

Nghiên cứu ảnh hưởng của 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin (32) đến chức năng tạo máu của thỏ thực nghiệm

EFFECTS OF PROPYL 10 β - [(2' β -HYDROXY-3'-IMIDAZOL)] DEOXOARTEMISININ (32) ON RABBITS' HEMATOPOIETIC FUNCTIONS

Nguyễn Thị Thúy¹, Nguyễn Thị Minh Thu², Trần Thanh Dương³, Nguyễn Thị Thu Hằng²

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

³Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương từ tháng 02 - 05 năm 2021 nhằm đánh giá ảnh hưởng của hợp chất 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin (32) đến chức năng tạo máu của thỏ thực nghiệm.

Phương pháp: Tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế và OECD về thử độc tính bán trường diễn. Hợp chất (32) được dùng bằng đường uống trên thỏ ở 2 mức liều 72 và 216 mg/kg/ngày x 28 ngày liên tiếp. Thử nghiệm tiến hành song song với nhóm chứng. Lấy máu tĩnh mạch tai thỏ để xét nghiệm vào các ngày N0, N14 và N29. Các chỉ tiêu đánh giá gồm: hàm lượng hemoglobin, số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, hematocrit, số lượng tiểu cầu và thể tích trung bình hồng cầu.

Kết quả: Hầu hết các chỉ số huyết học ở 2 lô uống (32) đều không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, đồng thời không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các thời điểm N14 và N29 so với N0, các giá trị $p > 0,05$. Ngoại trừ, ở N14, số lượng hồng cầu ở lô uống (32) liều 72 mg/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p < 0,05$) nhưng ở N29 lại tăng lên và không khác biệt có ý nghĩa so với N0. Tương tự, lượng hematocrit của lô uống 216 mg/kg/ngày tăng lên có ý nghĩa thống kê ở N14 nhưng ở N29 lại khác biệt không có ý nghĩa so với N0 ($p > 0,05$).

Kết luận: Hợp chất (32) với liều 72 và 216 mg/kg/ngày x 28 ngày liên tiếp bằng đường uống không ảnh hưởng tới chức phận tạo máu của thỏ thí nghiệm.

Từ khóa: 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin (32), chức năng tạo máu, hồng cầu, bạch cầu, hematocrit, hemoglobin, tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu.

Ngày nhận bài: 20/01/2022

Ngày phân biện: 24/01/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/2/2022



ABSTRACT

This study was conducted at the National Institute of Malaria, Parasitology and Entomology between February and May, 2021. The compound 10β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxyartemisinin (32) was treated orally in experimental rabbits in order to examine whether it affected rabbits' hematopoietic functions or not.

Methods: The Vietnam Ministry of Health's and OECD's guidelines for sub-chronic toxicity testing were applied. The compound (32) was treated orally in two different groups with the dose regimens of 72 and 216 mg/kg/day x 28 consecutive days, respectively. A control group treated orally with solven was also tested simultaneously. Two milliliters of blood were pulled out from each rabbit's ear vein on day 0 (before testing), day 14 (the middle of testing) and day 29 (after stopping taking 32). All of those blood samples were tested for hematological parameters including red blood cell, white blood cell, white blood cell formula, hematocrit, hemoglobin, platelet and mean corpuscular volume.

Results: Generally, most of the hematological parameters of the two (32)-treated groups were not significantly different from the control group. Besides, those indices on days 14 and 29 did not change significantly compared to before taking the (32) on day 0 (the p values > 0.05). Nevertheless, with the dose of 72 mg/kg/day, rabbits' erythrocyte counts decreased significantly on day 14 comparing to that on day 0 ($p < 0.05$) and became in normal limits on day 29 ($p > 0.05$). In addition, in the group treated with 216 mg/kg/day, rabbits' hematocrit indices increased significantly on day 14 comparing to that on day 0 ($p < 0.05$) and did not change significantly compared to that on day 29 ($p > 0.05$).

Conclusion: The compound (32) at the dose regimens of 72 and 216 mg/kg/day x 28 consecutive days did not affect rabbits' hematopoietic functions.

Keywords: 10β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxyartemisinin (32), rabbit, hematopoietic function, hematological parameters, red blood cell, white blood cell, white blood cell formula, hematocrit, hemoglobin, platelet and mean corpuscular volume.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt rét là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm có thể bùng phát thành dịch, căn nguyên do kí sinh trùng Plasmodium gây nên. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và các nước đã có nhiều biện pháp để ứng phó, nhưng sốt rét vẫn là một trong những nguyên nhân chính gây ra bệnh tật, tử vong và trở thành gánh nặng sức khỏe toàn cầu.

