

DETERMINATION OF SOME BLOOD PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF ICR MICE ARE CARED IN NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINES AND BIOLOGICALS

Mẫn Thị Thành*, Nguyễn Chí Hiếu, Hoàng Trung Hưng, Quách Thu Thảo

** National Institute for Control of Vaccine and Biologicals*

Received 1 November 2022

Accepted 20 December 2022

Abstract

ICR mice widely used in biomedical studies and verificative test, was first transferred to Vietnam to be cared for and bred in National Institute for Control of Vaccines and Biologicals (NICVB). Before being used for the testing, animals should be checked for complete blood count to assess the animal's health status and to ensure reliability regarding the results of the experiment. Evaluation of the quality of vaccines and biologicals strictly requires the quality of experimental animals. Similarly, in order to quality experimental animals, the breeding herd before being put into breeding also needs to be checked and evaluated for their health. The study was carried out on 80 ICR mice (40 male and 40 female), 20 mice per age-group (3 – 4 and 8 – 10 weeks of age) with the target of initially building reference parameters for the blood physiological index of ICR mice cared in Vietnamese conditions. The results of the study are presented in the form of table, showed the mean, standard deviation, minimum and maximum values of blood physiological parameters of ICR mice at 3 – 4 and 8 – 10 weeks of age between male and female include: erythrocyte parameters (**RBC, HCT, MCV, HGB, MCHC và MCH**), leukocyte parameters (**WBC, Lym, Neu, Mon, Eos và Bas**) và platelet count (**PLT**). **The study showed that the blood physiological parameters of ICR mice** cared in National Institute for Control of Vaccines and Biologicals were similar to the research results from Charles River.

Keywords: ICR mice, blood physiological parameters, blood physiology of ICR mice.

* Corresponding author

E-mail address: manthanh.hua@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v2i4.64>

XÁC ĐỊNH MỘT SỐ CHỈ TIÊU SINH LÝ MÁU CỦA CHUỘT NHẮT GIỐNG ICR NUÔI TẠI VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

Man Thi Thanh*, Nguyen Chi Hieu, Hoang Trung Hung, Quach Thu Thao

**Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế*

Nhận ngày 1 tháng 11 năm 2022

Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 12 năm 2022

Tóm tắt

Chuột nhắt trắng dòng ICR được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu y sinh và trong các thử nghiệm kiểm định, lần đầu tiên được chuyển giao về Việt Nam được chăm sóc và nhân giống tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (NICVB). Trước khi đưa vào thí nghiệm động vật cần được kiểm tra công thức máu để đánh giá tình trạng sức khỏe của con vật, đảm bảo độ tin cậy liên quan đến kết quả của thí nghiệm. Đánh giá chất lượng vắc xin và sinh phẩm càng cần yêu cầu chặt chẽ hơn về chất lượng nguồn động vật làm thí nghiệm. Tương tự như thế, muốn có được nguồn động vật giao thí nghiệm đạt chất lượng, đàn nuôi sinh sản trước khi đưa vào nhân giống cũng cần được kiểm tra, đánh giá sức khỏe đầu vào. Nghiên cứu thực hiện trên 80 cá thể (40 chuột đực và 40 chuột cái), 20 con/mỗi độ tuổi (3 – 4 và 8 – 10 tuần tuổi) với mục tiêu là bước đầu xây dựng các thông số tham chiếu về chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt trắng giống ICR nuôi ở điều kiện Việt Nam. Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng bảng biểu, trình diễn giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của các chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt ICR ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi và 8 – 10 tuần tuổi riêng biệt giữa chuột đực và chuột cái bao gồm: **chỉ tiêu hồng cầu (RBC, HCT, MCV, HGB, MCHC và MCH), chỉ tiêu bạch cầu (WBC, Lym, Neu, Mon, Eos và Bas) và số lượng tiểu cầu (PLT).** Nghiên cứu cho thấy các chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt ICR nuôi tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế tương đồng với kết quả nghiên cứu từ Charles River.

Từ khóa: Chuột nhắt trắng ICR, Chỉ tiêu sinh lý máu, Sinh lý máu chuột ICR

1. Đặt vấn đề

Chuột nhắt trắng thuộc loài *Mus musculus* được sử dụng phổ biến trong các thí nghiệm khoa học về các lĩnh vực y học, sinh học... Trong số các loài chuột thí nghiệm, ICR là loài chuột không thuần chủng được sử dụng phổ biến nhất với số lượng các nghiên cứu thực hiện trên loài chuột này tăng dần qua các năm. Theo kết quả nghiên cứu của Ji Eun Kim (2017) về tần suất sử dụng chuột ICR, tác giả khẳng định chuột nhắt ICR là một trong những dòng chuột không thuần chủng phổ biến nhất vì chúng có khả năng sinh sản tốt, không tốn kém, mạnh mẽ và phát triển nhanh chóng. Đặc biệt, chúng được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực nghiên cứu khác nhau bao gồm độc học, ung thư, dược lý, cũng như trong thử nghiệm an toàn sản phẩm, thí nghiệm chuyển gen và lập bản đồ di truyền chuột. Hơn nữa, các phản ứng khác nhau đối với một số hóa chất và kích thích tố giữa một số dòng ICR đã được nghiên cứu để làm sáng tỏ các đặc tính sinh lý của dòng chuột ICR thu được từ các nguồn khác nhau [1].

