

STUDY ON SOME TOXICITIES OF DESUGAN LIQUID EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

NGUYEN THI MINH THU^{1,✉}, NGO THI KHANH HUYEN¹,
TRINH THI HA¹, PHAM THI VAN ANH², PHAM MANH HUNG³

¹ Pharmacology Department, Vietnam University of Traditional Medicine

² Pharmacology Department, Hanoi Medical University

³ Hanoi University of Pharmacy

✉Corresponding author: minhthunimpe@gmail.com

Received June 16th, 2025

Accepted September 18th, 2025

Abstract: This study aimed to evaluate acute oral toxicities on mice and subchronic toxicities on Wistar rats of Desugan liquid extracts. Both tests were conducted according to the guidelines of the Ministry of Health and OECD. The acute toxicity test's results showed that, with the highest dose tested, 172.8 g of dry medicinal material/kg, no mice died after 7 days of monitoring. All mice remained healthy, ate, drank, moved, urinated and defecated normally and had ordinary nervous and respiratory functions. The weight of mice on day 7 increased remarkably compared to that on day 0 ($p < 0.001$). The results of the macroscopic observation of mice's hearts, livers, kidneys, lungs, bladders and intestines did not show abnormal. In the second experiment, rats that took Desugan at a dose of 3.402 or 10.206 g/kg/day for 30 consecutive days had insignificant changes in biochemical and hematological indexes on days 15 and 30 compared to that on day 0 ($p > 0.05$). In addition, macroscopic observations of rats' liver and kidney tissues in all groups did not show abnormal. Nevertheless, microscopic observations revealed that 1/3 of rats (33.33%) in both groups receiving Desugan at a dose of 3.402 or 10.206 g/kg/day had mild fibrosis and granular degeneration of liver cells degeneration with no remarkable differences compared with that of the control group while the remaining (2/3, 66.67%) had ordinary liver tissues. Apart from that, only 1/3 of rats in the group receiving Desugan at a dose of 10.206 g/kg/day had its renal tubular and peritubular vascular congestion while the remaining rats in this group (2/3, 66.67%) and all rats (3/3, 100%) in the group receiving Desugan at a dose of 3.402 g/kg/day had normal renal tissues. Desugan did not affect rats' physical conditions, hematopoietic, and biochemical indexes. Further studies are needed to conclude Desugan's effects on the histology of rats' livers and kidneys.

Keywords: Desugan liquid extract, acute toxicity, sub-chronic toxicity, experimental animals.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA CAO LỎNG DESUGAN TRÊN THỰC NGHIỆM

NGUYỄN THỊ MINH THU^{1,✉}, NGÔ THỊ KHÁNH HUYỀN¹,
TRINH THỊ HÀ¹, PHẠM THỊ VÂN ANH², PHẠM MẠNH HÙNG³

¹ Bộ môn Dược lý, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

² Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội

³ Đại học Dược Hà Nội

✉Tác giả liên hệ: minhthunimpe@gmail.com

Nhận bài ngày 16 tháng 6 năm 2025

Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 9 năm 2025

Tóm tắt: Nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng và độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng của cao lỏng Desugan. Các thử nghiệm được tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế và OECD. Kết quả thử độc tính cấp cho thấy, với liều cao nhất đã thử nghiệm, 172,8 g dược liệu khô/kg, không có chuột nào chết sau 7 ngày theo dõi. Các chuột vẫn khỏe mạnh, ăn uống, hoạt động, đại tiểu tiện, thần kinh và hô hấp bình thường. Trọng lượng ngày 7 tăng có ý nghĩa thống kê so với ngày 0 ($p < 0,001$). Quan sát đại thể các cơ quan tim, gan, thận, phổi, bàng quang và ruột thấy bình thường. Ở thí nghiệm thứ hai, trên chuột cống trắng uống Desugan liều 3,402 hoặc 10,206 g/kg/ngày $\times$ 30 ngày liên tiếp, các chỉ số sinh hóa và huyết học của chuột ở ngày 15 và 30 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p > 0,05$). Ngoài ra, quan sát đại thể mô gan và thận chuột ở tất cả các lô thấy bình thường. Tuy nhiên, 1/3 số chuột (33,33%) ở lô uống Desugan liều 3,402 hoặc 10,206 g/kg/ngày có 2 – 3 tế bào gan bị xơ hóa và thoái hóa hạt rất nhẹ, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với lô chứng, trong khi 2/3 chuột còn lại (66,67%) có mô gan bình thường. Chỉ 1/3 chuột ở lô uống Desugan liều 10,206 g/kg/ngày có sung huyết ống thận và mạch máu quanh ống thận trong khi 2/3 chuột còn lại của lô này và tất cả chuột (3/3, 100%) ở lô uống Desugan liều 3,402 g/kg/ngày đều có mô thận bình thường. Cao lỏng Desugan không ảnh hưởng đến thể trạng, chức năng tạo máu, chỉ số sinh hóa của chuột cống trắng. Cần thêm nghiên cứu để kết luận về ảnh hưởng của Desugan đến mô học gan và thận chuột.

