

ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA BỘ SẢN PHẨM THỰC PHẨM CHỨC NĂNG ageLOC TR90 TRÊN THỰC NGHIỆM

Vũ Minh Hoàn¹ và Nguyễn Thị Thanh Tú^{2,✉}

¹Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của bộ sản phẩm thực phẩm chức năng ageLOC TR90 trên thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt chủng Swiss bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng chủng Wistar theo hướng dẫn của WHO. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều cao nhất chuột có thể dung nạp được (liều 50,0 g/kg thể trọng chuột - gấp 2,89 lần liều dùng dự kiến trên người) không xác định được liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (LD_{50}). Bộ sản phẩm thực phẩm chức năng ageLOC TR90 không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng với liều 8,38 g/kg thể trọng chuột/ngày (liều tương đương liều lâm sàng) và liều 25,14 g/kg thể trọng chuột/ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng) trong 90 ngày liên tục uống thuốc. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận đều nằm trong giới hạn bình thường, mô bệnh học gan, thận không có sự khác biệt so với lô chứng.

Từ khóa: Độc tính cấp, Độc tính bán trường diễn, Động vật thực nghiệm, ageLOC TR90.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thừa cân, béo phì đang gia tăng nhanh chóng trên quy mô toàn cầu với cả người trưởng thành lẫn trẻ em. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) vào năm 2016, hơn 1,9 tỷ người lớn từ 18 tuổi trở lên bị thừa cân và hơn 650 triệu người béo phì.¹ Tại Việt Nam, tỷ lệ béo phì ở người trưởng thành ở Việt Nam tăng từ 1,3% vào năm 2010 lên 2,1% vào năm 2016.² Thừa cân và béo phì là một trong những bệnh xuất phát từ lối sống dẫn đến những lo ngại về sức khỏe và góp phần gây ra nhiều bệnh mãn tính bao gồm ung thư, tiểu đường, hội chứng chuyển hóa và bệnh tim mạch.³ Theo dự đoán của WHO, 30% số ca tử vong trên toàn cầu sẽ bắt nguồn từ các bệnh liên quan đến lối sống vào năm 2030.³ Tỷ lệ béo

phì ngày càng tăng là nguyên nhân khiến chi phí y tế cho bệnh này ngày càng tăng cao. Theo thống kê tại Mỹ, chi phí y tế cho bệnh béo phì là gần 40 tỷ USD trong năm 2006 và tăng khoảng 147 tỷ USD trong năm 2008.⁴ Với người bệnh béo phì, mục tiêu của kế hoạch điều trị là làm giảm các nguy cơ biến chứng liên quan đến bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống.⁵ Các nghiên cứu chỉ ra rằng, để kiểm soát được cân nặng cần thực hiện lối sống lành mạnh bao gồm lựa chọn thực phẩm tốt cho tim mạch, hoạt động thể chất thường xuyên, ngủ đủ giấc.⁵ Hiện nay, để hỗ trợ việc giảm cân, nhiều sản phẩm thực phẩm chức năng (TPCN) đã được các công ty dược phẩm công bố ra thị trường. Tuy nhiên, các nghiên cứu về các TPCN này còn hạn chế.

Bộ sản phẩm TPCN ageLOC TR90 bao gồm sử dụng kết hợp 04 thành phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TPBVSK) ageLOCTR90 Jumpstart, TPBVSK ageLOC TR90 Complex,

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Tú

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thanhtu@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/12/2023

Ngày được chấp nhận: 02/01/2024

TPBVSK ageLOC TR90 Control và thực phẩm bổ sung (TPBS) ageLOC TR90 TrimShake. Để có căn cứ tiến hành các nghiên cứu về tác dụng giảm cân của bộ sản phẩm này trên người, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của bộ sản phẩm thực phẩm chức năng ageLOC TR90 trên thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Chất liệu nghiên cứu

- Bộ sản phẩm thực phẩm chức năng ageLOC TR90 của công ty TNHH NuSkin Enterprises Việt Nam, bao gồm 4 sản phẩm:

+ TKBVSK ageLOC TR90 Complex (MS.1): Thành phần gồm chiết xuất quả nho (103mg), chiết xuất quả cam đỏ (65,6mg), chiết xuất hành tây (65,6mg), chiết xuất lá trà xanh (39,4mg), bột quả ốt (12,5mg), hỗn hợp chứa citrus bioflavonoid (52,5mg - trong đó citrus bioflavonoid chiếm 50%), và các thành phần khác: Gelatin (vỏ nang), chất độn (Cellulose vi tinh thể), chất chống đông vón (Acid stearic, Dioxid silic). Dạng bào chế: 120 viên nang/chai, 530 mg/viên.

