

# TÁC DỤNG CỦA VIÊN NÉN LIVGANIC TRÊN MÔ HÌNH SUY GIẢM MIỄN DỊCH CẤP TÍNH BẰNG CYCLOPHOSPHAMID Ở CHUỘT NHẮT TRẮNG

Nguyễn Phương Thanh<sup>✉</sup>, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trọng Thông

<sup>1</sup>Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội

Tác dụng kích thích miễn dịch của viên nén Livganic (phối hợp cao Cà gai leo (*Solanum hainanense* Hance) và cao mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack) được đánh giá trên mô hình suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid trên chuột nhắt trắng. Cyclophosphamid (CY) được sử dụng để gây suy giảm miễn dịch cấp tính. Chuột được chia thành 5 lô: 1: Chứng sinh học; lô 2: Mô hình: tiêm màng bụng CY; lô 3: Chứng dương: tiêm CY, uống levamisol hàng ngày; Lô 4 và lô 5: tiêm CY và uống Livganic liều tương ứng 0,6 g/kg và 1,8 g/kg trong 6 ngày liên tục kể từ sau khi tiêm CY. Kết quả nghiên cứu cho thấy Livganic liều 0,6 g/kg và liều 1,8 g/kg đường uống trong 6 ngày liên tục làm tăng nồng độ IgG máu ngoại vi, làm tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA và tăng nồng độ IL – 2. Livganic có tác dụng tăng đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào trên mô hình suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid.

**Từ khóa:** *Eurycoma longifolia* Jack, Livganic, *Solanum hainanense* Hance, tác dụng kích thích miễn dịch

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viên nén Livganic là sản phẩm phối hợp giữa cao Cà gai leo (*Solanum hainanense* Hance) và cao Mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack) là 2 vị thuốc riêng rẽ được biết đến có tác dụng trên bệnh gan<sup>1,2</sup> khi phối hợp đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan trên thực nghiệm<sup>3</sup>. Viêm gan do virus viêm gan B mạn tính là bệnh lý truyền nhiễm rất phổ biến đặc biệt ở các nước nhiệt đới như Việt Nam. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng kiệt quệ và suy giảm đáp ứng miễn dịch của cơ thể với virus viêm gan B dẫn tới sự tồn tại phát triển của virus trong viêm gan mạn, gây ra xơ hóa tổ chức gan, suy giảm chức năng gan.<sup>4,5</sup> Do vậy, một trong những cơ chế bảo vệ gan trong viêm gan do virus của thuốc là làm tăng cường đáp ứng miễn dịch. Trong quá

trình nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội, bước đầu trên thực nghiệm đã xác định được tác dụng sơ bộ của Livganic trên bệnh lý viêm gan.<sup>3</sup> Một trong những câu hỏi nghiên cứu tiếp tục được đặt ra là: Livganic có tác dụng kích thích lên hệ thống miễn dịch khi đã bị suy giảm hay không? Nghiên cứu này được tiến hành với mục đích đánh giá tác dụng kích thích miễn dịch của Livganic, đồng thời làm tiền đề cho những nghiên cứu xa hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Thuốc nghiên cứu

Sản phẩm được nghiên cứu là viên nén bao phim Livganic do công ty TNHH Tuệ Linh sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở gồm có 250 mg cao Cà gai leo và 250 mg cao Mật nhân. Chuột nhắt trắng được sử dụng là chuột chủng Swiss, 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $25,0 \pm 2,0$  gam do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, được nuôi tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội 7 ngày trước

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Phương Thanh  
 Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội  
 Email: [nguyenphuongthanh@hmu.edu.vn](mailto:nguyenphuongthanh@hmu.edu.vn)  
 Ngày nhận: 29/4/2020  
 Ngày được chấp nhận: 19/5/2020

khi làm nghiên cứu.