Từ khóa: cao lỏng Desugan, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, động vật thí nghiệm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây, điều trị đái tháo đường bằng thuốc cổ truyền ngày càng được quan tâm và phổ biến do có thể hạn chế được tác dụng không mong muốn khi dùng dài ngày mà vẫn đảm bảo được hiệu quả điều trị. Nhiều dược liệu đã được chứng minh có tác dụng hạ đường huyết tốt khi dùng riêng rẽ từng thành phần như Giảo cổ lam, Sinh địa (Địa hoàng), Mạch môn, Thiên hoa phấn (Rễ Qua lâu), ... [1].

Cao lỏng Desugan là dạng bào chế gồm các vị thuốc có tác dụng giảm lượng đường huyết gồm Dây thìa canh, Giảo cổ lam, Cỏ ngọt, Bò công anh và có gia thêm vị Kim ngân hoa. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá độc tính và tác dụng hạ đường huyết của chế phẩm phối hợp 5 vị dược liệu trên. Một số nghiên cứu đã tiến hành đánh giá độc tính khi dùng riêng rẽ từng thành phần như nghiên cứu Giảo cổ lam (N. Chiranthanur và cs, 2013) [2],

Cỏ ngọt (A.A. Momtazi-Borojeni và cs, 2017) [3], Dây thìa canh (R.O. Raji và cs, 2021) [4] và Kim ngân hoa (S. Thanabhorn và cs, 2006) [5].

Vấn đề đặt ra là, khi phối hợp các vị dược liệu này thì độc tính của chế phẩm sẽ thế nào. Do đó, với mục tiêu phát triển thuốc phối hợp có nguồn gốc dược liệu có hiệu quả tốt trong điều trị đái tháo đường, nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng và độc tính khi dùng liều lặp lại 30 ngày trên chuột cống trắng của cao lỏng Desugan.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cao lỏng Desugan do Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Mỗi 100 mL cao lỏng có chứa các thành phần như bảng 1.

Bảng 1. Thành phần cao lỏng Desugan

STT	Thành phần	Tên khoa học	Lượng dược liệu khô (g)	Tiêu chuẩn chất lượng
1	Dây thìa canh	<i>Herba Gymnema sylvestre</i>	12	Dược điển Việt Nam V [1]
2	Giảo cổ lam	<i>Herba Gynostemma</i>	12	
3	Cỏ ngọt	<i>Folium Steviae rebaudiana</i>	9	
4	Bò công anh	<i>Herba Lactucae indicae</i>	24	
5	Kim ngân hoa	<i>Flos Lonicerae</i>	18	
Tổng lượng dược liệu/100 mL			75	

Liều uống dự kiến trên người là 15 mL/lần $\times$ 2 lần/ngày.

Ở mỗi thử nghiệm, cao lỏng Desugan được cô cách thủy thành các mẫu cao lỏng có nồng độ khác nhau, đảm bảo các chuột được uống với thể tích như nhau nhưng liều lượng khác nhau ở từng lô như thiết kế nghiên cứu (các lô trong thử nghiệm độc tính cấp và lô liều cao của độc tính bán trường diễn).

2.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (*Mus musculus* L.), chủng Swiss, 4 – 5 tuần tuổi, trọng lượng 20 ± 2 g, được nuôi ổn định 2 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu. Chuột cống trắng chủng Wistar, trọng lượng 180 – 200 g, được nuôi ổn định 5 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu.

