

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG TRÁN TỈNH GÂY NGỦ CỦA VIÊN NANG BILASEN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

**Nguyễn Văn Lĩnh, Nguyễn Hữu Dương,
Đinh Thị Hằng, Nguyễn Trung Tường**
Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng trấn tỉnh gây ngủ của viên nang Bilasen trên chuột nhắt trắng. **Phương pháp tiến hành:** Đánh giá tác dụng trấn tỉnh gây ngủ của viên nang Bilasen trên bài tập môi trường mở, mô hình dẫu cộng trên cao, bài tập bơi lội cưỡng bức và kết quả điện não đồ. **Kết quả** viên nang Bilasen có tác dụng giảm vận động, giảm khám phá của chuột trên bài tập môi trường mở, liều 500mg/kg, 1500mg/kg; tác dụng giảm vận động, tăng thời gian đứng im của chuột liều 500mg/kg, tác dụng an thần, giảm lo lắng liều 1500mg/kg trên mô hình dẫu cộng trên cao; tác dụng an thần, giảm vận động, giảm lo lắng ở chuột trên bài tập bơi lội cưỡng bức, liều 500mg/kg, liều 1500mg/kg; tác dụng thư giãn, giảm hoạt hóa vỏ não, an thần gây ngủ trên điện não đồ.

Từ khóa: viên nang Bilasen, trấn tỉnh gây ngủ.

EVALUATION OF THE SEDATIVE EFFECTS OF BILASEN CAPSULES ON EXPERIMENTAL MODELS.

Abstract

Objectives: This study evaluate the sedative effects of Bilasen capsules in white mice. **Methods:** to evaluate the sedative effects of Bilasen capsules in openfield, on elevated plus maze, forced swimming test, EEG results. **Result:** Bilasen capsules make them that to reduce action, exploration in openfield, dose of 500mg/kg, 1500mg/kg; to reduce action, to increase standing time, dose of 500mg/kg, sedative, not nervous, dose of 1500mg/kg on elevated plus maze; sedative, to reduce action, not nervous in forced swimming test, dose of 500mg/kg, 1500mg/kg; is relax, to reduce cortical activation, sedative on EEG.

Key words: Bilasen capsule, sedative

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ ngày càng phổ biến và có xu hướng trẻ hóa trong xã

hội ngày nay do rất nhiều nguyên nhân gây nên, trong nhiều trường hợp ảnh hưởng nghiêm trọng đến

* Ngày nhận bài: 11/5/2023

* Ngày phản biện: 25/5/2023

* Ngày phê duyệt đăng bài: 16/6/2023

chất lượng cuộc sống, khả năng học tập, lao động [1]. Viên nang Bilasen có nguồn gốc hoàn toàn từ dược liệu, có công dụng cải thiện giấc ngủ và có thể sử dụng dài ngày. Để làm cơ sở trước khi nghiên cứu trên người bệnh chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng trấn tĩnh gây ngủ của viên nang Bilasen trên các mô hình thực nghiệm.

II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nang Bilasen 500mg được chiết xuất từ Bình vôi, Lạc tiên, Lá vông, Quyết minh tử, Liên tâm, Hà thủ ô, Sản xuất tại Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc đông y, Viện Y học cổ truyền Quân đội. Mô hình thực nghiệm được tiến hành tại Bộ Môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g do Ban chăn nuôi Học viện Quân Y cung cấp.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 160 - 200g do Ban chăn nuôi Học viện Quân Y cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 5-7 ngày trước khi nghiên cứu (để làm quen với môi trường) và trong suốt thời gian

nghiên cứu chuột được ăn, uống nước thoải mái.