Để đảm bảo nguồn gốc và đặc biệt chất lượng của động vật khi đưa vào thử nghiệm, năm 2017 chuột Mlac: ICR có nguồn gốc từ Đại học Mahidol, Thái Lan đã được nhập về Viện. Chuột ICR lần đầu tiên chuyển giao về Việt Nam được chăm sóc và nhân giống tại Khoa Động vật thực nghiệm – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế. Đàn chuột hạt nhân nuôi trong điều kiện môi trường được kiểm soát các yếu tố: nhiệt độ, độ ẩm, áp suất, ánh sáng, tiếng ồn...[3]. Trong công tác kiểm định chất lượng vắc xin và sinh phẩm y tế, chuột nhắt được sử dụng chủ yếu ở độ tuổi 3 – 4 tuần trong nhiều thử nghiệm như: an toàn chung, an toàn đặc hiệu, công hiệu, kiểm tra chủng, dò độc tố,...

Xét nghiệm công thức máu là phương pháp giúp đánh giá số lượng, thành phần máu để xác định các vấn đề sức khỏe và phát hiện các rối loạn mà cơ thể đang mắc phải. Trước khi đưa vào thí nghiệm động vật cũng cần được kiểm tra công thức máu để đánh giá tình trạng sức khỏe của con vật, đảm bảo độ tin cậy liên quan đến kết quả của thí nghiệm. Đánh giá chất lượng vắc xin và sinh phẩm càng cần yêu cầu chặt chẽ hơn về chất lượng nguồn động vật làm thí nghiệm. Tương tự như thế, muốn có được nguồn động vật giao thí nghiệm đạt chất lượng, đàn nuôi sinh sản trước khi đưa vào nhân giống cũng cần được kiểm tra, đánh giá sức khỏe đầu vào.

Theo xu hướng phát triển, nghiên cứu in vivo trong các lĩnh vực như: độc học, bệnh học, ung thư, dược lý, cũng như trong thử nghiệm an toàn sản phẩm... sẽ trở thành một trong những hướng phát triển nghiên cứu tại Việt Nam. Vì lý do này, các đàn động vật thí nghiệm chuẩn thức sẽ có vai trò rất quan trọng.

Để có thêm thông tin về đàn chuột Mlac:ICR đang sử dụng tại Viện, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Xác định một số chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt giống ICR nuôi tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế”

Nghiên cứu với mục tiêu: Xây dựng các thông số tham chiếu về chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt trắng giống Mlac:ICR nuôi ở điều kiện Việt Nam.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả phòng thí nghiệm.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Động vật thực nghiệm, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 3 năm 2022 đến hết tháng 9 năm 2022.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: chuột nhắt trắng giống ICR giống đực và giống cái ở hai độ tuổi:

Chuột thí nghiệm: 3 – 4 tuần.

Chuột hậu bị: 8 – 10 tuần.

2.4. Cỡ mẫu, chọn mẫu

- Cỡ mẫu: 80 con (40 chuột đực và 40 chuột cái), 20 con/mỗi độ tuổi; mỗi đợt 05 chuột ở mỗi loại đối tượng.
- Chọn mẫu: chọn những chuột đạt tiêu chuẩn theo SOP TN02-08: “Tiêu chuẩn động vật thí nghiệm dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm” [2]:

Mắt: trong, đỏ.

Bộ lông: dày và mượt.

Mình: thon.

Đuôi: to, hồng, tròn, mạch máu ở đuôi thấy rõ.

Cử động: nhanh nhẹn, không bị các khuyết tật.

Bệnh lý: không ỉa chảy, không có vòng lông khác màu ở cổ, không rụng lông, gẻ, lở...

2.5. Nội dung nghiên cứu

- Xác định chỉ tiêu hồng cầu của chuột nhắt trắng ICR:

Tổng số hồng cầu (RBC);

Thể tích khối hồng cầu (HCT);

Thể tích trung bình hồng cầu (MCV);

Nồng độ Hemoglobin (HGB);

Nồng độ Hemoglobin trung bình hồng cầu (MCHC);

Huyết sắc tố trung bình (MCH);

- Xác định chỉ tiêu bạch cầu của chuột nhắt trắng ICR:

Tổng số bạch cầu (WBC);

Lâm ba cầu (Lym);

Bạch cầu trung tính (Neu);

Bạch cầu đơn nhân (Mon);

Bạch cầu ái toan (Eos);

Bạch cầu ái kiềm (Bas);

- Xác định số lượng tiểu cầu của chuột nhắt trắng ICR (PLT).

2.6. Quy trình thu thập số liệu

Quy trình được tiến hành tại Labo đánh giá động vật thí nghiệm – Khoa Động vật thực nghiệm. Máu được thu thập vào cùng thời điểm 8 – 9 giờ sáng để tránh sự thay đổi các thông số.

Bước 1: Chuẩn bị trang thiết bị và dụng cụ:

+ Khay inox

+ Bông cotton

+ Kim tiêm 1 ml

+ Ống EDTA: dùng bút dạ đánh dấu ống theo động vật thí nghiệm

+ Giá đỡ ống

+ Hộp gây mê và bình gây mê

+ Máy sinh lý máu Mindray BC-5000Vet

- Bước 2: Tiến hành lấy mẫu:

+ Gây mê chuột bằng CO₂

+ Đặt chuột nằm ngửa trên khay inox

+ Dùng bông cotton lau sạch vị trí lấy máu

+ Dùng kim 1 ml lấy máu từ tim (lấy ở phần ngực bên trái)

Lấy máu > 0,2 ml.

Khi đã lấy đủ lượng máu rút xilanh ra, bỏ đầu kim, đặt đầu xilanh vào sát thành ống chống đông EDTA, bơm nhẹ nhàng cho máu chảy theo thành ống. Đóng nắp ống chứa mẫu, xoay nhẹ nhàng và đặt mẫu vào giá để mẫu.

