Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM VĂN THI

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA THỦY CHÂM CHẾ PHẨM CHỨA NỌC ONG TRÊN MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT GÂY VIÊM VÀ THOÁI HÓA KHỚP GỐI

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

HÀ NỘI - 2019

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM VĂN THI

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA THỦY CHÂM CHẾ PHẨM CHỨA NỌC ONG TRÊN MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT GÂY VIÊM VÀ THOÁI HÓA KHỚP GỐI

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

Người hướng dẫn khoa học: TS. Lê Văn Quân

TS. Phạm Hồng Vân

HÀ NỘI - 2019

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

LỜI CẢM ƠN

Sau 2 năm học tập khóa cao học tại Học viện Y học cổ truyền Việt Nam, đến nay tôi đã hoàn thành chơƣơng trình học tập. Với lòng biết ơn và kính trọng tôi xin chân thành cám ơn:

- Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo Sau đại học Học viện Y Dơƣợc học cổ truyền Việt Nam.

- Ban Giám đốc, Viện nghiên cứu Học viện Y Dơƣợc học cổ truyền Việt Nam.

- Tập thể bộ môn Sinh lý bệnh Học viện Quân Y đã giúp đỡ tôi tận tình để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới là ngơƣời Thầy TS. Lê Văn Quân và TS. Phạm Hồng Vân đã trực tiếp giúp đỡ, hơƣớng dẫn, đóng góp nhiều ý kiến quý báu, tận tâm dìu dắt tôi từng bơƣớc hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tất cả các Giáo sƣ, Phó giáo sƣ, Tiến sỹ trong Hội đồng: Là những ngơƣời thầy, những Nhà khoa học dạy dỗ tôi suốt quá trình học tập và đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu để tôi hoàn thành và bảo vệ thành công luận văn này.

Cuối cùng tôi xin dành những tình cảm trân trọng nhất cảm ơn gia đình, cơ quan nơi tôi công tác, anh chị em, bạn bè những ngơƣời luôn quan tâm giúp đỡ để cho tôi có đơƣợc thành công ngày hôm nay.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Học viên

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Phạm Văn Thi

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Văn Thi, học viên cao học khóa 10 Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy TS. Lê Văn Quân và TS. Phạm Hồng Vân

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngàytháng năm 2019

Người viết cam đoan

Phạm Văn Thi

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CFA: complete Freund's adjuvant

NGF: Yếu tố phát triển thần kinh

TGF beta: Yếu tố tăng trọởng chuyển dạng beta

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chơơng 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3

1.1. Tình hình bệnh thoái hóa khớp gối trên thế giới **Error! Bookmark not defined.**

1.2. Sinh lý bệnh thoái hóa khớp gối **Error! Bookmark not defined.**

1.3. Các mô hình thực nghiệm gây thoái hóa khớp gối 8

1.3.1. Mô hình thoái hóa khớp nguyên phát **Error! Bookmark not defined.**

1.3.2. Mô hình thoái hóa khớp thứ phát .. **Error! Bookmark not defined.**

1.4. Phơơng pháp đánh giá đau và vận động trên động vật thực nghiệm **Error! Bookma**

1.4.1. Phơơng pháp sử dụng bài tập hành vi trên trụ quay Rotarod **Error! Bookmar**

1.4.2. Phơơng pháp sử dụng bài tập môi trơờng mở **Error! Bookmark not defined.**

1.4.3. Phơơng pháp xác định ngơỡng đau **Error! Bookmark not defined.**

1.4.4. Phơơng pháp xác định tầm vận động **Error! Bookmark not defined.**

1.5. Sự thay đổi các giá trị huyết học và mediator trong viêm và thoái hóa khớp **Error! Book**

1.5.1. Sự thay đổi bạch cầu trong viêm 4

1.5.2. Vai trò của cytokin trong viêm 5

1.6. Tổng quan về sản phẩm nọc ong dự kiến trong nghiên cứu và các nghiên cứu ứng dụng chế phẩm chứa nọc ong trong điều trị bệnh 11

1.6.1. Sản phẩm nọc ong dự kiến trong nghiên cứu 11

1.6.2. Các nghiên cứu liên quan đến độc tính của nọc ong 12

1.6.3. Các nghiên cứu ứng dụng chế phẩm chứa nọc ong trong điều trị bệnh 13

1.7. Phơơng pháp thủy châm và ứng dụng thủy châm trong điều trị bệnh **Error! Bookm**

Chơơng 2. ĐỐI TƠỢNG VÀ PHƠƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 17

2.1. Xây dựng mô hình viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm .. 17

2.1.1. Đối tơợng nghiên cứu 17

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

2.1.2. Phân nhóm nghiên cứu 17

2.1.3. Phọương pháp gây viêm và thoái hóa khớp gối 17

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

2.1.4. Các chỉ tiêu đánh giá 18
2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của chế phẩm chứa nọc ong 19
2.2.1. Đối tợng nghiên cứu 19
2.2.2. Hóa chất, phơng tiện dụng cụ 20
2.2.3. Phân nhóm nghiên cứu 20
2.2.4. Phơng pháp thủy châm điều trị 21
2.2.5. Các chỉ tiêu đánh giá 21
2.3. Cách xác định các chỉ số nghiên cứu 22
2.4. Phân tích số liệu **Error! Bookmark not defined.**
Chơng 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 28
3.1. Kết quả gây mô hình thực nghiệm 28
3.1.1. Nhiệt độ tại chỗ 28
3.1.2. Ngơỡng đau 28
3.1.3. Tầm vận động 29
3.1.4. Khả năng phối hợp vận động của chuột 30
3.1.5. Xét nghiệm huyết học và cytokin viêm 31
3.1.6. Hình ảnh mô học ổ khớp 34
3.2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm, cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên chuột gây viêm và thoái hóa khớp 36
3.2.1. Nhiệt độ vùng khớp gối gây thoái hóa 36
3.2.2. Ngơỡng đau trơớc và sau điều trị 38
3.2.3. Sự thay đổi khả năng vận động 39
3.2.4. Tầm vận động 40
3.2.5. Khả năng phối hợp vận động 43

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

3.2.6. Sự thay đổi số lợợng bạch cầu 45

3.2.7. Sự thay đổi nồng độ cytokin huyết tợơng 45

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

3.2.8. Sự thay đổi hình ảnh mô học vùng khớp gối 50

Chương 4. BÀN LUẬN 51

4.1. Về kết quả mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên chuột 51

4.2. Về đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình động vật gây viêm và thoái hóa khớp gối 55

Chương 5. KẾT LUẬN 62

Chương 6. KIẾN NGHỊ 64

TÀI LIỆU THAM KHẢO 65

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các mô hình gây thoái hóa khớp gối 8

Bảng 3.1. Nhiệt độ tại chỗ ở các nhóm nghiên cứu 28

Bảng 3.2. Ngoỉỡng đau của hai nhóm nghiên cứu 29

Bảng 3.3. Độ gấp khớp gối chuột ở các nhóm nghiên cứu 29

Bảng 3.4. Độ duỗi khớp gối chuột ở các nhóm nghiên cứu 30

Bảng 3.5. Thời gian chuột rơi xuống trong bài tập rotarod 31

Bảng 3.6. Số loỉợng bạch cầu troỉớc và sau gây thoái hóa khớp gối 32

Bảng 3.7. Nồng độ TNF-α huyết toỉơng troỉớc và sau khi gây thoái hóa 32

Bảng 3.8. Nồng độ IL-1β huyết toỉơng troỉớc và sau gây thoái hóa 33

Bảng 3.9. Nồng độ IL-10 huyết toỉơng troỉớc và sau gây thoái hóa 34

Bảng 3.10. Nhiệt độ troỉớc và sau điều trị ở các nhóm nghiên cứu 37

Bảng 3.11. Ngoỉỡng đau troỉớc và sau điều trị 38

Bảng 3.12. Khả năng vận động troỉớc và sau điều trị 39

Bảng 3.13. Góc duỗi khớp gối troỉớc và sau điều trị 40

Bảng 3.14. Góc gấp khớp gối troỉớc và sau điều trị 42

Bảng 3.15. Thời gian chuột rơi xuống troỉớc và sau điều trị 43

Bảng 3.16. Sự thay đổi số loỉợng bạch cầu troỉớc và sau điều trị 45

Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết toỉơng troỉớc và sau điều trị 46

Bảng 3.18. Sự khác biệt về nồng độ IL-1β huyết toỉơng troỉớc và sau điều trị 47

Bảng 3.19. Sự khác biệt về nồng độ IL-10 huyết toỉơng troỉớc và sau điều trị 49

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. chế phẩm chứa nọc ong trong nghiên cứu 12

Hình 2.1. Tiêm CFA vào khớp gối của chuột 18

Hình 2.2. Lấy máu xét nghiệm **Error! Bookmark not defined.**

Hình 2.3. Bộ Kit ELISA của TNF-alpha, IL-10, IL-1beta 19

Hình 2.4. Đo nhiệt độ tại khớp gối 23

Hình 2.5. Đánh giá ngoỡng đau bằng hệ thống Analgesy-Meter 24

Hình 2.6. Phần mềm Anymaze ghi lại hoạt động của chuột 24

Hình 2.7. Đánh giá tầm vận động của chuột 25

Hình 3.1, 3.2. Mô học khớp gối sau gây viêm và thoái hóa 38

Hình 3.3. Hình ảnh khớp gối và tổ chức cạnh khớp sau 3 tuần điều trị 50

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối là bệnh phổ biến trong các bệnh lý về xoɪơng khớp. Tỷ lệ của bệnh có tơɪơng quan chặt chẽ đến béo phì và sự gia tăng về độ tuổi. Theo oɪớc tính của tổ chức Y tế thế giới, thoái hóa khớp gối chiếm khoảng 13% ở nữ giới và 10% ở nam giới có độ tuổi trên 60 [1]. Tại Mỹ, thoái hóa khớp gối oɪớc tính chiếm khoảng 27 triệu dân [2]. Tại Việt nam, thoái hóa khớp chơɪa đơɪợc nghiên cứu đầy đủ, nhơɪng tỷ lệ thoái hóa khớp gối đơɪợc cho là khoảng 18% ở những ngơɪời trên 16 tuổi [3]. Hậu quả của thoái hóa khớp gối là gây viêm tổ chức khớp và cạnh khớp, gây tàn phế cho ngơɪời bệnh [4].

Về mặt điều trị, cho đến nay chủ yếu là sử dụng các thuốc chống viêm giảm đau non-steroid. Khi điều trị kéo dài có nguy cơ gây ra các biến chứng nặng nề cho ngơɪời bệnh nhơɪ xuất huyết tiêu hóa, thủng dạ dày, tá tràng… Để hạn chế các biến chứng này, ngơɪời ta cho rằng nên sử dụng các nguồn dơɪợc liệu tự nhiên, trong đó có nọc ong. Trong thành phần của nọc ong có chứa rất nhiều chất có hoạt tính sinh học nhơɪ các men và các chuỗi peptide ngắn. Chính nhờ các thành phần hoạt tính sinh học này mà nọc ong có thể đơɪợc sử dụng nhơɪ một dơɪợc liệu quí, đặc biệt có tác dụng chống viêm giảm đau để điều trị các bệnh lý về khớp. Từ lâu, ngơɪời ta sử dụng nọc ong bằng cách cho ong đốt trực tiếp vào ổ khớp để điều trị các chứng đau khớp. Và gần đây, một số nghiên cứu đã bơɪớc đầu tách chiết nọc ong và sử dụng tại chỗ bằng các phơɪơng pháp nhơɪ bôi lên tổn thơɪơng hay bằng phơɪơng pháp thủy châm. Thủy châm chế phẩm chứa nọc ong là tiêm một liều nhỏ thuốc có chứa nọc ong vào huyệt. Phơɪơng pháp này đơɪợc một số nghiên cứu cho thấy có hiệu quả chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động trên ngơɪời bệnh bị các bệnh lý gây viêm và đau khớp.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Những cơ sở trên đây đã gợi ý rằng nọc ong có thể đợợc sử dụng trên các bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Để làm cơ sở cho việc ứng dụng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên ngợời thoái hóa khớp gối, chúng tôi tiến hành xây dựng mô hình và tiến hành đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của phợơng pháp này trên động vật đợợc gây viêm và thoái hóa khớp gối.

Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. Xây dựng mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm

2. Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình động vật gây viêm và thoái hóa khớp gối.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về sinh lý bệnh thoái hóa khớp gối

1.1.1. Sự thay đổi cấu trúc ổ khớp

Thoái hóa khớp gối được đặc trưng bởi sự thoái hóa viêm của một sụn khớp nào đó với sự hình thành gai xương phản ứng trên bề mặt sụn khớp. Hiện nay, người ta vẫn chưa rõ liệu sự hình thành các gai xương này bắt nguồn từ sụn hay là từ xương dưới sụn. Nhiều tác giả cho rằng tổn thương ban đầu của thoái hóa khớp gối là ở sụn khớp tại đó sự thay đổi sớm nhất là sự suy giảm chất mucopolysaccharide chondroitin sulphate có liên quan đến collagen ở lớp nền. Cụ thể sự suy giảm chất nói trên làm mất dần các chất lớp nền và làm lộ lớp collagen phía dưới. Bình thường, lớp nền có vai trò làm giảm áp lực tại ổ khớp. Tuy nhiên, khi lớp collagen bị lộ ra, các sợi của lớp collagen sẽ bị các áp lực tại ổ khớp tác động và dẫn đến làm rách lớp sợi collagen này. Sụn là một mô mạch và các tế bào sụn của tổ chức sụn phụ thuộc vào sự tưới máu để nuôi dưỡng. Sự quá tải dòng máu do các hoạt động hằng ngày gây ra sự biến dạng trong ổ khớp. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng các tác động cơ học có tác động trực tiếp đến hoạt động đồng hóa và dị hóa của tế bào sụn. Với các mức độ quá tải về tuần hoàn từ mức độ nhẹ đến mức nặng nhưl liên quan đến chạy với khoảng cách bình thường dường nhưl không ảnh hưởng đến sức khỏe bình thường của ổ khớp. Tuy nhiên, sự quá tải

ổ khớp mức độ rất nặng, nhưl khi có một chấn thương hoặc các tác động lặp lại liên tục, cũng có thể dẫn đến thoái hóa khớp. Hơn nữa, những tác động

thông thường cũng có thể làm nhanh quá trình biến dạng hay tổn thương các ổ khớp bởi sự không ổn định của khớp viêm. Do đó, điều trị sớm và làm ổn

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

định khớp viêm sẽ ngăn cản quá trình thoái hóa tiến triển xa hơn. Các yếu tố cơ học đợợc cho là liên quan đến nguyên nhân và sự tiến triển của thoái hóa khớp gối. Nhìn chung, sự ngay ngắn của ổ khớp đợợc cho là đóng vai trò quan trọng. Sự ngay ngắn, không lệch trục khớp gối giúp phân bố tải trọng đều qua khớp gối. Trong hình dáng bình thợờng 70% tải trọng khớp gối tác động qua vùng trung tâm của khớp gối. Sự thay đổi tải trọng này cũng có thể là một trong những nguyên nhân gây thoái hóa khớp gối [11].

