

HỘI NGHỊ KHOA HỌC
**GIẢNG VIÊN, HỌC VIÊN,
SINH VIÊN**
2024 / TẬP 1

MỤC LỤC

1. Tổng quan tình hình nghiên cứu về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu của bò - <i>Đào Thị Mai Quỳnh, Nguyễn Thị Thu Hiền</i>	7
2. Ảnh hưởng của stress đến bệnh đái tháo đường - <i>Nguyễn Thị Thu Hiền,</i> <i>Nguyễn Thanh Bình</i>	14
3. Tổng quan về tình hình chăn nuôi bò trên thế giới và Việt Nam - <i>Trần Thị Ánh Nguyệt,</i> <i>Nguyễn Thị Thu Hiền</i>	19
4. Một số thông tin mới trong nghiên cứu, đánh giá Exosome hiện nay - <i>Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Bình Phương</i>	29
5. Tổng quan về mã DNA trong việc phân loại và xây dựng cây phát sinh phân tử - <i>Bùi Thị Kim Lý</i>	36
6. Cấu trúc tiết loại III trong quá trình gây bệnh của nhóm vi khuẩn Enteropathogen <i>Escherichia Coli</i> - <i>Bùi Thị Kim Lý</i>	41
7. Sự biểu hiện gen và cấu trúc nhiễm sắc chất trong quá trình kích hoạt bộ gen hợp tử - <i>Hoàng Thành Chí</i>	49
8. Cập nhật tình hình nghiên cứu hoạt tính sinh học của Cây xáo tam phân - <i>Hoàng Thành Chí</i>	57
9. Huyết tương giàu tiểu cầu: Vai trò của yếu tố tăng trưởng - <i>Bùi Thị Kim Lý,</i> <i>Hoàng Thành Chí</i>	62
10. Đánh giá thực trạng triển khai phòng, chống tác hại thuốc lá ở nơi công cộng và công sở tại tỉnh Bình Dương năm 2022 - <i>Nguyễn Bình Phương, Nguyễn Thanh Bình,</i> <i>Nguyễn Phi Long</i>	69
11. Nhu cầu nhận thông tin sức khỏe qua loa truyền thanh cộng đồng: nghiên cứu định tính tại một số địa phương của tỉnh Bình Dương - <i>Nguyễn Bình Phương,</i> <i>Trương Thanh Yên Châu, Trần Minh Hoàng</i>	77
12. Tổng quan về sữa chua kết hợp với nguyên liệu tự nhiên tiềm năng ứng dụng trong công nghiệp thực phẩm - <i>Nguyễn Thanh Nhã, Mai Thị Ngọc Lan Thanh</i>	83
13. Tổng quan về đích tác động tiềm năng trên chủng <i>Staphylococcus Aureus</i> kháng Methicillin (MRSA) - <i>Mai Thị Ngọc Lan Thanh</i>	92
14. Tổng quan về trà lên men - <i>Châu Ngọc Hân, Mai Thị Ngọc Lan Thanh</i>	98
15. Sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế protein p37 của virus đậu mùa khi bằng mô hình Docking phân tử - <i>Nguyễn Thị Thanh Thảo</i>	114
16. Tổng quan tác dụng điều trị ung thư của α -Mangostin có trong cây măng cụt - <i>Nguyễn Thị Phương Trúc, Nguyễn Thị Thanh Thảo</i>	126
17. Nguy cơ gây nghiện của thuốc lá điện tử - <i>Nguyễn Thị Phương Trúc,</i> <i>Nguyễn Thị Thanh Thảo</i>	138

18. Ứng dụng Liposome trong điều trị các rối loạn liên quan đến thai kỳ - <i>Nguyễn Thị Thanh Thảo</i>	144
19. Độc tố của nấm mốc và tác hại của chúng đến sức khoẻ con người - <i>Nguyễn Anh Dũng</i>	149
20. Vi khuẩn <i>Salmonella</i> : Các con đường nhiễm khuẩn, cơ chế gây bệnh và cách phòng ngừa - <i>Nguyễn Anh Dũng</i>	158
21. Ứng dụng của Probiotic trong phòng trị bệnh viêm khớp dạng thấp - <i>Nguyễn Anh Dũng</i>	166
22. Composite adsorbents from crab shell chitosan and activated carbon for Cu ²⁺ ions in water - <i>Thi Bich Tram Nguyen, Hieu Trung Nguyen</i>	172
23. Study on the synthesis of aluminium terephthalate Metal-Organic framework material using Hydrothermal method - <i>Pham Dinh Du</i>	183
24. Ứng dụng Hydrogel trong y sinh - <i>Nguyễn Thị Bích Trâm</i>	190
25. Xác định đồng thời Paracetamol và Ascorbic Acid trong thuốc bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng cột pha đảo c18 - <i>Lê Thị Huỳnh Như</i>	206
26. Đánh giá khả năng ức chế ăn mòn của cao lá sung đối với thép Carbon trong môi trường Acid HCl 0,1 M bằng phương pháp điện hóa và phân tích bề mặt - <i>Hà Tuấn Anh</i>	213
27. Các phương pháp chiết xuất tinh dầu hoa hồng <i>Rosa damascena</i> mill - <i>Võ Thị Kim Thư</i>	223
28. Chế tạo kit thử nhanh hàn the bằng thuốc thử Curcumin chiết xuất từ củ nghệ - <i>Thủy Châu Tô</i>	233
29. Phương pháp toán tử FK giải phương trình Schrödinger - <i>Nguyễn Phương Duy Anh</i>	240
30. Phương pháp lý thuyết nhiễu loạn giải bài toán nguyên tử Hydro trong từ trường đều - <i>Nguyễn Phương Duy Anh</i>	250
31. Các đặc trưng cấu trúc và động học của vật liệu đa tinh thể bạc (Ag) - <i>Nguyễn Thị Huỳnh Nga, Mai Văn Dũng</i>	257
32. Các đặc trưng cấu trúc, động học và cơ học của vật liệu AgAuAg - <i>Mai Văn Dũng</i>	265
33. Sử dụng chương trình Geant4 trong việc tính toán truyền năng lượng tuyến tính cho tia Beta của đồng vị Tritium - <i>Hoàng Sỹ Minh Tuấn</i>	274
34. Ứng dụng của phần mềm Symbolab trong giảng dạy phần cơ học của môn vật lý ứng dụng đối với sinh viên ngành xây dựng - <i>Hoàng Sỹ Minh Tuấn</i>	281
35. Nghiên cứu một số tính chất đặc trưng của vật liệu Armchair SiGe Nanoribbon - <i>Trần Minh Tiến</i>	286
36. Nghiên cứu sự hấp phụ một số kim loại kiềm thổ trên vật liệu Armchair Silicene Nanoribbons - <i>Trần Minh Tiến</i>	294
37. Hoạt tính kháng oxy hoá của một số loài thực vật thuộc loại hoa môi (<i>Lamiaceae</i>) - <i>Huỳnh Anh Tuấn, Nguyễn Đoàn Hoài Phong</i>	301
38. Tổng quan về đặc điểm sinh học, thành phần hoá học và các ứng dụng của cây tía tô ở Việt Nam - <i>Phạm Thị Mỹ Trâm, Nguyễn Thị Thu Hương</i>	309

39. Thành phần Carbohydrate từ sinh khối rong và ứng dụng của nó trong sản xuất Bioethanol - <i>Nguyễn Thị Liên</i>	315
40. Tổng quan về hiệu suất, thành phần hóa học và hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu tía tô - <i>Trần Thanh Hùng</i>	323
41. Khảo sát môi trường nuôi trồng nấm Vân Chi đen - <i>Nguyễn Thị Ngọc Nhi, Vũ Thị Hồng Nhung</i>	331
42. Nghiên cứu xử lý rác thải hữu cơ tại Khu Dân cư Hiệp Thành I bằng mô hình nuôi giun đất - <i>Nguyễn Thị Ngọc Nhi, Võ Minh Trọng</i>	336
43. Tổng quan về quy trình tạo phôi heo nhân bản vô tính từ trứng heo chín <i>In vitro</i> - <i>Nguyễn Bá Tư</i>	343
44. Mô tả phân loại một số loài nấm ký sinh côn trùng chi <i>Cordyceps</i> được thu nhận tại sinh cảnh rừng ẩm dọc sườn núi LangBiang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng - <i>Vương Lợi</i>	353
45. Nghiên cứu thành phần hóa học của tinh dầu riêng nếp (<i>Alpinia ganlanga</i> (L.) Willd) - <i>Dương Thị Ánh Tuyết</i>	359
46. Nghiên cứu đặc tính màng phủ ăn được từ Alginate kết hợp tinh dầu Hexyl Acetate và ứng dụng trong bảo quản xoài - <i>Dương Thị Cẩm Nhung, Apiradee Uthairatanakij</i>	365
47. Khảo sát thành phần hóa học và khả năng kháng khuẩn <i>Staphylococcus Aureus</i> và <i>Salmonella</i> sp. của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh - <i>Trần Đình Mạnh</i>	371
48. Đề xuất một số giải pháp nhằm nâng cao chất lượng thực tập doanh nghiệp cho sinh viên ngành Công nghệ Thực phẩm Đại học Thủ Dầu Một - <i>Nguyễn Thị Bích Thảo</i>	379
49. Phát triển tư duy cho học sinh thông qua giải bài tập Vật Lý phân nhiệt học Vật Lý 8 - <i>Huỳnh Thị Phương Thúy, Đinh Thị Bích Lại</i>	388

TỔNG QUAN TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ CÁC CHỈ SỐ SINH LÝ, SINH HÓA MÁU CỦA BÒ

Đào Thị Mai Quỳnh¹, Nguyễn Thị Thu Hiền*

Lớp D21CNSH01, Trường Đại học Thủ Dầu Một

** Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: hienntt@tdmu.edu.vn*

TÓM TẮT

Bài báo tổng quan này trình bày về tình hình nghiên cứu các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò trên thế giới và Việt Nam. Các nghiên cứu chỉ ra rằng các chỉ số sinh lý và sinh hóa máu của các giống bò bị ảnh hưởng bởi những yếu tố như giới tính, độ tuổi, sức khỏe, sinh lý, stress, thời tiết, sự thay đổi mùa trong năm, điều kiện và môi trường nuôi nhốt. Các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá sức khỏe và tình trạng giống vật nuôi, đóng góp cho công tác chọn lọc và lai tạo giống bò, những thay đổi các chỉ số này có tác động đáng kể đến sản xuất và năng suất chăn nuôi. Việc thực hiện các nghiên cứu về chỉ số sinh lý, sinh hóa máu của các giống bò bản địa và nhập nội ở Việt Nam hiện nay còn khiêm tốn, Do đó, việc tiếp tục nghiên cứu các chỉ số này của các giống bò nuôi ở Việt Nam là rất cần thiết.

Từ khóa: Bò, máu, sinh hóa máu, sinh lý máu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bò (*Bos*) là loài động vật có vú, phổ biến trên nhiều quốc gia hiện nay đặc biệt với những quốc gia có điều kiện khí hậu nhiệt đới hoặc ôn đới. Ở một số quốc gia, bò là một trong những loài gia súc được người dân chăn nuôi nhiều và có vai trò quan trọng cho việc thúc đẩy nền kinh tế quốc gia, hỗ trợ việc làm và tăng thu nhập cho người dân lao động (Hristev và nnk., 2020).

Trong chăn nuôi, các chỉ số sinh lý sinh hóa máu có vai trò quan trọng trong việc đánh giá chất lượng giống vật nuôi, tình trạng sức khỏe, chẩn đoán các bệnh trên vật nuôi và phục vụ cho công tác lai tạo giống vật nuôi. Trong đó, thành phần hóa học, các đặc điểm sinh lý huyết học được xem là các chỉ tiêu quan trọng để đánh giá chất lượng giống và chất lượng sản phẩm từ động vật (Ivanova và Tasheva, 2020). Vai trò và ý nghĩa các chỉ tiêu sinh lý, sinh hóa huyết học (hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin, protein và các tiểu phần protein huyết thanh) liên quan rất nhiều đến đặc tính di truyền, quá trình sinh trưởng và phát triển, năng suất giống vật nuôi, khả năng sinh sản và khả năng thích nghi của động vật trong các điều kiện môi trường sinh sống khác nhau (Đỗ Văn Thu và nnk., 2015).

Khả năng đáp ứng đầy đủ của gia súc với nhiệt độ mùa hè cao phụ thuộc chủ yếu vào loại hình sản xuất và giống. Bò sữa dễ bị stress nhiệt hơn so với các giống bò thịt do bò sữa tạo ra nhiều nhiệt trao đổi chất hơn. Những con bò có năng suất cao đặc biệt nhạy cảm với nhiệt độ cao và điều này ảnh hưởng đến thành phần máu của chúng (Marai và nnk., 2000). Nhiệt độ cao có thể làm xáo trộn sự cân bằng sinh lý bình thường của động vật và dẫn đến rối loạn trao đổi nước và protein, năng lượng, cân bằng nội tiết tố và khoáng chất do đó ảnh hưởng đến các chỉ số sinh hoá máu (Ivanova và Tasheva, 2020).

Trong bối cảnh khí hậu toàn cầu đang biến đổi, stress nhiệt đang trở thành vấn đề nghiêm trọng đối với chăn nuôi bò (Mahdy và nnk., 2014) đã cho rằng chỉ số nhiệt độ - độ ẩm (THI) là một trong những thông số quan trọng nhất phản ánh sự thoải mái chung của bò sữa. Các tác giả tin rằng THI là một công cụ hữu ích trong việc xác định sự xuất hiện stress nhiệt. Chỉ số độ ẩm nhiệt độ cho biết tác động kết hợp của nhiệt độ và độ ẩm tương đối lên các thông số sinh lý, năng suất và các thông số khác ở bò. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy THI có thể được sử dụng làm chỉ số stress nhiệt cho bò (Dikmen và Hansen, 2009; Hristev và nnk., 2020). Theo nghiên cứu của Mazzullo và nnk. vào năm 2014 đã chứng minh rằng điều kiện môi trường là yếu tố căng thẳng chính ảnh hưởng đến động vật và dẫn đến các rối loạn nghiêm trọng về các thông số huyết học – hóa học và sinh lý của chúng (Mazzullo và nnk., 2014). Các chỉ số máu rất nhạy cảm với những thay đổi xảy ra trong các cơ quan và tế bào ngay cả trước khi xuất hiện những dấu hiệu lâm sàng đầu tiên của một căn bệnh nào đó hoặc một tình trạng căng thẳng. Những thay đổi trong các giá trị thông số máu khác nhau là dấu hiệu cho thấy phản ứng sớm của cơ thể và có thể được sử dụng làm cơ sở cho chẩn đoán sớm, điều trị và phòng ngừa các tình trạng bệnh lý khác nhau (Weiss D.G. và Wardrop K.J. (eds.), 2010).

Như vậy, trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu đánh giá về các chỉ tiêu sinh lý, sinh hóa máu của các giống vật nuôi khác nhau. Nhờ vào kết quả đánh giá về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu ở vật nuôi, người chăn nuôi có thể chuẩn bị chuồng trại chăn nuôi phù hợp, xây dựng chế độ dinh dưỡng hợp lý cho vật nuôi, tiến hành chẩn đoán và phòng chống các bệnh gây ảnh hưởng đến sức khỏe vật nuôi (Hristev và nnk., 2020). Ở Việt Nam, hiện nay đã có một số các đề tài nghiên cứu trên các giống bò nhưng chủ yếu chỉ đánh giá về các đặc điểm hình thái, đặc tính sinh sản, lai tạo giống để cho ra chất lượng thịt và sữa chất lượng. Các nghiên cứu đánh giá các vấn đề về sức khỏe và thể trạng của vật nuôi thông qua các chỉ số sinh hóa, sinh lý máu còn ở mức hạn chế và chưa có nhiều công trình nghiên cứu tìm hiểu sâu rộng về lĩnh vực này. Mục đích của nghiên cứu này là tìm hiểu tình hình các nghiên cứu liên quan đến các thông số sinh lý, sinh hóa trong máu của bò trên thế giới và Việt Nam.

2. NỘI DUNG

2.1. Ý nghĩa của việc nghiên cứu các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu trên bò

Đối với ngành chăn nuôi, các chỉ số huyết học được xem như các chỉ thị về trạng thái sinh lý của cơ thể vật nuôi và là vật liệu ban đầu nhằm đánh giá chất lượng, năng suất của giống vật nuôi, phục vụ cho lai tạo chọn giống, giúp chẩn đoán và điều trị được các bệnh xuất hiện trên các giống vật nuôi (Forbes và nnk., 2009). Ở Việt Nam, cùng với việc sử dụng phương pháp di truyền quần thể, các phương pháp đánh giá các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu được ứng dụng ngày càng nhiều trong công tác bình tuyển và đánh giá phẩm chất giống vật nuôi (Đỗ Văn Thu và nnk., 2015). Các chỉ tiêu sinh lý, sinh hóa máu có sự liên quan đến các đặc điểm di truyền, chất lượng giống vật nuôi, ảnh hưởng đến tập tính sinh sản và khả năng thích nghi của chúng với các điều kiện môi trường khác nhau đã được nghiên cứu và khẳng định trong một số công trình khoa học (Campora và nnk., 2011; Comazzi và nnk., 2004).

Đối với các giống bò, việc nghiên cứu các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò góp phần mang lại những thông tin quý báu về sức khỏe, hiệu suất của đàn bò và xác định trạng thái sinh lý máu bình thường so với trường hợp cơ thể vật chủ bị bệnh, nhằm chẩn đoán và đưa ra những biện pháp chăm sóc và nuôi dưỡng phù hợp cho quá trình chăn nuôi (Nguyễn Hồ Bảo Trân và nnk., 2015). Bằng cách đo lường số lượng hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin, và các chỉ số khác trong máu, chúng ta có thể đánh giá tình trạng của hệ thống miễn dịch, khả năng chống nhiễm bệnh, và cả khả năng chuyển hóa chất dinh dưỡng của bò. Điều này mang lại cái nhìn tổng thể về tình trạng sức khỏe của đàn bò và giúp dự báo khả năng sinh sản và tăng trưởng trong tương lai.

Bên cạnh đó, các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu cũng là công cụ quan trọng để đánh giá tác động của môi trường chăn nuôi lên đàn bò. Việc nghiên cứu chỉ số sinh lý máu còn đóng vai trò quan trọng trong quá trình tuyển chọn giống bò. Hiểu rõ về gen và các yếu tố sinh lý qua máu giúp tạo ra những giống bò có khả năng thích ứng tốt với điều kiện nuôi và đạt hiệu suất cao. Từ những thông tin này, nông dân và bác sĩ thú y có thể thực hiện các biện pháp quản lý thông minh, từ chế độ dinh dưỡng đến kiểm soát bệnh tật, nhằm tối ưu hóa sản xuất và đảm bảo sự bền vững của ngành chăn nuôi bò. Các nghiên cứu này không chỉ là công cụ đo lường mà còn là chìa khóa mở ra những cơ hội mới để phát triển một ngành chăn nuôi bò hiệu quả và bền vững tại Việt Nam.

2.2 Tình hình nghiên cứu các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò trên thế giới

Các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu được đánh giá dựa trên nhiều tiêu chí quan trọng khác nhau như: Độ tuổi, giới tính, trạng thái sinh lý, mức độ căng thẳng, khí hậu và hệ thống quản lý... Các chỉ số này là những thông số quan trọng trong việc chẩn đoán, tiên lượng, điều trị bệnh và giúp phát hiện sớm những trạng thái sức khỏe bất thường trên vật nuôi (Onasanya và nnk., 2015). Chính vì lí do đó, hiện nay trên thế giới việc nghiên cứu về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò cũng đang được quan tâm và thực hiện.

Năm 2014, Mamun và nnk. đã tiến hành nghiên cứu về các chỉ số sinh hóa máu ở các giống bò như: Khagrachari Sadar, Laxmichari, Matiranga, Mahalchhari và Dighinala, chúng là những giống bò bản địa được phân bố chủ yếu ở khu vực đồi núi của Bangladesh. Các chỉ số sinh hóa xác định dựa theo giới tính và độ tuổi của các giống bò. Theo kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả đã cho thấy rằng, ở bò đực có nồng độ albumin, cholesterol, SGPT, SGOT, magie và creatinine trong huyết thanh cao hơn so với nhóm bò cái. Ngược lại, với bò cái chúng có nồng độ glucose, protein toàn phần, LDL, ALP, canxi, photpho và axit uric trong huyết thanh cao hơn bò đực. Sự suy giảm nồng độ glucose của giống bò đực thấp hơn bò cái có thể là do tình trạng sức khỏe và dinh dưỡng ở động vật. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, các enzyme như SGPT và ALP có nồng độ cao hơn ở bò trưởng thành (trên 3 tuổi). Hàm lượng albumin, SGOT, magie và photpho trong huyết thanh của bò trong độ tuổi sinh trưởng cao hơn bò ở các nhóm tuổi khác. Đối với nhóm bê con có chứa tổng lượng protein, cholesterol, canxi và creatinine trong huyết thanh cao (Mamun và nnk., 2014).

Tương tự với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Mamun (2014), Gaikwad và nnk. (2007) cũng đã cho thấy rằng lượng protein ở nhóm bê con có phần cao hơn bò ở các nhóm tuổi khác, có thể nhận định rằng lượng protein sẽ giảm khi độ tuổi tăng lên (Gaikwad và nnk., 2007). Ngoài ra nhóm nghiên cứu của Mamun đã cho thấy chỉ số SGPT/ALT và SGOT/AST có sự gia tăng theo độ tuổi của vật nuôi. Mặc dù nồng độ của các chỉ số sinh hóa giữa các nhóm bò được xét theo giới tính và độ tuổi có sự chênh lệch nhau, nhưng nhìn chung đều không đáng kể (Mamun và nnk., 2014). Xuyên suốt quá trình nghiên cứu, nhóm tác giả luôn có sự so sánh, đối chiếu với các số liệu đã được ghi nhận từ các nghiên cứu khác, điều này giúp gia tăng thêm độ chính xác và tính khoa học cho nghiên cứu (Jezek và nnk., 2006).

Theo một nghiên cứu khác của Aashaq và nnk. (2019), đã cho thấy rằng các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu cũng bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi các mùa trong năm. Nghiên cứu được thực hiện trên 30 con bò hơn 1 tuổi trong mùa hè và mùa đông để nghiên cứu ảnh hưởng của mùa đến đặc điểm sinh hóa máu. Theo kết quả cho thấy, lượng cholesterol huyết thanh trung bình trong mùa đông cao hơn đáng kể so với mùa hè. Nồng độ creatinine và ure huyết thanh cao hơn đáng kể trong mùa hè khi nồng độ albumin và bilirubin không bị ảnh hưởng bởi các tác động theo mùa. Bên cạnh đó, lượng đường huyết trong mùa đông cao hơn đáng kể so với mùa hè (Aashaq và nnk., 2019). Mức đường huyết là đại diện cho trạng thái năng lượng của động vật (Chandrashekhar và nnk., 2017). Ở mùa đông, nguồn thức ăn có sẵn nhiều hơn, điều này là nguyên nhân làm tăng nồng độ glucose huyết thanh trong mùa đông so với mùa hè (Rasooli và

nnk., 2004). Đồng thời căng thẳng mùa hè dẫn đến giảm lượng thức ăn vào, từ đó dẫn đến sự suy giảm của glucose (Shrikhande và nnk., 2008; Muna và nnk., 2009).

Kalyani và nnk., (2018) khi nghiên cứu về giống bò Zebu ở Ấn Độ đã đưa ra nhận định rằng, nồng độ protein huyết thanh phụ thuộc vào tình trạng dinh dưỡng và quá trình trao đổi chất của động vật, điều này bị ảnh hưởng gián tiếp bởi lượng thức ăn. Nguồn thức ăn sẵn có cao hơn trong những tháng mùa đông và các vấn đề về stress môi trường ở mức thấp. Trong khi đó, tình trạng căng thẳng của mùa hè dẫn đến giảm lượng thức ăn, do đó dẫn đến nồng độ protein huyết thanh thấp hơn trong mùa hè (Kalyani và nnk., 2018). Nhận định đó tương tự với kết quả ghi nhận được trong nghiên cứu của Aashaq và nnk. (2019). Tổng lượng protein huyết thanh trong những tháng mùa đông và mùa hè của bò Badri lần lượt là $7,43 \pm 0,09$ và $7,06 \pm 0,11$ mg/dl với mức trung bình tổng thể là $7,25 \pm 0,08$ mg/dl cho thấy rằng tổng lượng protein huyết thanh trong những tháng mùa đông cao hơn mùa hè (Aashaq và nnk., 2019). Tuy nhiên, với nhóm nghiên cứu của Das (2014) và Cozzi (2011), lại có những ý kiến trái chiều, cho rằng tổng lượng protein trong huyết thanh trong mùa hè cao hơn so với mùa đông (Das và nnk., 2014; Cozzi và nnk., 2011). Nghiên cứu về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu của Kalyani và nnk. (2018), được thực hiện 70 con bò thuộc bảy giống khác nhau là Gir, Sahiwal, Deoni, Kangayam, Ongole, Rathi và Tharparkar. Theo kết quả của nghiên cứu đã cho thấy, nồng độ globulin huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi tác động theo mùa (Kalyani và nnk., 2018). Kết quả ấy tương tự với kết quả ghi nhận của (Aashaq và nnk., 2019)

Theo nhiều nghiên cứu cho thấy, lượng chất béo trung tính ở mùa đông sẽ có nồng độ cao hơn mùa hè (Aashaq và nnk., 2019; Chandrashekhar và nnk., 2017; Ahmed và nnk., 2012). Tuy nhiên, với nghiên cứu của (Giuseppe và nnk., 2014) lại có nhận định ngược lại. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của (Cerutti và nnk., 2018) đã ghi nhận rằng lượng chất béo trung tính có sự ảnh hưởng theo mùa và đặc biệt là trên giống bò đực.

Nghiên cứu về sự ảnh hưởng của nhiệt độ đến sự thay đổi các chỉ số sinh lý máu trên bò, Cardoso và nnk. (2015) đã thực hiện trên 40 con bò thuộc các giống Gir, Girolando, Nelore, Sindhi và Indubrasil, trong độ tuổi từ 3 – 4 tuổi và sống ở môi trường nhiệt đới. Sau nghiên cứu, kết quả ghi nhận lại đã cho thấy, khoảng thời gian trong ngày sẽ có sự ảnh hưởng đến thể tích hồng cầu và số lượng hồng cầu trong máu. Giống bò Nelore có khối lượng tế bào hồng cầu thấp nhất (37,46), Nelore và Indubrasil có tổng giá trị huyết tương thấp nhất, protein (lần lượt là 7,58 và 7,46). Giống bò Sindhi có nồng độ bạch cầu, huyết sắc tố và tế bào lympho thấp nhất (lần lượt là 9,33; 12,24 và 56,39) và có số lượng bạch cầu ái toan lớn nhất (6,89). Đối với các giống bò còn lại các chỉ số sinh lý máu ở mức trung bình và có sự tương đồng với các cá thể bò khỏe mạnh được đối chiếu. Theo kết quả nghiên cứu cho thấy rằng, các chỉ tiêu về sinh lý máu như thể tích tế bào hồng cầu, số lượng tế bào hồng cầu,... bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường như chỉ số nhiệt độ và độ ẩm. Phản ứng này có liên quan đến stress nhiệt cao ở vật nuôi (Cardoso và nnk., 2015).

Các chỉ số sinh lý sinh hóa máu đa phần đều bị tác động bởi các yếu tố nội sinh di truyền, giới tính, stress, độ tuổi, trạng thái sinh lý và các yếu tố ngoại cảnh điều kiện dinh dưỡng, khí hậu, thời tiết hoặc các mùa trong năm. Dinh dưỡng là yếu tố chính có thể tạo ra những thay đổi sâu sắc về đặc điểm trao đổi chất ở động vật (Ingvarstsen và nnk., 2006). Bên cạnh, kết quả ghi nhận được về sự ảnh hưởng của các yếu tố về di truyền, giới tính, và độ tuổi đã được trình bày như trên. Tác động của thời kỳ mang thai và cho con bú ở bò cũng có những tác động đáng kể tới các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu ở bò. Các chỉ số sinh hóa bị ảnh hưởng bởi ngày sau sinh, giá trị thấp nhất vào những ngày đầu của sữa non và cao nhất vào những ngày cuối cùng của thời kỳ (Coroian và nnk., 2017). Ở động vật, việc thay đổi các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu phần nào giúp vật nuôi có thể thích nghi với sự thay đổi của môi trường sống, khí hậu hoặc các điều kiện dinh dưỡng và sinh lý của vật nuôi. Chính vì thế, thông qua các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu có thể đánh giá về điều kiện sống và sức khỏe của vật nuôi.

2.3. Tình hình nghiên cứu các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò ở Việt Nam

Ở Việt Nam, nghiên cứu về các chỉ tiêu sinh lý máu của bò lai Sind được Đoàn Hữu Lực và nnk. thực hiện năm 2006. Nghiên cứu được thực hiện trên 30 con bê cai sữa lai Sind, gồm 10 đực và 20 cái trọng lượng 100 kg – 120 kg/ con được nuôi trong thời gian 240 ngày. Sau nghiên cứu, nhóm tác giả đã ghi nhận kết quả như sau: Số lượng hồng cầu biến động 6,60 – 7,80 triệu/mm³ máu, có sự khác biệt so với bò có sinh lý bình thường là 6 – 8 triệu/mm³ máu. Về số lượng bạch cầu dao động từ 6.900 – 7.950/ mm³ máu, thấp hơn so với bò trong tình trạng sinh lý bình thường khoảng 8.200/ mm³ máu. Hàm lượng protein của giống bò được nghiên cứu không có sự khác biệt so với bò có chỉ số sinh lý máu bình thường. Lượng albumin trong máu biến động 3,30 – 3,40g/dl máu, tương đương với bò có sinh lý ở trạng thái bình thường. Globulin trong khoảng từ 1,58 – 2,30 g/ dl thấp hơn nhiều so với hàm lượng globulin trong máu bò có trạng thái sinh lý bình thường là 4,10 g/ dl máu. Hàm lượng ure trong máu từ 42,45 – 58,60 mg/ dl máu, chỉ số nồng độ nitơ – ure huyết tương (BUN) của bò thí nghiệm nuôi ở các nghiệm thức có sự biến động từ 28,31 – 39,08 (Đoàn Hữu Lực và nnk., 2006). Kết quả của nghiên cứu này có thể được dùng để đối chiếu với các nghiên cứu đánh giá sự ảnh hưởng của hàm lượng các chất dinh dưỡng có trong thức ăn đến các chỉ số sinh lý máu ở bò.

Tại trung tâm gia súc lớn trên các địa phương ở Việt Nam hiện nay, việc tiến hành đánh giá các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò đã trở thành một phương pháp phổ biến, giúp phản ánh được khả năng thích nghi của các giống bò nuôi nhốt tại đây. Chỉ số hồng cầu bò Red Angus (RA) nhập nội có là 6,4 triệu/ mm³, bạch cầu là 8,7 ngàn/ mm³, tiểu cầu là 494 ngàn/ mm³, hàm lượng hemoglobin đạt 97,7 g/l – 31,5% (Hoàng Thị Ngân và nnk., 2021). Một số chỉ tiêu sinh lý máu trên bò lai F2 (Charolais x LS) có chỉ số hồng cầu 6,57; hematocrit 28,6; tiểu cầu 241,2; bạch cầu 1,8. Bò DrM thuần nhập nội có chỉ số hồng cầu đạt từ 5,84 – 6,45 triệu/ mm³, hemoglobin 9,73 – 10,35 g%, hematocrit 30,21 – 31,26 %, bạch cầu 11,26 – 11,38 ngàn/ mm³ (Phạm Văn Quyến, 2010). Như vậy, các nghiên cứu về chỉ tiêu sinh lý máu góp phần đánh giá được tình trạng sức khỏe của các giống bò cũng như sự thích nghi trong điều kiện chăn nuôi tại các Trung tâm chăn nuôi nói riêng, trang trại gia súc tại Việt Nam nói chung.

Nhìn chung, ở Việt Nam các nghiên cứu về các chỉ số sinh lý và sinh hóa máu bò còn ở mức hạn chế. Trong khi đó, việc phân tích các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò giúp người nông dân và bác sĩ thú y đánh giá chính xác về hiệu suất và chất lượng đàn bò, nắm chắc được tình trạng sức khỏe của bò, từ đó có những thay đổi về chế độ ăn uống, điều kiện nuôi nhốt phù hợp cho sự phát triển đàn bò. Do vậy, việc nghiên cứu và đánh giá về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu bò là rất cần thiết cho ngành chăn nuôi bò trong tương lai.

3. KẾT LUẬN

Các chỉ số sinh lý và sinh hóa máu của các giống bò bị ảnh hưởng bởi những yếu tố như giới tính, độ tuổi, sức khỏe, sinh lý, stress, thời tiết, sự thay đổi mùa trong năm, điều kiện và môi trường nuôi nhốt. Thông qua việc đánh giá các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu góp phần cung cấp thông tin đánh giá tình hình sức khỏe và dinh dưỡng của vật nuôi, giúp chẩn đoán sớm các bệnh xuất hiện trên vật nuôi, cũng như có thể xây dựng hệ thống chăn nuôi và dinh dưỡng hợp lý. Bên cạnh đó, kết quả ghi nhận về các chỉ số sinh lý, sinh hóa máu còn được sử dụng để so sánh đối chiếu giữa các nghiên cứu về các giống bò hiện nay, góp phần đánh giá chất lượng, năng suất giống vật nuôi, phục vụ cho công tác chọn lọc và lai tạo giống. Tuy nhiên ở nước ta hiện nay các nghiên cứu về chỉ số sinh lý, sinh hóa máu của các giống bò còn ở khiêm tốn, do đó cần tiếp tục mở rộng nghiên cứu tại Việt Nam trong thời gian tới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed O.A. and Abdalla M.A. (2012). Metabolic and Endocrine Responses of Crossbred Dairy Cows in Relation to Pregnancy and Season under Tropical Conditions. *American-Eurasian J. Agri. Environ. Sci.*, 12(8), 1065 – 1074.
2. Campora C., Freeman K.P., Lewis F.I., Gibson G., Sacchini F. and Sanchez – Vazquez M.J. (2011). Determination of haematological reference intervals in healthy adult greyhounds. *Journal of Small Animal Practice*, 52(6), 301 – 309.
3. Cardoso C.C., Peripolli V., Amador S. A., Brandão E.G., Esteves G.I.F., Sousa C.M.Z. and McManus C. (2015). Physiological and thermographic response to heat stress in zebu cattle. *Livestock Science*, 182, 83-92.
4. Cerutti R.D., Scaglione M.C., Arfuso F., Rizzo M. and Piccione G. (2018). Seasonal variations of some hematochemical parameters in Holstein bovine under the same livestock conditions. *Veterinarski arhiv*, 88(3), 309 – 321.
5. Chandrashekhar S.K., Sathisha K.B., Vinay P., Tikare I.J. and Reddy S.M. (2017). Seasonal Effects on Serum Biochemical and Hormonal Profile in Deoni Crossbred Cow. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*, 6, 59 – 62.
6. Comazzi S., Perialisi C. and Bertazzolo W. (2004). Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples. *Journal of Small Animal Practice*, 45(7), 343 – 349.
7. Cozzi G., Ravarotto L., Gottardo F., Stefani A.L., Contiero B. and Moro L. (2011). Short communication: Reference values for blood in Holstein dairy cows: Effect of parity, stage of lactation, and season of production. *Journal of Dairy Science*, 94(8), 3895 – 3901.
8. Cristian O.C., Vioara M., Aurelia C., Camelia R., Luisa A., Zamfir M., Sorin T. and Mircea V. (2017). Biochemical and haematological blood parameters at different stages of lactation in cows. *Animal Science and Biotechnologies*, 74(1), 31 – 36.
9. Dar A.H., Kumar S., Singh D.V., Sodhi M., Sharma R.K., Ghosh A.K. and Rahman J.U. (2019). Seasonal variation in blood biochemical characteristics of Badri cattle. *The Pharma Innovation Journal*, 8(9), 147 – 150.
10. Das H., Lateef A., Panchasara H.H., Sanap M.J., Nilufar H. and Parsani H.R. (2014). Seasonal effect on blood biochemical parameters in kankrej cattle at different level of their productivity. *The Indian Journal of Field Veterinarians*, 9(4), 12 – 16.
11. Dikmen S. and Hansen P.J. (2009). Is the temperature – humidity index the best indicator of heat stress in lactating dairy cows in a subtropical environment? *J Dairy Sci*, 92, 109 – 116.
12. Đỗ Văn Thu, Nguyễn Văn Bộ, Đoàn Việt Bình, Nguyễn Ngọc Hưng, Trần Xuân Khôi, Lê Thị Huệ và Nguyễn Thị Thịnh (2015). Nghiên cứu một số chỉ tiêu sinh lý – sinh hóa huyết học giống chó Bắc Hà và H' Mong nuôi cách ly. *Tạp chí Sinh học*, 37(4), 503 – 508.
13. Đoàn Hữu Lực, Võ Ái Quốc và Dương Thanh Liêm. (2006). Ảnh hưởng của thức ăn cung đạm trên chất lượng thân thịt và chỉ tiêu sinh lý của bò lai Sind nuôi thịt tại tỉnh An Giang. *Tạp chí Nghiên cứu Khoa học*, 5, 32 – 39.
14. Forbes N., Ruben D.S. and Brayton C. (2009). *Mouse clinical pathology: Haematology controlling variables that influence data*. USA: John Hopkins University School of medicine.
15. Gaikwad S.M., Dhoble R.L., Sawale A.G., Mane P.M. and Dawane S.C. (2007). Osteomalacia in Holstein Friesian cow: a case report. *Intas Polivet*, 8(2), 381 – 385.
16. Giuseppe M., Claudia R., Floria C., Gino C., Maria R. and Giuseppe P. (2014). Effect of different environmental conditions on some hematological parameters in cow. *Ann Anim Sci.*, 14(4), 947 – 954.
17. Hoàng Thị Ngân, Phạm Văn Quyên, Nguyễn Văn Tiến, Bùi Ngọc Hùng, Giang Vi Sal, Nguyễn Thị Thủy và Lê Thị Ngọc Thùy. (2021). Khả năng thích nghi và sinh sản của ba lứa đẻ đầu bò Red Angus nhập nội. *KHKT Chăn nuôi*, 270, 18 – 23.

18. Hristev H., Ivanova H., and Tasheva S. (2020). A Study of the farm factors in buildings used for farming dairy cows. *Animal Science*, 63(1), 279-286.
19. Ingvarstsen K.L. (2006). Feeding – and management – related diseases in the transition cow - Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology*, 126, 175 – 213.
20. Ivanova R. and Tasheva S. (2020). Influence of temperature-humidity index and farm factors on some biochemical blood parameters in dairy cows. *Animal Science*, 63(1), 325 – 331.
21. Jezek J., Klopčič M. and Klinkon M. (2006). Influence of age on biochemical parameters in calves. *Bulletin of the Veterinary Research Institute in Pulawy*, 50(2), 211 – 214.
22. Kalyani P., Kumar K., Aswani Y., Haritha Srinivas B. And Durga Kanaka A. (2018). Comparative blood haematobiochemical variations in Indian Zebu cattle breeds during early summer. *Biological Rhythm Research*, 49(6), 811 – 818.
23. Mahdy C.E., Popescu S., Borda C. and Boaru A. (2014). Aspects of the Welfare of Dairy Cows in Farms with Tied-Stall Maintenance System and Action of the Upstream Factors. *Animal Science and Biotechnologies*, 71(2), 159 – 167.
24. Mamun M.A., Hassan M.M., Shaikat A.H., Islam S.K.M.A., Hoque M., Uddin M. and Hossain M.B. (2014). Biochemical analysis of blood of native cattle in the hilly area of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 11(1), 51 – 56.
25. Marai I., Bahgat L., Shalaby T., and Abdel – Hafez M. (2000). Fattening performance, some behavioral traits and physiological reactions of male lambs fed concentrates mixture alone with or without natural clay, under hot summer of Egypt. *Ann Arid Zone*, 39, 449 – 460.
26. Mazzullo G., Rifici C., Lombardo S.F., Agricola S., Rizzo M. and Piccione G. (2014). Large Seasonal variations of some blood parameters in cow. *Animal Review*, 20, 81 – 84.
27. Muna H., Haidar K.A. and Rashad F.G. (2009). Selective evaluation of certain blood and biochemical parameters of local cattle during winter and summer seasons. *Bas. J. Vet. Res.*, 8(1), 138 – 143.
28. Nguyễn Hồ Bảo Trân, Trần Ngọc Bích và Nguyễn Phúc Khánh. (2015). Tình hình nhiễm giun sán ký sinh trên đường tiêu hóa và một số chỉ tiêu sinh lý máu trên gà nuôi nhốt tại quận Bình Thủy, Thành phố Cần Thơ. *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 37(1), 6 – 10.
29. Onasanya G.O., Oke F.O., Sanni T.M. and Muhammad A.I. (2015). Parameters influencing haematological, serum and bio-chemical references in livestock animals under different management systems. *Journal of Veterinary Medicine*, 5(8), 181 – 189.
30. Phạm Văn Quyến (2010). Khả năng sản xuất của bò Droughtmaster thuần nhập nội và bò lai F1 (Droughtmaster x Laisind) tại Miền Đông nam Bộ. *Tạp chí KHKT Chăn nuôi*, 9, 26 – 34.
31. Rasooli A., Nouri M., Khadjeh G.H. and Rasekh A. (2004). The influences of seasonal variations on thyroid activity and some biochemical parameters of cattle. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 5(2), 1383.
32. Shrikhande G.B., Rode A.M., Pradhan M.S. and Satpute A.K. (2008). Seasonal effect on the composition of blood in cattle. *Veterinary World*, 1(11), 341 – 342.
33. Weiss D.G. and Wardrop K.J. (eds.). (2010). *Normal hematology of cattle*. In: *Schalm's veterinary hematology*. USA: Wiley Publishing House, 829 – 835.

ẢNH HƯỞNG CỦA STRESS ĐẾN BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Thanh Bình¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

Liên hệ email: hiennntt@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Căng thẳng tâm lý có thể được coi là yếu tố nguy cơ khởi phát và tiến triển của nhiều tình trạng bệnh lý, bao gồm đái tháo đường týp 1, týp 2. Mục đích của bài viết này là đánh giá các cơ chế phân tử và tế bào liên quan đến căng thẳng tâm lý với sự khởi phát và tiến triển của bệnh tiểu đường qua khảo sát và phân tích các nghiên cứu liên quan. Căng thẳng tâm lý có thể khiến các cá nhân dễ mắc bệnh tiểu đường do suy giảm chức năng trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA), hệ thần kinh giao cảm (SNS), hồ sơ lipid, cân bằng cytokine, hệ thống renin-angiotensin (RAS), và con đường truyền tín hiệu insulin. Việc xác định các con đường được kích hoạt bởi căng thẳng tâm lý sẽ mở ra sự hiểu biết về các cơ chế phân tử mà nhờ đó bệnh tiểu đường có thể được kiểm soát hoặc ngăn ngừa.

Từ khóa: căng thẳng tâm lý, cơ chế, đái tháo đường, insulin

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Căng thẳng tâm lý được cho là có liên quan đến sự khởi đầu (nguyên nhân) và sự phát triển của một số rối loạn bệnh lý, bao gồm bệnh tiểu đường loại 1 và 2 (DM) (Karavanaki và nnk, 2008). Những rối loạn này được coi là nguyên nhân chính gây tử vong trên toàn thế giới. Căng thẳng mãn tính có thể gây ra tổn thương tâm lý hoặc thể chất do sự tiết ra bất thường của các chất trung gian liên quan đến căng thẳng. Mối quan hệ chặt chẽ đã được chứng minh giữa bệnh tiểu đường và căng thẳng tâm lý đã công bố trong nhiều tài liệu. DM là một rối loạn chuyển hóa mãn tính, kết quả của sự kết hợp giữa tình trạng kháng insulin và sự tiết insulin không đủ từ tế bào β tuyến tụy (Karavanaki và nnk, 2008).

Ở những người nhạy cảm về mặt di truyền, bệnh đái tháo đường týp 1 thường được đặc trưng bởi phản ứng tự miễn dịch đối với tế bào β tuyến tụy. Có thể, các quá trình tự miễn dịch này được kích hoạt bởi một số yếu tố môi trường nhất định, chẳng hạn như căng thẳng tế bào β (giả thuyết căng thẳng tế bào β), tăng trưởng cơ thể nhanh chóng (giả thuyết máy gia tốc), nhiễm virus hoặc phơi nhiễm với các tác nhân lây nhiễm trong thời thơ ấu (giả thuyết vệ sinh) (Sepa và nnk, 2005). Giả thuyết căng thẳng tế bào β gợi ý rằng nhiều yếu tố khác nhau như căng thẳng tâm lý có thể làm tăng nhu cầu insulin, dẫn đến căng thẳng tế bào β (Sepa và nnk, 2005). Trong nhiều năm, căng thẳng tâm lý đã được coi là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự tiến triển của quá trình phá hủy tế bào β (Karavanaki và nnk, 2008). Bằng chứng gần đây cho thấy quá trình viêm có liên quan đến một số rối loạn chuyển hóa nhất định như hội chứng chuyển hóa, kháng insulin và tiểu đường. Người ta đã đưa ra giả thuyết rằng các quá trình viêm có thể phát triển khi tiếp xúc với căng thẳng tâm lý mãn tính hoặc cấp tính gây ra bởi các hormone gây căng thẳng như cortisol, epinephrine (EP) và norepinephrine (NE) hoặc kích hoạt hệ thống renin-angiotensin (RAS) (Black, 2006). Do đó, sự liên quan của căng thẳng tâm lý trong sự khởi phát của bệnh đái tháo đường là một giả thuyết và dường như không thể phủ nhận. Mục đích của tổng quan này là đánh giá các cơ chế phân tử và tế bào mà qua đó căng thẳng tâm lý góp phần vào sự khởi đầu và tiến triển của bệnh tiểu đường.

2. MỤC TIÊU VÀ CHIẾN LƯỢC TỔNG QUAN

2.1. Mục tiêu: Mục đích của tổng quan này là đánh giá cơ chế phản ứng với stress của cơ thể, các cơ chế phân tử và tế bào mà qua đó căng thẳng ảnh hưởng đến bệnh tiểu đường, xác định các nghiên cứu thích hợp đánh giá mối liên hệ giữa các yếu tố gây căng thẳng trong cuộc sống và sự khởi phát của bệnh DM, làm sáng tỏ những phát hiện mới phù hợp với những tiến bộ trong kiến thức về nguyên nhân gây bệnh của DM.

2.2. Chiến lược thu thập bằng chứng: Trong quá trình thu thập tài liệu, sử dụng một số tổ hợp từ khóa bao gồm “đái tháo đường týp 1”, “đái tháo đường phụ thuộc insulin”, “căng thẳng tâm lý”, “căng thẳng cảm xúc”, “stress”, và “ảnh hưởng của stress lên bệnh đái tháo đường” được sử dụng để tìm kiếm các bài báo nghiên cứu trong một số cơ sở dữ liệu như Web of Science, PubMed, Scopus và Google Scholar. Sau khi loại bỏ các kết quả trùng lặp, quá trình sàng lọc sơ cấp đã được thực hiện để loại trừ các kết quả nghiên cứu không liên quan, không thể truy xuất được bài toàn văn. Việc tìm kiếm tài liệu chỉ giới hạn ở các bài báo được xuất bản từ năm 2000.

3. NỘI DUNG

3.1. Căng thẳng tâm lý

Căng thẳng là một phản ứng không đặc hiệu và có thể dự đoán được của cơ thể đối với bất kỳ nhu cầu nào (Szabo và nnk, 2012). Các yếu tố gây căng thẳng được chia thành các loại rộng bao gồm các yếu tố gây căng thẳng về tâm lý (thần kinh) hoặc sinh lý (thể chất). Căng thẳng tâm lý chủ yếu được định nghĩa là một trải nghiệm cảm xúc khó chịu, thường đi kèm với các phản ứng về hành vi, sinh lý và sinh hóa có thể dự đoán được (Nargund, 2015). Về mặt sinh lý, căng thẳng bao gồm những hiện tượng khó chịu có thể gây ra một số rối loạn trong cân bằng nội môi của cơ thể con người do ảnh hưởng trực tiếp đến tâm trí (Nargund, 2015). Các yếu tố gây căng thẳng tâm lý như kỳ thi và/hoặc trò chơi điện tử (Maass và nnk, 2010) có thể ảnh hưởng đến hệ thống sinh học và sinh lý (Afrisham và nnk, 2016). Nói cách khác, căng thẳng có thể ảnh hưởng đến khả năng chống lại các tình trạng bệnh lý của cơ thể con người.

3.2. Cơ chế phân tử và tế bào của ảnh hưởng căng thẳng tâm lý với bệnh tiểu đường

Căng thẳng tâm lý có thể gây ra nhiều thay đổi khác nhau về mức độ của các dấu ấn sinh học khác nhau như cortisol (Sadegh và nnk, 2017), testosterone (Afrisham và nnk, 2016), alpha-amylase (Afrisham và nnk, 2015), immunoglobulin A (IgA), EP, NE và glucagon, và cũng có khả năng kích hoạt RAS (Black, 2006). Những thay đổi này có thể đóng một vai trò thiết yếu trong sinh bệnh học của một nhóm rối loạn. Căng thẳng tâm lý có thể dẫn đến suy giảm trục HPA, chức năng SNS, cấu hình lipid, cân bằng cytokine Th1/Th2, chức năng RAS và insulin (Sadegh và nnk, 2017).

3.2.1. Ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý lên trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận và hệ thống thần kinh giao cảm

Căng thẳng mãn tính kích hoạt trục HPA và làm tăng mức độ tuần hoàn của cortisol (Sadegh-Nejadi, 2017). Nồng độ cortisol tăng lên có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh tăng huyết áp, tăng lipid máu, không dung nạp glucose, đái tháo đường týp 2, bệnh tim mạch, rối loạn tâm lý thần kinh, loãng xương, phản ứng miễn dịch qua trung gian cytokine (Vogelzangs và nnk, 2008).

Hơn nữa, có sự phụ thuộc lẫn nhau giữa chức năng của cortisol và catecholamine, vì các thụ thể cortisol nằm trên các dây thần kinh giao cảm (Pliquet và nnk, 2004). Do đó, trục HPA

kích thích hoạt động SNS, từ đó làm tăng mức độ catecholamine (tức là NE và EP) (Arnaldi và nnk, 2003) được cho là có liên quan đến việc gây ra tình trạng kháng insulin. Theo đó, những bệnh nhân bị u tủy thượng thận, trong đó một lượng lớn catecholamine được tiết ra, cho thấy mức độ nhạy cảm với insulin rất thấp (Pliquett và nnk, 2004). Người ta cho rằng NE kích thích sản xuất yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α) và interleukin 6 (IL-6), do đó dẫn đến phản ứng β -adrenergic. NE cũng có thể làm tăng độ nhạy cảm của tế bào mỡ với TNF- α và IL-6 (Arnaldi và nnk, 2003). Các cytokine tiền viêm đã được chỉ định là gây ra tình trạng kháng insulin thông qua sự rối loạn điều hòa trong đường truyền tín hiệu insulin. Cùng với điều này, người ta đã chứng minh rằng có phản ứng suy giảm đối với căng thẳng tâm lý ở những con chuột thiếu IL-6 hoặc TNF- α (Arnaldi và nnk, 2003).

3.2.2. Ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý đến hồ sơ lipid

Căng thẳng tâm lý mãn tính thúc đẩy sự tiết ra glucocorticoid và catecholamine. Những chất trung gian này có thể kích thích giải phóng quá nhiều axit béo tự do (FFA) từ mô mỡ nội tạng trong quá trình phân giải mỡ (Uchida và nnk, 2012). Mặt khác, mức độ tăng cao của các yếu tố phân giải mỡ khác như glucagon, leptin, IL-6 và TNF- α đã được báo cáo trong thời gian căng thẳng tâm lý (Shaw và nnk, 2005). FFA tạo ra đường truyền tín hiệu giống như thụ thể 4 (TLR4), kích thích tế bào mỡ để tiết ra các adipokine gây viêm [protein hóa học đơn nhân-1 (MCP-1), IL-6 và TNF- α]. Người ta đã chứng minh rằng sự bài tiết adipokine không được kiểm soát có thể làm trầm trọng thêm sự tích tụ bạch cầu đơn nhân, dẫn đến suy giảm độ nhạy insulin (Uchida và nnk, 2012).

Theo đó, insulin ức chế hoạt động lipase nhạy cảm với hormone trong tế bào mỡ vì trong trường hợp kháng insulin, cũng như khi có quá nhiều yếu tố phân giải lipid, hoạt động của lipase nhạy cảm với hormone sẽ tăng lên, gây ra sự giải phóng liên tục FFA và glycerol vào máu và gan (Shaw và nnk, 2005). Những sự kiện này làm tăng tốc độ tái tạo glucose cùng với sự bài tiết và tổng hợp các lipoprotein mật độ rất thấp (VLDL) ở gan. Tỷ lệ tái tạo glucose tăng lên dẫn đến tình trạng không dung nạp glucose (Barter và nnk, 2004). Ngoài ra, sự tích tụ FFA làm giảm sự liên kết với insulin ở gan thông qua quá trình oxy hóa FFA, kèm theo giảm sự thoái hóa và hấp thu insulin qua trung gian thụ thể, điều này có thể dẫn đến giảm độ thanh thải insulin (tăng insulin máu). Có mối quan hệ nghịch đảo giữa lipoprotein mật độ cao (HDL) và nồng độ insulin. Về đặc tính chống viêm của HDL, việc tăng insulin máu có thể kích hoạt các phản ứng viêm là hợp lý (Barter và nnk, 2004). Sự tích tụ FFA trong mô cơ có thể gây ra tình trạng kháng insulin, đi kèm với việc ức chế sự hấp thu glucose do insulin gây ra và giảm tổng hợp glycogen trong mô này (Boden và Shulman, 2002). FFA cũng có tác dụng gây độc cho tế bào β tuyến tụy và do đó làm giảm tiết insulin. Tổng hợp lại, những hiện tượng này góp phần gây ra tình trạng tăng đường huyết và bất dung nạp glucose (Boden và Shulman, 2002).

3.2.3. Ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý lên hệ thống Renin-Angiotensin

Các yếu tố gây căng thẳng tâm lý mãn tính đã được chứng minh là làm tăng mức độ lưu thông của angiotensin II và renin trong huyết tương (Groeschel và Braam, 2011). Angiotensin II kích thích bài tiết MCP-1 thông qua thụ thể angiotensin II loại 1 (AT1), kích hoạt các con đường nhạy cảm oxy hóa khử và phụ thuộc RhoA, có thể dẫn đến tích tụ bạch cầu đơn nhân (Prasad và Quyyumi, 2004). Hơn nữa, việc tiếp xúc lâu dài với căng thẳng có thể làm tăng biểu hiện angiotensinogen trong mỡ kích hoạt quá trình tạo mỡ và RAS toàn thân (Hayashi và nnk, 2014). Việc kích hoạt RAS mỡ sẽ ức chế đường truyền tín hiệu insulin, dẫn đến tình trạng viêm ở mô mỡ (Kalupahana và Moustaid-Moussa, 2012). Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc ức chế enzyme chuyển hoá angiotensin (ACE) giúp cải thiện tình trạng kháng insulin (Neutel, 2004) và việc sử dụng AT1 có thể làm chậm sự khởi phát của bệnh DM (Elliott và Meyer, 2007). Do đó, việc kích hoạt RAS do căng thẳng tâm lý làm tăng nguy cơ mắc bệnh DM.

Angiotensinogen có nguồn gốc từ mỡ được điều hòa tích cực bởi angiotensin II, insulin, kích hoạt SNS và các adipokine gây viêm như IL-6 và TNF- α (Hayashi và nnk, 2014). Do đó, tình trạng kháng insulin do căng thẳng có thể làm tăng angiotensinogen (Prasad và Quyyumi, 2004). RAS, căng thẳng tâm lý, các chất trung gian gây viêm và kháng insulin hiệp đồng làm tăng tình trạng viêm mô mỡ bằng phản hồi tích cực (Hayashi và nnk, 2014). Do đó, sự tương tác giữa các con đường được đề cập trước đó sẽ khuếch đại sức mạnh của từng con đường khiến các cá nhân dễ mắc bệnh đái tháo đường.

3.2.4. Ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý đến tình trạng kháng insulin

Việc tiếp xúc với căng thẳng trong thời gian dài có thể gây ra tình trạng kháng insulin thông qua một số cơ chế. Căng thẳng mãn tính trực tiếp kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh, từ đó kích hoạt sản xuất IL-6 và các cytokine khác liên quan đến phản ứng giai đoạn cấp tính (Pickup, 2004). Các cytokine gây viêm đóng một vai trò quan trọng trong việc gây ra tình trạng kháng insulin và chúng có thể được coi là dấu hiệu dự đoán sự phát triển của bệnh đái tháo đường. Các cytokine tiền viêm, đặc biệt là IL-6 và TNF- α , đã được cho là có thể gây ra tình trạng kháng insulin bằng cách làm rối loạn điều hòa đường truyền tín hiệu insulin. Các cytokine gây viêm này có thể phosphoryl hóa các protein liên kết với cơ chất-1 của thụ thể insulin cùng với thụ thể insulin, dẫn đến ức chế liên kết và truyền tín hiệu insulin. Tương ứng, căng thẳng tinh thần cấp tính gây ra tình trạng kháng insulin ngoại biên bắt đầu 60 phút sau khi bị căng thẳng tối đa (Nowotny và nnk, 2010). Do đó, tình trạng kháng insulin thoáng qua có thể được coi là cơ chế khiến căng thẳng tâm lý làm tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường type 2. Kháng insulin có thể được coi là một cơ chế quan trọng dẫn đến mắc bệnh đái tháo đường type 2 và các bệnh thoái hóa thần kinh (Zhao và Townsend, 2009). Do đó, tình trạng kháng insulin và căng thẳng tâm lý có tác dụng hiệp đồng dẫn đến sự xuất hiện của bệnh đái tháo đường (Donath và Shoelson, 2011).

4. KẾT LUẬN

Trong bài báo này đã tổng hợp các nghiên cứu có liên quan về mối liên hệ giữa căng thẳng tâm lý với nguy cơ mắc bệnh tiểu đường. Dựa trên những tài liệu tra khảo, có thể thấy căng thẳng tâm lý đóng một vai trò quan trọng trong sự khởi đầu và tiến triển của bệnh tiểu đường. Căng thẳng tâm lý gây ra hoặc tiến triển của bệnh tiểu đường thông qua ảnh hưởng đến trục HPA, SNS, cấu hình lipid, nồng độ cytokine gây viêm, RAS và đường truyền tín hiệu insulin. Việc xác định các con đường liên quan mở ra những hiểu biết về rối loạn cảm xúc có thể khiến các cá nhân phát triển bệnh tiểu đường như thế nào, đồng thời giúp các nhà khoa học tìm ra những gen chủ chốt để chống lại những rối loạn này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Afrisham R, Sadegh-Nejadi S, SoliemaniFar O, Kooti W, Ashtary-Larky D, Alamiri F (2016). Salivary testosterone levels under psychological stress and its relationship with rumination and five personality traits in medical students. *Psychiatry Investig.*;13(6):637–43.
2. Afrisham R, Sadegh-Nejadi S, SoliemaniFar O, Abromand M, Kooti W, Najjar Asl S, (2015). Evaluating the salivary alpha-amylase level under psychological stress and its relationship with rumination and the five personality traits. *J Mazandaran Univ Med Sci.*;25(126):22–33.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, (2003). Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.*;88(12):593–602
4. Black PH (2006). The inflammatory consequences of psychological stress: Relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*;67(4):879–91.

5. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.*;95(8):764–72.
6. Boden G, Shulman GI. (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.*;32 (3):14–23
7. Donath MY, Shoelson SE. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.*;11(2):98–107.
8. Elliott WJ, Meyer PM. (2007). Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet.*;369(9557):201–7.
9. Groeschel M, Braam B. (2011). Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: No relaxed role for the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol.*;300(1):F1–10.
10. Hayashi M, Takeshita K, Uchida Y, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, (2014). Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *PLoS One.*;9(12). e116163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116163>
11. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. (2012). The renin-angiotensin system: A link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev.*;13(2):136–49.
12. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E. (2008). Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.*;31(5):406–15.
13. Maass A, Lohaus A, Wolf OT (2010). Media and stress in adolescent boys in Germany: Psychophysiological effects of violent and nonviolent television programs and video games. *J Children Media.*;4(1):18–38.
14. Nargund VH. (2015). Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol.*;12(7):373–82.
15. Neutel JM. (2004). Effect of the renin-angiotensin system on the vessel wall: Using ACE inhibition to improve endothelial function. *J Hum Hypertens.*;18(9):599–606.
16. Nowotny B, Cavka M, Herder C, Löffler H, Poschen U, Joksimovic L, (2010). Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and sub-clinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. *Horm Metab Res.*;42(10):746–53.
17. Pickup JC. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.*;27(3):813–23.
18. Pliquett RU, Fasshauer M, Bluher M, Paschke R. (2004). Neurohumoral stimulation in type-2-diabetes as an emerging disease concept. *Cardio-vasc Diabetol.*;3:4.
19. Prasad A, Quyyumi AA (2004). Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation.*;110(11):1507–12.
20. Sadegh-Nejadi S, Afrisham R, Soliemanifar O, Kooti W, Aberomand M, Najjar-Asl S, (2017). Alteration of the level of salivary cortisol under psychological stress and its relationship with rumination and personality traits. *J Gorgan Univ Med Sci.*;19(1).
21. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. (2005). Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care.*;28(2):290–5.
22. Shaw DI, Hall WL, Williams CM (2005). Metabolic syndrome: What is it and what are the implications? *Proc Nutr Soc.*;64(3):349–57
23. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor of nature. *Stress.*;15(5):472–8.
24. Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura M, (2012). Stress augments insulin resistance and prothrombotic state: Role of visceral adipose-derived monocyte chemoattractant protein-1. *Diabetes.*;61(6):1552–61.
25. Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, (2008). Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry.*;65(12):1386–93.
26. Zhao WQ, Townsend M. (2009). Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.*;1792(5):482–96.

TỔNG QUAN VỀ TÌNH HÌNH CHĂN NUÔI BÒ TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

Trần Thị Ánh Nguyệt¹, Nguyễn Thị Thu Hiền^{2*}

1. Lớp D21CNSH01, Trường Đại học Thủ Dầu Một

2. Khoa Y dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

* Liên hệ email: hiennntt@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Nhu cầu về thịt bò đang gia tăng trên toàn thế giới. Ở các nước đang phát triển, thịt bò được ưa chuộng và nhu cầu ngày càng gia tăng, được dự đoán sẽ tăng gấp đôi vào năm 2050. Nhận thức về tính bền vững của ngành chăn nuôi bò ở các khu vực khác nhau phụ thuộc vào tài nguyên thiên nhiên, bao gồm diện tích và mục đích sử dụng đất, lượng mưa và khả năng tiếp cận thức ăn chăn nuôi cũng như sự vững mạnh của nền kinh tế. Có sự khác biệt đáng chú ý giữa các quốc gia trong việc sản xuất và sử dụng thịt bò, điều này phản ánh sự khác biệt về các yếu tố bao gồm nguồn tài nguyên thiên nhiên sẵn có và điều kiện khí hậu, quy mô dân số, văn hóa truyền thống và mức độ phát triển kinh tế bao gồm cả phát triển nông nghiệp và công nghệ chế biến. Trong bài viết này sẽ trình bày tổng quan về ngành chăn nuôi bò hiện nay trên thế giới và Việt Nam, tập trung vào những quốc gia có ngành công nghiệp thịt bò tiên tiến. Đây là nguồn tài liệu cho ngành chăn nuôi, các nhà nghiên cứu và sinh viên quan tâm đến việc nâng cao triển vọng sản xuất thịt bò bền vững, đáp ứng nhu cầu ngày càng tăng và phức tạp của người tiêu dùng.

Từ khóa: ngành chăn nuôi bò, sản lượng, thịt bò, tình hình chăn nuôi

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng trưởng dân số, đô thị hóa, tiến bộ kinh tế và sự thay đổi sở thích của người tiêu dùng đang thúc đẩy nhu cầu về các sản phẩm chăn nuôi ở các nước đang phát triển. Ngành chăn nuôi bò không chỉ mang lại giá trị kinh tế mà còn đóng góp vào việc bảo tồn văn hóa, đảm bảo an ninh lương thực và bảo vệ môi trường trên toàn thế giới. Theo Smith và Sones, (2013) ngành chăn nuôi bò cung cấp một nguồn thu nhập ổn định cho nhiều hộ gia đình và đóng góp vào nền kinh tế quốc gia thông qua xuất khẩu thịt bò, sữa và các sản phẩm chế biến liên quan. Việc phát triển ngành chăn nuôi cũng tạo ra cơ hội việc làm cho hàng triệu người trên toàn thế giới.

Theo thống kê, có khoảng 1,5 tỷ đầu gia súc trên toàn cầu (FAOSTAT, 2020). Nhu cầu thịt bò trên thế giới là 70 triệu tấn vào năm 2019 và dự kiến sẽ tăng lên 74 triệu tấn vào năm 2023. Thịt bò là nguồn protein chất lượng cao mang lại trải nghiệm ăn uống đáng mơ ước. Đây là loại thịt được tiêu thụ nhiều thứ ba sau thịt gia cầm (125 tấn) và thịt lợn (118 triệu tấn) vào năm 2019. Thương mại thịt bò quốc tế chiếm kỷ lục 18% tổng lượng thịt bò sản xuất vào năm 2019. Các quốc gia hoặc khu vực sản xuất thịt bò chính là Hoa Kỳ (17 % sản lượng thịt bò), Châu Âu (15%), Brazil (13%), Trung Quốc (9%), Argentina (4%), Ấn Độ (4%) và Úc (4%). Các nước xuất khẩu thịt bò lớn nhất là Brazil (20% xuất khẩu thịt bò thế giới), Úc (16%), Ấn Độ (15% bao gồm thịt bò carabe từ trâu), Mỹ (13%), New Zealand (6%), Argentina (6%) và Canada (5%) trong năm 2018/9, trong khi phần còn lại của thế giới cung cấp khoảng 18% lượng thịt bò xuất khẩu (FAOSTAT, 2020).

Loại hình và quy mô của các hệ thống sản xuất thịt bò và chuỗi cung ứng rất khác nhau giữa và trong các khu vực địa lý và quốc gia chính. Các khu vực sản xuất thịt bò lớn đóng góp đáng kể vào thương mại thịt bò toàn cầu, đặc biệt là ở Bắc Mỹ, Nam Mỹ và Úc, có hệ thống chăn nuôi bò thịt chuyên biệt hơn ngoài sản xuất thịt bò sữa. Ngành công nghiệp thịt bò ở Châu Âu, New Zealand và Ấn Độ phụ thuộc rất nhiều vào ngành công nghiệp sữa đáng kể của họ để sản xuất thịt bò và thịt bê. Hầu hết các hoạt động chăn nuôi bò sữa ở các khu vực và quốc gia sản xuất thịt bò tiên tiến đều dựa trên đồng cỏ. Nam Mỹ và Úc có hệ thống chăn nuôi gia súc dựa trên đồng cỏ và chăn nuôi một tỷ lệ đáng kể gia súc và sử dụng đồng cỏ cho một tỷ lệ đáng kể gia súc để giết mổ. Các hệ thống sản xuất ở Bắc Mỹ có tỷ lệ gia súc được hoàn thiện để giết mổ cao hơn, mặc dù việc hoàn thiện chuồng vỗ béo đang gia tăng ở Australia (FAOSTAT, 2020; MLA, 2020).

Ở Việt Nam, chăn nuôi bò không chỉ là một ngành nghề mà còn là bức tranh phong phú về văn hóa và đặc trưng kinh tế của từng vùng miền. Hiện nay, chăn nuôi bò là không những là nguồn cung thịt quan trọng mà ngành chăn nuôi ở đây còn góp phần làm phong phú thêm du lịch nông nghiệp với những trang trại mô hình và điểm tham quan hấp dẫn ở nhiều địa phương. Tại các tỉnh miền Đông Nam bộ, chăn nuôi bò thường phát triển theo hình thức công nghiệp với quy mô lớn, đáp ứng nhu cầu ngày càng cao từ thị trường đô thị và đồng thời tạo ra nhiều cơ hội việc làm quan trọng cho người dân. Việc nhập nội các giống bò ở Việt Nam không chỉ là cơ hội để cải thiện gen của đàn bò địa phương mà còn là bước tiên quan trọng hướng tới sự bền vững của ngành chăn nuôi. Sự đa dạng giống bò không chỉ đáp ứng nhu cầu thịt và sữa mà còn giúp ngành chăn nuôi thích ứng với biến đổi khí hậu và đảm bảo an sinh xã hội cho cộng đồng nông dân. Sự hiệu quả và sự ổn định trong sản xuất chăn nuôi tại Việt Nam ngày càng được củng cố và phát triển thông qua quá trình tích hợp các giống bò hiện đại và thích ứng với môi trường địa phương. Trong tổng quan này sẽ cung cấp cái nhìn tổng quan về quy mô và đặc điểm của ngành công nghiệp thịt bò ở các khu vực và quốc gia trên thế giới; tập trung vào những quốc gia có ngành công nghiệp thịt bò tiên tiến hơn, đóng góp đáng kể vào tiêu thụ và thương mại thịt bò toàn cầu.

2. NỘI DUNG

2.1. Tình hình chăn nuôi bò trên thế giới

2.1.1. Tình hình chăn nuôi bò ở Châu Âu

Châu Âu có nhiều hệ thống sản xuất thịt bò đa dạng tùy thuộc vào các yếu tố bao gồm các vùng khí hậu nông nghiệp khác nhau, quy mô sản xuất sữa trong các khu vực và yêu cầu thị trường. Châu Âu có khoảng 119 triệu con gia súc (FAOSTAT, 2020), trong đó Liên minh Châu Âu (EU) có 86 triệu con vào năm 2019. Trong số này ở Châu Âu có khoảng 35 triệu con là bò sữa (FAOSTAT, 2020) hay 65% của Châu Âu hoặc đàn bò EU (MLA, 2020). Giết mổ hàng năm ở châu Âu là khoảng 40 triệu con, sản xuất 10,6 triệu con. EU có 27 triệu con sản xuất 7,9 triệu tấn thịt bò vào năm 2019, 95% trong số đó được tiêu thụ trong nước. Các thị trường xuất khẩu thịt bò lớn nhất của EU là Bosnia và Herzegovina, Hong Kong và Israel. Tổng cộng 0,95 triệu con gia súc sống cũng được xuất khẩu từ EU vào năm 2019. So với các ngành chăn nuôi gia súc phát triển cao khác trên toàn cầu, chi phí sản xuất thịt bò từ các doanh nghiệp thịt bò ở EU và các nước châu Âu khác có thể cao và trong EU có thể cao hơn. Tuy nhiên, tỷ lệ thịt bò cao từ đàn bò sữa dẫn đến việc sản xuất thịt bò từ Châu Âu và EU nằm trong số những nơi sản xuất hiệu quả nhất và ít gây ô nhiễm nhất trên thế giới (Nguyen và nnk, 2010; Buleca và nnk, 2018).

Sản lượng thịt bò ở Châu Âu cao nhất lần lượt là Pháp, Đức, Vương quốc Anh, Ý, Tây Ban Nha và Ireland (Hocquette và nnk., 2018). Hầu hết thịt bò châu Âu được sản xuất như một sản phẩm phụ từ các trang trại bò sữa chiếm 2/3 số gia súc châu Âu. Các doanh nghiệp sữa

đóng góp vào sản xuất thịt bê trắng và thịt bê hồng (Skelhorn và nnk., 2020), thịt bò thành phẩm và thịt bò từ bò sữa bị tiêu hủy. Các trang trại chăn nuôi bò thịt chuyên biệt hơn bao gồm đàn bò sữa và hệ thống vỗ béo (Malau-Aduli và Holman, 2014). Các giống bao gồm sữa chủ yếu là Friesian/Holstein, mục đích lấy sữa và thịt bò. Các giống bò bao gồm các giống châu Âu có cơ bắp cao, trưởng thành muộn, các giống Anh trưởng thành sớm hơn và các giống mộc mạc địa phương như ở Tây Ban Nha. Bò sữa ở một số nước châu Âu ngày càng được thụ tinh bằng tinh dịch giống bò, bao gồm cả tinh dịch giới tính (Pahmeyer và Britz, 2020; Skelhorn và nnk, 2020). Tinh dịch xác định giới tính của giống bò thường được sử dụng để giao phối với bò cái tơ để tạo ra con đực cho chế độ ăn thâm canh và con cái cho các hệ thống cho ăn theo bầy hoặc trên đồng cỏ. Những thực hành này cho phép tích hợp tốt hơn giữa sản xuất sữa và thịt bò. Chúng cũng tạo cơ hội nuôi bê sữa để lấy thịt ở châu Âu và những nơi khác mà nếu không sẽ bị giết khi mới sinh (Skelhorn và nnk., 2020). Sản xuất thịt bò góp phần vào nền kinh tế, phát triển nông thôn, đời sống xã hội, văn hóa và ẩm thực của các nước châu Âu. Tùy thuộc vào quốc gia, sản xuất thịt bò cũng được đặc trưng bởi mối quan tâm xã hội mạnh mẽ đối với phúc lợi động vật và môi trường. Do những khác biệt quan trọng trong khu vực về khí hậu và đồng cỏ sẵn có, cũng như về phương pháp chăn nuôi và đặc điểm trang trại vỗ béo, năng suất và thu nhập của người sản xuất thịt bò rất khác nhau giữa các quốc gia và khu vực Châu Âu, thường nằm trong số những hệ thống nông nghiệp thấp nhất. Ngành công nghiệp thịt bò châu Âu hiện đang phải đối mặt với những thách thức liên quan đến phúc lợi động vật, tác động môi trường, nguồn gốc và tính xác thực của thịt bò, lợi ích dinh dưỡng và tính nhất quán của chất lượng ăn uống. Những điều này có khả năng ảnh hưởng đến toàn bộ ngành công nghiệp thịt bò để thực hiện các phương pháp thực hành tốt nhất, khai thác nghiên cứu tốt hơn nhằm giải quyết những thách thức này cũng như duy trì và phát triển ngành công nghiệp thịt bò châu Âu bền vững và có hiệu quả kinh tế. Lệnh cấm sử dụng chất kích thích tăng trưởng ở động vật sản xuất thực phẩm ở EU được kiểm soát chặt chẽ hơn so với các nước ngoài EU (Pahmeyer và Britz, 2020).

2.1.2. Tình hình chăn nuôi bò ở Châu Mỹ

Vào năm 2019, Hoa Kỳ có 94,8 triệu con gia súc và giết mổ 34,3 triệu con (USDA, 2020). Sản lượng thịt bò ở Mỹ đạt tổng cộng 12,3 triệu tấn vào năm 2019, trở thành quốc gia sản xuất thịt bò lớn nhất. Xuất khẩu là 11,1% hay 1,36 triệu tấn trong năm 2019. Nhật Bản, Hàn Quốc, Mexico và Canada là những thị trường xuất khẩu thịt bò lớn nhất từ Hoa Kỳ vào năm 2019. Hoa Kỳ có trọng lượng thân thịt trung bình nặng nhất trong số tất cả các quốc gia sản xuất thịt bò. Hoa Kỳ trải rộng trên nhiều vùng địa lý, môi trường và khí hậu nông nghiệp dẫn đến việc sử dụng nhiều kiểu gen, loại và quy mô hệ thống sản xuất gia súc khác nhau (Herring, 2014). Hơn 40% diện tích đất của các bang tiếp giáp ở Hoa Kỳ được sử dụng để sản xuất thịt bò. Các hệ thống sản xuất thịt bò ở Hoa Kỳ chủ yếu dựa trên đồng cỏ, sau đó là giai đoạn cho bò non và bò cái tơ ăn nhiều để bán ra thị trường dưới dạng thịt bò. Thông thường, có 30 triệu con bò thịt trở lên với các giống chiếm ưu thế là Angus, Hereford, Simmental, Red Angus, Charolais, Gelbvieh, Brangus, Limousin, Beefmaster, Shorthorn và Brahman trong số khoảng 80 giống ở Hoa Kỳ (Drouillard, 2018). Có khoảng 9,4 triệu con bò sữa ở Hoa Kỳ (FAOSTAT, 2020) trong đó Holstein là giống chiếm ưu thế.

Ở khu vực Nam Mỹ, Brazil có tốc độ tăng trưởng sản xuất thịt bò cao nhất so với bất kỳ quốc gia sản xuất thịt bò lớn nào trên toàn cầu kể từ năm 2008 và là nước xuất khẩu thịt bò lớn nhất thế giới (FAOSTAT, 2020). Brazil có 215 triệu đầu gia súc vào năm 2019, chủ yếu là bò *Bos indicus*. Sản lượng thịt bò đạt 11 triệu tấn cwe đóng góp khoảng 9% vào tổng sản phẩm quốc nội năm 2018 khi hơn 44 triệu con bị giết thịt (ABIEC, 2019). Khoảng 80% thịt bò sản xuất được tiêu thụ trong nước và 20% tương đương 2,2 triệu tấn được xuất khẩu vào năm 2018. Đàn gia súc của Brazil là đàn gia súc quốc gia lớn nhất thế giới. Số lượng gia súc tại các trang trại chăn nuôi tăng đều đặn và chiếm 5,6 triệu con hay 12,6% trong tổng số 44,2 triệu gia súc

bị giết mổ ở Brazil vào năm 2017. Có 2,6 triệu người chăn nuôi bò thịt vào năm 2017, trong đó 0,5% có 19,2% số gia súc ở các trang trại có diện tích hơn 2.500 ha, 1,1% có 14,2% số lượng gia súc ở các trang trại có diện tích 1.000– 2.500 ha, 6,6% có 26,9 % gia súc tại các trang trại từ 200–1.000 con, 43,4% có 31,2% gia súc ở các trang trại từ 20 đến 200 con, và 48,4% có 8,5% số gia súc ít hơn trên các trang trại có dưới 20 con (ABIEC, 2019). Nuôi bò và nạn phá rừng ở Amazon Brazil ngày càng gia tăng, gây ra những tác động tiêu cực đến việc sản xuất khí nhà kính và do đó dẫn đến biến đổi khí hậu (Vale và nnk., 2019).

Argentina đứng thứ 10 trong số các nước xuất khẩu thịt bò và sản xuất khoảng 3,0 triệu tấn thịt bò, trong đó xuất khẩu 0,58 triệu tấn vào năm 2019 (Joseph, 2018). Đàn gia súc cả nước là 54 triệu con, chủ yếu là bò *Bos taurus* và 13,2 triệu con bị giết thịt vào năm 2019. Argentina sản xuất cả thịt bò chất lượng cao và Trung Quốc, EU, Chile, Israel và Brazil là những thị trường xuất khẩu lớn nhất của Argentina (MLA, 2018). Đồng cỏ cỏ là hệ thống cho bò ăn và hoàn thiện chủ yếu cũng có thể bao gồm việc bổ sung ngũ cốc hoặc thức ăn ủ chua. Việc hoàn thiện vỗ béo chiếm 28% tổng số gia súc được giết mổ vào năm 2016 (MLA, 2018). Năng suất ngành chăn nuôi bò sữa nhờ nỗ lực của chính phủ Argentina thông qua hỗ trợ chính sách nhằm giúp ngành tăng tỷ lệ cai sữa thông qua cải tiến công nghệ, sức khỏe, di truyền và dinh dưỡng (MLA, 2018).

Uruguay có khoảng 12 triệu con gia súc trong đó có 4,4 triệu con bò trong đó có 0,33 triệu con bò sữa. Uruguay đã giết mổ 2,3 triệu con vào năm 2019. Tổng sản lượng thịt bò là 0,54 triệu tấn cwe và xuất khẩu thịt bò là 0,42 triệu tấn cwe vào năm 2019, đưa Uruguay trở thành nước xuất khẩu thịt bò lớn thứ bảy trên thế giới (MLA, 2020). Sản xuất thịt bò là ngành đóng góp chính cho lĩnh vực kinh doanh nông nghiệp của Uruguay. Gia súc chủ yếu được nhân giống, nuôi dưỡng và thành phẩm trên đồng cỏ ôn đới, nhưng việc xử lý hoàn thiện hạt được thực hiện để xuất khẩu thịt bò cũng như xuất khẩu gia súc sống, trong đó có 270 nghìn con trong năm 2017. Bò giống của Anh, đặc biệt là Hereford, chiếm 65% trong đàn quốc gia, phổ biến nhất ở Uruguay (MLA, 2020).

2.1.3. Tình hình chăn nuôi bò ở Châu Đại Dương

Úc là nước xuất khẩu thịt bò lớn thứ hai thế giới, cung cấp khoảng 16% lượng thịt bò xuất khẩu, mặc dù chỉ sản xuất 4% sản lượng thịt bò thế giới (MLA, 2020). Úc có khoảng 26 triệu con gia súc, trong đó đàn bò sữa chỉ chiếm 12%. Hàng năm, sản phẩm thịt bò có sản lượng khoảng 2,4 triệu tấn, trong đó khoảng 2/3 được xuất khẩu. Úc cũng là nước xuất khẩu gia súc sống đường dài hàng đầu trên toàn cầu và hiện xuất khẩu hơn một triệu con mỗi năm. Gia súc sống chủ yếu được gửi từ Bắc Úc đến Đông Nam Á và Trung Đông để chăn nuôi, giết mổ hoặc chăn nuôi (MLA, 2020). Thị trường xuất khẩu thịt bò chính của Australia là Trung Quốc, Nhật Bản và Mỹ, trong đó Indonesia là thị trường gia súc sống quan trọng nhất của Australia (Greenwood và nnk., 2018). Hệ thống sản xuất thịt bò ở Úc rất đa dạng, có nhiều loại kiểu gen bò khác nhau bao gồm bò *Bos indicus* Brahman bò *Bos taurus*, bò Wagyu (Greenwood và nnk., 2018).

New Zealand là nước xuất khẩu thịt bò quan trọng và hầu như chỉ sản xuất thịt bò từ đồng cỏ. Có khoảng 10,1 triệu con gia súc ở New Zealand, trong đó 6,5 triệu con (65%) là bò sữa và 3,6 triệu con (35%) là bò thịt vào năm 2017 (StatsNZ, 2019). Đàn gia súc của New Zealand không lớn so với tiêu chuẩn thế giới. Tuy nhiên, New Zealand xuất khẩu khoảng 650 nghìn tấn thịt bò, chiếm 95% tổng sản lượng thịt bò khoảng 680 nghìn tấn của nước này. Sản xuất thịt bò ở New Zealand phần lớn mang tính thời vụ từ việc loại bỏ bò sữa trưởng thành và bò sữa non, bao gồm nhiều con được nuôi bằng thịt bò và cừu. Thịt bò cũng được sản xuất từ các nhà sản xuất thịt bò chuyên biệt hơn sử dụng các giống bò *Bos taurus* như Angus, Hereford và các con lai của chúng rất phù hợp với môi trường ôn đới của New Zealand. Thị trường thịt bò chính của New Zealand là Trung Quốc, Mỹ và Đài Loan (StatsNZ, 2019).

2.1.4. Tình hình chăn nuôi bò ở Châu Á

Ở châu Á, Trung Quốc có 86,5 triệu con gia súc sản xuất 6,85 triệu tấn thịt bò từ 50 triệu con bị giết mổ vào năm 2019 (MLA, 2020) và nhu cầu về thịt bò ở Trung Quốc đang tiếp tục tăng (Li và nnk., 2019). Khoảng 20% gia súc ở Trung Quốc là bò sữa. Sản xuất trong nước cung cấp hơn 70% trong số 9,2 triệu tấn thịt bò được tiêu thụ và khoảng cách ngày càng lớn giữa cung và cầu trong nước đã dẫn đến nhập khẩu thịt bò vào Trung Quốc tiếp tục tăng. Thịt bò nhập khẩu vào Trung Quốc chủ yếu từ Brazil, Úc, Mỹ, New Zealand, Argentina và Uruguay (Li và nnk., 2019; MLA, 2020). Hơn một nửa sản lượng thịt bò ở Trung Quốc là từ các hoạt động quy mô nhỏ, chiếm 90% số nhà sản xuất thịt bò, mặc dù số lượng các nhà sản xuất quy mô nhỏ này đã giảm kể từ năm 2003 (Li và nnk., 2019). Những nông dân quy mô nhỏ này sản xuất ít hơn 10 con gia súc chủ yếu là giống bản địa để giết mổ hàng năm, thường là ở các lò mổ nhỏ. Hầu hết gia súc đều ở các vùng thâm canh, đặc biệt là ở Đồng bằng miền Trung và Đông Bắc, với 2/3 sản lượng thịt bò đến từ các vùng nông nghiệp (Li và nnk., 2019). Có những đàn chăn thả lớn hơn trong các hệ thống rộng lớn hơn ở Tây Bắc, các hệ thống thâm canh gia súc thâm canh đa dạng và hệ thống chăn thả miền núi ở Tây Nam, và số lượng thấp hơn ở Đông Nam Bộ. Các hệ thống đồng cỏ rộng rãi hơn sử dụng ít chất bổ sung hơn, còn tàn dư cây trồng và ngũ cốc được sử dụng để nuôi gia súc ở các vùng nông nghiệp. Chăn thả gia súc vào ban ngày và được nuôi nhốt tập trung với tàn dư cây trồng và ngũ cốc bổ sung ở các vùng nông nghiệp-mục vụ (Li và nnk., 2019). Gia súc nhập khẩu từ Úc để giết mổ và chăn nuôi đã và đang nâng cao sản lượng thịt bò ở một số vùng (Li và nnk., 2019).

Ấn Độ có khoảng 190 triệu con gia súc và 110 triệu con trâu (Kochewad và nnk., 2017). Đàn bò quốc gia của Ấn Độ với khoảng 309 triệu con là lớn nhất thế giới (FAOSTAT, 2020). Hơn 60% nông dân Ấn Độ chăn nuôi, với 80% canh tác trên diện tích dưới 2 ha (Kochewad và nnk., 2017). Ấn Độ xuất khẩu khoảng 1/3 lượng thịt bò sản xuất được, trong đó Việt Nam, Ai Cập, Malaysia, Indonesia và Ả Rập Saudi là các thị trường xuất khẩu chính. Phần còn lại của sản xuất được tiêu thụ trong nước bởi 20% dân số không theo đạo Hindu hoặc ăn chay, chủ yếu cho người theo đạo Hồi và đạo Cơ đốc (MLA, 2020).

Nhật Bản sản xuất và tiêu thụ thịt bò chủ yếu tập trung vào thịt bò có độ vân mỡ cảm thạch cao (“shimofuri”- phân vân mỡ chất lượng cao). Sản lượng thịt bò nội địa thấp so với tiêu chuẩn quốc tế ở mức 324.000 tấn vào năm 2016, chiếm 38% lượng thịt bò tiêu thụ ở Nhật Bản. Thêm 526.000 tấn thịt bò nhập khẩu đã được tiêu thụ trong năm 2016, trong đó Úc và Mỹ là nhà cung cấp lớn nhất (Gotoh và nnk., 2018; MLA, 2020). Có khoảng 2,5 triệu con bò thịt ở Nhật Bản trong đó giống Wagyu, chủ yếu là bò đen Nhật Bản, bao gồm khoảng 1,6 triệu con và 0,8 triệu con là F1- Wagyu-cross hoặc Holstein. Quy mô đàn trung bình là khoảng 50 con trong số khoảng 50.000 nhà sản xuất thịt bò chuyên dụng, với số lượng nhà sản xuất giảm dần. Quy mô đàn trung bình của bò sữa và bò sữa lai lớn hơn, khoảng 250 con mỗi trang trại (Gotoh và nnk., 2018). Các doanh nghiệp chăn nuôi bò sữa có khoảng 15 con/trang trại và nhỏ hơn các doanh nghiệp vỗ béo thường có hơn 100 con. Việc cho ăn trong chuồng sử dụng thức ăn thô xanh và thức ăn đậm đặc nhập khẩu là điển hình hơn, một số thức ăn thô xanh nhập khẩu được cho ăn và khoảng 13% người chăn nuôi bò thịt chăn thả gia súc (Komatsu và Malau-Aduli, 2014). Sản xuất thịt bò ở Nhật Bản có chi phí cao và hiệu quả thấp với tỷ suất lợi nhuận tương đối nhỏ cho người sản xuất mặc dù giá bán lẻ thịt bò Nhật Bản rất cao (Gotoh và nnk., 2018).

Sản xuất và tiêu thụ thịt bò ở Hàn Quốc cũng tập trung vào thịt bò cảm thạch, mặc dù nhu cầu về thịt bò nạc ngày càng tăng (Chung và nnk., 2018). Có khoảng 2,6 triệu đầu bò Hanwoo tại khoảng 84 nghìn trang trại ở Hàn Quốc (Chung và nnk., 2018), từ đó sản lượng 277 nghìn tấn thịt bò được sản xuất vào năm 2016 (MLA, 2020). Nhập khẩu thịt bò đã tăng từ dưới 100 nghìn tấn năm 1990 lên khoảng 400 nghìn tấn trong năm 2018/19, chủ yếu từ Mỹ, Úc và New Zealand (MLA, 2020). Ngành công nghiệp thịt bò Hanwoo ở Hàn Quốc bao gồm các lĩnh vực

giống, nhân giống hoặc bò cái và chăn nuôi bò, với nhiều trang trại có cả doanh nghiệp chăn nuôi và doanh nghiệp chăn nuôi (Chung và nnk., 2018). Chi phí thức ăn chăn nuôi là một vấn đề lớn đối với sản xuất thịt bò Hanwoo, đồng cỏ và ngô ủ chua đang được sử dụng để giảm chi phí ở khu vực phía nam Hàn Quốc (Chung và nnk., 2018).

Ở các nước Đông Nam Á, sản xuất thịt bò chủ yếu bao gồm các đàn bò giống bản địa nhỏ có thể có tỷ lệ sinh sản thấp và một số con lai với các giống cải tiến nhập khẩu. Các nhà sản xuất thường là những hộ sản xuất nhỏ cung cấp thức ăn thừa từ cây trồng, phụ phẩm nông nghiệp và các loại thức ăn phi truyền thống khác. Chuỗi cung ứng kém phát triển hơn so với các nước sản xuất thịt bò lớn. Nhu cầu về thịt bò ở các nước này ngày càng tăng và phần lớn sản phẩm trong nước được tiêu thụ tại địa phương. Nhu cầu bổ sung có thể được đáp ứng bằng nhập khẩu bao gồm cả thịt bò carabeef từ Ấn Độ. Các đánh giá về ngành công nghiệp thịt bò ở Thái Lan (Bunmee và nnk., 2018) và Lào (Napasirth và nnk., 2018) đã được công bố gần đây. Myanmar, là một trong các nước có nền kinh tế đang phát triển chủ yếu dựa vào nông nghiệp và chăn nuôi. Các sản phẩm của ngành chăn nuôi bò chiếm tỉ trọng lớn trong tổng sản phẩm quốc nội của Myanmar, góp phần đảm bảo lương thực thực phẩm cho các hộ dân bằng các sản phẩm từ sữa và thịt. Theo thông kê của Cục Chăn nuôi và Thú y Myanmar, năm 2018 số lượng bò chiếm khoảng 9,7 triệu con, trong đó 0,12 triệu con được dùng để lấy sữa và 9,62 triệu con được dùng cung cấp thịt và sức kéo (Hlaing và nnk., 2020). Năm 2014, Thái Lan có số lượng bò thịt khoảng 4.312.408 con tại 745.408 trang trại, trong đó 98% thuộc mô hình chăn nuôi nhỏ lẻ, nuôi ít hơn 30 con bò thịt Ở Thái Lan, 74% người chăn nuôi theo mô hình thả rong, để bò có thể đi ăn cỏ hay các cây họ đậu ở các cánh đồng và hạn chế tập trung, nuôi nhốt. Tuy nhiên, những năm gần đây mô hình thâm canh đã có xu hướng gia tăng. Năm 2015, năng suất từ chăn nuôi bò sữa đạt 0,97 triệu con bê mỗi năm (Patrawart và nnk., 2016). Ngoài ra, lượng tiêu thụ bò thịt trong nước khoảng 1,26 triệu con – tương đương với 181.000 tấn thịt hằng năm.

2.1.5. Tình hình chăn nuôi bò ở Châu Phi

Châu Phi có 356 triệu con gia súc, trong đó có 44 triệu con bị giết thịt để sản xuất 6,7 triệu tấn thịt bò vào năm 2018 (FAOSTAT, 2020). Hầu hết gia súc châu Phi sống ở châu Phi cận Sahara, có diện tích 22,4 triệu km² và có 700 triệu ha đồng cỏ (Otte và nnk., 2019). Các quốc gia có đàn gia súc lớn nhất ở châu Phi là Ethiopia (63 triệu con), Sudan (31 triệu con), Chad (29 triệu con), Tanzania (27 triệu con), Nigeria (21 triệu con) và Kenya (20 triệu con). Uganda, Niger, Nam Phi, Nam Sudan, Mali, Madagascar và Burkina Faso mỗi nước có 10–15 triệu đầu người (FAOSTAT, 2020). Năm vùng nông nghiệp chính là khô cằn (38% ở châu Phi cận Sahara), bán khô cằn (18%), cận ẩm (21%), ẩm (18%) và cao nguyên (5%) (Otte và Chilonda, 2019). Sản xuất chăn nuôi bao gồm sản xuất thịt bò là những ngành đóng góp quan trọng vào tổng sản phẩm quốc nội của các quốc gia châu Phi cận Sahara, có vai trò trong việc ổn định thu nhập, cung cấp lương thực và hệ thống nông nghiệp. Năng suất sản xuất thịt bò ở châu Phi cận Sahara nói chung là kém và cộng với dân số ngày càng tăng đã dẫn đến mức tiêu thụ thịt bò cũng như các loại thịt và sữa khác trên đầu người thấp (Otte và nnk., 2019). Điều này xảy ra mặc dù Châu Phi đang trải qua một trong những tốc độ phát triển kinh tế nhanh nhất trên thế giới và không có sự suy giảm lớn về diện tích rộng lớn được bao phủ bởi đồng cỏ ở Châu Phi cận Sahara (Otte và nnk., 2019).

2.2. Tình hình chăn nuôi bò tại Việt Nam

Ở Việt Nam, lượng thịt bò tiêu thụ còn ở mức hạn chế. Năm 2013, lượng thịt bò tiêu thụ chỉ chiếm 6,47%; 6,38% vào năm 2014 và đến năm 2015 chiếm 6,25% (TCTK, 1/10/2015). Chính vì lượng thịt bò cung cấp không đủ cho nhu cầu tiêu dùng của người dân, do đó mà một lượng thịt bò lớn đã được nhập vào Việt Nam. Năm 2015, nước ta nhập khẩu vào một lượng thịt trâu, bò sống 419.952 tấn. Thịt trâu bò không xương là 854 tấn và thịt trâu bò có xương là 4.845 tấn (Báo cáo TCHQ, 1/2016).

Từ năm 2001 đến năm 2007, đàn bò có dấu hiệu tăng liên tục từ 3,8997 triệu con trong năm 2001 cho đến 6,7247 triệu con trong năm 2007. Đến năm 2020, theo mục tiêu chiến lược về sự tăng trưởng số lượng đàn bò sẽ đạt 4,8% và 12,5 triệu con. Từ năm 2010 đến 2013 đàn bò nước ta có dấu hiệu liên tục giảm. Từ 5,916 triệu con năm 2010 giảm còn 5,156 triệu con năm 2013. Nhưng từ năm 2014 do nhu cầu tiêu dùng thịt bò cùng với giá cả thịt bò tăng, do đó mà người chăn nuôi đã trú trọng phát triển ngành chăn nuôi bò. Năm 2014 đạt 5,234 triệu con và tăng đến năm 2015 là 5,367 triệu con. Theo đánh giá của Tổng cục Thống kê vào năm 2020, tình hình sản xuất chăn nuôi của cả nước được duy trì tốt, hầu hết các đối tượng vật nuôi đều trong đà tăng trưởng và phát triển. Trong đó về tình hình chăn nuôi bò trên cả nước khá ổn định, không có nhiều biến động. Năm 2020, do có thị trường tiêu thụ tốt, giá bán thịt bò hơi ở mức khá, người dân được quan tâm hỗ trợ nhiều về nguồn vốn và kỹ thuật chăn nuôi từ chính quyền địa phương mà đàn bò của nước có xu hướng khá phát triển (Hoàng Kim Giao, 2022).

Theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2016, Việt Nam có 8,5 triệu hộ làm nông nghiệp. Trong đó: có 2,33 triệu hộ nuôi bò thịt (chiếm 27,44%); 1,23 triệu hộ nuôi trâu (chiếm 14,52%); 417,19 nghìn hộ chăn nuôi dê (chiếm 4,91%) và 28,70 nghìn hộ chăn nuôi bò sữa (chiếm 0,34%). (Hiệp Hội Chăn nuôi gia súc lớn Việt Nam, 2023). Vào tháng 12 năm 2020, tổng số bò cả nước ước tính tăng khoảng 2,5% so với cùng thời điểm vào năm 2019. Sản lượng thịt bò hơi xuất chuồng đạt 371,5 nghìn tấn, tăng 4,6% (quý IV đạt 98,9 nghìn tấn, tăng 1,5%); sản lượng sữa bò tươi đạt 1.086,3 nghìn tấn, tăng 10,2% (quý IV ước đạt 287,1 nghìn tấn, tăng 10,9%). Ước tính đến tháng 2/2021, ước tính tổng số bò cả nước tăng 2,2% so với cùng thời điểm năm trước. Năm 2021, ngành chăn nuôi phần đầu giá trị sản xuất bình quân đạt khoảng 5,5 đến 6%. Sản lượng thịt các loại đạt hơn 5,7 triệu tấn, trong đó: thịt bò đóng góp vào tổng sản lượng thịt của quốc gia khoảng 547,3 nghìn tấn (tăng 7,9%) (Tổng cục Thống kê, 2021).

Vào năm 2022, mặc dù gặp nhiều khó khăn về giá thành của thức ăn chăn nuôi tăng cao, giá sản phẩm biến động và diễn biến khó lường của dịch bệnh, nhưng nhìn chung theo số liệu thống kê của Cục chăn nuôi cho thấy rằng, vào tháng 12/ 2022, số lượng đàn bò đạt 6,65 triệu con, tăng 3,1% (riêng đàn bò sữa 335 nghìn con tập trung chủ yếu ở vùng Bắc Trung Bộ và duyên hải miền trung (chiếm 37%). Tổng sản lượng thịt hơi xuất chuồng đạt 7,05 triệu tấn, trong đó thịt bò chiếm 474 nghìn tấn, tăng 3,5%. Bên cạnh đó, sản lượng sữa bò tươi cũng chiếm tỉ lệ cao, ước tính đạt gần 1,0 triệu tấn (Cục Chăn nuôi, 2023). Tại Nghệ An, đến hết năm 2023, tổng đàn bò của tỉnh ước đạt 535 nghìn con, trong đó bò sữa có 80,5 nghìn con; sản lượng sữa bò tươi là 317 nghìn tấn, tăng 11,77% so với cùng kỳ năm trước. Trên địa bàn có 970 trang trại chăn nuôi; đã hình thành một số vùng sản xuất hàng hóa tập trung, tạo ra sản phẩm có sức cạnh tranh cao trên thị trường. Đặc biệt, chăn nuôi ứng dụng công nghệ cao phát triển khá mạnh với sự tham gia của nhiều doanh nghiệp lớn như: Tập đoàn TH, Công ty cổ phần Sữa Việt Nam (Vinamilk), Công ty cổ phần Tập đoàn Masan (Báo Nhân dân, 2024).

Tình hình chăn nuôi 6 tháng đầu năm 2023 tỉnh Bình Thuận tiếp tục được duy trì và phát triển ổn định. Toàn tỉnh có 8.400 con trâu, giảm 1,2% so với cùng kỳ năm trước. Chăn nuôi bò phát triển khá thuận lợi, việc chủ động trồng cỏ làm thức ăn đang được nhiều hộ dân ở các địa phương trong tỉnh áp dụng, đem lại hiệu quả kinh tế ổn định, toàn tỉnh có 179.200 con bò, tăng 3% so với cùng kỳ năm trước (Cục Thống kê tỉnh Bình Thuận, 2023).

Theo báo cáo của Bộ NN&PTNT tỉnh Hải Dương, tình hình chăn nuôi bò trong 9 tháng năm 2023 không có biến động lớn. Đàn bò tại nhiều tỉnh cũng đang giảm dần do nuôi bò không mang lại hiệu quả kinh tế cao như những năm trước. Theo số liệu của Tổng cục Thống kê, ước tính tổng số trâu của cả nước tính đến thời điểm cuối tháng 9 năm 2023 giảm khoảng 1,1%, tổng số bò tăng khoảng 0,6% so với cùng thời điểm năm 2022; sản lượng thịt bò hơi xuất chuồng 9 tháng ước đạt 373,4 nghìn tấn, tăng 2,4%; sản lượng sữa bò tươi 9 tháng ước đạt 892,5 triệu lít, tăng 3,4% so với cùng kỳ năm 2022 (Sở Nông nghiệp và Phát triển nông thôn tỉnh Hải Dương, 2023).

Nhằm tăng hiệu quả kinh tế và chất lượng thịt bò, nước ta đã tiến hành nghiên cứu lai tạo các giống bò ngoại quốc với giống bò Vàng hoặc bò địa phương từ rất sớm, bắt đầu từ năm 1975 ở Ninh Bình, sau đó mô hình lai tạo giống bò thịt đã được nhân rộng ở nhiều tỉnh thành trên cả nước như: Gia Lai, Bình Định, Phú Yên, Bảo Lộc, Vĩnh Phúc, Tuyên Quang, Cần Thơ, Huế và các tỉnh vùng Đông Nam Bộ. Đến nay, đã có rất nhiều các giống bò ngoại quốc được du nhập vào nước ta như bò Red Sindhi, Sahiwal, Zebu, White Brahman, Red Brahman, Droughtmaster, Wagyu, Senepol. Trong đó, nhờ vào quá trình lai tạo tự phát của giống bò Red Sindhi đã tạo ra nhóm bò lai Sind có năng suất thịt cao 100 kg/con, gấp 2 lần so với bò Vàng. Năm 2003, bò lai Sind chiếm 30% tổng đàn bò ở nước ta, đến nay giống bò cái lai Sind còn là nguồn giống quý để lai tạo bò sữa và bò thịt (Hoàng Kim Giao, 2022).

Việc du nhập các giống bò sữa ở nước ta cũng đã được phát triển từ rất lâu, với đa dạng các giống bò khác nhau như: Holstein Friesian (HF), Bordelaise, Bretonne, Ayshire, Jersey. Năm 1960, có khoảng 1000 con bò sữa đã được nuôi ở khu vực Sài Gòn, trong đó gồm có 400 con bò cái lai Sind, 300 bò lai Ongol, 100 bò lai Sahiwal, 100 con bò lai HF và tại địa bàn Bến Cát (Bình Dương) có 174 con bò thuộc giống Jersey. Công cuộc lai tạo giống bò sữa cho năng suất cao ở Việt Nam chủ yếu sử dụng giống bò đực HF lai với bò cái lai Sind, ngoài ra người ta còn có thể thay giống bò đực HF thành giống đực bò Jersey hay Brown Swiss, nhưng số lượng không đáng kể. Nhờ vào việc nghiên cứu, mở rộng mô hình tạo giống bò lai, đã giúp cho năng suất sữa thu được mỗi năm ở nước ta tăng lên đáng kể và có nhiều kỳ vọng rằng trong giai đoạn 2008 – 2015, năng suất sữa bò ở nước ta không chỉ tăng 100 kg/chu kỳ mà còn có thể đạt 150 kg/chu kỳ (Tổng cục Thống kê, 2021).

2.3. Tình hình chăn nuôi bò trên địa bàn tỉnh Bình Dương

Năm 2021, tình hình chăn nuôi bò sữa ứng dụng công nghệ cao ở địa bàn tỉnh Bình Dương tiếp tục phát triển, chăn nuôi bò sữa có 1 trang trại với tổng đàn là 1.050 con thuộc huyện Phú Giáo (Trung tâm Thông tin điện tử Bình Dương, 2021). Đến năm 2023 số lượng bò sữa ở trang trại thuộc huyện Phú Giáo có xu hướng tăng, với số tổng đàn đạt 1.294 con (Báo Bình Dương, 2023). Theo số liệu điều tra ngày 1/4/2023 của Cục Thống kê: Trong 6 tháng đầu năm 2023, ngành chăn nuôi bò đã góp phần cung cấp cho thị trường tỉnh Bình Dương 9.799 con, tương đương 783,8 tấn (đạt 99% so với cùng kỳ) (Sở NNPTNT Bình Dương, 2023).

Trong thời gian gần đây, ngành chăn nuôi ở tỉnh Bình Dương đã trải qua nhiều biến động tích cực, đặc biệt là sự quan tâm đầu tư từ phía ngành nông nghiệp. Qua đó, đã xảy ra sự chuyển đổi mạnh mẽ trong phương thức sản xuất, với việc tập trung nâng cao chất lượng con giống vật nuôi. Đồng thời, chính sách hỗ trợ liên kết giữa sản xuất và tiêu dùng cũng được đẩy mạnh, tạo đà cho sự phát triển của chăn nuôi trang trại theo hướng bền vững (Cục Chăn nuôi, 2023). Theo thống kê của Cục Chăn nuôi, tổng đàn bò cả nước hiện khoảng 6,5 triệu con, tăng trưởng trung bình 3,34%/năm (giai đoạn 2015-2021), trong đó bò sữa đạt gần 340.000 con; sản lượng sữa tươi 1,15 triệu tấn, tăng 10% (Thiên Ngân, 2023).

Chăn nuôi bò theo quy mô trang trại cũng trở nên phổ biến hơn, phát triển theo hướng lai tạo với các giống bò ngoại. Nông dân tận dụng bờ kè, diện tích đất nông nghiệp kém hiệu quả để trồng cỏ kết hợp tận dụng phụ phẩm nông nghiệp... đã mang lại kết quả ổn định. Đồng thời, nhiều dự án, chương trình hỗ trợ vốn đầu tư chăn nuôi bò cho nông dân đã góp phần phát triển tổng đàn bò. Năm 2023, toàn tỉnh Bình Dương có 147 trang trại, với tổng đàn 8.079.578 con, chiếm 68% tổng đàn (Cục Chăn nuôi, 2023).

3. KẾT LUẬN

Tình hình chăn nuôi bò trên thế giới và ở Việt Nam cho thấy ngành chăn nuôi đang trong giai đoạn đổi mới và phát triển mạnh mẽ. Trên thế giới, các nước lớn như Brazil, Ấn Độ và Mỹ vẫn đứng đầu về sản xuất và xuất khẩu thịt bò, trong khi các nước châu Âu cũng đang tiếp tục đổi mới và cải tiến quy trình chăn nuôi. Tại Việt Nam, chăn nuôi bò đang phát triển nhanh chóng với sự đa dạng hóa giống và áp dụng công nghệ hiện đại. Việt Nam đã nhập khẩu nhiều giống bò để lai tạo với giống bò bản địa nhằm cải thiện năng suất và chất lượng thịt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ABIEC, (2019). Beef Report. Brazilian Livestock Profile. *ABIEC – Brazilian Beef Exporters Association, Sao Paulo, Brazil*.
2. Báo Nhân dân (2024). Phát triển chăn nuôi theo hướng sản xuất hàng hóa. Link: <https://nhandan.vn/phat-trien-chan-nuoi-theo-huong-san-xuat-hang-hoa-post796429.html>. Truy cập ngày 17/02/2024.
3. Buleca J., Kováč V., Koc̣ anová D. (2018). Cluster analysis of beef production distribution in Europe. *Slovak Journal of Food Sciences* 12, 789–797.
4. Bunmee T., Chaiwang N., Kaewot C., Jaturasitha S. (2018). Current situation and future prospects for beef production in Thailand – a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 968–975.
5. Chung K.Y., Lee S.H., Cho S.H., Kwon E.G., Lee J.H. (2018). Current situation and future prospects for beef production in South Korea – a review. *Asian- Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 951–960.
6. Cục Chăn nuôi (2023). Tổng quan tình hình chăn nuôi năm 2022. *Tạp chí Chăn nuôi Việt Nam*. <https://hoichannuoi.vn/tong-quan-tinh-hinh-chan-nuoi-nam-2022-2964.html>. Truy cập ngày 14/6/2023.
7. Cục Thống kê tỉnh Bình Thuận (2023). Tình hình kinh tế xã hội tháng 6 và 6 tháng đầu năm 2023. Link: <http://cucthongke.vn/xem-tin-tuc.aspx?idp=1&idc=35872>. Truy cập ngày 15/06/2023.
8. Drouillard J.S. (2018). Current situation and future trends for beef production in the United States of America. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 1007–1016.
9. FAOSTAT, (2020). Food and agriculture data. Retrieved on 15 October 2020 from <http://www.fao.org/faostat/en/#home>. Truy cập ngày 20/04/2024.
10. Gotoh T., Nishimura K., Kuchida K., Mannen H. (2018). The Japanese Wagyu beef industry: current situation and future prospects – a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 933–950.
11. Greenwood P.L., Gardner G.E., Ferguson D.M. (2018). Current situation and future prospects for the Australian beef industry – a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 992–1006.
12. Herring A.D. (2014). North American beef production. In: Cottle, D., Khan, L. (Eds.), *Beef cattle production and trade*. *CSIRO Publishing, Collingwood, Australia*, pp. 82–105.
13. Hiệp Hội Chăn nuôi gia súc lớn Việt Nam, (2023). Hiện trạng, định hướng và các giải pháp phát triển chăn nuôi gia súc lớn của Việt Nam trong thời gian tới. Link: <https://vinaruha.vn/hien-trang-dinh-huong-va-cac-giai-phap-phat-trien-chan-nuoi-gia-suc-lon-cua-viet-nam-trong-thoi-gian-toi/>. Truy cập ngày 27/07/2023.
14. Hlaing K. S., Koonawootrittriron S., Suwanasopee T., Jattawa D., and Elzo M. A. (2020). Challenges facing the development of a genetic improvement program for dairy cattle in Myanmar. *Agriculture and Natural Resources*, 54(6): 681–686.
15. Hoàng Kim Giao (2022). Chăn nuôi bò thịt tại Việt Nam: Hiện trạng và giải pháp. *Tạp chí Chăn nuôi Việt Nam*. Link: <https://trungtambocobavi.com/chan-nuoi-bo-thit-tai-viet-nam-hien-trang-va-giai-phap>. Truy cập ngày 1/10/2022.

16. Hocquette J.F., Ellies-Oury M.-P., Lherm M., Pineau C., Deblitz C., Farmer L. (2018). Current situation and future prospects for beef production in Europe – a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 1017–1035.
17. Joseph K., (2018a). Argentina. Livestock and products annual. Livestock and products annual. USDA Foreign Agricultural Service Gain Report. *USDA Foreign Agricultural Service, Washington DC, USA*.
18. Kochewad S.A., Gadekar Y.P., Meena L.R., Kumar S. (2017). Meat production in India – a review. *International Journal of Animal and Veterinary Scientists* 4, 24–29.
19. Li X.Z., Yan C.G., Zan L.S. (2019). Current situation and future prospects for beef production in China – A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 984–991.
20. Malau-Aduli A.E.O., Holman B.W.B. (2014). World beef production. In *Beef cattle. Production and Trade* (ed D Cottle, L Kahn). *CSIRO Publishing, Collingwood, VIC, Australia*, pp. 65–79.
21. MLA, (2020a). Global snapshot - Beef. Meat & Livestock Australia, North Sydney, Australia.
22. Napisirth P., Napisirth V. (2018). Current situation and future prospects for beef production in Laos Peoples Democratic Republic – a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31, 961–967.
23. Nguyen T.L.T., Hermansen J.E., Mogensen L. (2010). Environmental consequences of different beef production systems in the EU. *Journal of Cleaner Production*. 18, 756–766.
24. Otte J., Pica-Ciamarra U., Morzaria S. (2019). A comparative overview of the livestock environment interactions in Asia and sub-Saharan Africa. *Frontiers on Veterinary Science* 6, 37.
25. Pahmeyer C., Britz W. (2020). Economic oppportunities of using crossbreeding and sexing Holstein dairy herds. *Journal of Dairy Science* 103, 8218–8230.
26. Patrawart J. U. T. H. A. T. I. P., and Sriurai S. A. I. S. U. D. A. (2016). The new challenges in the 2nd century of agricultural cooperatives development in Thailand. In *11th ICA Asia Pacific Regional Research Conference on Cooperatives and Sustainable Development*. page 1-18.
27. Skelhorn E.P.G., Garcia A., Nova R.J., Kinston H., Wapenaar W. (2020). Public opinion and perception of rosé veal in the UK. *Meat Science* 167, 108032.
28. Smith J., Sones K., Grace D., MacMillan S., Tarawali S., Herrero M. (2013). Beyond milk, meat and eggs: Role of livestock in food and nutrition security. *International livestock research institute, Nairobi, Kenya. Animal Frontiers*. 3(1):1-13.
29. Sở NNPTNT Bình Dương. (2023). Ngành Nông nghiệp Bình Dương đạt được những kết quả khả quan trong 6 tháng đầu năm 2023. Link: <http://sonongnghiep.binhduong.gov.vn/sites/chitiettin.aspx?tag=2636>. Truy cập 24/11/2023.
30. Sở Nông nghiệp và Phát triển nông thôn tỉnh Hải Dương, (2023). Tình hình chăn nuôi cả nước tháng 9/2023. Link: https://sonongnghiep.haiduong.gov.vn/SubArticle/P09km4K9_p8@/t%C3%ACnh-h%...23.html. Truy cập ngày 28/09/2023.
31. StatsNZ, (2019). Livestock numbers. Retrieved on 19 December 2020 from <https://www.stats.govt.nz/indicators/livestock-numbers>. Truy cập ngày 20/04/2024.
32. Thiên Ngân (2023). Chăn nuôi gia súc lớn có bước “nhảy vọt”. Bộ NNPTNT. Link: <https://danviet.vn/chan-nuoi-gia-suc-lon-co-buoc-nhay-vot-20230514181112373.html>. Truy cập ngày 16/5/2023.
33. Tổng cục Thống kê (2021). Tạp chí Con số và Sự kiện, Producer, & Bộ Kế hoạch và Đầu tư - ISSN 2734 -9144.
34. USDA, (2020). Cattle & beef. Sector at a glance. Retrieved on 13 August 2020 from <https://www.ers.usda.gov/topics/animal-products/cattle-beef/sector-at-a-glance/>. Truy cập ngày 20/04/2024.
35. Vale P., Gibbs H., Vale R., Christie M., Florence E., Munger J., Sabaini D. (2019). The expansion of intensive beef farming to the Brazilian Amazon. *Global Environmental Change* 57, 101922.

MỘT SỐ THÔNG TIN MỚI TRONG NGHIÊN CỨU, ĐÁNH GIÁ EXOSOME HIỆN NAY

Nguyễn Thanh Bình¹, Nguyễn Bình Phương¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

Liên hệ email: binhht@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Exosomes là các túi ngoại bào có kích thước nano, được tiết ra ngoài bởi tế bào, các túi tiết chứa acid nucleic, protein, lipid và các thành phần có hoạt tính sinh học khác đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh lý của cơ thể và tiến trình sinh bệnh. Nếu so với các chất mang được sinh tổng hợp như liposome và các hạt nano thì tính chất nội sinh và tính không đồng nhất của exosome giúp chúng phát triển rộng rãi và có lợi thế trong lĩnh vực chẩn đoán và điều trị bệnh. Tuy nhiên tính ổn định khi lưu trữ thấp, độ tinh sạch thấp vì vậy gây ra giới hạn ứng dụng lâm sàng. Việc nghiên cứu và triển khai ứng dụng lâm sàng vẫn còn hạn chế. Trong bài tóm tắt này chúng tôi cung cấp một số thông tin mới về nghiên cứu và khả năng đánh giá, phân lập, định lượng của exosome nhằm triển khai các ứng dụng và là cơ sở khoa học cho nghiên cứu sâu hơn.

Từ khóa: Chẩn đoán, exosomes, sinh lý

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Exosome có đường kính khoảng 40-100 nm, dạng hình cầu có kích thước nano, được bao bọc bởi lớp đôi lipid, nổi lên tại nồng độ 1,13 – 1,19 g • mL⁻¹ trong dung dịch gradient nồng độ sucrose (Thery C và nnk, 2002; Simons M và nnk, 2009; Pluchino S và nnk, 2019; Willms E và nnk 2016; Farooqi AA và nkk, 2017). Vào năm 1981, Trams và cộng sự (Trams EG và nnk, 1981) đã thu được các “túi” từ màng sinh chất là exosome, các túi từ màng có hoạt tính enzyme 5'-nucleotide có thể có chức năng sinh lý và có nguồn gốc từ sự thâm qua của các dòng tế bào nuôi cấy. Hiện nay exosome được định nghĩa (40-100nm) được đầu tiên tìm thấy ở hồng cầu lưới cừu vào năm 1983 (Harding C và nnk, 1983; Pan B-T và nnk, 1983). Johnstone và cộng sự (Johnstone RM, 1992) theo dõi receptor transferrin trong suốt sự phát triển của hồng cầu lưới và tìm ra sự hình thành exosome với cơ chế là mất receptor transferrin trong sự phát tế bào hồng cầu. Để phân biệt chúng với các dạng túi ngoại bào khác, chúng đã được đặt tên là exosomes. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng exosome chứa acid nucleic, proteins, lipids, cytokines, các yếu tố phiên mã receptor và các chất có hoạt tính sinh học khác (Yang XX và nnk, 2019; Jeppesen DK và nnk, 2019).

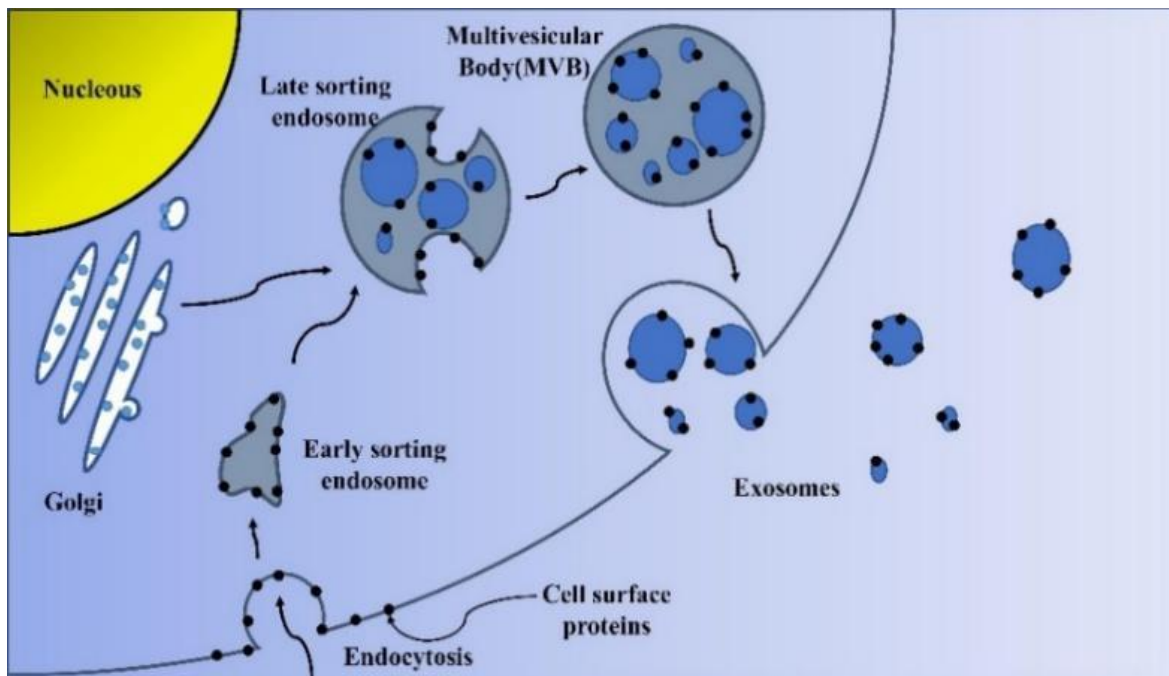
2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguồn gốc và phân loại exosomes

2.1.1. Sự hình thành

Ban đầu endosome được hình thành từ sự thụ vào của màng sinh chất ở giai đoạn sớm và sau đó các chất có hoạt tính sinh học bắt đầu tích lũy trong các endosome trong giai đoạn phân loại sớm. Sau đó, dưới sự điều khiển của phức hợp phân loại “endocytosis”. Giai đoạn endosome

sớm trở thành giai đoạn endosome phân loại sau. Endosome phân loại sau cuối cùng hình thành nên thể đa túi (multivesicular bodies). Sau đó thể đa túi dung hợp với màng tế bào, thành phần bên trong tế bào phóng thích ra bên ngoài ở dạng những cái túi, những cái túi này là exosome. Nguồn gốc sinh học được thể hiện trong hình 1. Sự hình thành của exosome được đa dạng hóa.



Hình 1. Sinh tổng hợp exosome

2.1.2. Phân loại

Exosome được chia thành exosome tự nhiên và exosome kỹ thuật dựa trên sự sửa đổi nhân tạo. Về sau, các exosome tự nhiên được chia thành exosome có nguồn gốc từ động vật và exosome có nguồn gốc từ thực vật. Bởi vì các exosome được sản xuất dưới điều kiện bình thường và khối u, exosome từ động vật được chia thành exosome bình thường và exosome khối u.

Hầu hết các dạng của tế bào bình thường có thể sản xuất ra exosome, giống như tế bào nội mô tĩnh mạch cuống rốn người, tế bào gốc trung mô (MSC), tế bào T, tế bào B, đại thực bào, tế bào tua (DC), tế bào giết tự nhiên (Cheng L và nnk, 2012; He CQ và nnk, 2020; Li DP và nnk, 2020; Zhao DY và nnk, 2020). Ví dụ, tế bào gốc trung mô là tế bào gốc đa năng có thể tự làm mới và biệt hóa đa dòng. Tế bào gốc trung mô không thể chỉ thích nghi với vi môi trường khối u, nhưng cũng có hoạt tính cận tiết mạnh mẽ và tiết số lượng lớn exosome. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng paclitaxel (PTX) chứa exosome có ảnh hưởng ức chế đáng kể trên sự tăng sinh của dòng tế bào ung thư tuyến tụy CFPAC-1 *in vitro* và có tiềm năng để hoạt động như thuốc mang (Pascucci L và nnk, 2014). Ngoài ra, exosome từ MSC đã cho thấy vai trò quan trọng trong sự phát triển của nhiều bệnh. Chúng không chỉ tham gia trong quá trình sửa chữa mô tổn thương (Yin S và nnk, 2019; Zhang B và nnk, 2015). Các nhà khoa học đã cho thấy rằng các exosome từ đại thực bào có thể ảnh hưởng đến vi môi trường mô phổi bởi ảnh hưởng tín hiệu viêm và chức năng miễn dịch (Yuan ZH và nnk, 2019).

Các exosome có phổ biến ở trong dịch sinh học như: nước bọt, huyết tương, nước tiểu, dịch cổ trướng, sữa và mật. Các exosome hiện diện trong dịch sinh học có thể biểu hiện chẩn đoán nào đó và khả năng điều trị bệnh. Ví dụ như các thí nghiệm chuyên sâu của circRNA trong exosome hiện diện trong máu hoặc dịch não tủy có thể góp phần tiết lộ các cơ chế cơ bản của sự phát triển rối loạn thần kinh (Zhuo CJ và nnk, 2020). Các đánh giá biểu hiện hồ sơ của

miRNA trong ung thư nội mạc tử cung từ exosome có trong nước tiểu của các bệnh nhân nghi ngờ, đã phát hiện các biểu hiện miRNA khác nhau có thể dùng biomarker cho chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung (Srivastava A và nnk, 2018). Các tế bào khối u có thể tiết ra số lượng lớn exosome và các kháng nguyên cụ thể trên bề mặt có thể phản ánh tình trạng bệnh. Do đó, các exosome khối u đã thu hút sự chú ý của các nhà nghiên cứu ung thư. Hiện tại, exosome được phân loại chính dựa vào nguồn gốc.

2.2. Phân lập

Với các nghiên cứu chuyên sâu về exosome, nó có tiềm năng ứng dụng giá trị. Phân lập và làm giàu exosome sẽ giúp đánh giá chức năng sinh học của chúng. Tuy nhiên, exosome có kích thước không đồng nhất, hàm lượng, chức năng và nguồn gốc (Kalluri R và nnk, 2020). Các kỹ thuật phân lập hiện nay không thể hoàn toàn tách exosome từ lipoprotein với các đặc tính lý sinh tương tự. Về mục đích và ứng dụng khác nhau, các phương pháp phân lập khác nhau sẽ được lựa chọn giữa siêu ly tâm, kỹ thuật phân lập dựa trên kích cỡ, sự kết tủa polymer, kỹ thuật thu hút ái lực miễn dịch thường được sử dụng.

2.2.1. Kỹ thuật siêu ly tâm

Kỹ thuật siêu ly tâm được sử dụng rộng rãi để phân lập, đây được biết như là tiêu chuẩn vàng trong chiết tách exosome. Siêu ly tâm thu hoạch dựa vào kích thước và mật độ khác nhau của mỗi thành phần có trong dung dịch gốc, nó phù hợp cho tách số lượng mẫu lớn với hệ số lắng khác nhau (Livshits MA và nnk, 2015). Johnstone và cộng sự đã ứng dụng đầu tiên phương pháp này để phân lập exosome trong môi trường nuôi cấy hồng cầu lưới và phương pháp đã được biến đổi bởi Thery và cộng sự (Johnstone RM, 1992; Clotilde Théry AS và nnk, 2006). Siêu ly tâm được chia thành 2 bước chính: bước đầu tiên, tốc độ ly tâm từ chậm đến vừa để loại bỏ các tế bào chết, mảnh vụn tế bào và các túi ngoại bào có kích thước lớn và sau đó phân tách exosome ở tốc độ cao hơn với lực ly tâm là 100000xg, exosome được rửa sạch với PBS để loại bỏ tạp chất. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng thời gian ly tâm, lực ly tâm, dạng rotor và tất cả các thông số sẽ ảnh hưởng đến sản lượng và độ tinh sạch của exosome (Livshits MA và nnk, 2015; Cvjetkovic A và nnk, 2014).

2.3.2. Sự kết tủa polymer

Phương pháp của sự kết tủa polymer thường dùng polyethylene glycol (PEG) như là môi trường, và exosome được thu hoạch dưới điều kiện của ly tâm bởi làm giảm độ hòa tan của exosome. Phương pháp này thường được phân lập virus (Oh DK và nnk, 1988). Bởi vì virus và exosome có đặc tính sinh học tương tự, phương pháp này thường được sử dụng để phân lập và tinh sạch exosome. Phương pháp kết tủa polymer thường dễ thực hiện với thời gian phân tích ngắn.

2.2.3. Kỹ thuật phân lập dựa trên kích thước

Kỹ thuật này chủ yếu đề cập đến siêu lọc và sắc ký loại trừ kích thước, phân tách dựa trên sự khác biệt về kích thước giữa exosome và các thành phần khác có trong mẫu sinh học. Nguyên tắc của sắc ký loại trừ kích thước là các đại phân tử không thể qua lỗ gel và chúng được rửa giải dọc theo khoảng trống giữa các gel xếp với pha động, trong khi các phân tử nhỏ vẫn ở trong lỗ gel và cuối cùng được rửa giải bằng pha động.

2.2.4. Sắc ký ái lực miễn dịch (IAC)

Sắc ký ái lực miễn dịch là sự phân tách và tinh sạch dựa trên sự bám cụ thể của các kháng thể và ligand để tách thành phần mong muốn từ hỗn hợp không đồng nhất.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bảng 1. Phương pháp, nguyên lý phân lập và định lượng của exosome

Phương pháp	Nguyên lý	Thuận lợi	Khó khăn	Tài liệu tham khảo
Phân tích theo dõi hạt nano	Dựa trên việc phát hiện sự tán xạ ánh sáng bởi các hạt lơ lửng và chuyển động Brown của chúng để ước tính số lượng và sự phân bố khối lượng của các túi tiết ngoại bào	Không dựa vào việc phát hiện một điểm đánh dấu cụ thể. Định lượng trực tiếp.	Công cụ đắt tiền Đo lường các thành phần tạp nhiễm không phải exosome	(Dragovic R.A và nnk, 2011; Maas S.L và nnk, 2015)
Dòng chảy tế bào	Dòng chảy tế bào phát hiện các hạt lơ lửng trong chất lỏng bằng cách tương tác với chùm tia lazer khi chúng đi qua để phát hiện một tế bào	Định lượng trực tiếp.	Không nhạy với các exosome nhỏ. Hiệu ứng bầy đàn có nghĩa là nhiều túi nhỏ sẽ được tính là một hạt, có thể gây ra dương tính giả.	(Orozco A.F và nnk, 2010; György B và nnk, 2011; Libregts S.F.W.M và nnk, 2020)
Cảm biến xung điện trở có thể điều chỉnh (Tunable resistive pulse sensing)	Phát hiện sự đi qua của các hạt riêng lẻ thông qua một lỗ trên màng	Định lượng trực tiếp	Tắc nghẽn lỗ Không nhạy cảm với exosome nhỏ Đo các chất tạp nhiễm không phải exosome.	(Maas S.L và nnk, 2017; Anderson W và nnk, 2015)
Kính hiển vi điện tử	Hình ảnh của các exosome riêng lẻ dưới kính hiển vi điện tử quét	Exosome được đếm thủ công	Tốn nhiều công sức, quy trình chậm.	(Jung M.K và nnk, 2018; Akers J.C và nnk, 2016)
Tán xạ động học ánh sáng (Dynamic light scattering)	Đánh giá dao động cường độ tán xạ ánh sáng của hạt	Độ nhạy cao, chuẩn bị mẫu đơn giản, nhanh chóng	Không thể phân tách các quần thể exosome không đồng nhất	(Pecora R và nnk, 2000)
Phát hiện dựa trên vi lỏng (Microfluidics-based detection)	Vận chuyển chất lỏng được kiểm soát bởi các lực mao dẫn	Sản phẩm tinh sạch	Chưa sẵn sàng cho công nghiệp hóa	(Liang L.G và nnk, 2017; Ramshani Z và nnk, 2019)
Cộng hưởng bề mặt plasmon (Surface plasmon resonance)	Một ánh sáng được hội tụ vào một màng kim loại thông qua một lăng kính và ánh sáng phản xạ được phát hiện là dao động tập thể của các electron tự do. Nó nhạy cảm với sự thay đổi chỉ số khúc xạ của môi trường	Độ nhạy cao lên đến 1nM đối với protein 20 kDa	Khó phân biệt giữa các tương tác cụ thể và không cụ thể Vùng cảm biến hạn chế Chi phí thiết bị và cảm biến đắt tiền	(Tanaka M và nnk, 2009; Mullett W.M và nnk, 2000; Catimel B và nnk, 2001)
Cảm biến hình ảnh phản xạ giao thoa kế hạt đơn (Single particle interferometric reflectance imaging sensor)	Ánh sáng đơn sắc chiếu trên bề mặt cảm biến và tín hiệu tán xạ từ các hạt nano riêng lẻ được camera CMOS phát hiện Tín hiệu được tăng cường do hiện tượng giao thoa	Kỹ thuật đếm số của các túi tiết riêng lẻ có đường kính từ 50-200nm	Giới hạn phát hiện 3,94E+09 hạt/ml	(Avci O và nnk, 2015; Daaboul G.G và nnk, 2016; Aygun U và nnk, 2019)

4. KẾT LUẬN

Exosomes có vai trò quan trọng trong quá trình sinh lý và tiến trình sinh bệnh học của cơ thể. Hiện nay đã có hơn 08 phương pháp đánh giá, phân lập, định lượng của exosome đã mở ra hướng cho việc triển khai ứng dụng exosome, là cơ sở khoa học cho những nghiên cứu tiếp theo trong ứng dụng và triển khai lâm sàng nhằm giúp hỗ trợ cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akers, J. C., Ramakrishnan, V., Nolan, J. P., Duggan, E., Fu, C. C., Hochberg, F. H., et al. (2016). Comparative analysis of technologies for quantifying extracellular vesicles (EVs) in clinical cerebrospinal fluids (CSF). *PLoS ONE*, 11, 1–11.
2. Anderson, W., Lane, R., Korbie, D., & Trau, M. (2015). Observations of tunable resistive pulse sensing for exosome analysis: Improving system sensitivity and stability. *Langmuir*, 31, 6577–6587.
3. Avci, O., Ünlü, N. L., Özkumur, A. Y., & Ünlü, M. S. (2015). Interferometric reflectance imaging sensor (IRIS)—a platform technology for multiplexed diagnostics and digital detection. *Sensors*, 15, 17649–17665.
4. Aygun, U., Urey, H., & Ozkumur, A. Y. (2019). Label-free detection of nanoparticles using depth scanning correlation interferometric microscopy. *Scientific Reports*, 9, 1–8.
5. Catimel, B., Rothacker, J., & Nice, E. (2001). The use of biosensors for microaffinity purification: An integrated approach to proteomics. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 49, 289–312.
6. Cheng L, Zhang K, Wu SY, Cui MH, Xu TM. Focus on mesenchymal stem cell-derived exosomes: opportunities and challenges in cell-free therapy. *Stem Cells Int*. 2017;2017:1–10. doi:10.1155/2017/6305295
7. Clotilde Théry AS, Raposo G, Amigorena S, et al. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. 2006;30(1).
8. Cvjetkovic A, Lotvall J, Lasser C. The influence of rotor type and centrifugation time on the yield and purity of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014;3(1):23111. doi:10.3402/jev.v3.23111
9. Daaboul, G. G., Gagni, P., Benussi, L., Bettotti, P., Ciani, M., Cretich, M., et al. (2016). Digital detection of exosomes by interferometric imaging. *Scientific Reports*, 6, 1–10.
10. Dragovic, R. A., Gardiner, C., Brooks, A. S., Tannetta, D. S., Ferguson, D. J., Hole, P., et al. (2011). Sizing and phenotyping of cellular vesicles using nanoparticle tracking analysis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 7, 780–788.
11. Farooqi AA, Desai NN, Qureshi MZ, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. *Biotechnol Adv*. 2018;36(1):328–334. doi:10.1016/j.biotechadv.2017.12.010
12. György, B., Módos, K., Pállinger, E., Pálóczi, K., Pásztói, M., Misják, P., et al. (2011). Detection and isolation of cell-derived microparticles are compromised by protein complexes resulting from shared biophysical parameters. *Blood*, 117, 39–48.
13. Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*. 1983;97(2):329–339. doi:10.1083/jcb.97.2.329
14. He CQ, Hua W, Liu JT, Fan LL, Wang H, Sun GP. Exosomes derived from endoplasmic reticulum-stressed liver cancer cells enhance the expression of cytokines in macrophages via the STAT3 signaling pathway. *Oncol Lett*. 2020;20(1):589–600. doi:10.3892/ol.2020.11609
15. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition. *Cell*. 2019;177(2):428–445e418. doi:10.1016/j.cell.2019.02.029
16. Johnstone RM. The Jeanne Manery-Fisher Memorial Lecture 1991. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochem Cell Biol*. 1992;70(3–4):179–190. doi:10.1139/o92-028

17. Jung, M. K., & Mun, J. Y. (2018). Sample preparation and imaging of exosomes by transmission electron microscopy. *JoVE: Journal of Visualized Experiments*, 131, 1–5.
18. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):6478. doi:10.1126/science.aau6977
19. Li DP, Wang Y, Jin XR, et al. NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1). doi:10.1186/s12974-020-01787-4.
20. Liang, L. G., Sheng, Y. F., Zhou, S., Inci, F., Li, L., Demirci, U., & Wang, S. (2017). An integrated double-filtration microfluidic device for detection of extracellular vesicles from urine for bladder cancer diagnosis. *Methods in Molecular Biology*, 1660, 355–364.
21. Libregts, S. F. W. M., Arkesteijn, G. J. A., Németh, A., Noltet Hoen, E. N. M., & Wauben, M. H. M. (2020). Flow cytometric analysis of extracellular vesicle subsets in plasma: Impact of swarm by particles of non-interest. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16, 1423–1436.
22. Livshits MA, Khomyakova E, Evtushenko EG, et al. Isolation of exosomes by differential centrifugation: theoretical analysis of a commonly used protocol. *Sci Rep*. 2015;5(1):17319. doi:10.1038/srep17319
23. Maas, S. L., Broekman, M. L., & de Vrij, J. (2017). Tunable resistive pulse sensing for the characterization of extracellular vesicles. In A. Hill (Ed.), *Exosomes and microvesicles* (pp. 21–33). New York, NY: Humana Press.
24. Maas, S. L., De Vrij, J., Van Der Vlist, E. J., Geragousian, B., Van Bloois, L., Mastrobattista, E., et al. (2015). Possibilities and limitations of current technologies for quantification of biological extracellular vesicles and synthetic mimics. *Journal of Controlled Release*, 200, 87–96.
25. Mullett, W. M., Lai, E. P., & Yeung, J. M. (2000). Surface plasmon resonance-based immunoassays. *Methods*, 22, 77–91.
26. Oh DK, Hyun CK, Kim JH, Park YH. Production of penicillin in a fluidized-bed bioreactor: control of cell growth and penicillin production by phosphate limitation. *Biotechnol Bioeng*. 1988;32(4):569–573. doi:10.1002/bit.260320421
27. Orozco, A. F., & Lewis, D. E. (2010). Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma. *Cytometry Part A*, 77, 502–514.
28. Pan B-T, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983;33(3):967–978. doi:10.1016/0092-8674(83)90040-5
29. Pascucci L, Cocce V, Bonomi A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: a new approach for drug delivery. *J Control Release*. 2014;192:262–270. doi:10.1016/j.jconrel.2014.07.042
30. Pecora, R. (2000). Dynamic light scattering measurement of nanometer particles in liquids. *Journal of Nanoparticle Research*, 2, 123–131.
31. Pluchino S, Smith JA. Explicating exosomes: reclassifying the rising stars of intercellular communication. *Cell*. 2019;177(2):225–227. doi:10.1016/j.cell.2019.03.020
32. Ramshani, Z., Zhang, C., Richards, K., Chen, L., Xu, G., Stiles, B. L., et al. (2019). Extracellular vesicle microRNA quantification from plasma using an integrated microfluidic device. *Communications Biology*, 2, 1–9.
33. Simons M, Raposo G. Exosomes—vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21(4):575–581. doi:10.1016/j.ceb.2009.03.007
34. Srivastava A, Moxley K, Ruskin R, Dhanasekaran DN, Zhao YD, Ramesh R. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients. *AAPS J*. 2018;20(5):82. doi:10.1208/s12248-018-0220-y
35. Tanaka, M., Oikawa, K., Takanashi, M., Kudo, M., Ohyashiki, J., Ohyashiki, K., & Kuroda, M. (2009). Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients.

PLoS ONE, 4, 1–5.

36. Thery C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(8):569–579. doi:10.1038/nri855
37. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 1981;645(1):63–70. doi:10.1016/0005-2736(81)90512-5
38. Willms E, Johansson HJ, Mager I, et al. Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties. *Sci Rep.* 2016;6(1):22519. doi:10.1038/srep22519
39. Yang XX, Sun C, Wang L, Guo XL. New insight into isolation, identification techniques and medical applications of exosomes. *J Control Release.* 2019;308:119–129. doi:10.1016/j.jconrel.2019.07.021
40. Yin S, Ji C, Wu P, Jin C, Qian H. Human umbilical cord mesenchymal stem cells and exosomes: bioactive ways of tissue injury repair. *Am J Transl Res.* 2019;11(3):1230–1240.
41. Yuan ZH, Petree JR, Lee FEH, et al. Macrophages exposed to HIV viral protein disrupt lung epithelial cell integrity and mitochondrial bioenergetics via exosomal microRNA shuttling. *Cell Death Dis.* 2019;10.
42. Zhang B, Wang M, Gong A, et al. HucMSC-exosome mediated Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing. *Stem Cells.* 2015;33(7):2158–2168. doi:10.1002/stem.1771
43. Zhao DY, Yu ZC, Li Y, Wang Y, Li QF, Han D. GelMA combined with sustained release of HUVECs derived exosomes for promoting cutaneous wound healing and facilitating skin regeneration. *J Mol Histol.* 2020;51(3):251–263. doi:10.1007/s10735-020-09877-6
44. Zhuo CJ, Hou WH, Jiang DG, et al. Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders. *Neural Regen Res.* 2020;15(5):817–823. doi:10.4103/1673-5374.268969

TỔNG QUAN VỀ MÃ DNA TRONG VIỆC PHÂN LOẠI VÀ XÂY DỰNG CÂY PHÁT SINH PHÂN TỬ

Bùi Thị Kim Lý¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: lybtk@tdmu.edu.vn

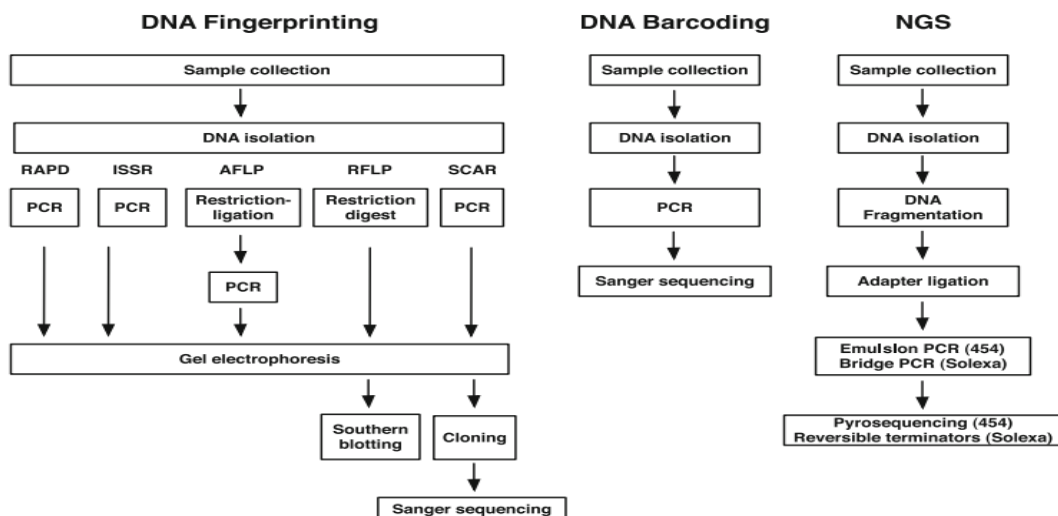
TÓM TẮT

Nhu cầu định danh sinh vật đã và đang dần trở nên quan trọng không chỉ trong các nghiên cứu về sinh thái, bảo tồn đa dạng sinh học mà còn ứng dụng trong đời sống con người như phân loại vi sinh vật hay truy xuất nguồn gốc nông, thủy sản. Sự phát triển nhanh chóng của khoa học công nghệ đã cho phép ứng dụng nhiều kỹ thuật hiện đại trong phân tích trình tự DNA và mối liên hệ của chúng. Việc xác định khoảng cách di truyền giữa các trình tự có ý nghĩa trong việc xây dựng cây phát sinh phân tử, từ đó mô tả được mối quan hệ tiến hoá giữa các trình tự mang đi phân tích. Bài tổng hợp này cung cấp các khái niệm chung nhất về mã DNA, khoảng cách di truyền của chúng và việc xây dựng mối liên hệ tiến hoá giữa các trình tự, nhằm định hướng trong ứng dụng nghiên cứu đa dạng sinh học, khẳng định loài mới, hay truy xuất nguồn gốc động, thực vật.

Từ khóa: DNA barcoding, định danh, phylogeny, khoảng cách di truyền

1. MÃ DNA TRONG PHÂN LOẠI, TRUY XUẤT NGUỒN GỐC THỰC VẬT

Sự phát triển của khoa học công nghệ hiện đại ngày nay đã mở ra các hướng tiếp cận mới trong việc ứng dụng các kỹ thuật sinh học phân tử vào việc phân loại và định danh sinh vật. DNA fingerprinting là một trong những kỹ thuật được ứng dụng đầu tiên và được xem là công cụ độc lập trong việc điều tra pháp y, nghiên cứu và nhiều lĩnh vực khác (Sucher và *nnk*, 2012). Sau sự xuất hiện của kỹ thuật khuếch đại PCR và giải trình tự (Sequencing) thì khái niệm về DNA Barcoding đã ra đời và được ứng dụng như một phương tiện hỗ trợ đầy triển vọng trong việc phân loại các loài và cá thể (Kress và *nnk*, 2012; Sucher và *nnk*, 2012). Hiện nay bên cạnh DNA Barcoding và DNA Fingerprinting, kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) cũng được ứng dụng nhiều trong việc phân loại, và nghiên cứu sinh thái các loài (Sucher và *nnk*, 2012).



Hình 1. Các định hướng tiếp cận đi đôi với kỹ thuật phân tích trong quá trình định danh sinh vật

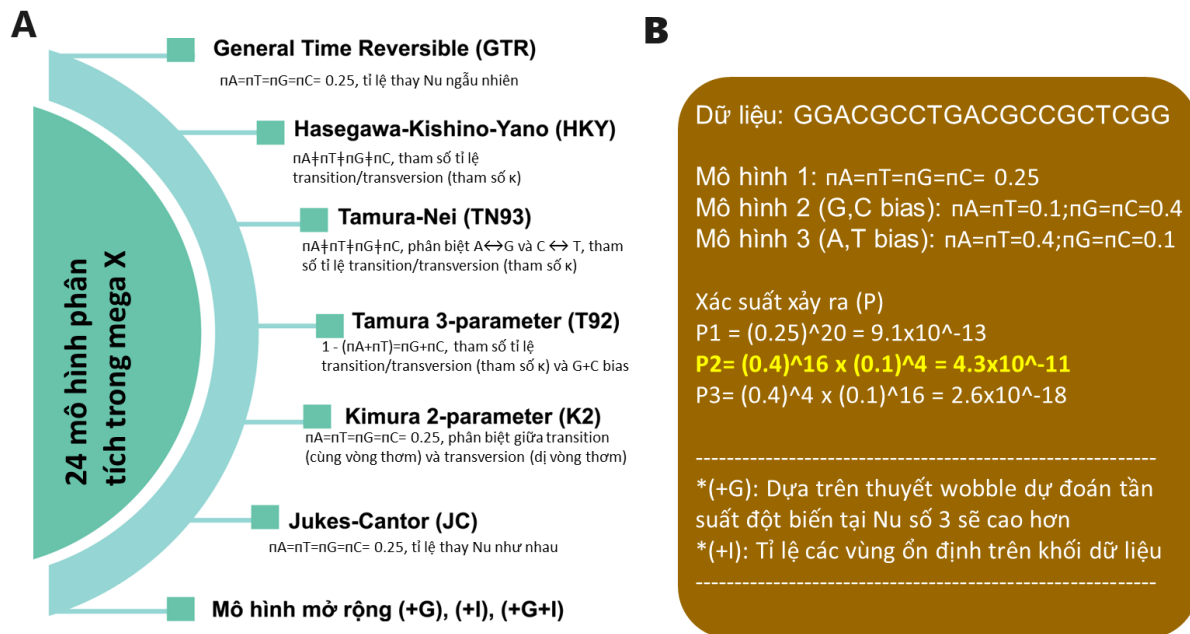
DNA barcoding là khái niệm được mô tả lần đầu năm 2003 nhằm chỉ các vùng trình tự gen ngắn thuộc các vùng tiêu chuẩn trong bộ gen, được dùng như công cụ để xác định và phân biệt các loài với nhau (Sucher và *nnk*, 2012). Kể từ lúc ra đời, DNA barcoding trở thành kỹ thuật được xây dựng và phát triển mạnh mẽ nhằm thay thế DNA fingerprints. Năm 2004, hiệp hội Barcode for life (CBOL) ra đời nhằm xây dựng các định hướng, tiêu chuẩn trong hệ thống nghiên cứu và quản lý barcode của sinh vật. Năm 2007, dự án tiêu chuẩn DNA barcode của thực vật trên cạn được CBOL công bố (Sucher và *nnk*, 2012). Nghiên cứu DNA barcoding được xem là mang nhiều triển vọng trong nhiều ngành nghiên cứu như: nghiên cứu tiến hóa thông qua tần số thay đổi trình tự của loài thông qua thời gian; nghiên cứu đa dạng sinh học thông qua việc phân biệt, định danh các cá thể và dự đoán các loài mới phát hiện; chỉ dấu theo dõi, nghiên cứu các đối tượng đặc biệt; hoặc để truy xuất nguồn gốc, và nhiều ứng dụng khác (Kress, 2017). Để một DNA barcoding được tạo ra và áp dụng thì đòi hỏi phải có hai bước cơ bản: bước 1 là xây dựng thư viện mã vạch gồm tập hợp tất cả trình tự các loài liên quan trên một hay một nhóm gen đánh dấu (marker) mục tiêu xác định, các nhóm cá thể cung cấp trình tự này phải được xác định loài cụ thể và có các giấy tờ chứng nhận đi kèm, đây sẽ là các hồ sơ cần thiết đi suốt cùng barcode được cấp; bước 2 là nhận diện cá thể mới thông qua việc giải trình tự vùng marker thuộc mã vạch ở bước 1 sau đó dùng các thuật toán để ghép nối, giống cột trình tự của cá thể mới và thư viện mã vốn có để đưa ra nhận xét và kết luận về sự tương đồng của cá thể (Kress, 2017). Đây là phương pháp được tiếp cận gần đây, và hiện vẫn còn nhiều tranh cãi trong việc sử dụng DNA barcoding trong phân loại (Kress, 2017). Sự phân loại và các tiêu chuẩn kèm theo, phụ thuộc vào tần suất khác biệt của các loài trong cùng một họ, và vùng trình tự được mang đi làm mã (Bellafronte và *nnk*, 2013).

Trên động vật, vùng gen cytochrome C oxidase (viết tắt là *CoxI* hay *COI*) được xem là vùng gen barcode lõi vì có khả năng phân biệt được rất nhiều loài động vật khác nhau. Tuy nhiên đối với thực vật, các nghiên cứu cho thấy vùng gen trên các loài thực vật có rất ít biến đổi và không phù hợp cho phân loại (Sucher và *nnk*, 2012). Các nghiên cứu sau này cũng cho thấy khả năng sử dụng DNA barcode trên thực vật là kém hiệu quả hơn nhiều so với động vật. Chẳng hạn như hệ gen của ty thể ở thực vật vì một số lý do nào đó mà sự phát triển của hệ gen ty thể ở thực vật lại diễn ra đồng thời với sự di chuyển môi trường sống từ nước lên cạn của chúng, trong khi các vùng gen ty thể ở động vật lại có tính bảo tồn cao. Bên cạnh đó, hệ genome ở thực vật chịu nhiều ảnh hưởng của hình thức sinh sản đơn tính hay hữu tính, đồng thời có sự tương đồng cao giữa các loài hơn so với động vật. Chính vì vậy mà hệ gen lục thể lại được chú ý như nguồn trình tự có thể ứng dụng trong DNA barcode, tuy nhiên vẫn gặp nhiều khó khăn vì tính tương đồng trong hệ gen plasmid và nhiều nhóm thực vật hầu như không có các đặc trưng, sai khác trong trình tự plasmid. Hiện nay CBOL chỉ công nhận hai vùng gene trên lục thể là *matK* và *rbcL* như DNA barcode chính cho phân loại thực vật đồng thời đề xuất thêm một số vùng gen khác là *rbcL* trên lục thể, *ITS* trên genome và hai vùng non-coding *atpF-atpH* và *trnH-psbA* (Sucher và *nnk*, 2012).

2. KHOẢNG CÁCH DI TRUYỀN GIỮA HAI VÙNG TRÌNH TỰ

Các trình tự marker gene chỉ có ý nghĩa phân biệt khi khoảng cách di truyền nằm trong giới hạn nhất định. Khoảng cách giữa các mã vạch DNA được xem như khoảng cách di truyền xét trên một vùng gen marker dùng cho phân biệt loài (Hebert và *nnk*, 2003). Khoảng cách mã vạch được ghi nhận từ các loài hay các cụm marker gen khác nhau có sự biến động lớn. Trong điều kiện lý tưởng, khoảng cách 4% là tỉ lệ sai khác thấp nhất để có thể phân biệt hai loài khác nhau, tuy nhiên trên các marker gen không đặc hiệu thì con số này có thể lên hơn 10% (Meyer và *nnk*, 2005). Để giảm thiểu các tác động khách quan gây ảnh hưởng lên việc phân biệt loài, việc xác

định khoảng cách di truyền trong nội bộ loài (giữa các thứ, chủng cùng loài) là cần thiết để làm thước đo khi so sánh loài này với các loài khác (Steinke và *nnk*, 2009). 10X là khoảng để xuất để phân biệt một loài là khác biệt so với quần thể đang tham chiếu (Shen và *nnk*, 2016).



Hình 2. Một số mô hình đề xuất trong việc tính toán khoảng cách di truyền giữa các trình tự (A); ví dụ cụ thể cho việc lựa chọn mô hình phù hợp cho trình tự phân tích (B)

Để đo lường được khoảng cách giữa hai trình tự, các mô hình đã được đưa ra từ đơn giản đến phức tạp như đo khoảng cách p (p-distance) bằng cách lấy tỉ lệ nucleotide sai khác trên tổng số nucleotide mang so sánh (Masatoshi và *nnk*, 2002), mô hình JC69, mô hình K80, mô hình HKY85, mô hình TN93 và nhiều mô hình khác. Trong đó, mô hình hai tham số K2P (K80 của Kimura) được xem là mô hình phù hợp trong việc phân tích khoảng cách giữa hai loài gần nhau (Shen và *nnk*, 2016). Trong mô hình này, Kimura đã phân biệt riêng sự thay đổi nucleotide thành hai dạng transitions (thay đổi giữ hai nucleotide có cùng dạng vòng thơm là purine hoặc pyrimidine) hoặc transversions (thay đổi nucleotide khác dạng vòng thơm) từ đó hình thành hai tỷ lệ thay đổi tương ứng hai biến số trong mô hình (Kimura, 1981). Hình 2A đề cập đến các mô hình và tham số tương ứng mà mô hình đó quan tâm trong việc tính toán khoảng cách di truyền.

3. CÂY PHÁT SINH PHÂN TỬ: Ý NGHĨA VÀ SỰ HÌNH THÀNH

3.1. Cây phát sinh phân tử

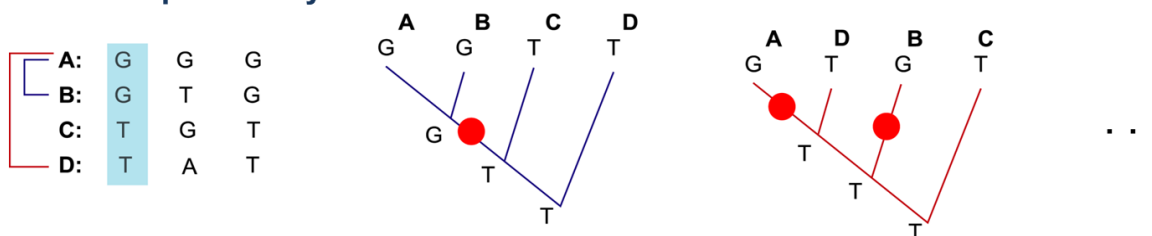
Thuật ngữ phát sinh phân tử được dùng để mô tả việc ứng dụng các thuật toán trong so sánh các trình tự nucleotide (hoặc amino acid) từ đó nêu lên mối quan hệ tiến hóa của các trình tự mang đi so sánh (Brown, 2002). Kết quả các mối liên hệ trong di truyền của các nhóm trình tự được hình thành và mô tả thông qua dạng đồ thị được gọi là cây phát sinh phân tử (Harrison và *nnk*, 2006; Masatoshi và Sudhir, 2002). Cả trình tự polypeptide và nucleotide đều có thể được sử dụng cho mục tiêu xác định mối liên hệ về di truyền giữa các nhóm mẫu mang đi phân tích, tuy nhiên vẫn còn nhiều tranh cãi xung quanh tính chính xác trong việc sử dụng hai trình tự này cho phân tích bởi lẽ có tới 20 ký tự cho amino acid trong khi chỉ có 4 ký tự cho nucleic acid (Harrison và Langdale, 2006). Cấu trúc cây phát sinh phân tử được cấu tạo từ các nút (node) và các nhánh (branch), trong khi các nhánh đại diện cho sự ổn định của trình tự thì các

nút là vị trí bắt đầu cho một trình tự mới khác biệt (xem xét là loài mới), chiều dài của nhánh cho biết được khoảng cách khác biệt giữa các nút (Brown, 2002; Yang và *nnk*, 2012). Cây phát sinh phân tử có thể được biểu diễn ở dạng có gốc hoặc không có gốc, số lượng cấu trúc có thể hình thành ở dạng cây có gốc là nhiều hơn so với cây không gốc (Masatoshi và Sudhir, 2002). Quá trình xây dựng cây phát sinh phân tử có thể tóm gọn bao gồm việc lựa chọn vùng trình tự phân tích, xếp giống cột các vùng trình tự, lựa chọn mô hình phân tích và cuối cùng là xây dựng cây phát sinh phân tử (Ray, 2014).

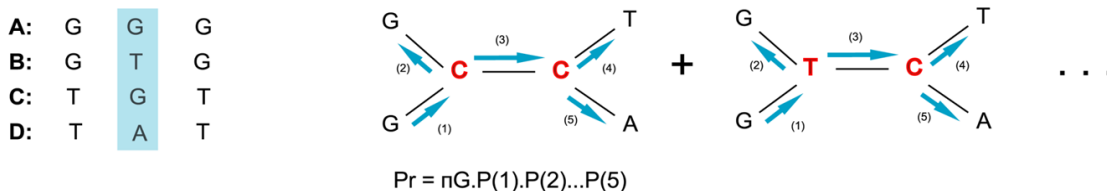
3.2. Mô hình thiết lập cây phát sinh phân tử

Các phương pháp tính toán được áp dụng để phân tích tất cả các cặp trình tự được đưa vào và xây dựng cây phát sinh phân tử từ các dữ liệu phân tích được (Yang và Rannala, 2012). Phương pháp ma trận khoảng cách (bao gồm cả neighbour joining (NJ)) là phương pháp tính toán khoảng cách di truyền giữ các trình tự dựa trên tỉ lệ khác biệt về loại nucleotide (Harrison và Langdale, 2006; Saitou và *nnk*, 1987). Đặc điểm của phương pháp là đơn giản và nhanh chóng dựa trên các mô hình phân tích như mô hình JC69, mô hình HKY85,...(Harrison và Langdale, 2006; Yang và Rannala, 2012). Phương pháp này thường được sử dụng cho cỡ mẫu lớn và mức độ tiến hóa của trình tự nhỏ (Yang và Rannala, 2012). Phương pháp maximum parsimony tối thiểu hóa số lượng các thay đổi trên cây phát sinh hay nói cách khác là các loài phân tích sẽ được xếp cạnh nhau lần lượt để hình thành cây phát sinh phân tử với ít nhánh nhất. Đây là phương pháp nhanh chóng và đơn giản trong áp dụng, tuy nhiên có nhiều tranh cãi xung quanh tính hợp lý và rõ ràng của giả định được đặt ra (Yang và Rannala, 2012).

Maximum parsimony



Maximum likelihood



Hình 3. Sự khác biệt trong hướng tiếp cận của phương pháp maximum parsimony và phương pháp maximum likelihood

Ngược lại với phương pháp maximum parsimony, phương pháp maximum likelihood giúp ước lượng các thông số nhằm đưa ra một mô hình cây phát sinh mà có xác suất dễ xảy ra nhất từ các dữ liệu cung cấp (Harrison và Langdale, 2006). Phương pháp này cung cấp các giả định rõ ràng và có kho mô hình phân tích phong phú do đó được ứng dụng rộng rãi trong việc xây dựng cây phát sinh phân tử, bên cạnh đó việc vận hành phương pháp này thường kèm theo một số lượng phép tính lớn đòi hỏi có thiết bị phân tích phù hợp, bên cạnh đó việc xác định sai mô hình phân tích thì các phương pháp thống kê của phương pháp trở nên không hiệu quả (Yang và Rannala, 2012). Bootstrap là phương pháp hỗ trợ nhằm tăng độ tin cậy cho các điểm

nút trong cây phát sinh phân tử. Phương pháp này thực hiện thông qua việc tạo các bộ dữ liệu giả từ bộ dữ liệu gốc đầu vào và tiến hành phân tích trên các bộ dữ liệu này nhằm xác định ra cấu trúc cây phát sinh có tỉ lệ xuất hiện cao nhất (Tsagkanos, 2008). Bên cạnh các phương pháp nêu trên, một số phương pháp, thuật toán khác cũng được ứng dụng, hỗ trợ trong quá trình phân tích mối liên hệ di truyền giữa các đoạn trình tự như phương pháp Bayesian thông qua ánh xạ các thông số (Yang và Rannala, 2012).

Việc thực hiện phân tích di truyền trong chứng minh, phân biệt và xây dựng mối liên hệ loài khá phức tạp, xong nhìn chung cần trải qua các giai đoạn chính bao gồm xác định vùng trình tự có khoảng cách di truyền thích hợp cho việc phân loại, lựa chọn mô hình phân tích, lựa chọn phương pháp tiếp cận trong việc xây dựng cây phát sinh phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bellafronte, E., Mariguela, T., Pereira, L., Oliveira, C., & Moreira-Filho, O. (2013). DNA barcode of Parodontidae species from the La Plata river basin - applying new data to clarify taxonomic problems. *Neotropical Ichthyology*, 11(3), 497-506.
2. Brown, T. A. (2002). *Genomes* (2nd ed.). Oxford: Wiley-Liss.
3. Harrison, C. J., & Langdale, J. A. (2006). A step by step guide to phylogeny reconstruction. *Plant J*, 45(4), 561-572.
4. Hebert, P. D., Cywinska, A., Ball, S. L., & deWaard, J. R. (2003). Biological identifications through DNA barcodes. *Proc Biol Sci*, 270(1512), 313-321.
5. Kimura, M. (1981). Estimation of evolutionary distances between homologous nucleotide sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(1), 454-458.
6. Kress, W. J. (2017). Plant DNA barcodes: Applications today and in the future. *Journal of Systematics and Evolution*, 55(4), 291-307.
7. Kress, W. J., & Erickson, D. L. (2012). *DNA barcodes: methods and protocols* (2012/06/12 ed. Vol. 858).
8. Masatoshi, N., & Sudhir, K. (2002). *Molecular evolution and phylogenetics* (Vol. 25). USA: Oxford University Press,.
9. Meyer, C. P., & Paulay, G. (2005). DNA Barcoding: Error Rates Based on Comprehensive Sampling. *PLOS Biology*, 3(12), e422.
10. Ray, S. (2014). Molecular markers in phylogenetic studies-a review. *Journal of Phylogenetics & Evolutionary Biology*, 2(2), 1-9.
11. Saitou, N., & Nei, M. (1987). The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol*, 4(4), 406-425.
12. Shen, Y., Guan, L., Wang, D., & Gan, X. (2016). DNA barcoding and evaluation of genetic diversity in Cyprinidae fish in the midstream of the Yangtze River. *Ecology and Evolution*, 6(9), 2702-2713.
13. Steinke, D., Zemlak, T. S., & Hebert, P. D. N. (2009). Barcoding nemo: DNA-based identifications for the ornamental fish trade. *PLOS ONE*, 4(7), e6300.
14. Sucher, N., Hennell, J., & Carles, M. (2012). DNA Fingerprinting, DNA Barcoding, and Next Generation Sequencing Technology in Plants. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 862, 13-22.
15. Tsagkanos, A. (2008). The Bootstrap Maximum Likelihood Estimator: the case of logit. *Applied Financial Economics Letters*, 4(3), 209-212.
16. Yang, Z., & Rannala, B. (2012). Molecular phylogenetics: principles and practice. *Nature Reviews Genetics*, 13(5), 303-314.

CẤU TRÚC TIẾT LOẠI III TRONG QUÁ TRÌNH GÂY BỆNH CỦA NHÓM VI KHUẨN ENTEROPATHOGEN *ESCHERICHIA COLI*

Bùi Thị Kim Lý¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: lybtk@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Nhiễm khuẩn là một trong những vấn đề lớn ảnh hưởng lên sức khỏe của con người, trong đó nhiễm khuẩn *Escherichia coli* là loại phổ biến và gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe. Enteropathogen *E. coli* là một nhóm *E. coli* gây bệnh đường ruột không xâm nhập, chịu trách nhiệm chính cho các cơn tiêu chảy kéo dài dẫn đến mất nước nghiêm trọng và gây ra tình trạng tử vong nghiêm trọng ở trẻ nhỏ. Xét về cơ chế gây bệnh, enteropathogen *E. coli* phụ thuộc vào cấu trúc tiết loại III (T3SS) trong việc tiếp cận, tương tác và đưa các yếu tố gây độc vào tế bào chủ từ đó gây nên các hiện tượng bệnh lý. T3SS được mã hoá từ cụm operon được gọi là LEE, đây là vùng gen chịu trách nhiệm cho việc tổng hợp hàng loạt các protein độc điển hình là EspF gây đa tác động lên cấu trúc và chức năng của tế bào chủ thể. Bài báo này tổng hợp các cơ chế quan trọng liên quan đến quá trình hình thành của T3SS trong enteropathogen *E. coli* và con đường gây ra các hiện tượng bệnh lý.

Từ khóa: Enteropathogen *Escherichia coli*, T3SS, tiêu chảy, EPEC

1. ENTEROPATHOGEN *ESCHERICHIA COLI*

Vi khuẩn *Escherichia coli* được phân lập và quan sát lần đầu vào năm 1885 bởi nhà khoa học người Áo Theodore Escherich (1857-1911) nhưng mãi đến năm 1954 thì *E. coli* mới được công nhận hoàn toàn (Croxen và nnk, 2013). *E. coli* là vi khuẩn gram âm hình que, thuộc họ *Enterobacteriaceae*, sinh trưởng tốt nhất ở 37°C. Xét về đặc điểm di truyền, nhóm vi khuẩn này có kích thước bộ gen khoảng 4,6 Mb và chia thành hai nhóm gen chính bao gồm nhóm gen bảo tồn (nhóm gen lõi) và nhóm gen không bảo tồn (nhóm gen linh hoạt). Ở *E. coli* nhóm gen linh hoạt chịu trách nhiệm cho khả năng gây bệnh đồng thời chúng cũng quyết định cho sự khác nhau về kích thước vùng gen giữa các chủng khác nhau (Croxen và nnk, 2013). *E. coli* có khả năng gây ra nhiều bệnh lý khác nhau ảnh hưởng lên sức khỏe của con người trong đó nổi bật là bệnh tiêu chảy. *E. coli* cùng với *Shigella* được nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu Bệnh đường ruột toàn cầu - GEMS (Global Enteric Multicenter Study) phân loại là hai tác nhân gây tiêu chảy hàng đầu trên thế giới đặc biệt là khu vực phía nam Sahara (Châu Phi) và khu vực Nam Á, chúng chịu trách nhiệm chính cho hầu hết các ca tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn thế giới (Croxen và nnk, 2013).

Xét về mục tiêu tác động có thể chia *E. coli* thành 2 nhóm: nhóm chính gây bệnh đường ruột và nhóm gây bệnh ngoài đường ruột chủ yếu là nhóm xâm nhiễm cơ hội như *E. coli* gây viêm màng não - MAEC (Meningitidis-associated *E. coli*), *E. coli* gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu - UPEC (Uropathogenic *E. coli*), (Nataro và nnk, 1998). Trong đó dựa trên cơ chế tác động, nhóm vi khuẩn *E. coli* gây bệnh đường ruột có thể chia thành hai phân nhóm chính gồm các chủng gây bệnh thông qua cấu trúc tiết loại III và nhóm gây bệnh không phụ thuộc vào cấu trúc tiết loại III (Croxen và nnk, 2013).

Enteropathogen *E.coli* (gọi tắt là *EPEC*), một trong những mầm bệnh *E.coli* tiêu chảy kéo dài điển hình và là một trong những mầm bệnh quan trọng nhất lây nhiễm cho trẻ em trên toàn thế giới khi tỷ lệ mắc bệnh cao và dễ lây lan (Kim và *nnk*, 2019). *EPEC* được coi là mầm bệnh không xâm lấn nguy hiểm và dựa vào cấu trúc tiết loại III để đưa các protein độc trực tiếp vào tế bào chủ gây phá hủy cấu trúc, chức năng tế bào dẫn đến hiện tượng bệnh lý (Kim và *nnk*, 2019). Cơ chế chính gây ra triệu chứng bệnh lý của *EPEC* là tấn công lên các tế bào niêm mạc tạo thông qua quá trình bám và làm phẳng bề mặt lòng ruột gây ra các tổn thương gọi là tổn thương A/E (Attaching and Effacing) (Croxen và *nnk*, 2013). Quá trình thay đổi cấu trúc lòng ruột dẫn đến sự rối loạn trao đổi nước và ion từ đó gây ra tiêu chảy.

2. CẤU TRÚC TIẾT LOẠI III – T3SS

2.1. Cấu trúc T3SS và sự hình thành cầu nối đến tế bào chủ

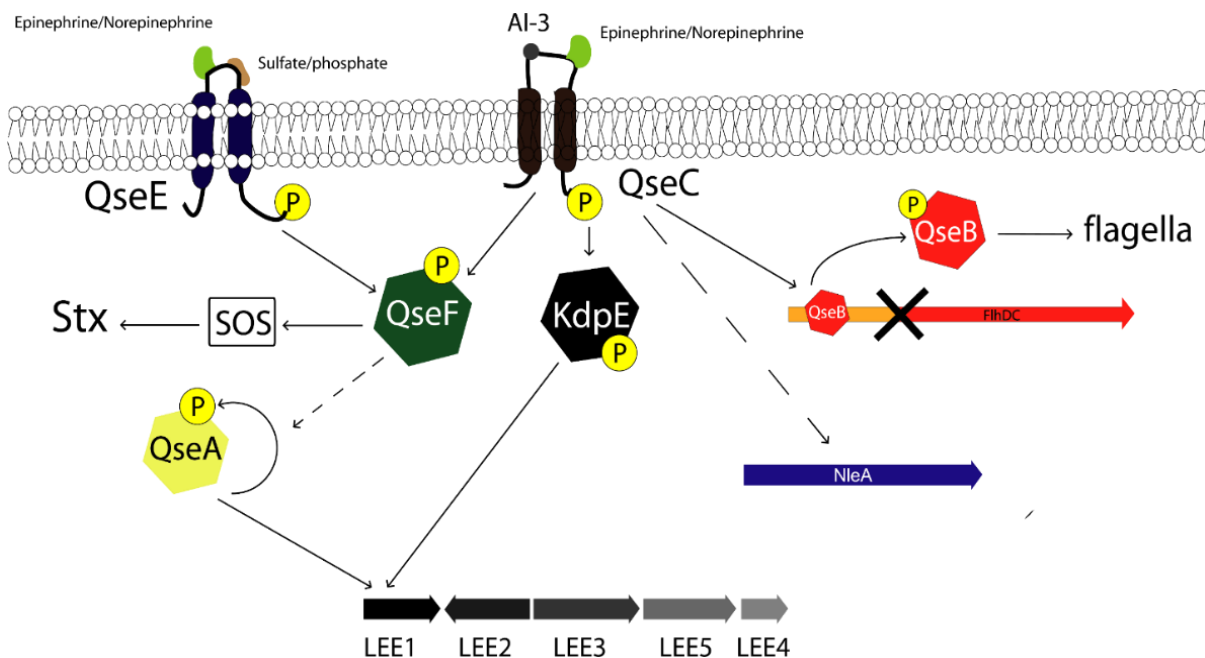
Cấu trúc tiết loại III – T3SS (Type 3 secretion effectors) phát hiện lần đầu vào năm 1993 trên nhiều vi khuẩn gram âm gồm *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella*, *E.coli*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Chlamydia*,... (Kubori và *nnk*, 1998). Là cấu trúc vô cùng quan trọng trong quá trình gây bệnh của nhiều vi khuẩn và đóng vai trò như thụ thể cảm ứng khi vi khuẩn tiếp xúc với tế bào chủ cũng như hình thành hệ thống đường dẫn cho phép tế bào vi khuẩn tiết các yếu tố độc lực vào tế bào chủ (Gaytán và *nnk*, 2016). Trên thực tế khi các nhà nghiên cứu loại bỏ cấu trúc của T3SS thì khả năng gây bệnh của nhóm vi khuẩn phụ thuộc bị loại bỏ (Clements và *nnk*, 2013). Cấu tạo T3SS được mô tả gồm 3 thành phần chính: phần thân được cố định giữa hai màng của vi khuẩn; phần đầu kim ngoại bào được cấu tạo hình cấu trúc ống rỗng do các tiểu đơn vị EspA trùng hợp với nhau có đường kính khoảng 12 nm thiết diện trong 2,5 nm. Kích thước đầu kim ngoại bào T3SS của *EPEC* có kích thước nhỏ nhất so với các chủng vi khuẩn khác có cấu trúc này với đường kính ống kim khoảng 8 – 9 nm; phần cuối cùng là các yếu tố phụ trợ như protein Intimin (Gaytán và *nnk*, 2016).

Trước đây dựa trên cấu trúc và hình dáng mà các nhà khoa học từng tin rằng T3SS có thể đâm thủng màng tế bào chủ để tiết các yếu tố độc lực, tuy nhiên giả thiết này nhanh chóng bị bác bỏ khi các bằng chứng về việc hình thành khe xuyên màng từ đầu kim ngoại bào T3SS được mô tả (Gaytán và *nnk*, 2016). Các protein EspB và EspD ở đầu mút kim ngoại bào được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong việc tạo cấu trúc xuyên thủng màng tế bào chủ (Gaytán và *nnk*, 2016). Phân tích dưới kính hiển vi điện tử quét cho thấy các cấu trúc xuyên màng được hình thành từ 6 – 8 đơn vị EspB và EspD tạo cấu trúc lỗ rỗng có kích thước 3 – 5 nm, cấu trúc này tạo thành một đường dẫn xuyên suốt từ tế bào *E.coli* đến tế bào chủ thông qua cấu trúc kim ngoại bào (Gaytán và *nnk*, 2016).

2.2. Cảm ứng và khởi động vùng gen tổng hợp các yếu tố gây độc tế bào ruột - LEE

T3SS và protein gây độc được tổng hợp bởi các vùng tổng hợp độc chất (Pathogenicity island gọi tắt là PAI) gồm các cụm gen di truyền theo phương ngang tồn tại trong plasmid hoặc chính bộ gen của vi khuẩn tổng hợp các protein tham gia cấu trúc, chức năng trong quá trình xâm nhiễm (Gaytán và *nnk*, 2016). Vùng gen tổng hợp các yếu tố gây độc tế bào ruột (Locus of Enterocyte Effacement gọi tắt là *LEE*) là một PAI có tính bảo tồn cao xuất hiện trong chủng *E. Coli* phụ thuộc T3SS để tạo các tổn thương A/E (Clements và *nnk*, 2012). *LEE* chịu trách nhiệm mã hóa cho các yếu tố liên quan đến quá trình xâm lấn của chủ thể gồm các yếu tố bám dính, toàn bộ cấu trúc của T3SS, các protein gây độc, chaperon loại 3, và hệ thống các yếu tố điều hòa phiên mã (Shahista và *nnk*, 2013). *LEE* được mô tả lần đầu bởi McDaniel năm 1995 gồm 41 vùng gen phân chia thành 7 operon khác nhau từ *LEE1* đến *LEE7* và 4 đơn vị mã hóa độc lập gồm *etgA*, *cesF*, *map* và *escD* (Gaytán và *nnk*, 2016). Sự biểu hiện *LEE* là một quá trình

phức tạp phụ thuộc nhiều yếu tố khác nhau như điều kiện môi trường, quá trình phiên mã và sau phiên mã (Gaytán và *nnk*, 2016).

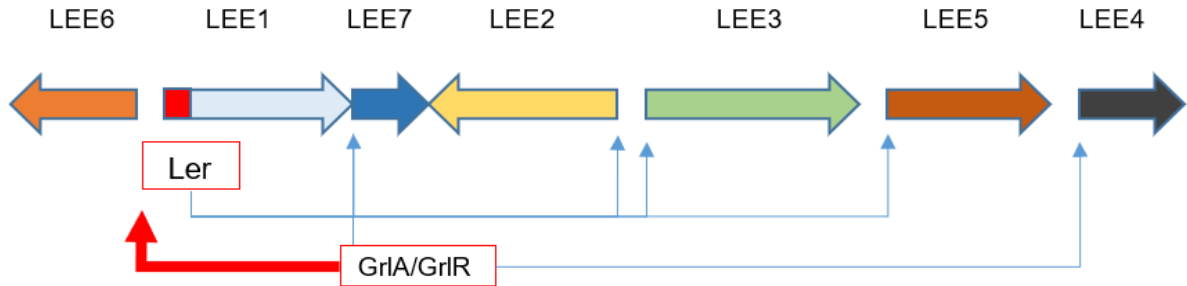


Hình 1. Quá trình cảm ứng biểu hiện vùng gen *LEE* tổng hợp các yếu tố tham gia gây độc của *EPEC*

Các gen trong *LEE* được điều hòa thông qua tương tác của nhân tố tự cảm ứng số 3 (production of autoinducer 3 gọi tắt là AI-3) cùng với epinephrine và norepinephrine lên một protein kinase cảm ứng histidine tên là QseC biểu hiện trên bề mặt tế bào *E. coli* (Bandara và *nnk*, 2012). Epinephrine và norepinephrine là hormone luôn tìm thấy trong ruột người có vai trò trong việc điều chỉnh các đợt co, thắt của ruột, lưu lượng máu dưới niêm mạc và sự bài tiết của ion K và Cl trong ruột, trong khi AI-3 được tìm thấy trong hầu hết các vi khuẩn gram âm (Bandara và *nnk*, 2012). Như mô tả trong Hình 1, khi có sự tương tác đồng thời của AI-3 và epinephrine/norepinephrine lên thụ thể QseC, sẽ kích hoạt hoạt tính enzyme của QseC gây ra sự phosphoryl hóa các nhân tố hạ lưu gồm QseB và KdpE (Bandara và *nnk*, 2012). QseB ở trạng thái không được phosphoryl hóa sẽ bám ức chế vùng gen *FlhDC*, sau khi được QseC phosphoryl hóa, QseB nhanh chóng rời bỏ vùng promoter cho phép mở mã hóa gen *FlhDC* tổng hợp nên cấu trúc đuôi *E. coli* di chuyển (Njoroge và *nnk*, 2011). KdpE là nhóm đôi nhân tố điều hòa phiên mã gồm hai protein KdpE và KdpD chịu trách nhiệm cho việc kích hoạt mã hóa nhiều thành phần trong tế bào, trong đó KdpD chịu trách nhiệm cho sự kích hoạt KdpE (Njoroge và Sperandio, 2011). Các nghiên cứu cho thấy sau khi nhận được tín hiệu, QseC cũng có khả năng phosphoryl hóa cho KdpE kích hoạt protein này đến bám lên vùng promoter của operon *LEE1* và cho phép operon hoạt động (Njoroge và Sperandio, 2011). Ngoài ra QseC được hoạt hoá cũng kích hoạt một operon tổng hợp cho một protein kinase cảm ứng histidine khác trên bề mặt tế bào khác là QseE và yếu tố điều hoà tương ứng QseF. Sau khi biểu hiện lên bề mặt tế bào, QseE tiếp tục tiếp nhận tín hiệu từ AI-3 và các ion ngoại bào như sulfate, phosphate để kích hoạt QseF (Njoroge và Sperandio, 2011). Hoạt động của QseF cho phép truyền tín hiệu SOS ở một số chủng như Enterohemorrhagic *E. coli* (*EHEC*) kích hoạt tổng hợp chất độc Stx gây độc cục bộ các tế bào biểu mô ruột (Bandara và *nnk*, 2012; Njoroge và Sperandio, 2011). QseF còn tạo tín hiệu kích hoạt một nhân tố điều hòa phiên mã có khả năng tự kích hoạt gọi là QseA đến tương tác trực tiếp lên promoter kích hoạt mã hóa cho operon *LEE1* (Njoroge và Sperandio, 2011).

2.3. Cảm ứng biểu hiện toàn hệ thống bắt đầu từ LEE1

Có ba nhân tố điều hòa phiên mã của cả vùng gen *LEE* là Ler, *grlA*, *grlR* (Hình 2). Trong đó Ler là protein 15kDa nằm trên *LEE1* đóng vai trò chủ chốt trong điều hòa biểu hiện cả vùng gen *LEE* (Gaytán và *nnk*, 2016). Sự hoạt động của *LEE1* và *LEE7* bắt nguồn từ sự tương tác của QseA lên vùng promoter của chúng (Russell và *nnk*, 2007). Sau khi được kích hoạt Ler cho phép mở hoạt động liên tiếp của các operon *LEE2*, *LEE3*, *LEE5* và *LEE7* (Russell và *nnk*, 2007). Các yếu tố H-NS bám trên DNA có vai trò ổn định cấu trúc DNA, ngăn chặn phiên mã và tham gia vào việc giảm tốc độ của RNA polymerase tạo điều kiện kết thúc phiên mã bằng yếu tố Rho (Rangarajan và *nnk*, 2018).



Hình 2. Sự kích hoạt biểu hiện vùng gen *LEE* được bắt nguồn từ operon *LEE1*

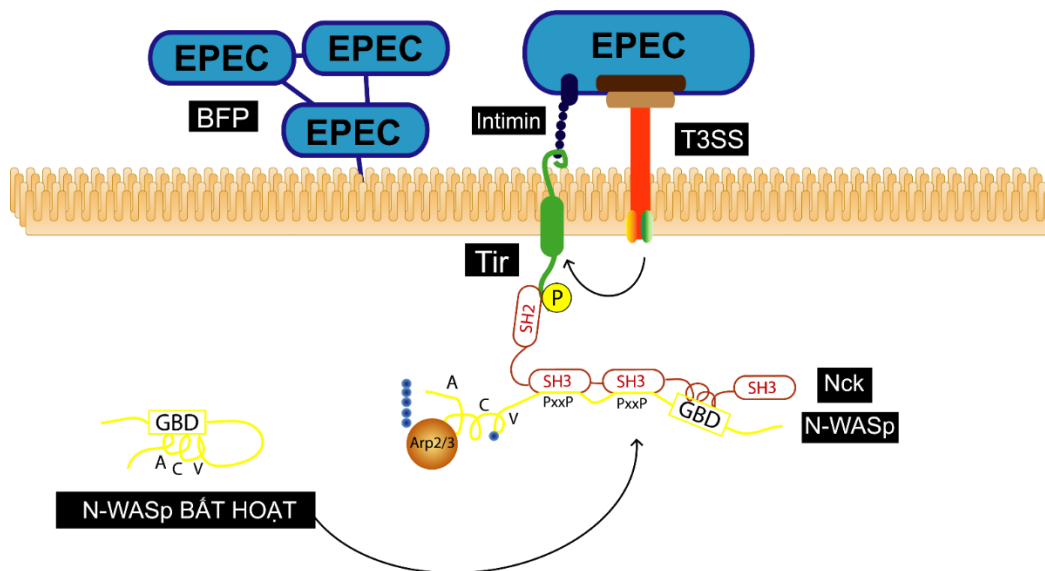
Hoạt động khởi động phiên mã các operon của Ler được cho là thông qua quá trình ức chế hoạt động của các H-NS (Rangarajan và Schnetz, 2018; Russell và *nnk*, 2007). Hai nhân tố *GrlA* và *GrlR* đóng vai trò thuận nghịch trong quá trình điều hòa biểu hiện của Ler, trong đó *GrlA* có vai trò kích thích tổng hợp Ler bằng cách bám kích thích lên vùng điều hòa của protein này, trong khi vai trò của *GrlR* là nhân tố kìm hãm *GrlA* từ đó gián tiếp giảm sự tổng hợp Ler (Gaytán và *nnk*, 2016). Bên cạnh đó hoạt động của *GrlA/GrlR* cho phép kích hoạt operon *LEE2*, *LEE4* (Russell và *nnk*, 2007).

3. CƠ CHẾ TRONG BỆNH SINH DO EPEC

3.1. Quá trình bám của EPEC lên bề mặt chủ và sự hình thành tổn thương A/E

Quá trình gây bệnh của *EPEC* bắt đầu khi gai T3SS tương tác và tạo cấu trúc xuyên màng với tế bào biểu mô niêm mạc (Al-Tawfiq và *nnk*; Croxen và *nnk*, 2010). Translocated intimin receptor (gọi tắt là Tir) là một yếu tố độc lực được tổng hợp sớm từ *LEE5*, yếu tố này được tiết vào tế bào chủ thông qua T3SS ở giai đoạn ngay sau tương tác *EPEC* và tế bào chủ (Croxen và Finlay, 2010). Sau khi được đưa vào tế bào chủ, Tir nhanh chóng được biểu hiện trên bề mặt tế bào và tương tác với Intimin trên bề mặt vi khuẩn giúp *EPEC* củng cố mối liên kết (Hình 3) (Croxen và Finlay, 2010).

Sau khi *EPEC* được neo lên bề mặt, Tyrosine tại vị trí 474 thuộc đầu C của Tir phía nội bào tế bào chủ được gắn nhóm phosphate làm thay đổi cấu trúc protein tổng thể tạo vùng tương tác cho một protein thúc đẩy hoạt động của Actin gọi là NcK (Pollard, 2007). Trong điều kiện bình thường Wiskott–Aldrich Syndrome protein (gọi tắt là N-WASp) tồn tại ở dạng “kẹp tóc” với vùng domain GBD bám chặt vào phức hợp domain A-C-V (Garber và *nnk*, 2012). Khi có sự xuất hiện của NcK dạng hoạt hoá, vùng domain SH3 của protein này tương tác ái lực cao lên vùng PxxP ở trung tâm protein N-WASp làm phá huỷ cấu trúc “kẹp tóc” giúp giải phóng vùng domain A-C-V (Garber và *nnk*, 2012). Domain V tham gia chỉnh sửa cấu trúc Actin có sẵn trong khi domain A-C nhanh chóng tương tác với Arp2/3 để tổng hợp các sợi Actin mới từ đó làm thay đổi khung xương tế bào (Pollard, 2007; Soderling, 2009).



Hình 3. Quá trình xâm nhập của EPEC trên tế bào chủ thông qua cấu trúc T3SS và các yếu tố phụ trợ

Quá trình tái cấu trúc khung xương tế bào làm mất đi cấu trúc lông hút cực nhỏ (micro villi) thành các dạng hình bệ đỡ cho EPEC củng cố cho quá trình bám đồng thời làm việc tiết độc tố của vi khuẩn hiệu quả hơn (Pollard, 2007; Wales và *nnk*, 2001). Quá trình gắn – tách liên tục của các tế bào vi khuẩn trên niêm mạc tạo ra các tổn thương A/E điển hình trên bề mặt niêm mạc (Wales và *nnk*, 2001). Sự mất cấu trúc lông hút cực nhỏ và các tổng tương A/E tạo thành làm hạn chế quá trình trao đổi ion và hấp thu nước gây ra bệnh lý tiêu chảy (Wales và *nnk*, 2001). Sự biểu hiện các cấu trúc lông gai kết dính loại IV (Adhesive type IV bundle forming pili gọi tắt là BFP) giúp các EPEC kết cụm với nhau trong quá trình bám trên bề mặt tế bào chủ tạo thành các mảng sinh khối vi khuẩn trên bề mặt biểu mô (Aroeti và *nnk*, 2012).

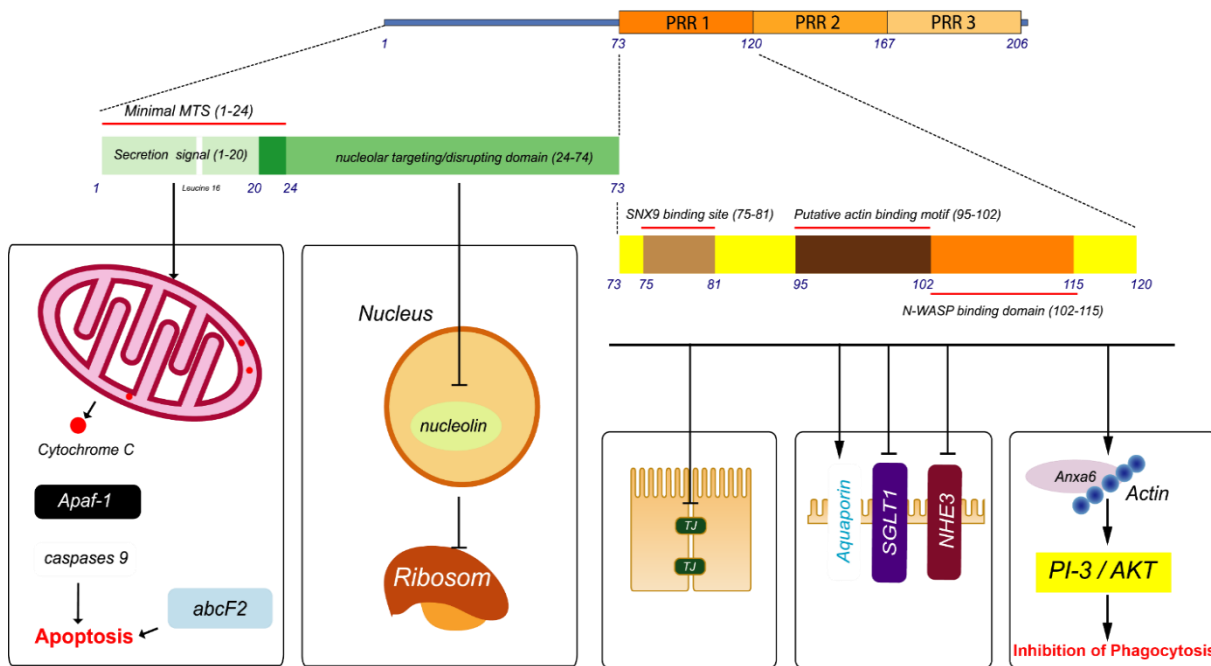
3.2. Sự phá vỡ cấu trúc niêm mạc và ức chế các kênh trao đổi chất

Nhiều yếu tố gây độc được đưa vào tế bào chủ thông qua T3SS, trong đó EspF có vai trò chính trong việc phá vỡ chức năng các tế bào biểu mô ruột (Hình 4) (Marchès và *nnk*, 2006). EspF là protein có 206 aa được phân chia thành các vùng chức năng rõ ràng gồm vùng đuôi N (từ acid amin 1 đến acid amin 24), có tín hiệu nhắm đến ty thể, vùng tín hiệu nhắm đến hạch nhân (từ acid amin 21 đến acid amin 74) và ba vùng eukaryotic-like proline-rich repeats (RRP) cho phép tương tác với nhiều thành phần khác nhau của tế bào chủ (Holmes và *nnk*, 2010). EspF có vai trò trong việc gây tiêu chảy bằng cách phá vỡ các tight Junctions (TJs) có vai trò liên bào giữ hai tế bào liền kề giúp giữ cấu trúc hàng rào niêm mạc (Aroeti và *nnk*, 2012; Guttman và *nnk*, 2009). TJs được biết như một nhân tố ngăn chặn sự khuếch tán của các thành phần ngoại bào vào mô bên trong thông qua các khe hở giữa hai tế bào (Aroeti và *nnk*, 2012). Việc phá hủy các TJs tạo nên các khe hở cho phép các thành phần ngoại bào xâm nhập vào các mô sâu phía bên dưới lớp biểu mô gây viêm và tiêu chảy (Guttman và Finlay, 2009). EspF cũng được cho là có khả năng làm gián đoạn sự tái hấp thu nước bằng cách tác động lên các kênh chịu trách nhiệm cho việc vận chuyển nước như SGLT1, aquaporin và NHE3 (Holmes và *nnk*, 2010). Kênh SGLT1 có vai trò chính trong hoạt động vận chuyển nước chủ động, trên thực tế các ca tử vong ở trẻ em do tiêu chảy quá mức được phát hiện là mang đột biến trên gen mã hoá cho SGLT1 (Holmes và *nnk*, 2010). Sự bất hoạt kênh SGLT1 diễn ra nhanh chóng ngay sau khi liên kết của Tir và Intimin được hình thành, một protein độc khác là Map (Mitochondrial-associated protein) cũng cho thấy có vai trò ức chế hoạt động của kênh này (Croxen và Finlay, 2010; Holmes và *nnk*, 2010). Tương tự, kênh điều phối Inon Na^+ và H^+ , NHE3 cũng chịu tác

động ức chế của EspF trong khi đó các kênh aquaporin bị tái sắp xếp lại trật tự trên màng tế bào khi các tổn thương A/E xuất hiện (Holmes và *nnk*, 2010). EspG và EspG2 hai nhân tố độc lực khác từ *LEE* đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong việc phá vỡ mạng lưới vi ống tế bào chủ, sự phá hủy này gây ảnh hưởng lớn tới sự phân phối của DRA (glycoprotein xuyên màng có chức năng vận chuyển sulfate và tái hấp thụ Cl⁻ trong ruột già) và các protein xuyên màng khác từ đó ảnh hưởng gián tiếp lên quá trình trao đổi ion Cl⁻, OH⁻ (Gill và *nnk*, 2007).

