

XÂY DỰNG MÔ HÌNH CHUỘT NHIỄM ĐỘC CẤP TÍNH CADMIUM QUA ĐƯỜNG UỐNG VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG LÊN DẠ DÀY

Trương Huy Bửu, Lâm Thị Khánh Phương, Nguyễn Thị Thương Huyền*

Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Cadmium, một kim loại nặng độc hại, đã được chứng minh là gây ra nhiều vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, đặc biệt là đối với hệ tiêu hóa. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xây dựng một mô hình chuột nhiễm độc cấp tính cadmium qua đường uống để mô phỏng các tác động của cadmium lên cơ thể động vật. Chuột thí nghiệm được uống các liều cadmium khác nhau (330, 165, 80, và 70 mg/kg thể trọng (b.w)) từ $CdCl_2 \cdot 2,5 H_2O$. Sau 24-48 giờ, các biểu hiện hành vi và mức độ tổn thương dạ dày của chuột được đánh giá. Kết quả cho thấy Cd gây ra các biểu hiện bất thường về hành vi bao gồm mất đen, di chuyển không vững, bỏ ăn và ở nồng độ gây nhiễm cao có hiện tượng dạ dày trương nước và đầy khí. Đối với cấu trúc mô học, Cd gây tổn thương nghiêm trọng dạ dày chuột bao gồm bong tróc, hoại tử tế bào, giảm độ dày cơ. Liều gây chết 50% (LD₅₀) đã được xác định là 70 mg/kg b.w. Như vậy, nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình chuột nhiễm độc cấp tính cadmium qua đường uống với LD₅₀ là 70 mg/kg b.w. Cadmium gây ra các bất thường hành vi và tổn thương nghiêm trọng ở dạ dày chuột. Nghiên cứu này góp phần làm rõ cơ chế gây độc của cadmium và mở ra hướng nghiên cứu mới về các phương pháp phòng ngừa và điều trị ngộ độc cadmium.

Từ khóa: Cadmium, chuột nhắt trắng, dạ dày, độc cấp tính, mô học.

GIỚI THIỆU

Cadmium (Cd) là chất gây ô nhiễm nguy hiểm, ngày càng được thải vào môi trường với số lượng lớn do sự phát triển nhanh chóng của các ngành công nghiệp và công nghệ hiện đại (Genchi *et al.*, 2020). Nhiều loại như giáp xác, nhuyễn thể hai mảnh vỏ, hàu, động vật chân đầu và cua có hàm lượng Cd cao. Ngoài ra, Cd còn có thể được tìm thấy trong các nội tạng động vật như gan và thận, một số loại hạt như hạt đậu và hạt ca cao và một số loại nấm dại (Satarug, 2018). Cd được hấp thu chủ yếu qua đường hô hấp, một phần qua hệ tiêu hóa từ thức ăn, nguồn nước bị ô nhiễm, đặc biệt qua các hạt bụi được nuốt vào cùng với nước bọt (Charkiewicz *et al.*, 2023). Nguyên tố này tích tụ thường xuyên nhất ở phổi, gan, thận, tuyến tụy, tinh hoàn, cơ, mô mỡ và da (Charkiewicz *et al.*, 2023). Người ta ước tính rằng khoảng 13-19% Cd được hấp thụ vào phổi từ không khí và khoảng 10-44% qua đường tiêu hóa, chủ yếu vào ruột non (Charkiewicz *et al.*, 2023). Tiếp xúc với Cd đã được chứng minh là dẫn đến nhiều vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, từ viêm phổi đến rối loạn chuyển hóa canxi, loãng xương, nhuyễn xương và thậm chí là ung thư phổi (Nordberg *et al.*, 2015). Đặc biệt, khi Cd xâm nhập vào cơ thể bằng con đường uống, nó gây ra những tổn thương nghiêm trọng cho hệ tiêu hóa, bao gồm cả dạ dày. Một nghiên cứu cho thấy chuột Wistar được nhiễm Cd qua đường uống dẫn đến sự hình thành các tổn thương loét sản ở niêm mạc dạ dày, cho thấy việc nuốt phải Cd là yếu tố ảnh hưởng đến ung thư dạ dày. Ngoài ra, niêm mạc dạ dày, khác với biểu mô thực quản và biểu mô vảy, là mô tuyến dễ bị tổn thương do tiếp xúc trực tiếp với Cd (Nai *et al.*, 2015). Nhiễm Cd cũng có thể gây tổn thương niêm mạc dạ dày, tổn thương lông nhung của ruột non và sự xâm nhập của các tế bào viêm vào lớp đệm (Tarasub *et al.*, 2009).

