

Khảo sát hiệu ứng của hỗn hợp selen nano/oligochitosan và *Spirulina platensis* đến số lượng bạch cầu ở chuột

Nguyễn Thị Mỹ Lan^{1*}, Võ Thị Loan Thảo¹, Quách Phương Đông¹, Đặng Văn Phú², Nguyễn Quốc Hiến²

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh

²Trung tâm Nghiên cứu và Triển khai Công nghệ Bức xạ

Ngày nhận bài 2/1/2019; ngày chuyển phân biên 24/1/2019; ngày nhận phân biên 13/3/2019; ngày chấp nhận đăng 22/3/2019

Tóm tắt:

Selen có vai trò quan trọng trong điều hòa miễn dịch và có ảnh hưởng tới các bệnh liên quan đến miễn dịch, đặc biệt là bệnh rối loạn bạch cầu trung tính. Bên cạnh đó, *Spirulina platensis* cũng có khả năng thúc đẩy tăng sinh các tế bào miễn dịch. Với mong muốn tạo sản phẩm góp phần thúc đẩy tăng sinh số lượng bạch cầu, nghiên cứu đã tiến hành khảo sát ảnh hưởng của sự kết hợp *Spirulina platensis* và selen nano/oligochitosan đến số lượng bạch cầu trên chuột. Selen nano/oligochitosan được tổng hợp có kích thước $47,33 \pm 1,61$ nm bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60 dung dịch SeO_2 /oligochitosan. Tính chất selen nano được khảo sát qua các đặc trưng: phổ UV-Vis, ảnh TEM, phổ tán sắc năng lượng EDX, phổ hồng ngoại IR. Chế phẩm selen nano được ổn định trong oligochitosan có thời gian bảo quản dưới 45 ngày (ở 4°C). Số lượng bạch cầu ở chuột tăng 1,59 lần khi sử dụng hỗn hợp selen nano/oligochitosan và *S. platensis* (với liều dùng 0,1 mg selen nano/kg/ngày và 0,1 g *S. platensis*/kg/ngày) so với đối chứng.

Từ khóa: bạch cầu (WBC), oligochitosan, selen nano (SeNPs), *spirulina*.

Chỉ số phân loại: 3.5

Mở đầu

Những năm gần đây, các bệnh liên quan đến giảm bạch cầu (giảm bạch cầu dưới $0,5 \times 10^9$ tế bào/l) ở trẻ em và người trưởng thành ngày càng tăng [1]. Có nhiều nguyên nhân gây nên hiện tượng này như: nhiễm trùng (lao, sốt xuất huyết, virus HIV), các phương pháp hóa trị, xạ trị, các bệnh liên quan đến tủy xương.

Có nhiều phương pháp để điều trị bệnh giảm bạch cầu như: điều trị nhiễm trùng bằng kháng sinh, truyền máu... Ngoài ra, còn sử dụng leukine để phục hồi đối với bệnh nhân hóa trị, xạ trị do ung thư. Trong thời gian gần đây, phương pháp kích thích bạch cầu hạt G-CSF, GM-CSF được sử dụng khá rộng rãi trong việc hỗ trợ các bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính [2]. Tuy nhiên, các phương pháp này đều khá phức tạp.

Năm 2013, M.H. Yazdi và cộng sự nhận thấy selen nano có khả năng giúp phục hồi và có hiệu ứng gia tăng hàm lượng bạch cầu trên chuột khi chuột được chiếu xạ bởi tia X [3]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cho thấy selen nano có khả năng chống oxy hóa [4], kháng virus, kháng khuẩn, phòng chống ung thư [3]. Selen nano cũng được chứng minh có khả năng tương thích sinh học hiệu quả, độc tính thấp hơn so với các dạng vô cơ và hữu cơ khác [5, 6]. Đồng thời, selen nano có phương pháp chế tạo khá đơn giản, dễ thực hiện.