+ TKBVSK ageLOC TR90 Control (MS.2): Thành phần gồm bột hạt ca cao (187,5mg), bột chiết xuất quả anh đào (75mg), chiết xuất quả lựu (62,5mg), bột chiết xuất lá trà (37,5mg) và các thành phần khác: Gelatin (vỏ nang), chất độn (Cellulose vi tinh thể), chất chống đông vón (Acid stearic, Dioxid silic). Dạng bào chế: 120 viên nang/chai, 576 mg/viên.

+ TKBVSK ageLOC TR90 Jumpstart (MS.3): Thành phần gồm bột quả lê gai (16,53%), bột cô đặc nước ép quả lựu (2,48%), chiết xuất đầu nhụy nghệ tây (1,46%), chiết xuất quả cam đỏ (1,03%) và maltodextrin (chất tạo ngọt). Dạng bào chế: 15 gói/hộp, 12,1 g/gói.

+ Thực phẩm bổ sung ageLOC TR90 TrimShake (MS.4): Thành phần gồm: hỗn hợp

protein pharmanex (sữa bột sấy không béo, protein sữa phân lập, protein whey cô đặc), chất tạo ngọt (fructoza, dầu kem ngô), chất ổn định (Gôm A-rập), các chất xơ thực phẩm (xơ đậu nành, xơ yến mạch, xơ hạt đậu, xơ củ cải đường, cám yến mạch), chất làm đầy (gôm Xanthan, gôm Xenluloza), Dikali photphat, hương tự nhiên và hương Vani, Oxid magie ôxit, Acid ascorbic, Sắt fumarat, Tricanxi photphat, Niacinamid, D-Alpha-tocopherol Axetat, Vitamin A Palmitat, Oxid Kẽm, Đồng gluconat, D-Canxi pantothenat, Mangan citrat, Natri selenit, Vitamin B6 (Pyridoxin hydroclorid), Vitamin B1 (Thiamin mononitrat), Biotin, Vitamin B2 (Riboflavin), Axit folic, Vitamin D3, Kali iodua, Vitamin B12 (Cyanocobalamin). Dạng bào chế: 15 gói/hộp, 53,3 g/gói.

- Tổng liều khuyến cáo dùng trên người của bộ sản phẩm ageLOC TR90 là 69,82 g/ngày và được trộn theo tỷ lệ là MS.1 (2,12g); MS.2 (2,3g); MS.3 (12,1g); MS.4 (53,3g). Hỗn hợp sau khi trộn được bảo quản trong tủ lạnh.

- Sản phẩm đã được kiểm định và đạt tiêu chuẩn cơ sở tại Trung tâm kiểm nghiệm - Viện thực phẩm chức năng.

2. Đối tượng

+ Nghiên cứu độc tính cấp: Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ 5 - 10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột, uống nước tự do.

+ Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 ± 20 g do Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều

kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

3. Phương pháp

- Nghiên cứu độc tính cấp của ageLOC TR90 theo đường uống trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của WHO và xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon.^{6,7} Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Chuột được chia thành 10 lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống ageLOC TR90 với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột. Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó, tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống ageLOC TR90.

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của ageLOC TR90 trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO về thuốc có nguồn gốc dược liệu.⁶ Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô: Lô chứng (n = 10): Uống nước cất 10 ml/kg/ngày. Lô trị 1 (n = 10): Uống ageLOC TR90 liều 8,38 g/kg/ngày. Lô trị 2 (n = 10): Uống ageLOC TR90 liều

25,14 g/kg/ngày. Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 90 ngày liên tục, mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng. Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu: Tình trạng chung, thể trọng của chuột; Đánh giá chức phận tạo máu (số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu); Đánh giá chức năng gan (bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần); Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (định lượng hoạt độ enzym trong máu, ALT, AST); Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh. Các thông số được kiểm tra vào thời điểm trước lúc uống (T0), sau 30 ngày (T30), sau 60 ngày (T60) và sau 90 ngày (T90) uống nước cất hoặc thuốc thử. Đánh giá mô bệnh học được thực hiện tại T90. Chuột được mổ 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. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và Phát hiện sớm ung thư.

Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-Test Student và test trước - sau bằng phần mềm Microsoft Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{x} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của ageLOC TR90

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của ageLOC TR90

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (gam/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	20,0	0	Không
Lô 2	10	45	30,0	0	Không
Lô 3	10	60	40,0	0	Không
Lô 4	10	75	50,0	0	Không

Các lô chuột uống ageLOC TR90 liều từ 30 ml/kg tương đương 20 gam/kg đến liều tối đa chuột có thể dung nạp được (75 ml/kg tương đương 50 gam/kg) không có biểu hiện độc tính cấp.

2. Kết quả độc tính bán trường diễn của ageLOC TR90

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

- Tình hình chung của chuột: Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô.

- Sự thay đổi thể trọng chuột:

Bảng 2. Ảnh hưởng của ageLOC TR90 đến thể trọng chuột

Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
T0	176,00 ± 13,50	178,00 ± 14,76	175,00 ± 16,50	> 0,05
T30	197,00 ± 14,76	191,00 ± 11,97	185,00 ± 11,55	> 0,05
p (T0 - T30)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
T60	211,50 ± 20,55	204,05 ± 15,71	199,50 ± 10,39	> 0,05
p (T0 - T60)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 90 ngày	231,00 ± 19,26	221,00 ± 13,90	216,50 ± 11,80	> 0,05
p (T0 - T90)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ageLOC TR90, trọng lượng chuột ở cả ở lô chứng và lô nghiên cứu tăng so với trước khi nghiên

cứu. Sự khác biệt về trọng lượng giữa lô chứng và các lô nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3. Ảnh hưởng của ageLOC TR90 đến chức năng tạo máu

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Số lượng hồng cầu (T/l)	T0	8,88 ± 1,01	8,19 ± 0,74	8,11 ± 1,14	> 0,05
	T30	8,47 ± 0,99	7,86 ± 0,57	7,93 ± 1,44	> 0,05
	T60	8,43 ± 0,76	7,56 ± 1,34	7,92 ± 1,10	> 0,05
	T90	8,51 ± 0,97	8,18 ± 0,96	7,69 ± 1,32	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng bạch cầu (G/l)	T0	8,40 ± 1,49	8,26 ± 1,59	8,03 ± 1,13	> 0,05
	T30	8,44 ± 1,58	8,99 ± 1,73	8,92 ± 2,41	> 0,05
	T60	9,58 ± 1,85	8,20 ± 1,90	8,69 ± 1,89	> 0,05
	T90	9,02 ± 1,92	10,31 ± 2,12	10,55 ± 3,29	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Số lượng tiểu cầu (G/l)	T0	547,0 ± 99,21	527,3 ± 103,85	520,40 ± 97,15	> 0,05
	T30	478,2 ± 65,82	501,2 ± 122,42	506,50 ± 94,22	> 0,05
	T60	575 ± 93,58	516,5 ± 111,6	507,10 ± 105,68	> 0,05
	T90	568,6 ± 104,09	559,8 ± 99,03	495,00 ± 79,73	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu ở cả 2 lô nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Đồng thời, hàm lượng huyết sắc tố,

hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, công thức bạch cầu ở cả 2 lô nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 4. Ảnh hưởng của ageLOC TR90 đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Hoạt độ AST (U/l)	T0	69,90 ± 10,79	71,80 ± 14,63	70,40 ± 11,06	> 0,05
	T30	72,40 ± 12,38	76,80 ± 19,31	69,80 ± 14,15	> 0,05
	T60	68,40 ± 10,56	62,20 ± 9,25	64,90 ± 10,54	> 0,05
	T90	62,30 ± 11,36	74,80 ± 16,65	66,50 ± 11,36	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hoạt độ ALT (U/l)	T0	30,10 ± 7,82	33,40 ± 7,26	29,60 ± 8,29	> 0,05
	T30	32,50 ± 5,28	29,80 ± 5,05	28,70 ± 4,16	> 0,05
	T60	28,20 ± 3,43	30,50 ± 6,36	30,40 ± 5,19	> 0,05
	T90	30,50 ± 7,12	32,60 ± 8,25	26,50 ± 4,33	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày, hoạt độ AST và hoạt độ ALT ở cả 2 lô nghiên cứu đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô

chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Đánh giá chức năng gan, chức năng thận

