

ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN HOÀN TD0015 LÊN MỘT SỐ XÉT NGHIỆM SINH HÓA MÁU VÀ MÔ BỆNH HỌC GAN, THẬN TRÊN CHUỘT CỒNG TRẮNG

Nguyễn Thị Thanh Hà¹, Nguyễn Thị Hương Liên²
Phạm Thị Vân Anh¹ và Đặng Thị Thu Hiền^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Công ty cổ phần Sao Thái Dương

Viên hoàn cứng TD0015 gồm các dược liệu có tác dụng chống viêm, giảm đau và ức chế phá hủy sụn khớp, cải thiện cấu trúc sụn trong thoái hóa khớp. Sản phẩm được phát triển hướng đến mục đích cải thiện triệu chứng của thoái hóa khớp theo đường uống. Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định ảnh hưởng lên chức năng gan, chức năng thận, mức độ tổn thương tế bào gan, mô bệnh học gan, thận của viên hoàn TD0015 trên chuột cống trắng. Động vật được uống nước và TD0015 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg trong 90 ngày liên tục. Kết quả nghiên cứu cho thấy TD0015 cả 2 mức liều, uống trong 90 ngày liên tục không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, mức độ tổn thương tế bào gan và chức năng lọc của thận, không ảnh hưởng đến mô bệnh học gan, thận. Chỉ số cholesterol toàn phần có giảm tuy nhiên vẫn nằm trong giới hạn giá trị cho phép không gây ảnh hưởng đến trình trạng chung của chuột.

Từ khóa: Viên hoàn TD0015, độc tính bán trường diễn, chuột cống trắng chủng *Wistar*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phát triển thuốc mới có nguồn gốc y học cổ truyền đã và đang là một xu hướng không ngừng ở Việt Nam mà còn được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới.¹⁻³ Với thế mạnh có nguồn dược liệu dồi dào, ngày càng có nhiều nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam nhằm xác định tác dụng dược lý của các cây, con thuốc, góp phần hỗ trợ điều trị bệnh, đặc biệt là các bệnh lý mạn tính về chuyển hóa, cơ xương khớp hay tim mạch.

Viên hoàn TD0015 là sản phẩm được kết hợp từ các vị dược liệu có tác dụng chống viêm, giảm đau, chống phá hủy sụn khớp như: Hoàng bá, Độc hoạt, Bạch thược, Phục linh và các vị

dược liệu khác. Sản phẩm bào chế dưới dạng viên hoàn cứng được phát triển hướng đến mục đích hỗ trợ điều trị các bệnh lý về xương khớp theo đường uống, đặc biệt là thoái hóa khớp. Thoái hóa khớp là một bệnh lý mạn tính rất thường gặp, gây hậu quả nặng nề như giảm và mất khả năng vận động của người bệnh.^{4,5} Thời gian điều trị thường kéo dài, khả năng phát sinh các tác dụng không mong muốn toàn thân là khó tránh khỏi. Vì vậy, việc xác định ảnh hưởng lên các chỉ số sinh hóa máu và mô bệnh học gan, thận (hai cơ quan chính làm nhiệm vụ chuyển hóa và thải trừ thuốc) của viên hoàn TD0015 là rất quan trọng, góp phần phát hiện các tác dụng không mong muốn hoặc độc tính của sản phẩm khi sử dụng trên lâm sàng.

Để tạo cơ sở khoa học cho việc xác định tính an toàn của sản phẩm, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: *Xác định ảnh hưởng của viên hoàn TD0015 lên một số xét nghiệm*

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Thu Hiền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thuhien@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 22/07/2024

Ngày được chấp nhận: 12/08/2024

sinh hóa máu và mô bệnh học gan, thận của chuột cống trắng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chất liệu nghiên cứu

