

Đánh giá ảnh hưởng của streptozotocin gây bệnh đái tháo đường trên mô hình chuột *Swiss* Việt Nam

Evaluation of the effects of diabetes mellitus-causing streptozotocin on Vietnamese *Swiss* mice model

Nguyễn Văn Hương*, Ngô Thị Minh Thu**,
Lê Hoàng Long****, Huỳnh Sinh Viên**,
Ngô Nguyễn Mai Linh**, Nguyễn Ngọc Hiếu**,***

*Trường Đại học Nguyễn Tất Thành,
**Trường Đại học Duy Tân,
***Bệnh viện Trung ương Huế,
****Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác động của STZ lên mô hình chuột *Swiss* tại Việt Nam thông qua đánh giá các chỉ số huyết học, hóa sinh và mô học gan, thận, tụy ở chuột *Swiss* đực sau 5 tuần tiêm. **Đối tượng và phương pháp:** STZ được hòa tan trong đệm citrate (pH = 4,5), tiêm vào màng bụng ở hai liều STZ- thấp (< 80mg/kg) và liều STZ-cai (≥ 80mg/kg). **Kết quả:** Sau 10 tuần theo dõi chúng tôi thu được kết quả liều STZ-cai không gây bệnh thành công. Liều STZ-thấp được tiêm nhắc lại 4 lần là liều gây tiểu đường thành công (đạt 70%) cho giống chuột *Swiss* tại Việt Nam. **Kết luận:** Trong nghiên cứu này, cho thấy gây tiểu đường ở chuột *Swiss* ở liều thấp thành công hơn gây ở liều cao và không có trường hợp chết nào xảy ra.

Từ khóa: Streptozotocin (STZ), đái tháo đường, chuột *Swiss*, đảo tụy.

Summary

Objective: To evaluate the effects of STZ on *Swiss* mice model in Vietnam by evaluating the hematological, biochemical and histological indicators of liver, kidney and pancreas in *Swiss* male mice after 5 weeks of injection. **Subject and method:** STZ was dissolved in a citrate buffer (pH = 4.5), injected into the peritoneum at two STZ- low (< 80mg/kg) and STZ-high (≥ 80mg/kg), after 10 weeks of follow-up. **Result:** Obtained with STZ-high did not cause disease successfully. The dose of STZ-low is repeated 4 times as a successful diabetes dose (reaching 70%) for the *Swiss* mice breed in Vietnam. **Conclusion:** In this study, diabetes in *Swiss* mice at lower doses was more successful than in high doses and no deaths occurred.

Keywords: Streptozotocin (STZ), diabetes mellitus, *Swiss* mice, pancreas.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường là một bệnh mạn tính đặc trưng bởi tăng lượng đường trong máu và bài tiết ra nước tiểu do thiếu hụt insulin [1]. Số người mắc bệnh tiểu

đường đang tăng ở mức báo động [2], đã trở thành mối quan tâm lớn đối với sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là các biến chứng của nó gây ra.

Ngày nhận bài: 04/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 28/01/2021

Người phản hồi: Nguyễn Ngọc Hiếu, Email: ngochieu0707@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Huế

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu ứng dụng công nghệ mới trong điều trị các biến chứng tiểu đường ở tiền lâm sàng và lâm sàng. Chuột là loại động vật chủ đạo được các nhà khoa học sử dụng làm mô hình nghiên cứu. Những năm gần đây, trên thế giới có nhiều báo cáo chuẩn hóa mô hình gây đái tháo đường ở các loài chuột khác nhau bằng STZ. Ở Việt Nam chưa có báo cáo chuyên sâu nào về chuẩn hóa mô hình gây đái tháo đường từ dòng chuột *Swiss* tại Việt Nam bằng STZ.

STZ là một loại methyl nitrosourea gây độc tế bào (N-methyl-N-nitrosourea) gắn với phân tử glucose (2-deoxyglucose). STZ là một tác nhân gây bệnh đái tháo đường thông qua quá trình ức chế tiết insulin và gây hoại tử tế bào đảo tụy β [3]. Một số nghiên cứu trước đây cho thấy gây đái tháo đường phụ thuộc vào liều STZ mà có thể gây chết chuột.