3.3. Cảm ứng apoptosis nội bào thông qua tương tác ty thể

EspF được dự đoán mang cấu trúc amphipathic alpha-helix với một đầu ưa nước và một đầu kỵ nước thích hợp cho việc tưng tác lên màng của ty thể, việc tấn công lên ty thể làm giải phóng các chromosome C giữa hai màng ty thể tuyến tín hiệu gây apoptosis tế bào (Holmes và *nnk*, 2010). Cụ thể, EspF tương tác với protein màng ty thể Tom20, trong đó acid amin Leucine thứ 16 đóng vai trò quyết định trong việc nhắm mục tiêu của ty thể của EspF (Holmes và *nnk*, 2010). Bên cạnh đó người ta nhận thấy có sự tương tác giữa EspF và AbcF2, một yếu tố ngăn cản apoptosis, từ đó cảm ứng phân cắt các procaspase 3 và procaspase 9 dẫn đến tế bào bị chết theo chu trình (Nougayrède và *nnk*, 2007). Bên cạnh đó protein Map cũng gây ức chế hô hấp tại ti thể tế bào chủ (Croxen và Finlay, 2010).



Hình 4. EspF là yếu tố gây độc qua trọng trong quá trình gây bệnh của EPEC theo hướng đa tác động lên các thành phần cấu trúc và chức năng trong tế bào chủ

3.4. Các tương tác độc lực khác

Vùng domain chuyên biệt khác thuộc đầu N của EspF cũng được thiết kế đặc hiệu tấn công vào nhân tế bào nhằm tái phân phối các Nucleolin ra tế bào chất, đây là một thành phần của Ribosome, từ đó gây ức chế tổng hợp protein cho tế bào chủ (Celli và *nnk*, 2001). Các vùng PRR trong EspF tham gia hoạt hoá con đường tín hiệu Pi3K/Akt tham gia ức chế các đại thực bào cảm ứng lipopolysaccharides, song cơ chế cụ thể vẫn chưa được mô tả (Celli và *nnk*, 2001). Sự tương tác cầu Map có chức năng như một nhân tố trao đổi Guanin với CDC42 là một GTPase tham gia quá trình lắp ráp và sắp xếp actin trong tế bào cho phép hình thành cấu trúc filopodia bao quanh quần thể vi khuẩn *EPEC*.

Ngoài *LEE*, một số vùng gen khác cũng tổng hợp các yếu tố gây độc tham gia vào quá trình gây bệnh của *EPEC* như yếu tố độc lực Cif từ vùng gen *PP2* được tiết thông qua T3SS hoạt động chủ yếu như một cyclomodulin phá vỡ chu trình tế bào chủ bằng cách ngăn chặn sự chuyển pha G1 / S và G2 / M trong chu kì tế (Clements và *nnk*, 2012). Ngoài ra, yếu tố NelA có tác động ức chế bài tiết protein ở thể golgi (Clements và *nnk*, 2012).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Tawfiq, J. A., Momattin, H., Al-Ali, A. Y., Eljaaly, K., Tirupathi, R., Haradwala, M. B., . . . Schlagenhaupt, P. (2021). Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017-2020). *Infection*, 1-12.
2. Aroeti, B., Friedman, G., Zlotkin-Rivkin, E., & Donnenberg, M. S. (2012). Retraction of enteropathogenic *E. coli* type IV pili promotes efficient host cell colonization, effector translocation and tight junction disruption. *Gut microbes*, 3(3), 267-271.
3. Bandara, H., Lam, O., Jin, L., & Samaranyake, L. (2012). Microbial chemical signaling: A current perspective. *Critical reviews in microbiology*, 38, 217-249.
4. Celli, J., Olivier, M., & Finlay, B. B. (2001). Enteropathogenic *Escherichia coli* mediates antiphagocytosis through the inhibition of PI 3-kinase-dependent pathways. *The EMBO journal*, 20, 1245-1258.
5. Clements, A., Berger, C. N., Lomma, M., & Frankel, G. (2013). Type 3 secretion effectors. In M. S. Donnenberg (Ed.), *Escherichia coli* (Second Edition) (pp. 451-497). Boston: Academic Press.
6. Clements, A., Young, J. C., Constantinou, N., & Frankel, G. (2012). Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Gut microbes*, 3(2), 71-87.
7. Croxen, M. A., & Finlay, B. B. (2010). Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol*, 8(1), 26-38.
8. Croxen, M. A., Law, R. J., Scholz, R., Keeney, K. M., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*, 26(4), 822-880.
9. Garber, J., Takeshima, F., Antón, I., Oyoshi, M., Lyubimova, A., Kapoor, A., . . . Snapper, S. (2012). EPEC and vaccinia virus do not require WIP family proteins for pathogen-induced actin assembly. *Infection and immunity*, 80.
10. Gaytán, M., Martínez-Santos, V., Soto, J., & González-Pedrajo, B. (2016). Type three secretion system in attaching and effacing pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6.
11. Gill, R. K., Borthakur, A., Hodges, K., Turner, J. R., Clayburgh, D. R., Saksena, S., . . . Dudeja, P. K. (2007). Mechanism underlying inhibition of intestinal apical Cl/OH exchange following infection with enteropathogenic *E. coli*. *The Journal of clinical investigation*, 117(2), 428-437.
12. Guttman, J. A., & Finlay, B. B. (2009). Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1788(4), 832-841.
13. Holmes, A., Muehlen, S., Roe, A. J., & Dean, P. (2010). The EspF Effector, a Bacterial Pathogen's Swiss Army Knife. *Infection and immunity*, 78, 4445-4453.
14. Kim, S. I., Yeo, S. G., Gen, Y., Ju, H. R., Kim, S. H., & Park, D. C. (2019). Differences in autophagy-associated mRNAs in peritoneal fluid of patients with endometriosis and gynecologic cancers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*, 2, 100016.
15. Kubori, T., Matsushima, Y., Nakamura, D., Uralil, J., Lara-Tejero, M., Sukhan, A., . . . Aizawa, S. (1998). Supramolecular Structure of the *Salmonella typhimurium* Type III Protein Secretion System. *Science (New York, N.Y.)*, 280, 602-605.
16. Marchès, O., Batchelor, M., Shaw, R. K., Patel, A., Cummings, N., Nagai, T., . . . Frankel, G. (2006). EspF of enteropathogenic *Escherichia coli* binds sorting nexin 9. *Journal of bacteriology*, 188(8), 3110-3115.
17. Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*, 11(1), 142-201.

18. Njoroge, J., & Sperandio, V. (2011). Enterohemorrhagic *Escherichia coli* virulence regulation by two bacterial adrenergic kinases, qsec and qsee. *Infection and immunity*, 80, 688-703.
19. Nougayrède, J. P., Foster, G. H., & Donnenberg, M. S. (2007). Enteropathogenic *Escherichia coli* effector EspF interacts with host protein Abcf2. *Cell Microbiol*, 9(3), 680-693.
20. Pollard, T. D. (2007). Regulation of actin filament assembly by Arp2/3 complex and formins. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 36, 451-477.
21. Rangarajan, A. A., & Schnetz, K. (2018). Interference of transcription across H-NS binding sites and repression by H-NS. *Mol Microbiol*, 108(3), 226-239.
22. Russell, R., Sharp, F., Rasko, D., & Sperandio, V. (2007). QseA and GrlR/GrlA regulation of the locus of enterocyte effacement genes in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Journal of bacteriology*, 189, 5387-5392.
23. Shahista, N., Karen, M. S., & Michael, S. D. (2013). Enteropathogenic *Escherichia coli* *Escherichia coli* (Second ed., pp. 75–119): Academic Press.
24. Soderling, S. (2009). Grab your partner with both hands: cytoskeletal remodeling by arp2/3 signaling. *Science signaling*, 2(55), 1-6.
25. Wales, A., Pearson, G., Skuse, A., Roe, J., Hayes, C., Cookson, A., & Woodward, M. (2001). Attaching and effacing lesions caused by *Escherichia coli* O157:H7 in experimentally inoculated neonatal lambs. *Journal of medical microbiology*, 50, 752-758.

SỰ BIỂU HIỆN GEN VÀ CẤU TRÚC NHIỄM SẮC CHẤT TRONG QUÁ TRÌNH KÍCH HOẠT BỘ GEN HỢP TỬ

Hoàng Thành Chí¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: chiht@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Sự kích hoạt bộ gen hợp tử là một quá trình phức tạp và được kiểm soát nghiêm ngặt. Cho đến nay cơ chế hoạt hoá bộ gen hợp tử vẫn còn nhiều khía cạnh mà các nhà khoa học vẫn còn phải tiến hành tìm hiểu. Nhìn chung trong giai đoạn phát triển sớm, phôi trải qua hai lần điều hoà vật chất di truyền chính gồm điều hoà các yếu tố phân tử từ trứng của mẹ, và giai đoạn kích hoạt bộ gen hợp tử mới hình thành. Các đặc điểm điển hình của giai đoạn này bao gồm sự tái cấu trúc chu kỳ tế bào, sự mất cân bằng tỷ lệ nhân và tế bào chất, các chỉ dấu biểu sinh đặc hiệu. Sự hiểu biết về quá trình này có ý nghĩa quan trọng trong lĩnh vực y học tái tạo và các vấn đề nghiên cứu liên quan. Bài tổng hợp cung cấp những thông tin chung về quá trình điều hoà di truyền giai đoạn phôi sớm.

Từ khóa: Kích hoạt bộ gen hợp tử, hợp tử, phôi, điều hoà biểu hiện gen

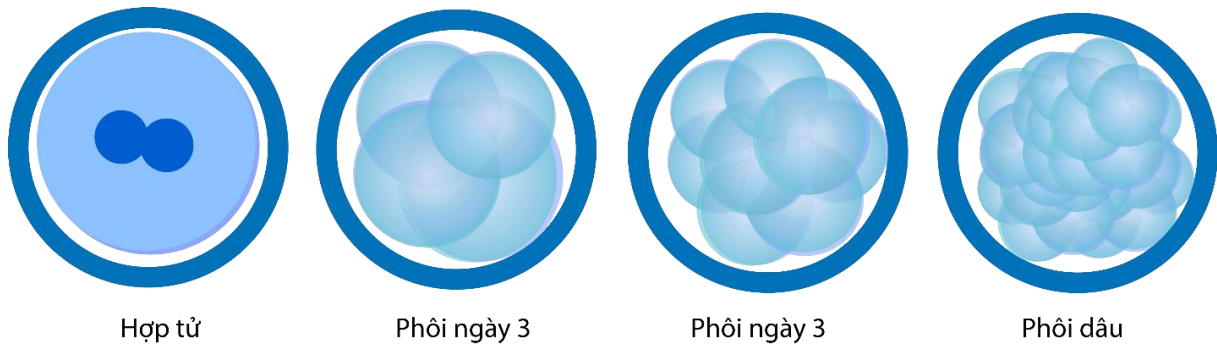
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở động vật có vú, sự kết hợp giữa giao tử đực và giao tử cái là bắt nguồn cho sự hình thành một cá thể mới với dạng sống đầu tiên là hợp tử (Messinis và nnk, 2016). Hợp tử sẽ bắt đầu phân cắt mạnh và phân chia thành các nhóm tế bào đa chức năng, cấu trúc này gọi là phôi (Buzollo và nnk, 2010). Quan sát trên các loài động vật khác nhau, các nhà khoa học nhận thấy sự giống nhau giữa các cá thể trong quá trình hình thành và phát triển phôi, sự khác biệt giữa các loài được bắt đầu ghi nhận trong giai đoạn hình thành các cơ quan và sự phát triển con non (Minelli, 2011; Suwińska và nnk, 2019). Quá trình này có thể chia thành các giai đoạn chính: giai đoạn phân cắt hợp tử, giai đoạn phôi vị hoá và giai đoạn hình thành các cơ quan (Suwińska và Ajduk, 2019). Trong đó quá trình phân cắt hợp tử đóng vai trò bắt nguồn cho mọi hoạt động sống của phôi khi cho phép thống nhất bộ gen và tổng hợp lần đầu cho các sản phẩm nội bào (Schulz và nnk, 2019). Những bất thường trong việc phân cắt hợp tử dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng thường là gây chết phôi (Burrue và nnk, 2014). Quá trình kiểm soát phân tử trong giai đoạn này là rất phức tạp và phụ thuộc chính vào các yếu tố điều hoà biểu hiện có sẵn trong phôi khi bộ gen của phôi chưa được kích hoạt (Burrue và nnk, 2014). Việc nắm bắt được cụ thể con đường tín hiệu trong phôi tiền làm tổ thì có ý nghĩa quan trọng trong khoa học và y học tái tạo. Tuy vậy, sự phức tạp và chính xác trong lập trình của phôi đã tạo ra nhiều rào cản, thách thức các nhà khoa học trong quá trình tìm hiểu chúng. Bài tổng hợp này sẽ cung cấp các thông tin tổng hợp nhất về sự phát triển giai đoạn phôi sớm với sự phân cắt và kích hoạt hoạt động của bộ gen hợp tử.

2. HỆ THỐNG PROTEIN VÀ MRNA TRONG TẾ BÀO CHẤT PHÔI

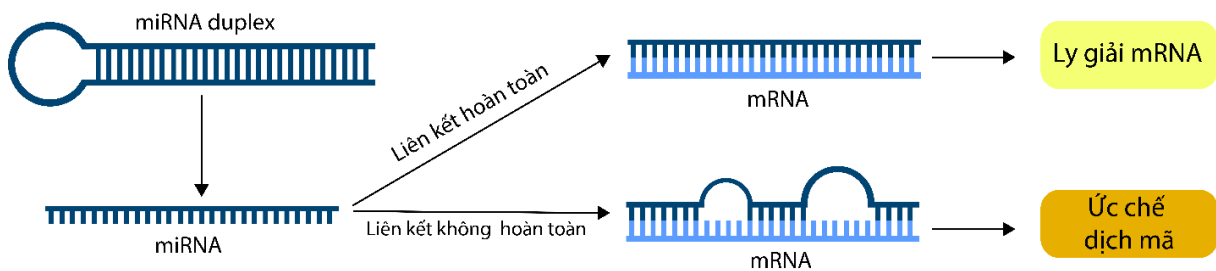
Trong quá trình phân cắt phôi bào ban đầu, bên cạnh việc cung cấp vật liệu di truyền là giao tử đơn bội, tế bào trứng còn cung cấp nhiều thành phần then chốt khác trong quá trình hình thành và phát triển của hợp tử thành phôi, các thành phần này bao gồm các mRNA và các

protein có chức năng liên quan (K. Chen và *nnk*, 2024). Quá trình chuyển đổi vật liệu di truyền từ mẹ sang hợp tử (maternal-to-zygotic transition – MZT) đặc trưng bởi nhiều yếu tố nhưng có thể chia thành hai vai trò chính: vai trò thứ nhất là điều hòa, dịch mã hệ mRNA từ tế bào trứng và biến đổi các sản phẩm sau dịch mã; vai trò thứ hai được xem xét là quá trình kích hoạt bộ gen của hợp tử (Tadros và *nnk*, 2009).



Hình 1. Trong giai đoạn phân cắt hợp tử sớm, thể tích phôi hầu như không thay đổi, chỉ tăng số lượng tế bào

Trên thực tế các mRNA mã hóa cho hầu hết các loại protein trong tế bào đều xuất hiện trong trứng, số lượng các RNA này còn dao động tùy loài, tuy nhiên hầu hết chúng sẽ được bất hoạt và chỉ để lại một số mRNA hoạt động cụ thể (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Có nhiều phương thức tham gia vào quá trình điều hòa này bao gồm sử dụng RNA Binding Protein (RBPs), miRNA, các dấu ấn di truyền biểu sinh và sự tối ưu hóa codon dịch mã (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Các RBPs tham gia điều hòa bằng cách bám ức chế hoặc hoạt hóa sự hoạt động của mRNA. Điển hình là sự bám của protein YBX1 lên nhiều loại mRNA khác nhau (bao gồm cả mRNA của p53 và PCNA – tiểu phần peptide giúp giữ DNA polymerase δ lên trên mạch DNA) gây ức chế dịch mã từ đó điều hòa lượng protein được tạo ra để đảm bảo biệt hóa hợp tử được diễn ra bình thường (Homer và *nnk*, 2005). Bên cạnh chức năng gây ức chế thì một số RBPs cũng tham gia vào quá trình hoạt hóa tổng hợp protein như MSY2 giúp ổn định sự tồn tại của mRNA trong quá trình phân cắt của hợp tử ở chuột (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Các miRNA tham gia như một chỉ dấu nhận biết cho tế bào nhằm phân cắt các mRNA không cần thiết trong giai đoạn đầu của hợp tử (Liang và *nnk*, 2017). mRNA trong tế bào Eukaryote được đặc trưng bởi đuôi PolyA đầu 3'OH và mũ chụp 5'P nhằm bảo vệ mRNA khỏi các tác nhân phân hủy (Niedzwiecka và *nnk*, 2004). Trong điều kiện bình thường, đa số các mRNA tồn tại ở dạng mạch đơn và đôi khi có các cấu trúc thứ cấp, tuy nhiên sự liên kết với miRNA tạo thành cấu trúc mạch đôi là một chỉ dấu đặc hiệu cho tế bào nhận biết và phân cắt các mRNA này (Ying và *nnk*, 2008). Trong giai đoạn phát triển sớm của hợp tử ếch, hàng loạt các nhân tố miR-427 được phát hiện và đóng vai trò điều hòa quan trọng trong giai đoạn này (Lund và *nnk*, 2009). Một số nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tRNA cũng là thành phần có vai trò điều hòa trong suốt quá trình phân cắt hợp tử (X. Chen và *nnk*, 2020). Nhiệm vụ nổi bật của tRNA thường được biết đến là vận chuyển các amino acid trong quá trình dịch mã, tuy nhiên các nhà khoa học cũng phát hiện các đoạn RNA nhỏ có nguồn gốc từ tRNA (gọi là tsRNA) tham gia tích cực trong quá trình điều hòa biểu hiện gen và retrotransposon trong giai đoạn phôi sớm ở lợn (X. Chen và *nnk*, 2020). Ngoài ra các yếu tố tham gia vào việc thiết lập các dấu ấn di truyền biểu sinh như methyl hoá, acetyl hoá cũng đóng vai trò tích cực trong quá trình phân cắt hợp tử (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Nhìn chung đây là giai đoạn được kiểm soát nghiêm ngặt với các yếu tố cần thiết được chuẩn bị đầy đủ trong tế bào chất trứng mẹ, các thành phần này sẽ được điều hòa về số lượng và chức năng sau khi sự thụ tinh được diễn ra nhằm đảm bảo quá trình kích hoạt bộ gen mới hình thành diễn ra thuận lợi (Vastenhouw và *nnk*, 2019).



Hình 2. miRNA tham gia điều hoà biểu hiện protein bằng cách liên kết hoàn toàn hoặc một phần lên mRNA đích

Khi nghiên cứu sự mã hóa protein của hợp tử trong quá trình phát triển thành phôi người ta thấy có sự chia đợt mã hóa rõ rệt (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Giai đoạn 1 là sự giảm biểu hiện của hàng loạt các mRNA không cần thiết đã được đề cập bên trên trong khi các mRNA cần thiết từ tế bào trứng vẫn được giữ lại, các mRNA này liên quan nhiều đến sự ổn định cấu trúc gen, biểu hiện protein và kéo dài chu trình tế bào, tuy nhiên các nhóm gen này cũng nhanh chóng giảm biểu hiện và bị phân hủy trong giai đoạn thứ 2 (Fu và *nnk*, 2019; Gao và *nnk*, 2017). Giai đoạn 3 ghi nhận sự tăng mạnh của hoạt động mã hóa từ genome của phôi (Fu và *nnk*, 2019).

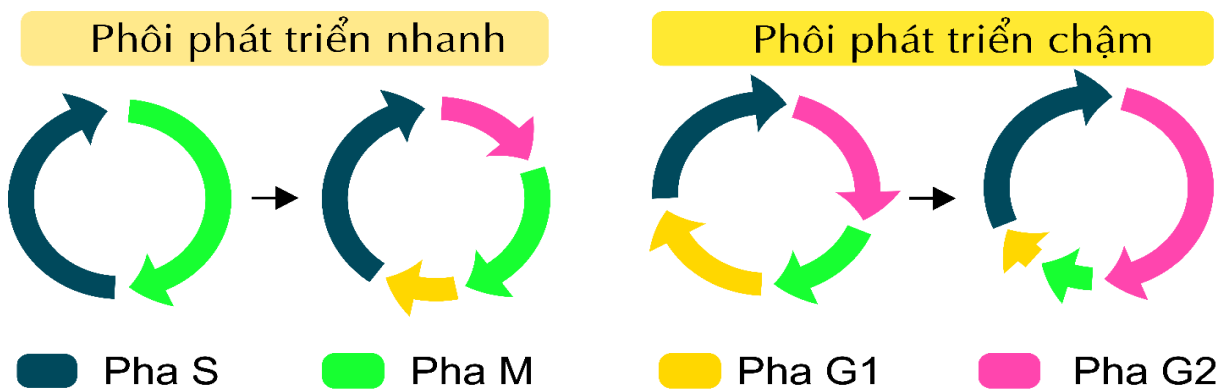
3. SỰ KÍCH HOẠT BỘ GEN CỦA HỢP TỬ

Quá trình kích hoạt bộ gen hợp tử (Zygotic genome activation – ZGA hay Embryo genome activation - EGA) là sự kết hợp chặt chẽ nhiều yếu tố nhằm kích thích quá trình phiên mã bộ gen vừa kết hợp của hợp tử (Schulz và Harrison, 2019). Quá trình này bao gồm các sự kiện chính: sự thay đổi chu kỳ tế bào, tỉ lệ nhân – tế bào chất và sự thay đổi trong cấu trúc nhiễm sắc thể (Yuan và *nnk*, 2023). Một đặc điểm dễ nhận thấy trong giai đoạn này là sự phiên mã diễn ra ở ạt cho các thành phần của tế bào ngay sau giai đoạn suy thoái phiên mã mRNA cung cấp từ trứng mẹ đã đề cập bên trên (Schulz và Harrison, 2019).

Độ dài chu trình tế bào được các nhà khoa học tin rằng là một trong những nguyên nhân chính ảnh hưởng lên quá trình phiên mã mRNA trong các giai đoạn đầu tiên của hợp tử (M. Zhang và *nnk*, 2017). Các nghiên cứu thực tế cho thấy các đoạn mRNA được tổng hợp trong quá trình này phổ biến là các đoạn gen không chứa intron hoặc các đoạn gen có kích thước rất ngắn (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Ở các loài cá, côn trùng, lưỡng cư thì quá trình phân cắt hợp tử diễn ra nhanh chóng gây cản trở sự phiên mã diễn ra, chiều dài và số lượng của các mRNA cũng bị quy định phụ thuộc vào chu kỳ tế bào (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Song vẫn có nhiều dẫn chứng cho thấy rằng độ dài của chu trình tế bào cũng phụ thuộc và việc mã hóa genome của hợp tử do đó sự quy định lẫn nhau giữa hai yếu tố này vẫn còn cần phải được nghiên cứu thêm (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Trong giai đoạn đầu này sự chuẩn bị của tế bào chất từ trứng đóng vai trò quan trọng trong đó bao gồm một lượng lớn protein histone (Ibarra-Morales và *nnk*, 2021a; Vastenhouw và *nnk*, 2019). Histone có ái lực cao và đặc hiệu lên DNA trong việc cuộn xoắn tạo cấu trúc nucleosome, nên nồng độ histone quá cao là rào cản lớn cho quá trình phiên mã được diễn ra (Sokolova và *nnk*, 2023). Trong giai đoạn này việc phân cắt phôi diễn ra mạnh mẽ, cùng với sự tăng lên của số lần phân bào nồng độ histone trong tế bào chất càng giảm (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Đến một giai đoạn nào đó nồng độ histone không còn đủ lớn để gây cản trở, sự phiên mã được diễn ra (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Để phiên mã được diễn ra thì các thành phần tham gia cần phải tiếp xúc được với DNA, nhờ vào sự khử toàn bộ gốc methyl trên bộ gen kết hợp với sự giảm nồng độ histone cùng nhiều yếu tố khác là tiền đề cho quá trình mã hóa bộ gen phôi diễn ra (Tadros và Lipshitz, 2009).

4. QUÁ TRÌNH KÉO DÀI VÀ THIẾT LẬP CÁC GIAI ĐOẠN CỦA CHU KÌ TẾ BÀO

Động vật có xương sống có thể chia thành hai nhóm chính gồm nhóm đẻ trứng và các động vật đẻ con. Phôi của động vật đẻ trứng cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của con non đến khi con non có khả năng tự nhận thức ăn từ bên ngoài, các phôi này có chu kỳ phân chia hợp tử ngắn và phát triển nhanh chóng, trong khi phôi của động vật đẻ con thì ngược lại (Jukam và *nnk*, 2017). Ở các phôi phát triển nhanh, chu kỳ tế bào thường diễn ra ngắn nhằm mục tiêu nhân nhanh số lượng tế bào trước khi hình thành phôi vị, và điều này gây cản trở lớn cho quá trình phiên mã diễn ra (Farrell và *nnk*, 2014). Sự phân bào hoàn toàn được thúc đẩy và diễn ra nhờ các thành phần đã được có sẵn trong tế bào chất trứng mẹ (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Chu kỳ tế bào trong giai đoạn này thiếu hụt hai pha G1 và G2, chỉ tồn tại pha M và S, sự tổng hợp các thành phần tế bào không được diễn ra (Kermi và *nnk*, 2019). Sự xuất hiện của pha G1, G2 được ghi nhận sau một số lần phân bào nhất định (Kermi và *nnk*, 2019). Sự kéo dài pha S và xuất hiện hai pha G1, G2 được ghi nhận từ chu kỳ phân bào lần thứ 10 ở cá ngựa vằn, chu kỳ thứ 12 ở lưỡng cư (Ikegami và *nnk*, 1999; Iwao và *nnk*, 2005). Theo các nghiên cứu thì sự biểu hiện gen trong phôi đã diễn ra trước khi có sự kéo dài pha S, tuy nhiên khi pha S được kéo dài thì mới có sự bùng nổ phiên mã của bộ gen (Jukam và *nnk*, 2017). Các gen biểu hiện sớm thường là các miRNA tham gia vào quá trình ức chế RNA tồn đọng của trứng mẹ, các gen mã hoá thành phần dịch mã, các gen mã hoá cho yếu tố liên kết và điều hoà phiên mã khác (Jukam và *nnk*, 2017).



Hình 3. Chu kỳ tế bào thay đổi trong quá trình phát triển phôi sớm tạo điều kiện cho quá trình kích hoạt bộ gen hợp tử diễn ra

Ở các phôi phát triển chậm (đặc trưng ở động vật có vú) thì sự phát triển phôi chia thành hai giai đoạn trước và sau phôi vị (Kermi và *nnk*, 2019). Tương tự các phôi phát triển nhanh thì trong giai đoạn ban đầu sự tăng sinh, sự tăng lên về số lượng tế bào không đi kèm với sự tăng lên về thể tích hay kích thước của phôi (Jukam và *nnk*, 2017). Ở các phôi phát triển chậm thì chu kỳ phân bào diễn ra chậm hơn nhiều so với các phôi phát triển nhanh, chu kỳ phân bào đầu tiên của phôi ở động vật có vú là 18 – 36 giờ và sau đó phân chia sau mỗi 12 – 24 giờ đến khi hình thành phôi nang (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Các nghiên cứu trên chuột cho thấy các gen được biểu hiện cụ thể ở từng giai đoạn phôi thai, sau khi thụ tinh thì giao tử của chuột đực và chuột cái vẫn ghi nhận tồn tại độc lập ở các khoang riêng biệt gọi là pronuclei và hợp nhất 20 giờ sau đó (Jukam và *nnk*, 2017). Các gen mã hóa đầu tiên được ghi nhận là ở pha G2 trong pronuclei của giao tử đực và tận đến chu kỳ phân bào thứ 3 thì quá trình dịch mã mới diễn ra một lần nữa (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Ở người quan sát thấy không có quá nhiều sự biểu hiện gen ở hai giai đoạn phân bào đầu tiên (giai đoạn hợp tử và giai đoạn 2 tế bào) mà chỉ là các điều chỉnh, điều hòa các sản phẩm từ trứng của mẹ (Jukam và *nnk*, 2017). Quá trình ZGA diễn ra mạnh mẽ sau lần phân chia thứ 3 với khoảng 2500 gen được mã hóa và sau đó là khoảng 2500 gen tiếp theo sau chu kỳ phân chia thứ 4 (Jukam và *nnk*, 2017).

5. MẤT CÂN BẰNG TỶ LỆ NHÂN SO VỚI TẾ BÀO CHẤT

Như các đề cập bên trên, trong các giai đoạn phôi sớm, hầu như sự phân cắt diễn ra không đồng thời với sự tăng trưởng về kích thước (Jukam và *nnk*, 2017). Điều này đồng nghĩa với việc sẽ có càng nhiều tế bào cùng chia sẻ lượng tế bào chất ban đầu trong khi tỉ lệ DNA được tổng hợp ra là tăng theo hàm mũ hai. Nhiều mô hình đã chứng minh tỷ lệ nhân: tế bào chất (Nuclear/Cytoplasmic Ratio – N:C) là một động lực quan trọng kích thích việc hoạt hóa bộ gen phôi thông qua việc điều chỉnh hệ checkpoint của chu kì tế bào, quá trình này kích thích thông qua con đường truyền tín hiệu của ATR/CHK1 (Olivetta và *nnk*, 2023; Syed và *nnk*, 2021).

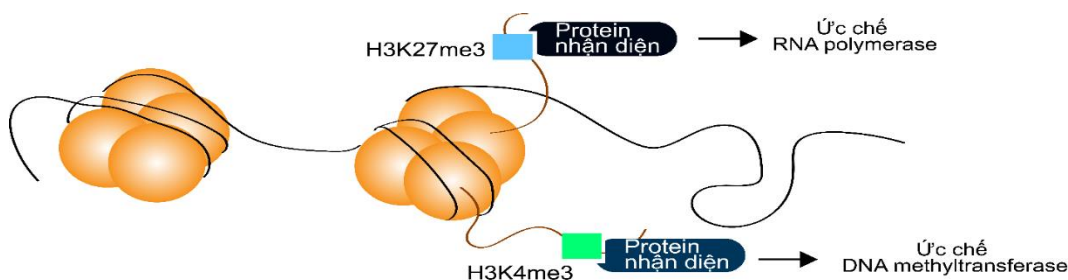
Hầu như tất cả các thành phần cần thiết cho việc kiểm soát chu trình tế bào đều có sẵn trong phôi, tuy nhiên do nhiều lý do như bị chất ức chế, thiếu động lực kích thích mà vẫn không hoạt động trong các giai đoạn phôi sớm (Yuan và *nnk*, 2023). Các nghiên cứu trên phôi ếch bằng sự bổ sung lượng lớn các oligo, plasmid với nhiều mức độ khác nhau gây ra các đáp ứng trong sự kích hoạt hoạt động của ATR (Pogoriler và *nnk*, 2004). Từ đó cho thấy rằng sự tăng lên của tỷ lệ N:C tạo áp lực phù hợp cho việc kích hoạt các yếu tố kiểm soát chu trình tế bào (Pogoriler và Du, 2004; Yuan và *nnk*, 2023). Tín hiệu tăng quá mức tỉ lệ DNA tác động tương tự như xuất hiện các sai hỏng DNA trong tế bào, từ đó kích thích ATR kinase kích hoạt hoạt động của CHK1 (Checkpoint kinase 1) bằng cách phosphoryl hóa chúng (Pogoriler và Du, 2004). CHK1 hoạt hóa sẽ tiến hành thực hiện nhiều chức năng hoạt hóa khác nhau trong đó có sự phosphoryl hóa p53 (Ou và *nnk*, 2005). p53 được hoạt hóa sẽ mất đi cấu trúc tương tác với mdm2 (nhân tố ức chế p53) và tiến hành khởi động phiên mã cho p21 (Sengupta và *nnk*, 2022). p21 hoạt động như nhân tố ức chế phức hợp Cdk2/E làm cho tế bào bị dừng lại ở trước hoặc trong pha S2 (Brugarolas và *nnk*, 1998).

Trong quá trình tạo hợp tử, một lượng lớn histone đã được chuẩn bị nhằm phục vụ cho sự phát triển phôi sớm. Sự đậm đặc của nồng độ histone có trong tế bào làm cấu trúc DNA được xoắn chặt ngăn cho quá trình phiên mã diễn ra (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Sự phân cắt hợp tử diễn ra kèm theo sự giữ nguyên về thể tích, nồng độ histone được phân bố vào các tế bào con trở nên ít dần, từ đó tạo điều kiện cho các yếu tố phiên mã tiếp xúc và thực hiện chức năng (Vastenhouw và *nnk*, 2019).

6. DẤU ẤN DI TRUYỀN BIỂU SINH TRONG QUÁ TRÌNH ZGA

Những chuyển biến đáng ghi nhận của cấu trúc nhiễm sắc thể hầu như xảy ra trước khi sự phiên mã bắt đầu diễn ra trong ZGA (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Hợp tử hình thành từ sự kết hợp không đồng đều giữa giao tử đực và giao tử cái, giao tử cái có nhiệm vụ cung cấp luôn cả môi trường tế bào chất với đầy đủ các thành phần chức năng (Siu và *nnk*, 2021). Khả năng phiên mã ban đầu của giao tử đực là cao hơn nhiều so với giao tử cái trong giai đoạn phôi sớm (Breton-Larrivée và *nnk*, 2019). Sự kết hợp giữa hai giao tử đòi hỏi sự tái cấu trúc nhiễm sắc thể một cách toàn diện để hình thành cấu trúc nhiễm sắc thể mới kế thừa từ cả thể bố, mẹ (Breton-Larrivée và *nnk*, 2019). Giai đoạn có sự tái cấu trúc nhiễm sắc thể mạnh mẽ nhất diễn ra khi phôi 1 đến 2 tế bào (Vastenhouw và *nnk*, 2019). Quan sát thấy cấu trúc nhiễm sắc thể phân tán và cực kì linh động ở giai đoạn 1 tế bào sau đó thì bắt đầu cô đặc sau khi bước sang giai đoạn 2 tế bào, trong đó nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ bố có tính linh động cao hơn so với nhiễm sắc thể từ mẹ điều này làm cho chúng dễ dàng tiếp cận với DNA polymerase nhóm I, đây là lý do một số gen biểu hiện giai đoạn này có nguồn gốc từ nhiễm sắc thể từ bố (Mu và *nnk*, 2022; Yuan và *nnk*, 2023). Với mức độ giãn xoắn cao, cấu trúc thượng nguồn các gen lỏng lẻo vì thế một số gen được mã hóa trong giai đoạn này không cần các nhân tố xúc tác (thông thường là các nhóm protein hỗ trợ giãn xoắn), tuy nhiên sang giai đoạn 2 tế bào thì việc tiếp cận phiên mã trở nên khó khăn hơn do nhiễm sắc thể đóng xoắn và cô đặc lại khi này cần có các yếu tố hỗ trợ phiên mã (Schulz và Harrison, 2019; Yuan và *nnk*, 2023).

Cấu trúc nhiễm sắc thể hình thành dựa trên sự đóng xoắn DNA xung quanh các lõi histone tạo thành đơn vị cấu trúc gọi là nucleosome (Sokolova và *nnk*, 2023). Các đuôi histone có vai trò quan trọng trong việc ổn định cấu trúc của nucleosome và được điều chỉnh thông qua các yếu tố biểu sinh như sự methyl hóa hay acetyl hóa (Handy và *nnk*, 2011; Sokolova và *nnk*, 2023). Tùy theo vị trí mà các dấu ấn biểu sinh gắn vào mà có các công dụng khác nhau (Handy và *nnk*, 2011). Sự gắn ba gốc methyl lên đuôi histone H3 tại vị trí lysine 4 (H3K4me3) có vai trò kích thích hoạt động của promoter, trong khi quá trình methyl hóa tương tự diễn ra trên lysine 27 (H3K27me3) lại gây ức chế biểu hiện gen (Lesch và *nnk*, 2014). Sự methyl hóa lysine số 4 trên histone H3 được biết ghi nhận là có vai trò trong việc kích hoạt bộ gen phôi ở cá và lưỡng cư khi một lượng H3K4me3 xuất hiện trên histone trước khi ghi nhận tín hiệu của ZGA (Schulz và Harrison, 2019). Ở ếch thì hàm lượng H3K4me3 này tăng mạnh khi phôi đến giai đoạn phôi vị (Schulz và Harrison, 2019). H3K4me3 có vai trò như chỉ dấu nhận biết ngăn chặn hoạt động của DNA methyltransferase DNMT3A và DNMT3B yếu tố gây methyl hóa DNA làm ngưng tụ nhiễm sắc thể và ức chế biểu hiện gen, còn H3K27me3 có vai trò trong việc ức chế việc biểu hiện gen chủ yếu là các nhóm gen biểu hiện trong các tế bào sinh dưỡng (Y. Zhang và *nnk*, 2010).



Hình 4. Các dấu ấn di truyền biểu sinh trên đuôi Histone tham gia vào quá trình truyền tín hiệu điều hoà biểu hiện gen

Bên cạnh sự methyl hóa histone thì các chỉ dấu acetyl hóa được biết đến như các dấu hiệu biểu sinh cho sự hoạt hóa biểu hiện gen do làm giãn cấu trúc nucleosome từ đó các thành phần phiên mã dễ dàng tiếp cận và thực hiện chức năng (Handy và *nnk*, 2011). Ở nhiều loài sự acetyl hóa tăng lên trong giai đoạn MZT và chủ yếu liên quan đến các nhóm gen cần thiết cho quá trình khởi động ZGA (Jukam và *nnk*, 2017). Ở ruồi giấm, người ta thấy các chỉ dấu acetyl hóa như acetyl hóa lysine 8 trên histone H4 (H4K8ac), acetyl hóa histone H3 tại lysine 18 (H3K18ac) và acetyl hóa histone H3 tại lysine 27 (H3K27ac) xuất hiện nhiều trên các vùng tương tác TSS (transcription start sites) (Schulz và Harrison, 2019). Các công bố trên chuột cũng chỉ ra H3K27ac được bổ sung tích cực trên histone trước khi quá trình ZGA xảy ra (Schulz và Harrison, 2019). Có thể thấy việc xuất hiện các chỉ dấu acetyl hóa là cần thiết và phổ biến ở các loài khác nhau nhằm kích hoạt ZGA (Schulz và Harrison, 2019; Yuan và *nnk*, 2023). Ngoài các dấu hiệu biểu sinh trên histone, sự thay đổi các biến thể histone cũng đóng góp trong việc kích hoạt bộ gen phôi như H2A.Z hay sự thay thế của somatic linker histone H1 cho embryonic linker histone H1 cũng được cho biết là có tác động kích hoạt ZGA (Ibarra-Morales và *nnk*, 2021b).

Sự methyl hóa cytosine thành 5-methylcytosine là một nguyên nhân gây ra sự “im lặng” trong biểu hiện một số gen trên nhiễm sắc thể X hoặc các gen imprinting (Turpin và *nnk*, 2022). Sự methyl hóa ở người và chuột được nghiên cứu thấy là bị loại bỏ hầu như hoàn toàn trước giai đoạn ZGA (Jukam và *nnk*, 2017). Tuy nhiên một số dấu ấn biểu sinh trên DNA gần đây được xác định là vẫn còn được giữ lại một phần nhỏ trước và sau khi ZGA xảy ra. Các dấu hiệu biểu sinh này di truyền tương đối ổn định trên DNA khi chúng có nguồn gốc từ cá thể đực (Liu và *nnk*, 2018; Mu và *nnk*, 2022). Các promoter có CpG được khử methyl hóa không chỉ tạo điều kiện cho phiên mã diễn ra mà còn có vai trò trong việc đánh dấu các nhóm gen cần thiết phải phiên mã trong ZGA (Liu và *nnk*, 2018). Như đã đề cập các dấu hiệu methyl hóa được giữ

lại nhiều trong DNA từ giao tử đực, các vùng có methyl hóa cao này có vai trò trong việc thu hút các yếu tố Pou5f3 và Nanog là các transcription factors (TFs), các TFs này làm mất tính ổn định nucleosome tại các vùng có ái lực cao (the high nucleosome affinity regions – HNARs) bằng cách tham gia liên kết với chúng sau đó duy trì trạng mở của cấu trúc nucleosome cần thiết cho sự phiên mã, Nanog liên kết với trung tâm HNAR, trong khi Pou5f3 ổn định hai bên sườn (Veil và *nnk*, 2019). Sự methyl hóa DNA và khử methyl hóa DNA là động lực cho sự hoạt hóa phiên mã tuy nhiên vẫn cần phải có thêm nhiều nghiên cứu về vai trò cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Breton-Larrivé, M., Elder, E., & McGraw, S. (2019). DNA methylation, environmental exposures and early embryo development. *Anim Reprod*, 16(3), 465-474.
2. Brugarolas, J., Bronson, R. T., & Jacks, T. (1998). p21 is a critical CDK2 regulator essential for proliferation control in Rb-deficient cells. *J Cell Biol*, 141(2), 503-514.
3. Burruel, V., Klooster, K., Barker, C. M., Pera, R. R., & Meyers, S. (2014). Abnormal early cleavage events predict early embryo demise: sperm oxidative stress and early abnormal cleavage. *Sci Rep*, 4, 6598.
4. Buzollo, H., Veríssimo-Silveira, R., Oliveira-Almeida, I., Alexandre, J., Okuda, H., & Ninhaus-Silveira, A. (2010). Structural analysis of the *Pimelodus maculatus* (Lacépède, 1803) embryogenesis (Siluriformes: Pimelodidae). *Neotropical Ichthyology*, 9, 601-616.
5. Chen, K., Liu, W., Zhu, J., Kou, X., Zhao, Y., Wang, H., . . . Kang, L. (2024). Pivotal role for long noncoding RNAs in zygotic genome activation in mice. *Science China Life Sciences*, 2024.
6. Chen, X., Zheng, Y., Lei, A., Zhang, H., Niu, H., Li, X., . . . Zeng, W. (2020). Early cleavage of preimplantation embryos is regulated by tRNA(Gln-TTG)-derived small RNAs present in mature spermatozoa. *J Biol Chem*, 295(32), 10885-10900.
7. Farrell, J. A., & O'Farrell, P. H. (2014). From egg to gastrula: how the cell cycle is remodeled during the *Drosophila* mid-blastula transition. *Annu Rev Genet*, 48, 269-294.
8. Fu, B., Ma, H., & Liu, D. (2019). Endogenous Retroviruses Function as Gene Expression Regulatory Elements During Mammalian Pre-implantation Embryo Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 790-.
9. Gao, Y., Liu, X., Tang, B., Li, C., Kou, Z., Li, L., . . . Gao, S. (2017). Protein Expression Landscape of Mouse Embryos during Pre-implantation Development. *Cell Reports*, 21(13), 3957-3969.
10. Handy, D. E., Castro, R., & Loscalzo, J. (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 123(19), 2145-2156.
11. Homer, C., Knight, D. A., Hananeia, L., Sheard, P., Risk, J., Lasham, A., . . . Braithwaite, A. W. (2005). Y-box factor YB1 controls p53 apoptotic function. *Oncogene*, 24(56), 8314-8325.
12. Ibarra-Morales, D., Rauer, M., Quarato, P., Rabbani, L., Zenk, F., Schulte-Sasse, M., . . . Iovino, N. (2021a). Histone variant H2A.Z regulates zygotic genome activation. *Nature Communications*, 12(1), 7002.
13. Ibarra-Morales, D., Rauer, M., Quarato, P., Rabbani, L., Zenk, F., Schulte-Sasse, M., . . . Iovino, N. (2021b). Histone variant H2A.Z regulates zygotic genome activation. *Nat Commun*, 12(1), 7002.
14. Ikegami, R., Hunter, P., & Yager, T. D. (1999). Developmental activation of the capability to undergo checkpoint-induced apoptosis in the early zebrafish embryo. *Dev Biol*, 209(2), 409-433.
15. Iwao, Y., Uchida, Y., Ueno, S., Yoshizaki, N., & Masui, Y. (2005). Midblastula transition (MBT) of the cell cycles in the yolk and pigment granule-free translucent blastomeres obtained from centrifuged *Xenopus* embryos. *Dev Growth Differ*, 47(5), 283-294.
16. Jukam, D., Shariati, S. A. M., & Skotheim, J. M. (2017). Zygotic genome activation in vertebrates. *Dev Cell*, 42(4), 316-332.
17. Kermi, C., Aze, A., & Maiorano, D. (2019). Preserving genome integrity during the early embryonic DNA replication cycles. *Genes*, 10, 398.
18. Lesch, B. J., & Page, D. C. (2014). Poised chromatin in the mammalian germ line. *Development*, 141(19), 3619-3626.

19. Liang, J., Wang, S., & Wang, Z. (2017). Role of microRNAs in embryo implantation. *Reprod Biol Endocrinol*, 15(1), 90.
20. Liu, G., Wang, W., Hu, S., Wang, X., & Zhang, Y. (2018). Inherited DNA methylation primes the establishment of accessible chromatin during genome activation. *Genome Res*, 28(7), 998-1007.
21. Lund, E., Liu, M., Hartley, R. S., Sheets, M. D., & Dahlberg, J. E. (2009). Deadenylation of maternal mRNAs mediated by miR-427 in *Xenopus laevis* embryos. *Rna*, 15(12), 2351-2363.
22. Messinis, I. E., Anifandis, G., Messini, C. I., & Dafopoulos, K. (2016). *Fertilization Reference Module in Biomedical Sciences*: Elsevier.
23. Minelli, A. (2011). Animal development, an open-ended segment of life. *Biol Theory*, 6, 4-15.
24. Mu, J., Zhou, Z., Sang, Q., & Wang, L. (2022). The physiological and pathological mechanisms of early embryonic development. *Fundamental Research*, 2(6), 859-872.
25. Niedzwiecka, A., Darzynkiewicz, E., & Stolarski, R. (2004). Thermodynamics of mRNA 5' cap binding by eukaryotic translation initiation factor eIF4E. *Biochemistry*, 43(42), 13305-13317.
26. Olivetta, M., & Dudin, O. (2023). The nuclear-to-cytoplasmic ratio drives cellularization in the close animal relative *Sphaeroforma arctica*. *Current Biology*, 33(8), 1597-1605.
27. Ou, Y. H., Chung, P. H., Sun, T. P., & Shieh, S. Y. (2005). p53 C-terminal phosphorylation by CHK1 and CHK2 participates in the regulation of DNA-damage-induced C-terminal acetylation. *Mol Biol Cell*, 16(4), 1684-1695.
28. Pogoriler, J., & Du, W. (2004). Chk1 activation and the nuclear/cytoplasmic ratio. *Dev Cell*, 7(2), 147-148.
29. Schulz, K. N., & Harrison, M. M. (2019). Mechanisms regulating zygotic genome activation. *Nat Rev Genet*, 20(4), 221-234.
30. Sengupta, S., Ghufuran, S. M., Khan, A., Biswas, S., & Roychoudhury, S. (2022). Transition of amyloid/mutant p53 from tumor suppressor to an oncogene and therapeutic approaches to ameliorate metastasis and cancer stemness. *Cancer Cell International*, 22(1), 416.
31. Siu, K. K., Serrão, V. H. B., Ziyat, A., & Lee, J. E. (2021). The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion. *J Cell Biol*, 220(10).
32. Sokolova, V., Sarkar, S., & Tan, D. (2023). Histone variants and chromatin structure, update of advances. *Comput Struct Biotechnol J*, 21, 299-311.
33. Suwińska, A., & Ajduk, A. (2019). Early mammalian development: from basic research to the clinic. *Int J Dev Biol*, 63(3-4-5), 73-75.
34. Syed, S., Wilky, H., Raimundo, J., Lim, B., & Amodeo, A. A. (2021). The nuclear to cytoplasmic ratio directly regulates zygotic transcription in *Drosophila* through multiple modalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(14).
35. Tadros, W., & Lipshitz, H. D. (2009). The maternal-to-zygotic transition: a play in two acts. *Development*, 136(18), 3033-3042.
36. Turpin, M., & Salbert, G. (2022). 5-methylcytosine turnover: Mechanisms and therapeutic implications in cancer. *Front Mol Biosci*, 9, 976862.
37. Vastenhouw, N. L., Cao, W. X., & Lipshitz, H. D. (2019). The maternal-to-zygotic transition revisited. *Development*, 146(11).
38. Veil, M., Yampolsky, L. Y., Grüning, B., & Onichtchouk, D. (2019). Pou5f3, SoxB1, and Nanog remodel chromatin on high nucleosome affinity regions at zygotic genome activation. *Genome Res*, 29(3), 383-395.
39. Ying, S. Y., Chang, D. C., & Lin, S. L. (2008). The microRNA (miRNA): overview of the RNA genes that modulate gene function. *Mol Biotechnol*, 38(3), 257-268.
40. Yuan, S., Zhan, J., Zhang, J., Liu, Z., Hou, Z., Zhang, C., . . . Wu, K. (2023). Human zygotic genome activation is initiated from paternal genome. *Cell Discovery*, 9(1), 13.
41. Zhang, M., Skirkanich, J., Lampson, M. A., & Klein, P. S. (2017). Cell cycle remodeling and zygotic gene activation at the midblastula transition. *Adv Exp Med Biol*, 953, 441-487.
42. Zhang, Y., Jurkowska, R., Soeroes, S., Rajavelu, A., Dhayalan, A., Bock, I., . . . Jeltsch, A. (2010). Chromatin methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3a/3L is guided by interaction of the ADD domain with the histone H3 tail. *Nucleic Acids Res*, 38(13), 4246-4253.

CẬP NHẬT TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÂY XÁO TAM PHÂN

Hoàng Thành Chí¹

1. Khoa Y-Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: chiht@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Cây xáo tam phân có tên khoa học là *Paramignya trimera* (Oliver) Burkill, thuộc loài *Paramignya*, họ cam quýt (*Rutaceae*). Cây xáo tam phân được xem như là một cây thuốc quý trị bách bệnh ở Việt Nam và Thái Lan. Theo kinh nghiệm dân gian thì xáo tam phân có tác dụng giải nhiệt, bồi bổ sức khỏe, mát gan và đặc biệt là có khả năng trị ung thư. Bài báo này nhằm tổng hợp tất cả các nghiên cứu liên quan đến thành phần hóa học đặc biệt là cập nhật các chất mới được cô lập từ xáo tam phân trong những năm gần đây và một số hoạt tính sinh học nổi bật của chúng.

Từ khóa: Hoạt tính sinh học, kháng ung thư, *Paramignya trimera*, Xáo tam phân

1. ĐẶT VẤN ĐỀ: TỔNG QUAN VỀ CÂY XÁO TAM PHÂN

Cây xáo tam phân có tên khoa học là *Paramignya trimera* (Oliver) Burkill, thuộc loài *Paramignya*, họ cam quýt (*Rutaceae*). Theo tài liệu cây cỏ Việt Nam của Phạm Hoàng Hộ (1990) thì cây này trước đây được tìm thấy ở núi Lập Vò, Bình Dương và phân bố nhiều ở khu vực Nam Trung Bộ (Khánh Hòa, Gia Lai, Phú Yên,...), có khả năng tái sinh tự nhiên bằng chồi từ rễ, thường được thu hái vào mùa khô (Phạm, 1999).

Về mặt hình thái, đây là một loài cây gỗ nhỏ, dạng dây trườn, vỏ màu nâu vàng, thân dài trên 4 m, đường kính khoảng 10 cm. Thân và cành có nhiều gai nhọn, dài đến 7 - 8 cm. Lá đơn, mọc cách hay chụm ba, phiến dày, mép cong xuống dưới, có hình thuôn hẹp, dài 8 - 12 cm, rộng 1 - 3 cm. Lá mọc ở gần gốc có phiến kích thước lớn hơn so với lá ở đoạn trên thân và cành, đầu lá tù hoặc hơi lõm. Phiến lá có mặt trên xanh đậm, mặt dưới nhạt hơn, bên trong có nhiều điểm dầu. Cuống lá ngắn 4 - 6 mm. Gỗ hơi cứng có màu vàng, đối với phần rễ có màu vàng đậm hơn. Các bộ phận của cây có tinh dầu, nhiều nhất là ở rễ, mùi thơm dịu rất đặc trưng (Phạm, 1999).

Bảng 1. Phân loại khoa học *P. trimera*.



Hình 1. Hình thái của rễ cây XTP

Phân loại khoa học	
Giới:	Plantae
Ngành:	Tracheophyta
Lớp:	Magnoliopsida
Bộ:	Sapindales
Họ:	Rutaceae
Chi:	<i>Paramignya</i>
Loài:	<i>Paramignya trimera</i>

Về mặt sinh thái, loại cây này ở Hòn Hèo (Khánh Hòa) được ghi nhận phân bố ở vùng núi đá, cao độ khoảng trên 200m, nơi đây có khí hậu khô cần, lớp đất mặt mỏng. Thảm thực vật chủ yếu gồm cây bụi và dây leo: keo dậu, gai quýt, chùm hôi, nhãn rừng, trác dây...(Phạm, 1999).

Cây xáo tam phân được xem như là một cây thuốc ở Việt Nam và Thái Lan. Theo kinh nghiệm dân gian thì xáo tam phân có tác dụng giải nhiệt, bồi bổ sức khỏe, mát gan và đặc biệt là có khả năng trị ung thư. Loại cây bản địa này từ lâu đã được xem là một phương thuốc truyền thống được sử dụng để bảo vệ gan và điều trị một số bệnh truyền nhiễm. Gần đây, nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng như chống oxy hóa, kháng khuẩn, chống ung thư và đặc tính bảo vệ gan, đã được báo cáo từ rễ, lá và thân của cây.

2. THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA MỘT SỐ HOẠT CHẤT ĐƯỢC CÔ LẬP TỪ XÁO TAM PHÂN

Cây xáo tam phân có nhiều hợp chất tác dụng tốt với sức khỏe nên loài cây này được ứng dụng rộng rãi trong việc chữa bệnh. Theo kinh nghiệm dân gian tất cả các bộ phận của cây thường được tận dụng triệt để. Thân hoặc rễ cây kết hợp với một vài vị thuốc khác như cam thảo để sắc nước uống hoặc ngâm rượu giúp trị bệnh đau dạ dày, đau mỏi xương khớp, chữa đau bụng kinh, tiêu chảy và giải độc mát gan; lá cây xáo tam phân để đun nước tắm trị các bệnh ngoài da như viêm da, ghẻ ngứa.

Thành phần hóa học cây xáo tam phân đã được chứng minh là có bao gồm rất nhiều nhóm chất như alkaloid, flavonoid, glycoside, terpenoid, coumarin và steroid...(Le Thi và nnk, 2021) cụ thể được thống kê trong bảng 1.

Bảng 2. Tổng hợp thành phần hóa học và hoạt tính sinh học đã biết của Xáo tam phân

STT	Bộ phận cây	Hợp chất	Tài liệu tham khảo	Hoạt tính sinh học
1	Rễ	rutin	(Tuan Anh và nnk, 2017)	Chưa được công bố
2		quercetin		
3		kaempferol		
4		(±)-naringenin		
5		myricetin		
6		luteolin		
7		apigenin		
8		(-)-epigallocatechin gallate		
9		(+)-catechin		
10		(-)-epicatechin		
11		gallic acid		
12		p-coumaric acid		
13		chlorogenic acid		
14		caffeic acid		
15		syringic acid		
16		5,7-dimethoxycoumarin		
17		escin	(Cuong và nnk, 2015)	
18		beta-sitosterol		
19		b-sitosterol-beta-Dglucoside		

20		7-hydroxycoumarin		
21		7-methoxycoumarin	(M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2018; V. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2016)	
22		ostruthin		Hoạt tính chống viêm và gây độc tế bào A549 (Vo và <i>nnk</i> , 2021)
23		ninhvanin (8- methoxyostruthin)		
24		6-(6-Hydroxy-3,7- dimethylocta-2,7- dienyl)-7- hydroxycoumarin	(V. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2016)	
25		Paratrimerin A	(M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2018; V. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2016)	
26		Paratrimerin B		
27		Paratrimerin C		
28		Paratrimerin D	(Trong Le và <i>nnk</i> , 2020)	Chưa được công bố
29		Paratrimerin E		
30		Paratrimerin F		
31		Paratrimerin G	(Son, 2018)	
32		Paratrimerin H		
33		Scopoletin		
34		Xanthyletin	(Trong Le và <i>nnk</i> , 2020)	
35		Pandanusin A		
36		Citrusinine-I	(V. T. Nguyen, Sakoff, và <i>nnk</i> , 2017; Trong Le và <i>nnk</i> , 2020)	Chỉ số IC50 là 0,54 μ M (HepG2) và 0,22 μ M (MCF-7) (M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2021)
37		Glycocitrine-III		
38		Oriciacridone E	(V. T. Nguyen, Sakoff, và <i>nnk</i> , 2017)	Chỉ số IC50 là 1,19 μ M (HepG2) và 0,40 μ M (MCF-7) (M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2021)
39		Oriciacridone	(V. T. Nguyen, Sakoff, và <i>nnk</i> , 2017; Trong Le và <i>nnk</i> , 2020)	Chưa được công bố
40		5-Hydroxynoracronycin		Chỉ số IC50 là >10 μ M (HepG2) và 3,92 μ M (MCF-7) (M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2021)
41		Daedalin A	(V. T. Nguyen, Sakoff, và <i>nnk</i> , 2017)	
42		6-(2-hydroxyetyl)-2,2- dimetyl-2H-1-benzopyran	(M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2018)	Chưa được công bố
43		Paratrimerin I		Chỉ số IC50 là 0,43 μ M (HepG2) và 0,26 μ M (MCF-7) (M. T. T. Nguyen và <i>nnk</i> , 2021)
44		Paratrimerin Z	(Dang và <i>nnk</i> , 2024)	ở nồng độ 100 μ M không gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư gan người Hep3B.
45	Thân cây	methyl 4-hydrobenzoate	(Linh và <i>nnk</i> , 2015)	Chưa được công bố
46		methyl p (E)-coumarate		
47		methyl syringate		
48		vanillin		
49		(E)-methyl 3-(4'- hydroxy-3',5'- dimethoxyphenyl) acrylate		

50		methyl ferulate		
51		methyl 4-hydroxy-3-methoxybenzoate		
52		vanillic acid		
53		8-Geranyl-7- hydroxycoumarin		
54		6-(7-Hydroperoxy-3,7-dimethylocta-2,5-dienyl)-7-hydroxycoumarin	(V. T. Nguyen, Sakoff, và <i>nnk</i> , 2017)	
55		6-(6',7'-Dihydroxy-3',7'-dimethylocta-2'-enyl)-7-hydroxycoumarin		
56		luvangetin		
57		(E)-2-(prop-1-enyl)-N-methylquinolinium-4-olate	(N. A.-O. Nguyen, Dang, và <i>nnk</i> , 2017)	Chưa được công bố
58		(R)-2-ethylhexyl 2H-1,2,3-triazole-4-carboxylate	(N. A.-O. Nguyen, Dang, và <i>nnk</i> , 2017)	Hoạt tính ức chế α -glucosidase, với giá trị IC50 là 137,9 μ M (N. A.-O. Nguyen, Dang, và <i>nnk</i> , 2017)
59		8-geranylumbelliferone	(Piao và <i>nnk</i> , 2021)	gây độc tế bào apoptois phụ thuộc RIPK1/RIPK3 khi gắn TNFR1 (Piao và <i>nnk</i> , 2021)
60-76		Paratrimerins J-Y	(Quan và <i>nnk</i> , 2021)	Paratrimerin W cho thấy độc tính tế bào vừa phải đối với ung thư biểu mô tế bào gan Huh7, HT1080 sarcoma xơ và ung thư đại trực tràng HT29 với giá trị IC50 lần lượt là 14,9, 18,4 và 22,5 μ M (Quan và <i>nnk</i> , 2021)
77	Lá	(20S,21R,23R)-21,23-epoxy-7 α ,24,25-trihydroxy-21-O-methyl-3-oxopotirucalla-14-ene		Không gây độc cho tế bào MCF-7 ở nồng độ 100 μ M (Tran và <i>nnk</i> , 2023)
78		25-O-methyl-1,2-dihydroprotoxylocarpin D	(Tran và <i>nnk</i> , 2023)	Có tác dụng làm tăng sinh tế bào MCF-7 ở nồng độ 100 μ M
79		7 α ,24,25-trihydroxy-3-oxopotirucalla-14-en-21,23-olide		Không gây độc cho tế bào MCF-7 ở nồng độ 100 μ M (Tran và <i>nnk</i> , 2023)

Như vậy trong bảng 1 cho thấy đã có ít nhất gần 80 hoạt chất đã được cô lập từ rễ, thân và lá của xáo tam phân, và trong những năm gần đây các hợp chất mới được cô lập cũng đã được nghiên cứu về hoạt tính sinh học, điều này có ý nghĩa rất lớn cho các nghiên cứu ứng dụng sau này.

3. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Như vậy, thành phần hóa học của xáo tam phân được nghiên cứu nhiều chủ yếu tập trung vào các hoạt chất ở rễ và thân cây (Le Thi và *nnk*, 2021). Chính điều này đã vô tình đẩy nhanh sự săn lùng ráo riết của loài cây này khiến cho nguồn cung cấp từ tự nhiên hiện nay dần bị cạn kiệt. Do đó, các nhà khoa học hiện nay đang thực hiện nhiều nghiên cứu trên các bộ phận và mô khác của cây như lá, hoa, quả... để tìm thêm bằng chứng về các hoạt chất có thành phần và hoạt tính sinh học tương tự như ở thân, rễ để tăng cường nhận thức và giúp bảo tồn cây xáo tam phân trong tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cuong, N. M., Huong, T. T., Khanh, P. N., Van Tai, N., Ha, V. T., Tai, B. H., & Kim, Y. H. (2015). Paratrimerins A and B, two new dimeric monoterpene-linked coumarin glycosides from the roots and stems of *Paramignya trimeria*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63(11), 945-949.
2. Dang, P. A.-O., Le, T. H., Van Do, T. N., Nguyen, H. A.-O., Nguyen, M. T. T., & Nguyen, N. T. (2024). Paratrimerin Z, an undescribed chromene derivative from the roots of *Paramignya trimeria*. *Nat Prod Res*, 38(2), 327-330.
3. Le Thi, V. A.-O., Nguyen, N. A.-O., Nguyen, Q. A.-O., Van Dong, Q., Do, T. Y., & Nguyen, T. K. A.-O. (2021). Phytochemical Screening and Potential Antibacterial Activity of Defatted and Nondefatted Methanolic Extracts of Xao Tam Phan (*Paramignya trimeria* (Oliv.) Guillaum) Peels against Multidrug-Resistant Bacteria. *Scientifica (Cairo)*(2090-908X (Print)).
4. Linh, B., Phu, D., & Nhan, N. (2015). Investigation on chemical constituent of the chloroform extract of the stem of *parapmignya trimeria* (Olivier) Burkill (Rutaceae). Paper presented at the Proceeding of the Conference of Analytical Chemistry.
5. Nguyen, M. T. T., Dang, P. H., Nguyen, H. X., Le, T. H., Van Do, T. N., Van Pham, P., . . . Nguyen, N. T. (2021). Paratrimerin I, cytotoxic acridone alkaloid from the roots of *Paramignya trimeria*. *Natural Product Research*, 35(23), 5042-5047.
6. Nguyen, M. T. T., Dang, P. H., Nguyen, T. N., Bui, L. T. T., Nguyen, H. X., Le, T. H., . . . Nguyen, N. T. (2018). Paratrimerins G and H, two prenylated phenolic compounds from the stems of *Paramignya trimeria*. *Phytochemistry letters*, 23, 78-82.
7. Nguyen, N. A.-O., Dang, P. H., Vu, N. X. T., Le, T. H., & Nguyen, M. A.-O. (2017). Quinoliniumolate and 2H-1,2,3-Triazole Derivatives from the Stems of *Paramignya trimeria* and Their α -Glucosidase Inhibitory Activities: In Vitro and in Silico Studies. *J Nat Prod*, 80(7), 2151-2155.
8. Nguyen, V. T., Pham, N. M. Q., Vuong, Q. V., Bowyer, M. C., van Altena, I. A., & Scarlett, C. J. (2016). Phytochemical retention and antioxidant capacity of xao tam phan (*Paramignya trimeria*) root as prepared by different drying methods. *Drying technology*, 34(3), 324-334.
9. Nguyen, V. T., Sakoff, J. A., & Scarlett, C. J. (2017). Physicochemical, antioxidant, and cytotoxic properties of Xao Tam Phan (*Paramignya trimeria*) root extract and its fractions. *Chemistry & Biodiversity*, 14(4), e1600396.
10. Phạm, H. H. (1999). *Cây cỏ Việt Nam Quyển II*. Thành phố Hồ Chí Minh: NXB Trẻ.
11. Piao, X., Byun, H. S., Lee, S. R., Ju, E., Park, K. A., Sohn, K. C., . . . Hur, G. M. (2021). 8-Geranylumbelliferone isolated from *Paramignya trimeria* triggers RIPK1/RIPK3-dependent programmed cell death upon TNFR1 ligation. *Biochem Pharmacol*, 192.
12. Quan, K. T., Park, H. B., Yuk, H., Lee, S. J., & Na, M. (2021). Paratrimerins J–Y, Dimeric Coumarins Isolated from the Stems of *Paramignya trimeria*. *Journal of Natural Products*, 84(2), 310-326.
13. Son, N. T. (2018). Notes on the genus *Paramignya*: phytochemistry and biological activity. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 56(1), 1-10.
14. Tran, T. H., Le, T. H., Nguyen, T. T., Binh Vong, L., Nguyen, M. T. T., Nguyen, N. T., & Dang, P. A.-O. (2023). A new apotirucallane-type protolimonoid from the leaves of *Paramignya trimeria*. *Nat Prod Res*, 13, 1-9.
15. Trong Le, N., Viet Ho, D., Quoc Doan, T., Tuan Le, A., Raal, A., Usai, D., . . . Diaz, N. (2020). Biological activities of essential oils from leaves of *Paramignya trimeria* (Oliv.) Guillaum and *Limnocitrus littoralis* (Miq.) Swingle. *Antibiotics*, 9(4), 207.
16. Tuan Anh, H. L., Kim, D.-C., Ko, W., Ha, T. M., Nhiem, N. X., Yen, P. H., . . . Gioi, T. (2017). Anti-inflammatory coumarins from *Paramignya trimeria*. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1195-1201.
17. Vo, N. T., Kusagawa, E., Nakano, K., Moriwaki, C., Miyake, Y., Haruyama, S., . . . Kataoka, T. (2021). Biological Evaluation of Alkyl Triphenylphosphonium Ostruthin Derivatives as Potential Anti-Inflammatory Agents Targeting the Nuclear Factor κ B Signaling Pathway in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *BioChem*, 1(2), 107-121.

HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU: VAI TRÒ CỦA YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG

Bùi Thị Kim Lý¹, Hoàng Thành Chí^{1*}

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

* Liên hệ email: chiht@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) là một liệu pháp tiềm năng trong y học tái tạo và trẻ hoá da. PRP có thể được thu nhận từ máu ngoại vi (PB-PRP) hoặc máu cuống rốn (CB-PRP) và chứa một lượng đáng kể các yếu tố tăng trưởng tham gia vào quá trình tăng sinh tế bào, kháng viêm và tạo mạch giúp đẩy nhanh tốc độ chữa lành và bảo vệ vết thương khỏi các nguy cơ nhiễm trùng. Bài tổng quan này cung cấp một số thông tin cần thiết về các yếu tố tăng trưởng cũng như ưu thế ứng dụng hai loại huyết tương giàu tiểu cầu này trong các liệu pháp thẩm mỹ.

Từ khoá: Huyết tương giàu tiểu cầu, PRP, máu ngoại vi, máu cuống rốn, yếu tố tăng trưởng, chữa lành vết thương

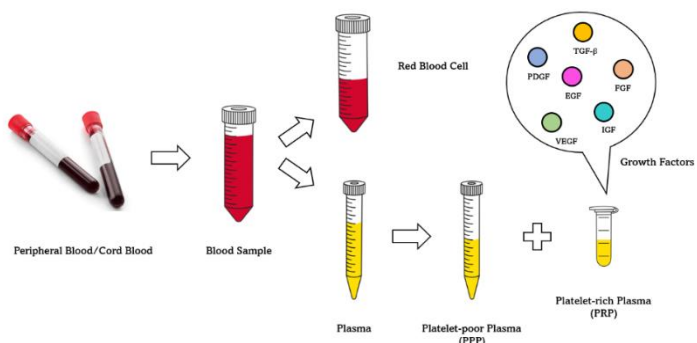
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) là một lượng thể tích nhỏ huyết tương chứa nồng độ cao tiểu cầu được thu nhận bằng cách ly tâm và cô đặc máu tĩnh mạch của người hiến tặng hoặc từ máu cuống rốn sau khi sinh. PRP chứa một lượng lớn các yếu tố tăng trưởng (GF) và cytokine và sẽ giải phóng chúng sau khi được hoạt hoá. Những yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF), yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) và một số yếu tố tăng trưởng khác đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hoá hệ miễn dịch, kháng viêm, tạo mạch và tổng hợp chất nền ngoại bào.

Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu đang ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong thẩm mỹ nhờ vào khả năng giúp trẻ hoá da, phục hồi và tái tạo mô bị tổn thương của cơ thể. So sánh hàm lượng yếu tố tăng trưởng khác nhau trong huyết tương giàu tiểu cầu từ máu ngoại vi (PB-PRP) và từ máu cuống rốn (CB-PRP) giúp chúng ta có cái nhìn tổng quát hơn về tiềm năng của từng loại sản phẩm nhằm nâng cao hiệu quả của chúng khi sử dụng.

1.1. Các yếu tố tăng trưởng trong huyết tương giàu tiểu cầu

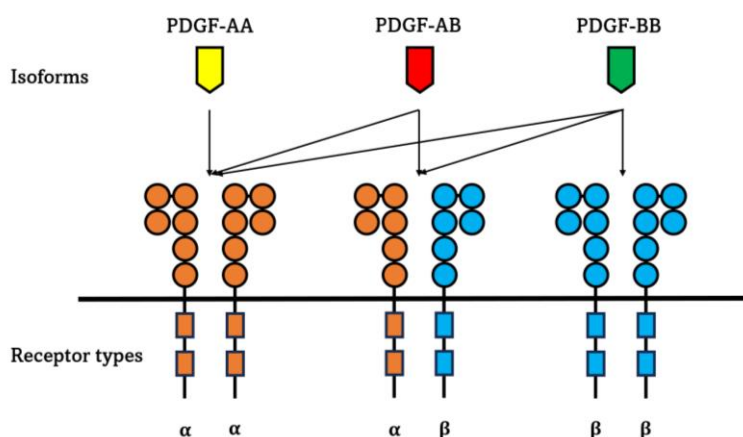
Các yếu tố tăng trưởng được giải phóng bởi tiểu cầu giúp thu hút những tế bào miễn dịch và nguyên bào sợi nhằm kích thích những quá trình tăng sinh, hoạt hoá, tổng hợp, sửa chữa, tái tạo mô và cơ quan trong làm lành vết thương do chấn thương hoặc bỏng. Một số những yếu tố tăng trưởng giữ vai trò quan trọng có thể kể đến là PDGF, TGF- β , VEGF, IGF, EGF và FGF.



Hình 1. Thu nhận huyết tương giàu tiểu cầu.

1.2. Yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF)

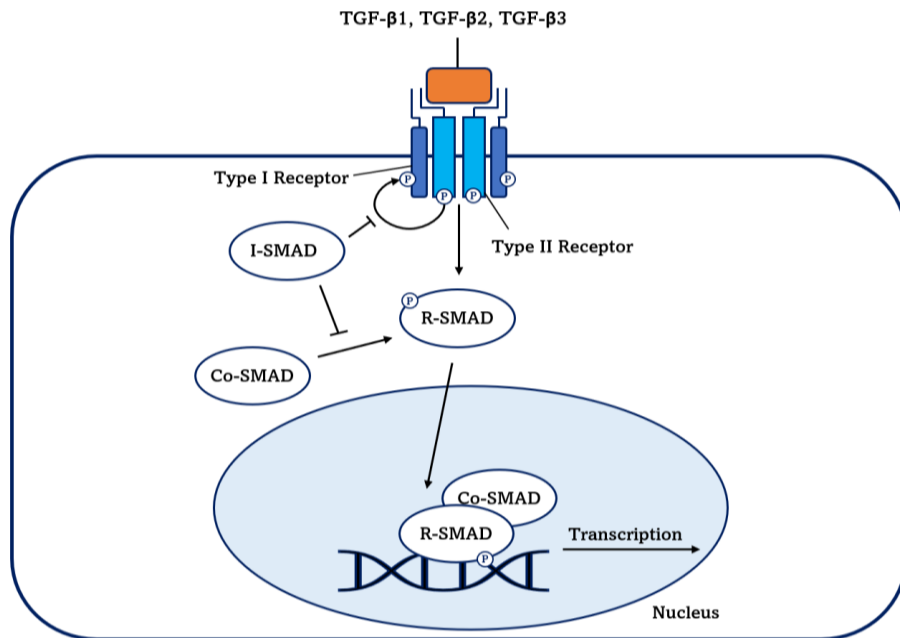
PDGF là một glycoprotein dimeric, thường được biết đến dưới dạng homodimeric chuỗi A (PDGF-AA) và chuỗi B (PDGF-BB) hoặc heterodimeric hai chuỗi A và B (PDGF-AB) (Hart và *nnk*, 1990). Chúng là nhân tố quan trọng trong quá trình hình thành mạch máu và thúc đẩy tăng sinh những dòng tế bào có nguồn gốc trung mô như tế bào cơ trơn, nguyên bào sợi, nguyên bào xương. Ngoài ra, chúng còn kích thích các hoạt động trao đổi chất quan trọng của tế bào như tổng hợp lipid, protein và đóng vai trò hoá hướng động trong quá trình sửa chữa và tái tạo mô, cơ quan liên kết (Hannink và *nnk*, 1989). Huyết tương giàu tiểu cầu chứa cả ba dạng dimer tuy nhiên tác dụng thúc đẩy sự tăng sinh nguyên bào sợi được chứng minh đạt hiệu quả tốt nhất ở đồng phân PDGF-BB so với PDGF-AA và PDGF-AB (Lepisto và *nnk*, 1995). Điều này có thể được giải thích bởi sự kết hợp đa dạng của phối tử PDGF-BB với cả ba thụ thể PDGF-R $\alpha\alpha$, PDGF-R $\alpha\beta$, PDGF-R $\beta\beta$; trong khi PDGF-AB chỉ kết hợp với thụ thể PDGF-R $\alpha\alpha$, PDGF-R $\alpha\beta$ và PDGF-AA chỉ kết hợp với thụ thể PDGF-R $\alpha\alpha$ (Fredriksson và *nnk*, 2004). PDGF-BB giúp đẩy nhanh quá trình lắng đọng chất nền ngoại bào và hình thành collagen, tăng cường độ bền vết thương 50-70% và tăng tốc độ khép miệng vết thương đến 30% (Pierce và *nnk*, 1991).



Hình 1. Các đồng phân PDGF và thụ thể tương ứng của chúng (Fredriksson và *nnk*, 2004).

1.3. Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β)

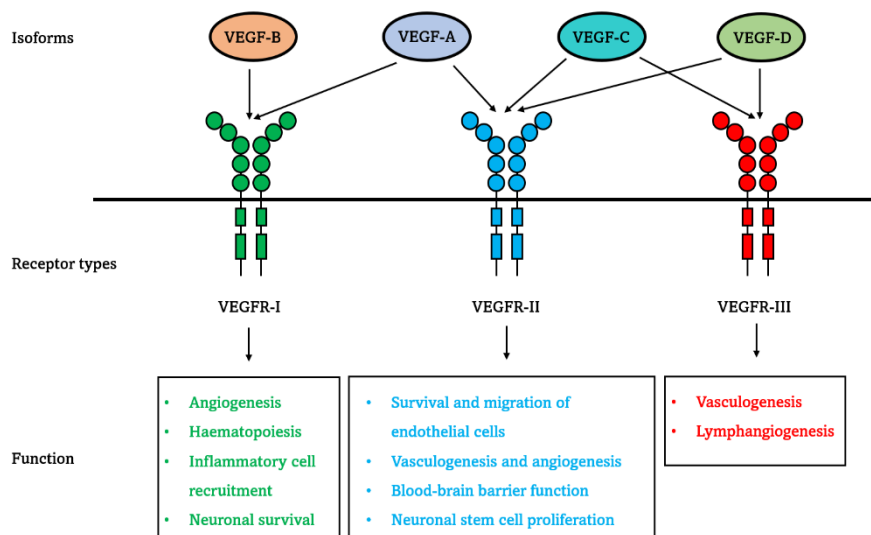
TGF- β thuộc họ lớn TGF- β bên cạnh nhóm các yếu tố tăng trưởng biệt hoá (GDP), protein hình thái xương (BMP) và họ activin/inhibin (Kubiczkova và *nnk*, 2012). Con đường tín hiệu TGF- β có liên quan đến các quá trình sinh học khác nhau của cơ thể như điều hoà biểu hiện gen, kiểm soát tăng trưởng, cân bằng nội môi và điều hoà hệ thống miễn dịch (Massague và *nnk*, 2000). Có ba dạng đồng phân TGF- β đã biết là TGF- β 1, TGF- β 2 và TGF- β 3, chúng đều được hoạt hoá thông qua con đường tín hiệu tương tự nhau: phối tử TGF- β liên kết với tiểu đơn vị thụ thể TGF- β loại II, sau khi được hoạt hoá TGF- β RII sẽ phosphoryl hoá TGF- β RI tại vị trí serine/threonine kinase, hoạt hoá R-SMAD và hình thành phức hợp R-SMAD/Co-SMAD, phức hợp này sau đó đi vào nhân giúp điều hoà phiên mã các gen mục tiêu khác nhau, giúp kiểm soát khả năng biệt hoá, tăng sinh và hoạt hoá nhiều loại tế bào miễn dịch (Massague, 2012; Massague và *nnk*, 2000). TGF- β 1 kích hoạt quá trình viêm và kích thích làm co miệng vết thương, trong khi TGF- β 2 đẩy nhanh quá trình biểu mô hoá và TGF- β 3 hỗ trợ quá trình làm lành vết thương mà không để lại sẹo (Ramirez và *nnk*, 2014).



Hình 2. Con đường tín hiệu của thụ thể TGF- β .

1.4. Yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF)

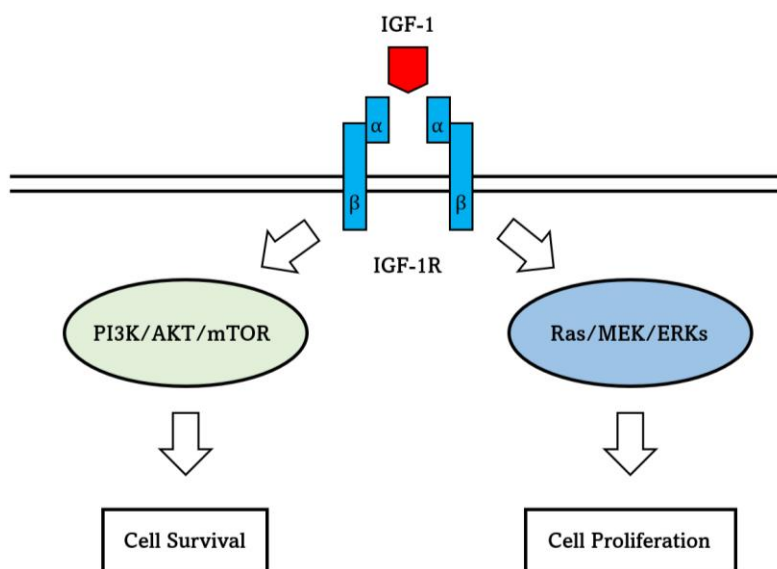
VEGF là nhân tố điều hoà sinh lý chính của sự hình thành và tăng sinh mạch máu trong quá trình phát triển phôi của cơ thể. Giả thuyết về yếu tố kích thích tăng trưởng mạch máu trước đây được chú ý như một tác nhân giúp khối u rắn có thể xâm lấn và di căn (Folkman, 1971). Sau đó, vào năm 1989, chúng lần đầu tiên được đề xuất đặt tên là yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu – VEGF (Ferrara và *nnk*, 1989). VEGF được tiết từ nhiều loại tế bào tham gia sửa chữa và tái tạo mô như tiểu cầu, nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn và đại thực bào (Bao và *nnk*, 2009). Chức năng chính của VEGF là thúc đẩy sự phát triển của tế bào nội mô trong quá trình hình thành mạch máu mới và làm tăng tính thấm thành mạch, làm chậm quá trình lão hoá và kháng apoptosis (Bao và *nnk*, 2009; Ferrara và *nnk*, 2003). Ngoài ra, chúng cũng đóng vai trò hoá hướng động giúp cảm ứng kết nạp cụm bạch cầu đơn nhân/đại thực bào trong phản ứng viêm (Cursiefen và *nnk*, 2004).



Hình 3. Đồng phân VEGF với các thụ thể tương ứng và chức năng của chúng (Lange và *nnk*, 2016).

1.5. Yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGF)

IGF hay còn gọi là somatomedin C là một hormone có cấu trúc phân tử tương tự insulin, gồm hai đồng phân IGF-1 và IGF-2. Ở vết thương đang lành. Nguyên bào sợi tiết ra một lượng đáng kể IGF-1 và IGF-2, đồng thời chúng cũng tác động lên sự biệt hoá và chức năng của nguyên bào sợi trong những giai đoạn sau của quá trình lành vết thương (Gartner và *nnk*, 1992). Việc sản xuất IGF-1 được kích thích bằng cách bổ sung PDGF và FGF (Clemmons, 1984) nhằm thúc đẩy sự phát triển của tế bào keratin (Barreca và *nnk*, 1992). IGF-1 là chất cảm ứng quan trọng trong sự di chuyển của tế bào keratin, kết hợp với TGF- β 2 dẫn đến kích thích quá trình biểu mô hoá vết thương ngay trong ngày đầu tiên (Vogt và *nnk*, 1998).



Hình 4. Con đường tín hiệu thụ thể IGF-1 (Higashi và *nnk*, 2012).

1.6. Yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF)

EGF là một polypeptide đơn có vai trò quan trọng trong việc điều hoà sự tăng sinh tế bào biểu bì. Đây là một trong những yếu tố tăng trưởng được nghiên cứu đầu tiên trong việc chữa lành vết thương mãn tính như loét bàn chân do biến chứng tiểu đường (Bennett và *nnk*, 2003). EGF giúp cải thiện môi trường vi mô vết thương và thúc đẩy tăng sinh tế bào biểu bì sửa chữa vết thương (Tiaka và *nnk*, 2012). EGF liên kết với thụ thể EGFR có mặt ở nhiều loại mô như biểu mô, nội mô, nguyên bào sợi nhằm sửa chữa và duy trì tính toàn vẹn của mô (Wenczak và *nnk*, 1992).

1.7. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF)

Họ FGF gồm có 7 phân họ với gần 22 thành viên, chúng tương tác với thụ thể FGFR thông qua kích hoạt con đường tín hiệu tyrosine kinase, tham gia vào quá trình tăng sinh và biệt hoá tế bào, sửa chữa và tái tạo mô (Gadaleta và *nnk*, 2019). FGF là nhân tố phân bào tế bào nội mô và tế bào cơ trơn, kích thích sự hình thành mạch máu ở tim (Fernandez và *nnk*, 2000). Ngoài ra, mức độ biểu hiện FGF còn chi phối tốc độ đóng miệng vết thương thông qua tương tác giữa tế bào biểu mô – trung mô (Vaidyanathan, 2021).

1.8. Hàm lượng các yếu tố tăng trưởng trong huyết tương giàu tiểu cầu

CB-PRP chứa hàm lượng PDFG và FGF cao hơn so với PB-PRP trong khi hàm lượng IGF ở PB-PRP lại chiếm ưu thế, do đó CB-PRP thích hợp dùng trong điều trị tổn thương tế bào biểu mô và PB-PRP phát huy hiệu quả tốt nhất trong việc chữa lành mô đệm (Buzzi và *nnk*, 2018). Trong một nghiên cứu khác, tế bào gốc trung mô (MSC) được nuôi cấy trong môi trường có bổ

sung CB-PRP cho thấy sự tăng sinh rõ rệt của MSC trong khi PB-PRP kích thích sự hoá hướng động của chúng (Murphy và *nnk*, 2012). Điều này chứng tỏ máu cuống rốn có thể là nguồn cung cấp PRP tiềm năng giúp nâng cao hiệu quả của chúng trong thẩm mỹ và điều trị nói chung.

Bảng 1. Hàm lượng các yếu tố tăng trưởng trong huyết tương giàu tiểu cầu thu nhận từ máu ngoại vi và máu cuống rốn.

Yếu tố tăng trưởng	PB-PRP	CB-PRP
PDGF	1.490 – 1.808 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	3.462 – 4.274 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
PDGF-BB	9.97±7.5 ng/mL (Weibrich và <i>nnk</i> , 2002) 3.3±0.9 – 17±8 ng/mL (Eppley và <i>nnk</i> , 2004) 37.15±1.62 ng/mL (Lee và <i>nnk</i> , 2013) 53.015±0.747 ng/mL (Ng và <i>nnk</i> , 2023)	0.105 – 0.422 ng/mL (Baba và <i>nnk</i> , 2019) 35.25±0.396 ng/mL (Ng và <i>nnk</i> , 2023)
TGF-β1	169.47±84.5 ng/mL (Weibrich và <i>nnk</i> , 2002) 35±8 – 120±42 ng/mL (Eppley và <i>nnk</i> , 2004) 64.678 – 69.284 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	4.946±3.949 ng/mL (Samarkanova và <i>nnk</i> , 2020) 59.883 – 64.739 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
TGF-β2	1.043 – 1.083 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018) 0.47±0.26 ng/mL (Weibrich và <i>nnk</i> , 2002)	1.078 – 1.121 ng/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
TGF-β3	626.1 – 657.7 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	616.1 – 647.1 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
VEGF	155±110 – 955±1030 pg/mL (Eppley và <i>nnk</i> , 2004)	288.8 – 475.5 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
EGF	129±61 – 470±317 pg/mL (Eppley và <i>nnk</i> , 2004) 314.0 – 361.4 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	833.2 – 1002.4 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018) 800.6±54 pg/mL (Samarkanova và <i>nnk</i> , 2020)
IGF-1	84.27±23.6 ng/mL (Weibrich và <i>nnk</i> , 2002) 72±25 pg/mL (Eppley và <i>nnk</i> , 2004) 93.0 – 106.8 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	13.1 – 17.5 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
IGF-2	288.9 – 330.8 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	56.5 – 69.4 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)
FGF	0.8 – 1.1 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)	20.8 – 30.6 pg/mL (Buzzi và <i>nnk</i> , 2018)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baba, K., Yamazaki, Y., Sone, Y., Sugimoto, Y., Moriyama, K., Sugimoto, T., . . . Takeda, A. (2019). An in vitro long-term study of cryopreserved umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma containing growth factors-PDGF-BB, TGF-beta, and VEGF. *J Craniomaxillofac Surg*, 47(4), 668-675.
2. Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P., & Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*, 153(2), 347-358.

3. Barreca, A., De Luca, M., Del Monte, P., Bondanza, S., Damonte, G., Cariola, G., . . . Minuto, F. (1992). In vitro paracrine regulation of human keratinocyte growth by fibroblast-derived insulin-like growth factors. *J Cell Physiol*, *151*(2), 262-268.
4. Bennett, S. P., Griffiths, G. D., Schor, A. M., Leese, G. P., & Schor, S. L. (2003). Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg*, *90*(2), 133-146.
5. Buzzi, M., Versura, P., Grigolo, B., Cavallo, C., Terzi, A., Pellegrini, M., . . . Campos, E. C. (2018). Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci*, *57*(4), 549-555.
6. Clemmons, D. R. (1984). Multiple hormones stimulate the production of somatomedin by cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*, *58*(5), 850-856.
7. Cursiefen, C., Chen, L., Borges, L. P., Jackson, D., Cao, J., Radziejewski, C., . . . Streilein, J. W. (2004). VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*, *113*(7), 1040-1050.
8. Eppley, B. L., Woodell, J. E., & Higgins, J. (2004). Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*, *114*(6), 1502-1508.
9. Fernandez, B., Buehler, A., Wolfram, S., Kostin, S., Espanion, G., Franz, W. M., . . . Zimmermann, R. (2000). Transgenic myocardial overexpression of fibroblast growth factor-1 increases coronary artery density and branching. *Circ Res*, *87*(3), 207-213.
10. Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, *9*(6), 669-676.
11. Ferrara, N., & Henzel, W. J. (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, *161*(2), 851-858.
12. Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, *285*(21), 1182-1186.
13. Fredriksson, L., Li, H., & Eriksson, U. (2004). The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*, *15*(4), 197-204.
14. Gadaleta, R. M., & Moschetta, A. (2019). Metabolic Messengers: fibroblast growth factor 15/19. *Nat Metab*, *1*(6), 588-594.
15. Gartner, M. H., Benson, J. D., & Caldwell, M. D. (1992). Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound. *J Surg Res*, *52*(4), 389-394.
16. Hannink, M., & Donoghue, D. J. (1989). Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochim Biophys Acta*, *989*(1), 1-10.
17. Hart, C. E., Bailey, M., Curtis, D. A., Osborn, S., Raines, E., Ross, R., & Forstrom, J. W. (1990). Purification of PDGF-AB and PDGF-BB from human platelet extracts and identification of all three PDGF dimers in human platelets. *Biochemistry*, *29*(1), 166-172.
18. Higashi, Y., Sukhanov, S., Anwar, A., Shai, S. Y., & Delafontaine, P. (2012). Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *67*(6), 626-639.
19. Kubiczkova, L., Sedlarikova, L., Hajek, R., & Sevcikova, S. (2012). TGF-beta - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med*, *10*, 183.
20. Lange, C., Storkebaum, E., de Almodovar, C. R., Dewerchin, M., & Carmeliet, P. (2016). Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol*, *12*(8), 439-454.
21. Lee, J. W., Kwon, O. H., Kim, T. K., Cho, Y. K., Choi, K. Y., Chung, H. Y., . . . Shin, J. H. (2013). Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*, *40*(5), 530-535.
22. Lepisto, J., Peltonen, J., Vaha-Kreula, M., Niinikoski, J., & Laato, M. (1995). Platelet-derived growth factor isoforms PDGF-AA, -AB and -BB exert specific effects on collagen gene expression and mitotic activity of cultured human wound fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, *209*(2), 393-399.

23. Massague, J. (2012). TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 13(10), 616-630.
24. Massague, J., Blain, S. W., & Lo, R. S. (2000). TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell*, 103(2), 295-309.
25. Murphy, M. B., Blashki, D., Buchanan, R. M., Yazdi, I. K., Ferrari, M., Simmons, P. J., & Tasciotti, E. (2012). Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. *Biomaterials*, 33(21), 5308-5316.
26. Ng, S. L., Azhar, N. A., Budin, S. B., Ibrahim, N., Abdul Ghani, N. A., Abd Ghafar, N., & Law, J. X. (2023). Effects of Platelet Lysate Gels Derived from Different Blood Sources on Oral Mucosal Wound Healing: An In Vitro Study. *Gels*, 9(4).
27. Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Altmann, B. W., Deuel, T. F., & Thomason, A. (1991). Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*, 45(4), 319-326.
28. Ramirez, H., Patel, S. B., & Pastar, I. (2014). The Role of TGFbeta Signaling in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 3(7), 482-491.
29. Samarkanova, D., Cox, S., Hernandez, D., Rodriguez, L., Casaroli-Marano, R. P., Madrigal, A., & Querol, S. (2020). Cord Blood Platelet Rich Plasma Derivatives for Clinical Applications in Non-transfusion Medicine. *Front Immunol*, 11, 942.
30. Tiaka, E. K., Papanas, N., Manolakis, A. C., & Georgiadis, G. S. (2012). Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 24(1), 37-44.
31. Vaidyanathan, L. (2021). Growth Factors in Wound Healing—A Review. *Biomed. Pharmacol. J*, 14, 1469-1481.
32. Vogt, P. M., Lehnhardt, M., Wagner, D., Jansen, V., Krieg, M., & Steinau, H. U. (1998). Determination of endogenous growth factors in human wound fluid: temporal presence and profiles of secretion. *Plast Reconstr Surg*, 102(1), 117-123.
33. Weibrich, G., Kleis, W. K., Hafner, G., & Hitzler, W. E. (2002). Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*, 30(2), 97-102.
34. Wenczak, B. A., Lynch, J. B., & Nanney, L. B. (1992). Epidermal growth factor receptor distribution in burn wounds. Implications for growth factor-mediated repair. *J Clin Invest*, 90(6), 2392-2401.

ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG TRIỂN KHAI PHÒNG, CHỐNG TÁC HẠI THUỐC LÁ Ở NƠI CÔNG CỘNG VÀ CÔNG SỞ TẠI TỈNH BÌNH DƯƠNG NĂM 2022

Nguyễn Bình Phương¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Nguyễn Phi Long²

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: phuongnb@tdmu.edu.vn

2. Trường Đại học Bình Dương

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá việc triển khai các hoạt động phòng, chống tác hại thuốc lá tại các địa điểm công cộng, công sở trên địa bàn tỉnh Bình Dương, làm cơ sở cho định hướng hoạt động giai đoạn 2021-2025. Nghiên cứu được triển khai với phương pháp tự đánh giá kết quả điều tra bằng bảng kiểm tự điền thực hiện trên những người được lựa chọn ngẫu nhiên đã và đang làm việc ít nhất 01 năm tại 47 địa điểm công cộng và công sở. Kết quả cho thấy, chỉ có 44,7% đơn vị thành lập ban chỉ đạo phòng, chống tác hại thuốc lá, 97,9% đưa hoạt động phòng, chống tác hại thuốc lá vào quy chế của đơn vị nhưng chỉ có 17% đơn vị có kinh phí thực hiện, tuy nhiên 97,9% tự đánh giá đơn vị đạt mức rất tốt về môi trường không khói thuốc trong phòng làm việc và phòng họp, 74,5% ở hành lang, lối đi và 48,9% ở ngoài sân. Kết luận: Các biện pháp triển khai ở các địa điểm công cộng, công sở là chưa đồng bộ và chưa toàn diện, cần chú ý các biện pháp áp dụng trong không gian hành lang lối đi và ngoài sân.

Từ khóa: Bình Dương, công sở, môi trường không khói thuốc, sử dụng thuốc lá

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc lá là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu và có xu hướng nặng nề ở các nước có thu nhập thấp và trung bình (World Health Organization, 2021), (Mathers CD, 2006). Tại Việt Nam, tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới năm 2023 là 38,9%, riêng ở tỉnh Bình Dương thì tỷ lệ sử dụng thuốc lá chung là 18,4%, tập trung ở nhóm nam giới với khoảng 35,8% (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bình Dương, 2022). Luật phòng, chống tác hại thuốc lá năm 2007 quy định rất rõ về địa điểm cấm sử dụng thuốc lá hoàn toàn và những địa điểm cấm sử dụng thuốc lá trong nhà nhưng được phép thành lập một nơi dành riêng cho người sử dụng thuốc lá. Tuy nhiên, luật cũng khuyến khích lãnh đạo các địa điểm chỉ cấm một phần áp dụng biện pháp cấm hoàn toàn (Quốc hội, 2012). Dự án phòng, chống tác hại thuốc lá tại Bình Dương trong nhiều năm qua đã triển khai việc đăng ký mục tiêu phòng, chống tác hại thuốc lá trong các địa điểm nêu trên trong toàn tỉnh Bình Dương kể từ năm 2015.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu đánh giá và thống kê số lượng và biện pháp triển khai phòng, chống tác hại thuốc lá trong các địa điểm công cộng, công sở đã triển khai từ năm 2015 đến nay, hiệu quả của các biện pháp được triển khai từ Dự án phòng, chống tác hại thuốc lá Trung ương tại tỉnh Bình Dương có đạt được mục tiêu hay không, giải pháp gì trong giai đoạn 2022-2025 để thực hiện môi trường không khói thuốc ở nơi công cộng và công sở tại tỉnh Bình Dương (Ban quản lý dự án phòng, chống tác hại thuốc lá tỉnh Bình Dương, 2021), góp phần nâng cao sức khỏe người dân, phòng ngừa sự gia tăng của các bệnh không lây nhiễm liên quan đến thuốc lá như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, vãn vãn.

2. CƠ SỞ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu: Hoạt động phòng, chống tác hại thuốc lá tại các địa điểm công cộng, công sở trên địa bàn tỉnh Bình Dương (gọi chung là đơn vị).

2.2. Thời gian và địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành vào tháng 10/2022 tại trụ sở các đơn vị trên toàn tỉnh Bình Dương.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.4. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức ước lượng một tỷ lệ cho nghiên cứu này.

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu.

Z: Hệ số tin cậy, với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p là tỷ lệ thực hiện được đánh giá là rất tốt theo yêu cầu của kế hoạch đạt mức 98% (Ban quản lý dự án phòng, chống tác hại thuốc lá tỉnh Bình Dương, 2022)

d là sai số cho phép ở mức 5%.