Thách thức lớn nhất trong việc kiểm soát sốt rét là tình trạng kháng thuốc ngày càng lan rộng ở nhiều quốc gia và vùng lãnh thổ, đặc biệt tại các quốc gia trong khu vực Tiểu vùng Sông Mê-kông (GMS), trong đó có Việt Nam. Điều đáng lo ngại hiện nay là kí sinh trùng đã kháng artemisinin (ART) và các

dẫn xuất - nhóm thuốc có hiệu lực điều trị KST nhanh và hiệu quả trong những thập kỷ trước [6]. Do vậy, WHO khuyến cáo các nước sử dụng phối hợp thuốc trong điều trị hoặc tăng cường nghiên cứu phát triển thuốc mới có khả năng chống kháng thuốc [2],[5].

Hợp chất 10β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxyartemisinin (dẫn xuất 32) đã được Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên tổng hợp và tinh chế, được Viện Sốt rét - KST - CT Trung ương chứng minh hiệu lực in vitro tương đương ART [3], có tác dụng tốt in vivo với chủng P. bergi kháng cloroquin trên chuột nhắt trắng [4] và không có độc tính cấp đường uống [3],[4]. Hiện chưa có

nghiên cứu nào theo dõi độc tính dài ngày của (32) trên các cơ quan của động vật thực nghiệm. Để tiếp tục phát triển hợp chất (32), nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá ảnh hưởng của (32) đến chức năng tạo máu của thỏ khi cho uống 28 ngày liên tiếp.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG TIỆN VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu

Dẫn xuất 10β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxyartemisinin (32) do Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên cung cấp, độ tinh khiết 99,98%.

Động vật dùng trong nghiên cứu

Thỏ trưởng thành (*Oryctolagus cuniculus* L.), tổng số 36 con, cân nặng trung bình $2,1 \pm 0,2$ kg, 2 tháng tuổi, khỏe mạnh, không phân biệt đực - cái, do Trung tâm nghiên cứu Dê và Thỏ Sơn Tây cung cấp. Thỏ cái đều không mang thai, không nuôi con bú và chưa sinh sản lần nào. Động vật được nuôi ổn định 7 ngày trong điều kiện thí nghiệm trước khi tiến hành nghiên cứu.

Phương tiện nghiên cứu

Hóa chất dùng trong nghiên cứu

Nước cất hai lần; Các dung dịch xét nghiệm huyết học Sysmex KX-21; Gôm arabic được dụng (Thái Lan sản xuất), lô HG-107: Dùng để pha thuốc.

Dụng cụ và thiết bị dùng trong nghiên cứu

- Máy cất nước hai lần Aquateon (hãng Bibby sterilin, Anh).

- Cân Sauter, độ chính xác $d = 0,1$ mg.

- Máy xét nghiệm huyết học Sysmex KX-21 (Sysmex corporation - Nhật).

- Cân Sauter, độ chính xác $d = 0,1$ mg.

- Kim đầu tù cho động vật uống.

- Cốc thủy tinh có chia vạch, bơm kim tiêm 5 mL.

Phương pháp nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương từ tháng 02/2021 đến tháng 05/2021.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1] và OECD số 407 [7]. Ảnh hưởng của hợp chất (32) đến chức năng tạo máu của thỏ được đánh giá thông qua việc xác định các chỉ số huyết học trước, trong và sau 28 ngày liên tiếp dùng thuốc.

Thỏ sau khi nuôi ổn định 7 ngày, được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 12 con:

- Lô 1: chứng (n = 12): Uống dung môi gồm arabic 1%, thể tích tương đương liều điều trị thuốc $\times 28$ ngày liên tiếp.

- Lô 2 (n = 12): Uống hỗn dịch (32) liều 72mg/kg/ngày, (tương đương liều dùng dự kiến trên người) $\times 28$ ngày liên tiếp.

- Lô 3 (n = 12): Uống hỗn dịch (32) liều 216mg/kg/ngày, (tương đương gấp 3 lần liều dùng dự kiến trên người) $\times 28$ ngày liên tiếp.

Trước uống thuốc, thỏ được lấy máu tĩnh mạch tai để làm xét nghiệm huyết học vào ngày N0. Cho thỏ uống thuốc mỗi ngày một lần vào buổi sáng bằng kim đầu tù, liên tục trong 28 ngày. Các ngày lấy máu tĩnh mạch tai để làm xét nghiệm huyết học tiếp theo là N14 (sau khi uống thuốc 2 giờ) và N29.

