

NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH GÂY XUẤT HUYẾT TỬ CUNG TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Phạm Anh Hòa^{1,*}, Nguyễn Thanh Hà Tuấn¹, Nguyễn Hoàng Ngân^{1,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng mô hình gây xuất huyết tử cung trên chuột nhắt trắng. **Phương pháp:** làm tăng progesteron ở chuột bằng cách gây mang thai giả, bơm dầu vùng vào tử cung tại ngày thứ 4 mang thai giả, sau đó có hoặc không tiêm dưới da mifepristone. Sự giảm progesteron dẫn đến phá vỡ cấu trúc niêm mạc tử cung gây xuất huyết. Đánh giá mức độ xuất huyết tử cung, nồng độ progesteron máu và mô bệnh học tử cung ở các lô, tại nhiều thời điểm nghiên cứu. **Kết quả:** Ở các lô không tiêm mifepristone, progesteron máu chuột tăng cao vào ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả, sau đó giảm nhanh về gần mức sinh lý bình thường ở ngày thứ 9; xuất huyết tử cung bắt đầu từ ngày thứ 6, mạnh nhất vào ngày thứ 9 của quá trình mang thai giả và sau đó giảm dần. Ở lô tiêm mifepristone (ngày thứ 6) thì ngay ngày thứ 7 đã gây xuất huyết tử cung nhiều, tuy nhiên nhanh chóng giảm hẳn, gần như về bình thường vào những ngày sau. **Kết luận:** Đã triển khai thành công mô hình gây xuất huyết tử cung trên chuột nhắt trắng. Mô hình gây xuất huyết tử cung không tiêm mifepristone có thời gian xuất huyết kéo dài, phù hợp cho nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc.

Từ khóa: xuất huyết tử cung, mô hình, chuột nhắt trắng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết tử cung chức năng gặp ở nhiều lứa tuổi: tuổi dậy thì (khoảng 20%), tuổi sinh đẻ (khoảng 30%) và tuổi tiền mãn kinh (khoảng 50%) [1], [2], với biểu xuất huyết tử cung bất thường gây ra do các cơ chế liên quan đến hoạt động nội tiết buồng trứng hay sử dụng nội tiết ngoại lai. Bệnh có tỷ lệ tái phát cao, gây ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe và sinh hoạt hàng ngày của người phụ nữ. Đặc biệt với tuổi trẻ, xuất huyết tử cung chức năng có thể ảnh hưởng đến chức năng sinh sản sau này [1], [2]. Y học cổ truyền có nhiều bài thuốc được sử dụng điều trị bệnh xuất huyết tử cung có hiệu quả tốt, cần được nghiên cứu để có cơ sở khoa học cho việc ứng dụng rộng rãi và phát triển sản phẩm chăm sóc sức khỏe [2], [3]. Mô hình thực

nghiệm có vai trò quan trọng trong nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của các bài thuốc. Hiện nay, mô hình thực nghiệm gây xuất huyết tử cung trên động vật thực nghiệm vẫn chưa thấy được công bố tại cơ sở nghiên cứu nào trong nước. Trên cơ sở tài liệu công bố ở nước ngoài, chúng tôi tiến hành triển khai mô hình gây xuất huyết tử cung trên chuột nhắt trắng, đánh giá kết quả của mô hình để có cơ sở cho việc sử dụng mô hình trong nghiên cứu đánh giá tác dụng của các bài thuốc trên mô hình này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu: Chuột nhắt trắng trường thành dòng Swiss, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng mỗi con tại thời điểm bắt đầu thí nghiệm là 18 - 22g. Động vật do Ban động vật thí nghiệm - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.2. Thiết bị, hóa chất

- Thiết bị: Kính vi phẫu (Leica); Cân phân tích 10⁻⁴, model CP224S (Sartorius - Đức);

¹ Học viện Quân y

* Tác giả thực hiện chính

Phạm Anh Hòa

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học

Nguyễn Hoàng Ngân

Email: nguyenhoangngan@yahoocom.vn

Ngày tiếp nhận: 15/8/2019

Ngày phản biện: 12/9/2019

Ngày chấp nhận đăng: 22/9/2019

Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

- Thuốc và hóa chất: *Mifepristone* (Bayer Pharma AG, Đức); *Kit xét nghiệm Progesteron*; Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô học, mô bệnh học và một số thuốc, hóa chất khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô hình gây xuất huyết tử cung ở chuột nhắt trắng được nghiên cứu triển khai theo phương pháp được mô tả bởi Marion Rudolph và cs (2012) [59].