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm: *Chuẩn hóa mô hình gây đái tháo đường bằng chất cảm ứng STZ ở dòng chuột Swiss tại Việt Nam. Nhằm cung cấp một mô hình chuẩn gây bệnh đái tháo đường ở chuột để phục vụ cho các nghiên cứu khác về đái tháo đường và các biến chứng của nó.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Chuột đực *Swiss* 5 tuần tuổi, trọng lượng 25 ± 3 gam. Cho chuột ăn với chế độ ăn 40 - 60% lipid trước 2 tuần khi gây đái tháo đường, nuôi ở $24^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ và độ ẩm $55\% \pm 5\%$, với chu kỳ ánh sáng - tối 12 giờ (sáng lúc 8 giờ sáng và tối lúc 20 giờ 00 phút). Chuột được cung cấp bởi Phòng Sinh lý Động vật - Khoa Sinh học - Đại học Khoa học, Đại học Huế cung cấp.

2.2. Gây tiểu đường bằng streptozotocin

STZ hòa tan trong dung dịch đệm citrat 0,1M (pH 4,5) với nồng độ 4mg/ml. Cho 36 con chuột nhịn ăn 24 giờ trước khi tiêm STZ, sau đó chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm và tiêm STZ vào màng bụng với các liều 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg, 80mg/kg, 100mg/kg và 120mg/kg. Sau khi tiêm cho uống glucose 10% trong 24 giờ đầu, 1 tuần sau tiêm kiểm tra đường huyết và cân nặng. Những con chuột có mức đường huyết trên 200mg/dL mới được coi là

mắc bệnh đái tháo đường. Sau 1 tuần thì tiêm nhắc lại với liều tiêm như ban đầu và tiêm đến liều thứ 4 thì dừng lại.

2.3. Xét nghiệm các chỉ số huyết học và chỉ số hóa sinh

Sau 5 tuần khi tiêm mũi đầu tiên, chuột được lấy máu ở tim để đánh giá các chỉ số huyết học và chỉ số hóa sinh. Khoảng 2mL máu được cho vào 2 ống chống đông chứa Heparin lithium và EDTA, tiến hành chạy chỉ số huyết học ở Khoa Huyết học bằng phương pháp đếm laser trên máy Sysmex XN1000 (Nhật Bản) và chỉ số men gan, thận tại Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế. Chỉ số đường huyết được lấy ở tĩnh mạch đuôi của chuột hằng tuần và đo bằng máy One Touch Ultra (Mỹ).

2.4 Giải phẫu mô học

Mẫu mô gan, thận, tụy và tim của chuột đái tháo đường sau 5 tuần khi tiêm STZ. Mẫu mô được cố định trong formol 10% tiến hành được đúc khối parafin, cắt mẫu và nhuộm Hematoxyline & Eosine. Quan sát tiêu bản trên kính hiển vi Olympus (Nhật Bản).

2.5. Phân tích thống kê

Các thí nghiệm trong nghiên cứu được lặp lại 3 lần và thống kê được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

3. Kết quả

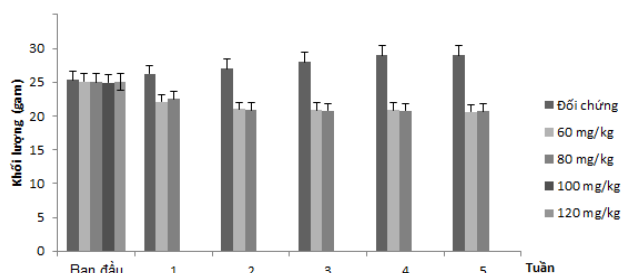
3.1. Tỷ lệ sống sót

Trong nhiều nghiên cứu đã báo cáo, STZ thường được sử dụng để gây ra tình trạng tăng đường huyết ở chuột, chủ yếu ở các loài *SD*, *Wistar*,... bằng cách tiêm với một hoặc nhiều liều STZ vào màng bụng hoặc tiêm tĩnh mạch. Liều tối ưu phụ thuộc vào từng loài và từng giai đoạn phát triển của chúng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêm STZ ở chuột *Swiss* trưởng thành (5 tuần tuổi) ở hai liều tiêm STZ-cao ($\geq 80\text{mg/kg}$) và STZ-thấp ($< 80\text{mg/kg}$) thu được kết quả như Hình 1. Tiêm STZ-cao khả năng sống sót của chuột thấp; ở 2 nồng độ cao 100mg/kg và 120mg/kg chuột chết 100% khoảng 5 - 10 phút sau khi tiêm; ở nồng độ 80mg/kg tỷ lệ sống sót của

chuột là 20%. Tiêm STZ- thấp 100% chuột sống sau 10 tuần theo dõi và tỷ lệ chuột mắc bệnh tiểu đường là 70%.

