

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ QUỐC PHÒNG
HỌC VIỆN QUÂN Y**

PHẠM QUANG TẬP

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI CỦA HỆ THỐNG ENZYM
CYTOCHROM- P450 Ở NGƯỜI TIẾP XÚC NGHỀ NGHIỆP
VỚI TRINITROTOLUEN VÀ TÁC DỤNG CỦA
NATURENZ
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành : Sức khoẻ nghề nghiệp
Mã số : 62.72.73.05**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2010

Công trình được hoàn thành tại Học viện Quân y

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. Nguyễn Liễu

PGS. TS. Nguyễn Thị Ngọc Dao

Phản biện 1:

GS.TS. Phạm Thị Minh Đức

Phản biện 2:

PGS.TS. Nguyễn Anh Trí

Phản biện 3:

PGS.TS. Nguyễn Khắc Hải

Luận án đã được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước, họp tại Học Viện Quân Y

Vào hồi 08 giờ 30 phút, ngày 11 tháng 5 năm 2010.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia.

- Thư viện Học viện Quân y.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Phạm Quang Tập, Nguyễn Liễu (2008)**, “Đánh giá tình trạng thiếu máu ở 54 công nhân tiếp xúc nghề nghiệp với chất nổ TNT”, *Tạp chí Y học Thực hành*, 5, tr. 11- 13.
2. **Phạm Quang Tập (2008)**, “Nghiên cứu về môi trường lao động và một số chỉ số hóa sinh, huyết học của những công nhân tiếp xúc nghề nghiệp với chất nổ TNT”, *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 3, tr. 99- 105.
3. **Phạm Quang Tập (2008)**, “Nghiên cứu sự thay đổi của hệ thống enzym P450 ở công nhân tiếp xúc trực tiếp với TNT (Trinitrotoluen)”, *Tạp chí Y học Thực hành*, 12, tr. 26- 28.

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

AH	: Anilin hydroxylase.
ALT	: Alanin aminotransferase
AST	: Aspartat aminotransferase
BC	: Bạch cầu
CPR	: NADPH- P450- reductase
Cyt.	: Cytochrom
GGT	: Gamma glutamyltransferase.
GLDH	: Glutamat dehydrogenase
GOD	: Glucose oxidase.
POD	: Peroxidase
HC	: Hồng cầu.
LDH	: Lactat dehydrogenase
MetHb	: Methemoglobin.
TCVSCP	: Tiêu chuẩn vệ sinh cho phép
TNT	: 2, 4, 6- Trinitrotoluen

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN VÀ NHỮNG ĐÓNG GÓP

- Luận án gồm 124 trang, 4 chương, 43 bảng, 11 biểu đồ, 10 sơ đồ và 3 ảnh, 154 tài liệu tham khảo (tiếng Việt: 49; tiếng Anh: 109) và phần phụ lục.

- Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp khoa học của đề tài: đã xác định được sự thay đổi của hệ thống enzym cytochrom P450 và mối liên quan với tuổi nghề, một số chỉ tiêu huyết học, hóa sinh ở người tiếp xúc nghề nghiệp với TNT. Đồng thời, cũng đánh giá được tác dụng của Naturenz trên động vật gây nhiễm độc TNT thực nghiệm liều nhỏ dài ngày.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cytochrom P450 là hệ thống enzym thuộc nhóm monooxygenase có trong hầu hết các cơ thể sống. Vai trò chính của hệ thống enzym cytochrom P450 là chuyển hóa các chất lạ (xenobiotic). Vì vậy, sự tăng hay giảm hàm lượng và hoạt độ của các cytochrom P450 thể hiện sự đáp ứng của cơ thể đối với từng loại chất độc khác nhau. Tùy theo loại chất độc mà gây cảm ứng hay ức chế tổng hợp enzym các cytochrom P450. Ngoài ra, sự thay đổi hàm lượng và hoạt độ của cytochrom P450 còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố: cấu trúc, đặc điểm tác dụng, nồng độ và liều lượng chất độc, đường xâm nhập, thời gian xâm nhập, loài, giống và tuổi... của cơ thể tiếp xúc với chất độc. Do vậy, định lượng hoạt độ xúc tác của hệ thống enzym này có ý nghĩa lớn trong việc đánh giá sự nhiễm độc cũng như tổn thương của tế bào gan ở mức độ phân tử.

Ở Việt Nam, TNT là loại chất nổ được sử dụng khá rộng rãi trong quốc phòng và trong nhiều ngành kinh tế công nghiệp khác như khai thác mỏ, xây dựng. Hiện nay, nhiễm độc TNT nghề nghiệp đứng thứ ba trong các bệnh nghề nghiệp. Các sản phẩm chuyển hoá của TNT trong cơ thể gây tổn thương đa dạng cho các cơ quan: gan, tế bào máu, cơ quan tạo máu, thần kinh, mắt, da, đường tiêu hoá và nhiều rối loạn chuyển hoá khác. Tuy nhiên, cơ chế gây tổn thương cơ thể của TNT đến nay vẫn còn có những quan điểm chưa thống nhất. Một số tác giả cho rằng TNT và các sản phẩm chuyển hoá của nó là những chất oxy hoá vì chứa các nhóm NO₂, do đó có khả năng làm phát sinh các gốc tự do. Các gốc tự do này có khả năng oxy hoá cao do liên kết đồng hoá trị với những protein phân tử nhỏ của tế bào gan trong điều kiện ưa khí với sự tham gia của hệ thống enzym cytochrom P450 gây ra các tổn thương cho cơ thể.

Gần đây, Viện Công nghệ Sinh học đã nghiên cứu và bào chế được chế phẩm sinh học Natuzenz, có tác dụng chống oxy hóa, hạn chế tác động của các gốc tự do đặc biệt là trong những trường hợp nhiễm độc.

Xuất phát từ những cơ sở trên, đề tài được tiến hành với các mục tiêu:

1. Xác định sự thay đổi của hệ thống enzym cytochrom P450 và mối liên quan với tuổi đời, tuổi nghề, một số chỉ tiêu huyết học, hóa sinh ở người tiếp xúc nghề nghiệp với TNT.

2. Đánh giá sự thay đổi của hệ thống enzym cytochrom P450 và tác dụng của Naturenz trên động vật gây nhiễm độc TNT thực nghiệm bán mạn tính.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Trong quá trình chuyển hóa của TNT, nhiều sản phẩm trung gian hình thành, trong đó các hợp chất nitrozo, hydroxylamin là những chất trung gian chuyển hóa hay được đề cập tới như là những thủ phạm chính gây tổn thương gan. Những sản phẩm trung gian chuyển hóa của TNT có đặc tính oxy hóa cao có khả năng gây tổn thương tế bào gan.

