

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM TP HCM



NGUYỄN THỊ DUNG

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP NANO SELEN/ β -GLUCAN
CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC BẰNG PHƯƠNG PHÁP
CHIẾU XẠ**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CÔNG NGHỆ SINH HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - 2025

Công trình được hoàn thành tại :

- Trung Tâm Công Nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh
- Trường Đại học Nông Lâm Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Lê Quang Luân
2. PGS. TS. Trần Thị Lệ Minh

Danh sách các phản biện:

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Luận án được bảo vệ trước hội đồng đánh giá luận án họp tại Trường Đại học Nông Lâm TP. Hồ Chí Minh.

Vào hồi..... giờ.....ngày..... tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại :

1. Thư viện trường Đại học Nông Lâm TP. Hồ Chí Minh

MỞ ĐẦU

1. Đặt vấn đề

Công nghệ nano là một lĩnh vực nghiên cứu hiện đại liên quan đến thiết kế, tổng hợp và phân tích các cấu trúc hạt có kích thước từ khoảng 1- 100 nm. Đây là một công nghệ tiên tiến hiện đã và đang có tác động đáng kể, góp phần rất lớn trong hầu hết các ngành và lĩnh vực của xã hội do những lợi ích mang lại như: tạo được sản phẩm an toàn, hiệu quả với khả năng ứng dụng cao.

Selen (selenium - Se) là nguyên tố vi lượng quan trọng và rất cần thiết cho người và động vật. Selen ảnh hưởng lớn đến các hoạt động sinh học như các hoạt tính chống oxy hóa, ức chế tế bào ung thư, kháng virus, vi khuẩn, đặc biệt là hoạt tính tăng cường miễn dịch. Nó tham gia vào cấu trúc coenzyme của glutathione peroxylase, là một chất chống oxy hóa, giữ vai trò quan trọng bảo vệ cơ thể chống lại tác hại của các gốc tự do. Tuy có mặt trong cơ thể với hàm lượng rất ít nhưng selen lại đóng vai trò rất quan trọng đối với sức khỏe. Sự thiếu hụt selen có thể dẫn đến một số bệnh nghiêm trọng như ung thư, tim mạch và rối loạn miễn dịch hoặc gây ức chế miễn dịch, trong khi đó việc bổ sung selen với liều thấp có thể làm tăng hoặc phục hồi các chức năng miễn dịch (Skalickova và ctv, 2017). Các hạt nano selen (SeNPs) thu hút nhiều sự nghiên cứu và ứng dụng nhờ tính khả dụng sinh học cao và độc tính thấp hơn các dạng selen vô cơ và hữu cơ (Rayman và Phil, 2000). Hiện nay chưa có sản phẩm nano selen nào được thương mại để sử dụng cho vật nuôi, thủy sản hay cho người, do đó việc tổng hợp tạo sản phẩm nano selen nhằm đánh giá các hoạt tính sinh học của chúng và hướng tới làm thực phẩm chức năng để tăng cường các hoạt động miễn dịch là rất cần thiết nhằm tăng cường sức đề kháng và hỗ trợ trong điều trị bệnh.

Hầu hết các nghiên cứu để tổng hợp SeNPs chủ yếu sử dụng các phương pháp như nhiệt độ, vi sóng, áp suất, hoặc sử dụng chất khử (ascorbic acid, axetic acid, oxalic acid, gallic acid, hydrazine, natri borohydride) (Zhang và ctv, 2004; Hou và ctv, 2014; Yu và ctv, 2016, Cui và ctv, 2018 v.v). Các phương pháp này khá phổ biến, dễ thực hiện, không tốn nhiều thời gian tuy nhiên tồn tại một số hạn chế như kích thước hạt lớn, nồng độ và độ đồng đều sản phẩm thấp đồng thời độ tinh khiết không cao và còn tồn tại nhiều chất khử. Trong khi đó tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ được cho là có nhiều ưu điểm như độ khử đồng đều nên tạo sản phẩm có độ đồng nhất cao, không sử dụng chất khử nên độ tinh khiết cao, dễ dàng điều chỉnh kích thước hạt và nồng độ sản phẩm, có thể tạo sản phẩm có chất ổn định như mong muốn, dễ dàng triển khai ở quy mô lớn (Hien và ctv, 2018).

Tuy nhiên, các hạt SeNPs dạng nguyên tố dễ bị kết cụm lại với nhau làm tăng kích thước hạt và giảm hoạt tính, do đó chất ổn định đóng vai trò một mạng lưới bao bọc để ngăn sự kết cụm của hạt nano selen, nhằm duy trì hoạt tính sinh học. Nhiều nghiên cứu chỉ ra hạt SeNPs kết hợp với các chất ổn định như polysaccharide giúp chống khả năng kết cụm, tương thích sinh học tốt hơn và hoạt tính sinh học cao (Jia và ctv, 2015; Hien

và ctv, 2018; Duy và ctv, 2021). β -glucan là một loại polysaccharide phổ biến trong nhiều loài vi sinh vật và thực vật, nhận được nhiều sự chú ý do có các hoạt tính sinh học quý như: giảm cholesterol, ức chế tế bào ung thư, kháng viêm, chống oxy hóa và hỗ trợ chức năng miễn dịch, đặc biệt là β -glucan từ nấm men. Đây là polysaccharide có độ phân nhánh cao do đó được sử dụng làm chất ổn định giúp các hạt nano phân tán tốt, ổn định hơn, chống kết tụ hạt sau quá trình tổng hợp. β -glucan chứa các nhóm chức giàu điện tử chẳng hạn như nhóm $-\text{CH}_2$ và $-\text{OH}$, giúp ổn định SeNPs thông qua liên kết hydro và tương tác tĩnh điện với các hạt nano. Cho đến nay có rất ít nghiên cứu sử dụng sử dụng β -glucan làm chất ổn định trong tổng hợp SeNPs. Đặc biệt là chưa có công bố nào sử dụng β -glucan tan trong nước tách chiết từ thành tế bào nấm men làm chất ổn định. Xuất phát từ những lý do trên, nghiên cứu: “Nghiên cứu tổng hợp SeNPs/ β -glucan có hoạt tính sinh học bằng phương pháp chiếu xạ” được thực hiện. Nghiên cứu hướng đến tổng hợp chế phẩm SeNPs ổn định trong polymer tự nhiên β -glucan với khả năng ổn định tốt, đồng thời đánh giá hoạt tính chống oxy hóa, ức chế tế bào ung thư gan, tăng cường miễn dịch của chế phẩm sau khi tổng hợp, từ đó định hướng ứng dụng SeNPs/ β -glucan làm nguyên liệu trong sản xuất sản phẩm tăng cường sức đề kháng và hỗ trợ trong điều trị bệnh.

2. Mục tiêu nghiên cứu

Xây dựng thành công quy trình và tổng hợp được chế phẩm SeNPs ổn định trong β -glucan (SeNPs/ β -glucan) có hoạt tính sinh học bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60.

Mục tiêu cụ thể

- Xây dựng được quy trình tổng hợp chế phẩm SeNPs ổn định trong β -glucan tan trong nước có hoạt tính sinh học bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60.
- Tổng hợp thành công chế phẩm SeNPs/ β -glucan có hoạt tính sinh học bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60.
- Đánh giá được hoạt tính chống oxy hóa, ức chế tế bào ung thư gan HepG2 và tăng cường miễn dịch của chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ.

3. Ý nghĩa khoa học của luận án

Kết quả nghiên cứu của đề tài là các cơ sở dữ liệu khoa học rất có ý nghĩa trong việc cung cấp các thông số trong quy trình tổng hợp cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp SeNPs/ β -glucan bằng phương pháp chiếu xạ. Kết quả nghiên cứu của luận án còn cho thấy SeNPs/ β -glucan tổng hợp được có hoạt tính chống oxy hóa, ức chế tế bào ung thư, hoạt tính tăng cường miễn dịch. Kết quả nghiên cứu của luận án có thể sử dụng làm tài liệu tham khảo cho nghiên cứu, giảng dạy và chuyển giao công nghệ.

Kết quả đạt được của đề tài sẽ tạo tiền đề cho đề tài khoa học nghiên cứu sâu hơn về việc ứng dụng bức xạ gamma để tổng hợp vật liệu nano selen ổn định trong β -glucan nói riêng và polysaccharide nói chung.

4. Ý nghĩa thực tiễn của luận án

Đề tài đã đưa ra được quy trình công nghệ tổng hợp chế phẩm SeNPs/ β -glucan dạng bột có hoạt tính sinh học cao và độ ổn định tốt, tạo thuận lợi trong quá trình bảo quản, vận chuyển và tăng khả năng ứng dụng để sản xuất các sản phẩm tăng cường miễn dịch, ức chế ung thư bảo vệ sức khỏe.

Hiện nay chỉ có các sản phẩm bổ sung selen ở dạng vô cơ và hữu cơ, do đó chế phẩm SeNPs hứa hẹn là nguyên liệu có triển vọng ứng dụng cho sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe chống oxy hóa, ức chế ung thư và tăng cường miễn dịch thể hệ mới an toàn và hiệu quả cao.

5. Tính mới của luận án

Luận án là nghiên cứu đầu tiên tổng hợp thành công chế phẩm nano selen ổn định gamma Co-60 với tính ổn định tốt và hoạt tính sinh học cao.

Nghiên cứu đã đánh giá một cách chi tiết hoạt tính tăng cường miễn dịch của chế phẩm SeNPs/ β -glucan trên mô hình chuột gây suy giảm miễn dịch bằng cytoxan thông qua các chỉ số miễn dịch trong máu ngoại vi (WBC, lympho, tế bào B, tế bào NK, tế bào CD4, IgG, IgM, IFN- α và TNF- β), trong tủy xương (WBC, bạch cầu lympho và tế bào CD34) và trong lách (Chỉ số lách, IgG, IgM, IL-2, TNF- α và IFN- γ).

Nghiên cứu đã xác định được cơ chế ức chế tế bào ung thư gan HepG2 là thông qua cảm ứng apoptosis và ức chế chu kỳ phân chia tế bào.

Chế phẩm SeNPs/ β -glucan chế tạo bằng phương pháp chiếu xạ là chế phẩm công nghệ cao có nguồn gốc tự nhiên và có triển vọng ứng dụng để sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe thể hệ mới hỗ trợ tăng cường miễn dịch và hỗ trợ phòng trị ung thư an toàn và hiệu quả.

6. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng dòng BALB/c sử dụng đánh giá hoạt tính tăng cường miễn dịch trên mô hình chuột bị suy giảm miễn dịch;
- Dòng tế bào ung thư gan HepG2, tế bào nguyên bào sợi L929 sử dụng đánh giá hoạt tính ức chế tế bào ung thư.

7. Phạm vi nghiên cứu

- Tổng hợp SeNPs sử dụng phương pháp chiếu xạ tia γ Co-60 và ổn định trong β -glucan tách chiết từ thành tế bào nấm men có Mw thấp.
- Nghiên cứu đánh giá hoạt tính chống oxy hóa của SeNPs/ β -glucan sử dụng phương pháp bắt gốc tự do ABTS⁺.

- Đánh giá độc tính cấp của SeNPs/ β -glucan được thực hiện trên chuột BALB/c.
- Đánh giá hoạt tính tăng cường miễn dịch của SeNPs/ β -glucan được thực hiện trên mô hình chuột BALB/c bị gây suy giảm miễn dịch bằng cytoxan.
- Đánh giá khả năng ức chế tế bào ung thư sử dụng dòng tế bào ung thư gan HepG2 và dòng tế bào nguyên bào sợi L929.

Chương 1. TỔNG QUAN

Nano selen (SeNPs) là một dạng selen, có nhiều tiềm năng ứng dụng trong các lĩnh vực y học, chẩn đoán, trị liệu được coi là vật liệu đầy hứa hẹn, thu hút nhiều sự chú ý nhờ tính khả dụng sinh học cao và độc tính thấp hơn các dạng selen vô cơ và hữu cơ. Ưu điểm của SeNPs là khả năng sử dụng selen ở trạng thái oxy hóa không (Se nguyên tố-Se⁰), có độc tính thấp và sinh khả dụng tuyệt vời hơn so với các trạng thái oxy hóa khác (Se⁴⁺, Se⁶⁺) (Wang và ctv, 2007). Tuy nhiên, nó thường không ổn định và dễ chuyển thành dạng không hoạt động. Mặc dù vậy, sự ổn định của nó có thể đạt được bằng cách đóng gói vào các phương tiện nano thích hợp. Việc sử dụng các chất ổn định trong tổng hợp nano selen có thể giúp tăng độ ổn định của chúng. Các chất ổn định trong tổng hợp nano selen thường sử dụng là các polymer tổng hợp như polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidon (PVP), v.v. các chất hoạt động bề mặt như sodium dodecyl sunfat (SDS), tween 80, v.v. các polymer tự nhiên như chitosan, alginate, gelatin, gum arabic, v.v. Do đó tổng hợp nano selen có hoạt tính sinh học cần quan tâm đến kích thước thu nhận được, sự phân bố kích thước và độ ổn định của chúng.

β -glucan là một chuỗi các D-glucose hay còn gọi là polysaccharides được kết nối thông qua liên kết glycosid. β -glucan có mặt trong các thành tế bào của nhiều nguồn từ tự nhiên như vi khuẩn, nấm men như *Saccharomyces cerevisiae*, các loại nấm như *Aspergillus* sp. và *Agaricus*, sp. tảo, nấm ăn như nấm linh chi, nấm bào ngư và các loại ngũ cốc như yến mạch, lúa mạch, lúa mì và lúa mạch đen. (Gunjan và ctv, 2017)

Phương pháp tổng hợp nano selen sử dụng công nghệ bức xạ gamma Co-60 được xem là phương pháp hiệu quả đạt hiệu suất cao. Nhiều nghiên cứu trong nước và thế giới đã chứng minh hiệu quả của phương pháp chiếu xạ tia gamma Co-60 tổng hợp nano kim loại hiệu quả hơn so với phương pháp hóa học và sinh học (Luan và ctv, 2014). Cơ chế quá trình tổng hợp nano selen bằng phương pháp chiếu xạ đó là: Khi nguồn bức xạ có năng lượng cao như tia X, tia gamma được chiếu vào dung dịch chứa các ion Se⁴⁺. Se⁴⁺ bị khử bởi electron hydrat hóa (e⁻_{aq}) và hydrogen nguyên tử (H[•]), hai tác nhân khử này được tạo ra trong quá trình chiếu xạ dung dịch nước (Nguyễn Ngọc Duy, 2014; Salah và ctv, 2009).

2.1. Vật liệu nghiên cứu:

- β -glucan (tan trong nước, Mw = 25 kDa, độ tinh sạch 92,5% được tách chiết từ thành tế bào nấm men *Saccharomyces cerevisiae* theo quy trình được công bố bởi Long và ctv (2019) do Trung tâm Công nghệ Sinh học TP. HCM cung cấp.
- Selen dioxit (SeO₂) dạng tinh khiết được cung cấp bởi hãng Sigma- USA.

- Cytoxan - cyclophosphamide (CTX) (Sigma), NaOH, ABTS (2,2'-azinobis (3 ethylbenzothiazoline-6-sulfonate), MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyltetrazol brom), DMEM (Dulbecco's modified eagle medium), $K_2S_2O_8$, DMSO, nước khử ion, ELISA Kit (IgM-ab133047; IgG-ab151276; IL-2-ab223588, IFN γ -ab100689 and TNF α -ab208348) của hãng Abcam (USA), DNase - free RNase A (Thermo), Trypsin - EDTA (Sigma), propidium iodide (PI) (Sigma), Triton X-100 Penicillin - Streptomycin, FBS, phosphate buffer saline (Sigma), BSA, Dulbecco's PBS (Biobasic).

- Chuột nhắt trắng dòng BALB/c khỏe mạnh có trọng lượng 20 ± 5 g/con được cung cấp bởi Viện Tế bào gốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học quốc gia TP. HCM.

- Dòng tế bào ung thư gan HepG2, nguyên bào sợi L929 (ATCC # CCL-1) được cung cấp bởi Trung tâm Công nghệ Sinh học TP. HCM.

Các thiết bị chính: Nguồn xạ Gamma Co-60 model GC-5000 (BRIT, Ấn Độ). Máy ly tâm tốc độ cao Himac CR22N (Hitachi, Nhật Bản). Máy đông khô Christ (Đức). Máy quang phổ tử ngoại GENESY 10S UV-Vis (Thermo, USA). Máy quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) (Jasco, Nhật Bản). Máy Zetasizer Nano ZSP, model ZEN5600 (Malvern, Anh). Hệ thống nhiễu xạ tia X D8 Advance ECO (Bruker, Đức), Máy phân tích tế bào theo dòng chảy (Flow cytometry) (FACS Aria III- BD, USA), Tủ ủ CO₂ (PE-Nhật), Tủ cấy an toàn sinh học cấp II AC2-4E8.

Thời gian thực hiện: Từ tháng 09/2020 đến tháng 5/2024

Địa điểm thực hiện: Trung tâm Công nghệ Sinh học TP. HCM và Trường Đại học Nông Lâm TP. HCM

Tất cả các thử nghiệm trên chuột đều được thực hiện theo hướng dẫn đạo đức nghiên cứu động vật của (AAALAC) và được Hội đồng Khoa học Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh phê duyệt (số phê duyệt: 380/QĐ-CNSH) và được cấp phép của hội đồng Y đức trường Đại Học Nông Lâm (AEC-NLU) theo số 20210108NLU.

2.2. Nội dung của luận án

Nội dung 1: Tổng hợp nano selen ổn định trong β -glucan có Mw thấp và tan trong nước bằng phương pháp chiếu xạ;

Nội dung 1.1: Khảo sát các điều kiện ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp nano selen ổn định trong β -glucan có Mw thấp và tan trong nước bằng phương pháp chiếu xạ;

Nội dung 1.2: Khảo sát độ ổn định của chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ;

Nội dung 2: Đánh giá hoạt tính sinh học của SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ;

Nội dung 2.1: Xác định độc tính cấp của chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ ;

Nội dung 2.2: Đánh giá hoạt tính chống oxy hóa của SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ;

Nội dung 2.3: Đánh giá hoạt tính tăng cường miễn dịch của SeNPs/ β -glucan trên mô hình chuột gây suy giảm miễn dịch;

Nội dung 2.4: Đánh giá hoạt tính ức chế tế bào ung thư gan HepG2 của SeNPs/ β -glucan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chiếu xạ để tổng hợp SeNPs/ β -glucan trên nguồn gamma Co-60, sử dụng phương pháp ly tâm tốc độ cao (50.000 vòng phút) để thu hết nano selen và phân tích hàm lượng muối Se^{4+} còn lại trong dung dịch sau khi chiếu xạ.

Phân tích các đặc trưng của sản phẩm SeNPs trên các phương pháp sau: Phổ XRD được xác định trên hệ thống nhiễu xạ tia X D8 Advance ECO (Bruker, Đức) sử dụng ống phát bức xạ $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, $U = 40 \text{ kV}$, $I = 25 \text{ mA}$). Để phân tích sự tương tác bề mặt, các nhóm chức đặc trưng và các liên kết giữa các hạt nano tổng hợp với các phân tử khác tham gia vào quá trình tổng hợp SeNPs, tiến hành đo phổ hồng ngoại FTIR trên máy quang phổ hồng ngoại (model 4700, Jasco, Nhật Bản). Kích thước và phân bố kích thước hạt SeNPs được xác định bằng phương pháp đo DLS sử dụng thiết bị Zetasizer (Nano ZSP, model ZEN5600 (Malvern, Anh). Kích thước và phân bố kích thước hạt SeNPs/ β -glucan được xác định bằng phương pháp chụp ảnh TEM

Đánh giá hoạt tính chống oxy hóa *in vitro* dung dịch keo nano SeNPs/ β -glucan ở các kích thước hạt khác nhau và nồng độ khác nhau dựa vào phương pháp bắt gốc tự do ABTS⁺. Tạo mô hình chuột suy giảm miễn dịch bằng Cytosan. Phân tích các chỉ số cytokine (IL-2, TNF- α và IFN- γ) và immunoglobulin trong huyết thanh (IgG và IgM) bằng Kit ELISA (abcam, USA). Các chỉ số bạch cầu, tế bào lympho, CD4, CD34, tế bào B, chỉ số miễn dịch trong máu ngoại vi và tủy xương của những con chuột thử nghiệm được xác định bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy trên hệ thống phân tích dòng chảy tế bào (flow cytometry) FACS (BD Science, USA).

Đánh giá hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư gan HepG2 của SeNPs/ β -glucan theo phương pháp MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazol brome). Đánh giá cảm ứng apoptosis đối với tế bào HepG2 được bằng phương pháp phân tích dòng chảy tế bào (flow cytometry) được định lượng bằng phần mềm CellQuest Pro.

