

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ SINH SẢN CỦA MYO-INOSITOL VÀ CÁC THÀNH PHẦN PHỐI HỢP TRÊN MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thanh Tùng[✉], Châu Thành Quang, Đặng Thị Thu Hiền
Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và tác dụng cải thiện khả năng sinh sản của chế phẩm phối hợp chứa myo-inositol (S-FEMME) trên động vật thực nghiệm. Độc tính cấp được xác định trên chuột cống Wistar theo OECD 423. Tác dụng cải thiện sinh sản được đánh giá trên chuột nhắt cái Swiss trong 30 ngày. Các chỉ tiêu đánh giá bao gồm tỷ lệ mang thai, số lượng phôi làm tổ và nồng độ estrogen huyết thanh. Kết quả cho thấy S-FEMME không gây độc tính cấp ở liều tới hạn 5000 mg/kg. Ở chuột nhắt, nồng độ estrogen ở các lô S-FEMME có xu hướng tăng so với lô chứng. Tổng số phôi làm tổ lần lượt là 52 và 65 phôi, cao hơn so với lô chứng (50 phôi), với số phôi trung bình là 8,50; 8,67 và 9,29. Như vậy, S-FEMME được phân loại vào nhóm không phân loại độc tính (unclassified) theo hệ thống GHS, với LD₅₀ ước tính lớn hơn 5000 mg/kg thể trọng và có xu hướng cải thiện khả năng sinh sản ở chuột nhắt thông qua việc tăng tỷ lệ mang thai, số lượng phôi làm tổ và nồng độ estrogen huyết thanh.

TỪ KHÓA: Myo-inositol, độc tính cấp, sinh sản, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, được định nghĩa là tình trạng không thể thụ thai sau hơn 12 tháng quan hệ tình dục mà không sử dụng biện pháp tránh thai. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính khoảng 17,5% dân số trưởng thành mắc vô sinh, cho thấy gánh nặng đáng kể của tình trạng này trên phạm vi toàn thế giới.¹ Tại Việt Nam, tỷ lệ vô sinh cũng đang có xu hướng gia tăng, với tỷ lệ hiện mắc ở các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản từ 7,7% đến 15,0%. Trong đó, vô sinh nguyên phát chiếm khoảng 2,1% và vô sinh thứ phát chiếm khoảng 1,7%.² Nhiều biện pháp hỗ trợ sinh sản (ART) đã được phát triển và ứng dụng rộng rãi bao gồm thụ tinh trong ống nghiệm, bơm tinh trùng vào buồng tử cung và kích thích phóng noãn. Mặc dù, có những tiến bộ đáng kể trong

lĩnh vực sinh sản, tỷ lệ thành công vẫn còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, khiến kết quả mang thai chưa tối ưu. Bên cạnh đó, ART còn tồn tại một số hạn chế như chi phí cao, thời gian điều trị kéo dài và nguy cơ liên quan đến các thủ thuật xâm lấn. Do đó, các nghiên cứu hiện nay đang hướng tới việc tìm kiếm những chiến lược hỗ trợ sinh sản an toàn, ít xâm lấn hơn và có tính bổ trợ nhằm cải thiện hiệu quả điều trị.

Myo-inositol (MI) đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý tế bào, bao gồm tổng hợp lipid, hình thái tế bào, cũng như cấu trúc và chức năng của màng tế bào.³ Các nghiên cứu về inositol và đồng phân trong thụ tinh ống nghiệm đã chứng minh khả năng làm giảm đề kháng insulin và cải thiện chức năng buồng trứng, chất lượng noãn, cũng như tỷ lệ làm tổ của phôi và tỷ lệ mang thai.^{3,4} Vai trò của sự cân bằng giữa quá trình sản sinh và loại bỏ các gốc oxy hóa phản ứng (reactive oxygen species – ROS) ngày càng được làm sáng tỏ trong việc duy trì sức khỏe sinh sản của nữ giới. Các chất

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthanhtung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/03/2026