Cỡ mẫu tối thiểu được tính ra là 30 mẫu. Số lượng thực tế quan sát được là 47 địa điểm, đạt tiêu chí cỡ mẫu.

2.5. Thu thập dữ kiện: Khảo sát bằng bảng kiểm tự điền dành địa điểm làm việc và nơi công cộng trong nhà trên địa bàn tỉnh, được chọn ngẫu nhiên theo các nhóm bao gồm: Nhóm sở, ban ngành, cơ quan công lập; Nhóm nhà hàng, khách sạn; Nhóm trường học; Nhóm nhà ga, bến xe; Nhóm cơ sở y tế công lập; Nhóm nhà máy xí nghiệp, cơ sở sản xuất. Khách thể nghiên cứu được lựa chọn ngẫu nhiên những người làm việc ít nhất 01 năm tại các đơn vị.

2.6. Công cụ và phương pháp thu thập số liệu: Bản kiểm được xây dựng dựa trên các nội dung phòng, chống trong Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm năm 2007 (Quốc hội, 2012) và kế hoạch triển khai của dự án tuyến tỉnh. Để khách quan và tránh sai số, điều tra viên sẽ tiến hành đối chiếu lại với hồ sơ sổ sách lưu trữ tại địa điểm thu thập và quan sát thực tế biến số của quan sát bao gồm: Biển báo cấm hút thuốc lá, nội quy cấm hút thuốc nơi làm việc và nơi công cộng, tình hình hút thuốc lá tại nơi quan sát, dấu hiệu hút thuốc tại nơi quan sát hay không (gạt tàn, có mẫu thuốc lá tại góc tường, rác; có bán thuốc lá tại nơi quan sát; Trưng bày quảng cáo thuốc lá; nơi dành riêng cho người hút thuốc.

2.7. Phân tích dữ kiện: Số liệu được làm sạch và nhập bằng phần mềm Epi Data 3.1. Số liệu được phân tích bằng phần mềm Stata 17.0. Sử dụng các thuật toán cơ bản như tần số (n) và tỷ lệ phần trăm (%) để mô tả các biến số.

2.8. Y đức: Nghiên cứu tuân thủ quy trình xét duyệt Quỹ phòng, chống tác hại thuốc lá Trung ương, được sự đồng ý của Quỹ và hồ sơ toàn bộ khảo sát được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y tế công cộng thông qua. Nghiên cứu hoàn toàn không gây tổn hại ảnh hưởng đến tinh thần, sức khỏe, cuộc sống của đối tượng tham gia nghiên cứu. Mục đích và nội dung nghiên cứu được thông báo cụ thể cho mọi đối tượng tham gia nghiên cứu. Những thông tin đối tượng được nghiên cứu cung cấp chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu này.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tình hình triển khai môi trường không khói thuốc trong các cơ quan/đơn vị

Bảng 1. Kết quả khảo sát bằng bộ câu hỏi tự điền về ban chỉ đạo liên ngành phòng chống tác hại thuốc lá (n = 47)

Đặc điểm	n	%
Biết tỉnh có thành lập Ban chỉ đạo liên ngành		
-Có	42	89,4
-Không	5	10,6
Phân công trách nhiệm cụ thể các thành viên Ban chỉ đạo liên ngành		
-Có	25	53,2
-Không	22	46,8
Hình thức chia sẻ thông tin của Ban chỉ đạo		
-Có, trong đó:	22	46,8
Qua các cuộc họp, giao ban định kỳ của Ban chỉ đạo	14	63,6
Hội thảo tổng kết hàng quý, hàng năm của Ban chỉ đạo	7	31,8
Hội thảo, tổng kết hoạt động chung của Ủy ban nhân dân tỉnh/ngành	6	27,3
Thông báo bằng văn bản	14	63,6
Có văn bản, hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật		
-Có	28	59,6
-Không	7	14,9
-Không biết	12	25,5
Loại văn bản hướng dẫn, chỉ đạo phòng, chống tác hại thuốc lá		
-Có, trong đó	28	59,5
Kế hoạch của Ủy ban nhân dân tỉnh	11	39,3
Chỉ thị, hướng dẫn của tỉnh	5	17,9
Kế hoạch của ngành y tế	15	53,6
Văn bản chỉ đạo khác	6	21,4
Cơ quan, đơn vị đầu mối triển khai Luật của tỉnh		
-Ủy ban nhân dân tỉnh	5	10,6
-Sở Y tế	32	68,1
-Trung tâm Kiểm soát bệnh tật	7	14,9
-Trung tâm Truyền thông, giáo dục sức khỏe	2	4,3
-Khác	1	2,1

Bảng 1 cho thấy có 89,4% đơn vị biết tỉnh có ban chỉ đạo, 59,5% đơn vị biết có sự phân công nhiệm vụ cụ thể thành viên của ban chỉ đạo. Kết quả tương tự của Cần Thơ năm 2021 cho thấy chỉ có 72,3% biết có Ban chỉ đạo cấp tỉnh, trong đó 78,1% biết ban chỉ đạo có phân công trách nhiệm cụ thể. Chia sẻ thông tin của Ban chỉ đạo qua các cuộc họp, giao ban định kỳ và qua các thông báo bằng văn bản chiếm tỷ lệ cao nhất 63,6% và 63,6%. Có 59,6% đơn vị cho biết có văn bản, hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật, trong đó, 53,6% đơn vị cho biết loại văn bản hướng dẫn, chỉ đạo là kế hoạch của ngành y tế, 39,3% là kế hoạch phòng, chống tác hại thuốc lá của Ủy ban nhân dân tỉnh, 21,4% là văn bản khác và 17,9% là chỉ thị, hướng dẫn của tỉnh. 68,1% đơn vị cho biết Sở Y tế là đơn vị đầu mối triển khai Luật, chiếm tỷ lệ cao nhất. Tương tự tại Cần Thơ, nghiên cứu năm 2021 cho thấy có 62,5% cho biết thành viên ban chỉ đạo có cơ chế chia sẻ thông tin với nhau, tuy nhiên số không biết lên đến 47,5% cho biết rằng không có chia sẻ hoặc không biết là có liên hệ chia sẻ cũng là một kết quả cần lưu ý và quan tâm, trong đó, hình thức chia sẻ thông tin giữa các thành viên ban chỉ đạo cũng chia sẻ đều giữa các hình thức, cụ thể bằng văn bản là cao nhất 29,2%, chia sẻ qua họp, giao ban định kỳ chỉ đạt 27,1%, hội thảo sơ tổng kết quý, năm cấp ngành và cấp thành phố đạt hoặc 20,8% (Trung tâm Kiểm

soát bệnh tật thành phố Cần Thơ, 2021). Nghiên cứu tương tự tại Cà Mau năm 2020 cho thấy chỉ có 70% biết có Ban chỉ đạo cấp tỉnh, 72% cho biết tỉnh có văn bản chỉ đạo, tuy nhiên chỉ có 32% biết được cơ quan đầu mối là Sở Y tế (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Cà Mau, 2020). Tại Kom Tum, kết quả điều tra tương tự cho thấy 100% biết được kế hoạch phòng, chống tác tại thuốc lá của Ủy ban nhân dân tỉnh, tuy nhiên chỉ có 34% biết được đầu mối triển khai là Sở Y tế tỉnh (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Kom Tum, 2020). Thực trạng từ nhiều địa phương cho thấy vai trò của Sở Y tế tại Bình Dương được phổ biến tốt hơn.

Bảng 2. Kết quả khảo sát bằng bộ câu hỏi tự điền về ban chỉ đạo phòng chống tác hại thuốc lá (n = 47)

Đặc điểm	n	%
Tại đơn vị có thành lập ban chỉ đạo		
-Có	21	44,7
-Không	26	55,3
Đơn vị/ngành có văn bản, hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật		
-Có	25	53,2
-Không	22	46,8
Loại văn bản hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật đơn vị/ngành		
-Có, trong đó:	25	53,2
Kế hoạch của ngành	15	60
Hướng dẫn của ngành	3	12
Văn bản chỉ đạo khác	11	44
Đầu mối triển khai Luật trong đơn vị		
-Văn phòng	21	44,7
-Công đoàn	13	27,7
-Khác	13	27,7
Đơn vị có phối hợp liên ngành với các cơ quan/đơn vị khác		
-Có	20	42,6
-Không	27	57,4
Hoạt động phối hợp		
-Có	20	42,6
Tập huấn	4	20,0
Truyền thông	17	85,0
Giám sát	7	35,0
Kiểm tra, thanh tra	6	30,0
Được hỗ trợ kinh phí thực hiện Luật		
-Có	8	17,0
-Không	39	83,0
Nguồn kinh phí		
-Có	8	17,0
Ngân sách nhà nước	4	50,0
Hỗ trợ từ Bộ Y tế/Quỹ	3	37,5
Các nguồn khác	1	12,5
Các hoạt động sử dụng kinh phí được hỗ trợ		
-Có	8	17,0
Truyền thông	7	87,5
Xây dựng môi trường cơ quan, đơn vị không khói thuốc	4	50,0
Nghiên cứu, đánh giá	1	12,5
Giám sát thực hiện môi trường cơ quan, đơn vị không khói thuốc	3	37,5
Kiểm tra và giám sát tình hình thực hiện Luật	2	25,0
Khác	1	12,5

Bảng 2 cho kết quả có 44,7% đơn vị có thành lập Ban chỉ đạo, do đó cũng ảnh hưởng đến triển khai văn bản, hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật chỉ đạt 53,2%. Văn phòng là đơn vị đầu mối triển khai Luật cho toàn đơn vị với 44,7% cơ quan, bên cạnh đó công đoàn và các đơn vị khác chia đều ở mức 27,7%. 42,6% có phối hợp liên ngành với các đơn vị khác để triển khai, trong đó hoạt động phối hợp chủ yếu là truyền thông (85,0%), thông qua giám sát, kiểm tra, thanh tra ở mức 30-35%, còn lại là tham gia tập huấn 20%, không có hình thức khác. Tại Cần Thơ, kết quả cho thấy hoạt động phối hợp triển khai cao hơn nghiên cứu napyvoiw 68,9%, trong đó phân bố cho truyền thông đạt mức 80,6%, tập huấn nhiều hơn với 41,9%, kiểm tra, giám sát đạt mức 16,1-22,6%, hoạt động khác ngoài danh mục tương đối ít 19,4%. Nghiên cứu tương tự tại Bình Phước năm 2020 cho thấy 18% cho biết cơ quan/đơn vị có thành lập Ban chỉ đạo, 26% cho rằng có văn bản hướng dẫn chỉ đạo thực hiện Luật, chủ yếu là văn bản chỉ đạo của ngành. Chỉ có 17% đơn vị được hỗ trợ kinh phí tổ chức thực hiện Luật, trong đó 50% là từ ngân sách nhà nước, 27,5% hỗ trợ từ Bộ Y tế/Quỹ, nguồn khác chỉ đạt 12,5%, như vậy nguồn kinh phí triển khai còn quá lệ thuộc vào nguồn lực công lập mà chưa huy động được nhiều từ nguồn xã hội hóa. Các nội dung chi hiện đang khu trú vào truyền thông (87,5%), hoạt động xây dựng môi trường không khói thuốc (50%), chi giám sát kiểm tra đạt mức từ 25-37,5%, thực hiện nghiên cứu 12,5%, ngoài ra chưa chi cho cai nghiện thuốc lá, tổ chức giáo dục về phòng, chống tác hại thuốc lá trong các trường học đến thời điểm nghiên cứu cũng không triển khai, cán bộ chuyên trách cũng không được tập huấn nâng cao năng lực. So với Cần Thơ, tỷ lệ có kinh phí triển khai tương tự với 16,3% (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Cần Thơ, 2021). Kết quả tại Bình Phước cho thấy đơn vị đầu mối để triển khai Luật (90% cho rằng văn phòng là phù hợp, 10% cho rằng Công đoàn là phù hợp), 94,0% cho biết cơ quan/đơn vị có quy định cấm hút thuốc lá tại nơi làm việc vào quy chế chi tiêu nội bộ, 6% trả lời không, có 98% nhân viên cho rằng đơn vị/cơ quan có gắn biển báo “Cấm hút thuốc” trong đó vị trí treo nhiều nhất là ở lối đi, hành lang (44,0%) và ít nhất là ở khuôn viên bên ngoài nơi làm việc, 2% không có gắn biển báo “Cấm hút thuốc” (Chi cục Dân số - Kế hoạch hóa gia đình tỉnh Bình Phước, 2020).

Bảng 3. Kết quả khảo sát bằng bảng kiểm về tình hình triển khai môi trường không khói thuốc tại cơ quan/đơn vị (n = 47)

Đặc điểm	n	%
Đưa quy định cấm hút thuốc tại nơi làm việc vào quy chế nội bộ		
-Có	46	97,9
-Không	1	2,1
Cơ quan, đơn vị có gắn biển báo "Cấm hút thuốc"		
-Có	39	83
-Không	8	17
Địa điểm gắn biển "Cấm hút thuốc"		
-Trong phòng làm việc	17	36,2
-Lối đi, hành lang	33	70,2
-Phòng họp	27	57,4
-Sân khuôn viên bên ngoài nơi làm việc	17	36,2
-Khác	4	8,5
Bố trí nơi hút thuốc riêng		
-Có	3	6,4
-Không	44	93,6
Nơi dành riêng cho người hút thuốc		
-Có	3	6,4
Có dụng cụ chứa các mẫu tàn thuốc lá	1	33,3
Có phòng và hệ thống thông khí tách biệt với khu vực không hút thuốc lá	1	33,3

Đặc điểm	n	%
Có các biển báo tại các vị trí phù hợp, dễ quan sát	1	33,3
Có thiết bị phòng cháy, chữa cháy	2	66,7
Khác	1	33,3
Tổ chức ký cam kết thực hiện xây dựng môi trường làm việc không khói thuốc lá cho cán bộ, công chức, viên chức, người lao động		
-Có	30	63,8
-Không	16	34
-Không biết	1	2,1
Phân công cán bộ hoặc bộ phận chịu trách nhiệm theo dõi và báo cáo kết quả thực hiện xây dựng môi trường làm việc không khói thuốc		
-Có	26	55,3
-Không	20	42,6
-Không biết	2	4,3
Thời gian báo cáo		
-Hàng tháng	0	0
-Hàng quý	11	42,3
-Hàng năm	15	57,7
-Khác	0	0
Có biện pháp xử lý vi phạm quy định cấm hút thuốc lá tại nơi làm việc		
-Có	22	46,8
-Không	22	46,8
-Không biết	3	6,4

Bảng 3 cho thấy những hoạt động xây dựng môi trường không khói thuốc ở các trụ sở cơ quan, trong đó 97,9% có xây dựng qui định cấm hút thuốc và đưa vào quy chế nội bộ, 83% đơn vị có biển báo Cấm hút thuốc, trong đó địa điểm gắn biển chủ yếu là lối đi, hành lang (70,2%), phòng họp (57,4%), sân khuôn viên bên ngoài hoặc hành lang là 36,2%. Các địa điểm khác bao gồm cả khu vệ sinh chỉ đạt 8,5%. 6,4% đơn vị có bố trí nơi hút thuốc lá riêng biệt, trong đó hiện trạng tại thời điểm điều tra có thiết bị phòng cháy, chữa cháy được trang bị chiếm 66,7%, có dụng cụ chứa tàn thuốc hoặc phòng có hệ thống thông khí, hoặc biển báo đặt tại vị trí phù hợp chỉ đạt 33,3%, không có đơn vị nào có phòng hút thuốc lá riêng đạt được 100% tiêu chuẩn theo qui định. Kết quả nghiên cứu tương tự ở Cần Thơ cho thấy 93,3% đã đưa vào quy chế nội bộ, 93,6% có bảng báo cấm hút thuốc gắn chủ yếu ở lối đi và hành lang (83%), trong phòng họp (70,2%), phòng làm việc (65,9%), gần 50% gắn ở sân khuôn viên bên ngoài nơi làm việc, tỷ lệ đơn vị có khu hút thuốc lá riêng biệt tại Cần Thơ cao hơn với 15,9%. Nghiên cứu năm 2021 tương tự ở thành phố Hồ Chí Minh cũng cho thấy những số liệu có phần thấp hơn so với nghiên cứu này, cụ thể 92,3% cơ quan có quy định về cấm hút thuốc, 84,6% có biển báo cấm hút thuốc, tuy nhiên có đến 73,1% bố trí nơi hút thuốc lá tại đơn vị - không bao gồm cơ sở giáo dục và cơ sở y tế, khác biệt với nghiên cứu này là có đến 38,5% cơ quan tổ chức Lễ phát động xây dựng môi trường làm việc không khói thuốc lá, tại Bình Dương không triển khai nội dung này. Việc tổ chức ký cam kết xây dựng môi trường làm việc không khói thuốc cho cán bộ, công chức, viên chức, người lao động chỉ đạt 63,8% theo qui định, số còn lại không thực hiện chiếm 34%. Chỉ có 55,3% phân công cán bộ chịu trách nhiệm theo dõi và báo cáo kết quả, trong đó 57,7% chỉ thực hiện báo cáo năm. Chỉ có 46,8% đơn vị có biện pháp xử phạt nếu vi phạm nhưng chỉ mang tính chất cảnh báo răn đe mà không đi vào thực hiện được. Kết quả trên phản ánh phần nào mức độ quan tâm của các đơn vị trong triển khai thực hiện Luật phòng, chống tác hại thuốc lá trong giai đoạn 2015 đến thời điểm nghiên cứu tiến hành, việc triển khai chưa toàn diện, chưa mạnh có thể đến từ việc triển khai Luật trong giai đoạn này chỉ mang tính chất vận động mà chưa có chế độ khen thưởng hoặc phê bình cụ thể. Tại Cần Thơ có kết quả ký cam kết tương

đương với 61,7%, 59,6% đơn vị có chuyên trách chịu trách nhiệm theo dõi và báo cáo kết quả thực hiện của đơn vị cho ban chỉ đạo, trong đó hình thức báo cáo hằng năm ở mức 59,4%, còn lại là báo cáo hằng quý (18,5%) và hình thức khác (21,4%), chỉ có 31,9% đơn vị có quy định xử phạt nếu vi phạm (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Cần Thơ, 2021). Tại thành phố Hồ Chí Minh, 76,9% đơn vị có phân công cán bộ phụ trách theo dõi và báo cáo, nhưng tại đây thì chỉ có 19,2% đơn vị có xây dựng biện pháp xử phạt hành chính (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Hồ Chí Minh, 2021). Tại Bình Phước, 100% đơn vị/cơ quan không bố trí nơi hút thuốc lá (Chi cục Dân số - Kế hoạch hóa gia đình tỉnh Bình Phước, 2020).

Bảng 4. Kết quả khảo sát bằng bộ câu hỏi tự điền về đánh giá việc thực hiện quy định cấm hút thuốc lá tại nơi làm việc (n = 47)

Địa điểm	Rất tốt (Từ 90-100%)	Tốt (Từ 70-90%)	Chưa tốt lắm (Từ 50-70%)	Không tốt (<50%)	Không biết
	n (%)				
Việc thực hiện quy định cấm hút thuốc lá trong phòng làm việc, phòng họp	46 (97,9)	1 (2,1)	0	0	0
Việc thực hiện quy định cấm hút thuốc lá trong hành lang/cầu thang	35 (74,5)	12 (25,5)	0	0	0
Việc thực hiện quy định cấm hút thuốc lá khu vực ngoài nhà/sân	23 (48,9)	13 (27,7)	5 (10,6)	0	6 (12,8)

Bảng 4 cho kết quả việc tự thực hiện cấm hút thuốc trong phòng làm việc, phòng họp ở mức rất tốt đạt 97,9%, 74,5% rất tốt trong khu vực hành lang, cầu thang, 48,9% rất tốt ở khu vực ngoài trụ sở làm việc, tại đây có 10,6% cho biết là thực hiện chưa tốt được hiểu là vẫn còn có người hút thuốc lá trong khu vực sân trụ sở cho dù đã cấm hoàn toàn. Kết quả của thành phố Cần Thơ cho thấy 80,9% cho rằng đã triển khai rất tốt tại vị trí phòng làm việc, phòng họp, 51,1% làm rất tốt ở hành lang, cầu thang, vẫn còn đơn vị đánh giá việc thực hiện chưa tốt lắm, vị trí trong khu vực sân là nhiều nhất với 12,8% (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Cần Thơ, 2021). Tại thành phố Hồ Chí Minh, tự đánh giá cho rằng 80,8% thực hiện rất tốt hoặc tốt trong phòng làm việc, phòng họp đạt mức 38,5% mỗi mức độ, các khu vực ngoài nhà/sân thì mức độ rất tốt chỉ có 30,8%, chiếm tỷ lệ khá cao là hai mức độ tốt và chưa tốt lắm, chiếm 26,9%. 7,7% vẫn có đơn vị thực hiện chưa tốt trong phòng làm việc hoặc khu vực ngoài sân (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Hồ Chí Minh, 2021). Nghiên cứu tương tự tại Trà Vinh cho thấy chỉ có 77,8% đánh giá rất tốt việc triển khai trong phòng làm việc và phòng họp, còn các vị trí cầu thang, hành lang hoặc khu vực ngoài sân có tỷ lệ đánh giá rất thấp lần lượt ở mức từ 7,4% đến 11,1% và 18,5% (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Trà Vinh, 2020).

4. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy tỷ lệ địa điểm công cộng và công sở triển khai rất tốt hoạt động phòng, chống thuốc lá đạt 97,9% trong phòng làm việc và phòng họp, tỷ lệ này giảm còn 74,5% ở hành lang, lối đi và 48,9% ở ngoài sân. Các biện pháp triển khai ở các địa điểm công cộng, công sở là chưa đồng bộ và chưa toàn diện. Cần chú trọng đẩy mạnh hơn việc không vi phạm sử dụng thuốc lá ở hai địa điểm hành lang lối đi và ngoài sân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chi cục Dân số - Kế hoạch hóa gia đình tỉnh Bình Phước (2020). Điều tra về sử dụng thuốc lá ở người trưởng thành tại Bình Phước (PGATS) năm 2020. Quỹ phòng, chống tác hại thuốc lá tỉnh Bình Phước – Sở Y tế tỉnh Đồng Nai.
2. Mathers CD, Loncar D (2006). Projections of global mortality and burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 3(11):e442.
3. Quốc hội (2012). Luật số 09/2012/QH13: Luật phòng, chống tác hại thuốc lá.
4. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Cần Thơ, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ (2020). Thực trạng sử dụng thuốc lá và thực hiện luật phòng chống tác hại thuốc lá tại thành phố Cần Thơ năm 2020. Sở Y tế thành phố Cần Thơ. Tr 18-28.
5. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Cà Mau (2020). Báo cáo điều tra thực trạng sử dụng thuốc lá và thực hiện luật phòng chống tác hại thuốc lá tỉnh Cà Mau năm 2020. Sở Y tế tỉnh Cà Mau. Tr 59.
6. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Kom Tum (2020). Báo cáo đề tài nghiên cứu khoa học đánh giá tình hình triển khai luật phòng chống tác hại thuốc lá tỉnh Kom Tum năm 2020. Sở Y tế tỉnh Kom Tum. Tr 52-56.
7. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Trà Vinh (2020). Mô tả thực trạng sử dụng thuốc lá ở người trưởng thành và thực hiện Luật phòng chống tác hại của thuốc lá tại Trà Vinh năm 2020. Sở Y tế tỉnh Trà Vinh. Tr 67.
8. Trung tâm Truyền thông Giáo dục sức khỏe thành phố Hồ Chí Minh, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (2021). Thực trạng sử dụng thuốc lá và thực hiện luật phòng chống tác hại thuốc lá tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2020. Sở Y tế thành phố Hồ Chí Minh. Tr 36-57.
9. Trường Đại học Y tế công cộng Hà Nội (2023). Điều tra về sử dụng thuốc lá ở người trưởng thành tại Việt Nam (GATS) năm 2023. Quỹ phòng, chống tác hại thuốc lá – Bộ Y tế.
10. World Health Organization (2021). WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000-2025, fourth edition. Geneva.

NHU CẦU NHẬN THÔNG TIN SỨC KHỎE QUA LOA TRUYỀN THANH CỘNG ĐỒNG: NGHIÊN CỨU ĐỊNH TÍNH TẠI MỘT SỐ ĐỊA PHƯƠNG CỦA TỈNH BÌNH DƯƠNG

Nguyễn Bình Phương¹, Trương Thanh Yên Châu², Trần Minh Hoàng³

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một, liên hệ email: phuongnb@tdmu.edu

2. Trung tâm Y tế thành phố Thủ Dầu Một; 3. Chi cục An toàn vệ sinh thực phẩm tỉnh Bình Dương

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Loa truyền thanh là kênh thông tin chính thống mà hệ thống y tế tỉnh Bình Dương sử dụng nhằm đưa thông tin sức khỏe đến với người dân, tuy nhiên tính hiệu quả đang được đặt dấu hỏi lớn trong thời đại bùng nổ công nghệ số hiện nay. *Mục tiêu:* đánh giá nhanh bằng phương pháp định tính trên 13 mẫu là những hộ gia đình sinh sống gần loa truyền thanh ở hai vùng Thành thị và Nông thôn nhằm trích lọc thông tin xây dựng bộ công cụ chuẩn cho đánh giá định lượng sau này. *Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:* Nghiên cứu định tính với 13 mẫu là người dân, 06 ở thị trấn Tân Thành và 07 ở phường Hiệp An ở người lớn hơn 18 tuổi và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu khi được điều tra viên giải thích rõ về mục đích nghiên cứu. *Kết quả:* cho thấy cư dân sinh sống ở Thành thị có xu hướng không quan tâm đến hệ thống loa truyền thanh so với cư dân Nông thôn, có tâm lý phó mặc cho Nhà nước. Cần tiến hành xây dựng bộ công cụ theo 4 nhóm thông tin và thực hiện nghiên cứu định lượng để kết quả đại diện cho dân số nghiên cứu. *Kết luận:* Loa truyền thanh không nhận được sự hài lòng của đa số người dân, nhất là khu vực thành thị, nhu cầu tiếp nhận không xuất phát từ cá nhân mà phó mặc cho Nhà nước. Cần tiến hành nghiên cứu định lượng để kết quả đại diện cho dân số nghiên cứu.

Từ khóa: Bình Dương, hài lòng, loa truyền thanh, nghiên cứu định tính, nhu cầu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loa truyền thanh cộng đồng (LTT) là kênh thông tin chính thống có sử dụng ngân sách được sử dụng để thông tin cho người dân từ rất lâu đời, trong đó có lĩnh vực y tế. Trong thời điểm các loại hình truyền thông số bùng nổ mạnh, tính hiệu quả của loại hình truyền thông này được đặt dấu hỏi rất lớn (Lê Hương, 2023). Hằng năm, ngành y tế tỉnh Bình Dương dành một khoảng ngân sách khá lớn chỉ cho lĩnh vực truyền thông phòng, chống bệnh tật, nâng cao sức khỏe nói chung, thời điểm năm 2018 đã dành hơn 38% chi cho loại hình này trên tổng số kinh phí được phân bổ cho truyền thông y tế, kiểu phân bổ cào bằng giữa thành thị, nông thôn và mật độ dày hằng ngày với nhiều nội dung dường như không mang lại hiệu quả mong muốn (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bình Dương, 2022). Nghiên cứu này được tiến hành bằng phương pháp định tính nhằm mục tiêu tổng quan ban đầu những đặc điểm về sự hài lòng và nhu cầu của người dân trong tiếp nhận thông tin sức khỏe từ LTT, là tiền đề để xây dựng bộ công cụ định lượng cho các nghiên cứu đánh giá tác động về sau.

2. CƠ SỞ LÝ LUẬN VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người dân sinh sống khu vực xung quanh loa truyền thanh công đồng tại thành phố Thủ Dầu Một và huyện Bắc Tân Uyên.

Tiêu chí đưa vào: Người lớn hơn 18 tuổi và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu khi được điều tra viên giải thích rõ về mục đích nghiên cứu.

Tiêu chí loại ra: Người có vấn đề về thính lực, không nói được, người bệnh tâm thần, không giao tiếp được.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Khu vực nông thôn: Thị trấn Tân Thành, huyện Bắc Tân Uyên trong tháng 05 năm 2023.

Khu vực thành thị: Phường Hiệp An, thành phố Thủ Dầu Một trong tháng 08/2023.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu định tính.

2.4. Cơ mẫu nghiên cứu: Áp dụng phương thức lấy mẫu không xác suất với cách chọn mẫu chủ đích thu thập 13 mẫu là người dân: 06 ở thị trấn Tân Thành và 07 ở phường Hiệp An.

2.5. Phương pháp chọn mẫu: : Chọn mỗi địa phương 01 vị trí đặt LTT. Dùng phương pháp vét dầu loang phỏng vấn trực tiếp đối tượng có nhà từ gần LTT đến xa hơn nhưng vẫn trong phạm vi LTT phát đến.

2.6. Biến số nghiên cứu dự kiến: Dự kiến một vài biến số ban đầu như giờ phát sóng, thời lượng, chủ đề phát sóng, thông tin y tế, mức độ hài lòng với các thông tin cơ bản nêu trên và lý do nếu hài lòng hoặc không hài lòng, nhu cầu tiếp nhận thông tin LTT trong tương lai từ LTT, lý do mong muốn/không mong muốn, ý kiến đóng góp nâng cao hiệu quả LTT và các biến số mở khác.

2.7. Phương pháp thu thập thông tin: Sử dụng bộ công cụ bán cấu trúc soạn sẵn phỏng vấn trực tiếp đối tượng. Thu thập thông tin từng đối tượng cho đến khi đạt mức bão hòa thông tin thì dừng lại.

2.8. Xử lý và phân tích số liệu: Gỡ băng ghi âm định tính theo thứ tự câu hỏi, phân loại và trích dẫn các câu trả lời then chốt vào các nhóm và thống kê số lượng câu trả lời bằng tần số (n) và tỉ lệ phần trăm (%) có cùng ý nghĩa trích dẫn. Nhóm câu trả lời sẽ làm tiền đề để xây dựng công cụ định lượng. Kết quả có ít trích dẫn công trình tương tự là một hạn chế của nghiên cứu.

2.9. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu không dùng thủ thuật xâm lấn. Mục đích, nội dung và ghi âm được giải thích để đối tượng hiểu và tình nguyện cung cấp thông tin. Kết quả không ảnh hưởng gì đến đời sống cá nhân và gia đình đối tượng, là căn cứ khoa học tham khảo để điều chỉnh hoạt động truyền thông phù hợp với nhu cầu thực tiễn, tiết kiệm chi phí và hiệu quả.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Có tiếp nhận thông tin từ loa truyền thanh

Bảng 1. Thực trạng tiếp nhận thông tin từ loa truyền thanh cộng đồng của người dân (n = 13)

Thông tin	Đặc điểm trích ra	n (%)
Có nghe loa truyền thanh phát		
Nam, 30 tuổi, TT: “Có, nghe rõ lắm”	Nghe rõ	12 (92,3)
Nam, 76 tuổi, NT: ”Nhà gần nên nghe rõ”		
Giờ phát thanh		
Nữ, 27 tuổi, TT: “Bữa nghe bữa không, tại em cũng ít có ở nhà lắm. Không có ở nhà”	Không thường xuyên	1 (7,7)
Nam, 30 tuổi, TT “Khoảng 5 giờ mấy... buổi chiều có phát mà không để ý”	Sáng sớm (5 đến 6 giờ)	7 (53,8)

Nữ, 55 tuổi, NT “ <i>Thường là cứ buổi sáng thì là 5 giờ sáng, buổi chiều thì 5 giờ chiều, nếu có phát sinh thì nhà nước phát đột xuất</i> ”		
Nữ, 61 tuổi, NT “ <i>chiều khoảng 16 giờ 30</i> ”	Chiều tối (16 đến 17 giờ)	4 (30,8)
Nữ, 68 tuổi, TT “ <i>có khi buổi chiều xé vẫn phát vào lúc 4 giờ 45 phút. Phát đều đặn hằng ngày</i> ”		
Nữ, 52 tuổi, TT “ <i>...có những lúc...nói bất thành linh</i> ”	Đột xuất sáng	6 (46,2)
Nữ, 27 tuổi, TT: “ <i>... 3 giờ chiều</i> ”	Đột xuất chiều	1 (7,7)
Thời lượng phát thanh		
Nữ, 35 tuổi, TT “ <i>Từ 5 giờ 30 tới 6 giờ</i> ”	30 phút	1 (7,7)
Nam, 59 tuổi, TT “ <i>Cờ cả tiếng đồng hồ</i> ”	60 phút	1 (7,7)
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>Phát nguyên ngày luôn...em cũng không quan tâm tới nhiều</i> ”	Phát cả ngày	4 (30,8)
Nữ, 52 tuổi, TT “ <i>Không để ý đâu</i> ”	Không biết	1 (7,7)
Thông tin nghe được		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>...chủ đề phát sóng quá nhiều...em muốn nổ cái đầu luôn</i> ”	Chủ đề đa dạng	7 (53,8)
Nam, 38 tuổi, NT: “ <i>... những thông tin trên xã như tiêm chủng rồi về hướng dẫn người dân an toàn trộm cắp, tin tức về tai nạn giao thông...</i> ”		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>...phòng chống dịch</i> ”	Y tế	2 (15,4)
Nam, 38 tuổi, NT: “ <i>... tiêm chủng</i> ”		
Nữ, 27 tuổi, TT “ <i>Làm số định danh căn cước</i> ”	Hành chính	7 (53,8)
Nữ, 52 tuổi, TT “ <i>những lúc cũng có tin tức, thời sự..</i> ”	Thời sự	1 (7,7)

*NT: Nông thôn; TT: Thành thị

Kết quả của bảng 1 cho thấy, đa số (12; 92,3%) người nghe rõ LTT vì nhà gần kề, phù hợp với cách thu nhập dữ liệu thuận tiện của nghiên cứu. Giờ phát thanh tập trung chủ yếu vào 03 giá trị sáng sớm (5 đến 6), chiều tối (16 đến 17) và đột xuất chủ yếu vào buổi sáng. Thời lượng có 03 mức 30 phút (1; 7,7%), 60 phút (1; 7,7%) và cả ngày (4; 30,8) do thời điểm điều tra rơi vào giai đoạn Nhà nước triển khai cấp Định danh điện tử. Chủ đề phát sóng phần lớn (7; 53,8%) cho biết là đa dạng và chủ yếu là hành chính, số ít thấy có y tế (2; 15,4), thời sự (1; 7,7%). Khảo sát nhanh cho thấy người dân Nông thôn có xu hướng quan tâm hơn đến LTT so với người ở Thành thị, so với nghiên cứu của UNICEF và cộng sự tại Gia Lai trên đối tượng bà mẹ trẻ em thì chỉ có 22,2% tiếp nhận nguồn thông tin từ LTT, trong khi số chủ đề khu trú cho đối tượng này có đến 14 chủ đề ở 8 dự án y tế có liên quan (UNICEF et al, 2016).

3.2. Sự quan tâm đến thông tin y tế mà loa truyền thanh mang lại

Bảng 2. Thực trạng quan tâm đến thông tin y tế từ loa truyền thanh cộng đồng của người dân (n = 13)

Thông tin	Đặc điểm trích ra	n (%)
Chủ đề y tế nghe được từ loa truyền thanh		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>...phòng chống dịch, COVID-19</i> ”	Dịch bệnh	8 (61,5)
Nam, 62 tuổi, NT “ <i>Sốt xuất huyết</i> ”		
Nam, 59 tuổi, TT “ <i>Chích ngừa</i> ”	Tiêm chủng	3 (23,1)
Nam, 38 tuổi, NT: “ <i>... tiêm chủng</i> ”		
Nữ, 35 tuổi, TT “ <i>Em không có nghe, ... em đi làm..</i> ”	Không quan tâm	4 (30,8)
Nam, 59 tuổi, TT “ <i>Chú không nghe thông tin y tế...</i> ”	Không thấy loa phát	3 (23,1)
Nữ, 61 tuổi, NT “ <i>...cô chỉ nghe tin xã thôi còn bên y tế là cô chưa có nghe</i> ”		

Chủ đề y tế quan tâm		
Nữ, 27 tuổi, TT “ <i>phòng ngừa bệnh Tay chân miệng, sốt xuất huyết... tại vì em có con nhỏ</i> ”	Dịch bệnh	6 (46,2)
Nữ, 68 tuổi, NT “ <i>Dịch bệnh covid phải kĩ mang khẩu trang đi ra cộng đồng...</i> ”		
Nữ, 27 tuổi, TT “ <i>Y tế là khám bệnh mà</i> ”	Khám chữa bệnh	2 (15,4)
Nam, 59 tuổi, TT “ <i>Nghe vụ chích ngừa</i> ”	Tiêm chủng	4 (30,8)
Nữ, 61 tuổi, NT “ <i>...chỉ nghe thông báo đi tiêm, chích ngừa...</i> ”		
Nam, 38 tuổi, NT “ <i>tuyên truyền ở trên loa giúp người dân nắm bắt được y tế truyền tải để biết đi tiêm chủng hoặc là khi nào chích ngừa covid, chích ngừa em bé khám sức khỏe định kì trên y tế</i> ”	Khám sức khỏe định kỳ	1 (7,7)
Nữ, 68 tuổi: “ <i>dịch bệnh cần phải sạch sẽ, những hồ chứa nước cô nhớ trọng tâm là như vậy...</i> ”	Vệ sinh môi trường	2 (15,4)
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>Em cũng không quan tâm anh ơi...dịch riết quen rồi</i> ”	Không quan tâm	5 (38,5)

*NT: Nông thôn; TT: Thành thị

Kết quả ở bảng 2 cho thấy, chủ đề y tế thường nghe và quan tâm tập trung là dịch bệnh (6; 46,2%), tiêm chủng (4; 30,8%), khám chữa bệnh hay khám sức khỏe định kỳ (<2; 15,4%). Kết quả cho thấy có vẻ lĩnh vực lâm sàng tại TYT dường như không đạt được sự quan tâm nhiều từ người dân, nhất là người Thành thị. So với một nghiên cứu tại Điện Biên của UNICEF năm 2014 thì số chủ đề y tế được ghi nhận đến 11 chủ đề (UNICEF et al, 2014), và so với báo cáo của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bình Dương thì có đến gần 20 dự án có phân bổ kinh phí cho truyền thông bằng LTT (Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bình Dương, 2022). Kết quả nghiên cứu UNICEF tại Gia Lai cho thấy chỉ có 1,7% người mẹ thích tiếp nhận thông tin từ LTT (UNICEF et al, 2016).

3.3. Sự hài lòng của người dân đối với thông tin y tế trên loa truyền thanh

Bảng 3. Thực trạng sự hài lòng đối với thông tin y tế trên loa truyền thanh công đồng của người dân (n = 13)

Thông tin	Đặc điểm trích ra	n (%)
Hài lòng về giờ phát thanh		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>Buổi chiều thì không sao...Buổi sáng thì sớm quá thôi, con em ngủ nó bị giật mình</i> ”	Không hài lòng	1 (7,7)
Nữ, 55 tuổi, NT “ <i>Quá phù hợp. Vì giờ đó bà con dậy hết rồi</i> ”	Hài lòng	6 (46,2)
Nam và nữ, TT “ <i>Bình thường</i> ”	Bình thường	6 (46,2)
Hài lòng về thời lượng phát thanh		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>phát gì mà phát nguyên ngày...em muốn nổ cái đầu luôn</i> ”	Không hài lòng	1 (7,7)
Nam, 59 tuổi, TT “ <i>Hài lòng phát 1 tiếng đổ lại</i> ”	Hài lòng trong 1 giờ	1 (7,7)
TT và NT “ <i>Không ý kiến</i> ”	Không có ý kiến	11 (84,6)
Hài lòng về chủ đề y tế được phát trên loa truyền thanh		
Nam, 30 tuổi, TT “ <i>Hài lòng chứ. Cái gì tốt thì ở phường mới nêu lên thôi.</i> ”	Hài lòng	2 (15,4)
Nữ, 68 tuổi, NT “ <i>Thích chứ với lại mình có cháu nhỏ, thành ra bên dịch bệnh là cô quan tâm nhiều nhất...</i> ”		
Nữ, 35 tuổi “ <i>...người khác em cũng không biết sao, em thì em vẫn bình thường à</i> ”	Bình thường hoặc không có ý kiến	6 (46,2)
TT và NT “ <i>Không có ý kiến</i> ”		
Nữ, 55 tuổi, NT “ <i>...nghe xong là thôi...đề nhớ là không có</i> ”	Không hài lòng	5 (38,5)

*NT: Nông thôn; TT: Thành thị

Khá đông (6; 46,2%) hài lòng về giờ phát thanh, chủ yếu là người ở Nông thôn, tỉ lệ tương tự với người Thành thị cho thấy mức bình thường. 84,6% (11) không có ý kiến với thời lượng, nghĩa là tâm lý tuân theo thời lượng phát của Nhà nước, ngoài ra còn ghi nhận được trường hợp không hài lòng do phát thanh cả ngày (1; 7,7%) và chỉ hài lòng nếu phát thanh trong vòng 1 giờ. Về chủ đề y tế được phát cho thấy 46,2% (6) trả lời “bình thường hoặc không có ý kiến”, ghi nhận thêm 02 giá trị không hài lòng (5; 38,5%) và hài lòng (đạt 2; 15,4). Một nghiên cứu của Pyae Linn Aung và cộng sự về chủ đề giáo dục sức khỏe thông qua LTT về chăm sóc bệnh sốt rét tại Myanmar cho thấy trên 80% người dân Nông thôn hài lòng về LTT của địa phương và thích tiếp tục được nhận thông tin từ LTT, ngược lại có 8,6% cho biết phải chịu đựng tiếng ồn ngày càng gia tăng do LTT (Aung PL, 2019).

3.4. Nhu cầu tiếp nhận thông tin loa truyền thanh trong tương lai

Bảng 4. Nhu cầu tiếp nhận thông tin từ loa truyền thanh cộng đồng của người dân (n = 13)

Thông tin	Đặc điểm trích ra	n (%)
Mong muốn tiếp nhận thông tin y tế từ loa truyền thanh		
Nam, 30 tuổi, TT “Có”	Có	7 (53,8)
Nam, 38 tuổi, NT “Em thấy rất là phù hợp nếu mà bây giờ bỏ đi chắc chắn sẽ mù thông tin tại địa phương”		
TT “Không có ý kiến”	Không có ý kiến	6 (46,2)
Giờ phát thanh mong muốn		
Nam, 30 tuổi, TT “sáng 6 giờ là hợp lý...tại lúc đó em cũng sắp xếp công việc rồi mua đồ ăn lo cho con đi học.”	6 đến 7 giờ	2 (15,4)
TT “Không có ý kiến”	Tùy thuộc vào nhà nước	11 (84,6)
NT “Như hiện nay”		
Nam, 30 tuổi, TT “Phát thanh có giờ có giấc đùng có phát nguyên ngày như tháng mấy nay là được rồi”	Không phát nguyên ngày	1 (7,7)
Thời lượng phát thanh		
Nam, 30 tuổi, NT “...như bình thường là phù hợp...”	Tùy vào Nhà nước	6 (46,2)
Nam, 59 tuổi, TT “Khoảng 1 giờ đổ lại”	Dưới 1 giờ/lần	1 (7,7)
Chủ đề phát thanh nên tập trung		
Nam, 30 tuổi, TT “chưa có nhu cầu gì hết anh”	Không có nhu cầu	2 (15,4)
Nữ, 27 tuổi, TT “Không cần”		
Nam, 59 tuổi, TT “Không biết, không quan tâm...”	Không quan tâm	4 (30,8)
Nữ, 55 tuổi, NT “bây giờ quan tâm nhất là bệnh tật thế giới”	Bệnh tật	3 (23,1)
Nam, 62 tuổi, NT “Chủ đề phát thanh phải phù hợp với thực tiễn của địa phương”	Phù hợp với thực tiễn của địa phương	2 (15,4)
Nam, 38 tuổi, NT “Đối với nhu cầu y tế thì thông tin từ phía nhà nước đưa ra như vậy là quá đầy đủ rồi”	Theo chủ đề của Nhà nước đưa ra	2 (15,4)
Nữ, 35 tuổi, TT “...phát sao em nghe vậy”		
Góp ý khác nâng cao chất lượng loa truyền thanh		
Nữ, 61 tuổi, NT “Loa rõ chút lớn chút để dân nghe cho rõ”	Chất lượng loa	4 (30,8)
Nữ, 68 tuổi, NT “Trên loa vận động không được chủ yếu một số người thôi, phải cử người xuống tận nhà giải thích cho dân hiểu nhiều khi trên loa người dân không quan tâm”	Kết hợp các loại hình truyền thông khác	1 (7,7)
Nữ, 55 tuổi, NT “...mở cái gì thì nó nguyên một cái đấy...vừa mở chương trình của nhà nước xong rồi vừa mở chuyện nói về thời sự đôi lúc mình cũng không nghe được rõ”	Tách thông tin y tế riêng	1 (7,7)

*NT: Nông thôn; TT: Thành thị

Bảng 4 cho thấy 53,8% (7) tiếp tục muốn nhận thông tin từ LTT, chủ yếu là Nông thôn. Người dân Thành thị chủ yếu không có ý kiến. 84,6% (11) phó mặc cho giờ phát thanh vào Nhà nước, thông tin khác là khung giờ từ 6 đến 7 giờ sáng. Chủ đề quan tâm bao gồm bệnh tật, tập trung vào thông tin phù hợp với thực tiễn của địa phương, phó thác cho Nhà nước chủ động, tuy nhiên cũng có 30,8% (4) không quan tâm, chủ yếu là người Thành thị. Để nâng cao chất lượng LTT, 30,8% (4) đề nghị sửa chữa để LTT rõ ràng hơn, hoặc thông tin y tế cần phát chuyên đề riêng và cần kết hợp với loại hình truyền thông khác để tăng tính hiệu quả.

4. KẾT LUẬN

Loa truyền thanh không nhận được sự hài lòng của đa số người dân, nhất là khu vực thành thị, nhu cầu tiếp nhận không xuất phát từ cá nhân mà phó mặc cho Nhà nước. Cần tiến hành nghiên cứu định lượng để kết quả đại diện cho dân số nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aung PL, Pumpaibool T, Soe TN, Burges J, Menezes JL, Kyaw MP, et al, editors (2019). Health education through mass media announcements by loudspeakers about malaria care: prevention and practice among people living in a malaria endemic area of northern Myanmar. National Library of Medicine. *Malar J.* 2019 8(1): 362.
2. Lê Hương. Public loudspeakers: old weapons in a new war (2021). Viet Nam News 2021 Sep [cited 2023 Nov 28]; 1(1): [1 screen]. Available from: <https://vietnamnews.vn/talk-around-town/1027617/public-loudspeakers-old-weapons-in-a-new-war.html>.
3. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bình Dương (2022). Báo cáo tổng kết công tác phòng, chống bệnh tật giai đoạn 2016-2020. Tài liệu Hội nghị Tổng kết công tác phòng, chống bệnh tật giai đoạn 2016-2020 và phương hướng giai đoạn 2021-2025; 21 tháng 03 2022; Bình Dương, Việt Nam.
4. UNICEF, Department of Planning and Investment of Gia Lai province (2016). Citizen report card with maternal and child healthcare at difficult communes in Gia Lai province. Pleiku City, June 2016, pp 50-54.
5. UNICEF, Sở Y tế tỉnh Điện Biên (2014). Báo cáo khảo sát sự hài lòng của người dân đối với dịch vụ y tế tuyến xã tỉnh Điện Biên. Điện Biên, tháng 06 năm 2014, trang 52-54.

TỔNG QUAN VỀ SỮA CHUA KẾT HỢP VỚI NGUYÊN LIỆU TỰ NHIÊN TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG TRONG CÔNG NGHIỆP THỰC PHẨM

Nguyễn Thanh Nhã¹, Mai Thị Ngọc Lan Thanh¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Ngày càng nhiều người tiêu dùng chuyển sang sử dụng sữa như nguồn cung cấp protein và chất dinh dưỡng, đồng thời thói quen ăn uống của họ cũng ngày càng phát triển. Trong lĩnh vực thực phẩm từ sữa, sữa chua được người tiêu dùng coi là thực phẩm lành mạnh và đang trở thành một nhu cầu quan trọng trong ăn uống hàng ngày của nhiều người. Với lợi ích cho sức khỏe, sữa chua chứa nhiều lợi vi khuẩn có lợi giúp tăng cường hệ miễn dịch và cải thiện tiêu hóa như *Lactobacillus bulgaricus* và *Streptococcus thermophilus*. Sữa chua cung cấp canxi, protein và các vitamin cần thiết cho cơ thể. Với nhu cầu phát triển của xã hội trong việc sử dụng sản phẩm an toàn tốt cho sức khỏe và nguồn thực phẩm được sản xuất ra rất đa dạng và phong phú, việc tổng quan các lợi ích của sữa chua và nguyên liệu tự nhiên tiềm năng nhằm định hướng cho các nghiên cứu về quy trình sản xuất sữa chua, mà còn góp phần đa dạng hóa ngành hàng này.

Từ khóa: Sữa chua, lá dứa, *Lactobacillus*, *Streptococcus thermophilus*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sữa chua (hay Yaourt) là thức ăn được chế biến bằng cách cho lên men chua lactic. Sữa chua là một sản phẩm sữa lên men phổ biến có chứa cả hai loại vi khuẩn *Lactobacillus bulgaricus* và *Streptococcus thermophilus* (Freitas, 2017). Trong quá trình lên men, casein trong sữa đông đặc, khuẩn lactic phát triển. Sữa chua có vị chua dịu vị béo hài hòa, có tác dụng rất tốt đối với sức khỏe con người. Độ đặc, hương vị và mùi thơm của sữa chua có thể khác nhau tùy theo từng vùng do có nhiều thành phần khác nhau, có thể là nguyên chất hoặc có thêm các nguyên liệu như trái cây, đường và chất tạo gel (Schaechter, 2009).

Sữa chua là một loại thực phẩm chức năng có chứa men vi sinh, prebiotic và synbiotic. Probiotic được định nghĩa là chất bổ sung chế độ ăn uống dưới dạng vi khuẩn sống có lợi và ảnh hưởng đến vật chủ bằng cách cải thiện sự cân bằng vi khuẩn đường ruột của nó (Champagne *et al.*, 2005).

Sữa chua là một loại thực phẩm cổ xưa đã có nhiều tên gọi qua nhiều thiên niên kỷ. Người ta tin rằng các sản phẩm sữa đã được đưa vào chế độ ăn uống của con người vào khoảng năm 10 000–5000 trước công nguyên với việc thuần hóa các động vật sản xuất sữa (bò, cừu và dê, cũng như bò, ngựa, trâu và lạc đà) (Fisberg *et al.*, 2015).

Người ta tin rằng từ “sữa chua” xuất phát từ tiếng Thổ Nhĩ Kỳ “yogurtmak”, có nghĩa là làm đặc, đông lại hoặc đông lại. Các văn bản đề cập đến từ “sữa chua” và mô tả cách sử dụng nó của những người Thổ du mục. Người Thổ Nhĩ Kỳ cũng là những người đầu tiên đánh giá công dụng chữa bệnh của sữa chua đối với nhiều loại bệnh và triệu chứng, chẳng hạn như tiêu chảy và chuột rút, đồng thời làm giảm bớt sự khó chịu do da bị cháy nắng (Fisberg *et al.*, 2015).

Năm 1542, Vua Françoise I của Pháp đã giới thiệu sản phẩm sữa này tới Tây Âu sau khi được các đồng minh Thổ Nhĩ Kỳ của nước này cung cấp sữa chua để điều trị những cơn tiêu chảy nặng. Sau đó, nó được trộn với nhiều nguyên liệu khác nhau, chẳng hạn như quế, mật ong, trái cây và đồ ngọt, và được dùng làm món tráng miệng (Fisberg *et al.*, 2015).

Mãi đến thế kỷ 20, các nhà nghiên cứu mới đưa ra lời giải thích về lợi ích sức khỏe liên quan đến việc tiêu thụ sữa chua. Năm 1905, một sinh viên y khoa người Bulgaria, Stamen Grigorov, là người đầu tiên phát hiện ra *Bacillus bulgaricus* (nay là *L. bulgaricus*), một loại vi khuẩn axit lactic vẫn được sử dụng trong nuôi cấy sữa chua ngày nay. Dựa trên những phát hiện của Grigorov, vào năm 1909, người đoạt giải Nobel người Nga, Yllia Metchnikoff, từ Viện Pasteur ở Paris, cho rằng lactobacilli trong sữa chua có liên quan đến tuổi thọ ở nông dân Bulgaria. Vào đầu thế kỷ 20, sữa chua được biết đến vì lợi ích sức khỏe và được bán ở các hiệu thuốc như một loại thuốc. Sữa chua đạt được thành công về mặt thương mại khi Isaac Carasso, đến từ Barcelona, bắt đầu sản xuất sữa chua kèm mút. Sau khi chạy trốn sự chiếm đóng của Đức Quốc xã, Daniel Carasso, con trai của Isaac Carasso, đã thành lập Dannon (Danone ở Pháp). Phòng thí nghiệm và nhà máy sữa chua đầu tiên được mở tại Pháp vào năm 1932; ở Hoa Kỳ, phòng thí nghiệm và nhà máy đầu tiên được mở vào năm (Fisberg *et al.*, 2015).

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp đánh giá được thực hiện bằng cách thu thập cơ sở dữ liệu từ các nguồn, bao gồm: Google Scholar, Science Direct và Pubmed. Tác giả đã sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm: “Sữa chua, lá dứa”, “*Lactobacillus*”, “*Streptococcus thermophilus*”; tài liệu bằng tiếng Việt và tiếng Anh. Bên cạnh đó các tài liệu có những yếu tố như là: tiêu đề không liên quan đến mục tiêu nghiên cứu, bài nghiên cứu viết bằng ngôn ngữ khác, bài nghiên cứu trình bày không rõ ràng hoặc dữ liệu không đầy đủ... sẽ không được sử dụng trong bài đánh giá này.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trên thị trường hiện nay sản phẩm yaourt rất đa dạng về chủng loại. Cấu trúc và mùi vị yaourt luôn được các nhà sản xuất thay đổi để phù hợp với thị hiếu và thói quen sử dụng của khách hàng tại các nước khác nhau. Ở các nước Tây Âu, sữa chua được sử dụng khá phổ biến từ đầu thế kỷ XX. Trạng thái, mùi vị của sữa chua có khác nhau ở mỗi vùng, đặc biệt độ đặc hoặc loãng phụ thuộc vào thị hiếu của mỗi nước. Theo Lê Văn Việt Mẫn sản phẩm yaourt có thể phân loại như sau:

Yaourt truyền thống (Set type): Sản phẩm có cấu trúc gel mịn. Trong quy trình sản xuất sữa nguyên liệu sau khi được xử lý, cấy giống rồi được rót vào bao bì. Quá trình lên men diễn ra trong bao bì làm xuất hiện khối đông và tạo cấu trúc đặc trưng cho sản phẩm.

Yaourt dạng khuấy (Stirred type): Sữa chua khuấy được sản xuất từ sữa không cô đặc, với các miếng trái cây và hương vị thường được thêm vào sau khi lên men. Sau khi hoàn thành việc hình thành gel, việc cắt nhẹ nhàng được áp dụng cho gel để thu được chất bán rắn nhất quán và nhớt nhưng vẫn có thể đổ được. Đồ uống sữa chua được sản xuất bằng cách pha loãng sữa chua với nước ép trái cây, đường và phân tán pectin trong nước để đạt được hương vị, màu sắc hoặc độ đặc mong muốn (Walstra *et al.*, 2005).

Yaourt uống (drinking type) hay yaourt dạng lỏng: Sản phẩm có dạng lỏng, khi sử dụng người tiêu dùng không cần dùng muỗng. Điểm khác biệt là sau quá trình lên men, người ta sử dụng phương pháp khuấy trộn hoặc phương pháp đồng hóa để phá hủy cấu trúc gel của khối đông và làm giảm độ nhớt cho sản phẩm.

Yaourt lạnh đông (Frozen type): Sản phẩm có dạng tương tự như kem. Quy trình lên men sữa sẽ được thực hiện trong thiết bị chuyên dùng tiếp theo hỗn hợp sau lên men sẽ được đem đi xử lý và lạnh đông để làm tăng độ cứng cho sản phẩm rồi bao gói.

Yaourt cô đặc (concentrated yaourt): Quy trình sản xuất bao gồm các giai đoạn quan trọng như: lên men sữa, cô đặc, làm lạnh và đóng gói sản phẩm. Việc sản xuất sữa chua cô đặc từ sữa chua tươi đòi hỏi phải tách một phần whey để thu được các sản phẩm mềm, giống như kem và đậm đặc chất dinh dưỡng. Cùng với sữa chua và các loại lên men khác sản phẩm sữa, sữa chua đậm đặc có thể coi là một trong những sản phẩm sữa chức năng với thời hạn sử dụng lâu hơn và ứng dụng rộng rãi hơn sữa chua tươi. Sữa chua cô đặc có thể được sản xuất từ sữa nguyên chất của bò, dê hoặc cừu hoặc sữa phối chế sử dụng các phương pháp sản xuất khác nhau (Sumarmono *et al.*, 2019).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Công Khẩn và cộng sự (2007) công bố thành phần dinh dưỡng trong 100g sữa chua được trình bày theo Bảng 1.1 như sau

Bảng 1.1. Bảng thành phần dinh dưỡng trong 100g thực phẩm ăn được (Nguyễn Công Khẩn và cộng sự 2007)

Thành phần	Khối lượng
Năng lượng	61 Kcal
Protein	3,3 g
Lipid	3,7 g
Glucid	3,6 g
Canxi	120 mcg
Phot pho	95 mcg
Sắt	0,1 mcg
Vitamin A	25 mg
Beta caroten	11 mg
Vitamin B1	0,04 mg
Vitamin B2	0,2 mg
Vitamin PP	0,1 mg
Vitamin C	1 mg

Các nghiên cứu đã ủng hộ lý thuyết của Metchnikoff rằng sữa chua thực sự có lợi cho sức khỏe (Hitchins *et al.*, 1989). Các nghiên cứu cho thấy các tác động sức khỏe khác nhau, từ tăng khả năng tiêu hóa đường sữa đến tăng phản ứng miễn dịch khi ăn phải vi khuẩn *lactobacillus*. Sữa chua được chấp nhận rộng rãi như một phương pháp điều trị chứng đau dạ dày. Nó là một nguồn canxi tốt cho những người không dung nạp đường sữa, và thậm chí còn được cho là có tác dụng hạ đường huyết. Nhiều nghiên cứu gần đây đã tập trung vào tác dụng có thể có của *lactobacillus* đối với hệ thống miễn dịch và khả năng chống lại nhiễm trùng (Halpern *et al.*, 1991).

Sữa chua là thực phẩm tăng cường sức khỏe phổ biến, có tác dụng tốt cho đường ruột, hệ miễn dịch và dinh dưỡng (Parvez *et al.*, 2006). Trong nghiên cứu cho thấy tác dụng tiêu thụ men vi sinh hoặc sữa chua có chứa men vi sinh có hiệu quả lâm sàng trong việc ngăn ngừa và điều trị bệnh tiêu chảy (Chen *et al.*, 2010).

Một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên đã chứng minh rằng việc tăng cường tiêu thụ thực phẩm lên men, bao gồm sữa chua và các sản phẩm từ sữa khác, rau và đồ uống có cồn làm giảm dấu ấn sinh học của tình trạng viêm và tăng sự đa dạng của vi khuẩn đường ruột. Một số loại lợi khuẩn có trong sữa chua, chẳng hạn như *Bifidobacteria* và *Lactobacillus*, đã được chứng minh là giúp làm giảm các triệu chứng khó chịu của hội chứng ruột kích thích - một dạng rối loạn tiêu hóa phổ biến ảnh hưởng đến ruột già. Một nghiên cứu đã cho những người bị hội

chứng ruột kích thích thường xuyên uống sữa lên men hoặc ăn sữa chua có chứa lợi khuẩn Bifidobacteria. Chỉ sau 3 tuần, những người tham gia đã nhận thấy sự cải thiện về triệu chứng đầy hơi và tần suất đi ngoài (George Aragon *et al.*, 2010).

Sữa chua là một trong những thực phẩm được nhiều người biết đến chứa "men vi sinh" là một vi sinh vật sống, khi uống đủ lượng sẽ có tác dụng hữu ích ảnh hưởng đến quần thể vi sinh vật bình thường của đường tiêu hóa (Bourlioux *et al.*, 2003).

Theo một số nghiên cứu khác, những người hay ăn sữa chua thường có thói quen ăn uống lành mạnh hơn so với những người không ăn sữa chua. Chế độ ăn uống lành mạnh là điều rất cần thiết cho việc kiểm soát cân nặng hay giảm cân. Ngoài ra, sữa chua còn có giá trị dinh dưỡng cao trong khi hàm lượng calo lại khá thấp nên rất phù hợp với chế độ ăn kiêng giảm cân (J Eales *et al.*, 2015).

Vi sinh vật trong quá trình lên men lactic sản xuất sữa chua

Streptococcus thermophilus

Streptococcus thermophilus là một loại vi khuẩn gram dương và là vi khuẩn kỵ khí lên men tùy ý, thuộc nhóm *viridans*. Nó không di động và không hình thành bào tử. Nó cũng được phân loại là vi khuẩn axit lactic. *S. thermophilus* được tìm thấy trong các sản phẩm sữa lên men và thường được sử dụng trong sản xuất sữa chua (Ozer, 2014).

Streptococcus thermophilus được coi là loài vi khuẩn axit lactic công nghiệp (LAB) quan trọng thứ hai sau *Lactococcus lactis*. là một phần của chi *Streptococcus* (hiện được biết là có hơn 40 loài), bao gồm một số mầm bệnh, nhưng nó vẫn có trạng thái “Được công nhận chung là an toàn” ở Hoa Kỳ và Liên minh Châu Âu do có lịch sử lâu dài về việc sử dụng an toàn trong sản xuất thực phẩm.

S. thermophilus đã được chứng minh là có tác dụng tích cực đối với tiêu chảy ở trẻ nhỏ, viêm ruột ở trẻ sinh non, và bệnh viêm ruột (Delorme, 2008). Nó cũng đã được cho thấy cải thiện quá trình tiêu hóa đường sữa ở những người không dung nạp đường sữa, sản xuất chất chống oxy hóa, kích thích đường ruột hệ thống miễn dịch (Delorme, 2008), giảm loét và viêm (Adolfsson *et al.*, 2004)

Lactobacillus bulgaricus

Lactobacillus bulgaricus còn được gọi là *Lacticaseibacillus bulgaricus* là một loại vi khuẩn axit lactic lên men đồng hình, gram dương, hình que, không sinh bào tử. Nó thuộc họ *Lactobacillaceae* có vai trò quan trọng trong sản xuất sữa chua và các sản phẩm sữa lên men khác. Nó cũng được biết đến với đặc tính sinh học, mang lại lợi ích sức khỏe cho con người (Avivi *et al.*, 2022).

Trong một nghiên cứu cho thấy công dụng của *L. bulgaricus* đã ức chế tổng thể tích khối u và kích thước trung bình của khối u. Ngoài ra, probiotic còn làm giảm các dấu hiệu lâm sàng của bệnh viêm ruột (Silveira *et al.*, 2020).

Nguyên liệu tự nhiên Lá dứa

Lá dứa Còn gọi là Lá Dứa Thơm, Cây Cơm Nếp. Tên khoa học: *Pandanus amaryllifolius* Roxb và thuộc họ dứa gai *Pandanaceae* (Đỗ Tất lợi và cộng sự, 2007).

Cây dứa thơm có tên khoa học: *Pandanus amaryllifolius* Roxb, thuộc chi dứa dại (Pandanus), họ Dứa dại (*Pandanaceae*). Hay còn có tên gọi khác: lá dứa thơm, cây cơm nếp, cây lá nếp. Là thực vật thân thảo, sinh sôi và phát triển ở miền nhiệt đới. Cây lá dứa thân dài khoảng 30 – 40 cm, hẹp khoảng 3 – 4 cm, thẳng giống như một lưỡi gươm. Ở giữa lá chụm lại theo một đường gân dọc theo thân lá. Mép lá nếp thơm không có gai, mặt trên màu xanh sẫm, bóng. Mặt

dưới màu xanh hơn, đôi khi có thể phủ một lớp lông mịn bên ngoài. Lá nếp thơm mọc thành bụi lùm cao đến 1m, thân rộng 1-3cm, chia nhánh trên một thân và rễ. Cây không có hoa. Lá có mùi thơm đặc trưng tương tự như mùi cơm nếp, để càng khô lá càng thơm (Võ Văn Chi, 2012).

Đặc điểm phân bố và thu hái

Lá dứa phân bố chủ yếu ở các vùng nhiệt đới, nóng ẩm, dưới bóng râm. Tại Đông Nam Á, lá dứa thường được tìm thấy ở Thái Lan, Malaysia, Indonesia, Việt Nam, Philippin... Ở Việt Nam, trước đây, lá dứa mọc hoang và được trồng ở khắp 3 miền. Nhưng hiện nay cây gần như không mọc hoang nữa mà phần lớn được trồng để thu hoạch lá. Lá dứa thơm thường phổ biến ở các tỉnh phía Nam để cho vào thức ăn như bánh, kẹo hoặc pha trà. Cây lá dứa có thể thu hái quanh năm. Cả thân lá sau khi phơi khô hoặc tươi được sử dụng làm nguyên liệu. Cây có mùi thơm đặc trưng (Võ Văn Chi, 2012).

Thành phần hóa học

Theo tài liệu nước ngoài thì thành phần chính của chất gây mùi thơm trong lá dứa thơm đó là: 2-Acetyl-1-pyrroline (2) (khoảng 3%), 3-methyl-2(5H)-furanone (1) (trên 70%), ethylol, propanol, 3-hexanol, 4-methylpentanol, 3-hexanone, 2-hexanone, 2,4,4-trimethylbut-2-enolide (Jiang, 1999).

Bộ phận cho hương nếp là các lá bánh tẻ, lá để càng héo, càng thơm mùi cơm nếp, mùi bền ở nhiệt độ cao. Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu tách chiết chất gây mùi hương nếp, người ta đã khẳng định chất mùi hương nếp chính là 2-acetyl-1-pyrroline (Jiang, 1999).

Người ta nghiên cứu sự phụ thuộc của nồng độ của 2-acetyl-1-pyrroline với mùi thơm nếp của gạo tẻ thơm và các phương pháp điều chế công nghiệp của nó. Nồng độ của nó rất nhỏ (chỉ tính phần triệu). Trong gạo thơm với 7 phần tỷ của 2-acetyl-1-pyrroline thì gạo đã ó mùi hương nếp. Trong lá dứa thơm có hàm lượng 2-acetyl-1-pyrroline cao gấp hàng trăm và hàng ngàn lần so với gạo tám thơm. Trong lá dứa thơm ngoài chất thơm chính là 2-acetyl-1-pyrroline còn có một số chất khác góp phần tạo hương nếp (Jiang, 1999).

Công dụng

Lá dứa thơm đã được chứng minh là có nhiều lợi ích như sau:

Người ta cũng đề cập rằng carbohydrate, tannin, flavonoid và saponin có trong chiết xuất etanolic của *Pandanus amaryllifolius*. Một nghiên cứu được tiến hành trước đây cho thấy các hợp chất như flavonoid và saponin có thể chịu trách nhiệm cho hoạt động trị đái tháo đường (Bhuyan *et al.*, 2021). Trong một nghiên cứu khác cũng đề cập về chiết xuất lá dứa có chứa một số hợp chất hoạt động như một chất chống oxy hóa và chống đái tháo đường tự nhiên như: tinh dầu, tocopherols, tocotrienols, acid béo alkaloid, protein chuyển lipid không đặc hiệu của este, và carotinoids và flavonoid.

Nghiên cứu của Prameswari & Widjanarko năm 2014 cho thấy rằng dịch chiết nước của lá dứa dại có hoạt tính trị đái tháo đường, trong khi ở Chiết xuất nước và metanol của lá dứa đợc chứng minh là có hoạt tính chống oxy hóa. Chiết xuất lá dứa bằng ethanol và methanol đã được chứng minh là có hoạt tính chống ung thư (Chong *et al.*, 2012). Ngoài ra, nghiên cứu của Mardiyarningsih và Aini năm 2014 đã phát triển tiềm năng của lá dứa thơm như chất kháng khuẩn.

Lá dứa thơm đã được ứng dụng rộng rãi trong chế biến món ăn nhằm nâng cao chất lượng cảm quan của các sản phẩm thực phẩm và đồ uống. Việc bổ sung chiết xuất lá dứa vào kem sữa đậu nành được sử dụng cho che đi mùi đắng của kem sữa đậu nành và tạo ra màu sắc phong phú mong muốn. Tác giả Candraningtyastuti năm 2016 sử dụng lá dứa thơm như một chất tăng hương vị bằng cách thêm chiết xuất lá pandan nhiều như 2 g/100 mL trong sữa chua sữa dê, đã được chứng minh có khả năng khử mùi tanh của sữa dê. Tác giả Uwa đã chứng minh việc sử

dụng lá dứa thơm như một hương vị tự nhiên bằng cách thêm chiết xuất lá dứa nhiều như 5g/100 mL vào 100 ml sữa đậu để sản xuất sữa (Putri, 2022).

Trong nghiên cứu của Chiabchalard và cộng sự vào năm 2015 đã phát hiện ra rằng chiết xuất lá dứa có thể làm giảm đáng kể lượng đường trong máu sau ăn ở những người tham gia khỏe mạnh bằng cách sử dụng xét nghiệm dung nạp glucose đường uống tiêu chuẩn. Cho thấy trà lá dứa có thể làm giảm lượng đường trong máu sau bữa ăn một cách hiệu quả.

Về vấn đề hội chứng chuyển hóa lá dứa làm giảm hầu hết các triệu chứng của hội chứng chuyển hóa cũng như cải thiện tình trạng béo phì. Do đó, lá dứa giàu flavonoid tổng số và axit phenolic tổng số có thể được đề xuất như một chất bổ sung chế độ ăn uống hữu ích để cải thiện các thành phần hội chứng chuyển hóa do fructose gây ra (Reshidan *et al.*, 2019).

Theo nghiên cứu của Shameenii và cộng sự đã được thử nghiệm về thành phần hóa học thực vật của *P.amaryllifolius*. Các báo cáo trước đó cho thấy sự hiện diện của nhiều hợp chất hoạt tính sinh học khác nhau như rutin, epicatechin, naringin, catechin, kaempferol, axit gallic, axit cinamic và axit ferulic. Các hợp chất này được cho là có hoạt tính chống oxy hóa mạnh và mang lại nhiều lợi ích cho sức khỏe. chứng tỏ rằng *P.amaryllifolius* có hoạt tính chống oxy hóa cao và góp phần vào hoạt động bảo vệ gan chống lại tình trạng nhiễm độc tính do carbon tetrachloride ở chuột.

Theo y học cổ truyền sử dụng 3 chiếc lá nếp thơm và một bát nhỏ dầu dừa. Lá nếp thơm rửa sạch, thái nhuyễn, để ráo nước. Dầu dừa đun nhỏ lửa đến khi nóng thì tắt lửa, cho lá nếp thơm đã thái nhuyễn vào, khuấy đều. Đợi hỗn hợp nguội thì dùng thoa vào vùng khu vực sưng đau (Võ Văn Chi, 2012).

Ứng dụng trong thực phẩm

Ngộ độc thực phẩm hay bệnh truyền qua thực phẩm vẫn là vấn đề đáng lo ngại. Việc sử dụng các chất bảo quản hóa học tổng hợp có hại vẫn còn phổ biến trong xã hội. Theo nghiên cứu của Aini và cộng sự, nhân mạch lá dứa (*Pandanus amayllifolius* Roxb) là chất bảo quản tự nhiên an toàn thường được sử dụng làm chất cô đặc tạo màu và hương vị thực phẩm tự nhiên, cùng với các đặc tính chống vi khuẩn và kháng nấm. Vì chiết xuất lá dứa có chứa các hợp chất hoạt tính sinh học (Aini *et al.*, 2016). Lá dứa được sử dụng trong đời sống hàng ngày trong trà lá dứa, hoặc hương liệu lá dứa trong thực phẩm hoặc đồ ăn nhẹ sử dụng chiết xuất lá dứa.

Ứng dụng công nghiệp

P.amaryllifolius hoạt động như một chất tạo hương thơm tự nhiên do có hợp chất 2-acetyl-1-pyrroline. Trong nghiên cứu, Jafar và cộng sự đã sản xuất ba sản phẩm phụ: Xịt thơm từ lá dứa và hương thơm phòng lá dứa số lượng chuột tiếp cận cơ sở đã giảm và sự hiện diện của chuột cũng giảm (Jaafar *et al.*, 2020).

Trong nông nghiệp

Lá *P. amaryllifolius* được thu thập từ việc trồng trọt tại địa phương ở làng Ban Donman, tỉnh Maha Sarakham, Thái Lan. Nghiên cứu này chứng minh rằng chiết xuất ethanol 95% của lá *P. amaryllifolius* được trồng trên đất nhiễm mặn có chứa các hợp chất có hoạt tính sinh học tốt (Yongkhamcha, 2020).

Ứng dụng trong dược liệu và mỹ phẩm

Nhũ tương dầu trong nước thường được bào chế cho dược phẩm và mỹ phẩm bôi ngoài da. Người ta cho rằng việc đưa chất chống oxy hóa vào sản phẩm có thể mang lại sự bảo vệ tốt hơn và có thể khắc phục những tổn hại do các gốc tự do gây ra. Lá dứa còn được sử dụng trong công nghiệp nước hoa (Jimtaisong *et al.*, 2013).

Tổng quan các nghiên cứu về sữa chua

Trong nước

Nghiên cứu chế biến sữa chua nha đam – hương lá dứa của tác giả Nguyễn Khánh Linh, Lê Bảo Chi. Sữa tươi đã được chuẩn hóa để lên men bởi vi khuẩn *Streptococcus thermophilus* (ST), *Lactobacillus bulgaricus* (LB), được bổ sung gel nha đam mang hương lá dứa. Sản phẩm được phân tích chỉ tiêu hóa sinh, vi sinh, đánh giá cảm quan và giá trị kinh tế. Từ đó thấy được khả năng ứng dụng thực tế trong công nghệ sản xuất sữa chua hiện nay. Kết quả chuẩn hóa dịch lên men: bổ sung 10% (độ Brix đạt 21.4%). Lượng giống bổ sung: 12%, tương đương khoảng 30 triệu tb/ml. Thời gian lên men: 10 giờ ở nhiệt độ 43°C, pH đạt=4.8. Tỷ lệ đường ngào nha đam: 16%, gia nhiệt trong 20 phút. Nồng độ đường và thời gian gia nhiệt nha đam trong bước xử lý ban đầu rất quan trọng vì sẽ gây ảnh hưởng đến vị và khả năng phân bố của nha đam trong khối lên men

Phần trăm khối lượng lá dứa để thu dịch lá: 2/5(m/v). Tỷ lệ nha đam, dịch lá dứa bổ sung cho dạng set-type: Lượng nha đam bổ sung đạt 12%, sự phân bố nha đam trong sản phẩm phải đồng đều, nếu quá ít hay quá nhiều cũng sẽ ảnh hưởng đến cảm quan và chất lượng nói chung. Dịch nước lá dứa bổ sung với tỷ lệ 6% (v/v), nếu bổ sung quá nhiều (8%, 10%) thì sản phẩm lên men có vị đắng của lá, còn nếu quá ít (2%, 4%) thì sản phẩm không có mùi thơm cần đạt được. Tỷ lệ nha đam, đường, nước bổ sung ở dạng drink-type và dạng bột: sau khi đồng hóa, dịch lên men được pha loãng với 60% nước lá dứa - có 12% đường, tỷ lệ nha đam bổ sung vẫn đạt 12%. Tỷ lệ gelatin: ở tỷ lệ 0.6% cho cấu trúc yaourt mịn, đồng nhất, không bị tách nước, khối đông bền vững. Nếu ở tỷ lệ quá thấp, bề mặt cấu trúc yaourt không láng mịn, dễ nát, còn quá cao thì sản phẩm bị cứng, không đạt được cảm quan cần có của sản phẩm.

Kết quả kiểm tra chỉ tiêu vi sinh: đạt chỉ tiêu an toàn vệ sinh thực phẩm, không có mặt *E.coli*, *Staphylococcus*, *Coliforms*. Kết quả thử nghiệm lượng LB và ST trong sản phẩm sữa chua bột sấy phun cho thấy vẫn còn hàm lượng đáng kể. Vì vậy khi uống, hệ VSV này vẫn rất có lợi cho người tiêu dùng, không kém gì so với dạng set-type và drink-type thông thường. Kết quả kiểm tra chỉ tiêu hóa sinh cho thấy hàm lượng protein, lipid và lactose đều đạt. So với các sản phẩm trên thị trường đôi khi lại vượt trội hơn hẳn về protein. Đánh giá cảm quan: sản phẩm mang hương vị hòa trộn giữa nha đam và hương lá dứa, rất thơm ngon và giàu dinh dưỡng.

Ngoài nước

Năm 2022 tác giả Putri đã thực hiện đề tài Hoạt tính chống oxy hóa của sữa chua sữa bò với sữa đông và bổ sung chiết xuất lá dứa đại *pandanus amaryllifolius* Roxb.

Nghiên cứu này nhằm mục đích sản xuất sữa chua từ sữa bò với men sữa đông và bổ sung chiết xuất lá dứa đại có thể làm tăng hoạt tính chống oxy hóa, tổng hợp chất phenolic và flavonoid. Sữa chua được tạo ra bằng cách thay đổi việc bổ sung chiết xuất lá dứa đại theo tỷ lệ 1, 3, 5, 7 và 9% (v/v) vào sữa bò tách kem và lên men bằng cách sử dụng chất khởi động sữa đông 10% (v/v) trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết quả cho thấy số lượng vi khuẩn Lactic Acid trong sữa đông là $5,95 \times 10^7$ CFU/mL, đáp ứng yêu cầu của SNI 2981:2009 đối với chất khởi động sữa chua. Hoạt tính chống oxy hóa tối ưu thu được từ sữa chua có bổ sung 9% (v/v) chiết xuất lá dứa đại với tỷ lệ phần trăm ức chế là 90,24% và giá trị IC50 là 32,09 ppm. Sữa chua tách béo từ sữa bò với khởi động sữa đông có tổng hàm lượng phenolic và flavonoid là 0,244 mgGAE/g và 0,017 mgQE/g. Sữa chua tách béo từ sữa bò có bổ sung men sữa đông với chiết xuất lá dứa đại 9% (v/v) chứa tổng hàm lượng phenolic và flavonoid là 0,405 mg GAE/g và 0,060 mgQE/g. Hàm lượng gần đúng về hàm lượng nước, tro, đạm và béo trong sữa chua lá dứa đại có hoạt tính chống oxy hóa tốt nhất đều đạt tiêu chuẩn SNI 2981:2009.

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Từ việc tổng quan các công trình nghiên cứu này, kết quả chỉ ra rằng Lá dứa có tiềm năng làm nguyên liệu tự nhiên kết hợp với sữa chua tạo thành sản phẩm có nhiều lợi ích cho sức khỏe

Đồng thời, việc tổng quan còn giúp định hướng nghiên cứu các sản phẩm sữa chua đa dạng ngành hàng thực phẩm cho người tiêu dùng lựa chọn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adolfsson, O., Meydani, S. N., & Russell, R. M. (2004). Yogurt and gut function. *The American journal of clinical nutrition*, 80(2), 245-256.
2. Aini, R., & Mardiyarningsih, A. (2016). Pandan leaves extract (*Pandanus amaryllifolius* Roxb) as a food preservative. *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 166-173.
3. Aragon, G., Graham, D. B., Borum, M., & Doman, D. B. (2010). Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), 39.
4. Ayivi, R. D., & Ibrahim, S. A. (2022). Lactic acid bacteria: An essential probiotic and starter culture for the production of yoghurt. *International Journal of Food Science & Technology*, 57(11), 7008-7025.
5. Bhuyan, B., & Sonowal, R. (2021). An Overview of *Pandanus Amaryllifolius* Roxb. Ex Lindl. and Its Potential Impact On Health. *Current Trends in Pharmaceutical Research*, 8(1), 138-157.
6. Bourlioux, P., Koletzko, B., Guarner, F., & Braesco, V. (2003). The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. *The American journal of clinical nutrition*, 78(4), 675-683.
7. Champagne, C. P., Gardner, N. J., & Roy, D. (2005). Challenges in the addition of probiotic cultures to foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(1), 61-84.
8. Chen, C. C., Kong, M. S., Lai, M. W., Chao, H. C., Chang, K. W., Chen, S. Y., ... & Lin, T. Y. (2010). Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *The Pediatric infectious disease journal*, 29(2), 135-138.
9. Chiabchalard, A., & Nooron, N. (2015). Antihyperglycemic effects of *Pandanus amaryllifolius* Roxb. leaf extract. *Pharmacognosy magazine*, 11(41), 117.
10. Chong, H. Z., Yeap, S. K., Rahmat, A., Akim, A. M., Alitheen, N. B., Othman, F., & Gwendoline-Ee, C. L. (2012). In vitro evaluation of *Pandanus amaryllifolius* ethanol extract for induction of cell death on non-hormone dependent human breast adenocarcinoma MDA-MB-231 cell via apoptosis. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 1-8.
11. Delorme, C. (2008). Safety assessment of dairy microorganisms: *Streptococcus thermophilus*. *International journal of food microbiology*, 126(3), 274-277.
12. Eales, J., Lenoir-Wijnkoop, I., King, S., Wood, H., Kok, F. J., Shamir, R., ... & Atkinson, R. L. (2016). Is consuming yoghurt associated with weight management outcomes? Results from a systematic review. *International Journal of Obesity*, 40(5), 731-746.
13. Fisberg, M., & Machado, R. (2015). History of yogurt and current patterns of consumption. *Nutrition reviews*, 73(suppl_1), 4-7.
14. Freitas, M. (2017). The benefits of yogurt, cultures, and fermentation. In *The microbiota in gastrointestinal pathophysiology* (pp. 209-223). Academic Press.
15. Jaafar, F., & Jusoh, S. S. (2020). Capabilities of Aroma *Pandanus Amaryllifolius* Evicting Pests. *International Journal of Research and Innovation Management*, 6(1), 127-136.
16. Jiang, J. (1999). Volatile composition of pandan leaves (*Pandanus amaryllifolius*). In *Flavor chemistry of ethnic foods* (pp. 105-109). Boston, MA: Springer US.

17. Jimtaisong, A., & Krisdaphong, P. (2013). Antioxidant activity of Pandanus amaryllifolius leaf and root extract and its application in topical emulsion. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3), 425-431.
18. Kaur, R., Kaur, G., Mishra, S. K., Panwar, H., Mishra, K. K., & Brar, G. S. (2017). Yogurt: A nature's wonder for mankind. *International Journal of Fermented Foods*, 6(1), 57-69.
19. Mardiyarningsih, A., & Aini, R. (2014). Pengembangan Potensi Ekstrak Daun Pandan (*Pandanus amaryllifolius Roxb*) Sebagai Agen Antibakteri Development Of Pandanus amaryllifolius Roxb Leaves Extract As Antibacterial Agent. *Jurnal Kesehatan*, 4(2), 185-192.
20. Ningrum, A. N. D. R. I. A. T. I., & Schreiner, M. (2014). Pandan leaves: "Vanilla of the East". *Agro Food Industry Hi Tech*, 25(3).
21. Ozer, B. (2014). Microbiology and biochemistry of yogurt and other fermented milk products. *Dairy Microbiology and Biochemistry*, 167-213.
22. Parvez, S., Malik, K. A., Ah Kang, S., & Kim, H. Y. (2006). Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*, 100(6), 1171-1185.
23. Putri, H. R. D. (2022). Aktivitas antioksidan yoghurt susu sapi dengan starter dadih dan penambahan ekstrak daun pandan pandanus amaryllifolius roxb (Bachelor's thesis, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta).
24. Reshidan, N. H., Abd Muid, S., & Mamikutty, N. (2019). The effects of Pandanus amaryllifolius (Roxb.) leaf water extracts on fructose-induced metabolic syndrome rat model. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-13.
25. Schaechter, M. (2009). *Encyclopedia of microbiology*. Academic Press.
26. Shameenii, A., Thanebal, P. P., Vun-Sang, S., & Iqbal, M. (2021). Hepatoprotective effects of Pandanus amaryllifolius against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity: A biochemical and histopathological study. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(10), 103390.
27. Silveira, D. S. C., Veronez, L. C., Lopes-Júnior, L. C., Anatriello, E., Brunaldi, M. O., & Pereira-da-Silva, G. (2020). Lactobacillus bulgaricus inhibits colitis-associated cancer via a negative regulation of intestinal inflammation in azoxymethane/dextran sodium sulfate model. *World Journal of Gastroenterology*, 26(43), 6782.
28. Sumarmono, J., Setyawardani, T., & Rahardjo, A. H. D. (2019, November). Yield and Processing Properties of Concentrated Yogurt Manufactured from Cow's Milk: Effects of Enzyme and Thickening Agents. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 372, No. 1, p. 012064). IOP Publishing.
29. Wakte, K. V., Zanan, R. L., Saini, A., Jawali, N., Thengane, R. J., & Nadaf, A. B. (2012). Genetic diversity assessment in Pandanus amaryllifolius Roxb. populations of India. *Genetic resources and crop evolution*, 59, 1583-1595.
30. Walstra, P., Walstra, P., Wouters, J. T., & Geurts, T. J. (2005). *Dairy science and technology*. CRC press.
31. Yongkhamcha, B. (2020). Chemicals and Antioxidant Activity of Ethanol Leaf Extract from Pandanus amaryllifolius Roxb. Cultivated in Salinity Soil in Ban Donman Village, Maha Sarakham, Thailand. *Progress in Applied Science and Technology*, 10(1), 194-206.

TỔNG QUAN VỀ ĐÍCH TÁC ĐỘNG TIỀM NĂNG TRÊN CHỦNG *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KHÁNG METHICILLIN (MRSA)

Mai Thị Ngọc Lan Thanh¹

1. Trường Đại Học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Ngày nay, vi khuẩn kháng kháng sinh ngày càng phát triển mạnh mẽ, đặc biệt là nhóm vi khuẩn gồm các chủng *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, và *Enterobacter spp.*, trong đó, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) được xếp vào nhóm quan trọng ưu tiên toàn cầu để nghiên cứu và phát triển các phương pháp điều trị mới. MRSA có nhiều cơ chế kháng thuốc và các đích tác động tiềm năng, bài báo này nhằm tổng quan các đích tác động tiềm năng làm cơ sở cho việc sàng lọc các hợp chất hay thuốc kháng MRSA gồm màng sinh học, hệ thống tín hiệu Quorum sensing, độc tố, vách tế bào, cũng như kênh bơm thuốc.

Từ khóa: MRSA, đích tác động màng sinh học, độc tính, vách tế bào

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chi *Staphylococcus* có hơn 40 loài khác nhau, trong đó có 3 loài tụ cầu gây bệnh được chú ý trong y học: *S. aureus* (Tụ cầu vàng), *S. epidermidis* (Tụ cầu da), và *S. saprophyticus*. Ở cơ thể người, *S. aureus* là vi sinh vật cơ hội tấn công vào vết thương hở hoặc những người có sức đề kháng kém. Vi khuẩn thường kí sinh trên mũi, họng và da của con người và động vật. Trong chiến tranh thế giới thứ hai, penicillin được đưa vào sử dụng lâm sàng, *S. aureus* lúc này còn rất nhạy với kháng sinh. Tuy nhiên, chỉ vài năm sau đó các chủng *S. aureus* kháng penicillin đã được phát hiện (Dien Bard, Hindler, Gold, & Limbago, 2014). Hiện nay, *S. aureus* kháng penicillin - PRSA (Penicillin Resistant *S. aureus*) chiếm khoảng 90 % , MRSA dao động từ 30-50 % trong tổng số các chủng *S. aureus* được phân lập (Bộ Y Tế, 2015). Methicillin là penicillin bán tổng hợp, MRSA kháng methicillin xuất hiện 2 cơ chế kháng phổ biến: một là siêu biểu hiện β -lactamases, hai là thay đổi dạng bình thường của Protein gắn Penicillin (PBPs). Biểu hiện enzyme β -lactamase được kiểm soát bởi operon *bla*. Trong Operon *bla*, *blaZ* là vùng gen mã hóa cho β -lactamase, và hai protein đóng vai trò là các protein điều hòa là: *blaI* (nhân tố ức chế) và *blaR1* (nhân tố hoạt hóa). *BlaI* ức chế sự biểu hiện của *blaZ* bằng việc gắn với promoter. *BlaR1* tồn tại như là protein xuyên màng; khi vùng bên ngoài tế bào gắn với β -lactam, thì vùng bên trong tế bào sẽ được giải phóng và phân giải *BlaI*, việc này cho phép biểu hiện *blaZ*. Cơ chế kháng thứ hai là biểu hiện protein PBP2a được mã hóa từ gen *mecA*, nằm trên vùng Operon *mec*. Operon *mecA* có hai nhân tố điều hòa là các protein *mecI* (là nhân tố ức chế) và *mecR1* (là nhân tố hoạt hóa nằm xuyên màng). *mecI* và *mecR1* có chức năng tương đồng với *blaI* và *blaR1*; việc gắn với β -lactam, vùng *mecR1* bên trong tế bào được giải phóng để phân giải *mecI* và cho phép sự phiên mã *mecA*. Sự hiện diện của protein PBP2a-là cơ chế hiện diện sau cùng trong hầu hết các chủng lâm sàng. *S. aureus* có 4 tiền chất PBPs thông thường trên màng tế bào chất tham gia vào quá trình liên kết chéo peptidoglycan của vách tế bào. Những PBPs này có hoạt động tương tự với serine của protease và có ái lực cao với những chất β -lactam. Khi xảy ra việc gắn, những PBPs không có chức năng hình thành phức hợp vách tế bào, dẫn đến vi

khuẩn chết. PBP2a là protein có trọng lượng phân tử 76kDa, được biểu hiện trong các chủng MRSA. PBP2a có ái lực thấp với nhóm kháng sinh β -lactam. Nên dù có sự hiện diện của kháng sinh, PBP2a vẫn có chức năng sinh tổng hợp vách như PBPs thông thường, bằng cách này tế bào sẽ tránh được sự ly giải. PBP2a được biểu hiện từ gene *mecA* không hiện diện trong các chủng *S.aureus* nhạy kháng sinh (Palavecino, 2007). Vancomycin là thuốc ưu tiên hàng đầu cho điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do MRSA (Morrisette, Alosaimy, Abdul-Mutakabbir, Kebriaei, & Rybak, 2020). Tuy nhiên, các chủng MRSA kháng vancomycin (VRSA) chiếm tỉ lệ 6,1% đã được báo cáo (Spagnolo et al., 2014). Hơn nữa trong khoảng 30 năm trở lại đây, các nhà khoa học chưa thực sự thành công trong việc tìm ra loại kháng sinh mới, mà chủ yếu là các dạng sửa đổi (modify) dựa vào khung nguyên bản của thuốc kháng sinh thế hệ cũ. Vì vậy tổng quan các đích thuốc tiềm năng có khả năng kháng MRSA là cần thiết cho định hướng dò tìm các hợp chất mới với cơ chế MRSA hiệu quả hơn.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp đánh giá được thực hiện bằng cách thu thập cơ sở dữ liệu từ các nguồn, bao gồm: Google Scholar, Science Direct và Pubmed. Tác giả đã sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm: “MRSA”, “đích tác động”, “màng sinh học”, “độc tính”, “vách tế bào”; tài liệu bằng tiếng Việt và tiếng Anh. Bên cạnh đó các tài liệu có những yếu tố như là: tiêu đề không liên quan đến mục tiêu nghiên cứu, bài nghiên cứu viết bằng ngôn ngữ khác, bài nghiên cứu trình bày không rõ ràng hoặc dữ liệu không đầy đủ... sẽ không được sử dụng trong bài đánh giá này.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Màng sinh học

Màng sinh học là tập hợp các vi sinh vật liên kết chặt chẽ với nhau ở trên bề mặt vật chất và được bao bọc bởi chất nền ngoại bào có thành phần là polysaccharide, protein và DNA (Bhattacharya, Wozniak, Stoodley, & Hall-Stoodley, 2015; Donlan, 2002). Trong màng sinh học có một hoặc nhiều loài vi khuẩn khác nhau (Thornton et al., 2011). Cấu trúc của màng sinh học hoàn chỉnh có tính phân lớp và không đồng nhất (Stewart & Franklin, 2008), trong đó vùng lõi của màng sinh học bao gồm các tế bào vi khuẩn chuyển sang trạng thái tĩnh, không hoạt động (persister), chiếm khoảng 1 % trong tổng số vi khuẩn cấu thành lớp màng sinh học. Trong nhiều bệnh nhiễm trùng mạn tính, sự hình thành màng sinh học làm cho vi khuẩn rất khó bị tiêu diệt bởi kháng sinh, bởi lẽ khi ngừng dùng thuốc, vi khuẩn ở trạng thái không hoạt động trong màng sinh học sẽ hồi phục và gây nhiễm trùng trở lại. Do được lớp polysaccharide bao bọc nên vi khuẩn có khả năng bám dính, tồn tại lâu dài trên bề mặt, đề kháng tốt với hiện tượng thực bào và sự tác động của kháng sinh (Costerton, Stewart, & Greenberg, 1999). *S. aureus* ở giai đoạn hình thành màng sinh học thì các tế bào vi khuẩn trong màng sinh học bao gồm những vi khuẩn dạng tĩnh giảm nhạy với kháng sinh, trong đó có vancomycin, việc phá hủy tế bào trở nên khó khăn hơn (Parastan, Kargar, Solhjoo, & Kafilzadeh, 2020). Nếu màng sinh học được hình thành thì khả năng kháng thuốc kháng sinh tăng đến 1000 lần (Ivanova, Ivanova, & Tzanov, 2018). Hơn nữa, đích tác động này chỉ có ở tế bào Prokaryote. Chính vì vậy, các hợp chất ức chế sự hình thành màng sinh học rất đáng được lưu tâm đối với các mầm bệnh khó điều trị như MRSA (Lee et al., 2013).

Hệ thống tín hiệu Quorum sensing

Hệ thống quorum sensing (QS) là một đích tác động tiềm năng, vì phân tử của QS được giải phóng ở giai đoạn hình thành khuẩn lạc vi sinh và biểu hiện nhiều gene để kiểm soát sự

trở thành màng sinh học (Omar, Wright, Schultz, Burrell, & Nadworny, 2017). Vì vậy, hệ thống QS là cần thiết cho sự hình thành màng sinh học (Kalia & Kumar, 2014). Trong màng sinh học, vi khuẩn có đặc điểm biểu hiện độc tính và khả năng kháng kháng sinh. Nhóm tác giả Amelia Muhs và cộng sự đã sử dụng các loài thực vật bản địa được dùng trong điều trị làm lành vết thương và các bệnh nhiễm khuẩn, nghiên cứu sử dụng cao chiết từ loài *Schinus terebinthifolia* (Brazilian Peppertree) như là nguồn chất ức chế độc tính. Nhóm tác giả đã báo cáo hoạt tính ức chế từ phân đoạn cao chiết giàu flavone 430D-F5 cho hoạt tính ức chế các gene điều hòa độc tố trên chủng *S. aureus* (Muhs et al., 2017). Các nhân tố ức chế hệ thống QS có thể ảnh hưởng đến độc tố, giảm khả năng hình thành màng sinh học và tăng khả năng nhạy với liệu pháp thuốc trên chủng MRSA. Vì vậy các nhân tố ức chế QS có thể hữu dụng là các chất trợ nên nó không cần có hoạt tính ức chế vi khuẩn hay diệt khuẩn (Ni, Li, Wang, & Wang, 2009).