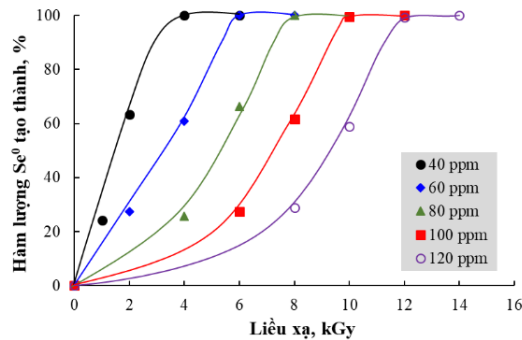
Chương 3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả tổng hợp nano selen ổn định trong β -glucan có Mw thấp và tan nước bằng phương pháp chiếu xạ

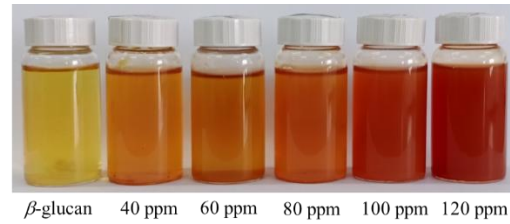
3.1.1 Kết quả xác định liều xạ chuyển hóa bão hòa

Kết quả cho thấy nồng độ Se^{4+} trong dung dịch SeNPs/ β -glucan sau chiếu xạ giảm dần khi tăng dần liều chiếu xạ, cần liều chiếu xạ là 8 kGy để khử hết toàn bộ 1 mM Se^{4+}

(~ 80 ppm) trong dung dịch SeNPs/ β -glucan. Liều chiếu xạ chuyển hóa bão hòa của dung dịch SeNPs/ β -glucan có chứa 40 ppm Se^{4+} là 4 kGy, 60 ppm Se^{4+} là 6 kGy, 80 ppm Se^{4+} là 8 kGy, 100 ppm Se^{4+} là 10 kGy và 120 ppm Se^{4+} là 12 kGy.

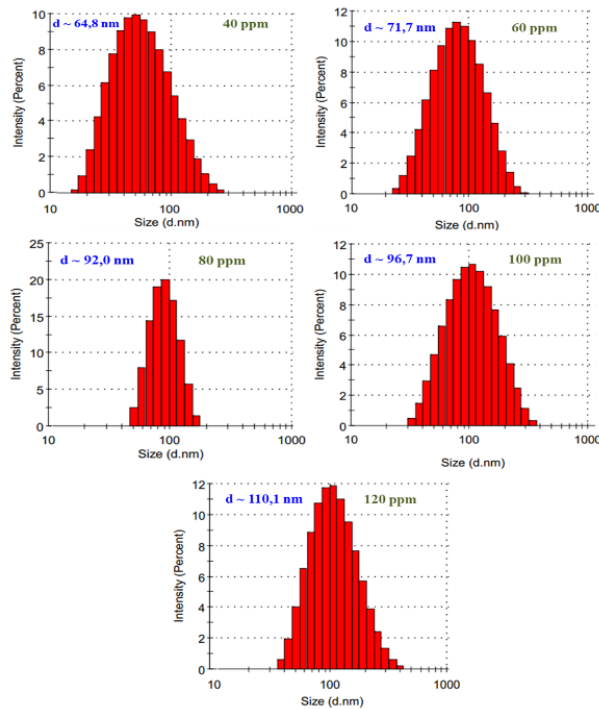


Hình 3.1. Liều chuyển hóa bão hòa ở các nồng độ Se^{4+} ban đầu khác nhau



Hình 3.2. Mẫu SeNPs/ β -glucan ở các nồng độ Se^{4+} khác nhau tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ

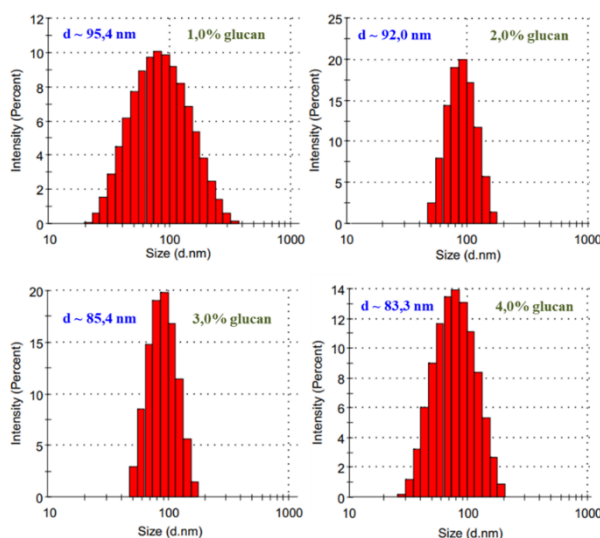
3. 1.2 Ảnh hưởng của nồng độ Se^{4+} đến quá trình tổng hợp SeNPs/ β -glucan



Hình 3.3. Ảnh hưởng của nồng độ Se^{4+} ban đầu đến kích thước hạt của SeNPs trong dung dịch keo SeNPs/ β -glucan

Kết quả ở hình 3.3 cho thấy, khi tổng hợp ở các nồng độ nồng độ Se^{4+} khác nhau, kích thước hạt SeNPs tạo thành tăng dần khi nồng độ Se^{4+} trong mẫu tăng. SeNPs có nồng độ Se^{4+} ban đầu là 80 ppm có kích thước hạt là 92 nm (dưới 100 nm) và phân bố kích thước hạt khá hẹp so với các mẫu còn lại.

3.1.3 Ảnh hưởng của nồng độ β -glucan đến kích thước hạt SeNPs/ β -glucan

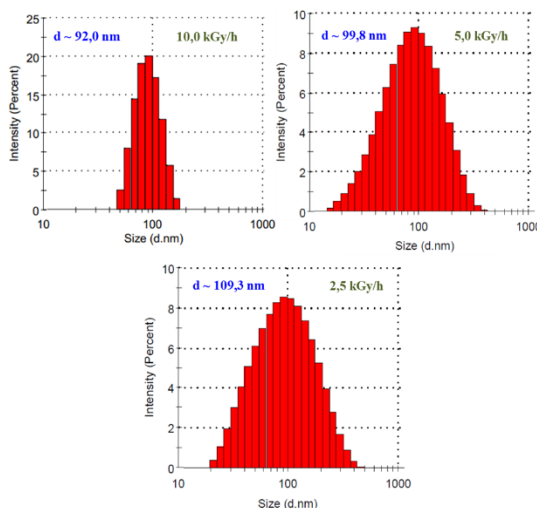


Hình 3.4 Ảnh hưởng của nồng độ chất ổn định β -glucan đến kích thước hạt của SeNPs trong dung dịch keo SeNPs/ β -glucan

3. 1.4 Ảnh hưởng của suất liều chiếu xạ đến kích thước hạt SeNPs/ β -glucan

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy khi tăng suất liều giúp giảm kích thước hạt và phân bố kích thước hạt hẹp hơn. Cụ thể, kích thước hạt SeNPs được tổng hợp ở suất liều chiếu xạ 2,5; 5,0 và 10 kGy/giờ lần lượt là 109,3; 99,8 và 92,02 nm. Tại suất liều chiếu xạ là 10 kGy/giờ SeNPs có khoảng phân bố từ 40 - 200 nm trong khi tại suất liều chiếu xạ 2,5 và 5 kGy/giờ khoảng phân bố kích thước của SeNPs là 15 - 400 nm và 20 - 400 nm tương ứng.

Sản phẩm dung dịch keo SeNPs/ β -glucan tổng hợp ở suất liều 10 kGy/giờ với kích thước hạt nhỏ và khoảng phân bố kích thước hạt hẹp nên rất phù hợp để lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo trong nghiên cứu này.

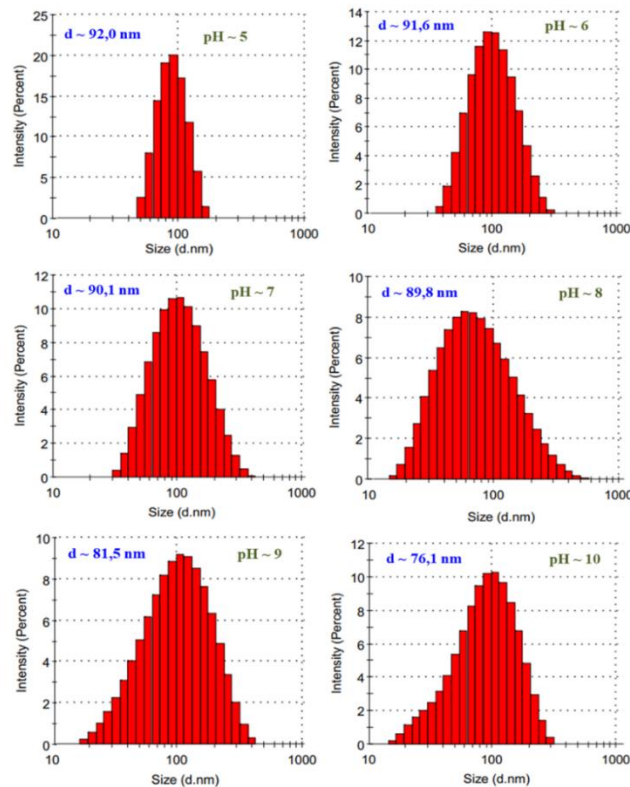


Hình 3.5. Kích thước hạt của SeNPs trong dung dịch keo SeNPs/ β -glucan tổng hợp ở các suất liều chiếu xạ khác nhau