Ngày được chấp nhận: 08/05/2026

chống oxy hóa là những hợp chất giúp hạn chế tổn thương do stress oxy hóa, yếu tố được biết đến là liên quan đến tình trạng vô sinh.^{5,6} Tuy nhiên, các bằng chứng khoa học hiện có chủ yếu tập trung vào tác động của từng thành phần riêng lẻ, trong khi còn thiếu các nghiên cứu đánh giá một cách toàn diện lợi ích đối với sinh sản của việc phối hợp các thành phần với nhau. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm cung cấp bằng chứng về tính an toàn và tác dụng của sự phối hợp giữa myo-inositol (MI) và các chất chống oxy hóa (L-carnitin, vitamin E, acid pantothenic, biotin và acid folic) trong một chế phẩm gọi tắt là S-FEMME. Cụ thể, nghiên cứu tiến hành đánh giá độc tính cấp theo đường uống của chế phẩm S-FEMME, đồng thời khảo sát ảnh hưởng của chế phẩm này đối với quá trình làm tổ của phôi và chức năng sinh sản ở chuột cái.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Myo-inositol (MI) và các thành phần phối hợp trong một chế phẩm được viết tắt là S-FEMME. Mỗi gói chứa 1000 mg myo-inositol, 300 mg L-carnitin, 20 mg vitamin E dạng α -TE (DL- α -tocopheryl acetat), 10 mg acid pantothenic, 500 μ g biotin và 400 μ g acid folic, vừa đủ 1 gói là 1,33 g. S-FEMME là sản phẩm của Công ty Fortex Nutraceuticals Ltd., Bulgaria. Chế phẩm được bào chế dưới dạng bột và đóng gói trong các gói đơn liều.

Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng *Wistar* trưởng thành, giống cái, có khối lượng từ 180 - 220 g, được dùng trong nghiên cứu độc tính cấp đường uống. Nghiên cứu đánh giá tác dụng lên sinh sản của chuột nhắt trắng chủng *Swiss* khỏe mạnh, cả hai giới, có khối lượng từ 20 - 30 g, do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, được lựa chọn làm đối tượng thí nghiệm.

Các động vật nghiên cứu được nuôi trong phòng thí nghiệm với điều kiện nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm và ánh sáng phù hợp, được thích nghi trong thời gian 7 - 10 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu và được duy trì trong suốt thời gian thí nghiệm tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống theo điều kiện nuôi dưỡng tiêu chuẩn.

Thuốc, hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Bộ thuốc thử Elecsys Estradiol II của Roche dùng để định lượng estradiol (E2) bằng kỹ thuật điện hoá phát quang trên máy Cobass e411. Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học. Dụng cụ: Khay mổ, panh, kẹp, kéo, xilanh 3 mL và 5 mL, lam kính, pipet. Máy ly tâm, máy voltex, tủ lạnh, tủ ấm. Kim đầu tù cho chuột uống.

2. Phương pháp

Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp đường uống của S-FEMME được tiến hành theo hướng dẫn của OECD 423.⁷ Chuột cống *Wistar* giống cái được sử dụng, mỗi mức liều gồm 3 con, các mức liều thử nghiệm gồm 5, 50, 300, 2000 và 5000 mg/kg thể trọng. Myo-inositol là hợp chất tan trong nước, có mặt ở hầu hết các tế bào sống. LD₅₀ đường uống của myo-inositol trên chuột nhắt là 10 g/kg, trong khi phân tích dự đoán LD₅₀ trên chuột cống khoảng 19,5 g/kg.⁸ L-arginine là acid amin không thiết yếu ở động vật có vú trưởng thành, nhưng thiết yếu ở một số loài khác. Nghiên cứu cho thấy mức tiêu thụ đến 20 g/ngày là an toàn ở người trưởng thành khỏe mạnh.⁹ Dựa trên các dữ liệu an toàn này, liều khởi đầu trong nghiên cứu được chọn là 5000 mg/kg thể trọng.

Chuột được nhịn ăn qua đêm trước khi tiến hành thí nghiệm và được nuôi dưỡng trong

điều kiện phòng thí nghiệm tiêu chuẩn.

Chuột cống được theo dõi liên tục trong 24 giờ đầu, sau khi uống thuốc tại các thời điểm: trước nghiên cứu, 30 phút sau khi uống thuốc, các thời điểm 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 24 giờ sau khi uống, sau đó theo dõi tình trạng chung, cân nặng liên tục trong 14 ngày. Mỗi quan sát đại thể cơ quan được thực hiện trên tất cả các động vật vào cuối thời gian quan sát 14 ngày để tìm ra những thay đổi rõ ràng ở các mô và cơ quan chính. Liều dung nạp của chế phẩm được xác định là mức liều cao nhất không gây tử vong hoặc các biểu hiện độc tính nghiêm trọng làm ảnh hưởng đáng kể đến khả năng sống sót hoặc gây sụt giảm khối lượng cơ thể.¹⁰

Đánh giá ảnh hưởng của S-FEMME lên sự làm tổ của phôi và khả năng cải thiện hỗ trợ sinh sản

Nghiên cứu đánh giá tác động của S-FEMME lên sự phát triển nang noãn và khả năng sinh sản ở chuột nhắt Swiss cái được tiến hành dựa trên phương pháp của Mervat Ahmed AbdRabou và cộng sự (2022).¹¹

Chuột cái có chu kỳ động dục đều đặn 4 – 5 ngày được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô gồm 12 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống dung môi pha chế phẩm, thể tích uống 0,2 mL/10 g.