2.2.3. Trang thiết bị nghiên cứu

Mô hình trong bài tập môi trường mở, Mô hình mê lộ dấu cộng trên cao, Bình thủy tinh trụ tròn. Camera, máy tính, phần mềm thương mại Anymaze (Stoeling, Mỹ) ghi lại các thông số vận động của chuột. Phần mềm ghi điện não Powerlab, phần mềm LabChart, version 8.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Đánh giá tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang Bilasen trên chuột nhắt trắng trong bài tập môi trường mở (openfield):

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con: lô 1(chứng sinh học) uống nước cất 20ml/kg/ngày; lô 2 uống diazepam liều 2mg /kg /ngày; lô 3 uống Bilasen liều 500mg/kg (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng); lô 4 uống Bilasen liều thử 1500mg/kg (liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng), (hệ số ngoại suy 12)

Chuột nhắt trắng được uống nước cất/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Sau đó chuột được cho vào môi trường mở (open field) là một hộp có kích thước (rộng x dài x cao: 60cm x

60cm x100cm), bên trong được phân chia thành vùng trung tâm (15 cm x 15 cm) và vùng viền ngoài vi và được cho làm quen trong vòng 5 phút (hình 1). Sau đó toàn bộ quá trình vận động của chuột trong thời gian 5 phút được

ghi lại thành videoclip bởi CCD camera nối với máy tính. Các thông số về vận động của chuột sẽ được phân tích tự động bằng phần mềm thương mại Anymaze (Stoeling, Mỹ).



Hình 1. Chuột trong môi trường mở (openfield)

Nhận xét: Quãng đường vận động và vận tốc trung bình của chuột trong môi trường mở; thời gian chuột vận động và đứng im trong môi trường mở; số lần và thời gian chuột ở vùng trung tâm; quãng đường và vận tốc trung bình của chuột ở vùng trung tâm.

2.3.2. Đánh giá tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang

Bilasen trên chuột nhắt trắng trên mô hình dầu còng trên cao

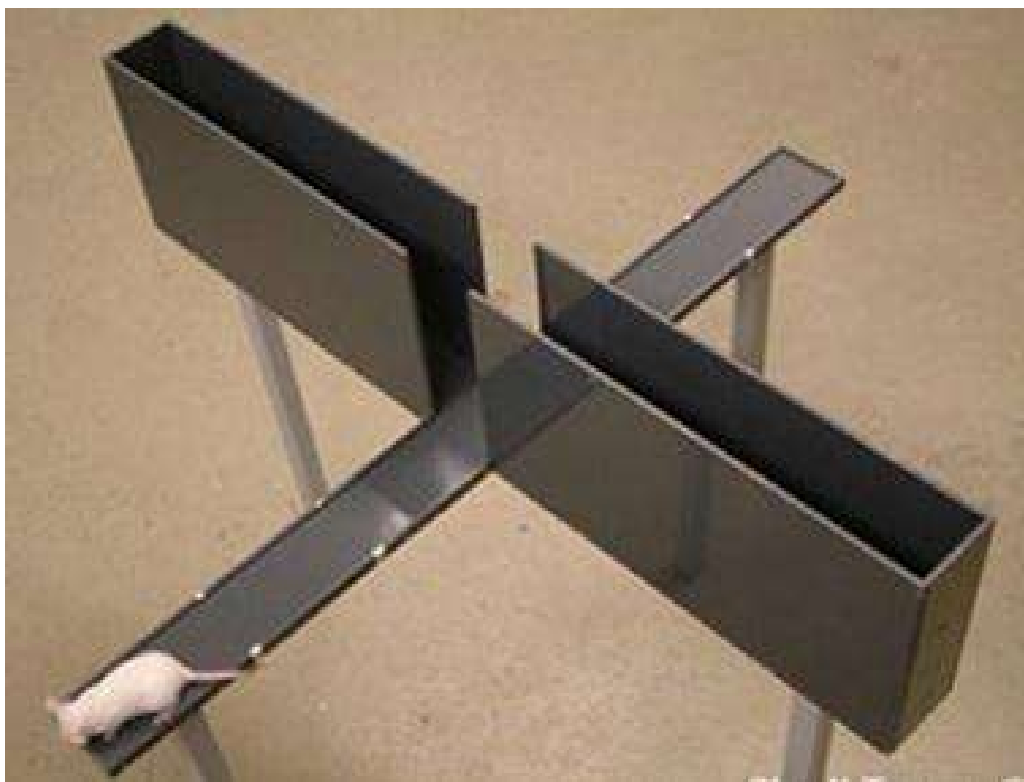
Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con: lô 1 (chứng sinh học) uống nước cất 20ml/kg/ngày; lô 2 uống diazepam liều 2mg/kg/ngày; lô 3 uống Bilasen liều 500mg/kg (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng); lô 4 uống Bilasen