Các chỉ số nghiên cứu

Hàm lượng hemoglobin (g/L), số lượng hồng cầu (T/L), số lượng bạch cầu (G/L), công thức bạch cầu (%), số lượng tiểu cầu (G/L), hematocrit (%) và thể tích trung bình hồng cầu (fL) tại các ngày N0, N14 và N29.

Xử lý số liệu

- Số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình \pm độ lệch chuẩn ($M \pm SD$).



- Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình Excel 2016 theo phương pháp thống kê y học với cỡ mẫu nhỏ (< 30), sử dụng t-test Student và Fisher's exact test để so sánh các số liệu trước, trong và sau thử nghiệm và so sánh giữa lô dùng thuốc và lô chứng.

- Trong so sánh, nếu $p > 0,05$ là khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ là khác biệt có ý nghĩa

thống kê và p càng nhỏ thì khác biệt có ý nghĩa thống kê càng cao.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Ảnh hưởng của hợp chất (32) đến chức năng tạo máu của thỏ được đánh giá thông qua việc xác định các chỉ số huyết học trước, trong và sau khi dùng thuốc.

Bảng 1. Hàm lượng hemoglobin (g/L) của thỏ ở các thời điểm nghiên cứu

Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
Lô 1: chứng (n = 12)	105,67 ± 16,76	108,4 ± 12,13	110,33 ± 11,04	> 0,05	> 0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	109,25 ± 11,94	113,5 ± 9,45	108,33 ± 10,33	> 0,05	> 0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	108,92 ± 13,18	111,6 ± 12,16	111,5 ± 12,53	> 0,05	> 0,05
p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Bảng 1 cho thấy, hàm lượng hemoglobin của các lô uống (32) ở N14 và N29 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với N0 (trước khi uống thuốc) ($p > 0,05$). Hàm lượng hemoglobin giữa các lô dùng thuốc với lô chứng và giữa các lô dùng thuốc với nhau tại cùng thời điểm tương ứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2. Số lượng hồng cầu (T/L) trong máu thỏ ở các lô nghiên cứu

Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
Lô 1: chứng (n = 12)	4,575 ± 0,218	4,433 ± 0,314	4,471 ± 0,212	> 0,05	> 0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	4,73 ± 0,276	4,445 ± 0,225	4,625 ± 0,176	$p = 0,01104$ ($< 0,05$)	> 0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	4,461 ± 0,357	4,564 ± 0,243	4,621 ± 0,328	> 0,05	> 0,05
p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Ở lô 1 và lô 3, số lượng hồng cầu thỏ tại ngày N14 và N29 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với ở N0 ($p > 0,05$). Riêng ở lô uống (32) liều 72 mg/kg/ngày \times 28 ngày, số lượng hồng cầu thỏ ở ngày N14 giảm đi có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p < 0,05$) nhưng ở N29, hồng cầu lại tăng lên và khác biệt không có ý nghĩa so với N0. Giữa các lô với nhau, hồng cầu thỏ khác biệt không có ý nghĩa thống kê tại cùng thời điểm tương ứng ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của hợp chất (32) đến số lượng bạch cầu (G/L) trong máu thỏ tại các thời điểm nghiên cứu

Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
Lô 1: chứng (n = 12)	10,354 \pm 2,846	9,313 \pm 2,081	9,408 \pm 1,625	>0,05	>0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	8,771 \pm 1,891	8,825 \pm 1,392	8,779 \pm 1,522	>0,05	>0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	10,479 \pm 3,083	9,138 \pm 1,371	9,963 \pm 1,855	>0,05	>0,05
p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Số lượng bạch cầu trong máu thỏ ở các lô uống hợp chất (32) tại ngày N14 và N29 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (N0), $p > 0,05$. Số lượng bạch cầu của hai lô uống (32) liều 72 và 216 mg/kg/ngày \times 28 ngày cũng thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng tại cùng thời điểm nghiên cứu (các giá trị $p > 0,05$).