- Lô 2 (S-FEMME liều thấp): Uống S-FEMME với liều 0,32 g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng), thể tích uống 0,2 mL/10 g.

- Lô 3 (S-FEMME liều cao): sử dụng S-FEMME với liều 0,64 g/kg/ngày (gấp hai lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng), thể tích uống 0,2 mL/10 g.

Chuột ở các nhóm được cho uống dung môi hoặc S-FEMME một lần mỗi ngày vào buổi sáng trong 14 ngày liên tiếp trước khi ghép đôi. Chu kỳ động dục của chuột được theo dõi hằng ngày thông qua phết tế bào âm đạo. Sau thời gian điều trị, những chuột cái đang ở giai đoạn

tiền động dục hoặc động dục được ghép với chuột đực có khả năng sinh sản theo tỷ lệ 2:1 (cái:đực). Trong thời gian ghép đôi, chuột cái được kiểm tra hàng ngày; sự xuất hiện của nút nhầy âm đạo được xác định là đã xảy ra giao phối và được tính là ngày 0 của thai kỳ. Vào ngày thứ 15 của thai kỳ, chuột đực nhin ăn trong 12 - 14 giờ, sau đó được gây mê, thu thập mẫu đánh giá các chỉ số nghiên cứu:

- Tỷ lệ chuột cái mang thai.

- Tổng số lượng phôi làm tổ.

- Số phôi trung bình mỗi chuột.

- Nồng độ estrogen huyết thanh.

- Đặc điểm mô bệnh học: Buồng trứng được cố định trong dung dịch formalin, cắt lát dày 5 µm, nhuộm hematoxylin–eosin và được khảo sát mô bệnh học. Mô bệnh học được đánh giá tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Đức Giang.

Xử lý số liệu

Số liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 20.0. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng các phép kiểm định phù hợp. Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (Mean ± SD). Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Nghiên cứu độc tính cấp

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột đực uống S-FEMME liều 5000 mg/kg có biểu hiện bình thường: hoạt động nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt và phân khô. Không ghi nhận bất kỳ dấu hiệu bất thường nào ở tất cả các con chuột trong suốt quá trình nghiên cứu. Không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận ở các nhóm thí nghiệm trong thời gian theo dõi 14 ngày; Trọng lượng chuột tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu. Không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan não, tim, phổi, gan,

lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

Kết quả thử nghiệm độc tính cấp cho thấy liều dung nạp tối đa ước tính của S-FEMME lớn hơn 5g/kg thể trọng trên chuột cống *Wistar*. Do đó, giá trị LD₅₀ của chế phẩm được phân loại

vào nhóm không phân loại độc tính (unclassified category) theo phân loại GHS.

2. Đánh giá ảnh hưởng của S-FEMME lên sự làm tổ của phôi và khả năng nâng cao thiện hỗ trợ sinh sản

Bảng 1. Ảnh hưởng của S-FEMME lên chức năng sinh sản ở chuột nhắt

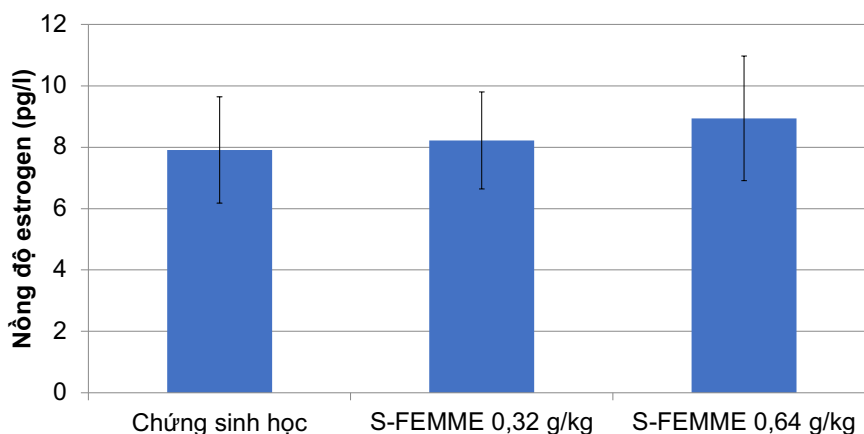
Lô	Ghép cặp	Chuột mang thai (%)	Tổng số phôi (n)	Số phôi trung bình	p value
Chứng sinh học	12	6 (50,0)	50	8,50 ± 1,64	
S-FEMME 0,32 g/kg/ngày	12	6 (50,0)	52	8,67 ± 1,63	0,86
S-FEMME 0,64 g/kg/ngày	12	7 (58,3)	65	9,29 ± 1,80	0,43

