

# KHẢO SÁT ĐỘC TÍNH CẤP ĐƯỜNG UỐNG VÀ TÁC ĐỘNG HƯỚNG SINH DỤC NỮ CỦA CAO SALOVE TRÊN CHUỘT NHẮT

Phạm Ngọc Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Oanh<sup>2</sup>, Đỗ Thị Hồng Tươi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup> Công ty TNHH IQVIA RDS Việt Nam

## TÓM TẮT

Cao Salove chứa collagen và một số dược liệu đã được báo cáo có tác dụng cải thiện tình trạng suy sinh dục cũng như tăng cường các hormon nữ như sâm Ngọc Linh, nghệ, lá sen, đương quy và tía tô. Với xu hướng sử dụng các sản phẩm phối hợp nhiều dược liệu trong phòng ngừa và/hoặc hỗ trợ điều trị suy sinh dục nữ, nghiên cứu đã khảo sát độc tính cấp đường uống và tác động hướng sinh dục nữ của cao Salove trên chuột nhắt. Kết quả cho thấy cao Salove không thể hiện độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt với liều tối đa có thể cho uống là 50 g/kg. Trên mô hình chuột nhắt cái bị suy sinh dục bằng cách tiêm 4-vinylcyclohexen diepoxid (VCD), cao Salove liều 250 mg/kg giúp giảm sự tăng trọng lượng cơ thể chuột, tăng tỷ lệ động dục dương tính và tăng hàm lượng estradiol. Những kết quả này cung cấp cơ sở khoa học cho việc nghiên cứu phát triển các sản phẩm từ cao Salove nhằm ứng dụng trong phòng ngừa và/hoặc hỗ trợ điều trị suy sinh dục nữ với liều uống có thể ngoại suy từ liều 250 mg/kg trên chuột nhắt.

**Từ khóa:** Sâm Ngọc Linh, nghệ, lá sen, đương quy, tía tô, độc tính cấp đường uống, tác động hướng sinh dục nữ, 4-vinylcyclohexen diepoxid.

## STUDY ON ORAL ACUTE TOXICITY AND GONADOTROPIC EFFECT OF SALOVE EXTRACT IN MICE

### SUMMARY

The Salove extract consists of collagene and some medicinal plants that have been reported to improve female hypogonadism as well as increase female hormones such as *Panax vietnamesis* Ha et Grushv., *Curcuma longa* L., *Nelumbo nucifera* Gaertn., *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels., *Perilla frutescens* (L.) Britt. According to trend to use the products combined some medicinal plants in prevention and/or treatment support of female hypogonadism, this study evaluated oral acute toxicity and gonadotropic effect of Salove extract in mice. The results showed that Salove extract did not exhibit acute oral toxicity in

---

Chịu trách nhiệm: Đỗ Thị Hồng Tươi

Email: hongtuoi@ump.edu.vn

Ngày nhận: 29/6/2025

Ngày phản biện: 15/7/2025

Ngày duyệt bài: 25/7/2025

mice at the maximum dose of 50 g/kg. In female hypogonadism mice induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide, Salove extract at the oral dose of 250 mg/kg reduced increased mice's weight, raised the rate of positive estrus and serum estradiol level. The results provided scientific evidence to study on development products from Salove extract for application in prevention and/or treatment support of female hypogonadism with the oral doses extrapolated from the oral dose of 250 mg/kg in mice.

**Keywords:** *Panax vietnamsis* Ha et Grushv., *Curcuma longa* L., *Nelumbo nucifera* Gaertn., *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels., *Perilla frutescens* (L.) Britt., acute toxicity, gonadotropic effect, 4-vinylcyclohexene diepoxide.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tuyến sinh dục nữ thường xuất hiện ở giai đoạn tiền mãn kinh và mãn kinh, nguyên nhân chủ yếu do buồng trứng giảm hoạt động, giảm hoặc không sản xuất hormon sinh dục nữ (estrogen, progesteron). Tình trạng giảm nồng độ estrogen ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tăng nguy cơ mắc một số bệnh như tim mạch, loãng xương, tiểu đường, hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ [1]. Hiện nay, bên cạnh liệu pháp hormon thay thế, việc sử dụng hợp chất thiên nhiên có hoạt tính estrogen (phytoestrogen) hoặc các sản phẩm từ dược liệu có tác động hướng sinh dục nữ để phòng và/hoặc điều trị suy sinh dục nữ ngày càng phổ biến nhờ một số ưu điểm về hiệu quả, tính an toàn và chi phí.

