

Хулганад азатиопринээр үүсгэсэн дархлаа дутагдлын үед дархлааны эсүүдийн хариу урвалд Иммунос бэлдмэлийн үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

Даваасамбуу Т.¹, Оюунчимэг Б.¹, Баянмөнх А.¹, Сосорбурам Б.¹, Одчимэг Б.¹,
Бадамцэцэг Б.¹, Лхагва Л.¹, Хүрэлбаатар Л.²

¹Эм судлалын хүрээлэн, ²"Монос" Групп
E-mail: davaasambuu@monos.mn

Abstract

Effect of Immunos on immune response cells by azathioprine Induced immunosuppression in mice

Davaasambuu T.¹, Oyunchimeg B.¹, Bayanmunkh A.¹, Sosorburam B.¹, Odchimeg B.¹,
Badamtsetseg B.¹, Lkhagva L.¹, Khurelbaatar L.²

¹Drug Research Institute, ²"Monos" Group
E-mail: davaasambuu@monos.mn

Background

Herbal medicines continue to be widely used as natural promoters of good health, as immune-modulators in recent years. This situation is directly related to the rapid growth of natural based products, the decrease of chemical synthesized products and as well as the increase of natural substance consumption.

Objective

The purpose of this survey was to study influence of Immunos herbal medicines on immune system in the experimental and preclinical circumstances.

Materials and Methods

The immune deficiency was to created by Azathioprine through 5 days in the white mice after that control group, preparation of Immunol, Salimon and Immunos 1, 2 were administrated appropriate doses by oral during 10 days. Then we collected blood and quantified number of white blood cells (K/ μ L), quantity of splenocyte (Ч106 cell/ml), amount of CD4+, CD8+ and IgM, IgA, Ig G (mg/ml) (Elisa Kit Assay: Catalog. No: WAM-568 (Elisa Reader, 450 nm)-WKEA MED SUPPLIES CORP) on the 5th, 10th days.

Results

All statistical analyses were conducted with SPSS version 20.0 software (IBM, Armonk, NY). One-way ANOVA was used to assess statistical significance between Immunos groups and days of observation. Mean values of white blood cells in blood, quantity of splenocyte, CD4+, CD8+ and IgM, IgG levels determined in the control and experimental groups. White blood cells level were significantly increased in the Immunos group compared with the control group by 55.6 percent (11.5 ± 0.9 K/ μ L vs 5.1 ± 0.51 K/ μ L, $p < 0.001$) and number of splenocyte increased Immunos group compared with the control group by 60.6 % (352.2 ± 23.5 Ч106 cell/ml vs 138.6 ± 23.5 Ч106 cell/ml, $p < 0.01$). Therefore, CD4+, CD8+ and IgM, IgG levels were significantly increased in the Immunos group compared with the control group by 0.71 to 8.8% (IgG: 11.47 ± 0.42 vs 10.45 ± 0.43 μ g/ml, IgM: 11.33 ± 0.81 vs 10.48 ± 0.31 μ g/ml, CD4+: 10.44 ± 0.635 vs 10.04 ± 0.372 U/ml, CD8+: 9.75 ± 1.02 vs 9.68 ± 0.45 U/ml $p < 0.02$).

Conclusion

It's concluded that, Immunos preparation shows immune-stimulator effect in cellular immunity and humoral immunity in the case of immunosuppressant by Azathioprine.

Keywords

Azathioprine, Cytokine CD4, Cytokine CD8, Immunoglobulin, Immunostimulator, Splenocyte, White Blood Cells

Pp. 47-51, Tables 2, Reference 24

Оршил

Дархлаа тогтолцооны алдагдал дээр суурилан үүсдэг дархлал дутагдал, хэт идэвхжилт болон харшлын гаралтай өвчлөлүүд хүн амд ихсэх хандлагатай байгаа учир дархлал тогтолцооны эмгэгээс сэргийлэх, бие махбодод хор гаж нөлөө багатай, өндөр идэвхит байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүний судалгаа эрчимтэй хийгдэж байна [1, 2, 3]. Гэвч дархлаа дэмжих болон дархлаа зүгшрүүлэх үйлдэлтэй байгалийн гаралтай бэлдмэлүүд харьцангуй цөөн байгаа юм [4]. Дорно дахины АУ-д хэрэглэж ирсэн дархлаа дэмжих үйлдэлтэй нь батлагдсан эмт ургамлуудын нийлмэл найрлага бүхий дархлаа дэмжих үйлдэлтэй бэлдмэлийг гарган авах нь энэхүү судалгааны ажлын үндэслэл юм.