Kiểm định Chi-Square và kiểm định One way Anova tests

Kết quả Bảng 1 cho thấy tỷ lệ mang thai của chuột cái được ghép đôi với chuột đực theo tỷ lệ 2 cái/1 đực trong các nhóm nghiên cứu. Số chuột cái mang thai bao gồm các chuột được ghi nhận có nút nhầy âm đạo sau khi ghép cặp. Ở nhóm chứng, ghi nhận 6 chuột cái mang thai với tổng số 50 phôi, trung bình 8,50 phôi trên mỗi chuột mẹ. Ở nhóm S-FEMME liều thấp, ghi

nhận tổng cộng 52 phôi ở 6 chuột mẹ, trung bình 8,67 phôi trên mỗi chuột mẹ. Ở nhóm S-FEMME liều cao, ghi nhận 65 phôi ở 7 chuột mẹ, trung bình 9,29 phôi trên mỗi chuột mẹ.

Như vậy, ở động vật bình thường, việc sử dụng S-FEMME đường uống trước khi giao phối có xu hướng làm tăng tổng số phôi và số phôi trung bình ở chuột nhắt.



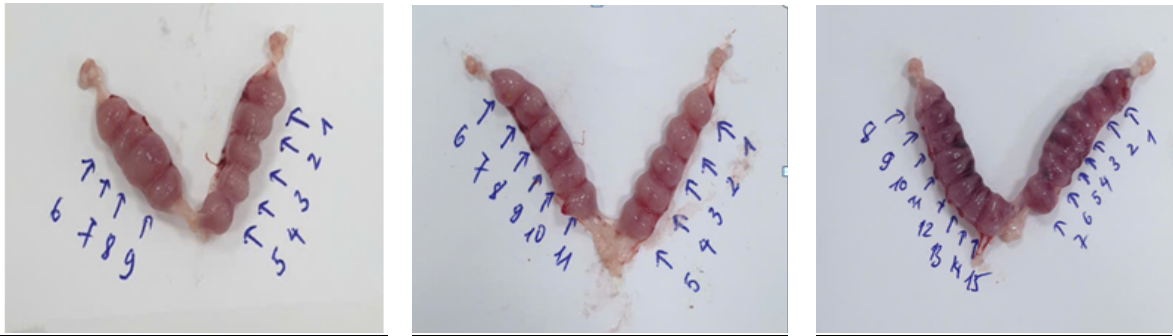
Biểu đồ 1. Sự thay đổi nồng độ estrogen huyết thanh ở chuột mang thai

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học; (Student's t-test)

Biểu đồ 1 trình bày sự thay đổi nồng độ estrogen huyết thanh trung bình của chuột ở các nhóm nghiên cứu tại thời điểm kết thúc thí

nghiệm. Không ghi nhận sự khác biệt về nồng độ estrogen trong máu giữa các nhóm tại các thời điểm đánh giá.