Lấy máu lần lượt từng con ngay sau khi gây mê, lượng mẫu thu thập đủ tiến hành chạy mẫu trên máy sinh lý máu.

Điều kiện nuôi chuột: tất cả các chuột trong quá trình theo dõi thuộc nghiên cứu này được lấy từ khu nuôi chuột nhất

3. Kết quả

3.1. Kết quả chỉ tiêu hồng cầu của chuột nhắt trắng ICR

Mẫu máu được lấy từ 80 con chuột khỏe mạnh đạt tiêu chuẩn chọn chuột như đã nêu ở mục 2.4 ở các tuần tuổi: 3 – 4 và 8 – 10 (40 chuột đực và 40 chuột cái). Ở mỗi độ tuổi, các mẫu máu được lấy từ 20 chuột đực và 20 chuột cái. Các chỉ tiêu hệ hồng cầu bao gồm số lượng hồng cầu, thể tích khối hồng cầu, thể tích khối trung bình hồng cầu, nồng độ Hemoglobin, **nồng độ Hemoglobin trung bình hồng cầu và huyết sắc tố trung bình**. Kết quả được trình bày ở Bảng 3.1 và Bảng 3.2.

Bảng 3.1. Chỉ tiêu hồng cầu của chuột nhắt trắng ICR 3-4 tuần tuổi

Giá trị Chỉ tiêu	Chuột đực			Chuột cái		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
RBC (10 ¹² /l)	7,35 ^a ± 1,07	4,94	9,01	7,29 ^a ± 0,93	5,54	8,86
HCT	0,37 ^a ± 0,05	0,26	0,44	0,38 ^a ± 0,03	0,31	0,43
MCV (fl)	51,13 ^a ± 3,41	47,4	58,9	51,93 ^a ± 3,48	46,4	58,5
HGB (g/l)	124,60 ^a ± 16,54	86	149	126,90 ^a ± 14,46	102	152
MCHC (g/l)	333,30 ^a ± 13,39	301	357	335,85 ^a ± 18,69	311	401
MCH (pg)	17,01 ^a ± 0,57	16,3	18,2	17,40 ^a ± 1,13	15,6	21,3

Bảng 3.2. Chỉ tiêu hồng cầu của chuột nhắt trắng ICR 8-10 tuần tuổi

sinh sản, với tiêu chuẩn môi trường nuôi được kiểm soát: nhiệt độ 25 ± 2⁰C, độ ẩm 55 ± 10%, chu kỳ chiếu sáng 12 giờ sáng/12 giờ tối, độ ồn < 60dB. Thức ăn và nước uống theo chế độ ăn và uống tự do. Thành phần thức ăn theo tiêu chuẩn trong SOP TN07-15: Quản lý thức ăn viên [4]. Nước uống: nước RO theo tiêu chuẩn SOP TN02-28: Tiêu chuẩn nước uống sử dụng cho động vật thí nghiệm [5].

Quy trình gây mê động vật thực hiện theo SOP TN 10-03: Gây mê và hủy động vật thí nghiệm bằng khí CO₂ [6].

2.7. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu được tính toán và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel.

Giá trị Chỉ tiêu	Chuột đực			Chuột cái		
	Mean $\pm$ SD	Min	Max	Mean $\pm$ SD	Min	Max
RBC ($10^{12}/l$)	$8,46^a \pm 0,42$	7,64	9,3	$8,59^a \pm 0,91$	7,33	10,63
HCT	$0,41^a \pm 0,03$	0,37	0,45	$0,42^a \pm 0,05$	0,35	0,54
MCV (fl)	$48,45^a \pm 1,32$	45,4	51,3	$48,42^a \pm 1,28$	46,7	51,2
HGB (g/l)	$138,25^a \pm 8,60$	124	153	$143,90^a \pm 18,65$	120	186
MCHC (g/l)	$337,50^a \pm 4,08$	329	344	$345,40^b \pm 3,66$	339	354
MCH (pg)	$16,35^a \pm 0,46$	15,2	17,2	$16,71^b \pm 0,47$	15,9	17,6

3.2. Kết quả chỉ tiêu bạch cầu của chuột nhắt trắng ICR

Các chỉ tiêu hệ bạch cầu của chuột nhắt trắng giống ICR thu được từ 80 mẫu nghiên cứu. Kết quả trình bày ở Bảng 3.3 và Bảng 3.4.

Bảng 3.3. Chỉ tiêu bạch cầu của chuột nhắt trắng ICR 3-4 tuần tuổi

Giá trị Chỉ tiêu	Chuột đực			Chuột cái		
	Mean $\pm$ SD	Min	Max	Mean $\pm$ SD	Min	Max
WBC ($10^9/l$)	$4,79^a \pm 1,33$	3,05	7,35	$5,28^a \pm 1,56$	2,61	8,96
Lym (%)	$67,11^a \pm 7,86$	52,8	82,9	$64,01^a \pm 7,92$	47,2	78
Neu (%)	$21,34^a \pm 7,54$	8,7	36,1	$22,52^a \pm 6,49$	11,6	36,7
Mon (%)	$7,15^a \pm 2,1$	3,5	12,1	$7,36^a \pm 7,09$	2,7	13,7
Eos (%)	$2,88^a \pm 1,27$	0,5	5	$3,12^a \pm 1,78$	0,9	7
Bas (%)	$1,54^a \pm 1,14$	0,3	5,1	$1,99^a \pm 1,39$	0,6	6,3