Các chuột đều trưởng thành, khỏe mạnh, không phân biệt đực cái, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và Trung tâm Dê Thỏ Sơn Tây cung cấp. Chuột cái không mang thai, không nuôi con bú và chưa sinh sản lần nào, được nuôi trong cùng điều kiện phòng thí nghiệm. Chuột được ăn thức ăn công thức và uống nước sạch theo nhu cầu.

2.3. Thiết bị và dụng cụ nghiên cứu

Máy cất nước hai lần Aquatron (Bibby sterilin, Anh). Máy ABC animal blood counter (Micros 60, Pháp). Máy Photometer 5010 (Boehringer-Mannheim, Đức). Cân Sauter, độ chính xác $d = 0,1$ mg. Máy chuyển tự động STP 120 (hãng Microm, Đức), máy đúc khối nền AP 280-1 (Microm, Đức), máy cắt tiêu bản vi thể (microtome, Đức), bàn hơi tiêu bản Prolabo (hot plate, Pháp), lưỡi dao cắt vi thể 1 lần S35 (Nhật), lam kính, lamén, kính hiển vi Nihon (Nhật), bộ bể nhuộm (Nhật). Kim cong đầu tù. Cốc thủy tinh có chia vạch, bơm kim tiêm 1 và 5 mL. Kéo phẫu thuật, pank, dao mổ.

2.4. Hóa chất nghiên cứu

Nước cất hai lần. Các dung dịch xét nghiệm sinh hóa máu và huyết học (Boehringer, Đức). Ethanol 95°, ethanol tuyệt đối, xylene, formol, dung dịch hematoxylin-eosin (HE) 1%, thuốc thử Schiff (acid periodic 1%), baume Canada, paraffin.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Độc tính cấp

Thử nghiệm được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo phương pháp của Litchfield-Wilcoxon được mô tả trong tài liệu [6, 7].

Chuột nhắt trắng, sau khi nuôi ổn định 2 ngày, được đánh dấu, cân trọng lượng và chia ngẫu nhiên mỗi lô 10 con. Trước khi uống thuốc, chuột phải nhịn đói qua đêm (16 giờ). Cho chuột uống cao lỏng Desugan bằng cách đưa thẳng mẫu thử vào dạ dày chuột qua kim đầu tù. Chuột được uống thuốc 3 lần/ngày, uống theo liều tăng dần ở các lô, từ liều 54,0 g, 108,0 g, 135,0 g, 151,2 g đến 172,8 g được liệu khô/kg thể trọng. Sau khi uống thuốc lần cuối cùng 2 giờ, cho chuột ăn uống bình thường.

Theo dõi các biểu hiện của chuột như: các hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, phân, các dấu hiệu nhiễm độc

ở chuột và số lượng chuột chết trong 1 tuần. Toàn bộ số chuột chết (nếu có) do cao lỏng Desugan và cả những con còn sống được mổ (ở ngày 7) để quan sát đại thể các cơ quan: tim, gan, thận, phổi, bàng quang và ruột. Nếu có bất thường, làm vi phẫu mô bệnh học. Xác định giá trị LD_{50} (nếu có) bằng phương pháp hồi quy tuyến tính trên chương trình Probit.

2.5.2. Độc tính bán trường diễn

Độc tính liều lặp lại được tiến hành trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của Bộ Y tế [6] và OECD [8].

Sau khi nuôi ổn định 1 tuần, chuột được đánh dấu, cân trọng lượng và chia ngẫu nhiên vào 3 lô (mỗi lô 10 con). Lô 1 (chứng) uống nước cất với thể tích 1 mL/100 g. Lô 2 uống Desugan liều 3,402 g/kg/ngày (liều ngoại suy tương đương trên người). Lô 3 uống Desugan liều 10,206 g/kg/ngày. Chuột được uống nước hoặc mẫu thử trong 30 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng bằng kim đầu tù.

Trước khi uống thuốc, ngày 0 (N0), chuột được cân trọng lượng, lấy máu tĩnh mạch đuôi để xét nghiệm sinh hóa, huyết học. Các ngày cân trọng lượng và lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm sinh hóa và huyết học tiếp theo là ngày 15 (N15) và ngày 30 (N30). Hàm lượng hemoglobin, số lượng hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, lượng hematocrit, số lượng tiểu cầu và thể tích trung bình hồng cầu được tiến hành theo các kỹ thuật thường quy [9]. Hoạt tính enzym AST, ALT, hàm lượng bilirubin, protein toàn phần và creatinin trong huyết thanh chuột được xác định theo kỹ thuật thường quy [10].