Trước tình hình này, nghiên cứu nhằm mục tiêu xây dựng một mô hình chuột nhiễm độc cấp tính Cd qua đường uống để làm rõ cơ chế gây tổn thương dạ dày ở cấp độ mô học. Mô hình này sẽ là nền tảng quan trọng để đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị và phòng ngừa ngộ độc Cd; nghiên cứu phát triển các loại hợp chất tự nhiên để điều trị và ngăn ngừa các bệnh liên quan đến nhiễm độc Cd; đồng thời, góp phần vào việc phát triển các chiến lược bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

$CdCl_2 \cdot 2,5H_2O$ (Sigma, Hoa Kỳ), Formaldehyde (Xilong Trung Quốc), KH_2PO_4 và Na_2HPO_4 (Scharlau, Tây Ban Nha).

Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng đực 4 tuần tuổi được Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Chuột được nuôi ổn định ở phòng nuôi động vật trong 2 tuần với chu kỳ 10 giờ sáng-14 giờ tối, nhiệt độ phòng 26-28°C, độ ẩm 76 – 80% được ghi nhận bởi máy đo nhiệt kế điện tử. Chuột được ăn thức ăn của chuột là dạng viên tổng hợp vào vào 07 giờ và 17 giờ, nước uống là nước máy tại phòng thí nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Phòng Thí nghiệm Giải phẫu-Sinh lí người và động vật, Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh. Mẫu dạ dày được nhuộm H&E tại Khoa Giải phẫu bệnh của Phòng khám Đa khoa Đại Phước, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh.

Bố trí thí nghiệm

Dựa trên thông tin từ nhà sản xuất (Sigma-Aldrich, 2021), liều gây độc cấp tính của Cd qua đường uống đối với chuột là 330 mg/kg thể trọng (b.w). Thí nghiệm được tiến hành với 6 chuột (19-21 g) uống một liều duy nhất Cd từ CdCl₂.2,5 H₂O với liều 330 mg/kg b.w. Nếu 100% chuột chết trong vòng 24-48 giờ, liều sẽ giảm xuống còn 165 mg/kg b.w và tiếp tục thăm dò trên 6 chuột khác. Nếu cả 6 chuột ở liều 165 mg/kg b.w đều chết, thí nghiệm sẽ tiếp tục với liều 80 mg/kg b.w. Nếu chuột sống, liều sẽ được tăng dần cho đến khi xác định được liều gây chết 50% (LD₅₀). Các chuột chết sẽ được đánh giá cấu trúc đại thể và mô học của dạ dày; và chuột sống đến 48 giờ cũng sẽ được mổ và đánh giá tương tự. Trong nghiên cứu này, các liều Cd khảo sát là 330, 165, 80, 70 mg/kg b.w và nghiệm thức đối chứng (không uống Cd). Thí nghiệm được thông qua Hội đồng đạo đức động vật, mã số 1211/KHTN-ACUCUS ngày 11/12/2023.

Phương pháp gây nhiễm cadmium cho chuột: chuẩn bị dung dịch Cd từ CdCl₂.2,5 H₂O theo các liều khảo sát. Chuột được cho uống dung dịch Cd bằng cách bơm dung dịch Cd tương ứng với liều cần khảo sát bởi kim tiêm 1 mL gắn với đầu kim tròn chuyên dụng xuống thực quản. Theo dõi và ghi nhận các biểu hiện của chuột trong 48 giờ.

Phương pháp thu nhận dạ dày: đối với chuột chết do độc cấp tính hoặc chưa chết sau 48 giờ sẽ được cho chết nhân đạo. Giải phẫu khoang bụng để thu nhận dạ dày, xác định các biểu hiện đại thể độ căng (độ dày), thức ăn có trong dạ dày,... sau đó cố định trong dung dịch formalin 10%.

Phương pháp chụp ảnh dạ dày chuột ở mức đại thể: đặt mẫu lên bàn phẳng có đệm lót cao su; đặt thước kẻ dọc bên cạnh mẫu với vạch 0 cm ở đầu trên của mẫu; sử dụng giá đỡ, điều chỉnh cao khoảng 20-35 cm, cách mẫu 20 cm; chụp hình mẫu, đảm bảo mẫu nằm giữa khung hình và lấy nét tốt.