Đại thể

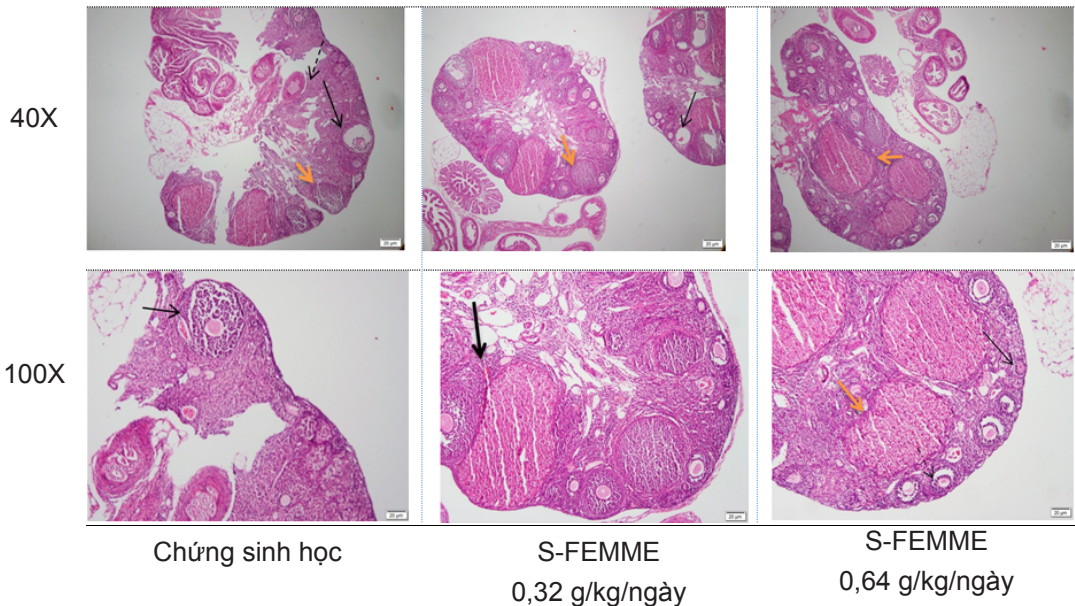


Hình 1. Hình ảnh tử cung chuột mang thai ngày 15

Quan sát đại thể cho thấy cấu trúc tử cung của chuột khác với tử cung người, phù hợp với đặc điểm sinh lý sinh sản theo lứa của loài chuột. Hình ảnh tử cung của chuột mang thai được lấy tại thời điểm ngày thứ 15 sau giao

phối, cho thấy nhóm chứng có 9 phôi, trong khi các nhóm sử dụng S-FEMME liều thấp và liều cao lần lượt có 11 và 15 phôi, phân bố ở cả hai sừng tử cung.

Vi thể



Hình 2. Hình ảnh vi thể buồng trứng chuột

(Nhuộm Hematoxylin – Eosin, độ phóng đại 40X và 100X)

Hình ảnh vi thể buồng trứng cho thấy ở các lô uống S-FEMME các nang Graaf đang phát triển và trưởng thành (mũi tên đen). Các nang này chứa noãn nằm ở vị trí trung tâm hoặc lệch tâm, được bao quanh bởi các tế bào hạt sắp xếp hướng ra ngoài, cùng với khoang nang

(dịch nang) nằm ở ngoại vi. Thể vàng được chỉ ra bằng mũi tên màu cam. Các nang thoái hóa biểu hiện sự tập trung của các tế bào hạt không hoạt động với noãn hoàn toàn không còn hoặc đang trong quá trình thoái hóa (mũi tên nét đứt).

IV. BÀN LUẬN

Độc tính phản ánh mức độ mà một chất có thể gây ra các tác dụng bất lợi đối với con người hoặc động vật. Những tác dụng này có thể biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau, từ tổn thương tế bào, ảnh hưởng đặc hiệu lên các cơ quan như gan và thận, cho đến rối loạn chức năng toàn thân. Để đảm bảo tính an toàn trước khi sử dụng thuốc trên người, các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng được tiến hành trên mô hình động vật nhằm dự đoán nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi và hỗ trợ xác định giới hạn liều dùng an toàn. Trong số đó, các nghiên cứu độc tính bán trường diễn hoặc nghiên cứu độc tính liều lặp lại đóng vai trò quan trọng, cung cấp dữ liệu về tác động của việc phơi nhiễm nhiều lần qua đường uống trong thời gian kéo dài, đồng thời góp phần đánh giá sự cần thiết của các nghiên cứu độc tính dài hạn hơn.¹²

Myo-inositol là một hợp chất hòa tan trong nước có trong tế bào của tất cả các sinh vật sống bao gồm con người, động vật, thực vật và vi sinh vật. LD₅₀ đường uống của inositol (dưới dạng myo-inositol) là 10 g/kg, giá trị này đã được xác định trong một thử nghiệm độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt. Phân tích QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) của inositol (dưới dạng myo-inositol) đã dự đoán LD₅₀ theo đường uống trên chuột cống là 19,5 g/kg.^{9,13} Bên cạnh đó, L-Arginine được coi là một acid amin không thiết yếu đối với hầu hết các loài động vật có vú trưởng thành, nhưng lại được phân loại là thiết yếu đối với chim, cá, có thể là cả bò sát và cả động vật ăn thịt. Shao và Hathcock (2008) đã thực hiện đánh giá nguy cơ đối với L-arginine trong thực phẩm. Nghiên cứu đã đưa ra kết luận rằng arginine ở mức tiêu thụ lên đến 20 g/ngày là an toàn cho người lớn khỏe mạnh bình thường.⁹ Dựa trên các thông tin về tính an toàn của các thành phần chính trong sản phẩm S-FEMME, liều ban đầu trong nghiên cứu này là 5000 mg/kg thể trọng. Trong

