

# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG KÍCH THÍCH MIỄN DỊCH CỦA IMUGLUCAN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Minh Đức<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Năm<sup>2</sup>  
Phạm Thị Thùy Minh<sup>3</sup>, Nguyễn Việt Tiến<sup>1</sup>, Vũ Xuân Hải<sup>1</sup>  
Lê Nguyễn Thu Dung<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Như Quỳnh<sup>1</sup>, Bùi Thị Vân Anh<sup>1</sup>  
Nguyễn Thị Thuý Hằng<sup>1</sup> và Đinh Thị Thu Hằng<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Công ty Cổ phần Công nghệ hóa sinh Việt Nam

<sup>3</sup>Viện Y học cổ truyền Quân đội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng kích thích miễn dịch của Imuglucan trên động vật bị gây suy giảm miễn dịch bằng cyclophosphamid (CY). Chuột nhắt được chia ngẫu nhiên vào 5 lô, mỗi lô 10 con: lô chứng sinh học, lô mô hình, lô chứng dương (levamisol), Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày và Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày. Chuột nhắt được tiêm màng bụng CY liều 200 mg/kg để gây suy giảm miễn dịch. Các chỉ số đánh giá gồm có trọng lượng lách và tuyến ức tương đối, số lượng bạch cầu chung ở máu ngoại vi, phản ứng bì với kháng nguyên OA, nồng độ IL-2, TNF- $\alpha$ , IgG ở máu ngoại vi và giải phẫu bệnh vi thể lách và tuyến ức. Kết quả cho thấy Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày có tác dụng kích thích miễn dịch rõ rệt; trong khi đó, Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày chỉ có xu hướng thể hiện tác dụng kích thích miễn dịch trên chuột nhắt trắng bị gây suy giảm miễn dịch bằng CY.

**Từ khóa:** Imuglucan, kích thích miễn dịch, suy giảm miễn dịch, cyclophosphamid, chuột nhắt.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Miễn dịch học đang là một trong những lĩnh vực phát triển mạnh mẽ và có nhiều triển vọng của ngành công nghệ y sinh học. Một hướng nghiên cứu quan trọng và cấp thiết của miễn dịch là các vấn đề liên quan đến phòng ngừa và điều trị rối loạn chức năng miễn dịch: các bệnh lý suy giảm miễn dịch như viêm mạn tính, ung thư...; các bệnh lý do tăng đáp ứng miễn dịch quá mức như bệnh tự miễn, bệnh hệ thống...<sup>1</sup> Vì vậy, điều biến miễn dịch nhằm khôi phục lại sự cân bằng của hệ miễn dịch đang là mục tiêu của các thuốc và hóa chất hiện nay. Các chất điều biến miễn dịch được gọi là chất kích thích miễn dịch khi làm tăng cường hoạt động chức năng của các tế bào miễn dịch và ngược

lại, nếu làm suy giảm hệ miễn dịch của cơ thể được gọi là chất ức chế miễn dịch.<sup>2</sup>

Dựa vào nguồn gốc, các chất kích thích miễn dịch được chia thành nhiều loại như cytokin tái tổ hợp (interleukin-2, các interferon...), các chất kích thích miễn dịch có nguồn gốc hóa chất (như levamisol, imuthiol), nguồn gốc vi sinh vật (như vaccin BCG) hay các chất có nguồn gốc từ thực vật (Hạ khô thảo, Hoàng bì, Nhàu...)<sup>3</sup> Việc sử dụng các chất kích thích miễn dịch có nguồn gốc hóa học, được tổng hợp hoặc bán tổng hợp đem lại hiệu quả cao trong lâm sàng phòng và điều trị bệnh cũng như trong các nghiên cứu *in vitro*, *in vivo*. Các thuốc điều biến miễn dịch có nguồn gốc hóa học thường có nhiều tác dụng không mong muốn, các cytokin có chi phí cao trong quá trình điều trị.<sup>4</sup> Các chất có nguồn gốc tự nhiên có ưu điểm hơn về giá thành cũng như an toàn hơn cho người sử dụng. Một số lượng lớn được liệu và các chất phân lập đã được