Chuột nhắt cái 8 tuần tuổi, được chia thành các lô, mỗi lô 6 con:

- Lô 1 (lô chứng): không gây xuất huyết tử cung.

- Lô 2 đến lô 5 (các lô mô hình): gây xuất huyết tử cung.

Các chuột được gây xuất huyết tử cung như sau: chuột cái được tạo giai đoạn ngay trước động dục (proestrus) bằng cách đặt chuột cái vào chuồng có rác đệm lẫn nước tiểu và hơi chuột đực trong 48h. Sau đó, cho chuột cái gặp gỡ qua đêm giao phối với chuột đực (10 tuần tuổi) thất bại ống dẫn tinh. Sáng hôm sau kiểm tra chuột cái, chọn ra những chuột cái mang thai giả dựa trên sự có mặt của "vaginal plug". Trên một số loài gặm nhấm (chuột cống, chuột nhắt) và động vật ăn cỏ, sau giao phối nếu có hiện tượng mang thai sẽ có xuất hiện chất bài tiết chặn lỗ ngoài âm đạo, được gọi là "vaginal plug". Để lựa chọn được 24 chuột cái mang thai giả (có dấu hiện "vaginal plug" rõ), chúng tôi sử dụng 30 chuột cái cho gặp gỡ qua đêm giao phối với chuột đực như mô tả ở trên. Ngày phát hiện "vaginal plug" được xem là ngày 0 của quá trình mang thai.

Ngày thứ 4 của quá trình mang thai giả, chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 được bơm vào tử cung chuột 100 µl dầu vừng để đẩy nhanh quá trình thay đổi nội mạc tử cung. Riêng chuột ở lô 5 được tiêm dưới da mifepristone (thuốc đối kháng progesteron, trong 5% ethanol (v/v) và 95% dầu lạc) vào tối ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả. Mức độ xuất huyết tử cung ở các lô chuột được đánh giá hàng ngày bắt đầu từ ngày thứ 6. Các chuột

được giết để đánh giá nồng độ progesteron máu và mô bệnh học tử cung: lô 2 được giết vào tối ngày thứ 6; lô 1, lô 3 và lô 5 được giết vào tối ngày thứ 9; lô 4 được giết vào tối ngày thứ 12.

* Mức độ xuất huyết tử cung của chuột được đánh giá thông qua quan sát trực quan và thông qua cho điểm dựa trên hình ảnh của tiêu bản nhuộm HE. Cụ thể như sau:

- Đánh giá thông qua quan sát trực quan: quan sát trực tiếp vùng âm đạo của chuột, đồng thời quan sát dịch rửa âm đạo của chuột để đánh giá. Tiến hành rửa âm đạo chuột với 40 µl PBS. Dung dịch đệm PBS là một dung dịch muối chứa natri clorua, natri phosphate, trong một số công thức kali clorua, và kali phosphate. Đệm giúp duy trì một pH ổn định. Áp suất thẩm thấu và nồng độ ion của dung dịch luôn phù hợp với nồng độ của dịch cơ thể. Kết quả quan sát được đánh giá phân thành các mức độ sau:

+ Không quan sát thấy dấu hiệu xuất huyết.

+ Có vết đỏ nhẹ trong dịch rửa âm đạo.

+ Có máu bên ngoài âm đạo.

+ Xuất huyết nặng, nhìn thấy được sự chảy ra của máu.

- Đánh giá thông qua cho điểm dựa trên hình ảnh của tiêu bản nhuộm HE: Lấy 3µl dịch rửa âm đạo nhỏ lên lam kính, làm khô và nhuộm HE (Hematoxylin & Eosin). Cho điểm mức độ xuất huyết tử cung dựa theo phương pháp cho điểm của Marion Rudolph và cs [59], cho điểm từ 0 đến 5. Thấp nhất là 0 điểm khi không có hồng cầu trong tiêu bản nhuộm HE. Cao nhất là 5 điểm khi tiêu bản nhuộm HE dày đặc hồng cầu.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi $p < 0,05$ so với lô chứng.