Kênh bơm thuốc

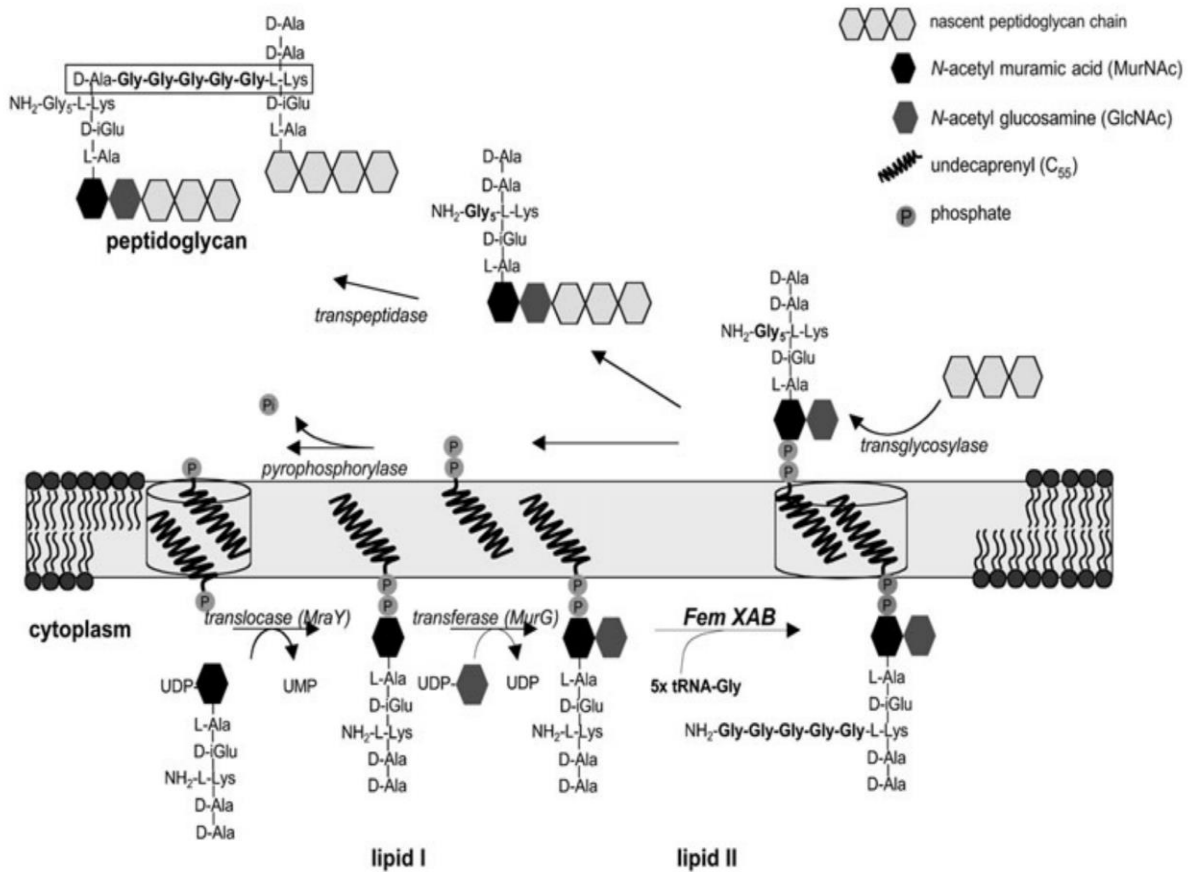
MRSA COL có kiểu hình kháng đa thuốc bằng cơ chế bơm thuốc ra bên ngoài tế bào MRSA, dẫn đến thuốc không đến được đích tác động của nó (Martins et al., 2007). NorA là một kênh bơm thuốc hiện diện trên *S. aureus*. Nhiều nhân tố ức chế kênh bơm thuốc nhưng không được sử dụng vì liên quan đến độc tính của nó. Ví dụ như reserpine là một nhân tố ức chế bơm tiềm năng nhưng gây thoái hóa thần kinh. Do đó, cần có nghiên cứu về những nhân tố ức chế NorA với khả năng gây độc tính thấp hơn (Sundaramoorthy et al., 2018). Những nhân tố ức chế bơm không có tính độc thường có thể dùng như những chất trợ với kháng sinh để tái nhạy trên chủng MRSA. Pinostrobin biểu hiện hoạt tính kết hợp với ciprofloxacin kháng lại vi khuẩn và sự hợp lực mạnh này giúp giảm đáng kể MIC ciprofloxacin trên chủng MRSA. Pinostrobin có chức năng là nhân tố ức chế kênh natri trong não người (Christena et al., 2015). Do đó có giả thuyết cho rằng pinostrobin được chứng minh là nhân tố ức chế bơm NorA ở *S. aureus*. Tuy nhiên, kết quả chứng minh pinostrobin thúc đẩy quá trình ức chế bơm nhưng không thông qua bơm NorA ở *S. aureus*, mà có liên quan đến những bơm MFS khác như NorB, NorC, MdeA.

Độc tố là đích tác động cho sự thay đổi liệu pháp điều trị

S. aureus có khả năng phá hủy tế bào hồng cầu bằng cách tiết ra các độc tố. Hemolysis là độc tố của *S. aureus*, gồm bốn loại (alpha, beta, gamma, delta), mang bản chất protein gây tan máu beta, tác động khác nhau lên các hồng cầu khác nhau. Có khả năng gây hoại tử da tại chỗ và giết chết súc vật thí nghiệm. Beta-hemolysis là một trong những exotoxin được sản xuất bởi hầu hết các chủng *S. aureus*, là protein có khả năng gây thoái hóa sphingomyelin gây ngộ độc cho nhiều tế bào kể cả hồng cầu người (Otto, 2014).

Vách tế bào

Acid teichoic của vách tế bào (WTA) là một đích tác động tiềm năng bởi vì WTA liên kết cộng hóa trị với peptidoglycan, đóng vai trò chính trong phân chia tế bào, kháng kháng sinh, và độc tố (Weidenmaier et al., 2004). Cấu trúc WTA có độ đa dạng cao trên các chủng vi khuẩn gram dương và thường đặc trưng cho từng loài (Neuhaus & Baddiley, 2003). Việc tổng hợp WTA và peptidoglycan xảy ra ở các bước sớm trong quá trình tổng hợp. Như vậy, ức chế tổng hợp WTA cũng sẽ ngăn chặn sự tổng hợp peptidoglycan. Hơn nữa, acid teichoic (WTA) của vách tế bào được đề nghị có vai trò trong việc kháng lại các hợp chất kháng khuẩn, và khả năng kháng nhóm β -lactam trên chủng *S. aureus* (Winstel, Xia, & Peschel, 2014). Do đó, khi MRSA tái nhạy với kháng sinh β -lactam thì nguyên nhân có thể là do ức chế quá trình tổng hợp WTA (Farha et al., 2013).



Hình 1.3 Con đường tổng hợp vách tế bào của *Staphylococcus aureus* (Winstel et al., 2014).

Việc ức chế TagO và kênh vận chuyển WTA TagGH sẽ dẫn đến khả năng MRSA tái nhạy với kháng sinh β -lactam (Campbell et al., 2011; Farha et al., 2013; Schneider et al., 2004). Nhân tố ức chế WTA cũng có thể khóa sự xâm nhập của MRSA vào tế bào chủ. Như vậy, khi MRSA tái nhạy với kháng sinh nhóm β -lactam thì vách tế bào là đích tác động và quá trình tổng hợp WTA bị ức chế.

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Từ việc tổng quan các công trình nghiên cứu này, kết quả chỉ ra rằng có nhiều nhóm hợp chất cho hoạt tính kháng MRSA trong đó đáng chú ý là polyphenols, các dung môi chiết thường là ethanol, methanol hiếm khi sử dụng dung môi là nước trong khi đó các liệu pháp chữa bệnh theo đông y thường sử dụng là nước hay rượu, nên việc tổng quan này cũng góp phần cho thấy dung môi nước có thể được xem là ngã rẽ mới trong việc tìm các hoạt chất thực vật mới cho hoạt tính kháng MRSA. Các tính chất kháng MRSA sẽ có 2 khả năng là hoạt tính kháng khuẩn cao sẽ tìm đích thuốc thông qua sự hợp lực với kháng sinh và các thí nghiệm chứng minh đích thuốc như RT-PCR, Microarrays, Western Blot. Hoạt tính kháng khuẩn trung bình, thấp, có trường hợp hiếm là không cho hoạt tính kháng MRSA một mình nhưng được chứng minh là các nhân tố ức chế bơm ở MRSA hay ức chế hình thành biofilm trên MRSA nên việc kết hợp với kháng sinh mà có tác dụng dựa vào nồng độ sẽ được chú ý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bhattacharya, Mohini, Wozniak, Daniel J, Stoodley, Paul, & Hall-Stoodley, Luanne. (2015). Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(12), 1499-1516.
2. Bộ Y Tế. (2015). *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*. NXB Y Học.
3. Campbell, Jennifer, Singh, Atul K, Santa Maria Jr, John P, Kim, Younghoon, Brown, Stephanie, Swoboda, Jonathan G, . . . Walker, Suzanne. (2011). Synthetic lethal compound combinations reveal a fundamental connection between wall teichoic acid and peptidoglycan biosyntheses in Staphylococcus aureus. *ACS chemical biology*, 6(1), 106-116.
4. Costerton, J William, Stewart, Philip S, & Greenberg, E Peter. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
5. Christena, Lawrence Rene, Subramaniam, Shankar, Vidhyalakshmi, Mohan, Mahadevan, Vijayalakshmi, Sivasubramanian, Aravind, & Nagarajan, Saisubramanian. (2015). Dual role of pinostrobin-a flavonoid nutraceutical as an efflux pump inhibitor and antibiofilm agent to mitigate food borne pathogens. *Rsc Advances*, 5(76), 61881-61887.
6. Dien Bard, Jennifer, Hindler, Janet A, Gold, Howard S, & Limbago, Brandi. (2014). Rationale for eliminating Staphylococcus breakpoints for β -lactam agents other than penicillin, oxacillin or cefoxitin, and ceftaroline. *Clinical infectious diseases*, 58(9), 1287-1296.
7. Donlan, Rodney M. (2002). Biofilms: Microbial Life on Surfaces. . *Emerging Infectious Diseases*, 8(9), 881-890.
8. Farha, Maya A, Leung, Alexander, Sewell, Edward W, D'Elia, Michael A, Allison, Sarah E, Ejim, Linda, . . . Brown, Eric D. (2013). Inhibition of WTA synthesis blocks the cooperative action of PBPs and sensitizes MRSA to β -lactams. *ACS chemical biology*, 8(1), 226-233.
9. Ivanova, Aleksandra, Ivanova, Kristina, & Tzanov, Tzanko. (2018). Inhibition of quorum-sensing: A new paradigm in controlling bacterial virulence and biofilm formation. *biotechnological applications of quorum sensing inhibitors*, 3-21.
10. Kalia, Vipin C, & Kumar, Prasun. (2014). The battle: quorum-sensing inhibitors versus evolution of bacterial resistance *Quorum sensing vs quorum quenching: a battle with no end in sight* (pp. 385-391): Springer.
11. Lee, Jin-Hyung, Park, Joo-Hyeon, Cho, Hyun Seob, Joo, Sang Woo, Cho, Moo Hwan, & Lee, Jintae. (2013). Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against Staphylococcus aureus. *Biofouling*, 29(5), 491-499.
12. Martins, Ana, Couto, Isabel, Aagaard, Lone, Martins, Marta, Viveiros, Miguel, Kristiansen, Jette E, & Amaral, Leonard. (2007). Prolonged exposure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) COL strain to increasing concentrations of oxacillin results in a multidrug-resistant phenotype. *International journal of antimicrobial agents*, 29(3), 302-305.
13. Morrisette, Taylor, Alosaimy, Sara, Abdul-Mutakabbir, Jacinda C, Kebriaei, Razieh, & Rybak, Michael J. (2020). The Evolving Reduction of Vancomycin and Daptomycin Susceptibility in MRSA—Salvaging the Gold Standards with Combination Therapy. *Antibiotics*, 9(11), 762.
14. Muhs, Amelia, Lyles, James T, Parlet, Corey P, Nelson, Kate, Kavanaugh, Jeffery S, Horswill, Alexander R, & Quave, Cassandra L. (2017). Virulence inhibitors from Brazilian peppertree block quorum sensing and abate dermonecrosis in skin infection models. *Scientific reports*, 7(1), 42275.
15. Neuhaus, Francis C, & Baddiley, James. (2003). A continuum of anionic charge: structures and functions of D-alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(4), 686-723.
16. Ni, Nanting, Li, Minyong, Wang, Junfeng, & Wang, Binghe. (2009). Inhibitors and antagonists of bacterial quorum sensing. *Medicinal research reviews*, 29(1), 65-124.
17. Omar, Amin, Wright, J Barry, Schultz, Gregory, Burrell, Robert, & Nadworny, Patricia. (2017). Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms*, 5(1), 9.

18. Otto, Michael. (2014). Staphylococcus aureus toxins. *Current opinion in microbiology*, 17, 32-37.
19. Palavecino, Elizabeth. (2007). Clinical, epidemiological, and laboratory aspects of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Protocols*, 1-19.
20. Parastan, Raziey, Kargar, Mohammad, Solhjo, Kavous, & Kafilzadeh, Farshid. (2020). Staphylococcus aureus biofilms: Structures, antibiotic resistance, inhibition, and vaccines. *Gene Reports*, 100739.
21. Schneider, Tanja, Senn, Maria Magdalena, Berger-Bächi, Brigitte, Tossi, Alessandro, Sahl, Hans-Georg, & Wiedemann, Imke. (2004). In vitro assembly of a complete, pentaglycine interpeptide bridge containing cell wall precursor (lipid II-Gly5) of Staphylococcus aureus. *Molecular microbiology*, 53(2), 675-685.
22. Spagnolo, Anna Maria, Orlando, Paolo, Panatto, Donatella, Amicizia, Daniela, Perdelli, Fernanda, & Cristina, Maria Luisa. (2014). Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in healthcare settings. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 55(4), 137.
23. Stewart, Philip S, & Franklin, Michael J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 6(3), 199-210.
24. Sundaramoorthy, Niranjana Sri, Mitra, Kartik, Ganesh, Jayasankari Senthil, Makala, Himesh, Lotha, Robert, Bhanuvalli, Shamprasad R, . . . Nagarajan, Saisubramanian. (2018). Ferulic acid derivative inhibits NorA efflux and in combination with ciprofloxacin curtails growth of MRSA in vitro and in vivo. *Microbial pathogenesis*, 124, 54-62.
25. Thornton, Ruth B, Rigby, Paul J, Wiertsema, Selma P, Fillion, Pierre, Langlands, Jennifer, Coates, Harvey L, . . . Richmond, Peter C. (2011). Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media. *BMC pediatrics*, 11(1), 94.
26. Weidenmaier, Christopher, Kokai-Kun, John F, Kristian, Sascha A, Chanturiya, Tanya, Kalbacher, Hubert, Gross, Matthias, . . . Peschel, Andreas. (2004). Role of teichoic acids in Staphylococcus aureus nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nature medicine*, 10(3), 243-245.
27. Winstel, Volker, Xia, Guoqing, & Peschel, Andreas. (2014). Pathways and roles of wall teichoic acid glycosylation in Staphylococcus aureus. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(3-4), 215-221.

TỔNG QUAN VỀ TRÀ LÊN MEN

Châu Ngọc Hân¹, Mai Thị Ngọc Lan Thanh¹

1. Trường Đại Học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Thị trường đồ uống chức năng là một trong những phân khúc phát triển nhanh nhất trong thị trường thực phẩm chức năng. Hiện nay, nhu cầu của người tiêu dùng về thực phẩm và đồ uống “lành mạnh” ngày càng tăng, được coi là động lực thúc đẩy sự phát triển của ngành thực phẩm chức năng. Theo đó, trà Kombucha được đánh giá là một loại thức uống có tiềm năng phát triển lớn hiện đang nhận được nhiều sự quan tâm của thị trường. Theo Tạp chí Wall năm 2018 là năm của “Fancy water and Kombucha”, vì những lợi ích mà Kombucha mang lại cho sức khỏe con người như: giúp tiêu hóa, giảm viêm khớp, hoạt động như thuốc nhuận tràng, ngăn ngừa nhiễm trùng vi khuẩn, chống căng thẳng và ung thư, giúp giảm bệnh trĩ, ảnh hưởng tích cực đến mức cholesterol và tạo điều kiện bài tiết độc tố. Tổng quan các lợi ích của Trà Kombucha, quá trình lên men trà, các nghiên cứu hiện này, góp phần định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo về hướng Kombucha, nhằm đa dạng hóa các ngành hàng đồ uống này.

Từ khóa: Trà lên men, *Acetobacter*, *Gluconobacter*, *Saccharomyces*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kombucha – Trà lên men

Trà Kombucha là một loại đồ uống chức năng không chứa cồn hoặc ít cồn, thu được từ quá trình lên men trà xanh hoặc đen ngọt bằng nuôi cấy cộng sinh vi khuẩn và men (SCOBY) lên men ở nhiệt độ thường trong vòng 4-7 ngày. Kombucha bao gồm hai pha: màng sinh học nổi và pha lỏng chua. Acid acetic, acid gluconic và ethanol là thành phần chính trong chất lỏng, nhưng cũng có trong màng sinh học do khả năng hấp thụ nước lớn. (Silvia Alejandra Villarreal-Soto và cộng sự, 2018)

Kombucha đang trở nên vô cùng phổ biến do những lợi ích sức khỏe được cho là của nó. Như phần nào của một dạng trà có giá trị gia tăng - có đặc tính chức năng đã được thành lập, bản thân đồ uống này đã có lịch sử kéo dài vài ngàn năm ở phương Đông, trong khi nó nhanh chóng trở nên phổ biến ở phương Tây cũng vậy do hương vị, hương vị tương đối dễ chấp nhận và cách chế biến dễ dàng (Mohammadshirazi và Kalhor, 2016).

Mặc dù thuật ngữ “Kombucha” là tên được sử dụng phổ biến nhất cho đồ uống, nhưng nó cũng được biết đến với những cái tên khác như Champignon de langue vie, Ling zhi, kocha kinoko, Chainii grib và Chainii kvass. (Malbaša và cộng sự, 2011).

Theo truyền thống, nó được chế biến bằng cách lên men trà đen có đường với môi trường nuôi cấy cộng sinh của nấm men và vi khuẩn. Kombucha đã xuất hiện ở Trung Quốc từ vài nghìn năm trước (Cetojevic-Simin và cộng sự, 2008). Nó lần đầu tiên được tiêu thụ ở châu Á vì lợi ích tăng cường sức khỏe. Thầy thuốc Kombu đã sử dụng đồ uống này để điều trị các vấn đề về tiêu hóa của Hoàng đế Nhật Bản. Với việc mở rộng thương mại, Kombucha đã được tiêu thụ sang Nga và Đức. Vào những năm 1950 và dần trở nên rất phổ biến ở Pháp. Thói quen tiêu thụ Kombucha được ưa chuộng khắp Châu Âu cho đến Chiến tranh Thế giới thứ II gây ra tình

trạng khan hiếm trà và đường. Theo các nhà nghiên cứu ở Thụy Sĩ, Kombucha cũng có lợi tương tự như sữa chua (Jayabalan và cộng sự, 2014)

Ngày nay, Kombucha với nhiều hương vị khác nhau được bán trên thị trường toàn thế giới. Mặc dù là một loại đồ uống lên men nhưng hương vị của trà Kombucha được coi là vừa ý và không gắt, mặc dù có tính acid nhẹ và cồn nhẹ, có vị tương tự như rượu táo. Khi quá trình lên men Kombucha diễn ra, hương vị của đồ uống sẽ thay đổi theo hương vị trái cây từ vị trái cây dễ chịu, chua, nhẹ và sủi bọt sang vị nhẹ như giấm. Hương vị của đồ uống có tính acid nhẹ và hơi ga, giúp người tiêu dùng dễ chấp nhận hơn. Một số sản phẩm trao đổi chất của nuôi cấy vi khuẩn và nấm men cộng sinh (SCOBY), như acid acetic và các acid hữu cơ khác, có hoạt tính kháng khuẩn do vi khuẩn gây bệnh (Watawana, Jayawardena, Gunawardhana, & Waisundara, 2015). Thành phần vi sinh vật của nền văn hóa trà Kombucha được biết là khác nhau giữa các nền văn hóa tùy thuộc vào các yếu tố như vị trí địa lý, khí hậu, loài vi khuẩn và nấm men địa phương. (Goh và cộng sự, 2012; Watawana và cộng sự, 2015).

Đồ uống Kombucha được biết là có nhiều lợi ích phòng ngừa và điều trị. Trà Kombucha có tác dụng hỗ trợ tiêu hóa, giảm viêm khớp, hoạt động như thuốc nhuận tràng, ngăn ngừa nhiễm trùng vi khuẩn, chống căng thẳng và ung thư, giúp giảm bệnh trĩ, ảnh hưởng tích cực đến mức cholesterol và tạo điều kiện bài tiết độc tố cũng như làm sạch máu. Tác dụng có lợi của Kombucha là do sự hiện diện của các hợp chất hoạt tính sinh học có tác dụng hiệp đồng. Vi khuẩn có trong nước giải khát Kombucha thuộc chi *Acetobacter*, *Gluconobacter* và các loại nấm men thuộc chi *Saccharomyces* cùng với acid glucuronic góp phần bảo vệ sức khỏe. Đồ uống này cũng có liên quan đến việc ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật đường tiêu hóa ở người bằng cách hoạt động như một thức uống chứa men vi sinh và giúp cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột, do đó tạo điều kiện bình thường hóa các hoạt động của đường ruột ở một mức độ nhất định, ngoài ra còn có khả năng cải thiện sức khỏe của tóc, da và móng, giảm căng thẳng và rối loạn thần kinh, giảm chứng mất ngủ, giảm đau đầu, giảm cảm giác thèm rượu của người nghiện rượu. Ngoài ra, sự hiện diện của acid glucuronic mang lại những đặc tính có lợi cho thức uống này Acid glucuronic thường được sản xuất bởi gan khỏe mạnh và là acid cacboxylic hòa tan trong nước cao. Acid này có thể được chuyển đổi thành glucosamine và chondroitin-sulfate có liên quan đến collagen và cũng là chất lỏng có tác dụng bôi trơn trong khớp. Acid butyric được sản xuất bởi tập đoàn vi sinh vật trong quá trình lên men được biết là có tác dụng bảo vệ màng tế bào của con người. Khi kết hợp với acid glucuronic, phức hợp này có khả năng củng cố thành ruột và bảo vệ chống lại ký sinh trùng (Rasu Jayabalan và cộng sự, 2014). Vì vậy việc tổng quan các nghiên cứu về quá trình lên men và lợi ích Trà Kombucha mang lại góp phần định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp đánh giá được thực hiện bằng cách thu thập cơ sở dữ liệu từ các nguồn, bao gồm: Google Scholar, Science Direct và Pubmed. Tác giả đã sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm: “Trà lên men”, “*Acetobacter*”, “*Gluconobacter*”, “*Saccharomyces*”; tài liệu bằng tiếng Việt và tiếng Anh. Bên cạnh đó các tài liệu có những yếu tố như là: tiêu đề không liên quan đến mục tiêu nghiên cứu, bài nghiên cứu viết bằng ngôn ngữ khác, bài nghiên cứu trình bày không rõ ràng hoặc dữ liệu không đầy đủ... sẽ không được sử dụng trong bài đánh giá này.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Nhiều nghiên cứu chỉ ra tác dụng chống béo phì của Kombucha như theo báo cáo bởi Danielian và cộng sự (2005), Kombucha có khả năng điều hòa và cân bằng quá trình trao đổi chất

nói chung và loại bỏ hoặc hạn chế tích tụ chất béo. Người ta đã đề cập rằng việc dùng Kombucha thường xuyên góp phần đáng kể vào việc ức chế tăng cân. Béo phì thường gây ra bệnh đái tháo đường týp 2 và tăng huyết áp. Cơ chế hoạt động của α -amylase tuyến tụy. Sự ức chế của flavanol và tác động có thể có của việc tiêu thụ Kombucha đối với quá trình tiêu hóa tinh bột, phù hợp với việc kiểm soát cân nặng và bệnh tiểu đường loại 2, hiện đang được nghiên cứu. (Danielian, 2005).

Nhiều lợi ích sức khỏe của Kombucha chủ yếu được xác định bằng các nghiên cứu vitro và in vivo. Một nghiên cứu gần đây của Mallmann và cộng sự năm 2022 đã chứng minh rằng Kombucha có thể làm tăng nồng độ lipoprotein mật độ cao (HDL) ở chuột mắc bệnh tiểu đường. Aloulou và cộng sự năm 2012 cũng đã đánh giá tác dụng ức chế enzyme α -amylase (được tiết ra bởi biểu mô ruột và cần thiết cho quá trình tiêu hóa carbohydrate) ở chuột mắc bệnh tiểu đường (do aloxan gây ra), được cho dùng 5 mL/kg Kombucha hoặc trà đen mỗi ngày trong 30 ngày. Kết quả cho thấy những con chuột uống Kombucha có tác dụng ức chế enzyme α -amylase trong tuyến tụy và huyết tương tốt hơn, cũng như lượng glucose sau bữa ăn so với những con chuột uống trà đen. Bên cạnh các rối loạn chuyển hóa glucose, những thay đổi về enzyme tuyến tụy và huyết tương cũng được đánh giá. (Ahmed Aloulou và cộng sự, 2012).

Thêm một nghiên cứu khoa học nữa được thực hiện bởi Kabiri, Setorki và Ahangar (2013), xác định tác dụng bảo vệ của nước giải khát Kombucha và silymarin (cây kế sữa) ở chuột bị tổn thương gan do thioacetamide (độc tố liên quan đến xơ gan) gây ra. Trong nghiên cứu, 36 con chuột được chia thành 6 nhóm, trong đó nhóm 1 được chỉ định là nhóm đối chứng. Nhóm 2 được tích hợp bởi những con chuột được tiêm thioacetamide; nhóm 3 bao gồm những con chuột được tiêm thioacetamide và sau đó được điều trị bằng Kombucha (50 mL/trong 3 tuần); nhóm 4 bao gồm chuột được điều trị bằng Kombucha (50 mL/trong 3 tuần) và sau đó được tiêm thioacetamide; nhóm 5 bao gồm chuột được tiêm thioacetamide và sau đó được điều trị bằng silymarin (200 mg/kg trong 3 tuần); và nhóm 6 bao gồm những con chuột được tiêm thioacetamide và sau đó được điều trị bằng Kombucha (50 mL/mỗi con chuột) và silymarin (400 mg/kg) trong 3 tuần. Kết quả cho thấy nhóm được điều trị bằng silymarin có sự giảm đáng kể các thông số được đề cập trước đó. Tình trạng tương tự cũng xảy ra với nhóm được điều trị bằng trà Kombucha và silymarin. Tác dụng bảo vệ của cả hai loại thực phẩm là nhờ thành phần polyphenol của chúng, giúp bảo vệ gan chống lại sự hình thành gốc tự do có thể gây ra trực tiếp tế bào gan và tổn thương gan. (Kabiri và cộng sự, 2013).

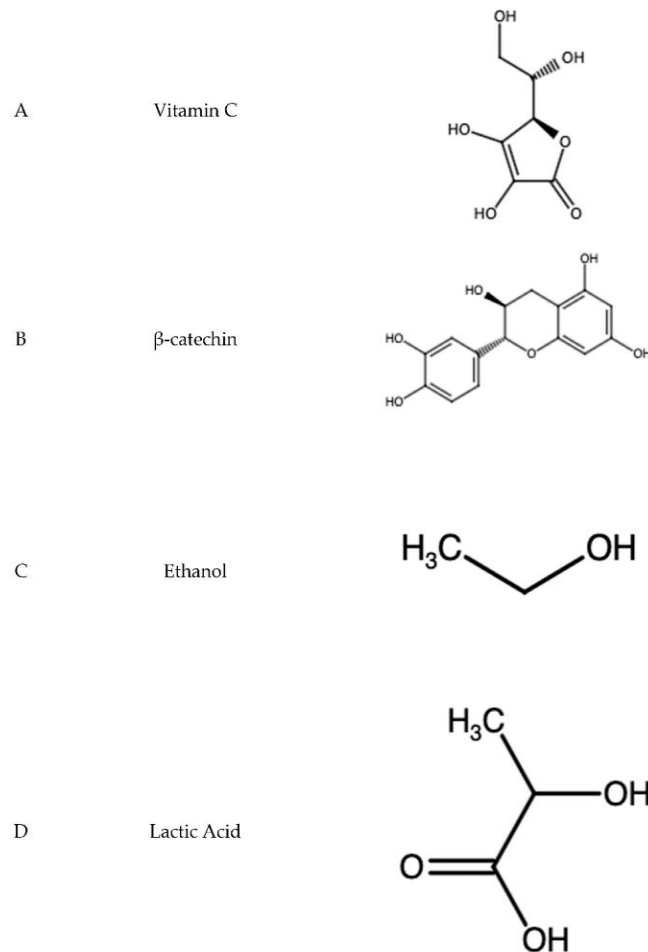
Hơn nữa, việc chữa lành vết loét dạ dày ở chuột nhờ trà Kombucha đã được chứng minh theo các nghiên cứu mô bệnh học và sinh hóa. Theo đó, Kombucha lên men từ trà đen được nghiên cứu là có khả năng chống lại vết loét dạ dày do indomethacin gây ra đã được nghiên cứu trên mô hình chuột. Khả năng chữa bệnh của trà Kombucha có thể là do hoạt động chống oxy hóa cũng như khả năng bảo vệ hàm lượng chất nhầy trong mô dạ dày. Ngoài ra, Kombucha có khả năng làm giảm bài tiết acid dạ dày cũng có thể góp phần vào hoạt động chữa lành vết loét của nó. (Debashish Banerjee và cộng sự, 2010).

Ngoài ra, AM Hartmann và cộng sự năm 2000 đã đề cập rằng kombucha có tác dụng nâng cao nhận thức, làm giảm huyết áp và kéo dài tuổi thọ. Kombucha đã được cung cấp như một nước giải khát chức năng dự phòng chống đau đầu và chóng mặt do tăng huyết áp và khuyến khích tiêu thụ kombucha để điều trị tăng huyết áp (AM Hartmann và cộng sự, 2000).

Thành phần hóa học của trà Kombucha

Thành phần hóa học trong sản phẩm kombucha không chỉ bao gồm polyphenol được giải phóng từ lá trà mà còn bao gồm một số acid hữu cơ, đường, vitamin, acid amin, amin sinh học, purin, sắc tố, lipid, protein, một số enzyme thủy phân, ethanol, caffeine, carbon dioxide, polyphenol, anion, khoáng chất, acid D-saccharic- 1, 4-lactone (DSL), chất chuyển hóa của vi khuẩn. (Jayabalan và cộng sự, 2014)

Nếu sucrose được sử dụng làm nguồn carbon chính cho quá trình lên men, acid acetic sẽ là chất chuyển hóa chiếm ưu thế được tạo ra. Các acid hữu cơ khác như gluconic và glucuronic cũng được tạo ra trong quá trình lên men. (Laureys và cộng sự, 2020)



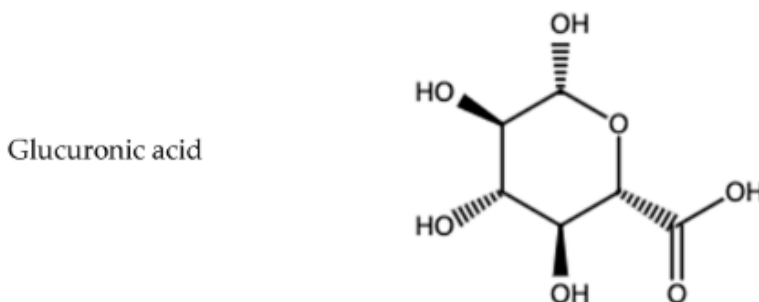
Hình 1.1 .Một số thành phần hóa học trong Kombucha

Kombucha lên men với trà xanh hoặc đen có chứa hàm lượng Vitamin C (acid ascorbic) cao và một lượng nhỏ một số vitamin B. Vitamin là thành phần cần thiết cho nhiều quá trình sinh hóa và sinh lý diễn ra trong cơ thể. Vitamin không thể được tổng hợp trong cơ thể; do đó, chúng phải được bổ sung trong chế độ ăn uống để đạt được mức độ khỏe mạnh. Vitamin C và Vitamin B hòa tan trong nước (thiamine, riboflavin, niacin, acid pantothenic, B6, biotin, B9 và cobalamin) đã được báo cáo phát hiện có trong Kombucha. (Wintergerst, E.S và cộng sự, 2006)

Các khoáng chất thiết yếu như kali (K^+), cobalt (Co^{2+}), mangan (Mn^{4+}), đồng (Cu^{2+}), sắt (Fe^{2+}), magie (Mg^{2+}) và các ion florua (F^-) có thể tìm thấy trong kombucha làm từ trà xanh và đen. Theo Bauer-Petrovska và Petrushevska-Tozi (2000) đã định lượng hàm lượng mangan, sắt, niken, đồng, kẽm, chì, coban, crom và cadmium trong kombucha. Nồng độ khoáng chất có thể dao động từ 0,004 $\mu g/mL$ đối với coban đến 0,462 $\mu g/mL$ đối với magie và chỉ ra rằng một số khoáng chất thiết yếu (Cu, Fe, Mn, Ni và Zn) tăng lên do quá trình lên men, trong khi những khoáng chất khác, chẳng hạn như coban thì không.

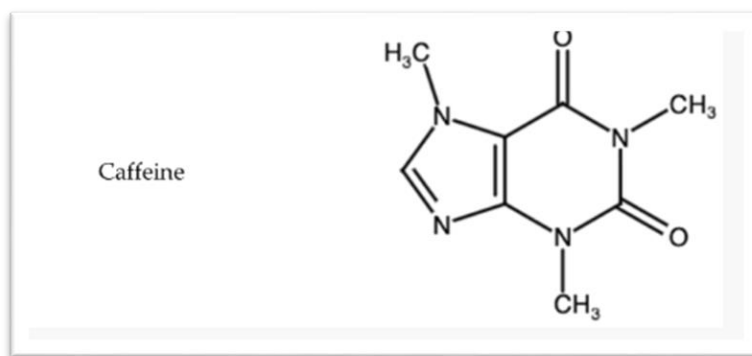
Ethanol, sản phẩm phụ của quá trình lên men men, cũng có thể được tìm thấy trong kombucha. Nồng độ ethanol trong kombucha sẽ tiếp tục tăng khi quá trình lên men diễn ra. Chen và Liu (2000) phát hiện trong nghiên cứu của họ rằng nồng độ ethanol đạt giá trị tối đa là 5,5 g/L vào ngày thứ 20 của quá trình lên men, sau đó giảm chậm.

Kombucha được tạo thành từ một số acid hữu cơ, chẳng hạn như acetic, gluconic, glucuronic, citric, L-lactic, malic, tartaric, malonic, oxalic, succinic, pyruvic. Nấm men và vi khuẩn thủy phân sucrose thành glucose và fructose bằng enzyme invertase. Nấm men trong chất nền sau đó sản xuất ethanol thông qua quá trình đường phân, sử dụng fructose làm chất nền chính. Vi khuẩn acid acetic sử dụng glucose để tạo ra acid gluconic và cũng sử dụng ethanol do nấm men tạo ra và biến nó thành acid acetic. Ethanol và acid acetic có trong kombucha đã được báo cáo là có đặc tính sát trùng, ức chế sự phát triển của vi khuẩn gây bệnh. Acid acetic là hợp chất hữu cơ tạo ra hương vị dấm và mùi thơm thường gắn liền với kombucha. Nồng độ của acid này có thể khác nhau; tuy nhiên, nó có xu hướng đạt đỉnh ở mức 11 g/L vào ngày thứ 30 của quá trình lên men và sẽ giảm xuống 8 g/L vào ngày thứ 60. Acid lactic chủ yếu được tìm thấy trong kombucha làm từ trà xanh, thay vì các loại trà khác, chẳng hạn như trà đen. Vi sinh vật tạo ra acid glucuronic từ quá trình oxy hóa glucose trong quá trình lên men. (Jayabalan và cộng sự, 2014).



Hình 1.1. Cấu trúc glucuronic acid trong Kombucha

Caffeine chiếm khoảng 3% đến 6% lá trà.. Khi nói đến kombucha, caffeine đóng vai trò quan trọng trong quá trình lên men, bằng cách cung cấp cho nấm men và vi khuẩn lượng nitơ cần thiết cho quá trình trao đổi chất và xây dựng tế bào mới, cũng như cung cấp năng lượng cho nấm men và vi khuẩn để chúng có thể trải qua quá trình lên men. (Peyton Bishop và cộng sự, 2022).



Hình 1.2. Cấu trúc caffein hiện diện trong Kombucha

Hoạt tính sinh học từ trà Kombucha

Hoạt tính kháng khuẩn

Trà Kombucha được biết là có hoạt tính kháng khuẩn đáng chú ý chống lại nhiều loại vi sinh vật. Nhiều nghiên cứu khoa học đã được thực hiện về chủ đề này và nước dùng Kombucha đã chứng minh hoạt động ức chế chống lại nhiều vi sinh vật gây bệnh có nguồn gốc gram dương và gram âm. Hoạt tính kháng khuẩn của Kombucha trà phần lớn là do sự hiện diện của acid hữu cơ, đặc biệt là acid acetic, protein lớn và catechin. Acid acetic và Catechin có tác dụng ức chế một số vi khuẩn gram dương và gram âm.

Theo Guttapadu Sreeramulu và cộng sự năm 2000, nghiên cứu về hoạt tính kháng khuẩn của trà Kombucha đã cho thấy Kombucha đã chứng tỏ có tác dụng kháng khuẩn đối với *E. coli*, *Sh. sonnei*, *Sal. typhimurium*, *Sal. enteritidis* và *Cm. jejuni*, ngay cả ở pH trung tính và sau khi biến tính nhiệt. Kombucha có tác dụng kháng khuẩn mạnh nhất và chúng cũng được thể hiện ở pH 7,0 và sau khi đun nóng. Hơn nữa, mặc dù acid acetic không có tác dụng ức chế tác dụng lên nấm men, Kombucha đã ức chế sự phát triển của *Cn.albicans*. Có rất nhiều báo cáo cho rằng polyphenol/ tannin chiết xuất từ trà ức chế phổ rộng của vi khuẩn gram dương và gram âm. Trong số catechin đã được thử nghiệm, epigallocatechin, epicatechin gallate, và epigallocatechin gallate đã được tìm thấy là ức chế sự phát triển của *S. aureus* và *V. cholerae*

Gần đây, Greenwalt và cộng sự. (1998) đã thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn của Kombucha cũng như chiết xuất trà thông thường được chế biến tại nồng độ khác nhau và thấy rằng chất ức chế tác dụng của Kombucha tăng lên theo nồng độ trà. Acid acetic, acid hữu cơ phổ biến nhất trong kombucha, nổi tiếng với chất lượng kháng khuẩn. Tan và cộng sự, 2020 đã chứng minh rằng đặc tính ưa béo của acid acetic trong kombucha cho phép nó xâm nhập vào vi khuẩn Gram dương và tế bào vi khuẩn Gram âm một cách dễ dàng, đồng thời cho thấy cơ chế ức chế sự phát triển của vi khuẩn một cách phi thường bằng phương pháp nồng độ vi khuẩn tối thiểu (MIC) chống lại *Escherichia coli* và *S. aureus* được báo cáo lần lượt là 99,83% và 100%. (Tan và cộng sự, 2020).

Ngoài ra, nhiều nhà nghiên cứu báo cáo rằng nồng độ acid acetic cao hơn không chỉ giúp tăng cường chất lượng kháng khuẩn của kombucha mà còn có khả năng tăng cường tác dụng kháng nấm của nó. Điều kiện acid acetic tăng lên trong đồ uống kombucha được phát triển trên nước ép ôi đã được chứng minh là hạn chế sự phát triển của nấm trong một nghiên cứu của (Khaleilvà cộng sự,2020)

Gần đây hơn, một nghiên cứu của Mizuta và cộng sự, 2020 đã chứng minh tính hiệu quả của kombucha như một chất thay thế kháng khuẩn tự nhiên để bảo quản nước ép trái cây bằng cách sử dụng nước cam mới pha làm đối tượng thử nghiệm. Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu đã thử nghiệm trà xanh (50%) kombucha lên men trong 7 và 14 ngày (lần lượt là K07 và K14) để xác định Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) đối với các loài *Alicyclobacillus*, bao gồm *Alicyclobacillus acidoterrestris*, *Alicyclobacillus herarius*, *Alicyclobacillus acidophilus*, *Alicyclobacillus acycloheptanicus*, *Alicyclobacillus hesperidum*. Như kết quả điều tra UHPLC-HRMS cho thấy, quá trình lên men trà xanh với Kombucha đã dẫn đến sự gia tăng lượng phân polyphenolic trong đồ uống và kính hiển vi điện tử có thể xác định tổn thương thành tế bào và biến dạng tính toàn vẹn của trục khuẩn ở tất cả các loài *Alicyclobacillus* tại nồng độ MIC và dưới MIC. (Mizuta và cộng sự, 2020).

Tác dụng kháng khuẩn của Kombucha có thể không chỉ do các acid hữu cơ và hợp chất phenolic mà còn do vi khuẩn acid lactic (LAB). Các peptide hoạt tính diệt khuẩn và ribosome được gọi là Bacteriocin được sản xuất bởi nhiều loại vi khuẩn khác nhau, bao gồm cả vi khuẩn acid lactic (LAB). Chúng thể hiện hoạt động kháng khuẩn chống lại vi khuẩn gây bệnh thực phẩm và một loại loài nấm cụ thể. Bacteriocin cũng có trọng lượng phân tử thấp, ổn định nhiệt, hợp chất kháng khuẩn. và các chất hoạt tính sinh lý mà chúng tạo ra, chẳng hạn như bacteriocin (Sharma và cộng sự, 2021)

Trong một nghiên cứu khác, một loại bacteriocin mới được sản xuất bởi *Lactobacillus plantarum* phân lập từ kombucha đã được phát hiện là có hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn Gram âm (*E. coli*) và Gram dương (*Listeria innocua*, *Bacillus subtilis*, *L. monocytogenes*, *Clostridium butyricum*, *B. cereus*, *Bacillus megaterium*, *Micrococcus luteus*, *Brochothrix thermosphacta* và *S. vàng*) do tăng tính thấm của màng tế bào và giải phóng ion kali (Pei và cộng sự, 2020)

Ngoài ra, hoạt tính kháng khuẩn của kombucha tăng lên là do sự hiện diện của các chất chuyển hóa được tạo ra bởi tập đoàn kombucha. Trong một nghiên cứu khác, Kombucha lên men từ trà đen thể hiện hoạt tính diệt khuẩn mạnh đối với các mầm bệnh vi khuẩn đường ruột, bao gồm *S. flexneri*, *E. coli*, *S. Typhimurium* và *V. cholera*. Isorhamnetin và catechin đã được chứng minh là chất chống vi trùng chính trong phần polyphenolic của kombucha. (Bhattacharya và cộng sự., 2016)

Người ta đưa ra giả thuyết rằng sự hiện diện của quá trình hydroxyl hóa ở vị trí 5 và 7 của vòng A và vị trí 3 của vòng C và (các) nhóm hydroxyl tự do trong vòng B của flavonoid góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất polyphenolic. Hơn nữa, các nghiên cứu in vivo đã được thực hiện để xác nhận hoạt động kháng khuẩn đầy hứa hẹn. Ví dụ, Bhattacharya và cộng sự. (2020) cho rằng hai phân đoạn polyphenolic này từ kombucha có thể ức chế đáng kể khả năng vận động và biểu hiện gen (*motY* and *flaC*) của *V. cholera* liên quan đến sự điều hòa của vi khuẩn hình roi và ngăn chặn sự xâm nhập của vi khuẩn trong tế bào biểu mô ruột ở nồng độ dưới mức ức chế.

Theo Diguta và cộng sự năm 2020, *Pediococcus pentosaceus* và *Pediococcus acidilactici* phân lập từ kombucha cho thấy hoạt tính kháng khuẩn cao chống lại *S. enterica Typhimurium*, *L. monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *B. cereus*, *Proteus hauseri* và *S. vàng*. Hơn nữa, hoạt tính kháng khuẩn của chúng cũng đã được chứng minh là chống lại nấm mốc từ thực phẩm, bao gồm *Penicillium expansum* và *Penicillium Digitatum*.

Hoạt tính chống oxy hóa

Polyphenol được tìm thấy trong kombucha là kết quả của loại lá trà được sử dụng có vai trò quan trọng trong chế độ ăn uống của con người và có liên quan đến sức khỏe vì các đặc tính tăng cường sức khỏe của chúng, chẳng hạn như tác dụng chống oxy hóa nhất định. Jayabalan và cộng sự. (2008) đã nghiên cứu các đặc tính chống oxy hóa của kombucha và báo cáo rằng chất thải đen, xanh và trà đều có hoạt động nhất rệt. Các hợp chất này đã có thể chứng minh khả năng loại bỏ các gốc α , α -diphenyl- β -picrylhydrazyl (DPPH), gốc superoxide và gốc hydroxyl (Jayabalan và cộng sự, 2008)

Gần đây hơn, Gramza-Michalowska và cộng sự, 2016, đã thực hiện một nghiên cứu so sánh nồng độ chất chống oxy hóa trong kombucha làm từ trà đen, xanh, trắng và vàng. Họ xác định rằng trà vàng có nồng độ tổng phenol và khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH cao nhất. Chakraborty và cộng sự. (2016) cho thấy trà kombucha có khả năng loại bỏ NO (gốc oxit nitric), cho thấy chất chống oxy hóa trong kombucha cũng có thể chống lại các tác nhân gây stress nitro hóa.

Jakubczyk và cộng sự. (2020) đã phân tích thành phần hóa học và hoạt tính chống oxy hóa của kombucha được làm từ các loại trà khác nhau. Họ phát hiện ra rằng thời gian lên men và loại lá trà được sử dụng có ảnh hưởng đến chất chống oxy hóa có trong kombucha. Trà xanh được phát hiện có hàm lượng chất chống oxy hóa cao nhất vào ngày đầu tiên; tuy nhiên, khi số lượng gốc tự do tăng lên thì chất chống oxy hóa sẽ giảm theo thời gian. Khi quá trình lên men diễn ra, sự tích tụ acid hữu cơ có thể gây hại khi tiêu thụ.

Một số nghiên cứu đã xem xét tác dụng chống oxy hóa của nhiều loại kombucha khác nhau và (các) hợp chất liên quan đến hoạt động này. Sun và cộng sự (2015) đã phát triển trà đen lên men và nước ép cỏ lúa mì (WGJ) kombucha sử dụng SCOBY bao gồm vi khuẩn *Gluconacetobacter rhaeticus* và *G. roseu*, cũng như nấm men *Dekkera bruxellensis*. Acid gallic và caffeic, cũng như catechin, được phát hiện là những polyphenol có nhiều nhất trong kombucha trà đen, chịu trách nhiệm về hoạt động chống oxy hóa của kombucha lên men.

Một nghiên cứu khác tuyên bố rằng một loại thức uống kombucha chức năng được chiết xuất từ dịch chiết laver (rong biển đỏ) được hỗ trợ bằng sóng siêu âm được thiết kế mới với hoạt tính loại bỏ gốc DPPH là $786,82 \pm 23,79$ mM Trolox Equivalent/100 mL được tạo ra bằng cách lên men tổ hợp trà đen kombucha của nấm men và vi khuẩn trong 14 ngày ở 25°C. Các sản phẩm lên men, chẳng hạn như polyphenol, acid gluconic và acid glucuronic được coi là chất tăng cường hoạt động chống oxy hóa trong quá trình lên men (Aung & Eun, 2021).

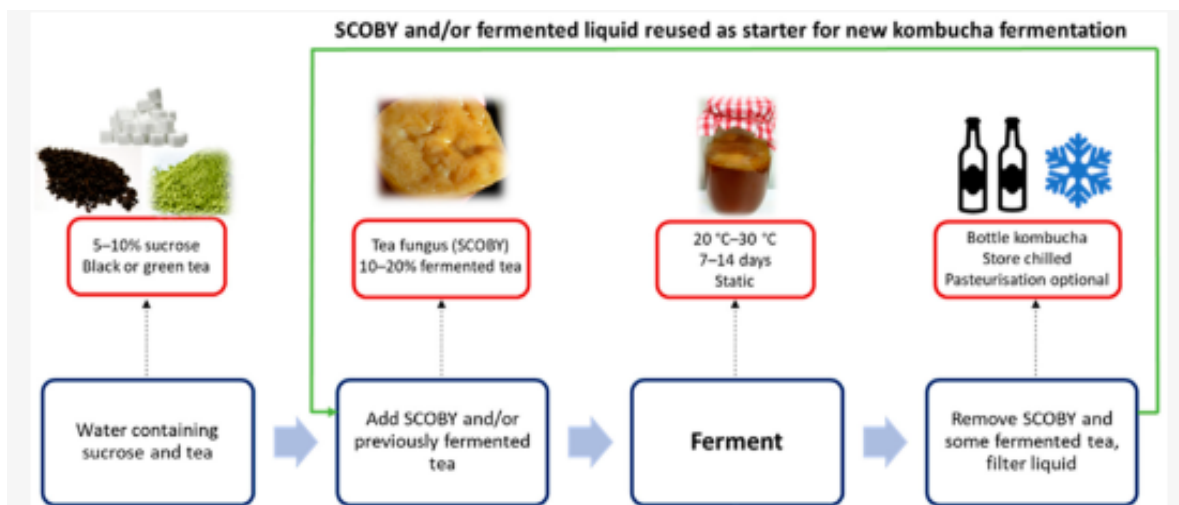
Sự khác biệt về thành phần phenolic và hàm lượng chất nền cũng có tác động đến hoạt động chống oxy hóa của kombucha làm từ trà xanh hoặc đen. Ví dụ, Cardoso và cộng sự. (2020) đã đánh giá thành phần phenolic của trà xanh và trà đen cũng như kombucha thu được trong ống nghiệm và xác nhận rằng các mẫu kombucha trà đen đa dạng hơn và khả năng chống oxy hóa tổng thể mạnh hơn bao gồm ít nhất 127 thành phần phenolic, flavonoid (70,2%), tiếp theo là acid phenolic (18,3%), các polyphenol khác (8,4%), lignan (2,3%) và stilben (0,8%). Trong một nghiên cứu tiếp theo, đánh giá in-vivo về khả năng giảm căng thẳng oxy hóa của kombucha trà xanh và đen ở chuột Wistar được cho ăn chế độ ăn nhiều chất béo, hàm lượng fructose cao (HFHF) cho thấy tổng thành phần phenolic trong kombucha trà đen lớn hơn trong trà xanh kombucha, cho thấy tiềm năng chống oxy hóa cao hơn. cả hai loại kombucha đều có hiệu quả trong việc giảm thiệt hại do chế độ ăn HFHF gây ra, kích thích hệ thống phòng thủ chống oxy hóa bằng cách tăng các plasmid trong máu và khả năng chống oxy hóa tổng thể bằng cách tăng hoạt động superoxide effutase (SOD) và catalase (CAT) của gan để bảo vệ tế bào. khỏi việc sản xuất gốc tự do như một phần của tuyến phòng thủ ban đầu chống oxy hóa. (Cardoso và cộng sự, 2021).

Hoạt tính chống oxy hóa được đánh giá trong đồ uống kombucha với việc tăng cường thời gian lên men. Hoạt tính chống oxy hóa cao nhất (93,79%) được quan sát thấy vào ngày thứ 7 của quá trình lên men. Hoạt tính chống oxy hóa giảm nhẹ và đạt 93,56% vào ngày thứ 11 quá trình lên men bằng cách tăng thời gian lên men. Màu của đồ uống có màu nâu sẫm ở giai đoạn đầu của quá trình lên men trở nên nhạt màu hơn theo thời gian do sự phân hủy màu sắc bởi hoạt động của vi sinh vật. Độ pH của các mẫu giảm trong quá trình lên men (từ 5,93 ở ngày 1 đến 3h65 ngày thứ 11). (Nurikasari và cộng sự, 2017)

Quá trình lên men trà Kombucha

Quá trình lên men về cơ bản khai thác mối quan hệ cộng sinh giữa vi khuẩn và nấm men. Sucrose bị nấm men thủy phân thành glucose và fructose, tạo ra carbon dioxide và ethanol; ngược lại, vi khuẩn lactic acid sử dụng các phân tử glucose và fructose để tạo ra acid lactic, trong khi AAB lần lượt sử dụng glucose và ethanol để tạo ra acid gluconic và acid acetic. Sucrose cho đến nay là nguồn carbon phổ biến nhất được sử dụng trong quá trình lên men kombucha, vì khả năng cung cấp glucose và fructose cho quá trình trao đổi chất của vi sinh vật cũng như chi phí thấp và tính sẵn có thuận tiện (Laura và cộng sự, 2022)

Trà Kombucha có thể được pha chế với các loại nguồn đường khác nhau làm chất nền và trong các thùng chứa khác nhau trong một thời gian khác nhau. Phương pháp pha chế trà kombucha thường được sử dụng là thêm 0,5% lá trà và 5% sucrose vào 1L nước sôi, đóng vai trò làm chất nền cho quá trình lên men và khuấy liên tục. Sau 5 phút, lá trà được lọc và khi nhiệt độ giảm xuống 20°C, 3% SCOBY cùng với 0,2% trà kombucha đã chuẩn bị trước đó được thêm vào để giảm độ pH, điều này sẽ ngăn chặn sự phát triển của các vi khuẩn không mong muốn và cũng đẩy nhanh quá trình phát triển của chúng. bắt đầu quá trình lên men. Hỗn hợp được phủ bằng vải hoặc gạc để quá trình hô hấp hiếu khí diễn ra nếu không thì quá trình có thể dừng lại. Nó được ủ trong khoảng 7–14 ngày ở khoảng nhiệt độ tối ưu là 18 °C–26 °C. Trong quá trình lên men, lớp màng sinh học SCOBY mới sẽ hình thành trên bề mặt trong vòng 2–3 ngày và lớp mẹ được nhìn thấy bên dưới, lớp này có thể được tách ra sau đó (Reiss, 1994; Jayabalan và cộng sự, 2008).



Hình 1. 3. Quá trình lên men Kombucha

Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lên men của trà Kombucha

Quá trình lên men bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như nhiệt độ, pH, nguồn cung cấp tiền chất, thời gian,.. Bất kỳ sự thay đổi nào của các yếu tố này đều có thể ảnh hưởng đến tốc độ lên men, hiệu suất, đặc tính cảm quan, chất lượng dinh dưỡng và các đặc tính hóa lý khác của sản phẩm. (Marsh và cộng sự, 2014)

Cơ chất

Thông thường đồ uống Kombucha thu được từ quá trình lên men trà xanh hoặc trà đen có đường, nhưng một số tác giả đã nghiên cứu các chất nền khác như một chất thay thế để sản xuất và thu được kết quả thú vị. Battikh và cộng sự, 2012 đã thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn của một số chất tương tự trà Kombucha cho thấy giá trị ức chế được cải thiện so với đồ uống truyền thống, chủ yếu chống lại các loài *Candida*. Watawana và cộng sự, 2015 đã nghiên cứu dùng nước dừa lên men (*Cocos nucifera var. aurantiaca*) với Kombucha và quan sát thấy sự tăng cường của một số hoạt động sinh học thú vị. Và gần đây. Theo (Ayed và cộng sự, 2016) đã phát triển loại đồ uống Kombucha từ nước ép nho với các đặc tính về cảm quan và chức năng được cải thiện chỉ sau 6 ngày lên men.

Thời gian

Quá trình lên men trà Kombucha thường kéo dài từ 7 đến 60 ngày và các hoạt động sinh học có thể tăng lên trong quá trình này; tuy nhiên, kết quả tốt nhất đạt được trong trung bình 15 ngày (Chu & Chen, 2006) Mặc dù hầu hết các hoạt động chống oxy hóa thu được đều tăng lên theo thời gian, nhưng việc lên men kéo dài không được khuyến khích do sự tích tụ acid hữu cơ, có thể đạt đến mức gây hại khi tiêu thụ trực tiếp. Hơn nữa, CO₂ được tạo ra có thể bắt đầu tích tụ ở bề mặt tiếp xúc giữa màng sinh học và môi trường và có thể cản trở quá trình vận chuyển chất dinh dưỡng, tạo ra môi trường thiếu oxy. Theo Reiss, 1994 đã báo cáo rằng trong vòng 6 đến 10 ngày kể từ khi lên men, người ta đã thu được một loại đồ uống giải khát giống như trái cây, trái ngược với vị giấm thu được khi để lâu. Theo Quy tắc Thực phẩm Mẫu của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm về sản xuất Kombucha khuyến nghị không nên lên men quá 10 ngày nếu sản xuất cho con người. Coton và cộng sự, 2017 đã nghiên cứu sự tiến hóa của quần thể vi sinh vật trong trà Kombucha từ sản xuất công nghiệp trong suốt thời gian (0, 2, 4 và 8 ngày). Họ quan sát thấy rằng hầu hết AAB có nhiều màng sinh học hơn trong môi trường lỏng vào ngày 0 và sau 8 ngày chúng đạt đến trạng thái cân bằng, so với các loài nấm men đường như khá ổn định ở cả hai giai đoạn trong toàn bộ quá trình lên men. Chakravorty và

cộng sự, 2016 đã đánh giá hàm lượng polyphenol và hoạt tính chống oxy hóa của trà Kombucha trong quá trình lên men (0, 7, 14 và 21 ngày) và quan sát thấy xu hướng tăng cao đặc biệt sau ngày thứ 7, có thể là do đạt được sự đa dạng vi sinh vật cao hơn vào thời điểm đó.

Nhiệt độ

Duy trì nhiệt độ tối ưu trong suốt quá trình lên men giúp vi sinh vật phát triển tốt hơn và hoạt động của enzyme tốt hơn, do đó, lợi ích của quá trình lên men được cải thiện. Ngoài ra, hoạt động chống oxy hóa của thực phẩm có nguồn gốc thực vật có thể bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nhiệt độ, ví dụ như việc sản xuất các hợp chất phenolic (Hur và cộng sự, 2014). Nói chung, giá trị nhiệt độ của quá trình lên men Kombucha nằm trong khoảng từ 22°C đến 30°C. Tuy nhiên, Vitas và cộng sự, 2013 đã tiến hành lên men các sản phẩm sữa với nấm trà ở các giá trị nhiệt độ: 37°C, 40°C và 43°C bằng mô hình tối ưu hóa, theo kết quả của họ, nhiệt độ là yếu tố quan trọng nhất trong suốt thời gian lên men. lên men và giá trị hoạt tính chống oxy hóa cao nhất thu được ở nhiệt độ từ 37°C đến 42°C. Theo Lončar và cộng sự, 2006 lượng acid và chất chuyển hóa được tạo ra cũng như vitamin C lớn hơn trong các mẫu thu được ở nhiệt độ cao hơn.

Độ pH

Độ pH là một trong những thông số môi trường quan trọng nhất ảnh hưởng đến quá trình lên men của Kombucha, bởi vì một số acid được hình thành dưới dạng acetic và gluconic, có thể chịu trách nhiệm về các hoạt động sinh học của đồ uống thu được. Nó cũng liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của vi sinh vật và sự thay đổi cấu trúc của các hợp chất hóa học thực vật có thể ảnh hưởng đến hoạt động chống oxy hóa (Loncar và cộng sự, 2006)

Ngoài ra, theo Šaponjac và Vulić 2014, để có được đồ uống có vị chua dễ chịu, quá trình lên men nên kết thúc khi tổng độ acid đạt giá trị tối ưu từ 4 đến 5 g/L. Tuy nhiên, khoảng thời gian để đạt được giá trị này có thể khác nhau tùy thuộc vào nguồn gốc của môi trường nuôi cấy và điều kiện lên men.

Tổng quan các nghiên cứu trong và ngoài nước

Nghiên cứu trong nước

Kombucha là thức uống lên men với nhiều lợi ích cho sức khỏe con người đặc biệt là đường tiêu hóa. Hiện nay, các nghiên cứu liên quan đến trà Kombucha và các thành phần liên quan đến Kombucha ở trong và ngoài nước ta khá đa dạng. Trong khi đó, các nghiên cứu về lá vối chủ yếu lại là phân tích hoạt tính sinh học và phát triển làm trà túi lọc.

Nguyễn Tiến Dũng và cộng sự, 2018 đã nghiên cứu phát triển sản xuất trà túi lọc lá vối (*Cleistolix operculatus* Roxb), theo đó kết quả thu được nhiệt độ sấy nguyên liệu là 70°C, kích thước nguyên liệu là 0,8 mm, tỷ lệ (%) phối trộn lá vối/ lá nếp là 80/20 thời gian hòa tan tốt nhất là 3 phút ở 100°C cho ra sản phẩm có cảm quan tốt nhất.

Đào Thị Thanh Hiền và Phạm Thanh Kỳ cũng đã nghiên cứu về một số tác dụng sinh học của lá vối. Kết quả nghiên cứu thu được cho thấy tác dụng kháng khuẩn cho thấy lá Vối, đặc biệt là lá Vối ủ có tác dụng rất tốt trên vi khuẩn E.coli, loại vi khuẩn thường hay gây ra bệnh đường ruột, và hai vi khuẩn Gr(+) thử nghiệm, loại vi khuẩn hay gặp ở bệnh viêm da. Điều này làm sáng tỏ việc uống nước sắc lá Vối để chữa bệnh tiêu chảy và tắm nước lá Vối để chữa viêm da của nhân dân. Nước sắc lá Vối ủ có tác dụng lợi mật rất mạnh, kết quả này góp phần giải thích được vì sao nhân dân thường uống nước sắc lá Vối để chữa đầy bụng, khó tiêu. Kết quả thử tác dụng độc tế bào của 4 mẫu thử chiết từ lá Vối (TDV, TDVU, CKV, CKVU) bước đầu cho thấy cả tinh dầu và cao khô toàn phần đều có khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư (ung thư gan, ung thư màng tim, ung thư tử cung). Điều này mở ra hướng nghiên cứu mới đối với dược liệu lá Vối.

Võ Mộng Thắm cũng đã nghiên cứu bào chế và đánh giá hoạt tính sinh học của dịch chiết lá vối. Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc bào chế dịch chiết từ lá vối giàu flavonoid (51,95 mg RE/g bột lá vối) bằng phương pháp siêu âm với dung môi ethanol 40%, nhiệt độ 80 °C, thời gian 60 phút, tỷ lệ dược liệu/dung môi 1/20 g/mL. Dịch chiết có khả năng kháng oxy hóa và ức chế α -glucosidase với IC50 lần lượt là 88,86 μ g/mL và 338,55 μ g/mL

Nguyễn Như Ngọc và Nguyễn Quốc Duy đã nghiên cứu hoạt tính chống oxy hóa và đặc tính probiotics của trà Kombucha lên men bằng táo đỏ và lá trà đen. Kết quả cho thấy Trong 10 ngày lên men trà Kombucha táo đỏ, kết quả cho ta thấy hàm lượng táo đỏ giúp gia tăng các hoạt tính chống oxy hóa. Ở ngày lên men thứ 6 được cho là thời gian lên men thích hợp nhất đối với sản phẩm trà Kombucha táo đỏ, vì các hoạt tính như khả năng khử gốc tự do DPPH tăng và duy trì. Các chủng vi sinh vật *Komagataeibacter saccharivorans*, *Levilactobacillus brevis* và *Saccharomyces cerevisiae* cho thấy đối với chủng *L.brevis* có khả năng sống sót tốt nhất trong điều kiện môi trường acid - mật. (Nguyễn Như Ngọc và Nguyễn Quốc Duy, 2023)

Nguyễn Lê Ý Nhi cùng các cộng sự đã nghiên cứu quá trình lên men phụ (F2) trà Kombucha Oolong nhãn. Kết quả đánh giá cảm quan sản phẩm cho thấy nhãn xuống com vàng với lượng bổ sung vào là 5% (w/v), sử dụng nhiệt độ phòng thực hiện quá trình lên men, thời gian lên men là 24 giờ và bổ sung 0,05% (v/v) hương nhãn cho sản phẩm cuối cùng đạt chất lượng tốt nhất. (Nguyễn Lê Ý Nhi và cộng sự, 2021)

Năm 2012, Đỗ Thị Kim Ngọc và cộng sự đã nghiên cứu về quá trình lên men nước giải khát bằng nấm men (HĐ 2) và vi khuẩn Acetic (HĐ 4) được phân lập từ màng Kombucha. Kết quả thí nghiệm nước giải khát lên men từ chè bước đầu cho thấy: Sử dụng chủng nấm men HĐ2 phối hợp với chủng vi khuẩn acetic HĐ4 thích hợp để lên men nước giải khát từ chè xanh. Thời gian lên men bằng chủng HĐ2 và HĐ4 ngắn hơn và cho sản phẩm đạt chất lượng cảm quan cao hơn khi lên men bằng màng Scoby theo phương pháp sản xuất Kombucha (Đỗ Thị Kim Ngọc và cộng sự, 2012).

Cũng vào năm 2012, Ngô Xuân Cường đã nghiên cứu về ảnh hưởng của các nguyên liệu trong quá trình lên men nước giải khát Kombucha. Kết quả cho thấy Tốc độ lên men nước giải khát từ chè phụ thuộc vào loại chè dùng làm nguyên liệu pha chế dịch lên men. Chất lượng nước giải khát lên men từ chè không hoàn toàn phụ thuộc vào chất lượng nguyên liệu chè ban đầu mà phụ thuộc vào loại chè, nhiệt độ môi trường lên men và thời gian lên men thích hợp. Sử dụng chè đen cấp thấp loại Fanning và chè bồm là phụ phẩm chè xanh làm nguyên liệu có thể sản xuất được nước giải khát đạt chất lượng loại khá tương đương với sử dụng chè đen và chè xanh thành phẩm loại tốt. (Ngô Xuân Cường, 2012)

Trần Thị Kim Nhung và Nguyễn Thúy Hương năm 2017, đã nghiên cứu về việc tối ưu hóa điều kiện lên men trà Kombucha giàu acid glucuronic từ trà Atiso. Kết quả nghiên cứu cho thấy Việc sử dụng công nghệ vi sinh lên men sản phẩm trà kombucha từ atiso trên hệ thống fermenter tạo ra một loại thức uống đảm bảo an toàn thực phẩm có hoạt tính sinh học được sinh tổng hợp cao hơn so với trà lên men truyền thống. Quá trình tối ưu hóa bằng phương pháp đáp ứng bề mặt (RSM – CCD) thu được kết quả tại các điểm tối ưu như: nhiệt độ lên men 31,6°C, hàm lượng đường sucrose 110,4 g/L, thời gian lên men 8,5 ngày, trà kombucha có hàm lượng acid glucuronic đạt 277,15 mg/L, hoạt tính kháng khuẩn khảo sát vi khuẩn Gram (-) (+) với đường kính vòng kháng khuẩn là 15,6 mm và 9,6 mm; hoạt tính kháng oxy hóa đạt 83,8%. (Trần Thị Kim Nhung và Nguyễn Thúy Hương, 2017)

Đinh Thị Ngọc Mai và các cộng sự đã nghiên cứu về việc phân lập và xác định đặc tính các chủng vi khuẩn acetic có trong trà Kombucha. Kết quả cho thấy Vi khuẩn acetic chiếm ưu thế phân lập từ trà Kombucha được xác định thuộc chi *Komagataeibacter*, trong đó loài *K. saccharivorans* chiếm đa số, còn lại thuộc loài *K. rhaeticus*. Các chủng vi khuẩn acetic đều có khả năng tạo biofilm. Thêm vào đó, 50% các chủng có khả năng kháng *Pseudomonas*

aeruginosa ATCC 27853 và tỷ lệ các chủng vi khuẩn acetic kháng Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Salmonella enterica ATCC 14579 dao động từ 20 - 30%. Các hiểu biết về thành phần vi sinh trong Kombucha có thể giúp xây dựng chiến lược để kiểm soát tốt hơn quá trình lên men cũng như đảm bảo sự an toàn, duy trì chất lượng và kéo dài thời hạn sử dụng của trà Kombucha. (Đinh Thị Ngọc Mai và cộng sự, 2022)

Nghiên cứu ngoài nước

Lamia Ayed đã nghiên cứu phát triển sản phẩm trà Kombucha từ nước ép nho đỏ và các đặc tính hóa học cũng như hoạt động cảm quan và kháng khuẩn của nước ép nho lên men Kombucha. Kết quả cho thấy Độ pH giảm từ 3,95 xuống 2,9 trong quá trình lên men và duy trì khá ổn định sau đó, đồng thời số lượng vi khuẩn acid acetic và nấm men trong nước dùng tăng lên đến 6 ngày lên men và sau đó giảm xuống. Hàm lượng phenolic và anthocyanin cũng như hoạt tính chống oxy hóa của đồ uống lên men cao hơn sau khi lên men, với mức tăng tối đa được quan sát thấy vào ngày lên men thứ sáu khi các giá trị này cao hơn lần lượt khoảng 2,47 và 1,59 lần so với giá trị trước khi lên men, được đánh giá bởi Xét nghiệm loại bỏ gốc tự do 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl và 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic). Quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier được sử dụng để phân tích định tính nước nho trước và sau khi lên men. Đã quan sát thấy sự biến đổi đỉnh khác biệt trong vùng quang phổ từ 2500 đến 1650 cm^{-1} , phù hợp với sự xuất hiện của acid hữu cơ và những thay đổi trong hợp chất phenolic. Nước ép lên men Kombucha cho thấy hoạt động kháng khuẩn đối với tất cả các vi khuẩn được thử nghiệm, chủ yếu có thể là do sự gia tăng sản xuất acid acetic cũng như quá trình sinh tổng hợp các chất chuyển hóa khác trong quá trình lên men. Nước ép lên men 6 ngày được hội đồng hương vị đánh giá cao nhất dựa trên đánh giá chất lượng tổng thể; với quá trình lên men kéo dài, nước ép lên men có vị chua đặc trưng. (Lamia Ayed và cộng sự, 2016)

Trong khi đó, Nathalie Barakat lại nghiên cứu phát triển Kombucha mới được làm từ bã nho đồng thời đánh giá tác động của điều kiện lên men đến thành phần và hoạt tính sinh học của Kombucha. Kết quả cho thấy, Kombucha bã nho được sản xuất trong các điều kiện khác nhau và nồng độ sucrose bổ sung cùng với thời gian và nhiệt độ lên men cũng khác nhau. Nhìn chung, quá trình lên men được đặc trưng bởi việc tiêu thụ đường và sản xuất acid hữu cơ và ethanol. Sự cải thiện nồng độ của tổng số polyphenol và anthocyanin đã được quan sát thấy trong sản phẩm đã phát triển (tức là lên tới 100%). Hơn nữa, khả năng chống oxy hóa tăng lên 100% cũng như tăng từ 50 đến 75% trong các hoạt động chống viêm và trị đái tháo đường đã được ghi nhận. (Nathalie Barakat và cộng sự, 2024).

PS Augusta và các cộng sự đã nghiên cứu phát triển nước giải khát Probiotic tiềm năng chống bệnh tiểu đường trong trà kombucha làm từ nho biển (*Ceulerpa racemosa*) có chứa tổng chất chống oxy hóa và polyphenol cao. Kết quả cho thấy Rong biển có thể được chế biến như một loại đồ uống chứa nhiều vi khuẩn, chất chống oxy hóa cao và polyphenol, cũng có khả năng chống bệnh tiểu đường (bằng cách xem xét chất chống oxy hóa và polyphenol của nó trong việc cải thiện thành phần lipid và biến động lượng đường trong máu). Công thức trà Kombucha tối ưu ở hàm lượng S2V3 (hoạt tính chống oxy hóa và tổng polyphenol cao nhất) với 100 gam mật ong *Trigona sapiens*) và với 20% dung dịch khởi đầu SCOBY hoặc V3 (S2V3) có nồng độ tro và nước lần lượt là $7,07 \pm 0,15\%$ và $44,85 \pm 0,96\%$, nồng độ cồn và pH lần lượt là $0,62 \pm 0,50\%$ và $4,78\%$.

Ngoài ra Ruamporn Liamkaew cùng các cộng sự cũng đã nghiên cứu phát triển nước uống Kombucha từ trà đen và nước ép táo. Kết quả cho thấy Kombucha sản xuất sử dụng nước ép táo kết hợp với trà đen làm chất nền nuôi cấy cải thiện chất chống oxy hóa tính chất của đồ uống. Tuy nhiên, cồn và hàm lượng acid acetic quá cao. Hơn nữa cải tiến nên tập trung vào quá trình lên men tối ưu hóa quá trình. (Ruamporn Liamkaew và cộng sự, 2016)

Elok Zubaidah và cộng sự cũng đã nghiên cứu về tiềm năng của quả rần (*Salacca zalacca* (Gaerth.) Voss) trong việc phát triển đồ uống qua quá trình lên men trà Kombucha. Kết quả thu được nước ép trái rần có đường được lên men trong 14 ngày với tổ hợp Kombucha có chứa nấm men và vi khuẩn acid acetic. Năm giống cây Indonesia (Salak Doyong, Salak Madu, Salak Pondoh, Salak Segaran và Salak Suwaru) đã được nghiên cứu. Các đặc tính hóa lý và cảm quan trong số các sản phẩm lên men cho thấy Kombucha quả rần từ giống Salak Suwaru được chấp nhận nhiều nhất với chỉ số màu L* và b* lần lượt là 30,5 và 13,2; đường tổng số 7,54%; tổng chất rắn hòa tan 11,3%; độ acid tổng số 1,65%; pH, 3,15; và điểm cảm quan (trên 5) là 3,90 cho màu sắc, 3,70 cho hương vị và 3,80 cho mùi thơm. Quá trình lên men đã tăng cường hoạt động chống oxy hóa của quả rần Kombucha, được đánh giá bằng hoạt động nhất gốc tự do 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) và phù hợp với sự gia tăng phenolics, tannin và flavonoid [A32322]. Acid acetic là acid hữu cơ chính của sản phẩm lên men cho thấy hoạt tính kháng khuẩn được tăng cường bằng cách ức chế vi khuẩn Gram dương (*Staphylococcus Aureus*) và Gram âm (*Escherichia coli*). Quả rần có thể được sử dụng để phát triển các loại thực phẩm và đồ uống thực phẩm chức năng thông qua quá trình lên men Kombucha. (Elok Zubaidah và cộng sự, 2018).

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Từ việc tổng quan các công trình nghiên cứu này, kết quả chỉ ra rằng Kombucha có tiềm năng trong nghiên cứu các quy trình tạo sản phẩm có nhiều lợi ích cho sức khỏe, vì Kombucha được chỉ ra với nhiều lợi ích cho sức khỏe

Đồng thời, việc tổng quan còn giúp định hướng nghiên cứu các sản phẩm Kombucha kết hợp với nhiều dược liệu phong phú hiện nay tại Bình Dương góp phần vào sự đa dạng cho ngành hàng thực phẩm này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A.G. Mizuta, J.L. deMenezes, T.V. Dutra, T.V. Ferreira, J.C. Castro, C.A.J. daSilva, E.J. Pilau, M. Mac hinski Jr, B.A. Abreu Filho, 2020, "Evaluation of antimicrobial activity of green tea kombucha at two fermentation time points against *Alicyclobacillus* spp", *LWT-FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*
2. Ahmed Aloulou ,Khaled Hamden ,Dhouha Elloumi ,Madiha Bou Ali ,Khaoula Hargafi ,Bassem Jaouadi ,Fatma Ayadi ,Abdelfattah Elfeki &Emna Ammar, (2012), "Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-induced diabetic rats", *BMC Complementary Medicine and Therapies*, vol.12, no. 63
3. Anita M Hartmann PhD, Laura E Bursleson BS, Adam K Holmes BA, Charles R Geist PhD, (2000), "Effects of chronic kombucha ingestion on open-field behaviors, longevity, appetitive behaviors, and organs in c57-bl/6 mice: a pilot study Effects of chronic kombucha ingestion on open-field behaviors, longevity, appetitive behaviors, and organs in c57-bl/6 mice: a pilot study", *Nutrition*, vol.16, no.9, pp. 755-761
4. Ayed, L., Ben Abid, S., & Hamdi, M. (2016). "Development of a beverage from red grape juice fermented with the Kombucha consortium". *Annals of Microbiology*,
5. B.R. Sharma, P.M. Halami, J.P. Tamang, 2021, "Novel pathways in bacteriocin synthesis by lactic acid bacteria with special reference to ethnic fermented foods", *Food Science and Biotechnology*, pp. 1-16
6. Battikh. H., Bakhrouf. A & Ammar. E (2012). "Antimicrobial effect of Kombucha analogues". *LWT - Food Science and Technology*, 47(1), pp.71-77.
7. Bauer-Petrovska. B.; Petrushevska-Tozi. L. (2000) "Mineral and water- soluble vitamin content in the Kombucha drink". *Int. J. Food Sci. Technol.*, no.35, pp.201-205

8. Bhattacharya D, Sinha R, Mukherjee P, Howlader DR, Nag D, Sarkar S, Koley.H, Withey. JH, Gachhui. R, (2020). “Anti-virulence activity of polyphenolic fraction isolated from kombucha against *Vibrio cholera*”. *Microbial Pathogenesis*.
9. Bhattacharya. D, Bhattacharya. S, Patra M.M., Chakravorty. S, Sarkar.S, S.Chakraborty, Chakraborty. W, Koley.H, Gachhui. R, 2016. “Antibacterial activity of polyphenolic fraction of kombucha against enteric bacterial pathogens”. *Current Microbiology*, pp. 1-12
10. Bromley, A.L, 2021, “Food Safety and Functionality Assessment of Kombucha Systems through *Bacillus Cereus* Spore and Probiotic Inoculations”, *The University of Maine Electronic Theses and Dissertations*.
11. C. Dufresne and E. Farnworth (2000) “Tea, Kombucha, and health: a review,” *Food Research International*, vol. 33, no. 6, pp. 409–421.
12. Cardoso R.R.; Neto R.O.; Dos Santos D’Almeida C.T.; Nascimento. T.; Pressete C.G.; Azevedo. L.; Martino H.S.D.; Cameron L.C.; Ferreira M.S.L.; de Barros F.A.R.(2020) “ Kombuchas from green and black teas have different phenolic profile, which impacts their antioxidant capacities, antibacterial and antiproliferative activities”, *Food Research International*.
13. Chakravorty.S, Bhattacherya.S, Chatzinotas.A, Chakraborty.W, Bhattacharya.D, Gachlui.R (2015), “Kombucha tea fermentation: microbial and biochemical dynamics”, *International Journals Food Microbiol*
14. Chen. C.; Liu B.Y (2000) “Changes in major components of tea fungus metabolites during prolonged fermentation”. *J. Appl. Microbiol*, no.89, pp.834–839
15. Chu S. C & Chen. C, (2006). “Effects of origins and fermentation time on the antioxidant activities of Kombucha”. *Food Chemistry*, 98(3), pp.502–507.
16. Corbo M.R.; Bevilacqua. A.; Petruzzi. L.; Casanova F.P.; Sinigaglia. M (2014) “Functional Beverages: The Emerging Side of Functional Foods”. *Comprehensive Review in Food Science and Food Safety* vol. 13, pp.1192–1206
17. Coton. M., Pawtowski. A., Taminiau. B., Burgaud. G., Deniel. F., Coulloume-Labarthe. L, Fall P.A, Daube. G & Coton, E. (2017). “Unraveling microbial ecology of industrial-scale Kombucha fermentations by metabarcoding and culture-based methods”. *Fems Microbiology Ecology*, 93(5), 1–16.
18. De Roos. J., De Vuyst. L, 2018. “Acetic acid bacteria in fermented foods and beverages”. *Current Opinion Biotechnol*, no.49,pp.115-119.
19. Debashish Banerjee , Sham A. Hassarajani , Biswanath Maity , Geetha Narayan , Sandip K. Bandyopadhyay and Subrata Chattopadhyay,(2010), “Comparative healing property of kombucha tea and black tea against indomethacin-induced gastric ulceration in mice: possible mechanism of action”, *Royal Society of Chemistry Journal* vol. 1, pp. 284-293.
20. Diguta C.F., Nitoi G.D., Matei. F., Luta. G. and Cornea C.P., 2020. “The biotechnological potential of *Pediococcus* spp. isolated from kombucha microbial consortium”. *Foods* no.9
21. Đỗ Tất Lợi (2014), “Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam”, *NXB Y học Hà Nội*, tr.438-439
22. Đỗ Thị Kim Ngọc, Ngô Xuân Cường, Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Thị Thủy, Nguyễn Thị Bích Ngọc, (2012), “Một số kết quả theo dõi quá trình lên men nước giải khát Kombucha và nước giải khát lên men bằng nấm men và vi khuẩn Acetic được phân lập từ màng Kombucha”, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Nông nghiệp Việt Nam*
23. Elok Zubaidah, Firka Julian Dewantari, Fitria Rizki Novitasari, Ignatius Srianta, Philippe J. Blanc, (2018), “Potential of snake fruit (*Salacca zalacca* (Gaerth.) Voss) for the development of a beverage through fermentation with the Kombucha consortium”, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, vol.13, pp.198-203
24. Gargi Sen, Nilanjan Sarkar, Moutusi Nath and Subhasis Maity (2020). “Bioactive components of tea”. *Arch. Food Nutr. Sci.* no.4, pp.001–009
25. Goh W.N., Rosma. A., Kaur. B., Fazilah. A., Karim A.A., Bhat. R.,(2012), “Fermentation of black tea broth (kombucha): I. Effects of sucrose concentration and fermentation time on yield of microbial cellulose”, *International Food Research Journal*, pp.109-117.

26. Gramza-Michałowska. A.; Kulczyński. B.; Xindi. Y.; Gumienna. M.(2016) “Research on the effect of culture time on the kombucha beverage’s antiradical capacity and sensory value”. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment*, no.15, pp.447–457)
27. Hur S. J., Lee S. Y., Kim Y.-C., Choi. I. & Kim G.-B. (2014). “Effect of fermentation on the antioxidant activity in plant-based foods”. *Food Chemistry*, 160, pp.346–356.
28. Jakubczyk. K.; Kałduńska. J.; Kochman. J.; Janda. K. (2020) “Chemical Profile and Antioxidant Activity of the Kombucha Beverage Derived from White, Green, Black and Red Tea”. *Antioxidants*, no.9,pp. 447
29. Jarrell. J., Cal. T., Bennett J.W., (2000). “The Kombucha consortia of yeasts and bacteria”, *Mycologist* vol.14 no.4, pp.166-170
30. Jayabalan R.; Malbaša R.V.; Lončar E.S.; Vitas J.S.; Sathishkumar. M, (2014), “A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus”. *Comprehensive Review in. Food Science and Food Safety*, vol.13, 538–550.
31. Jayabalan. R.; Subathradevi. P.; Marimuthu. S.; Sathishkumar. M.; Swaminathan. K.(2008) “Changes in free-radical scavenging ability of kombucha tea during fermentation”. *Food Chem*, no. 109, pp.227–234
32. Kabiri. N. ; Setorki. M. ; Darabi M. A, (2013), “Protective effects of Kombucha tea and silimarin against thioacetamide induced hepatic injuries in wistar rats”, *World Applied Sciences Journal* vol. 27, no. 4, pp.524-532
33. Lamia Ayed, Salwa Ben Abid, Moktar Hamdi (2016), “Development of a beverage from red grape juice fermented with the Kombucha consortium”, *Annals of Microbiology*, pp.1-11
34. Laura M. Nyhan, Kieran M. Lynch, Aylin W. Sahin, Elke K. Arendt, 2022, “Advances in Kombucha Tea Fermentation: A Review”, *MDPI Journals*, vol.2, pp. 73-103
35. Laureys. D.; Britton S.J.; De Clippeleer. J. (2020) “Kombucha Tea Fermentation: A Review”. *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, 78, 165–174.
36. Lončar. E., Djurić. M., Malbaša. R., Kolarov L. J., Klačnja. M. (2006). “Influence of working conditions upon Kombucha conducted fermentation of black tea”. *Food and Bioprocess Processing*, 84(3), 186–192.
37. M.M. Khaleil, S.A. Ellatif, M.H. Soliman, E.S. Elrazik, M.S. Fadel, 2020, “A bioprocess development study of polyphenol profile, antioxidant and antimicrobial activities of kombucha enriched with psidium guajaval”, *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, vol. 9, no.6 pp. 1204-1210
38. Malbaša R.V., Lončar E.S., Vitas J.S., Čanadanović-Brunet J.M., (2011) “Influence of starter cultures on the antioxidant activity of Kombucha beverage”, *Food Chem.*127, pp.1727-1731.
39. Marsh A. J., Hill. C., Ross R. P, & Cotter P. D. (2014). “Fermented beverages with health-promoting potential: Past and future perspectives”. *Trends in Food Science & Technology*, pp.1-12
40. Mohammadshirazi. A, Kalhor E.B,(2016). “Energy and cost analyses of Kombucha beverage-production” *Renewable and Sustainable Energy Review* vol. 55, pp. 668-673.
41. Muhialdin, B. J.,Osman, F. A.,Muhamad, R.,Che Wan Sapawi, C. W. N. S., Anzian, A.,Voon, W. W. Y. and Meor Hussin, A. S, (2019) “Effects of sugar sources and fermentation time on the properties of tea fungus (kombucha) beverage”. *Int. Food Res. J.*, 26, 481–487
42. Mukadam T.A., Punjabi. K., Deshpande S.D., Vaidya S.P., Chowdhary A.S., 2016. “Isolation and characterization of bacteria and yeast from Kombucha tea”, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5 (6), 32-41
43. Nathalie Barakat, Jalloul Bouajila, Sandra Beaufort, Ziad Rizk, Patricia Taillandier, Youssef El Rayess, (2024), “Development of a New Kombucha from Grape Pomace: The Impact of Fermentation Conditions on Composition and Biological Activities”, *MPDI Journals*, vol.10
44. Nguyễn Lê Ý Nhi, Nguyễn Lê Ý Kha, Phan Thị Thuần, Thân Thị Thanh Truyên, Nguyễn Ngọc Đức, Hoàng Thị Ngọc Nhon (2021), “Nghiên cứu quá trình lên men phụ (F2) trà Kombucha Oolong nhân”, *Tạp chí Khoa học Công nghệ và Thực phẩm*, vol.21, no.3, pp.231-236

45. Nguyễn Như Ngọc, Nguyễn Quốc Duy (2022), “Nghiên cứu hoạt tính chống oxy hóa và đặc tính probiotics của trà kombucha lên men bằng táo đỏ và lá trà đen”, *Tạp chí Công thương* no.23, tr.421-426
46. Nurikasari. M.; Puspitasari. Y.; Siwi R.P.Y.(2017), “Characterization and Analysis Kombucha Tea Antioxidant Activity Based On Long Fermentation as a Beverage Functional”. *J Glob Res Pub Health*,no. 2, pp. 90-96
47. Pei. J, Jin. W, Abd El-Aty. A.M, Baranenko D.A. Gou. X., Zhang. H., Geng.J, Jiang. L, Chen. D, Yue. T (2020). “Isolation, purification, and structural identification of a new bacteriocin made by *Lactobacillus plan-tarum* found in conventional kombucha”. *Food Control*
48. Peyton Bishop, Eric R. Pitts, Drew Budner and Katherine A. Thompson-Witrick (2022), “Chemical Composition of Kombucha”, *Beverages*,8,45
49. PS. Augusta, F.Nurkolis, SL.Noor, HK. Permatasari, Hardinsyah, NA. Taslim, SC. Batubara, N. Mayulu, DS. Wewengkeng, H. Rotinsulu, (2021), “Probiotic beverage: the potential of anti-diabetes within kombucha tea made from sea grapes (*Ceulerpa racemosa*) containing high antioxidant and polyphenol total”, *Proceedings of Nutrition Society*, vol.80
50. Rasu Jayabalan, Radomir V. Malbaša, Eva S. Lončar, Jasmina S. Vitas, Muthuswamy Sathishkumar (2014), “A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus”, *Comprehensive Review in Food Science and Food Safety*, vol. 13, pp. 538-550
51. Reiss. J, (1994). “Influence of different sugars on the metabolism of the tea fungus”. *Zeitschrift Fuer Lebensmittel-Untersuchung Und -Forschung*, 198(3), pp.258–261
52. Silvia Alejandra Villarreal-Soto, Sandra Beaufort, Jalloul Bouajila, Jean-Pierre Souchard, Patricia Taillandier, 2018, “Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review”, *Journal of Food Science*, vol.83, pp.580-588
53. Sreeramulu. G, Zhu. Y & Knol. W. (2000). “Kombucha Fermentation and Its Antimicrobial Activity”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol.48, pp. 2589–2594.
54. T. Aung, J.B. Eun, (2022), “Impact of time and temperature on the physicochemical, microbiological, and nutraceutical properties of laver kombucha (*Porphyra dentata*) during fermentation”, *LWT- Food Science and Technology*, vol. 154.
55. T.Y. Sun, J.S. Li, C. Chen, (2015), “Effects of blending wheatgrass juice on enhancing phenolic compounds and antioxidant activities of traditional kombucha beverage”, *Journal of Food and Drug Analysis*, 23 (4), pp. 709-718
56. Teoh A.L., Heard.G., Cox.J (2004). “Yeast ecology of Kombucha fermentation”. *Int. J. Food Microbiol.* 95 (2), 119-126
57. Velićanski A.S, Cvetković D.D, Markov S.L, Šaponjac V.T.T & Vulić J.J, (2014). “Antioxidant and antibacterial activity of the beverage obtained by fermentation of sweetened lemon balm (*Melissa officinalis* L.) Tea with Symbiotic consortium of bacteria and yeasts”. *Food Technology and Biotechnology*, 52(4), 420–429.
58. Vitas, J., Malbasa, R., Grahovac, J., & Loncar, E. (2013). “The antioxidant activity of Kombucha fermented milk products with stinging nettle and winter savory”. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 19(1), pp. 129–139
59. Võ Văn Chi (2004), “Từ điển thực vật thông dụng”, tập 2, *NXB Khoa học và Kỹ thuật*, tr.1065-1067.
60. W.C. Tan, B.J. Muhialdin, A.S. Meor Hussin, (2020), “Influence of storage conditions on the quality, metabolites, and biological activity of soursop (*Annona muricata*. L.) kombucha”, *Frontiers in Microbiology*, vol. 11, p. 2982
61. Watawana M.I., Jayawardena. N., Gunawardhana C.B., Waisundara V.Y., (2015). “Health, wellness and safety of the consumption of Kombucha” *Journal of Chemistry*, pp.1-11.
62. Wintergerst E.S.; Maggini S.; Hornig D.H (2006). “Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions”. *Ann. Nutr. Metab*, No. 50, pp.85–94.
63. Yang J.; Lagishetty.V.; Kurnia P.; Henning S.M.; Ahdoot A.I.; Jacobs J.P (2022) “Microbial and Chemical Profiles of Commercial Kombucha Products”. *Nutrients*, no.14, pp.670.

SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT CÓ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ PROTEIN P37 CỦA VIRUS ĐẬU MÙA KHỈ BẰNG MÔ HÌNH DOCKING PHÂN TỬ

Nguyễn Thị Thanh Thảo¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, email: thanhthaont@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Monkeypox virus (MPXV) gây bệnh đậu mùa khỉ với hơn 93.900 ca nhiễm và 179 ca tử vong trên thế giới tính đến tháng 3/2024. P37 chính là một protein thiết yếu đặc trưng cho họ Orthopoxvirus và có nhiều nhất trong lớp vỏ bên ngoài của virus bao bọc ngoại bào, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sao chép và lan truyền virus nhưng hiện nay vẫn chưa được xác định cấu trúc. Tecovirimat là thuốc hiếm hoi được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ công nhận điều trị MPXV theo cơ chế ức chế protein p37. Cấu trúc 3D của p37 được xây dựng bằng nhiều công cụ khác nhau theo hai phương pháp là mô hình tương đồng và nhận diện nếp gấp. Chất lượng protein được đánh giá bằng nhiều thông số như biểu đồ Ramachandran, hệ số xung đột hay điểm số mô hình hóa đĩa. Cơ sở dữ liệu ChemDiv 64.958 chất phân tử nhỏ có khả năng kháng virus và 469 chất được chấp thuận làm thuốc từ DrugBank được sàng lọc qua mô hình động học-độc tính và khảo sát khả năng gắn kết với p37 bằng mô hình gắn kết phân tử. Nghiên cứu đã xây dựng được 6 mô hình 3D, trong đó mô hình tốt nhất có phần trăm acid amin trong vùng ưa chuộng đạt 89,7%, điểm số molprobit đạt 1,28 và phép thử chênh lệch khoảng cách cục bộ dự đoán đạt 92,3%. Tổng cộng 11.403 chất được docking thành công vào khoang gắn kết của MPXV p37 bằng phần mềm Autodock Vina 1.1.2. Dựa trên ái lực gắn kết (Δg_{dock}) và so sánh với tecovirimat, 23 chất tiềm năng có Δg_{dock} từ -9,2 đến -8,5 kcal.mol⁻¹ và hình thành được các liên kết hydrogen với Asn329, His334 hay liên kết kỵ nước với Phe52, Leu118, Leu239 và Asp283 là các chất ức chế MPXV p37 tiềm năng.

Từ khóa: Monkeypox virus, *in silico*, docking phân tử, protein p37, Autodock

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ khi bắt đầu xuất hiện tại Châu Âu vào đầu năm 2022, đến nay dịch đậu mùa khỉ do Monkeypox virus (MPXV) đã gây ra hơn 93.900 trường hợp được xác nhận nhiễm đậu mùa khỉ, trong đó có 179 trường hợp đã tử vong (C.D.C, 2024). Hiện nay, chỉ có một loại vắc-xin được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận sử dụng vào năm 2019 là JYNNEOS (FDA, 2022). Vắc-xin ACAM2000 chỉ được FDA phân loại là dược phẩm mới đang được nghiên cứu (investigational new drug - IND) nhưng không được cấp phép để điều trị bệnh. Bên cạnh đó, hiện nay đã có ba thuốc được FDA chấp thuận bao gồm tecovirimat, cidofovir và brincidofovir, tuy nhiên chưa có dữ liệu về hiệu quả của brincidofovir và cidofovir trong điều trị nhiễm MPXV ở người (Carvalho, 2022; FDA, 2023). Chính vì vậy việc phát triển thuốc phân tử nhỏ trên những đích tác động mới có hiệu quả điều trị đặc hiệu cho những bệnh nhân đã nhiễm MPXV rất cần được quan tâm.

Trong những năm gần đây, sàng lọc *in silico* hay sàng lọc dựa trên sự trợ giúp của máy tính (Computer aided drug design – CADD) là phương pháp giúp rút ngắn thời gian và giảm chi phí của quá trình khám phá thuốc mới. CADD được ứng dụng thành công trong một số

ngiên cứu khám phá chất ức chế p37 của virus đậu mùa khi (Rout và *nnk.*, 2023). Xác định và đánh giá khoang gắn kết của protein p37 của virus đậu mùa khi bằng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử (Sen Gupta và *nnk.*, 2023). Monkeypox virus là virus có ADN sợi kép thuộc chi orthopoxvirus, bao gồm hai nhánh biến chủng: nhánh Trung Phi (Clade I) và nhánh Tây Phi (Clade Iia và Clade Iib), trong đó chủng gây ra đợt bùng phát toàn cầu đầu năm 2022 và có ca xuất hiện ở Việt Nam là Clade Iib (Rizk và *nnk.*, 2022; W.H.O, 2022). Tecovirimat (ST-246 hay TPOXX) đã được FDA chấp thuận và xem xét là thuốc đầu tay trong điều trị nhiễm MPXV theo cơ chế ức chế protein p37 của MPXV (Prevention CfDca, 2023). P37 là một protein đặc trưng cho chi orthopoxvirus, có vai trò sinh học quan trọng trong tổng hợp màng tế bào nhưng hiện nay vẫn chưa xác định được cấu trúc.

Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xây dựng cấu trúc protein và mô hình sàng lọc ảo các chất ức chế p37 để phòng ngừa và điều trị MPXV.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tập các hợp chất đã được chấp nhận sử dụng làm thuốc bao gồm 469 cấu trúc thu thập từ CSDL DrugBank (Wishart và *nnk.*, 2008).

Tập các hợp chất có khả năng kháng virus bao gồm 64.958 cấu trúc thu thập từ CSDL ChemDiv (CHEMDIV Antiviral Library).

Cấu trúc đích tác động protein p37 của virus đậu mùa khi có trình tự acid amin được thu thập từ CSDL Uniprot với mã ID: Q5IXY0. Tecovirimat (ST-246) đã được FDA chấp thuận vào năm 2018 để điều trị bệnh đậu mùa và được bán trên thị trường với tên thương hiệu TPOXX. Tecovirimat có hoạt tính đối với Orthopoxvirus (Smith và *nnk.*, 2009). Tecovirimat được sử dụng làm chất tham chiếu trong nghiên cứu này.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Mô hình hóa cấu trúc protein

Sử dụng công cụ trực tuyến BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) cho phép tìm kiếm cơ sở dữ liệu protein và ADN có sự tương đồng về mặt trình tự, đặc biệt hiệu quả đối với protein của những loài không cùng họ (Abraham và *nnk.*, 2015). Cấu trúc protein được lưu lại dưới dạng *.pdb.

Xây dựng mô hình cấu trúc protein đích: xây dựng thông qua 4 nền tảng công cụ trực tuyến riêng biệt: AlphaFold, AlphaFold 2, I-TASSER và SWISS-MODEL. Kết quả mô hình 3D protein được lưu dưới dạng *.pdb và các thông số đánh giá chất lượng mô hình khác nhau.

Đánh giá chất lượng mô hình cấu trúc protein dựa trên các thông số: biểu đồ Ramachandran, điểm số TM (template modeling score - TM-score), RMSD (root mean square deviation) và điểm số molprobit (Altschul và *nnk.*, 1997; Wishart và *nnk.*, 2008; CHEMDIV Antiviral Library).