1.1.2. Sự thay đổi các giá trị huyết học và chất trung gian liên quan đến viêm trong thoái hóa khớp gối

1.1.2.1. Sự thay đổi bạch cầu trong viêm

Bạch cầu là tế bào máu có chức năng bảo vệ cơ thể bằng cơ chế thực bào và cơ chế miễn dịch. Khi có các tác nhân lạ xâm nhập vào cơ thể thì bạch cầu thực hiện chức năng của mình bằng tăng số lợợng các loại tế bào bạch cầu và tập trung đến vùng viêm để ngăn chặn và tiêu diệt các tác nhân có hại cho cơ thể [31]. Vì vậy, phản ứng tăng số lợợng các loại bạch cầu cũng nhợ tăng số lợợng bạch cầu chung là một trong những chỉ số phản ảnh tình trạng viêm của cơ thể. Hay nói khác hơn, số lợợng bạch cầu và công thức bạch cầu (tỷ lệ phần trăm từng loại bạch cầu trong máu ngoại vi) có giá trị rất lớn để chẩn đoán tình trạng viêm của cơ thể sống [32]. Dựa vào ý nghĩa này của số lợợng bạch cầu và công thức bạch cầu, các tác giả trợớc đây đã sử dụng hai chỉ số này để đánh giá tình trạng viêm cũng nhợ hiệu quả điều trị của các biện pháp chống viêm. Petchi và cộng sự (2015) đã gây viêm bàn chân chuột bằng chất gây viêm CFA và thấy số lợợng bạch cầu tăng lên. Khi điều trị bằng một loại thảo mộc polyherbal formulation thì thấy số lợợng bạch cầu giảm [33]. Tợơng

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

tự, Kamarudin và cộng sự (2012) sử dụng collagen tiêm dợới da để gây viêm. Nhóm tác giả thấy số lợợng bạch cầu tăng dần sau 2 tuần và sau 1 tháng gây viêm. Khi cho chuột uống curcumin nhóm tác giả cũng thấy sự giảm số lợợng bạch cầu có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [34].

Nhợ vậy, số lợợng bạch cầu là chỉ số nghiên cứu quan trọng để đánh giá viêm và hiệu quả của các phợơng pháp điều trị chống viêm. Đây là cơ sở khoa học quan trọng để chúng tôi sử dụng chỉ tiêu nghiên cứu về số lợợng bạch cầu để đánh giá hiệu quả chống viêm của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên chuột gây mô hình thoái hóa khớp gối.

1.1.2.2. Vai trò của cytokin trong viêm

** Nguồn gốc của các cytokin*

Cytokin là những phân tử protein tan trong nợớc, đợợc bài tiết từ các tế bào có tác động đặc biệt trong sự tợơng tác giữa các tế bào với nhau. Cytokin là một tên chung với các tế bào riêng khác bao gồm lymphokines (ám chỉ các cytokin đợợc bài tiết bởi các tế bào lympho), monokine (ám chỉ các cytokin đợợc bài tiết bởi các Đại thực bào), chemokine (để chỉ các cytokine có hoạt tính hoá hợớng động – chemoattractant cytokine) và interleukin (là các cytokine do các tế bào bạch cầu bài tiết và hoạt động trên các tế bào bạch cầu khác). Các cytokin có thể hoạt động trên các tế bào tiết ra nó (autocrine action- tự tiết), các tế bào bên cạnh (paracrine action – cận tiết) hoặc trong một số trợờng hợp với các tế bào ở xa (endocrine action).

Thực tế khá phổ biến là nhiều loại tế bào khác nhau có thể bài tiết cùng một loại cytokin hoặc một loại cytokin có thể hoạt động trên nhiều loại tế bào khác nhau. Cytokin có thể đợợc bài tiết bởi nhiều quần thể tế bào,

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

nhợng các tế bào bài tiết cytokin chủ yếu là các tế bào lympho T hỗ trợ và đại thực bào. Cytokin cũng có thể đợợc bài tiết bởi các mô thần kinh ngoại biên trong các trạng thái sinh lý và bệnh lý bởi sự có mặt của các loại tế bào nhợ đại thực bào, dợỡng bào, tế bào nội mô và các tế bào Schwann. Khi tổ thợơng thần kinh ngoại vi, các tế bào đại thực bào và các tế bào Schwann tập trung quanh vị trí tổn thợơng, bài tiết các cytokin và các yếu tố phát triển đặc biệt cho việc hồi phục thần kinh. Việc kích thích viêm cục bộ hạch gai không chỉ làm tăng các cytokin gây viêm mà cũng giảm các cytokin chống viêm [35]. Cytokin cũng có thể đợợc tổng hợp và giải phóng từ nhân nhầy đĩa đệm, đợợc tổng hợp bên trong ống sống [36], thân tế bào hạch gai [37] hoặc vùng da bị viêm [38].

* *Vai trò của cytokin trong đau do viêm*

Các cytokin gây viêm

Các cytokin gây viêm đợợc sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào hoạt động và nó liên quan đến sự điều hòa tăng phản ứng viêm. Có một bằng chứng rõ ràng về các loại cytokin gây viêm nhất định nhợ IL-1β, IL-6, và TNF-α là có liên quan đến quá trình tiến triển của đau bệnh lý.

IL-1β đợợc giải phóng trợớc hết bởi các tế bào monocyte và đại thực bào cũng nhợ bởi các tế bào không miễn dịch nhợ nguyên bào sợi và các tế bào nội mô khi có tổn thợơng tế bào, nhiễm trùng, xâm lấn và viêm. Gần đây, ngợời ta thấy rằng IL-1β đợợc biểu hiện trong các tế bào thần kinh cảm giác ở hạch gai [39]. Sự biểu hiện của IL-1β tăng lên cùng với sự tổn thợơng dập nát các tế bào thần kinh ngoại vi hoặc sau chấn thợơng các tế bào thần kinh đệm và các tế bào hình sao trong hệ thống thần kinh trung ợơng [40]. IL-1β có thể

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

gây tăng cảm đau [41, 42] và làm tăng bài tiết các chất P và prostaglandine E2 trong một số tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm [43, 44]

TNF-α cũng là một cytokin gây viêm đóng vài trò rất quan trọng trong một số mô hình gây đau. TNF-α hoạt động trong một số con đợờng truyền khác nhau qua các hai loại thụ cảm thể trên bề mặt tế bào là TNFR1và TNFR2. Các thụ cảm thể này có mặt ở các tế bào thần kinh và các tế bào thần kinh đệm [45]. TNF-α đã đợợc chứng minh là đóng vai trò cả trong viêm và tăng cảm giác đau thần kinh. Việc tiêm vào tổ chức khớp gối chất gây viêm trên chuột có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ TNF-α, IL-1β, và yếu tố phát triển thần kinh (NGF) trong chân chuột gây viêm. Việc tiêm một liều duy nhất kháng huyết thanh có chứa kháng TNF-α làm chậm xuất hiện viêm và cảm giác đau và giảm IL-1β nhợng không làm giảm nồng độ NGF [46].

Các cytokin chống viêm

Các cytokin chống viêm là một chuỗi các phân tử có chức năng điều hòa miễn dịch mà nó kiểm soát phản ứng của các cytokin viêm. Các cytokin này hoạt động phối hợp với các chất ức chế cytokin nào đó và các thụ cảm thể của các cytokin hòa tan để sinh ra phản ứng miễn dịch trên ngợời. Vai trò của chúng trong viêm ngày càng đợợc nhận thức rõ rệt hơn. Các cytokin chống viêm chủ yếu gồm các chất đối kháng thụ cảm thể (IL)-1, IL-10, IL-11, và IL-13. Các yếu tố ức chế bạch cầu, interferon-alpha, IL-6 và yếu tố tăng trợởng chuyển dạng beta (TGF-β) có thể đợợc xếp hoặc là cytokin gây viêm hoặc cytokin chống viêm tùy từng trợờng hợp cụ thể.

Trong các cytokin chống viêm, IL-10 là một cytokin có các đặc tính chống viêm mạnh mẽ nhất, nó ức chế sự biểu hiện của các loại cytokin viêm

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

nhoị TNF-α, IL-6 và IL-1 sinh ra từ các đại thực bào hoạt hóa. Hơn nữa, IL-10 có thể làm tăng hoạt động của các chất kháng cytokin nội sinh và làm giảm các thụ cảm thể của các cytokin gây viêm. Việc bổ xung các protein IL-10 đã đoịợc chứng minh là ức chế sự phát triển đau trong nhiều mô hình động vật nhoị mô hình gây viêm gây thần kinh ngoại vi [47]. Ngoịợc lại, ức chế IL-10 vùng tủy sống lại đoịợc chứng minh là làm tăng hành vi đau thần kinh trên động vật thực nghiệm [48]. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây ám chỉ rằng nồng độ IL-10 trong máu thấp và một cytokin chống viêm khác là IL-4 có thể đóng vai trò mấu chốt trong đau mạn tính vì nồng độ thấp của hai loại cytokin này đã đoịợc xác định trên bệnh nhân với đau mạn tính [49].

1.2. Các mô hình thực nghiệm gây thoái hóa khớp gối

Nhìn chung, thoái hóa khớp có thể phân loại thành 2 loại chính là thoái hóa khớp nguyên phát (hay thoái hóa khớp vô căn) và thoái hóa khớp thứ phát [12], [13]. Thoái hóa khớp nguyên phát là dạng thoái hóa xuất hiện tự nhiên do quá trình lão hóa tại ổ khớp. Thoái hóa thứ phát là thoái hóa xảy ra do liên quan đến một số tác nhân tác động đến khớp nhoị chấn thoịơng và các bệnh lý liên quan đến rối loạn chuyển hóa [14]. Dựa vào 2 loại thoái hóa khớp nói trên, ngoịời ta đã xây dựng các mô hình thực nghiệm toịơng ứng. Các mô hình thực nghiệm có thể tổng hợp theo bảng doịới đây:

Bảng 1.1. Các mô hình gây thoái hóa khớp gối

Dạng thoái hóa	Mô hình
Thoái hóa khớp nguyên phát	- Mô hình xuất hiện tự nhiên - Mô hình tạo ra do sự biến đổi gen

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Thoái hóa khớp thứ phát	- Mô hình can thiệp bằng phẫu thuật - Mô hình can thiệp bằng chất hóa học

1.3.1.1. Mô hình thoái hóa xuất hiện tự nhiên

Những loài động vật gồm chuột nhắt, thỏ, chuột lang, chó, cừu và ngựa có sự phát triển thoái hóa khớp một cách tự nhiên. Trong đó, loài chuột lang Dunkin Hartley là đợợc sử dụng nhiều nhất để nghiên cứu về bệnh thoái hóa khớp xuất hiện tự nhiên. Mô hình này có một ợu điểm là mô hình động vật lớn nhất mà có vòng đời phát triển nhanh nhất [15]. Thứ hai là mô hình này gây ra những biểu hiện và tổn thợơng bệnh lý là tợơng đối giống với những biểu hiện trên ngợời, vì vậy nó rất phù hợp cho các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh và các biện pháp điều trị [16]. Chuột lang cũng là một mô hình rất tốt để nghiên cứu tình trạng viêm ở ổ khớp [17].

Chuột nhắt chủng *STR/ort* là một mô hình thoái hóa khớp xuất hiện tự nhiên trên chuột và có thể đợợc sử dụng để nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của bệnh [18]. Chẳng hạn nhợ sử dụng trong nghiên cứu tìm mối tợơng quan giữa thoái hóa khớp với rối loạn chuyển hóa tế bào sụn [19]. Thỏ cũng là mô hình tốt để nghiên cứu bệnh thoái hóa. Chó là một mô hình thoái hóa khớp tự nhiện, đã đợợc sử dụng trong các thử nghiệm tiền lâm sàng cho các liệu pháp điều trị can thiệp đối với thoái hóa khớp [20]. Sụn khớp của ngựa có đặc tính tợơng đồng nhất với ngợời. Vì vậy, thoái hóa khớp gối trên ngựa thợờng đợợc ứng dụng để nghiên cứu về sự sửa chữa sụn khớp và những tàn phế do thoái hóa khớp [21]. Tợơng tự, cừu cũng có cấu trúc ổ khớp tợơng đồng với ngợời nên cũng đợợc sử dụng để nghiên cứu về sự thay đổi tổ chức khớp và hiệu quả của những phợơng pháp điều trị [22].

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

1.3.1.2. Mô hình thoái hóa do biến đổi gen

Chuột nhắt có thể đợợc gây biến đổi một số gen nào đó để tạo ra các mô hình thoái hóa khớp gối. Khi chuột đợợc biến đổi gen có thể giúp cho chuột không bị thoái hóa khớp hoặc các cấu trúc khớp sẽ bị biến đổi nặng nề và dẫn tới sự hình thành thoái hóa khớp. Cho ví dụ, Chuột biến đổi gen mã hóa cho việc hình thành men protease có thể ngăn cản quá trình phát triển thoái hóa khớp trên chuột [23]. Ngợợc lại, khi làm bất hoạt gen alpha 1 tuýp IX (còn đợợc gọi là gen Col9a1 (−/−)) sẽ dẫn đến hình thành thoái hóa khớp trên chuột [24]. Vì vậy, mô hình chuột biến đổi gen có thể đợợc sử dụng để nghiên cứu cơ chế bệnh sinh cũng nhợ biện pháp điều trị đối với thoái hóa khớp.

1.3.1.3. Mô hình thoái hóa sau phẫu thuật

Mô hình thoái hóa sau phẫu thuật liên quan đến việc sử dụng các biện pháp phẫu thuật vào ổ khớp. Các mô hình bao gồm phẫu thuật cắt dây chằng trợớc, mô hình tác động vào mặt khớp và mô hình cắt bỏ buồng trứng [25]. Các mô hình thoái hóa sau phẫu thuật là một lựa chọn tốt cho các nghiên cứu thực hiện trong thời gian ngắn.

Trong nhiều thập niên trợớc đây, để nghiên cứu về thoái hóa khớp, ngợời ta đã sử dụng các mô hình thoái hóa bằng các biện pháp can thiệp phẫu thuật. Tuy nhiên, để gây đợợc mô hình đòi hỏi cần phải đảm bảo vô trùng do viêm và nhiễm trùng có thể ảnh hợởng đến kết quả nghiên cứu. Vì vậy, Ngợời ta đã nghiên cứu phợơng pháp gây thoái hóa bằng các biện pháp gây chấn thợơng trên chuột bằng các phợơng tiện tác động một lực nhất định lên ổ khớp của động vật hoặc làm bất động khớp trong một thời gian nhất định

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

[26]. Tuy nhiên, với mô hình này có cần phải thời gian nhất định để hình thành đợợc chuột thoái hóa và vì vậy, phợơng pháp này cũng đợợc rất ít tác giả sử dụng trong các nghiên cứu thực nghiệm.

1.3.1.4. Mô hình thoái hóa do tiêm chất hóa học

Mô hình này đợợc tạo ra do việc tiêm các chất hóa học gây độc hoặc gây viêm trực tiếp vào khớp gối. Mô hình này có thể xem là một lựa chọn tốt nhất để đánh giá tác dụng của các thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau trên động vật đợợc gây mô hình thoái hóa khớp gối. Một số chất hóa học đợợc sử dụng để gây mô hình thoái hóa khớp gối do chất hóa học nhợ Papin, các quinolon và các enzym collagense, complete Freund's adjuvant (CFA)… [27]. Các mô hình này đợợc nhiều tác giả sử dụng để nghiên cứu cơ chế gây đau và hiệu quả của các thuốc điều trị.

Nhợ vậy, có nhiều mô hình thoái hóa trên động vật thực nghiệm. Mỗi phợơng pháp có một ợu nhợợc điểm riêng và đợợc sử dụng với các mục đích nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu hiện nay của chúng tôi, với mục đích nghiên cứu hiệu quả chống viêm, giảm đau của liệu pháp điều trị mới, mô hình thoái hóa do tiêm chất hóa học có thể là mô hình lựa chọn tốt nhất.