Torre C. D. và cs. (2006) nghiên cứu sự liên quan của hệ thống Cyt. P450 với sự chuyển hóa của TNT trong cơ thể cá chình châu Âu (European eel *Anguilla anguilla*) với liều gây độc thực nghiệm TNT 0,5; 1,0 và 2,5 mg/l làm tăng đáng kể hàm lượng CYP1A nhưng lại làm giảm hoạt tính của cytochrom c NADPH. Lượng CYP1A cũng tăng tương tự như vậy trong nghiên cứu in vitro.

Năm 2008, Torre C. D. và cs. tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của TNT trên sự biến đổi sinh học ở gan cá Chình châu Âu với liều gây độc như trên và xét nghiệm ở các thời điểm 6 giờ, 24 giờ nhận thấy

tổng nồng độ Cyt. P450, CYP1A và CYP2B đều tăng và có sự biến đổi của NADPH cytochrom C.

Johnson M. S. và cs. (2000) nghiên cứu trên loài kỳ nhông hổ (Ambystoma Tigrinum) bị phơi nhiễm TNT từ trong đất và thức ăn (giun đất làm thức ăn cho chúng cũng bị phơi nhiễm TNT) trong vòng 14 ngày. Kiểm tra các mô gan, thận, da, xét nghiệm máu, sự thay đổi trọng lượng theo thời gian, so sánh trọng lượng cơ thể/cơ quan và qua việc phân tích sự trao đổi chất của các cơ quan. Kết hợp với hồi cứu bằng việc tìm kiếm các dấu hiệu sinh học đánh giá độ phơi nhiễm và sự chuyển hóa của TNT trong tế bào. Sản phẩm qua quá trình biến đổi sinh học của TNT bao gồm loại sơ cấp (amino 2, 4- dinitrotoluen 6) và loại thứ cấp (diamino 2, 4- nitrotoluen 6) chủ yếu tập trung ở da, gan và thận. Dấu hiệu sinh học của mức độ phơi nhiễm được thể hiện thông qua quá trình phân tích Cyt. P450, b5 và các enzym chống oxy hóa glutathion trong gan, thận, da, phổi và huyết thanh. Nồng độ của Cyt. P450 trong loài kỳ nhông phơi nhiễm TNT tự do cao hơn với loại phơi nhiễm có kiểm soát.

Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về sự thay đổi của hệ thống enzym Cyt. P450 và các enzym chống oxy hóa trong nhiễm độc, nhưng còn ít tác giả đề cập đến sự thay đổi của hệ thống enzyme này trong nhiễm độc TNT. Nông Thanh Sơn và cs. (1996) gây nhiễm độc TNT cho thỏ thấy nồng độ -SH ở nhóm gây độc giảm so với nhóm không gây độc là 36%. Nguyễn Văn Nguyễn (2006) nghiên cứu 106 công nhân tiếp xúc trực tiếp với TNT ở nhà máy Z131 so sánh với 91 người không tiếp xúc thấy hoạt độ enzym SOD cao hơn nhóm chứng là 23%, hoạt độ GPx, TAS thấp hơn nhóm chứng là 10,8% và 16,7%.

Nguyễn Bá Vượng (2007) nghiên cứu sự thay đổi của SOD trên 95 công nhân tiếp xúc trực tiếp với TNT cho thấy hoạt độ enzym SOD tăng 31,18% so với nhóm không tiếp xúc với $p < 0,05$ và có tới 18,05% số công nhân có hoạt độ SOD tăng hơn mức bình thường. Do phản

ứng của cơ thể nhằm thu dọn các gốc tự do gây nên bởi TNT và để loại bỏ các gốc tự do sinh ra quá mức là nguyên nhân gây nên tổn thương tế bào gắn liền với quá trình sinh bệnh tật ở công nhân tiếp xúc với TNT.

Naturenz có nguồn gốc tự nhiên, đã được thử nghiệm trên động vật và trên người. Các kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm này không độc, không gây tác dụng phụ và có những tác dụng ổn định tiêu hoá, kích thích ăn ngon miệng, tăng cường hấp thu, khắc phục được tình trạng kém ăn kéo dài sau nhiễm độc; hạn chế tác động của các chất độc hại như DDT, CCl₄, rượu, thuốc lá và thuốc... lên tế bào gan; hạn chế những rối loạn chuyển hoá protid, glucid, lipid.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Môi trường lao động

Đặc điểm vi khí hậu và nồng độ TNT trong môi trường lao động tại các phân xưởng sản xuất, chế biến thuốc nổ TNT.

2.1.2. Người lao động

Gồm 101 cán bộ, công nhân nhà máy Zx, được chia thành hai nhóm:

- Nhóm tiếp xúc với TNT: gồm 66 công nhân đang làm việc tại những phân xưởng sản xuất, chế biến, bảo quản, đóng gói TNT.

- Nhóm không tiếp xúc TNT (nhóm chứng): gồm 35 công nhân không tiếp xúc trực tiếp với TNT và hoá chất độc hại khác.

2.1.3. Động vật thực nghiệm

Gồm 30 thỏ, trọng lượng từ 1,8- 2,2 kg được chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 1 (chứng): gồm 10 con thỏ, uống 2ml dầu vừng/ ngày.

- Nhóm 2 (gây nhiễm độc TNT): gồm 10 con thỏ, uống TNT được hoà tan trong 2ml dầu vừng với liều 100mg/kg trọng lượng/ ngày.

- Nhóm 3 (gây nhiễm độc NTN và uống Naturenz): gồm 10 con thỏ, uống TNT hoà tan trong 2ml dầu vừng với liều 100mg/kg trọng lượng/ ngày và uống Naturenz liều 250 mg/kg trọng lượng/ngày.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu:

+ Nghiên cứu môi trường và người lao động: mô tả cắt ngang có phân tích, kết hợp tiến cứu với hồi cứu.

+ Nghiên cứu trên động vật: theo chiều dọc, có so sánh đối chứng.

2.2.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu

* *Môi trường lao động:*

- Các yếu tố vi khí hậu: nhiệt độ, độ ẩm, tốc độ gió.

- Nồng độ TNT trong không khí.

* *Trên người lao động:*

- Cơ cấu bệnh tật.

- Xét nghiệm huyết học: số lượng hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng hemoglobin.

- Xét nghiệm hoá sinh máu: AST, ALT, GGT, protein, glucose, ure, creatinin.