Viên hoàn cứng TD0015 gồm: Hoàng bá 2,26g; Sinh địa 0,7g; Tri mẫu 0,31g; Bạch thược 0,77g; Quy bản 2,97g; Phục linh 0,47g; Đỗ trọng 0,47g; Cao xương hổn hợp 0,7g; Đương quy 0,34g; Đảng sâm 0,34g; Phòng phong 0,23g; Tang ký sinh 0,23g; Tần giao 0,23g; Ngưu tất 0,03g; Trần bì 0,22g; Xuyên khung 0,17g; Cam thảo 0,12g; Độc hoạt 0,17g; Quế chi 0,08g; Tế tân 0,08g. Các dược liệu được kiểm định chất lượng theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V và sản xuất theo tiêu chuẩn cơ sở tại công ty cổ phần Sao Thái Dương dưới dạng viên hoàn cứng, đóng gói 5 g/gói.

Liều dùng trên người dự kiến là 10g hoàn/ngày. Thuốc được nghiền trong cối sứ, pha với nước cất trước khi cho động vật uống.

Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 20 g do Học viện Quân y cung cấp. Động vật thực nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, nước uống tự do tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Chuột cống trắng được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con:

Lô chứng: uống nước cất 1 ml/100g/ngày.

Lô trị 1: uống TD0015 liều 1,2 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng tính trên chuột cống hệ số 6).

Lô trị 2: uống TD0015 liều 3,6 g/kg/ngày (gấp 3 liều dự kiến lâm sàng).

Chuột được uống nước hoặc TD0015 trong 90 ngày, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Ảnh hưởng lên chỉ số sinh hóa máu, mô bệnh học gan, thận của viên hoàn cứng TD0015 liều 1,2 g/kg/ngày và liều 3,6 g/kg/ngày dùng theo đường uống, liên tục trong 90 ngày trên chuột cống trắng được đánh giá tại các thời điểm trước nghiên cứu, sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày. Máu lấy từ tĩnh mạch đùi và được ly tâm tốc độ 1000g trong 20 phút ở 4°C. Phân tích chỉ số bằng các kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); bilirubin toàn phần; albumin; cholesterol toàn phần và creatinin của hãng DIALAB (Áo). Kết quả được ước tính bằng phương pháp đo màu enzym. Các chỉ số đánh giá (theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu)⁶:

Mức độ tổn thương tế bào gan thông qua hoạt độ AST, ALT.

Chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu gồm bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

Chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Mô chuột để đánh giá đại thể các cơ quan cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá. Mô bệnh học: Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Xét nghiệm đánh giá mô bệnh học được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm Ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Excel 2019, sử dụng test kiểm định phù hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Ảnh hưởng của TD0015 đến một số xét nghiệm sinh hóa máu

Bảng 1. Ảnh hưởng của TD0015 lên nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Nồng độ albumin (g/dl)			Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/l)		
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Trước uống thuốc	3,62 ± 0,32	3,77 ± 0,49	3,69 ± 0,28	13,39 ± 0,47	13,59 ± 0,31	13,69 ± 0,35
Sau 30 ngày	3,59 ± 0,33	3,50 ± 0,36	3,58 ± 0,27	13,45 ± 0,54	13,55 ± 0,41	13,59 ± 0,46
Sau 60 ngày	3,66 ± 0,25	3,79 ± 0,23	3,68 ± 0,32	13,43 ± 0,45	13,74 ± 0,52	13,43 ± 0,70
Sau 90 ngày	3,80 ± 0,40	3,85 ± 0,27	3,87 ± 0,25	13,61 ± 0,41	13,39 ± 0,50	13,55 ± 0,38

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng

+, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với trước khi uống thuốc

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống TD0015 liên tục, nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của TD0015 lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/l)		
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Trước uống thuốc	1,53 ± 0,26	1,56 ± 0,18	1,43 ± 0,19
Sau 30 ngày	1,42 ± 0,23	1,41 ± 0,23	1,44 ± 0,20
Sau 60 ngày	1,57 ± 0,13	1,52 ± 0,23	1,50 ± 0,22
Sau 90 ngày	1,36 ± 0,12	1,14 ± 0,22 **	1,10 ± 0,13 **