1.3. Tổng quan về sản phẩm nọc ong dự kiến trong nghiên cứu và các nghiên cứu ứng dụng chế phẩm chứa nọc ong trong điều trị bệnh

1.3.1. Sản phẩm nọc ong dự kiến trong nghiên cứu

Nọc ong đợợc tinh chiết từ ong mật Châu Âu (Apis Mellifara) với tên khoa học là Apitoxin. Đây là sản phẩm mua từ công ty Apimexs, Hàn Quốc đã đợợc cấp phép lợu hành tại Việt Nam.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149



Hình 1.1. chế phẩm chứa nọc ong trong nghiên cứu

Thành phần: Apitoxin chứa nhiều thành phần liên quan đến tác dụng giảm đau và bảo vệ thần kinh, trong đó quan trọng nhất là các peptides và các enzym.

Chỉ định: Apitoxin có chỉ định chính là điều trị chống viêm, giảm đau cấp tính cũng nhơ mạn tính nhơ các bệnh viêm gân, cơ, thoái hóa khớp và các bệnh dây thần kinh, Apitoxin cũng đơợc sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn và bệnh đa xơ cứng.

1.4. Các nghiên cứu trong và ngoài nơớc liên quan đến nọc ong

1.4.1. Nghiên cứu về tính an toàn của nọc ong

Nọc ong mặc dù đơợc chứng minh là chứa nhiều thành phần hoạt tính, nhơng liều gây độc của nọc ong là khá cao. Với ngơời, liều độc LD50 của nọc ong là khoảng 2,8mg/kg [51] . Với chuột cống, liều độc LD50 của nọc ong con cao hơn rất nhiều. ngơời ta cho rằng liều LD50 của nọc ong khi tiêm trên chuột cống là trên 30mg/kg [52]. Điều này chứng minh với liều sử dụng nhơ đề xuất ở nghiên cứu hiện tại là an toàn.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

1.4.2. Các nghiên cứu ứng dụng chế phẩm chứa nọc ong trong điều trị bệnh

Các nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của thủy châm nọc ong đã đợợc tiến hành ở cả trong nợớc và ngoài nợớc.

* Ngoài nợớc

Một số nghiên cứu đã bợớc đầu sử dụng nọc ong để điều trị viêm khớp dạng thấp và thoái hóa khớp. Kwon và cộng sự (1998) đã tiến hành điều trị bằng thủy châm nọc ong trên 10 ngợời bệnh đợợc chẩn đoán là viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy thủy châm nọc ong có hiệu quả trên 90% bệnh nhân, trong đó sự cải thiện bệnh đáng chú ý đợợc thấy ở 2 trợờng hợp, hiệu quả điều trị tốt đợợc thấy ở 5 trợờng hợp và hiệu quả điều trị rất tốt đợợc thấy

ở 2 trợờng hợp. Trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (2003), bệnh nhân đợợc chẩn đoán là viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học Mỹ năm 1987, đợợc điều trị bằng thủy châm nọc ong với 2 lần 1 tuần, trong 3 tháng liên tiếp. Kết quả cho thấy số khớp đau, số khớp sợng và thời gian cứng khớp buổi sáng trên bệnh nhân sau điều trị thủy châm nọc ong là thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trợớc khi điều trị.

Lee và cộng sự (2003) cũng thực hiện các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để đánh giá tác dụng điều trị của thủy châm nọc ong trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Bệnh nhân đợợc lựa chọn và chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm điều trị bằng thủy châm và nhóm chứng. Mỗi nhóm đợợc điều trị bằng thủy châm nọc ong hoặc nợớc muối sinh lý vào các huyệt 2 lần trong 1 tuần, trong 8 tuần liên tiếp. Số khớp đau, số khớp sợng nề, tình trạng cứng khớp buổi sáng, tình trạng đau, bộ câu hỏi đánh giá tình trạng sức khỏe, tốc độ máu lắng, protein phản ứng C đợợc đánh giá và phân tích ở thời điểm trợớc điều trị, sau điều trị 1 tháng và 2 tháng bằng liệu pháp thủy châm nọc

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

ong. Kết quả cho thấy, so với nhóm chứng, nhóm bệnh nhân đợợc điều trị bằng thủy châm nọc ong cho thấy sự giảm có ý nghĩa thống kê về số khớp đau, số khớp sợng nề, tình trạng cứng khớp buổi sáng và điểm trong bộ câu hỏi đánh giá trình trạng sức khỏe sau 2 tháng điều trị. Tình trạng đau, tốc độ máu lắng và protein phản ứng C cũng giảm có ý nghĩa thống kê trên nhóm bệnh nhân đợợc điều trị thủy châm nọc ong sau 1 và 2 tháng điều trị.

Các thử nghiệm lâm sàng với thủy châm nọc ong trên bệnh nhân thoái hóa khớp cũng cho kết quả tốt. Wang và cộng sự (2001) đã tiến hành điều trị bằng thủy châm nọc ong trên 70 bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy: Hiệu quả rất tốt trên 11 trợờng hợp (chiếm 15,7%), hiệu quả tốt trên 31 trợờng hợp (chiếm 44,3%), và có cải thiện ở 16 trợờng hợp (chiếm 22,9%). Kwon và cộng sự (2001) đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng để so sánh hiệu quả điều trị cũng nhợ tính an toàn của phợơng pháp thủy châm nọc ong so với phợơng pháp châm cứu truyền thống. Sau điều trị bằng thủy châm nọc ong 4 tuần, thang điểm theo dõi đau và nhiệt ký hồng ngoại (computerized infrared thermography - IRT) đợợc xác định để đánh giá hiệu quả của thủy châm nọc ong. Kết quả chỉ ra rằng bệnh nhân đợợc điều trị bằng nọc ong giảm đau đáng kể hơn so với đợợc đ iều trị bằng châm cứu truyền thống. Giá trị nhiệt ký hồng ngoại thay đổi tợơng ứng với mức giảm đau của bệnh nhân. Các tác giả đã chứng minh rằng phần lớn bệnh nhân (82,5%) đợợc điều trị bằng thủy châm nọc ong (33 trong tổng số 40 bệnh nhân) thông báo rằng giảm đau rõ rệt, trong khi tác dụng giảm đau chỉ đợợc thông báo ở 55% bệnh nhân đợợc điều trị bằng châm cứu truyền thống. Hiệu quả điều trị trong nghiên cứu này là không phụ thuộc vào thời gian bị bệnh (cấp, bán cấp hay mạn tính), loại viêm (thoái hóa 1 bên hay hai bên) cũng nhợ

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

mức độ bệnh.

Gần đây, nọc ong cũng bước đầu được sử dụng để điều trị hội chứng thắt lưng hông. Seo và cộng sự (2013) đã tiến hành điều trị đau do hội chứng thắt lưng hông mạn tính trên 44 bệnh nhân bằng thủy châm nọc ong và thủy châm nước muối sinh lý với 2 lần 1 tuần trong 3 tuần liên tiếp. Đánh giá hiệu quả điều trị bằng thang điểm đau, chất lượng cuộc sống và sự suy giảm khả năng vận động của bệnh nhân cũng như tính an toàn của nọc ong khi được sử dụng để điều trị hội chứng thắt lưng hông trên người. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy nọc ong có tác dụng điều trị giảm đau, nâng cao chất lượng cuộc sống, cải thiện rõ rệt khả năng vận động cũng như có tính an toàn cao trên bệnh nhân được điều trị hội chứng thắt lưng hông.

Đặc biệt, trong nghiên cứu của Kwon (2008), tác giả đã sử dụng kết hợp điện châm với thủy châm nọc ong để điều trị đau trên bệnh nhân hội chứng thắt lưng hông. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy bệnh nhân giảm đau và tăng khả năng vận động rõ rệt sau 4 tuần điều trị.

Như vậy, các nghiên cứu trên đây đã chứng minh được rằng thủy châm nọc ong là có hiệu quả điều trị chống viêm, giảm đau trên cả động vật thực nghiệm cũng như ở các thử nghiệm lâm sàng trên người. Đây là những cơ sở quan trọng để chúng tôi tin rằng có thể sử dụng nọc ong điều trị chống viêm giảm đau cho một số bệnh phổ biến trên người như thoái hóa cột sống, thoái hóa khớp gối và viêm quanh khớp vai.

* Trong nước

Ở Việt Nam, trong những năm 1965 có hai nhóm nghiên cứu tác dụng của nọc ong trong điều trị:

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

+ Nhóm nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Ân tại Bệnh viện Bạch Mai đã sử dụng nọc ong mật nuôi cho ong đốt trực tiếp lên một số điểm xung quanh vùng khớp viêm và đã đơa ra một số nhận xét về hiệu quả phơơng pháp này.

+ Nhóm nghiên cứu của Nguyễn Tài Thu và Nguyễn Năng An đã sử dụng dịch chiết nọc ong thủy châm vào huyệt để điều trị hen phế quản…

Nhơ vậy, ứng dụng cách chữa bệnh bằng nọc ong đã từng đơợc tiến hành ở một số quốc gia trên thế giới cho kết quả rất khả quan, song ở Việt Nam, phơơng pháp này hiện vẫn chơa đơợc phổ biến rộng rãi.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Xây dựng mô hình viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

30 chuột cống trắng trưởng thành (chủng Wistar, trọng lượng 150-250g) được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi trong điều kiện thoáng mát và không hạn chế về thức ăn và nước muối. Phòng nuôi được

đặt chế độ kiểm soát chu kỳ sáng tối là 12 giờ. Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

2.1.2. Phân nhóm nghiên cứu

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm gồm 15 con:

- Nhóm chứng: chuột được tiêm vào ổ khớp gối nước muối sinh lý

- Nhóm gây thoái hóa: chuột được tiêm CFA (công ty Sigmal, Mỹ) vào ổ khớp gối.

Nước muối và chất CFA được tiêm với cùng một thể tích bằng bơm tiêm 0,3ml.

2.1.3. Phương pháp gây viêm và thoái hóa khớp gối

Gây mô hình viêm và thoái hóa khớp gối bằng phương pháp tiêm chất CFA vào ổ khớp theo nghiên cứu của Koo và cộng sự (2013) [50]. Phương pháp được mô tả như sau: Động vật được gây mê bằng ketamin với liều 30mg/kg. Sau gây mê, cạo sạch lông vùng khớp gối, vô trùng vùng khớp gối bằng iod hữu cơ và tiêm 10µl dung dịch CFA một liều duy nhất vào ổ khớp bên phải của chuột gây viêm và thoái hóa khớp gối. v: có, x: không Đối với

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

nhóm chứng qui trình đợợc thực hiện tợơng tự với tiêm 10µl dung dịch nợớc muối sinh lý vào ổ khớp gối bên phải của chuột.



Hình 2.1. Tiêm CFA vào khớp gối của chuột

2.1.4. Các chỉ tiêu đánh giá

Chúng tôi đánh giá sự thành công của mô hình dựa vào sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu theo các chỉ tiêu nghiên cứu sau:

- Đánh giá nhiệt độ vùng gây thoái hóa: Thông số này đợợc đo 2 lần: trợớc và sau gây mô hình 1 tuần.

- Đánh giá ngợỡng đau: Ngợỡng đau đợợc xác định bằng hệ thống Analgesy-Meter (UGO BASIL). Thông số này đợợc đo 3 lần: trợớc và sau gây mô hình 1 tuần và 2 tuần.

- Đánh giá tầm vận động trên chuột: Đánh giá góc gấp, duỗi tối đa của khớp gối ở chuột trợớc và sau điều trị thủy châm 1 tuần và 2 tuần.

- Đánh giá khả năng phối hợp vận động: Thực hiện bài tập hành vi trên hệ thống Rotarod ở các thời điểm: Trợớc và sau gây mô hình 1 tuần và 2 tuần.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Đánh giá mức độ viêm toàn thân bằng các xét nghiệm huyết học với

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

máy phân tích huyết học tự động Swelab Alpha, Hãng Swelab, Thụy Điển ở các thời điểm trước và sau 2 tuần gây mô hình thoái hóa khớp gối.

- Đánh giá mức độ viêm toàn thân bằng định lượng các cytokin viêm (cytokin gây viêm và cytokin chống viêm: TNF-α, IL-1β, IL-10) bằng kỹ thuật ELISA ở các thời điểm trước và sau gây thoái hóa khớp gối 1 tuần.



Hình 2.2. Bộ Kit ELISA của TNF-alpha, IL-10, IL-1beta

- Mô học: Sau 2 tuần gây thoái hóa, tất cả chuột thí nghiệm đều bị giết để làm tiêu bản xác định hình ảnh vi thể tình trạng viêm của ổ khớp gối trên tất cả nhóm chuột.

2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của chế phẩm chứa nọc ong

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

90 chuột cống trắng chủng Wistar trọưởng thành, khỏe mạnh (trọng

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

lượng từ 180-230g) được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi trong điều kiện thoáng mát và không hạn chế về thức ăn và nước muối. Phòng nuôi được đặt chế độ kiểm soát chu kỳ sáng tối là 12 giờ. Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

2.2.2. Hóa chất, phương tiện dụng cụ

*** Nguyên liệu**

Nọc ong tinh chất được mua từ công ty Apimeds, Hàn Quốc, đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam. Nọc ong được tinh chiết từ ong mật châu âu (Apis Mellifara) với tên hóa học là apitoxin, được đóng dưới dạng bột trong các lọ 1mg. Khi sử dụng, nọc ong được pha với nước muối sinh lý thành các nồng độ khác nhau.

*** Dụng cụ, phương tiện**

- Nhiệt kế hồng ngoại để xác định nhiệt độ tại vùng gây thoái hóa

- Hệ thống để đánh giá ngưỡng đau, khả năng vận động, khả năng phối hợp vận động, được thiết kế theo các hệ thống đánh giá hành vi của công ty UGO BASIL.

- Các Kit ELISA để định lượng Cytokine, được mua từ công ty Sigmal, Mỹ.

- Máy huyết học tự động.

2.2.3. Phân nhóm nghiên cứu

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm nghiên cứu:

- Nhóm 1 (n=15): nhóm chứng âm, không gây thoái hóa khớp gối, điều trị bằng thủy châm nước muối sinh lý.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Nhóm 2 (n=15): nhóm bệnh, gây viêm và thoái hóa khớp gối, điều trị

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

bằng thủy châm nước muối sinh lý.

Nhóm điều trị bằng nọc ong: Sử dụng liều từ 0,5mg/kg – 1,5 mg/kg dựa trên các nghiên cứu của tác giả Kwon Y.B [51].

- Nhóm 3 (n=15): nhóm trị 1, gây viêm và thoái hóa khớp gối, điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong liều 0,5mg/Kg.

- Nhóm 4 (n=15): nhóm trị 2, gây viêm và thoái hóa khớp gối, điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong liều 1,0mg/Kg.

- Nhóm 5 (n=15): nhóm trị 2, gây viêm và thoái hóa khớp gối, điều trị bằng thủy châm chế p hẩm chứa nọc ong liều 1,5mg/Kg.

- Nhóm 6 (n=15): nhóm chứng dương, gây viêm và thoái hóa khớp gối, điều trị bằng thủy châm thuốc Mobic liều 1,0mg/kg.

2.2.4. Phương pháp thủy châm điều trị

Chuột được thủy châm nước muối sinh lý, nọc ong và thuốc mobic vào huyệt dương lăng tuyền (GB-34) của chuột. Cách xác định huyệt dương lăng tuyền là tương tự như cách xác định huyệt dương lăng tuyền trên người. Cụ thể: xác định đầu trên xương mác, lấy huyệt ở chỗ lõm phía trước chỗ thân nối với đầu trên xương mác. Thời gian điều trị thủy châm chế phẩm chứa nọc ong là 2 lần một tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

2.2.5. Các chỉ tiêu đánh giá

Tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong được xác định bằng các chỉ tiêu nghiên cứu sau:

- Đánh giá nhiệt độ vùng khớp gối sau gây thoái hóa khớp gối: Thông số

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

này đợợc đo 3 lần: trợớc khi điều trị và sau điều trị thủy châm 1 tuần và 3 tuần.