nghiên cứu độc tính cấp, liều duy nhất 5000 mg/kg thể trọng của chế phẩm S-FEMME không gây tử vong hay xuất hiện hội chứng nhiễm độc nào ở chuột cống. Kết quả cho thấy liều dung nạp tối đa ước tính của S-FEMME lớn hơn 5000 mg/kg thể trọng. Do đó, chế phẩm được phân loại vào nhóm không phân loại độc tính (unclassified) theo hệ thống GHS, với LD₅₀ ước tính lớn hơn 5000 mg/kg thể trọng. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại kéo dài 45 ngày trên chuột cống 20 ngày tuổi với các mức liều 10, 100, 200 và 1000 mg/kg/ngày và một nghiên cứu trên chuột cống 3 tháng tuổi đánh giá ở mức liều 5, 50, 500 và 5000 mg/kg/ngày, đường uống (nước được sử dụng làm dung môi) trong suốt 45 ngày cho thấy không ghi nhận ảnh hưởng liên quan đến điều trị đối với trọng lượng cơ thể ở nhóm chuột 3 tháng tuổi; trong khi đó, ở nhóm chuột 20 ngày tuổi, sự tăng trưởng bị ức chế nhẹ ở nhóm sử dụng liều 1000 mg/kg/ngày so với nhóm chứng. Ngoài ra, không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số sinh hóa giữa nhóm dùng inositol ở cả hai độ tuổi so với nhóm chứng.⁸

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng chuột cống chủng *Wistar* trưởng thành, việc sử dụng MI với liều hằng ngày 120 mg/kg/ngày và 360 mg/kg/ngày (các mức liều thấp hơn đáng kể so với liều được sử dụng trong nghiên cứu CIR (Cosmetic Ingredient Review) kéo dài 3 tháng trên chuột trong thời gian 90 ngày không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng có ý nghĩa nào của MI lên các thông số sinh hóa và đánh giá mô bệnh học ở động vật thí nghiệm. Trong nghiên cứu lâm sàng đánh giá tính an toàn của MI do G. Carlomagno thực hiện, ngay cả khi sử dụng liều cao lên tới 12 g/ngày cũng chỉ ghi nhận các tác dụng không mong muốn nhẹ trên đường tiêu hóa (buồn nôn, đầy bụng, tiêu chảy) và không có báo cáo nào về độc tính nghiêm trọng. Như vậy, liều dùng dự kiến trên người

của S-FEMME là 1 gói/ngày với khối lượng 1,33 g (chứa 1g myo-inositol), cho thấy liều myo-inositol là thấp hơn nhiều so với các mức liều đã được nghiên cứu báo cáo trước đó. Do đó, có thể xem đây là cơ sở khoa học đáng tin cậy để tiếp tục đánh giá tính an toàn của chế phẩm trong các nghiên cứu tiếp theo.

MI là một polyalcohol đường 6 carbon (C_6) thuộc nhóm vitamin B. MI đóng vai trò quan trọng trong nhiều khía cạnh của sinh lý tế bào, bao gồm tổng hợp lipid, hình thái tế bào, cấu trúc và chức năng của màng tế bào. Các nghiên cứu trước đây cho thấy trong quá trình thụ tinh trong ống nghiệm, việc tiền điều trị bằng MI có thể giúp cải thiện chất lượng noãn và phôi. Một nghiên cứu đã ghi nhận rằng các hợp chất như MI có khả năng làm giảm stress oxy hóa thông qua việc tăng cường hệ thống chống oxy hóa nội sinh của tế bào.¹⁴ Những nghiên cứu khác cho thấy việc bổ sung MI mang lại lợi ích sinh sản thông qua cải thiện đáng kể các chỉ số chuyển hóa ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang. Cụ thể, MI làm giảm rõ rệt nồng độ insulin lúc đói và chỉ số HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – Đánh giá tình trạng kháng insulin). Tuy nhiên, những thay đổi về các hormon androgen ít rõ rệt hơn; androstenedion không bị ảnh hưởng, trong khi testosterone toàn phần có xu hướng giảm nhẹ. Đáng chú ý, sự gia tăng globulin gắn hormon sinh dục chỉ được ghi nhận khi việc bổ sung inositol được duy trì trong ít nhất 24 tuần.¹⁵

