

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NÉN “ĐẠI TRÀNG 105”

DS. NGUYỄN THỊ TÂM
ThS. HỒ CẢNH HẬU, ThS. NGUYỄN TÔ HIỆU
Bệnh viện Quân y 105
Phản biện khoa học: PGS.TS. HỒ ANH SƠN
Phó Giám đốc Viện Nghiên cứu Y học quân sự,
Học viện Quân y

TÓM TẮT: Nghiên cứu đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng dòng Swiss và độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng của viên nén “Đại tràng 105” theo hướng dẫn của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế thế giới, kết luận:

- Chưa xác định được độc tính cấp của viên nén “Đại tràng 105” theo đường uống trên chuột nhắt trắng, với liều tăng dần từ 19,5 g/1 kg trọng lượng cơ thể chuột/24 giờ đến liều cao nhất có thể cho chuột uống là 65 g/1kg trọng lượng cơ thể chuột/24 giờ.

- Trên các nhóm chuột cống trắng uống viên nén “Đại tràng 105” liều tương ứng 1,05 g/1 kg trọng lượng cơ thể chuột/24 giờ và 5,25 g/1 kg trọng lượng cơ thể chuột/24 giờ trong 42 ngày, thuốc không ảnh hưởng đến sự phát triển trọng lượng cơ thể, không độc với cơ quan tạo máu, không ảnh hưởng đến chức năng và mô bệnh học gan, thận.

Từ khóa: Viên nén Đại tràng 105, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

ABSTRACT: The study on acute toxicity assessment of “Dai trang 105” tablets on Swiss mice and its subchronic toxicity on white rats was performed under the guidance of the Ministry of Health and the World Health Organization. The results are:

- No acute toxicity of “Dai trang 105” tablets on rats was observed in the oral administration with doses increasing from 19.5 g/1 kg body weight/24 hours to the highest allowed dose which is 65 g/1 kg body weight/24 hours.

- The drug does not affect the growth of body weight, the function and histopathology of liver and kidney; and it is not toxic to hematopoietic organs on white rats treated with a dose of 1.05 g/1 kg body weight/24 hours and 5.25 g/1 kg body weight/24 hours in a 42-day period.

Keywords: Dai trang 105, acute toxicity, subchronic toxicity.

Chịu trách nhiệm nội dung: DS. Nguyễn Thị Tâm, Email: ds.nguyentam88@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/7/2018; mời phản biện khoa học: 20/7/2018; chấp nhận đăng: 06/8/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Việt Nam là một trong những quốc gia có tỉ lệ mắc các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa khá cao, trong đó, có bệnh viêm đại tràng mạn tính và cấp tính. Bệnh thường khu trú tại một vùng hoặc lan tỏa khắp đại tràng, gây tổn thương niêm mạc; dễ tái phát, dai dẳng và khó điều trị khỏi hoàn toàn [3], [4]. Hiện có nhiều loại thuốc có thể được sử dụng trong điều trị bệnh viêm đại tràng, song, hầu hết các loại tân dược đều có những tác dụng không mong muốn khi dùng.

Nền y dược học cổ truyền Việt Nam có nhiều bài thuốc trị bệnh viêm đại tràng mạn tính được lưu giữ và phát triển qua nhiều thế hệ. Các bài thuốc vừa có tác dụng loại bỏ yếu tố gây bệnh, vừa cải thiện công năng đường tiêu hóa, giúp người bệnh bình phục sức khỏe. Qua nhiều năm nghiên cứu

ứng dụng, Khoa Dược - Bệnh viện Quân y 105 đã kế thừa bài thuốc y học cổ truyền điều trị bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính đạt hiệu quả tốt, được các y sinh và người bệnh đánh giá cao, lượng thuốc tiêu thụ khá lớn. Nhằm nâng cao khả năng phục vụ người bệnh, bài thuốc đã từng bước được nghiên cứu phát triển, hoàn thiện quy trình để bào chế thành phẩm dưới dạng viên nén “Đại tràng 105” (ĐT105), tiện lợi trong sản xuất, bảo quản, sử dụng. Để viên nén ĐT105 có thể được triển khai thử nghiệm trên lâm sàng, cần có những nghiên cứu đánh giá tính an toàn của thuốc trên động vật thí nghiệm.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nén ĐT105 trên động vật thực nghiệm, làm cơ sở để sản phẩm được nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng.