Với các số liệu là biến liên tục phân phối chuẩn, như trọng lượng chuột, các chỉ số sinh hóa, huyết học, nồng độ progesteron máu chuột, cân nặng tử cung chuột, tỷ lệ prothrombin sử dụng two-tailed Student's test để phân tích thống kê, sử dụng phần mềm

Microsoft Excel 2010. Với số điểm đánh giá mức độ xuất huyết tử cung theo số lượng hồng cầu trên tiêu bản nhuộm HE của dịch rửa âm đạo là biến không liên tục, không tuân theo phân phối chuẩn, sử dụng two-tailed Mann-Whitney test để so sánh thống kê, sử dụng phần mềm GraphPad Prism 8.1.2 (332).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá mức độ xuất huyết tử cung ở các lô chuột

3.1.1. Kết quả đánh giá mức độ xuất huyết tử cung theo quan sát ở các lô chuột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.1. Ngày thứ 6, tất cả các chuột ở các lô nghiên cứu đều không nhìn thấy có dấu hiệu xuất huyết tử cung. Ở lô chứng, tại tất cả các thời điểm đánh giá đều không nhìn thấy có chuột nào có dấu hiệu xuất huyết tử cung. Chuột ở lô 5 (tiêm mifepristone tối ngày thứ 6) thì ngay lập tức ngày thứ 7 có biểu hiện xuất huyết tử cung rõ. Tuy nhiên ở các ngày sau (ngày thứ 8, 9) không còn nhìn thấy có dấu hiệu xuất huyết tử cung ở chuột nào thuộc lô này. Các lô gây xuất huyết tử cung không tiêm mifepristone (lô 3, 4), biểu hiện xuất huyết tử cung nhìn thấy ở ngày thứ 7, tăng hơn vào ngày thứ 8 và đạt mức tối đa vào ngày thứ 9. Biểu hiện xuất huyết tử cung của các lô này (lô 3, 4) ở ngày thứ 9 tương đương với biểu hiện xuất huyết tử cung ở lô 5 (lô tiêm mifepristone) ở ngày thứ 7. Tuy nhiên tình trạng xuất huyết tử cung của chuột ở lô gây xuất huyết tử cung không tiêm mifepristone (lô 4) vẫn còn kéo dài (mặc dù giảm dần) ở những ngày sau (ngày thứ 10, 11).

Như vậy qua đánh giá quan sát trực quan, ở các chuột gây mang thai giả, nếu dùng mifepristone tiêm thì tình trạng xuất huyết tử cung chỉ diễn ra trong 01 ngày, trong khi nếu không tiêm mifepristone thì tình trạng xuất huyết tử cung diễn ra trong nhiều ngày và khi đạt đỉnh điểm thì mức độ xuất huyết tử cung cũng tương đương tình trạng xuất huyết tử cung diễn ra mạnh mẽ ngày sau khi tiêm mifepristone.

3.1.2. Kết quả đánh giá mức độ xuất huyết tử cung dựa trên tiêu bản nhuộm HE

của dịch rửa âm đạo

Ở lô chứng, tại tất cả các thời điểm đánh giá, các tiêu bản nhuộm HE của chuột đều không thấy có hồng cầu, chứng tỏ không có chuột nào có biểu hiện xuất huyết tử cung.

Kết quả đánh giá mức độ xuất huyết tử cung theo số lượng hồng cầu trên tiêu bản nhuộm HE của dịch rửa âm đạo ở các lô chuột gây xuất huyết tử cung (lô 2 đến lô 5) trong nghiên cứu triển khai mô hình được trình bày ở bảng 3.2.

Tại ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả, mức độ xuất huyết tử cung đánh giá theo nhuộm HE của các lô dao động từ 0,5 đến 0,83 điểm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lô 2, 3, 4, 5 ($p > 0,05$). Tại ngày thứ 7 của quá trình mang thai giả, mức độ xuất huyết tử cung đánh giá theo nhuộm HE của lô 5 là lô tiêm mifepristone tăng cao hơn rõ rệt so với lô 3 và lô 4 ($p < 0,01$). Thuốc đối kháng progesteron làm giảm đột ngột tác dụng của progesteron, làm cho nội mạc tử cung nhanh chóng bị phá hủy cấu trúc gây xuất huyết tử cung. So sánh giữa 2 lô 3 và 4 không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại ngày thứ 8 và ngày thứ 9 của quá trình mang thai giả, mức độ xuất huyết tử cung đánh giá theo nhuộm HE ở lô 3 và lô 4 tăng cao rõ rệt, đạt đỉnh điểm vào ngày thứ 9 với mức tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ngày thứ 8 ($p < 0,05$). Trong khi đó, mức độ xuất huyết tử cung ở lô 5 giảm dần và giảm hẳn so với ngày thứ 7 ($p < 0,01$) (bảng 3.2).