3.1.5 Ảnh hưởng của pH đến kích thước hạt SeNPs/ β -glucan

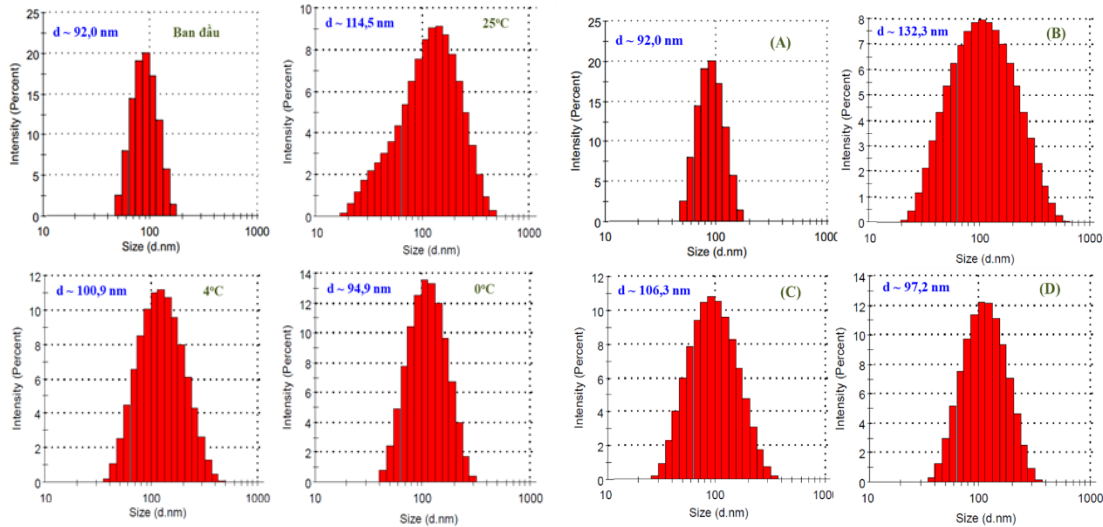
Kích thước hạt trung bình của SeNPs phụ thuộc khá nhiều vào độ pH của mẫu và kích thước hạt có xu hướng giảm khi pH tăng từ 5 lên 7 và sau đó giảm nhẹ khi pH tăng lên 9 và 10. Cụ thể kích thước hạt SeNPs lần lượt là 92,02; 91,56; 90,05; 89, 83; 81,52 và 76,13 nm tương ứng với các khoảng pH của mẫu là 5, 6, 7, 8, 9 và 10.

Ngoài ra, khi tăng dần pH của dung dịch keo SeNPs/ β -glucan phân bố kích thước hạt trong mẫu SeNPs có xu hướng rộng hơn và xuất hiện sự co cụm. Điều này cho thấy sự không ổn định của dung dịch keo SeNPs/ β -glucan ở các pH tăng dần. Trong dải pH khảo sát, pH~5,0 có độ phân bố hẹp và tập trung nhất. Nghiên cứu lựa chọn điều kiện pH =5 để tổng hợp.



Hình 3.65. Kích thước hạt của SeNPs trong dung dịch keo SeNPs/ β -glucan ở các pH khác nhau

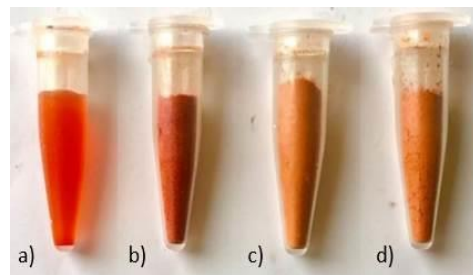
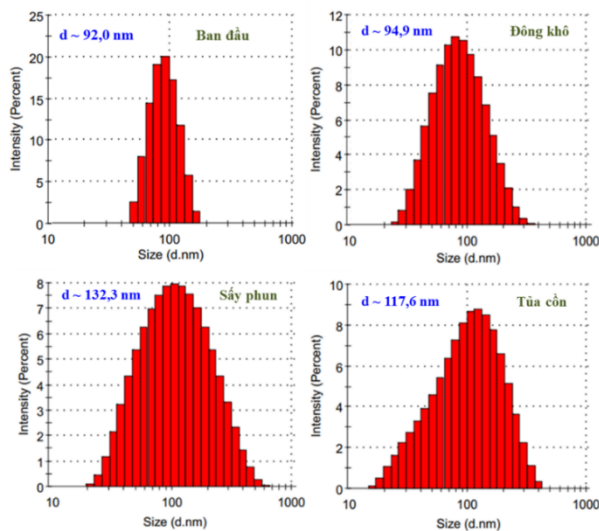
3.1.6. Kết quả khảo sát độ ổn định của SeNPs/ β -glucan sau khi tổng hợp



Hình 3.7. Kích thước hạt của SeNPs trong dung dịch sau 30 ngày và 60 ngày bảo quản ở điều kiện nhiệt độ khác nhau

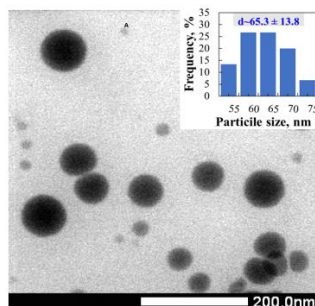
Kích thước hạt của dung dịch keo SeNPs/ β -glucan bảo quản ở nhiệt độ 25°C và 4°C sau 30 ngày và 60 ngày có sự thay đổi đáng kể về kích thước hạt cũng như phân bố kích thước hạt. Tuy nhiên, độ phân bố của dung dịch keo SeNPs/ β -glucan bảo quản ở 0°C sau 60 ngày không thay đổi so với dung dịch keo SeNPs/ β -glucan bảo quản ở cùng điều kiện ở ngày thứ 30. Kết quả cho thấy trong quá trình bảo quản để giảm thiểu sự kết cụm của các hạt SeNPs trong dung dịch cần phải bảo quản ở điều kiện 0°C.

3.1.7 Kết quả khảo sát tạo sản phẩm SeNPs/ β -glucan dạng bột

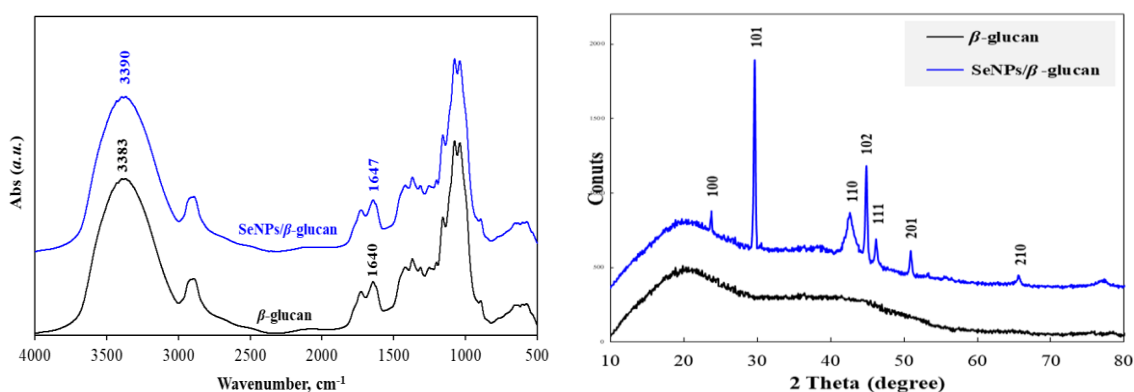


Hình 3.8. Ảnh hưởng của các phương pháp sấy khô đến kích thước hạt SeNPs trong mẫu bột SeNPs/ β -glucan. a) Mẫu ban đầu; b) Mẫu đông khô; c) Mẫu sấy phun; d) Mẫu tủa còn

Từ kết quả khảo sát có thể kết luận, đông khô là phương pháp giúp tạo sản phẩm dạng bột với đặc tính ít thay đổi hơn các phương pháp khác.

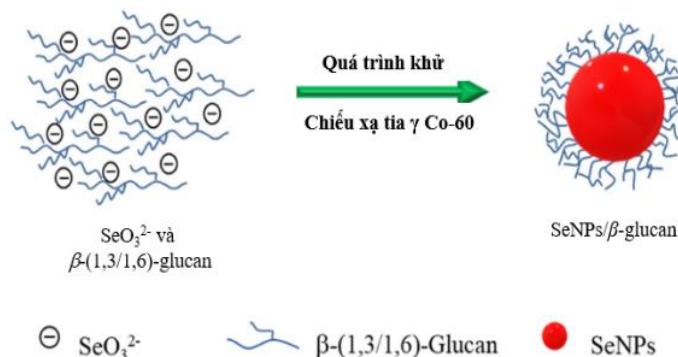


Hình 3.9. Hình ảnh TEM và phân bố kích thước hạt của mẫu SeNPs/ β -glucan ở nồng độ 80 ppm



Hình 3.10. Phổ hồng ngoại FTIR và giản đồ XRD của mẫu SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ

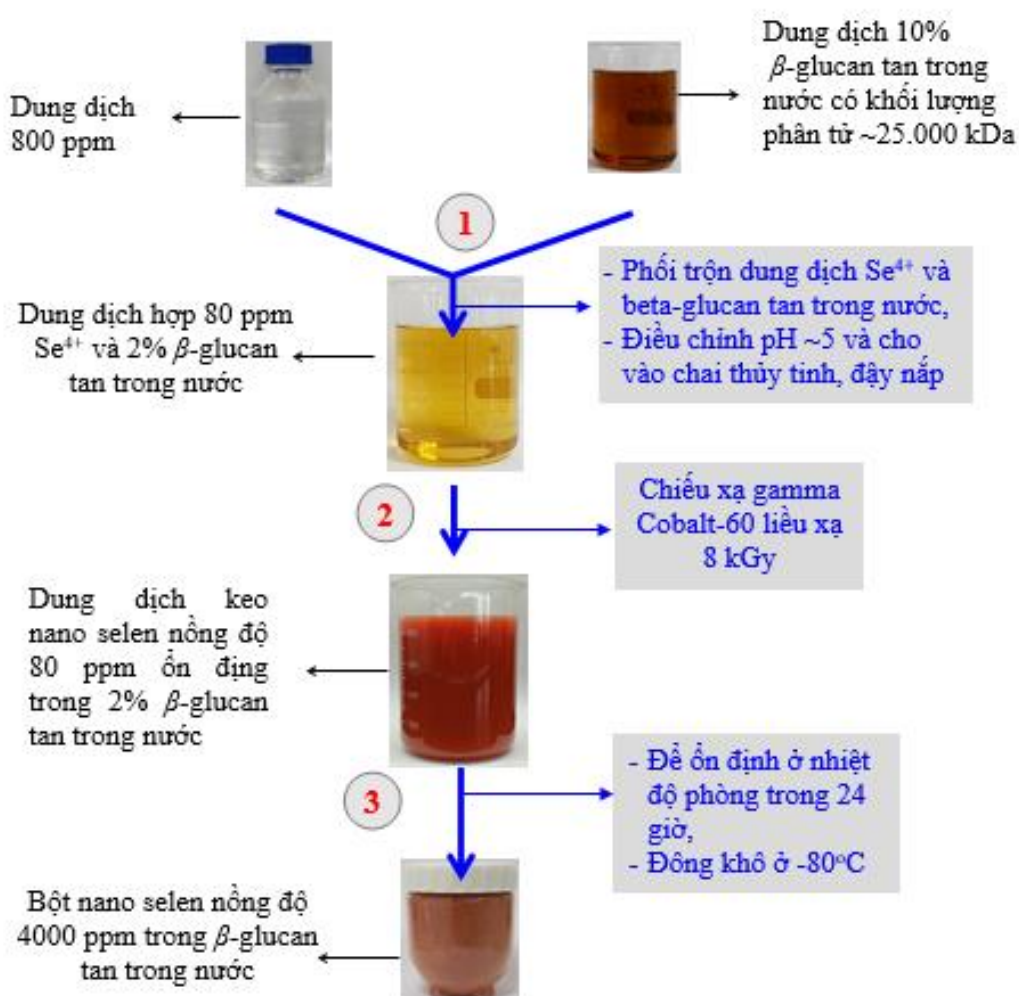
Phổ hồng ngoại FTIR cho thấy, các đỉnh số sóng hấp thụ đặc trưng của β -glucan và SeNPs/ β -glucan bao gồm OH (3383 cm^{-1}), CH_2 (2986 cm^{-1}), C=O (1640 cm^{-1}), C-O-C (1156 cm^{-1}) và β -glucan (890 cm^{-1}) đều có mặt, tuy nhiên, các đỉnh số sóng điển hình của nhóm OH và C=O đã bị dịch chuyển đáng kể từ 3383 cm^{-1} sang 3390 cm^{-1} và từ 1640 cm^{-1} sang 1647 cm^{-1} trong phổ tương ứng của SeNPs/ β -glucan. Các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của SeNPs ở $23,7^\circ$ (100); $29,5^\circ$ (101), $42,7^\circ$ (110), $44,8^\circ$ (102), $46,2^\circ$ (111), 51° (201) và $65,3^\circ$ (210).