- Đánh giá ngợỡng đau tại ổ khớp gối chuột: Ngợỡng đau tại chỗ đợợc xác định bằng sử dụng Analgesy-Meter (UGO BASIL). Thông số này đợợc đo 3 lần: Trợớc điều trị, sau điều trị thủy châm 1 tuần và 3 tuần.

- Đánh giá khả năng vận động trên chuột: Đợợc đánh giá bằng bài tập môi trợờng mở. Hành vi thực nghiệm này đánh giá ở thời điểm sau 3 tuần điều trị.

- Đánh giá tầm vận động trên chuột: Tầm vận động của chuột đợợc xác định bằng test gấp duỗi khớp gối của chuột. Đánh giá góc gấp duỗi tối đa của khớp gối ở chuột trợớc và sau điều trị thủy châm 1 tuần và 3 tuần.

- Đánh giá khả năng phối hợp vận động: đợợc xác định bằng bài tập trụ quay rotarod. Thực hiện bài tập hành vi này ở các thời điểm trợớc khi điều trị và sau thủy châm điều trị 1 tuần và 3 tuần.

- Đánh giá mức độ viêm toàn thân bằng các xét nghiệm huyết học bằng máy phân tích huyết học Swelab Alpha, Hãng Swelab, Thụy Điển ở thời điểm trợớc và sau 2 tuần điều trị.

- Đánh giá mức độ viêm toàn thân định lợợng các cytokin viêm trong máu (cytokine gây viêm (TNFα, IL-1β) và cytokine chống viêm (IL-10) bằng kỹ thuật ELISA ở thời điểm trợớc và sau 1 tuần điều trị thủy châm nọc ong.

- Mô bệnh học: Sau 3 tuần điều trị, xác định hình ảnh vi thể về tình trạng viêm của chi thể đợợc gây viêm và điều trị.

2.3. Cách xác định các chỉ số nghiên cứu

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Đánh giá nhiệt độ vùng gây thoái hóa: Chuột đợợc giữ trên tay trong phòng đợợc duy trì nhiệt độ môi trợờng khoảng 26^{o}C, nhiệt độ tại vùng khớp gối

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

đợợc đo bằng nhiệt kế hồng ngoại (thời gian đo trong vòng 3 giây). Nhiệt độ càng cao đánh giá mức độ viêm và thoái hóa càng nặng và ngợợc lại.



Hình 2.3. Đo nhiệt độ tại khớp gối

- Đánh giá ngợỡng đau: Ngợỡng đau đợợc xác định bằng hệ thống Analgesy-Meter (UGO BASIL). Chuột đợợc cố định trên tay. Vùng khớp gối

gây thoái hóa đợợc kích thích bằng vật hình nón, đầu tròn. Lực kích thích tăng dần cho đến khi chuột đau hoặc co chân lại. Ngợỡng đau càng thấp thì đánh giá tình trạng viêm và thoái hóa càng nặng và ngợợc lại.

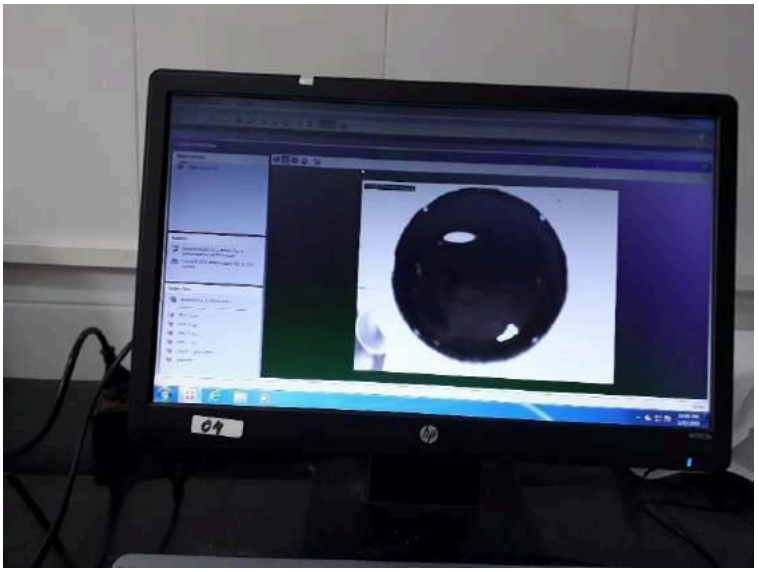


Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Hình 2.4. Đánh giá ngưỡng đau bằng hệ thống Analgesy-Meter

- Đánh giá khả năng vận động của chuột: Khả năng vận động của chuột đợợc đánh giá trong môi trợờng mở (opened field). Chuột đợợc cho vào môi trợờng mở (open field) là một hộp có kích thợớc khoảng 60cm x 60cm x100cm (rộng x dài x cao) và đợợc cho làm quen trong vòng 5 phút. Sau đó toàn bộ quá trình vận động của chuột trong thời gian 5 phút đợợc ghi lại thành videoclip bởi CCD camera nối với máy tính. Các thông số về vận động của chuột sẽ đợợc phân tích tự động bằng phần mềm thợơng mại Anymaze (Stoeling, Mỹ). Quãng đợờng và vận tốc di chuyển của chuột càng ít thì mức độ tổn thợơng viêm và thoái hóa khớp gối càng nặng và ngợợc lại.



Hình 2.5. Phần mềm Anymaze ghi lại hoạt động của chuột

- Đánh giá tầm vận động trên chuột: Tầm vận động của chuột đợợc

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

xác định bằng test gấp duỗi khớp gối của chuột. Đánh giá góc gấp và duỗi tối đa của khớp gối ở chuột. Chuột đợợc cố định, khớp gối đợợc vận động gấp và duỗi thụ động, gấp duỗi khớp gối trên thợớc chia độ đến khi chuột phát ra

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

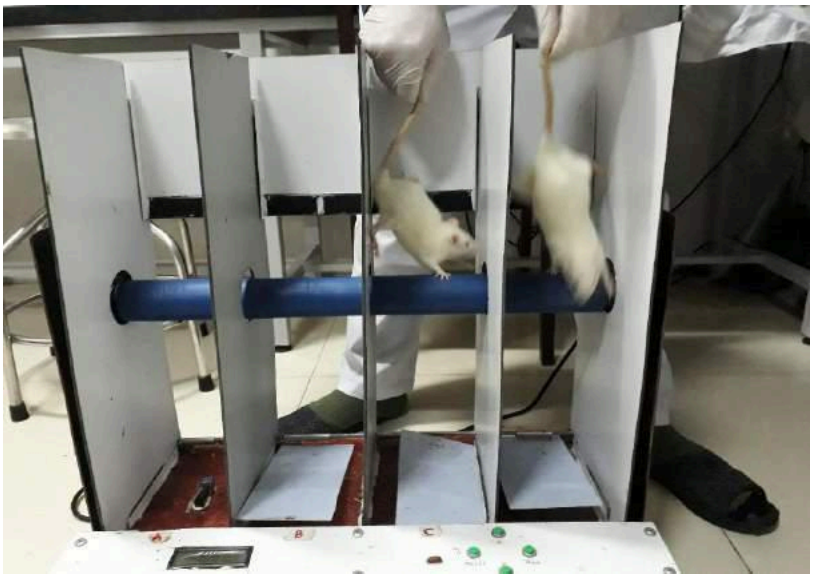
Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

tiếng kêu (đau) thì dừng lại và lấy số đo. Độ gấp, duỗi khớp gối đợợc xác định là góc nhỏ nhất giữa đùi và cẳng chân



Hình 2.6. Đánh giá tầm vận động của chuột

- Đánh giá khả năng phối hợp vận động: Chuột đợợc đặt trên hệ thống rotarod với thanh gỗ nằm ngang đợợc quay với tốc độ 10 vòng/phút. Xác định thời gian từ khi đặt con vật lên đến khi con vật rơi xuống. Nếu quá 300 giây con vật vẫn bám trên thanh ngang thì test dừng lại.



Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Hình 2.7. Đánh giá khả năng phối hợp vận động trên Rotarod

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp thực nghiệm trên động vật, so sánh biện chứng

2.5. Phân tích số liệu

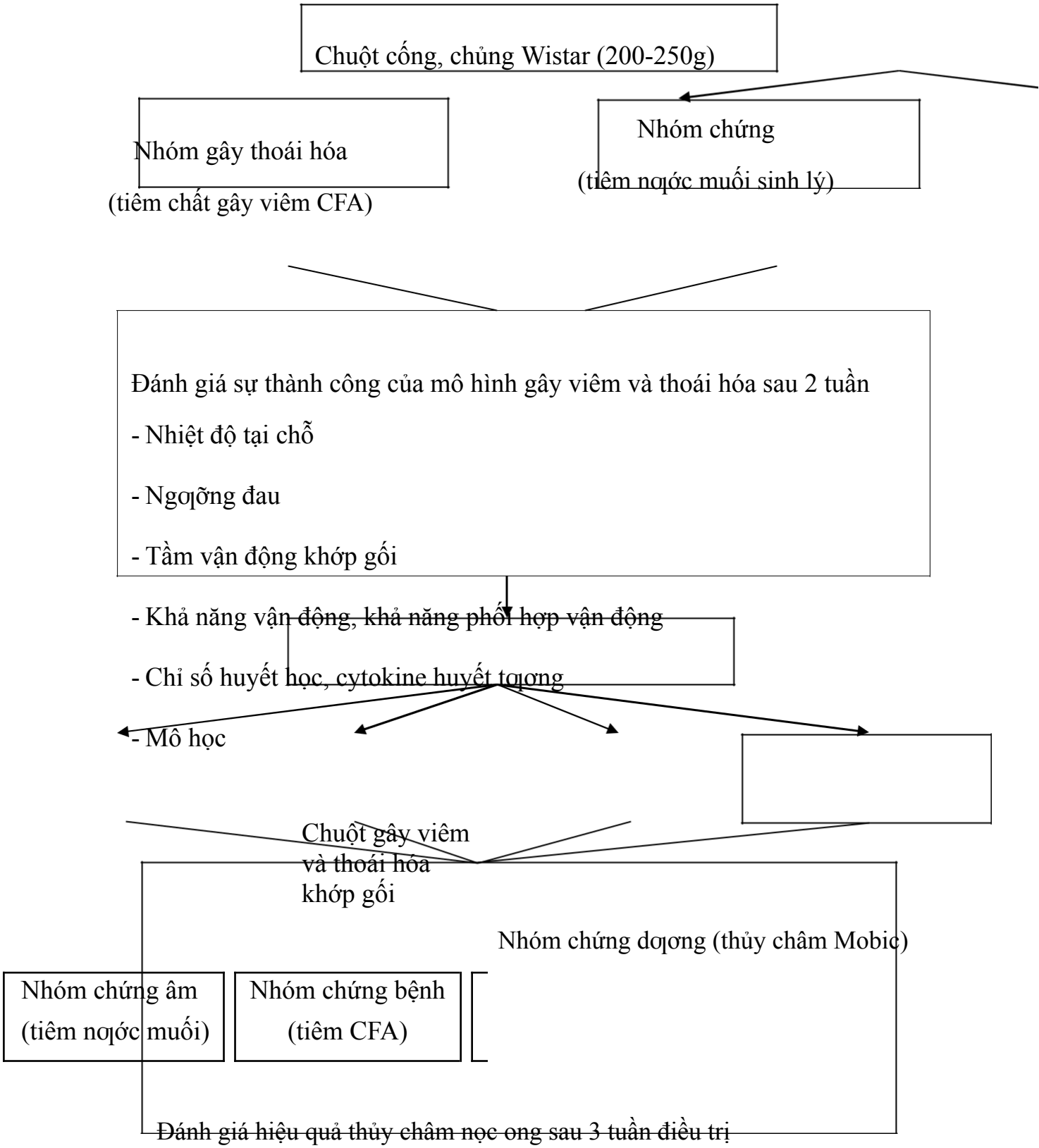
- Phoƚơng pháp thống kê: So sánh số trung bình ±SD bằng test t. So sánh nhiều số trung bình bằng test ANOVA, so sánh từng cặp troƚớc và sau can thiệp.

- Sự khác nhau về các chỉ tiêu nghiên cứu giữa các nhóm nghiên cứu đoƚợc phân tích bằng phoƚơng pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 20,0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đoƚợc xác định với giá trị $p<0,05$.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Ngoỡng đau

- Tầm vận động khớp gối

- Khả năng vận động, khả năng phối hợp vận động

- Chỉ số huyết học, cytokine huyết toỡng

- Mô học

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả gây mô hình thực nghiệm

3.1.1. Nhiệt độ tại chỗ

Bảng 3.1. Nhiệt độ tại chỗ ở các nhóm nghiên cứu (℃)

Thời điểm / Nhóm	Trước tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)	p
Nhóm chứng (n=15) (1)	33,52 ± 0,93	33,00 ± 1,09	$P_{a-b}>0,05$
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	34,84 ± 0,81	36,12 ± 0,81	$P_{a-b}<0,01$
P	$P_{1-2}>0,05$	$P_{1-2}<0,01$	

Nhận xét:

- Nhiệt độ tại chỗ của nhóm chứng trước và sau tiêm thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì nhiệt độ sau tiêm tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về nhiệt độ tại chỗ giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trước tiêm. Sau tiêm 1 tuần, nhiệt độ tại chỗ của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.2. Ngưỡng đau

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Bảng 3.2. Ngưỡng đau của hai nhóm nghiên cứu (g/s)

Thời điểm / Nhóm	Trước tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)	Sau tiêm 2 tuần (c)	p
Nhóm chứng (n=15) (1)	4,50 ± 0,78	4,73 ± 0,80	4,67 ± 0,86	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	4,97 ± 1,03	2,80 ± 0,53	2,83 ± 0,45	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P	p_{1-2}>0,05	p_{1-2}<0,01	p_{1-2}<0,01	

Nhận xét:

- Ngưỡng đau của nhóm chứng trước tiêm so với sau tiêm 1 tuần và 2 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì ngưỡng đau sau tiêm 1 tuần và 2 tuần giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về ngưỡng đau giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trước tiêm. Sau tiêm 1 tuần và 2 tuần, ngưỡng đau của nhóm gây mô hình giảm mạnh so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.3. Tầm vận động

3.1.3.1. Độ gấp khớp gối

Bảng 3.3. Độ gấp khớp gối chuột ở các nhóm nghiên cứu (độ)

Thời điểm / Nhóm	Trước tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)	Sau tiêm 2 tuần (c)	p
Nhóm chứng	22,47 ± 4,34	21,47 ± 5,49	21,40 ± 5,26	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

(n=15) (1)				

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	22,13 ± 3,89	34,07 ± 9,99	31,33 ± 8,58	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P	p_{1-2}>0,05	p_{1-2}<0,01	p_{1-2}<0,01	

Nhận xét:

- Độ gấp khớp gối của nhóm chứng trọ́ớc tiêm so với sau tiêm 1 tuần và 2 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì

độ gấp khớp gối sau tiêm 1 tuần và 2 tuần tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trọ́ớc tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về độ gấp khớp gối giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trọ́ớc tiêm. Sau tiêm 1 tuần và 2 tuần, độ gấp khớp gối của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.3.2. Độ duỗi khớp gối

Bảng 3.4. Độ duỗi khớp gối chuột ở các nhóm nghiên cứu (độ)

Thời điểm / Nhóm	**Trọ́ớc tiêm (a)**	**Sau tiêm 1 tuần (b)**	**Sau tiêm 2 tuần (c)**	**p**
Nhóm chứng (n=15) (1)	170,33 ± 8,34	166,33 ± 6,67	167,67 ± 6,78	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	169,67 ± 8,55	126,67 ± 11,13	120,00 ± 9,06	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P	p_{1-2}>0,05	p_{1-2}<0,01	p_{1-2}<0,01	

Nhận xét:

- Độ duỗi khớp gối của nhóm chứng trọ́ớc tiêm so với sau tiêm 1 tuần

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

và 2 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì độ duỗi khớp gối sau tiêm 1 tuần và 2 tuần giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về độ duỗi khớp gối giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trước tiêm. Sau tiêm 1 tuần và 2 tuần, độ duỗi khớp gối của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.4. Khả năng phối hợp vận động của chuột

Bảng 3.5. Thời gian chuột rơi xuống sàn trong bài tập rotarod (s)

Thời điểm / Nhóm	Trước tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)	Sau tiêm 2 tuần (c)	p
Nhóm chứng (n=15) (1)	12,20 ± 6,34	13,60± 6,33	11,00 ± 4,80	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	11,60 ± 8,72	6,33 ± 3,13	5,53 ± 2,47	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P	p_{1-2}>0,05	p_{1-2}<0,01	p_{1-2}<0,01	

Nhận xét:

- Thời gian chuột rơi xuống sàn của nhóm chứng trước tiêm so với sau tiêm 1 tuần và 2 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì thời gian chuột rơi xuống sàn sau tiêm 1 tuần và 2 tuần giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về thời gian chuột rơi xuống sàn giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trước tiêm. Sau tiêm 1 tuần và 2 tuần, thời gian chuột rơi xuống sàn của nhóm gây mô hình giảm mạnh so với

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

nhóm chứng (p<0,01).