- Xét nghiệm Cyt. P450 và enzym chống oxy hóa: Cyt. P450, Cyt. P420; anilin hydroxylase; NADPH-cytochrom P450 Reductase, Peroxidase và nhóm -SH tự do (ở máu và gan).

* *Trên động vật:*

- Trọng lượng.

- Huyết học và hóa sinh máu: số lượng HC, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng Hb, hàm lượng protein, ure, creatinin, glucose, AST, ALT.

- Xét nghiệm Cyt. P450 và enzym chống oxy hóa: Cyt. P450, Cyt. P420 (ở gan); anilin hydroxylase; NADPH-cytochrom P450 Reductase, Peroxidase và nhóm -SH tự do (ở máu và gan).

- Trọng lượng và mô bệnh học của gan.

2.2.3. Chất liệu, hóa chất và trang thiết bị

- Thuốc nổ TNT dạng bột do Phòng Hoá nổ nhà máy Zx cung cấp, đạt độ tinh khiết 99,8%.

- Chế phẩm Naturenz dạng bột do Viện Công nghệ sinh học thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam cung cấp.

2.2.4. Phương pháp xác định các chỉ tiêu nghiên cứu

* *Môi trường lao động*

- Các yếu tố vi khí hậu (nhiệt độ, độ ẩm) được đo bằng máy Thermohyrometer hiện số của Mỹ.

- Tốc độ gió: đo bằng máy phong tốc kế của Liên Xô (cũ), đơn vị đo là m/s.

- Nồng độ TNT trong không khí được đo bằng máy Sibata và Kimoto- HS7 của Nhật Bản.

* *Cơ cấu bệnh tật*

Khám bệnh toàn diện để xác định cơ cấu bệnh tật và loại trừ những đối tượng không đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu.

* *Các chỉ tiêu huyết học:* Số lượng hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu và nồng độ hemoglobin được đo trên máy tự động CELL- DYN 3700 tại khoa Huyết học, BVTWQĐ 108.

* *Hoạt độ AST, ALT:* trong huyết thanh được xác định theo phương pháp của Bergmeyer H.U (1986).

* *Hoạt độ GGT:* được xác định theo phương pháp đo màu động học.

* *Ure huyết thanh:* được định lượng bằng phương pháp enzym.

* *Creatinin huyết thanh:* được định lượng bằng phương pháp đo màu Bartel S. H.

* *Glucose huyết thanh:* được định lượng theo phương pháp của Trinder P (1969)

* *Protein huyết thanh:* được xác định theo phương pháp Biuret.

* *Protein dịch gan nghiên:* được xác định theo phương pháp của Lowry O. và cs. (1951).

* *Nồng độ - SH tự do:* được xác định theo phương pháp dùng thuốc thử Ellmanm

* *Hoạt độ peroxidase:* sử dụng cơ chất là TMB (tetrametyl bencidin) để xác định hoạt độ peroxidase. Trong môi trường đệm thích hợp có hydrogen peroxide và cơ chất TMB, H₂O₂ sẽ được khử thành H₂O và oxy hoá cơ chất TMB tạo thành hợp chất có màu xanh hấp thu cực đại ở bước sóng 492 nm.

* *Nồng độ Cytochrom-P450:* được xác định theo phương pháp của Omura T. và Sato R. (1964-1967).

* *Hoạt độ anilin hydroxylase:* được xác định theo phương pháp của Imai Y. và cs. (1974)

* *Hoạt độ NADPH - P450 - Reductase:* được xác định qua tốc độ khử cytochrom C trong điều kiện thích hợp cho hoạt động enzym (Lu Y. H., West S., 1972).

* *Trọng lượng động vật:* được tiến hành trên thỏ bằng cách cân chính xác trọng lượng (gam) vào buổi sáng trước khi gây nhiễm độc và sau nhiễm độc ở ngày thứ 42 ở tất cả các nhóm.

* *Trọng lượng gan thỏ:* được xác định bằng cách cân chính xác trọng lượng (gam). Sau đó chuẩn hoá theo tỷ lệ gam (%) so với trọng lượng cơ thể.

* *Mô bệnh học của gan thỏ:* được xét nghiệm tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Học viện Quân y.

2.2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 11.5.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU MÔI TRƯỜNG LAO ĐỘNG

Bảng 3.2. Nồng độ TNT tại các phân xưởng nghiên cứu

Chỉ số	Nồng độ TNT (mg/m ³ không khí)	
	Năm 2004 (n= 4)	Năm 2007 (n= 6)
Khoảng dao động	1,10- 6,23	0,6- 4,4
$\bar{X} \pm SD$	3,32 \pm 1,25	1,6 \pm 0,92
CSDH (chỉ số độ hại)	0,5- 0,2	1- 0,5
TCVSCP	$\leq 0,1$ mg/m ³ không khí	

Nồng độ TNT trung bình ở các phân xưởng phần lớn vượt tiêu chuẩn vệ sinh cho phép (TCVSCP).

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN NGƯỜI LAO ĐỘNG

3.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong nhóm tiếp xúc với TNT, nam chiếm 53,0%; ở nhóm chứng nam chiếm 57,1%. Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm chứng và nhóm tiếp xúc TNT ($p>0,05$). Trong cả hai nhóm, lứa tuổi 31- 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,1% và 60,0%).

Bảng 3.5. Phân bố tuổi nghề của các đối tượng nghiên cứu.

Tuổi nghề (năm)	Nhóm chứng (n= 35)		Nhóm tiếp xúc TNT (n= 66)		p
	N	%	n	%	
5 - 10	7	20,0	10	15,2	$>0,05$
11 - 15	19	54,3	40	60,6	$>0,05$
>15	9	25,7	16	24,2	$>0,05$
$\bar{X} \pm SD$	13,26 \pm 3,43		13,55 \pm 3,26		$>0,05$

Trong cả hai nhóm, tuổi nghề 11- 15 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (60,6% và 54,3%). Phân bố tuổi nghề ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.2. Kết quả khám lâm sàng

Bảng 3.6. Cơ cấu bệnh tật của các đối tượng nghiên cứu.