liều thử 1500mg/kg (liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng), (hệ số ngoại suy 12)

Thí nghiệm được thực hiện trong mê lộ hình chữ thập với 2 cánh đóng (có thành cao) và 2 cánh mở (không có thành), chiều dài mỗi cánh 25 cm, chiều rộng 5 cm, thành cao 20cm (hình 2.1).

Chuột nhắt trắng được uống nước cất/thuốc thử vào buổi sáng

trong 7 ngày liên tục, chuột được đặt nhẹ nhàng vào vùng trung tâm của mô hình hướng đầu vào nhánh mở, theo dõi trong 5 phút. Chuột được tính vào các nhánh khi cả 4 chân chuột đặt vào nhánh đó. Sau mỗi thử nghiệm, mô hình được lau bằng cồn 70%. Hoạt động của chuột trong mê lộ được ghi hình và phân tích trên phần mềm Any maze (Stoelting-USA).



Hình 2. Chuột trong mê lộ dấu cộng trên cao (elevated plus maze)

Nhận xét: Chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu: số lần chuột vào nhánh mở, thời gian chuột ở nhánh mở; số lần chuột vào nhánh đóng, thời gian chuột ở nhánh đóng; tỷ lệ né tránh nhánh mở = (%)

số lần chuột vào nhánh đóng + % thời gian chuột ở nhánh đóng)/2 x100%.

2.3.3. Đánh giá tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang Bilasen trên bài tập bơi lội cưỡng bức (forced swimming test)

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con: lô 1 (chứng sinh học) uống nước cất 20ml/kg/ngày; lô 2 uống diazepam liều 2mg/kg/ngày; lô 3 uống Bilasen liều 500mg/kg (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng); lô 4 uống Bilasen liều thử 1500mg/kg (liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng), (hệ số ngoại suy 12). Chuột nhất trắng được uống nước cất/thuốc thử vào buổi sáng trong 7 ngày liên tục. Sau đó chuột được đặt vào bình và được phép di chuyển tự do trong vòng 3 phút. Hoạt động của chuột trong bình được ghi hình và phân tích trên phần mềm Anymaze (Stoelting-USA).

Thực nghiệm được thực hiện trong bình thủy tinh hình trụ tròn, đường kính đáy 25cm, chiều cao bình 50cm trong đó đổ ngập nước 30cm.

Các thông số tính toán:

Quãng đường và thời gian chuột vận động; số lần và thời gian chuột không vận động; số lần và thời gian chuột đóng băng.

2.3.4. Đánh giá tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang Bilasen trên EEG

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 06 con: lô1 (chứng sinh học) uống nước cất 20ml/kg/ngày; lô 2 uống diazepam liều 2mg/kg/ngày; lô 3 uống Bilasen liều 500mg/kg (liều tương đương liều dự kiến dùng

trên lâm sàng); lô 4 uống Bilasen liều thử 1500mg/kg (liều gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng), (hệ số ngoại suy 12).