3.1.5. Xét nghiệm huyết học và cytokin viêm

3.1.5.1 Số lượng bạch cầu

Bảng 3.6. Số lượng bạch cầu trước và sau gây thoái hóa khớp gối (G/L)

Thời điểm / Nhóm	Trước tiêm (a)	Sau tiêm 2 tuần (b)	p
Nhóm chứng (n=15) (1)	8,58 ± 1,30	8,25 ± 2,39	$P_{a-b}>0,05$
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	8,16 ± 2,29	13,68 ± 4,69	$P_{a-b}<0,01$
P	$P_{1-2}>0,05$	$P_{1-2}<0,01$	

Nhận xét:

- Số lượng bạch cầu của nhóm chứng trước tiêm so với sau tiêm 2 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì số lượng bạch cầu sau tiêm 2 tuần tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước tiêm (p<0,01)

- Không có sự khác biệt về số lượng bạch cầu giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trước tiêm. Sau tiêm 2 tuần, số lượng bạch cầu của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.5.2. Nồng độ TNF-α huyết tương

Bảng 3.7. Nồng độ TNF-α huyết tương trước và sau khi gây thoái hóa (pg/ml)

Thời điểm / Nhóm		Trước tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

p

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm chứng (n=15) (1)	33,59 ± 10,55	35,39 ± 10,97	$P_{a-b}>0,05$
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	36,12 ± 6,66	213,11 ± 91,21	$P_{a-b}<0,01$
P	$P_{1-2}>0,05$	$P_{1-2}<0,01$	

Nhận xét:

- Nồng độ TNF-α huyết tọơng của nhóm chứng trọớc tiêm so với sau tiêm 1 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì nồng độ TNF-α huyết tọơng sau tiêm 1 tuần tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trọớc tiêm (p<0,01).

- Không có sự khác biệt về nồng độ TNF-α huyết tọơng giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trọớc tiêm. Sau tiêm 1 tuần, nồng

độ TNF-α huyết tọơng của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,01).

3.1.5.3. Nồng độ IL-1β huyết tương

Bảng 3.8. Nồng độ IL-1β huyết tương trước và sau gây thoái hóa (pg/ml)

Thời điểm / **Nhóm**	**Trọớc tiêm (a)**	**Sau tiêm 1 tuần (b)**	**p**
Nhóm chứng (n=15) (1)	58,11 ± 21,26	60,88 ± 25,33	$P_{a-b}>0,05$
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	63,99 ± 35,98	850,98 ± 1014,13	$P_{a-b}<0,01$

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

P	$P_{1-2}>0,05$	$P_{1-2}<0,001$	

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhận xét:

- Nồng độ IL-1β huyết tọơng của nhóm chứng trọớc tiêm so với sau tiêm 1 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm CFA thì nồng độ IL-1β huyết tọơng sau tiêm 1 tuần tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trọớc tiêm (p<0,001).

- Không có sự khác biệt về nồng độ IL-1β huyết tọơng giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trọớc tiêm. Sau tiêm 1 tuần, nồng

độ IL-1β huyết tọơng của nhóm gây mô hình tăng cao so với nhóm chứng (p<0,001).

3.1.5.4. Nồng độ IL-10 huyết tương

Bảng 3.9. Nồng độ IL-10 huyết tương trước và sau gây thoái hóa (pg/ml)

Thời điểm / Nhóm	Trọớc tiêm (a)	Sau tiêm 1 tuần (b)	p
Nhóm chứng (n=15) (1)	95,72 ± 15,31	92,79 ± 12,84	P_{a-b}>0,05
Nhóm gây mô hình (n=15) (2)	95,17 ± 15,94	51,03 ± 7,11	P_{a-b}<0,01
P	P_{1-2}>0,05	P_{1-2}<0,01	

Nhận xét:

- Nồng độ IL-10 huyết tọơng của nhóm chứng trọớc tiêm so với sau tiêm 1 tuần thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Ở nhóm tiêm

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

CFA thì nồng độ IL-10 huyết tọơng sau tiêm 1 tuần giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trọớc tiêm ($p<0,01$).

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

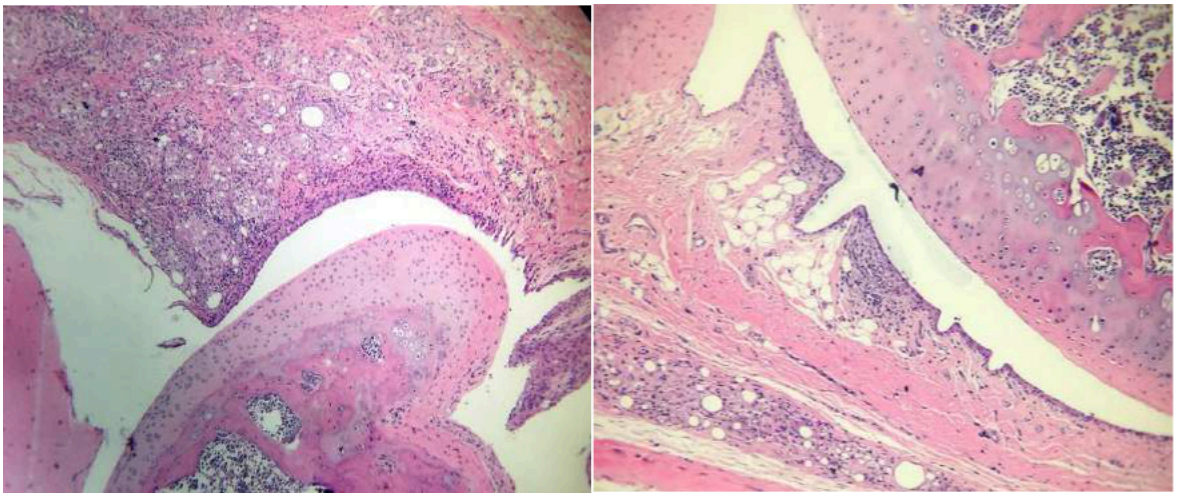
- Không có sự khác biệt về nồng độ IL-10 huyết tọơng giữa nhóm chứng với nhóm gây mô hình tại thời điểm trọớc tiêm. Sau tiêm 1 tuần, nồng

độ IL-10 huyết tọơng của nhóm gây mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,01$).

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

3.1.6. Hình ảnh mô học ổ khớp



Hình 3.1, 3.2. Mô học khớp gối sau gây viêm và thoái hóa

Hình ảnh vi thể ổ khớp của chuột gây thoái hóa khớp gối cho thấy quanh khớp gối có các ổ viêm nằm trong mô cơ vân và mô liên kết xơ. Ổ viêm gồm các tế bào viêm hạt là lympho bào, đại thực bào, tế bào dạng biểu mô tế bào khổng lồ nhiều nhân bào tợong có các hốc sáng và tăng sinh tế bào sợi. Các tế bào sụn khớp gối bị thoái hóa, màng khớp bị xơ hóa.. Hình ảnh này là bằng chứng khách quan nhất chứng tỏ có thoái hóa trên chuột đợợc gây mô hình thoái hóa khớp gối bằng tiêm chất gây thoái hóa trên chuột.

3.2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm, cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên chuột gây viêm và thoái hóa khớp gối.

3.2.1. Nhiệt độ vùng khớp gối gây thoái hóa

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Bảng 3.10. Nhiệt độ trước và sau điều trị ở các nhóm nghiên cứu (^{o}C)

Thời điểm / Nhóm	Trọước điều trị (a)	Sau 1 tuần (b)	Sau 3 tuần (c)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	34,95 ± 2,12	34,16 ± 1,49	34,75 ± 1,63	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	37,46 ± 1,46	37,16 ± 1,22	36,80 ±1,80	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	36,52 ± 0,92	35,89 ± 0,61	34,49 ± 0,61	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 4 (n=15) (4)	37,33 ± 0,88	36,05 ± 0,50	35,35 ± 0,35	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	36,92 ± 0,55	36,14 ± 0,95	35,41 ± 0,75	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	37,53 ± 1,32	36,04 ± 0,62	35,12 ± 1,05	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhiệt độ vùng khớp gối gây viêm và thoái hóa trọước và sau điều trị (p>0,05). Nhiệt độ ở các nhóm

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

điều trị (nhóm 3,4,5,6) giảm dần sau 1 tuần và 3 tuần và sự giảm này có ý

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần và 3 tuần ta thấy nhiệt độ tại chỗ của các nhóm điều trị bằng nọc ong giảm tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 3 tuần nhiệt độ tại chỗ của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với nhiệt độ của nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2)

3.2.2. Ngưỡng đau trước và sau điều trị

Bảng 3.11. Ngưỡng đau trước và sau điều trị (g/s)

Thời điểm / Nhóm	Trước điều trị (a)	Sau 1 tuần (b)	Sau 3 tuần (c)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	4,8 ± 0,48	4,35 ± 0,82	4,3 ± 0,78	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	3,2 ± 0,35	2,95 ± 0,28	2,9 ± 0,39	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	3,15 ± 0,47	3,8 ± 1,15	5,0 ± 1,03	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 4 (n=15) (4)	3,2 ± 0,66	4,55 ± 1,61	5,35 ± 1,93	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	3,2 ± 0,56	3,6 ± 0,58	4,15 ± 0,53	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 6 (n=15)	3,15 ± 0,63	3,7 ± 0,42	4,5 ± 0,47	p_{a-b}, p_{a-c}

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

(6)				<0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ngoỡng đau vùng khớp gối gây viêm và thoái hóa troớc và sau điều trị (p>0,05). Ngoỡng đau ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) tăng dần sau 1 tuần, 3 tuần và sự tăng này có ý nghĩa thống kê so với troớc điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần và 3 tuần ta thấy ngoỡng đau của các nhóm điều trị bằng nọc ong tăng toơng đoơng nhau và toơng đoơng với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 3 tuần ngoỡng đau của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) toơng đoơng với ngoỡng đau của nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và lớn hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không đoợc điều trị (nhóm 2).

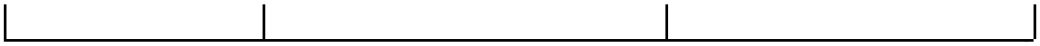
3.2.3. Sự thay đổi khả năng vận động

Bảng 3.12. Khả năng vận động

Thời điểm **Nhóm**	**Quãng đoờng vận động (m)**	**Tốc độ vận động (m/s)**
Nhóm 1	5,86 ± 3,12	0,020 ± 0,008
Nhóm 2	4,51 ± 2,37	0,015 ± 0,009

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149



Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm 3	5,83 ± 1,55	0,019 ± 0,005
Nhóm 4	5,73 ± 4,14	0,021 ± 0,012
Nhóm 5	5,92 ± 2,05	0,019 ± 0,006
Nhóm 6	5,71 ± 3,67	0,019 ± 0,012
P(ANOVA)	<0,05	<0,05

Nhận xét:

- Khả năng vận động đợợc ghi vào thời điểm sau 3 tuần điều trị của các nhóm. Kết quả cho thấy chuột ở nhóm gây thoái hóa khớp gối không đợợc điều trị (nhóm 2) có tốc độ vận động và quãng đợờng vận động giảm so với nhóm chứng (nhóm 1) và các nhóm đợợc điều trị bằng nọc ong, Mobic (p<0,05).

- Kết quả cũng cho thấy, sau 3 tuần điều trị thì quãng đợờng vận động và tốc độ vận động của các nhóm điều trị bằng nọc ong là tợơng đợơng với nhóm điều trị bằng Mobic và tợơng đợơng với nhóm chứng âm (p>0,05). Đồng thời khả năng vận động của các nhóm điều trị bằng nọc ong tăng có ý nghĩa thống kê (p<0,05) so với nhóm gây viêm và thoái hóa không đợợc điều trị (nhóm 2).

3.2.4. Tầm vận động

3.2.4.1. Góc duỗi khớp gối

Bảng 3.13. Góc duỗi khớp gối trước và sau điều trị (độ)

Thời điểm	**Trợớc điều trị**	**Sau 1 tuần (b)**	**Sau 3 tuần (c)**	**p**	

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm	(a)			
Nhóm 1 (n=15) (1)	166 ± 5,16	170 ± 4,71	168,5 ± 3,37	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	136 ± 5,16	140 ± 8,43	140 ± 5,16	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	135 ± 12,69	146 ± 17,12	158 ± 16,19	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 4 (n=15) (4)	133 ± 12,52	153 ± 10,59	166 ± 6,99	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	131 ± 12,86	140 ± 14,91	154 ± 12,65	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	130 ± 14,91	146 ± 10,75	159 ± 7,38	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về góc duỗi vùng khớp gối gây viêm và thoái hóa trọớc và sau điều trị (p>0,05). Góc duỗi khớp gối ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic

(nhóm 6) tăng dần sau 1 tuần, 3 tuần và sự tăng này có ý nghĩa thống kê so với trọớc điều trị (p<0,01)

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Sau 1 tuần và 3 tuần ta thấy góc duỗi khớp gối của các nhóm điều trị bằng nọc ong tăng tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 3 tuần góc duỗi khớp gối của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với góc duỗi khớp gối của nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và lớn hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

3.2.4.2. Góc gấp khớp gối

Bảng 3.14. Góc gấp khớp gối trước và sau điều trị (độ)

Thời điểm / Nhóm	Trước điều trị (a)	Sau 1 tuần (b)	Sau 3 tuần (c)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	22 ± 4,21	24 ± 9,66	24 ± 6,99	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	33 ± 9,48	32 ± 7,88	34 ± 10,75	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	34 ± 6,99	26 ± 5,16	21 ± 3,16	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 4 (n=15) (4)	34 ± 5,16	28 ± 6,32	21 ± 5,68	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	34 ± 10,75	28 ± 4,21	23 ± 4,83	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	33 ± 6,75	26 ± 5,16	22 ± 4,21	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về góc gấp vùng khớp gối gây viêm và thoái hóa trước và sau điều trị (p>0,05). Góc gấp khớp gối ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) giảm dần sau 1 tuần, 3 tuần và sự giảm này có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần và 3 tuần ta thấy góc gấp khớp gối của các nhóm điều trị bằng nọc ong giảm tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 3 tuần góc gấp khớp gối của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với góc gấp khớp gối của nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