Bảng 5. Ảnh hưởng của ageLOC TR90 đến nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, creatinin trong máu chuột

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	T0	13,48 ± 0,58	13,39 ± 0,31	13,42 ± 0,52	> 0,05
	T30	13,5 ± 0,49	13,51 ± 0,34	13,53 ± 0,59	> 0,05
	T60	13,42 ± 0,34	13,20 ± 0,66	13,48 ± 0,35	> 0,05
	T90	13,22 ± 0,67	13,23 ± 0,72	13,23 ± 0,72	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Albumin (g/dl)	T0	2,37 ± 0,18	2,42 ± 0,27	2,39 ± 0,25	> 0,05
	T30	2,33 ± 0,34	2,60 ± 0,29	2,59 ± 0,26	> 0,05
	T60	2,47 ± 0,17	2,54 ± 0,20	2,55 ± 0,16	> 0,05
	T90	2,46 ± 0,13	2,39 ± 0,19	2,41 ± 0,20	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	T0	1,35 ± 0,22	1,34 ± 0,22	1,32 ± 0,14	> 0,05
	T30	1,32 ± 0,21	1,27 ± 0,19	1,30 ± 0,21	> 0,05
	T60	1,38 ± 0,15	1,25 ± 0,14	1,26 ± 0,18	> 0,05
	T90	1,36 ± 0,16	1,12 ± 0,23	1,01 ± 0,13	< 0,05
	p (T0 - T30)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	p (T0 - T60)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	p (T0 - T90)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	
Creatinin (mg/dl)	T0	0,82 ± 0,12	0,81 ± 0,16	0,85 ± 0,18	> 0,05
	T30	0,85 ± 0,14	0,83 ± 0,17	0,84 ± 0,19	> 0,05
	T60	0,83 ± 0,15	0,84 ± 0,13	0,87 ± 0,16	> 0,05
	T90	0,79 ± 0,20	0,82 ± 0,10	0,80 ± 0,20	> 0,05
	p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày, nồng độ bilirubin toàn phần, hàm lượng albumin và creatinin trong máu chuột ở cả 2 lô nghiên cứu đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Sau 90 ngày uống thuốc thử nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả hai lô trị giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa trước và sau khi uống thuốc thử ($p < 0,05$).

Kết quả mô bệnh học

Đại thể: Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

Vi thể: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400

lần nhận thấy không có tổn thương rõ rệt về cấu trúc vi thể gan, thận chuột so với lô chứng sau 90 ngày uống thuốc thử ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Theo hướng dẫn của WHO, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu hay hóa dược đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật trước khi đưa vào thử nghiệm trên người.⁶ Các lô chuột uống ageLOC TR90 liều từ 30 ml/kg tương đương 20 g/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 50 g/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Kết quả tại Bảng 1 cho thấy liều dung nạp tối đa của ageLOC TR90 của chuột nhất trắng gấp 2,89 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp.

Ảnh hưởng của ageLOC TR90 lên trọng lượng, thể trọng chung của chuột cống chủng

Wistar và cơ quan tạo máu được thể hiện tại Bảng 2 và Bảng 3. Theo WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử.⁶ Một chỉ tiêu đầu tiên để đánh giá mức độ độc hay không của sản phẩm ageLOC TR90 là nghiên cứu độc tính khi cho chuột uống chế phẩm qua đường tiêu hóa. Theo dõi hàng ngày thấy chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô, không thấy có hiện tượng mệt mỏi, hay ngủ li bì, lơ mơ.

Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu.⁸ Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, công thức bạch cầu chuột cống trắng thí nghiệm được xác định. Sau 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày uống ageLOC TR90, các chỉ số trên của chuột cống ở cả hai lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc (test trước - sau, $p > 0,05$) và so với lô chứng ở cùng thời điểm. Như vậy, ageLOC TR90 không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

Trong cơ thể, gan là cơ quan lớn nhất đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng như: chuyển hóa, hóa sinh, tiêu hóa, khử độc và loại bỏ các sản phẩm chuyển hóa ra khỏi cơ thể. Do đảm nhận nhiều chức năng chuyển hóa, là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hóa nên gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng

gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.⁸ Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh được định lượng và đánh giá. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 90 ngày uống thuốc, hoạt độ ALT (alanin amino transferase), AST (aspartat amino transferase), và các chỉ số đánh giá chức năng gan (bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol trong máu) ở cả 2 lô nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường. Chứng tỏ mẫu thử không gây tổn thương tế bào gan khi dùng dài ngày.