Chuột ở các lô được tiến hành phẫu thuật đặt điện cực lên xương sọ sau đó ghi lại điện não như sau: chuột được cho vào lồng (kích thước: 30 x 20 x 20cm, được chiếu sáng bằng đèn led 10W, 220V đặt cách lồng 50cm), và được thả tự do đi lại trong lồng, kết nối dây điện từ đầu ghi điện não của hệ thống Powerlab với điện cực trên đầu chuột, tiến hành ghi điện não trong khoảng 1giờ bằng hệ thống Powerlab, phần mềm LabChart, version 8, dữ liệu được ghi và lưu trữ trong ổ cứng máy tính và các thông số về thành phần sóng điện não được phân tích offline bằng phần mềm Labchart v8.

Các thông số theo dõi

gồm: thời gian tiềm tàng: là thời gian từ khi cho chuột vào lồng đến khi bắt đầu ngủ (được đánh giá bằng thời điểm các sóng chậm chiếm ưu thế trên EEG); thời gian thức, thời gian ngủ; thành phần sóng điện não ở các thời điểm sau 15 phút, 30 phút và 1h từ khi bắt đầu ghi EEG (phân tích trong thời gian 30 giây).

2.3.5. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán so sánh thống kê sử dụng One Way ANOVA (Tukey

HSD post hoc test), (a: Tukey HSD;
b: LSD post hoc test)

3.1. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trong bài tập môi trường mở.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Quãng đường, vận tốc trung bình và thời gian vận động, đứng im của chuột trong môi trường mở

Chỉ số	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)	Lô 4 (n=10)	p
Quãng đường vận động (mm)	11272,7±3131,27	5951,7±3112,29	6265,3±4611,36	4135,71±3971,75	$p_{1,2},$ $p_{1,3}<0,05,$ $p_{1,4}<0,01$
Vận tốc trung bình (m/s)	3,83±1,06	2,03±1,07	2,12 ± 1,57	1,4±1,33	$p_{1,2},$ $p_{1,3}<0,05,$ $p_{1,4}<0,01$
Thời gian vận động (giây)	202,1±43,08	107,6±41,2	123,06 ± 68,71	75,52±72,04	$p_{1,2}<0,01,$ $p_{1,3}<0,05,$ $p_{1,4}<0,001$
Thời gian đứng im (giây)	91,66±43,04	187,06±42,59	172,91±68,32	219,96±72,18	$p_{1,2}<0,01,$ $p_{1,3}<0,05,$ $p_{1,4}<0,001$
Số lần vào vùng TT	7 ± 3,3	4,4±3,17	4,4±5,97	2±2,11	$p_{1,4} < 0,05$
Thời gian ở vùng TT (giây)	6,76 ± 4,16	9,13±16,13	5,45±6,5	31,06±92,97	$>0,05$
Quãng đường ở vùng TT(m)	0,63±0,3	0,38±0,32	0,39±0,54	0,13±0,15	$p_{1,4} < 0,05$
Vận tốc TB ở vùng TT (m/s)	10,43±2,73	8,17±7,48	8,49±7,16	9,79±12,76	$>0,05$

Nhận xét: Quãng đường vận động, vận tốc chuyển động trung bình và thời gian vận động của chuột ở lô 1 cao hơn rõ rệt so với các lô 2, 3 và 4 ($p<0,05$). Các nhóm uống diazepam và Bilasen không có sự khác biệt về các thông số này. Ngược lại, tổng thời gian chuột đứng im ở lô 2,3 và 4 lại cao hơn so với chuột ở lô 1 ($p<0,05$), không có sự khác biệt về chỉ số này giữa lô 2, lô 3 và lô 4.

Số lần vào vùng trung tâm và quãng đường vận động ở vùng trung tâm ở lô 1 cao hơn rõ rệt so với nhóm lô 4 ($p<0,05$); ở lô 2 và lô 3 không có sự khác biệt về các thông số này. Không có sự khác biệt về chỉ số thời gian và vận tốc trung bình của chuột ở lô 1, 2, 3 và 4 ($p>0,05$).