Bảng 4. Tỷ lệ (%) các loại bạch cầu (BC) thỏ ở các lô nghiên cứu

Chỉ số	Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
BC trung tính (%)	Lô 1: chứng (n = 12)	38,67 \pm 10,69	34,08 \pm 7,09	34,67 \pm 6,87	> 0,05	> 0,05
	Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	34,5 \pm 14,5	33,92 \pm 8,73	35 \pm 11,5	> 0,05	> 0,05
	Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	36,42 \pm 10,44	35,17 \pm 11,35	34,83 \pm 9,84	> 0,05	> 0,05
	p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
BC lympho (%)	Lô 1: chứng (n = 12)	57,92 \pm 10,65	63,08 \pm 7,91	62,08 \pm 7,08	> 0,05	> 0,05
	Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	62,50 \pm 14,50	63,75 \pm 8,95	61,92 \pm 11,43	> 0,05	> 0,05
	Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày \times 28 ngày (n = 12)	60,50 \pm 10,75	62,17 \pm 11,85	61,58 \pm 9,70	> 0,05	> 0,05
	p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		



BC mono (%)	Lô 1: chúng (n = 12)	3,50 ± 1,12	2,75 ± 1,36	3,25 ± 0,97	> 0,05	> 0,05
	Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	3,00 ± 1,04	2,33 ± 0,89	3,08 ± 1,51	> 0,05	> 0,05
	Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	3,08 ± 1,16	2,83 ± 1,47	2,75 ± 1,60	> 0,05	> 0,05
	p (1-2), p (2-3), p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Tỷ lệ % bạch cầu trung tính, lympho và mono của các lô uống hợp chất (32) thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chúng tại cùng thời điểm, cũng như tại các ngày N14 và N29 so với trước khi uống thuốc (các giá trị $p > 0,05$).

Bảng 5. Lượng hematocrit (%) trong máu thỏ ở các lô nghiên cứu

Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
Lô 1: chúng (n = 12)	35,97 ± 4,52	36,93 ± 3,59	37,34 ± 3,61	> 0,05	> 0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	37,14 ± 4,60	37,70 ± 2,61	38,26 ± 2,06	> 0,05	> 0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	39,53 ± 4,59	39,74 ± 2,81	38,71 ± 3,39	> 0,05	> 0,05
p (1-2), p (2-3), p (1-3)	> 0,05	> 0,05 < 0,05	> 0,05		

Lượng hematocrit trong máu thỏ ở lô uống (32) liều 72 mg/kg/ngày x 28 ngày khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chúng tại các thời điểm nghiên cứu, cũng như tại các ngày N14 và N29 so với trước khi uống thuốc (các giá trị $p > 0,05$). Riêng ở lô 3, ngày N14, lượng hematocrit của thỏ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chúng ($p < 0,05$) nhưng ở ngày N29, sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 6. Số lượng tiểu cầu (G/L) trong máu thỏ ở các thời điểm nghiên cứu

Lô	N0	N14	N29	p (N0-N14)	p (N0-N29)
Lô 1: chúng (n = 12)	373,71 ± 29,80	393,97 ± 22,62	382,83 ± 20,66	> 0,05	> 0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	371,37 ± 30,85	364,01 ± 34,24	379,98 ± 25,53	> 0,05	> 0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	385,34 ± 28,18	393,41 ± 22,06	389,72 ± 24,7	> 0,05	> 0,05
p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Số lượng tiểu cầu của các lô uống thuốc tại N14 và N29 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với N0, và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chúng tại các thời điểm tương ứng (các giá trị $p > 0,05$).



Bảng 7. Ảnh hưởng của (32) đến thể tích trung bình hồng cầu (fL) thỏ

Lô	N0	N14	N29	p(N0-N14)	p(N0-N29)
Lô 1: chứng (n = 12)	64,39 ± 1,51	65,43 ± 1,95	63,48 ± 2,07	> 0,05	> 0,05
Lô 2: uống (32), 72 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	64,26 ± 2,17	64,83 ± 2,15	65,25 ± 2,15	> 0,05	> 0,05
Lô 3: uống (32), 216 mg/kg/ngày × 28 ngày (n = 12)	64,66 ± 1,83	65,42 ± 1,58	64,75 ± 2,17	> 0,05	> 0,05
p (1-2), p (1-3), p (2-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Thể tích trung bình hồng cầu thỏ ở các lô uống thuốc hợp chất (32) thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở N14 và N29 so với N0 và so với lô chứng tại các thời điểm tương ứng (các giá trị $p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Hệ thống tạo máu đóng một vai trò hết sức quan trọng trong cơ thể vì máu là cơ quan trao đổi vật chất, vận chuyển khí, bảo vệ cơ thể, duy trì sự sống... Hiện nay, việc xác định giá trị các thành phần cơ bản có trong máu giữ vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Thông qua các chỉ số về máu có thể gián tiếp đánh giá được chức năng hoạt động của cơ quan tạo máu. Bất kỳ một nguyên nhân nào ảnh hưởng tới cơ quan tạo máu đều làm thay đổi các chỉ số trong máu.