## 2. Phương pháp

Thí nghiệm được tiến hành trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cách tiêm màng bụng cyclophosphamid (CY) liều duy nhất 200 mg/kg trên chuột nhắt trắng [6]. Chuột được chia thành 5 lô, mỗi lô 8 con, các lô đều được tiêm CY (trừ lô 1 tiêm nước muối sinh lý) và dùng thêm: Lô 1 (chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10g thể trọng hàng ngày. Lô 2: Mô hình Uống nước cất hàng ngày. Lô 3: Uống levamisol (thuốc chứng dương) liều 100 mg/kg hàng ngày. Lô 4: Tiêm CY và uống Livganic liều 0,6 g/kg hàng ngày (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số quy đổi là 6 trên chuột nhắt trắng). Lô 5: Uống Livganic liều 1,8 g/kg hàng ngày. Gây miễn cảm kháng nguyên: Tiêm hồng cầu cừu (HCC) 0,5 ml/chuột và kháng nguyên OA (ovalbumin) dọc sống lưng 0,1 ml/chuột vào ngày thứ 1 sau khi gây suy

giảm miễn dịch. Vào ngày thứ 7, giết chuột, lấy tổ chức gan, lách, tuyến ức và máu động mạch cảnh để làm xét nghiệm.

Các chỉ số đánh giá kết quả nghiên cứu: Các chỉ số chung: Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối: được tính là trọng lượng lách, tuyến ức tương ứng với thể trọng chuột; số lượng bạch cầu chung và công thức bạch cầu; giải phẫu vi thể lách và tuyến ức. Miễn dịch dịch thể: Xác định nồng độ IgG trong máu. Đánh giá miễn dịch qua trung gian tế bào: Phản ứng quá mẫn chậm ở gan bàn chân chuột với kháng nguyên OA; định lượng 2 cytokin: IL-2 và TNF -  $\alpha$  ở trong máu ngoại vi bằng phương pháp ELISA.

## 3. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test - Student. Kết quả được trình bày dưới dạng  $\pm$  SE. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

### 1. Kết quả đánh giá tình trạng chung của hệ miễn dịch

*Trọng lượng lách và tuyến ức tương đối*

**Bảng 1. Ảnh hưởng của thuốc thử lên trọng lượng lách và tuyến ức tương đối**

Lô	n	Trọng lượng lách tương đối ( $\bar{X} \pm SE, 1:1000, \text{mg/g}$ )	Trọng lượng tuyến ức tương đối ( $\bar{X} \pm SE, 1:1000, \text{mg/g}$ )
Lô 1: Chứng sinh học	8	8,83 $\pm$ 0,63	4,17 $\pm$ 0,22
Lô 2: Mô hình CY	8	14,60 $\pm$ 1,32*	2,39 $\pm$ 0,22***
Lô 3: Chứng dương levamisol	8	7,56 $\pm$ 1,09 <sup>△△</sup>	1,89 $\pm$ 0,30***
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	8	12,10 $\pm$ 1,41	1,52 $\pm$ 0,24 <sup>△△△</sup>
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	8	10,32 $\pm$ 0,82 <sup>△</sup>	1,88 $\pm$ 0,27***

Chú thích: \*,\*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với  $p < 0,05; 0,001$

△,△△,△△△: Khác biệt so với Mô hình với  $p < 0,05; 0,001$

CY làm tăng trọng lượng lách tương đối ở chuột nhắt trắng. Levamisol làm giảm trọng lượng lách tương đối rất rõ rệt so với lô mô hình. Livganic ở liều 1,8 g/kg có tác dụng hạn chế có ý nghĩa thống kê sự gia tăng trọng lượng lách tương đối gây ra do CY ( $p < 0,05$ ).

Trọng lượng tuyến ức tương đối ở lô mô hình (lô 2) giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học (lô 5) với  $p \leq 0,001$ . Trọng lượng tuyến ức tương đối ở lô uống Livganic 0,6 g/kg thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, nhưng ở lô uống Livganic 1,8 g/kg không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

Số lượng bạch cầu:

**Bảng 2. Ảnh hưởng của thuốc thử lên số lượng bạch cầu**

Lô	n	Số lượng bạch cầu ( $\bar{X} \pm SE, G/l$ )
Lô 1: Chứng sinh học	8	2,34 $\pm$ 0,12
Lô 2: Mô hình CY	8	1,21 $\pm$ 0,20***
Lô 3: Chứng dương levamisol	8	3,17 $\pm$ 0,63 $\Delta\Delta$
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	8	0,75 $\pm$ 0,15***
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	8	0,79 $\pm$ 0,24***