Hình 3.11. Sơ đồ minh họa quá trình tổng hợp SeNPs/ β -glucan bằng phương pháp chiếu xạ

Từ các kết quả có thể khẳng định, nghiên cứu đã thành công trong việc tổng hợp SeNPs/ β -glucan bằng phương pháp chiếu xạ, xác định được liều chiếu xạ chuyển hóa bão hòa và điều kiện phù hợp để tổng hợp dung dịch keo SeNPs/ β -glucan như sau: nồng độ Se^{4+} ban đầu là 80 ppm và nồng độ chất ổn định β -glucan là 2%, pH ~ 5 và suất liều là 10 kGy/h. Sản phẩm thu được có kích thước hạt ổn định ở khoảng 92 nm. Cơ chế của quá trình tổng hợp SeNPs/ β -glucan bằng phương pháp chiếu xạ được mô tả tóm tắt như ở hình 3.11.

3.1.8 Quy trình tổng hợp nano selen ổn định trong β -glucan có Mw thấp và tan nước bằng phương pháp chiếu xạ



Hình 3.12. Sơ đồ quy trình tổng hợp SeNPs/ β -glucan bằng phương pháp chiếu xạ

3. 2. Xác định độc tính cấp của SeNPs/ β -glucan

Bảng 3.1. Độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt của chế phẩm SeNPs/ β -glucan ở các liều khác nhau (đợt cho uống thứ nhất)

Liều cho uống (mg/kg)	Trọng lượng trung bình (g/con)				Tỉ lệ chuột chết	
	Ban đầu	Sau 3 ngày	Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 3 ngày	sau 14 ngày
160	22,91 $\pm$ 0,7	23,72 $\pm$ 0,65	25,4 $\pm$ 0,86	26,95 $\pm$ 0,79	0/6	0/6
320	21,82 $\pm$ 0,98	23,55 $\pm$ 1,06	25,08 $\pm$ 0,95	27,21 $\pm$ 0,91	0/6	0/6
480	20,16 $\pm$ 0,38	22,65 $\pm$ 0,43	24,13 $\pm$ 0,36	25,99 $\pm$ 0,32	0/6	0/6
640	21,12 $\pm$ 0,89	23,39 $\pm$ 0,65	25,19 $\pm$ 0,72	27,18 $\pm$ 1,02	1/6	1/6
800	21,16 $\pm$ 1,03	22,79 $\pm$ 1,42	25,2 $\pm$ 1,38	28,66 $\pm$ 1,44	1/6	1/6
960	22,24 $\pm$ 0,38	25,96 $\pm$ 0,67	28,09 $\pm$ 0,72	29,59 $\pm$ 0,65	1/6	1/6

Bảng 3.2. Độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt của chế phẩm SeNPs/ β -glucan ở các liều khác nhau (đợt cho uống thứ 2)

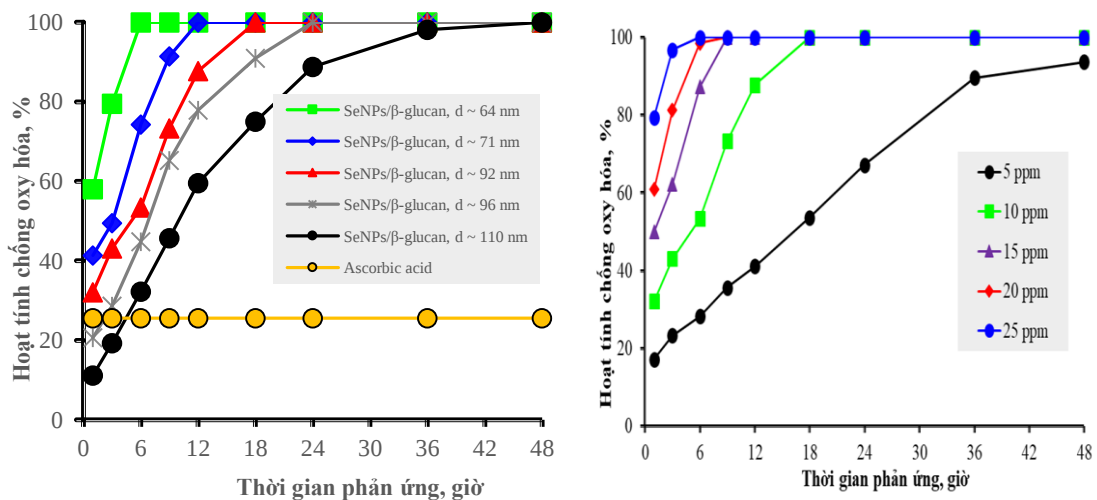
Liều cho uống (mg/kg)	Trọng lượng trung bình (g/con)				Tỉ lệ chuột chết	
	Ban đầu	Sau 3 giờ	Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 3 ngày	sau 14 ngày
160	20,97 $\pm$ 0,48	22,44 $\pm$ 0,44	23,28 $\pm$ 0,42	25,63 $\pm$ 0,82	0/6	0/6
320	20,7 $\pm$ 0,4	23,44 $\pm$ 0,57	24,56 $\pm$ 0,58	27,1 $\pm$ 0,56	0/6	0/6
480	21,52 $\pm$ 0,76	23,35 $\pm$ 0,84	25,68 $\pm$ 0,75	27,27 $\pm$ 0,89	0/6	0/6
640	21,34 $\pm$ 0,73	23,02 $\pm$ 0,79	24,86 $\pm$ 1,12	27,89 $\pm$ 1,01	0/6	0/6
800	20,35 $\pm$ 0,37	21,52 $\pm$ 1,08	23,95 $\pm$ 0,91	27,36 $\pm$ 1,04	1/6	1/6
960	21,22 $\pm$ 0,89	24,31 $\pm$ 1,56	26,7 $\pm$ 1,41	28,22 $\pm$ 1,2	1/6	1/6

Bảng 3.3. Độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt của chế phẩm SeNPs/ β -glucan ở các liều khác nhau (đợt cho uống thứ 3)

Liều cho uống (mg/kg)	Trọng lượng trung bình (g/con)				Tỉ lệ chuột chết	
	Ban đầu	Sau 3 ngày	Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 3 ngày	sau 14 ngày
160	21,38 $\pm$ 0,56	22,95 $\pm$ 0,58	25,26 $\pm$ 0,76	27,35 $\pm$ 0,77	0/6	0/6
320	21,02 $\pm$ 0,58	22,89 $\pm$ 0,52	24,99 $\pm$ 0,94	26,84 $\pm$ 0,84	0/6	0/6
480	21,07 $\pm$ 0,74	22,66 $\pm$ 0,99	25,06 $\pm$ 0,64	27,08 $\pm$ 0,74	0/6	0/6
640	20,53 $\pm$ 0,61	22,13 $\pm$ 0,7	24,78 $\pm$ 1,06	26,85 $\pm$ 1,09	0/6	0/6
800	20,84 $\pm$ 0,63	22,97 $\pm$ 0,63	25,1 $\pm$ 0,61	27,49 $\pm$ 0,68	0/6	0/6
960	20,98 $\pm$ 0,53	22,37 $\pm$ 0,58	25,22 $\pm$ 0,93	28,1 $\pm$ 0,52	1/6	1/6

Từ các kết quả trên, có thể thấy không thể xác định được giá trị LD₅₀ đối với chuột BALB/c của SeNPs/ β -glucan và liều tối đa cho uống không gây chết chuột thử nghiệm được xác định (LD₀) là 480 mg/kg thể trọng chuột. Từ D₀ = 480 mg/kg suy ra được liều an toàn tương đối D_s trong các thực nghiệm được lý có thể bằng 1/5 D₀ = 96 mg/kg. Như vậy sản phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp được xem là an toàn.

3.3. Kết quả khảo sát hoạt tính chống oxy hóa của dung dịch keo SeNPs/ β -glucan



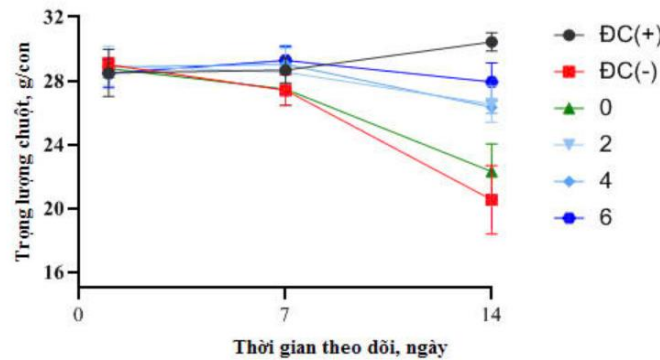
Hình 3.13. Hoạt tính chống oxy hóa của SeNPs/ β -glucan kích thước hạt khác nhau (a) và nồng độ khác nhau (b)

Kết quả cho thấy hoạt tính chống oxy hóa của SeNPs/ β -glucan giảm khi kích thước hạt SeNPs tăng, sản phẩm có kích thước càng nhỏ thì hoạt tính chống oxy hóa càng cao và

nồng độ càng cao thì hoạt tính chống oxy hóa của SeNPs càng cao và xảy ra càng nhanh. Từ những kết quả trên có thể thấy SeNPs/ β -glucan là hoạt chất chống oxy hóa rất tiềm năng với những ưu điểm như bền, khó bị oxy hóa, hoạt tính được duy trì lâu và ổn định.