Зорилго

Ургамлын гаралтай “Иммунос” бэлдмэлийн дархлаа дэмжих үйлдлийг эмнэл зүйн өмнөх судалгаагаар тогтоох

Зорилт:

Дархлаа дэмжих үйлдлийг тогтоох зорилгын хүрээнд дараах зорилтуудыг тавьсан. Үүнд:

1. Туршилтын хулганы цусан дах цагаан эсийн тоог тодорхойлох
2. Дэлүүний эсийн тоог тодорхойлох
3. Цусны ийлдсэн дэх иммуноглобулинууд (IgM, IgA болон IgG)-ыг тодорхойлох
4. Цусны ийлдсэн дэх цитокинууд (CD4+, CD8+)-ыг тодорхойлох

Материал, арга зүй

Азиатиоприныг 75 мг/кг тунгаар (0.3 мл/20 гр)

өдөрт 1 удаа 5 өдөр дараалан туршилтын амьтдын амаар уулгаж 2-догч дархлаа дутагдлыг үүсгэсэн [4].

Судалгааны ажлыг нэгэн жигд арчилгаа, хооллолтод байлгасан 20-24 гр жинтэй 60 толгой эрүүл цагаан хулгана сонгон авч “Амьтанд туршилт хийх био-анагаахын ёс зүйн удирдамж”-ийн дагуу ёс зүйн хэм хэмжээг баримтлан гүйцэтгэсэн [5]. Сонгож авсан амьтдыг дараах бүлгүүдэд хуваасан. Үүнд:

1. Эрүүл бүлэг (n=10)
2. Хяналт (n=10, нэрмэл ус)
3. Иммунос 1 (n=10)
4. Иммунос 2 (n=10)
5. Стандарт 1 (n=10, Салимон)
6. Стандарт 2 (n=10, Иммунал)

Туршилтын бүлгүүдэд дээрх бэлдмэлүүдийг эмгэг загвар үүсгэснээс хойш амаар өдөрт 1 удаа уулгаж, эмчилгээний 5, 10 хоног дээр амьтдад эвитинаци хийж цусан дах цагаан эсийн тоо [6, 7], дэлүүний эсийн тоог тооцсон. Туршилтын хулганы цусны ийлдсэнд +CD4, +CD8, IgA, IgM, IgG-ийн хэмжээг үйлдвэрлэгчийн арга зүйн дагуу (Mouse CD4 Elisa Kit Assay, 450 nm), WKEA MED SUPPLIES CORP, www.wkeamedsupplies.com) тодорхойлсон.

Үр дүн

Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 20 програмаар хийж, судалгааны бүлэг хоорондын ялгааг Стьюдентийн критерийр үнэлэн, $p < 0.05$ үеийн үнэн магадтай ялгаатай гэж тооцсон [8].

Table 1. Effect of treatment sample's on the activities of mice blood WBC and Splenocyte (M±m)

Group	Index spleen	WBC (in serum), K/ μ L	Count splenocyte (4×10^6 /ml)
Healthy (n=5)	0.0055±0.0007	11.6±0.77	340.0±19.0
Control (n=5)	0.0042±0.0005	5.1±0.51***	138.6±4.9***
Immunos 1 (n=5)	0.0043±0.00036	11.5±0.9**	352.2±23.5**
Immunos 2 (n=5)	0.0037±0.00042	10.5±1.32**	298.0±22.6**
Standard1 (n=5)	0.0040±0.00068	11.0±0.85***	305.2±11.6***
Standard2 (n=5)	0.0043±0.00064	9.68±0.39***	180.0±10.0*

Note: *Sig=0.02, $p < 0.05$: control group compared with experimental groups.