Tác giả liên hệ: Đinh Thị Thu Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dinhthuhang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/04/2023

Ngày được chấp nhận: 11/05/2023

chứng minh là có tác dụng kích thích đáp ứng miễn dịch.<sup>5</sup>

Imuglucan là một chế phẩm được chiết xuất chủ yếu từ beta-1,3/1,6-D-glucan. Beta-1,3/1,6-D-glucan là chất có nguồn gốc từ thành của tế bào nấm, đã được chứng minh trong nhiều y văn về tác dụng kích thích miễn dịch;<sup>5,6,7</sup> tuy nhiên, cho đến nay, tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu đánh giá về tác dụng trên miễn dịch của beta-1,3/1,6-D-glucan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng kích thích miễn dịch của Imuglucan trên chuột nhắt trắng bị gây suy giảm miễn dịch bằng cyclophosphamid (CY).

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả 2 giống do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

#### *Thuốc nghiên cứu*

Imuglucan: dạng viên, sản phẩm của Công ty Cổ phần Công nghệ Hoá sinh Việt Nam. Số lô sản xuất 010321, ngày sản xuất 01/03/2021, hạn sử dụng 01/03/2024.

Thành phần: mỗi viên chứa 160 mg Beta-1,3/1,6-D-Glucan.

Liều dùng dự kiến trên người: trên người lớn, uống mỗi lần 1-2 viên, ngày 2 lần.

#### *Hóa chất và dụng cụ xét nghiệm*

Cyclophosphamid (Endoxan) dạng thuốc bột của hãng Baxter, Đức. Levamisol (Tetramisole hydrochloride) dạng thuốc bột của hãng Sigma, Đức. Kit định lượng IL-2, TNF- $\alpha$  và IgG của hãng Cloud-Clone, Houston, Mỹ. Hóa chất và

máy huyết học tự động Exigo-VET của hãng Exigo, Thụy Điển.

Tiêm màng bụng cyclophosphamid, liều duy nhất 200 mg/kg thể trọng để gây suy giảm miễn dịch trên chuột nhắt trắng.

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô:

- Lô 1 (n = 10) (Chứng sinh học): uống nước cất hàng ngày.

- Lô 2 (n = 10) (Mô hình): tiêm CY và uống nước cất hàng ngày.

- Lô 3 (n = 10) (Chứng dương): tiêm CY và uống levamisol liều 100 mg/kg.

- Lô 4 (n = 10) (Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày): tiêm CY và uống Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến điều trị trên lâm sàng, hệ số ngoại suy là 12).

- Lô 5 (n = 10) (Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày): tiêm CY và uống Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến điều trị trên lâm sàng).

Levamisol và thuốc thử được pha mỗi ngày với dung môi là nước cất. Chuột bắt đầu được uống nước cất, levamisol và thuốc thử bằng kim đầu tù liên tục từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 7. Ngày thứ 4 của mô hình, tiêm màng bụng cyclophosphamid liều 200 mg/kg ở các lô 2, 3, 4 và 5.

#### *Xét nghiệm chức năng miễn dịch gồm có:*

- Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối: được đo bằng tỷ lệ trọng lượng các cơ quan này so với trọng lượng của từng chuột tương ứng.

- Xét nghiệm vi thể lách và tuyến ức: được tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu và chẩn đoán sớm Ung thư, do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc và nhận định kết quả.

- Số lượng bạch cầu chung: định lượng bằng máy huyết học tự động Exigo-VET.

- Phản ứng bì với kháng nguyên OA: được

tính bằng hiệu số chênh lệch bề dày gan bàn chân chuột 2 bên sau khi tiêm OA vào gan bàn chân phải của chuột.