Spirulina platensis và chiết xuất của nó có thể ngăn chặn hoặc ức chế ung thư ở người và động vật. *Spirulina* kích thích hệ miễn

dịch và giúp tăng cường khả năng tạo ra các tế bào máu mới của cơ thể như các bộ phận quan trọng của hệ miễn dịch, xương tủy gốc tủy, đại thực bào, tế bào T và tế bào NK. Các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc ký sinh trùng có thể được ngăn ngừa hoặc đáp ứng tốt hơn với việc điều trị và chữa lành vết thương của *S. platensis*. Các triệu chứng của thiếu máu, ngộ độc và suy giảm miễn dịch có thể được giảm bớt [7].

Với mong muốn tạo sản phẩm góp phần thúc đẩy tăng sinh số lượng bạch cầu, chúng tôi đã tiến hành khảo sát ảnh hưởng của sự kết hợp *S. platensis* và selen nano/oligochitosan đến số lượng bạch cầu trên chuột. Mục tiêu nghiên cứu là khảo sát sự biến động số lượng bạch cầu của chuột khi cho uống kết hợp *S. platensis* và selen nano/oligochitosan nhằm hướng tới tạo thực phẩm chức năng dành cho các bệnh nhân có lượng bạch cầu thấp, như các bệnh nhân điều trị ung thư bằng các biện pháp xạ trị, hóa trị, các bệnh về nhiễm trùng, các bệnh giảm bạch cầu do đồng tủy.

Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu và nguyên liệu

Bột khô *S. platensis* là sản phẩm của Phòng thí nghiệm thực vật và chuyển hóa sinh học, Bộ môn Công nghệ sinh học, Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh.

SeO_2 là sản phẩm tinh khiết (Merck, Đức), NH_4OH 5%, nước cất.

*Tác giả liên hệ: Email: ntmlan@hcmus.edu.vn.

Effect of the selenium nanoparticle/oligochitosan and *Spirulina platensis* mixture to the quantity of white blood cells in mice

Thi My Lan Nguyen^{1*}, Thi Loan Thao Vo¹,
Phuong Dong Quach¹, Van Phu Dang², Quoc Hien Nguyen²

¹University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City

²Research and Development Center for Radiation Technology

Received 2 January 2019; accepted 22 March 2019

Abstract:

Selenium is important for regulating immune responses including the effects of immune-related diseases, especially neutrophil disorders. *Spirulina platensis* can also promote immune competent-cell proliferation. For these reasons, the study aims to investigate the effects of combining *S. platensis* and selenium nanoparticle/oligochitosan on white blood cell number in mice. Selenium nanoparticles (SeNPs) with the diameter of 47.33 ± 1.61 nm were synthesised by gamma Co-60 irradiation of SeO_2 /oligochitosan solution. SeNPs were characterised using UV-Vis spectroscopy, transmission electron microscope (TEM) images, energy dispersive X-ray (EDX) spectroscopy, and fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). Results showed that SeNPs/oligochitosan could be stored at 4°C within 45 days. The number of white blood cells in 10 days increased by 1.59 times as compared to the control mice thank to the supplementation of SeNPs/oligochitosan and *S. platensis* mixture (at a dose of 0.1 mg SeNPs/kg/day and 0.1 g *S. platensis*/kg/day).

Keywords: oligochitosan, selenium nanoparticles (SeNPs), *spirulina*, white blood cell (WBC).

Classification number: 3.5

Oligochitosan 5%, khối lượng phân tử trung bình (Mw) < 10 kDa, là sản phẩm của Trung tâm Nghiên cứu và Triển khai Công nghệ Bức xạ.

Chuột bạch *Mus musculus* khỏe mạnh và có thể trọng 24-27 g do Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng TP Hồ Chí Minh cung cấp.

Các phương pháp thực nghiệm

Chế tạo selen nano/oligochitosan bằng phương pháp chiếu xạ Co-60:

- Trung hòa 80 ml oligochitosan 5% bằng dung dịch NH_4OH đến pH=7, thu được 400 ml dung dịch oligochitosan 1%. Bỏ sung 44,9 mg SeO_2 vào dung dịch thu được và khuấy 15 phút ở nhiệt độ thường thu được hỗn hợp dung dịch SeO_2 và oligochitosan 1%, pH=7.