2.2.2. Tìm kiếm và lựa chọn khoang gắn kết tiềm năng

Protein sau khi được chuẩn bị sẽ được tải trực tiếp lên một máy chủ trực tuyến CavityPlus (<http://www.pkumdl.cn/CavityPlus>) (Xu và *nnk.*, 2018). Protein được đánh giá và xác định các vị trí liên kết tiềm năng trên bề mặt cấu trúc protein, xếp hạng chúng dựa trên điểm số về khả năng kết hợp với phối tử và khả năng hấp thụ từ đó xác định được khoang gắn kết. Để đánh giá thêm về việc lựa chọn khoang gắn kết của CavityPlus, nghiên cứu tiến hành docking mù hợp

chất phân tử nhỏ tecovirimat với thiết lập độ gắng sức (exhaustiveness) là 32 và số cấu dạng giữ lại (num_modes) là 100 nhằm xác định được tất cả các cấu dạng có thể có từ đó đánh giá được các vị trí tiềm năng làm khoang gắn kết.

2.2.3. Docking

Chuẩn bị cấu trúc phối tử: Các cấu trúc sau khi thỏa mô hình được động học-độc tính (ADMET) và loại trùng lặp sẽ được tiến hành loại bỏ muối bằng chức năng Wash của phần mềm MOE 2022.02. Sau đó, toàn bộ cơ sở dữ liệu sẽ được tối thiểu hóa năng lượng và bổ sung hydro bằng công cụ Energy minimize của phần mềm MOE 2022.02 với thông số chênh lệch độ lệch căn bình phương giữa các cấu dạng (RMS Gradient): 0,0001 kcal/mol/Å². Tất cả cấu trúc sẽ được chuyển sang định dạng *.pdbqt bằng phần mềm Open Babel.

Chuẩn bị protein: Cấu trúc protein P37 của Monkeypox virus sau khi được xây dựng và đánh giá độ ổn định sẽ được lưu dưới dạng *.pdb và chuẩn bị bằng công cụ *QuickPrep* của phần mềm MOE 2022.02 với thông số *RMS gradient = 0,0001 kcal/mol/Å²*. Sau đó, protein sẽ được đưa vào phần mềm Autodock Tools 1.5.6 để thêm hydro phân cực, thêm điện tích mô hình Kollman – Gasteiger và được lưu dưới dạng *.pdbqt.

Docking: Quá trình gắn kết phân tử được thực hiện bằng phần mềm Autodock Vina 1.1.2 và kết quả được thể hiện dưới dạng giá trị ái lực gắn kết ΔG_{dock} (kcal.mol⁻¹) và đồng thời thể hiện qua sự tương tác giữa phối tử với các acid amin trong khoang gắn kết.

Phân tích kết quả: Ái lực gắn kết càng âm thể hiện khả năng gắn kết càng tốt giữa phối tử và protein. Bên cạnh đó, để đánh giá việc hình thành các liên kết giữa phối tử và protein như liên kết hydro, liên kết kỵ nước, liên kết Van der waals hay liên kết $\pi-\pi$... một công cụ trực tuyến được áp dụng để phân tích là PLIP (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/>) (Adasme và nnk., 2021). Hình ảnh phân tích tương tác được trích bằng phần mềm Pymol (Seeliger và de Groot, 2010).

2.2.4. Đánh giá được động học và độc tính (ADMET)

Công cụ ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), được dùng để dự đoán và đánh giá các hợp chất tiềm năng dựa trên quy tắc Lipinski, Pfizer, PAINS. Đây là một công cụ trực tuyến cho phép truy cập một loạt mô hình dự đoán tin cậy, nhanh chóng và chính xác như: có khả năng sử dụng đường uống, độ hòa tan, tính thấm, sinh khả dụng, độ ổn định, khả năng gây độc tế bào... (Xiong và nnk., 2021).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Xây dựng và đánh giá chất lượng mô hình cấu trúc protein p37 của MPXV

Cấu trúc protein phù hợp được tìm kiếm bằng công cụ PSI-BLAST là phospholipase của *Serratia plymuthica* với mã PDB là 7e0m Hình 1. Trình tự này bao gồm 391 acid amin và có tỉ lệ nhận dạng tương đồng giữa hai cấu trúc là 20,83%. Kết quả lựa chọn cấu trúc protein mẫu của các nền tảng I-TASSER và SWISS-MODEL lựa chọn chức năng tùy chỉnh, 7e0m được đánh giá là cấu trúc mẫu phù hợp nhất với tỉ lệ nhận dạng tương ứng lần lượt là 22,03% và 21%. Với mức độ nhận dạng nhỏ hơn 30% so với cấu trúc mẫu, thông số căn bậc hai độ lệch trung bình bình phương (RMSD) sẽ được tiến hành đánh giá để đảm bảo chất lượng của mô hình 3D protein p37 được xây dựng.

Hình 1. Kết quả tìm kiếm bằng công cụ PSI-BLAST

Các mô hình protein xây dựng được đánh giá chất lượng với 4 công cụ trực tuyến là AlphaFold, AlphaFold 2, I-TASSER và SWISS-MODEL, theo hai phương pháp là mô hình tương đồng hóa và nhận diện nếp gấp. Kết quả đánh giá các thông số chung của mô hình được trình bày ở Bảng 1. Mô hình cấu trúc protein được xây dựng bởi nền tảng AlphaFold 2 với phương pháp mô hình hóa tương đồng được đánh giá có chất lượng tốt hơn các mô hình khác.

Bảng 1. Kết quả đánh giá chất lượng các mô hình 3D protein xây dựng được

Mô hình	Phương pháp	% acid amin trong vùng ưa chuộng	RMSD (1-5 Å)	Điểm số TM (> 0,5)	Điểm số Molprobitry (-4-2)
AlphaFold	Nhận dạng nếp gấp	90,0%	2,50	0,60	1,46
AlphaFold 2	Mô hình tương đồng hóa	89,4%	2,59	0,86	1,28
AlphaFold 2	Nhận dạng nếp gấp	89,7%	3,00	0,86	2,18
I-TASSER	Mô hình tương đồng hóa	69,9%	1,02	0,94	4,19
I-TASSER	Mô hình tương đồng hóa	74,6%	0,95	0,94	4,17
SWISS-MODEL	Mô hình tương đồng hóa	86,1%	12,10	0,42	2,26

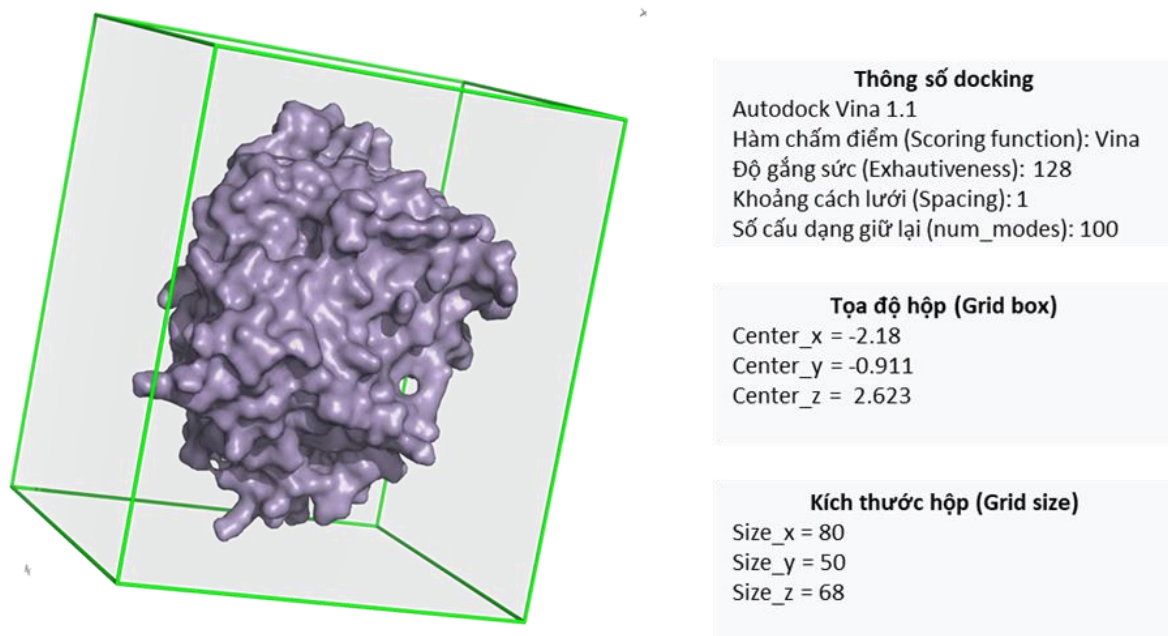
3.2. Xác định và đánh giá khoang gắn kết

Các khoang gắn kết tiềm năng được đánh giá khả năng làm thuốc bằng công cụ trực tuyến CavityPlus. Kết quả được công cụ thể hiện qua các thông số là pKd (ái lực liên kết), Drugscore (điểm số làm thuốc) và Druggability (khả năng làm thuốc). Trong các khoang tiềm năng thu được, khoang gắn kết ở top 1 được đánh giá có khả năng gắn kết với các thuốc là tốt nhất, với điểm số Drugscore là 1828 và khả năng làm thuốc được phân mềm đánh giá ở mức mạnh (Bảng 2).

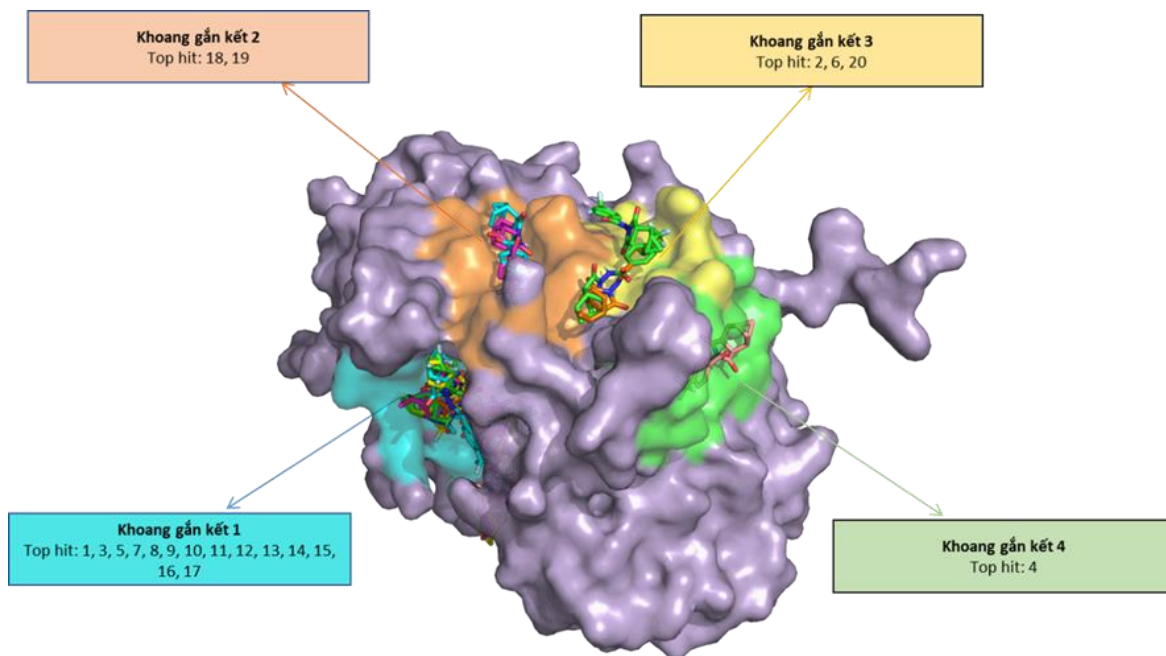
Bảng 2. Kết quả đánh giá khoang liên kết bằng CavityPlus

STT	pKd ước tính tối đa	pKd ước tính trung bình	Điểm số làm thuốc	Khả năng làm thuốc
1	9,41	6,87	1828,00	Mạnh
2	11,42	6,98	125,00	Trung bình
3	10,49	6,22	275,00	Trung bình
4	8,93	5,68	-620,00	Yếu
5	6,78	4,94	-1080,00	Yếu
6	6,61	4,89	-1193,00	Yếu
7	6,57	4,87	-1206,00	Yếu
8	6,43	4,82	-1229,00	Yếu
9	6,15	4,73	-1044,00	Yếu
10	5,99	4,67	-1258,00	Yếu
11	5,79	4,60	-1088,00	Yếu

Tiến hành docking mù với thông số hộp grid box và các thông số thiết lập cho quá trình docking được thể hiện trong Hình 2. Kết quả thu được tổng cộng 20 cấu dạng của hợp chất tecovirimat. Các cấu dạng này được giữ lại và phân chia vào bốn khoang gắn kết khác nhau, tương ứng với bốn khoang gắn kết top đầu mà công cụ CavityPlus tìm kiếm được. Cấu dạng top hit 1 có ái lực gắn kết là -8 kcal.mol^{-1} và cùng với 13 cấu dạng khác gắn kết chủ yếu ở khoang gắn kết 1 của mô hình protein. Vị trí các khoang gắn kết và các cấu dạng của tecovirimat sau khi docking mù được thể hiện trong Hình 3. Khoang gắn kết 1 đã chứng minh được tiềm năng vượt trội so với các khoang bên cạnh.



Hình 2. Thông số thiết lập cho quá trình docking mù

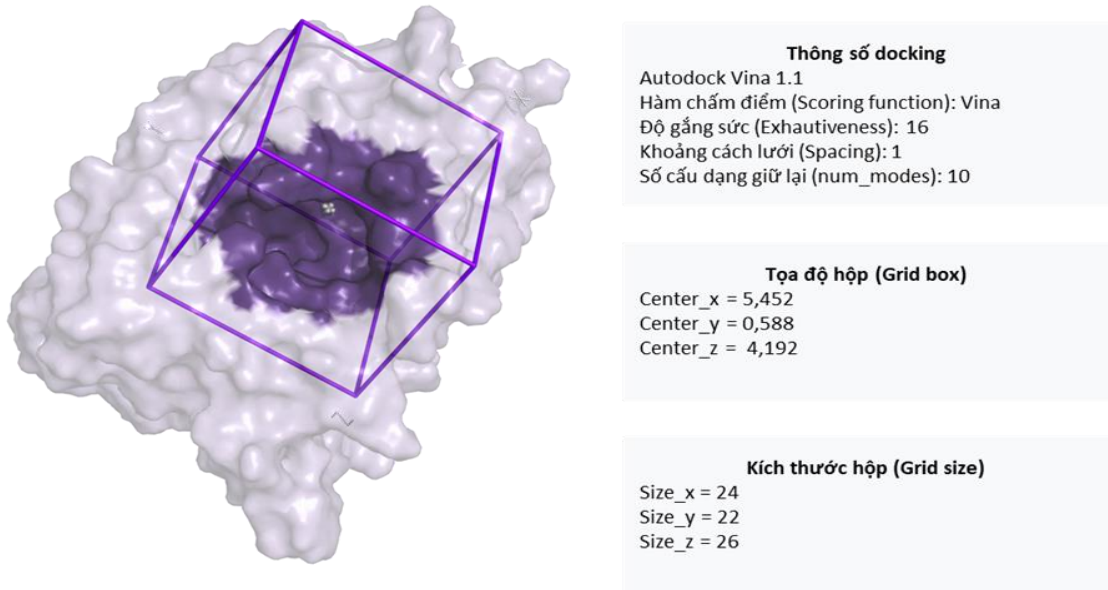


Hình 3. Kết quả quá trình docking mù

3.3. Docking

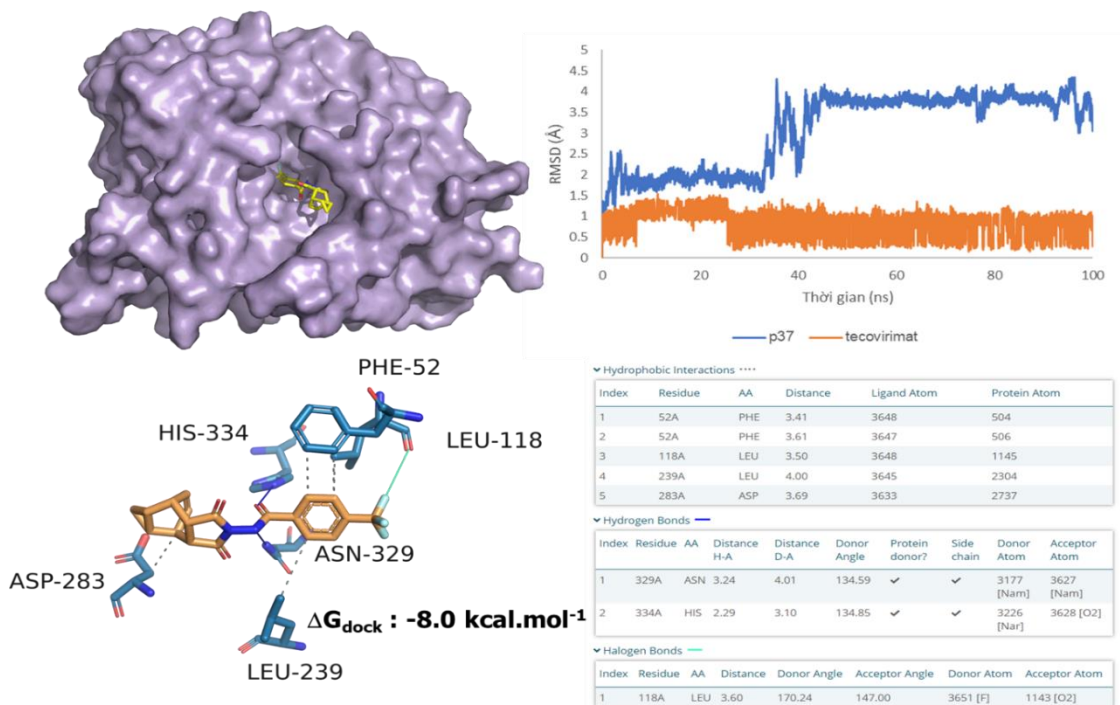
3.3.1. Xây dựng mô hình docking phân tử

Kích thước khoang gắn kết sẽ được tinh chỉnh để che phủ tất cả các cấu dạng của hợp chất tecovirimat ở khoang gắn kết 1. Thông số khoang gắn kết được thể hiện trong Hình 4.



Hình 4. Thông số thiết lập cho quá trình docking

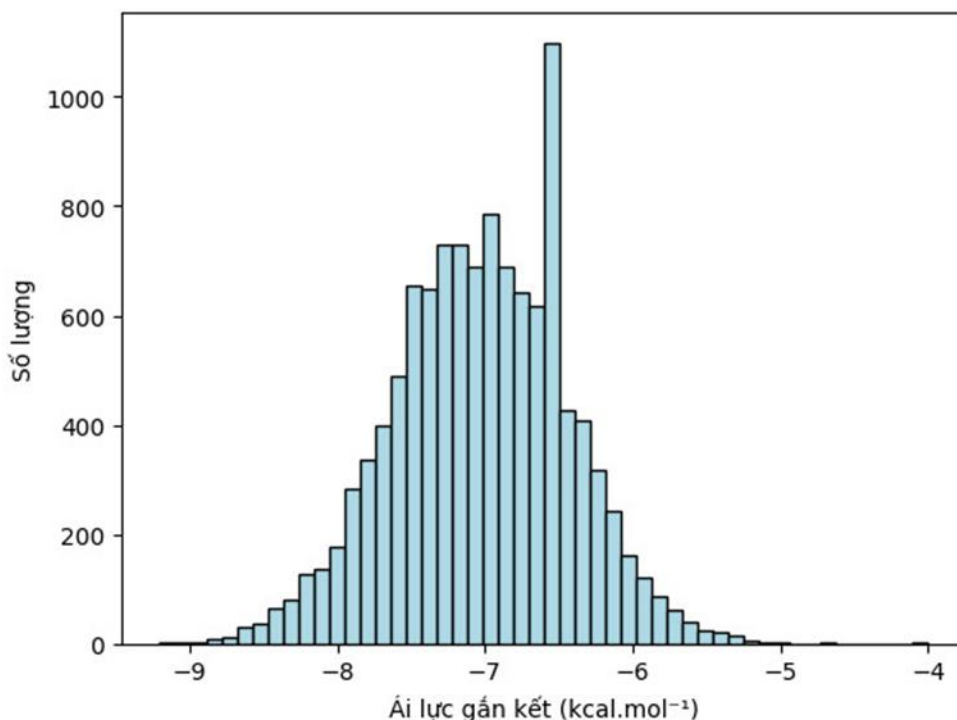
Ái lực gắn kết của tecovirimat và tương tác với p37 được thể hiện trong Hình 5. Thông số được sử dụng để đánh giá các chất sau khi docking: điểm số gắn kết là -8 kcal.mol^{-1} và hình thành được các liên kết hydrogen với Asn329, His334 hay liên kết kỵ nước với Phe52, Leu118, Leu239 và Asp283.



Hình 5. Kết quả đánh giá khả năng gắn kết của tecovirimat với protein p37

3.3.2. Sàng lọc chất ức chế protein p37

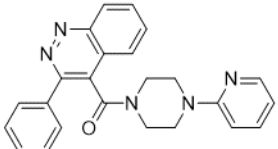
Cơ sở dữ liệu của nghiên cứu gồm 65.427 hợp chất được thu thập từ hai thư viện các hợp chất được sử dụng làm thuốc của Drugbank và các hợp chất kháng virus của ChemDiv sẽ được tiến hành xóa trùng lặp bằng phần mềm MOE 2022.02 và sàng lọc qua các mô hình ADMET. Tập 11.404 hợp chất thu được sẽ tiến hành để tìm kiếm các hợp chất ức chế đối với thụ thể p37. Có 11.403/11.404 cấu trúc được dock thành công vào trong khoang gắn kết, trong đó ái lực gắn kết của tập ChemDiv dao động từ $-9,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ đến $-5,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, đối với tập Drugbank thì từ $-8,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ đến $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Kết quả thể hiện ở Hình 6.

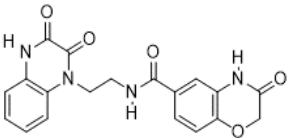
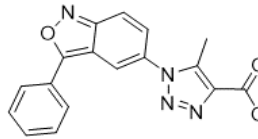
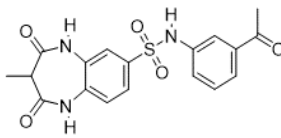
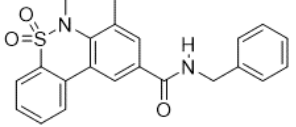
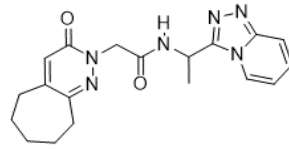
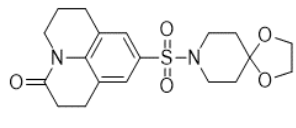
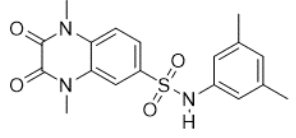
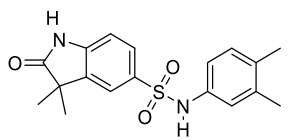
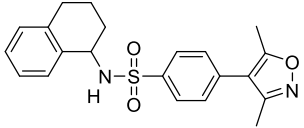
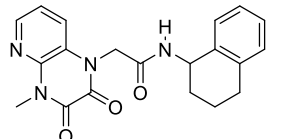


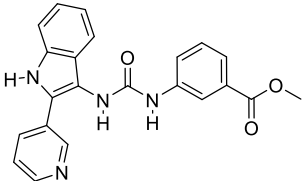
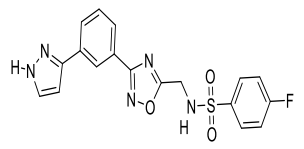
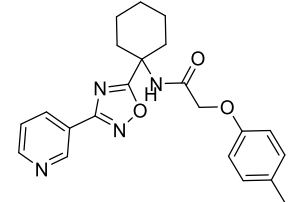
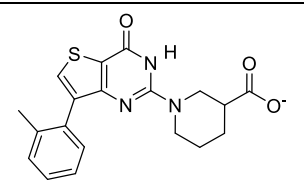
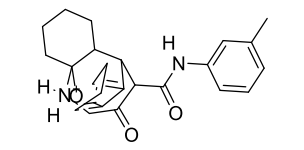
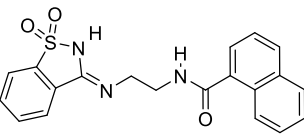
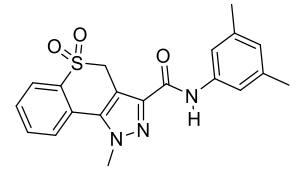
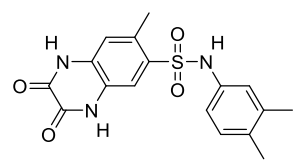
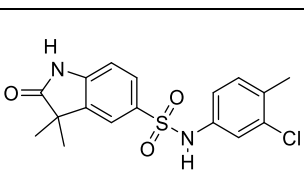
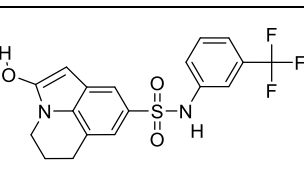
Hình 6. Biểu đồ phân bố điểm số docking

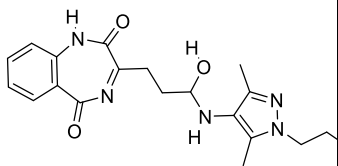
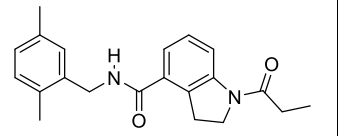
Biểu đồ cho thấy phân bố tập trung chủ yếu từ $-7,6$ đến $-6,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, trong đó số chất có ái lực gắn kết là $-6,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ chiếm tỉ lệ cao nhất. So với ái lực gắn kết của chất tham chiếu tecovirimat là $-8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, có 679 chất có điểm số âm hơn chất tham chiếu. Để giảm thiểu số lượng chất cần phải đánh giá tương tác thủ công, nghiên cứu tiến hành lựa chọn 93 chất có ái lực gắn kết âm hơn $-8,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ để tiến hành phân tích tương tác với p37 bằng công cụ trực tuyến PLIP. Kết quả có 23 chất toàn bộ đều từ cơ sở dữ liệu Chemdiv thỏa mãn bộ các tiêu chuẩn đề ra Bảng 3.

Bảng 3. Tên gọi, cấu trúc và tương tác giữa các chất tiềm năng với p37

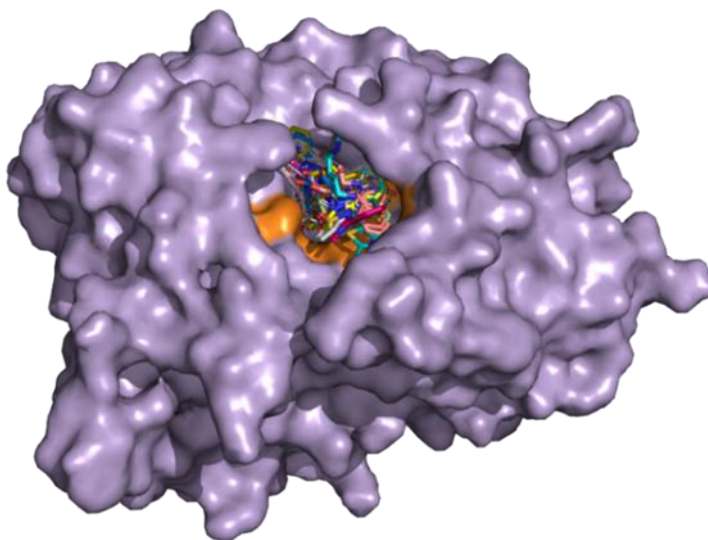
STT	ID NAME	Cấu trúc	Ái lực gắn kết (kcal.mol^{-1})	Acid amin tương tác	
				Tương tác kỵ nước	Tương tác hydro
1	f146-1706		-9.2	Phe52, Leu118, Thr137, Ile144, Leu239, Trp279, Asp283	Ser135, Asn312, Asn329

2	y041-3056		-9.2	Phe52, Leu118, Leu239, Trp279,	Asp283, Asn312, Asn329, His334
3	d731-0309		-8.8	Phe52, Leu118, Leu239, Trp279	Ser135, Thr137, Ser140, Asn312, His334
4	e145-0128		-8.8	Phe52, Leu118, Ile114, Leu239, Trp279	Ser135, Asp283, Asn312, His334
5	j097-0583		-8.8	Phe52, Asn55, Leu118, Thr137, Leu239, Trp279	Thr137, His334
6	j102-0285		-8.8	Phe52, Leu118, Leu239, Trp279	Ser135, Asn312, Asn329, His334
7	g856-5554		-8.7	Phe52, Leu118, Ile144, Leu239	Asn329, His334
8	c515-0139		-8.6	Leu239, Ala240, Trp279, Asp283	Ser135, Thr137, Ser140, Asn329, His334
9	e882-1118		-8.6	Phe52, Leu118, Leu239, Ala240, Trp279	Ser135, Thr137, Asn312, His334
10	f180-0145		-8.6	Phe52, Leu118, Leu239, Ala240, Trp279, Asp283	Asn312, His334
11	g884-0153		-8.6	Phe52, Leu118, Leu239, Asp283	Asn312, Asn329

12	1556-0073		-8.6	Phe52, Leu118 Leu239	Ser135, Asp283 His334
13	m321-0012		-8.6	Phe52, Leu118 Leu239	Ser140, Arg246 Asn329, His334
14	p890-2092		-8.6	Phe52, Leu118 Leu239, Trp279 Thr333	Asn312, Lys314 Asn329, His334
15	z250-2458		-8.6	Phe52, Leu118, Leu239, Ala240, Trp279	Asn329, His334
16	4406-0018		-8.5	Phe52, Leu118, Leu239, Trp279, Asp280, Lys281	Asn329
17	4489-8502		-8.5	Phe52, Leu118 Leu239, Trp279	Asn329, His334
18	e207-1576		-8.5	Phe52, Leu118 Asp283	His334
19	e734-0098		-8.5	Phe52, Leu118, Leu239, Ala240	Thr137, Ser140, Asn329, His334
20	e882-1107		-8.5	Phe52, Leu118, Leu239, Trp279	Ser135, Thr137, Asn312, His334
21	g856-5712		-8.5	Phe52, Asn55 Leu118, Thr137 Ile144, Leu239 Trp279	Thr137, Ser140 Asn329

22	j101-0252		-8.5	Phe52, Leu118 Ile144, Leu239 Trp279	Lys314, Ser327 Asn329, His334
23	p087-2026		-8.5	Phe52, Leu118 Ile144, Leu239 Ala140, Trp279	His334

Phân tích kết quả docking của 23 hợp chất và chất tham chiếu tecovirimat trên protein p37 thấy rằng cả 23 chất đều có cùng cách thức gắn kết vào khoang gắn kết với chất tham chiếu được mô tả trong Hình 7. Giống với chất tham chiếu có thể thấy hệ thống các vòng thơm và dị vòng có trong cấu trúc các phân tử nhỏ đã góp phần rất lớn trong việc hình thành các tương tác kỵ nước với các acid amin trong khoang thông qua các liên kết π - π với vòng thơm của phenylalanin, tryptophan hay histidin. Ngoài ra, cấu trúc amid hoặc sulfonamid có trong hầu hết các chất có sự tương đồng với cấu trúc của chất tham chiếu, đã giải thích phần nào việc hình thành được các tương tác hydro và kỵ nước tương tự với chất tham chiếu. Bên cạnh các acid amin trong bộ tiêu chí, các hợp chất còn hình thành được liên kết với các acid amin khác của khoang như Thr137, Trp279, Ser135...



Hình 7. Vị trí gắn kết của 23 chất tiềm năng trong khoang gắn kết

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu đã thực hiện mô hình hóa cấu trúc 3D protein p37 bởi công cụ AlphaFold 2 được đánh giá đạt chất lượng tốt nhất. Khi so sánh với mô hình có chất lượng cao nhất trong các nghiên cứu hiện nay (mô hình 3D protein trong nghiên cứu của Srivastava và các cộng sự) (Srivastava và *nnk.*, 2023), mô hình của nghiên cứu có phần trăm acid amin trong vùng ưa chuộng được biểu thị bởi biểu đồ Ramachandran cao hơn (89,4% so với 76,77%) và giá trị RMSD so với protein mẫu (mã PDB: 7E0M) thấp hơn (2,59 Å so với 3,2 Å), chứng tỏ có sự vượt trội về chất lượng đánh giá của mô hình mà nghiên cứu xây dựng.

So với kết quả *in silico* để xác định chất ức chế protein p37 của virus đậu mùa khỉ của tác giả Madhusmita Rout và cộng sự (Rout và *nnk.*, 2023), nghiên cứu đã có sự mở rộng cơ sở dữ liệu và cung cấp cụ thể các giá trị đánh giá chất lượng mô hình. Nghiên cứu đã thu được 11.332 chất dock thành công vào khoang gắn kết, chiếm 99,99%, trong đó có hơn 500 chất có ái lực gắn kết nhỏ hơn ái lực của chất đối chiếu tecovirimat. Quan sát cách thức gắn kết của các chất, Asn329 là acid amin có khả năng tạo nhiều liên kết hydro và đây cũng là tương tác rất quan trọng bên cạnh liên kết cầu muối giúp phối tử liên kết tốt với khoang gắn kết. Bên cạnh đó, Asn329 cũng là acid amin tương tác với chất đối chiếu tecovirimat và được đề tài lựa chọn trong bộ tiêu chí sàng lọc các chất tiềm năng để mô phỏng động lực học phân tử. Tuy nhiên, khi quan sát biểu đồ đóng góp liên kết hydro trong quá trình mô phỏng 100 ns của 6 chất tiềm năng nhất, Ser135 lại vượt Asn329 để trở thành acid amin đóng góp ổn định nhất theo thời gian và đóng góp tỷ lệ phần trăm nhiều nhất ở hầu hết các chất.

Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình docking phân tử đã xây dựng có khả năng sàng lọc tốt các chất ức chế, phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn chưa tiến hành mô phỏng MD. Vì vậy, đề tài kiến nghị các chất trên sẽ tiếp tục được mô phỏng động lực học phân tử và đánh giá năng lượng liên kết tự do để tìm ra các chất có khả năng gắn kết ổn định với p37.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abraham, M.J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J.C., Hess, B. & Lindahl, E. (2015). GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1-2, 19-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
2. Adasme, M.F., Linnemann, K.L., Bolz, S.N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V.J. & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1) W530-W534. doi:10.1093/nar/gkab294
3. Altschul, S.F., Madden, T.L., Schäffer, A.A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W. & Lipman, D.J. (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res*, 25(17), 3389-402. doi:10.1093/nar/25.17.3389
4. Carvalho, T. (2022). The unknown efficacy of tecovirimat against monkeypox. *Nat Med*, 28(11), 2224-2225. doi:10.1038/d41591-022-00094-0
5. C.D.C (2023). Mpox Outbreak Global Map. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
6. CHEMDIV Antiviral Library. <https://www.chemdiv.com/catalog/focused-and-targeted-libraries/antiviral-library/>
7. FDA (2022). FDA's role in Monkeypox (mpox) preparedness and response, and information about Monkeypox (mpox). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/fda-mpox-response>
8. Prevention CfDCA (2023). Treatment Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/treatment.html>
9. Rizk, J.G., Lippi, G., Henry, B.M., Forthal, D.N. & Rizk, Y. (2022). Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*, 82(9), 957-963. doi:10.1007/s40265-022-01742-y
10. Rout, M., Dey, S., Mishra, S., Panda, S., Singh, M.K., Sinha, R., Dehury, B. & Pati, S. (2023). Machine learning and classical MD simulation to identify inhibitors against the P37 envelope protein of monkeypox virus. *J Biomol Struct Dyn*, 1-14. doi:10.1080/07391102.2023.2216290
11. Seeliger, D. & de Groot, B.L. (2010). Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *J Comput Aided Mol Des*, 24(5), 417-22. doi:10.1007/s10822-010-9352-6

12. Sen Gupta, P.S., Panda, S.K., Nayak, A.K. & Rana, M.K. (2023). Identification and Investigation of a Cryptic Binding Pocket of the P37 Envelope Protein of Monkeypox Virus by Molecular Dynamics Simulations. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 14(13), 3230-3235. doi:10.1021/acs.jpcclett.3c00087
13. Smith, S.K., Olson, V.A., Karem, K.L., Jordan, R., Hruby, D.E. & Damon, I.K. (2009). In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(3), 1007-12. doi:10.1128/aac.01044-08
14. Srivastava, V., Naik, B., Godara, P., Das, D., Mattaparthi, V.S.K. & Prusty, D. (2023). Identification of FDA-approved drugs with triple targeting mode of action for the treatment of monkeypox: a high throughput virtual screening study. *Molecular Diversity*. doi:10.1007/s11030-023-10636-4
15. W.H.O (2022). Monkeypox: experts give virus variants new names. <https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names>
16. Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., Cheng, D., Shrivastava, S., Tzur, D., Gautam, B. & Hassanali, M. (2008). DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res*, 36, D901-6. doi:10.1093/nar/gkm958
17. Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T. & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res*, 49(W1), w5-w14. doi:10.1093/nar/gkab255
18. Xu, Y., Wang, S., Hu, Q., Gao, S., Ma, X., Zhang, W., Shen, Y., Chen, F., Lai, L. & Pei, J. (2018). CavityPlus: a web server for protein cavity detection with pharmacophore modelling, allosteric site identification and covalent ligand binding ability prediction. *Nucleic Acids Res*, 46(W1), W374-w379. doi:10.1093/nar/gky380

TỔNG QUAN TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CỦA α -MANGOSTIN CÓ TRONG CÂY MĂNG CỨT

Nguyễn Thị Phương Trúc¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo^{2*}

1. Trạm Y tế, Trường Đại học Thủ Dầu Một; 2. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

* Liên hệ email: thanhthaont@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Tỷ lệ tử vong do ung thư ngày càng phổ biến trên toàn cầu, điều này làm tăng vọt nhu cầu khám phá các loại thuốc chống ung thư mới, an toàn và hiệu quả. Nghiên cứu khoa học đang hướng sự chú ý tới các hợp chất hoạt tính sinh học có nguồn gốc tự nhiên vì chúng có ít tác dụng phụ hơn so với các loại thuốc tổng hợp hiện nay được sử dụng cho hóa trị. α -Mangostin là một hoạt chất sinh học tiềm năng trong điều trị ung thư. Bài đánh giá này nhằm tổng hợp và giải thích cơ chế tác dụng của α -Mangostin trên từng dòng tế bào ung thư bao gồm: ung thư vú (SKBR3; BJMC3879; MCF-7; BJMC3879Luc2; MDA-MB-231; T47D, SKBR3, MDA-MB-468 và AU565), ung thư đường tiêu hoá (HCT116; COLO205, CX-1, MIP-101; SW620; SW480 và HCT116; HT-29; MIAPaCa-2; BxPC-3; PL-45, PANC-1; ASPC1), ung thư phụ khoa (Hela), ung thư đầu và cổ (HN-22, HN-30 và HN-31; CNE-1 và CNE-2; SP-C1; YD-15; SCC-15), ung thư huyết học (HL60 và U937; K562; NB4; K562, KBM5 và KBM5-T135I), ung thư phổi (A549; MMP-2 và MMP-9). Bài tổng quan giúp các nhà khoa học sử dụng làm cơ sở để tiến hành những nghiên cứu phát triển thuốc điều trị ung thư từ α -Mangostin.

Từ khoá: *Garcinia mangostana*, α -Mangostin, ung thư vú, ung thư đường tiêu hoá, ung thư đầu và cổ

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay số bệnh nhân tử vong do ung thư ngày càng tăng cao. Tỷ lệ mắc các trường hợp ung thư đang dần tăng lên do sự gia tăng dân số và tuổi thọ với mức tăng dự kiến lên tới 75% và được dự đoán là nguyên nhân chính gây tử vong vào năm 2030 (Sung và nnk., 2021). Nhu cầu về các phương pháp điều trị mới để điều trị và ngăn ngừa căn bệnh đe dọa tính mạng này ngày càng tăng do độc tính, sự kháng thuốc và những thất bại trong điều trị của các phương pháp điều trị thông thường hiện nay. Những phương pháp điều trị ung thư thường áp dụng là phẫu thuật, xạ trị và dùng thuốc chống ung thư (hóa trị và liệu pháp miễn dịch). Phẫu thuật và xạ trị có hiệu quả nhất trong điều trị ung thư tại chỗ và không di căn, nhưng kém hiệu quả hơn đối với ung thư di căn (Baskar và nnk., 2012; Meylina và nnk., 2021). Hơn nữa, thuốc chống ung thư là lựa chọn hiện nay để điều trị ung thư di căn, vì chúng có thể đến mọi cơ quan trong cơ thể thông qua đường máu. Tuy nhiên, các loại thuốc chống ung thư như hóa trị có nhiều hạn chế, bao gồm tỷ lệ tác dụng phụ cao, hiệu quả hạn chế, đa kháng thuốc và có độc tính cao đối với các tế bào khỏe mạnh đang phát triển do chúng nhắm mục tiêu không đặc hiệu vào các tế bào ung thư (Swain, 2011).

Các nhà nghiên cứu khoa học đang hướng sự chú ý tới các hợp chất hoạt tính sinh học có nguồn gốc tự nhiên vì chúng có ít tác dụng phụ hơn so với các loại thuốc tổng hợp hiện nay được sử dụng cho phương pháp hóa trị (Baskar và nnk., 2012) Trong nhiều thập kỷ, con người đã sử dụng hệ thực vật trên thế giới làm nguồn cung cấp các tác nhân hóa trị liệu ung thư. Hiện nay, các hợp chất chống ung thư đã được phê duyệt lâm sàng có nguồn gốc tự nhiên là vincristine, vinblastine, taxanes và podophyllotoxin. Với sự thành công của những hoạt chất

này trong việc phát triển các thuốc điều trị ung thư, các nhà khoa học đã sàng lọc nhiều hoạt chất sinh học từ thiên nhiên có tiềm năng trong điều trị ung thư (Mazumder và nnk., 2022). Trong số các loại thuốc chống ung thư hiện có, hầu hết chúng đều chứa gốc dị vòng trong cấu trúc hóa học của chúng. Xanthone là một hợp chất dị vòng có khung dibenzo- γ -pyrone và được biết đến là một cấu trúc hoá học tiềm năng cho các hoạt động chống ung thư chống lại một số dòng tế bào ung thư. Khả năng chống ung thư rộng rãi của xanthones được tạo ra bằng cách kích hoạt caspase, liên kết RNA, liên kết ngang DNA, cũng như ức chế P-gp, kinase, aromatase và topoisomerase. Hoạt tính chống ung thư này phụ thuộc vào loại, số lượng và vị trí của các nhóm hoá học gắn vào khung xanthone (Kurniawan và nnk., 2021).

Măng cụt (*Garcinia mangostana*) là một loại trái cây phổ biến ở Đông Nam Á. được sử dụng truyền thống vì lợi ích tăng cường sức khỏe của nó trong nhiều năm. Măng cụt được biết đến là cây có chứa một tỷ lệ cao các hoạt chất sinh học thuộc nhóm xanthone. α -Mangostin là một xanthone có hàm lượng phong phú nhất được phân lập từ măng cụt, chất này đã được chứng minh là có tác dụng sinh học mạnh, đặc biệt là một tác nhân chống ung thư tiềm năng (Meylina và nnk., 2021). Mặc dù có nhiều báo cáo về tác dụng điều trị ung thư của các hoạt chất này, nhưng vẫn chưa có đánh giá lâm sàng về khả năng điều trị ung thư cũng như những giải thích về cơ chế tác dụng vẫn còn rời rạc chưa được hệ thống. Nhóm tác giả thực hiện bài đánh giá này nhằm tóm tắt các nghiên cứu đã được thực hiện đồng thời tổng hợp những cơ chế *in vitro*, *vivo* và lâm sàng của đã được báo cáo về tác dụng điều trị ung thư của α -Mangostin. Từ đó giúp các nhà khoa học có cái nhìn tổng thể hơn để tiếp tục thực hiện những nghiên cứu sâu hơn trong việc nghiên cứu thuốc điều trị ung thư từ α -Mangostin.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp đánh giá được thực hiện bằng cách thu thập cơ sở dữ liệu từ các nguồn, bao gồm: Google Scholar, Science Direct và Pubmed. Tác giả đã sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm: “*a-mangostin*”; “*cancer*”...; tài liệu bằng tiếng Việt và tiếng Anh. Bên cạnh đó các tài liệu có những yếu tố như là: tiêu đề không liên quan đến mục tiêu nghiên cứu, bài nghiên cứu viết bằng ngôn ngữ khác, bài nghiên cứu trình bày không rõ ràng hoặc dữ liệu không đầy đủ... sẽ không được sử dụng trong bài đánh giá này.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. α -Mangostin

α -Mangostin ((1,3,6-Trihydroxy-7-metoxi-2,8-bis(3-metylbut-2-en-1-yl)-9H-xanthen-9-one) là một Xanthone tiêu biểu nhất được phân lập từ vỏ quả, vỏ thân, hạt của quả măng cụt, có tầm quan trọng sinh học đa dạng. α -Mangostin có công thức thực nghiệm $C_{24}H_{26}O_6$ và lần đầu tiên được phân lập từ vỏ khô của quả măng cụt vào năm 1855 bởi W. Schmid (Schmid, 1855). α -Mangostin có lõi ba vòng xanthone điển hình với hai nhóm isoprenyl ở vị trí 2' và 8' được cho là có hoạt tính sinh học.

Tác dụng dược lý của α -Mangostin bao gồm các đặc tính chống oxy hóa, chống ung thư, chống béo phì, kháng khuẩn và chống sốt rét, bên cạnh các đặc tính bảo vệ thần kinh, bảo vệ gan và bảo vệ tim trong bệnh Alzheimer (AD) (Abate và nnk., 2022; Eisvand và nnk., 2022; Meepagala & Schrader, 2018; Wang và nnk., 2021). Do khả năng hòa tan trong nước kém nên các chế phẩm α -Mangostin thường yêu cầu nồng độ chất hòa tan cao, hạn chế việc sử dụng chúng trong một số ứng dụng lâm sàng. Do đó, một nhũ tương nano mới, cục bộ, chứa α -Mangostin với hàm lượng chất hoạt động bề mặt và pha dầu tối ưu đã được phát triển. α -Mangostin có thể được nạp vào nhũ tương nano mà không làm thay đổi đáng kể các tính chất vật lý và hóa học của nó

và nồng độ tối đa của nó được tìm thấy là 0,2% (w/w) (Asasutjarit và nnk., 2019). Nhiều công thức có chứa α -Mangostin trong các sản phẩm thương mại khác nhau bao gồm viên nang, thực phẩm bổ sung, nước trái cây, kem dưỡng da và nước thơm, hiện đang được người tiêu dùng ưa chuộng vì các chỉ định tăng cường sức khỏe khác nhau (Asasutjarit và nnk., 2019).

3.2. Tác dụng điều trị và cơ chế hoạt động của α -Mangostin trên từng loại ung thư

3.2.1. Ung thư vú

Đã có nhiều nghiên cứu *in vitro* về ảnh hưởng của chiết xuất măng cụt và các hợp chất tinh khiết trên các dòng tế bào ung thư vú. Một trong những nghiên cứu sớm nhất được thực hiện bởi Moongkarndi và cộng sự (Moongkarndi và nnk., 2004), nghiên cứu cho thấy chiết xuất etanolic của vỏ quả măng cụt có khả năng chống tăng sinh mạnh giúp chống lại tế bào ung thư vú SKBR3 ở người. Khi chiết xuất metanol thô từ vỏ quả măng cụt được thử nghiệm trên dòng tế bào ung thư vú SKBR3 ở người, sự tăng sinh tế bào bị ức chế phụ thuộc vào nồng độ thông qua việc tăng sự chết tế bào, điều này được thể hiện rõ bằng sự phân mảnh DNA tăng cao và gốc oxy hoá (ROS) ở nồng độ cao (Moongkarndi và nnk., 2004).

Một số xanthone của măng cụt bao gồm α -Mangostin, γ -Mangostin, garcinone D, và garcinone E làm giảm khả năng tồn tại của tế bào trong tế bào SKBR3 thông qua việc giảm hoạt tính aromatase (Balunas và nnk., 2008). Doi và cộng sự quan sát thấy rằng α -Mangostin giảm khả năng sống sót của tế bào trong các tế bào ung thư biểu mô tuyến vú BJMC3879. Những tác động này được điều hòa bởi sự gia tăng quá trình chết theo chương trình, sự ngừng chu kỳ tế bào ở pha G1, kích hoạt caspase-3, caspase-8 và caspase-9 cũng như giảm tiềm năng màng ty thể và tổng hợp DNA. Một nghiên cứu khác cho thấy khả năng ức chế phụ thuộc vào nồng độ và thời gian tác dụng của α -Mangostin đối với tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) do sự xâm lấn và di căn của tế bào ung thư vú MCF-7. α -Mangostin làm giảm khả năng tồn tại, sự di cư và sự xâm lấn của các tế bào MCF-7 thông qua giảm quá trình phosphoryl hóa kinas được điều hòa bằng con đường ngoại bào (ERK1/2), hoạt động liên kết DNA protein 1 (AP-1), hạt nhân yếu tố- κ B (NF- κ B) và ma trận metalloproteinase 2 (MMP-2) và MMP-9 biểu hiện (Lee và nnk., 2010). Shibata và cộng sự nhận thấy rằng α -Mangostin giảm khả năng sống của tế bào, tăng chu kỳ chết tế bào qua trung gian ty thể, bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G1, ức chế pha S và p-Akt-threonine 308 trong tế bào ung thư biểu mô tuyến vú BJMC3879Luc2 và MDA-MB-231 (Shibata và nnk., 2011). Các hoạt động chết tế bào còn được cho là do cytochrome c (cyt.c), hoạt động caspase-3, caspase-8 và caspase-9. Trong một nghiên cứu riêng biệt của cùng một phòng thí nghiệm, khi BJMC3879Luc2 và tế bào MDA-MB-231 được xử lý bằng α -Mangostin và γ -Mangostin, chúng làm giảm sự tăng sinh tế bào thông qua việc tăng sự chết tế bào qua trung gian ty thể, cyt.c, caspase-3, caspase-8 và caspase-9. Cả hai hợp chất này đều bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G1 và giảm tế bào ở pha S, trong khi chỉ có α -Mangostin làm giảm biểu hiện của p-Akt, điều chỉnh tăng p21 và điểm kiểm tra kinase 2 (CHK2) là một chất điều hòa chu trình tế bào (Yoshinobu Matoba, 2013). Đặc tính chống ung thư của α -Mangostin trên các tế bào MDA-MB-231 đã được nghiên cứu sâu hơn trong nghiên cứu của Kurose và cộng sự. Khả năng tồn tại của tế bào bị giảm do tăng sự chết tế bào qua trung gian ty thể, chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin 1, caspase-3, caspase-8, caspase-9, bắt giữ chu kỳ tế bào G1 và CHK2. Những tác dụng này cũng được thực hiện thông qua việc giảm sự phụ thuộc vào cyclin kinase 2 (CDK2), CDK4, chu kỳ phân chia tế bào 25 A (CDC25A), CDC2, cyclin D1 và giảm kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh (PCNA) (Kurose và nnk., 2012). Li và cộng sự nhận thấy rằng α -Mangostin làm giảm khả năng sống sót của tế bào và axit béo nội bào trong dòng tế bào MCF-7 và MDA-MB-231 thông qua tăng sự chết tế bào, giảm phosphoryl hóa kinase bám dính khu trú (FAK) và ức chế enzyme tổng hợp axit béo (FAS), một chất đánh dấu phân tử được tìm thấy ở những bệnh nhân ung thư vú có tiên lượng xấu. Đã có sự gia tăng phụ thuộc vào nồng độ đối với poly-ADP polymerase (PARP), protein X liên kết với p-ERK1/2 và Bcl-2 (Bax)/Tỷ lệ u

lympho tế bào B2 (Bcl-2) với mức giảm p-Akt (Li và *nnk.*, 2014). Năm 2016 nghiên cứu của S. Kritsanawong và cộng sự cho thấy rằng α -Mangostin ức chế sự tăng sinh tế bào và làm giảm khả năng sống sót của một số dòng tế bào ung thư vú, bao gồm T47D, SKBR3, MDA-MB-468 và AU565. α -Mangostin làm giảm sự phát triển của tế bào trong một thời gian phụ thuộc vào nồng độ thông qua tăng apoptosis, sự phân mảnh DNA, cyt. c, tỷ lệ caspase-3, caspase-9, Bax/Bcl-2, phosphoryl hóa Jun N-terminal kinase (JNK), p-p38, PARP và chất ức chế hạt nhân phức hợp yếu tố- κ B kinase- α (IKK α). Độc tính gây độc tế bào được gây ra thông qua giảm bạch cầu dòng tủy 1 (Mcl-1), ERK1/2, NF- κ B, phosphoryl hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 ở người (HER2) và được phosphoryl hóa con đường tải nạp phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K). α -Mangostin ức chế quá trình phosphoryl hóa thụ thể estrogen α (ER α), có thể đóng vai trò như một liệu pháp hỗ trợ đầy hứa hẹn cho điều trị bệnh ung thư vú (Kritsanawong và *nnk.*, 2016). Scolamiero và cộng sự tìm thấy một sự suy giảm phụ thuộc vào nồng độ trong khả năng sống sót và khả năng vận động của tế bào trong các dòng tế bào MDA-MB-231 và MCF-7 được xử lý bằng α -Mangostin. Không có hoạt động nào được quan sát thấy trong các tế bào MCF-7 và không có cơ chế nào được báo cáo (Scolamiero và *nnk.*, 2018).

Khi đánh giá α -Mangostin, γ -Mangostin và gartanin trong khả năng ức chế CDK2/cyclin E1 trong tế bào MDA-MB-231, α -Mangostin và γ -Mangostin có tác dụng ức chế mạnh nhất (Nauman và *nnk.*, 2021). See và cộng sự đã so sánh tác dụng chống ung thư của α -Mangostin, β -Mangostin, mangostenol và mangaxanthone đối với cisplatin, là một loại thuốc hoá trị liệu ung thư chống lại dòng tế bào ung thư vú MCF-7 và MDA-MB-231. α -Mangostin đã chứng minh tác dụng chống tăng sinh mạnh nhất, tiếp theo là β -Mangostin và magaxanthone B. Những chất này có tác dụng gây độc tế bào hiệu ứng xảy ra thông qua giảm đường truyền tín hiệu ER α và FAS (See và *nnk.*, 2021). Trong một nghiên cứu gần đây, α -Mangostin, β -Mangostin, γ -Mangostin và 8-deoxygartanin giảm sự phát triển và tăng sinh tế bào của MCF-7 và MDA-MB-231 tế bào thông qua sự ức chế sirtuin 2 (SIRT2), với biểu hiện γ -Mangostin tác dụng mạnh nhất.

Một phương pháp mới kiểm tra tác dụng chống ung thư của α -Mangostin đã được tạo ra bằng cách sử dụng các hạt nano dựa trên sợi tơ (FNP) như một phương pháp hiệu quả hơn đường vận chuyển hợp chất. Pham và cộng sự nhận thấy rằng FNP liên kết chéo với α -Mangostin làm tăng độc tính tế bào và giảm tan máu hoạt động trong các tế bào MCF-7 thông qua tăng apoptosis như đã được chứng minh bằng sự phân mảnh DNA (Pham và *nnk.*, 2019). Trong một nghiên cứu khác, màng nanocellulose vi khuẩn (BC) được phát triển như một hệ thống phân phối mới cho α -Mangostin để đánh giá hoạt động chống ung thư của chúng đối với bệnh ung thư vú MCF-7 tế bào. Khi tiếp xúc với α -Mangostin, tế bào MCF-7 đã giảm khả năng tồn tại, tuy nhiên không có cơ chế hoạt động cụ thể nào được báo cáo (Taokaew và *nnk.*, 2021).

Có ít nhất hai nghiên cứu đánh giá tiềm năng chống ung thư của các sản phẩm có nguồn gốc từ măng cụt đối với ung thư vú trong mô hình *in vivo*. Và ở một phần mở rộng của nghiên cứu *in vitro* được đề cập ở trên, Doi và cộng sự phát hiện ra rằng 2500 và 5000 ppm panaxanthone đường uống, bao gồm khoảng 80% α -Mangostin và 20% γ -Mangostin được phân lập từ vỏ quả măng cụt, có khả năng ức chế sự phát triển của khối u và giảm di căn phổi và hạch ở chuột BALB/c được ghép xen kẽ với các tế bào BJMC3879. Các cơ chế bao gồm tăng sự chết tế bào, giảm sự tăng sinh tế bào và giảm mật độ vi mạch. Shibata và cộng sự cũng mở rộng nghiên cứu *in vitro* của họ để đánh giá tác dụng chống ung thư của các liều tiêm dưới da khác nhau của α -mangostin ở Chuột BALB/c được tiêm tế bào BJMC3879luc2. Chuột được điều trị bằng 20 mg/kg/ngày α -Mangostin cho thấy tỷ lệ sống sót tăng lên, giảm sự phát triển của khối u, sự hình thành mạch và di căn đến các hạch bạch huyết (Doi và *nnk.*, 2009). Ngoài ra còn có sự gia tăng sự chết tế bào khi được thể hiện rõ qua hoạt động tăng cao caspase-3, caspase-8 và caspase-9, trong khi p-Akt-Ser473 giảm chỉ được quan sát thấy ở những con chuột được điều trị bằng 20 mg/kg/ngày (Shibata và *nnk.*, 2011). Trong một nghiên cứu tiếp theo được thực hiện bởi cùng một nhóm nghiên cứu, chuột BALB/c

mang khối u xenograft BJMC3879 được điều trị bằng panaxanthone đường uống, giúp cải thiện khả năng sống sót, ức chế sự phát triển của khối u, giảm sự hình thành mạch và di căn thông qua tăng apoptosis và giảm sự tăng sinh tế bào và tỉ trọng vi mạch (Yoshinobu Matoba, 2013).

Dựa trên những nghiên cứu được tổng hợp, nhóm tác giả cho rằng hoạt động chống ung thư vú của α -mangostin có thể thông qua nhiều cơ chế khác nhau chủ yếu là sự chết tế bào. Do đó, chúng tôi kết luận rằng có tiềm năng điều trị α -mangostin điều trị và mang lại một phương pháp mới để điều trị kiểm soát ung thư vú. Hợp chất này có thể được khám phá thêm để hiểu cơ chế hoạt động và mô hình in vivo để chứng minh liệu nó có hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị ung thư vú hay không.

3.2.2. Ung thư đường tiêu hóa

Đã có rất nhiều nghiên cứu về tác động của măng cụt trên các bệnh ung thư đường tiêu hóa khác nhau. Năm 2012, Aisha và cộng sự đã chuẩn bị dịch chiết từ vỏ quả măng cụt chứa 81% α -Mangostin và 16% γ -Mangostin gây độc tế bào và ngăn chặn khả năng nhân bản, di cư và xâm lấn của các tế bào HCT116. Dịch chiết này gây ra sự chết tế bào và tăng MAPK/ERK, c-Myc/Max và p53 thông qua con đường ty thể (Aisha và *nnk.*, 2012). Akao và cộng sự đã báo cáo về tiềm năng phối hợp thuốc chống ung thư với các xanthone của măng cụt bao gồm α -Mangostin, β -Mangostin và γ -Mangostin trong điều trị ung thư. Cả ba hợp chất này gây ngừng chu kỳ tế bào, với α -Mangostin và β -Mangostin gây bắt giữ ở pha G1 và ức chế CDC2 và p27 biểu hiện, trong khi γ -Mangostin gây ra sự bắt giữ pha S (Akao và *nnk.*, 2008). Ngoài ra, α -Mangostin còn gây ra sự chết tế bào thông qua việc điều hòa giảm protein kinase được hoạt hóa bằng mitogen (MAPK) và serine/threonine Akt và điều chỉnh lại miRNA-143 (Nakagawa và *nnk.*, 2007). Trong một nghiên cứu riêng biệt, α -Mangostin và γ -Mangostin cho thấy khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào ba dòng tế bào ung thư biểu mô đại trực tràng là: COLO205, CX-1, MIP-101 và SW620 (Watanapokasin và *nnk.*, 2010). α -Mangostin cho thấy tác dụng tốt nhất đối với tế bào COLO205 thông qua tăng apoptosis, caspase-3, caspase-8 và cyt. c. Ở phần mở rộng của nghiên cứu trước đây, Watanapokasin và cộng sự đã nghiên cứu đặc tính chống ung thư của α -Mangostin chống lại COLO205, MIP-101 và dòng tế bào SW620. α -Mangostin gây ra sự chết tế bào theo chương trình thông qua cả con đường bên trong và bên ngoài thông qua việc tăng tBid, Fas, yếu tố sửa đổi caspase-3, caspase-8, caspase-9, p-p53, Bax và Bcl-2 (Bmf) (Watanapokasin và *nnk.*, 2011). Một nhóm nghiên cứu khác xác định rằng α -Mangostin và γ -Mangostin ức chế sự tăng sinh tế bào trong tế bào ung thư ruột kết ở người dòng SW480 và HCT116 thông qua việc tăng guanosine monophosphate tuần hoàn (cGMP) và kinase phụ thuộc cGMP và giảm tế bào T yếu tố (TCF) và phiên mã β -catenin. Phụ thuộc vào nồng độ sự ức chế tín hiệu Wnt/ β -catenin là một tác dụng mới được chứng minh rõ ràng nhất ở tế bào HCT116 (Yoo và *nnk.*, 2011). Kim và cộng sự đã chứng minh rằng α -Mangostin ức chế tăng sinh tế bào và gây ra bệnh tự kỷ trong ung thư biểu mô đại tràng chuột Tế bào CT26 thông qua điều hòa giảm yếu tố khởi đầu nhân chuẩn 2 (eIF2) α phosphoryl hóa (Kim và *nnk.*, 2012).

Trong một nghiên cứu khác, tế bào HT-29 được điều trị bằng α -Mangostin, chất này ức chế sự tăng sinh tế bào thông qua giảm biểu hiện Bcl-2 và β -Catenin (Chitchumroonchokchai và *nnk.*, 2013). Trong một nghiên cứu mới hơn, α -Mangostin, β -Mangostin, γ -Mangostin, gartanin, 8-desoxygartanin, garcinone C, garcinone D, 9-hydroxycalabaxanthone, và 3-isomangostin được đánh giá về khả năng ức chế CDK4 trong tế bào HCT116 α -Mangostin, γ -Mangostin, garcinone D, 9-hydroxycalabaxanthone, và 3-isomangostin ức chế CDK4/cyclin D trong khi gartanin giảm chức năng AR. Các xanthones còn lại không tác động đáng kể đến khả năng tồn tại của tế bào (Vemu và *nnk.*, 2019). Cuối cùng, Chandra Boinpelly và cộng sự xây dựng được các hạt nano axit poly lacticoglycolic được bọc trong α -Mangostin (Mang-NP) để điều trị tế bào gốc ung thư đại trực tràng, có tác dụng ức chế khả năng tồn tại tế bào và hình thành khuẩn lạc thông qua tăng sự chết tế bào E-cadheri, cũng như giảm sự chuyển tiếp biểu mô-trung mô, N-cadherin, Snail,

Slug, Zeb1, Notch1, Notch2, Jagged 1, delta-like phối tử 4, Nicastrin, Hes-1, cụm biệt hóa 44 (CD44), CD133, Musashi, thụ thể kết hợp protein G giàu leucine 5, yếu tố phiên mã liên kết octamer 4, Sox-2, yếu tố giống Krüppel 4, c-Myc và Nano (Chandra Boinpelly và nnk., 2020).

Đã có một số nghiên cứu *in vivo* liên quan đến tác động của các thành phần thực vật có nguồn gốc từ măng cụt chống lại ung thư ruột kết. Trong một mở rộng nghiên cứu *in vitro* của họ, như đã đề cập ở trên, Aisha và cộng sự đã đánh giá tác dụng chống ung thư của chiết xuất từ quả măng cụt, có chứa 81% α -Mangostin và 16% γ -Mangostin, chống tế bào ung thư ruột kết sử dụng mô hình *in vivo*. Trong nghiên cứu này, chuột trụi lông NCR nu/nu bị khối u xenograft HCT116 được điều trị bằng 0,25% hoặc 0,5% chiết xuất, kết quả cho thấy dịch chiết có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u, giảm kích thước khối u và giảm sự hình thành mạch. Các cơ chế phân tử cơ bản vẫn chưa có báo cáo (Aisha và nnk., 2012). Watanapokasin và cộng sự sử dụng α -Mangostin và γ -Mangostin để điều trị chuột trụi lông bị khối u xenograft COLO205 bằng liều điều trị 0,024–3 mg/khối u trong 4 tuần. Sự phát triển của khối u đã bị ức chế thông qua tăng apoptosis, caspase-3 và caspase-8 (Watanapokasin và nnk., 2010). Kim và cộng sự đã xử lý chuột mang gen BALB/c và C57BL/6 được cấy ghép tế bào ung thư ruột kết CT26 với α -Mangostin, hoạt chất làm giảm sự phát triển của khối u thông qua tăng khả năng tự thực và giảm mạng lưới nội chất (ER) (Kim và nnk., 2012). Một nghiên cứu riêng biệt được thực hiện trên chuột BALB/c nu/nu được tiêm với tế bào HT-29 và cho một chế độ ăn 900 mg/kg α -Mangostin cho thấy α -Mangostin ức chế sự phát triển của khối u thông qua giảm Bcl-2, β -catenin, c-Myc, c-jun và cyclin D1 (Chitchumroonchokchai và nnk., 2013).

Một số nghiên cứu về tác dụng hóa trị liệu của măng cụt trên tế bào ung thư tuyến tụy *in vitro* đã được tìm thấy. Tác dụng của α -Mangostin trên dòng tế bào ung thư tuyến tụy MIAPaCa-2 và BxPC-3 đã được khảo sát bởi Yuan và cộng sự. Trong khi không gây độc tế bào đáng kể, α -mangostin đã ức chế sự phát triển, xâm lấn và di cư của các tế bào ung thư thông qua việc giảm MMP-2, MMP-9 và ERK và tăng E-cadherin (Yuan và nnk., 2013). Một nghiên cứu khác cho thấy α -Mangostin tăng sự chết tế bào và giảm khả năng sống sót của tế bào phụ thuộc vào nồng độ ở các dòng PL-45, PANC-1, BxPC-3 và các dòng tế bào ung thư tuyến tụy ASPC1. Trong tất cả các dòng tế bào, hoạt động gắn kết DNA của NF- κ B cũng như các mức IKK γ , IKK β , p-NF- κ B/p65Ser552, p-STAT3Ser727, p-STAT3Tyr507, MMP-9, gp130, cyclin D1 và Bcl113 đã giảm và chất ức chế protein PARP và mô của metalloproteinase-1 (TIMP1) là tăng lên (Hafeez và nnk., 2014). Trong một nghiên cứu riêng biệt, α -Mangostin gây ra apoptosis và ngừng chu kỳ tế bào, ức chế khả năng sống sót của tế bào và giảm chuyển tiếp biểu mô-trung mô thông qua giảm P13K, Akt, CDK4, CDK6, cyclin D3 và cyclin D1 trong ung thư tuyến tụy BxPC-3 và PANC-1 tế bào (Xu và nnk., 2014). Kim và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của α -Mangostin và γ -Mangostin trên dòng tế bào ung thư tuyến tụy MIA PaCa-2 và PANC-1. Cả hai hợp chất đều làm giảm khả năng tồn tại của tế bào thông qua việc tăng quá trình tự hủy tế bào, biểu thức của PARP bị cắt, caspase-3 bị cắt, p623, protein liên kết với vi ống 1 A/1B-chuỗi nhẹ 3 (LC3), được phosphoryl hóa Protein kinase kích hoạt AMP (AMPK), p-38 và giảm biểu hiện của sequestosome 1 và mục tiêu phosphoryl hóa của động vật có vú rapamycin (mTOR) (Kim và nnk., 2017).

Hai nghiên cứu *in vivo* đã được tìm thấy để điều tra các đặc tính chống ung thư của măng cụt lên tế bào ung thư tuyến tụy. Hafeez và cộng sự điều trị chuột trụi lông được ghép PC với tế bào ung thư tuyến tụy ở người, với α -Mangostin với liều 6 mg/kg tiêm trong màng bụng (ip). Cái này điều trị ức chế sự phát triển của khối u thông qua việc giảm khả năng truyền tín hiệu và kích hoạt phiên mã 3 (STAT3), NF- κ B, PCNA và Ki-67, mà không có bất kỳ bằng chứng nào về độc tính (Hafeez và nnk., 2014). Hơn nữa, Xu và cộng sự quan sát thấy sự ức chế đáng kể trong sự phát triển của tuyến tụy BxPC-3 xenograft khối u ở chuột trụi BALB/c sau khi điều trị bằng 50 hoặc 100 mg/kg α -Mangostin. Không có cơ chế hoạt động nào được báo cáo. Ở nhóm chuột được điều trị không có dấu hiệu giảm cân, cho thấy không có tác hại của α -Mangostin (Xu và nnk., 2014).

Tổng quan về những báo cáo này đã chứng minh khả năng ngăn chặn chu kỳ tế bào và apoptosis bằng α -mangostin bằng nhiều cơ chế khác nhau. Những phát hiện này là cơ sở phù hợp để phát triển α -mangostin như một tác nhân phòng ngừa ung thư. Nhóm tác giả nhận thấy rằng α -mangostin là một ứng cử viên tiềm năng trong điều trị sự phát triển của tế bào ung thư ruột kết và có thể ảnh hưởng trực tiếp đến tính nhạy cảm của ung thư đường tiêu hoá thông qua việc điều chế sự tăng sinh tế bào và quá trình tự hủy của nó.

3.2.3. Ung thư phụ khoa

Đã có nhiều nghiên cứu về tác dụng chống ung thư của chiết xuất từ măng cụt và các hoạt chất thực vật trên nhiều dòng tế bào ung thư phụ khoa. Chiết xuất vỏ quả măng cụt thô gây ra độc tế bào ở tế bào ung thư cổ tử cung HeLa thông qua ức chế tăng trưởng, tăng caspase-3, caspase-9, Bax, sự chết tế bào và giảm Bcl-2 (Janardhanan và *nnk.*, 2020). Chiết xuất từ quả măng cụt chứa 56% hạt nano α -Mangostin cho thấy hoạt tính gây độc tế bào đáng kể chống lại tế bào HeLa thông qua cơ chế vẫn chưa được nghiên cứu (Pan-In và *nnk.*, 2014). Suksamrarn và cộng sự phát hiện ra rằng α -Mangostin, β -Mangostin, garcinone E, măng cụt C, garcinone D, và 1,6-dihydroxy-7-metoxi-8-(3-metylbut-2-enyl)6,6-dimetyl-pyrano(2,3:3,2)xanthone phân lập từ quả non măng cụt được chứng minh tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào ung thư cổ tử cung KB, cơ chế chưa được nghiên cứu (Suksamrarn và *nnk.*, 2006). Kết quả của những nghiên cứu trên gợi ý về tiềm năng của α -Mangostin trong điều trị lâm sàng để cải thiện hoá trị liệu cho bệnh ung thư phụ khoa.

3.2.4. Ung thư đầu và cổ

Đã có một số nghiên cứu *in vitro* điều tra tác dụng hóa trị liệu tiềm năng của các hợp chất có nguồn gốc từ măng cụt trên nhiều dòng tế bào ung thư đầu và cổ. Kaomongkolgit và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của α -mangostin chiết xuất từ vỏ quả măng cụt khô, trên tế bào vảy đầu và cổ HN-22, HN-30 và HN-31 tế bào ung thư biểu mô (HNSCC). Các nhà khoa học phát hiện ra rằng α -Mangostin giảm khả năng sống sót của tế bào, gây ra sự chết tế bào được chứng minh bằng sự phân mảnh DNA, giảm biểu hiện Bcl-2 và tăng Bax và p53 protein và mRNA trong tế bào HN-22 (Kaomongkolgit, 2013). Trong một nghiên cứu tiếp theo của Kaomongkolgit (Kaomongkolgit và *nnk.*, 2011), α -Mangostin đã chứng minh hoạt tính gây độc tế bào và giảm sự biểu hiện của MMP-2 và MMP-9 ở HN-22, HN-30, và tế bào HN-31 HNSCC. Wang và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của 7-O-demethyl mangostanin phân lập từ vỏ quả măng cụt trên CNE-1 và CNE-2 dòng tế bào ung thư biểu mô vòm họng. 7-O-demethyl mangostanin đã chứng minh độc tính tế bào đáng kể ở cả hai dòng tế bào và tăng apoptosis trong tế bào CNE-2 (Wang và *nnk.*, 2021). Janardhanan và cộng sự đã điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) của lưỡi H375 bằng trích xuất vỏ quả măng cụt. Chiết xuất này làm giảm sự phát triển của tế bào thông qua việc tăng quá trình apoptosis sớm, tăng caspase-3, caspase-9 và Bax và giảm biểu hiện của Bcl-2 theo cách phụ thuộc vào nồng độ (Janardhanan và *nnk.*, 2020). Trong một nghiên cứu riêng biệt, một số xanthonen prenylat hóa, bao gồm α -Mangostin, cudraxanthone G, 8-hydroxycudraxantone G, garcinone C và garcinone D được phân lập từ vỏ quả măng cụt và được thử nghiệm chống tế bào ung thư lưỡi SP-C1. Hợp chất ức chế sự tăng sinh bằng α -Mangostin cho thấy tác dụng chống tăng sinh lớn nhất, tiếp theo là cudraxanthone G và 8-hydroxycudraxantone. Cả 5 hợp chất prenylat hóa đều ức chế sản xuất interleukin 8 (IL-8) ở tế bào SP-C1 sau 48 giờ (Fatmasari và *nnk.*, 2022). Lee và cộng sự phát hiện ra rằng α -Mangostin giảm khả năng sống sót của tế bào theo cách phụ thuộc vào nồng độ trong tế bào ung thư biểu mô niêm mạc lưỡi YD-15 bằng cách gây ra apoptosis và ngừng chu kỳ tế bào ở pha phụ G1. Các tế bào cũng được tìm thấy có tăng mức độ Bax, tách caspase-3, tách caspase-9 và PARP bị cắt và giảm mức độ Bcl-2 và c-Myc. Hơn thế nữa, α -Mangostin nhắm mục tiêu vào các đường dẫn tín hiệu MAPK ERK1/2 và p38 bằng cách ức chế quá trình phosphoryl hóa ERK1/2 và p38 (Lee và *nnk.*, 2016). Markowicz và cộng sự điều trị dòng tế bào SCC ở lưỡi SCC-15 bằng α -Mangostin, kết quả cho thấy làm giảm sự tăng sinh và bám dính của tế bào qua màng tế bào sự gián đoạn và tổn thương ty thể thứ phát

do tăng caspase-3 và hoạt động caspase-7 (Markowicz và *nnk.*, 2019). Trong một nghiên cứu riêng biệt, α -Mangostin đã chứng minh độc tế bào yếu đối với tế bào SCC đường miệng của con người SAS. Có một sự kết hợp của phối tử liên quan đến α -Mangostin và TNF (TRAIL) đã tăng cường đáng kể hoạt động chống tăng sinh ở SAS tế bào. Về mặt cơ học, α -Mangostin cùng với TRAIL tăng lên giúp bắt giữ pha S/G2/M và gây ra apoptosis thông qua kích hoạt caspase-3, caspase-7 và caspase-9 và tăng cường giải phóng cyt. c (Fukuda và *nnk.*, 2017).

Có ít nhất một nghiên cứu *in vivo* khảo sát việc sử dụng α -Mangostin chống lại bệnh ung thư đầu và cổ. Lee và cộng sự chuột trụi lông mang ghép khối u YD-15 được điều trị lần lượt với 10 hoặc 20 mg/kg α -Mangostin năm lần một tuần trong 3 tuần. So với nhóm đối chứng, chuột được điều trị đã chứng minh giảm thể tích và khối lượng khối u (Lee và *nnk.*, 2016).

Từ những nghiên cứu đã đề cập ở trên cho thấy α -Mangostin là một hoạt chất tiềm năng trong các liệu pháp điều trị các ung thư về đầu và cổ. Tuy nhiên cần thực hiện nhiều nghiên cứu *in vivo* hơn để xác định liều điều trị và sinh khả dụng của hoạt chất này.

3.2.5. Ung thư huyết học

Nhiều nhà nghiên cứu đã khám phá hoạt chất chiết xuất từ măng cụt cho thấy tác dụng trên một số dòng tế bào ung thư bạch cầu trong thí nghiệm *in vitro*. Matsumoto và cộng sự đã nghiên cứu đặc tính chống ung thư của một số xanthones măng cụt trên các dòng tế bào ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính HL60 và U937, dòng tế bào bạch cầu dòng tủy mãn tính dòng tế bào ung thư bạch cầu (CML) K562 và tế bào bạch cầu cấp tính tiền tủy bào tuyến NB4. Các xanthones: α -Mangostin, β -Mangostin, γ -Mangostin, mangostinone, garcinone E, và 2-isoprenyl-1,4-dihydroxy-3-methoxyxanthone, được phân lập từ vỏ quả măng cụt, cho thấy sự ức chế sự phát triển của tế bào thông qua việc tăng apoptosis ở cả bốn dòng tế bào (Matsumoto và *nnk.*, 2003). Các nhà khoa học cũng nhận thấy rằng α -Mangostin đã kích hoạt sớm caspase-3 trong tế bào HL60. Các nghiên cứu tiếp tục đánh giá α -Mangostin chống lại tế bào HL60 gây độc tế bào và rối loạn chức năng ty thể thông qua việc gây ra apoptosis, tăng caspase-3, caspase-9, cyt. c, và giải phóng yếu tố gây ra apoptosis (Matsumoto và *nnk.*, 2004). Sau những nghiên cứu này, Chen và cộng sự đã đánh giá tác dụng của α -Mangostin đối với ba tế bào CML các dòng K562, KBM5 và KBM5-T135I. Nó đã được xác định rằng α -Mangostin gây độc tế bào thông qua việc điều hòa quá trình apoptosis và quá trình tự thực, tăng pha bắt giữ G1, nồng độ p21 tăng cao, caspase-3, PARP, chuỗi nhẹ 3 II và Beclin1, đồng thời giảm p62 ở tất cả ba dòng tế bào (Chen và *nnk.*, 2017).

Ít nhất một nghiên cứu *in vitro* đã được thực hiện bằng cách sử dụng ung thư hạch dòng tế bào để đánh giá tác dụng chống ung thư của nhiều xanthones măng cụt. Suksamrarn và cộng sự quan sát thấy rằng α -Mangostin, garcinone E, và γ -Mangostin từ quả măng cụt gây độc tế bào đáng kể thông qua một cơ chế chưa rõ trong các tế bào ung thư hạch BC-1 (Suksamrarn và *nnk.*, 2006).

Tóm lại, những kết quả nghiên cứu cho thấy rằng α -Mangostin mặc dù không phù hợp để điều trị dự phòng trong ung thư, nhưng về mặt trị liệu có thể đóng vai trò là dược phẩm dinh dưỡng chống di căn mạnh để ngăn chặn sự di căn của những dòng tế bào ung thư máu.

3.2.6. Ung thư phổi

Nhiều nhà nghiên cứu đã nghiên cứu tác dụng của các xanthone từ măng cụt, đặc biệt là α -Mangostin trên nhiều dòng tế bào ung thư phổi. Shih và cộng sự quan sát thấy rằng α -Mangostin làm giảm khả năng sống sót của tế bào, giảm sự xâm lấn, và di cư chống lại các tế bào biểu mô ung thư phổi A549, đồng thời giảm $\alpha\beta3$ integrin/FAK/ERK, NF- κ B, MMP-2 và MMP-9 (Shih và *nnk.*, 2010). Zhang và cộng sự đã xử lý tế bào A549 bằng α -Mangostin, làm giảm khả năng sống sót của tế bào thông qua việc gây ra apoptosis, tăng tỷ lệ Bax/Bcl-2, tạo ra ROS lớn hơn, và giảm mức độ glutathione (Zhang và *nnk.*, 2018). Gần đây nhất là α -Mangostin gây độc tế bào, tăng apoptosis và gây ngừng chu kỳ tế bào ở tế bào A549. Những phát hiện này

là do việc tạo ra ROS tăng lên và sự phosphoryl hóa p38 và p53, cũng như sự điều hòa giảm nicotinamide photphoribosyltransferase/NAD, cyclin D1 và CDK4.

Dựa trên phát hiện của các nghiên cứu trên, nhóm tác giả đề xuất rằng α -mangostin phát huy tác dụng bảo vệ mạnh mẽ chống lại sự di căn tế bào ung thư phổi. Những phát hiện và khái niệm được trình bày ở trên cung cấp cơ sở quan trọng cho việc khám phá sâu hơn nhằm tìm hiểu cơ chế hoạt động của α -mangostin và có thể tác dụng có lợi của nó trong việc ngăn ngừa sự di căn của khối u.

4. KẾT LUẬN

Từ kết quả đánh giá tổng quan này, nhóm tác giả đã xác định một số hướng cho nghiên cứu trong tương lai. Nhiều cơ chế đã được tóm tắt trong nghiên cứu này, nhưng những nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để có thể hiểu tác động của α -Mangostin ở cơ chế phân tử. Hơn nữa, nó sẽ làm tiền đề cho việc tiếp tục nghiên cứu sinh khả dụng của α -Mangostin, từ đó tiến hành cải thiện hệ thống hấp thụ, phân bố và phân phối nhằm vào các mô cụ thể. Mặc dù có một số nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng liên quan đến sự an toàn của α -Mangostin, những điều này cần được nghiên cứu sâu hơn và bao gồm cả khi thay đổi nồng độ α -Mangostin để theo dõi thêm về tác dụng phụ và để xác nhận liều lượng điều trị. Những nghiên cứu sâu hơn là bước tiếp theo trong xác định sự an toàn khi điều trị cho con người và đánh giá thêm về dược động học. Hơn nữa, cần có nhiều nghiên cứu hơn về hiệu quả điều trị khi có sự phối hợp của α -Mangostin và các hoạt chất khác.

Để kết luận, bài đánh giá chuyên sâu này đã đánh giá một lượng lớn tài liệu cho thấy tiềm năng hóa trị liệu và phòng ngừa đầy hứa hẹn của α -Mangostin cũng như hóa chất thực vật. Có nhiều cơ chế tế bào và phân tử làm cơ sở cho khả năng chống ung thư tác dụng của α -Mangostin. Tuy nhiên, bổ sung nghiên cứu là cần thiết để nhận ra tiềm năng đầy đủ của loại trái cây tuyệt vời này và các bộ phận khác của cây để phòng ngừa và can thiệp ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aisha, A. F. A., Abu-Salah, K. M., Ismail, Z., & Majid, A. M. S. A. (2012). In vitro and in vivo anti-colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xanthenes extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-104>
2. Akao, Y., Nakagawa, Y., Iinuma, M., & Nozawa, Y. (2008). Anti-Cancer Effects of Xanthenes from Pericarps of Mangosteen. *Int. J. Mol. Sci*, 9, 355–370. www.mdpi.org/ijms/
3. Asasutjarit, R., Meesomboon, T., Adulheem, P., Kittiwisut, S., Sookdee, P., Samosornsuk, W., & Fuongfuchat, A. (2019). Physicochemical properties of alpha-mangostin loaded nanomeulsions prepared by ultrasonication technique. *Heliyon*, 5(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02465>
4. Balunas, M. J., Su, B., Brueggemeier, R. W., & Kinghorn, A. D. (2008). Xanthenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *Journal of Natural Products*, 71(7), 1161–1166. <https://doi.org/10.1021/np8000255>
5. Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. In *International Journal of Medical Sciences* (Vol. 9, Issue 3, pp. 193–199). <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
6. Chandra Boinpelly, V., Verma, R. K., Srivastav, S., Rakesh, J., Srivastava, K., & Shankar, S. (2020). ORIGINAL ARTICLES α -Mangostin-encapsulated PLGA nanoparticles inhibit colorectal cancer growth by inhibiting Notch pathway. *J Cell Mol Med*, 24, 11343–11354. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15731>
7. Chen, C. M., Hsieh, S. C., Lin, C. L., Lin, Y. S., Tsai, J. P., & Hsieh, Y. H. (2017). Alpha-Mangostin Suppresses the Metastasis of Human Renal Carcinoma Cells by Targeting MEK/ERK Expression and MMP-9 Transcription Activity. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(4), 1460–1470. <https://doi.org/10.1159/000485582>

8. Chitchumroonchokchai, C., Thomas-Ahner, J. M., Li, J., Riedl, K. M., Nontakham, J., Suksumrarn, S., Clinton, S. K., Kinghorn, A. D., & Failla, M. L. (2013). Anti-tumorigenicity of dietary α -mangostin in an HT-29 colon cell xenograft model and the tissue distribution of xanthones and their phase II metabolites. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(2), 203–211. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200539>
9. Fatmasari, N., Kurniawan, Y. S., Jumina, J., Anwar, C., Priastomo, Y., Dwi Pranowo, H., Zulkarnain, A. K., Eti, & Sholikhah, N. (2021). *Synthesis and in vitro assay of hydroxyxanthones as antioxidant and anticancer agents*. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05573-5>
10. Fukuda, M., Sakashita, H., Hayashi, H., Shiono, J., Miyake, G., Komine, Y., Taira, F., & Sakashita, H. (2017). Synergism between α -mangostin and TRAIL induces apoptosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity through the mitochondrial pathway. *Oncology Reports*, 38(6), 3439–3446. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6030>
11. Hafeez, B. Bin, Mustafa, A., Fischer, J. W., Singh, A., Zhong, W., Shekhani, M. O., Meske, L., Havighurst, T., Kim, K., & Verma, A. K. (2014). α -mangostin: A dietary antioxidant derived from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. inhibits pancreatic tumor growth in xenograft mouse model. *Antioxidants and Redox Signaling*, 21(5), 682–699. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5212>
12. Janardhanan, S., Mahendra, J., Mahendra, L., & Devarajan, N. (2020). Cytotoxic effects of mangosteen pericarp extracts on oral cancer and cervical cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(9), 2577–2583. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.9.2577>
13. Kaomongkolgit, R. (2013). Alpha-mangostin suppresses MMP-2 and MMP-9 expression in head and neck squamous carcinoma cells. *Odontology*, 101(2), 227–232. <https://doi.org/10.1007/s10266-012-0081-2>
14. Kaomongkolgit, R., Chaisomboon, N., & Pavasant, P. (2011). Apoptotic effect of alpha-mangostin on head and neck squamous carcinoma cells. *Archives of Oral Biology*, 56(5), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.023>
15. Kim, M., Chin, Y. W., & Lee, E. J. (2017). α , γ -mangostins induce autophagy and show synergistic effect with gemcitabine in pancreatic cancer cell lines. *Biomolecules and Therapeutics*, 25(6), 609–617. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.074>
16. Kim, S.-J., Hong, E.-H., Lee, B.-R., Park, M.-H., Kim, J.-W., Pyun, A.-R., Kim, Y.-J., Chang, S.-Y., Chin, Y.-W., & Ko, H.-J. (2012). α -Mangostin Reduced ER Stress-mediated Tumor Growth through Autophagy Activation. *Immune Network*, 12(6), 253. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.6.253>
17. Kritsanawong, S., Innajak, S., Imoto, M., & Watanapokasin, R. (2016). Antiproliferative and apoptosis induction of α -mangostin in T47D breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 48(5), 2155–2165. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3399>
18. Kurniawan, Y. S., Priyanga, K. T. A., Jumina, Pranowo, H. D., Sholikhah, E. N., Zulkarnain, A. K., Fatimi, H. A., & Julianus, J. (2021). An update on the anticancer activity of xanthone derivatives: A review. In *Pharmaceuticals* (Vol. 14, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph14111144>
19. Kurose, H., Shibata, M.-A., Iinuma, M., & Otsuki, Y. (2012). Alterations in Cell Cycle and Induction of Apoptotic Cell Death in Breast Cancer Cells Treated with α -Mangostin Extracted from Mangosteen Pericarp. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/672428>
20. Lee, H. N., Jang, H. Y., Kim, H. J., Shin, S. A., Choo, G. S., Park, Y. S., Kim, S. K., & Jung, J. Y. (2016). Antitumor and apoptosis-inducing effects of α -mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen fruit (*Garcinia mangostana* L.) in YD-15 tongue mucoepidermoid carcinoma cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(4), 939–948. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2517>
21. Lee, Y. B., Ko, K. C., Shi, M. Der, Liao, Y. C., Chiang, T. A., Wu, P. F., Shih, Y. X., & Shih, Y. W. (2010). α -Mangostin, a novel dietary xanthone, suppresses TPA-mediated MMP-2 and MMP-9 expressions through the erk signaling pathway in mcf-7 human breast adenocarcinoma cells. *Journal of Food Science*, 75(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01407.x>

22. Li, P., Tian, W., & Ma, X. (2014). Alpha-mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Molecular Cancer*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-138>
23. Markowicz, J., Uram, Ł., Sobich, J., Mangiardi, L., Maj, P., & Rode, W. (2019). Antitumor and anti-nematode activities of α -mangostin. *European Journal of Pharmacology*, *863*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172678>
24. Matsumoto, K., Akao, Y., Kobayashi, E., Ohguchi, K., Ito, T., Tanaka, T., Inuma, M., & Nozawa, Y. (2003). Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *Journal of Natural Products*, *66*(8), 1124–1127. <https://doi.org/10.1021/np020546u>
25. Matsumoto, K., Akao, Y., Yi, H., Ohguchi, K., Ito, T., Tanaka, T., Kobayashi, E., Inuma, M., & Nozawa, Y. (2004). Preferential target is mitochondria in α -mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *12*(22), 5799–5806. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.034>
26. Mazumder, K., Aktar, A., Roy, P., Biswas, B., Hossain, M. E., Sarkar, K. K., Bachar, S. C., Ahmed, F., Monjur-Al-hossain, A. S. M., & Fukase, K. (2022). A Review on Mechanistic Insight of Plant Derived Anticancer Bioactive Phytochemicals and Their Structure Activity Relationship. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27093036>
27. Meylina, L., Muchtaridi, M., Joni, I. M., Mohammed, A. F. A., & Wathoni, N. (2021). Nanoformulations of α -mangostin for cancer drug delivery system. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13121993>
28. Moongkarndi, P., Kosem, N., Kaslungka, S., Luanratana, O., Pongpan, N., & Neungton, N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of Ethnopharmacology*, *90*(1), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.048>
29. Moongkarndi, P., Kosem, N., Luanratana, O., Jongsomboonkusol, S., & Pongpan, N. (2004). Antiproliferative activity of Thai medicinal plant extracts on human breast adenocarcinoma cell line. *Fitoterapia*, *75*(3–4), 375–377. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.01.010>
30. Nakagawa, Y., Inuma, M., Naoe, T., Nozawa, Y., & Akao, Y. (2007). Characterized mechanism of α -mangostin-induced cell death: Caspase-independent apoptosis with release of endonuclease-G from mitochondria and increased miR-143 expression in human colorectal cancer DLD-1 cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *15*(16), 5620–5628. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.071>
31. Nauman, M. C., Tocmo, R., Vemu, B., Veenstra, J. P., & Johnson, J. J. (2021). Inhibition of CDK2/CyclinE1 by xanthenes from the mangosteen (*Garcinia mangostana*): a structure-activity relationship study. *Natural Product Research*, *35*(23), 5429–5433. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1777413>
32. Pan-In, P., Wanichwecharungruang, S., Hanes, J., & Kim, A. J. (2014). Cellular trafficking and anticancer activity of *Garcinia mangostana* extract-encapsulated polymeric nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, *9*(1), 3677–3686. <https://doi.org/10.2147/IJN.S66511>
33. Pham, D. T., Saelim, N., & Tiyafoonchai, W. (2019). Alpha mangostin loaded crosslinked silk fibroin-based nanoparticles for cancer chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *181*, 705–713. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.06.011>
34. S. Suksamrarn, O. K. P. R. N. C. N. L. (2006). *Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of Garcinia mangostana*. 301–305.
35. Schmid Aus Frankfurt, W. (n.d.). *Ueber das Mangostin*.
36. Scolamiero, G., Pazzini, C., Bonafè, F., Guarnieri, C., & Muscari, C. (2018). Effects of α -mangostin on viability, growth and cohesion of multicellular spheroids derived from human breast cancer cell lines. *International Journal of Medical Sciences*, *15*(1), 23–30. <https://doi.org/10.7150/ijms.22002>
37. See, I., Ee, G. C. L., Jong, V. Y. M., Teh, S. S., Acuña, C. L. C., & Mah, S. H. (2021). Cytotoxic activity of phytochemicals from *Garcinia mangostana* L. and *G. benthiana* (Planch. & Triana) Pipoly against breast cancer cells. *Natural Product Research*, *35*(24), 6184–6189. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1836629>

38. Shibata, M. A., Iinuma, M., Morimoto, J., Kurose, H., Akamatsu, K., Okuno, Y., Akao, Y., & Otsuki, Y. (2011). α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-69>
39. Shih, Y. W., Chien, S. T., Chen, P. S., Lee, J. H., Wu, S. H., & Yin, L. Te. (2010). α -Mangostin Suppresses Phorbol 12-myristate 13-acetate-induced MMP-2/MMP-9 Expressions via α v β 3 Integrin/FAK/ERK and NF- κ B Signaling Pathway in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 58(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9091-2>
40. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
41. Swain, S. M. (2011). Chemotherapy: Updates and New Perspectives; Chemotherapy: Updates and New Perspectives. *The Oncologist*, 16(1), 30–39. <https://doi.org/10.1634/theoncolo>
42. Taokaew, S., Chiaoprakobkij, N., Siripong, P., Sanchavanakit, N., Pavasant, P., & Phisalaphong, M. (2021). Multifunctional cellulose nanofiber film with enhanced antimicrobial and anticancer properties by incorporation of ethanolic extract of *Garcinia mangostana* peel. *Materials Science and Engineering C*, 120. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111783>
43. Vemu, B., Nauman, M. C., Veenstra, J. P., & Johnson, J. J. (n.d.). *Structure activity relationship of xanthenes for inhibition of Cyclin Dependent Kinase 4 from mangosteen (Garcinia mangostana L.)*.
44. Wang, T. tian, Hong, Y. fen, Chen, Z. hong, Wu, D. hao, Li, Y., Wu, X. yuan, Huang, H. qiang, Zhang, Q., & Jia, C. chang. (2021). Synergistic effects of α -Mangostin and sorafenib in hepatocellular carcinoma: New insights into α -mangostin cytotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 558, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.04.047>
45. Watanapokasin, R., Jarinthanan, F., Jerusalemi, A., Suksamrarn, S., Nakamura, Y., Sukseree, S., Uthaisang-Tanethpongamb, W., Ratananukul, P., & Sano, T. (2010). Potential of xanthenes from tropical fruit mangosteen as anti-cancer agents: Caspase-dependent apoptosis induction in vitro and in mice. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 162(4), 1080–1094. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8903-6>
46. Watanapokasin, R., Jarinthanan, F., Nakamura, Y., Sawasjirakij, N., Jaratrungtawee, A., & Suksamrarn, S. (2011). Effects of α -mangostin on apoptosis induction of human colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 17(16), 2086–2095. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i16.2086>
47. Xu, Q., Ma, J., Lei, J., Duan, W., Sheng, L., Chen, X., Hu, A., Wang, Z., Wu, Z., Wu, E., Ma, Q., & Li, X. (2014). α -Mangostin Suppresses the Viability and Epithelial-Mesenchymal Transition of Pancreatic Cancer Cells by Downregulating the PI3K/Akt Pathway. <https://doi.org/10.1155/2014/546353>
48. Yoo, J. H., Kang, K., Jho, E. H., Chin, Y. W., Kim, J., & Nho, C. W. (2011). α - and γ -Mangostin inhibit the proliferation of colon cancer cells via β -catenin gene regulation in Wnt/cGMP signalling. *Food Chemistry*, 129(4), 1559–1566. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.007>
49. Yoshinobu Matoba, M.-A. S. (2013). Effects of Mangosteen Pericarp Extracts Against Mammary Cancer. *Alternative & Integrative Medicine*, 02(08). <https://doi.org/10.4172/2327-5162.1000139>
50. Yuan, J., Wu, Y., & Lu, G. (2013). α -mangostin suppresses lipopolysaccharide-induced invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and increasing E-cadherin expression through extracellular signal-regulated kinase signaling in pancreatic cancer cells. *Oncology Letters*, 5(6), 1958–1964. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1290>
51. Zhang, C., Yu, G., & Shen, Y. (2018). The naturally occurring xanthone α -mangostin induces ROS-mediated cytotoxicity in non-small scale lung cancer cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(6), 1090–1095. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.03.005>

NGUY CƠ GÂY NGHIỆN CỦA THUỐC LÁ ĐIỆN TỬ

Nguyễn Thị Phương Trúc¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo^{2*}

1. Trạm Y tế, Trường Đại học Thủ Dầu Một; 2. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

* Liên hệ email: thanhthaont@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Bài đánh giá này nhằm mục đích phân tích dựa trên các chứng cứ khoa học để chứng minh khả năng gây nghiện của thuốc lá điện tử. Nhằm xác định đúng mức độ gây hại của thuốc lá điện tử đến sức khỏe con người nhất. Hút thuốc lá là một trong những mối đe dọa sức khỏe cộng đồng lớn nhất và hút thuốc là một trong những nguyên nhân gây tử vong sớm nhất trên thế giới có thể phòng ngừa được. Ước tính có khoảng 15,4% tổng số ca tử vong trên thế giới là do hút thuốc lá. Trong thuốc lá có chứa nicotin, một loại thuốc gây nghiện cao, điều này giải thích tại sao việc hút thuốc lại phổ biến và dai dẳng đến vậy. Hiện nay trào lưu sử dụng thuốc lá điện tử hay còn gọi là "vaping" đang ngày càng được sử dụng phổ biến đặc biệt là thanh thiếu niên. Thuốc lá điện tử làm nóng dung dịch chứa hợp chất kích thích thần kinh, phổ biến nhất là nicotin hoặc tetrahydrocannabinol (THC), cùng với hương liệu và các chất phụ gia khác thành hơi và người dùng sẽ hít vào. Tuy nhiên thuốc lá điện tử đang được tiếp thị là một lựa chọn ít gây hại hơn so với các sản phẩm thuốc lá thông thường khác.