Ở N30, sau khi lấy máu, mổ 30% số chuột, quan sát đại thể gan, thận chuột. Sau đó, lấy đại diện 5 mẫu gan hoặc thận ở mỗi chuột tại các vị trí khác nhau để làm xét nghiệm mô học. Các mẫu gan, thận được cắt mỏng từ 3 – 5 mm, cố định trong dung dịch formol 10% trong 48 giờ. Sau đó, khử nước, đúc parafin (khối nền), và cắt mỏng 3 μ m, nhuộm HE [11].

2.6. Xử lý số liệu

Số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình độ lệch chuẩn ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với cỡ mẫu nhỏ (< 30), sử dụng t-test Student (phần mềm Excel 2016) và SPSS để so sánh các số liệu trước, trong và sau thử nghiệm và so sánh giữa lô dùng thuốc và lô chứng. Giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Độc tính cấp

Kết quả theo dõi liên tục trong 72 giờ đầu và theo dõi tiếp đến hết 7 ngày cho thấy, các chuột vẫn ăn uống, hoạt

động bình thường, lông mượt, phân khô thành khuôn, nước tiểu màu vàng nhạt, không có biểu hiện bất thường về hô hấp hoặc thân kinh trung ương. Chuột tăng trọng

lượng đáng kể sau 7 ngày theo dõi. Không có chuột nào chết. Quan sát phủ tạng chuột ở ngày 7 thấy bình thường (bảng 2).

Bảng 2. Tình trạng chuột nhắt trắng sau khi uống Desugan với liều gây độc cấp

Lô	Liều uống (g/kg)	Tỷ lệ chuột chết (%)	Trọng lượng chuột (g)		$P_{(N0-N7)}$	Phủ tạng chuột N7
			Trước uống Desugan (N0)	Sau uống Desugan (N7)		
1	54,0	0	20,96 ± 1,34	25,02 ± 0,63	< 0,001	Tim, gan, thận, phổi, bàng quang, ruột bình thường
2	108,0	0	20,89 ± 1,69	25,19 ± 0,70		
3	135,0	0	20,41 ± 1,42	24,65 ± 0,56		
4	151,2	0	20,55 ± 1,41	24,88 ± 0,78		
5	172,8	0	20,97 ± 1,44	24,53 ± 0,72		
$P_{(1-2),(1-3),(1-4),(1-5)}$			> 0,05	> 0,05		

Ở liều cao nhất 172,8 g/kg (tương đương gấp 30 lần liều trên người), Desugan không gây chết chuột, chưa xác định được liều LD50. Trọng lượng chuột ngày 7 ở tất cả các lô tăng có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p < 0,001$).

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá độc tính cấp của chế phẩm phối hợp gồm 5 vị dược liệu trên. Một số nghiên cứu độc tính cấp của các vị riêng rẽ đã được tiến hành. Năm 2013, N. Chiranthanur và cộng sự đã chứng minh dịch chiết nước giã cỏ lam không gây độc tính cấp trên chuột cống với liều 5 g/kg, không có chuột nào chết [2]. Một nghiên cứu khác của Momtazi-Borojeni và cộng sự (2017) khi chiết xuất các glycoside steviol từ cây cỏ ngọt cũng nhận thấy, các hoạt chất này không gây độc tính cấp trên động vật [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với hai thử nghiệm trên. Với liều cao nhất (172,8 g/kg) đã thử nghiệm, trong đó chứa 20,736 g cỏ ngọt và 27,648 g giã cỏ lam, Desugan không gây chết chuột, chưa xác định được liều LD50.

3.2. Độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng

3.2.1. Thử trạng và trọng lượng của chuột

Sau 30 ngày liên tục uống Desugan, chuột ở cả 3 lô ăn uống tốt, lông mượt, nước tiểu màu vàng nhạt, phân thành khuôn, không có biểu hiện bất thường về thân kinh, hô hấp, da và niêm mạc. Trọng lượng chuột tăng đều đặn trong thời gian theo dõi.