3.2. Kết quả đánh giá nồng độ progesteron máu chuột và cân nặng tử cung

Kết quả được trình bày ở bảng 3.3. Nồng độ progesteron của chuột xét nghiệm ở ngày thứ 6 quá trình mang thai giả (xét nghiệm ở lô 2) đạt giá trị cao nhất, khác biệt rõ ($p < 0,01$) so với các lô cũng gây quá trình mang thai giả nhưng xét nghiệm ở thời điểm N9 (lô 3, lô 5) và N12 (lô 4) cũng như so với lô chứng (lô 1, không gây quá trình mang thai giả). Nồng độ progesteron ở các lô sụt giảm nhanh, trở về tương đương với mức sinh lý ($p_{3,4,5-1} > 0,05$) khi xét nghiệm ở ngày thứ 9 và ngày thứ 12. So với lô chứng (lô 1, không gây quá

trình mang thai giả và xuất huyết tử cung), tử cung chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 (gây quá trình mang thai giả và xuất huyết tử cung) có cân nặng lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Cân nặng tử cung chuột lớn nhất khi xét nghiệm ở ngày thứ 9 với lô chuột không tiêm mifepristone (lô 3). Điều này được thể hiện rõ ở bảng 3.3.

Bảng 3.1. Kết quả đánh giá mức độ xuất huyết tử cung theo quan sát trực quan

Thời điểm đánh giá	Lô chuột	Số chuột không nhìn thấy XHTC	Số chuột có đỏ nhẹ dịch rửa âm đạo	Số chuột có máu bên ngoài âm đạo	Số chuột XHTC nặng, nhìn thấy máu chảy ra
Ngày thứ 6	Lô 1	6	0	0	0
	Lô 2	6	0	0	0
	Lô 3	6	0	0	0
	Lô 4	6	0	0	0
	Lô 5	6	0	0	0
Ngày thứ 7	Lô 1	6	0	0	0
	Lô 3	5	1	0	0
	Lô 4	4	2	0	0
	Lô 5	0	1	1	4
Ngày thứ 8	Lô 1	6	0	0	0
	Lô 3	2	2	1	1
	Lô 4	2	1	2	1
	Lô 5	6	0	0	0
Ngày thứ 9	Lô 1	6	0	0	0
	Lô 3	1	0	1	4
	Lô 4	1	0	1	4
	Lô 5	6	0	0	0
Ngày thứ 10	Lô 4	1	1	2	2
Ngày thứ 11	Lô 4	4	2	0	0
Ngày thứ 12	Lô 4	6	0	0	0

Bảng 3.2. Số điểm đánh giá mức độ xuất huyết tử cung dựa trên tiêu bản nhuộm HE của dịch rửa âm đạo ở các lô chuột trong nghiên cứu triển khai mô hình.

Thời điểm	Số điểm đánh giá mức độ xuất huyết tử cung dựa trên tiêu bản nhuộm HE của dịch rửa âm đạo				P giữa các lô
	Lô 2 (2)	Lô 3 (3)	Lô 4 (4)	Lô 5 (5)	
Ngày 6	0,67 ± 0,52	0,50 ± 0,55	0,83 ± 0,41	0,67 ± 0,52	> 0,05
Ngày 7	-	1,00 ± 0,63	1,17 ± 0,75	3,67 ± 1,03	$p_{5-4,3} < 0,01$
Ngày 8	-	2,17 ± 1,17	2,33 ± 1,21	0,50 ± 0,55	$p_{5-4,3} < 0,05$
Ngày 9	-	3,67 ± 1,51	3,83 ± 1,60	0,17 ± 0,41	$p_{5-4,3} < 0,01$
Ngày 10	-	-	2,83 ± 1,17	-	-
Ngày 11	-	-	1,00 ± 0,89	-	-
Ngày 12	-	-	0,17 ± 0,41	-	-
P trước sau	-	$p_{N9-N8} < 0,05$	$p_{N9-N8} < 0,05$	$p_{N7-N6,8,9} < 0,01$	