Theo xu hướng này, Công ty TNHH Sâm Sâm đã nghiên cứu, sản xuất cao Salove với thành phần gồm sâm Ngọc Linh 2%, nghệ 17%, lá sen 18%, đương quy 33%, tía tô 20% và collagen 10% dựa trên các công bố trong y văn [2-6] về tác động hướng sinh dục nữ của những dược liệu này. Sâm Ngọc Linh được báo cáo thể hiện tác động như nhân sâm Hàn Quốc và một số loài sâm khác trong khi nhân sâm Hoa Kỳ thể hiện tác động phòng và điều trị suy buồng trứng sớm trên chuột cống gây suy buồng trứng bởi 4-vinylcyclo-hexen diepoxid (VCD) giúp ổn định hành vi, tăng kích thước buồng

trứng, tử cung, tăng nồng độ hormon huyết thanh [7] và saponin trong nhân sâm Hàn Quốc giúp cải thiện nội tiết tố của chuột cái trong chu kỳ rụng trứng, tăng progesteron huyết thanh, kích thích enzym chống oxy hóa trong phôi, cải thiện chất lượng phôi [8]. Cao chiết nghệ làm tăng hàm lượng estrogen, trọng lượng buồng trứng, tử cung và trọng lượng chuột [9]. Cao chiết nước từ hạt sen giúp kéo dài giai đoạn động dục của chu kỳ động dục trên chuột nhắt cái [10]. Clara và cộng sự (2006) báo cáo cao chiết ethanol từ rễ đương quy làm giảm các triệu chứng của thời kỳ mãn kinh, giúp tăng hình thành biểu mô âm đạo, tăng dịch tiết âm đạo, giảm nồng độ LH huyết thanh trên chuột cái [11]. Cao chiết nước từ thân, lá tía tô làm tăng tỉ lệ tiếp nhận của nội mạc tử cung, tăng tỷ lệ mang thai [12]. Do đó, đề tài khảo sát độc tính cấp đường uống và tác động hướng sinh dục nữ của cao Salove trên chuột nhắt nhằm cung cấp cơ sở khoa học về tính an toàn và tiềm năng phát triển thành sản phẩm ứng dụng trong phòng và/hoặc hỗ trợ điều trị suy sinh dục nữ trên lâm sàng.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Mẫu thử

Cao Salove được sản xuất vào ngày 16/7/2020, đạt tiêu chuẩn cơ sở do Công ty TNHH Sâm Sâm cung cấp, có thành phần gồm thân rễ và rễ củ sâm Ngọc Linh 2%,

thân rễ và củ nghệ 17%, lá sen 18%, thân rễ đương quy 33%, phần trên mặt đất của tía tô 20%, collagen 10%. Chiết cao theo từng dược liệu, rồi cân cao dược liệu theo công thức, quy hiệu suất chiết ra khối lượng từng dược liệu, trộn các cao dược liệu theo tỷ lệ khối lượng dược liệu khô; sau đó collagen được trộn với cao phối hợp các cao dược liệu với tỷ lệ 10% tính theo khối lượng.

## 2.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt chủng *Swiss albino*; chuột đực và cái, 7 tuần tuổi, khoảng 20 - 25 g dùng cho thử nghiệm khảo sát độc tính cấp; chuột cái 3 tuần tuổi, trọng lượng 11 -14 g dùng cho thử nghiệm khảo sát tác động hướng sinh dục nữ, cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế Nha Trang. Sử dụng chuột khỏe mạnh, không có biểu hiện bất thường, được nuôi ổn định trong môi trường thí nghiệm 5 - 7 ngày. Chuột được nuôi trong lồng kích thước 25 x 35 x 15 cm, cung cấp thức ăn và nước uống đầy đủ.

## 2.3. Hóa chất

4-vinylcyclohexen diepoxid (VCD) (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ); estradiol valerate, viên 2 mg (Progynova®, Bayer, Pháp: lô YEML, ngày sản xuất: 07/9/2020; hạn dùng: 07/9/2023); dầu mè (Beksul, Hàn Quốc); kit định lượng 17 $\beta$ -estradiol Elisa (DRG, Đức); thuốc nhuộm tím tinh thể (Guangdong Guandong, Trung Quốc).