Phương pháp nhuộm, chụp ảnh dạ dày chuột ở mức vi thể, đo kích thước độ dày cơ dạ dày: mẫu dạ dày chuột sau khi chụp hình đại thể được cố định trong dung dịch formalin 10% bổ sung KH₂PO₄ (4 g/1000 mL) và Na₂HPO₄ (6,5 g/1000 mL). Mẫu được chuyển đến Khoa giải phẫu bệnh-Phòng khám đa khoa Đại Phước, Quận 11 để nhuộm H&E. Mỗi nghiệm thức chọn 3 chuột, mỗi chuột thực hiện 3 lát cắt mô. Đánh giá mức độ tổn thương của mô tại 3 vùng thượng vị, thân vị và môn vị dưới kính hiển vi đảo ngược (TiU) có gắn camera. Kích thước độ dày cơ ở các vùng thượng vị, thân vị và hạ vị của các nghiệm thức được xác định bằng phần mềm S-EYE.

KẾT QUẢ

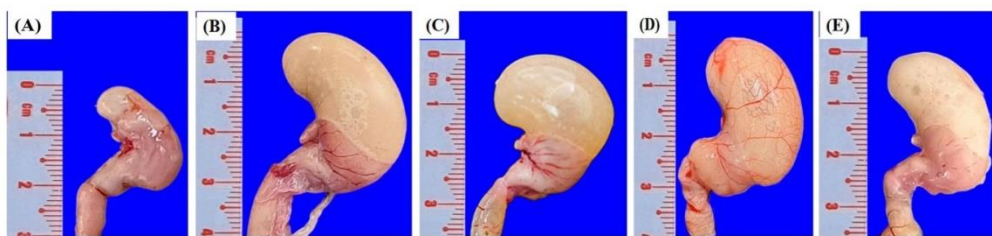
Các biểu hiện hành vi bất thường và ảnh hưởng của Cadmium lên cấu trúc đại thể dạ dày ở các liều gây nhiễm

Sau 48 giờ gây nhiễm Cd, các biểu hiện hành vi bất thường của chuột thể hiện gồm: chết nhanh, mắt đen, tím tái ở miệng và mũi, di chuyển không vững, bỏ ăn, uống nước nhiều, dạ dày trương nước và đầy khí (Bảng 1 và Hình 1), đặc biệt ở hai liều cao, thời gian chuột tử vong nhanh (chưa đầy 24 giờ). Ở liều 80 và 70 mg/kg b.w, dù có một số chuột sống lâu hơn 24 giờ nhưng vẫn biểu hiện rõ các dấu hiệu ngộ độc. Như vậy, LD₅₀ của Cd đối với chuột nhất trắng được xác định là 70 mg/kg b.w. trong 48 giờ gây nhiễm.

Bảng 1. Kết quả ảnh hưởng của độc cấp tính Cadmium lên chuột nhất trắng

Các biểu hiện	Các nồng độ Cd khảo sát (mg/kg b.w)				
	0 (Đối chứng)	330	165	80	70
Chuột chết (%)	00%	100%	100%	66,67%	50%
Mắt đen	-	+	+	+	+
Miệng mũi tím tái	-	+	+	+	+
Di chuyển không vững	-	+	+	-	-
Bỏ ăn	-	+	+	+	-
Uống nước nhiều	-	+	+	-	-
Dạ dày trương nước và đầy khí	-	+	+	-	-

“+”: Có biểu hiện; “-”: Không biểu hiện.

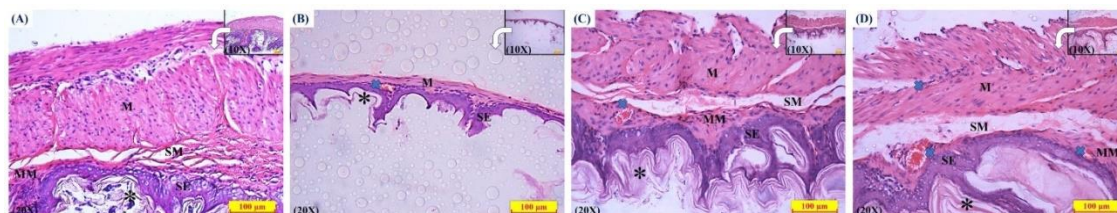


Hình 1. Cấu trúc đại thể của dạ dày chuột ở các liều Cadmium khảo sát độc cấp tính

A (đối chứng): Dạ dày bình thường; B (Cd 330 mg/kg b.w) và C (Cd 165 mg/kg b.w.): Dạ dày tương nước, đầy khí, mạch máu phình to và đậm màu; D (Cd 80 mg/kg b.w) và E (Cd 70 mg/kg b.w.): Dạ dày phình, tích nước, khí nhưng ít hơn so với 2 nồng độ cao hơn.