Bệnh và hội chứng	Nhóm chứng (n= 35)		Nhóm TX TNT (n= 66)		OR	p
	n	%	n	%		
SNTK	4	11,4	20	30,3	3,37	$<0,05$
Suy nhược cơ thể	3	8,6	12	18,2	2,37	$>0,05$
HC thiếu máu	0	0	19	28,8	-	
Bệnh gan mạn tính	0	0	13	19,7	-	
HC dạ dày- tá tràng	6	17,1	15	22,7	1,42	$>0,05$
Bệnh lý đại tràng	4	11,4	9	13,6	1,22	$>0,05$
Viêm da dị ứng	0	0	2	3,0	-	
Bệnh hô hấp	1	2,9	3	4,5	1,62	$>0,05$
Bệnh tai mũi họng	3	8,6	17	25,8	3,70	$<0,05$
Bệnh về mắt	0	0	12	18,2	-	
Đau CS thắt lưng	1	2,9	3	4,5	1,62	$>0,05$
VK dạng thấp	0	0	2	3,0	-	
RL TKTV	0	0	2	3,0	-	

Nhóm tiếp xúc TNT có tỷ lệ người mắc hội chứng suy nhược thần kinh và bệnh tai- mũi- họng (30,3% và 25,8%) cao hơn so với nhóm chứng (11,4% và 8,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR= 3,37- 3,70 ($p<0,05$). Hội chứng thiếu máu, bệnh lý gan mạn tính, viêm da dị ứng, bệnh lý về mắt chỉ gặp ở nhóm tiếp xúc TNT (28,8%; 19,7%; 3,0% và 18,2%).

3.2.3. Kết quả nghiên cứu cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người giảm số lượng HC và Hb ở nhóm tiếp xúc TNT (31,8% và 28,8%) cao hơn so với nhóm chứng (2,9%) với OR= 15,87 và 13,74 ($p<0,01$). Nhóm tiếp xúc TNT có 10,6% số người tăng hoạt độ AST, 7,6% số người tăng hoạt độ ALT, 7,6% số người tăng hoạt độ GGT. Trong khi đó ở nhóm chứng, không có trường hợp nào tăng hoạt độ AST, ALT và GGT.

3.2.4. Kết quả nghiên cứu hệ thống enzym cytochrom P450

Bảng 3.17. Nồng độ cytochrom P420, P450 và tổng nồng độ cytochrom (P420 + P450) huyết tương ở các đối tượng nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n= 35) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm tiếp xúc TNT (n = 66) ($\bar{X} \pm SD$)	Biến đổi (%)	p
Cyt. P420 ($\mu\text{mol/mg protein}$)	0,544 $\pm 0,168$	0,703 $\pm 0,263$	Tăng 29,22	<0,05
Cyt. P450 ($\mu\text{mol/mg protein}$)	0,010 $\pm 0,003$	0,011 $\pm 0,012$	Tăng 10,0	>0,05
Cyt. P420 + P450 ($\mu\text{mol/mg protein}$)	0,554 $\pm 0,169$	0,714 $\pm 0,263$	Tăng 28,88	<0,05

Nồng độ Cyt. P420, P450 và tổng nồng độ Cyt. P420 + P450 huyết tương của nhóm tiếp xúc TNT tăng cao hơn so với nhóm đối chứng.

Mối tương quan giữa tổng nồng độ cytochrom (P420 + P450) với tuổi nghề ở nhóm tiếp xúc TNT được thể hiện ở phương trình hồi quy tuyến tính: Cyt. P420 + P450 = - 0,034 x Tuổi nghề + 1,174

Bảng 3.19. Hoạt độ CPR và anilin hydroxylase máu ở các đối tượng nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n= 35) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm tiếp xúc TNT (n = 66) ($\bar{X} \pm SD$)	Biến đổi (%)	p
Hoạt độ CPR (nmol/mg protein)	0,0082 $\pm 0,0057$	0,0061 $\pm 0,0039$	Giảm 25,61	<0,01
Hoạt độ AH (nmol/mg protein)	0,51 $\pm 0,20$	0,34 $\pm 0,25$	Giảm 33,33	<0,01

Hoạt độ CPR và AH của nhóm tiếp xúc TNT giảm so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Mối tương quan giữa hoạt độ CPR và AH với tuổi nghề ở nhóm tiếp xúc TNT được thể hiện ở phương trình hồi quy tuyến tính: CPR = - 0,001 x Tuổi nghề + 0,019; AH = - 0,022 x Tuổi nghề + 0,643.

Bảng 3.21. Hoạt độ peroxidase và nồng độ nhóm -SH máu ở các đối tượng nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n= 35) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm TX TNT (n = 66) ($\bar{X} \pm SD$)	Biến đổi (%)	p
Peroxydase ($\mu\text{mol/mg protein}$)	7,56 $\pm 1,27$	4,57 $\pm 0,56$	Giảm 39,55	<0,01
Nhóm -SH ($\times 10^4$ mmol/mg protein)	8,16 $\pm 3,07$	5,43 $\pm 3,00$	Giảm 33,45	>0,05

Hoạt độ peroxidase và nồng độ nhóm -SH máu của nhóm tiếp xúc TNT giảm so với nhóm chứng. Tương quan giữa hoạt độ peroxydase với tuổi nghề ở nhóm tiếp xúc TNT được thể hiện ở phương trình hồi quy tuyến tính: Peroxydase = - 0,059 x Tuổi nghề + 5,369

3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CHẾ PHẨM NATURENZ TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

3.3.1. Đánh giá thể trạng chung của động vật thực nghiệm

Mức độ giảm trọng lượng ở lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 6,11%) ít hơn so với lô thỏ uống TNT (giảm 11,83%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.2. Kết quả mô bệnh học

Tổn thương tế bào gan và mô liên kết gan ở lô thỏ nhiễm độc TNT có hình ảnh đặc trưng là kích thước của xoang mạch rộng ra nhưng lòng thì hẹp lại, trong khoang Disse vi nhung mao ngắn và xuất hiện những sợi tạo keo, tăng sinh tiểu quản mật. Những biến đổi này ở lô thỏ uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thỏ chỉ uống TNT.

3.3.3. Biến đổi các chỉ số huyết học

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ giảm số lượng hồng cầu, bạch cầu và hemoglobin ở lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 13,42%; 12,18% và 12,04%) ít hơn so với lô thỏ uống TNT (giảm 24,44%; 23,43% và 25,48%).

3.3.4. Biến đổi các chỉ số hóa sinh máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ tăng hoạt độ AST và ALT ở lô thử uống TNT và Naturenz (tăng 89,36% và 90,33%) ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần (tăng 216,33% và 190,20%), $p < 0,01$.

3.3.5. Kết quả xét nghiệm hệ thống enzym cytochrom P450 và các chỉ tiêu liên quan

Bảng 3.37. Nồng độ Cyt. P420, P450 và tổng Cyt. (P420 + P450) ở gan thử ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein).