**Sig=0.006, $p < 0.01$: control group compared with experimental groups.

***Sig=0.000, $p < 0.001$: healthy and control groups with experimental groups.

Туршилтын үр дүн (Хүснэгт 1)-гээс харахад хяналтын бүлгийг эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад хяналтын бүлгийн дэлүүний эс нь 2.5 дахин ($p < 0.05$) буурсан байна. Азиатиоприн нь цусан дах цагаан эс (WBC)-ийн хэмжээг багасгадаг [9, 10]. Хяналтын бүлгийн амьтдын цусан дах цагаан эсийн тоо эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад 2.3 дахин бага ($p < 0.05$) байгаа нь судалгааны бүлэгт хоёрдогч дархлаа дутагдал үүссэнийг тодорхойлж байна. Эмчилгээний 5 дах хоногийн үр дүнгээр Иммунос 1 бүлгийн туршилтын хархнуудын цусны цагаан эсийн тоо ($11.5 \text{ K}/\mu\text{L}$)-г хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $6.4 \text{ K}/\mu\text{L}$ буюу 55.7%-р нэмэгдүүлсэн байна. Иммунос 1 бүлгийн амьтдын цусан дах цагаан эсийн тоог харьцуулах бүлэг (Стандарт 1 болон Стандарт 2)-үүдтэй харьцуулахад статистик ач холбогдолтойгоор 4.34-15.8%-р бага байна. Энэ нь Иммунос 1 бэлдмэл нь бусад эмчилгээний бүлгүүдээс цусан дах цагаан эсийн тоог нэмэгдүүлж байна.

Дэлүү нь дархлааны эрхтнээс гадна хоргүйжүүлэх, эвдэрсэн, хөгширсэн, задарсан эритроцит, тромбоцит болон бусад эсүүдийг шүүж, дотоод орчныг цэвэрлэх үүрэгтэй. Вирус, нянгийн хор нь эритроцит, тромбоцитын гадаргууд холбогдон шингэж дэлүүнд очиж саармагждаг [11].

Хүснэгт 1-с харахад хяналтын бүлгийн туршилтын хулгануудын дэлүүний эсийн тоо эрүүл бүлгийнхтэй харьцуулахад $201.4 \times 10^6/\text{ml}$ буюу 59.2%-иар багассан байна. Хяналтын бүлгийн амьтдын дэлүүний эс багасах нь тухайн туршилтын амьтдад хоёрдогч дархлаа дутагдал үүссэнтэй холбоотой. Иммунос 1 бэлдмэл уулгасан туршилтын хулгануудын дэлүүний эсийн тоо ($352.2 \times 10^6/\text{ml}$)-г хяналтын бүлгийн дэлүүний эсийн тоотой харьцуулахад $213.6 \times 10^6/\text{ml}$ буюу 60.6%-иар нэмэгдүүлсэн байна. Харин Иммунос 1 бүлгийг бусад эмчилгээний бүлгүүдтэй харьцуулахад Иммунос 1 бэлдмэл нь дэлүүний эсийн тоог 13.3%-48.8% нэмэгдүүлсэн байна.

Table 2. Effects of treatment samples on the activities of mice blood serum IgA, IgG, IgM, CD4 and CD8 ($M \pm m$)

Group	IgG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Ig M ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CD4+ (U/ml)	CD8+ (U/ml)
Healthy (n=5)	12.19 \pm 0.28	11.74 \pm 0.56	12.65 \pm 0.79	12.92 \pm 1.62
Control (n=5)	10.45 \pm 0.43*	10.48 \pm 0.31	10.04 \pm 0.372*	9.68 \pm 0.45
Immunos 1(n=5)	11.47 \pm 0.42	11.33 \pm 0.81	10.44 \pm 0.635	9.75 \pm 1.02
Immunos 2 (n=5)	11.01 \pm 0.18	9.91 \pm 0.28	12.63 \pm 0.455**	8.87 \pm 0.47
Standard1 (n=5)	11.04 \pm 0.51	13.69 \pm 0.49**	10.90 \pm 1.86	9.56 \pm 0.39
Standard2 (n=5)	9.26 \pm 0.58	12.70 \pm 0.48**	11.64 \pm 2.08	9.43 \pm 0.52

Note: *Sig=0.02, $p < 0.05$: control group compared with experimental groups.