Ảnh hưởng của Cadmium lên cấu trúc vi thể dạ dày

Ở kết quả về cấu trúc mô học của dạ dày chuột, chúng tôi không nhuộm nghiệm thức ở liều 80 mg/kg b.w. Kết quả được thể hiện ở Hình 2-4.



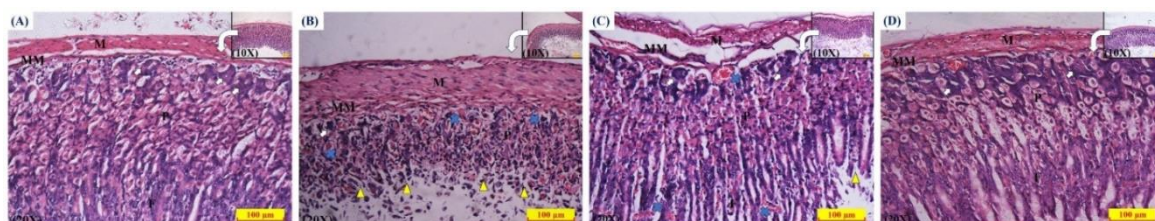
Hình 2. Cấu trúc mô học vùng thượng vị (forestomach)

A: Đối chứng; B: Cd 330 mg/kg b.w.; C: Cd 165 mg/kg b.w.; D: Cd 70 mg/kg b.w.

Dấu hoa thị: Lớp sừng; SE (Squamous epithelium): biểu mô vảy; MM (muscularis mucosae): Lớp cơ niêm mạc; SM (submucosa): Lớp dưới niêm mạc; M (muscularis): Lớp cơ; dấu nhân: Mạch máu phình to; scale bar: 100 μ m.

Kết quả nhuộm H&E cấu trúc mô học dạ dày chuột ở Hình 2 cho thấy vùng thượng vị có sự ảnh hưởng của Cd ở các nghiệm thức. Ở nhóm đối chứng (Hình 2A) có đầy đủ các phần: lớp cơ (M) gồm 2 lớp là lớp cơ vòng ở trong và lớp dọc ở ngoài; lớp dưới niêm mạc (SM); lớp cơ niêm mạc (MM); biểu mô vảy (SE) và lớp sừng phân tầng (dấu hoa thị). Nhóm uống 330 mg/kg b.w (Hình 2B) có sự tổn thương nghiêm trọng: lớp cơ bị phá hủy, lớp cơ dưới niêm mạc bị bào mòn và teo lại; lớp biểu mô vảy bị hoại tử. Nhóm uống 165 mg/kg b.w (Hình 2C) và 70 mg/kg b.w (Hình 2D) cũng bị ảnh hưởng của Cd, nhưng nhẹ hơn, với hiện tượng phù nề lan rộng và thâm nhiễm bạch cầu ở lớp dưới niêm mạc, lớp cơ niêm mạc có hiện tượng mạch máu phình to và tụ máu (dấu nhân). Như vậy, Cd đã ảnh hưởng mạnh đến lớp cơ và lớp dưới niêm mạc dạ dày, mức độ ảnh hưởng giảm dần theo sự giảm liều khảo sát.

Kết quả nhuộm H&E cấu trúc mô học dạ dày chuột ở Hình 3 cho thấy vùng thân vị có những ảnh hưởng của Cd ở các nghiệm thức. Ở nhóm đối chứng (Hình 3A), cấu trúc mô học bình thường với lớp cơ (M), lớp cơ niêm mạc (MM); các tế bào thành (P) có nhiệm vụ tiết HCl chiếm ưu thế; các tế bào chính (mũi tên) phân bố rải rác có vai trò tiết pepsinogen và vùng tế bào cổ tuyến (F) tiết chất nhầy bảo vệ niêm mạc. Ở nhóm 330 mg/kg b.w (Hình 3B), lớp niêm mạc dạ dày bị mất tính toàn vẹn với các tế bào bị bong tróc mạnh (hình tam giác), tế bào bị hoại tử nhiều, số lượng các tế bào giảm mạnh, mạch máu phình to, tụ máu (dấu nhân). Ảnh hưởng của Cd giảm dần ở liều 165 mg/kg b.w (Hình 3C) và 70 mg/kg b.w (Hình 3D). Ở liều 165 g/kg b.w, Cd ảnh hưởng mạnh lên lớp cơ dạ dày (M), làm bong tróc và teo lớp cơ, mạch máu phình to và tụ máu. Tuy nhiên, mức độ hoại tử ở vùng tế bào cổ tuyến giảm hơn so với nhóm uống liều 330 mg/kg b.w. Điều này cho thấy rằng trong phạm vi khảo sát, sự ảnh hưởng của Cd lên dạ dày có sự giảm dần theo sự giảm liều khảo sát.