Bên cạnh đó, L-carnitin, vitamin E, acid pantothenic (vitamin B_5), biotin (vitamin B_7) và acid folic đều có vai trò như các chất chống oxy hóa, tham gia điều hòa hệ nội tiết và hỗ trợ quá trình trưởng thành của noãn.¹⁶⁻¹⁸ Với sự phối hợp của các thành phần này, S-FEMME được kỳ vọng mang lại hiệu quả cao, tính an toàn và sự tiện lợi, phù hợp cho các cặp vợ chồng khỏe mạnh đang chuẩn bị mang thai cũng như các trường hợp vô sinh trước khi tiến hành các kỹ

thuật hỗ trợ sinh sản như bơm tinh trùng vào buồng tử cung hoặc thụ tinh trong ống nghiệm.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thiết kế nghiên cứu nhằm khảo sát tác dụng hỗ trợ sinh sản của MI trên chuột bình thường, đồng thời đánh giá tính an toàn cũng như hiệu quả cải thiện và hỗ trợ chức năng sinh sản của chế phẩm đối với các đối tượng có nhu cầu chuẩn bị mang thai tự nhiên hoặc trước khi sử dụng các biện pháp hỗ trợ sinh sản.

Tử cung chuột có hình dạng chữ Y, bao gồm hai sừng tử cung dài và mảnh nối với một thân tử cung rất ngắn. Trong thời kỳ mang thai, phôi làm tổ dọc theo hai sừng tử cung, mỗi sừng thường chứa từ 4 đến 10 phôi. Nghiên cứu này cũng cho thấy S-FEMME làm tăng số lượng phôi trong tử cung so với nhóm chứng (lần lượt là $8,67 \pm 1,63$ và $9,29 \pm 1,80$ so với nhóm chứng: $8,50 \pm 1,64$). Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ estrogen có xu hướng tăng ở các nhóm được điều trị bằng S-FEMME, đặc biệt ở nhóm liều cao. Sự gia tăng này có thể được xem sự phản ánh gián tiếp hoạt động của nang trứng, do estrogen được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào granulosa của các nang đang phát triển. Khi số lượng và mức độ trưởng thành của nang tăng lên, khả năng tổng hợp estrogen cũng tăng tương ứng, qua đó cho thấy sự cải thiện về chức năng buồng trứng. Về mặt sinh lý, sự gia tăng nồng độ estrogen trong giai đoạn rụng trứng đóng vai trò kích thích đỉnh hormone LH, từ đó thúc đẩy quá trình rụng trứng. Sau rụng trứng, nồng độ estrogen giảm tương đối và phối hợp với progesteron để điều hòa sự phát triển của nội mạc tử cung. Estrogen góp phần kích thích tăng sinh nội mạc, tăng độ dày và tưới máu, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình làm tổ của phôi. Bên cạnh đó, quan sát mô học buồng trứng của chuột mang thai ở các nhóm điều trị và nhóm đối chứng cho thấy cấu trúc mô học tổng thể được bảo tồn, với sự hiện diện của các nang trứng đang phát triển và trưởng

thành, thể vàng, cũng như một số nang thoái hóa. Đáng chú ý, ở nhóm sử dụng S-FEMME liều cao, bước đầu ghi nhận xu hướng gia tăng số lượng nang trứng ở các giai đoạn phát triển khác nhau, bao gồm nang Graafian và thể vàng, gợi ý tác dụng kích thích hoạt động chức năng buồng trứng của chế phẩm.

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng myo-inositol có ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ của phôi ở chuột. Có thể nhận thấy rằng tỷ lệ làm tổ cao hơn quan sát được trong nghiên cứu này có liên quan đến sự hiện diện của các hợp chất chống oxy hóa trong S-FEMME, do các chất chống oxy hóa có khả năng làm tăng tỷ lệ phát triển của phôi nang ở chuột, cải thiện sự sống sót của nang noãn trong các mô ghép buồng trứng, cũng như nâng cao chất lượng noãn và tỷ lệ thụ tinh.¹⁹ Tuy nhiên, cơ chế tác động cụ thể của các chất chống oxy hóa này vẫn cần được làm rõ thêm.