Lô thử	Cyt. P420		Cyt. P450		Cyt. P420 + 450	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)
Chứng (n= 10) (1)	0,052 $\pm 0,008$		0,035 $\pm 0,012$		0,087 $\pm 0,018$	
Uống TNT (n= 10) (2)	0,048 $\pm 0,010$	Giảm 7,69	0,005 $\pm 0,004$	Giảm 85,71	0,053 $\pm 0,009$	Giảm 39,08
TNT+Naturenz (n= 10) (3)	0,049 $\pm 0,011$	Giảm 5,77	0,010 $\pm 0,007$	Giảm 71,43	0,060 $\pm 0,012$	Giảm 31,03

Mức độ giảm Cyt. P450 và tổng Cyt. (P420 + P450) ở gan của lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần.

Bảng 3.38. Hoạt độ CPR ở gan và huyết tương thử

Lô thử	Hoạt độ CPR (nmol/mg protein)			
	Gan		Huyết tương	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)
Chứng (n= 10) (1)	0,196 $\pm 0,032$		0,026 $\pm 0,014$	
Uống TNT (n= 10) (2)	0,145 $\pm 0,058$	Giảm 26,02	0,014 $\pm 0,019$	Giảm 46,15
TNT+Naturenz (n= 10) (3)	0,151 $\pm 0,023$	Giảm 22,95	0,017 $\pm 0,008$	Giảm 34,61

Mức độ giảm hoạt độ CPR ở gan và huyết tương của lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần.

Bảng 3.39. Hoạt độ anilin hydroxylase ở gan và máu thử

Lô thử	Hoạt độ AH (nmol/mg protein)			
	Gan		Huyết tương	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)
Chứng (n= 10) (1)	5,55 \pm 3,77		1,07 \pm 0,20	
TNT (n= 10) (2)	1,14 \pm 0,29	Giảm 79,45	0,54 \pm 0,29	Giảm 49,53
TNT+Naturenz (n= 10) (3)	2,68 \pm 1,29	Giảm 51,71	0,69 \pm 0,24	Giảm 35,51

Mức độ giảm hoạt độ AH ở gan và máu của lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần.

Bảng 3.40. Hoạt độ peroxydase ở gan và máu thử.

Lô thử	Hoạt độ peroxydase ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)			
	Gan		Huyết tương	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)
Chứng (n= 10) (1)	0,0557 $\pm 0,023$		0,172 $\pm 0,033$	
Uống TNT (n= 10) (2)	0,021 $\pm 0,024$	Giảm 62,30	0,098 $\pm 0,033$	Giảm 43,03
TNT+Naturenz (n= 10) (3)	0,042 $\pm 0,054$	Giảm 24,60	0,155 $\pm 0,030$	Giảm 9,89

Mức độ giảm hoạt độ peroxydase ở gan và huyết tương của lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần.

Bảng 3.41. Nồng độ nhóm -SH ở gan và huyết tương thử

Lô thử	Nồng độ nhóm -SH ($\times 10^4$ mmol/mg protein)			
	Gan		Huyết tương	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Biến đổi (%)
Chứng (n= 10) (1)	20,97 \pm 3,45		5,02 \pm 0,41	
TNT (n= 10) (2)	15,94 \pm 4,59	Giảm 23,99	1,79 \pm 0,41	Giảm 64,35
TNT+Naturenz (n= 10) (3)	18,31 \pm 4,89	Giảm 12,68	4,27 \pm 3,66	Giảm 14,95

Mức độ giảm nồng độ nhóm -SH ở gan và huyết tương của lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM MÔI TRƯỜNG LAO ĐỘNG CỦA CÔNG NHÂN

Qua nghiên cứu thấy 100% các phân xưởng sản xuất được khảo sát có nồng độ TNT trong môi trường lao động tăng cao hơn TCVSCP. Theo Quyết định số 3733/2002/QĐ-BYT quy định với nồng độ tối đa TNT trung bình 8 giờ là 0,1mg/m³ không khí thì hầu hết môi trường trong các xí nghiệp sản xuất vượt TCVSCP nhiều lần so với quy định. Điều này cũng phù hợp với nhận định của nhiều tác giả khi nghiên cứu thực trạng ô nhiễm TNT trong môi trường lao động. Theo Nguyễn Liễu (1995), Nguyễn Phúc Thái (1998) nồng độ TNT ở các phân xưởng chế biến TNT tại các nhà máy Z113, Z115, Z131 cao hơn TCVSCP từ 1,1 đến 35,3 lần.

4.2. ẢNH HƯỞNG CỦA TNT LÊN MỘT SỐ CHỈ TIÊU HUYẾT HỌC VÀ HÓA SINH MÁU

4.2.1. Ảnh hưởng của TNT lên một số chỉ tiêu huyết học

Qua nghiên cứu tại thấy tỷ lệ người giảm số lượng hồng cầu và nồng độ Hb ở nhóm tiếp xúc TNT (31,8% và 28,8%) cao hơn so với nhóm chứng (2,9% và 2,9%) với OR= 15,87 và 13,74 (p<0,05). Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên lâm sàng là hội chứng thiếu chỉ gặp ở nhóm tiếp xúc TNT (28,8%).

Nguyễn Liễu (1995) nghiên cứu trên 210 công nhân tiếp xúc kéo dài với TNT thấy tỷ lệ thiếu máu là 17,14%. Tỷ lệ này là 20,3% trong tổng số 158 công nhân tiếp xúc với TNT qua nghiên cứu của Nguyễn Thị Toán và cs (1997). Như vậy, TNT và các sản phẩm chuyển hóa của nó có tác động lên tế bào tạo máu, rõ rệt nhất là dòng hồng cầu.

4.2.2. Ảnh hưởng của TNT lên một số chỉ tiêu hóa sinh máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm tiếp xúc TNT có 10,6% số người tăng hoạt độ AST, 7,6% số người tăng hoạt độ ALT, 7,6% số

người tăng hoạt độ GGT. Còn ở nhóm chứng, không có trường hợp nào tăng hoạt độ AST, ALT và GGT. Về lâm sàng có 19,7% số công nhân có bệnh lý gan mạn tính. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Nguyễn Liễu và cs. (1994): tỷ lệ viêm gan nhiễm độc TNT nghề nghiệp là 13,79%.

Qua nghiên cứu còn thấy nồng độ ure và creatinin huyết thanh của nhóm tiếp xúc TNT không khác biệt so với nhóm chứng (p>0,05). Như vậy, TNT ít ảnh hưởng đến chức năng thận. Điều này cũng phù hợp với nhận định của nhiều nghiên cứu khác.