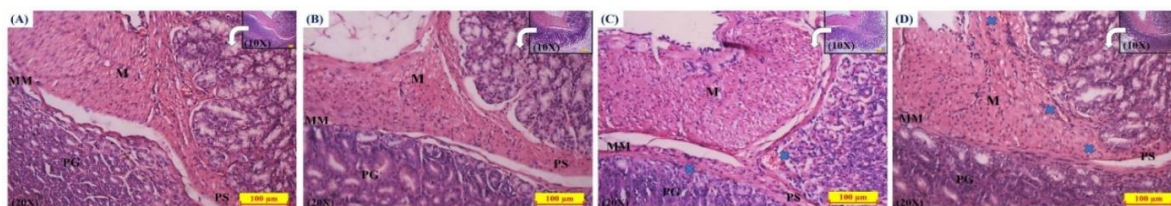


Hình 3. Cấu trúc mô học vùng thân vị (corpus)

A: Đối chứng; B: Cd 330 mg/kg b.w.; C: Cd 165 mg/kg b.w.; D: Cd 70 mg/kg b.w.

MM (muscularis mucosae): Lớp cơ niêm mạc; SM (submucosa): Lớp dưới niêm mạc; M (muscularis): Lớp cơ; dấu nhân: Mạch máu phình to; P (parietal cells): Tế bào thành; F (foveolar cells): Tế bào cổ tuyến; mũi tên: tế bào chính; hình tam giác: Vùng tế bào bị bong tróc; scale bar: 100 μ m.

Kết quả nhuộm H&E cấu trúc mô học vùng hạ vị dạ dày chuột ở Hình 4 cho thấy ở nhóm đối chứng (Hình 4A) có cấu trúc mô học bình thường. Sau khi gây nhiễm Cd ở liều 330 mg/kg b.w (Hình 4B), lớp cơ (M) có sự bong tróc mạnh và kết cấu lớp cơ trở nên lỏng lẻo; lớp cơ dưới niêm mạc (MM) bị mỏng hơn so với đối chứng. Ngoài ra, các tuyến môn vị (PG) có nhân bị teo lại, hoại tử và số lượng tế bào giảm. Lớp cơ vòng môn vị (PS) cũng có xu hướng teo nhỏ hơn so với đối chứng. Tình trạng này cũng xuất hiện ở nhóm chuột uống Cd với liều 165 mg/kg b.w (Hình 4C) và 70 mg/kg b.w (Hình 4D), nhưng mức độ này nhẹ hơn. Ngoài ra, ở hai nồng độ này, có sự phình to của mạch máu (dấu nhân) và tích tụ máu ở lớp cơ môn vị. Như vậy, các nồng độ Cd khảo sát đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến vùng môn vị như gây teo lớp cơ vòng, giảm số lượng các tế bào trong tuyến môn vị,... và các ảnh hưởng này giảm dần theo sự giảm các liều Cd được gây nhiễm.

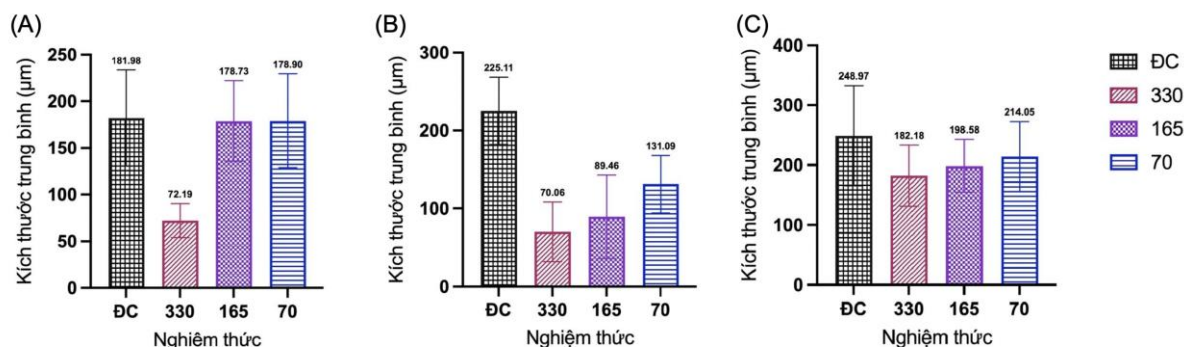


Hình 4. Cấu trúc mô học vùng hạ vị (antrum)