3.2. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trên mô hình dấu cộng trên cao

Bảng 2. Tần suất và thời gian chuột ở các cánh

Lô	n	Số lần vào nhánh đóng	Thời gian ở nhánh đóng (giây)	Số lần vào nhánh mở	Thời gian ở nhánh mở (giây)
1	10	11 ± 4,22	147,63 ± 50,24	14,7 ± 2,45	117,03 ± 63,82
2	10	15,6 ± 11,03	94,48 ± 34,38	19,4 ± 8,91	149,91 ± 70,91
3	10	8,5 ± 9,68	114,2 ± 103,63	8,9 ± 8,08	107 ± 105,46
4	10	13,8 ± 5,69	45,57 ± 29,71	21,2 ± 3,85	157,28 ± 38,05
p		>0,05	$p_{1,4} < 0,05^a$	$p_{1,4} < 0,05^b$, $p_{2,3}, p_{3,4} < 0,001^b$	>0,05

Nhận xét: Thời gian ở vùng nhánh đóng của chuột ở lô 1 cao hơn rõ rệt so với lô 4 ($p < 0,05$), lô 2 và lô 3 không có sự khác biệt về các thông số này. Ngược lại, số lần vào nhánh mở của chuột ở lô 4 lại

cao hơn so với chuột ở lô 1 và lô 3 ($p < 0,05$). Chỉ số này của chuột ở lô 2 cũng cao hơn so với lô 3. Không có sự khác biệt về số lần ở cánh đóng và thời gian ở nhánh mở của chuột ở lô 1, lô 2, lô 3 và lô 4.

Bảng 3. Tần suất và thời gian chuột vận động, đứng im và bất động

Lô	n	Thời gian vận động (giây)	Thời gian đứng im (giây)	Số lần đóng băng	Thời gian đóng băng (giây)
1	10	163,35 ± 43,87	140,84 ± 35,83	5,3 ± 3,47	48,28 ± 51,55
2	10	195,87 ± 66,34	113,8 ± 70,69	3,8 ± 3,33	35,75 ± 59,16
3	10	93,41 ± 66,55	205,54 ± 62,49	5,4 ± 3,86	62,31 ± 31,61
4	10	174,28 ± 35,54	117,76 ± 37,21	5,8 ± 2,15	42,4 ± 38,62
p		$p_{1,3}, p_{3,4} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,01$	$p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3}$, $p_{3,4} < 0,01$	>0,05	>0,05

Nhận xét: Thời gian vận động của chuột ở lô 3 thấp hơn so

với của chuột ở lô 1, lô 2 và lô 4 ($p < 0,05$). Chuột ở các nhóm uống

nước cất, uống diazepam và uống Bilasen liều 1500mg/kg không có sự khác biệt về các thông số này. Ngược lại, tổng thời gian đứng im của chuột ở lô 3 lại cao hơn của chuột ở các lô 1, lô 2 và lô 4 ($p < 0,05$), không có sự khác biệt về chỉ số này giữa các nhóm uống nước cất, uống

diazepam (liều 2mg/kg/ngày) và uống Bilasen liều 1500mg/kg. Không có sự khác biệt về số lần và thời gian đóng băng của chuột ở các lô 1, 2, 3 và 4.

3.3. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trên bài tập bơi lội cưỡng bức (forced swimming test):