Từ khóa: gây nghiện, nicotine, thuốc lá điện tử

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hút thuốc lá là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh tật, tàn tật và tử vong trên thế giới có thể phòng ngừa được. Hơn 80% trong số 1,3 tỷ người sử dụng thuốc lá trên toàn thế giới sống ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình, nơi gánh nặng bệnh tật và tử vong liên quan đến thuốc lá là nặng nề nhất (Adeniji, 2023). Việc thừa nhận việc sử dụng thuốc lá như một chứng nghiện là rất quan trọng để điều trị cho người sử dụng thuốc lá và hiểu lý do tại sao mọi người tiếp tục sử dụng thuốc lá bất chấp những nguy cơ sức khỏe đã biết. Yếu tố trung tâm trong số tất cả các dạng nghiện ma túy là hành vi của người sử dụng phần lớn được kiểm soát bởi một chất kích thích thần kinh (tức là một chất tạo ra những thay đổi nhất thời trong tâm trạng, chủ yếu qua trung gian tác động của não). Nicotine là một chất tăng cường mạnh mẽ, nghĩa là hoạt động dược lý của thuốc đủ hiệu quả để kích hoạt và duy trì khả năng tự quản lý ở phần lớn người dùng thường xuyên. Tất cả các sản phẩm thuốc lá đều chứa một lượng đáng kể nicotin và các alkaloid khác bao gồm thuốc lá điện tử.

Thuốc lá điện tử là hệ thống phân phối nicotine điện tử (ENDS) bắt chước việc hút thuốc lá mà không cần đốt thuốc lá. Chất lỏng điện tử trong thuốc lá điện tử bao gồm nicotin, chất giữ ẩm và các chất phụ gia khác bao gồm hương liệu, chất tạo màu hoặc chất pha trộn như các sản phẩm vi khuẩn và nấm. Việc sử dụng thuốc lá điện tử đã tăng lên đáng kể trong giới trẻ và việc sử dụng kép cả thuốc lá và thuốc lá điện tử đã được ghi nhận là chiếm ưu thế (Baig và Giovenco, 2020; Usidame và nnk., 2022). Tuy nhiên, những nguy hại khi sử dụng thuốc lá điện tử mà tác động dễ nhận thấy nhất là gây nghiện vẫn chưa được sự quan tâm đúng mực. Do đó hiện nay vẫn chưa có mô hình hướng dẫn về việc cai thuốc lá điện tử. Vì không nhận thức được mức độ nguy hại của thuốc lá điện tử nên tỷ lệ sử dụng thuốc lá điện tử vẫn tiếp tục tăng cao.

Trong một nghiên cứu về thực trạng sử dụng thuốc lá điện tử của thanh thiếu niên độ tuổi từ 15 đến 24 tuổi tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh được thực hiện vào năm 2020. Nhóm tác giả đã chỉ ra rằng có 7,3% thanh niên độ tuổi 15 đến 24 sử dụng thuốc lá điện tử, tỉ lệ sử dụng thuốc lá điện tử ở nam và nữ lần lượt là 9,1% và 4,6%. Nam giới có xu hướng hút thuốc lá điện tử cao gấp 1,86 lần so với nữ giới (Lê Minh Đạt và *nnk.*, 2020).

Những nỗ lực nhằm giảm việc sử dụng thuốc lá và nicotin trong xã hội của chúng ta phải giải quyết tất cả những ảnh hưởng chính khuyến khích việc tiếp tục sử dụng, bao gồm các yếu tố xã hội, tâm lý và dược lý. Mục đích bài đánh giá này tập trung vào các yếu tố có góp phần vào nguy cơ gây nghiện của thuốc lá điện tử. Từ đó xác nhận lại mức độ nguy hại của thuốc lá điện tử đối với sức khỏe con người.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đánh giá này được thực hiện bằng cách thu thập các thử nghiệm lâm sàng, nghiên cứu cơ bản và các bài đánh giá. Bài đánh giá đã nghiên cứu trong các cơ sở dữ liệu sau: PubMed, PsycINFO, PsycARTICLES bằng cách sử dụng các từ khóa hoặc kết hợp các từ khóa: “hút thuốc”, “thuốc lá”, “thuốc lá điện tử”, “vaping” hoặc “ENDS” và “ngưng hút thuốc lá điện tử”. Ngoài ra, các bài báo được xuất bản trên các tạp chí khoa học được bình duyệt, các báo cáo của WHO và thông tin của Tổng cục Y tế về Thuốc lá cũng được đưa vào.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Nicotine là một thuốc gây nghiện mạnh

Nicotine là một alkaloid có nguồn gốc từ cây thuốc lá và là chất kích thích thần kinh mạnh mẽ. Nicotine là một amin bậc ba bao gồm một vòng pyridine và một vòng pyrrolidine. Nicotine có thể tồn tại ở hai dạng có cấu trúc ba chiều khác nhau được gọi là đồng phân lập thể. Thuốc lá chỉ chứa (S)-nicotine (còn gọi là 1-nicotine), đây là dạng có hoạt tính dược lý mạnh nhất. Khói thuốc lá cũng chứa chất (R)-nicotine ít mạnh hơn (còn gọi là d-nicotine) với tỷ lệ lên tới 10%. Các đặc tính vật lý của hệ thống phân phối nicotin có thể ảnh hưởng đến độc tính và khả năng gây nghiện của chúng (Ho và *nnk.*, 2020).

Nicotine liên kết với các thụ thể cholinergic và tạo ra các phản ứng thần kinh có thể kích hoạt chu kỳ nghiện. Có một số loại thụ thể nicotinic cholinergic, tất cả gồm 5 đơn vị được sắp xếp đối xứng xung quanh lỗ trung tâm. Mỗi tiểu đơn vị bao gồm bốn miền xuyên màng với đầu N và C nằm ở ngoại bào. Các phân nhóm của thụ thể thần kinh có thể được hình thành từ một loại tiểu đơn vị hoặc có sự kết hợp của các tiểu đơn vị α và β (dị loại). Các loại thụ thể cholinergic nicotinic khác nhau có vai trò gây nghiện như thụ thể đồng âm $\alpha 7$ và $\alpha 9$, cũng như các thụ thể dị loại $\alpha 3\beta 4$ và $\alpha 7\beta 2$. Các thụ thể phụ $\alpha 4\beta 2$ đóng vai trò quan trọng trong việc gây nghiện do ái lực của nicotin và tác động kích thích của chúng đối với việc giải phóng dopamine (Wills và *nnk.*, 2022).

Một trong những cơ chế liên quan đến tình trạng nghiện nicotin là sự giải phóng dopamine trong mạch khen thưởng của não. Nicotine kích hoạt các con đường dopaminergic trung mô và trung mô, giải phóng dopamine và noradrenaline. Những con đường này bao gồm vùng não bụng (VTA), vùng nhân não (NA) và mở rộng đến các cấu trúc của hệ viền (vân bụng, hồi hải mã và amygdala) và vỏ não (vỏ não trước, vỏ não và vỏ não nội tiết). Sự kích hoạt này kích hoạt các cơ chế học tập khen thưởng tạo ra các mối liên hệ có điều kiện giữa cảm giác dễ chịu khi tiêu thụ nicotin, bản thân hành vi hút thuốc và vô số tín hiệu liên quan giúp giải thích bản chất bắt buộc của việc sử dụng nicotin lặp đi lặp lại. Tuy nhiên, không chỉ phản ứng học tập có

phần thưởng mới bắt đầu và duy trì tình trạng nghiện. Dopamine cũng liên quan đến việc điều chỉnh các phản ứng gây khó chịu, tìm kiếm sự mới lạ, kỳ vọng, dự đoán sai sót, ra quyết định và nói chung là xử lý thông tin về môi trường của người tiêu dùng (Chiamulera và West, 2018; Inguscio và nnk., 2021).

Một mô hình toàn diện và tích hợp về chứng nghiện nicotin cần có sự xem xét ở cả các khía cạnh khác nhau của nicotin trong nhận thức, cảm xúc và hành vi. Nicotine tăng cường các chức năng nhận thức do tác động của nó lên vỏ não, vùng trán và vùng đỉnh, vành trước và gò má trên. Tác dụng này đã được đánh giá cao, đặc biệt ở những người phụ thuộc vào nicotin, những người nhận được nicotin sau một thời gian thiếu hụt (Wardhani và nnk., 2020).

Các thụ thể nicotinic ảnh hưởng đến việc giải phóng nhiều chất dẫn truyền thần kinh như dopamine, noradrenaline, acetylcholine, glutamate và GABA. Kết quả là nicotin phá vỡ nhiều hệ thống dẫn truyền thần kinh trong não. Ngoài ra, các thụ thể cholinergic được phân bố rộng rãi ở hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Cả hai thụ thể muscarinic nicotinic và cholinergic đều thực hiện các chức năng trong hệ thống thần kinh tự trị, cần thiết để duy trì cân bằng nội môi trong hệ thống tuần hoàn, hô hấp, da, tiêu hóa, tiết niệu và thần kinh (Carlson và Kraus, 2018).

Ngoài ra, điều quan trọng là phải xem xét các mục tiêu và cơ chế khác liên quan đến chứng nghiện. Ví dụ, người ta biết rằng các thụ thể cholinergic nicotinic trở nên mất nhạy cảm sau một hoặc hai liều thuốc. Việc tiêu thụ liều nicotin cao hơn không còn kích hoạt con đường dopaminergic mesocorticolimbic, vì vậy cần phải xem lại cơ chế của các chất dẫn truyền thần kinh khác (Chiamulera và West, 2018).

Ví dụ, các thụ thể glutamate metabotropic của phân nhóm 5 (mGluR5) tương tác với các thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) và dopamine D2 (DRD2), làm trung gian cho các đặc tính củng cố và gây nghiện của nicotin. Đặc biệt, chất đối kháng mGluR5 làm giảm sự giải phóng dopamine do nicotin gây ra ở NA và làm giảm khả năng tự sử dụng nicotin ở loài gặm nhấm (Müller Herde và nnk., 2019).

Đối với các chất dẫn truyền thần kinh khác, thụ thể serotonin 5HT_{2C} được biểu hiện trên VTA, NAc và vỏ não trước trán (PFC). Trong VTA, các thụ thể 5-HT_{2C} nằm trên các tế bào thần kinh ức chế axit γ -aminobutyric (GABA). Kích hoạt thụ thể 5-HT_{2C} trên tế bào thần kinh GA-BAergic kích thích giải phóng GABA, làm giảm sự kích thích của các tế bào thần kinh dopaminergic sau synap. Sự ức chế này làm giảm sự giải phóng dopamine trong con đường mesolimbic, NAc và PFC, dẫn đến phản ứng khen thưởng thấp hơn (Bombardi và nnk., 2021). Lorcaserin là chất chủ vận thụ thể 5-HT_{2C} được sử dụng để làm giảm sự thèm ăn trong điều trị béo phì. Ngoài ra, nó đã được chứng minh là làm giảm tác dụng tăng cường của việc lạm dụng thuốc. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng lorcaserin làm giảm khả năng tự sử dụng nicotin, cocaine và opioid ở mô hình chuột và giảm lượng rượu uống vào ở những con chuột thích rượu, đặc biệt, kết hợp khi lorcaserin với NRT (Willette và nnk., 2019).

3.2. Nicotin trong thuốc lá điện tử

Mặc dù các đơn vị phân phối sản phẩm thuốc lá điện tử khẳng định rằng hàm lượng nicotin trong thuốc lá điện tử là rất thấp, nhưng chưa có thông báo chính thức nào về tỉ lệ chính xác của mức “nicotine thấp” này là bao nhiêu. Nhóm nghiên cứu của Morgan đã có một báo cáo về hàm lượng nicotine trong các chai dung dịch của bộ thuốc lá điện tử (Vaping Devices). Một chai dung dịch 100 mL chứa 100 mg/mL nicotine trong propylene glycol. Lượng nicotine trong một chai này là 10 g, liều nicotin đủ để giết chết 20 người lớn sau khi uống phải (Morgan và nnk., 2021). Morgan và các cộng sự cho biết 18 đơn vị vận chuyển và phân phối nicotine được khảo sát đều kinh doanh các sản phẩm có chứa nicotine với nồng độ ≥ 100 mg/mL. Điều đáng lo ngại là 39% các công ty này cung cấp nicotin đậm đặc với khối lượng ≥ 1000 mL. Nồng

độ cao nhất được tìm thấy trên thị trường là chai 1000 mL chứa 1000 mg/mL nicotin (nguyên chất) (Morgan và *nnk.*, 2021).

Liều gây chết người của nicotine đang gây tranh cãi với những ước tính cũ là 30–60 mg ở người lớn gần đây được thay thế bằng 500 mg (Mayer & Mayer, 2014). Ngay cả khi sử dụng 500 mg, liều gây tử vong khi tiếp xúc với dung dịch nicotin 200 mg/mL cũng thấp đến mức 2,5 mL cho người lớn và đáng lo ngại hơn là chỉ 0,4 mL cho trẻ 2 tuổi trung bình (12,7 kg). Việc sử dụng các dung dịch nicotin đậm đặc này gây nguy hiểm hơn cho công chúng khi so sánh với các chất lỏng điện tử có chứa nicotin trộn sẵn và đã dẫn đến cái chết của một trẻ sơ sinh ở Úc vào năm 2018 (Bryne, 2019). Cái chết của một đứa trẻ 18 tháng tuổi, Baby J, xảy ra khi trẻ sơ sinh chộp lấy một chai nicotin đậm đặc đã mở mà cha mẹ đang bơm vào các chai chất lỏng điện tử nhỏ hơn và uống một lượng không xác định. Cũng đã có một trường hợp tử vong ở trẻ em ở Hoa Kỳ liên quan đến nicotin nồng độ cao trong chất lỏng thuốc lá điện tử trong những trường hợp tương tự, trong đó một trẻ sơ sinh 18 tháng tuổi uống từ hộp chứa 100 mg/mL không có nắp (Eggleston và *nnk.*, 2016). Ngược lại, đã có chỉ có một trường hợp tử vong ở trẻ em trong tài liệu liên quan đến nicotin nồng độ thấp được trộn sẵn, trong đó một trẻ sơ sinh 15 tháng tuổi ở Hàn Quốc đã bị cho uống nhầm 5 mL dung dịch điện tử 10 mg/mL thay cho thuốc cảm (Seo và *nnk.*, 2016). Ngoài các trường hợp nhi khoa này, trên toàn thế giới đã có 20 trường hợp tử vong ở người trưởng thành sau khi uống hoặc tiêm chất lỏng điện tử có chứa nicotin; tuy nhiên, tất cả những điều này đều được coi là nỗ lực cố tình tự làm hại bản thân (Tzortzi và *nnk.*, 2020; Scarpino và *nnk.*, 2021). Tác hại không gây tử vong từ chất lỏng điện tử có chứa nicotin cũng được thể hiện rõ ràng khi Trung tâm Thông tin Chất độc Victoria nhận được 38 cuộc gọi từ tháng 1 đến tháng 11 năm 2019 đối với các trường hợp nhiễm độc điện tử, ngộ độc chất lỏng; 17 trong số đó liên quan đến trẻ em (Mikakos, 2019).

Do tình trạng thiếu quy định hiện nay đối với chất lỏng thuốc lá điện tử nên có sự khác biệt đáng kể trong việc ghi nhãn các sản phẩm này. Hầu hết các sản phẩm dung dịch đều không thể hiện rõ hàm lượng hoặc nồng độ nicotine có trong sản phẩm. Ngoài ra những thành phần khác như các hợp chất tạo hương cũng không được liệt kê trên nhãn sản phẩm.

Một điếu thuốc lá chứa 1 mg nicotine. Mức nicotine này giống nhau với các loại thuốc lá có đầu lọc hoặc không có đầu lọc. Thật ra, nghiên cứu cho thấy hầu hết các sản phẩm thuốc lá đều chứa khoảng 1,2 - 1,4 mg nicotine. Loại thuốc lá “nhẹ” hơn, chứa mức nicotine thấp hơn, khoảng 0,6 - 1 mg nicotine. Dù mức nicotine thấp hơn một chút nhưng các nghiên cứu khẳng định thuốc lá có mức nicotine thấp cũng gây hại như thuốc lá có mức nicotine cao. Thuốc lá “nhẹ” chiếm khoảng 79% nicotine tiếp nhận trong não và các loại thuốc lá thường chiếm khoảng 88% nicotine tiếp nhận trong não. Thậm chí các loại thuốc lá được quảng cáo là đã trích xuất nicotine cũng chứa khoảng 0,05 mg nicotine trong mỗi điếu thuốc lá, chiếm 26% tiếp nhận nicotine trong não bộ. Mức nicotine này không những gây nghiện mà còn làm tăng mức đường huyết.

Nicotine được hấp thu nhanh chóng từ khói thuốc lá, từ đó nó đi vào tuần hoàn động mạch và phân bố nhanh chóng đến các mô cơ thể. Phải mất 10-19 giây để nicotine đi qua não. Nồng độ nicotin sau đó giảm xuống do các mô ngoại vi hấp thu và sau đó là do đào thải nicotin ra khỏi cơ thể. Sự khác biệt về động tĩnh mạch khi hút thuốc lá là đáng kể, với mức độ trong động mạch vượt quá mức tĩnh mạch từ sáu đến mười lần (Henning-Field và *nnk.*, 1993). Ý nghĩa dược lý của quan sát này là việc cung cấp nicotin nhanh chóng dẫn đến phản ứng dược lý mạnh mẽ hơn, do nồng độ nicotin đi vào não cao hơn và tác dụng xảy ra nhanh chóng, trước khi có đủ thời gian để phát triển khả năng dung nạp (Porchet và *nnk.*, 1987). Vì nồng độ nicotin trong não suy giảm giữa các lần hút thuốc, tạo cơ hội cho sự tái nhạy cảm ở một mức độ nào đó đối với các thụ thể, sự củng cố hưng phấn có thể xảy ra với những lần hút thuốc liên tiếp bất chấp sự phát triển của khả năng dung nạp.

3.3 Hạn chế của nghiên cứu

Do giới hạn về nghiên cứu, bài đánh giá chỉ tập trung vào khả năng gây nghiện của thuốc lá điện tử. Tuy nhiên, đã có nhiều báo cáo về các tác hại khác của thuốc lá điện tử trên sức khỏe con người. Những tác hại này cần được xem xét ở cả 2 trường hợp hút thuốc lá điện tử và hút thuốc lá điện tử thụ động. Các mối nguy hại khác của thuốc lá điện tử sẽ được báo cáo trong một bài nghiên cứu khác.

4. KẾT LUẬN

Kết quả đánh giá cho thấy khả năng gây nghiện của thuốc lá điện tử đối với người sử dụng là rất cao. Xét về nồng độ nicotine có trong thuốc lá điện tử và tần suất sử dụng thuốc lá điện tử trong một ngày của người hút thuốc, có thể thấy tỷ lệ bị nghiện nicotine từ thuốc lá điện tử không hề thấp hơn các dạng thuốc lá thông thường. Với các kết quả đánh giá trên, cần nghiêm túc đề nghị xem xét lại mức độ độc hại của thuốc lá điện tử đối với cộng đồng và xã hội, cần xếp loại nguy hại của thuốc lá điện tử ngang hàng với các dạng thuốc lá khác. Bên cạnh đó, cần có những quy định quản lý chặt chẽ hơn trong việc sản xuất, nhập khẩu, mua bán, phân phối thuốc lá điện tử trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adeniji, F.I.P. (2023). Economic burden of tobacco consumption in Nigeria, 2013–2020: A prevalence-based attributable-risk approach. *Popul. Med.*, 5, 23. <https://doi.org/10.18332/popmed/171806>
2. Baig, S.A. & Giovenco, D.P. (2020). Behavioral heterogeneity among cigarette and e-cigarette dual-users and associations with future tobacco use: Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Addictive Behaviors*, 104, 106263. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106263>
3. Bombardi, C., Delicata, F., Tagliavia, C., Grandis, A., Pierucci, M., Gammazza, A.M., Casarrubea, M., De Deurwaerdere, P. & Giovanni, G.D. (2021). Lateral Habenula 5-HT 2C Receptor Function Is Altered by Acute and Chronic Nicotine Exposures. *Int. J. Mol. Sci*, 22(9), 4775. <https://doi.org/10.3390/ijms22094775>
4. Byrne, P. (2019). Inquest into the death of Baby J. Melbourne: Coroners Court, Victoria.
5. Carlson, A.B. & Kraus, G.P. (2018). Physiology, cholinergic receptors.
6. Chiamulera, C. & West, R.J. (2018). What role does dopamine really play in tobacco addiction? <https://doi.org/10.1111/add.14235>
7. Eggleston, W., Nacca, N., Stork, C.M. & Marraffa, J.M. (2016). Pediatric death after unintentional exposure to liquid nicotine for an electronic cigarette. *Clinical Toxicology*, 54(9), 890–891. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1207081>
8. Henning-Field, J.E., Stapleton, J.M., Benowitz, N.L., Grayson, R.F. & Londona, E.D. (1993). Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 33. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(93\)90030-T](https://doi.org/10.1016/0376-8716(93)90030-T)
9. Ho, T.N.T., Abraham, N. & Lewis, R.J. (2020). Structure-Function of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Inhibitors Derived From Natural Toxins. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.609005>
10. Inguscio, B.M.S., Cartocci, G., Modica, E., Rossi, D., Martinez-Levy, A.C., Cherubino, P., Tamborra, L. & Babiloni, F. (2021). Smoke signals: A study of the neurophysiological reaction of smokers and non-smokers to smoking cues inserted into antismoking public service announcements. *International Journal of Psychophysiology*, 167, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.06.010>

11. Lê Minh Đạt, Lê Thị Thanh Hương, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Lương Hiền, Hoàng Thị Thu Thủy, Trần Thị Kiều Oanh, Nguyễn Thị Hương Thảo, & Lê Vũ Anh (2021). Thực trạng sử dụng thuốc lá điện tử của thanh thiếu niên 15-24 tuổi tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh năm 2020 và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Y tế Công cộng*, 57, 51-62. 10.53522/ytcc.vi57.T211110
12. Mayer, B. & Mayer, B. (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*, 3, 5–7. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1127-0>
13. Mikakos, J. (2019). Media Release: E-Cigarette Liquids Are Deadly for Kids. *Melbourne: Victorian Labor*.
14. Morgan, J., Jones, A. & Kelso, C. (2021). Nicotine in electronic cigarette fluid: importation pathways to unequal harm. *Internal Medicine Journal*, 51(7), 1156–1159. <https://doi.org/10.1111/imj.15412>
15. Müller Herde, A., Mihov, Y., Krämer, S.D., Mu, L., Adamantidis, A., Ametamey, S.M. & Hasler, G. (2019). Chronic Nicotine Exposure Alters Metabotropic Glutamate Receptor 5: Longitudinal PET Study and Behavioural Assessment in Rats. *Neurotoxicity Research*, 36(4), 806–816. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00055-5>
16. Porchet, H.C., Benowitz, N.L., Sheiner, L.B. & Copeland, J.R. (1987). Apparent Tolerance to the Acute Effect of Nicotine Results in Part from Distribution Kinetics. *J Clin Invest*, 80(5), 1466-1471. <https://doi.org/10.1172/JCI113227>
17. Scarpino, M., Rosso, T., Lanzo, G., Lolli, F., Bonizzoli, M., Lazzeri, C., Mannaioni, G., Baronti, R., Fattapposta, F. & Grippo, A. (2021). Severe neurological nicotine intoxication by e-cigarette liquids: Systematic literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(2), 121–130. <https://doi.org/10.1111/ane.13338>
18. Seo, A.D., Kim, D.C., Yu, H.J. & Kang, M.J. (2016). Accidental ingestion of E-cigarette liquid nicotine in a 15-month-old child: An infant mortality case of nicotine intoxication. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(12), 490–493. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.12.490>
19. Tzortzi, A., Kapetanstrataki, M., Evangelopoulou, V. & Behrakis, P. (2020). A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int. J. Environ. Res*, 17(7), 2248. <https://doi.org/10.3390/ijerph1707224>
20. Usidame, B., Hirschtick, J.L., Mattingly, D.T., Patel, A., Patrick, M.E. & Fleischer, N.L. (2022). Sociodemographic Patterns of Exclusive and Dual Combustible Tobacco and E-Cigarette Use among US Adolescents—A Nationally Representative Study (2017–2020). *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(5), 2965. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19052965>
21. Wardhani, I.K., Mathôt, S., Boehler, C.N. & Laeng, B. (2020). Effects of nicotine on pupil size and performance during multiple-object tracking in non-nicotine users. *International Journal of Psychophysiology*, 158, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.09.005>
22. Willette, B., Nangia, A., Howard, S., DiPalma, D., McMillan, C., Tharwani, S., Evans, J., Wells, C., Slade, S., Hall, B.J., Rezvani, A.H., Levin, E.D., of Psychiatry, P. & Sciences, B. (2019). Acute and Chronic Interactive Treatments of Serotonin 5HT 2C and Dopamine D 1 Receptor Systems for Decreasing Nicotine Self-Administration in Female Rats HHS Public Access. *Pharmacol Biochem Behav*, 186, 172766. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172766>
23. Wills, L., Ables, J.L., Braunscheidel, K.M., Caligiuri, S.P.B., Elayouby, K.S., Fillingier, C., Ishikawa, M., Moen, J.K. & Kenny, P.J. (2022). Neurobiological Mechanisms of Nicotine Reward and Aversion. *Pharmacological*, 74 (1), 271-310. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000299>

ỨNG DỤNG LIPOSOME TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN THAI KỲ

Nguyễn Thị Thanh Thảo¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, email: thanhthaont@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Phụ nữ có thể gặp nhiều bệnh lý khác nhau khi mang thai và cần phương pháp điều trị phù hợp. Ngày nay, việc điều trị luôn đi đôi với chỉ định dùng thuốc. Tuy nhiên, nguy cơ liên quan đến tác dụng có hại của thuốc với phụ nữ khi mang thai bị bỏ qua trong các tiến nghiên cứu lâm sàng, trừ một phần rất nhỏ các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế cho các rối loạn thai kỳ cụ thể. Trong vài thập kỷ qua, hệ mang thuốc nanolipid đã chứng minh các đặc tính vượt trội giúp phân bố thuốc có kiểm soát và có nhiều nghiên cứu cho các rối loạn liên quan đến thai kỳ. Hệ mang thuốc nanolipid được cấu tạo từ những thành phần tương tự cấu trúc của màng tế bào nên độ tương thích sinh học cao, giúp phân tử xâm nhập vào mô tế bào thông qua hệ tuần hoàn mà không gây độc cho tế bào, có thể khắc phục những hạn chế của dạng bào chế được phẩm thông thường khác như tác dụng phụ không mong muốn, độc tính và thuốc qua hàng rào nhau thai, ... Bài báo cáo được tổng hợp từ các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng về hệ mang thuốc liposome có tiềm năng trong ứng dụng điều trị các rối loạn liên quan đến thai kỳ.

Từ khóa: Nhau thai, hệ mang thuốc nanolipid, liposome

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

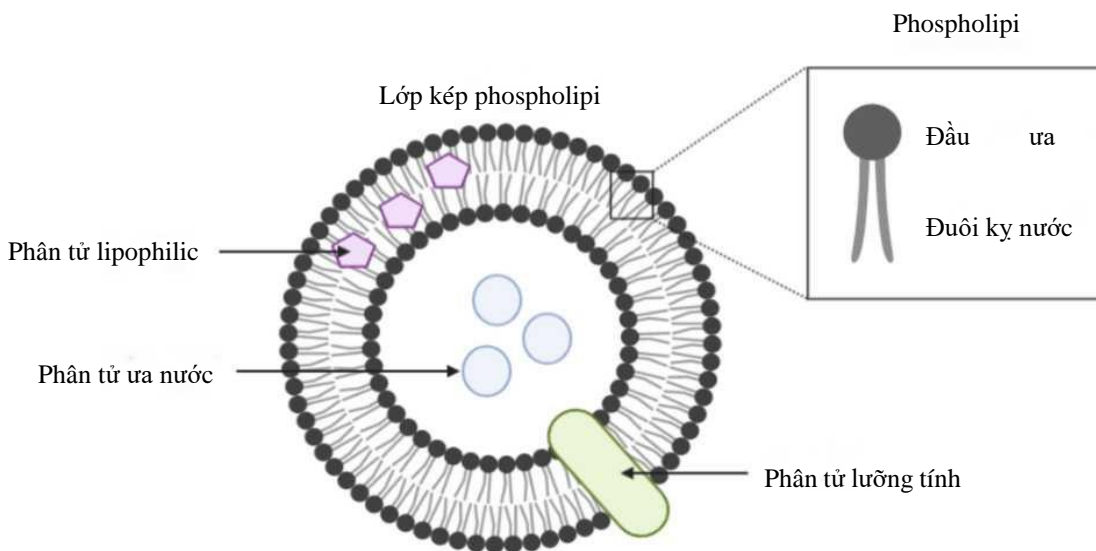
Phụ nữ mang thai là một đối tượng cần được quan tâm vì cơ thể đang trải qua tình trạng sinh lý đặc biệt và được khuyến cáo cần nhắc dùng thuốc ngay cả những loại thuốc không kê đơn (Soma-Pillay và nnk., 2016). Phụ nữ có thể gặp các bệnh khác nhau trong khi đang mang thai, như bất kỳ phụ nữ không mang thai và sẽ cần điều trị (Scaffidi và nnk., 2017). Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc khi mang thai có thể ảnh hưởng hoặc gây độc cho bào thai. Dùng kê đơn thuốc cho phụ nữ có thai đôi khi không thể thực hiện và nguy hiểm do một số phụ nữ mang thai mắc các bệnh mạn tính như hen, động kinh, tăng huyết áp, ung thư, ...

Hầu hết các loại thuốc được kê đơn trong thai kỳ đều nằm ngoài những chỉ định điều trị ban đầu và chưa được thử nghiệm ở phụ nữ mang thai. Việc kê đơn thuốc cho phụ nữ mang thai chỉ dựa trên các dữ liệu lâm sàng của phụ nữ không mang thai và các cảnh báo trong cảnh giác được, các báo cáo tác dụng phụ (Ren và nnk., 2021). Các hoạt chất có hoạt tính trong máu của người mẹ có thể chuyển đến thai nhi thông qua một số cơ chế: khuếch tán thụ động, vận chuyển của nhau thai và cơ chế endocytosis/exocytosis. Do đó, phát triển các hệ mang thuốc giải phóng hoạt chất có kiểm soát, hướng đích tác dụng với mục tiêu điều trị an toàn, hiệu quả cho phụ nữ mang thai và đảm bảo an toàn cho thai nhi là một nhu cầu quan trọng trong những năm qua.

Cùng với sự phát triển không ngừng của khoa học công nghệ, lĩnh vực nghiên cứu về vật liệu nano mang thuốc đã phát triển nhanh chóng và cho thấy nhiều hứa hẹn trong chẩn đoán và điều trị. Nhiều loại tiểu phân nano đã được đề xuất làm hệ thống mang thuốc với mong muốn hạn chế các chất có hoạt tính đi qua nhau thai, cũng như mục tiêu hướng đích tác dụng nhau thai. Với các đặc tính khả năng phân hủy sinh học và tương thích sinh học cao các hệ nano mang thuốc dựa

trên cơ sở lipid thể hiện là một ứng viên tiềm năng. Các hệ mang thuốc nanolipid được phân thành các loại tùy thuộc vào phương pháp chế tạo hoặc đặc tính hóa lý của công thức gồm liposome, ninosome, các hạt nano lipid rắn và axit nucleic được gọi là "lipoplexes".

Mặc dù, liposome có một số hạn chế nhất định, song hiện nay liposome vẫn được coi là một trong những hệ mang thuốc lý tưởng để cải thiện tính ổn định, phân phối và sinh khả dụng của thuốc. Liposome đã được Alec Bangham phát hiện vào những năm 60 (Bangham và nnk., 1974). Liposome là một loại cấu trúc sinh học nguồn gốc hữu cơ với thành phần cấu tạo chủ yếu là phospholipid và cholesterol. Nó có cấu trúc hình cầu đơn lớp hoặc đa lớp bao bọc một khoang chứa nước bên trong. Kích thước của các túi hình cầu này có thể dao động từ vài nanomet đến vài micromet. Nền tảng cho sự tự lắp ráp của các liposome là các tương tác kỵ nước và lực Van der Waals giữa phospholipid và các phân tử nước. Do vậy, liposome có thể mang cả thuốc ưa nước, kỵ nước và lưỡng tính (Hình 1).



Hình 1. Cấu tạo cơ bản của liposome

Hệ mang thuốc nano cho thấy có thể được sử dụng cho các chỉ định khác nhau trong thai kỳ để điều trị cho người mẹ mà thuốc không vượt qua nhau thai gây ảnh hưởng đến thai nhi, hoặc để điều trị thai nhi trong giai đoạn mang thai mà thuốc không tồn tại quá lâu trong máu người mẹ và để điều trị hướng đích tác dụng là nhau thai (Chamundeeswari và nnk., 2019).

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Báo cáo này được thực hiện bằng cách thu thập các thử nghiệm lâm sàng, nghiên cứu cơ bản và các bài đánh giá bằng cách sử dụng các từ khóa hoặc kết hợp các từ khóa: “nhau thai”, “hệ mang thuốc nanolipid”, “liposome”, “điều trị rối loạn thai kỳ” trong các cơ sở dữ liệu: PubMed, PsycINFO, PsycARTICLES, trong các bài báo được xuất bản trên các tạp chí khoa học được bình duyệt, các báo cáo của WHO và thông tin của Tổng cục Y tế.

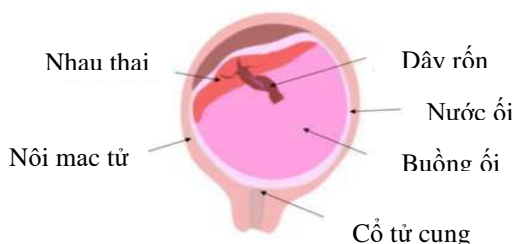
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Dược động học của thuốc trong cơ thể thai phụ

Nhau thai là cơ quan kết nối thai nhi đang phát triển thông qua dây rốn với thành tử cung của mẹ thực hiện các chức năng dinh dưỡng, hô hấp và bài tiết. Nhau thai được chia thành hai phần, phần của thai nhi và phần của mẹ. Phần của thai nhi bao gồm các lông nhung màng đệm,

cho phép máu của thai nhi hấp thu các chất dinh dưỡng và oxy từ máu của mẹ và loại bỏ các chất thải vào đó mà hai dòng máu không bị lẫn vào nhau. Sự lưu thông giữa máu mẹ và thai nhi giúp đưa các tiểu phân nano được dùng cho mẹ đến nhau thai, điều này được ứng dụng để điều trị các rối loạn thai kỳ có nguồn gốc nhau thai. Hầu như tất cả các chức năng sinh lý ở thai phụ trải qua nhiều thay đổi để thích nghi với sự phát triển của thai nhi trong cơ thể mẹ (Tan và Tan, 2013), điều này sẽ ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc.

Khi mang thai thể tích của nước trong cơ thể tăng từ 6 đến 8 lít dẫn đến thể tích máu tăng, thể tích hồng cầu tăng gây nên tình trạng thiếu máu sinh lý. Tình trạng gia tăng bài tiết của các yếu tố đông máu khiến phụ nữ mang thai có nguy cơ bị huyết khối cao (Carbillon và nnk., 2000). Nhu cầu gia tăng tiêu thụ oxy dẫn đến cung lượng tim tăng, tăng hô hấp, giảm nhu động dạ dày. Vì vậy, trong dược động học, quá trình hấp thu thuốc được điều chỉnh cho phụ nữ mang thai vì chậm làm rỗng dạ dày, giảm pH dạ dày và nhu động ruột. Quá trình phân bố của thuốc cũng thay đổi với các loại thuốc ưa nước được tăng lên thông qua sự gia tăng tổng lượng nước cơ thể và sự phân bố của thuốc kỵ nước cũng tăng với lượng chất béo cao hơn. Hoạt động của hệ thống Cytochrome P450 và glucuronosyltransferase (UGT) được điều chỉnh làm ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa xenobiotics. Cuối cùng, tốc độ thải trừ của các loại thuốc sẽ tăng do sự gia tăng cung lượng tim. Tất cả những thay đổi này trong cơ thể phụ nữ mang thai có thể tạo những thay đổi hiệu quả cũng như nguy cơ khi dùng thuốc cho người mẹ tương lai. Hoặc cũng có thể tăng độc tính cho thai nhi do tăng nồng độ thuốc qua nhau thai.



Hình 2. Nhau bám trong tử cung

3.2. Khả năng biến tính bề mặt vật liệu và mục đích sử dụng của các loại liposome

Chất mang nano được định nghĩa là các hạt nano có kích thước từ 1 đến 100 nm. Trong sự đa dạng của các chất mang nano, liposome đã được chứng minh là có khả năng mang thuốc đến đích tác động mong muốn như: liposome PEG hóa (PEGylated liposome) nhờ được bao phủ bên ngoài lớp màng phospholipid kép là các polymer ưa nước, liposome có khả năng “tàng hình” trước hệ miễn dịch của cơ thể, giúp làm tăng thời gian tuần hoàn của liposome, giảm tỷ lệ đào thải thuốc. Một trong số những polymer được ứng dụng thành công và phổ biến nhất hiện nay là polyethylene glycol (Suk và nnk., 2016). Các liposome PEG hóa sẽ lưu thông trong tuần hoàn lâu hơn để cung cấp các chất có hoạt tính nhưng không tác động đến cơ quan cụ thể hay tế bào cụ thể. Để khắc phục vấn đề này, sử dụng các phối tử hướng đích như protein, polypeptide, chuỗi carbohydrate, kháng thể, ... có khả năng nhận biết và liên kết với mục tiêu thông qua cơ chế miễn dịch tương tác kháng nguyên – kháng thể hoặc phối tử – thụ thể (ligand – receptor) trên màng tế bào. Các phối tử có thể được gắn trực tiếp trên màng phospholipid kép hoặc gắn ở đuôi của polymer (Attia và nnk., 2019). Việc sử dụng y học nano là một cách tiếp cận đầy hứa hẹn để giảm độc tính, tăng hiệu quả điều trị và giải phóng hoạt chất có kiểm soát và bền vững.

3.3. Ứng dụng liposome phát triển phương pháp trị liệu mới cho nhau thai

Liposome cho phép phân phối các hoạt chất có kiểm soát, bảo vệ các chất kém bền trong môi trường sinh học, đưa các loại thuốc đến các tế bào bị bệnh một cách chọn lọc và giảm tác

dụng phụ có thể xảy ra bằng cách giảm liều dùng. Sinh khả dụng của liposome bị ảnh hưởng bởi sự tương tác của chúng với các yếu tố máu, khả năng vượt qua màng sinh học và khả năng tương tác với đích tác động. Liposome hướng đích tác động thường được thiết kế để giảm thiểu tác dụng ngoài mục tiêu và chủ yếu được sử dụng để điều trị ung thư, so sánh giữa khối u và nhau thai đã được báo cáo có nhiều tương đồng ở đích tác động đặc hiệu (Lala và *nnk.*, 2021). Một số hệ tiểu phân nano hướng đích tác động nhau thai được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Các nghiên cứu ứng dụng liposome mang thuốc hướng đích nhau thai

Đích đặc hiệu trên bề mặt nhau thai	Phối tử	Hệ liposome mang thuốc được sử dụng	Tham khảo
Integrin $\alpha\beta3$ ở bên ngoài vị trí gắn phối tử (ligand-binding site)	Peptide RGD (arginine-glycine-aspartic acid)	RGD-liposome mang siRNA hướng đích nhau thai để gây ra mô hình tiền sản giật ở chuột	Yu và <i>nnk.</i> , 2018
		RGD-liposome mang carboxyfluorescein và yếu tố tăng trưởng giống Insulin 2 (IGF-2, “insulin-like growth factor 2”) đến nhau thai chuột cải thiện sự tăng trưởng thai nhi	King và <i>nnk.</i> , 2016
		RGD-liposome mang chất oxit nitric 2-[[4-[(nitroxy)methyl]benzoyl]thio]-benzoic acid methyl ester (SE175) gây giãn mạch nhau thai tăng tưới máu tử cung điều trị nhau thai bị suy yếu	Cureton và <i>nnk.</i> , 2017
Chondroitin Sulfate A (CSA)	Peptide liên kết CSA nhau thai	Liposome liên kết CSA mang doxorubicin hoặc methotrexate hướng đích là tế bào ung thư biểu mô màng đệm thai kỳ	Zhang và <i>nnk.</i> , 2018
Megalín	Gentamycin	Liposome hướng đích là protein xuyên màng megalín để vận chuyển thuốc qua nhau thai	Alfaifi và <i>nnk.</i> , 2020

Những nghiên cứu này cho thấy tiềm năng của ứng dụng liposome phát triển thuốc hướng đích tác động nhằm tăng nồng độ các tiểu phân nano mang hoạt chất trong tế bào nhau thai, do đó hạn chế sự tích tụ các tiểu phân nano và hoạt chất được ở các cơ quan khác.

4. KẾT LUẬN

Những nghiên cứu gần đây cho thấy tiềm năng ứng dụng liposome trong điều trị các rối loạn liên quan đến thai kỳ. Khi nói đến quản lý điều trị rối loạn liên quan đến thai kỳ, mục tiêu được xem xét đầu tiên là điều trị cho người mẹ mà thuốc không qua nhau thai ứng dụng điều trị các bệnh lý như ung thư, động kinh, bệnh tim,...

Liposome là hệ thống phân phối thuốc mang lại nhiều lợi thế: có thể bào chế với nhiều hoạt chất khác nhau, tương thích sinh học và phân hủy sinh học cao nên an toàn khi sử dụng so với các vật liệu nano khác (Liu và *nnk.*, 2022). Một số khả năng biến tính bề mặt vật liệu lắp ghép liposome hướng tác dụng tăng cường sự hấp thụ thuốc của nhau thai, phân bố thuốc đến nhau thai:

- Thành phần lipid của liposome thúc đẩy tốc độ chuyển hóa của chúng trong nhau thai nhiều hơn tăng điện tích bề mặt.
- Biến đổi bề mặt của liposome bằng cách thêm peptide định hướng tác động nhau thai có thể tăng cường nồng độ liposome trong nhau thai.
- Sửa đổi bề mặt bằng cách sử dụng chuỗi PEG có thể cản trở sự xâm nhập của liposome trong nhau thai.

Cũng có thể xem xét để điều trị thai nhi trong tử cung bằng cách sử dụng các chất mang nano có thể vượt qua nhau thai đến khoang thai nhi để điều trị các rối loạn bẩm sinh như rối loạn nhịp tim thai với các hạt nano polymer nạp digoxin (Albekairi và *nnk.*, 2015).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albekairi, N.A., Al-Enazy, S., Ali, S. & Rytting, E. (2015). Transport of digoxin-loaded polymeric nanoparticles across BeWo cells, an in vitro model of human placental trophoblast. *Therapeutic Delivery*, 6(12), 1325—1334. DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.15.79>
2. Alfaifi, A.A., Heyder, R.S., Bielski, E.R., Almuqbil, R.M., Kavdia, M., Gerk, P.M. & da Rocha, S.R.P., (2020). Megalin-targeting liposomes for placental drug delivery. *J. Control. Release*, 324, 366—378. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2020.05.033>
3. Attia, M.F., Anton, N., Wallyn, J., Gmran, Z. & Vandamme, T.F. (2019). An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *J. Pharm. Pharmacol*, 71, 1185—1198. DOI: <https://doi.org/10.1111/iphp.13098>
4. Bangham, A.D., Hill, M.W. & Miller, N.G.A. (1974). *Preparation and Use of Liposomes as Models of Biological Membranes*, in: *Methods in Membrane Biology*. Springer US.
5. Carbillon, L., Uzan, M. & Uzan, S. (2000). Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: A crucial adaptation. *Obstet. Gynecol. Surv*, 55(9), 574-581. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006254-200009000-00023>
6. Chamundeeswari, M., Jeslin, J. & Verma, M.L. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environ. Chem. Lett*, 17, 849—865. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00841-1>
7. Cureton, N., Korotkova, I., Baker, B., Greenwood, S., Wareing, M., Kotamraju, V.R., Teesalu, T., Cellesi, F., Tirelli, N., Ruoslahti, E., Aplin, J.D. & Harris, L.K. (2017). Selective Targeting of a Novel Vasodilator to the Uterine Vasculature to Treat Impaired Uteroplacental Perfusion in Pregnancy. *Theranostics*, 7, 3715—3731. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.19678>
8. King, A., Ndifon, C., Lui, S., Widdows, K., Kotamraju, V.R., Agemy, L., Teesalu, T., Glazier, J.D., Cellesi, F., Tirelli, N., Aplin, J.D., Ruoslahti, E. & Harris, L.K. (2016). Tumor-homing peptides as tools for targeted delivery of payloads to the placenta. *Sci. Adv*, 2(5), e1600349. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600349>
9. Lala, P.K., Nandi, P., Hadi, A. & Halari, C. (2021). A crossroad between placental and tumor biology: What have we learnt?. *Placenta*, 116, 12—30. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2021.03.003>
10. Liu, P., Chen, G. & Zhang, J. (2022). A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*, 27(4), 1372. DOI: <https://doi.org/10.3390/MGLECULES27041372>
11. Ren, Z., Bremer, A.A. & Pawlyk, A.C. (2021). Drug development research in pregnant and lactating women. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 225(1), 33-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.227>
12. Scaffidi, J., Mol, B.W. & Keelan, J.A. (2017). The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJGG An Int. J. Gbstet. Gynaecol*, 124(1), 132-140. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14151>
13. Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., Mebazaa, A., Tolppanen, H. & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy: review articles. *Cardiovasc. J. Afr.*, 27(2), 89-94. DOI: <https://hdl.handle.net/10520/EJC188686>
14. Suk, J.S., Xu, Q., Kim, N., Hanes, J. & Ensign, L.M. (2016). PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*, 99(A), 28-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>
15. Tan, E.K. & Tan, E.L. (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 27, 791-802. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>
16. Yu, Q., Qiu, Y., Wang, X., Tang, J., Liu, Y., Mei, L., Li, M., Yang, M., Tang, L., Gao, H., Zhang, Z., Xu, W. & He, Q. (2018). Efficient siRNA transfer to knockdown a placenta specific lncRNA using RGD-modified nano-liposome: A new preeclampsia-like mouse model. *Int. J. Pharm*, 546, 115—124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.001>
17. Zhang, B., Cheng, G., Zheng, M., Han, J., Wang, B., Li, M., Chen, J., Xiao, T., Zhang, J., Cai, L., Li, S. & Fan, X., (2018). Targeted delivery of doxorubicin by CSA-binding nanoparticles for choriocarcinoma treatment. *Drug Deliv*, 25, 461-471. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1435750>

ĐỘC TỐ CỦA NẤM MỐC VÀ TÁC HẠI CỦA CHÚNG ĐẾN SỨC KHOẺ CON NGƯỜI

Nguyễn Anh Dũng¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Độc tố nấm mốc là các chất chuyển hóa thứ cấp có khả năng gây nguy hiểm do nấm mốc tạo ra. Chúng có thể xâm nhập vào chuỗi thức ăn của chúng ta một cách trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua các thành phần thực phẩm có nguồn gốc thực vật bị ô nhiễm hoặc sự phát triển của nấm độc tố trên thực phẩm. Độc tố nấm mốc có thể tích tụ trong ngô, ngũ cốc, đậu nành, lúa miến, đậu phộng và các loại cây lương thực và thức ăn chăn nuôi khác trên đồng ruộng và trong quá trình vận chuyển. Con người và động vật có thể bị bệnh do ăn thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi bị nhiễm độc tố nấm mốc, có thể dẫn đến ngộ độc cấp tính hoặc mãn tính. Hơn 300 loại độc tố nấm mốc đã được tìm thấy, trong số đó Aflatoxin, Trichothecenes, Zearalenone, Fumonisin, Ochratoxin và Patulin được phát hiện thường xuyên trong thực phẩm, gây ra các vấn đề khó lường và liên tục về an toàn thực phẩm trên toàn thế giới.

Từ khoá: Độc tố nấm mốc, aflatoxin, Trichothecenes, Zearalenone, Fumonisin, Ochratoxin, Patulin .v.v...

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mycotoxin là một thuật ngữ rộng để chỉ các chất có hại được tạo ra bởi nấm mốc mà chủ yếu là vi nấm. Độc tố nấm mốc được sản sinh chủ yếu trong thực phẩm có nguồn gốc thực vật chủ yếu có trong các loại ngũ cốc đặc biệt là ngô, các loại đậu đặc biệt là lạc, đậu, hạt có dầu và hạt cây.v.v... Tuy nhiên, chúng cũng có thể nhiễm vào thực phẩm có nguồn gốc động vật như thịt và sữa. Người ta đã ước tính rằng khoảng 25% cây lương thực trên thế giới có thể bị nhiễm độc tố nấm mốc, những nguyên liệu này có thể bị tiêu hủy, chuyển sang sử dụng phi thực phẩm hoặc được tiêu thụ ở những quốc gia không có luật quy định việc sử dụng chúng làm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi (Boutrif và Canet, 1998; Coppock và nnk, 2018). Độc tố nấm mốc chủ yếu được phát hiện trong thực phẩm chủ yếu do các chủng nấm mốc như *aspergillus*, *fusarium*, *penicillium* Alternaria và Claviceps và nấm mốc hoại sinh tổng hợp trên được tìm thấy trong thực phẩm và thức ăn chăn nuôi, gây ra mối đe dọa lớn nhất đối với sức khỏe con người và động vật. Dựa trên các cơ quan bị ảnh hưởng bởi độc tố nấm mốc được phân loại bao gồm độc tố gan, độc tố thận, độc tố thần kinh và độc tố miễn dịch. Ngoài ra, dựa trên mức độ gây hại của chúng lên tế bào mà còn có thể phân chia thành độc tố gây quái thai, độc tố gây đột biến, độc tố gây ung thư và độc tố gây dị ứng (Misihairabgwi và nnk, 2016). Độc tố nấm mốc xâm nhiễm đến con người một cách thụ động thông qua việc ăn uống thịt từ thực phẩm có nguồn gốc thực vật lẫn động vật, cũng như những phụ gia được sử dụng trong quá trình chế biến các loại thực phẩm này bị nhiễm nấm có khả năng sinh độc tố. Khi xâm nhập vào cơ thể con người độc tố nấm mốc là được cho là nguyên nhân của nhiều rối loạn bệnh lý ở người. Hơn 300 loại độc tố nấm mốc đã được xác định thuộc vào các nhóm Aflatoxin (AF), ochratoxin (OTA), fumonisin (FUM), trichothecenes (TCT), patulin (PAT), citrinin (CIT) và zearalenone (ZEA) là những độc tố nấm mốc quan trọng nhất liên quan đến nông nghiệp,

kinh tế và y tế công cộng (Moretti và nnk, 2017). Trước tác hại của độc tố nấm mốc với sức khỏe của con người và vật nuôi, bài viết trình bày tổng quan về các loại độc tố do nấm mốc sinh ra trong quá trình nhiễm vào thực phẩm, tác hại của chúng và một số biện pháp phòng ngừa nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan việc bảo quản thực phẩm, giảm thiểu ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe cộng đồng và an ninh lương thực.

2. NỘI DUNG

2.1. Aflatoxin

Aflatoxin được tổng hợp trong quá trình sinh trưởng bởi một số loài nấm thuộc chi *Aspergillus* bao gồm *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*, *A. tamarii*, *A. ochraceoroseus*.v.v... Tuy nhiên không phải tất cả các chủng trong một loài có độc tố. *A. flavus* tạo ra loại B, trong khi *A. parasiticus* tạo ra loại G (Kumar và nnk, 2017). AF là dẫn xuất difuranocoumarin có nhóm bifuran và vòng pentanone hoặc lactone (đối với AFB) hoặc vòng lactone (đối với AFG) liên kết với nhân coumarin. Trong số 20 loại được phát hiện, AFB1, AFB2, AFG1 và AFG2 là bốn AF quan trọng nhất. AFB1 ($C_{17}H_{12}O_6$) là chất kết tinh màu trắng đến vàng nhạt, không mùi. Aflatoxin hòa tan trong metanol, cloroform và axetonitril. Về mặt cấu trúc, liên kết đôi chứa phần dihydrofuran và các thành phần thích hợp với coumarin phân nửa là chất trung gian cho tác dụng sinh học của chúng. Aflatoxin phát huỳnh quang mạnh dưới ánh sáng cực tím; AFB1 và AFB2 phát huỳnh quang màu xanh trong khi AFG1 và AFG2 phát huỳnh quang màu xanh lá cây (Reddy và Waliyar, 2000). Có 18 giai đoạn với sự tham gia của các enzyme trong quá trình sinh tổng hợp AF, và ít nhất 25 gen tham gia vào quá trình điều hòa sản xuất enzyme và sinh tổng hợp. AF thường được tìm thấy trong nhiều loại thực phẩm như đậu phộng, quả hạch, quả sung, ngô, gạo, gia vị và trái cây sấy khô.v.v... Người ta thống kê được rằng 37,6% số ngũ cốc được kiểm tra bị ô nhiễm bởi ít nhất một trong các AF. Gạo từ Trung Quốc, Ai Cập, Ấn Độ, Iran, Malaysia, Nepal, Pakistan, Philippines, Vương quốc Anh và Hoa Kỳ đã được phát hiện có chứa AFB1 và các độc tố nấm mốc khác. Kết quả là, việc ăn phải thực phẩm và thức ăn bị ô nhiễm, cũng như các AF mang theo trong chúng, gây ra những mối nguy hiểm đáng kể cho sức khỏe (Reiter và nnk, 2010). Aflatoxin đã được chứng minh là gây ung thư gan nguyên phát ở động vật và AFB1 được phân loại là chất gây ung thư nhóm 1 bởi Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC). Nó có liên quan đến bệnh ung thư gan và viêm gan cấp tính, cũng như các đợt bùng phát bệnh aflatoxin cấp tính và có thể dẫn đến tử vong (IARC²⁰¹²). Trong quá trình canh tác và bảo quản, Aflatoxin nhiễm lên trên cây trồng trên đồng ruộng trước đây thu hoạch hoặc các sản phẩm nông sản được bảo quản trong môi trường có độ ẩm thuận lợi cho sự phát triển của nấm mốc sinh ra chúng. Aflatoxin cũng có thể được tìm thấy trong các sản phẩm sữa ở dạng gián tiếp. Khi động vật ăn thức ăn bị nhiễm aflatoxin, aflatoxin B1 sẽ được chuyển hóa sinh học thành aflatoxin M1, một dạng hydroxyl hóa. Khi con người và động vật bị nhiễm độc tố aflatoxin có thể dẫn đến nhiễm độc cấp tính gây tử vong nếu không phát hiện kịp thời, bên cạnh đó còn gây ra nhiễm độc mãn tính với các bệnh lý chậm và hậu quả của nó là gây ung thư, ức chế hệ miễn dịch (Agriopoulou và nnk, 2020). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh cơ chế gây độc của aflatoxin, khi nhiễm vào cơ thể người hay động vật aflatoxin dưới tác dụng của hệ enzyme cytochrome P450 được chuyển hóa thành dạng 8,9-epoxide có thể liên kết với DNA và protein. Aflatoxin epoxide liên kết với vị trí N7 của guanine có thể gây đột biến từ G-C sang T-A trong quá trình tổng hợp DNA từ đó tạo đột biến trên gen P53 là gen có vai trò chính trong việc ức chế ung thư (Zhang và nnk, 2016). Rõ ràng độc tố aflatoxin gây ra vấn đề nghiêm trọng về kinh tế và sức khỏe do độc tính cao. Theo các điều tra thì ở Hoa Kỳ việc nhiễm độc tố aflatoxin được ước tính gây thiệt hại cho ngành trồng trọt và sản xuất các sản phẩm từ ngô dao động từ 52,1 triệu USD đến 1,68 tỷ USD hàng năm (Mitchell và nnk, 2016).

Trong năm 1974, có một đợt bùng phát bệnh viêm gan do aflatoxin ở Ấn Độ, dẫn đến ước tính có 106 người chết. Năm 2004, vụ dịch lớn nhất từng được ghi nhận, có 317 người bị bệnh và 125 người chết vì ăn ngô bị mốc do bảo quản thu hoạch không đúng điều kiện. Năm 2013, các nước trong Châu Âu, bao gồm Romania, Serbia và Croatia, báo cáo rằng sữa trên toàn quốc nhiễm aflatoxin (Abbas và nnk, 2010).

2.2. *Fumonisin*s

Fumonisin (FUM) được tạo ra bởi nhiều loài nấm khác nhau như *Fusarium verticillioides* và *F. proliferatum* hay *A. niger* được phát hiện vào năm 1988 ở Nam Phi. Ngày nay có 28 loại FUM đã được xác định và được chia thành thành bốn nhóm, FUMA (A1, A2 và A3), FUMB (B1, B2 và B3), FUMC (C4, C3, và C1), và FUM P (P1, P2, và P3), nhưng phổ biến nhất là nhóm B, chứa FUMB1, FUMB2, FUMB3 (Escrivá và nnk, 2015). Fumonisin chủ yếu được tìm thấy trong ngô và thực phẩm làm từ ngô cũng như FUMB1 trong gạo, bia, lúa miến, hạt đậu đũa, các loại đậu, măng tây và đậu nành (Bertero và nnk, 2018). Độc tố FUM lây nhiễm 25% số cây trồng được thu hoạch mỗi năm, gây ra thiệt hại kinh tế lớn cho các ngành nông nghiệp và công nghiệp. Điều đáng quan tâm đó là độc tố này không bị loại bỏ qua quá trình chế biến thực phẩm, nấu nướng, nướng, rang hoặc thanh trùng vì chúng có bản chất ổn định. Tăng nguy cơ phát triển nấm và ô nhiễm fumonisin là do nguồn tài nguyên nông nghiệp khan hiếm cũng như hậu các hoạt động thu hoạch như kỹ thuật sấy khô không phù hợp, xử lý trình tự, vật liệu và phương pháp đóng gói, bảo quản và điều kiện vận chuyển (Marin và nnk, 2013). Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) đã xác định FUMB1 là có thể gây ung thư cho con người (nhóm 2B). Các nghiên cứu gần đây báo cáo rằng FUMB1 gây ra sự gia tăng tỷ lệ mắc ung thư thực quản và ung thư gan ở người. Hơn nữa, độc tố nấm mốc này đã được phát hiện là có tác dụng độc hại đối với một số các cơ quan như hệ thần kinh, tim mạch, gan, phổi, thận.v.v... ở động vật (Bertero và nnk, 2018).

2.3. *Zearalenone*

Zearalenone (ZEA) là chất chuyển hóa thứ cấp được tạo ra bởi các loài *Fusarium* như *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. ngũ cốc*, *F. equiseti*, *F. crookwellense* và *F. semitectum* (chủ yếu là *F. culmorum* và *F. graminearum*). Nguồn lây nhiễm chính của ZEA là thực phẩm làm từ ngũ cốc như ngô, lúa miến, lúa mì, gạo, lúa mạch, yến mạch, cũng như các loại hạt, đậu nành và vừng. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy ZEA phá vỡ sự cân bằng nội tiết tố do tác dụng của nó tương tự như estrogen tự nhiên. Độc tố ZAE có ái lực cao với thụ thể của estrogen từ đó gây rối loạn sinh sản và khả năng thụ tinh ở động vật có vú, bên cạnh đó ZEA còn tác động lên các hợp chất điều hòa nội tiết dẫn đến rối loạn nội tiết làm tăng khả năng phát triển của các khối u phụ thuộc hormone từ đó gây ung thư ở người (Kowalska và nnk, 2016). Các nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cũng chứng minh rằng việc tiếp xúc với ZEA có thể gây chết cho các tế bào Sertoli (Zheng và nnk, 2018) hay một thí nghiệm khác trên tế bào Leydig của dê cũng cho thấy ZAE có khả năng gây ra quá trình tự chết của tế bào khi tác động lên lưới nội chất và sự kích hoạt của quá trình tự thực (Yang và nnk, 2014). Ở người, việc tiêu thụ thực phẩm bị nhiễm ZEA trong thời gian mang thai có thể khiến bào thai bị ảnh hưởng bởi độc tố nấm mốc này và chất chuyển hóa của nó (Warth và nnk, 2019). Nghiên cứu thực nghiệm ở chuột chỉ ra rằng việc tiếp xúc với ZEA trong thai kỳ sẽ ngăn chặn thai nhi sự phát triển của tế bào Leydig, đây là một chỉ số quan trọng rằng sự tiếp xúc này dẫn đến sự bất thường trong sự phát triển của đường sinh sản nam giới (Pan và nnk, 2020). Hàm lượng đáng kể của ZEA và các chất chuyển hóa từ ZEA đã được phát hiện trong nước tiểu của bệnh nhân ung thư vú từ đó cho thấy vai trò có thể có của độc tố nấm mốc này trong sự phát triển của khối u thông qua việc ức chế cơ chế apoptosis và thúc đẩy của cơ chế tăng sinh tế bào (Yu và nnk, 2005; Belhassen và nnk, 2015). Những công trình gần đây đã chứng minh được ZEA được chuyển hóa ở gan và gây độc cho gan, gây

độc miễn dịch, tác dụng gây ung thư và gây độc cho thận trong các thử nghiệm trên động vật (Rai và nnk, 2018). Vì độc tố nấm mốc này có những rủi ro sức khỏe người tiêu dùng như vậy, Liên minh Châu Âu (EU) đã quy định giới hạn ZEA (20–350 µg/kg) đối với các loại ngũ cốc đã qua chế biến và chưa qua chế biến (EFSA, 2014).

2.4. *Trichothecenes*

Trichothecenes (TCT) là một nhóm lớn độc tố nấm mốc được sản xuất chủ yếu bởi các loài *Fusarium* mặc dù được sản xuất bởi các giống nấm khác như *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Stachybotrys*, *Verticimonosporium*, *Cephalosporium*, *Myrothecium* và *Cylindrocarpon* spp.. Hơn 200 trichothecene và dẫn xuất của trichothecene khác nhau đã được phân lập. Trichothecenes được phân thành bốn loại (A–D) trong đó loại A và loại B là loại phổ biến nhất xuất hiện rộng rãi trong ngũ cốc. Trichothecenes loại A bao gồm độc tố T-2 và HT-2, diacetoxyscirpenol (DAS), monoacetoxyscirpenol (MAS) và neosolaniol (NEO) được tổng hợp chủ yếu bởi *F. sporotrichioides* và *F. langsethiae*. Mặt khác, loại B bao gồm deoxynivalenol (DON), các đồng phân 3- và 15-acetyl DON (3A-DON, 15A-DON) và fusarenon-X (FUS-X hoặc 4-acetylivalenol) chủ yếu là do *F. graminearum* và *F. culmorum* sản xuất, nivalenol (NIV) thường được tổng hợp bởi *F. poae* trong ngũ cốc (Villafana và nnk, 2019; Vogelgsang và nnk, 2019). Trong số TCT thì DON là loại độc tố nấm mốc được phát hiện thường xuyên nhất trong các loại ngũ cốc trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh trung bình là 59%, với tỷ lệ lần lượt là 50% và 76% ở Châu Á và Châu Phi, với xu hướng tập trung cao hơn ở Châu Âu và Châu Á. Deoxynivalenol được sản xuất bởi nấm thuộc chi *Fusarium*, chủ yếu là *Fusarium graminearum* và *F. culmorum*, cả hai đều liên quan đến bệnh FHB (bệnh bạc lá do nấm *Fusarium*) trong ngũ cốc, đặc biệt là yến mạch, lúa mạch, lúa mạch đen và ngô, nó cũng xuất hiện trong sản phẩm thực phẩm có nguồn gốc từ ngũ cốc như bánh mì, mì ống hoặc bia. DON là TCT chiếm ưu thế trên toàn thế giới, mặc dù nó là một trong những trichothecene ít độc hại nhất và sự xuất hiện của nó được coi là dấu hiệu cho thấy sự hiện diện tiềm tàng của các trichothecene khác độc hại hơn (Udovicki và nnk, 2018). TCT nói chung hay DON có khả năng ức chế tổng hợp protein ở sinh vật nhân chuẩn. Độc tố nấm mốc này ảnh hưởng đến enzyme peptidyl transferase liên kết với tiểu đơn vị ribosome 60S, do đó gây ra sự ức chế dịch mã protein và gây ra độc tính với ribosome (Sudakin, 2003). Ngoài ra, chúng còn gây ức chế miễn dịch hoặc kích thích miễn dịch bằng cách ảnh hưởng đến bạch cầu (Pestka²⁰⁰⁷). Các triệu chứng cấp tính về đường tiêu hóa như nôn mửa, tiêu chảy xuất huyết và bỏ ăn có thể xảy ra ở động vật sau khi ăn phải thức ăn chăn nuôi bị nhiễm TCT. Các triệu chứng như chán ăn, ức chế tăng cân, nhiễm độc gan, các vấn đề về da liễu và hiệu quả dinh dưỡng thay đổi xuất hiện sau khi tiếp xúc lâu dài với DON trong chế độ ăn uống. Tác động cấp tính của DON đối với động vật và con người là tương tự nhau (EFSA, 2013). Việc tiêu thụ ngũ cốc bị nhiễm DON có liên quan đến viêm dạ dày ruột cấp tính và gây nôn ở Ấn Độ (Misihairabgwi và nnk, 2017).

2.5. *Ochratoxins*

Ochratoxin (OT) là một loại độc tố tự nhiên được sản xuất chủ yếu bởi loại nấm *Aspergillus* và *Penicillium*. Có ba loại ochratoxin là A, B và C trong đó Đặc biệt, OTA được biết đến là loại phổ biến và quan trọng nhất đối với con người, và sức khỏe động vật. Con người có thể phơi nhiễm OTA thông qua đường hô hấp hoặc tiếp xúc qua da, nhưng các loại thực phẩm khác nhau là nguồn phơi nhiễm chính với OTA bao gồm ngô, lúa mì, gạo, lúa mạch, bánh mì, yến mạch, bột mì, mì ống, nho, ngũ cốc dành cho trẻ sơ sinh, táo, đào, dâu tây, lê, cam, sung, xoài, rượu vang, cà chua, hạt cà phê, dưa hấu, các loại hạt, hạt cải dầu, hạt vừng, gia vị, đậu nành, ca cao, đậu phộng, đậu xanh, sữa và sữa bột dành cho trẻ em làm từ sữa, trứng, phô mai, khoai mỡ, khoai tây, tỏi, hành, cá, thịt lợn, thịt gia cầm, thịt khô và đậu khô (Leitão²⁰¹⁹). Gần đây, OTA đã được phát hiện trong nước đóng chai, thực phẩm bổ sung thực vật và chất tạo

màu thực phẩm (Solfrizzo và nnk, 2015). Theo báo cáo của Ủy ban Châu Âu, mức độ phơi nhiễm ước tính của người trưởng thành với OTA như sau: 44% ngũ cốc, 10% rượu vang, 9% cà phê, 7% bia, 5% cacao, 4% trái cây sấy khô, 3% thịt, 3% gia vị (European Commission, 2002). Thiệt hại kinh tế rất lớn xảy ra do ô nhiễm OTA trong thức ăn và thực phẩm, đặc biệt là trong chăn nuôi. OTA có cấu trúc tương tự như phenylalanine, vì vậy độc tố nấm mốc này có tác dụng ức chế tổng hợp protein. Phơi nhiễm OTA gây ra rối loạn chức năng thận và cũng được coi là gây quái thai, gây độc miễn dịch, gây độc cho thận, gây ung thư, gây độc cho phổi, gây độc cho gan và đặc biệt là gây độc cho thận ở động vật trong phòng thí nghiệm và trang trại (Klimke-B và Wu, 2015). OTA gây nhiễm độc thận từ đó dẫn đến hàng loạt các bệnh lý khác như gây phù nề, hoại tử và thay đổi ở cấp độ tế bào như nhân tế bào bị phình to bất thường hay ảnh hưởng đến quá trình chết của tế bào (apoptosis) (Maaroufi và nnk, 1999). Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh rằng OTA được chuyển hóa ở gan thông qua cytochrome P450, song song đó chính OTA cũng gây ra tác động xấu lên quá trình chuyển hóa ở gan từ đó quá trình trao đổi chất, dẫn đến sự phát triển của các bệnh về gan theo thời gian. Các cơ chế mà OTA gây biến đổi ở gan chủ yếu là tăng sản xuất các loại oxy phản ứng (Reactive Oxygen Species - ROS) trong tế bào gan, sau đó là các tổn thương trong DNA và kích thích kích hoạt con đường apoptosis nội tại của tế bào (Gayathri và nnk, 2015). Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cũng cho thấy khả năng gây quái thai lớn của OTA. Khi được đánh giá về tác dụng của OTA ở chuột cống và chuột nhắt, OTA có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong trước khi sinh, giảm trọng lượng của con non khi sinh đồng thời còn gây ra các dị tật về xương, mắt và mặt, thậm chí khi sử dụng OTA để tác động với liều lượng cao có thể sẽ dẫn đến cái chết của thai nhi (Brown và nnk, 1976).

2.6. Patulin

Patulin (PAT) là một loại độc tố nấm mốc được sản xuất bởi một số loài thuộc chi *Aspergillus* và *Penicillium* bao gồm *Aspergillus clavatus*, *A. giganteus*, *A. terreus*, *P. coprobium*, *B. nivea*, *Paecilomyces variotii*, *P. clavigerum*, *P. concentricum*, *Byssochlamys fulva*, *P. dipodomyicola*, *P. expansum*, *P. roqueforti*, *P. sclerotigenum*, *P. vulpinum*, *Penicillium carneum* và *P. glandicola* (Bodinaku và nnk, 2019; Paramastuti và nnk, 2021). PAT được phát hiện trong nhiều loại rau, ngũ cốc, trái cây bị mốc và các thực phẩm khác, nó có thể gây nhiễm cho nhiều loại thực phẩm khác nhau, đặc biệt là trái cây và các sản phẩm được chế biến từ trái cây. Trái cây chứa nhiều nước và đường, làm tăng hoạt động của patulin như nước trái cây, các loại mứt quả, nước táo hay các thực phẩm dành cho trẻ em (Ngolong Ngea và nnk, 2020; Solairaj và nnk, 2020). PAT có thể là mối nguy hại đáng chú ý đối với thời gian tồn tại sau thu hoạch của trái cây, vì khả năng lây truyền nhanh chóng khi từ một bào tử duy nhất có thể làm hỏng toàn bộ trái cây được bảo quản (Hussain và nnk, 2020). PAT có tác dụng gây đột biến, gây ung thư, gây độc thần kinh, gây độc gen, gây độc miễn dịch và ảnh hưởng đến đường tiêu hóa đối với sức khỏe con người và động vật. Mặc dù vậy, vào những năm 1960, patulin được sử dụng để điều trị cảm lạnh thông thường và nhiễm trùng mũi vì đặc tính kháng virus, kháng nguyên sinh vật và kháng khuẩn. Sau đó, nó được phân loại là độc tố nấm mốc thực sự vì tác dụng độc hại của nó đối với sức khỏe con người và động vật khi gây ra một loạt triệu chứng cấp tính, rối loạn tiêu hóa, nôn mửa, buồn nôn và tổn thương mãn tính đối với hệ thống miễn dịch, gan và thận (Zaied và nnk, 2013). Khi nhiễm độc PAT có thể dẫn đến một loạt các tác dụng phụ, bao gồm kích động, co giật, khó thở, tắc nghẽn phổi, phù nề, loét, tăng huyết áp, căng thẳng đường tiêu hóa, xuất huyết ruột, thoái hóa tế bào biểu mô, viêm ruột, nôn mửa, và tổn thương các mô đường tiêu hóa và thận (Aslam và nnk, 2021). Ngoài ra, các nguy cơ sức khỏe mãn tính liên quan đến việc tiêu thụ patulin bao gồm chất độc thần kinh, chất độc miễn dịch, ức chế miễn dịch, nhiễm độc gen, gây quái thai và gây ung thư (Ráduly và nnk, 2020). Các nghiên cứu ở Ấn Độ đã chỉ ra rằng PAT có thể gây nhiễm độc thần kinh, bao gồm

stress oxy hóa và thay đổi mức độ dẫn truyền thần kinh, đồng thời cũng có thể có tác dụng gây độc gen và gây ung thư (Diao và nnk, 2019). PAT đã được chứng minh là có tác dụng lên tế bào như phá vỡ màng tế bào, ức chế tổng hợp protein, ức chế tổng hợp DNA, ức chế tế bào T-helper loại 1 sản xuất interferon (Chai và nnk, 2010; Varzatskii và nnk, 2018; Li và nnk, 2019). PAT phá hủy tế bào bằng cách hình thành mối liên kết với các protein với thành phần chứa glutathione và cysteine dẫn đến mất glutathione tự do trong tế bào sống (Pal và nnk., 2017), gây ức chế enzyme RNA polymerase cũng như ức chế cả vai trò tạo liên kết acyl giữa các acid amin trong quá trình sinh tổng hợp protein của tRNA (Lee và nnk, 2019; Cervettini và nnk, 2020). Độc tố nấm mốc Patulin được công nhận là nguy cơ tiềm ẩn đối với sức khỏe con người trên toàn thế giới vì vậy nhiều quốc gia đã quy định hàm lượng PAT có mặt trong thực phẩm. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đặt ra giới hạn tối đa cho patulin trong táo nước trái cây và nước táo cô đặc ở mức 50 phần tỷ (ppb) (USFDA, 2005). Trung Quốc cũng đã đặt ra giới hạn tối đa cho PAT trong các sản phẩm táo ở mức 50 ppb (Capriotti và nnk, 2010). Bộ Y tế Canada đã đặt ra giới hạn tối đa cho PAT trong nước táo và nước táo cô đặc ở mức 50 ppb, phù hợp với giới hạn của Hoa Kỳ và Châu Âu (Mendonca và nnk, 2020). Giới hạn tối đa cho phép đối với patulin trong nước táo và nước ép táo cô đặc được đặt ở mức 50 phần tỷ (ppb) theo Bộ luật Tiêu chuẩn Thực phẩm Úc New Zealand (Ghosh, 2014).

3. KẾT LUẬN

Độc tố nấm mốc là một nguy cơ an toàn thực phẩm được biết đến rộng rãi, là mối đe dọa đối với sức khỏe con người, vật nuôi và ngành công nghiệp thực phẩm. Tuy nhiên việc bảo quản những thực phẩm không đúng cách sẽ dẫn đến sự xâm chiếm của nấm mốc. Điều này dẫn đến việc hàng hóa thực phẩm bị ô nhiễm bởi nhiều loại độc tố nấm mốc và đây là mối lo ngại toàn cầu. Bài viết này mô tả các độc tố nấm mốc bao gồm mức độ phổ biến, độc tính, và tác hại của chúng đến sức khỏe của con người làm cơ sở để tìm ra các phương pháp ngăn chặn sự lây nhiễm và của các nấm mốc gây ra độc tố cho thực phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbas, H.K., Reddy, K.R.N., Salleh, B., Saad, B., Abel, C. & Shier W.T. (2010). An overview of mycotoxin contamination in foods and its implications for human health. *Toxin Reviews*, 29, 1-26. DOI: 10.3109/15569541003598553
2. Agriopoulou, S., Stamatelopoulou, E. & Varzakas, T. (2020). Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: prevention and detoxification in foods, *Foods*, 9 (137). <http://doi.org/10.3390/foods9020137>
3. Aslam, K., Iqbal, S.Z., Razis, A.F.A., Usman, S., and Ali, N.B. (2021). Patulin contamination of citrus fruits from punjab and northern Pakistan and estimation of associated dietary intake. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(5), 2270. doi: 10.3390/ijerph18052270
4. Belhassen, H., Jiménez-Díaz, I., Arrebola, J.P., Ghali, R., Ghorbel, H., Olea, N., & Hedili, A. (2015). Zearalenone and its metabolites in urine and breast cancer risk: a case-control study in Tunisia. *Chemosphere*, 128, 1-6.
5. Bertero, A., Moretti, A., Spicer, L.J. & Caloni, F. (2018). Fusarium molds and mycotoxins: Potential species-specific effects. *Toxins*, 10, 244. DOI:10.3390/toxins10060244
6. Bodinaku, I., Shaffer, J., Connors, A.B., Steenwyk, J.L., Biango-Daniels, M.N., Kastman, E.K. (2019). Rapid phenotypic and metabolomic domestication of wild penicillium molds on cheese. *MBio* 10 (5), e02445–e02419. doi: 10.1128/mBio.02445-19.
7. Boutrif, E. & Canet, C. (1998). Mycotoxin prevention and control: FAO programmes *Review de Médecine Vétérinaire*, 149, 681–94.

8. Brown, M.H., Szczech, G.M., & Purmalis, B.P. (1976). Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 37(2), 331-338. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(76\)90096-X](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(76)90096-X).
9. Capriotti, A. L., Foglia, P., Gubbiotti, R., Roccia, C., Samperi, R., and Laganà, A. (2010). Development and validation of a liquid chromatography/atmospheric pressure photoionization-tandem mass spectrometric method for the analysis of mycotoxins subjected to commission regulation (EC) no. 1881/2006 in cereals. *J. Chromatogr. A*, 1217(39), 6044–6051.
10. Coppock, R.W., Christian, R.G., Jacobsen, B.J. (2018). In: Gupta, R.C. (Ed.) *Aflatoxins in Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*, Academic Press, Cambridge, United States, 983-994.
11. Diao, E., Wang, J., Li, X., Wang, X., Song, H., and Gao, D. (2019). Effects of ozone processing on patulin, phenolic compounds and organic acids in apple juice. *J. Food Sci. Technol.* 56, 957–965. doi: 10.1007/s13197-018-03561-0
12. Diao, E., Wang, J., Li, X., Wang, X., Song, H., and Gao, D. (2019). Effects of ozone processing on patulin, phenolic compounds and organic acids in apple juice. *J. Food Sci. Technol.*, 56, 957–965. doi: 10.1007/s13197-018-03561-0
13. EFSA. (2014). Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. *EFSA Journal*, 12(12), 3916.
14. Escrivá, L., Font, G. & Manyes, L. (2015). In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 185-206. DOI: 10.1016/j.fct.2015.02.005
15. European Commission. (2002). Assessment of Dietary Intake of Ochratoxin A by the Population of EU Member States; Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.7; Directorate General Health and Consumer Protection. Rome, Italy.
16. European Food Safety Authority - EFSA. (2013). Deoxynivalenol in food and feed: Occurrence and exposure. *EFSA J.*, 11, 3379.
17. Gayathri, L., Dhivya, R., Dhanasekaran, D., Periasamy, V.S., Alshatwi, A.A., & Akbarsha, M.A. (2015). Hepatotoxic effect of ochratoxin A and citrinin, alone and in combination and protective effect of vitamin E: in vitro study in HepG2 cell. *Food and Chemical Toxicology*, 83, 151-163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.06.009>.
18. Ghosh, D. (2014). Food safety regulations in Australia and new Zealand food standards. *J. Sci. Food Agric.*, 94(10), 1970–1973. doi: 10.1002/jsfa.6657
19. Hai, L. Y., Van De Veerdonk, F., Marijnissen, R. J., Cheng, S. C., Khoo, A. L. & Hectors, M. (2010). Anti-aspergillus human host defence relies on type 1 T helper (Th1), rather than type 17 T helper (Th17), cellular immunity. *Immunology* 130 (1), 46–54.
20. Hussain, S., Asi, M.R., Iqbal, M., Akhtar, M., Imran, M., and Ariño, A. (2020). Surveillance of patulin in apple, grapes, juices and value-added products for sale in Pakistan. *Foods*, 9(12). doi: 10.3390/foods9121744.
21. International Agency for Research on Cancer -IARC. (2012). *Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations*. Geneva: World health organization.
22. Klimke-B, T.R. & Wu, F. (2015). Ochratoxin, A and human health risk: A review of the evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(13), 1860-1869. DOI: 10.1080/10408398.2012.724480
23. Kowalska, K., Habrowska-Górczynska, D.E. & Piastowska-Ciesielska, A.W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 141-149.
24. Kumar, P., Mahato, D.K., Kamle, M., Mohanta, T.K. & Kang, S.G. (2017). Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Front Microbiol.*, 17(7), 2170. doi: 10.3389/fmicb.2016.02170.
25. Lee, P. H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y.-C. A., Rosenthal, J. & Zhu, Z. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179(7), 1469–1482.e1411. doi: 10.1016/j.cell.2019.11.020

26. Leitão, A.L. (2019). Occurrence of ochratoxin A in coffee: Threads and solutions. A mini-review. *Beverages Journal*, 5(36). DOI: 10.3390/ beverages5020036
27. Li, B., Chen, Y., Zong, Y., Shang, Y., Zhang, Z. & Xu, X. (2019). Dissection of patulin biosynthesis, spatial control and regulation mechanism in *penicillium expansum*. *Environ. Microbiol.*, 21(3), 1124–1139. doi: 10.1111/1462-2920.14542
28. Maaroufi, K., Zakhama, A., Baudrimont, I., Achour, A., Abid, S., Ellouz, F., Dhouib, S., Creppy, E. E., & Bacha, H. (1999). Karyomegaly of tubular cells as early stage marker of the nephrotoxicity induced by ochratoxin A in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 18(6), 410-415. <http://dx.doi.org/10.1191/096032799678840192>.
29. Marin, S., Ramos, A.J., Cano-Sancho, G. & Sanchis, V. (2013). Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food Chem Toxicol*, 60, 218-37. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.047.
30. Mendonca, A., Thomas-Popo, E., and Gordon, A. (2020). “Microbiological considerations in food safety and quality systems implementation,” in *Food safety and quality systems in developing countries* (Elsevier), 185–260.
31. Misihairabgwi J.M., Ezekiel C.N., Sulyok M., Shephard G. S. & Krska R. (2017). Mycotoxin contamination of foods in Southern Africa: a 10- year review (2007-2016), *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 11, 1-16. <http://doi.org/10.1080/10408398.2017.1357003>
32. Mitchell, N.J., Bowers, E., Hurburgh, C. & Wu, F. (2016). Potential economic losses to the US corn industry from aflatoxin contamination. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 33(3), 540-550. DOI: 10.1080/19440049.2016.1138545
33. Moretti A., Logrieco A.F. & Susca A. (2017). Mycotoxins: an underhand food problem. In *Mycotoxigenic Fungi. Methods in Molecular Biology*, Eds., A Moretti, A Susca, 1542, Humana Press, New York.
34. Ngolong Ngea, G. L., Yang, Q., Castoria, R., Zhang, X., Routledge, M. N., and Zhang, H. (2020). Recent trends in detecting, controlling, and detoxifying of patulin mycotoxin using biotechnology methods. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 19 (5), 2447–2472. doi: 10.1111/1541-4337.12599
35. Pal, S., Singh, N., and Ansari, K. M. (2017). Toxicological effects of patulin mycotoxin on the mammalian system: an overview. *Toxicol. Res.*, 6(6), 764–771. doi: 10.1039/c7tx00138j
36. Pan, P., Ma, F., Wu, K., Yu, Y., Li, Y., Li, Z., Chen, X., Huang, T., Wang, Y., & Ge, R. S. (2020). Maternal exposure to zearalenone in masculinization window affects the fetal Leydig cell development in rat male fetus. *Environmental Pollution*, 263(Pt B), 114357.
37. Paramastuti, R., Rahayu, W. P. & Nurjanah, S. (2021). Patulin-producing mold, toxicological, biosynthesis and molecular detection of patulin. *Adv. Food Science Sustain. Agric. Agroindustrial Eng.*, 4 (2). doi: 10.21776/ub.afssae.2021.004.02.3
38. Pestka, J.J. (2007). Deoxynivalenol: Toxicity, mechanisms and animal health risks. *Animal Feed Science and Technology*, 137, 283-298.
39. Ráduly, Z., Szabó, L., Madar, A., Pócsi, I., and Csernoch, L. (2020). Toxicological and medical aspects of aspergillus-derived mycotoxins entering the feed and food chain. *Front. Microbiol.* 10.
40. Rai, A., Dixit, S., Singh, S.P., Gautam, N.K., Das, M. & Tripathi, A. (2018). Presence of zearalenone in cereal grains and its exposure risk assessment in Indian population. *Journal of Food Science*. 83(12):1-8
41. Reddy, S.V. & Waliyar, F. (2000). Properties of aflatoxin and its producing fungi. *International Crop Research Institute for the Semi-Arid Tropics -ICRISAT*, 10, 95-98
42. Reiter E.V., Vouk F., Böhm J. & Razzazi-Fazeli E. (2010). Aflatoxins in rice-a limited survey of products marketed in Austria, *Food Cont.*, 21, 988-991. <http://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.12.014>.
43. Solairaj, D., Legrand, N. N. G., Yang, Q., and Zhang, H. (2020). Isolation of pathogenic fungi causing postharvest decay in table grapes and in vivo biocontrol activity of selected yeasts against them. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 101478. doi: 10.1016/j.pmpp.2020.101478.

44. Solfrizzo, M., Piemontese, L., Gambacorta, L., Zivoli, R. & Longobardi, F. (2015). Food coloring agents and plant food supplements derived from *Vitis vinifera*: A new source of human exposure to ochratoxin A. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 3609-3614
45. Sudakin, D.L. (2003). Trichothecenes in the environment: Relevance to human health. *Toxicology Letters*, 143, 97-107.
46. Udovicki, B., Audenaert, K., De Saeger, S. & Rajkovic, A. (2018). Overview on the mycotoxins incidence in Serbia in the period 2004–2016. *Toxins*, 10, 279.
47. USFDA. (2005). CPG Sec 510.150 Apple Juice, Apple Juice Concentrates, and Apple Juice Products - Adulteration with Patulin. USFDA, Rockville. <https://www.fda.gov>
48. Varzatskii, O.A., Vologzhanina, A.V., Novikov, V.V., Vakarov, S.V., Oblap, R.V., and Voloshin, Y.Z. (2018). Inhibition of DNA synthesis in the transcription system of taq DNA polymerase by various iron and cobalt (II) tris-dioximate clathrochelates: In vitro study and X-ray structure of leader inhibitors, the carboxyl-terminated macrobicyclic complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 482, 90–98. doi: 10.1016/j.ica.2018.06.004
49. Villafana, R.T., Ramdass, A.C. & Rampersad, S.N. (2019). Selection of *Fusarium* trichothecene toxin genes for molecular detection depends on TRI gene cluster organization and gene function. *Toxins*, 11(36). DOI: 10.3390/toxins11010036
50. Vogelgsang, S., Beyer, M., Pasquali, M., Jenny, E., Musa, T., Bucheli, T.D. (2019). An eight-year survey of wheat shows distinctive effects of cropping factors on different *Fusarium* species and associated mycotoxins. *European Journal of Agronomy*, 105, 62-77
51. Warth, B., Preindl, K., Manser, P., Wick, P., Marko, D., & BuerkiThurnherr, T. (2019). Transfer and metabolism of the xenoestrogen zearalenone in human perfused placenta. *Environmental Health Perspectives*, 127(10), 107004. <http://dx.doi.org/10.1289/EHP4860>. PMID:31596610.
52. Yang, W., Yu, M., Fu, J., Bao, W., Wang, D., Hao, L., Yao, P., Nüssler, A. K., Yan, H., & Liu, L. (2014). Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 64, 383-396. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.012>.
53. Yu, Z., Zhang, L., Wu, D., & Liu, F. (2005). Anti-apoptotic action of zearalenone in MCF-7 cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 62(3), 441-446.
54. Zaied, C., Abid, S., Hlel, W., and Bacha, H. (2013). Occurrence of patulin in apple-based-foods largely consumed in Tunisia. *Food control*, 31(2), 263–267. doi: 10.1016/j.foodcont.2012.10.005.
55. Zhang, N.Y., Qi, M., Zhao, L., Zhu, M.K., Guo, J., Liu, J., Gu, C.Q., Rajput, S.A., Krumm, C.S., Qi, D.S. & Sun, L.H. (2016). Curcumin Prevents Aflatoxin B₁ Hepatotoxicity by Inhibition of Cytochrome P450 Isozymes in Chick Liver. *Toxins (Basel)*, 8(11), 327. doi: 10.3390/toxins8110327.
56. Zheng, W. L., Wang, B. J., Wang, L., Shan, Y. P., Zou, H., Song, R. L., Wang, T., Gu, J. H., Yuan, Y., Liu, X. Z., Zhu, G. Q., Bai, J. F., Liu, Z. P., & Bian, J. C. (2018). ROS-mediated cell cycle arrest and apoptosis induced by zearalenone in mouse Sertoli cells via ER stress and the ATP/AMPK pathway. *Toxins*, 10(1), 24. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins10010024>. PMID:29301253

VI KHUẨN SALMONELLA: CÁC CON ĐƯỜNG NHIỄM KHUẨN, CƠ CHẾ GÂY BỆNH VÀ CÁCH PHÒNG NGỪA

Nguyễn Anh Dũng¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thú Dầu Một

TÓM TẮT

Salmonella là mầm bệnh lây truyền từ động vật sang người qua thực phẩm, gây bệnh tiêu chảy cho con người sau khi uống nước, động vật, và sản phẩm thực vật. Vi khuẩn này là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ ba ở người trong số các bệnh tiêu chảy trên toàn thế giới. Vi khuẩn *Salmonella* có thể lây truyền cho con người chủ yếu qua đường phân miệng từ các thực phẩm từ động vật được tiêu thụ nhiều nhất có liên quan đến sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới là rau quả, thịt gà, thịt lợn, thịt bò, trứng, sữa và hải sản. Thực phẩm tươi sống có thể bị ô nhiễm qua bàn tay, nước, phân bón, thiết bị trong lò mổ và chất thải từ chim, bò sát, côn trùng, và vật nuôi. Để thực hiện ngăn ngừa và kiểm soát sự lây lan của vi khuẩn *Salmonella* trong các sản phẩm động vật và thực vật cần chú ý các biện pháp an toàn sinh học trong quá trình nuôi nhốt, kiểm soát vệ sinh của thức ăn chăn nuôi tránh nhiễm khuẩn *Salmonella* bằng các loại thảo dược và gia vị là những loại thực vật có hoạt tính prebiotic khi được sử dụng làm phụ gia thức ăn có ảnh hưởng tích cực đến sức khỏe và năng suất của vật nuôi, thực hiện nguyên tắc HACCP và An toàn Thực phẩm cũng là biện pháp hữu hiệu trong phòng tránh nhiễm khuẩn *Salmonella*.

Từ khoá: *Salmonella*, nhiễm khuẩn *Salmonella*, HACCP, phòng tránh *Salmonella*.v.v...

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn *Salmonella* đã được công nhận trong hơn 100 năm nay là nguyên nhân gây ra các bệnh từ ngộ độc thực phẩm từ nhẹ đến nặng (viêm dạ dày ruột) và thậm chí nặng hơn là bệnh thương hàn, phó thương hàn, du khuẩn huyết, nhiễm trùng huyết và nhiều di chứng. Nhóm dân cư không được tiếp cận với nước sạch và vệ sinh đầy đủ, trẻ em có nguy cơ mắc bệnh thương hàn cao. Điều kiện sống được cải thiện và sự ra đời của thuốc kháng sinh đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh thương hàn ở các nước công nghiệp hóa. Tuy nhiên, căn bệnh này vẫn tiếp tục là một vấn đề sức khỏe cộng đồng ở nhiều khu vực đang phát triển thuộc khu vực Châu Phi, Đông Địa Trung Hải, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương. Theo ước tính năm 2019, có 9 triệu ca mắc bệnh thương hàn hàng năm, dẫn đến khoảng 110.000 ca tử vong mỗi năm (WHO, 2023). Mặc dù vi khuẩn *Salmonella* đã được nghiên cứu kỹ lưỡng nhưng vi khuẩn này vẫn tiếp tục tạo ra những thách thức mới đối với an toàn thực phẩm, đặc biệt là do sự tiến hóa của các chủng mới do việc tiếp nhận các gen quy định đặc điểm như kháng nhiều loại kháng sinh. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu và cung cấp thông tin liên quan đến nguồn gốc và đặc điểm của các chủng mới này để có thể áp dụng các biện pháp kiểm soát thực tế trong công nghiệp thực phẩm. Ngoài ra, do tính chất phổ biến của *Salmonella* nên có lẽ cần phải phát triển hơn nữa các phương pháp sản xuất và chế biến mới để hỗ trợ việc kiểm soát tất cả các vi khuẩn *Salmonella* từ mọi nguồn. Chính vì vậy việc báo cáo chi tiết và phân tích mối nguy hiểm tiềm ẩn về con đường nhiễm khuẩn và các biện pháp phòng tránh nhiễm khuẩn *Salmonella* là vô cùng cần thiết. Điều này sẽ giúp giảm thiểu nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng các vấn đề có thể phát sinh từ sự hiện diện và phát triển của vi khuẩn *Salmonella*. Bài viết này nhằm mục đích cung cấp một cái nhìn tổng quan về *Salmonella* về con đường truyền nhiễm và các biện pháp để kiểm soát chúng.

2. NỘI DUNG

2.1. Các con đường truyền nhiễm của *Salmonella*

Con đường lây truyền chính của vi khuẩn *Salmonella* ở người là qua đường phân-miệng. Ở người và động vật, phương thức phổ biến nhất của lây truyền vi khuẩn *Salmonella* là việc ăn bất kỳ loại thực phẩm nào và nước đã bị ô nhiễm với phân người hoặc động vật (NJH, 2017). Bên cạnh đó, vật nuôi và động vật hoang dã bao gồm cả thằn lằn và rùa có thể người mang vi khuẩn *Salmonella* mãn tính (Reller và nnk, 2003). Các loài chim hoang dã được biết đến là ổ chứa những vi khuẩn này trong đó các loài chim di cư là một mối quan tâm đặc biệt. Điều này đã được ghi nhận tại một số điểm ở Ukraine nơi những con chim di cư này làm tổ trên hành trình giữa chúng Châu Âu đến Châu Phi và Châu Á. Những khu vực này được coi là điểm nóng về vi khuẩn *Salmonella* cũng là nơi mà nơi mầm bệnh được phân phối đến các nơi khác nhau trên thế giới (Obukhovska, 2013). Bên cạnh đó, vật nuôi trong nhà cũng là ổ chứa vi khuẩn *Salmonella*. Năm 2019 ước tính có khoảng 12 triệu người, tức là 40% số hộ gia đình ở Anh sở hữu vật nuôi. Chó và mèo là đứng đầu danh sách nhưng những vật nuôi ngoại lai như bò sát, chim, v.v. cũng được nuôi với số lượng ngày càng lớn hơn, trong khi đó các công bố đã chỉ ra rằng 43% loài bò sát ở Na Uy thải ra vi khuẩn *Salmonella* đồng thời có tới 93.000 trường hợp nhiễm *Salmonella* ở người có nguyên nhân từ loài bò sát nuôi (Bjeiialand và nnk, 2020). Các thực phẩm từ động vật được tiêu thụ nhiều nhất có liên quan đến sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới là thịt gà, thịt lợn, thịt bò, trứng, sữa và hải sản. Thực phẩm tươi sống có thể bị ô nhiễm qua bàn tay, nước, phân bón, thiết bị trong lò mổ và chất thải từ chim, bò sát, côn trùng, và vật nuôi. Ô nhiễm thịt động vật có trong lò mổ có liên quan đến kỹ năng của nhân viên trong việc moi ruột, kiểm tra thân thịt, và các tiêu chuẩn vệ sinh kém của quá trình chế biến. Ngoài ra, vi khuẩn từ ô nhiễm sản phẩm động vật làm ô nhiễm thiết bị trong chế biến thực phẩm cơ sở, cuối cùng là cung cấp các sản phẩm không an toàn có thể ảnh hưởng đến sức khỏe con người (G. Tadesse và E. Z. Gebremedhin, 2015).