A: Đối chứng; B: Cd 330 mg/kg b.w; C: Cd 165 mg/kg b.w; D: Cd 70 mg/kg b.w

MM (muscularis mucosae): Lớp cơ niêm mạc; SM (submucosa): lớp dưới niêm mạc; M (muscularis): Lớp cơ; dấu nhân: Mạch máu phình to; P (parietal cells): Tế bào thành; PG: (pyloric gland): Tuyến môn vị; PS (pyloric sphincter): Cơ vòng môn vị; scale bar: 100 μm.

Ảnh hưởng của Cadmium lên kích thước độ dày cơ dạ dày



Hình 5. Biểu đồ thể hiện kích thước độ dày cơ ở ba vùng dạ dày chuột ở các nghiệm thức

A: Vùng thượng vị; B: Vùng thân vị; C: Vùng hạ vị.

Kết quả nghiên cứu Hình 5 cho thấy Cd gây giảm đáng kể độ dày cơ của các vùng thượng vị, thân vị và hạ vị dạ dày chuột. Sự giảm này có mối tương quan rõ rệt với nồng độ cadmium, đặc biệt ở vùng thân vị (Hình 5B) và môn vị (Hình 5C). Nghiệm thức gây độc cấp tính với nồng độ Cd cao nhất (330 mg/kg b.w) gây ảnh hưởng mạnh nhất, làm giảm đáng kể độ dày cơ so với nhóm đối chứng và các nhóm xử lí khác ($p < 0,001$). Kết quả này cho thấy Cd có tác động độc hại rõ rệt lên cấu trúc dạ dày của chuột và mức độ tổn thương tăng theo liều lượng.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy Cd gây tổn thương nghiêm trọng đến cấu trúc mô học của dạ dày chuột, đặc biệt là các lớp cơ và niêm mạc. Mức độ tổn thương tăng theo liều lượng Cd, với các biểu hiện như bong tróc, hoại tử tế bào và phình to mạch máu, giảm độ dày cơ.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định rõ ràng tác động của Cd lên hệ tiêu hóa, đặc biệt là dạ dày, ở các liều khác nhau. Ở liều cao (330 và 165 mg/kg b.w), Cd ức chế quá trình hô hấp tế bào, dẫn đến thiếu oxy cho cơ quan, đặc biệt là não bộ, gây rối loạn cân bằng điện giải, ảnh hưởng đến hoạt động thần kinh cơ, gây tổn thương gan, thận, dẫn đến suy đa cơ quan, gây co giật và tử vong ở chuột. Còn ở liều thấp hơn (80 và 70 mg/kg b.w), Cd tích tụ trong cơ thể theo thời gian, gây tổn thương dần các cơ quan, gây rối loạn chuyển hóa, ảnh hưởng đến chức năng gan, thận (Genchi *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2022). Chính các điều này làm cho chuột bị co giật và tử vong hoặc mệt mỏi, lười vận động, mất ăn, ít ăn. Mặt khác, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy Cd làm tăng tính thấm của mao mạch, dẫn đến phù nề, làm cho tích khí trong dạ dày, làm cho dạ dày căng phồng. Chính điều này gây rối loạn chức năng cơ bóp của dạ dày. Bên cạnh đó, Cd gây chết tế bào, ức chế tái tạo tế bào, rối loạn chức năng