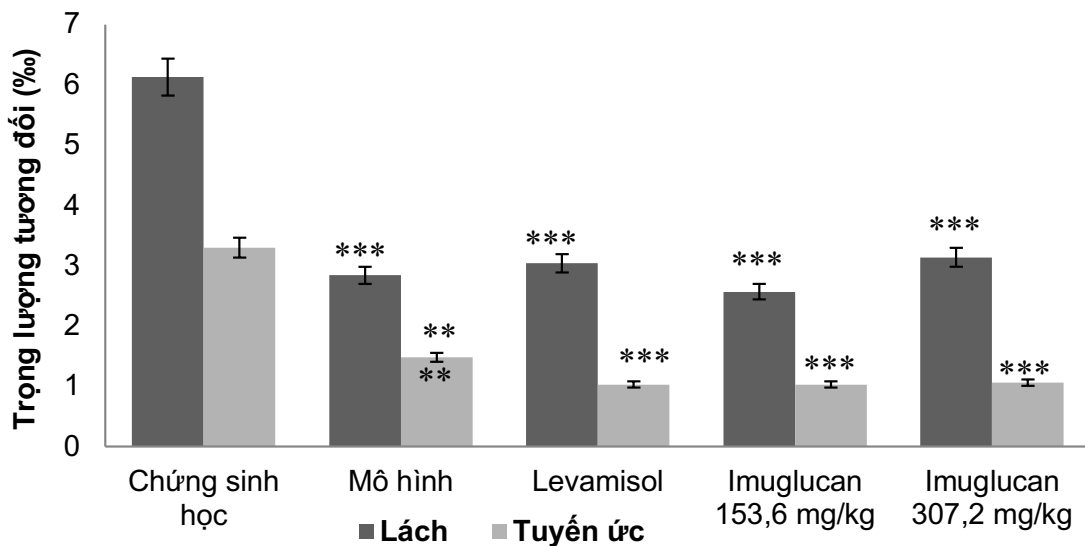
- Định lượng IL-2, TNF- $\alpha$  và IgG ở máu ngoại vi bằng phương pháp ELISA.

### Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, kiểm định theo test T-test Student. Kết quả được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ .

## III. KẾT QUẢ

### 1. Ảnh hưởng của Imuglucan lên tình trạng chung của hệ miễn dịch



**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Imuglucan lên trọng lượng lách và tuyến ức tương đối**

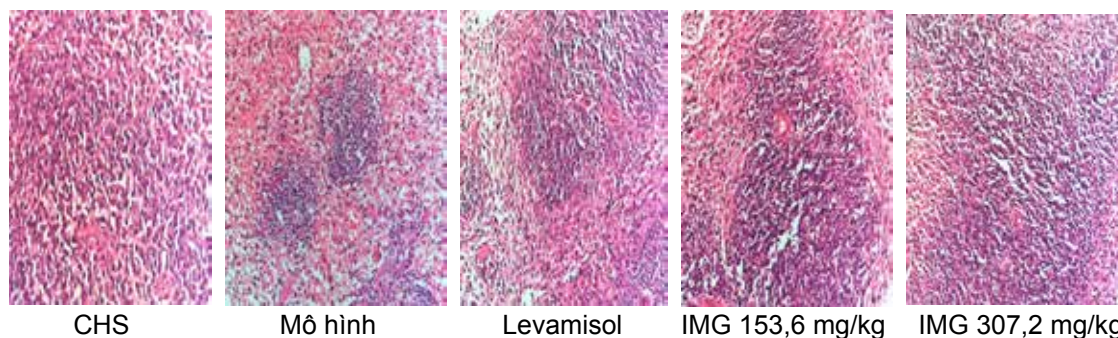
Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy: Ở lô mô hình, trọng lượng tuyến ức tương đối (TLTƯTĐ) và trọng lượng lách tương đối (TLLTĐ) giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$  và  $p < 0,01$ ). Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến ức tương đối và trọng lượng lách tương đối so với lô mô hình. Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày có xu hướng làm tăng trọng lượng lách tương đối, tuy nhiên, mức liều này không làm