2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu:

- Đối tượng nghiên cứu:

+ Chuột nhắt trắng dòng Swiss trưởng thành, khỏe mạnh, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, trọng lượng mỗi con từ 20-22g.

+ Chuột cống trắng khỏe mạnh, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, trọng lượng mỗi con từ 150-200g.

Chuột do Ban Chăn nuôi, Học viện Quân y cung cấp; được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất 5 ngày trước khi thử nghiệm; được ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, uống tự do nước đun sôi để nguội.

- Vật liệu nghiên cứu: viên nén ĐT105 đạt tiêu chuẩn cơ sở, do Khoa Dược, Bệnh viện Quân y 105 sản xuất và cung cấp. Công thức cơ bản viên nén ĐT105 gồm Berberin hydroclorid 38 mg, Cao khô Hoàng đằng 5 mg, Cao khô Bồ giác 25 mg và các tá dược. Viên nén có khối lượng trung bình 250-260 mg/viên, liều điều trị trung bình trên người 10 viên/ngày (tương đương khoảng 0,05 g/1 kg trọng lượng cơ thể người/24 giờ).

- Dụng cụ máy móc: máy xét nghiệm sinh hóa tự động (Biosystem BTS350, Tây Ban Nha); máy đếm tế bào máu tự động (Swelab Alpha, Thụy Điển); bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ (Everbest, Pakistan); cân chính xác 10-2 mg, bơm kim tiêm (iBalance 211, Mỹ); máy ly tâm (Hettich, Đức) và các dụng cụ, máy móc, thiết bị nghiên cứu khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Phương pháp đánh giá độc tính cấp theo đường uống của viên nén ĐT105: thực hiện theo phương pháp nghiên cứu của Abraham W.B, Turner A; theo quy định của Bộ Y tế Việt Nam năm 1996 và Tổ chức Y tế thế giới về nghiên cứu độc tính của thuốc [1], [12]:

+ Chia ngẫu nhiên 100 chuột nhắt trắng thành 10 lô, mỗi lô 10 con, tiến hành 3 đợt thử nghiệm. Cho chuột mỗi lô uống dung dịch viên nén ĐT105 với các mức liều tăng dần, đến liều gây chết 100% số chuột. Mức liều được tăng đều qua mỗi lần và mỗi đợt thử: 19,5 g/1 kg, 26,0 g/1 kg, 32,5 g/1 kg, 39,0 g/1 kg, 45,5 g/1 kg, 52,0 g/1 kg, 55,25 g/1 kg, 58,5 g/1 kg, 61,75 g/1 kg, 65,0 g/1 kg trọng lượng cơ thể. Chuột uống thuốc thử trong cùng 1 ngày và cách ngày đối với mỗi đợt thử.

+ Sau khi dùng thuốc, chuột được nuôi dưỡng bình thường. Theo dõi chuột nghiên cứu liên tục trong 72 giờ và đánh giá sự thay đổi tập tính, tỉ lệ chuột chết theo từng lô thí nghiệm.

+ Tính toán LD₅₀ theo phương pháp cải tiến của Livschitz P.Z và cộng sự [13]. Đánh giá kết quả:

quan sát chuột cho đến 72 giờ sau khi cho uống thuốc, nếu không có chuột nào chết thì mẫu thử đạt yêu cầu; nếu có chuột chết, làm lại thử nghiệm với 10 chuột khác. Tiếp tục theo dõi cho đến sau 72 giờ, nếu không có chuột nào chết thì mẫu thử đạt yêu cầu.

- Phương pháp đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nén ĐT105: theo phương pháp Abraham và cộng sự; quy định của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế Việt Nam về hiệu lực và an toàn thuốc [1], [11]:

+ Chia ngẫu nhiên chuột cống trắng thành 3 nhóm, mỗi nhóm 8 con, gồm nhóm chứng (nhóm 1); nhóm uống viên nén ĐT105 liều 1 (nhóm 2) và nhóm uống viên nén ĐT105 liều 2 (nhóm 3). Chuột nhóm 1 được cho uống nước cất, liều 1,5 ml/1 kg trọng lượng cơ thể trong 24 giờ. Chuột nhóm 2 được cho uống dung dịch viên nén ĐT105 với thể tích 1,5 ml/1 kg trọng lượng cơ thể trong 24 giờ (nồng độ tương ứng liều 1,05 g/1 kg; là liều gấp 3 lần liều sử dụng trên người trong 24 giờ). Chuột nhóm 3 được cho uống dung dịch viên nén ĐT105 với thể tích 1,5 ml/1 kg trọng lượng cơ thể trong 24 giờ (nồng độ tương ứng liều 5,25 g/1 kg; là liều gấp 15 lần liều sử dụng trên người trong 24 giờ). Cho chuột uống hàng ngày trong vòng 42 ngày.

