự khác biệt về cân nặng giữa nhóm thử và nhóm chứng ở các thời điểm theo dõi trong thử nghiệm.

Bảng 1. Kết quả thử độc tính cấp của cốm Mộc căn thủy

Nhóm (n = 10)	Mức liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Trước thử nghiệm		Sau thử nghiệm		$P_{\text{trước-sau}}$
			Khối lượng (g)	p	Khối lượng (g)	p	
Chứng	-	0	19,7 $\pm$ 0,7	$p_{\text{ANOVA}} > 0,05$	30,5 $\pm$ 1,1	$p_{\text{ANOVA}} > 0,05$	$p < 0,001$
Thử 1	10	0	19,8 $\pm$ 0,8	$p_{\text{T1-C}} > 0,05$	29,9 $\pm$ 1,4	$p_{\text{T1-C}} > 0,05$	$p < 0,001$
Thử 2	20	0	20,0 $\pm$ 1,2	$p_{\text{T2-C}} > 0,05$	30,2 $\pm$ 1,2	$p_{\text{T2-C}} > 0,05$	$p < 0,001$
Thử 3	30	0	19,6 $\pm$ 0,7	$p_{\text{T3-C}} > 0,05$	31,2 $\pm$ 1,1	$p_{\text{T3-C}} > 0,05$	$p < 0,001$

3.2. Độc tính liều lặp lại

3.2.1. Kết quả theo dõi cân nặng thở

Trong thời gian thử nghiệm, tất cả các thở đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, lông mượt. Không có biểu

hiện bất thường về thể trạng, ăn uống cũng như vận động. Tuy nhiên thở ở 2 nhóm thử bài tiết nhiều phân ướt hơn so với nhóm chứng. Kết quả theo dõi cân nặng được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Số liệu cân nặng của thở

Nhóm (n = 8)	Kết quả cân nặng (kg)					P
	Trước TN (m_0)	Sau 7 ngày (m_1)	Sau 14 ngày (m_2)	Sau 21 ngày (m_3)	Sau 28 ngày (m_4)	
Chứng (C)	2,08 $\pm$ 0,05	2,22 $\pm$ 0,04	2,32 $\pm$ 0,07	2,42 $\pm$ 0,08	2,57 $\pm$ 0,07	$p_{\text{trước-sau}} < 0,001$
% so với trước thử nghiệm		104,6%	108,4%	111,2%	114,6%	
Thử 1 (T1)	2,09 $\pm$ 0,05	2,26 $\pm$ 0,04	2,32 $\pm$ 0,04	2,45 $\pm$ 0,05	2,59 $\pm$ 0,05	$p_{\text{trước-sau}} < 0,001$ $p_{\text{trước(T1-C)}} > 0,05$ $p_{\text{sau(T1-C)}} > 0,05$
% so với trước thử nghiệm		108,1%	111,1%	117,4%	124,2%	
Thử 2 (T2)	2,07 $\pm$ 0,05	2,19 $\pm$ 0,06	2,28 $\pm$ 0,07	2,37 $\pm$ 0,06	2,52 $\pm$ 0,04	$p_{\text{trước-sau}} < 0,001$ $p_{\text{trước(T2-C)}} > 0,05$ $p_{\text{sau(T2-C)}} > 0,05$
% so với trước thử nghiệm		107,1%	111,3%	116,1%	123,3 %	

Kết quả Bảng 2 cho thấy thỏ tăng cân ở nhóm chứng và hai nhóm thử, có sự khác biệt khi so sánh với trước thử nghiệm trong mỗi nhóm ($p < 0,05$). Trước thử nghiệm và sau thử nghiệm cân nặng trung bình của thỏ ở các nhóm thử không có sự khác biệt so với nhóm chứng

($p_{\text{trước}} (T1-C)$ và $p_{\text{trước}} (T2-C) > 0,05$), ($p_{\text{sau}} (T1-C)$ và $p_{\text{sau}} (T2-C) > 0,05$).