4.3. ẢNH HƯỞNG CỦA TNT LÊN HỆ THỐNG ENZYM CYTOCHROM P450 VÀ CÁC ENZYM CHỐNG OXY HÓA

4.3.1. Ảnh hưởng của TNT lên nồng độ các enzym của hệ thống cytochrom P450

Qua nghiên cứu thấy nồng độ Cyt. P420, P450 và tổng nồng độ Cyt. P420 + P450 của nhóm tiếp xúc TNT tăng cao hơn so với nhóm đối chứng là 29,22%; 10,0% và 28,88%, p<0,05. Sự tăng hàm lượng các Cyt. P450 trong nhiễm độc TNT là do TNT kích thích tổng hợp enzym Cyt. P450 nhằm tăng cường chuyển hóa, khử độc ở gan trong đó mỗi gen phụ trách tổng hợp một loại enzym đặc hiệu.

Chúng tôi cho rằng ở người tiếp xúc với TNT với liều nhỏ dài ngày, nên TNT chính là chất gây cảm ứng tổng hợp Cyt. P450. Nhưng ở trên thỏ thực nghiệm nhiễm độc TNT, Cyt. P450 lại giảm, vì với liều gây độc lớn, thời gian ngắn, TNT gây tổn thương gan nhiều hơn và ức chế tổng hợp Cyt. P450, nên nồng độ Cyt. P450 giảm.

Ở nhóm công nhân tiếp xúc TNT, nồng độ Cyt. P420 và tổng nồng độ Cyt. (P420 + P450) có tương quan thuận với số lượng HC và nồng độ Hb; tương quan nghịch với tuổi nghề, p<0,05- 0,01. Như vậy, tiếp xúc với TNT càng dài thì nồng độ cytochrom P420, P450 và tổng nồng độ cytochrom (P420 + P450) càng tăng.

4.3.2. Ảnh hưởng của TNT lên hoạt độ các enzym của hệ thống cytochrom P450

4.3.2.1. Ảnh hưởng của TNT lên hoạt độ CPR

Hoạt độ CPR của nhóm tiếp xúc TNT giảm 25,61% so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Hoàng Văn Huấn (1998) cho thấy hoạt độ CPR giảm mạnh ở chuột thực nghiệm nhiễm độc nhiên liệu lỏng tên lửa. Đỗ Thị Tuyên (2006) thấy hoạt độ CPR giảm mạnh trong chuột thực nghiệm nhiễm độc CCl_4 , Diclodietylsulfit và nhiên liệu lỏng tên lửa so với nhóm chứng không bị nhiễm độc với $p < 0,05$.

Chỉ số này có tương quan nghịch mức độ vừa với tuổi nghề, nồng độ nhóm -SH và tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ Hb, Cyt. P420, tổng nồng độ Cyt. (P420 + P450), $p < 0,05 - 0,01$. Như vậy, thời gian tiếp xúc với TNT càng nhiều thì hoạt độ CPR càng giảm và khả năng bù trừ của hệ thống chống oxy hóa với chất độc TNT càng giảm.

4.3.2.2. Ảnh hưởng của TNT lên hoạt độ anilin hydroxylase

Kết quả nghiên cứu trên người cho thấy hoạt độ AH của nhóm tiếp xúc TNT giảm 33,33% so với nhóm đối chứng, $p < 0,05$. Đồng thời, hoạt độ AH có tương quan nghịch với tuổi nghề, nhóm -SH và tương quan thuận với nồng độ Hb, Cyt. P420, tổng nồng độ Cyt. (P420 + P450), hoạt độ CPR, ($p < 0,05 - 0,01$).

Nguyễn Thị Ngọc Dao cũng thấy hoạt độ AH giảm trong các trường hợp nhiễm độc DEN, Wofatox và Dioxin. Hoàng Công Minh còn thấy hoạt độ AH cũng giảm trong các trường hợp nhiễm độc Clovinyldicloasin hoặc hỗn hợp Diclodietylsulfid kết hợp với Clovinylcloasin.

4.3.3. Ảnh hưởng của TNT lên các enzym chống oxy hóa khác

4.3.3.1. Ảnh hưởng của TNT lên hoạt độ peroxydase

Hoạt độ peroxidase của công nhân tiếp xúc TNT giảm 39,55% so với nhóm đối chứng, ($p < 0,05$). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu về hoạt độ enzym chống oxy hóa ở người tiếp xúc TNT. Nguyễn

Văn Nguyên thấy rằng hoạt độ enzym GSHPx ở công nhân nhà máy Z131 tiếp xúc TNT thấp hơn 10,8% so với nhóm chứng, ($p < 0,05$).

Ở nhóm tiếp xúc TNT, hoạt độ peroxydase có tương quan nghịch với tuổi nghề ($r = -0,339$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$. Như vậy, khi nhiễm độc TNT, hoạt độ peroxydase giảm, có lẽ là do khi nhiễm độc, cơ thể ứ đọng quá nhiều các gốc tự do, do đó làm giảm hoạt độ peroxydase.

4.3.3.2. Ảnh hưởng của TNT lên nồng độ nhóm -SH tự do ở máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ nhóm -SH của nhóm tiếp xúc TNT có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Torre C. D. và cs. (2008) nhận thấy rằng TNT là một chất ức chế cạnh tranh hoạt động của CYP1A, biểu lộ gen glutathion- S- tranferase (GST) đã tăng lên sau 24 giờ và có sự tăng đáng kể hoạt động của GST được quan sát cả ở thời điểm 6 giờ và 24 giờ ở nơi tập trung TNT cao nhất. Hoạt độ xúc tác độc lập và sự tham gia của enzym pha 2 cũng như NADPH thay đổi rõ rệt trong sự chuyển hóa TNT.

Chúng tôi cho rằng sự giảm nhóm -SH trong nhiễm độc TNT là do chất này đã tạo lên những liên kết với nhóm -SH trong cấu trúc của enzym, protein, đặc biệt là AH nên đã làm giảm hoạt độ của chúng. Điều này cũng có thể liên quan đến cơ chế thiếu máu trong nhiễm độc TNT.

4.4. TÁC DỤNG CỦA CHẾ PHẨM NATURENZ ĐỐI VỚI ĐỘNG VẬT GÂY NHIỄM ĐỘC TNT THỰC NGHIỆM

4.4.1. Tác dụng của chế phẩm Naturenz lên tế bào máu và gan trong nhiễm độc TNT

4.4.1.1. Tác dụng hạn chế tổn thương tế bào máu trong nhiễm độc TNT

Sau 6 tuần, số lượng hồng cầu, bạch cầu và nồng độ Hb ở lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz đều giảm, $p < 0,05$. Nhưng mức độ giảm số lượng HC, bạch cầu và nồng độ Hb ở lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 13,42%; 12,18% và 12,04%) ít hơn so với lô thỏ

uống TNT (giảm 24,44%; 23,43% và 25,48%). Như vậy, Naturenz đã có tác dụng vừa hạn chế tổn thương vừa giúp tăng cường khả năng phục hồi cơ quan tạo máu trong nhiễm độc TNT. Có được tác dụng này là do trong thành phần của Naturenz có các chất chống oxy hoá (antioxidant) như β -caroten, L-cystein, peroxidase, catalase, vitamin C và vitamin E.