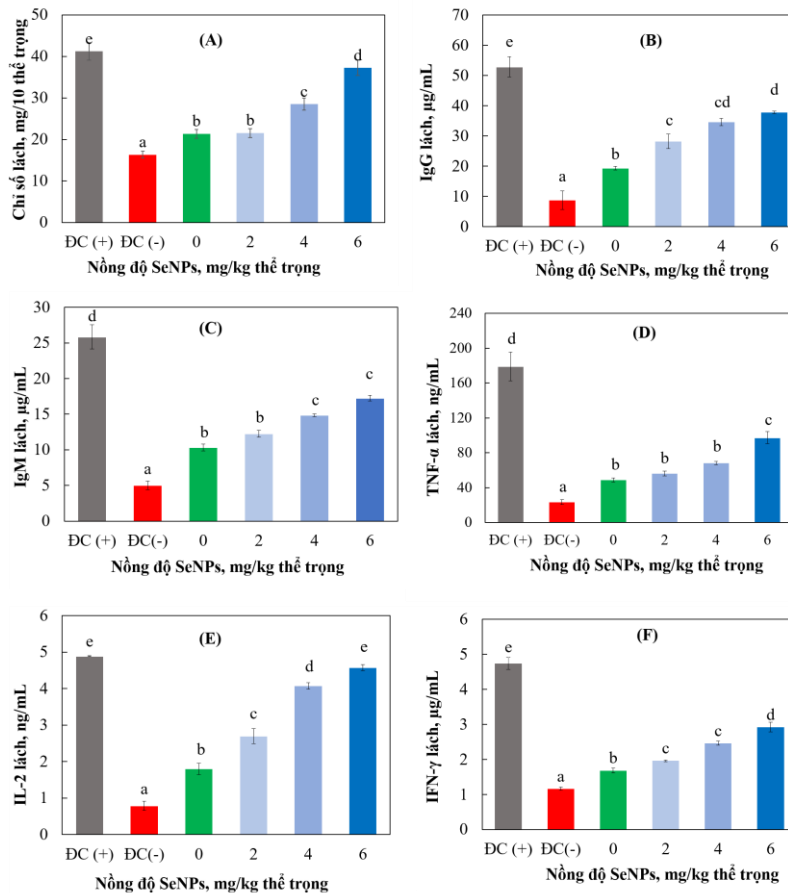
3.4. Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan đối với hoạt động miễn dịch trên chuột

3.4.1. Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan đến trọng lượng của chuột



Hình 3.14. Trọng lượng chuột sau 14 ngày điều trị với SeNPs/ β -glucan

3.4.2 Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan đến các chỉ số miễn dịch ở lách trên chuột suy giảm miễn dịch



Hình 3.15. Ảnh hưởng của nồng độ SeNPs/ β -glucan lên các chỉ số miễn dịch trên lách ở chuột bị gây suy giảm miễn dịch

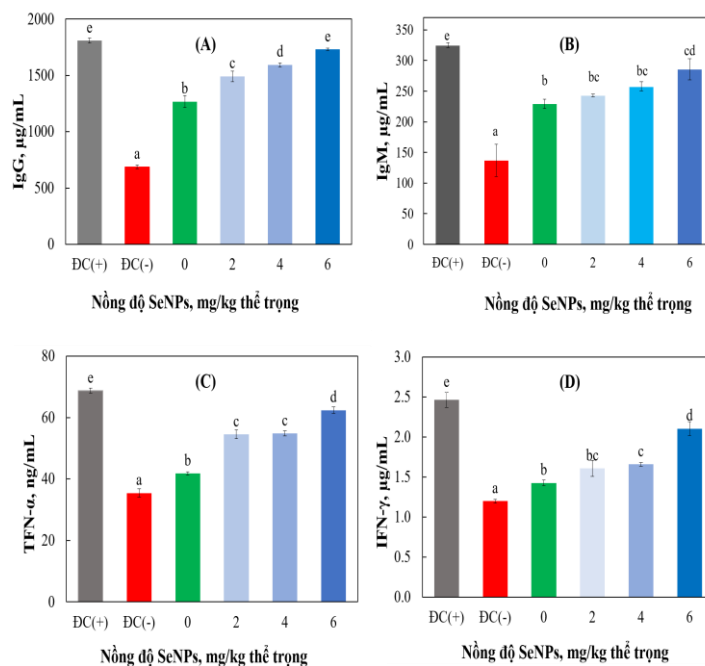
A: Chỉ số lách, B: chỉ số IgG trong lách, C: Chỉ số IgM trong lách, D: Chỉ số TFN- α , E: Chỉ số IL-2 trong lách, F: IFN- γ trong lách.

Những ký tự giống nhau thì sai khác không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) Trong đó, DC(+): chuột khỏe mạnh không gây suy giảm miễn dịch và chỉ cho uống nước cất; DC(-): chuột gây suy giảm miễn dịch bằng CTX và chỉ cho uống nước cất.

Các kết quả đánh giá chỉ số miễn dịch ở lách có thể thấy, SeNPs/ β -glucan đã giúp đẩy nhanh quá trình phục hồi kích thước lá lách và chỉ số lá lách ở những con chuột bị ức chế miễn dịch do CTX gây ra. SeNPs/ β -glucan cũng thúc đẩy sự tăng sinh các chỉ miễn dịch ở lách phụ thuộc vào liều lượng. Ở liều 6 mg/kg cho thấy khả năng phục hồi các chỉ số miễn dịch ở lách tốt nhất.

3.4.3 Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan đến các chỉ số cytokine và immunoglobulin trên chuột suy giảm miễn dịch

Kết quả chứng minh rằng so với nhóm chuột DC (-) nhóm chuột cho uống bổ sung β -glucan (không có SeNPs) và SeNPs/ β -glucan với nồng độ 2 - 6 mg/kg thể trọng đều có tác dụng gia tăng các chỉ số IgG, IgM, TNF- α và IFN- γ .

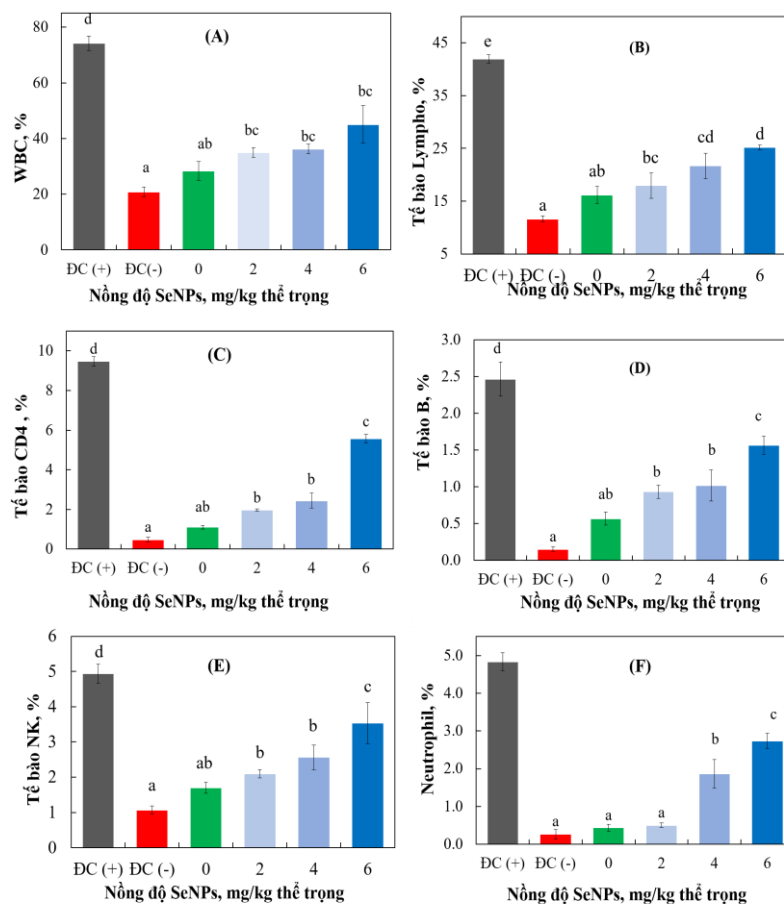


Hình 3.16 Ảnh hưởng của nồng độ SeNPs/ β -glucan lên các chỉ số miễn dịch dịch thể trong huyết thanh ở chuột bị gây suy giảm miễn dịch

Những ký tự giống nhau thì sai khác không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó, DC(+): chuột khỏe mạnh không gây suy giảm miễn dịch và chỉ cho uống nước cất; DC(-): chuột gây suy giảm miễn dịch bằng CTX và chỉ cho uống nước cất

3.4.4 Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan đến các chỉ số miễn dịch tế bào trong máu ngoại vi

Các chỉ số tế bào bạch cầu trung tính, tế bào lympho, tế bào B, tế bào CD4 $^{+}$ và tế bào NK cũng tăng đáng kể trong máu ngoại vi ở các nhóm chuột bị ức chế miễn dịch và được bổ sung 4 - 6 mg SeNPs/ β -glucan.