Bảng 4 Các chỉ số về số lần và thời gian chuột đứng im và đóng băng

Chỉ số	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)	Lô 4 (n=10)	p
Quãng đường vận động (mm)	25243,9±3754,18	18005,4±6657,03	18034,9±5793,47	17616,4±5290,88	$p_{1,2}, p_{1,3}, p_{1,4} < 0,05^a$
Vận tốc trung bình (m/s)	8,51 ± 1,3	6,09 ± 2.19	6.09 ± 1.96	5.96 ± 1.8	$p_{1,2}, p_{1,3}, p_{1,4} < 0,05^a$
Thời gian vận động (giây)	293,96 ± 3,21	271,1 ± 25,35	277,57 ± 37,35	264,2 ± 24,9	$p_{1,4} < 0,05^b$
Thời gian đứng im (giây)	2,93 ± 4,45	24,67 ± 24,78	18,04 ± 37,2	32,12 ± 25,14	$p_{1,4} < 0,05^b$
Số lần chuột đứng im (giây)	0,2 ± 0,42	2,2 ± 3,52	0,3 ± 0,67	2,9 ± 2,56	$p_{1,2}, p_{1,4} < 0,05^a$
Số lần chuột đóng băng (giây)	0,2 ± 0,42	2,2 ± 3,52	0,3 ± 0,67	2,9 ± 2,56	$p_{1,4} < 0,05^a$
Thời gian chuột đóng băng (giây)	0,99 ± 2,12	12,64 ± 17	9,86 ± 29,53	24,02 ± 25,51	$p_{1,4} < 0,05^b$

Nhận xét: Quãng đường vận động và vận tốc chuyển động trung bình của chuột ở lô 1 cao hơn rõ rệt so với lô 2, 3, 4 ($p < 0,05$). Các

lô uống diazepam và Bilasen không có sự khác biệt về các thông số này. Tổng thời gian vận động của chuột ở lô 1 cao hơn rõ rệt so

với lô 4 ($p < 0,05$) trong khi tổng thời gian chuột đứng im thì ngược lại ở lô 4 lại cao hơn so với chuột ở lô 1 ($p < 0,05$), không có sự khác biệt về chỉ số này giữa lô 1, 2 và lô 3. Số lần đứng im của chuột ở lô 1 thấp hơn rõ rệt so với các lô 2, 4 ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về các thông số này giữa chuột ở lô 1 và lô 3. Số lần và tổng thời gian

đóng băng của chuột ở lô 1 thấp hơn rõ rệt so với lô 4 ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về các thông số này giữa chuột ở lô 1, 2 và lô 3.

3.4. Đánh giá tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang Bilasen trên EEG

3.4.1. Thời gian tiềm, thời gian thức, ngủ của chuột

Bảng 5. Biên độ sóng điện não ở các thời điểm sau 15 phút

Lô	Thời gian tiềm (giây)	Thời gian thức (giây)	Thời gian ngủ (giây)
Chứng (1)	2707,33 ± 412,09	3127,5 ± 212,78	472,5 ± 212,78
Diazepam (2)	1574,5 ± 221,63	1973,67 ± 347,96	1626,33 ± 347,96
Bilasen 500 (3)	2384,33 ± 322,74	2724 ± 326,66	876 ± 326,66
Bilasen 1500 (4)	1974,5 ± 312,88	2335,83 ± 630,16	1264,17 ± 630,16
P	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$

Nhận xét: chuột ở lô 1 có thời gian tiềm, thời gian thức cao hơn rõ rệt ($p < 0,05$), trong khi chỉ số về thời gian ngủ thì thấp hơn so với chuột ở lô 2 và lô 4. Các chỉ số về thời gian này của chuột ở lô 2

cũng có sự khác biệt ($p < 0,05$) so với lô 3 nhưng không có sự khác biệt ($p > 0,05$) so với lô 4.