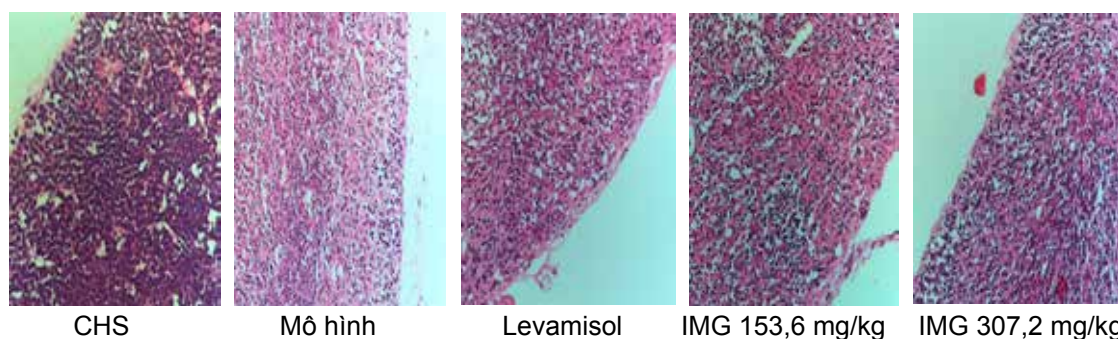
thay đổi có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến ức tương đối so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

### Cấu trúc vi thể của lách và tuyến ức

Ở lô mô hình, số lượng lympho bào, kích thước lách và tuyến ức giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học. Imuglucan cả 2 liều đều giúp cải thiện rõ rệt tổn thương của lách và tuyến ức gây ra do CY so với lô mô hình (Ảnh 1 và Ảnh 2).



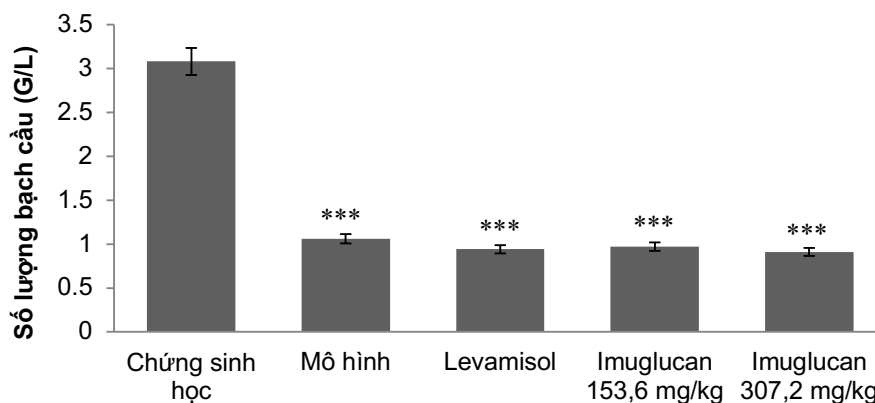
**Hình 1. Hình ảnh vi thể lách (HE × 40)**



**Hình 2. Hình ảnh vi thể tuyến ức (HE × 40)**

Chú thích: IMG: Imuglucan.

**Số lượng bạch cầu**



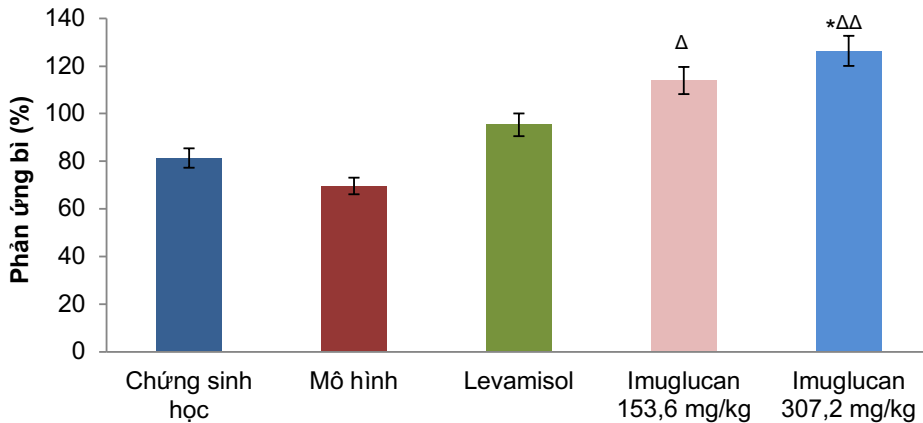
**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Imuglucan số lượng bạch cầu**