- Chiếu xạ dung dịch SeO_2 /oligochitosan để tổng hợp selen nano. Theo Nguyen Quoc Hien, et al. (2018), với thí nghiệm có nồng độ H_2SeO_3 1,25 mM chiếu xạ với liều 10 kGy, H_2SeO_3 2,5 mM sẽ chiếu xạ liều 20 kGy [8].

- Phổ hấp thụ của oligochitosan và kết quả selen nano trong oligochitosan được xác định bằng phương pháp UV-Vis. Sử dụng pipetteman hút chính xác 1 ml vào bình định mức 10 ml, định mức bằng nước cất, lắc đều. sử dụng cuvette thạch anh, tiến hành đo dải bước sóng từ 200 đến 800 nm. Đo mẫu bằng máy UV-2401PC, Shimadzu, Nhật Bản tại Trung tâm Nghiên cứu và Triển khai Công nghệ Bức xạ.

- Tiến hành chụp TEM (sử dụng máy JEM-1400, JEOL, Nhật Bản) để xác định kích cỡ và phân bố kích thước của selen nano. Dựa trên kết quả chụp TEM, tiến hành đếm khoảng 150 hạt. Sử dụng phần mềm Adobe Photoshop CS4 và Microsoft Excel 2010 để xử lý số liệu nhằm xác định kích thước cũng như sự phân bố hạt selen nano. Thí nghiệm được thực hiện tại Phòng thí nghiệm trọng điểm quốc gia về vật liệu polymer và composite, Trường Đại học Bách khoa TP Hồ Chí Minh.

- Tiến hành sấy phun selen nano và đo quang phổ UV-Vis.

- Sự phân bố kích thước của selen nano được xác định bằng phương pháp TEM truyền qua.

- Đo phổ hồng ngoại IR (thiết bị phổ hồng ngoại FTIR-8400S, Shimadzu, Nhật Bản) với mẫu selen nano đã sấy phun và oligochitosan 1% được sấy và nghiền mịn: cân 0,0012 g selen nano/oligochitosan và 0,17 g KBr trộn đều, ép viên và tiến hành đo IR.

- Đo EDX: mẫu sấy phun selen nano/oligochitosan được gửi đo phổ tán sắc năng lượng EDX (energy dispersive X-ray spectroscopy) bằng thiết bị JSM 6610 LA, JEOL, Nhật Bản.

Khảo sát tính ổn định của selen nano/oligochitosan ở hai điều kiện bảo quản (nhiệt độ thường và ở nhiệt độ 4°C):

- Bảo quản chế phẩm ở điều kiện: nhiệt độ thường (phòng thí nghiệm), nhiệt độ lạnh (4°C).

- Tiến hành quan sát phổ UV-Vis của chế phẩm tại ngày thứ 0, 7, 14, 21, 45.

Khảo sát ảnh hưởng bạch cầu chuột Mus musculus khi sử dụng hỗn hợp selen nano/oligochitosan và S. platensis được sử dụng ở dạng dung dịch với nồng độ 25 mg/ml:

- Chọn 27 con chuột khỏe mạnh từ 6 đến 8 tuần tuổi và có thể trọng từ 24-27 g. Chia thành 4 lô (bảng 1): lô 1: 9 con; lô 2, 3, 4: mỗi lô 6 con:

+ Lô 1 (đối chứng): chuột sử dụng nước uống là nước cất.

+ Lô 2: chuột sử dụng dịch uống selen nano/oligochitosan đã chế tạo.

+ Lô 3: chuột sử dụng dịch uống *S. platensis* (25 mg/ml).

+ Lô 4: chuột sử dụng dịch uống là dung dịch selen nano/oligochitosan và *S. platensis*.

- Cách tiến hành: cho chuột uống 1 lần/ngày, uống trong 10 ngày khảo sát với liều lượng như bảng 1.

Bảng 1. Thành phần, liều lượng sử dụng dung dịch cho uống.