tiết dịch, tiêu hóa (Genchi *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2022). Những tổn thương này xảy ra ở các vùng quan trọng của dạ dày như thượng vị, thân vị và môn vị. Thượng vị điều chỉnh chế độ tiêu hóa thức ăn (Gärtner, 2002), vùng thân vị có chức năng tiết ra acid HCl và vùng môn vị kiểm soát lượng nhũ trấp đi xuống ruột non (Treuting *et al.*, 2018). Kết quả nghiên cứu cho thấy Cd có tác động rất lớn tới dạ dày. Mức độ tổn thương dạ dày tăng tỉ lệ thuận với liều Cd gây nhiễm. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Alanazi và cộng sự, trong đó đã chứng minh rằng việc tiếp xúc với Cd làm trầm trọng thêm các hành vi và lặp đi lặp lại ở chuột BTBR. Cơ chế này có thể liên quan đến việc điều hòa tín hiệu Th17, làm tăng các chất trung gian gây viêm (Alanazi *et al.*, 2023). Ngoài ra kết quả nghiên cứu về mức độ tổn thương dạ dày của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố trước đó, cụ thể sau 48 và 96 giờ gây nhiễm Cd (3 mg/kg b.w), ở dạ dày có hệ cơ giảm đáng kể, lớp cơ dọc và cơ vòng bị teo; các khối mô dưới niêm mạc và niêm mạc bị phân hủy; các khối mô hiện diện không đều, không có tế bào chất và nhân khi (Mohapatra *et al.*, 2009). Một nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng việc uống Cd đã gây sưng tấy dạ dày chuột, với sự xuất hiện đáng kể các không bào trong tế bào mô tuyến dạ dày, gây tổn thương cho các tuyến này. Hơn nữa, nghiên cứu cũng cho thấy sự xâm nhập của bạch cầu trung tính trong lớp đệm niêm mạc dạ dày (Tarasub *et al.*, 2009). Nguyên nhân gây ra những tổn thương này, có thể do việc nhiễm Cd làm giảm biểu hiện của Bcl-2 chống apoptosis trong dạ dày chuột. Với tỉ lệ Bax/Bcl-2 tăng lên, có khả năng quá trình chết theo chương trình do Cd gây ra trong dạ dày chuột phụ thuộc vào con đường ti thể. Bcl-2 có thể là yếu tố quyết định chính trong việc giải phóng các yếu tố gây chết tế bào từ ti thể vào bào tương (Alaei *et al.*, 2018) dẫn đến thoái hóa và hoại tử các tế bào dạ dày khi nhiễm Cd ở liều cao. Ngoài ra, Cd có khả năng gây tổn thương dạ dày ở chuột thông qua nhiều cơ chế phức tạp, bao gồm: stress oxy hóa, rối loạn cân bằng ion, tổn thương DNA, viêm nhiễm và apoptosis. Cd kích thích sản sinh các gốc tự do, làm tổn hại màng tế bào và DNA, đồng thời ức chế các enzyme chống oxy hóa. Bên cạnh đó, Cd cạnh tranh với các ion thiết yếu như Ca^{2+} và Zn^{2+} , gây rối loạn chức năng tế bào. Các quá trình này dẫn đến viêm nhiễm mãn tính, tổn thương mô và giảm độ dày cơ dạ dày (Qu, Zheng, 2024).

Mặc dù độc tính của Cd đã được một số nhà khoa học nghiên cứu, việc phát triển một mô hình chuột để nghiên cứu tác động cấp tính qua đường uống lên hệ tiêu hóa, đặc biệt là dạ dày, là một đóng góp mới. Trong khi nhiều nghiên cứu trước đây tập trung vào các con đường phơi nhiễm khác (tiêm hoặc tác động lên các cơ quan khác), đề tài này cụ thể hóa tác động lên dạ dày, xác định liều LD₅₀ là 70 mg/kg b.w và chi tiết các tổn thương mô học như bong tróc, hoại tử tế bào và giảm độ dày cơ. Ngoài ra, nghiên cứu còn ghi nhận các biểu hiện hành vi bất thường, kết hợp với tổn thương mô học để cung cấp góc nhìn toàn diện về tác động của Cd. Đây là mô hình nền tảng để thực hiện các nghiên cứu về các hợp chất tự nhiên trong việc ngăn ngừa và giảm thiểu độc tính của Cd.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình chuột nhiễm độc cấp tính Cd qua đường uống với LD₅₀ là 70 mg/kg b.w sau 48 giờ. Cadmium gây ra các bất thường về hành vi bao gồm mất đen, di chuyển không vững, bỏ ăn và ở nồng độ gây nhiễm cao có hiện tượng dạ dày trương nước và khí) và tổn thương nghiêm trọng ở dạ dày, bao gồm bong tróc, hoại tử tế bào và giảm độ dày cơ. Những kết quả này không chỉ đóng góp vào việc hiểu rõ hơn cơ chế gây tổn thương của Cd mà còn cung cấp nền tảng vững chắc cho các nghiên cứu tiếp theo về việc sử dụng các hợp chất tự nhiên trong việc ngăn ngừa và giảm thiểu độc tính của kim loại này.