Bảng 3. Trọng lượng của chuột cống trắng

Lô (n = 10)	Trọng lượng chuột (g, Mean ± SD)			$P_{N0-15, N0-30, N15-30}$
	N0	N15	N30	
Lô 1	191,08 ± 7,64	213,15 ± 6,92	245,23 ± 6,59	< 0,01
Lô 2	185,92 ± 5,60	207,15 ± 6,01	246,37 ± 6,06	< 0,01
Lô 3	187,30 ± 6,88	209,18 ± 8,12	247,67 ± 7,11	< 0,01
$P_{1-2, 1-3, 2-3}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Ở từng lô, trọng lượng chuột ở mỗi thời điểm nghiên cứu sau đều tăng lên có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước đó ($p < 0,01$). Tuy nhiên, tại cùng thời điểm nghiên cứu, trọng lượng chuột giữa các lô không có sự khác biệt thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Các chỉ số huyết học của chuột

Sự thay đổi các chỉ số huyết học của chuột được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Các chỉ số huyết học của chuột cống tại các thời điểm nghiên cứu

Lô (n = 10)	Thời điểm	Số lượng hồng cầu (T/L)	Hàm lượng hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	Thể tích trung bình hồng cầu (fL)	Số lượng bạch cầu (G/L)	Số lượng tiểu cầu (G/L)
Lô 1	N0	7,96 ± 0,29	13,66 ± 0,55	44,97 ± 8,07	53,93 ± 1,50	10,06 ± 2,36	580,27 ± 70,95
	N15	8,04 ± 0,41	13,79 ± 0,83	46,53 ± 9,21	54,71 ± 2,67	9,67 ± 2,16	523,79 ± 39,40
	N30	8,11 ± 0,41	14,21 ± 0,83	47,58 ± 10,38	54,71 ± 2,67	9,01 ± 1,30	575,33 ± 52,57
Lô 2	N0	8,13 ± 0,70	14,32 ± 0,93	48,40 ± 8,94	52,48 ± 2,65	9,54 ± 1,59	571,10 ± 56,37
	N15	7,96 ± 0,39	14,17 ± 0,92	47,52 ± 9,84	53,43 ± 2,87	9,26 ± 1,34	561,06 ± 51,40
	N30	7,93 ± 1,59	13,94 ± 0,93	44,63 ± 9,17	53,03 ± 3,80	8,84 ± 1,17	533,14 ± 43,11
Lô 3	N0	8,01 ± 0,37	13,85 ± 1,17	45,73 ± 5,36	52,47 ± 3,44	10,21 ± 2,19	571,0 ± 45,48
	N15	8,36 ± 0,36	14,02 ± 0,77	44,69 ± 6,61	53,19 ± 3,67	9,38 ± 1,02	556,34 ± 60,58
	N30	7,89 ± 0,30	13,94 ± 1,13	47,41 ± 7,63	53,55 ± 2,96	10,25 ± 1,69	550,92 ± 52,72

Các giá trị $p_{C-MT} > 0,05$.

Ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, các chỉ số huyết học của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), đồng thời không có sự khác biệt đáng kể giữa chỉ số huyết học của lô chứng (C) và lô uống Desugan (MT) 3,402 và 10,206 g/kg/ngày × 30 ngày ($p > 0,05$).

3.2.3. Các chỉ số sinh hóa của chuột

Sự thay đổi của các chỉ số sinh hóa liên quan đến chức năng gan và thận chuột tại các thời điểm nghiên cứu được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5. Chỉ số sinh hóa của chuột tại các thời điểm nghiên cứu