Lô	Selen nano/oligochitosan	<i>Spirulina platensis</i>	
Lô 1 (đối chứng)			Chỉ sử dụng nước cất
Lô 2	2,5 µg/con/ngày		
Lô 3		2,5 mg/con/ngày	
Lô 4	2,5 µg/con/ngày	2,5 mg/con/ngày	

- Kiểm tra số lượng bạch cầu chuột tại các ngày 0, 5, 10:

+ Ngày 0: Lấy mẫu máu của 3 con lô đối chứng.

+ Ngày 5: 3 con/lô để lấy mẫu máu.

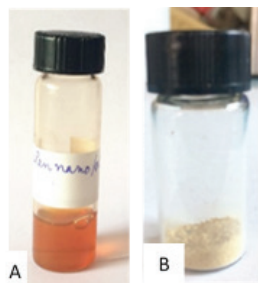
+ Ngày 10: 3 con/lô để lấy mẫu máu.

Mẫu máu được thu và đếm số lượng bạch cầu tại Viện Sốt rét

- Ký sinh trùng - Côn trùng TP Hồ Chí Minh.

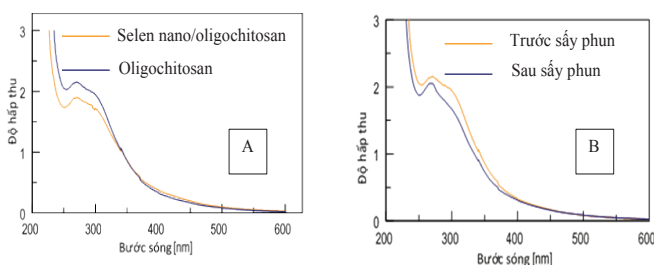
Kết quả và thảo luận

Chế tạo selen nano/oligochitosan bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60



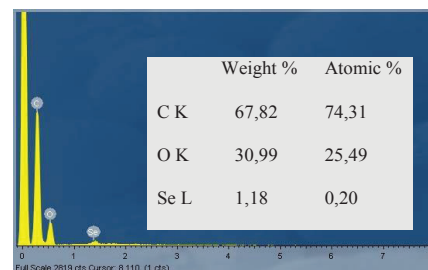
Hình 1. Dung dịch selen nano/oligochitosan sau khi chiếu xạ (A) và sau khi sấy phun (B).

Sau khi chiếu xạ selen nano/oligochitosan với liều 10 kGy, dung dịch Se^{4+} bị khử thành Se^0 bằng tia gamma Co-60, dung dịch trong suốt có màu đỏ (hình 1), kết quả màu sắc, kích thước hạt tương tự với nghiên cứu của Nguyen Quoc Hien, et al. đã công bố năm 2018 [8].



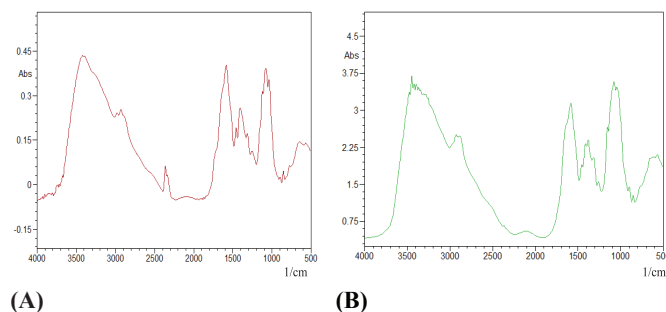
Hình 2. Phổ UV-Vis của hỗn hợp selen nano/oligochitosan và oligochitosan (A); selen nano/oligochitosan trước và sau khi sấy phun (B).

Tiến hành đo UV-Vis (200-800 nm) ta nhận thấy đỉnh của selen nano/oligochitosan chính là đỉnh của oligochitosan tại bước sóng 271 nm. Phổ UV-Vis trước và sau khi sấy phun selen nano/oligochitosan không thay đổi, với đỉnh là 271 cm^{-1} (hình 2). Do đó, sấy phun mẫu không làm thay đổi đặc tính của selen nano/oligochitosan.



Hình 3. Phổ EDX của mẫu sấy phun selen nano/oligochitosan.