3.2. Cân nặng

Trọng lượng cơ thể ở chuột trước và sau khi tiêm STZ được thể hiện trong Hình 1., có thể thấy rằng trung bình trọng lượng cơ thể trong nhóm đối chứng tăng lên, nhóm tiêm STZ trọng lượng chuột đều giảm so với trọng lượng ban đầu 4 - 5 gam. Nhóm tiêm STZ ở nồng độ 20mg/kg và 40mg/kg có trọng lượng không thay đổi trong 2 tuần đầu tiêm và trọng lượng bắt đầu giảm ở tuần thứ 3 sau khi tiêm. Nhóm chuột tiêm STZ ở hai nồng độ 60mg/kg và 80mg/kg có trọng lượng giảm sau 1 tuần tiêm STZ, trọng lượng giảm đến tuần thứ 3 thì trọng lượng giữ nguyên và trọng lượng giảm khoảng 4 - 5 gam so với trọng lượng ban đầu.



Hình 1. Trọng lượng cơ thể ở chuột trước và sau khi tiêm STZ

3.3. Đường huyết trong máu

Sau khi tiêm STZ ở các liều khác nhau, đã gây thành công bệnh đái tháo đường ở 2 liều tiêm < 80mg/kg, các chỉ số huyết học và hóa sinh so sánh với nhóm đối chứng được thể hiện ở Bảng 1 và Bảng 2. Đường huyết của chuột tăng lên theo các tuần và cao gấp khoảng 4,4 lần so với đường huyết ban đầu trước khi gây bệnh.

Bảng 1. Chỉ số đường huyết qua các tuần

Thời gian	STZ 20mg/kg (n = 18)	STZ 40mg/kg (n = 18)	STZ 60mg/kg (n = 18)	STZ 80 mg/kg (n = 18)	STZ 100 mg/kg (n = 12)	STZ 120 mg/kg (n = 4)
Glucose trong máu (mg/dL)						
0 ngày	120,8 ± 3,0	130,8 ± 3,2	126,8 ± 3,2	130,1 ± 3,9	127,3 ± 3,5	128,2 ± 4,0
1 tuần	121,4 ± 5,1	134,4 ± 6,1	141,4 ± 46,1	138,7 ± 14,5	Chết sau 2 - 3 ngày tiêm	Chết sau 15 phút sau khi tiêm
2 tuần	190,6 ± 20,5	201,6 ± 20,1	201,6 ± 24,5	163,8 ± 20,7		
3 tuần	250,5 ± 30,2	285,3 ± 31,3	295,5 ± 30,2	355,9 ± 10,9		
4 tuần	308,6 ± 40,5	380,6 ± 31,2	505,6 ± 40,3	585,6 ± 80,3		
5 tuần	470,2 ± 60,8	447,2 ± 40,8	547,2 ± 60,8	587,4 ± 62,3		

3.4. Chỉ số huyết học

Các chỉ số MCH, MCHC và HGB ở chuột mắc bệnh đái tháo đường giảm, phù hợp với các nghiên cứu huyết học trước đây báo cáo thiếu máu là biến chứng của đái tháo đường [11]. HCT không thay đổi đáng kể ở chuột đái tháo đường so với nhóm đối chứng. MPV và PLT cũng được đánh giá, cả hai chỉ số này không thay đổi đáng kể ở nhóm chuột tiểu đường và nhóm chuột đối chứng.