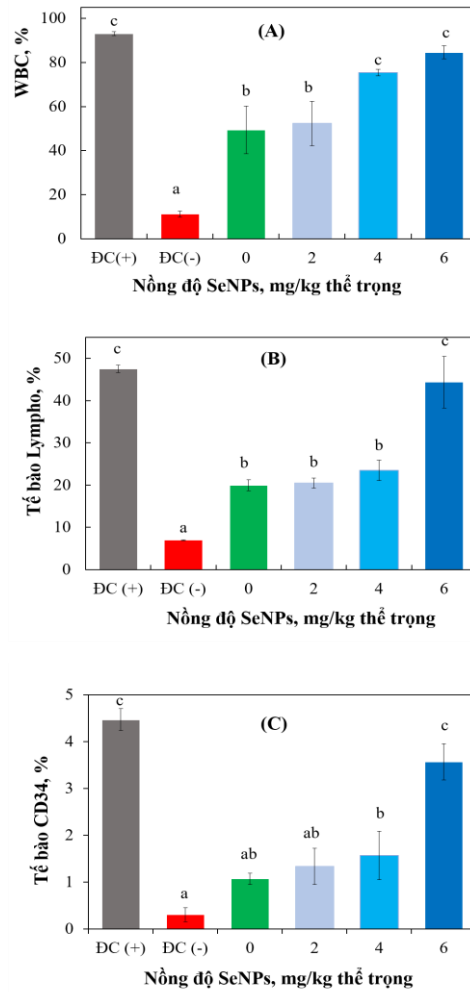


Hình 3.17. Ảnh hưởng của nồng độ SeNPs/ β -glucan lên các chỉ số miễn dịch tế bào máu ngoại vi ở chuột bị gây suy giảm miễn dịch

Những ký tự giống nhau thì sai khác không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó, ĐC(+): chuột khỏe mạnh không gây suy giảm miễn dịch và chỉ cho uống nước cất; ĐC(-): chuột gây suy giảm miễn dịch bằng CTX và chỉ cho uống nước cất.

3.4.5 Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan lên các chỉ số miễn dịch trong tủy xương

Từ các kết quả thu được có thể thấy sự gia tăng mạnh các yếu tố tế bào miễn dịch trong tủy xương có thể kích hoạt hệ thống miễn dịch và điều chỉnh hoạt động miễn dịch ở chuột bị ức chế miễn dịch. SeNPs / β -glucan được tổng hợp bằng chiếu xạ đã cải thiện đáng kể sự tăng sinh tế bào miễn dịch trong tủy xương, điều này rất quan trọng để duy trì liên tục ở mức độ cao của các yếu tố miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể trong máu ngoại vi của chuột bị ức chế miễn dịch. Nồng độ thích hợp để bổ sung SeNPs/ β -glucan qua đường uống được xác định là 6 mg/kg thể trọng chuột.

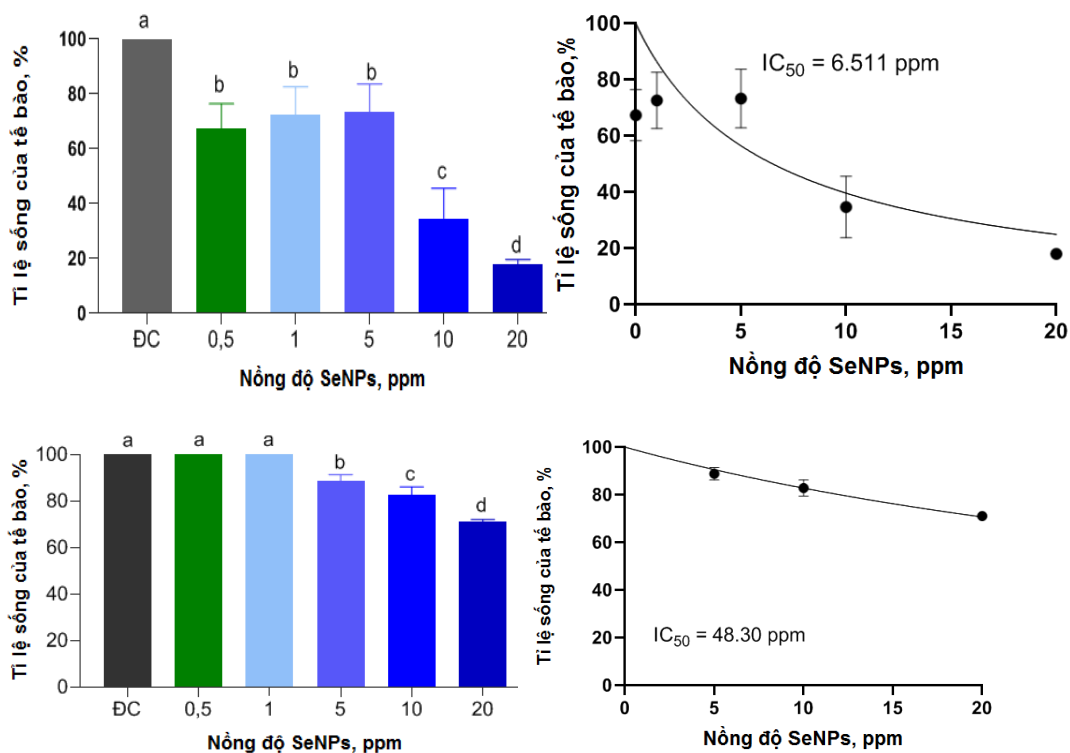


Hình 3.19. Ảnh hưởng của SeNPs/ β -glucan ở các nồng độ khác nhau lên các chỉ số miễn dịch trong tủy xương ở mô hình chuột gây suy giảm miễn dịch. *Những ký tự giống nhau thì sai khác không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó, ĐC (+): chuột khỏe mạnh không gây suy giảm miễn dịch và chỉ cho uống nước cất; ĐC (-): chuột gây suy giảm miễn dịch bằng CTX và chỉ cho uống nước cất.*

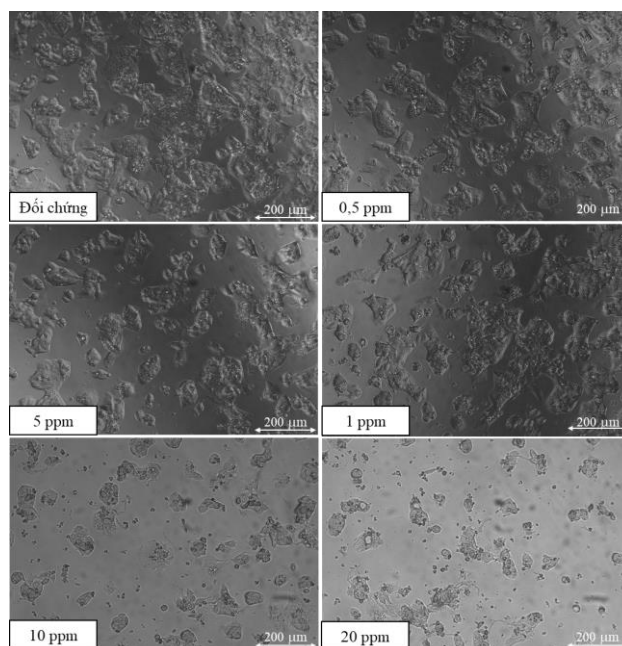
3.6. Hoạt tính ức chế tế bào ung thư gan HepG2 của SeNPs/ β -glucan

3.6.1. Kết quả đánh giá MTT

Sản phẩm SeNPs/ β -glucan có khả năng ức chế mạnh đối với sự phát triển tế bào ung thư gan HepG2 nhưng không gây độc trên nguyên bào sợi L929 ở các nồng độ dưới 20 ppm.



Hình 3.20. Tỉ lệ sống của tế bào HepG2 và L929 khi xử lý SeNPs/ β -glucan ở các nồng độ khác nhau

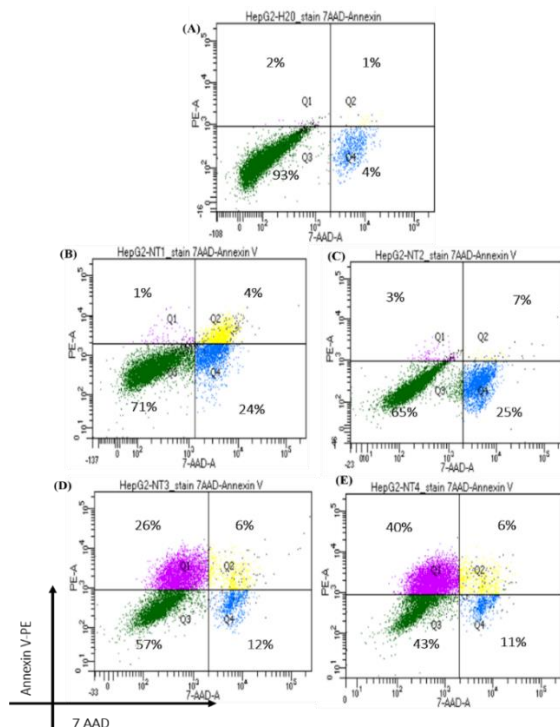


Hình 3.21. Hình thái tế bào ung thư gan HepG2 khi xử lý SeNPs/ β -glucan ở các nồng độ khác nhau

3.6.2 Kết quả khả năng cảm ứng apoptosis tế bào ung thư

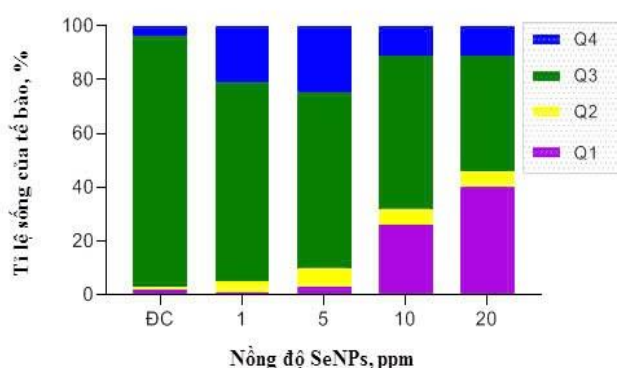
SeNPs/ β -glucan được tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ có khả năng cảm ứng apoptosis đối với tế bào ung thư gan và phụ thuộc vào nồng độ xử lý. Ở nồng độ càng

cao, số lượng tế bào tăng dần ở giai đoạn apoptosis sớm. Khi xử lý với nồng độ 20 ppm hầu như tỉ lệ tế bào tập trung ở vùng Q1- giai đoạn apoptosis sớm.