+ Các chỉ tiêu đánh giá: sinh lý và dược lý (theo dõi tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, trọng lượng cơ thể chuột); huyết học và sinh hóa máu (hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu, AST, ALT, ure, creatinin chuột, tại 3 thời điểm trước nghiên cứu, sau khi cho chuột uống thuốc 3 tuần và sau khi cho chuột uống thuốc 6 tuần); mô bệnh học (hình ảnh đại thể và vi thể các tạng gan, thận chuột ngày thứ 42 sau khi uống thuốc).

- Xử lý và phân tích số liệu: phân tích thống kê bằng chương trình chuyên dụng Startview; tính tỉ lệ phần trăm, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, p (khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của viên nén ĐT105:

Bảng 1 cho thấy, qua 3 đợt thử nghiệm (chuột uống dung dịch viên nén ĐT105 từ mức liều 19,5 g/1 kg/24h đến mức liều cao nhất có thể cho chuột uống được là 65,0 g/1 kg/24h), theo dõi sau uống 1 tuần, không xuất hiện chuột chết ở tất cả các lô. Tất cả các chuột đều khỏe mạnh, ăn uống, hoạt động bình thường; mắt trong, lông mượt, hậu môn khô, phân thành khuôn. Như vậy, có thể kết luận chưa xác định được độc tính cấp của viên nén ĐT105 trên chuột nhắt trắng theo đường uống, với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống là 65 g/1 kg/24h.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nén ĐT105 theo đường uống.

Đợt thử nghiệm	Lô chuột	Liều sử dụng (g/kg/24h)	Thử nghiệm			Số chuột chết (sau 1 tuần)	Số chuột sống (sau 1 tuần)
			Lần 1	Lần 2	Lần 3		
Thứ nhất	1	19,5	3	3	4	0	10
	2	26,00	3	3	4	0	10
	3	32,50	3	3	4	0	10
	4	39,00	3	3	4	0	10
	Trung bình	29,25 ± 0,727	40			0	40
Thứ hai	5	45,50	3	3	4	0	10
	6	52,00	3	3	4	0	10
	7	55,25	3	3	4	0	10
	Trung bình	50,92 ± 0,45	30			0	30
Thứ ba	8	58,50	3	3	4	0	10
	9	61,75	3	3	4	0	10
	10	65,00	3	3	4	0	10
	Trung bình	61,75 ± 0,27	30			0	30

3.2. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nén ĐT105:

- Ảnh hưởng của viên nén ĐT105 lên sự phát triển trọng lượng chuột cống trắng:

Bảng 2. Sự biến đổi trọng lượng của chuột cống trắng (n = 8).

Thời điểm	Nhóm chứng ⁽¹⁾	Nhóm liều 1 ⁽²⁾	Nhóm liều 2 ⁽³⁾
Trước thí nghiệm ^(a)	135,86 ± 2,21	151,20 ± 9,31	154,27 ± 12,83
Sau 3 tuần ^(b)	153,00 ± 8,76	161,33 ± 12,37	168,84 ± 13,20
Sau 6 tuần ^(c)	164,13 ± 11,29	176,61 ± 12,91	174,13 ± 20,34
p	p _{b-a} < 0,05; p _{b-c} > 0,05; p _{c-a} < 0,05	p _{b-a} > 0,05; p _{b-c} > 0,05; p _{c-a} < 0,05	p _{b-a} > 0,05; p _{b-c} > 0,05; p _{c-a} < 0,05

Trọng lượng cơ thể chuột ở cả 3 nhóm sau 3 tuần và sau 6 tuần đều tăng rõ rệt so với thời điểm ban đầu (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05). Sau uống thuốc 3 tuần và 6 tuần, trọng lượng chuột ở 3 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh trong cùng 1 thời điểm (p > 0,05).

- Ảnh hưởng của viên nén ĐT105 lên một số chỉ tiêu huyết học của chuột cống trắng:

Bảng 3. Biến đổi một số chỉ số huyết học của chuột cống trắng (n = 8).