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng

+, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với trước khi uống thuốc

Sau 30 ngày và 60 ngày uống thuốc liên tục, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Ở thời điểm sau 90 ngày uống thuốc, cả 2 lô uống TD0015 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg có nồng độ cholesterol đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc ($p < 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của TD0015 lên hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			Hoạt độ ALT (UI/l)		
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Trước uống thuốc	122,50 ± 15,10	122,30 ± 20,12	118,30 ± 13,58	55,20 ± 5,25	59,90 ± 16,62	52,50 ± 8,73
Sau 30 ngày	125,80 ± 27,31	115,00 ± 23,77	127,90 ± 17,12	54,00 ± 11,78	50,20 ± 11,21	55,80 ± 7,27
Sau 60 ngày	121,20 ± 11,47	121,60 ± 9,54	119,10 ± 15,03	55,70 ± 4,72	58,10 ± 8,09	58,80 ± 7,86
Sau 90 ngày	130,80 ± 21,04	136,60 ± 34,16	129,10 ± 21,98	65,20 ± 14,97	68,70 ± 9,45	65,10 ± 12,91

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng

†, ††, †††: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với trước khi uống thuốc

Hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống thuốc liên tục, cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của TD0015 lên nồng độ creatinine trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/dl)		
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)
Trước uống thuốc	1,06 ± 0,08	1,02 ± 0,09	1,04 ± 0,08
Sau 30 ngày	1,05 ± 0,08	1,04 ± 0,11	1,03 ± 0,09
Sau 60 ngày	1,05 ± 0,08	1,05 ± 0,07	1,04 ± 0,08
Sau 90 ngày	1,04 ± 0,08	1,05 ± 0,07	1,08 ± 0,08

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với lô chứng

†, ††, †††: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$: p so với trước khi uống thuốc

Nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 và lô trị 2 sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống thuốc liên tục đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

2. Ảnh hưởng của TD0015 đến mô bệnh học gan, thận

Đại thể

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô

chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống.

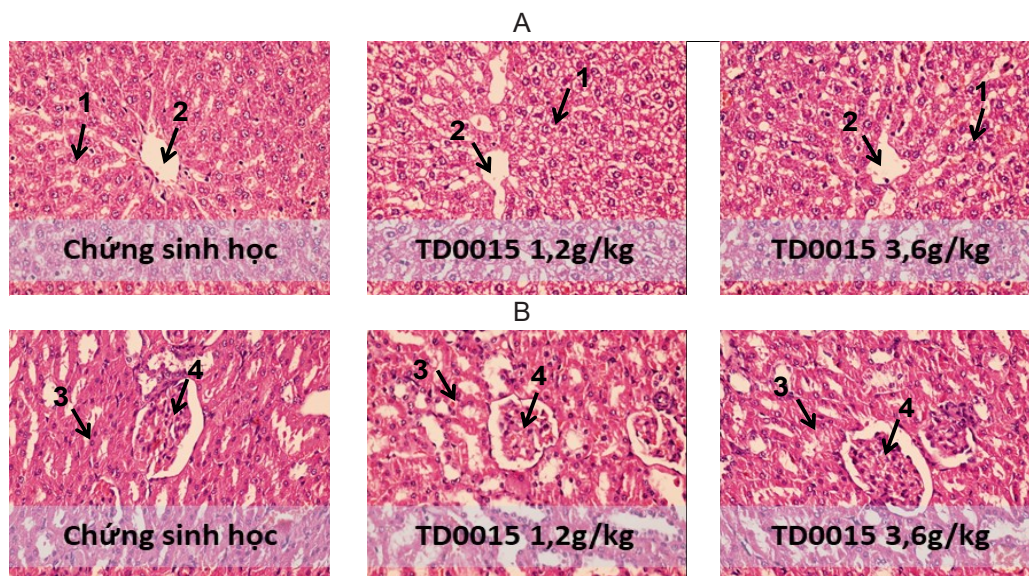
Vi thể

- Trên cấu trúc vi thể gan: Ở lô chứng và cả 2 lô trị, cấu trúc gan không bị đảo lộn. Vùng tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy gan và vùng khoảng cửa không bị xơ hóa, không xâm nhập viêm,

không tăng sinh ống mật. Các tế bào gan bình thường hoặc thoái hóa rất nhẹ. Không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể gan giữa 2 lô dùng thuốc thử TD0015 với lô chứng.

