

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG BILASEN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Văn Lĩnh, Nguyễn Trung Tường,
Nguyễn Văn Cường, Đinh Thanh Hà, Đinh Thị Hằng
Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng của viên nang Bilasen. **Phương pháp tiến hành:** theo dõi tình trạng chung; đánh giá chức năng gan, thận thông qua theo dõi các chỉ số sinh hóa, huyết học; mô bệnh học gan, thận. **Kết quả:** không xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng mặc dù chuột đã uống liều tối đa 10g/kg/ngày; không ảnh hưởng đến chỉ số sinh hóa, huyết học, mô bệnh học của chuột cống trắng thực nghiệm với liều 1,26g/kg/ngày trong suốt 08 tuần liên tục. **Kết luận:** Viên nang Bilasen không gây độc tính cấp, độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Viên nang Bilasen, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

Abstract

The research aims to evaluate the acute toxicity in white mice and subchronic toxicity in white rat of Bilasen capsules. **Experimental methods:** track the general condition, evaluating the function of liver and kidney through the blood test and histopathology. **Result:** The LD₅₀ was undefined although of maximum dose 10g/kg/day; no change in the blood test and histology with dose of 1.26 g/kg/day after consecutive 8 weeks. **Conclusion:** Bilasen capsule was not have acute and subchronic toxicity on experimental animals.

Keywords: Bilasen capsule, acute and subchronic toxicity

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ, stress ngày càng phổ biến và có xu hướng trẻ hóa trong xã hội ngày nay. Từ triệu chứng nhẹ như khó vào giấc, ngủ không sâu giấc đến nặng như mất ngủ, mất ngủ kéo dài ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống, khả năng học tập, lao động[1], [5]. 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 độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Bilasen trên động vật 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 0,8g Bình vôi;

* Ngày nhận bài: 28/4/2021

* Ngày phản biện: 24/5/2021

* Ngày phê duyệt đăng bài: 15/6/2021

0,4g Lạc tiên; 0,2g Lá vông; 0,2g Quyết minh tử; 0,2g Liên tâm; 0,2g Hà thủ ô; sản xuất tại Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc đông y, Viện y học cổ truyền Quân đội. Thử độc tính cấp và độc tính bán trường diễn tại Khoa Nghiên cứu thực nghiệm, Viện Y học cổ truyền Quân đội.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng chủng Swiss khỏe mạnh, cả 2 giống, trọng lượng trung bình $20g \pm 2g$ do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

2.2.2. Độc tính bán trường diễn

Chuột cống trắng chủng Wistar, khỏe mạnh, cả hai giống, có trọng lượng trung bình $180 \pm 20g$ do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp.

2.2.3. Trang thiết bị nghiên cứu

- Máy định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Máy định lượng Vet abc™ Animal Blood Counter.

- Máy xét nghiệm huyết học Exigo – Thụy Điển, máy xét nghiệm sinh hóa BTS 350 – BioSystem – Tây Ban Nha.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng Bilasen trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield –

Wilcoxon và theo hướng dẫn của Bộ Y tế [2],[3],[6]. Chia chuột thí nghiệm thành 6 lô, mỗi lô 10 con, nhịn ăn qua đêm. Từng nhóm chuột được uống mẫu thử với thể tích 0,25ml/10g ngày 2 lần, liều tăng dần tới liều tối đa có thể cho chuột uống. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Xác định liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (nếu có) của thuốc thử. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

2.3.2. Độc tính bán trường diễn

Đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang Bilasen trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO [4], [7], [8].

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con. Lô chứng uống nước cất liều 1ml/100g thể trọng, lô trị 1 uống thuốc liều 0,42g/kg thể trọng đương liều dùng trên lâm sàng (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng), lô trị 2 uống thuốc liều 1,26g/kg thể trọng gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng); uống ngày 01 lần liên tục trong 08 tuần.

Các chỉ tiêu theo dõi:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột, các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, Ure, Creatinin), huyết học (số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, thể tích

trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu) vào các thời điểm trước khi uống thuốc (W_0), sau 4 tuần uống thuốc (W_4) và sau 8 tuần uống thuốc (W_8).

- Mô bệnh học sau 8 tuần uống thuốc

+ Mô để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

+ Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô và những chuột có tổn thương đại thể về gan, thận.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Số liệu được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng

Bảng 1. Ảnh hưởng của Bilasen đến trọng lượng chuột(g)

Thời gian	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
W_0	177,20 \pm 2,00	175,90 \pm 2,80	174,20 \pm 3,52	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
W_4	198,80 \pm 5,63	196,20 \pm 5,15	197,70 \pm 4,93	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
p ($W_0 - W_4$)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
W_8	220,75 \pm 6,57	217,40 \pm 5,72	219,20 \pm 5,42	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
p ($W_0 - W_8$)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	

Nhận xét: Trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi uống thuốc ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng

Sau 72 giờ, 07 ngày các nhóm chuột thí nghiệm đều có biểu hiện sinh lý bình thường, không có dấu hiệu ngộ độc, không có chuột chết. Như vậy với liều cao nhất có thể cho chuột uống ở điều kiện thực nghiệm không xác định được độc tính cấp, không tìm được LD_{50} .