4.4.1.2. Tác dụng hạn chế các tổn thương gan trong nhiễm độc TNT

Qua nghiên cứu thấy hoạt độ AST, ALT ở lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz đều tăng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhưng mức độ tăng hoạt độ AST, ALT ở lô thỏ uống TNT và Naturenz (tăng 89,36% và 90,33%) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (tăng 216,33% và 190,20%), $p < 0,05$.

Nghiên cứu mô bệnh học của gan thỏ cũng cho thấy khi nhiễm độc TNT tỷ lệ trọng lượng gan/trọng lượng cơ thể của thỏ tăng cao, nhưng chỉ số này ở nhóm thỏ uống TNT và Naturenz (2,81%) thấp hơn so với lô chỉ uống TNT (3,23%), $p < 0,05$. Về đại thể thấy mặt cắt của gan phồng ít, màu nâu vàng, không thấy đốm trắng như ở nhóm thỏ chỉ uống TNT. Về vi thể thấy sự xuất hiện những sợi tạo keo, tăng sinh tiểu quản mật, xuất hiện những tế bào mỡ hình đa diện cũng như sự tăng sinh tế bào Kupffer ở gan của lô thỏ uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thỏ chỉ uống TNT. Có được điều này là do trong Naturenz có các chất chống oxy hoá đã hạn chế tác động của các gốc tự do và các peroxid lên màng tế bào gan. Sự có mặt của các nguyên tố vi lượng trong Naturenz cũng góp phần làm giảm oxy hoá lipid.

4.4.2. Tác dụng của chế phẩm Naturenz lên hệ thống cytochrom P450

4.4.2.1. Tác dụng lên nồng độ cytochrom P450

Ở tuần thứ 6, nồng độ Cyt. P450 và tổng nồng độ Cyt. (P420 + P450) ở gan của lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz thấp hơn so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Mức độ giảm nồng độ Cyt. P450 và tổng nồng độ Cyt. (P420 + P450) ở gan của lô thỏ uống TNT và

Naturenz (giảm 71,43% và 31,03% so với chứng) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (giảm 85,71% và 39,08% so với chứng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này chứng tỏ Naturenz đã ảnh hưởng lên nồng độ Cyt. P450 thông qua việc làm giảm nồng độ Cyt. P420. Vì P450 là một protein chứa hem, nên nguyên nhân gây giảm các loại cytochrom có thể là do giảm tổng hợp protein nói chung hoặc có thể chỉ giảm tổng hợp hem hoặc vì một lý do nào đó hem không gắn được vào phân tử enzym để tạo thành phân tử P450 hoàn chỉnh.

Nghiên cứu của Hoàng Công Minh và cs. (2001) về sự biến đổi của hệ thống enzym Cyt. P450 ở gan chuột nhắt trắng gây độc thực nghiệm bằng nhiên liệu lỏng tên lửa, CCl_4 kết hợp với uống Naturenz cho thấy có sự hồi phục rõ rệt nồng độ cytochrom P450 tăng ngang bằng nhóm đối chứng không gây độc và tăng cao hơn so với nhóm gây độc không dùng thuốc phòng Naturenz với $p < 0,05$, hạn chế tới 30% sự giảm nồng độ cytochrom P450. Tác giả cho rằng Naturenz đã hạn chế được tác dụng gây độc của hoá chất.

Trong quá trình chuyển hóa của TNT nhiều sản phẩm trung gian hình thành, trong đó các hợp chất nitrozo, hydroxylamine là những chất trung gian chuyển hóa hay được đề cập tới như là những thủ phạm chính gây tổn thương gan. Những sản phẩm trung gian chuyển hóa của TNT có đặc tính oxy hóa cao có khả năng gây tổn thương tế bào gan. Nồng độ TNT cũng như hóa chất độc trong môi trường lao động càng cao thì chất độc xâm nhập vào cơ thể càng nhiều và tác hại sinh học của nó đối với cơ thể càng lớn, càng nặng, tỷ lệ bệnh và bệnh nghề nghiệp sẽ tăng lên.

Như vậy, khi nhiễm độc TNT các gốc tự do và các peroxid tác dụng mạnh lên màng tế bào và màng các bào quan. Các màng này đóng vai trò quyết định chức năng vận chuyển vật chất, duy trì hàng định nội bào, tham gia vào giá trình sinh năng lượng và phân chia tế

bào... đặc biệt là màng lysosom làm giải phóng các enzym tiêu huỷ tế bào. Ngoài ra, các gốc tự do, các peroxid tăng cường oxy hoá lipid, các acid béo không no và tạo ra các sản phẩm rất độc cho tế bào. Qua các công trình nghiên cứu của nhiều tác giả cho thấy các gốc tự do và các peroxid tác dụng mạnh lên các mô có tốc độ phân chia tế bào cao, đặc biệt là các cơ quan tạo máu như tủy xương, hạch limpho, lách .

*** Tác dụng lên hoạt độ CPR:**

Sau 6 tuần gây nhiễm độc TNT bán cấp, hoạt độ CPR ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz đều thấp hơn so với lô chứng sinh học, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.38). Mức độ giảm hoạt độ CPR ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 22,95% và 34,61% so với chứng) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (giảm 26,02% và 46,15% so với chứng).

Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoàng Công Minh (2001) về sự biến đổi của hoạt độ CPR trong gan chuột nhắt trắng nhiễm độc nhiên liệu lỏng tên lửa, CCl_4 kết hợp với uống Naturenz cho thấy CPR (cytochrom P450 reductase) tăng 37,8% và tăng ngang bằng so với nhóm chứng không gây độc. Tác giả cho rằng Naturenz đã hạn chế được tác dụng gây độc của hoá chất.

*** Tác dụng lên hoạt độ anilin hydroxylase:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở tuần thứ 6 sau nhiễm độc TNT, hoạt độ AH ở gan và máu của lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz đều thấp hơn so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Nhưng mức độ giảm hoạt độ AH ở gan và máu của lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 51,71% và 35,51% so với chứng) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (giảm 79,45% và 49,53% so với chứng).