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

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

Kết quả trình bày ở bảng 2 cho thấy: CY làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi của chuột. Levamisol có tác dụng làm tăng bạch cầu máu ngoại vi so với lô mô hình nhưng Livganic cả 2 liều không có tác dụng làm tăng bạch cầu máu ngoại vi so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

## 2. Kết quả đánh giá miễn dịch dịch thể

**Bảng 3. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ IgG máu ngoại vi**

Lô	n	Nồng độ IgG ( $\bar{X} \pm SE, mg/mL$ )
Lô 1: Chứng sinh học	8	84,98 $\pm$ 0,55
Lô 2: Mô hình CY	8	77,20 $\pm$ 1,14***
Lô 3: Chứng dương levamisol	8	81,47 $\pm$ 0,62*** $\Delta$
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	8	82,87 $\pm$ 0,50* $\Delta\Delta\Delta$
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	8	83,35 $\pm$ 1,20 $\Delta\Delta$

Chú thích: \*,\*\*\*: Khác biệt so với Chứng sinh học với  $p < 0,05; 0,001$

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

Kết quả bảng 3 cho thấy: CY làm giảm rõ rệt nồng độ IgG máu ngoại vi so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ). Livganic cả 2 liều cũng có tác dụng làm tăng nồng độ IgG máu ngoại vi so với lô mô hình với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), tác dụng này tương đương với tác dụng của levamisol.

## 3. Kết quả đánh giá miễn dịch qua trung gian tế bào

Phản ứng bì với kháng nguyên OA:

**Bảng 4. Ảnh hưởng của thuốc thử đến phản ứng bì với kháng nguyên OA**

Lô	n	Phản ứng bì: chiều dày bàn chân chuột ( $\bar{X} \pm SE$ , mm)
Lô 1: Chứng sinh học	8	2,95 $\pm$ 0,07
Lô 2: Mô hình CY	8	3,04 $\pm$ 0,10
Lô 3: Chứng dương levamisol	8	2,93 $\pm$ 0,11
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	8	3,27 $\pm$ 0,16
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	8	3,48 $\pm$ 0,09*** $\Delta \Delta \Delta$

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

$\Delta \Delta \Delta$ : Khác biệt so với Mô hình với  $p < 0,001$

Kết quả trình bày ở bảng 4 cho thấy: Livganic liều cao 1,8 g/kg làm tăng chiều dày bàn chân chuột so với lô mô hình và lô chứng dương levamisol ( $p < 0,001$ ). Livganic liều 0,6 g/kg có xu hướng làm tăng chiều dày bàn chân chuột so với lô mô hình nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Định lượng các cytokin trong máu

**Bảng 5. Ảnh hưởng của thuốc thử đến nồng độ IL – 2 và TNF -  $\alpha$** 

Lô	n	Nồng độ IL – 2 ( $\bar{X} \pm SE$ , pg/ml)	Nồng độ TNF - $\alpha$ ( $\bar{X} \pm SE$ , pg/ml)
Lô 1: Chứng sinh học	8	7,73 $\pm$ 0,23	5,01 $\pm$ 0,59
Lô 2: Mô hình CY	8	2,97 $\pm$ 0,46***	16,55 $\pm$ 2,75***
Lô 3: Chứng dương levamisol	8	7,21 $\pm$ 1,51 $\Delta$	8,33 $\pm$ 1,40* $\Delta$
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	8	5,61 $\pm$ 0,78** $\Delta \Delta$	9,95 $\pm$ 0,75*** $\Delta$
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	8	7,46 $\pm$ 0,98 $\Delta \Delta$	10,53 $\pm$ 0,88***