Bảng 2. Chỉ số huyết học sau 5 tuần gây đái tháo đường

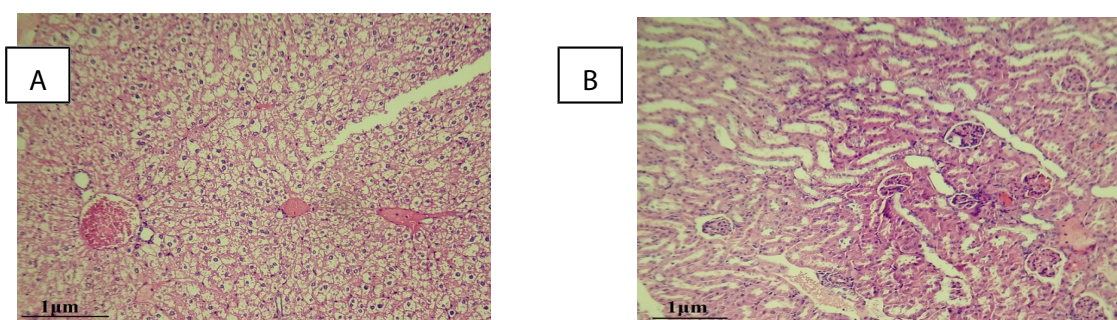
Nhóm	Glucose (mg/dL)	WBC (×10 ³)	HGB (g/dL)	MCV (fL)	MCHC (g/dL)	MPV (fL)	PLT (×10 ³)	Trung tính (%)	Lympho (%)	MCH (pg)	HCT (%)
------	--------------------	----------------------------	---------------	-------------	----------------	-------------	----------------------------	----------------------	---------------	-------------	------------

Đối chứng	128,1 ± 1,1	7,0 ± 1,4	13,4 ± 0,2	41,2 ± 0,6	34,1 ± 0,3	7,03 ± 0,3	820 ± 56,1	20,8 ± 0,2	68,5 ± 0,3	15,2 ± 0,4	40,92 ± 0,5
Tiểu đường	563,3 ± 42,2	14,5 ± 2,3	11,8 ± 0,3	48,1 ± 0,4	33,1 ± 0,5	6,78 ± 0,2	170,4 ± 65,5	40,1 ± 0,3	87,7 ± 0,4	13,2 ± 0,2	41,92 ± 0,6

3.5. Chỉ số hóa sinh và giải phẫu mô học

Các thông số sinh hóa về chức năng gan và thận được xác định ở chuột trước và sau khi gây bệnh trong Bảng 3. Các chỉ số hóa sinh gan và thận đều thay đổi so với nhóm chuột không mắc bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, thấy rằng chỉ số albumin không thay đổi khi so sánh với nhóm đối chứng. Kết quả gây bệnh đái tháo đường đã được chứng minh cả trong giải phẫu mô học của gan, thận và tụy của chuột được tiêm STZ (Hình 2 và Hình 3). Gan chuột bị đái tháo đường nhìn

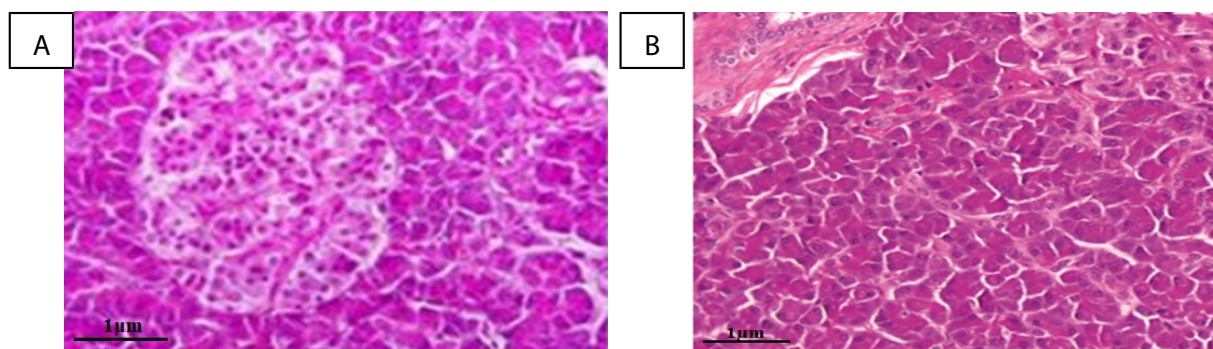
bằng mắt thường có màu nâu vàng hơn so với gan ở nhóm đối chứng, trong khi ở thận và tuyến tụy không có sự thay đổi màu sắc, kính thước hoặc hình thành các khối u. Giải phẫu mô học của gan ở những con chuột tiểu đường đều thấy gan nhiễm mỡ lan tỏa rõ rệt, mất trật tự sắp xếp thông thường của tế bào gan và tĩnh mạch (Hình 2.A), các xoang cũng bị tắc nghẽn. Thận ở chuột tiểu đường cho thấy teo ống thận và tăng không bào của các tế bào biểu mô ống thận (Hình 2.B).