Bảng 3.4. Chỉ tiêu bạch cầu của chuột nhắt trắng ICR 8-10 tuần tuổi

Giá trị Chỉ tiêu	Chuột đực			Chuột cái		
	Mean $\pm$ SD	Min	Max	Mean $\pm$ SD	Min	Max
WBC ($10^9/l$)	$6,59^a \pm 1,99$	4,31	11,72	$7,29^a \pm 1,46$	4,60	10,24
Lym (%)	$65,2^a \pm 9,2$	45,9	82,3	$76^b \pm 6,8$	57,9	86,4
Neu (%)	$22,5^a \pm 8,6$	7,8	40,3	$15,1^b \pm 5,3$	7,0	29,1
Mon (%)	$7,7^a \pm 2,4$	4,0	13,2	$4,7^b \pm 2,2$	2,1	11,7
Eos (%)	$3,6^a \pm 2,0$	0,9	7,8	$3,3^a \pm 2,1$	0,9	7,9

Bas (%)	$1,0^a \pm 0,4$	0,5	1,7	$1,0^a \pm 0,4$	0,5	2
---------	-----------------	-----	-----	-----------------	-----	---

3.3. Kết quả số lượng tiểu cầu của chuột nhắt trắng ICR

Bảng 3.5. Số lượng tiểu cầu của chuột nhắt trắng ICR

Tuần tuổi \ Giá trị	Chuột đực ($10^9/l$)			Chuột cái ($10^9/l$)		
	Mean $\pm$ SD	Min	Max	Mean $\pm$ SD	Min	Max
3-4	$927,8^a \pm 187,06$	547	1255	$924,55^a \pm 183,39$	632	1352
8-10	$1153,85^a \pm 154,03$	808	1452	$977,9^b \pm 129,15$	772	1250

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ tiêu huyết học của chuột nhắt ICR ở các các thể có sự khác nhau rõ. Điều này cũng được tìm thấy ở nghiên cứu từ Charles River (cơ sở ở Bắc Mỹ), nghiên cứu về sinh lý máu trên 133 chuột nhắt trắng ICR 8 – 10 tuần tuổi từ tháng 1/2008 – 12/2011 [7] cho kết quả như trong bảng sau:

Cr1: CD1(ICR)		WBC (K/ul)	NEUL (%)	LYMPH (%)	MONO (%)	EOS (%)	BASO (%)
Male	Mean	8,57	23,45	67,2	6,77	2,16	0,41
	Low	4,44	8,74	37,5	2,84	0,3	0,01
	High	14,01	55,68	85,01	13,09	5,2	1,7
	N	133	133	133	133	133	133
Female	Mean	8,04	19,13	71,42	6,84	2,14	0,42
	Low	4,58	7,3	43,35	3,4	0,18	0,00
	High	16,21	41,77	86,46	13,44	6,64	1,63
	N	133	133	133	133	133	133

Cr1: CD1(ICR)		RBC (M/ul)	HGB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	PLT (K/ul)
Male	Mean	9,52	14,4	53,0	55,8	15,2	27,5	1580
	Low	7,31	11,9	39,7	46,5	13,1	21,3	736
	High	12,27	18,4	74,7	69,0	18,0	33,9	2374
	N	133	133	133	133	133	133	133
Female	Mean	9,1	14,0	51,4	56,6	15,5	27,5	1494
	Low	7,17	11,2	38,2	47,5	12,9	21,9	469
	High	11,35	17,8	64,0	66,7	18,1	33,5	2364
	N	133	133	133	133	133	133	133

So sánh với kết quả nghiên cứu về chỉ số sinh lý máu trên chuột ICR nuôi tại NICVB và kết quả của Charles River ở chuột nhắt ICR độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi cho thấy có sự tương

đồng. Tuy nhiên, các chỉ tiêu huyết học từ kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả có khoảng dao động nhỏ hơn và có sự chênh lệch không đáng kể.

4.1. Kết quả chỉ tiêu hồng cầu của chuột nhắt trắng ICR

Các thông số huyết học được sử dụng trong chẩn đoán chấn thương cơ quan hoặc mô và hỗ trợ chẩn đoán nhiễm trùng, ký sinh trùng và các bệnh lý khác. Trong thực hành lâm sàng, các thông số thường được sử dụng để đánh giá hồng cầu là số lượng: RBC, HCT, HGB, MCV, MCH và MCHC [8]. Số lượng hồng cầu (RBC) là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá tình trạng sinh lý, sức khỏe của con vật. Mỗi loại động vật có một chỉ số hồng cầu đặc trưng và số lượng này thay đổi theo lứa tuổi, giới tính, chế độ dinh dưỡng, tình trạng sức khỏe. Số lượng hồng cầu (RBC) của chuột ICR 3 – 4 tuần tuổi ở chuột đực trung bình là $7,35 (10^{12}/l)$ (dao động từ $4,94 - 9,01$) không có sự khác biệt với ở chuột cái cùng độ tuổi là $7,29 (10^{12}/l)$ (dao động từ $5,54 - 8,86$); Chuột ở độ tuổi trưởng thành 8 – 10 số lượng hồng cầu cũng không có sự khác biệt giữa giới tính đực và cái, ở chuột đực là $8,46 (10^{12}/l)$ (dao động từ $7,64 - 9,3$) và ở chuột cái là $8,59 (10^{12}/l)$ (dao động từ $7,33 - 10,63$). Tuy nhiên, khi so sánh giữa hai độ tuổi với nhau cho thấy số lượng hồng cầu ở chuột 3 – 4 tuần tuổi thấp hơn so với chuột ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi (với $p < 0,05$). Số liệu tham chiếu từ Charles River dao động từ $7,31 - 12,27$ ở chuột đực và $7,17 - 11,35$ ở chuột cái [7], kết quả nghiên cứu nằm trong khoảng tham chiếu. Theo Priatel và cộng sự [10] RCB là $8730 \pm 410 \times 10^3/\text{ul}$, Silva-Santana và cộng sự [8] $7,42 \pm 0,85 \times 10^6/\text{ul}$ ở chuột đực và $7,74 \pm 0,69 \times 10^6/\text{ul}$ ở chuột cái, các giá trị này không có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu.