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

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

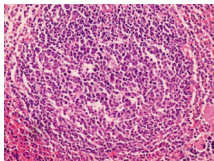
Kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy: CY gây ra tình trạng giảm rõ rệt nồng độ IL-2 trong máu ngoại vi. Levamisol có tác dụng làm tăng nồng độ IL – 2 so với lô mô hình. Livganic 0,6 g/kg có tác dụng làm tăng nồng độ IL -2 so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Livganic 1,8 g/kg có tác dụng làm tăng rõ rệt nồng độ IL -2 so với lô mô hình, nồng độ IL -2 ở lô Livganic 1,8 g/kg tương đương với levamisol và không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

CY gây gia tăng rõ rệt nồng độ TNF –  $\alpha$  trong máu ngoại vi của chuột nhất. Levamisol có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê TNF –  $\alpha$  so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Livganic 0,6 g/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ TNF –  $\alpha$  so với lô mô hình. Livganic 1,8 g/kg làm giảm kê nồng độ TNF –  $\alpha$  so với lô mô hình nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

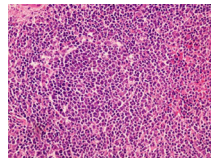
#### 4. Giải phẫu vi thể lách và tuyến ức

**Bảng 6. Kết quả giải phẫu vi thể lách và tuyến ức.**

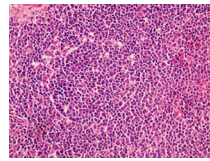
Lô nghiên cứu	Lách	Tuyến ức
Lô 1: Chứng sinh học	Chuột số 2, số 3 và số 4: Các vùng tủy trắng của lách bình thường.	Chuột số 2, số 3 và số 4: Mô tuyến ức bình thường.
Lô 2: Mô hình CY	Chuột số 12, số 13 và số 14: Tủy trắng giảm số lượng và kích thước lympho bào.	Chuột số 12, số 13 và số 14: Giảm số lượng lympho bào tuyến ức.
Lô 3: Chứng dương levamisol 100 mg/kg	Chuột số 22: Tủy trắng giảm nhẹ kích thước, có tế bào thoái hóa. Chuột số 24: Tủy trắng có dấu hiệu phục hồi với số lượng và kích thước tế bào tăng. Chuột số 25: Các vùng tủy trắng của lách gần như bình thường hoặc giảm nhẹ.	Chuột số 22: Tuyến ức có giảm số lượng lympho bào. Chuột số 24: Tuyến ức có tăng lympho bào. Chuột số 25: Tuyến ức gần như bình thường.
Lô 4: Livganic 0,6 g/kg	Chuột số 61 và 62: Tủy trắng giảm nặng kích thước và giảm số lượng tế bào.	Chuột số 61 và 62: Tuyến ức có giảm số lượng lympho bào.
Lô 5: Livganic 1,8 g/kg	Chuột số 72 và 73: Tủy trắng giảm nặng kích thước và giảm số lượng tế bào.	Chuột số 72 và 73: Tuyến ức có giảm số lượng lympho bào



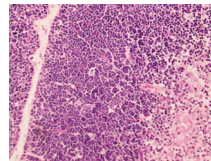
**Ảnh 1.** Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng sinh học (chuột số 2) (HE ×4 00): Lách bình thường



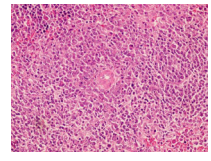
**Ảnh 2.** Hình ảnh vi thể tuyến ức chuột lô chứng sinh học (chuột số 2) (HE × 400): Tuyến ức bình thường



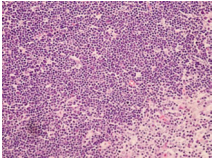
**Ảnh 3.** Hình ảnh vi thể lách chuột lô mô hình (chuột số 12) (HE × 400): Tủy trắng giảm số lượng và kích thước lympho bào



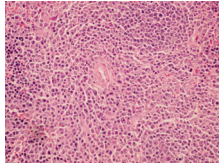
**Ảnh 4.** Hình ảnh vi thể tuyến ức chuột lô mô hình (chuột số 12) (HE × 400): Tuyến ức giảm số lượng lympho bào



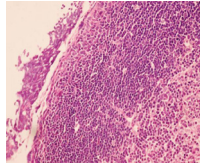
**Ảnh 5.** Hình ảnh vi thể lách chuột lô uống levamisol (chuột số 25) (HE × 400): Các vùng tủy trắng gần như bình thường