Ảnh hưởng của hợp chất (32) đến chức năng tạo máu của thỏ được đánh giá thông qua các chỉ số huyết học: Hàm lượng hemoglobin, số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, hematocrit, số lượng tiểu cầu và thể tích trung bình hồng cầu của thỏ tại 3 thời điểm trước, trong và sau khi dùng thuốc.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các chỉ số huyết học ở 2 lô thử nghiệm thuốc đều không có gì khác biệt so với lô chứng, đồng thời kết quả N14, N29 không có sự khác biệt so với N0 (các

giá trị $p > 0,05$), ngoại trừ:

Số lượng hồng cầu ở lô uống thuốc (32) liều 72 mg/kg/ngày (lô 2) tại N14 giảm đi có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p < 0,05$), tuy nhiên ở N29, chỉ số này lại tăng lên và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với N0 ($p > 0,05$).

Lượng hematocrit trong máu thỏ ở lô uống thuốc liều 216 mg/kg/ngày (lô 3) vào N14 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$), tuy nhiên chỉ số này đã giảm đi ở N29 và sự khác biệt so với N0 không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ghi nhận sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về số lượng hồng cầu ở lô 2 tại N14 so với N0 và lượng hematocrit ở lô 3 so với lô chứng tại N14, tuy nhiên các chỉ số này đều trở về mức bình thường và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với N0 và lô chứng tại N29. Sự khác biệt này chỉ diễn ra trong thời gian ngắn, sau đó lại phục hồi về chỉ số bình thường, chứng tỏ cơ quan tạo máu vẫn hoạt động hiệu quả, dự đoán chỉ là các bất thường trong sinh lý cơ thể thỏ, không phải do ảnh hưởng của thuốc, cần tiến hành nghiên cứu thêm ở quy mô lớn hơn để có thể đưa ra kết luận chính xác hơn.

Từ các kết quả trên có thể kết luận rằng hợp chất (32) tại liều 72 mg/kg/ngày x 28 ngày và 216 mg/kg/ngày x 28 ngày gần như không làm ảnh hưởng tới chức phận tạo máu của thỏ.



KẾT LUẬN

Đã nghiên cứu ảnh hưởng của 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin (32) đến chức năng tạo máu của thỏ thực nghiệm với hai liều đường uống 72 và 216 mg/kg/ngày \times 28 ngày liên tiếp. Kết quả cho thấy:

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 ở các lô thử nghiệm nhìn chung khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giá trị tại N14,

N29 không khác biệt so với N0 ($p > 0,05$).

Số lượng hồng cầu thỏ ở lô uống 72 mg/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê ở ngày N14, nhưng không khác biệt thống kê các lô khác và ở N29 lại trở lại giới hạn bình thường. Hàm lượng hematocrit ở lô uống 216 mg/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê ở N14 nhưng ở ngày N29 khác biệt không có ý nghĩa thống kê với N0 và so với các lô khác ($p > 0,05$).

Hợp chất (32) tại 2 liều thử không ảnh hưởng tới chức năng tạo máu của thỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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 thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”.
2. Nguyễn Thị Minh Thu (2008), Nghiên cứu tác dụng trên kí sinh trùng sốt rét và độc tính trên thực nghiệm của thuốc sốt rét phối hợp Dihydroartemisinin – Piperaquin do Việt Nam sản xuất, Luận án tiến sĩ Dược học - Viện Dược Liệu.
3. Nguyễn Thị Minh Thu, Ngô Việt Thành, Tạ Thị Tĩnh, Nguyễn Mạnh Hùng và cộng sự (2011), “Nghiên cứu hiệu lực *in vitro* của 5 dẫn xuất artemisinin và độc tính cấp của 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin”, *Tạp chí Dược học*, (số 428), tr.31-34.
4. Nguyễn Thị Minh Thu, Nguyễn Lương Hiếu (2020), “Tác dụng *in vivo* và độc tính cấp đường uống của 10 β -[(2' β -hydroxy-3'-imidazol) propyl] deoxoartemisinin (32)”, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, tập 7, (số 32), tr.35-45.
5. Trường Đại học Dược Hà Nội - Chương trình Phòng chống sốt rét Quốc gia (2016), *Cẩm nang hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị sốt rét*, Nhà xuất bản Thanh Niên, Hà Nội.
6. Noedl H. et al. (2008), “Evidence of artemisinin-resistant aalaria in western Cambodia”, *N Engl J Med*, 359(24), pp. 2619-2620.
7. OECD (2008), “Repeated dose 28-oral toxicity study in rodents”, OECD guidelines for the testing of chemicals, No. 407.