HGB cực kỳ quan trọng trong việc vận chuyển điện tử, khử và chuyển hóa oxy

cho các phản ứng hydroxyl hóa, nó có thể được đo bằng tổng thể tích hồng cầu và có giá trị từ $11,9 - 18,4 \text{ g/dl}$ ở chuột đực và ở chuột cái từ $11,2 - 17,8 \text{ g/dl}$ [7]. Bảng 3.1 cho thấy nồng độ hemoglobin (HGB) trung bình của chuột ICR 3 – 4 tuần tuổi ở chuột đực là $124,60$ dao động từ $89 - 149 \text{ (g/l)}$ và ở chuột cái là $126,90$ dao động từ $102 - 152 \text{ g/l}$; Hàm lượng này ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi ở chuột đực là $138,25$ dao động từ $124 - 153 \text{ g/l}$ và ở chuột cái là $143,90$ dao động từ $120 - 186 \text{ (g/l)}$. Kết quả nghiên cứu ở chuột 8-10 tuần tuổi nằm trong khoảng giá trị tham chiếu từ Charles River. Không có sự khác biệt về lượng HGB giữa chuột đực và chuột cái ở cùng độ tuổi. Hàm lượng hemoglobin ở chuột với độ tuổi 3 – 4 tuần thấp hơn so với chuột ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi ($p < 0,05$). Hàm lượng hemoglobin trong máu thường ổn định theo các loài, trong cùng loài hàm lượng hemoglobin thay đổi theo lứa tuổi, tính biệt, điều kiện dinh dưỡng và các tác động của yếu tố môi trường nuôi. Các tác giả Branco và cộng sự [9] cho biết giá trị hemoglobin trung bình ở chuột đực là $13,6 \text{ g/dl}$, ở chuột cái là $13,5 \text{ g/dl}$; Priatel và cộng sự [10] là $14,8 \text{ g/dl}$, tương tự như các giá trị thu được trong nghiên cứu này. Giá trị này theo Silva – Santana và cộng sự [8] là $12,92$ ở chuột đực và $13,45$ ở chuột cái thấp hơn so với kết quả nghiên cứu.

Nhiều tác giả (Harvey 1984; Meyer and Harvey 1998; Veiga 2006) [11] [12] [13] cho rằng những gia súc trưởng thành có chỉ số hệ hồng cầu cao hơn do lượng dịch trong máu gia súc non cao hơn. Điều này cho thấy kết quả trong nghiên cứu này phù hợp với hướng giải thích của các tác giả này.

Theo nghiên cứu của Bolliger và Everds [14], chuột ở hầu hết các độ tuổi không có sự sai khác về thể tích khối hồng cầu của chuột đực và chuột cái. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không có sự sai khác về thể tích hồng cầu (HCT) giữa chuột đực và chuột cái ở cùng độ tuổi ($p < 0,05$). Điều này thấy được sự tương đồng giữa kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả với các nghiên cứu trước đó.

MCV được sử dụng để đánh giá mức độ mất tế bào (kích thước của hồng cầu) và trong phân loại thiếu máu giữa các tế bào hồng cầu nonmcytic, microcytic hoặc macrocytic; MCHC đo nồng độ hemoglobin trong hồng cầu; MCH có thể là ước tính từ mối quan hệ giữa nồng độ trung bình của hemoglobin bên trong tế bào và số lượng hồng cầu [8]. Các chỉ tiêu hồng cầu HCT, MCV, MCHC và MCH đều cho kết quả không có sự khác biệt giữa chuột đực và chuột cái ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi ($p > 0,05$); ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi giá trị HCT và MCV không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), các giá trị MCHC và MCH ở chuột cái cao hơn so với chuột đực. Chuột ICR 8 – 10 tuần tuổi HCT dao động từ 0,37 – 0,45 ở chuột đực và 0,35 – 0,54; MCV dao động từ 45,4 – 51,3 ở chuột đực và 46,7 – 51,2fl; MCHC chuột đực từ 329 – 344 và chuột cái từ 339 – 354 g/l; MHC chuột đực 15,2 – 17,2 pg và ở chuột cái 15,9 – 17,6 pg. Kết quả nghiên cứu này đều nằm trong khoảng giá trị tham chiếu từ Charles River [7].

Về giá trị thể tích tiêu thể trung bình (MCV), Branco và cộng sự [9] đã báo cáo $43,6 \pm 0,6$ fl đối với chuột đực và $43,3 \pm 0,4$ fl đối với chuột cái ở các độ tuổi; nghiên cứu đưa kết quả $51,13 \pm 3,41$ và $51,93 \pm 3,48$ ở chuột đực và chuột cái 3 – 4 tuần tuổi; $48,45 \pm 1,32$ và $48,42 \pm 1,28$ ở chuột đực và chuột cái 8 – 10 tuần tuổi. Các giá trị này cao hơn Branco, thấp hơn với các giá trị thu được từ tác giả Silva – Santana và cộng

sự [8] với $57,81 \pm 7,79$ fl ở chuột đực và $54,56 \pm 5,17$ fl ở chuột cái. Branco và cộng sự [9] lấy chuột thí nghiệm theo khoảng trọng lượng từ 15 – 35 g, Silva-Santana và cộng sự [8] lấy chuột thí nghiệm với trọng lượng chuột đực là $35,55 \pm 2,66$ g và chuột cái là $29,35 \pm 1,19$ g. Trong khi đó, nghiên cứu sử dụng chuột thí nghiệm ở hai độ tuổi 3 – 4 tuần và 8 – 10 tuần. Do không đồng nhất về đối tượng nghiên cứu nên không tránh khỏi có sự chênh lệch ở các kết quả thu được về chỉ số MCV.