Hình 3.22 Kết quả phân tích Flow cytometry của tế bào HepG2 sau khi xử lý SeNPs/β-glucan ở nồng độ 1 - 20 ppm

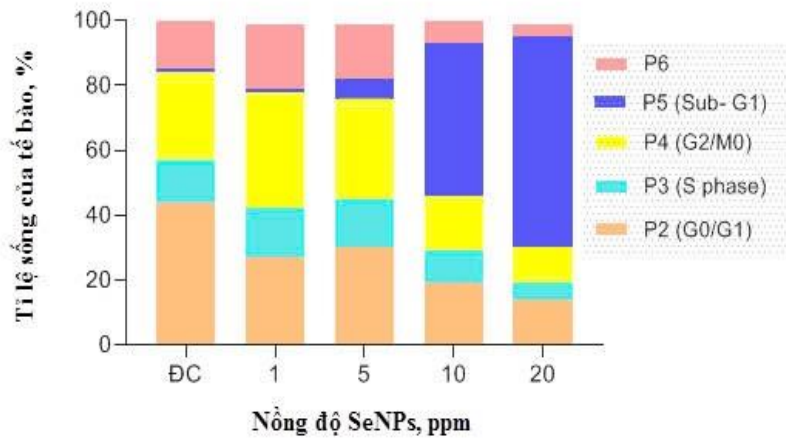
Tỉ lệ tế bào HepG2 phân bố ở các vùng được xác định bằng phương pháp nhuộm kép Annexin V-FITC/7AAD và phân tích bằng kỹ thuật dòng chảy tế bào Flow cytometry FACSaria III. Mỗi biểu đồ gồm 4 ô: ô góc phần tư thứ 1 Q1: (tế bào apoptosis sớm); ô góc phần tư thứ 2 Q2: (tế bào apoptosis muộn); ô góc phần tư thứ 3 Q3 (tế bào sống) và ô góc phần tư thứ 4 Q4 (tế bào necrosis).



Hình 3.23. Tỉ lệ sống tế bào HepG2 phân bố các vùng khác nhau sau khi xử lý với SeNPs/β-glucan

Tỉ lệ tế bào HepG2 phân bố ở các vùng được xác định bằng phương pháp nhuộm kép Annexin V-FITC/7AAD và phân tích trên hệ thống máy Flow cytometry FACSaria III. Trong đó, ĐC: Nghiệm thức đối chứng(xử lý với H₂O). Q1- tế bào apoptosis sớm, Q2- tế bào apoptosis muộn; Q3- tế bào sống, Q4- tế bào necrosis

3.6.3 Kết quả phân tích chu kỳ tế bào

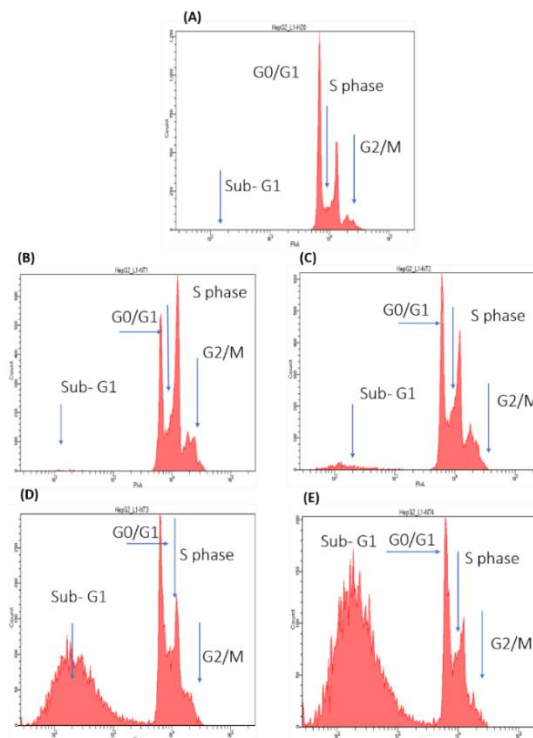


Hình 3.34. Biểu đồ phân bố chu kỳ tế bào HepG2 được xử lý SeNPs/ β -glucan ở nồng độ 1 - 20 ppm

Trong đó, ĐC: nghiệm thức đối chứng (xử lý với H_2O)

Phân tích chu kỳ tế bào bằng kỹ thuật Flow cytometry cho thấy rằng, tỉ lệ sống của tế bào HepG2 giảm dần khi tăng nồng độ xử lý với nano selen, tế bào đều bị ức chế hoàn toàn chu kỳ phân chia ở pha S và G2/M, tất cả tế bào đi vào pha sub-G1.

Như vậy, ngoài việc đánh giá hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào ung thư, các kết quả nghiên cứu cũng chứng minh được SeNPs/ β -glucan ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư gan HepG2 thông qua sự cảm ứng apoptosis và tác động làm rối loạn chu kỳ tế bào.



Hình 3.35. Kết quả phân bố chu kỳ tế bào của các tế bào HepG2 được xử lý SeNPs/ β -glucan ở nồng độ 1 - 20 ppm

Chương 4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1. Kết luận

Luận án đã nghiên cứu đưa ra được quy trình tổng hợp SeNPs ổn định trong β -glucan có hoạt tính sinh học cao bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60. Các điều kiện tổng hợp dung dịch SeNPs/ β -glucan cụ thể là: nồng độ selen Se^{4+} là 80 ppm, nồng độ chất ổn định β -glucan là 2%, pH ~ 5 và suất liều là 10 kGy/h. Chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp được có hình cầu, kích thước hạt trung bình khoảng 92,5 nm (đo bằng LDS), khoảng 65,32 nm (đo bằng TEM) và sự phân bố kích thước hạt dao động trong chủ yếu khoảng từ 55 - 75 nm. Nghiên cứu đã đánh giá được điều kiện bảo quản ở 0°C giúp kích thước hạt và sự phân bố kích thước hạt của dung dịch SeNPs/ β -glucan được ổn định nhất. Đánh giá được phương pháp đông khô là phương pháp tốt nhất để tạo SeNPs/ β -glucan dạng bột mà không làm gia tăng kích thước hạt.

Chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp được có hoạt tính chống oxy hóa cao và khá bền theo thời gian. Chế phẩm SeNPs/ β -glucan cho thấy có hoạt tính tăng cường miễn dịch khá tốt với các chỉ tiêu theo dõi ở miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể trong máu ngoại vi, trong tủy xương và trong lách trên mô hình chuột bị gây suy giảm miễn dịch bằng CTX. Bên cạnh đó, sản phẩm SeNPs/ β -glucan còn cho thấy hoạt tính ức chế mạnh đối với tế bào ung thư gan HepG2 nhưng hầu như không gây độc đối với nguyên bào sợi L929 ở các nồng độ 1 - 20 ppm. Ngoài ra các kết quả nghiên cứu cũng chứng minh được SeNPs/ β -glucan ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư gan HepG2 thông qua sự cảm ứng apoptosis và rối loạn chu kỳ phân chia tế bào.

Chế phẩm SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ có triển vọng ứng dụng để sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe thể hệ mới hỗ trợ tăng cường miễn dịch và hỗ trợ phòng trị ung thư an toàn và hiệu quả.

4.2. Kiến nghị

Để hoàn thiện thêm hướng nghiên cứu này, đề tài có một số kiến nghị như sau:

Tiếp tục nghiên cứu đánh giá thêm về hoạt tính ức chế trên các dòng tế bào ung thư khác.

Nâng cấp quy trình và sản xuất thử nghiệm chế phẩm SeNPs/ β -glucan qui mô pilot. Nghiên cứu áp dụng trong sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe từ SeNPs/ β -glucan hoặc thuốc bổ sung hỗ trợ điều trị ung thư gan.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Nguyen Thi Dung**, Tran Duc Trong, Nguyen Thanh Vu, Nguyen Trong Binh, Tran Thi Le Minh, Le Quang Luan. Radiation Synthesis of Selenium Nanoparticles Capped with β -Glucan and Its Immunostimulant Activity in Cytosan-Induced Immunosuppressed Mice. *Nanomaterials* 2021, 11(9), 2439 (IF:5,076, SCIE, Q1)
2. **Nguyễn Thị Dung**, Trần Đức Trọng, Nguyễn Thanh Vũ, Nguyễn Trọng Nghĩa, Lê Quang Luân. Nghiên cứu tổng hợp nano selen ổn định trong β -glucan tan nước bằng phương pháp chiếu xạ gamma Co-60. *Tạp chí Khoa học Công nghệ Việt Nam* (ISSN: 1859-4794).
3. **Nguyễn Thị Dung**, Trần Đức Trọng, Nguyễn Trọng Nghĩa, Huỳnh Vũ, Nguyễn Thanh Vũ, Nguyễn Thị Ngọc Anh, Trần Thị Lệ Minh, Lê Quang Luân. Hoạt tính ức chế tế bào ung thư gan HepG2 của SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ gamma co-60. *Hội nghị Công nghệ Sinh học toàn quốc năm 2021*, NXB ĐH Thái Nguyên, ISBN: 978-604-9987-88-5.

4. Tham dự HỘI NGHỊ

- Báo cáo oral tại HỘI NGHỊ CÔNG NGHỆ SINH HỌC TOÀN QUỐC 2021: Hoạt tính ức chế tế bào ung thư gan HepG2 của SeNPs/ β -glucan tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ gamma co-60. **Nguyễn Thị Dung**, Trần Đức Trọng, Nguyễn Trọng Nghĩa, Huỳnh Vũ, Nguyễn Thanh Vũ, Nguyễn Thị Ngọc Anh, Trần Thị Lệ Minh, Lê Quang Luân.
- Báo cáo poster tại HỘI NGHỊ CÔNG NGHỆ SINH HỌC CHÂU Á 2023: *Anticancer activity against liver cancer cell line HepG2 and immunostimulant activity in cytoxin-induced immunosuppression mice of radiation synthesized SeNPs/ β -glucan*. **Nguyen Thi Dung**^{1,2}, Tran Duc Trong¹, Nguyen Trong Nghia¹, Nguyen Thanh Vu¹, Tran Thi Le Minh², Le Quang Luan^{1*}

5. Sáng chế/ giải pháp hữu ích

Quyết định chấp nhận đơn: Quy trình sản xuất bột nano selen ổn định trong beta-glucan tan trong nước có hoạt tính tăng cường miễn dịch bằng phương pháp chiếu xạ tia gamma (Cobalt-60) và bột nano selen ổn định trong beta-glucan tan trong nước được sản xuất từ quy trình này. (Quyết định số 4416w/QĐ- SHTT ngày 11 tháng 3 năm 2022), Lê Quang Luân, **Nguyễn Thị Dung** (2021), Nguyễn Thanh Vũ, Trần Đức Trọng.

6. Giải thưởng

Giải khuyến khích sáng tạo Khoa học kỹ thuật TP. HC (Quyết định số 28/ QĐ-LHH ngày 27 tháng 6 năm 2023)

Giải khuyến khích sáng tạo Khoa học kỹ thuật toàn quốc (Quyết định số: 1236/QĐ-LHHVN ngày 29 tháng 12 năm 2023) **Tên giải pháp:** Chế tạo chế phẩm nano selen@ β -glucan có hoạt tính tăng cường miễn dịch cao bằng phương pháp chiếu xạ