3.4.2. Biên độ sóng điện não ở các thời điểm

Bảng 6. Biên độ sóng điện não ở các thời điểm sau 15, 30 và 60 phút

Lô Sóng	Thời gian	Lô 1 (n=6)	Lô 2 (n=6)	Lô 3 (n=6)	Lô 4 (n=6)	p
Delta (µV)	15 phút	59,49±5	51,44±10,57	56,03±11,38	54,33±13,55	>0,05
Theta (µV)		51,63±4,52	48,06±8,97	47,97±10,37	49,54±9,16	>0,05
Alpha (µV)		47,81±24,62	50,13±16,17	51,94±9,13	52,43±19,18	>0,05
Beta (µV)		41,29±8,5	35,98±5,12	42,89±8,79	42,71±9,45	>0,05
Delta (µV)	30 phút	59,19±13,86	48,24±9,94	61,67±10,81	49,12±7,17	>0,05
Theta (µV)		46,31±7,81	52,61±9,98	47,81±10,91	49,74±10,21	>0,05
Alpha (µV)		48,18±7,33	51,57±13,62	49,44±13,66	49,42±11,61	>0,05
Beta (µV)		40,47±2,99	48,06±7,11	46,1±7,05	42,98±11,26	>0,05
Delta (µV)	60 phút	58,88±5,08	50,57±7,4	56,49±9,43	52,27±4,99	>0,05
Theta (µV)		52,18±8,44	52,71±14,05	50,79±11,91	46,33±2,79	>0,05
Alpha (µV)		44,88±18,63	49,32±11,07	43,32±12,78	45,73±13,31	>0,05
Beta (µV)		40,26±6,84	39,9±12,44	42,72±8,89	35,75±5,46	>0,05

Nhận xét: Sự khác biệt về biên độ sóng theta, alpha, beta, delta tại các lô tại các thời điểm là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Vì vậy, có thể kết luận thuốc Diazepam (liều 2mg/kg) là loại thuốc có tác dụng an thần nhưng không làm ảnh hưởng đến

biên độ của các sóng điện não trên chuột cống. Tương tự uống Bilasen (liều 500mg/kg và 1500mg/kg) cũng không gây ảnh hưởng đến biên độ các sóng điện não trên chuột cống.

3.4.3. Tỷ lệ sóng điện não ở các thời điểm

Bảng 7. Tỷ lệ sóng điện não ở các thời điểm sau 15, 30 và 60 phút

Lô Sóng	Thời gian	Lô 1 (n=6)	Lô 2 (n=6)	Lô 3 (n=6)	Lô 4 (n=6)	p
Delta (%)	15 phút	5,32±0,5	8,56±1,72	6,1±0,93	7,22±1,17	$p_{1-2}, p_{1-4} < 0,05$
Theta (%)		10,87±0,76	15,83±1,76	12,54±1,81	13,66±1,44	$p_{1-2} < 0,05$
Alpha (%)		26,26±2,26	34,83±2,85	25,96±1,5	30,48±3,5	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$
Beta (%)		57,55±2,28	40,78±1,7	55,4±2,58	48,64±4,35	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Delta (%)	30 phút	5,54±0,52	12,39±1,62	7,34±1,48	8,41±1,05	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Theta (%)		10,82±1,3	19,85±3,03	14,98±2,13	16,98±1,0	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Alpha (%)		26,61±1,41	36,79±2,13	28,6±1,49	34,51±2,39	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Beta (%)		57,03±0,48	30,97±1,98	49,08±2,58	40,11±2,66	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Delta (%)	60 phút	5,25±0,58	20,27±4,61	9,75±1,94	15,97±1,82	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4}, p_{3-4} < 0,05$
Theta (%)		11,1±1,29	23,96±4,13	16,76±2,13	20,07±3,7	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$
Alpha (%)		26,18±2,12	30,63±4,2	26,96±2,31	28,82±1,94	$p > 0,05$
Beta (%)		57,47±1,67	25,13±4,25	46,53±4,16	35,14±3,74	$p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-4} < 0,05$

Nhận xét: Lô 3, 4 cho thấy tăng tỷ lệ các sóng delta, theta và alpha, trong khi làm giảm tỷ lệ sóng beta trên điện não của chuột tương tự lô 2. Vì vậy, Bilasen có tác dụng an thần gây ngủ (sau 30 phút) và thu

giãn, giảm hoạt hóa vỏ não (sau 15 phút), liều 500mg/kg và 1500mg/kg. Ngoài ra Bilasen (liều 1500mg/kg) có tác dụng gần tương tự so với Diazepam (liều 2mg/kg) ở hầu hết các thông số điện não trên chuột cống.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trong bài tập môi trường mở.