Giá trị trung bình MCHC được công bố bởi Branco và cộng sự năm 2011 [9] ở chuột đực là $33,1 \pm 0,2$ và $33,8 \pm 0,2$ ở chuột cái, tương tự như kết quả trong nghiên cứu. Giá trị này đưa ra từ nghiên cứu của Silva-Santana và cộng sự [8] $31,78 \pm 0,97$ g/dl ở chuột đực và $32,57 \pm 1,02$ g/dl ở chuột cái, không khác nhiều so với kết quả nghiên cứu. Mặt khác, cũng trong nghiên cứu của Silva – Santana, chỉ số MCH ở chuột đực là $18,58 \pm 2,03$ và ở chuột cái là $17,52 \pm 2,21$ cao hơn so với kết quả nghiên cứu; giá trị HCT ở chuột đực là $39,81 \pm 1,64\%$ và ở chuột cái là $40,74 \pm 1,71\%$, tương tự như kết quả nghiên cứu đưa ra.

4.2. Kết quả chỉ tiêu bạch cầu của chuột nhắt trắng ICR

Bạch cầu tham gia vào các quá trình miễn dịch và viêm, chịu trách nhiệm trung gian cho phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. Công thức máu của bạch cầu trải qua những thay đổi liên tục (tăng bạch cầu), có thể cho thấy nhiễm trùng hoặc tình trạng viêm, rối loạn tăng sinh tủy và tăng sinh bạch huyết (u bạch huyết và bệnh bạch cầu) và hoại tử mô do nhiễm trùng nặng [8]. Số lượng bạch cầu giảm trong trường hợp nhiễm độc, nhiễm vi rút, nhiễm khuẩn, suy tủy, thiếu hụt vitamin B12 hoặc folate. Tế bào bạch cầu bao gồm: bạch cầu trung tính (Neu), bạch cầu Lymphô (Lym), bạch cầu Mono (Mon), bạch cầu ưa axit (Eos) và bạch cầu ưa kiềm (Bas). Trong các bệnh

nhiễm khuẩn cấp, bệnh truyền nhiễm, bạch cầu trung tính thường tăng cao. Một số trường hợp nhiễm độc, nhiễm vi rút hay các bệnh do suy tủy bạch cầu trung tính giảm. Số lượng bạch cầu ái toan tăng trong các bệnh do kí sinh trùng, đặc biệt là kí sinh trùng đường ruột, kí sinh trùng ngoài da, tăng ít trong các bệnh nhiễm khuẩn cấp ở thời kì hồi phục. Bạch cầu ái kiềm chiếm tỷ lệ rất ít trong máu, tăng khi mắc bệnh thiếu máu, tiêu huyết, ung thư, tiếp cận tia phóng xạ cacbon. Tỷ lệ bạch cầu đơn nhân lớn tăng trong các bệnh truyền nhiễm mạn tính, các quá trình huyết nhiễm trùng máu, giảm trong phần lớn các bệnh truyền nhiễm cấp tính thời kì đầu... Bạch cầu lympho có vai trò chính trong quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

Kết quả nghiên cứu tổng số bạch cầu của chuột ICR 3 – 4 tuần tuổi và chuột ICR 8 – 10 tuần tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở chuột đực và chuột cái: ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi: chuột đực trung bình là $4,79 (10^9/l)$ và ở chuột cái là $5,28 (10^9/l)$; ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi: chuột đực là $6,59 (10^9/l)$ và chuột cái là $7,29 (10^9/l)$. So sánh giữa 2 độ tuổi này với nhau cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$), chuột ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi tổng số bạch cầu trung bình thấp hơn so với chuột ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi. So với kết quả của Bolliger và Everds [14] trên các dòng chuột nuôi tại Bắc Mỹ, tổng số bạch cầu tăng từ chuột 3 – 4 tuần tuổi đến 8 – 10 tuần tuổi tương tự như kết quả nghiên cứu. Chỉ số tham chiếu đưa ra từ Charles River ở chuột nhất ICR độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi, tổng số bạch cầu (WBC) dao động từ $4,44 - 14,01$ ở chuột đực và $4,58 - 16,21$ ở chuột cái. Điều này cho thấy kết quả đưa ra trong nghiên cứu này không thấy sự khác biệt với số liệu tham chiếu, các giá trị nằm trong khoảng tham chiếu.

Số liệu tham chiếu Charles River [7], Lym chiếm $37,5 - 86,46\%$ số lượng

bạch cầu ở chuột ICR 8 – 10 tuần tuổi, Mon chiếm $2,84 - 13,44\%$ tổng số lượng bạch cầu ở chuột, Neu từ $7,3 - 55,68\%$, Eos chiếm từ $0,18 - 6,64\%$ và Bas chiếm từ $0 - 1,7\%$. Kết quả nghiên cứu đưa ra Lym chiếm khoảng từ $45,9 - 86,4\%$, Mon dao động từ $2,1 - 13,2\%$, Neu từ $7,0 - 40,3\%$ và Eos từ $0,9 - 7,9\%$ và Bas chiếm từ $0,5 - 2\%$. Kết quả cho thấy không có nhiều sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu với tham chiếu số liệu. Điều này cho thấy không có sự khác biệt trong nghiên cứu của nhóm tác giả.