Chú thích: \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,001$

Kết quả ở biểu đồ 2 cho thấy: Ở lô mô hình, tổng số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

Ở cả 2 lô dùng Imuglucan, số lượng bạch cầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

## 2. Ảnh hưởng của Imuglucan lên đáp ứng miễn dịch đặc hiệu



**Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của Imuglucan đến phản ứng bì với kháng nguyên OA**

Chú thích: \*: Khác biệt so với Chứng sinh học với  $p < 0,05$

$\Delta, \Delta\Delta$ : Khác biệt so với Mô hình với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$

Kết quả ở biểu đồ 3 cho thấy: Phản ứng bì với kháng nguyên OA ở lô mô hình có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học. Lô uống Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày có phản ứng

bì tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,05$ . Lô uống Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày có phản ứng bì tăng rõ rệt so với lô mô hình với  $p < 0,01$ .

### Định lượng các cytokin và kháng thể trong máu ngoại vi

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Imuglucan lên nồng độ một số cytokin (IL-2 và TNF- $\alpha$ ) và kháng thể IgG trong máu ngoại vi**

| Lô                                | Nồng độ IL-2 (pg/mL)               | Nồng độ TNF- $\alpha$ (pg/mL) | Nồng độ IgG (mg/mL)   |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Lô 1 (CSH)                        | 55,18 $\pm$ 22,11                  | 14,56 $\pm$ 5,11              | 98,30 $\pm$ 24,83     |
| Lô 2 (Mô hình)                    | 8,18 $\pm$ 4,01***                 | 12,20 $\pm$ 4,67              | 49,77 $\pm$ 17,11***  |
| Lô 3 (levamisol)                  | 12,91 $\pm$ 5,78*** $\Delta$       | 13,80 $\pm$ 5,59              | 45,07 $\pm$ 15,34***  |
| Lô 4 (Imuglucan 153,6 mg/kg/ngày) | 6,05 $\pm$ 3,56***                 | 11,65 $\pm$ 3,88              | 40,71 $\pm$ 20,26 *** |
| Lô 5 (Imuglucan 307,2 mg/kg/ngày) | 15,89 $\pm$ 6,65*** $\Delta\Delta$ | 17,51 $\pm$ 9,16              | 59,11 $\pm$ 24,07**   |

Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

$\Delta, \Delta\Delta$ : Khác biệt so với lô mô hình với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$



Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Ở lô mô hình, CY làm giảm rõ rệt nồng độ IL-2 ( $p < 0,001$ ), xu hướng giảm nồng độ TNF- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ) và làm giảm rõ rệt nồng độ IgG ( $p < 0,001$ ) trong máu ngoại vi so với lô chứng sinh học.

Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê nồng độ IL-2, TNF- $\alpha$  và IgG so với lô mô hình.

Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày làm tăng rõ rệt nồng độ IL-2 ( $p < 0,01$ ), có xu hướng làm tăng nồng độ TNF- $\alpha$  và nồng độ IgG trong máu ngoại vi so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Đa số các chất kích thích miễn dịch thể hiện rõ tác dụng trên hệ thống miễn dịch bị tổn thương hơn là hệ miễn dịch bình thường. Vì vậy, để nghiên cứu tác dụng kích thích miễn dịch của một chất, người ta thường tiến hành nghiên cứu trên hệ miễn dịch đã bị suy yếu.<sup>4</sup>

Cyclophosphamid (CY) là một tác nhân alkyl hóa kim tế bào. CY ức chế sự phân chia của tất cả các tế bào đang tăng sinh (đặc biệt là các tế bào của tủy xương), do đó, trên miễn dịch, CY gây suy giảm cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào.<sup>8</sup> Do vậy, chúng tôi sử dụng CY làm chất gây suy giảm miễn dịch trên chuột nhắt trắng.