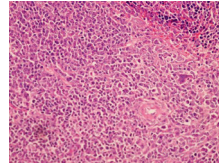
**Ảnh 6. Hình ảnh vi thể tuyến ức chuột lô uống levamisol (chuột số 25) (HE × 400): Tuyến ức gần như bình thường**



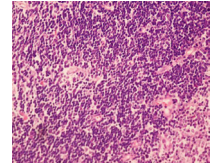
**Ảnh 7. Hình ảnh vi thể lách chuột lô uống Livganic 0,6 g/kg (chuột số 61) (HE × 400): Các vùng tủy trắng giảm nặng về kích thước và số lượng lympho bào**



**Ảnh 8. Hình ảnh vi thể tuyến ức chuột lô uống Livganic 0,6 g/kg (chuột số 61) (HE × 400): Tuyến ức giảm nhẹ mật độ tế bào**



**Ảnh 9. Hình ảnh vi thể lách chuột lô uống Livganic 1,8 g/kg (chuột số 73) (HE × 400): Giảm nặng kích thước và số lượng lympho bào của vùng tủy trắng**



**Ảnh 10. Hình ảnh vi thể tuyến ức chuột lô uống Livganic 1,8 g/kg (chuột số 73) (HE × 400): Tuyến ức giảm số lượng lympho bào**

Kết luận về giải phẫu bệnh: CY gây tổn thương rõ rệt ở cơ quan lympho trung ương là tuyến ức và lách. Levamisol có tác dụng hạn chế tổn thương gây ra do CY so với lô mô hình. Chưa có sự khác biệt giữa tổn thương hình ảnh vi thể lách và tuyến ức ở các lô dùng Livganic so với lô mô hình.

#### IV. BÀN LUẬN

CY là thuốc thuộc nhóm alkyl hóa gây suy giảm miễn dịch được sử dụng phổ biến trên lâm sàng.<sup>7</sup> CY gây suy giảm cả miễn dịch thể và miễn dịch tế bào, vì vậy có thể sử dụng CY là tác nhân gây suy giảm miễn dịch trên mô hình động vật thực nghiệm để đánh giá tác dụng tăng cường miễn dịch của thuốc mới.<sup>6,8</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy CY liều duy nhất 200 mg/kg đã gây suy giảm miễn dịch rõ ràng trên chuột nhắt trắng thông qua chỉ số miễn dịch chung, miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Levamisol được sử dụng làm thuốc đối chứng dương đã cho thấy tác dụng phục hồi miễn dịch ở một số chỉ số quan trọng.

Tác dụng kích thích miễn dịch của Livganic được đánh giá thông qua các chỉ số miễn dịch

chung, miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào.

*Ảnh hưởng của Livganic lên chỉ số miễn dịch chung*

Do tác dụng alkyl hóa nên CY gây ảnh hưởng tới sự phân bào, đặc biệt là các mô có tốc độ phân bào nhanh như mô lympho và tủy xương. Việc đánh giá trọng lượng tương đối của các mô lympho dưới sự hỗ trợ của phân tích giải phẫu bệnh học các mô này có thể phần nào đánh giá được tác dụng phục hồi miễn dịch. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở lô mô hình sử dụng CY, trọng lượng tương đối lách tăng cao, tuy nhiên trên giải phẫu bệnh học cho thấy tình trạng suy giảm số lượng tế bào lympho rõ ràng, điều này có thể giải thích do lách sung huyết sau khi sử dụng CY ở ngày thứ 7. Trọng lượng tương đối của tuyến ức giảm rõ rệt, đồng thời trên giải phẫu bệnh có tình trạng suy giảm số lượng tế bào lympho rõ rệt cho thấy tình trạng suy giảm miễn dịch. Levamisol tuy chưa làm thay đổi có ý nghĩa thống kê trọng lượng tương đối của tuyến ức so với lô mô hình tuy nhiên trên hình ảnh giải phẫu bệnh cho thấy sự hồi phục rõ rệt. Livganic không cho thấy tác dụng có ý nghĩa thống kê về trọng lượng tương đối

các cơ quan và trên hình ảnh giải phẫu bệnh tuy nhiên như đã đề cập ở trên, các chỉ số này chỉ phần nào phản ánh sự phục hồi miễn dịch.<sup>6</sup>