Lô (n = 10)	Thời điểm	AST (U/L)	ALT (U/L)	Protein (g/L)	Bilirubin (mmol/L)	Creatinin (mg/L)
Lô 1	N0	80,60 ± 8,07	40,1 ± 12,45	51,53 ± 6,01	13,52 ± 0,58	83,08 ± 9,65
	N15	79,40 ± 12,20	41,3 ± 9,48	56,92 ± 3,28	13,28 ± 0,66	80,95 ± 7,77
	N30	81,1 ± 9,64	42,2 ± 11,17	56,19 ± 5,83	14,06 ± 0,34	81,23 ± 5,60
Lô 2	N0	78,30 ± 6,86	41,4 ± 10,93	52,80 ± 3,82	13,57 ± 1,15	79,23 ± 10,04
	N15	78,7 ± 10,98	34,7 ± 8,33	55,16 ± 4,84	13,84 ± 1,14	78,7 ± 9,69
	N30	81,80 ± 9,58	43,1 ± 10,71	54,66 ± 3,89	14,08 ± 1,08	81,85 ± 9,69
Lô 3	N0	80,5 ± 10,47	37,1 ± 8,69	52,52 ± 3,88	13,75 ± 1,17	83,62 ± 9,27
	N15	78,5 ± 11,10	33,5 ± 8,44	53,45 ± 5,02	14,36 ± 1,13	79,86 ± 11,0
	N30	77,3 ± 10,41	37,7 ± 7,27	51,45 ± 6,45	13,88 ± 0,99	80,22 ± 10,04

Các giá trị $p_{C-MT} > 0,05$.

Trong cùng một lô, các chỉ số sinh hóa của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê giữa các ngày N0, N15 và N30 ($p > 0,05$). Tại mỗi thời điểm nghiên cứu, chỉ số sinh hóa của hai lô chuột uống Desugan khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$).

Chưa có nghiên cứu nào đánh giá độc tính liều lặp lại dài ngày của chế phẩm phối hợp gồm 5 dược liệu như Desugan. Một số nghiên cứu đánh giá độc tính trường diễn của từng vị dược liệu thành phần cho thấy kết quả tương đồng với kết quả trên của chúng tôi. Ví dụ, N. Chiranthanur

(2013) đã đánh giá độc tính của dịch chiết giao cổ lam trên chuột cống với liều 1 g/kg/ngày × 90 ngày, nhận thấy các chỉ số sinh hóa và huyết học thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng [2]. S. Thanabhorn (2006) nhận thấy dịch chiết ethanol của lá kim ngân hoa với liều đường uống 1 g/kg/ngày × 14 ngày không ảnh hưởng đến thể trạng, các chỉ số sinh hóa và huyết học của chuột [5].

3.2.4. Mô học gan và thận chuột

3.2.4.1. Hình thái đại thể của gan và thận

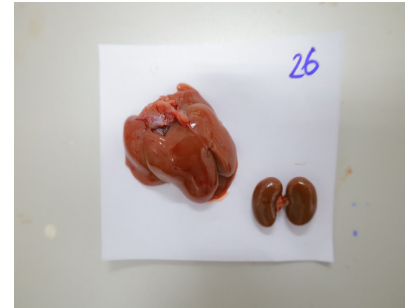
Tất cả các chuột được mổ đều không có thay đổi bệnh lý nào về đại thể của gan và thận.



Hình 1. Gan và thận chuột 7 ở lô chứng



Hình 2. Gan và thận chuột 12 (lô 2)



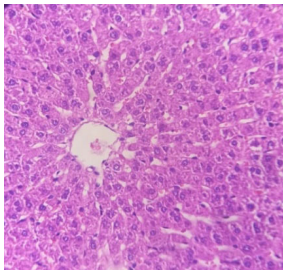
Hình 3. Gan và thận chuột 26 (lô 3)

Các mô gan và thận chuột có màu nâu đỏ thẫm, đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống.

3.2.4.2. Hình thái vi thể của gan và thận chuột

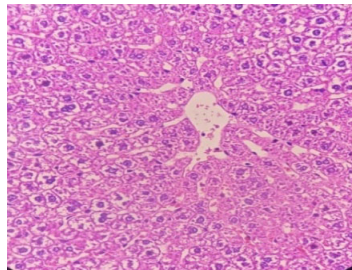
Quan sát vi thể gan và thận chuột được nhuộm HE dưới kính hiển vi quang học, độ phóng đại 100 và 400, nhận thấy gan gồm nhiều tiểu thùy trong giới hạn bình thường, các bè gan sắp xếp 1 – 2 hàng tế bào, hướng về tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, khoảng cửa rõ. Ở cả 2

lô uống Desugan, mỗi lô đều có 1 chuột (1/3, 33,33%) có sung huyết một số ít tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, khoảng cửa có xơ nhẹ và ít tế bào gan thoái hóa hạt. Hai chuột còn lại (2/3, 66,67%) có tế bào gan bình thường. Thận gồm cấu trúc cầu thận và các ống thận trong giới hạn bình thường. Cầu thận không giãn, ống thận không hoại tử, không viêm. Chỉ 1/3 số chuột ở lô uống Desugan liều cao có sung huyết tĩnh mạch quanh ống thận và cầu thận. Các chuột khác có mô thận bình thường.