Levamisol là thuốc kích thích miễn dịch tác động trên cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào, trong đó đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là mục tiêu chủ yếu của levamisol. Levamisol liều 100 mg/kg được nhiều tác giả nghiên cứu và chứng minh hiệu quả kích thích miễn dịch rõ rệt.<sup>9</sup>

Lách là một tổ chức lympho ngoại vi lớn, là nơi trú ngụ của các lympho bào (chủ yếu là lympho bào B) và đại thực bào. Đây cũng là nơi tập trung kháng nguyên, nhất là các kháng nguyên vào cơ thể bằng đường máu. Sau khi xâm nhập và được đại thực bào xử lý, kháng

nguyên sẽ kích thích các tế bào lympho B tại lách phân chia, biệt hóa thành tương bào và sản xuất kháng thể để loại trừ kháng nguyên đó. Tuyến ức là cơ quan lympho trung ương, đảm nhiệm chức năng huấn luyện, phân chia và biệt hóa các tế bào lympho T. Tế bào lympho trong tuyến ức là từ tủy xương di cư tới. Tuyến ức đã tạo một vi môi trường thuận lợi để các tế bào lympho này biệt hóa thành dòng tế bào lympho T.<sup>10</sup>

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở lô mô hình, trọng lượng lách tương đối và trọng lượng tuyến ức tương đối của chuột nhắt trắng giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Ở lô dùng Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày, trọng lượng lách tương đối và trọng lượng tuyến ức tương đối không khác biệt so với lô mô hình. Ở lô dùng Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày, trọng lượng lách tương đối có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên, trọng lượng tuyến ức tương đối không khác biệt so với lô mô hình. Ngoài ra, ở các lô dùng Imuglucan có sự cải thiện rõ rệt hình ảnh vi thể của lách và tuyến ức so với lô mô hình.

Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi là một chỉ số mang tính định lượng, phản ánh cả đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu, là chỉ số huyết học phải được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi dùng CY. Sự thay đổi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh tác động của thuốc lên tế bào gốc tạo máu trong tủy xương.<sup>10</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở cả 2 lô dùng Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày và liều 307,2 mg/kg/ngày, số lượng bạch cầu chung không khác biệt so với lô mô hình.

Đáp ứng miễn dịch dịch thể là đáp ứng do các lympho bào B đảm nhiệm. Sau khi nhận biết kháng nguyên, tế bào lympho B sẽ tăng sinh và biệt hóa thành tương bào, bắt đầu sản xuất ra kháng thể. Các kháng thể này là kháng thể hòa tan, gọi một cách tổng quát hơn là các

globulin miễn dịch (Immunoglobulin, viết tắt là Ig), đảm đương chức năng nhận biết, kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên để gây hiện tượng tủa, ngưng kết và hoạt hóa hệ miễn dịch không đặc hiệu. Khi có kháng nguyên xâm nhập, IgM xuất hiện đầu tiên, IgG xuất hiện muộn hơn và sẽ thay thế cho IgM.<sup>10</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở lô mô hình (chỉ tiêm CY), CY làm giảm rõ rệt nồng độ IgG trong máu ngoại vi so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). nồng độ IgG trong máu ngoại vi của lô uống Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày có xu hướng tăng so với lô mô hình, trong khi không có sự khác biệt khi so sánh nồng độ IgG giữa lô uống Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày và lô mô hình.

Bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là một phương thức đáp ứng đặc hiệu nhằm loại trừ kháng nguyên, do tế bào lympho T phụ trách.<sup>10</sup> Ovalbumin (OA) là một protein kháng nguyên hình cầu phức tạp, phụ thuộc tuyến ức. Sau khi OA được xử lý bởi các tế bào trình diện kháng nguyên, lympho bào T có thể nhận biết, loại trừ trực tiếp OA hoặc hỗ trợ tế bào lympho B trong quá trình biệt hóa thành tương bào, tiết kháng thể.<sup>1</sup> Imuglucan cả 2 liều đều làm tăng phản ứng bì so với lô mô hình, trong đó, liều cao thể hiện tác dụng rõ rệt hơn so với liều thấp.