Hình 2. Mô học gan và thận của chuột tiểu đường (A. Gan, B. Thận)

Khối tế bào tụy chuột được đúc trong paraffin và cắt với độ dày 3mm và nhuộm H&E (Hình 3). Mô tụy của nhóm chuột đối chứng tiêm citrat natri 10ml/kg (Hình 3A). Tiêu bản cho thấy cấu trúc đảo tụy vẫn bình thường, trong mỗi tiểu thủy đều có phần ngoại tiết và phần nội tiết. Những nang tuyến chế tiết ra sản phẩm để bài xuất ra ngoài, có hình cầu hay hình ống ngắn bên cạnh những đám nhỏ

gồm những tế bào nội tiết và các mao mạch tạo thành những tiểu đảo Langerhans. Trong khi đó, tụy của nhóm chuột tiểu đường có tiêm STZ liều 60mg/kg (Hình 3.B) mất cấu trúc đảo tụy sau 5 tuần tiêm. Kết quả mô học cho thấy ở nhóm chuột tiêm STZ, STZ liều 60mg/kg đã tác động tới các đại phân tử sinh học dẫn tới phá hủy tế bào β , mất cấu trúc mô học của mô tụy.



Hình 3. Giải phẫu tụy của chuột (A. Đối chứng, B. Tiêm STZ liều 60mg/kg)

Bảng 3. Các chỉ số hóa sinh gan và thận

Nhóm	Urea ($\mu\text{mol/L}$)	Creatinine (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGTT (U/L)	Albumin (g/dL)
Đối chứng	$11,38 \pm 1,12$	$28,3 \pm 2,1$	$37,9 \pm 12,1$	$108,1 \pm 10$	$68,6 \pm 1,4$	$6,2 \pm 1,2$	$14,1 \pm 0,4$
Tiểu đường	$39,83 \pm 4,1$	$78,4 \pm 2,6$	$77,7 \pm 8,2$	$162,3 \pm 3,4$	$137,2 \pm 2,3$	$30,3 \pm 0,8$	$12,3 \pm 0,6$

4. Bàn luận

4.1. Ảnh hưởng của STZ lên trọng lượng và chỉ số huyết học của chuột Swiss

Kết quả chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây, chuột mắc bệnh đái tháo đường do STZ, cho thấy trọng lượng cơ thể giảm đáng kể ở tuần thứ 2 sau khi tiêm STZ [4]. Giảm trọng lượng cơ thể liên quan với sự teo cơ tăng lên (gluconeogenesis và glycogenolysis) và mất các protein tế bào [5, 6]. Thiếu insulin có thể gây ra một loạt các rối loạn chuyển hóa, bao gồm tăng mức đường huyết, giảm hàm lượng protein và tăng cholesterol, cũng như giảm mỡ cơ thể [7].

Nồng độ glucose trong máu được sử dụng để chẩn đoán bệnh đái tháo đường. Tăng đường huyết ở bệnh đái tháo đường là do thiếu hụt tiết insulin và do rối loạn chức năng tế bào đảo tụy β hoặc kháng insulin hoạt động ở gan và cơ, hoặc kết hợp cả hai [8].

Bệnh đái tháo đường do STZ gây ra stress oxy hóa mạn tính cùng với tăng đường huyết [9]. STZ là một tác nhân ankylo hóa gây độc tế bào, gây hoại tử nhanh chóng và không có khả năng phục hồi trong các đảo tụy β [10].

Các chỉ số MCH, MCHC và HGB ở chuột mắc bệnh đái tháo đường giảm, phù hợp với các nghiên

cứu huyết học trước đây báo cáo thiếu máu là biến chứng của đái tháo đường [11]. Sự giảm này có lẽ là do ảnh hưởng của quá trình viêm mạn tính [12], tổn thương thận gây giảm sản xuất EPO [13] và tổng hợp bất thường của HGB [14].

Ferritin là một dấu hiệu sinh học phản ánh lượng sắt dự trữ trong cơ thể; hơn nữa, nó là một dấu hiệu sinh học của stress viêm trong cơ thể [15]. Tăng ferritin đã được báo cáo trong đái tháo đường có thể cho thấy các thành phần viêm của rối loạn chuyển hóa này [16], và thành phần viêm này có thể ảnh hưởng đến sinh lý trong cơ thể như các chỉ số huyết học và chỉ số sinh hóa.