**Sig=0.006, $p < 0.01$: control group compared with experimental groups.

***Sig=0.000, $p < 0.001$: healthy and control groups with experimental groups.

CD4+ цитокин нь Т туслагч (T-helper) эсийн гадаргуу дээр байрладаг. CD4+ молекул нь харь төрлийн пептидийг эсрэгтөрөгчид таниулдаг. Үүний дараа эсрэгтөрөгч нь В эсийг нийлэгжүүлнэ [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Туршилтын үр дүнгээс харахад (Хүснэгт 2) Хяналтын бүлгийн туршилтын хулганы цусны ийлдсэн дэх CD4+-ийн хэмжээг эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад $2.61 \text{ U}/\text{ml}$ буюу 20.6%-р багассан байна. Азиатиоприн нь чөмөгний ажиллагааг дарангуйлах замаар мөхлөгт эсийн пролиферацийг сулруулж цусны ийлдсэн дэх CD4+-ийн хэмжээг багасгадаг [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Харин туршилтын бэлдмэлүүдийг уулгаснаас хойш туршилтын хулганы дархлалын тогтолцоо идэвхжиж эмчилгээний бүлгүүдийн цусны ийлдсэн дэх CD4+-ийн хэмжээ нэмэгдсэн байна. Иммунос 1 бүлгийн цусны ийлдсэн дэх CD4+-

ийн хэмжээг хяналтын бүлгийнхтэй харьцуулахад $0.4 \text{ U}/\text{ml}$ буюу 3.9%-р нэмэгдүүлсэн байна. Харин Стандарт 2 бүлгийн CD4+-ийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $1.6 \text{ U}/\text{ml}$ буюу 15.9%-р нэмэгдүүлсэн байна. Гэвч CD4+-ийн үзүүлэлтийг CD8+ цитокины идэвхжилтэй харьцуулахад Стандарт 2 бүлгийн цусны ийлдсэн дэх CD8+-ийн хэмжээ ($9.43 \text{ U}/\text{ml}$) нь Иммунос 1 бүлгийн CD8+-ийн хэмжээ ($9.75 \text{ U}/\text{ml}$)-нээс $0.25 \text{ U}/\text{ml}$ буюу 2.56%-иар бага байна. CD8+ цитокин нь эс хордуулагч Т эсийн гадаргуу дээр байрладаг ба эс хордуулагч Т эсийн хариу урвалыг идэвхжүүлдэг. CD8+ молекулууд нь Т эс болон бай эс хоорондын холбогдох үйлийг нэмэгдүүлдэг. Иймээс Иммунос 1 бэлдмэл нь дархлал дэмжих болон Т эсийг идэвхжүүлэх үйлдлээрээ Стандарт 2 бэлдмэлээс давуу юм. CD4+ цитокин идэвхжсэнээр

В эс нийлэгжинэ [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Хяналтын бүлгийн цусны ийлдсэн дэх IgG (immunoglobulin G)-н хэмжээ (10.45 µg/ml) нь эрүүл бүлгийнхээс 1.74 µg/ml буюу 14.2%-р буурсан байна. IgG нь хавсрагын урвалын сонгомлоор идэвхжүүлж, опосинины үүргийг гүйцэтгэнэ. Мөн Фагоцитозын үйлийг эрчимжүүлэх, эсрэг бие хамааралт эс хордуулалтыг нөхцөлдүүлдэг [16, 17, 18]. Иммунос 1 бүлгийн цусны ийлдсэн дэх IgG-ийн хэмжээ (11.47 µg/ml)-г хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад 1.02 µg/ml буюу 9.7%-иар фагоцитозын үйлийг нэмэгдүүлж, В эсийн идэвхжилийг нэмэгдүүлсэн байна. Иммунос 1 бүлгийн цусны ийлдсэн дэх IgG-ийн хэмжээг бусад эмчилгээний бүлгүүдтэй харьцуулахад 3.7%-19.2%-р IgG-г илүү идэвхжүүлсэн байна.

Хяналтын бүлгийн цусны ийлдсэн дэх IgM (Immunoglobulin M)-н хэмжээ (10.48 µg/ml) нь эрүүл бүлгийнхээс 1.26 µg/ml буюу 12.5%-р буурсан байна. IgM Хавсаргын C1q бүрдэлтэй СНЗ хэрчмээрээ холбогддог. Энэ нь хавсаргын урвалыг идэвхжүүлдэг [16, 17, 18]. Халдварын дараа 2-5 хоногт идэвхтэй нийлэгжинэ. Иммунос 1 бүлгийн цусны ийлдсэн дэх IgM-ийн хэмжээ (11.33 µg/ml)-г хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад 0.85 µg/ml буюу 8.1%-иар хавсаргын урвалыг нэмэгдүүлснээр В эсийг идэвхжүүлж байна.