Ngoài phản ứng bì với kháng nguyên OA, nồng độ cytokin trong máu cũng là chỉ số quan trọng để đánh giá đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong nghiên cứu này, cytokin trong máu được lựa chọn là IL-2 và TNF- $\alpha$ .<sup>11</sup> IL-2 là một cytokin quan trọng, không thể thiếu trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. IL-2 do Th tiết ra có vai trò kích thích, tạo dòng thác miễn dịch trong cơ thể. TNF- $\alpha$  còn có nhiều tác dụng sinh học khác trên đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào như diệt tế bào mang kháng nguyên, hoạt hóa quá trình chết theo chu trình của tế bào nội mô, hoạt hóa đại thực bào, tham gia

vào quá trình viêm, kích thích sự di chuyển của các tế bào miễn dịch tới vị trí viêm...<sup>12</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy CY làm giảm nồng độ IL-2 và TNF- $\alpha$  so với lô chứng sinh học. Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa cả 2 nồng độ IL-2 và TNF- $\alpha$  so với lô mô hình. Trong khi đó, Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày làm tăng rõ rệt nồng độ IL-2 và xu hướng tăng TNF- $\alpha$  so với lô mô hình.

## V. KẾT LUẬN

Imuglucan liều 153,6 mg/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến điều trị trên lâm sàng) uống liên tục trong 7 ngày có xu hướng tác dụng kích thích miễn dịch trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid thông qua tăng cường đáp ứng miễn dịch tế bào (tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA) và cải thiện tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể.

Imuglucan liều 307,2 mg/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương với liều dự kiến điều trị trên lâm sàng) uống liên tục trong 7 ngày có tác dụng kích thích miễn dịch rõ rệt trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid thể hiện qua cải thiện rõ rệt đáp ứng miễn dịch tế bào, xu hướng tăng cường đáp ứng miễn dịch dịch thể và cải thiện tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katzung GB. *Basic and Clinical Pharmacology*, twelfth edition, McGraw-Hill Companies, Inc. 2011.
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, et al. *Rang and Dale's pharmacology*, eighth edition, Elsevier, UK. 2015.
3. Đào Văn Phan. *Dược lý học lâm sàng*, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2018.

4. Parnham MJ and Nijkamp FP. *Principles of immunopharmacology*, second edition. Birkhauser Verlag. 2005; 377-389.
5. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2015.
6. Weitberg A.B. A phase I/II trial of beta-(1,3)/(1,6) D-glucan in the treatment of patients with advanced malignancies receiving chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008; 40:1-4.
7. Stier H, Ebbeskotte V and Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutr J*. 2014 Apr 28; 13: 38.
8. Shirani K, Hassani FV, Razavi-Azarkhiavi K, et al. Phytotrapy of cyclophosphamide-induced immunosuppression. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015; 39(3): 1262-1275.
9. Gupta M. Levamisole: A multi-faceted drug in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82(2): 230-236.
10. Văn Đình Hoa. *Sinh lý bệnh và miễn dịch*, Phần Sinh lý bệnh học, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2019.
11. Cavalcanti YV, Brelaz MC, Neves JK, et al. Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *Pulm Med*. 2012; 1-10.
12. Sirko A, Vaněk T, Góra-Sochacka A, et al. Recombinant Cytokines from Plants. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(6): 3536-3552.

## Summary

### EVALUATION OF THE IMMUNOSTIMULATORY ACTIVITY OF IMUGLUCAN IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The purpose of this study was to evaluate the immunostimulatory activity of Imuglucan on animals immunosuppressed by cyclophosphamide (CY). Mice were divided randomly into 5 groups of ten mice per cage: control, model, positive control (levamisole), Imuglucan at the dose of 153.6 mg/kg/day, and Imuglucan at the dose of 307.2 mg/kg/day. Immunosuppression in mice was induced by CY 200 mg/kg intraperitoneally. The indexes consisted of relative organ weight, leukocyte counts, OA-induced paw edema, serum IL-2, TNF- $\alpha$ , and IgG level and micro-histological images of spleen and thymus. As a result, Imuglucan at the dose of 307.2 mg/kg/day posed a significant immunostimulatory influence; Imuglucan at the dose of 153.6 mg/kg/day, however, only had a tendency to ameliorate the effects of CY on immunosuppressive mice.

**Keywords:** Imuglucan, immunostimulatory, immunosuppression, cyclophosphamide, mice.