Đối với dòng chuột Thụy Sĩ, Branco và cộng sự [9] báo cáo giá trị bạch cầu (WBC) trong máu của chuột đực là $6,9 \pm 0,6 \times 10^3/mm^3$ và ở con cái là $5,8 \pm 0,5 \times 10^3/mm^3$ ở các độ tuổi khác nhau (chuột từ 15 – 35 g). Branco và cộng sự [9], giá trị bạch cầu trung tính (Neu) ở chuột đực là $21,8 \pm 1,6\%$ và ở chuột cái là $19,6 \pm 1,9\%$ ở các độ tuổi khác nhau; Đối với tế bào lympho, giá trị là $73,1 \pm 1,6\%$ đối với chuột đực và $74,5 \pm 2,1\%$ đối với chuột cái. Giá trị Neu trong nghiên cứu là $21,34 \pm 7,54$ và $22,52 \pm 6,49$ ở chuột đực và chuột cái 3 – 4 tuần tuổi; giá trị này ở chuột 8 – 10 tuần tuổi là $22,5 \pm 8,6$ ở chuột đực và $15,1 \pm 5,3$ ở chuột cái; Lym ở chuột 3 – 4 tuần tuổi ở chuột đực là $67,11 \pm 7,92\%$ và ở chuột cái là $64,01 \pm 7,92\%$; ở 8 – 10 tuần tuổi là $65,2 \pm 9,2$ và $76 \pm 6,8$ ở chuột đực và chuột cái. Điều này cho thấy không có nhiều sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu với tham chiếu đưa ra. Do đối tượng nghiên cứu của Branco và cộng sự có dải trọng lượng lớn tương đương với độ tuổi khác nhau nên kết quả nghiên cứu có sự khác biệt với các kết quả nghiên cứu khác.

So sánh trên phần mềm SPSS cho thấy chỉ số Eos không có sự khác biệt giữa giới tính và độ tuổi; chỉ số bạch cầu trung tính (Neu) và bạch cầu đơn nhân (Mon) ở chuột cái 8 – 10 tuần tuổi thấp hơn so với các cá thể khác (với $p < 0,05$); giá trị Lym ở

chuột cái 8 – 10 tuần tuổi cao hơn so với chuột đực cùng độ tuổi và cao hơn so với chuột cái ở 3 – 4 tuần tuổi (với $p < 0,05$). Các giá trị này ở tài liệu tham chiếu từ Bolliger A. P. and Everds N. E. [10] và Charles River.

4.3. Kết quả số lượng tiểu cầu của chuột nhắt trắng ICR

Các tiểu cầu là các tế bào phân mảnh aucleate có nguồn gốc từ các tế bào megakaryocyte. Chúng có chức năng cầm máu (đệm) và duy trì tính toàn vẹn của nội mô bằng cách giải phóng các cytokine tiền tạo mạch [8]. Theo số liệu ở bảng 3.3 cho thấy số lượng tiểu cầu ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi không có sự khác biệt giữa chuột đực và chuột cái (ở chuột đực số lượng tiểu cầu trung bình là $927,8 (10^9/l)$, ở chuột cái là $924,55 (10^9/l)$). Chuột ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi số lượng tiểu cầu trung bình ở chuột đực là $1153,85 (10^9/l)$ cao hơn so với ở chuột cái là $977,9 (10^9/l)$ (với $p < 0,05$). So sánh giữa 2 độ tuổi với nhau trong cùng giới tính cho thấy ở chuột cái không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; ở chuột đực có sự khác biệt, chuột ở độ tuổi 3 – 4 tuần tuổi số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn so với ở độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi (với $p = 0,008 < 0,05$). So với kết quả đưa ra từ Charles River [7] ở chuột nhắt ICR độ tuổi 8 – 10 tuần tuổi cho thấy số lượng tiểu cầu trung bình ở chuột đực và chuột cái cho thấy kết quả nghiên cứu đưa ra thấp hơn. Tuy nhiên, giá trị trung bình của chỉ số trong nghiên cứu đều nằm trong khoảng dao động của số liệu tham chiếu ở chuột đực dao động từ 736 – 2374 K/ul và ở chuột cái từ 469 – 2364 K/ul.

So sánh giá trị thu được đối với tiểu cầu, Branco và cộng sự [9] đã đưa ra giá trị $810 \pm 55,1 \times 10^3/mm^3$ cho chuột đực và chuột cái là $1030 \pm 55 \times 10^3/mm^3$, kết quả nghiên cứu cho thấy sự tương đương ở chuột cái, giá trị này ở chuột đực có phần cao hơn; Priatel và cộng sự [10] giá trị này là $882 \pm$

$13310^3/ul$ có phần thấp hơn so với nghiên cứu đưa ra.

5. Kết luận và khuyến nghị

5.1. Kết luận

Các chỉ tiêu sinh lý máu của chuột nhắt ICR nuôi tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế tương đồng với kết quả nghiên cứu từ Charles River.

Chỉ tiêu hồng cầu ở chuột ICR 3 – 4 tuần tuổi:

+ Chuột đực: **RBC:** 4,94 – $9,01 \times 10^{12}/l$; **HCT:** 0,26 – 0,44; **MCV:** 47,4 – 58,9 **fl**; **HGB:** 86 – 149 **g/l**; **MCHC:** 301 – 357 **g/l**; **MCH:** 16,3 – 18,2 **pg**.

+ Chuột cái: **RBC:** 5,54 – $8,86 \times 10^{12}/l$; **HCT:** 0,31 – 0,43; **MCV:** 46,4 – 58,5 **fl**; **HGB:** 102 – 152 **g/l**; **MCHC:** 311 – 401 **g/l**; **MCH:** 15,6 – 21,3 **pg**.