Хэлцэмж

Дархлаа дэмжих үйлдэл бүхий ургамлын фитохими болон эмнэл зүйн өмнөх судалгаанууд нилээдгүй байдгаас гадна гол төлөв Шинэсэрхүү бударгана (*Salsola laricifolia* Turcz.ex.Liv), Алтангагнуур (*Rhodiola Rosa*), Монгол Хунчир (*Astragalus Mongolicus* Bge), Мана (*Inula Helenum* L) зэрэг ургамлууд түлхүү судлагдсан байдаг. Энэхүү судалгаануудын үр дүнгээс харахад эдгээр ургамлууд нь туршилтын хулганы цусан дах цагаан эсийн тоо болон Т ба В лимфоцитын тоог нэмэгдүүлэх замаар дархлаа дэмжих үйлдэлтэй болох нь тогтоогдсон [19, 20]. Бид нарын энэхүү судалгаагаар мөн Т эсийн идэвхжилийг CD4+Т, CD8+Т, шингэний дархлааг IgG, IgM дархлаа дэмжих үйлдлийг нь тодорхойлоход бусад судлаачдын судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Хятадын судлаачид болох Zhou X, Lui Z нар нь зарим ургамлуудын дархлаа дэмжих үйлдлийг нь уушигны хавдартай хулгана дээр туршиж байсан. Судалгааны үр дүнгээр эмчилгээний үед цусны ийлдсэн дэх Т эсийн CD4+ болон CD8+ цитокинуудын хэмжээ ихэссэн үед ургамалд агуулагдаж буй полисахарид (APS) болон полисахарипептид (PSP) нь хавдрын эсрэг үйлдэлтэй гэж тодорхойлсон байдаг [21]. Мөн Хятадын судлаачид болох Li-Huan Chen, Mei-

Ling болон Shi-Khang Zhai нар нь дэлүүнд байх макрофагийн идэвхжилээр дээрх ургамлуудын дархлаа дэмжих үйлдлийг тогтоосон байдаг. Судлаачдын туршилтын үр дүнгээр Шинэсэрхүү бударгана (*Salsola laricifolia* Turcz.ex.Liv), Алтангагнуур (*Rhodiola Rosa*), Монгол Хунчир (*Astragalus Mongolicus* Bge), Мана (*Inula Helenum* L) ургамлууд нь дэлүүн дэх макрофагийн хэмжээг нэмэгдүүлж байсан [22]. Бидний судалгаагаар Иммунос 1 бэлдмэл нь туршилтын хулгануудын дэлүүний эсийн тоог нэмэгдүүлэх үйлдэлтэй байсан. Мөн эдгээр ургамлуудын элэг хамгаалах, хавдрын эсрэг, бактерийн эсрэг, дархлаа дэмжих зэрэг биологийн үйлдлийг тогтоох судалгааг Хятадын судлаачид тодорхойлсон байдаг [23, 24].

Дүгнэлт:

1. Иммунос 1 бэлдмэл нь CD4+Т, CD8+Т болон IgG, IgM үзүүлэлтүүдээрээ бусад эмчилгээний бүлгүүдээс дархлалын тогтолцоог илүү дэмжиж байна.
2. Иммунос 1 бэлдмэл уулгасан хулгануудын цусан дах цагаан эсийн тоо болон дэлүүний эсийн тоо нь Т лимфоцит болон В эсийн идэвхжилтэй уялдан холбоотойгоор нэмэгдэж байна. Энэ нь дархлал дутмагшлын үед Иммунос 1 бэлдмэл нь дархлаа дэмжих үйлдэлтэйг харуулж байна.