3.2.2. Kết quả theo dõi các chỉ số huyết học

Kết quả theo dõi các chỉ số huyết học được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Các chỉ số huyết học của thỏ

Nhóm (n = 8)		Chỉ số	Hồng cầu ($\times 10^{12}/l$)	Bạch cầu ($\times 10^9/l$)	Tiểu cầu ($\times 10^9/l$)	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/dl)
Chứng	Trước TN		$5,7 \pm 1,2$	$5,7 \pm 0,2$	$398,1 \pm 62,7$	$38,8 \pm 2,0$	$11,2 \pm 0,6$
	Giữa TN		$5,7 \pm 0,4$	$7,2 \pm 1,3$	$312,4 \pm 35,2$	$39,6 \pm 1,5$	$11,7 \pm 0,6$
	Sau TN		$5,5 \pm 0,2$	$6,5 \pm 1,3$	$392,0 \pm 57,1$	$36,9 \pm 0,8$	$10,7 \pm 0,2$
Thử 1	Trước TN		$6,1 \pm 0,7^*$	$5,5 \pm 0,2^*$	$345,6 \pm 39,1^*$	$38,3 \pm 1,7^*$	$11,2 \pm 0,7^*$
	Giữa TN		$5,6 \pm 0,1^*$	$6,5 \pm 1,4^*$	$303,9 \pm 36,8^*$	$39,0 \pm 0,6^*$	$11,8 \pm 0,2^*$
	Sau TN		$5,4 \pm 0,1^*$	$7,1 \pm 1,5^*$	$384,7 \pm 57,9^*$	$37,4 \pm 0,9^*$	$11,1 \pm 0,6^*$
Thử 2	Trước TN		$6,3 \pm 1,1^*$	$5,8 \pm 0,4^*$	$371,4 \pm 61,9^*$	$38,7 \pm 2,3^*$	$11,4 \pm 0,7^*$
	Giữa TN		$5,6 \pm 0,2^*$	$8,3 \pm 1,1^*$	$319,3 \pm 52,0^*$	$39,0 \pm 1,2^*$	$11,4 \pm 0,4^*$
	Sau TN		$5,6 \pm 0,3^*$	$6,7 \pm 1,2^*$	$335,6 \pm 72,3^*$	$36,6 \pm 1,2^*$	$10,9 \pm 0,4^*$

Ghi chú: * $p_{C-T} > 0,05$

Kết quả Bảng 3 và cho thấy chỉ số huyết học trước, giữa và sau thí nghiệm không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($P_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $P_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $P_{C-T \text{ sau}} > 0,05$)

3.2.3. Kết quả theo dõi các chỉ số sinh hóa (liên quan đến chức năng gan và thận)

Kết quả theo dõi các chỉ số sinh hóa liên quan đến chức năng gan và thận được thể hiện ở Bảng 4.

Bảng 4. Các chỉ số sinh hóa (liên quan đến chức năng gan, thận) của thỏ

Nhóm (n = 8)		Chỉ số	AST (U/l)	ALT (U/l)	Bilirubin toàn phần (mmol/l)	Protein toàn phần (g/l)	Cholesterol (mmol/l)	Urê (mmol/l)	Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)
Chứng	Trước TN		$87,7 \pm 19,7$	$76,7 \pm 17,1$	$1,4 \pm 0,4$	$54,7 \pm 4,7$	$2,5 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,3$	$91,7 \pm 9,9$
	Giữa TN		$75,7 \pm 17,9$	$86,5 \pm 23,0$	$1,8 \pm 0,6$	$54,6 \pm 2,3$	$2,6 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,5$	$101,2 \pm 6,8$
	Sau TN		$85,7 \pm 21,6$	$67,4 \pm 14,1$	$1,1 \pm 0,6$	$54,7 \pm 1,5$	$2,7 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,6$	$111,5 \pm 13,4$
Thử 1	Trước TN		$71,9 \pm 15,2^*$	$65,9 \pm 25,2^*$	$1,1 \pm 0,4^*$	$55,1 \pm 3,3^*$	$2,6 \pm 0,2^*$	$4,3 \pm 0,5^*$	$88,6 \pm 7,2^*$
	Giữa TN		$68,4 \pm 16,6^*$	$70,3 \pm 17,6^*$	$1,7 \pm 0,8^*$	$56,3 \pm 2,0^*$	$3,0 \pm 0,7^*$	$4,6 \pm 0,5^*$	$102,9 \pm 11,4^*$
	Sau TN		$76,2 \pm 16,1^*$	$54,9 \pm 11,5^*$	$1,0 \pm 0,2^*$	$57,0 \pm 2,8^*$	$2,1 \pm 0,6^*$	$4,9 \pm 0,4^*$	$107,6 \pm 12,5^*$
Thử 2	Trước TN		$77,5 \pm 19,6^*$	$67,1 \pm 16,8^*$	$1,1 \pm 0,4^*$	$56,6 \pm 2,9^*$	$2,3 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,7^*$	$98,7 \pm 12,2^*$
	Giữa TN		$78,9 \pm 20,4^*$	$80,3 \pm 17,9^*$	$1,7 \pm 0,5^*$	$56,0 \pm 2,5^*$	$2,6 \pm 0,7^*$	$4,4 \pm 0,2^*$	$106,1 \pm 10,7^*$
	Sau TN		$74,1 \pm 24,5^*$	$55,9 \pm 8,7^*$	$1,2 \pm 0,5^*$	$54,3 \pm 1,8^*$	$2,6 \pm 0,6^*$	$4,4 \pm 0,5^*$	$117,0 \pm 13,3^*$