Chỉ tiêu hồng cầu ở chuột ICR 8 – 10 tuần tuổi:

+ Chuột đực: **RBC:** 7,64 – $9,3 \times 10^{12}/l$; **HCT:** 0,35 – 0,54; **MCV:** 46,7 – 51,2 **fl**; **HGB:** 120 – 186 **g/l**; **MCHC:** 339 – 354 **g/l**; **MCH:** 15,9 – 17,6 **pg**.

+ Chuột cái: **RBC:** 7,33 – $10,63 \times 10^{12}/l$; **HCT:** 0,31 – 0,43; **MCV:** 46,4 – 58,5 **fl**; **HGB:** 102 – 152 **g/l**; **MCHC:** 311 – 401 **g/l**; **MCH:** 15,6 – 21,3 **pg**.

Chỉ tiêu bạch cầu của chuột ICR 3 – 4 tuần tuổi:

+ Chuột đực: **WBC:** 3,05 – $7,35 \times 10^9/l$; **Lym:** 52,8 – 82,9%; **Neu:** 8,7 – 36,1%; **Mon:** 3,5 – 12,1%; **Eos:** 0,5 – 5%; **Bas:** 0,3 – 5,1%.

+ Chuột cái: **WBC:** 2,61 – $8,96 \times 10^9/l$; **Lym:** 47,2 – 78%; **Neu:** 11,6 – 36,7%; **Mon:** 2,7 – 13,7%; **Eos:** 0,9 – 7%; **Bas:** 0,6 – 6,3%.

Chỉ tiêu bạch cầu của chuột ICR 8 – 10 tuần tuổi:

+ Chuột đực: **WBC:** 4,31 – $11,72 \times 10^9/l$; **Lym:** 45,9 – 82,3%; **Neu:** 7,8 – 40,3%; **Mon:** 4,0 – 13,2%; **Eos:** 0,9 – 7,8%; **Bas:** 0,5 – 1,7%.

+ **Chuột cái:** **WBC:** 4,60 – 10,24x10⁹/l; **Lym:** 57,9 – 86,4%; **Neu:** 7,0 – 29,1%; **Mon:** 2,1 – 11,7%; **Eos:** 0,9 – 7,9%; **Bas:** 0,5 – 2%.

Số lượng tiểu cầu của chuột nhắt ICR 3 – 4 tuần tuổi: chuột đực: 547 – 1255x10⁹/l; **chuột cái:** 632 – 1352x10⁹/l. **Số lượng tiểu cầu của chuột nhắt ICR 8-10**

Tài liệu tham khảo

- [1] Kim JE, Nam JH, Cho JY, Kim KS, Hwang DY. Annual tendency of research papers used ICR mice as experimental animals in biomedical research fields (published correction appears in Lab Anim Res. 2017 Dec;33(4):320). Lab Anim Res. 2017;33(2):171-178.
- [2] “Tiêu chuẩn ĐVTN dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm”, Tài liệu nội bộ Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.
- [3] “Kiểm soát môi trường nuôi động vật”, Tài liệu nội bộ Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.
- [4] “Quản lý thức ăn viên”, Tài liệu nội bộ Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế
- [5] “Tiêu chuẩn nước uống sử dụng cho ĐVTN”, Tài liệu nội bộ Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.
- [6] “Gây mê và hủy động vật thí nghiệm bằng khí CO₂”, Tài liệu nội bộ Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.
- [7] CD1 Mouse Hematology 2008-2011 from <https://www.criver.com/sites/default/files/resources/CD1MouseClinicalPathologyData.pdf>
- [8] SILVA-SANTANA et al. (2020) Clinical hematological and biochemical parameters in Swiss, BALB/c, C57BL/6 and B6D2F1 Mus musculus
- [9] Branco ACSC, Diniz MFFM, Almeida RN, Santos HB, Oliveira KM, Ramalho JA, Dantas JG. Parâmetros bioquímicos e hematológicos de Ratos Wistar e Camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. Rev Bras Cienc Saúde. 2011;15(2):209-14.
- [10] Priatel JJ, Sarkar M, Schachter H, Marth JD. Isolation, characterization and inactivation of the mouse Mgat3 gene: the bisecting N-acetylglucosamine in asparagine-linked oligosaccharides appears dispensable for

tuần tuổi: chuột đực: 808 – 1452; chuột cái: 772 – 1250

5.2. Khuyến nghị

Nghiên cứu thêm các độ tuổi khác để xây dựng đầy đủ dữ liệu tham chiếu.

Thực hiện xét nghiệm máu trong đánh giá sức khỏe động vật định kỳ 3 tháng/lần.

viability and reproduction Glycobiology. 1997;7(1):45-56.

[11] Harvey J.W., Asquith R.L., McNulthy P.K., Kivipelto J. and Bauer J. E. (1984). Haematology of foals up to one year old. Equine Veterinary Journal, 16(4): 347 - 353.

[12] Meyer D.J. and Harvey J.W. (1998). Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis. 2 nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company 373 p.

[13] Veiga A.P.M, Lopes S.T.A., Franciscato C., Oliveira L.S.S. and Merini L.P. (2006). Valores hematológicos, PPT e fibrinogênio do cavalo crioulo - Suas variações em relação ao sexo, idade e manejo. Acta Scientiae Veterinariae, 34: 275 - 279.

[14] Bolliger A. P. and Everds N. E. (2010). Hematology of laboratory rodents: mouse

(Mus musculus) and rat (Rattus norvegicus). Pages 852 – 862. In: WEISS D. J. and WARDROP K. J. (Eds.), Schalm's Veterinary Hematology, 6th Edition, Wiley-Blackwell, Iowa