Ном зүй

1. Ligaa U., Davaasuren B., Ninjil N. Using of Mongolian medicine plant in euro and Asian medical science. Ulaanbaatar, 2005, p.23-24.
2. Enkhjargal D., Bayasgalan S., Purevsuren S. Medicine botany. Ulaanbaatar, 2004, p.45-48.
3. Батбаатар Г. Ясны идээт үрэвслийн эмчилгээний дархлаа-хяналт. АУ-ны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт зохиол. УБ., 2000, p.32-47.
4. Болормаа П. Шинэсэрхүү бударгана (*Salsola Laricifolia* Turcz.ex.Litu), Хуурмаг булчирхайт ортууз (*Oxytropis pseudoglandulosa* Gontsch)—ын иммуотроп үйлдлийн судалгаа. Мал эмнэлгийн ухааны дэд докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт зохиол, Улаанбаатар хот, 1996, p.54-64.
5. Бурмаажав Б. 2011. Анагаах ухааны ёс зүй. Судлаачийн гарын авлага, Эрүүл мэндийн яам, УБ, х.75-78.
6. Ed Wilson Santos et al. Hematology and biochemical reference values for C57BL/6, Swiss Webster and BALB/c mice. Braz.J.Vet.Res.Anim. Sci., Sao Paulo, v.53, n.2, 2016, p.138-145.

7. Carton L et al. Modeling and Predicting Stress-induced Immunosuppression in Mice Using Blood Parameters. *Toxicological, Sciences* 83, 2005, p.101-113.
8. Duolao Wang et al. "Clinical Trials", A practical Guide to Design, Analysis Reporting, Remedica, 2006, p.167-235.
9. Jasek W et al. *Osterreichischer Apothekerverlag*. 62th Edition, Vienna, 2007, p.4103-4109.
10. Чүлтэмсүрэн М., Ерөөлт Ч., 2003. Эмийн лавлах. II хэвлэл, УБ, х.7.
11. Батбаатар Г., Цогтсайхан С. Дархлаа судлал, Шинэчлэн засварласан хэвлэл, УБ, 2011, х.258-268.
12. Батбаатар Г., Цогтсайхан С. ба бусад. Дархлаа судлал, 6 дахь хэвлэл, х.181-194.
13. James M.Bader., Identification of T lymphocytes. J.C.Glase, Editor, Vol 18, 1996. p.113-123
14. Gunnar Dahlen, Nils-Erik Fiehn. *Oral Microbiology and Immunology*. 1st e-book, 2004, p.78-81.
15. Judith A Kapp., Special regulatory t-cell review: suppressors regulated but unsuppressed, *Immunology*. 2008 Jan; 123(1): 28–32.
16. Gupta S.K., *Essentials of Immunology*. First edition, 2004, p.78-86.
17. Matthew Helbert. *Flesh and Bones Immunology*, Elsevier's Health Sciences Rights Department, Philadelphia, USA, 2006, p.46-67.
18. Ёндондорж А ба бусад., Мал эмнэлгийн дархлаа судлалын үндэс, Мөнхийн Үсэг, Улаанбаатар хот, 2008, p.87-101.
19. Болормаа П., Амбага М. Шинэсэрхүү бударганы дархлал сэргээх үйлдлийн судалгаа//“Монголын анагаах ухаан”,1(114), 2001, p.24-47.
20. Цэрэндолгор Б. ба бусад. Туршилтын амьтны дархлалын тогтолцоонд дархлаа дэмжих үйлдэлтэй ургамлуудын үзүүлэх үйлдэл болон хемстологийн зарим үзүүлэлтүүдийн харьцуулсан судалгаа, Монголын эм зүй, эм судлал сэтгүүл, №1(3), 2013, p.4-9.
21. Zhou X, Lui Z et al. Immunomodulatory effects of herbal formula of Astragalus polysaccharide (APS) and polysaccharopeptide (PSP) in mice with lung cancer. *Int., J.Biol. Macromol.* 2018, p.596-601.
22. Li-huan Chen, Mei-ling Shen et al. Effect of Astragalus polysaccharides on phagocyte function in mice //“*Pharmacology Sinica*”, Vol. 2, №3, 1981, p.6-9.
23. Zhao Y M., Zhang M.L., et al. Chemical constituents of plants from the genus *Inula*. *J.Chem. Biod.* 3: 2006, p.371-384.
24. Song Q.H., Kobayashi T., et al. Effects of *Inula Britannica* on the production of antibodies and cytokines and on T cell differentiation in C57BL/6 mice immunized by ovalbumin. *Am.J.Chin. Med.*30:2002, p.297-305.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, Профессор Д.Цэрэндагва*