Ghi chú: * $p_{C-T} > 0,05$

Kết quả Bảng 4 cho thấy chỉ số sinh hóa của thỏ trước, giữa và sau thí nghiệm không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ sau}} > 0,05$).

3.2.4. Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương

Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương thô của các nhóm thử nghiệm được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương của thỏ

Nhóm ($n = 8$)		Chỉ số	Glucose (mmol/l)	P_{C-T}
Chứng	Trước TN		$7,1 \pm 0,5$	-
	Giữa TN		$5,7 \pm 0,6$	-
	Sau TN		$6,7 \pm 0,6$	-
Thử 1	Trước TN		$6,8 \pm 0,5$	$> 0,05$
	Giữa TN		$5,8 \pm 0,4$	$> 0,05$
	Sau TN		$7,3 \pm 1,4$	$> 0,05$
Thử 2	Trước TN		$6,7 \pm 0,4$	$> 0,05$
	Giữa TN		$6,2 \pm 0,3$	$> 0,05$
	Sau TN		$6,7 \pm 1,1$	$> 0,05$

Kết quả Bảng 5 cho thấy chỉ số glucose trong huyết tương trước, giữa và sau thí nghiệm đều không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ sau}} > 0,05$).

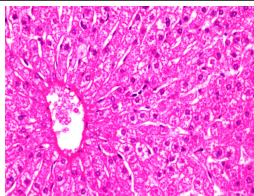
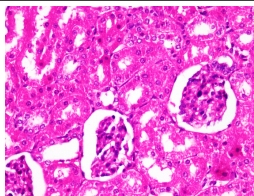
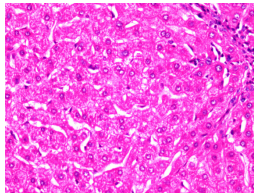
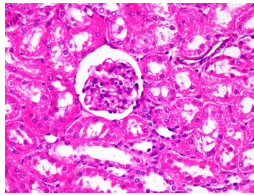
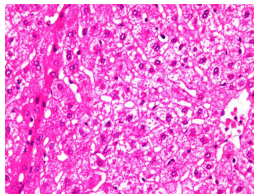
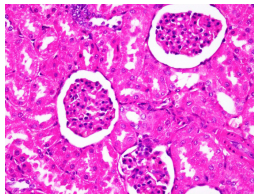
3.2.5. Quan sát đại thể

Kết quả quan sát đại thể các cơ quan nội tạng của tất cả các thỏ thử nghiệm cho thấy: Không có biểu hiện khác thường về hình dạng bên ngoài, màu sắc của các tổ chức tim, gan, thận, phổi, dạ dày, ruột của các thỏ nhóm thử so với nhóm chứng sau thí nghiệm.