Nghiên cứu của Hoàng Công Minh (2001) về sự biến đổi của hoạt độ AH ở gan chuột nhắt trắng nhiễm độc nhiên liệu lỏng tên lửa, CCl_4 kết hợp với uống Naturenz cho thấy chế phẩm có tác dụng làm tăng

hoạt độ AH 18% và tăng ngang bằng so với nhóm chứng không gây độc.

4.4.3. Tác dụng của chế phẩm Naturenz lên các enzym chống oxy hóa

*** Tác dụng lên hoạt độ peroxydase:**

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.40 cho thấy ở tuần thứ 6, hoạt độ peroxydase ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz đều thấp hơn so với lô chứng sinh học có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhưng mức độ giảm hoạt độ peroxydase ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 24,60% và 9,89% so với chứng) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (giảm 62,30% và 43,03% so với chứng), ($p < 0,05$).

Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả về tác dụng chống oxy hóa của Naturenz. Nguyễn Quốc Chiến và cs. thấy rằng Naturenz kết hợp với natri thiosulphat không giúp tăng tỷ lệ động vật sống sót sau nhiễm độc diclodietyl sulfide, nhưng tăng cường tác dụng của natri thiosulphat: hồi phục thể trọng sớm hơn, tăng hàm lượng nitơ trong gan và cơ vân xương, giảm hàm lượng carbonyl protein trong gan và cơ, tăng hàm lượng nhóm sulfhydryl và hoạt độ peroxidase trong gan.

*** Tác dụng lên nồng độ nhóm -SH:**

Qua nghiên cứu thấy ở tuần thứ 6, nồng độ nhóm -SH ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT, uống TNT và Naturenz thấp hơn so với lô chứng sinh học có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ giảm nồng độ nhóm -SH ở gan và huyết tương của lô thỏ uống TNT và Naturenz (giảm 12,68% và 14,95% so với chứng) ít hơn so với lô thỏ uống TNT đơn thuần (giảm 23,99% và 12,68% so với chứng).

Nồng độ nhóm -SH tự do tăng lên trong máu cũng có thể giải thích theo cơ chế chống oxy hoá của Naturenz vì các gốc tự do và peroxid thường tương tác mạnh với nhóm -SH trong cấu trúc phân tử nên có tác dụng phục hồi và làm tăng nồng độ nhóm -SH tự do trong

máu. Trong thành phần của Naturenz có L-cystein là loại acid amin mà trong cấu trúc phân tử của chúng có nhóm -SH cũng tham gia vào quá trình “bẫy” gốc tự do, chuyển các gốc tự do sang trạng thái không hoạt động. L-cystein khi vào trong cơ thể sẽ phân ly thành hai phân tử cystein và chúng không chỉ tham gia chống oxy hoá mà còn có tác dụng tăng cường hoạt động khử độc của tế bào gan. Theo Moberly J. B. và cs. sự có mặt của cystein trong cơ thể làm tăng hàm lượng glutathion dạng khử trong máu

KẾT LUẬN

Từ những kết quả nghiên cứu trên người tiếp xúc nghề nghiệp và động vật thực nghiệm nhiễm độc TNT liều nhỏ dài ngày thấy:

1. TNT làm thay đổi hệ thống cytochrom P450 và các enzym chống oxy hóa khác ở người tiếp xúc nghề nghiệp

- Nồng độ cytochrom P420, P450 và tổng nồng độ cytochrom P420 + P450 ở công nhân tiếp xúc TNT cao hơn so với nhóm chứng là 29,22%; 10,0% và 28,88%, ($p < 0,05$). Nồng độ Cyt. P420 và tổng nồng độ cytochrom (P420 + P450) có tương quan nghịch, tuổi nghề ($r = -0,432$ và $-0,421$) và tương quan thuận với số lượng hồng cầu ($r = 0,257$ và $r = 0,244$), nồng độ Hb ($r = 0,305$ và $r = 0,290$), $p < 0,05$.

- Nồng độ CPR máu ở công nhân tiếp xúc TNT giảm 25,61% so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Nồng độ CPR máu có tương quan nghịch với tuổi nghề ($r = -0,469$), tuổi đời ($r = -0,408$) với $p < 0,01$

- Nồng độ AH máu ở công nhân tiếp xúc TNT giảm 33,33% so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Hoạt độ AH máu có tương quan nghịch với tuổi nghề ($r = -0,287$),

- Hoạt độ peroxidase máu của công nhân tiếp xúc TNT giảm 39,55% so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Hoạt độ peroxydase máu có

tương quan nghịch với tuổi nghề ($r = -0,339$), tuổi đời ($r = -0,303$), $p < 0,01$.

- Nồng độ nhóm -SH máu của công nhân tiếp xúc TNT ($5,43 \times 10^{-4}$ mmol/mg protein) thấp hơn so với nhóm chứng ($8,16 \times 10^{-4}$ mmol/mg protein), ($p > 0,05$).

2. Naturenz có tác dụng bảo vệ hệ thống cytochrom P450 và các enzym chống oxy hóa ở động vật nhiễm độc TNT liều nhỏ dài ngày.

- Ở lô thử nhiễm độc TNT được uống Naturenz, Naturenz hạn chế tới 16,60% sự giảm nồng độ P450 và 20,59% sự giảm nồng độ P420+P450 so với lô thử uống TNT đơn thuần.

- Naturenz cũng hạn chế tới 11,79% sự giảm nồng độ CPR, 34,90% nồng độ AH, 60,51% nồng độ peroxidase, 47,1% nồng độ nhóm -SH ở gan và giảm 25% nồng độ CPR, 28,3% nồng độ AH, 77,02% nồng độ peroxidase và 76,76% nồng độ nhóm -SH ở máu so với lô thử uống TNT đơn thuần.

- Naturenz còn có tác dụng hạn chế tổn thương tế bào máu và gan trong nhiễm độc TNT. Mức độ giảm số lượng hồng cầu, bạch cầu và nồng độ Hb cũng như mức độ tăng hoạt độ AST, ALT ở lô thử uống TNT và Naturenz ít hơn so với lô thử uống TNT đơn thuần ($p < 0,01$).

KIẾN NGHỊ

1. Ứng dụng các chỉ tiêu hệ thống enzym cytochrom P450 đặc biệt là CPR và các enzym chống oxy hóa để theo dõi và giám định bệnh nhân nhiễm độc TNT nghề nghiệp.

2. Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn tác dụng của Naturenz trên động vật để tiến tới sử dụng điều trị dự phòng cho người tiếp xúc nghề nghiệp với TNT.