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm chứng ⁽¹⁾	Nhóm liều 1 ⁽²⁾	Nhóm liều 2 ⁽³⁾	p
Hồng cầu (T/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	6,64 ± 0,57	6,57 ± 0,67	6,91 ± 0,57	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	6,89 ± 0,81	7,71 ± 0,34	7,40 ± 0,28	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	7,45 ± 0,87	7,82 ± 0,77	7,72 ± 0,44	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Huyết sắc tố (G/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	11,90 ± 0,77	12,13 ± 0,97	12,37 ± 0,64	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	12,08 ± 1,08	13,25 ± 0,54	12,38 ± 0,32	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	12,15 ± 1,32	12,65 ± 1,55	13,01 ± 0,59	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu (G/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	6,43 ± 1,22	6,52 ± 2,87	7,34 ± 3,02	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	8,15 ± 1,80	7,07 ± 1,81	8,33 ± 1,82	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	7,42 ± 2,37	6,55 ± 1,35	7,87 ± 2,58	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Tiểu cầu (G/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	464,50 ± 86,57	529,33 ± 73,45	421,17 ± 124,55	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	513,83 ± 60,71	522,00 ± 58,83	469,67 ± 90,65	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	474,33 ± 188,26	412,83 ± 31,68	424,67 ± 79,74	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng huyết sắc tố ở 3 nhóm chuột sau 3 tuần và 6 tuần có sự khác biệt, song không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. So sánh giữa các nhóm tại cùng 1 thời điểm, thấy các chỉ số huyết học giữa 3 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ảnh hưởng của viên nén ĐT105 lên chức năng gan, thận của chuột cống trắng:

Bảng 4. Biến đổi chức năng gan, thận của chuột cống trắng ($n = 8$).

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm chứng ⁽¹⁾	Nhóm liều 1 ⁽²⁾	Nhóm liều 2 ⁽³⁾	p
AST (U/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	142,02 ± 23,19	149,72 ± 21,04	158,22 ± 34,80	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	148,10 ± 29,92	158,98 ± 39,28	161,58 ± 22,35	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	143,47 ± 26,21	167,62 ± 51,88	170,97 ± 23,36	> 0,05
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (U/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	67,20 ± 10,97	59,87 ± 18,17	56,95 ± 16,50	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	56,75 ± 13,42	68,80 ± 71,85	61,42 ± 66,39	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	59,48 ± 8,11	72,53 ± 17,47	67,57 ± 11,60	> 0,05
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Creatinin (μmol/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	75,31 ± 12,54	79,65 ± 6,33	84,70 ± 3,86	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	68,23 ± 4,21	81,20 ± 14,38	75,92 ± 37,67	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	67,10 ± 6,86	76,33 ± 7,12	78,37 ± 7,77	> 0,05
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ure (mmol/l)	Trước thí nghiệm ^(a)	8,67 ± 1,79	7,95 ± 0,67	8,16 ± 1,93	> 0,05
	Sau 3 tuần ^(b)	7,67 ± 1,86	8,28 ± 8,33	7,89 ± 2,35	> 0,05
	Sau 6 tuần ^(c)	6,80 ± 0,53	7,32 ± 0,94	7,01 ± 1,31	> 0,05
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Các chỉ số AST, ALT, creatinin, ure của nhóm chứng không thay đổi nhiều ở các thời điểm trước, sau 3 tuần và sau 6 tuần nghiên cứu. Các chỉ số AST, ALT, creatinin, ure của nhóm sử dụng ĐT105 liều 1 và liều 2 sau 42 ngày có sự thay đổi, tuy nhiên trong giới hạn bình thường và khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm ($p > 0,05$). So sánh các chỉ số này giữa 3 nhóm chuột ở cùng thời điểm thí nghiệm thấy sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ảnh hưởng của viên nén ĐT105 lên mô bệnh học gan, thận của chuột cống trắng:

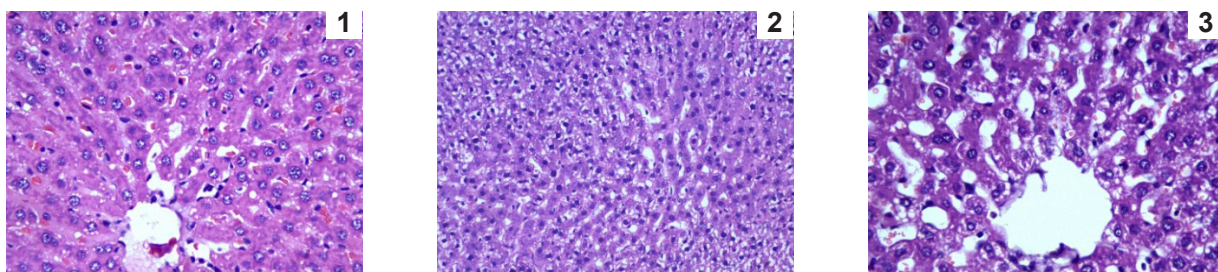
Quan sát đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp độ phóng đại 25 lần, thấy màu sắc, hình thái của gan và thận chuột ở hai nhóm uống dung dịch viên nén ĐT105 không khác so với lô chứng. Chuột uống viên nén ĐT105 với liều 1,05 g/1 kg/24giờ và liều 5,25 g/1 kg/24giờ liên tục trong 42 ngày không có tổn thương trên gan, thận. Như vậy, cho chuột uống viên nén ĐT105 với liều 1,05 g/1 kg/24h và liều 5,25 g/1 kg/24h, liên tục trong thời gian 42 ngày không làm thay đổi trọng lượng, thể trạng cũng như các chức năng huyết học, chức năng gan thận và mô bệnh học của cơ quan chuột thí nghiệm. Điều này chứng tỏ viên nén ĐT105 an toàn khi sử dụng đường uống trên động vật thực nghiệm trong thời gian dài.

Viên nén ĐT105 là chế phẩm thuốc y học cổ truyền, được xây dựng trên cơ sở kế thừa bài thuốc

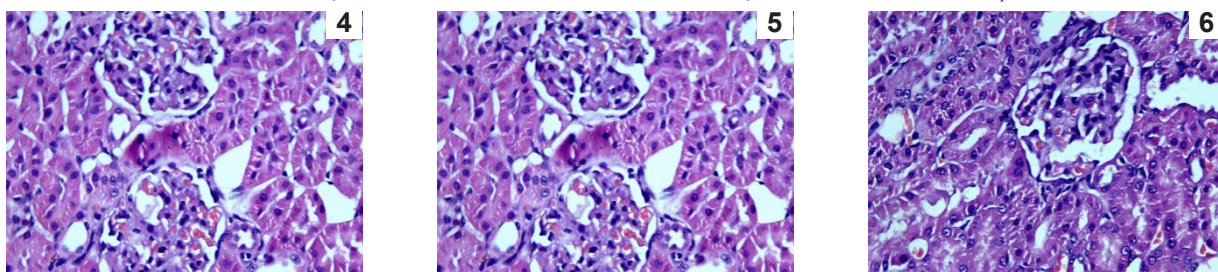
với sự kết hợp nhiều dược liệu, nhiều thành phần chiết xuất, như Berberin, Hoàng đằng, Bồ giác... [7]. Hoạt chất chính của Hoàng đằng (*Fibraurea recisa* Pierre Menispermaceae) là các alcaloid, trong đó, palmatin (chiếm 2-3%) có tác dụng ức chế tụ cầu khuẩn và liên cầu khuẩn, kháng trypanosoma. Y học cổ truyền thường sử dụng Hoàng đằng trong điều trị viêm ruột, ỉa chảy, kiết lị. Berberin (chiết xuất chủ yếu từ cây Vàng đắng, Hoàng liên) có tác dụng ức chế vi khuẩn, diệt amip, trung hòa nội độc tố từ *Vibrio Cholerae*. Berberin được sử dụng phổ biến trên lâm sàng trong những trường hợp tiêu chảy do vi khuẩn và kí sinh trùng đường ruột gây ra [6]. Cây Bồ giác chứa 14,9% tanin và các dẫn chất anthraquinon, có tác dụng kháng khuẩn, diệt amip; được sử dụng trong các bài thuốc chữa kiết lị, thương hàn, thấp khớp, vết thương chảy máu [10].