Thận là cơ quan tiết niệu, có vai trò quan trọng bậc nhất để đảm bảo sự hằng tính nội môi. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh.⁸ Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinin được lọc qua thận và cũng được tái hấp thu ở ống thận. Khi có tổn thương thận, creatinin tăng sớm hơn và tin cậy hơn ure, nên đây là một chỉ số thường dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng sau uống ageLOC TR90 không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Kết quả thể hiện tính an toàn trên thận của bộ sản phẩm.

Bộ sản phẩm TPCN ageLOC TR90 gồm 04 thành phẩm trong đó có các chiết xuất tự nhiên chứa polyphenol, flavonoid (bột lê gai, chiết xuất cam đỏ, chiết xuất nho, chiết xuất hành tây, chiết xuất lá trà xanh, chiết xuất quả anh đào, bột ca cao).⁹⁻¹⁶ Các hoạt chất này đều có hoạt tính chống oxy hóa và chống viêm. Các nghiên cứu in vitro và in vivo cung cấp bằng chứng

manh mẽ cho thấy polyphenol có nguồn gốc từ thực vật có hoạt tính sinh học ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh của một số bệnh mạn tính.

Các thành phần phenolic, flavonoid, quercetin và các dẫn xuất có trong hành tây có tác dụng bảo vệ tim mạch, bảo vệ thần kinh, chống béo phì, điều trị đái tháo đường, chống ung thư và kháng khuẩn.¹² Chiết xuất cam thảo, giàu các hợp chất có hoạt tính như anthocyanin, acid hydroxycinnamic, flavon glycosid và acid ascorbic, được chứng minh là có tác dụng chống béo phì trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*.¹⁶ Chiết xuất nghệ tây với hàm lượng flavonoid (rutin, quercetin, luteolin, hesperidin và bioflavonoid), tannin và anthocyanin có tác dụng hạ huyết áp, chống co giật, chống ho.¹⁵ Chiết xuất quả anh đào chứa hoạt tính sinh học như chất xơ, polyphenol, carotenoid, vitamin C và kali. Ngoài ra, quả anh đào còn là nguồn cung cấp tryptophan, serotonin và melatonin dồi dào. Sử dụng quả anh đào có tác dụng giảm một số bệnh viêm mãn tính bao gồm viêm khớp, bệnh tim mạch, tiểu đường và ung thư.⁹

Trong số tất cả các polyphenol trong trà, epigallocatechin-3-gallate đã được chứng minh là có tác dụng tăng cường sức khỏe. Trà và các chế phẩm từ trà đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sự hình thành khối u ở nhiều mô hình động vật gây ung thư.¹⁴ Tuy nhiên, nhiều tài liệu đã được ghi nhận liên quan đến tác dụng tiêu cực của trà xanh khi sử dụng với nồng độ cô đặc.¹¹ Đặc tính chống oxy hóa của trà xanh giúp chống lại các bệnh về gan nhưng chiết xuất cô đặc của trà xanh có thể gây nhiễm độc gan.¹¹ Pillukat và cộng sự (2014), nghiên cứu ca bệnh đã mô tả sản phẩm đậm đặc của trà xanh với hàm lượng 725 mg/viên, trong đó 98% là polyphenol và 45% chứa epigallocatechin gallate đã gây ra bệnh viêm gan cấp tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4 sản phẩm được trộn theo tỷ lệ khuyến cáo theo liều dùng trên lâm sàng.

Trong đó, có hai sản phẩm là TPBVSK ageLOC TR90 Complex chứa 39,4mg chiết xuất lá trà xanh/1 viên và TPBVSK ageLOC TR90 Control chứa 37,5mg chiết xuất lá trà xanh/1 viên. Tổng hàm lượng trà xanh được dùng trên người của bộ sản phẩm này là 307,6 mg/ngày. Như vậy, so với hàm lượng trà xanh trong nghiên cứu của tác giả Pillukat và cộng sự (2014), thì sản phẩm ageLOC TR90 chỉ chứa hàm lượng trà xanh chưa đến một nửa. Vì vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sản phẩm nghiên cứu không ảnh hưởng đến chức năng gan thận của lô nghiên cứu và cũng không có sự khác biệt so với lô chứng.