Số lượng bạch cầu máu ngoại vi là chỉ số quan trọng trong việc đánh giá hệ thống miễn dịch. Số lượng bạch cầu giảm rõ rệt ở lô mô hình sử dụng CY. Levamisol thể hiện rõ tác dụng phục hồi tổn thương trên số lượng bạch cầu gây ra do CY. Livganic cả hai liều chưa thể hiện tác dụng làm tăng số lượng bạch cầu máu ngoại vi so với lô mô hình.

#### *Ảnh hưởng của Livganic lên miễn dịch dịch thể*

IgG là kháng thể phổ biến nhất và đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch dịch thể.<sup>9</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy Livganic cả hai liều đều có tác dụng hạn chế tác dụng gây suy giảm IgG của CY. Tác dụng trên nồng độ IgG của Livganic tăng theo liều, ở liều 1,8 g/kg nồng độ IgG không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Kết quả này cho thấy Livganic có tác dụng tăng cường miễn dịch dịch thể.

#### *Ảnh hưởng của Livganic lên miễn dịch tế bào*

Phản ứng bì với kháng nguyên OA là phản ứng của hệ miễn dịch do tế bào T đảm nhiệm.<sup>9</sup> Thông qua đánh giá phản ứng của hệ miễn dịch với kháng nguyên OA có thể xác định được tác dụng của thuốc trên miễn dịch tế bào. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở lô 5 uống Livganic 1,8 g/kg phản ứng của hệ miễn dịch với kháng nguyên OA tăng lên rõ rệt. Điều đó cho thấy Livganic có tác dụng mạnh mẽ trên miễn dịch tế bào.

Các cytokin là protein không phải kháng thể được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch có tác dụng điều hòa hoạt động của hệ thống miễn dịch. Interleukin 2 (IL-2) là một cytokin quan trọng được sản xuất bởi tế bào T hoạt hóa, có vai trò trong việc duy trì sự phát triển, biệt hóa và sống sót của các tế bào TCD4+ và TCD8+ miễn cảm kháng nguyên<sup>9</sup> Kết quả nghiên cứu

cho thấy Livganic cả hai liều 0,6 và 1,8 g/kg đều có tác dụng làm tăng cao hàm lượng IL-2 so với lô mô hình, điều đó khẳng định thêm tác dụng kích thích miễn dịch tế bào của Livganic. Ở liều 1,8 g/kg, Livganic có tác dụng mạnh hơn liều 0,6 g/kg, nồng độ IL-2 ở lô Livganic 1,8 g/kg không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

Yếu tố hoại tử u (Tumor Necrosis Factor alpha – TNF-  $\alpha$ ) là một cytokin được sản sinh ra bởi các đại thực bào hoạt hóa. TNF –  $\alpha$  có vai trò trong điều hòa miễn dịch thông qua phản ứng viêm và gây độc (chết) tế bào.<sup>9</sup> CY được chứng minh là chất gây tăng cao hàm lượng TNF –  $\alpha$  do vậy đóng góp thêm vào tình trạng rối loạn miễn dịch [8]. Kết quả nghiên cứu cho thấy Livganic cả hai liều đều làm giảm nồng độ TNF –  $\alpha$  trong máu ngoại vi so với lô mô hình sử dụng CY. Điều này góp phần hạn chế rối loạn miễn dịch gây ra do CY. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trước đó cho thấy Livganic có tác dụng hạn chế tổn thương tế bào gan khi viêm cấp bởi paracetamol.<sup>3</sup>

Trên thế giới chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng kích thích miễn dịch của cao Mật nhân và cao Cà gai leo trên mô hình suy giảm miễn dịch thực nghiệm một cách riêng rẽ hoặc phối hợp. Kết quả nghiên cứu trên mô hình suy giảm miễn dịch cấp bằng CY là kết quả mang tính bước đầu, các nghiên cứu xa hơn cần được thực hiện để làm rõ hơn nữa thành phần hoạt chất và đặc điểm tác dụng kích thích miễn dịch, đặc biệt là miễn dịch tế bào của Livganic.