Trong phân tích máu ngoại vi, tăng bạch cầu ở cả số lượng đa hình và số lượng đơn nhân được quan sát thấy ở chuột mắc bệnh đái tháo đường. Nó không thể chỉ là kết quả của stress oxy hóa trong đái tháo đường [17] mà nó cũng có thể được gây ra bởi các sản phẩm cuối glycation. Tương tác glucose với các nhóm amino protein, tạo ra các dẫn xuất gọi là "sản phẩm cuối glycation (AGE)", người ta đã chứng minh rằng các dẫn xuất cuối glycation này có thể tăng cường một số biểu hiện cytokine gây viêm bao gồm VEGF, TNF- α và IL-8, quá trình này có thể là lý do để kích hoạt và tăng bạch cầu [18]. Nói cách khác, yếu tố TGF- β 1 [19], Superoxide [20], interleukin-1 β

và các chemokine khác [21] có thể kích hoạt bạch cầu để tham gia vào sinh lý bệnh đái tháo đường. Cơ chế chính xác của tăng bạch cầu ở bệnh đái tháo đường vẫn chưa được biết, nhưng có ý kiến cho rằng leptin và leptin- receptors là một phần của quá trình kích thích tạo máu [22]. Điều thú vị là sự tương đồng về cấu trúc cao giữa leptin-receptors và thụ thể cytokine class1 đã được chỉ ra [23]. Do đó, có lẽ có một con đường tương tự cho IL-6 và leptin đóng vai trò của chúng và điều này có thể giải thích tại sao bạch cầu được tăng lên trong bệnh đái tháo đường [24].

Các nghiên cứu trước đây về phân tích huyết học ở bệnh đái tháo đường do STZ gây ra đã cho thấy tăng bạch cầu trung tính ở chuột mắc bệnh tiểu đường [25]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với những nghiên cứu này.

Protein glycation gây ra bởi tăng đường huyết có thể có tác động đáng kể đến protein màng hồng cầu và hemoglobin (Hb) [26]. Rối loạn chức năng protein trong đái tháo đường có thể được gây ra bởi thay đổi sinh hóa và gây ra các biến chứng lâm sàng đái tháo đường sau này.

Mô hình gây bệnh tiểu đường bằng liều tiêm STZ-thấp trong nghiên cứu của chúng tôi là 70% chuột mắc bệnh. Yakhchalian và cộng sự nghiên cứu ảnh hưởng của STZ lên chuột thu được kết quả 42,65% chuột mắc bệnh tiểu đường [27]. Từ đó, cho thấy mô hình gây tiểu đường ở chuột Swiss của chúng tôi thành công với liều tiêm STZ-thấp.

4.3. Ảnh hưởng của STZ lên chức năng gan, thận và tụy

Gây tiểu đường bằng STZ ở chuột được Rakieten et al. chứng minh và được sử dụng phổ biến trên các mô hình thí nghiệm về bệnh lý tiểu đường ở động vật. STZ có thể đi qua bất kỳ màng tế bào có chứa kênh vận chuyển glucose (GLUT-2) [28]. Những đặc tính này đã cho thấy STZ không có tính đặc hiệu được lý giải gây bệnh đái tháo đường trong đảo tụy β . Szkudelski và cộng sự cho rằng một khi thuốc này đi qua màng tế bào, nó gây ra sự ankyr hóa DNA, dẫn đến sự suy giảm NAD⁺ và ATP của tế bào và sự hình thành các gốc superoxide. STZ cũng có thể giải

phóng oxit nitric bên trong các tế bào ức chế hoạt động của aconitase dẫn đến tổn thương thêm DNA [29].