- Trên cấu trúc vi thể thận: Ở lô chứng và 2

lô trị dùng TD0015, cầu thận có hình thái, cấu trúc trong giới hạn bình thường, không xơ hóa, không tăng sinh tế bào. Nhu mô thận không viêm, không hoại tử, mô đệm bình thường, không có sự xâm nhập của các tế bào viêm.



Hình 1. Hình ảnh vi thể gan (A) và vi thể thận (B) của các lô chuột sau 90 ngày uống thuốc (HE x 400). 1. Tế bào gan; 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy; 3. Tế bào thận; 4. Cầu thận (HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, việc điều trị bằng các loại thảo dược ngày càng được quan tâm, tuy nhiên các thông tin về độc tính của các loại thảo dược cũng như phối hợp các thảo dược còn rất hạn chế, vì vậy việc đánh giá độc tính giúp cung cấp bằng chứng khoa học đáng tin cậy làm cơ sở cho việc sử dụng các chế phẩm trên lâm sàng. Trong nghiên cứu, chuột được cho uống TD0015 trong 90 ngày liên tục để đánh giá các chỉ số sinh hóa và mô bệnh học gan, thận.

Gan có thể coi là cơ quan cửa ngõ của cơ thể, có vai trò rất quan trọng trong việc đảm nhận nhiều chức năng phức tạp, đặc biệt là các quá trình chuyển hóa. Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến chức năng gan là bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử.^{6,7} Gan có

chức năng tổng hợp phần lớn protein trong huyết thanh: albumin, globulin và một số yếu tố đông máu. Albumin chỉ được tổng hợp tại gan nên nồng độ albumin trong máu sẽ phản ánh được một phần chức năng chuyển hóa protein của gan. Bilirubin toàn phần huyết thanh gồm bilirubin gián tiếp và bilirubin trực tiếp.⁸ Xét nghiệm định lượng bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan để thực hiện và cho kết quả chính xác. Kết quả bảng 1 cho thấy TD0015 cả 2 mức liều đều không làm ảnh hưởng xấu đến chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột ở các thời điểm nghiên cứu. Như vậy, TD0015 không gây ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa protein và bài tiết mật của gan chuột cống.

Một trong những chức năng quan trọng khác của gan là tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol là một phần của mật, được gan tổng hợp, ester hóa và thải ra ngoài. Kết quả bảng 2 cho thấy nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh của cả 2 lô trị sau 90 ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học cùng thời điểm ($p < 0,05$). Tuy nhiên, nồng độ cholesterol ở cả 2 lô trị vẫn nằm trong giới hạn bình thường cho phép.⁹ Do nghiên cứu không thực hiện định lượng các chỉ số lipoprotein thành phần nên chưa thể xác định rõ biến đổi cụ thể của các thành phần lipid. Cần đánh giá riêng ảnh hưởng của TD0015 lên các chỉ số lipid máu. Mặt khác, có một số nghiên cứu đã chứng minh tác dụng hạ cholesterol máu của các thành phần dược liệu có trong TD0015 như: Paeoniflorin phân lập từ dịch chiết cồn của Bạch thược có tác dụng hạ cholesterol, LDL-C và triglycerid so với nhóm đối chứng.^{10,11} Các thành phần có trong Ngưu tất, Đẳng sâm như saponin, polysaccharid có tác dụng hạ lipid máu và chống xơ vữa trên thực nghiệm.¹²⁻¹⁴ Hesperidin từ Trần bì có tác dụng hạ cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL và acid béo trong máu trên chuột cống đái tháo đường trong các nghiên cứu của Osama và Satoko.^{15,16}

Từ các kết quả nghiên cứu trên, có thể cho rằng TD0015 cả 2 liều không có ảnh hưởng xấu đến chức năng gan. Tuy nhiên, để đánh giá ảnh hưởng của TD0015 lên các chỉ số lipid máu, cần thiết phải có một nghiên cứu riêng rẽ đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và chống xơ vữa của TD0015 trên thực nghiệm.