## V. KẾT LUẬN

Livganic liều 0,6 g/kg và liều 1,8 g/kg uống liên tục trong 6 ngày có tác dụng kích thích miễn dịch trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng CY liều 200 mg 1 lần duy nhất thông qua các chỉ số: tăng đáp ứng miễn dịch dịch thể: tăng nồng độ IgG máu ngoại vi; tăng đáp ứng miễn dịch tế bào: tăng phản ứng bì với

kháng nguyên OA và tăng nồng độ IL – 2.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyen Phuc Thai, Le Van Trung, Nguyen Khac Hai and Le Huynh. Protective efficacy of *Solanum hainanense* Hance during hepatotoxicity in male mice with prolonged and small oral doses of trinitrotoluene. *J Occup Health*. 1998; 40: 276–278.

2. Hamoud Hussein Al – Faqeh, Bala Yauri Muhammad, Emad Mohhamed Nafie and Anuar Khorshid. The effect of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali) on carbon tetrachloride – induced liver damage in rats. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; Vol. 8, No. 2, 71–84.

3. Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Phương Thanh, Hoàng Anh Thư, Nguyễn Duy Như, Phạm Ngọc Bách, Ngô Thị Thủy. Tác dụng bảo vệ gan của viên nén bao film giải độc gan Tuệ linh (Livganic) trên mô hình tổn thương gan bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng. *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*. 2012; 4: 137 – 140.

4. Boeijen, L. L., Hoogeveen, R. C., Boonstra, A., & Lauer, G. M. Hepatitis B virus infection and the immune response: The big

questions. Best practice & research. *Clinical gastroenterology*. 2017; 31(3): 265–272.

5. Yongyan Chen, and Zhigang Tian. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. *Front Immunol*. 2019; 10: 2048.

6. Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Vinh Hà, Vũ Thị Ngọc Thanh. Nghiên cứu ảnh hưởng của cao trái nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae) trên động vật thực nghiệm bị suy giảm miễn dịch bằng cyclophosphamid. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2004; 27 (1): 28 – 33.

7. [Gary S. Firestein](#), [Ralph C. Budd](#), [Sherine E. Gabriel](#), [Iain B. McInnes](#) and [James R. O'Dell](#). Immunosuppressive drugs. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2013; 62, 941-956.e4.

8. P Pratheeshkumar, Girija Kuttan. Cardiospermum hailcacabum inhibits cyclophosphamide – induced immunosuppression and oxidative stress in mice and also regulates iNOs and COX -2 gene expression in LPS stimulated macrophage. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2010; 11, 1245-1252.

9. David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan M Roitt. Immunology. *Elsevier*. 2013; 8<sup>th</sup> edition.

## Summary

### EFFECT OF LIVGANIC TABLET ON ACUTE IMMUNOSUPPRESSIVE MICE MODEL INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE

Immunostimulant effect of Livganic (combination of extracts from *Solanum hainanense* Hance and *Eurycoma longifolia* Jack) was evaluated on immunosuppressive mice model induced by cyclophosphamide. Cyclophosphamide (CY) was used to induce acute immunosuppression in mice. Mice were divided into 5 groups: 1: blank control; group 2: Model: intraperitoneal CY; group 3: positive control: CY and oral levamisole daily; Group 4 and 5: CY and Livganic at 0,6 g/kg and 1,8 g/kg per oral (PO) daily continuously for 6 days after CY injection. Results showed that Livganic at dose of 0,6 g/kg



and 1,8 g/kg for 6 consecutive days significantly increased the level of IgG in peripheral blood, and the response to antigen OA and level of IL - 2. Livganic tablet had immunostimulant effect on both humoral and cell-mediated immune response on mice model of CY-induced immunosuppression.

**Keywords:** *Eurycoma longifolia* Jack, , Immunomodulatory effect, Livganic, *Solanum hainanense* Hance