Theo Phạm Duy Mai và cộng sự, palmatin trong Hoàng đằng có LD₅₀ trên chuột nhắt trắng đường tiêm tĩnh mạch là 18 mg/kg trọng lượng cơ thể, đường tiêm khoang bụng là 136 mg/kg trọng lượng cơ thể; LD₅₀ đường uống đối với chuột nhắt trắng là 1.260 mg/1 kg trọng lượng cơ thể. Hoàng đằng dùng đường uống, với liều 14mg/1 kg trọng lượng cơ thể, trong 10 ngày, không gây ra bất kì biểu hiện ngộ độc nào trên thử nghiệm. Liều tác dụng trên người của Hoàng đằng là 2,4-8 mg/1 kg [6]. Berberin clorid dùng trên người cũng rất an toàn. Hiện chưa có nghiên cứu nào nói đến độc tính cấp

và trường diễn của hợp chất này (chỉ đề cập đến việc dùng nhiều sẽ gây táo bón). Hoạt chất psychorubin trong cây Bồ giác có $LD_{50} = 3,0 \mu\text{g/ml}$ [10]. Như vậy, với hàm lượng của từng thành phần trong viên nén ĐT105, liều sử dụng khuyến cáo 10 viên/1 ngày đều nằm trong giới hạn an toàn, không vượt quá LD_{50} của từng thành phần.



Hình ảnh vi thể gan chuột HE, x 100 (hình 1: chuột số 4, nhóm chứng; hình 2: chuột số 12, nhóm liều 1; hình 3: chuột số 16, nhóm liều 2).



Hình ảnh vi thể thận chuột HE, x 100 (hình 4: chuột số 4, nhóm chứng; hình 5: chuột số 12, nhóm liều 1; hình 6: chuột số 16, nhóm liều 2).

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nén ĐT105 trên động vật thực nghiệm, chúng tôi kết luận:

- Chưa xác định được độc tính cấp của viên nén ĐT105 theo đường uống trên chuột nhắt trắng, với liều cao nhất có thể cho chuột uống là 65 g/1 kg trọng lượng cơ thể chuột/24 giờ.

- Trên các nhóm chuột cống trắng uống viên nén ĐT105 với liều tương ứng 1,05 g/1 kg/24h và 5,25 g/1 kg/24h trong 42 ngày, thuốc không ảnh hưởng đến sự phát triển trọng lượng cơ thể, không độc với cơ quan tạo máu, không ảnh hưởng đến chức năng và mô bệnh học gan, thận của chuột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (1996), Quyết định số 371/BYT-QĐ, ngày 12/3/1996, về việc ban hành "Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền".
2. Bộ môn Dược liệu, Trường Đại học Dược Hà Nội (2006), Bài giảng dược liệu, tập I, tập II, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội (2006), Dược lâm sàng đại cương, Nhà xuất bản Y học, tr. 130-134.
4. Bộ môn Nội tiêu hóa, Học viện Quân y (1995), Bài giảng nội tiêu hóa, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 210-215.

5. Đỗ Trung Đàm (2014), Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc, Nhà xuất bản Y học, tr. 154-157.

6. Đỗ Tất Lợi (2000), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, tr. 193.

7. Hoàng Văn Thêm, Hồ Cảnh Hậu, Nguyễn Hồng Phong, Nguyễn Bá Vinh, Nguyễn Tô Hiệu, Nguyễn Văn Chinh (2013), "Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên Đại tràng 105", Tạp chí Y học Quân sự, số 288 (tháng 3-4/2013), tr. 54-58.

8. Nguyễn Văn Đàn, Nguyễn Viết Tựu (1985), Các phương pháp nghiên cứu hóa học cây thuốc, Nhà xuất bản Y học.

9. Nguyễn Xuân Phách và CS (1995), Toán thống kê và tin học ứng dụng trong sinh-y-dược, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 146-149.

10. Viện Dược liệu (2006), Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập II, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, tr. 151-153.

11. Turner A (1965), "Screening methods in pharmacology", Academic press, New York and London, pp. 60-68.

12. Abrham W.B (1978), "Techniques of Animal and Clinical toxicology", Med. Pub. Chicago, pp. 55-68.

13. WHO (1993), Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines, Manila, Philippine, pp. 35-41. □

+ Dưới kính hiển vi độ khuếch đại 400 lần, thấy hình ảnh thận chuột lô sử dụng tấm tái sinh không khí B-64.VN trong 30 ngày (nhóm 3a - hình 17, nhóm 3b - hình 18) có cấu trúc không khác biệt so với chuột lô chứng (hình 16).