3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng

3.2.1. Tình trạng chung

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.2.2. Sự thay đổi trọng lượng chuột

trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử tại cùng thời điểm ($p > 0,05$).

3.2.3. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến chức năng tạo máu

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến các chỉ số huyết học trên CCT chuột cống trắng

Chỉ số	Thời điểm	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Số lượng hồng cầu (T/l)	W ₀	8,05 ± 0,39	8,19 ± 0,65	7,82 ± 0,77	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	7,80 ± 0,95	8,26 ± 0,76	8,32 ± 0,68	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	7,49 ± 1,02	7,85 ± 1,00	7,70 ± 0,97	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/l)	W ₀	11,54 ± 2,13	12,04 ± 1,73	11,72 ± 1,79	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	12,52 ± 1,93	12,21 ± 2,03	11,83 ± 1,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	11,72 ± 1,50	11,12 ± 1,56	11,30 ± 1,04	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)	W ₀	41,70 ± 1,67	40,63 ± 3,52	42,64 ± 2,00	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	39,59 ± 4,01	42,59 ± 4,73	41,88 ± 3,30	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	40,45 ± 4,64	41,00 ± 4,08	39,80 ± 4,30	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
MCV (fl)	W ₀	51,45 ± 2,54	49,99 ± 2,45	50,96 ± 2,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	50,80 ± 1,42	50,27 ± 2,40	49,75 ± 1,48	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	50,40 ± 1,10	49,46 ± 3,34	49,04 ± 3,19	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ -W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit và MCV ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt

có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng

Chỉ số	Thời điểm	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Số lượng bạch cầu (G/l)	W ₀	11,81 ± 2,46	12,03 ± 1,90	12,18 ± 2,80	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	12,13 ± 1,51	12,28 ± 1,99	11,90 ± 2,47	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	12,33 ± 1,64	11,34 ± 2,05	11,72 ± 1,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/l)	W ₀	347,10 ± 54,34	323,40 ± 62,31	357,20 ± 41,88	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	334,90 ± 51,54	368,90 ± 50,28	328,30 ± 54,10	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	371,00 ± 39,01	342,30 ± 53,86	353,00 ± 56,18	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số lượng bạch cầu, tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Bảng 4. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng

% Bạch cầu	Thời điểm	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Lympho	W ₀	66,25 ± 4,48	64,81 ± 5,61	63,17 ± 4,97	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	68,12 ± 5,24	67,74 ± 5,95	64,03 ± 7,09	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	W ₈	66,91 ± 4,00	66,04 ± 6,56	63,92 ± 6,20	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Trung tính	W ₀	29,75 ± 2,48	30,75 ± 3,77	30,45 ± 3,54	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	30,41 ± 4,17	29,68 ± 3,83	32,04 ± 3,61	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₄)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	W ₈	30,06 ± 4,20	28,75 ± 4,87	31,28 ± 3,85	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p(W ₀ - W ₈)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các

thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.4. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến chức năng gan, thận

Bảng 5. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng.

Chỉ số	Thời điểm	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Hoạt độ AST (U/l)	W ₀	180,04±12,07	175,74±15,73	182,48±13,83	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	177,98±12,26	180,69±15,46	179,74±14,66	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	184,85 ± 8,45	182,34±11,31	176,72±13,44	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hoạt độ ALT (U/l)	W ₀	58,89±11,43	61,42±13,34	63,36±8,62	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	63,83±11,14	58,22±7,32	61,33±12,34	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	58,56± 9,69	60,08±12,41	59,20±11,25	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Chỉ số GOT, GPT trong máu chuột (đánh giá chức năng gan) cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 6. Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến hàm lượng Creatinin, Ure trong máu chuột cống trắng.

Chỉ số	Thời điểm	Kết quả ($\bar{X} \pm SD$)			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Creatinin (μmol/L)	W ₀	83,65±9,74	81,74±7,93	80,03±7,73	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	81,51±9,22	80,23±7,68	78,78±9,79	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	86,75±11,73	83,46±11,05	81,98±9,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ure (mmol/L)	W ₀	6,17±1,68	6,64±1,17	5,95±1,35	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	W ₄	6,63±1,75	6,18±0,68	6,41±0,97	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	W ₈	6,02±1,24	6,38±1,08	6,09±1,17	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	pt – s	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Chỉ số Creatinin và Ure trong máu chuột (đánh giá

chức năng thận) cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.5 Ảnh hưởng của viên nang Bilasen đến mô bệnh học chuột cống trắng.