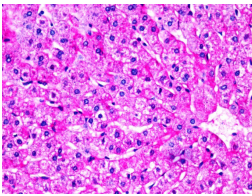
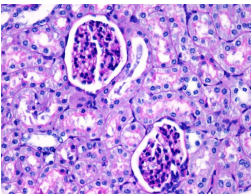
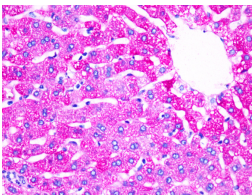
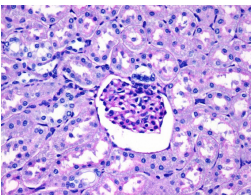
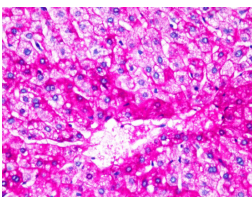
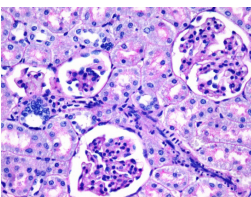
3.2.6. Quan sát vi thể

Kết quả quan sát vi thể cho thấy các thỏ thử nghiệm đều có gan và thận không bị tổn thương, hình ảnh cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không có các triệu chứng bất thường liên quan đến mẫu thử. Cụ thể: Trên các mảnh cắt của mô gan cho thấy cấu trúc gan không bị đảo lộn, nhận rõ các tiểu thùy với tĩnh mạch trung tâm và các khoảng cửa. Tại các khoảng cửa không thấy tăng sinh xơ, không thấy tăng sinh ống mật và cũng không thấy xâm nhập viêm. Các tế bào gan có hình thái bình thường, không thấy hoại tử tế bào gan (Bảng 6 và Bảng 7). Trên các mảnh cắt từ mô thận cho thấy các cầu thận, ống thận có hình thái bình thường. Trong các cầu thận nhận rõ khoang Bowman, không thấy tăng sinh tế bào cuộn mao mạch cầu thận, màng đáy cuộn mao mạch cầu thận không dày. Các ống thận có cấu trúc, hình thái trong giới hạn bình thường, mô đệm không thấy xâm nhập viêm, không xơ hóa. Các tế bào ống thận không lắng đọng glycogen, không thoái hóa, không hoại tử (Bảng 6 và Bảng 7).

Bảng 6. Hình ảnh giải phẫu mô bệnh học gan và thận
(Hình ảnh nhuộm HE, Độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh mô gan	Hình ảnh mô thận
1	Chứng	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
2	Thử 1 (liều thấp)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
3	Thử 2 (liều cao)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương

Bảng 7. Hình ảnh giải phẫu mô bệnh học gan và thận (Hình ảnh nhuộm PAS, Độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh mô gan	Hình ảnh mô thận
1	Chứng	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
2	Thử 1 (liều thấp)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
3	Thử 2 (liều cao)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương

4. KẾT LUẬN

Từ các kết quả thực nghiệm có thể thấy cốm điều trị tiêu chảy ở trẻ em Mộc Cẩn Thủy của Công ty Cổ phần Dược Hà Tĩnh không gây biểu hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi đã dùng tới mức liều tối đa có thể cho uống

(30,0 g mẫu thử/kg chuột). Cốm Mộc Cẩn Thủy cũng không ảnh hưởng có hại đến thể trạng, các chỉ số sinh hóa, các chỉ số huyết học, mô học gan và thận của thỏ khi dùng với mức liều tương đương và mức liều gấp ba lần liều dùng trên người liên tục trong 28 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2017), *Diarrhoeal disease Factsheet*, 2 May 2017, retrieved 29 October 2020.
2. Vos T., Barber RM., Bell B., Bertozzi-Villa A., et al. (2013), Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet*, 386 (9995), pp. 743–800.
3. Dadonaite B., Ritchie H., Roser M. (2018), *Diarrheal diseases*, Our World in Data, <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>.
4. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính thuốc*, Nxb. Y học, Hà Nội.
5. Behrens B. and Kaber G. (1983), *Mathematics for Naturalists and Agriculturalists*, PWN Publishing House, Warszawa, pp. 218.
6. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu* (Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 của Bộ Y tế).
7. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2008), *OECD guidelines for testing of chemicals: Repeated dose 28 - days Oral Toxicity study in Rodents, OECD 407*.
8. Sharma V. and McNeill J. H. (2009), To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation, *British Journal of Pharmacology*, 157, 907–921.