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### **Khảo sát độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt**

Chuột nhắt (3 đực, 3 cái) được nhịn đói ít nhất 12 giờ trước thử nghiệm, cho uống mẫu thử phân tán trong nước cất ở nồng độ tối đa có thể qua kim cho uống với thể tích 50 ml/kg theo Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu<sup>[13]</sup>. Theo dõi, ghi nhận cử động tổng quát, biểu hiện về hành vi, trạng thái

lông, ăn uống, tiêu tiểu và tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu tiên. Trường hợp sau 72 giờ, chuột không có dấu hiệu bất thường hoặc chết, tiếp tục theo dõi trong vòng 14 ngày. Trường hợp có chuột chết sau 72 giờ đầu tiên, tiến hành giảm liều, tìm liều tối thiểu gây chết 100% chuột (LD<sub>100</sub>), liều tối đa không gây chết chuột (LD<sub>0</sub>), liều gây chết 50% chuột (LD<sub>50</sub>).

### **Khảo sát tác động hướng sinh dục nữ trên chuột nhắt**

Tác động hướng sinh dục nữ của cao Salove được khảo sát trên chuột nhắt cái gây suy sinh dục nữ bằng VCD tiêm phúc mô liều 160 mg/kg<sup>[14-16]</sup>. Chuột nhắt cái, khỏe mạnh, 28 ngày tuổi vào ngày bắt đầu thử nghiệm - ngày thứ 1, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 6 con:

\**Lô sinh lý*: Được tiêm phúc mô dầu mè thể tích 10 ml/kg từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 15 và cho uống nước cất thể tích 10 ml/kg từ N55 đến ngày thứ 85. Chuột trong các lô còn lại được gây suy sinh dục bằng cách tiêm phúc mô VCD (pha trong dầu mè) với liều 160 mg/kg từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 15, thể tích tiêm 10 ml/kg. Từ ngày thứ 55 đến ngày thứ 84, chuột được cho uống nước cất, thuốc đối chứng, mẫu thử nghiệm với liều khác nhau, thể tích uống 10 ml/kg, cụ thể:

\**Lô chứng bệnh*: Uống nước cất; lô chứng dương: uống estradiol valerat (viên Progynova®) liều 0,5 mg/kg; lô thử (2 lô): uống cao Salove liều 250 mg/kg và 500 mg/kg (được chọn dựa trên liều điều trị dự kiến ở người lớn (phụ nữ) có trọng lượng cơ thể khoảng 55 kg là 1200 mg/kg và 2400 mg/kg mỗi ngày với hệ số liều quy đổi liều sang chuột nhắt trắng là 11,76)<sup>[13]</sup>. Chuột thử nghiệm được ghi nhận cân nặng vào ngày đầu và ngày thứ 84 của thử nghiệm; khảo sát chu kỳ động dục trong 7 ngày cuối đợt điều trị (từ N78 đến N84). Cuối kỳ thử

nghiệm (ngày thứ 85), lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột và tách lấy huyết thanh để định lượng nồng độ estradiol bằng bộ kit định lượng 17-estradiol theo phương pháp đo Elisa [15].

#### **Khảo sát chu kỳ động dục [17]**

Chu kỳ động dục ở chuột nhất cái bao gồm các giai đoạn proestrus, estrus, metestrus và diestrus. Từ ngày thứ 78 đến ngày thứ 84 của thử nghiệm, tiến hành làm tiêu bản vết phết âm đạo để xác định giai đoạn động dục hằng ngày như sau: từ 7 giờ đến 9 giờ sáng, rửa âm đạo chuột với 100  $\mu$ l nước cất, thực hiện 5 lần; trải dịch âm đạo lên lame và để khô ở nhiệt độ phòng. Nhuộm tiêu bản bằng thuốc nhuộm tím tinh thể, rửa sạch, để khô và quan sát dưới kính hiển vi để xác định giai đoạn trong chu kỳ động dục dựa trên đặc điểm về thành phần trong tiêu bản:

- Giai đoạn tiền động dục (proestrus): Tế bào biểu bì có nhân chiếm ưu thế, xuất hiện theo từng cụm hoặc rời rạc; rải rác một vài tế bào vỏ sừng.

- Giai đoạn động dục (estrus): Tế bào vỏ sừng chiếm ưu thế, theo từng cụm.

- Giai đoạn gián cách động dục (metestrus): Hỗn hợp nhiều loại tế bào gồm tế bào vỏ sừng, bạch cầu và tế bào biểu mô tròn, trong đó bạch cầu chiếm ưu thế.