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT

là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan và đặc trưng cho tế bào gan. Khác với ALT, AST không đặc hiệu hoàn toàn cho gan, chủ yếu ở trong ty thể, chỉ 1/3 khu trú ở bào tương của tế bào. Trong tổn thương gan, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST.^{2,8,17}

Giải phẫu đại thể và vi thể các cơ quan là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO.⁶ Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về cấu trúc đại thể của các cơ quan của chuột. Đánh giá trên vi thể có giá trị hơn các xét nghiệm sinh hóa vì tổn thương xuất hiện sớm, đặc hiệu và rõ ràng ngay cả các chỉ số enzym gan chưa thay đổi (do chức năng còn bù trừ được). Gan chuột ở tất cả các lô không có tổn thương về mặt đại thể cũng như vi thể. Kết quả này phù hợp với xét nghiệm đánh giá chức năng gan và mức độ hủy hoại tế bào gan, từ đó cho thấy TD0015 cả 2 liều không gây hủy hoại tế bào gan và không làm biến đổi cấu trúc vi thể gan trong 90 ngày uống thuốc liên tục. Peng Cao và cộng sự chỉ ra rằng: polysaccharid có trong Đương qui có tác dụng giảm sự thoái hóa của tế bào gan và số lượng không bào ở chuột có tổn thương gan do paracetamol, làm giảm rõ rệt tình trạng tổn thương gan thông qua việc tăng nồng độ GSH và ức chế quá trình apoptosis ở gan. Trong ống nghiệm, polysaccharid làm tăng đáng kể tỷ lệ sống sót của tế bào gan nguyên phát do cải thiện quá trình peroxy hóa lipid và stress oxy hóa, cùng với việc ức chế quá trình apoptosis.¹⁸

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh.^{6,8} Đánh giá chức năng thận khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là chất chuyển hóa được bài tiết qua thận nhờ quá trình lọc tại

cầu thận và không được tái hấp thu ở ống thận. Creatinin là thành phần ổn định trong máu, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý, chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Vì vậy, định lượng creatinin máu là chỉ số đáng tin cậy hơn để đánh giá chức năng lọc của cầu thận. Kết quả bảng 4 cho thấy chức năng lọc của cầu thận không bị giảm hay thay đổi khác biệt sau khi uống TD0015 liên tục trong 90 ngày. Kết quả đại thể và vi thể thận chuột trong giới hạn bình thường, cho thấy TD0015 không làm ảnh hưởng đến chức năng và cấu trúc của thận chuột.

Từ các kết quả nghiên cứu trên có thể đưa ra nhận định rằng, TD0015 liều 1,2g dược liệu/kg/ngày và 3,6g dược liệu/kg/ngày uống liên tục trong 90 ngày không gây tổn thương cấu trúc gan, không làm thay đổi một số chức năng gan (chuyển hóa protein, lipid, bài tiết mật), không ảnh hưởng xấu tới chức năng lọc của cầu thận. Như vậy, có thể xếp TD0015 vào nhóm các thuốc không có độc tính khi sử dụng liều lặp lại dài ngày (90 ngày).