V. KẾT LUẬN

Không xác định được LD₅₀ của bộ sản phẩm TPCN ageLOC TR90 trên chuột nhắt trắng với liều dung nạp tối đa là 50 g/kg thể trọng chuột (gấp 2,89 lần so với liều dùng trên người).

Bộ sản phẩm TPCN ageLOC TR90 với liều 8,38 g/kg (liều tương đương liều dùng trên người) và liều 25,14 g/kg (liều gấp 3 lần liều dùng trên người), cho chuột uống trong 90 ngày liên tục không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận đều nằm trong giới hạn bình thường, mô bệnh học gan, thận không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Obesity and overweight. Accessed December 16, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. STATISTA. Vietnam: prevalence of obesity 2016. Statista Research Department. Accessed December 6, 2023. <https://www.statista.com/statistics/1095803/vietnam-prevalence-of-obesity/>

3. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, et al. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;136:104754. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104754
4. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, et al. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff Proj Hope.* 2009;28(5):w822-831. doi:10.1377/hlthaff.28.5.w822
5. NHLBI. Overweight and Obesity - Treatment. Published March 24, 2022. Accessed December 17, 2023. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/overweight-and-obesity/treatment>
6. WHO. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Accessed December 4, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9290611103>
7. Litchfield J T, Wilcoxon F A. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1949;96:99-113.
8. Organization WH. Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Rep Reg Off West Pac World Health Organ.* Published online 2000.
9. Hussain S, Naseer B, Qadri T, et al. Cherries (*Prunus Cerasus*) - Morphology, Taxonomy, Composition and Health Benefits. In: *Fruits Grown in Highland Regions of the Himalayas, Nutritional and Health Benefits*; 2021:63-75. doi:10.1007/978-3-030-75502-7_5
10. Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Cocoa and Dark Chocolate Polyphenols: From Biology to Clinical Applications. *Front Immunol.* 2017;8. Accessed December 18, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00677>
11. Arya P, Dabra A, Guarve K. Green tea: Chemical composition, biological effects and health benefits. *Asian J Pharm Pharmacol.* 2019;5(2):227-234. doi:10.31024/ajpp.2019.5.2.3
12. Kumar M, Barbhai MD, Hasan M, et al. Onion (*Allium cepa* L.) peels: A review on bioactive compounds and biomedical activities. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2022;146:112498. doi:10.1016/j.biopha.2021.112498
13. Giraldo-Silva L, Ferreira B, Rosa E, et al. *Opuntia ficus-indica* Fruit: A Systematic Review of Its Phytochemicals and Pharmacological Activities. *Plants Basel Switz.* 2023;12(3):543. doi:10.3390/plants12030543
14. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci.* 2007;81(7):519-533. doi:10.1016/j.lfs.2007.06.011
15. Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, et al. *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):200-208. doi:10.4103/0973-7847.70919
16. Cardile V, Graziano A, Venditti A. Clinical evaluation of Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. *Nat Prod Res.* 2014;2015. doi:10.1080/14786419.2014.1000897

Summary

ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF ageLOC TR90 FUNCTIONAL FOODS IN EXPERIMENTS

This study aimed to evaluate the acute and sub-chronic toxicity of ageLOC TR90 functional foods in the experimental animals. The acute toxicity was performed in *Swiss* mice based on the Litchfield - Wilcoxon method. The sub-chronic toxicity was evaluated in Wistar rats according to the World Health Organization's guidance. The results showed that the highest dose of ageLOC TR90 dietary supplement (50.0 g/kg b.w./day, 2.89 times as high as the maximal recommended human dose) did not show acute oral toxicity in mice and the median lethal dose (LD₅₀) was not determined. Administration of ageLOC TR90 at 8.38 g/kg b.w./day (equivalent to clinical dose) and 25.14 g/kg body weight (three times as high as the clinical dose) in 90 days did not produce any significant detrimental effect on the body weight, hematological and biochemical parameters, as well as gross and microscopic images of the rats' liver and kidney, compared to control group.

Keywords: Acute toxicity, Sub - chronic toxicity, Experimental animals, ageLOC TR90.