* **Đại thể:**



lô chứng (số 08)



lô trị 1 (số 12)



lô trị 2 (số 27)

Hình 1. Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng thực nghiệm

Nhận xét: Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể gan của chuột lô chứng so với lô trị 1 và lô trị 2. Bề mặt gan nhẵn, bóng đều,

màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn.



lô chứng (số 08)



lô trị 1 (số 12)



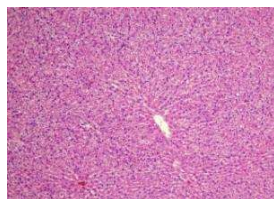
lô trị 2 (số 27)

Hình 2. Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng thực nghiệm

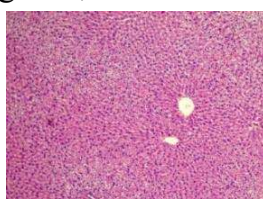
Nhận xét: Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể thận của chuột lô chứng so với lô trị 1 và lô trị 2. Bề mặt thận nhẵn, bóng đều,

màu nâu đỏ đồng nhất, không thấy xuất huyết, đàn hồi khi ấn.

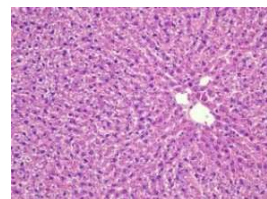
* **Vi thể:**



lô chứng (số 08)



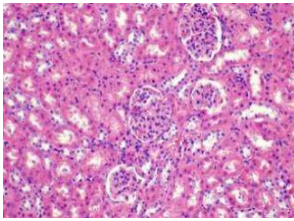
lô trị 1 (số 12)



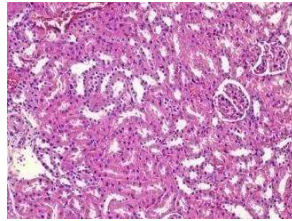
lô trị 2 (số 27)

Hình 3. Hình thái vi thể gan chuột ở các lô chuột cống trắng

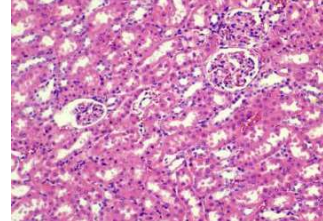
Nhận xét: Chưa thấy sự khác biệt về hình thái vi thể gan ở



lô chứng (số 08)



lô trị 1 (số 12)



lô trị 2 (số 27)

Hình 4. Hình thái vi thể thận chuột ở các lô chuột cống trắng

Nhận xét: Chưa thấy sự khác biệt về hình thái vi thể thận ở lô trị 1, lô trị 2 so với lô chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Độc tính cấp của viên nang Bilasen

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chuột nhắt trắng uống viên nang Bilasen với liều tăng dần từ 2,0g Bilasen/kg/ngày (gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) đến liều cao nhất có thể cho chuột uống trong thí nghiệm là 10g Bilasen/kg/ngày (gấp 15,1 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) theo dõi sau 72 giờ và sau 07 ngày, chuột ở tất cả các lô thí nghiệm đều không có chuột chết, các biểu hiện sinh lý bình thường. Không xác định được LD₅₀ chứng tỏ thuốc an toàn theo đường uống, kết quả này phù hợp với kinh nghiệm sử dụng các dược liệu trong bài thuốc từ nhiều năm tại bệnh viện.

4.2 Độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu cho thấy viên nang Bilasen uống với liều 0,42g/kg (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và liều 1,26g/kg

lô trị 1, lô trị 2 so với lô chứng.

(gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng) tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng trong suốt 08 tuần đều không ảnh hưởng đến mức độ tăng trọng lượng của chuột. Các chỉ số huyết học đánh giá chức năng cơ quan tạo máu, các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan thận, hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan, hình ảnh cấu trúc vi thể gan và thận của chuột ở các lô trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Chứng tỏ viên nang Bilasen không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan, thận, cấu trúc mô bệnh học của chuột thực nghiệm.

V. KẾT LUẬN

- Không xác định được liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (LD₅₀) của viên nang Bilasen ở liều cao nhất có thể 10g/kg thể trọng chuột (gấp 15,1 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

- Chưa xác định được độc tính bán trường diễn của viên nang Bilasen trên chuột cống trắng khi

cho uống với liều 0,42g/kg thể trọng/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và liều 1,26g/kg thể trọng chuột/ngày (cao gấp 3 lần liều dự kiến dùng cho lâm sàng) trong 8 tuần liên tục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Nguyễn Văn Chương (2004),** *Thực hành lâm sàng thần kinh học*, NXB Y học.
- 2. Phương pháp xác định độc tính của thuốc (2014),** NXB Y học
- 3. Cục khoa học 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.*
- 4. Nguyễn Thượng Dong (2006),** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng*

của thuốc từ thảo dược, NXB Khoa học kỹ thuật.

- 5. Kao, C.C., Huang et al (2008),** "Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population", *Qual Life Res* 17, 1073-1080.
- 6. Wallace Hayes, Raven Press (2001),** *Principles and Methods of Toxicology.*
- 7. World Health Organization (2000),** *General guidelines for methodologies on research and evaluational of traditional medicine.*
- 8. OECD (2008),** *OECD Guidelines for the testing of chemicals (407), Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents.*