Lời cảm ơn: Cảm ơn Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh; Phòng Khoa học Công nghệ và Môi trường – Tạp chí Khoa học; Phòng khám đa khoa Đại Phước, Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện cho nhóm chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Alaei P, Khodarahmi P, Salehipour M (2018) Effect of repeated injection of cadmium on Bax/Bcl-2 mRNA Level in stomach of rats. *Int J Med Labo* 5(2): 133-140.
- Alanazi MM, Ansari MA, Nadeem A, Attia SM, Bakheet SA, Al-Mazroua HA, Aldossari AA, Almutairi MM, Albekairi TH, Hussein MH, Al-Hamamah MA, Ahmad SF (2023) Cadmium Exposure Is Associated with Behavioral Deficits and Neuroimmune Dysfunction in BTBR T(+)/Itpr3tf/J Mice. *Int J Mol Sci* 24(7).
- Charkiewicz AE, Omeljaniuk WJ, Nowak K, Garley M, Niklinski J (2023) Cadmium Toxicity and Health Effects-A Brief Summary. *Molecules* 28(18).
- Gärtner K (2002) The forestomach of rats and mice, an effective device supporting digestive metabolism in muridae. *Journal of Exper Animal Sci* 42(1): 1-20.
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A (2020) The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health* 17(11).
- Ma Y, Su Q, Yue C, Zou H, Zhu J, Zhao H, Song R, Liu Z (2022) The Effect of Oxidative Stress-Induced Autophagy by Cadmium Exposure in Kidney, Liver, and Bone Damage, and Neurotoxicity. *Int J Mol Sci* 23(21).
- Mohapatra AK, Kumari P, Datta S (2009) Cadmium induced histopathological changes in the stomach and small intestine of Swiss albino mice *Mus musculus*. *J Appl Nat Sci* 1(2): 253-257.
- Nai GA, Filho MAG, Estrella MPS, Teixeira LDS (2015) Study of the influence of the ph of water in the initiation of digestive tract injury in cadmium poisoning in rats. *Toxicol Rep* 2: 1033-1038.
- Nordberg G, Nogawa K, Nordberg M (2015) Cadmium (Chapter 32). *Handbook on the Toxicology of Metals* 2: 667-716.

- Qu F, Zheng W (2024) Cadmium Exposure: Mechanisms and Pathways of Toxicity and Implications for Human Health. *Toxics* 12(6).
- Satarug S (2018) Dietary Cadmium Intake and Its Effects on Kidneys. *Toxics* 6(1).
- Tarasub N, Tarasub C, Ayutthaya W (2009) Histological changes of spleen, stomach and small intestine induced by cadmium in rats and the protective effect of curcumin. *TMJ* 9: 213-224.
- Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS (2018) Comparative anatomy and histology a mouse, rat and human atlas: Academic Press.

ESTABLISHMENT OF AN ACUTE CADMIUM TOXICITY MODEL IN ALBINO MICE VIA ORAL ADMINISTRATION AND EVALUATION OF ITS EFFECTS ON THE STOMACH

Truong Huy Buu, Lam Thi Khanh Phuong, Nguyen Thi Thuong Huyen*

Ho Chi Minh City University of Education

ABSTRACT

Cadmium, a highly toxic heavy metal, has been shown to cause severe health issues, especially affecting the digestive system. This study aimed to establish a mouse model of acute cadmium toxicity through oral administration to simulate the effects of cadmium on animal bodies. Mice were exposed to various cadmium doses (330, 165, 80, and 70 mg/kg) and their behavioral changes and gastric damage were evaluated after 24-48 hours. The results showed that Cd induced abnormal behaviors such as blackened eyes, unsteady movement, loss of appetite, and at higher exposure levels, a swollen and gas-filled stomach. Histological examination revealed severe gastric damage, including cell shedding, necrosis, and reduced muscle thickness. The median lethal dose (LD₅₀) was identified as 70 mg/kg b.w. This study successfully created an acute cadmium poisoning mouse model, demonstrating cadmium's significant impact on behavior and gastric health. These findings contribute to a better understanding of cadmium's toxic mechanisms and pave the way for exploring prevention and treatment strategies for cadmium poisoning.

Keywords: Cadmium, albino mice, stomach, acute toxic, histopathological.

* Author for correspondence: Tel: 0335355204– Email: huyenntth@hcmue.edu.vn