Phổ EDX (hình 3) cho thấy, selen nano/oligochitosan chỉ chứa ba nguyên tố là selen (1,18%), carbon (67,82%) và oxy (30,99%). Do đó, có thể kết luận bột selen nano/oligochitosan được sấy phun từ selen nano/oligochitosan được tổng hợp bởi chiếu xạ tia gamma Co-60 có độ tinh khiết cao với thành phần chỉ có selen nano và oligochitosan.



Hình 4. Phổ IR của selen nano/oligochitosan (A) và oligochitosan sau khi sấy phun (B).

Phổ FT-IR của selen nano/oligochitosan (hình 4A) tương tự như phổ FT-IR của oligochitosan (hình 4B). Trong phổ của oligochitosan, ở cường độ hấp thụ 3421 cm^{-1} là do dao động kéo dài O-H, trong khi các cường độ hấp thụ tại 2927, 2885 và 1583 cm^{-1} tương ứng với các dao động kéo dài của C-H, C-C và các nhóm C-N, tương ứng.

Sự xuất hiện của các đỉnh trong phổ của selen nano/oligochitosan xác nhận sự hiện diện của chitosan trên bề mặt của selen nano. Hơn nữa, đỉnh đặc trưng của nhóm -OH trong selen nano/oligochitosan tương đối thấp hơn so với oligochitosan (3417 cm^{-1}), với dung dịch chuyển màu đỏ. Từ đó cho thấy oligochitosan được liên kết với bề mặt của selen nano qua nhóm -OH.

Kết quả này tương tự với kết quả của Yu, et al. (2012), đỉnh của chitosan là 3430 cm^{-1} và khi tạo thành chế phẩm cũng có cường độ hấp thụ là $3426,2 \text{ cm}^{-1}$ [9]. Tuy nhiên, kết quả đỉnh đặc trưng của phổ FT-IR có khác so với nghiên cứu của Yu, et al. do sử dụng oligochitosan nên cường độ hấp thụ đặc trưng có sự khác nhau so với phổ chitosan.

Khảo sát tính ổn định của selen nano/oligochitosan ở hai điều kiện bảo quản: nhiệt độ thường và ở 4°C

Bảo quản dung dịch selen nano/oligochitosan:

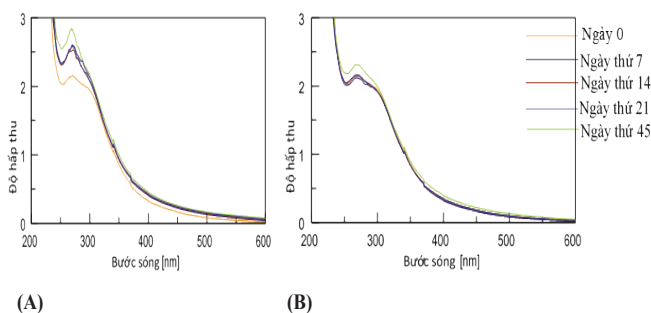
- Ở nhiệt độ thường sau 21 ngày: dung dịch bắt đầu đục.
- Bảo quản lạnh (4°C) sau 45 ngày: dung dịch bắt đầu đục.

Nhiệt độ thường: đỉnh của phổ UV ổn định tại ngày thứ 7, 14, 21 (với đỉnh 271 nm) và giảm dần ở ngày thứ 45 (với đỉnh 266 nm) (hình 5A).

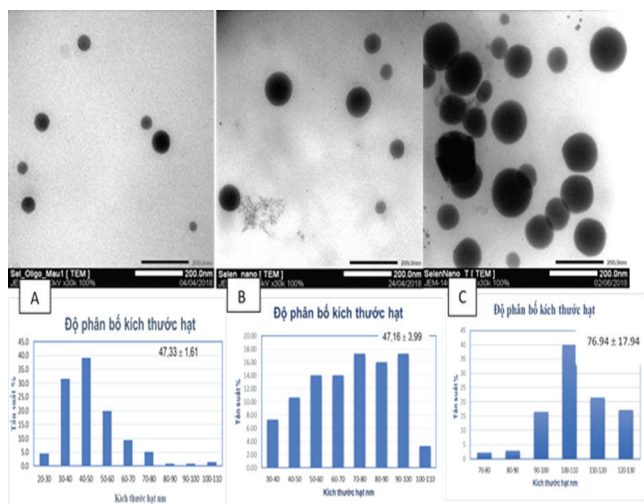
Nhiệt độ lạnh: đỉnh của phổ UV-Vis ổn định tại ngày thứ 7, 14, 21 (với đỉnh là 271 nm) và bắt đầu giảm tại ngày 45 (với đỉnh 267 nm) (hình 5B).