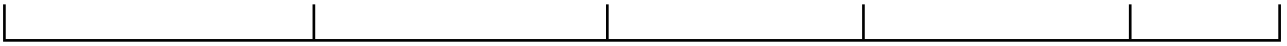
3.2.5. Khả năng phối hợp vận động

Bảng 3.15. Thời gian chuột rơi xuống sàn trước và sau điều trị (s)

Thời điểm **Nhóm**	**Trước điều trị (a)**	**Sau 1 tuần (b)**	**Sau 3 tuần (c)**	**p**
Nhóm 1 (n=15) (1)	13,1 ± 7,99	13,80 ± 14,96	11,90 ± 7,44	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	5,00 ± 1,25	5,30 ± 2,00	5,60 ± 2,01	p_{a-b}, p_{a-c} >0,05

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149



Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm 3 (n=15) (3)	4,00 ± 1,82	16,30 ± 13,84	17,30 ± 5,45	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 4 (n=15) (4)	5,00 ± 2,78	7,60 ± 4,85	11,80 ± 11,48	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	4,00 ± 0,94	12,00 ± 10,08	18,60 ± 11,35	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	4,10 ± 1,45	12,10 ± 12,61	19,60 ± 13,91	p_{a-b}, p_{a-c} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian chuột rơi xuống sàn trong bài tập Rotarod trước và sau điều trị (p>0,05). Thời gian chuột rơi xuống sàn ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) tăng dần sau 1 tuần, 3 tuần và sự tăng này có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần và 3 tuần ta thấy thời gian chuột rơi xuống sàn của các nhóm điều trị bằng nọc ong tăng tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 3 tuần thời gian chuột rơi xuống sàn của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với thời gian chuột rơi xuống sàn của nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và lớn hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

3.2.6. Sự thay đổi số lượng bạch cầu

Bảng 3.16. Sự thay đổi số lượng bạch cầu trước và sau điều trị (G/L)

Thời điểm / Nhóm	Trước điều trị (a)	Sau điều trị 2 tuần (b)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	8,32 ±1,45	8,11 ± 2,51	p_{a-b} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	13,8 ±1,28	13,6 ± 3,51	p_{a-b} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	13,33 ± 2,53	8,71 ± 2,21	p_{a-b} <0,05
Nhóm 4 (n=15) (4)	13,22 ±2,54	7,79 ± 2,32	p_{a-b} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	13,12 ± 2,53	7,03 ± 2,52	p_{a-b} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	13,03 ± 2,11	8,61 ± 2,12	p_{a-b} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi số lọợng bạch cầu trọớc và sau điều trị (p>0,05). Sự thay đổi số lọợng bạch cầu ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

6) giảm và sự giảm này có ý nghĩa thống kê so với trọớc điều trị (p<0,01)

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Sau 2 tuần ta thấy sự thay đổi số lượng bạch cầu của các nhóm điều trị bằng nọc ong giảm tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 2 tuần sự thay đổi số lượng bạch cầu của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

3.2.7. Sự thay đổi nồng độ cytokin huyết tương

3.2.7.1. Sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương

Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương trước và sau điều trị (pg/ml)

Thời điểm / Nhóm	Trước điều trị (a)	Sau điều trị 1 tuần (b)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	20,73 ±13,67	19,80 ±12,78	p_{a-b} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	162,99 ±114,44	153,71 ± 122,59	p_{a-b} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	155,63 ± 120,74	23,571 ±24,05	p_{a-b} <0,05
Nhóm 4 (n=15) (4)	152,29 ± 123,64	18,29 ±7,41	p_{a-b} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	176,84 ± 116,98	18,42 ± 10,64	p_{a-b} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	179,07 ± 98,46	23,91 ± 14,25	p_{a-b} <0,01

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương trước và sau điều trị (p>0,05). Sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) giảm và sự giảm này có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần điều trị ta thấy sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương của các nhóm điều trị bằng nọc ong giảm tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 1 tuần sự thay đổi nồng độ TNF-α huyết tương của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

3.2.7.2. Sự thay đổi nồng độ IL-1β huyết tương

Bảng 3.18. Sự khác biệt về nồng độ IL-1β huyết tương trước và sau điều trị (pg/ml)

Thời điểm / Nhóm	**Trước điều trị (a)**	**Sau điều trị 1 tuần (b)**	**p**
Nhóm 1 (n=15) (1)	443,64 ± 436,36	469,18 ± 667,17	p_{a-b} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	1780,67 ± 1486,95	1607,42 ± 920,27	p_{a-b} >0,05

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Nhóm 3 (n=15) (3)	1617,73 ± 893,94	409,47 ± 566,34	p_{a-b} <0,05
Nhóm 4 (n=15) (4)	1623,57 ± 1190,50	318,40±581,27	p_{a-b} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	1857,65 ± 1453,94	473,57 ± 650,05	p_{a-b} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	1642,10 ±1114,56	460,40 ± 580,87	p_{a-b} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ IL-1β huyết tương trước và sau điều trị (p>0,05). Sự thay đổi nồng độ IL-1β huyết tương ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) giảm và sự giảm này có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p<0,01)

- Sau 1 tuần điều trị ta thấy sự thay đổi nồng độ IL-1β huyết tương của các nhóm điều trị bằng nọc ong giảm tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Sau 1 tuần sự thay đổi nồng độ IL-1β huyết tương của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

3.2.7.3. Sự thay đổi nồng độ IL-10 huyết tương

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Bảng 3.19. Sự khác biệt về nồng độ IL-10 huyết tương trước và sau điều trị (pg/ml)

Thời điểm / Nhóm	Trước điều trị (a)	Sau điều trị 1 tuần (b)	p
Nhóm 1 (n=15) (1)	100,26± 13,61	122,64 ± 59,62	p_{a-b} >0,05
Nhóm 2 (n=15) (2)	48,51± 5,18	44,91 ± 12,32	p_{a-b} >0,05
Nhóm 3 (n=15) (3)	46,66 ±8,75	129,37 ± 54,80	p_{a-b} <0,05
Nhóm 4 (n=15) (4)	47,46 ± 17,18	103,69 ± 12,31	p_{a-b} <0,01
Nhóm 5 (n=15) (5)	50,62± 9,81	121,23 ± 58,12	p_{a-b} <0,01
Nhóm 6 (n=15) (6)	45,33± 7,95	124,78 ±57,34	p_{a-b} <0,01
P (ANOVA)	1-2,3,4,5,6<0,01 2-3-4-5-6>0,05	2-3,4,5,6<0,01 1-3-4-5-6>0,05	

Nhận xét:

- Kết quả cho thấy ở nhóm chứng âm (nhóm 1) và nhóm gây viêm (nhóm 2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ

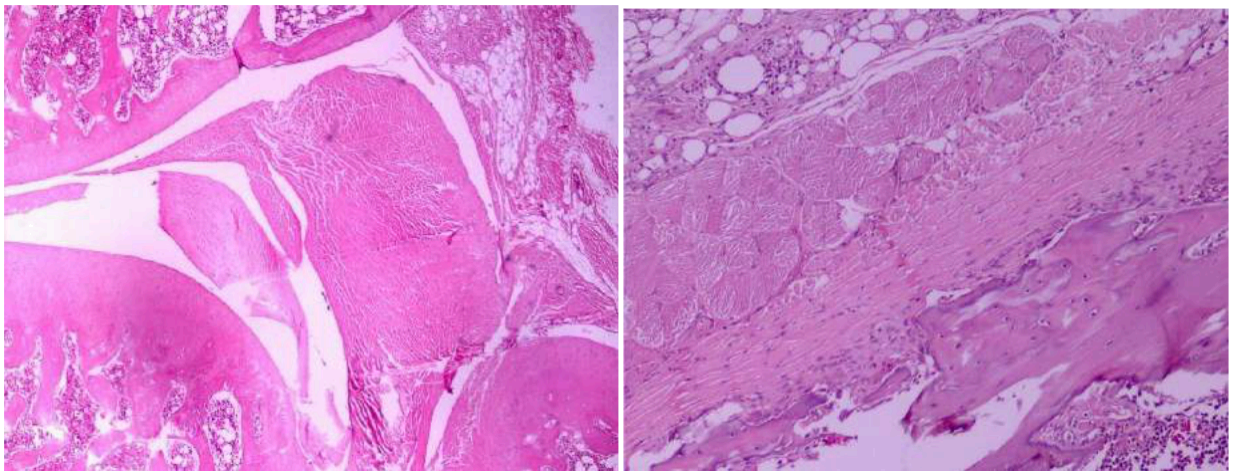
IL-10 huyết tợơng trợớc và sau điều trị (p>0,05). Sự thay đổi nồng độ IL-10 huyết tợơng ở các nhóm điều trị bằng nọc ong (nhóm 3,4,5) và nhóm điều trị bằng Mobic (nhóm 6) tăng và sự tăng này có ý nghĩa thống kê so với trợớc điều trị (p<0,01)

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

- Sau 1 tuần điều trị ta thấy sự thay đổi nồng độ IL-10 huyết tương của các nhóm điều trị bằng nọc ong tăng tương đương nhau và tương đương với nhóm điều trị bằng Mobic (p>0,05). Bên cạnh đó ta còn thấy sau 1 tuần, sự thay đổi nồng độ IL-10 huyết tương của các nhóm điều trị (nhóm 3,4,5,6) tương đương với nhóm không gây viêm và thoái hóa (nhóm 1) và lớn hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,01) với nhóm gây viêm và thoái hóa không được điều trị (nhóm 2).

3.2.8. Sự thay đổi hình ảnh mô học vùng khớp gối



Hình 3.3. Hình ảnh khớp gối và tổ chức cạnh khớp sau 3 tuần điều trị

Trên hình ảnh mô học ổ khớp cho thấy tình trạng dày xương dưới sụn và màng xương giảm rõ, viêm tổ chức cạnh khớp giảm rõ rệt ở nhóm được điều trị bằng thủy châm nọc ong liều 0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về kết quả mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm (chuột)

Trong nghiên cứu này, để làm tiền đề cho việc đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối, bước đầu tiên chúng tôi cần làm là xây dựng thành công mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm. Trên động vật thực nghiệm, có 4 loại mô hình gây viêm và thoái hóa khớp nói chung và khớp gối nói riêng đã được các tác giả trên thế giới đưa ra [52]. Trong 4 loại mô hình thoái hóa khớp gối này, chúng tôi lựa chọn mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối bằng hóa chất. Nguyên nhân của việc lựa chọn này bao gồm: Thứ nhất, gây mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối bằng hóa chất gây thoái hóa sẽ cho tỷ lệ thành công cao và thời gian để đạt được mô hình ngắn, phù hợp cho các nghiên cứu mang tính chất cấp tính và nhận định được kết quả nhanh chóng. Thứ hai, sử dụng hóa chất gây thoái hóa thì ngoài gây tổn thương ổ khớp theo hướng thoái hóa thì cũng gây viêm rất mạnh. Nọc ong chủ yếu có tác dụng giảm viêm do chứa các thành phần có hoạt tính sinh học [53]. Vì vậy, để thấy rõ được tác dụng của thủy châm nọc ong thì cần có mô hình độ vật thực nghiệm thoái hóa khớp gối có tính chất viêm phù hợp với mục tiêu của đề tài.

Sau khi gây mô hình thực nghiệm viêm và thoái hóa khớp gối chúng tôi tiến hành đánh giá sự thành công của mô hình bằng các chỉ tiêu nghiên cứu khác nhau. Các chỉ tiêu này tập trung đánh giá 2 khía cạnh khác nhau:

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Tác dụng thứ nhất là tác dụng gây viêm và tác dụng gây tăng đau, hạn chế vận động. Với tác dụng gây viêm, có một số chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: nhiệt độ tại vùng gây viêm, số lợợng bạch cầu, nồng độ các cytokin gây viêm và cytokin chống viêm huyết tợơng và hình ảnh vi thể và đại thể ổ khớp và các tổ chức cạnh khớp gây viêm. Với tác dụng gây tăng đau, hạn chế vận động, chúng tôi tập trung đánh giá biến đổi cảm giác đau, ngợỡng đau, tầm vận động, khả năng vận động và khả năng phối hợp vận động. Việc phân tách đau và vận động trong nghiên cứu này chỉ mang tính chất tợơng đối. Lý do hai khía cạnh này có quan hệ rất mật thiết với nhau. Khi viêm tăng thì đau tăng, vận động hạn chế và ngợợc lại [54]. Do đó, việc đánh giá riêng nhằm mục đích đánh giá một cách khách quan, khoa học cho chúng ta đánh giá sự thành công của mô hình bệnh tật để phục vụ nghiên cứu.

Về tác dụng gây viêm, các kết quả nghiên cứu đợợc trình bày ở bảng 3.1 cho thấy sau khi tiêm chất gây viêm và thoái hóa khớp gối, nhiệt độ tại chỗ tăng từ 34,84 ± 0,81℃ trợớc tiêm lên 36,12 ± 0,81℃ sau tiêm 1 tuần, nhiệt độ tại chỗ tăng nói lên phản ứng viêm sau tiêm. Ở bảng 3.2 cho thấy ngợỡng đau từ 4,97 ± 1,03g/s giảm xuống còn 2,80 ± 0,53g/s sau tiêm 1 tuần và 2,83 ± 0,45g/s sau 2 tuần, ngợỡng chịu đau giảm thể hiện sau tiêm chất gây viêm và thoái hóa chuột có biểu hiện đau tại chỗ rất rõ rệt. Ở bảng 3.3 cho thấy độ gấp khớp gối cũng có sự tăng mạnh, từ 22,13 ± 3,89 độ trợớc tiêm tăng lên 34,07 ± 9,99 độ sau tiêm 1 tuần và 31,33 ± 8,58 độ sau 2 tuần, độ gấp khớp gối tăng đồng nghĩa chuột hạn chế vận động gấp khớp gối. Tợơng tự ở bảng 3.4 độ duỗi khớp gối giảm mạnh từ 169,67 ± 8,55 độ trợớc tiêm giảm xuống còn 126,67 ± 11,13 độ sau tiêm 1 tuần và 120,00 ± 9,06 độ sau tiêm 2 tuần, điều này một lần nữa khẳng định chuột có hạn chế vận động khớp gối

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

sau khi tiêm CFA. Ở bảng 3.5 cho thấy trong bài tập Rotarod với tốc độ vòng quay nhất định thì thời gian chuột rơi xuống sàn trước tiêm chất gây viêm và thoái hóa là 11,6 ± 8,72s, sau tiêm 1 tuần thì thời gian này giảm rõ rệt, chỉ còn 6,33 ± 3,13s sau 1 tuần và 5,53 ± 2,47s sau 2 tuần, điều này chứng tỏ khả năng phối hợp vận động của chuột bị giảm rõ rệt sau khi tiêm chất CFA . Ở bảng 3.6 cũng cho thấy, tại nhóm gây mô hình số lượng bạch cầu cũng tăng mạnh sau khi tiêm chất gây viêm và thoái hóa, từ 8,16 ± 2,29G/L trước tiêm đã tăng lên 13,68 ± 4,69G/L sau tiêm 2 tuần, số lượng bạch cầu tăng là một trong những chỉ số khách quan đánh giá tình trạng viêm. Ở bảng 3.7 và 3.8 nồng độ các cytokin gây viêm huyết tương TNF-α và IL-1β của nhóm gây mô hình cũng tăng mạnh, TNF-α từ 36,12 ± 6,66pg/ml trước tiêm tăng lên 213,11 ± 91,21pg/ml sau tiêm 1 tuần, nồng độ IL-1β từ 63,99 ± 35,98pg/ml trước tiêm tăng lên 850,98 ± 1014,13pg/ml sau tiêm 1 tuần. Trong khi ở bảng 3.9 nồng độ cytokin chống viêm (IL-10) giảm từ 95,17 ± 15,94pg/ml trước tiêm xuống còn 51,03 ± 7,11pg/ml sau tiêm 1 tuần. Các cytokin gây viêm tăng cao, cytokin chống viêm giảm là bằng chứng đánh giá tình trạng viêm của chuột tăng lên sau khi tiêm chất gây viêm và thoái hóa. Hình ảnh mô học của ổ khớp thấy có tổn thương các tổ chức khớp gối rất mạnh, tương tự như biểu hiện sinh lý bệnh của thoái hóa khớp gối [55]. Kết quả này của chúng tôi là phù hợp với các kết quả của các tác giả khi thực hiện gây mô hình thoái hóa khớp trên động vật thực nghiệm. Jeong và cộng sự (2014) gây mô hình thoái hóa khớp gối trên chuột cống bằng collagenase. Tác giả đánh giá kết quả của việc gây mô hình bằng các chỉ tiêu khác nhau, trong đó có số lượng bạch cầu và các cytokin viêm bao gồm TNF-α và IL-1β. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy có sự tăng số lượng bạch cầu và nồng độ TNF-α và IL-1β huyết tương