Một nghiên cứu khác của STZ gây tổn thương gan và thận đã được báo cáo trong việc kiểm soát cân bằng glucose máu tối ưu [30]. Mặc dù độc tính ở gan và độc tính trên thận đều là những tác dụng do STZ gây ra, nhưng không có nghiên cứu nào trước đây liên quan đến độc tính như vậy ở chuột bị tiểu đường do STZ [31, 32]. Năm 2015, nhóm tác giả Qinna NA đã chứng minh rằng STZ gây tổn thương ở cả gan và thận [33]. Rõ ràng hoạt tính của STZ không đặc hiệu và họ cho rằng nó có thể gây tổn thương ngẫu nhiên các cơ quan trên cơ thể. Thật vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bên cạnh việc giảm tiết ra insulin nội sinh do phá hủy tuyến tụy, insulin ngoại sinh được tiêm vào tích lũy nhiều hơn trong máu của chuột mắc bệnh đái tháo đường. Điều này có thể giải thích STZ làm giảm chức năng thận và gan. Sự kết hợp giữa chuyển hóa và bài tiết không hiệu quả đã gây ra sự tích tụ insulin được tiêm trong hệ tuần hoàn máu.

Một số cơ chế như stress oxy hóa, tăng đường huyết mạn tính, viêm mãn tính, lipotoxicity và nhiều cơ chế khác có thể gây ra rối loạn chức năng tế bào đảo tụy β trong đái tháo đường [34, 35]. Nghiên cứu đã chứng minh rằng stress oxy hóa và tích tụ mỡ ở tế bào gan (gan nhiễm mỡ) có thể đóng một vai trò quan trọng trong các rối loạn gan do đái tháo đường [36]. Ở nghiên cứu khác chứng minh ERS là một yếu tố quan trọng khác trong rối loạn chức năng tế bào β tuyến tụy trong đái tháo đường [37]. Các cytokine tiền viêm như TNF- α và interleukin-1 β (IL-1 β) có thể kích hoạt tăng tín hiệu tế bào bao gồm ASK-1 và p38 MAPK ở gan bị tiểu đường và điều này có thể dẫn đến tổn thương tế bào gan ở bệnh tiểu đường [38]. Những tổn thương gan do đái tháo đường gây ra có thể dẫn đến nhiều thay đổi về nồng độ protein huyết thanh, đặc biệt là mô hình điện di protein huyết thanh.

Trong khi đó, tiêm STZ một lần sẽ gây thoái hóa tế bào β hoàn toàn ở hầu hết các loài trong vòng 24 giờ, tiêm nhiều liều STZ gây tiểu đường gây tổn thương từng phần các tế bào β , hơn nữa STZ cảm

ứng quá trình viêm dẫn đến sự xâm nhập và thực bào của tế bào lympho [39].

5. Kết luận

Trong nghiên cứu này, cho thấy gây tiểu đường ở chuột *Swiss* ở liều thấp thành công hơn gây ở liều cao và không có trường hợp chết nào xảy ra.

Tài liệu tham khảo

- Bai Q, Han K, Dong K et al (2020) *Potential applications of nanomaterials and technology for diabetic wound healing*. Int J Nanomedicine 15: 9717-9743.
- Wild S, Roglic G, Green A et al (2004) *Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care 27: 1047-1053.
- Lenzen S (2007) *Alloxan and streptozotocin diabetes*. [http://www.saw-leipzig.de/endo_07-lenzen_3.pdf].
- Minaian M, Ghannadi A, Movahedian A, Hakim-Elahi I (2014) *Effect of Hordeum vulgare L (Barley) on blood glucose levels of normal and STZ-induced diabetic rats*. Research in Pharmaceutical Sciences 9(3): 173-178.
- Kato A, Minoshima Y, Yamamoto J, Adachi I et al (2008) *Protective effects of dietary chamomile tea on diabetic complications*. J. Agric. Food Chemistry 56: 8206-8211.
- Emam MA (2012) *Comparative evaluation of antidiabetic activity of Rosmarinus officinalis L. and Chamomile recutita in streptozotocin induced diabetic rats*. Agric.Biol.J.N.Am 3(6): 247-252.
- Tenpe CR, Yeole PG (2009) *Comparative evaluation of antidiabetic activity of some marketed polyherbal formulations in alloxan induced diabetic rats*. International Journal of Pharm Tech Research 1(1): 43-49.
- Mealey BL, Ocampo GL (2007) *Diabetes mellitus and periodontal disease*. Periodontology 44: 127-153.
- Low A, Nickander K, Tritschler J (1977) *The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy*. Diabetes 46: 38-41.
- Arora S, Ojha S, Vohora D (2009) *Characterisation of streptozotocin induced diabetes mellitus in swiss albino mice*. Global J Pharmacol 3: 81-84.
- Akindele O, Babatunde A, Chinedu F et al (2012) *Rat model of food induced non-obese-type 2 diabetes mellitus; comparative pathophysiology and histopathology*. International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology 4(1): 51-58.
- Ayman MM (2013) *Hematological alterations in diabetic rats - Role of adipocytokines and effect of citrus flavonoids*. EXCLI J 12: 647-657.
- Chen LN, Sun Q, Liu SQ et al (2015) *Erythropoietin improves glucose metabolism and pancreatic β -cell damage in experimental diabetic rats*. Molecular Medicine Reports 5391-5398.
- Stookey JD, Burg M, Sellmeyer DE et al (2007) *A proposed method for assessing plasma hypertonicity in vivo*. European Journal of Clinical Nutrition 61: 143-146.
- Domenico ID, Ward DM, Kaplan J (2008) *Regulation of iron acquisition and storage: Consequences for iron-linked disorders*. Nat Rev Mol Cell Biol 9: 72-81.
- Hotamisligil G (2006) *Inflammation and metabolic disorders*. Nature 444: 860-867.
- Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT et al (2004) *Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 24: 104-110.
- Pertynska-Marczewska M, Kiriakidis S, Wait R, et al. (2004) *Advanced glycation end products upregulate angiogenic and pro-inflammatory cytokine production in human monocyte/macrophages*. Cytokine 28: 35-47.
- Korpinen E, Groop P, Fagerudd J et al (2001) *Increased secretion of TGF-beta1 by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 1 diabetes mellitus with diabetic nephropathy*. Diabet Med 18: 121-125.