V. KẾT LUẬN

TD0015 liều 1,2g dược liệu/kg/ngày và 3,6g dược liệu/kg/ngày uống trong 90 ngày liên tục không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, mức độ tổn thương tế bào gan và chức năng lọc của thận, không ảnh hưởng đến mô bệnh học gan, thận. Chỉ số cholesterol toàn phần có giảm tuy nhiên vẫn nằm trong giới hạn giá trị cho phép không gây ảnh hưởng đến trình trạng chung của chuột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salm S, Rutz J, van den Akker M, et al. Current state of research on the clinical benefits of herbal medicines for non-life-threatening ailments. *Front Pharmacol.* 2023;14:1234701. doi:10.3389/fphar.2023.1234701

2. Ozer J, Ratner M, Shaw M, et al. The current state of serum biomarkers of

hepatotoxicity. *Toxicology.* 2008;245(3):194-205. doi:10.1016/j.tox.2007.11.021

3. Lindler BN, Long KE, Taylor NA, et al. Use of Herbal Medications for Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Medicines (Basel).* 2020;7(11):67. doi:10.3390/medicines7110067

4. Ho-Pham LT, Lai TQ, Mai LD, et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PLoS One.* 2014;9(4):e94563. doi:10.1371/journal.pone.0094563

5. Phạm Hữu Thiên, Nguyễn Tuấn Anh, Nguyễn Hải Niên. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh thoái hóa khớp gối ở người cao tuổi trên cộng hưởng từ 1.5 Tesla. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2023;1:121-124.

6. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. 2000:28-29.

7. Bộ Y Tế. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 do Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo ký. 2015.

8. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương. *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng.* 3rd ed. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2013.

9. Harini M, Astirin OP. Blood cholesterol levels of hypercholesterolemic rat (*Rattus norvegicus*) after VCO treatment. *Nusantara Biosci.* 2009;1(2). doi:10.13057/nusbiosci/n010201

10. Yang HO, Ko WK, Kim JY, et al. Paeoniflorin: an antihyperlipidemic agent from *Paeonia lactiflora*. *Fitoterapia.* 2004;75(1):45-49. doi:10.1016/j.fitote.2003.08.016

11. Zhi W, Liu Y, Wang X, et al. Recent advances of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology.*

2023;301:115749. doi:10.1016/j.jep.2022.115749

12. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học

13. Chen XP, Li W, Xiao XF, et al. Phytochemical and pharmacological studies on *Radix Angelica sinensis*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013;11(6):577-587. doi:10.1016/S1875-5364(13)60067-9

14. Dong Wook Lim, Yun Tai Kim. Anti-osteoporotic effects of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels extract on ovariectomized rats and its oral toxicity in rats. *Nutrients*. 2015;6(10):4362-4372. doi:10.3390/nu6104362.

15. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, et al. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(6):483-490. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.06.001

16. Khorasanian AS, Fateh ST, Gholami F, et al. The effects of hesperidin supplementation on cardiovascular risk factors in adults: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1177708

17. Ramaiah SK. Preclinical Safety Assessment: Current Gaps, Challenges, and Approaches in Identifying Translatable Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2011;31(1):161-172. doi:10.1016/j.cll.2010.10.004

18. Xia JY, Fan YL, Jia DY, et al. Protective effect of *Angelica sinensis* polysaccharide against liver injury induced by D-galactose in aging mice and its mechanisms. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24(3):214-219. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.03.011

19. Z Gardner, M McGuffin. *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook, Second Edition*. second. Taylor & Francis; 2013.

Summary

EFFECTS OF TD0015 PILLS ON BLOOD BIOCHEMISTRY VALUES AND HISTOLOGY OF LIVER AND KIDNEY IN WISTAR RATS

TD0015 pills contain medicinal herbs recognized for their anti-inflammatory, pain-relieving, and inhibitory effects on joint cartilage destruction, enhancing cartilage structure in osteoarthritis. This product was developed for the oral treatment of osteoarthritis symptoms. The study aimed to investigate the impact of TD0015 pills on liver and kidney function, as well as liver and kidney histopathology in rats. The animals received either water or TD0015 pills at 1.2 g/kg and 3.6 g/kg for 90 consecutive days. The results indicated that both doses of TD0015 administered over 90 consecutive days showed no harmful effect on liver function (including protein metabolism and bile secretion), AST and ALT enzyme levels, kidney function (creatinine levels), or liver and kidney histopathology in rats. Total cholesterol levels decreased within the allowable value limit without affecting the general condition of the mice.

Keywords: TD0015 pills, sub-chronic toxicity, Wistar rats.