- Giai đoạn nghỉ ngơi (diestrus): Đặc trưng bởi một số lượng lớn bạch cầu, ngoài ra có rải rác tế bào biểu bì.

Tỷ lệ động dục dương tính trong lô được tính theo công thức:

$$\% \text{ Động dục dương tính} = \frac{S}{m \times n} \times 100$$

Trong đó:

S: Số lần xuất hiện thời kỳ Estrus và Proestrus trong toàn lô

n: Số động vật thí nghiệm trong lô

m: Số lần làm tiêu bản vết phết âm đạo

#### **Định lượng nồng độ 17 $\beta$ -estradiol**

Cuối thử nghiệm, lấy khoảng 100  $\mu$ L máu tĩnh mạch đuôi chuột và để đông hoàn toàn ở nhiệt độ phòng, ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 15 phút, thu huyết thanh để định lượng estradiol theo quy trình của bộ kit 17 $\beta$  - estradiol DRG<sup>®</sup>. Dựa vào phương trình tương quan giữa nồng độ estradiol chuẩn và 1/OD<sub>450</sub> để tính nồng độ estradiol trong các mẫu huyết thanh.

#### **2.5. Xử lý kết quả và phân tích thống kê**

Kết quả được trình bày ở dạng giá trị trung bình  $\pm$  SEM (standard error of mean - sai số chuẩn của số trung bình) và được đánh giá ý nghĩa thống kê trên phần mềm SPSS 26.0, sử dụng phép kiểm Mann-Whitney để kiểm định. Sự khác biệt có ý nghĩa khi giá trị  $p < 0,05$ .

### **3. KẾT QUẢ**

#### **3.1. Độc tính cấp đường uống của cao Salove trên chuột nhất**

Cho 6 chuột (3 đực, 3 cái) uống cao Salove được phân tán trong nước ở nồng độ cao nhất có thể qua được kim cho chuột uống là 1,0 g/ml với thể tích 50 ml/kg (tương ứng với liều 50 g/kg). Sau khi được cho uống mẫu thử, chuột giảm hoạt động trong khoảng 15 phút, sau đó di chuyển bình thường, khỏe mạnh, ăn cám, uống nước, tiêu tiểu, cử động bình thường, không có dấu hiệu bất thường nào. Trong 72 giờ đầu tiên (03 ngày) quan sát, không có chuột nào bị chết. Tiếp tục theo dõi chuột trong vòng 14 ngày ở điều kiện chăm sóc bình thường, kết quả cho thấy không có chuột nào chết; chuột sống không có bất thường về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiểu. Như vậy, không xác định được LD<sub>50</sub> của cao Salove; cao thử không thể hiện độc tính cấp đường uống trên chuột nhất với liều tối đa có thể cho uống qua kim (D<sub>max</sub>) là 50 g/kg TLCT chuột nhất.

**3.2. Tác động hướng sinh dục nữ của cao salove trên chuột nhắt**  
**Tác động trên trọng lượng cơ thể:** Kết quả được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1. Khối lượng cơ thể chuột thử nghiệm**

Lô thử nghiệm (n = 6)	Khối lượng cơ thể (gam) (Mean ± SEM)	
	Trước thử nghiệm (N1)	Cuối thử nghiệm (N84)
Sinh lý	20,3 ± 0,9	35,3 ± 1,6
Chứng bệnh	22,6 ± 1,3	41,1 ± 1,9
Estradiol 0,5 mg/kg	22,6 ± 0,7	32,7 ± 1,9 <sup>#</sup>
Cao Salove 250 mg/kg	23,4 ± 1,8	30,9 ± 3,5 <sup>#</sup>
Cao Salove 500 mg/kg	23,1 ± 0,8	32,7 ± 1,1 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>p < 0,05: so với lô chứng bệnh

Vào ngày thứ 84 của thử nghiệm, chuột gây suy giảm chức năng sinh dục nữ bằng VCD có trọng lượng cơ thể tăng 14% so với chuột sinh lý ở cùng thời điểm, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Các lô chuột được cho uống estradiol 0,5 mg/kg, cao Salove liều 250 mg/kg và 500 mg/kg có trọng lượng cơ thể giảm lần lượt là 20%, 25% và 20%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh (p < 0,05). Cân nặng của ba lô chuột này tương tự lô sinh lý (p > 0,05) và không có sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê giữa các lô (p > 0,05).