V. KẾT LUẬN

Myo-inositol và các thành phần phối hợp (S-FEMME) dùng đường uống với liều tới hạn 5000 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ dấu hiệu độc tính hay triệu chứng bất lợi rõ rệt nào. Do đó, S-FEMME được phân loại vào nhóm không phân loại độc tính (unclassified) theo hệ thống GHS, với LD₅₀ ước tính lớn hơn 5000 mg/kg thể trọng. S-FEMME ở liều 0,32 và 0,64 g/kg/ngày có xu hướng làm tăng tỷ lệ chuột mang thai và số lượng phôi ở chuột cái bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Le Hong Ky, Le Hoang, Nguyen Thi, To Uyen, Nam Hoang Minh, Dao Trong Quan. Prevalence of infertility among couples in reproductive age at Thai Nguyen province. *TNU Journal of Science and Technology*. 2024;229(5):235-242.
2. WHO. Infertility. *World Health Organ*. 2024.
3. Merviel P, James P, Bouée S, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health*. 2021;18(1):13. doi:10.1186/s12978-021-01073-3
4. Placidi M, Casoli G, Tatone C, Di Emidio G, Bevilacqua A. Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Roles in the Challenges of Infertility. *Biology*. 2024;13(11):936. doi:10.3390/biology13110936
5. Seyedoshohadaei F, Abbasi S, Rezaie M, et al. Myo-inositol effect on pregnancy outcomes in infertile women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(8):643-650. doi:10.18502/ijrm.v20i8.11753
6. Zaha I, Muresan M, Tulcan C, et al. The Role of Oxidative Stress in Infertility. *J Pers Med*. 2023;13(8):1264. doi:10.3390/jpm13081264
7. OECD. Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method. *OECD Guidel Test Chem Sect 4*. Published online February 7, 2002. doi:10.1787/9789264071001-en
8. Safety Assessment of Inositol as Used in Cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review*. <https://www.cir-safety.org/panelbook/safety-assessment-inositol-used-cosmetics-0>
9. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2008;50(3):376-399. doi:10.1016/j.yrtph.2008.01.004
10. Smith LL. Key challenges for toxicologists in the 21st century. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(6):281-285. doi:10.1016/S0165-6147(00)01714-4
11. AbdRabou MA, Alhumaidi-Alotaibi M, El-Naga NAA, Al-Otaibi AM. Evaluation of Fertility and Embryo Implantation in Rats After the Oral Administration of Salvia officinalis (Sage) Extract. *Int J Morphol*. 2022;40(5):1404-

1414. doi:10.4067/S0717-95022022000501404

12. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Published online 2000:28-29.

13. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(8):931-936.

14. Jiang WD, Wu P, Kuang SY, et al. Myo-inositol prevents copper-induced oxidative damage and changes in antioxidant capacity in various organs and the enterocytes of juvenile Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian). *Aquat Toxicol Amst Neth*. 2011;105(3-4):543-551. doi:10.1016/j.aquatox.2011.08.012

15. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 2017;6(8):647-658. doi:10.1530/EC-17-0243

16. Aubead NM. Assessment of the Role of vitamin E in the improvement of female fertility. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. Published online August 26, 2025:e728645.

17. Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):766-772. doi:10.1016/j.rbmo.2014.01.017

18. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2018;16(1):5. doi:10.1186/s12958-018-0323-4

19. Mohammadi S, Eini F, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2021;19:61. doi:10.1186/s12958-021-00741-0

Summary

EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND FERTILITY-ENHANCING EFFECTS OF MYO-INOSITOL AND COMBINED COMPONENTS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

This study evaluated the acute toxicity and reproductive-enhancing effects of a myo-inositol-based combination formulation (S-FEMME) in experimental animals. Acute toxicity was assessed in *Wistar* rats according to OECD 423 guidelines. The reproductive effects were evaluated in female *Swiss* mice over 30 days. The assessed parameters included pregnancy rate, number of implanted embryos, and serum estrogen levels. The results showed that S-FEMME did not produce acute toxicity at the limit dose of 5000 mg/kg. In mice, serum estrogen levels in the S-FEMME groups showed an increasing trend compared to the control group. The total numbers of implanted embryos in the treated groups (52 and 65 embryos - 6 mice each group) were higher than in the control group (50 embryos - 6 mice), with mean embryo numbers per animal of 8.50 (control), 8.67 (low dose S-FEMME -0.32 g/kg/day), and 9.27 (high dose S-FEMME -0.64 g/kg/day), respectively. In conclusion, oral administration of S-FEMME demonstrated a favorable safety profile in *Wistar* rats. S-FEMME is classified as unclassified for acute toxicity under the GHS, with an estimated LD₅₀ exceeding 5000 mg/kg body weight. and showed a tendency to improve reproductive performance in mice by increasing pregnancy rate, embryo implantation, and serum estrogen levels.

Keywords: Myo-inositol, acute toxicity, reproduction, experimental animals.