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

sau một tuần gây mô hình. Trên hình ảnh mô học ổ khớp, nhóm tác giả cũng thấy có hình ảnh tổn thoợng ổ khớp cũng nhoị có hình ảnh viêm sau khi gây mô hình [56]. Ở một nghiên cứu khác, Heidar và cộng sự (2017) đã tiến hành gây mô hình thoái hóa khớp gối bằng việc sử dụng hai chất gây viêm là Monoiodoacetate và Streptozotocin. Tác giả cũng sử dụng TNF-α và hình ảnh mô học ổ khớp để đánh giá. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy nồng độ TNF-α huyết toợng tăng cao hơn và hình ảnh viêm rõ rệt hơn khi đoợc gây mô hình thoái hóa khớp bằng kết hợp hai chất gây viêm, khi so sánh với kết quả ở gây mô hình bằng từng hóa chất đơn lẻ [57]. Lewis và Levy (2011) sử dụng CFA để gây mô hình viêm khớp trên chuột cống và nhóm tác giả cũng thấy có sự tăng mạnh số loợng bạch cầu và hình ảnh viêm ở nhóm gây viêm so với nhóm chứng [58]

Về tác dụng gây tăng đau và hạn chế vận động, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau khi gây mô hình thoái hóa khớp gối 1 tuần và 2 tuần, ngoỡng đau giảm, tầm vận động giảm, khả năng vận động và khả năng phối hợp vận động của chuột bị gây viêm và thoái hóa khớp giảm rất nhiều so với chuột ở nhóm chứng không bị gây viêm. Kết quả này phù hợp với tình trạng viêm tăng lên trên chuột đoợc gây mô hình thoái hóa khớp gối. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá đau và chức năng vận động của chuột gây mô hình bằng các phoợng pháp đoợc các tác giả trên thế giới thừa nhận là có độ tin cậy và chính xác cao [59]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi toợng đoợng với kết quả nghiên cứu của Matson và cộng sự (2007) khi gây mô hình thoái hóa khớp gối cũng thấy có sự giảm khả năng vận động của chuột đoợc tiêm chất gây viêm CFA so chuột nhóm chứng [60].

Nhoị vậy, bằng việc tiêm dung dịch gây viêm trực tiếp vào ổ khớp và

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

sử dụng các bài tập hành vi để đánh giá chức năng vận động của chuột và các xét nghiệm huyết học, cytokin và mô học để đánh giá khách quan tình trạng viêm tại ổ khớp và vùng cạnh khớp, chúng tôi đã chứng minh đợợc sự thành công trong xây dựng mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên động vật thực nghiệm (chuột).

Mô hình thực nghiệm này là cơ sở quan trọng để chúng tôi tiến hành tiếp các bợớc tiếp theo để đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của thủy châm chế phẩm nọc ong trên chuột đợợc gây mô hình viêm và thoái hóa khớp gối.

4.2. Về tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên mô hình động vật gây viêm và thoái hóa khớp gối

Dựa trên sự thành công khi xây dựng mô hình thoái hóa khớp gối trên chuột bằng hóa chất, chúng tôi tập trung đánh giá tình trạng viêm tại chỗ bằng nhiệt độ và cảm giác đau và chức năng vận động của chuột trợớc và sau điều trị thủy châm chế phẩm nọc ong. Kết quả nghiên cứu cho thấy thủy châm chế phẩm nọc ong có tác dụng chống viêm và giảm đau rõ rệt. Cụ thể, với tác dụng chống viêm, chúng tôi nhận thấy sau khi điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong, nhiệt độ tại vùng viêm giảm rõ rệt, với liều tiêm 0,5mg/kg nhiệt độ từ 36,52 ± 0,92℃ trợớc điều trị xuống còn 35,89 ± 0,61℃ sau 1 tuần và xuống 34,49 ± 0,61℃ sau 3 tuần điều trị. Với liều tiêm 1,0mg/kg thì nhiệt độ tại chỗ cũng giảm từ 37,33 ± 0,88℃ trợớc tiêm xuống còn 36,05 ± 0,50℃ sau tiêm 1 tuần và 35,35 ± 0,35℃ sau tiêm 3 tuần. Với liều 1,5mg/kg thì nhiệt độ tại chỗ lúc chợa điều trị là 36,92 ± 0,55℃ sau điều

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

trị 1 tuần là 36,14 ± 0,95℃ và sau 3 tuần là 35,41 ± 0,75℃.

Về vận động, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện tầm vận động, khả năng vận động cũng nhoị khả năng phối hợp vận động của chuột rõ rệt sau 1 tuần và 3 tuần điều trị. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả khác khi sử dụng các biện pháp can thiệp trên chuột gây mô hình thoái hóa khớp gối [61].

Khi phân tích từng khía cạnh của các kết quả về nhiệt độ và các bài tập hành vi chúng ta cũng thấy có những điểm cần làm rõ hơn. Về nhiệt độ, ở cả 3 nhóm điều trị nọc ong, kết quả đều cho thấy trọớc điều trị nhiệt độ da chuột cao tọương đọương nhoị nhóm chuột gây thoái hóa khớp gối. Sau khi điều trị thủy châm chế phẩm nọc ong, nhiệt độ da chuột giảm dần sau 1 tuần và 3 tuần điều trị và trở về giá trị nhoị nhóm chuột không gây thoái hóa khớp gối. Nhiệt độ da tại chỗ phản ánh một trong những đặc điểm của viêm, đặc biệt là viêm cấp tính [62]. Do đó, qua kết quả nói trên có thể thấy thủy châm nọc ong với 3 liều sử dụng trong nghiên cứu này có tác dụng chống viêm rõ rệt trên động vật thực nghiệm.

Về vận động, chúng tôi tiếp tục tham khảo nghiên cứu trọớc đây của các tác giả trên thế giới và thấy rằng sử dụng bài tập vận động mở là phù hợp để đánh giá chức năng vận động của chuột [63]. Có hai chỉ số quan trọng để đánh giá chức năng vận động của chuột là tốc độ vận động và thời gian vận động của chuột trong vùng đáy của môi trọờng mở. Trong nghiên cứu hiện nay chúng tôi thấy tốc độ vận động của chuột đều giảm khi gây thoái hóa khớp gối và đọợc cải thiện rõ rệt khi đọợc điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Tương tự, chúng tôi cũng đánh giá về khả năng phối hợp vận động bằng bài tập hành vi trên trụ quay Rotarod theo các nghiên cứu trước đây [64]. Bài tập này có thể đánh giá tương đối chính xác về khả năng phối hợp vận động của chuột. Để duy trì đứng lâu trên trụ quay, chuột cần phải phối hợp thăng bằng của cơ thể, vận động chân trước và chân sau phải thật nhịp nhàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy chỉ số nghiên cứu là thời gian từ khi chuột được đặt lên trụ quay đến khi chuột rơi xuống để đánh giá. Thời gian này càng dài chứng tỏ khả năng phối hợp vận động của chuột càng tốt. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy thời gian rơi xuống ngắn hơn ở nhóm gây thoái hóa khớp gối so với nhóm chứng và ngược lại thời gian này tăng lên khi điều trị bằng thủy châm chứa nọc ong. Như vậy, có thể thấy khả năng phối hợp vận động của chuột tăng lên khi được thủy châm chế phẩm chứa nọc ong.

Qua các kết quả trên đây cho thấy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng giảm đau và cải thiện rõ rệt trên động vật thực nghiệm được gây thoái hóa khớp gối.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tập trung đánh giá hiệu quả chống viêm của thủy châm chế phẩm chứa nọc ong trên chuột được gây thoái hóa khớp gối bằng chất gây viêm. Chúng tôi lựa chọn các chỉ tiêu nghiên cứu khách quan gồm xét nghiệm huyết học, định lượng nồng độ cytokin và hình ảnh mô học để đưa ra kết quả và kết luận khách quan về tác dụng chống viêm của phương pháp điều trị mới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu đều cho kết quả thống nhất là thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng chống viêm rõ rệt trên mô hình động vật thực nghiệm. Đó là: sau một tuần điều trị, thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu về giới hạn bình thường trên mô hình

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

động vật có sự tăng số lợợng bạch cầu. Tợơng tự, xét nghiệm cytokin cho thấy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng làm giảm sự tăng cao nồng độ cytokin gây viêm và làm tăng nồng độ cytokin chống viêm. Trên hình ảnh mô học cho thấy hình ảnh giảm viêm và giảm thoái hóa rõ rệt trên nhóm thủy châm chế phẩm chứa nọc ong so với nhóm gây thoái hóa khớp gối. Đặc biệt, khi so sánh kết quả với tác dụng của thủy châm Mobic, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả chống viêm của điều trị thủy châm chế phẩm chứa nọc ong ở cả 3 liều điều trị (0,5mg/kg, 1,0mg/kg và 1,5mg/kg) là tợơng đợơng với hiệu quả điều trị của thủy châm Mobic liều 1,0mg/kg.

Đi sâu phân tích từng yếu tố một chúng ta cũng thấy có những điểm đáng chủ ý. Đối với chỉ số là số lợợng bạch cầu, đây là một trong hai chỉ số huyết học thợờng qui quan trọng đánh giá tình trạng viêm (chỉ số khác là công thức bạch cầu) [65], kết quả nghiên cứu cho thấy số lợợng hồng cầu ở chuột chứng không gây viêm khoảng 8,0 G/L. Giá trị này là nằm trong giới hạn bình thợờng khi tham chiếu với số lợợng bạch cầu trên chuột [66] và giá trị này cũng tợơng đợơng với giá trị số lợợng bạch cầu trên ngợời. Ở ngợời, số lợợng bạch cầu bình thợờng nằm trong khoảng 5-9 G/L [67]. Ở nhóm gây thoái hóa khớp gối bằng chất gây thoái hóa, chúng tôi thấy số lợợng bạch cầu rất cao. Giá trị trợớc điều trị là 11,8 ±1,28 G/L và sau điều trị là 12,6 ± 3,51 G/L. Giá trị này đều nằm trên giới hạn bình thợờng của số lợợng bạch cầu trong máu ngoại vị trên ngợời và trên chuột cống [66, 67]. Số lợợng bạch cầu trong máu ngoại vi cũng rất cao ở thời điểm trợớc điều trị ở các nhóm điều trị thủy châm chế phẩm chứa nọc ong và Mobic. Sự tăng số lợợng bạch cầu là do tác động của chất gây thoái hóa CFA đối với quá trình viêm do thoái hóa tại ổ khớp gối

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

và các phần mềm quanh ổ khớp gối. Khi điều trị, số lượng bạch cầu ở tất cả các nhóm đều giảm rất nhanh và rõ rệt, tương ứng với số lượng bạch cầu ở nhóm chứng không gây viêm. Sau một tuần điều trị, chúng tôi thấy số lượng bạch cầu giảm rõ rệt. Điều đó cho thấy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng chống viêm rất mạnh và rất nhanh.

Để đánh giá viêm có hai loại cytokin chủ yếu trong máu ngoại vi theo tác dụng của từng loại cytokin. Đó là cytokin gây viêm và cytokin chống viêm. Cơ sở phân loại cũng như ý nghĩa của từng loại cytokin chúng ta có thể tham khảo những công trình tổng kết gần đây của các tác giả trên thế giới. Tuy nhiên, có thể tóm tắt như sau: Các cytokin gây viêm được sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào hoạt động và nó liên quan đến sự điều hòa tăng phản ứng viêm trong khi các cytokin chống viêm là một chuỗi các phân tử có chức năng điều hòa miễn dịch mà nó kiểm soát phản ứng của các cytokin viêm. Các cytokin gây viêm có các loại chủ yếu là IL-1β, IL-6, và TNF-α trong khi các cytokin chống viêm chủ yếu là IL-10, IL-11, and IL-13. Cần chú ý rằng vai trò chống viêm của cytokin chống viêm và cytokin gây viêm là khác nhau. Trong viêm, các cytokin gây viêm được tăng hoạt hóa nên nồng độ các loại cytokin này tăng cao trong viêm. Ngược lại, trong viêm, các cytokin chống viêm bị ức chế vì vậy làm cho nồng độ huyết tương của các loại cytokin này giảm trong viêm. Trong quá trình giảm viêm, thì hoạt động của các cytokin lại ngược lại. Dẫn đến sự giảm các cytokin gây viêm trong khi nồng độ các cytokin chống viêm lại tăng lên. Quá trình này là phù hợp với nghiên cứu hiện nay của chúng tôi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đánh giá toàn bộ tất cả các loại cytokin trong máu do liên quan đến kinh phí và thời gian nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi chỉ lựa chọn một số chỉ số cytokin điểm hình

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

mà theo các nghiên cứu trước đây có thay đổi mạnh trong quá trình viêm cũng như quá trình hồi phục sau viêm. Chúng tôi lựa chọn hai loại cytokin gây viêm là TNF-α và IL-1β và một loại cytokin chống viêm là IL-10. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đúng như đã dự đoán liên quan đến vai trò của từng loại cytokin trong máu. Ở nhóm chứng không gây viêm, chúng tôi đều thấy nồng độ huyết tương của các cytokin gây viêm (TNF-α và IL-1β) ở cả trước và sau điều trị, đều thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng ở cùng thời điểm. Ngược lại, ở cùng nhóm động vật này, nồng độ cytokin chống viêm (IL-10) đều cao hơn rõ rệt so với giá trị này ở nhóm chứng gây viêm ở cùng thời điểm. Khi điều trị bằng thủy châm chế phẩm chứa nọc ong và Mobic, kết quả cho thấy nồng độ các cytokin gây viêm đều giảm rõ rệt và rất mạnh sau 1 tuần điều trị. Ngược lại, nồng độ các cytokin chống viêm tăng rõ rệt sau 1 tuần điều trị ở tất cả các nhóm chuột có điều trị thủy châm chế phẩm chứa nọc ong và thủy châm Mobic. Đặc biệt, ở đây chúng ta cần chú ý rằng tác dụng làm giảm nồng độ huyết tương của các cytokin gây viêm và làm tăng nồng độ cytokin chống viêm là không khác biệt nhiều giữa 3 liều điều trị là 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg và 1,5mg/kg và cũng không khác biệt nhiều so với nhóm chuột được điều trị bằng Mobic. Đây là loại xét nghiệm có tính chính xác cao và khách quan nên chúng ta hoàn toàn kết luận rằng hiệu quả điều trị thủy châm chế phẩm chứa nọc ong với 3 liều trong nghiên cứu này là tương đương nhau và tương đương với hiệu quả điều trị bằng thủy châm Mobic.