Kết quả này cho phép đánh giá: sử dụng B-64.VN trong thời gian nghiên cứu không gây tổn thương vi thể trên gan, thận, lách, phổi, não của chuột nghiên cứu.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu đánh giá tính an toàn của tấm tái sinh không khí B-64.VN trên động vật thực nghiệm theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam và khuyến cáo của OECD về đánh giá tính an toàn trên động vật thực nghiệm, kết quả cho thấy: chuột hô hấp trong buồng kín bằng tấm B-64.VN trong thời gian 10 ngày, 20 ngày và 30 ngày đều không gây ảnh hưởng đến các chỉ số sinh hóa máu (creatinine, AST, ALT, bilirubin TP, albumin), không gây tổn thương trên mô bệnh học các tạng gan, lách, thận, phổi, não của chuột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (2012), *Thông tư số 03/2012/TT-BYT, ngày 02/02/2012, Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.*
2. Vương Văn Trường (2015), *Nghiên cứu khả năng chế tạo tấm tái sinh không khí theo mẫu B-64 sử dụng trên tàu ngầm, Đề tài cấp Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga, Hà Nội, 2015.*
3. Holquist J.B, Klaus D.M, Graf J.C (2014), *Characterization of Potassium Superoxide and a Novel Packed Bed Configuration for Closed Environment Air Revitalization*, 44th International Conference on Environmental Systems, 13-17 July 2014, Tucson, Arizona.
4. Holquist J.B, Koenig P, Tozer S, Williams A.A, Klaus D.M et al (2014), *Atmosphere Regeneration for the Transport of Rodents to and from the ISS - Design Trades and Test Results*, AIAA 43rd international conference on environmental systems, AIAA-2014-3461, AIAA, Vail, CO.
5. OECD (2002), *Drug Safety Evaluation I: Acute and subchronic toxicity assessment*; USA Academy Press.
6. *Средства химической регенерации воздуха* (Tài liệu học tập của sĩ quan hóa học trên tàu ngầm Kilo 636).□

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ CORTISOL HUYẾT TƯƠNG...

(Tiếp theo trang 26)

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 45 BN trầm cảm chủ yếu, điều trị nội trú tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 10/2017 đến 7/2018, chúng tôi kết luận:

- Điểm trắc nghiệm tâm lí Beck trung bình trước điều trị trên BN trầm cảm chủ yếu mức độ nặng là $39,52 \pm 6,86$ điểm, trầm cảm chủ yếu mức độ trung bình là $25,19 \pm 4,4$ điểm, trầm cảm chủ yếu mức độ nhẹ là $18,50 \pm 1,29$ điểm; khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ cortisol huyết tương trung bình trước điều trị trên BN trầm cảm chủ yếu mức độ nặng là $15,3988 \pm 4,6851$ $\mu\text{g/dL}$, trầm cảm chủ yếu mức độ trung bình là $13,3869 \pm 4,6199$ $\mu\text{g/dL}$, trầm cảm chủ yếu mức độ nhẹ là $13,0550 \pm 3,6161$ $\mu\text{g/dL}$; khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Nồng độ cortisol huyết tương trung bình trên BN có ý tưởng, hành vi tự sát và BN không có ý tưởng, không có hành vi tự sát khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Mối tương quan giữa nồng độ cortisol huyết tương với tuổi, thời gian mắc bệnh không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có sự tương quan thuận giữa nồng độ cortisol huyết tương với điểm trắc nghiệm tâm lí Beck, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Kessler R.C, Birnbaum H.G, Shahly V, Bromet E, Hwang I et al (2010), "Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative", *Depress, Anxiety*, 27: 351-364.
2. Theodor M, Iosif G.G, Elena B. Getal (2016), "Increased Cortisol Levels in Depression: A Comparative Study Evaluating the Correlation of Hypercortisolemia with Prosocial Coping Mechanisms", *Acta Medica Marisiensis*, 62 (1): 68-72.
3. Beck A.T, Steer R.A, Brown G.K (1996), "BDI-II: Beck Depression Inventory Manual 2nd ed. San Antonio, TX", *Psychological Corporation*.
4. Brandon L, Goldstein Greg, Perlman, Roman Kotov, Joan E, Broderick, Keke Liu, Camilo Ruggero, Daniel N, Klein (2016), "Etiologic specificity of waking Cortisol: Links with maternal history of depression and anxiety in adolescent girls", *Journal of Affective Disorders*.
5. Nabeta H, Mizoguchi Y, Matsushima J et al (2014), "Association of salivary cortisol levels and later depressive state in elderly people living in a rural community: a 3-year follow-up study", *J. Affect Disord*, Apr, 158: 85-9.□