20. Kedziora-Kornatowska K (1999) *Production of superoxide and nitric oxide by granulocytes in non-insulin-dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy*. IUBMB Life 48: 359-362.
21. Shanmugam N, Reddy M, Guha M, Natarajan R. (2003) *High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells*. Diabetes 52: 1256-1264.
22. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, et al. (2004) *Leptin: Linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases*. Progress in Lipid Research 43: 283-301.
23. Frühbeck G (2006) *Intracellular signalling pathways activated by leptin*. Biochem J 393: 7-20.
24. Baumann H, Morella KK, White DW et al (1996) *The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors*. Proc Natl Acad Sci USA 93: 8374-8378.
25. Kozlov I, Novitski V, Baikov A (1995) *Kinetics of blood leukocytes in mice with alloxan diabetes*. Biull Eksp Biol Med 120: 33-35.
26. Koga T, Keiko M, Terao J (1980) *Protective effect of vitamin E analog, phosphatidylcholine, against oxidative hemolysis of human erythrocytes*. Lipids 33.
27. Yakhchalian N, Mohammadian N, Hatami K et al (2018) *Hematological and serum biochemical analysis of streptozotocin-Induced insulin dependent diabetes mellitus in male adult wistar rats*. bioRxiv preprint first posted online.
28. Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV (1963) *Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917)*. Cancer Chemother Rep 29: 91-98.
29. Szkudelski T (2001) *The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas*. Physiol Res 50(6): 537-546.
30. Poretsky L (2010) *Principles of diabetes mellitus*. Boston, MA, USA: Springer.
31. Palm F, Ortsater H, Hansell P, Liss P, Carlsson PO (2004) *Differentiating between effects of streptozotocin per se and subsequent hyperglycemia on renal function and metabolism in the streptozotocin-diabetic rat model*. Diabetes Metab Res Rev 20(6): 452-459.
32. Rauter AP, Martins A, Borges C et al (2010) *Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats*. Phytother Res 24(2): 133-138.
33. Nidal a Qinna, Adnan a Badwan (2015) *Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats*. Drug Design, Development and Therapy 9: 2515-2525.
34. Houstis N, Rosen E, Lander E (2006) *Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance*. Nature 440(7086): 944-948.
35. Poirout V, Robertson R (2008) *Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction*. Endocr Rev. 29(3): 351-366.
36. West I (2000) *Radicals and oxidative stress in diabetes*. Diabet Med 17(3): 171-180.
37. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E et al (2004) *Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes*. Science 306: 457-461.
38. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti S (2008) *Curcumin from ancient medicine to current clinical trials*. Cell Mol Life Sci 65: 1631-1652.
39. Kolb H, Kroneke D (1993) *IDDM: lessons from the low dose streptozotocin model in mice*. Diabetes Rev 1: 116-126.