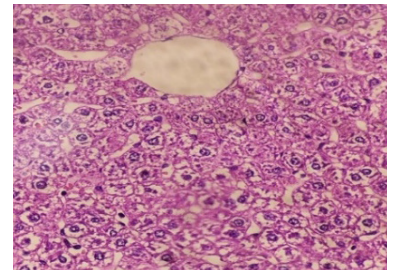
Hình 4. Vi thể gan chuột 7 lô chứng (HE x 400)

Mô gan bình thường



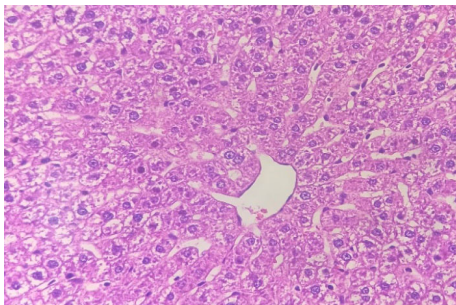
Hình 5. Vi thể gan chuột 12 lô 2 (HE x 400)

Một số ít tế bào gan thoái hóa hạt nhẹ.



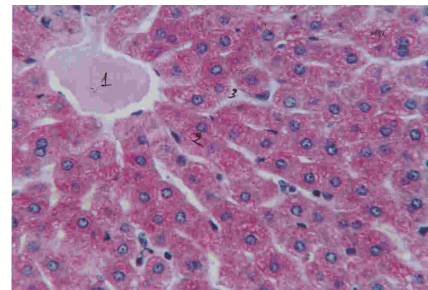
Hình 6. Vi thể gan chuột 26 lô 3 (HE x 400)

Một số ít tế bào gan thoái hóa hạt nhẹ



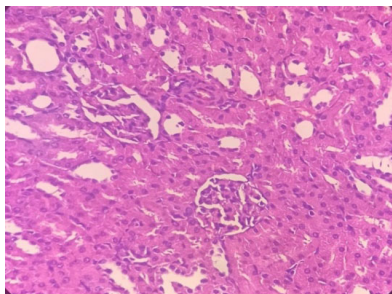
Hình 7. Vi thể gan chuột 15 lô 2 (HE x 400)

Mô gan bình thường.



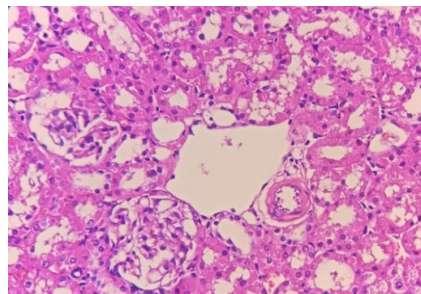
Hình 8. Vi thể gan chuột 24 lô 3 (HE x 400)

Mô gan bình thường



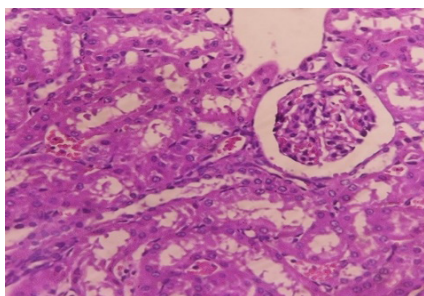
Hình 9. Vi thể thận chuột 4 lô chứng
(HE $\times$ 400)

Mô thận bình thường.



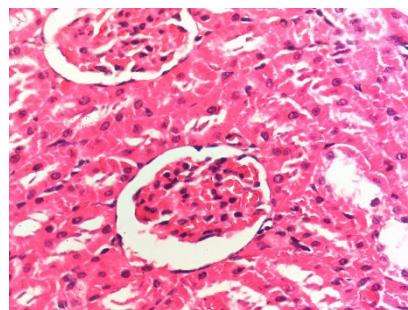
Hình 10. Vi thể thận chuột 17 lô 2 (HE $\times$ 400)

Mô thận bình thường.