Tại ngày thứ 21, đỉnh của phổ là 271 nm không thay đổi so với ban đầu nhưng màu sắc đã trở đục.

Vậy mẫu selen nano/oligochitosan đã có sự biến đổi. Kết quả cho thấy có sự giảm kích thước đỉnh sau 45 ngày ở cả 2 điều kiện nhiệt độ, điều này là do có hiện tượng kết cụm của các hạt selen nano làm thay đổi cấu trúc bao quanh (oligochitosan) dẫn đến sự thay đổi phổ UV-Vis của oligochitosan (selen nano/oligochitosan).



Hình 5. Đồ thị thể hiện phổ UV-Vis ở nhiệt độ thường (A) và nhiệt độ lạnh (B).

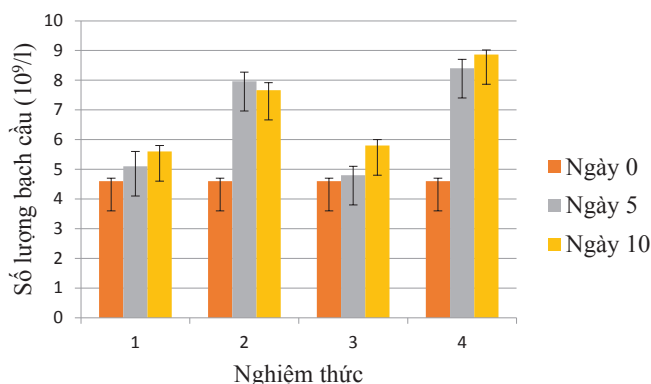


Hình 6. Ảnh TEM của mẫu: chế tạo (A), đã sấy phun (B), sau bảo quản (C).

Tiến hành đo kích thước hạt sau 45 ngày bảo quản, nhận thấy kích thước hạt tăng từ $47,16 \pm 3,99$ đến $76,94 \pm 17,94$ (gấp 1,6 lần kích thước ban đầu) (hình 6). Nguyên nhân là do selen nano có xu hướng kết cụm với nhau làm tăng kích thước hạt.

Như vậy, dung dịch selen nano/oligochitosan có thể bảo quản ở nhiệt độ thường là dưới 21 ngày và nhiệt độ lạnh là dưới 45 ngày.

Khảo sát hiệu ứng của hỗn hợp selen nano/oligochitosan và *S. platensis* đến số lượng bạch cầu chuột *Mus musculus*



Hình 7. Biểu đồ thể hiện số lượng bạch cầu theo các nghiệm thức.

Nghiệm thức 1: nước cất; nghiệm thức 2: selen nano/oligochitosan (2,5 $\mu g/con/ngày$); nghiệm thức 3: *S. platensis* (2,5 $mg/con/ngày$); nghiệm thức 4: selen nano/oligochitosan 2,5 $\mu g/con/ngày$ và *S. platensis* (2,5 $mg/con/ngày$).

- Từ hình 7 nhận thấy, đối chứng sử dụng nước cất có số lượng bạch cầu tăng nhưng không đáng kể, có thể là do quá trình tăng trưởng của chuột có sự biến đổi số lượng, hàm lượng bạch cầu. Kết quả đối chứng tương tự với nghiên cứu của Yazdi, et al. đã công bố năm 2013 là $5,99.10^9$ tế bào/l ở mẫu đối chứng và hầu như không thay đổi sau 30 ngày khảo sát [3].