**Tác động trên chu kỳ động dục**

Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Chuột sinh lý có 4 giai đoạn trong chu kỳ động dục xuất hiện với tỷ lệ tương tự nhau, tỷ lệ động dục dương tính là 50,00% trong khi lô chứng bệnh có tỷ lệ động dục dương tính giảm còn 9,52%. Lô cho uống estradiol 0,5 mg/kg hoặc cao Salove liều 250 và 500 mg/kg có tỷ lệ động dục dương tính tương tự nhau, tăng 9 - 10 lần so với lô chứng bệnh.

**Bảng 2. Tỷ lệ động dục dương tính ở các lô chuột thử nghiệm từ ngày thứ 78 đến ngày thứ 84**

Lô thử nghiệm (n = 6)	Tỷ lệ (%) các giai đoạn động dục				Tỷ lệ động dục dương tính (%P + %E)
	%Proestrus	%Estrus	%Metestrus	%Diestrus	
Sinh lý	26,19	23,81	23,81	26,19	50,00
Chứng bệnh	7,14	2,38	83,33	7,14	9,52
Estradiol 0,5 mg/kg	7,14	88,10	2,38	2,38	95,24
Cao Salove 250 mg/kg	16,67	80,95	2,38	0,00	97,62
Cao Salove 500 mg/kg	19,05	64,29	7,14	9,52	83,33

**Tác động trên nồng độ estradiol huyết thanh**

Kết quả định lượng nồng độ estradiol trong huyết thanh ở các lô thử nghiệm (bảng 3) được xác định dựa trên phương trình hồi quy thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ estradiol chuẩn và 1/OD<sub>450</sub> là  $y = -434,17x^3 + 1694,7x^2 - 739,22x + 64,578$  (R<sup>2</sup> = 0,9994).

**Bảng 3. Nồng độ estradiol huyết thanh của các lô thử nghiệm**

Lô thử nghiệm (n = 6)	Nồng độ estradiol (pg/mL) (Mean ± SEM)
Sinh lý	66,95 ± 8,44
Chứng bệnh	37,85 ± 8,43*
Estradiol 0,5 mg/kg	<b>1004,07 ± 172,97**##</b>
Cao Salove 250 mg/kg	<b>101,36 ± 7,23**##\$\$</b>
Cao Salove 500 mg/kg	46,90 ± 6,67**\$\$&

\* $p < 0,05$  và \*\* $p < 0,01$ : so với lô sinh lý

## $p < 0,01$ : so với lô chứng bệnh

\$\$ $p < 0,01$ : so với lô đối chứng estradiol

&& $p < 0,01$ : so với liều thấp của mẫu thử

Vào ngày thứ 85 kể từ khi bắt đầu tiêm VCD để gây suy sinh dục nữ, chuột ở lô chứng bệnh có hàm lượng estradiol giảm 1,7 lần so với chuột sinh lý ( $p < 0,05$ ).

Lô estradiol liều 0,5 mg/kg có hàm lượng estradiol tăng 26,5 lần so với lô chứng bệnh ( $p < 0,01$ ) và tăng 15,0 lần so với lô sinh lý ( $p < 0,01$ ).

Lô cao Salove liều 250 mg/kg có hàm lượng estradiol huyết thanh tăng 2,7 lần so với lô chứng bệnh ( $p < 0,01$ ), tăng 1,5 lần so với lô sinh lý ( $p < 0,05$ ) và thấp hơn so với lô chứng dương ( $p < 0,01$ ).

Lô cao Salove 500 mg/kg có hàm lượng estradiol không thay đổi so với lô chứng bệnh ( $p > 0,05$ ), thấp hơn có ý nghĩa so với lô sinh lý và lô estradiol 0,5 mg/kg ( $p < 0,05$ ).

So sánh giữa hai liều của cao Salove, liều 500 mg/kg thể hiện tác động tăng estradiol thấp hơn liều 250 mg/kg ( $p < 0,01$ ).

Như vậy, việc cho chuột nhất cái bị suy giảm chức năng sinh dục uống cao Salove liều 250 mg/kg thể hiện tác động làm tăng hàm lượng estradiol trên mô hình chuột nhất cái gây suy sinh dục nữ bằng VCD; cao Salove liều 500 mg/kg chưa thể hiện rõ tác động này trên chuột thử nghiệm.