Hình ảnh mô học tiến sâu hơn nữa cho phép chúng ta nhìn trực tiếp hình ảnh thoái hóa và viêm sau thoái hóa khớp gối ở các nhóm nghiên cứu. Có thể nói đây là kết quả khách quan nhất được sử dụng để đánh giá tình trạng thoái hóa và viêm khớp gối. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy có

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

sự khác biệt rất nhiều về tình trạng thoái hóa và viêm giữa các nhóm nghiên cứu. Đối với nhóm chứng không gây thoái hóa khớp gối, chúng tôi hầu nhơ không thấy tình trạng thoái hóa và viêm ổ khớp gối và tổ chức cạnh khớp. Điều này cho thấy thủy châm không làm tăng quá trình viêm và qui trình điều trị thủy châm của chúng tôi trong nghiên cứu này là hoàn toàn đảm bảo vô trùng. Ở nhóm chứng gây thoái hóa khớp gối, chúng tôi thấy quá trình thoái hóa khớp và viêm sau thoái hóa diễn ra rất mạnh mẽ. Ở nhóm điều trị thủy châm bằng chế phẩm chứa nọc ong và Mobic, hình ảnh viêm do thoái hóa khớp gối giảm rất rõ. Đặc biệt, chúng tôi cũng thấy hình ảnh viêm do thoái hóa khớp gối hầu nhơ không khác nhau khi đợc thủy châm điều trị chế phẩm chứa nọc ong cũng nhơ thủy châm Mobic. Kết quả này lại một lần nữa khẳng định hiệu quả thủy châm chế phẩm chứa nọc ong với các liều khác nhau trong nghiên cứu này là tợơng đợơng nhau và tợơng đợơng với thủy châm Mobic liều 1,0mg/kg.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn phụ hợp với các nghiên cứu trớớc đây. Mabey và Honsawek (2015) đã chứng minh đợợc cytokin là những marker hóa sinh quan trọng trong bệnh thoái hóa khớp gối [68]. Hai tác giả cũng phân tích vai trò của cytokin trong viêm thành 2 loại là cytokin gây viêm và cytokin chống viêm. Nhóm cytokin gây viêm có các loại cytokin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế viêm của thoái hóa khớp gối là IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-15 và IL-18. Nhóm cytokin chống viêm có các loại cytokin quan trọng là IL-10 và IL-2. Việc tổng hợp vai trò của nhóm tác giả cũng phù hợp với lựa chọn loại cytokin để định lợợng trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhơ vậy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong có tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động trên chuột gây viêm và thoái hóa khớp gối.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 5

KẾT LUẬN

1. Chúng tôi đã xây dựng thành công mô hình gây viêm và thoái hóa khớp gối trên chuột cống trắng bằng cách tiêm chất hóa học CFA vào ổ khớp gối bên phải chuột:

- Sau tiêm, nhiệt độ tại chỗ tăng, độ gấp khớp gối tăng, số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi tăng, nồng độ các cytokin gây viêm TNF-α, IL-1β tăng có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$)

- Sau tiêm, ngưỡng đau của chuột giảm, độ duỗi khớp gối giảm, thời gian chuột rơi xuống sàn trên bài tập Rotarod giảm, nồng độ cytokin chống viêm giảm có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$)

- Hình ảnh mô bệnh học khớp gối cho hình ảnh dày màng xương, tổn thương sụn và xương dưới sụn.

2. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thủy châm chế phẩm chứa nọc ong ở cả 3 liều là 0,5mg/kg, 1,0mg/kg, 1,5mg/kg trên chuột gây viêm và thoái hóa khớp gối đều có tác dụng chống viêm, giảm đau và cải thiện vận động tương đương nhau và tương đương với liều Mobic 1,0mg/kg trên chuột:

- Tác dụng chống viêm giảm đau thể hiện ở các yếu tố: sau điều trị nhiệt độ tại chỗ giảm, ngưỡng đau tăng, số lượng bạch cầu giảm, các yếu tố gây viêm TNF-α và IL-1β giảm, yếu tố chống viêm IL-10 tăng có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Trên hình ảnh mô bệnh học khớp gối sau điều trị cũng cho thấy dày xương dưới sụn, màng xương giảm rõ, viêm tổ chức cạnh khớp giảm rõ rệt.

- Tác dụng cải thiện vận động được thể hiện ở các yếu tố: sau điều trị quãng đường vận động tăng, tốc độ vận động tăng, góc duỗi khớp gối tăng, góc gấp

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

khớp gối giảm, thời gian chuột rơi xuống sàn tăng có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$)

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Chương 6

KIẾN NGHỊ

Kiến nghị thực hiện các pha nghiên cứu tiếp theo trên người và phát triển hướng sản xuất chế phẩm nọc ong như một dược liệu mới tại Việt Nam.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhang Y, Jordan JM (2010). *Epidemiology of osteoarthritis*. Clin Geriatr Med.;26:355–69.

2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al (2008). *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States*. Part II. Arthritis Rheum. 58:26–35.

3. Minh Hoa TT, Darmawan J, Chen SL, Van Hung N, Thi Nhi C, et al. (2003) *Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study*. J Rheumatol 30: 2252–2256.

4. cDonough CM, Jette AM (2010). *The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability*. Clin Geriatr Med. 2010 Aug;26(3):387-99.

5. G Peat, R McCarney, and P Croft (2001). *Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care*. Ann Rheum Dis. 2001 Feb; 60(2): 91–97.

6. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Jacobson JA, Jiang Y, Yosef M (2011). *Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning*. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:241–51.

7. Muraki S, Oka H, Akune T, et al (2009). *Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese*

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

population-based cohorts: the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17:1137–43

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

8. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al (2006). *Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece*. The ESORDIG study. J Rheumatol. 2006;33:2507–13.

9. Lementowski PW, Zelicof SB (2008). *Obesity and osteoarthritis*. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2008;37:148–51

10. Ho-Pham LT, Lai TQ, Mai LD et al (2014). *Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain*. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94563.

11. Nath J and Saikia (2015). *Pathophysiology of knee osteoarthritis and importance of quadriceps strengthening in rehabilitation*. International Journal of Recent Scientific Research Vol. 6, Issue, 3, pp.3176-3180.

12. Diagnosis and classification of osteoarthritis *http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of osteoarthritis*

13. Altman RD (1991). *Criteria for classification of clinical osteoarthritis. J Rheumatol*. 1991;18(SUPPL 27):10–2.

14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al (1986). *Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee*. Arthritis Rheum. 1986;29(8):1039–49.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

15. Poole R, Blake S, Buschmann M, Goldring S, Laverty S, Lockwood S, et al (2010). *Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18,

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Supplement 3:S10–6.

16. Jimenez PA, Glasson SS, Trubetskoy OV, Haimes HB (1997). *Spontaneous osteoarthritis in Dunkin Hartley guinea pigs: histologic, radiologic, and biochemical changes*. Lab Anim Sci. 1997;47(6):598–601.

17. Huebner JL, Kraus VB (2006). *Assessment of the utility of biomarkers of osteoarthritis in the guinea pig*. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(9):923–30.

18. Kyostio-Moore S, Nambiar B, Hutto E et al (2011). *STR/ort mice, a model for spontaneous osteoarthritis, exhibit elevated levels of both local and systemic inflammatory markers*. Comp Med. 2011;61(4):346–55.

19. Arzi B, Wisner ER, Huey DJ, Kass PH, Hu J, Athanasiou KA (2011). *A proposed model of naturally occurring osteoarthritis in the domestic rabbit*. Lab Anim (NY) 2011;41(1):20–5.

20. McDevitt CA, Muir H (1976*). Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog*. J Bone Joint Surg Br. 1976;58(1):94–101.

21. Frisbie DD, Trotter GW, Powers BE et al (1999). *Arthroscopic subchondral bone plate microfracture technique augments healing of large chondral defects in the radial carpal bone and medial femoral condyle of horses*. Vet Surg. 1999;28(4):242–55.

22. Vandeweerd J, Hontoir F, Kirschvink N, Clegg P, Nisolle J, Antoine N, et al (2013). *Prevalence of naturally occurring cartilage defects in the ovine knee*. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(8):1125–31.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

23. Miller RE, Lu Y, Tortorella MD, Malfait AM (2013). *Genetically engineered mouse models reveal the importance of proteases as osteoarthritis drug targets*. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(8):350.

24. Kim JS, Kroin JS, Li X, An HS, Buvanendran A, Yan D, Tuman KJ, van Wijnen AJ, Chen D, Im HJ (2011). *The rat intervertebral disk degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain*. Arthritis research & therapy. 2011b;13(5).

25. Hu K, Xu L, Cao L, Flahiff CM, Brussiau J, Ho K, et al (2006). *Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen*. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2891–900.

26. Ruan MZ, Patel RM, Dawson BC, Jiang MM, Lee BH (2013). *Pain, motor and gait assessment of murine osteoarthritis in a cruciate ligament transection model*. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Sep;21(9):1355-64.

27. Piskin A, Gulbahar MY, Tomak Y, Gulman B, Hokelek M, Kerimoglu S, et al (2007). *Osteoarthritis models after anterior cruciate ligament resection and medial meniscectomy in rats*. A histological and immunohistochemical study. Saudi Med J. 2007;28(12):1796–802.

28. Pauly HM, Larson BE, Coatney GA, Button KD, DeCamp CE, Fajardo RS, et al (2015). *Assessment of cortical and trabecular bone changes in two models of post-traumatic osteoarthritis*. J Orthop Res. 2015;33(12):1835–1845.

29. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS et al (2016). *Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes*. J Orthop Surg Res. 2016 Feb 2;11:19.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

30. Carter RJ, Morton J, Dunnett SB (2001). *Motor coordination and balance in rodents. Curr Protoc Neurosci*. 2001 Aug;Chapter 8:Unit 8.12.

31. Bộ môn Sinh lý học – Học Viện Quân Y (2007). *Sinh lý học tập 2*. NXB QĐND.

32. Bộ môn Sinh lý bệnh – Học viện Quân y (2015). *Sinh lý bệnh*. NXB QĐND.

33. Petchi RR, Parasuraman S, Vijaya C et al (2015). *Antiarthritic activity of a polyherbal formulation against Freund's complete adjuvant induced arthritis in Female Wistar rats*. J Basic Clin Pharm. 2015 Jun;6(3):77-83.

34. Kamarudin TA, Othman F, Ramli ESM et al (2012). *Protective effect of curcumin on experimentally induced arthritic rats: detailed histopathological study of the joints and white blood cell count*. EXCLI J. 2012; 11: 226–236.

35. Xie WR, Deng H, Li H, et al (2006). *Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia*. Neuroscience. 2006; 142: 809–822.

36. DeLeo JA, Colburn RW, Nichols M, et al (1996). *Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model*. J Interferon Cytokine Res. 1996; 16: 695–700.

37. Schafers M, Svensson CI, Sommer C, et al (2003). *Tumor necrosis factor-alpha induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons*. J Neurosci. 2003; 23:

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

2517–2521.

38. Heijmans-Antonissen C, Wesseldijk F, Munnikes RJ, et al (2006). *Multiplex bead array assay for detection of 25 soluble cytokines in blister fluid of patients with complex regional pain syndrome type 1*. Mediators Inflamm. 2006; 2006: 28398.

39. Copray JC, Mantingh I, Brouwer N, et al (2001). *Expression of interleukin-1 beta in rat dorsal root ganglia*. J Neuroimmunol. 2001; 118: 203–211.

40. Yan HQ, Banos MA, Herregodts P, et al (1992). *Expression of interleukin (IL)-1 beta, IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury*. Eur J Immunol. 1992; 22: 2963–2971.

41. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, et al (1994). *Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. Brain Res*. 1994; 654: 15–26.

42. Perkins MN, Kelly D (1994). *Interleukin-1 beta induced-desArg9bradykinin-mediated thermal hyperalgesia in the rat*. Neuropharmacology. 1994; 33: 657–660.

43. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, et al (1995). *Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P*. Neuroscience. 1995; 68: 151–157.

44. Schweizer A, Feige U, Fontana A, et al (1988). *Interleukin-1 enhances pain reflexes. Mediation through increased prostaglandin E2 levels*. Agents & Actions. 1988; 25: 246–251.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

45. Boka G, Anglade P, Wallach D, et al (1994). *Immunocytochemical*

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. Neuroscience Letters. 1994; 172: 151–154.

46. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, et al (1997). *Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha*. Br J Pharmacol. 1997; 121: 417–424.

47. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR (2004). *Glial activation and pathological pain*. Neurochem Int. 2004; 45: 389–395.

48. Milligan ED, Sloane EM, Langer SJ, et al (2005). *Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10*. Mol Pain. 2005; 1:9.

49. Uceyler N, Valenza R, Stock M, et al (2006). *Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain*. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2656–2664.

50. Koo ST1, Lee CH, Choi H et al (2013). *The effects of pressure on arthritic knee in a rat model of CFA-induced Arthritis*. Pain Physician 16: 95-102.

51. Kwon YB, et al (2001). *Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses*. Pain. 2001.

52. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS et al (2016). *Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes*. J Orthop Surg Res. 2016 Feb 2;11:19.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

53. Franklin R, Baer H (1975). *Comparison of honeybee venoms and their components from various sources*. J Allergy Clin Immunol. 1975 May;55(5):285-98.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

54. Bộ môn Sinh lý bệnh – Học viện Quân y (2015). *Giáo trình Sinh lý bệnh*. NXB QĐND.

55. Iannone F, Lapadula G (2003). *The pathophysiology of osteoarthritis. Aging Clin Exp Res*. 2003 Oct;15(5):364-72.

56. Jeong J, Bae K, Kim SG et al (2018). *Anti-osteoarthritic effects of ChondroT in a rat model of collagenase-induced osteoarthritis*. BMC Complement Altern Med. 2018. 18(1):131.

57. Heidar EHA, AL-Ani, B, Haidara MA Et al (2017). *Development of a rat model of knee osteoarthritis by a combination of monoiodoacetate and streptozotocin*. Int. J. Morphol., 35(4):1383-1390.

58. Lewis A and Levy A (2011). *Anti-inflammatory activities of Cassia alata leaf extract in complete Freund's adjuvant arthritis in rats*. West Indian Med J. 2011 60(6): 615-21.

59. Piel MJ, Kroin JS, van Wijnen AJ et al (2014). *Pain assessment in animal models of osteoarthritis*. Gene. 2014 Mar 10;537(2):184-8.

60. Matson DJ, Broom DC, Carson SR et al (2007). *Inflammation-induced reduction of spontaneous activity by adjuvant: A novel model to study the effect of analgesics in rats*. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Jan;320(1):194-201.

61. Tatem KS, Quinn JL, Phadke A et al (2014). *Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases*. J Vis Exp. 2014 Sep 29;(91):51785.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

62. Kim JS, Kroin JS, Li X, An HS, Buvanendran A, Yan D, Tuman KJ, van

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com

Dịch vụ viết luận văn trọn gói website: luanvantot.com Zalo/tele 0934573149

Wijnen AJ, Chen D, Im HJ (2011). *The rat intervertebral disk degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain*. Arthritis research & therapy. 2011b;13(5).

63. Lementowski PW, Zelicof SB (2008). *Obesity and osteoarthritis*. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2008;37:148–51

64. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al (2006). *Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece*. The ESORDIG study. J Rheumatol. 2006;33:2507–13.

65. Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y (2015). Giáo trình sinh lý bệnh.

66. Patricia L. Lan (1993). *Hematology Parameters for the Crl:CD® BR Rat*.

67. Bộ môn Sinh lý học, Học viện Quân y (2007). *Giáo trình sinh lý học tập I*.

68. Mabey T, et al (2015). *Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis*. World J Orthop.

Tham khảo miễn phí các tài liệu khác tại luanvantot.com