- Sự khác biệt về số lượng bạch cầu chuột giữa các nghiệm thức 1, 2, 3 và 4 là có ý nghĩa với độ tin cậy $>95\%$. Sự khác biệt về số lượng bạch cầu chuột ở các thời điểm khảo sát 0 ngày, 5 ngày và 10 ngày trong từng cặp nghiệm thức 1, 2, 3 và 4 là có ý nghĩa với độ tin cậy $>95\%$.

- Ở nghiệm thức chuột sử dụng dung dịch selen nano/oligochitosan (hình 7), tại ngày thứ 5 có hiện tượng tăng mạnh hàm lượng bạch cầu từ $5,1.10^9$ tế bào/l đến $8,3.10^9$ tế bào/l (tăng khoảng 1,63 lần so đối chứng). Đến ngày thứ 10, tiến hành xét nghiệm công thức máu thì hàm lượng bạch cầu là $7,7.10^9$ tế bào/l (tăng 1,38 lần so với đối chứng) - hàm lượng bạch cầu vẫn tăng so với ban đầu (trước khi cho uống). Tuy nhiên, số lượng bạch cầu có biến động so với ngày thứ 5, có thể do khả năng hấp thụ selen của từng con chuột khác nhau dẫn đến hàm lượng bạch cầu tăng nhưng không tuyến tính. Vậy sau 10 ngày, số lượng bạch cầu vẫn tăng sau khi sử dụng dung dịch selen nano/oligochitosan. Hàm lượng bạch cầu tăng ở chuột nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường và chuột không có biểu hiện bệnh lý. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Shakibaie, et al. (2013), cho thấy khả năng tăng hàm lượng bạch cầu khi sử dụng selen nano [10]. Nghiên cứu của

Sirous, et al. (2012) trên cừu trong 10 ngày khảo sát cũng cho số lượng bạch cầu tăng 1,14 lần so với đối chứng với liều là 1 mg selen/kg/ngày [11].

- Ở nghiệm thức chuột sử dụng *S. platensis*, số lượng bạch cầu của chuột tại ngày thứ 5 và thứ 10 không thay đổi so với lô đối chứng (sử dụng nước cất). Tương đồng với nghiên cứu của Selmi và cộng sự (2011), hàm lượng bạch cầu trên chuột chỉ tăng từ giai đoạn 6 tuần sau khi sử dụng [12].

- Ở nghiệm thức chuột sử dụng *S. platensis* và kết hợp selen nano cho thấy số lượng bạch cầu của lô tăng mạnh trong 5 ngày cho uống là $8,4.10^9$ tế bào/l và có xu hướng tăng đến ngày thứ 10 là $8,9.10^9$ tế bào/l. Vậy khi kết hợp *Spirulina* và selen nano/oligochitosan có xu hướng làm bạch cầu của chuột tăng mạnh - 1,65 lần so với đối chứng (ngày 5) và có xu hướng tăng đến ngày thứ 10 là $8,9.10^9$ tế bào/l (tăng 1,06 lần so với ngày thứ 5 và 1,59 lần so với đối chứng). Có thể thấy rằng, khả năng kết hợp của hỗn hợp selen nano/oligochitosan và *S. platensis* có xu hướng làm tăng số lượng bạch cầu chuột sau 10 ngày sử dụng.

- Qua thử nghiệm nhận thấy rằng, selen nano/oligochitosan làm gia tăng hàm lượng bạch cầu trên chuột, sự kết hợp của hai dung dịch sinh khối *S. platensis* và selen nano/oligochitosan làm tăng mạnh hàm lượng bạch cầu trên chuột. Tuy nhiên khả năng hấp thụ selen nano hay *S. platensis* còn phụ thuộc vào khả năng hấp thụ khác nhau của từng con chuột.

Kết luận

- Đã tạo thành công chế phẩm selen nano/oligochitosan và sinh khối *S. platensis* dạng dung dịch uống và thử nghiệm ảnh hưởng của hỗn hợp này đến số lượng bạch cầu ở chuột.

- Thời gian bảo quản chế phẩm selen nano/oligochitosan: ở nhiệt độ thường là dưới 21 ngày, ở 4°C là dưới 45 ngày.