Hình 11. Vi thể thận chuột 21 lô 3 (HE $\times$ 400)

Sung huyết tại các mạch máu quanh ống thận và cầu thận



Hình 12. Vi thể thận chuột 26 lô 3 (HE $\times$ 400)

Mô thận bình thường

Trong số 6 chuột uống Desugan ở cả 2 liều, mặc dù chỉ có 1/3 chuột ở mỗi lô có 2 – 3 tế bào thoái hóa hạt nhẹ (điểm đánh giá so với lô chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê) và 1/6 chuột có sung huyết mạch máu quanh ống thận và cầu thận, nhưng với tỷ lệ 4/6 chuột (66,67%) có mô gan bình thường và 5/6 chuột (83,33%) có mô thận bình thường, chúng tôi có thể kết luận Desugan không ảnh hưởng đáng kể đến vi thể gan và thận chuột.

4. KẾT LUẬN

Cao lỏng Desugan không gây độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng ở các liều đã thử nghiệm. Với liều cao nhất 172,8 g/kg (tương đương gấp 30 lần liều điều trị trên người), chuột khỏe mạnh, hoạt động, ăn uống, đại tiểu tiện, thần kinh, hô hấp bình thường. Không có chuột nào chết và chưa xác định được liều LD50.

Trên chuột cống trắng, với liều Desugan 3,402 và 10,206 g/kg/ngày $\times$ 30 ngày liên tiếp (tương đương gấp 3 lần liều điều trị trên người), các chuột khỏe mạnh, trọng lượng tăng đều đặn và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,01$). Các chỉ số huyết học và sinh hóa của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở N15 và 30 so với N0 ($p > 0,05$). Đại thể mô gan và thận bình thường. Vi thể mô gan 1/3 số chuột (33,33%) ở cả 2 liều có 2 – 3 tế bào thoái hóa hạt nhẹ ($p > 0,05$ so với chứng), 2/3 chuột (66,67%) bình thường. Vi thể mô thận chỉ 1/3 số chuột ở liều cao có sung huyết mạch máu quanh ống thận và cầu thận, số chuột còn lại bình thường. Cao lỏng Desugan không ảnh hưởng đến thể trạng, chức năng tạo máu, và các chỉ số sinh hóa của chuột cống trắng. Cần có thêm các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của Desugan đến mô học của gan và thận chuột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học.
2. N. Chiranthanut, S. Teekachunhatean, A. Panthong, P. Khonsung, D. Kanjanapothi, N. Lertprasertsuk (2013). Toxicity evaluation of standardized extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Journal of Ethnopharmacology*. Volume 149, Issue 1. 26 August 2013, pp. 228-234.
3. A.A. Momtazi-Borojeni, S.A. Esmaili, E. Abdollahi, A. Sahebkar (2017). A review on the pharmacology and toxicology of steviol glycosides extracted from *Stevia rebaudiana*. *Current pharmaceutical design*, 23(11), 1616-1622.
4. R. O. Raji, H. L. Muhammad, A. Abubakar, S. S. Maikai, H. F. Raji (2021). Acute and sub-acute toxicity profile of crude extract and fractions of *Gymnema sylvestre*. *Clinical Phytoscience* (2021) 7:56, <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00290-4>.
5. S. Thanabhorn, K. Jaijoy, S. Thamaree, K. Ingkaninan, A. Panthong (2006). Acute and subacute toxicity study of the ethanol extract from *Lonicera japonica* Thunb. *Journal of ethnopharmacology* 107.3, 370 - 373.
6. Bộ Y tế (2015), Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT, Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “*Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*”.
7. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nhà xuất bản Y học.
8. OECD (2008), Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, *OECD guidelines for the testing of chemicals*.
9. Đỗ Trung Phần (2022). *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
10. Bộ Y tế (2014). *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*. Quyết định số 320/QĐ-BYT ngày 23 tháng 01 năm 2014.
11. Bộ Y tế (2016), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành giải phẫu bệnh, tế bào học* (Ban hành kèm theo Quyết định số 5199/QĐ-BYT ngày 25 tháng 12 năm 2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế), Nhà xuất bản Y học.