Bảng 3.3. Biến đổi nồng độ progesteron máu và cân nặng tử cung của chuột

Lô chuột NC	Nồng độ progesteron máu chuột (ng/mL)	Cân nặng tử cung chuột (g)
Lô 1 (1) (xét nghiệm N9)	29,01 ± 4,82	0,11 ± 0,02
Lô 2 (2) (xét nghiệm N6)	104,18 ± 29,20	0,42 ± 0,11
Lô 3 (3) (xét nghiệm N9)	34,13 ± 9,13	1,28 ± 0,31
Lô 4 (4) (xét nghiệm N12)	30,29 ± 5,38	0,36 ± 0,11
Lô 5 (5) (xét nghiệm N9)	33,73 ± 5,68	0,64 ± 0,31
p	p-2 < 0,01; p3,4,5-1 > 0,05 p5-3,4 > 0,05; p3-4 > 0,05	p-1 < 0,01; p-3 < 0,01; p5-2,4 > 0,05; p2-4 > 0,05

4. BÀN LUẬN

Chuột là loài động vật có chu kỳ động dục nhưng không có kinh nguyệt [4], [5]. Để gây ra tình trạng xuất huyết tử cung trên chuột, một số tác giả sử dụng chuột biến đổi gen [5], tuy nhiên chi phí cao và cũng không thuận tiện cho nghiên cứu trong nước vì chuột này phải nhập khẩu từ nước ngoài. Một số mô hình khác [4], [6] gây xuất huyết tử cung bằng cách làm tăng progesteron, thúc đẩy tăng sinh nội mạc tử cung, sau đó gây sụt giảm đột ngột progesteron làm phá vỡ cấu trúc niêm mạc tử cung gây xuất huyết tử cung. Mô hình gây xuất huyết tử cung do Marion Rudolph và cộng sự (2012) [6] miêu tả là mô hình được tiến hành dựa theo nguyên lý như vậy. Mô hình này có tính khả thi cao, phù hợp với điều kiện thí nghiệm tại Việt Nam. Chuột cái được tạo giai đoạn tiền động dục (proestrus), sau đó cho gặp gỡ qua đêm với chuột đực thất bỏ ống dẫn tinh để gây ra tình trạng mang thai giả. Sự mang thai giả làm nồng độ progesteron trong máu chuột tăng cao, niêm mạc tử cung tăng chế tiết, đặc biệt khi có thêm tác động vật lý (bơm thể tích lớn - 100 µl dầu vừng) vào tử cung. Do tình trạng mang thai là giả, nên sau đó nồng độ progesteron nhanh chóng giảm thấp về mức sinh lý, tạo ra sự xuất huyết tử cung theo cơ chế giống như sinh lý về kinh nguyệt. Marion Rudolph và cộng sự (2012) cũng cho thử nghiệm với việc dùng mifepristone (thuốc đối kháng progesteron) để làm mất tác dụng của progesteron, làm đẩy nhanh sự xuất huyết tử cung.

Để có được thiết kế nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc, việc trước tiên phải triển

khai thành công mô hình, khảo sát lựa chọn ra thời điểm thích hợp để lấy mẫu đánh giá. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu triển khai mô hình gây xuất huyết tử cung dựa theo phương pháp được mô tả bởi Marion Rudolph và cộng sự (2012). Kết quả triển khai mô hình của chúng tôi cho thấy progesteron máu chuột tăng cao vào ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả, sau đó giảm nhanh về gần (tương đương) mức sinh lý bình thường ở ngày thứ 9. Mức độ xuất huyết tử cung bắt đầu từ ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả, mạnh nhất vào ngày thứ 9 của quá trình mang thai giả và sau đó giảm dần, tới ngày thứ 12 không còn chuột nào quan sát thấy có xuất huyết tử cung nữa, chỉ còn một số chuột thấy có hồng cầu trong tiêu bản nhuộm HE. Như vậy quá trình xuất huyết tử cung kéo dài khoảng 7 ngày, từ ngày thứ 6 của quá trình mang thai giả đến ngày thứ 12 của quá trình mang thai giả, với mức độ xuất huyết tử cung mạnh nhất vào ngày thứ 9. Kết quả thực nghiệm của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của Marion Rudolph và cộng sự, cho thấy sự thành công của mô hình trong triển khai thực nghiệm.