Nghiên cứu sử dụng diazepam là thuốc đã được công nhận là có tác dụng an thần, chống lo âu và gây ngủ trên người và nhiều loại động vật [2], [3]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác dụng của diazepam (liều 2mg/kg) lên các chức năng vận động, an thần của chuột là không có sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$) so với tác dụng của Bilasen liều 1500mg/kg. Điều này cũng khẳng định là Bilasen có tác dụng an thần, giảm vận động trên chuột và Bilasen liều 1500mg/kg có tác dụng tương đương diazepam (liều 2mg/kg).

4.2. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trên mô hình dẫu cộng trên cao

Bilase liều 500mg/kg cho thấy giảm thời gian vận động và tăng thời gian đứng im của chuột so với các nhóm còn lại nhưng chưa đủ để chuột hết lo lắng, sợ hãi nên chuột có thời gian đứng im ở cánh đồng tăng lên. Ngoài ra tác dụng an thần, giảm lo lắng của diazepam (liều 2mg/kg) và Bilasen liều 1500mg/kg trên chuột là không có sự khác biệt (được thể hiện ở tất cả các chỉ số của bài tập). Đây cũng là điều cho thấy Bilasen cao có tác dụng an thần,

giảm lo lắng trên chuột và tương tự tác dụng của diazepam (liều 2mg/kg).

4.3. Tác dụng trấn tĩnh gây ngủ trên bài tập bơi lội cưỡng bức (forced swimming test):

Kết quả cho thấy tác dụng của diazepam (liều 2mg/kg) và Bilasen (liều 500mg/kg và liều 1500mg/kg) lên các chức năng vận động, an thần, giảm lo lắng lên chuột là không có sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$). Đây cũng là điều cho thấy Bilasen (liều 500mg/kg và liều 1500mg/kg) có tác dụng an thần, giảm lo lắng trên chuột và Bilasen liều 1500mg/kg có tác dụng mạnh hơn so với liều 500mg/kg và diazepam (liều 2mg/kg).

4.4. Tác dụng trấn tĩnh, gây ngủ của viên nang Bilasen trên EEG

Kết quả cho thấy thuốc Bilasen có tác dụng an thần gây ngủ (sau 30 phút) và thư giãn, giảm hoạt hóa vỏ não (sau 15 phút). Uống Bilasen (liều 1500mg/kg) có tác dụng gần tương tự so với Diazepam (liều 2mg/kg) ở hầu hết các thông số điện não trên chuột cống.

V. KẾT LUẬN

Bilasen với liều 500mg/kg, 1500mg/kg có tác dụng an thần, giảm lo lắng. Liều 1500mg/kg có tác dụng an thần, giảm lo lắng

mạnh hơn liều 500mg/kg và tương đương với diazepam liều 2mg/kg trên các mô hình thực nghiệm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Chương (2004).

Thực hành lâm sàng thần kinh học, NXB Y học.

2. Cục Khoa học Công nghệ và

Đào tạo - Bộ Y tế (2015),

“Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”. *Quyết định 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.*

3. Nguyễn Thượng Dong (2006),

Phương pháp nghiên cứu tác dụng của thuốc từ thảo dược, NXB Khoa học kỹ thuật.

4. Zouhra Doukkali, Khalid

Taghzouti et al (2016). “Anti-

Anxiety Effects of Mercurialis annua Aqueous Extract in the Elevated Plus Maze Test”. *J Pharma Reports* 2016, 1:1 <http://dx.doi.org/10.4172/jpr.1000104>.

5. Avula Naveen (2022).

“Anxiolytic Effect of Ethanolic Extract of Citrus Lemon Leaves on Rats in Comparison with Diazepam on Elevated Plus Maze Model”. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2022, 11(6): 59-66.

6. World Health Organization

(2000), *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine.*