#### 4. KẾT LUẬN

1. Cao Salove không thể hiện độc tính cấp đường uống trên chuột nhất với liều tối đa có thể cho uống qua kim ( $D_{max}$ ) là 50 g/kg.

2. Cao Salove thể hiện tác động hướng sinh dục nữ ở liều cho uống 250 mg/kg, giúp giảm sự tăng trọng lượng cơ thể chuột, làm tăng tỷ lệ động dục dương tính gần với giá trị của thuốc đối chứng estradiol 0,5 mg/kg và làm tăng hàm lượng estradiol trên chuột nhất cái trên mô hình suy sinh dục nữ gây bởi 4-vinylcyclohexen diepoxid.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Appt S. E., Ethun K. F. (2010), "Reproductive aging and risk for chronic disease: Insights from studies of nonhuman primates", *Maturitas*, 67(1), pp. 7 - 14.

2. Altinterim B. (2014), "Effects of Herbs on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis", *Acıbadem Üniuersitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), pp. 179 - 181.

3. Sirotkin A. V. (2022), "The influence of turmeric and curcumin on female reproductive processes", *Planta Medica*, 88(12), pp. 1020 - 1025.

4. Mutreja A., Agarwal M., Kushwaha S., Chauhan A. (2009), "Effect of nelumbo nucifera seeds on the reproductive organs of

- female rats", *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 6(1).
5. Kim E. Y., Choi H. J., Chung T. W., et al. (2016), "Water-extracted *Perilla frutescens* increases endometrial receptivity though leukemia inhibitory factor-dependent expression of integrins", *Journal of Pharmacological Sciences*, 131(4), pp. 259 - 266.
  6. Guillerminet F., Beaupied H., Fabien-Soulé V., et al. (2010), "Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an *in vitro* and *in vivo* study", *Bone*, 46(3), pp. 827 - 834.
  7. Ge P., Xing N., Ren Y., Zhu L., et al (2014), "Preventive effect of American ginseng against premature ovarian failure in a rat model", *Drug Dev. Res.*, 75(8), pp. 521 - 528.
  8. Yu W. J., Lee B. J., Nam S. Y., Yang D. C. et al (2003), "Modulating effects of Korean ginseng saponins on ovarian function in immature rats", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(11), pp. 1574 - 1580.
  9. Al-Taee M. F., Al-Ahmed H. I., Abdul Malek H., (2011), "Studying the effect of aqueous extract from *Curcuma longa* on some parameters of cytogenetic, immunity and fertility in female mice", *Baghdad Science Journal*, 8(1), pp. 73 - 79.
  10. Sharaibi O. J., Afolayan A. J. (2017), "Biochemical and hormonal effects of *Nymphaea lotus* aqueous extract on hyperprolactinemic female wistar rats", *Asian J. Biochem.*, 12, pp. 91 – 98.
  11. Circosta C., Pasquale R. D., Palumbo D. R., Samperi S. et al. (2006), "Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*", *Phytother Res.*, 20(8), pp. 665 - 669.
  12. Kim E. Y., Choi H. J., Chung T. W., Choi J. Y. et al. (2016), "Water-extracted *Perilla frutescens* increases endometrial receptivity though leukemia inhibitory factor-dependent expression of integrins", *Journal of Pharmacological Sciences*, 131(4), pp. 259 - 266.
  13. Bộ Y tế (27/10/2015), Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, *Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo*, tr.10 - 15, 24.
  14. Shin D., Ha J., Hong S. B., Kang G. H., Hwang D. S., Bae H. (2017), "Schisandrae fructus reduces symptoms of 4-vinylcyclo-hexene diepoxide-induced ovarian failure in mice", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2564787.
  15. Cao L. B., Leung C. K., Law P. W., Lv. Y., Ng C. H., Liu H. B., Lu G., Ma J. L., Chan W. Y. (2020), "Systemic changes in a mouse model of VCD-induced premature ovarian failure", *Life Sciences*, 262, 118543.
  16. Pestana-Oliveira N., Kalil B., Leite C. M., Carolino R. O. G., Debarba L. K., Elias L. L. K., Antunes-Rodrigues J., Anselmo-Franci J. A. (2017), "Effects of estrogen therapy on the serotonergic system in an animal model of perimenopause induced by 4-vinylcyclohexen diepoxide (VCD)", *eNeuro*, 5(1): ENEURO.0247-17.2017.
  17. McLean A. C., Valenzuela N., Fai S., Bennett S. A. (2012), "Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification", *J. Vis. Exp.*, 67, e4389.