Chúng tôi cũng sử dụng một lô chuột có tiêm mifepristone (thuốc đối kháng progesteron) để thúc đẩy nhanh sự xuất huyết tử cung. Kết quả cho thấy tiêm mifepristone cho chuột tới ngày thứ 6 thì ngay ngày thứ 7 đã gây xuất huyết tử cung nhiều, tuy nhiên sự xuất huyết tử cung sau đó nhanh chóng giảm hẳn, gần như về bình thường vào những ngày sau. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Marion Rudolph và cộng sự.

Với kết quả khảo sát mô hình như trên, chúng tôi lựa chọn mô hình gây xuất huyết tử cung không tiêm mifepristone để nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc. Các chỉ tiêu nghiên cứu sẽ được lấy chủ yếu vào ngày thứ 9 của quá trình mang thai giả, là thời điểm tình trạng xuất huyết tử cung rõ rệt nhất và do đó hiệu quả của bài thuốc được đánh giá rõ nhất.

5. KẾT LUẬN

Đã triển khai thành công mô hình gây xuất huyết tử cung trên chuột nhắt trắng. Mô hình gây xuất huyết tử cung không tiêm mifepristone có thời gian xuất huyết kéo dài, phù hợp cho nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc.

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn Bộ môn Dược lý, Ban Cung cấp động vật thực nghiệm (Học viện Quân y) đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn phụ sản- Học viện quân y (2009), Rối loạn kinh nguyệt, Sản phụ khoa giáo trình sau đại học, Nhà xuất bản

quân đội nhân dân, tr 309-310.

2. Đoàn Chí Cường (2018), Xuất huyết tử cung chức năng, Giáo trình bệnh học các chuyên khoa y học cổ truyền, nhà xuất bản quân đội nhân dân, tr 29-34.

3. Vũ Nam, Lê Thị Hiền (2006), Mô hình điều trị rong kinh, rong huyết bằng y học cổ truyền qua 102 bệnh án tại bệnh viện y học cổ truyền trung ương từ 2000-2004, Tạp chí nghiên cứu y học 45(5): 47.

4. Menning A, Walter A, Rudolph M et al (2012), Granulocytes and Vascularization Regulate Uterine Bleeding and Tissue Remodeling in a Mouse Menstruation Model, PLoS ONE 7(8):e41800

5. Bellofiore N, Evans J, Temple-Smith P, Dickinson H (2017), The spiny mouse: A model for menstruation and reproductive ageing. Journal of Paediatrics and Child Health 53 (Suppl. 2).

6. Rudolph M, Döcke W-D, Müller A, Menning A, Röse L, Zollner TM et al (2012). Induction of Overt Menstruation in Intact Mice. PLoS ONE 7(3): e32922.

SUMMARY

STUDY ON UTERINE HEMORRHAGE MODEL ON MICE

Pham Anh Hoa, Nguyen Ha Thanh Tuan, Nguyen Hoang Ngan

Military Medical University

Objective: Deploy the model of uterine hemorrhage on Swiss mice. **Methods:** Increasing progesterone in mice by causing a pseudopregnant, intrauterine injection of sesame oil at 4th day of pseudopregnant, then with or without subcutaneous mifepristone. The drop of progesterone led to breakdown of endometrial tissue that causes haemorrhage. Assess the level of uterine hemorrhage, blood progesterone levels and uterine histology in groups, at many times of study. **Results:** In groups without mifepristone injection, mice blood progesterone was elevated on the 6th day of the pseudopregnant, then rapidly decreased to approximately normal physiological level on day 9; uterine hemorrhage begins from the 6th day, strongest on the 9th day of of the pseudopregnant process and then gradually decreases. In the mifepristone injection group (on the sixth day), immediately on the 7th day had a lot of uterine hemorrhage, but then rapidly reduced, almost to normal in the following days. **Conclusion:** Successful deployment of the model of uterine haemorrhage in Swiss mice. The model of uterine hemorrhage without mifepristone has a long duration of haemorrhage, which is suitable for the study of the effect of the drug.

Key words: uterine hemorrhage, model, mice.