- Chế phẩm selen nano/oligochitosan làm tăng số lượng bạch cầu trên chuột là 1,38 lần so với đối chứng sau 10 ngày sử dụng với liều dùng 0,1 mg/kg/ngày.

- Sinh khối *S. platensis* không làm thay đổi số lượng bạch cầu trên chuột trong 10 ngày sử dụng với liều dùng 0,1 g/kg/ngày.

- Hỗn hợp chế phẩm selen nano/oligochitosan và sinh khối *S. platensis* làm tăng số lượng bạch cầu chuột lên 1,59 lần so với đối chứng (selen nano/oligochitosan 0,1 mg/kg/ngày, sinh khối *S. platensis* 0,1 g/kg/ngày).

- Nghiên cứu bước đầu cho thấy có sự tương tác giữa các thành phần của hỗn hợp chế phẩm selen nano/oligochitosan và sinh khối *S. platensis* khi kết hợp với nhau. Các thành phần tạo nên tác dụng làm tăng số lượng bạch cầu chuột cao hơn hẳn khi kiểm tra tác dụng của từng thành phần riêng lẻ. Điều này cho thấy nghiên cứu hứa hẹn khả năng ứng dụng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. Lakshman, A. Finn (2001), "Neutrophil disorders and their management", *Journal of Clinical Pathology*, **54**(1), pp.7-19.
- [2] G. Cartron, L.Z. Yang, M. Baudard, T. Kanouni, V. Rouillé, P. Quittet, B. Klein, J.F. Rossi (2008), "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor potentiates rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: results of a phase II study", *Journal of Clinical Oncology*, **26**(16), pp.2725-2731.
- [3] M.H. Yazdi, M. Masoudifar, B. Varastehmoradi, E. Mohammadi, E. Kheradmand, S. Homayouni, A.R. Shahverdi (2013), "Effect of oral supplementation of biogenic selenium nanoparticles on white blood cell profile of BALB/c mice and mice exposed to X-ray radiation", *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, **5**(3), pp.158-167.
- [4] H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew (2003), "The antioxidant role of selenium and seleno-compounds", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **57**(3-4), pp.134-144.
- [5] S. Chhabria, K. Desai (2016), "Chapter: Selenium Nanoparticles and Their Applications", *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, American Scientific Publisher, pp.1-32.
- [6] M.P. Rayman, D. Phil (2000), "The importance of selenium to human health", *The Lancet*, **356** (9225), pp.233-241.
- [7] Z.H. Lin, C.R. Chris Wang (2005), "Evidence on the size-dependent absorption spectral evolution of selenium nanoparticles", *Materials Chemistry and Physics*, **92**(2-3), pp.591-594.
- [8] Nguyen Quoc Hien, Phan Dinh Tuan, Dang Van Phu, Le Anh Quoc, Nguyen Thi Kim Lan, Nguyen Ngoc Duy, Tran Thai Hoa (2018), "Gamma Co-60 ray irradiation synthesis of dextran stabilized selenium nanoparticles and their antioxidant activity", *Materials Chemistry and Physics*, **205**, pp.29-34.
- [9] B. Yu, Y. Zhang, W. Zheng, C. Fan, T. Chen (2012), "Positive surface charge enhances selective cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles", *Inorganic Chemistry*, **51**(16), pp.8956-8963.
- [10] M. Shakibaie, A.R. Shahverdi, M.A. Faramarzi, G.R. Hassanzadeh, H.R. Rahimi, O. Sabzevari (2013), "Acute and subacute toxicity of novel biogenic selenium nanoparticles in mice", *Pharmaceutical Biology*, **51**(1), pp.58-63.
- [11] S. Sirous, A.K. Gholam, M. Abdonnaser (2012), "Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite", *Biological Trace Element Research*, **146**(3), pp.302-308.
- [12] C. Selmi, P.S. Leung, L. Fischer, B. German, C.Y. Yang, T.P. Kenny, G.R. Cysewski, M.E. Gershwin (2011), "The effects of *Spirulina* on anemia and immune function senior citizens", *Cellular & Molecular Immunology*, **8**(3), pp.248-254.