Khả năng bám dính của vi khuẩn *Salmonella* lên bề mặt trái cây và rau quả là điều kiện tiên quyết để vi khuẩn này có thể xâm chiếm và sau đó truyền sang người và động vật. Một khi nó được gắn vào trái cây và rau thì rất khó loại bỏ bằng cách rửa (WHO, 2022). Một số chủng huyết thanh của *S. enterica*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium* và *S. senftenberg* bám dính hiệu quả vào trái cây và rau, trong khi những loại khác như *S. arizona*, *S. agona* và *S. heidelberg* không bám tốt vào trái cây và rau quả (Barak và nnk, 2005). Để có thể bám vào bề mặt rau quả các chủng vi khuẩn *Salmonella* sử dụng các lông xoắn trên bề mặt được mã hóa bởi gen agfB, vỏ kháng nguyên O được mã hóa nhờ gen yihO, cellulose được mã hóa bởi gen bcsA cùng với các chất kết dính. Các thành phần này có thể tương tác với nhau tạo thành biofilm vừa giúp bảo vệ vi khuẩn khỏi tác nhân có hại vừa giúp chúng có thể dễ dàng bám dính chắc chắn lên bề mặt của rau quả (Avila-Novoa và nnk, 2021). Vi khuẩn *S. typhimurium* còn được phát hiện khi có khả năng xâm lấn vào thịt lá thông qua khí khổng mở khi có mặt của ánh sáng để xâm lấn vào phần bên trong của mô lá (Kroupitski và nnk, 2009). Vi khuẩn *S. montenegro* được tiêm chủng vào hạt giá đỗ và đã được tìm thấy là hiện diện bên trong cây đang phát triển chứng tỏ rằng vi khuẩn *Salmonella* có thể lây nhiễm sang cây trồng mô, bám dính vào bề mặt của chúng và sau đó truyền sang người và các động vật khác (Warriner và nnk, 2003; Berger và nnk, 2009). Một thí nghiệm khác được tiến hành trên rễ bắp cải khi cho nhiễm khuẩn *Salmonella* vào trong nước thì chỉ sau 3 giờ đã thấy vi khuẩn xuất hiện bên trong lông hút của rễ và xuất hiện trong rễ chính sau 20 giờ nhiễm khuẩn (Schikora và nnk, 2011). Giống với các tác nhân gây bệnh trên thực vật khác, vi khuẩn *Salmonella* có các enzym như protease, lipase và pectate lyase được tiết ra bởi các hệ thống tiết của tế bào vi khuẩn như T1SS, T2SS và T5SS có khả năng phân hủy thành phần thành tế bào nhân chuẩn và phân hủy các polyme chủ. Trong khi đó, sau khi xâm nhập vào bên trong tế bào, để thoát khỏi sự kiểm soát của hệ miễn dịch trên thực vật, vi khuẩn *Salmonella* có khả năng tiết

ra các yếu tố gây bệnh thông qua các hệ thống tiết T3SS, T4SS và T6SS giúp gây bệnh và lây lan trong tế bào vật chủ (de Moraes và nnk, 2017; Pieterse và nnk, 2021).

Các sinh vật khác bao gồm như côn trùng hoặc các động vật mang mầm bệnh khác nhau có thể được xem là vật trung gian truyền vi khuẩn *Salmonella* từ nguồn nguyên phát sang vật đích là rau quả trước khi truyền nhiễm vào con người và động vật qua đường miệng (Cocciolo và nnk, 2020). Các loại côn trùng như rầy lá cúc, bọ chét trắng, châu chấu, đê.v.v... đều có thể là tác nhân lây truyền vi khuẩn *Salmonella* khi chúng chủ yếu ăn các loại rau ăn lá như rau diếp. Vi khuẩn *Salmonella* có thể bám dính lên trên bộ xương ngoài của côn trùng mà có thể lây nhiễm lên lá bị côn trùng ăn hoặc các lá liền kề nhau, cũng như trực tiếp lây nhiễm vào trục chính của lá nơi có mật độ khí khổng cao hơn các khu vực còn lại rồi thông qua khí khổng để xâm nhập vào bên trong mô của lá (Beattie và nnk, 1995). Một con đường lây nhiễm *Salmonella* cho rau quả từ côn trùng đó là thông qua con đường bài tiết. Khi côn trùng ăn phải vi khuẩn *Salmonella*, chúng thường có cơ chế bảo vệ khi bài tiết các giọt dịch ngọt có nhiều đường và acid amin để loại thải vi khuẩn khỏi cơ thể của chúng. Tuy nhiên, vi khuẩn *Salmonella* lại có thể sống sót khi đi qua ống tiêu hoá của côn trùng, đi ra ngoài theo các giọt dịch bài tiết của côn trùng lên bề mặt của rau quả và tiếp tục lây nhiễm cho các vật chủ khác khi có sự tiếp xúc (Crumrine và nnk, 1971; Wales và nnk, 2010). Trong số các loại côn trùng có thể là tác nhân gây ra truyền nhiễm vi khuẩn *Salmonella* thì ruồi được xem là tác nhân gây lây truyền vi khuẩn phổ biến nhất đặc biệt là *S. enterica*. Nhóm côn trùng này có liên quan đến điều kiện mất vệ sinh từ phân của các loài động vật hay từ nguồn nước bị nhiễm khuẩn rồi lây truyền sang trái cây và rau quả (Talley và nnk, 2009).

Chấy rận cũng được xem là là vật trung gian truyền bệnh của vi khuẩn *Salmonella*. Vai trò của chấy rận trong sự lây truyền của đã được nghiên cứu khi cho chấy kí sinh trên người được nuôi bằng da gà tươi có nhiễm *S. enteritidis* S-795 và thí nghiệm trên cơ thể trên thỏ. Kết quả cho thấy rằng chấy rận sau khi tiêu thụ thức ăn có nhiễm *Salmonella* thì vi khuẩn này nhanh chóng đạt mật độ $5,0 \times 10^7$ tế bào vi khuẩn bên trong cơ thể của chấy rận chỉ sau 6 đến 8 giờ nhiễm khuẩn. Một điều đáng lưu ý đó là vi khuẩn *Salmonella* có khả năng sống sót trong phân chấy rận với số lượng đáng kể và thời gian tồn tại từ một năm đến bốn năm, do đó chấy rận có thể lây nhiễm vi khuẩn *Salmonella* thông qua phân của chúng (Chaisiri và nnk, 2016; Soubeiga và nnk, 2022).

2.2. Cơ chế gây bệnh và tác hại khi nhiễm *Salmonella*

Khả năng gây bệnh của *Salmonella* phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm khả năng xâm nhập có liên quan đến nhung mao, roi và protein tác động, mật độ vi khuẩn nhưng quan trọng nhất là các gen liên quan đến độc lực và gen có vai trò trong việc giúp vi khuẩn xâm nhập vào bên trong tế bào của vật chủ (Fardsanei và nnk, 2018). Các gen liên quan đến độc lực và xâm nhập của vi khuẩn *Salmonella* được phát hiện khu trú cùng nhau trong cấu trúc của nhiễm sắc thể vi khuẩn, chúng đặc trưng đếm mức được gọi các "Ôc đảo gây bệnh của vi khuẩn *Salmonella*" (*Salmonella* pathogenicity islands - SPI) tham gia vào sự sống sót của đại thực bào, sự nhân lên, sản xuất protein, chất kết dính, độc tố và mã hóa cho việc hình thành các nhung mao trên bề mặt của vi khuẩn (Klingl và nnk, 2020). Cho đến nay, 17 SPI đã được mô tả; tuy nhiên, được nghiên cứu nhiều nhất là SPI-1 và SPI-2. SPI-1 là hệ gen có mặt ở hầu hết các chủng vi khuẩn *Salmonella*, chúng mã hoá cho các yếu tố đóng vai trò quan trọng cho việc xâm nhập của vi khuẩn *Salmonella* vào các tế bào đích không có vai trò thực bào. Các yếu tố do SPI-1 mã hoá có khả năng tạo thành kênh riêng biệt cho phép vi khuẩn tiêm các protein gây bệnh vào trong bào tương của tế bào trên thành ruột trong quá trình xâm nhiễm. Các protein được tiêm vào sẽ thúc đẩy việc sắp xếp lại bộ xương tế bào cho phép vi khuẩn *Salmonella* liên kết chặt chẽ trên màng biểu mô của thành tế bào niêm mạc ruột. Trong quá trình xâm nhập, thông qua quá trình thực bào mà vi khuẩn được đưa vào bên trong tế bào chất và khoang không

bào có chứa vi khuẩn *Salmonella* được gọi là "Không bào chứa *Salmonella* " (*Salmonella* containing vacuole-SCV). Vi khuẩn *Salmonella* bên trong SCV có khả năng trốn thoát khỏi cơ chế bảo vệ của tế bào nhân chuẩn khi ngăn chặn sự kết hợp của SCV với lysosome có tính axit (Eswarappa và nnk, 2010). Bên cạnh đó, trong trường hợp bị nuốt bởi các tế bào thực bào của hệ miễn dịch thì hệ gen SPI-2 mã hóa yếu tố T3SS được giúp vi khuẩn có khả năng tồn tại trong tế bào thực bào và nhân lên trong SCV trong tế bào nhân chuẩn. Bên trong tế bào thực bào, SCV trưởng thành, vỡ ra và phát tán *Salmonella* vào bào tương của tế bào lưới nội mô của gan và lá lách thông qua hệ thống tuần hoàn và bắt đầu giai đoạn toàn thân nhiễm trùng (Waterman và Holden, 2003).

Mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng *Salmonella* phụ thuộc vào chủng cụ thể gây nhiễm trùng và tình trạng sức khỏe của vật chủ. Trẻ em dưới 5 tuổi, người già và người lớn bị suy giảm miễn dịch là một nhóm cụ thể dễ bị nhiễm khuẩn *Salmonella* hơn. Bệnh nhiễm khuẩn *Salmonella* thường được đặc trưng bởi bệnh viêm dạ dày ruột với triệu chứng buồn nôn, nôn, đau quặn bụng và tiêu chảy ra máu. Ngoài ra người bệnh còn nhức đầu, sốt và đau cơ (Tuergeon và nnk, 2018). Sốt ruột là triệu chứng thường gặp khi S. Typhi là tác nhân gây bệnh. Những trường hợp này đặc trưng bởi sốt, chán ăn, nhức đầu, hôn mê, đau cơ, táo bón, và các triệu chứng không đặc hiệu khác. Khi dẫn đến nhiễm trùng máu hoặc viêm màng não, bệnh có thể gây tử vong (Kurtz và nnk, 2017). Viêm khớp phản ứng (Reactive Arthritis - ReA) hay hội chứng Reiter là tình trạng viêm phản ứng của khớp xảy ra sau khi bị nhiễm trùng đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục. Nó ảnh hưởng đến người lớn trong độ tuổi từ 20–40 và các triệu chứng có thể bao gồm: đau khớp, viêm mắt, khó chịu khi đi tiểu, sưng ngón chân và ngón tay, đau lưng dưới, phát ban ở lòng bàn tay, v.v. ReA xảy ra do nhiễm *Salmonella* được ghi nhận cứ 1000 bệnh nhân thì có 12 người mắc phải trên toàn cầu (Ajene và nnk, 2013).

2.3. Các phương pháp phòng ngừa nhiễm khuẩn *Salmonella*

Để phòng ngừa sự nhiễm khuẩn *Salmonella* ở người đòi hỏi phải có chiến lược cụ thể, trong đó việc loại bỏ ô nhiễm *Salmonella* trong thực phẩm và nâng cao an toàn thực phẩm cho con người được xem là hai chiến lược hữu hiệu nhất để ngăn ngừa sự lây nhiễm của *Salmonella*. Việc xây dựng các biện pháp an toàn sinh học cho vật nuôi làm thực phẩm là yếu tố chính trong việc giảm thiểu sự lây nhiễm *Salmonella* từ các trang trại nuôi ra ngoài môi trường. Tuy nhiên, việc phòng ngừa vi khuẩn lây lan từ chuồng trại ra môi trường cũng có những khó khăn nhất định khi việc tiếp xúc theo đường phân-miệng ở vật nuôi là việc thường xuyên xảy ra cùng với đó là việc nhiễm vi khuẩn *Salmonella* mà không cần hiện các dấu hiệu lâm sàng ở động vật bị nhiễm khuẩn. Ngoài ra, vi khuẩn *Salmonella* từ động vật bị nhiễm bệnh có thể tồn tại trong môi trường sáu năm trở lên (Awad và Ghareeb, 2014). Một số biện pháp phòng ngừa vi khuẩn *Salmonella* trên động vật là thực phẩm có thể kể đến như bảo quản ở nhiệt độ âm thấp hay thực hiện quá trình lên men thực phẩm có nguồn gốc động vật được xác định chưa phơi nhiễm *Salmonella*. Tuy nhiên để có được nguồn thịt động vật bao gồm lợn, gia cầm, gia súc, cá, dê và cừu sạch không nhiễm *Salmonella* cần có hiểu biết về nhiệt độ và pH mà có thể ức chế vi khuẩn *Salmonella*. Bên cạnh đó cần áp dụng biện pháp giảm thiểu vi khuẩn *Salmonella* trong chuồng nuôi bao gồm làm sạch và khử trùng để ngăn ngừa lây nhiễm giữa các cá thể cũng như giữa các thế hệ trong các lứa nuôi. Tại các lò mổ, thời gian tối thiểu để động vật ở trong chuồng trước khi thực hiện giết mổ là cần thiết để giảm lây nhiễm chéo. Trong thời gian giết mổ động vật, quy trình loại bỏ da của động vật phải được thực hiện đúng cách để ngăn chặn tác nhân bên ngoài da động vật tiếp xúc với thịt tươi. Trong khi chế biến thịt, khu vực chế biến và khu vực lưu trữ thịt phải được tách riêng và khử trùng thường xuyên, đồng thời thịt phải được thực hiện kiểm tra kỹ càng thông qua xét nghiệm vi sinh (Andres và Davies, 2015). Tỷ lệ nhiễm khuẩn *Salmonella* ở gia cầm đặc biệt là gà trong quá trình nuôi nhốt rất cao, việc nhiễm khuẩn có thể do qua chân bần, lông, thức ăn chăn nuôi và nước uống. Vì vậy, để đảm bảo an toàn thực phẩm

cho các sản phẩm từ gà như thịt và trứng thì việc đảm bảo không có sự nhiễm khuẩn *Salmonella* từ gà con cho đến chuồng trại là điều quan trọng nhất. Để thực hiện được yêu cầu trên cần phải sàng lọc và tiêm phòng vaccine theo từng lứa đàn. Bên cạnh đó gà phải được nuôi bằng thức ăn sạch, hợp vệ sinh, người chăn nuôi cũng phải được trang bị quần áo bảo hộ sạch sẽ cùng với đó là xây dựng khu nuôi nhốt phải có khả năng chống loài gặm nhấm, bò sát và chim. Trong khu nuôi nhốt phải có dung dịch khử trùng giày dép và xe vào chuồng nuôi gia cầm, máng nước sạch, thường xuyên dọn dẹp phân và chất độn chuồng, kiểm tra, loại bỏ, và xử lý đàn ốm hoặc đàn chết. Khử nhiễm khuẩn bằng cách sử dụng chất khử trùng mạnh để duy trì môi trường an toàn hơn cho từng lứa đàn trong chuồng (Awad và Ghareeb, 2014). Trên rau quả việc phòng ngừa nhiễm khuẩn *Salmonella* có thể sử dụng các biện pháp an toàn sinh học tương tự như động vật. Tuy nhiên quan trọng nhất vẫn là việc xử lý phân có nguồn gốc từ động vật để bón cho rau quả trong trang trại phải được kiểm soát chặt chẽ để giảm thiểu vi khuẩn liên quan đến mầm bệnh truyền qua thực phẩm nói chung và *Salmonella* nói riêng. Bên cạnh đó nước tưới rau và trái cây phải kiểm soát đảm bảo không có mầm bệnh nhằm tránh việc vi khuẩn *Salmonella* xâm nhập vào cây thông qua hệ thống thân cây và lỗ khí khổng trên lá. Người lao động trong các trang trại cũng phải tuân thủ nguyên tắc vệ sinh trong cơ sở chế biến thực phẩm trước và sau khi rời khỏi trang trại hay khu chế biến (Hernández-Reyes và Schikora, 2013).

Kiểm soát vệ sinh của thức ăn chăn nuôi cũng là một yếu tố quan trọng cần chú ý trong việc phòng tránh nhiễm khuẩn *Salmonella*. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng vi khuẩn *Salmonella* như *S. Typhimurium*, *S. Montevideo*, *S. Hadar* và *S. Tennessee* có thể xuất hiện trong nhiều loại nguyên liệu sử dụng làm thức ăn chăn nuôi như ngũ cốc, bột hạt có dầu và cá.v.v... Chính vì vậy loại bỏ ô nhiễm *Salmonella* trong thức ăn chăn nuôi giúp ích rất nhiều trong đảm bảo an toàn thực phẩm các sản phẩm động vật. Việc giảm thiểu nhiễm *Salmonella* trong thức ăn của động vật có thể được thực hiện thông qua nhiều phương pháp khác nhau như xử lý nhiệt, sử dụng acid hữu cơ và các chất bảo quản hóa học khác. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng thức ăn chăn nuôi được xử lý nhiệt bằng 80–85°C trong khoảng từ 2 đến 12 phút là đủ để phá hủy *Salmonella*. Tuy nhiên, ở một số điều kiện cụ thể thì gia nhiệt đến 80°C là không đủ để tiêu diệt một số chủng vi khuẩn *Salmonella*, vì vậy việc bổ sung như axit hữu cơ như acid acetic, acid propionic, and acid butyric sẽ được vào thức ăn chăn nuôi làm thay đổi giá trị pH của nó (pH 4,5 và thấp hơn) sẽ tạo điều kiện bất lợi cho sự phát triển và tồn tại của *Salmonella* (Andres và Davies, 2015). Bên cạnh đó các loại thảo dược và gia vị là những loại thực vật có hoạt tính prebiotic khi được sử dụng làm phụ gia thức ăn có ảnh hưởng tích cực đến sức khỏe và năng suất của vật nuôi (Frankič và nnk, 2009). Các loại thảo dược và gia vị này thường được thêm vào thức ăn chăn nuôi dưới dạng cây khô hay chiết xuất hoặc các bộ phận của cây (lá, hạt, vỏ thân, rễ vỏ cây, v.v.). Chúng có chứa các chất chuyển hóa thứ cấp với một số tác dụng sinh học bao gồm điều chỉnh hệ việc cân bằng hệ vi sinh vật đường ruột nhờ đó ngăn chặn sự bám dính của *Salmonella* trên biểu mô ruột. Các hoạt chất như cinnamaldehyde trong quế hồi, nhựa dầu ớt và carvacrol trong cây kinh giới.v.v... khi bổ sung vào thức ăn chăn nuôi giúp tăng cường sự phát triển và tăng tỷ lệ của lactobacilli trong hệ tiêu hoá để đánh bại các mầm bệnh đường ruột, tăng sức đề kháng cho vật nuôi tiếp xúc với các yếu tố gây stress, tăng khả năng hấp thụ chất dinh dưỡng thiết yếu và làm giảm tính nhạy cảm của động vật khi nhiễm bệnh. Hiệu quả kháng khuẩn mạnh của carvacrol của cây kinh giới và eugenol từ quế, đinh hương đã được chứng minh đối với các kiểu huyết thanh *Salmonella enterica* lây nhiễm cho gà tây (Tajkarimi và nnk, 2010). Tác dụng thúc đẩy tăng trưởng khi bổ sung quế, lá kinh giới, húng tây, ớt cayenne và tinh dầu cam quýt cũng đã được ghi nhận đối với việc tăng khả năng hấp thụ và năng suất của gà thịt. Tương tự như vậy, lợn được cho ăn thức ăn có bổ sung tinh dầu tỏi hoặc hương thảo trong quá trình nuôi được ghi nhận rất ít trường hợp nhiễm khuẩn *Salmonella* cùng với đó là khả năng tiêu hóa hiệu quả hơn so với nhóm đối chứng với thức ăn đơn giản không bổ sung tinh dầu tỏi và hương thảo. Về mặt cơ

ché, các loại thảo dược và tinh dầu đều có hoạt tính kháng khuẩn với đặc tính gây ra sự ly giải màng tế bào vi sinh vật từ đó làm tăng tính thấm, dẫn đến rò rỉ tế bào chất và làm giảm hoạt động của bơm proton trên màng khiến vi khuẩn không lấy được chất dinh dưỡng từ đó tiêu diệt vi khuẩn. Như vậy với những chức năng khác nhau, các loại thảo dược và gia vị không chỉ có tác dụng tạo cảm giác ngon miệng, kích thích tiêu hóa mà còn tác động đến các chức năng sinh lý, đảm bảo sức khỏe, chống lại bệnh tật do đó ảnh hưởng tích cực đến năng suất chăn nuôi (Windisch và nnk, 2008).

Thực hiện nguyên tắc HACCP và An toàn Thực phẩm cũng là biện pháp hữu hiệu trong phòng tránh nhiễm khuẩn *Salmonella*. HACCP là viết tắt của cụm từ "*Hazard Analysis and Critical Control Point System*" có nghĩa là "Hệ thống phân tích mối nguy và kiểm soát điểm tới hạn", hay "Hệ thống phân tích, xác định và tổ chức kiểm soát các mối nguy trọng yếu trong quá trình sản xuất và chế biến thực phẩm". HACCP là hệ thống quản lý chất lượng dựa trên cơ sở phân tích các mối nguy và các điểm kiểm soát trọng yếu. Đó là công cụ phân tích nhằm đảm bảo an toàn vệ sinh và chất lượng thực phẩm. HACCP bao gồm những đánh giá có hệ thống đối với tất cả các bước có liên quan trong quy trình chế biến thực phẩm, đồng thời xác định những bước trọng yếu với an toàn chất lượng thực phẩm. Công cụ này cho phép tập trung nguồn lực kỹ thuật, chuyên môn vào những bước chế biến có ảnh hưởng quyết định đến an toàn chất lượng thực phẩm. HACCP đảm bảo cung cấp thực phẩm an toàn cho người tiêu dùng thông qua các tiêu chuẩn liên quan đến an toàn thực phẩm. Các tiêu chuẩn được xem xét lại 5 năm một lần để đánh giá liệu việc sửa đổi có cần thiết để đảm bảo rằng tiêu chuẩn vẫn phù hợp và hữu ích cho doanh nghiệp. Chính phủ sẽ đặt ra các quy định để đảm bảo an toàn thực phẩm. Các quy định bao gồm giáo dục và đào tạo về quản lý và nguyên nhân ngộ độc thực phẩm, các mầm bệnh và tiêu chuẩn thực phẩm an toàn cho con người. Đối tượng được bồi dưỡng phải là những người hành nghề trong ngành thực phẩm, nhân viên quản lý và hệ thống hỗ trợ (Awuchi, 2023). Cùng với việc tập huấn cho các bên liên quan về an toàn thực phẩm thì HACCP còn có quy định về việc thường xuyên đo lường mức độ ô nhiễm trong ngành chế biến thực phẩm thông qua các đánh giá môi trường vật lý, hóa học và vi sinh của toàn bộ chuỗi thực phẩm. Việc kiểm tra đánh giá thường xuyên trên các mẫu thực phẩm là rất quan trọng vì các vi sinh vật đặc biệt là các vi khuẩn đang tiến hóa thông qua khả năng gây đột biến cũng như khả năng kháng kháng sinh của chúng là mối đe dọa đối với ngành công nghiệp thực phẩm và an ninh lương thực trên toàn cầu. Khi phát hiện việc nhiễm khuẩn trong chuỗi thực phẩm hay thức ăn, việc đầu tiên là thông qua nguyên tắc HACCP mà xác định và thực hiện điểm kiểm soát tới hạn để kiểm soát mối nguy hiểm cho an toàn thực phẩm như phá hủy hoặc loại bỏ mầm bệnh để duy trì chất lượng thực phẩm khi tới tay người tiêu dùng (Wallet và Mortimore, 2016).

3. KẾT LUẬN

Thực phẩm bị nhiễm khuẩn có nguy cơ nhiễm khuẩn *Salmonella* người tiêu dùng trước nguy cơ mắc bệnh do thực phẩm. Các vấn đề như con đường lây nhiễm, cơ chế gây bệnh và biện pháp phòng ngừa được thảo luận trong bài viết này có thể giúp giảm thiểu nhiễm khuẩn *Salmonella* trong thực phẩm từ đó thúc đẩy an toàn thực phẩm cho con người. Tuy nhiên, cần có chính sách, luật pháp trong nước và quốc tế để kiểm soát chặt chẽ việc buôn bán động vật sống, thực vật và sản phẩm động vật trong và giữa các khu vực trong cùng một quốc gia hay giữa các quốc gia khác nhau. Cần đẩy mạnh các nghiên cứu dịch tễ học để tìm ra các loại huyết thanh *Salmonella* phổ biến nhất trong và giữa các quốc gia, tìm phương tiện cho sự phát tán mầm bệnh và đề xuất biện pháp phòng trừ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ajene, A.N., Walker, C.L.F. & Black, R.E. (2013). Enteric pathogens and reactive arthritis: A systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J. Health Popul. Nutr*, 31, 299–307.
2. Andres V. M. & Davies R. H. (2015). Biosecurity measures to control Salmonella and other infectious agents in pig farms: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14, 317–335.
3. Avila-Novoa, M.G., Guerrero-Medina, P.J., Navarrete-Sahagún, V., Gómez-Olmos, I., Velázquez-Suárez, N.Y., De la Cruz-Color, L. & Gutiérrez-Lomelí, M. (2021). Biofilm formation by multidrug-resistant serotypes of Salmonella isolated from fresh products: Effects of nutritional and environmental conditions. *Appl. sci.*, 11, 3581.
4. Awad, W. & Ghareeb, K. (2014). Some aspects of control of Salmonella infection in poultry for minimizing contamination in the food chain. *World's Poultry Science Journal*, 70(3), 519–530.
5. Awuchi C. G. (2023). HACCP, quality, and food safety management in food and agricultural systems. *Cogent Food and Agriculture*, 9(1), 2176280.
6. Barak, J.D., Gorski, L., Naraghi-Arani, P. & Charkowski, A.O. (2005). Salmonella enterica virulence genes are required for bacterial attachment to plant tissue. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71: 5685–5691.
7. Barak, J.D., Jahn, C.E., Gibson, D.L. & Charkowski, A.O. (2007). The role of cellulose and O-antigen capsule in the colonization of plants by Salmonella enterica. *Mol. Plant Microbe Interact.*, 20: 1083–1091
8. Beattie, G.A. & Lindow, S.E. (1995). The secret life of foliar bacterial pathogens on leaves. *Annu. Rev. Phytopathol.*, 33, 145–172. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.py.33.090195.001045>.
9. Berger, C.N., Shaw, R.K., Brown, D.J., Mather, H., Clare, S. & Dougan, G. (2009). Interaction of Salmonella enterica with basil and other salad leaves. *ISME J.*, 3, 261– 265.
10. Bjelland, A.M., Sandvik, L.M., Skarstein, M.M., Svendal, L. & Debenham, J.J. (2020). Prevalence of *Salmonella* serovars isolated from reptiles in Norwegian zoos. *Acta Vet. Scand*, 62, 1–9.
11. Chaisiri, K., Stekolnikov, A.A., Makepeace, B.L. & Morand, S. (2016): A Revised Checklist of Chigger Mites (Acari: Trombiculidae) From Thailand, with the Description of Three New Species, *J. Med. Entomol.*, 53: 321–342.
12. Coccio, G., Circella, E., Pugliese, N., Lupini, C., Mescolini, G., Catelli, E., Borchert-Stuhlträger, M., Zoller, H., Thomas, E. & Camarda, A. (2020): Evidence of vector-borne transmission of Salmonella enterica enterica serovar Gallinarum and fowl typhoid disease mediated by the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae* (De Geer, 1778). *Parasit Vectors*, 13, 513. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04393-8>
13. Crumrine, M.H., Foltz, V.D. & Harris, J.O. (1971). Transmission of Salmonella Montevideo in wheat by stored products insects. *Appl. Microbiol.*, 22: 578-580.
14. de Moraes, M. H., Desai, P. & Porwollik, S. (2017). Salmonella persistence in tomatoes requires a distinct set of metabolic functions identified by transposon insertion sequencing,” *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 83, no. 5, article e03028.
15. Eswarappa, S.M., Negi, V.D., Chakraborty, S., Chandrasekhar, B.S., & Chakravorty D. (2010). Division of the Salmonella-containing vacuole and depletion of acidic lysosomes in Salmonella-infected host cells are novel strategies of Salmonella enterica to avoid lysosomes, *Infection and Immunity*, 78, 68–79.
16. Fardsanei, F., Dallal, M.M.S. & Douraghi, M. (2018). Antimicrobial resistance, virulence genes and genetic relatedness of Salmonella enterica serotype Enteritidis isolates recovered from human gastroenteritis in Tehran, Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 220–226.
17. Frankič, T., Voljč, M., Salobir, J., & Rezar, V. (2019). Use of herbs and spices and their extracts in animal nutrition. *Acta Agriculturae Slovenica*, 94(2), 95–102.
18. Gu, G., Hu, J., Cevallos-Cevallos, J.M., Richardson, S.M., Bartz, J.A. & van Bruggen, A.H.C. (2011). Internal colonization of Salmonella enterica serovar Typhimurium in tomato plants. *PLoS One*, 6(11):e27340.

19. Hernández-Reyes, C. & Schikora, A. (2013). Salmonella, a crosskingdom pathogen infecting humans and plants. *FEMS Microbiology Letters*, 343(1), 1–7.
20. Klingl S., Kordes S., Schmid B., Gerlach R.G., Hensel M., & Muller Y.A. (2020). Recombinant protein production and purification of SiiD, SiiE & SiiF-components of the SPI4-encoded type I secretion system from *Salmonella Typhimurium*,” *Protein Expression and Purification*, 172, article 105632.
21. Kroupitski, Y., Pinto, R., Brandl, M.T., Belausov, E. & Sela, S. (2009). Interactions of *Salmonella enterica* with lettuce leaves. *J. Appl. Microbiol.*, 106: 1876–1885
22. Kurtz, J.R., Goggins, J.A. & McLachlan, J.B. (2017) *Salmonella* infection: Interplay between the bacteria and host immune system. *Immunol. Let*, 190, 42–50.
23. New Jersey Department of Health (NJH). (2017).Salmonellosis (Non-typhoidal *Salmonella* spp.) Online:<https://www.nj.gov/health>.
24. Obukhovska, O. (2013). The natural reservoirs of *Salmonella* Enteritidis in populations of wild birds. Online *J. Public Health Inf.*, 5.
25. Pieterse, C. M., Berendsen, R. L. & De Jonge, R. (2021). *Pseudomonas simiae* WCS417: star track of a model beneficial rhizobacterium. *Plant and Soil*, 461, 245–263.
26. Reller, M.E., Olsen, S.J., Kressel, A.B., Moon, T.D., Kubota, K.A., Adcock, M.P., Nowick, S.F. & Mintz, E.D. (2003). Sexual transmission of typhoid fever: A multistate outbreak among men who have sex with men. *Clin. Infect. Dis.*, 37, 141-144.
27. Schikora, A., Virlogeux-Payant, I. & Bueso E. (2011). Conservation of *Salmonella* infection mechanisms in plants and animals. *PLoS One*, 6(9), article e24112.
28. Soubeiga, A.P., Kpoda, D.S., Compaoré, M.K.A., Somda-Belemlougri, A., Kaseko, N., Rouamba, S.S., Ouedraogo, S., Traoré, R.; Karfo, P., Nezien, D., Nikiéma, F., Kabre, E., Zongo, C. & Savadogo, A. (2022). Molecular Characterization and the Antimicrobial Resistance Profile of *Salmonella* spp. Isolated from Ready-to-Eat Foods in Ouagadougou, Burkina Faso. *Int. J. Microbiol.* DOI: 10.1155/2022/9640828.
29. Tadesse, G. & Gebremedhin, E. Z. (2015). Prevalence of *Salmonella* in raw animal products in Ethiopia: a meta-analysis. *BMC Research Notes*, 8(1), 1–8.
30. Tajkarimi M., S. A. Ibrahim, and D. Cliver, “Antimicrobial herb and spice compounds in food,” *Food Control*, vol. 21, pp. 1199–1218, 2010.
31. Talley, J.L., Wayadande, A.C., Wasala, L.P., Gerry, A.C., Fletcher, J., DeSilva, U. & Gilliland, S.E. (2009). Association of *Escherichia coli* O157:H7 with filth flies (*Muscidae* and *Calliphoridae*) captured in leafy greens fields and experimental transmission of *E. coli* O157:H7 to spinach leaves by houseflies (*Diptera: Muscidae*). *J. Food Protect.*, 72, 1547–1552.
32. Turgeon, P., Ng, V., Murray, R. & Nesbitt, A. (2018). Forecasting the incidence of salmonellosis in seniors in Canada: A trend analysis and the potential impact of the demographic shift. *PLoS ONE*, 13, e0208124.
33. Wales, A.D., Carrique-Mas, J.J., Rankin, M., Bell, B., Thind, B.B. & Davies, R.H. (2010). Review of the carriage of zoonotic bacteria by arthropods, with special reference to *Salmonella* in mites, flies and litter beetles. *Zoonoses Public Health*, 57, 299–314.
34. Warriner, K., Spaniolas, S., Dickinson, M., Wright, C. & Waites, W. M. (2003). Internalization of bioluminescent *Escherichiacoli* and *Salmonella* Montevideo in growing bean sprouts. *J. Appl. Microbiol.*, 95, 719–727
35. Waterman, S.R. & Holden, D.W. (2003). Functions and effectors of the *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system. *Cellular Microbiology*, 5, 511 pages.
36. World Health Organization (WHO). (2023), Typhoid. online: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/typhoid>.
37. Windisch, W., Schedle K., Plitzner C., & Kroismayr, A. (2008). Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry,” *Journal of Animal Science*, 86, 140–148.
38. World Health Organization (WHO). (2022). Multi-country outbreak of *Salmonella* Typhimurium linked to chocolate products – Europe and the United States of America. online: <https://www.who.int/emergencies/diseas e-outbreak-news/item/2022-DON369>.

ỨNG DỤNG CỦA PROBIOTIC TRONG PHÒNG TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Nguyễn Anh Dũng¹

1. Khoa Y Dược, Trường Đại học Thủ Dầu Một, email: dungna@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một rối loạn viêm tiến triển đặc trưng bởi các khớp bị sưng, khó chịu, cứng cứng, thoái hóa xương khớp. Các yếu tố như di truyền, sinh học và giới tính cụ thể, *Prevotella*, chế độ ăn uống, sức khỏe răng miệng và mất cân bằng hệ vi sinh vật đường ruột đều có thể là nguyên nhân gây ra sự khởi phát hoặc phát triển của VKDT. Probiotic thường được bổ sung vào chế độ ăn uống để điều trị các bệnh về đường ruột, xây dựng và duy trì hệ thống miễn dịch, điều chỉnh hệ vi sinh vật đường ruột, giảm các phản ứng viêm và tiền viêm có thể giúp làm giảm các biểu hiện của VKDT. Các thực nghiệm đã chỉ ra rằng việc bổ sung probiotic có thể chống viêm, giúp người bệnh VKDT tăng cường hoạt động hàng ngày và làm giảm bớt các triệu chứng. Do đó, việc sử dụng probiotic có chứa các vi khuẩn như *Bacillus coagulans*, *Faecalibacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacteria spp.* làm phương pháp điều trị có thể là một khả năng tiềm năng để điều trị bệnh VKDT. Bài viết này đề cập đến tác dụng điều trị và phòng ngừa của probiotic ở người bị VKDT.

Từ khóa: *Bacillus coagulans*, *Bifidobacteria spp*, *Faecalibacteria*, hệ vi sinh đường ruột, *Lactobacillus sp*, viêm khớp dạng thấp, probiotic

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh tự miễn mãn tính có đặc điểm là sưng, đau dây thần kinh, cứng khớp, giảm chức năng, gãy xương và suy thoái sụn, tất cả đều góp phần gây ra rối loạn chức năng. VKDT ảnh hưởng đến 1% số người từ 20–40 tuổi trên toàn thế giới và bệnh này phổ biến ở những người trên 75 tuổi trở lên trong đó phụ nữ có xu hướng mắc RA với tỷ lệ cao hơn (Schrezenmeier và Dörner, 2020). Để điều trị VKDT, các loại thuốc chống viêm không steroid hiện đang được sử dụng để điều trị VKDT bao gồm như Meloxicam, diclofenac, indomethacin, ketoprofen, naproxen ibuprofen.v.v... Tuy nhiên các loại thuốc này có tác dụng phụ là gây nhiễm độc đường tiêu hóa, chúng có thể gây ra triệu chứng buồn nôn, nôn, tiêu chảy, loét niêm mạc, nhiễm độc gan, nhiễm độc phổi, nhiễm độc thận, nhiễm độc máu, gây quái thai, gây ung thư và thiếu máu ở bệnh nhân mắc VKDT (Stokkermans và nnk, 2019). Bên cạnh đó, người ta đã quan sát thấy rằng những người mắc bệnh VKDT có hệ vi sinh vật đường ruột bị rối loạn dẫn đến tăng cường khả năng thẩm thấu trong ruột do viêm đường tiêu hóa khiến các kháng nguyên thực phẩm và các vi sinh vật nguy hiểm có thể xâm nhập vào trong máu, từ đó làm cho các kháng thể chống lại các kháng nguyên đó tăng lên ở những người mắc bệnh VKDT. Chính việc tăng lên của hàm lượng kháng thể trong máu có thể là nguyên nhân dẫn đến các bệnh tự miễn đặc biệt là ở các khớp (Tlaskalová-Hogenová và nnk, 2004) Trong khi đó, Probiotic là hệ các vi sinh vật, khi được cung cấp với tỷ lệ vừa đủ sẽ mang lại tác dụng chữa bệnh. Sự tương tác giữa các chủng vi sinh vật có mặt trong probiotic và tế bào ruột rất quan trọng trong việc kiểm soát việc sản xuất các cytokine và chemokine được tiết ra bởi các tế bào biểu mô giúp điều chỉnh sự biểu hiện của các phân tử kháng viêm (Strowski và

Wiedenmann, 2009). Điều trị bằng probiotic đường uống đã được chứng minh trên mô hình động vật là làm giảm triệu chứng của quá trình viêm khớp (Lindhaus và nnk, 2017). Bài viết này với mục đích của nghiên cứu này là đánh giá khả năng sử dụng probiotic và tính hữu ích của chúng cho người mắc bệnh VKDT từ đó cung cấp thông tin cho giúp những người quan tâm hiểu rõ hơn về mối quan hệ của chế phẩm probiotic với bệnh VKDT.

2. NỘI DUNG

2.1. Viêm khớp dạng thấp và nguyên nhân

Bệnh VKDT là bệnh mãn tính thường liên quan đến các phản ứng viêm của cơ thể khi hệ miễn dịch được kích hoạt để phản ứng lại với các tác nhân gây viêm. VKDT được khởi đầu bằng tăng giữ nước, tăng số lượng tế bào thần kinh và tế bào viêm đến khớp kèm theo tăng tiết các cytokine tiền viêm như các loại interleukin bao gồm IL-1, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-29, và yếu tố ức chế hoại tử bursin alpha TNF- α cùng với đó là việc giảm sản xuất các cytokine điều hòa miễn dịch như IL-11, IL-13 và IL-10 (Mateen và nnk, 2016). Hàm lượng các cytokine tiền viêm và chống viêm tăng lên được gây ra bởi tế bào T trợ giúp loại 1 (Th1) và các tế bào trợ giúp T17 (Th17) khi bảo vệ cơ thể chống lại vi khuẩn ngoại bào tạo ra phản ứng viêm do các yếu tố TNF- α , IL-17A, IL-17F và IFN γ (γ -interferon) gây ra tình trạng VKDT mãn tính (van Hamburg và Tas, 2018). Các thụ thể TLR (Toll-like Receptor) như TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5 và TLR-7 trên bề mặt của các tế bào trình diện kháng nguyên khi nhận ra các yếu tố ngoại lai sẽ bắt lấy và đưa vào bên trong tế bào đồng thời kích hoạt cơ chế bảo vệ vật chủ bằng cách tạo ra phản ứng miễn dịch làm tăng sản xuất TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18 và nhiều cytokine tiền viêm khác (Chen và nnk, 2016). Các TLR biểu hiện ở các khớp hoạt dịch sẽ gây viêm dẫn đến sưng khớp, đau, cứng và tổn thương sụn và xương bên cạnh đó việc gia tăng TNF- α và IL-1 β trong máu và các mô hoạt dịch sẽ kích hoạt các enzyme matrix metalloproteinase (MMP) như MMP-1, MMP-9 và MMP-13, các enzyme này có thể phân hủy tất cả các thành phần của chất nền ngoại bào và sụn của khớp (Malemud, 2017). Bên cạnh đó VKDT còn là hệ quả của việc dư thừa chất béo và chế độ ăn uống thiếu khoa học, hút thuốc lá, rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột và nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc virus (Wang và nnk, 2016).

2.2. Mối liên hệ giữa bệnh VKDT và hệ vi sinh vật đường ruột

Hệ vi sinh vật đường ruột con người chứa hơn 100 nghìn tỷ vi khuẩn và những vi khuẩn này có vai trò tiềm năng trong quá trình tiêu hóa, trao đổi chất, dinh dưỡng, kiểm soát bệnh tật và duy trì sức khỏe nói chung. Rối loạn cân bằng nội môi đường tiêu hóa, đặc biệt là những thay đổi lớn trong thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, dẫn đến tiêu chảy, kiết lỵ hoặc phản ứng viêm của bệnh VKDT. Bên cạnh đó, tăng lipopolysaccharit vi khuẩn trong máu và sự lắng đọng của chúng trong dịch khớp có thể gây ra phản ứng tiền viêm khi kích thích cách giải phóng các cytokine và chemokine là nguyên nhân tiềm tàng dẫn đến bệnh VKDT (Wells và nnk, 2017; Bodkhe và nnk, 2019). Việc rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột làm cho các vi khuẩn gây hại có thể phân huỷ các Glycoprotein trên bề mặt của các tế bào lông ruột từ đó tạo điều kiện cho các vi khuẩn và tác nhân gây hại có thể tiếp cận với hệ thống miễn dịch đường ruột từ đó thúc đẩy phản ứng viêm. Một minh chứng đáng chú ý đó là số lượng vi khuẩn có ích trong hệ thống tiêu hóa của những người mắc bệnh VKDT giảm đáng kể (Piccinini và nnk, 2016). Mô hình viêm khớp tự phát của chuột K/BxN là một trong những mô hình đầu tiên cho thấy vi khuẩn cộng sinh ảnh hưởng đến khả năng tự miễn dịch toàn thân. Để ngăn ngừa bệnh viêm khớp, chuột K/BxN được nuôi trong môi trường không có mầm bệnh, điều này dẫn đến giảm việc tạo ra tế bào Th17 so với chuột K/BxN được nuôi theo cách truyền thống. Tuy nhiên chỉ cần tác động vào chuột với vi khuẩn là đủ để kích hoạt lại bệnh viêm khớp ở loài động vật này bằng cách tạo ra sự sản sinh tế bào Th17 trong lớp đệm, sau đó có thể tuần hoàn về khớp và gây viêm khớp.

Điều này cho thấy rằng nếu gia cố hệ vi sinh vật trong ruột có khả năng chống lại vi khuẩn gây hại sẽ giúp tạo ra tác động cục bộ lên tính thấm của mạch máu và sức đề kháng của ruột kết quả là niêm mạc đường tiêu hóa có khả năng ngăn chặn các vi sinh vật đường ruột tiếp cận các mô bạch huyết, ngăn ngừa sự kích thích rối loạn của các con đường viêm cục bộ là nguyên nhân sâu xa dẫn đến VKDT (Chen và nnk, 2016; van Hamburg và Tas, 2018). Bên cạnh những thay đổi về di truyền, môi trường và sinh lý thì bệnh VKDT còn được cho là do vi khuẩn đường ruột như *Prevotella* gây ra. *Prevotella* spp. là những vi khuẩn kỵ khí, không hình thành bào tử và là một phần của hệ vi sinh đường ruột bình thường. *P. copri* cũng chịu trách nhiệm tạo ra và tiến triển chứng rối loạn sinh lý đường ruột ở những người ở giai đoạn đầu của bệnh VKDT (Alpizar-Rodriguez và nnk, 2019). Việc tăng *Prevotella* spp. và các kháng thể của chúng được phát hiện trong niêm mạc ruột của những người nhân mắc VKDT. *Prevotella* cũng kích hoạt thụ thể TLR-2 của tế bào biểu mô ruột và kích thích giải phóng các cytokine tiền viêm như IL-1 β , IL-6 và IL-23, đồng thời thúc đẩy kích hoạt tế bào Th17 dẫn đến sản xuất ở ạt IL-17 gây ra viêm dẫn đến nguy cơ gây ra VKDT (Pianta và nnk, 2017). Vi khuẩn *Faecalibacteria* thuộc nhóm vi khuẩn Firmicutes có nhiều trong hệ tiêu hoá người khỏe mạnh nhưng suy giảm ở những người mắc VKDT. Vi khuẩn *Faecalibacteria* chịu trách nhiệm sản xuất butyrate kích thích tiết chất nhầy và bôi trơn biểu mô ruột bên trong. Khi quần thể *Faecalibacter* giảm đi, niêm mạc ruột dễ bị tổn thương hơn trước các sinh vật cơ hội như *Collinsella* và *Eggerthella*. *Collinsella* gây ra sự giải phóng các cytokine như IL-17 α và chemokine như CXCL1 và CXCL5, trong khi đó *Eggerthella* gây ra sự tổng hợp các protein góp phần gây ra VKDT bằng cách kích hoạt NF κ B và bạch cầu trung tính (Chen và nnk, 2016). Số lượng vi khuẩn *Streptococcus* và *Haemophilus* giảm song song với sự gia tăng số lượng *Prevotella histicola* và *P. oulorum* trong hệ tiêu hoá cùng với đó là *Lactobacillus casei* trong phân cao hơn cũng cũng được quan sát thấy ở hệ tiêu hoá người được liên quan đến bệnh VKDT (Chu và nnk, 2021). Từ những kết quả nghiên cứu trên cho thấy những thay đổi liên quan đến rối loạn hệ vi sinh đường ruột liên quan đến mật độ các vi khuẩn *Collinsella aerofaciens*, *Eggerthella lenta*, *Faecalibacter* spp., *Haemophilus* spp., *Prevotella* spp., và *Streptococcus* spp. sẽ gây ra sự mất tính toàn vẹn của biểu mô ruột và là nguyên nhân sâu xa dẫn đến sự phát triển của bệnh VKDT (Chen và nnk, 2016).

2.3. Probiotic và vai trò của probiotic với bệnh VKDT

Probiotic được cho là có lợi cho sức khỏe bằng cách tăng cường các vi khuẩn có lợi trong hệ vi sinh vật đường ruột. Một số vi khuẩn được tìm thấy trong cơ thể chúng ta, chẳng hạn như loại *Lactobacillus* và *Bifidobacteria*, cũng có sẵn trong thực phẩm hoặc thực phẩm bổ sung men vi sinh. Các vi sinh vật đường ruột có vai trò lớn hơn đối với sức khỏe con người, chúng phối hợp với nhau để kiểm soát vi khuẩn có hại, điều này có lợi cho sức khỏe nói chung (Vaghef-Mehrabany và nnk, 2014). Probiotic có thể giữ cân bằng vi khuẩn “có lợi” và “có hại” trong cơ thể, cạnh tranh dinh dưỡng cùng với việc sinh ra các chất kháng khuẩn giúp giảm bớt vi khuẩn có hại có thể gây dị ứng và bệnh tật, tái tạo các vi khuẩn có lợi đã bị mất. Trong đó *Lactobacillus* và *Bifidobacteria* là hai nhóm vi khuẩn có vai trò lớn trong các chế phẩm probiotic, chúng có thể hỗ trợ đẩy nhanh quá trình điều trị một số bệnh nhiễm trùng đường ruột, giảm đầy hơi, chướng bụng, ngăn ngừa hoặc giảm thiểu mức độ nghiêm trọng của cảm cúm, cải thiện huyết áp, giảm các triệu chứng của bệnh viêm ruột như bệnh Crohn và viêm loét đại tràng (Mohammed và nnk, 2017). Những bệnh nhân mắc VKDT thường mắc thêm chứng viêm ruột làm tăng nhu động ruột, chính điều này cho phép các vi khuẩn xâm nhập vào tuần hoàn máu và gây nhiễm trùng. Trong khi đó, probiotic có thể giúp giảm viêm do tăng tính thấm của ruột, giúp tăng cường các hoạt động hàng rào miễn dịch của ruột và làm giảm phản ứng miễn dịch đường ruột (Abdollahi-Roodsaz và nnk, 2016). Về mặt cơ chế, các vi sinh vật có mặt trong chế phẩm probiotic có khả năng sản sinh ra các chất có hoạt tính sinh học giúp làm giảm viêm là nguyên nhân tiềm tàng của bệnh VKDT. Một trong số đó là Butyrate thuộc nhóm các acid béo

chuỗi ngắn (Short Chain Fatty Acids) đã được chứng minh là có tác dụng ức chế tình trạng viêm do kháng nguyên gây ra bằng cách tác động đến sự tăng sinh tế bào của tế bào lympho B, nó ngăn chặn các tế bào lympho B liên kết với các kháng nguyên và sự biệt hoá tế bào lympho B thành nguyên bào tương, ức chế việc sản xuất cytokine của tế bào T giết không đặc hiệu có liên quan đến viêm khớp và thoái hóa mô (Mateen và nnk, 2016). Bên cạnh đó các acid béo chuỗi ngắn còn tham gia vào việc kiểm soát các hoạt động của tế bào T trợ giúp và tế bào T điều hoà, cũng như tạo ra khả năng điều hoà các phản ứng miễn dịch bằng cách thay đổi quá trình sản xuất cytokine từ các tế bào trình diện kháng nguyên dẫn đến kết quả là sự giảm biệt hoá tế bào lympho T thành các Th1 và Th17 có vai trò quan trọng trong sản sinh các yếu tố gây viêm và tiền viêm trong giai đoạn đầu của VKDT, cùng với đó là tăng cường biệt hoá thành các tế bào T điều hoà (Treg) thông qua việc điều hoà yếu tố FOXP3 có vai trò chính trong quá trình phiên mã để biệt hoá tế bào T thành Treg cũng như kích thích khả năng điều hoà của các tế bào Treg có sẵn trong hệ miễn dịch bằng cách sinh ra các cytokine ức chế phản ứng viêm (von Ossowski và nnk, 2010; von Ossowski và nnk, 2011).

Dựa vào cơ chế tác động tích cực của probiotic đến việc điều hoà các nhân tố có thể gây ra bệnh VKDT mà nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã được tiến hành nhằm tìm ra một liệu pháp phòng trị mới an toàn hơn cho người có nguy cơ mắc bệnh VKDT.

Probiotic *Bacillus* là một loại vi khuẩn probiotic sống trong ruột của chúng ta. Sự khác biệt chính giữa vi khuẩn *Bacillus* và vi khuẩn khác có mặt trong chế phẩm probiotic đó là tạo ra “bào tử”. Probiotic ở dạng bào tử được bảo vệ khỏi sự phá huỷ của acid dạ dày cho phép chúng đến ruột nhanh hơn các vi khuẩn không được bảo vệ như *Lactobacilli* hoặc *Bifidobacteria* đồng thời bào tử này có thể tồn tại và phát triển với thời gian dài có thể tới 3 tuần (Dias Bastos và nnk, 2018). Khi mắc bệnh VKDT và viêm xương khớp, hệ vi sinh vật đường ruột của con người có thể trở nên mất cân bằng và gây ra chứng rối loạn hệ vi sinh đường ruột. Để khắc phục tình trạng trên, các probiotic có chứa vi khuẩn *Lactobacillus* spp. và *Bifidobacteria* spp. có thể phát triển mạnh trong đường ruột có tính axit bao quanh với sự hỗ trợ của glucose trong dạ dày. Trong mô hình tiền lâm sàng, khi điều trị bằng *L. casei* hoặc *L. acidophilus* trong 28 ngày đã ức chế sự phát triển của bệnh viêm khớp bằng cách giảm các cytokine như IL-17, IL-1, IL-6 và TNF- α . Các cytokine chống viêm bao gồm Interleukin 4 và 10 cũng tăng tương tự trong dịch cơ thể sau khi điều trị bằng *Lactobacillus* spp. (Habervà nnk, 2017). Ở chuột bị viêm khớp do suy giảm collagen khi được điều trị bằng cách bổ sung vi khuẩn *L. acidophilus* và *L. casei* qua đường uống đã ức chế enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) và làm giảm chemokine gây viêm. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn chỉ ra rằng việc điều trị bằng *L. casei* làm giảm sự tăng sinh tế bào lympho và làm chậm sự tiến triển của bệnh viêm khớp gây ra bởi chứng viêm ruột do *Salmonella* gây ra. Các chủng vi khuẩn như *L. casei*, *L. reuteri*, *L. fermentum* và *L. rhamnosus* khi được sử dụng cho chuột cái bị bệnh viêm khớp do thiếu hụt collagen đã chứng minh khả năng cải thiện hệ vi sinh vật đường ruột, ức chế tế bào viêm, đào thải kháng thể, sinh kháng sinh để ức chế các vi khuẩn gây hại và điều hoà chức năng phản ứng gây viêm của các tế bào Th1/Th17 (Alpizar-Rodriguez và nnk, 2019). Ở Bệnh nhân mắc VKDT thường quan sát thấy sự hiện diện ngày càng tăng của vi khuẩn *Bacteroides*, *Escherichia* và *Shigella* trong ruột với sự giảm rõ rệt của *Lactobacillus* spp. (Sun và nnk, 2019). Hệ vi sinh đường ruột được cân bằng tốt sẽ cung cấp các vitamin thiết yếu như vitamin B3, B5, B6 (pyridoxal phosphate), B7 và B12, folate, tetrahydrofolate và vitamin-K. Vitamin-B6 trong huyết tương thấp đã được quan sát thấy trong các tình trạng viêm như viêm khớp dạng thấp và điều trị lâu dài bằng NSAID như thuốc ức chế cyclooxygenase đã ngăn chặn quá trình chuyển hóa vitamin-B6 và do đó làm giảm nồng độ pyridoxal phosphate trong máu có thể gây ra VKDT và các biến chứng của bệnh tim mạch (Chang và nnk, 2013). Vi khuẩn *Lactobacillus* spp có thể cải thiện tính toàn vẹn của biểu mô và nó trở nên ít nhạy cảm hơn với các vi khuẩn *Bacteroides*, *Escherichia* và *Shigella*. Bên cạnh đó *Lactobacillus* spp tiết ra nhiều axit béo chuỗi ngắn như axit

lactic, acetic và polyglutamic và các vitamin cung cấp hỗ trợ dinh dưỡng và làm giảm độ pH của lòng ruột ngăn chặn sự xâm nhập của vi khuẩn có hại (Markowiak-Kopeć và Sliżewska, 2020). Một nghiên cứu khác trên phụ nữ bị VKDT cho thấy khi sử dụng viên nang chứa *L. casei* một lần mỗi ngày với liều lượng 10^8 CFU trong thời gian 8 tuần giúp giảm sưng khớp, giảm điểm hoạt động của bệnh liên quan đến viêm khớp (DAS-28), giảm protein phản ứng C có độ nhạy cao trong huyết thanh (hs-CRP) - một chỉ số liên quan đến phản ứng viêm và các cytokine tiền viêm, đặc biệt là giảm hàm lượng TNF- α và IL-12 gây viêm so với nhóm đối chứng được điều trị bằng giả dược (Alipour và nnk, 2014).

3. KẾT LUẬN

Probiotic là các vi sinh vật sống tồn tại một cách tự nhiên trong ruột như một thành phần của hệ vi sinh vật và có khả năng có lợi cho sức khỏe con người. Từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng Probiotic có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân bị VKDT thông qua việc phục hồi hệ vi sinh vật đường ruột và làm giảm tình trạng viêm thông qua nhiều con đường khác nhau. Việc sử dụng Probiotic đang trở nên phổ biến hơn trên khắp thế giới do vai trò hữu dụng của nó trong lĩnh vực dinh dưỡng và phòng trị bệnh đặc biệt là ở những người mắc bệnh VKDT trên toàn thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdollahi-Roodsaz, S., Abramson, S.B. & Scher, J.U. (2016). The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: Mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12, 446–455.
2. Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Vaghef-Mehrabany, E., Sharif, S.K., Vaghef-Mehrabany, L., Asghari-Jafarabadi, M., Nakhjavani, M.R. & Mohtadi-Nia, J. (2014). Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind clinical trial. *Int. J. Rheum. Dis.*, 17, 519–527.
3. Alpizar-Rodriguez, D., Lesker, T.R., Gronow, A., Gilbert, B., Raemy, E., Lamacchia, C., Gabay, C., Finckh, A. & Strowig, T. (2019). *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 78, 590–593.
4. Alpizar-Rodriguez, D., Lesker, T.R., Gronow, A., Gilbert, B., Raemy, E., Lamacchia, C., Gabay, C., Finckh, A. & Strowig, T. (2019). *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 78, 590–593.
5. Bodkhe, R., Balakrishnan, B. & Taneja, V. (2019). The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 11, 1–16.
6. Chang, H.Y., Tang, F.Y., Chen, D.Y., Chih, H.M., Huang, S.T., Cheng, H.D., Lan, J.L. & Chiang, E.P. (2013). Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 98, 1440–1449.
7. Chen, J., Wright, K., Davis, J.M., Jeraldo, P., Marietta, E.V., Murray, J., Nelson, H., Matteson, E.L. & Taneja, V. (2016). An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.*, 8(43). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0299-7>
8. Chen, J.-Q., Szodoray, P. & Zeher, M. (2016). Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 50, 1–17.
9. Chen, J.Q., Szodoray, P. & Zeher, M. (2016). Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 50, 1–17.
10. Chu, X.J., Cao, N.W., Zhou, H.Y., Meng, X., Guo, B., Zhang, H.Y. & Li, B.Z. (2021). The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Rheumatology*, 60, 1054–1066.
11. Dias Bastos, P.A., Lara Santos, L. & Pinheiro Vitorino, R.M. (2018). How are the expression patterns of gut antimicrobial peptides modulated by human gastrointestinal diseases? A bridge between infectious, inflammatory, and malignant diseases. *J. Pept. Sci.*, 24, e3071. <https://doi.org/10.1002/psc.3071>

10. Haber, A.L., Biton, M., Rogel, N., Herbst, R.H., Shekhar, K., Smillie, C., Burgin, G., Delorey, T.M., Howitt, M.R. & Katz, Y. (2017). A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature*, *551*, 333–339.
11. Lindhaus, C., Tittelbach, J. & Elsner, P. (2017). Cutaneous side effects of TNF-alpha inhibitors. *JDDG J. Der Dtsch. Dermatol. Ges.*, *15*, 281–288.
12. Malemud, C.J. (2017). Matrix Metalloproteinases and Synovial Joint Pathology. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, *148*, 305–325.
13. Markowiak-Kopeć, P. & Sliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, *12*, 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
14. Mateen, S., Zafar, A., Moin, S., Khan, A.Q. & Zubair, S. (2016). Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Chim. Acta*, *455*, 161–171.
15. Mohammed, A.T., Khattab, M., Ahmed, A.M., Turk, T., Sakr, N., Khalil, A.M., Abdelhalim, M., Sawaf, B., Hirayama, K. & Huy, N.T. (2017). The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin. Rheumatol.*, *36*, 2697–2707.
16. Pianta, A., Arvikar, S., Strle, K., Drouin, E.E., Wang, Q., Costello, C.E. & Steere, A.C. (2017). Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, *69*, 964–975.
17. Piccinini, A.M., Williams, L., McCann, F.E. & Midwood, K.S. (2016). Investigating the role of Toll-like receptors in models of arthritis. In *Toll-Like Receptors*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 351–381
18. Schrezenmeier, E. & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.*, *16*, 155–166.
19. Stokkermans, T.J., Goyal, A., Bansal, P. & Trichonas, G. (2019). *Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA.
20. Strowski, M.Z. & Wiedenmann, B. (2009). Probiotic Carbohydrates Reduce Intestinal Permeability and Inflammation in Metabolic Diseases. *Gut*, *58*, 1044–1045.
21. Sun, Y., Chen, Q., Lin, P., Xu, R., He, D., Ji, W., Bian, Y., Shen, Y., Li, Q. & Liu, C. (2019). Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in Shanghai, China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, *9* (369). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00369>
22. Tlaskalová-Hogenová, H., Štěpánková, R., Hudcovic, T., Tucková, L., Cukrowska, B., Lodinová-Žádníková, R., Kozáková, H., Rossmann, P., Bártová, J. & Sokol, D. (2004). Commensal Bacteria (Normal Microflora), Mucosal Immunity and Chronic Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Immunol. Lett.*, *93*, 97–108.
23. Vaghef-Mehrabany, E., Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Sharif, S.-K., Asghari-Jafarabadi, M. & Zavvari, S. (2014). Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*, *30*, 430–435.
24. van Hamburg, J.P. & Tas, S.W. (2018). Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.*, *87*, 69–81.
25. von Ossowski, I., Reunanen, J., Satokari, R., Vesterlund, S., Kankainen, M., Huhtinen, H., Tynkkynen, S., Salminen, S., de Vos, W.M. & Palva, A. (2010). Mucosal adhesion properties of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG SpaCBA and SpaFED pilin subunits. *Appl. Environ. Microbiol.*, *76*, 2049–2057.
26. von Ossowski, I., Satokari, R., Reunanen, J., Lebeer, S., De Keersmaecker, S.C., Vanderleyden, J., de Vos, W.M. & Palva, A. (2011). Functional characterization of a mucus-specific LPXTG surface adhesin from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl. Environ. Microbiol.*, *77*, 4465–4472.
27. Wang, P., Tao, J.-H. & Pan, H.-F. (2016). Probiotic bacteria: A viable adjuvant therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, *24*, 189–196.
28. Wells, J.M., Brummer, R.J., Derrien, M., MacDonald, T.T., Troost, F., Cani, P.D., Theodorou, V., Dekker, J., Méheust, A. & de Vos, W.M. (2017). Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, *312*, 171–193.

COMPOSITE ADSORBENTS FROM CRAB SHELL CHITOSAN AND ACTIVATED CARBON FOR Cu^{2+} IONS IN WATER

Thi Bich Tram Nguyen¹, Hieu Trung Nguyen¹

1. Institute of Applied Technology, Thu Dau Mot University, Binh Duong Province.
Email: tramntb@tdmu.edu.vn; hieunt@tdmu.edu.vn

ABSTRACT

This study prepared crab shell chitosan and used it to prepare composites of CTS (chitosan) and AC (activated carbon) at mass ratios of 1:1, 2:1, and 1:2. Characterizations on structure and morphology of the materials (FTIR, SEM, GPC) showed that chitosan was successfully synthesized with characteristic vibrations, uniform particle size distribution (50 nm - 120 nm), AC possess a porous structure and high surface area, the composite has a moderate surface area and porosity (particle sizes of about 100 nm - 1.5 μm). In addition, the molecular weight of the obtained crab shell chitosan is about 10^5 g/mol, and the GPC peak distribution is symmetrical. The results of Cu^{2+} ion adsorption experiments show that when increasing the adsorbent dosage, the adsorption efficiency increases significantly. When increasing the contact time, the adsorption efficiency increases rapidly in the first 10 minutes and then increases slightly. Besides, when increasing the initial concentration of Cu^{2+} ions, the composites sharply decrease their adsorption efficiency, while CTS still maintains good and stable Cu^{2+} adsorption ability. The Freundlich isotherm model is the better model compared to Langmuir model for the Cu^{2+} adsorptions on both CTS and 1:1 CTS/AC.

Keywords: Crab shell chitosan, activated carbon, composite adsorbents, Cu^{2+} adsorption

1. INTRODUCTION

Metal ion adsorption represents an important shift in wastewater treatment, offering an effective solution compared to traditional methods. Its efficiency is higher than conventional techniques such as precipitation or sedimentation, demonstrating superior removal rates across a wide range of heavy metal concentrations. A key advantage is its selectivity, enabling targeted removal of specific contaminants without impact on other ions, which is challenging for traditional methods (Dutta & Sharma, 2019). Furthermore, the versatility of metal ion adsorption extends to various wastewater compositions and pH levels, making it adaptable to diverse industrial contexts. Unlike traditional methods that yield significant sludge, adsorption generates minimal waste, thus reducing disposal costs and environmental impact. Its regenerability supports sustainability, in which many adsorbents can be reused, contrasting with the non-renewable nature of traditional precipitates (Younas et al., 2021). Compact design and faster treatment times make adsorption systems ideal for decentralized wastewater treatment. Additionally, reduced chemical usage minimizes operational expenses and associated risks (Philip et al., 2019). In sum, metal ion adsorption emerges as an efficient and sustainable approach, which redefines wastewater treatment standards.

AC, a widely applied adsorbent in wastewater treatment, encounters limitations in the adsorption of Cu^{2+} ions for several reasons (Tan & Babel, 2023). Firstly, AC exhibits a lower affinity for metal ions with high hydration energy, such as Cu^{2+} , than other adsorbents

specifically designed for heavy metal removal. This decreased affinity often leads to lower adsorption capacities and slower kinetics for Cu^{2+} ions on activated carbon surfaces. Secondly, the presence of competing ions in wastewater can hinder the adsorption of Cu^{2+} . Common ions such as calcium, magnesium, and sodium can outcompete Cu^{2+} for adsorption sites on AC, reducing its effectiveness in selective Cu^{2+} removal. Moreover, the pH of the wastewater can influence the adsorption efficiency of Cu^{2+} on AC, with optimal conditions often requiring strict pH control. These limitations require tailoring adsorbents with other materials to enhance the selectivity and affinity for Cu^{2+} ions in wastewater treatment applications.

The composite of chitosan and activated carbon offers a synergistic approach to overcome the limitations of individual materials while enhancing their intrinsic advantages, making it an ideal adsorbent for Cu^{2+} ions. Chitosan is renowned for its high affinity and selectivity towards heavy metals such as Cu^{2+} , while AC is known for its low cost and high surface area; a composite of them will enhance adsorption capacity and efficiency (Humelnicu et al., 2020). The porous structure of AC provides a high surface area for Cu^{2+} ion adsorption, while chitosan acts as a functionalizing agent and facilitates specific interactions and complexation with Cu^{2+} ions. This combination improves Cu^{2+} removal efficiency, even in the presence of competing ions or complex matrices commonly found in wastewater. Furthermore, the composite's mechanical strength and stability are improved by the presence of AC, which mitigates the inherent weakness of chitosan and enhances its reusability. Overall, the composite of chitosan and AC combines the cost-effectiveness of AC with the superior adsorption properties of chitosan, offering an efficient solution for Cu^{2+} ion removal in wastewater treatments (Zhang et al., 2023).

There are studies on the composite of chitosan and AC (CTS/AC) found in the Web of Science database up to now. Fatombi et. al. prepared the composite CTS/AC and applied it in adsorptions of Indigo Carmine, the results showed that the maximum adsorption capacity of the composite was 208.33 mg/g (Fatombi et al., 2019). The simultaneous adsorptions of binary mixtures such as aniline and Cu^{2+} , phenol and Cu^{2+} , or Cu^{2+} and acid fuchsin obeyed the pseudo-second-order kinetic model (Gong et al., 2018; Liu et al., 2014, 2015). The maximum adsorption capacity of the composite CTS/AC for Cu^{2+} ions was 74.35 mg/g (Liu et al., 2014). However, the chitosan mentioned above was not prepared from crab (*Somanniathelphusa sinensis*) shells. In this study, the prepared crab shell chitosan from our previous work (Nguyen & Bui, 2021) was used to prepare composites with the commercial AC at three weight ratios, the prepared chitosan and the composites were applied to adsorb Cu^{2+} ions from simulated wastewater. To the best of our knowledge based on Web of Science databases, there are currently no works applying crab shell chitosan and its composite with AC to adsorb Cu^{2+} ions from water.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials: The hydrochloride acid (HCl, 36% solution), sodium hydroxide (NaOH, 99%), acid acetic (CH_3COOH , 99%), and ammonia water (NH_3 , 25% solution) were provided by Xilong, China. The copper (II) sulfate pentahydrate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 98.5%) and activated charcoal were supplied by Jinhuada, China. The industrial chitosan (iCTS) was bought from Safaco, Vietnam. All chemicals were used without further purification and distilled water was utilized in the experiments.

2.2. Methods

2.2.1. Crab shell chitosan preparation

The crab shell chitosan was prepared following the procedure in our published work (Nguyen & Bui, 2021).

2.2.2. Composite CTS/AC preparation

3 ml of acetic acid was added to a beaker containing 150 ml of distilled water, stirred at a stirring speed of 300 rpm, and gently heated. Next, an amount of crab shell chitosan of 2.8 g, 2.0 g, or 1.4 g (corresponding to the CTS/AC composites at the ratio 2:1, 1:1, or 1:2) was added to the above beaker stirred continuously until chitosan is completely dissolved. Next, the corresponding amount of AC was added into the beaker and kept stirring vigorously for 1 hour and subjected to ultrasonic treatment for 30 min afterward. After ultrasonic treatment, an excess amount of 1.5M NaOH solution was added to the beaker under vigorous stirring. The mixture in the beaker was placed in a Teflon-lined autoclave and put in an oven for 3 hours at 80°C. Finally, the composite product was vacuum-filtered and washed with distilled water to a neutral pH; the solid products were dried in an oven at 60°C for 24h. This composite preparation process is illustrated in Figure 1.

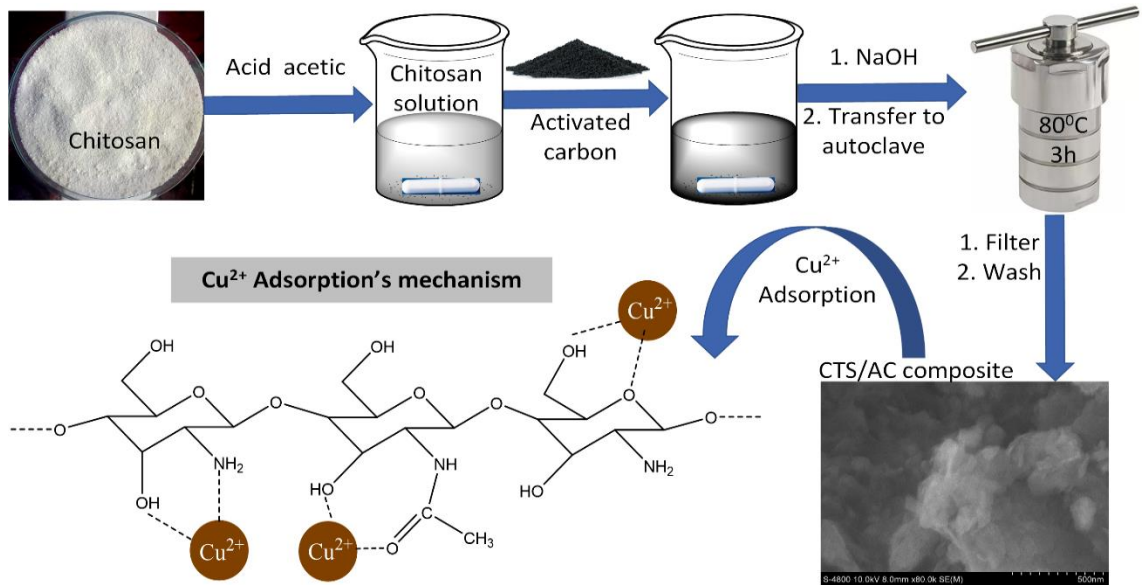


Figure 1. Composite CTS/AC preparation process and the Cu^{2+} adsorption mechanism.

2.2.3. Cu^{2+} adsorption experiment

The Cu^{2+} ion adsorption experiment was performed in 25 ml of Cu^{2+} solution, each condition of the adsorption experiment was conducted in a separate experiment. A Cu^{2+} solution of the desired concentration is diluted from a stock solution with a Cu^{2+} ion concentration of 1000 mg/L. The Cu^{2+} ion concentration in the experiments was 100 mg/L; however, for the Cu^{2+} concentration-based adsorption experiment, the initial solutions had varying concentrations. The amount of adsorbent used is 150 mg; however, for dose-based adsorption experiments, the amount of adsorbent varied. First, 25 ml of Cu^{2+} solution and a certain amount of adsorbent were added to a 100 ml Erlenmeyer flask and placed on a circular shaker at a speed of 200 rpm. At a certain time, 5 ml of the solution was withdrawn out 3 times with a syringe equipped with a filter membrane. Next, 0.2 ml of concentrated NH_3 solution was mixed with the 5 ml sample above; then, the mixed solution was measured the optical absorbance at a wavelength of 607 nm. The standard curve of Cu^{2+} solution was constructed the same as above with known concentrations of Cu^{2+} ions.

The Cu^{2+} adsorption efficiency is calculated based on the following equation:

$$R\% = \left(1 - \frac{C_t}{C_0}\right) \times 100\%$$

Where: $R\%$ is adsorption efficiency (%); C_t is the Cu^{2+} concentration (mg/L) at time t ; C_0 is the initial Cu^{2+} concentration (mg/L).

The Cu^{2+} adsorption capacity is calculated by the following equation:

$$Q = \frac{(C_0 - C_t)V}{m_{ad}}$$

Where: Q is the adsorption capacity (mg/g); V is the volume of Cu^{2+} solution (L); m_{ad} is the mass of adsorbent (g)

2.2.4. Instruments for characterizations

The FTIR spectra were characterized by FT/IR-4600 FTIR spectrometer. The SEM images were captured by Hitachi S-4800 High Resolution SEM. The GPC analysis of the prepared crab shell chitosan was performed on YL9100 GPC System. The optical absorption of the complex of Cu^{2+} and NH_3 was measured by Jasco V-770 UV-visible/NIR spectrophotometer.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

3.1. Material characterization

3.1.1. FTIR of crab shell chitosan

Infrared spectroscopy is a popular qualitative method for identifying vibrations and specific chemical functional groups in a compound. In terms of basic research, there have long been publications on the characteristic IR spectra of chitin and chitosan as shown in Table 1. Figure 2 is the FTIR spectrum of crab shell chitosan synthesized and used in this study. As seen the characteristic peaks as shown in Figure 2 fall into the characteristic vibration ranges in Table 1. In addition, we notice low-intensity peaks corresponding to the C-H vibrations (2921 cm^{-1}), amide II and bonding stretch vibrations of C-O in acetyl (1656 cm^{-1}), and bonding stretch vibrations of N-H in amide I and amide II (1596 cm^{-1}); this proves that the deacetylation degree of chitosan is quite good. The degree of reduction of this acetyl group was published in (Nguyen & Bui, 2021) as 89.7%.

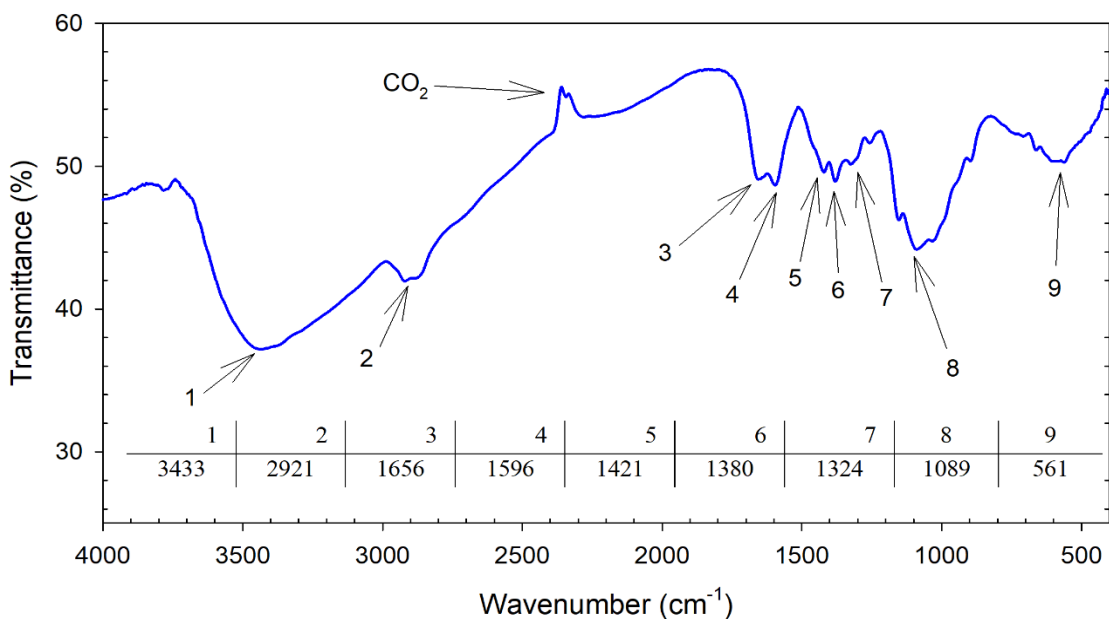


Figure 2. FTIR spectrum of the prepared crab shell chitosan

Table 1. Characteristic IR vibrations of chitosan (Brugnerotto et al., 2001)

Wavenumber range (cm ⁻¹)	Characteristic vibrations
3433 – 3447	Bonding stretch vibrations of O-H, N-H
2920 – 2928	Bonding stretch vibrations of C-H
1648 – 1661	Amide II and bonding stretch vibrations of C-O in acetyl
1557 – 1596	Bonding stretch vibrations of N-H in amide I and amide II
1380 – 1422	Asymmetric bending vibrations of C-H in -CH ₂ -
1073 – 1089	Asymmetric bonding stretch vibrations of C-O-C và C-N
1024 – 1032	O-bridge of glucosamine

3.1.2. SEM image and material morphology

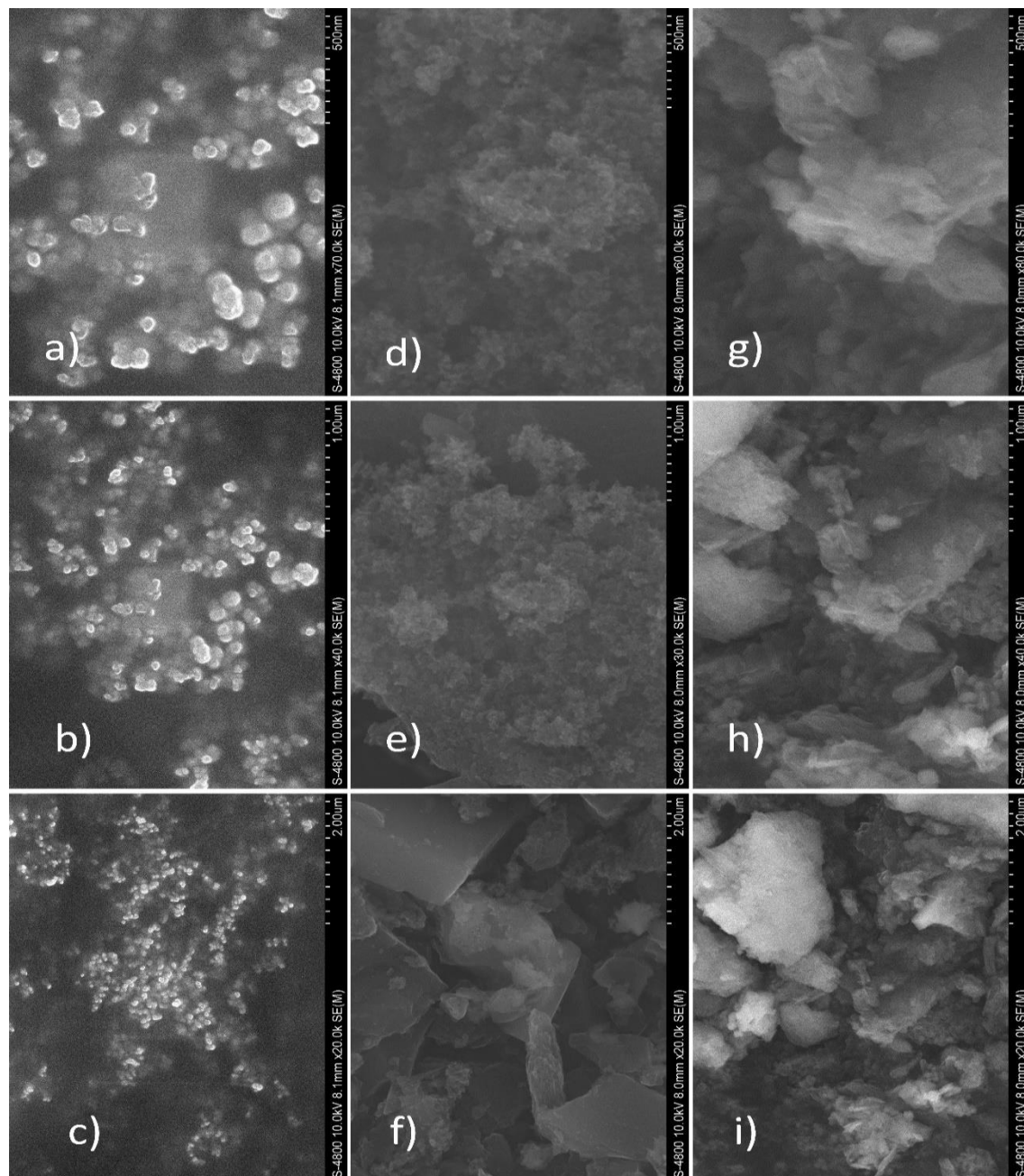


Figure 3. SEM images of crab shell chitosan film (a, b, c), activated carbon (d, e, f), and composite CTS/AC (g, h, i)

The SEM images (Figure 3) provide a detailed view of the microstructures of three different materials. Figures 3a, 3b, and 3c show a relatively smooth surface with granular formations. The particle size appears to be uniform (around $\sim 50\text{ nm} - 120\text{ nm}$), suggesting a controlled synthesis process. The surface area seems relatively low due to the smooth surface, but this could be increased by introducing porosity or roughness. The morphology is granular, which is typical for chitosan films. There doesn't appear to be significant porosity in the chitosan film, which is consistent with its use in applications where barrier properties are important, such as biodegradable packaging. Figures 3d, 3e, and 3f reveal a highly porous and irregular surface morphology. The particle size varies (around $\sim 200\text{ nm} - 1.5\text{ }\mu\text{m}$), reflecting the heterogeneous nature of AC. The surface area seems high due to the porous structure (Figures 3d and 3e), which is beneficial for adsorption applications. The porosity seem also clearly visible, with both macropores and micropores present. The irregular morphology and non-uniform particle size are typical characteristics of AC. Figures 3g, 3h, and 3i show a combination of the features of the chitosan film and AC. The particle size appears to be intermediate between the two materials (around $\sim 100\text{ nm} - 1.5\text{ }\mu\text{m}$), and the surface area seem likely higher than the chitosan film but lower than the AC due to the presence of both porous and non-porous structures. The morphology shows both the granular structures of chitosan and the porous structures of AC. The uniformity of the composite material seems likely lower than the individual materials due to the combination of two different structures. In summary, each material has unique characteristics in terms of particle size, morphology, uniformity, surface area, and porosity, which determine their suitability for different applications. The SEM images provide valuable insights into these characteristics at the microscale. Understanding these properties is crucial for tailoring the materials for specific uses. For instance, the chitosan film could be modified to increase its surface area and porosity for applications requiring higher adsorption capacity, while the AC could be treated to control its particle size and improve its uniformity for applications requiring more consistent performance. The composite material offers the possibility of combining the advantages of both materials, potentially leading to improved performance in various applications.

3.1.3. Molecular weight of crab shell chitosan

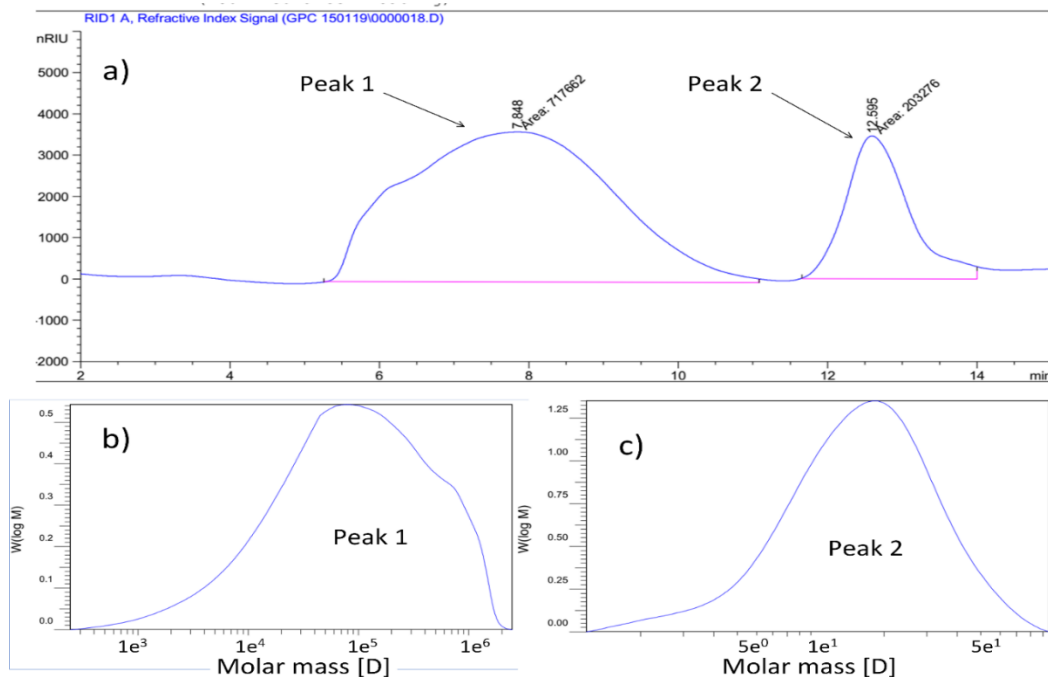


Figure 4. GPC diagram of crab shell chitosan (a), and peak 1 (b) and peak 2 (c) of the GPC

The gel permeation chromatography (GPC) diagram of crab shell chitosan, as depicted in Figure 4a, presents a bimodal molecular weight distribution. This bimodal distribution is indicative of the presence of two distinct molecular weight fractions within the crab shell chitosan sample. The first peak, peak 1, corresponds to a higher molecular weight fraction, i.e., the molecular weight is around 10^5 g/mol. In contrast, the second peak, peak 2, represents a lower molecular weight fraction, and the molecular weight is around 10^1 g/mol, which proves it may be the impurity or glucosamine. The symmetry of these peaks suggests that each molecular weight fraction within the chitosan sample has a well-defined distribution. This means that within each fraction, the molecules are relatively uniform in size. The presence of these two distinct fractions and their respective molecular weights could have significant implications for the physical and chemical properties of the chitosan. For instance, the higher molecular weight fraction might contribute to the mechanical strength of the chitosan, while the lower molecular weight fraction could influence its solubility.

3.2. Cu^{2+} adsorption experiment

3.2.1. Cu^{2+} adsorption versus adsorbent dosage

Figure 5 shows the adsorption efficiency of crab shell chitosan (CTS), AC, and Safaco chitosan (iCTS) across various dosages and ratios. The experiment conditions were initial Cu^{2+} concentration of 100 mg/L, contact time of 120 min., and shaking speed of 200 rpm. An increase in adsorbent dosage generally corresponds to an increase in adsorption efficiency for all adsorbents. For instance, at a dosage of 200 mg, the adsorption efficiency of CTS, AC, and iCTS stands at 98.05%, 17.53%, and 96.75%, respectively, indicating the superior performance of chitosan-based adsorbents over AC. This trend is more pronounced at lower dosages, exemplified by the efficiency of CTS at 50 mg dosage (66.23%) compared to AC (3.90%). Notably, the composite ratios of 1:1, 2:1, and 1:2 between CTS and AC present attractive advantages in adsorption performance. At a dosage of 200 mg, the efficiency of the 1:1 composite stands out at 76.63% (the highest among the composites), demonstrating its robust capability in adsorbing Cu^{2+} ions. This efficacy persists across other dosages, proving the balanced synergy achieved by the equal proportions of CTS and AC. Moreover, the 2:1 composite exhibits competitive efficiency, notably surpassing AC alone across all dosage levels, showing the enhanced adsorption potential conferred by the predominance of CTS. Even the 1:2 composite, though leaning towards a higher proportion of AC, proves significant efficiency rates, indicating the resilience of chitosan in optimizing Cu^{2+} adsorption.

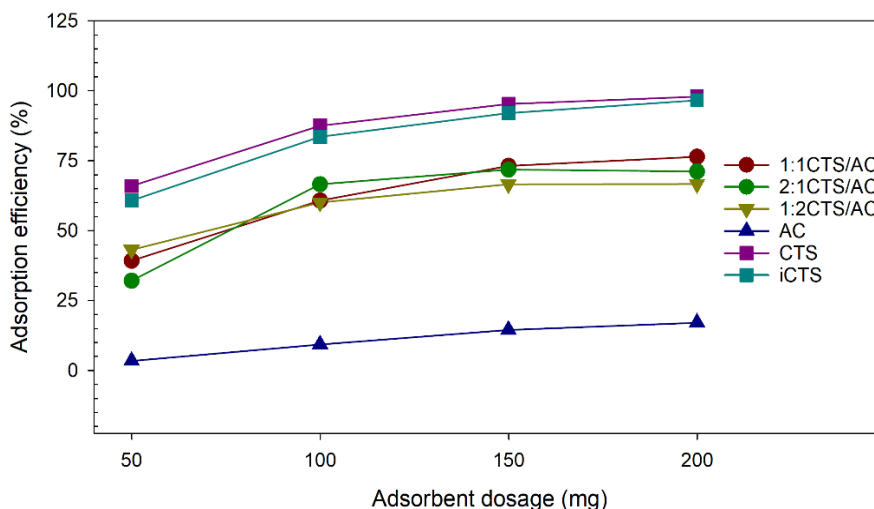


Figure 5. Cu^{2+} adsorption rates versus adsorbent dosages

3.2.2. Cu^{2+} adsorption versus adsorption time

Figure 6 shows the efficiency of Cu^{2+} ion adsorption over various time intervals for different ratios of CTS to AC. The experiment conditions were initial Cu^{2+} concentration of 100 mg/L, adsorbent dosage of 150 mg, and shaking speed of 200 rpm. Initially, at time zero, all efficiencies start at zero, indicating no adsorption. However, as time progresses, there's been a notable increase in adsorption efficiency across all ratios and adsorbents. Notably, the 1:1 CTS/AC ratio demonstrates consistent and relatively high efficiency throughout the observation period. For instance, at 180 minutes, it reaches an efficiency of 73.4%, showcasing its effectiveness in adsorbing Cu^{2+} ions over time. Similarly, the 2:1 CTS/AC ratio exhibits robust efficiency, notably surpassing other ratios and reaching 92.2% at 180 minutes. Even at the 1:2 CTS/AC ratio, where AC outweighs CTS, significant efficiency levels are attained, indicating the efficacy of chitosan even in lower proportions. In comparison, AC alone starts with lower efficiency but gradually catches up, reflecting its lower and slower but steady adsorption kinetics. However, it's noteworthy that CTS, particularly at higher ratios, consistently outperforms AC across all time points, highlighting the enhanced adsorption potential of chitosan-based composites.

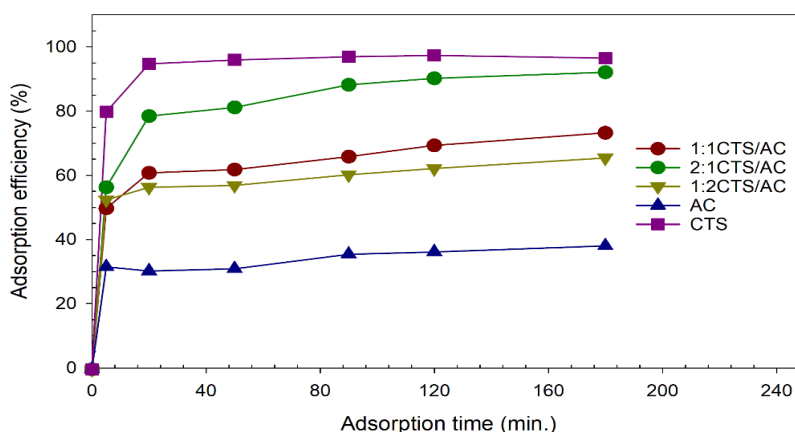


Figure 6. Cu^{2+} adsorption efficiencies versus adsorption times

3.2.3. Cu^{2+} adsorption versus Cu^{2+} initial concentration

Figure 7 presents the Cu^{2+} ion adsorption efficiency across various initial concentrations for different ratios of CTS to AC. The experiment conditions were adsorbent dosage of 150 mg, contact time of 120 min., and shaking speed of 200 rpm. As the initial concentration of Cu^{2+} ions increases, there's a trend of decreasing adsorption efficiency observed across all ratios and adsorbents. This decline is a common phenomenon attributed to the saturation of available adsorption sites as the concentration of ions in the solution rises, leading to a reduced capacity for further adsorption. Notably, the 1:1 CTS/AC consistently exhibits relatively high efficiency at lower Cu^{2+} initial concentrations, ranging from 87.7% at 100 mg/L to 40.8% at 500 mg/L. Similarly, the 2:1 CTS/AC maintains competitive efficiency throughout the lower concentration range. However, at higher initial concentrations, the 1:2 CTS/AC shows slightly higher efficiencies compared to the other ratios, but the differences are insignificant suggesting a possible experimental deviation. Conversely, while AC starts with the lowest efficiency, its performance remains relatively stable but low across increasing initial concentrations. Notably, CTS demonstrates remarkable efficiency (97.4% at 500 mg/L), particularly at lower initial concentrations, highlighting its effectiveness even in composite ratios with AC. Specifically, at an initial concentration of 500 mg/L, the efficiencies for AC, CTS, 2:1 CTS/AC, 1:2 CTS/AC, and 1:1 CTS/AC adsorbents were as follows: 9.1%, 97.4%, 34.0%, 44.5%, and 40.8%, respectively.

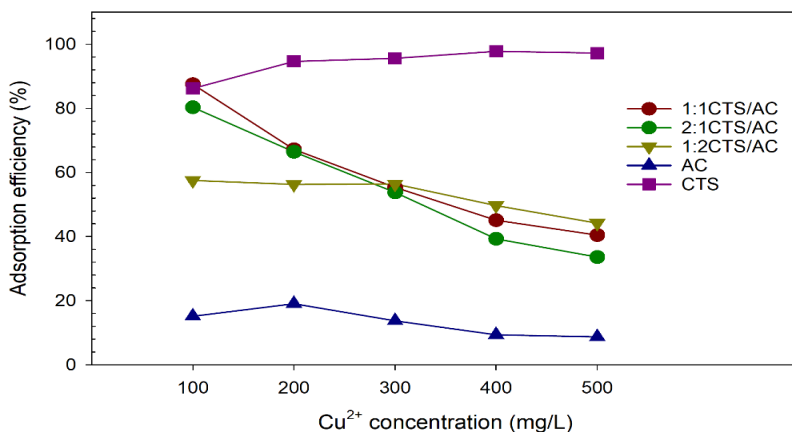


Figure 7. Cu^{2+} adsorption efficiencies versus Cu^{2+} initial concentrations

3.2.4. Cu^{2+} adsorption isotherm

The adsorption isotherms of Cu^{2+} on CTS and 1:1CTS/AC are shown in Figures 8 and 9. The experiment was performed with 25 mL of Cu^{2+} solution with concentration varying from 1000 - 2500 mg/L, the mass of adsorbent material was 50 mg, the pH of the solutions was left natural, and the solutions were shaken for 2 hours at a speed of 200 rpm. The Langmuir (Figure 8) and Freundlich (Figure 9) equations were used to simulate the adsorption isotherms. The Langmuir isotherm is expressed as follows:

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_{max}} + \frac{1}{bq_{max}C_e} \quad (1)$$

Where:

C_e is the equilibrium concentration of Cu^{2+} solution (mg/L)

q_e is the adsorption capacity at C_e

q_{max} (mg/g) and b (L/mg) are the theoretical maximum adsorption capacity and Langmuir equilibrium constant, respectively.

The Freundlich isotherm is expressed as:

$$\ln q_e = \ln k_f + \frac{1}{n} \ln C_e \quad (2)$$

Where:

k_f is the Freundlich constant

n is the Freundlich exponent or heterogeneity factor, which indicates the adsorption intensity or surface heterogeneity of the adsorbent.

Figure 8 shows that the adsorption of Cu^{2+} ions onto CTS is in good agreement with the Langmuir adsorption model ($R^2 = 0.9905$); however, in that of 1:1 CTS/AC, the model is completely inconsistent with the Langmuir adsorption model ($R^2 = 0.0016$). Accordingly, the theoretical maximum Cu^{2+} ion adsorption capacity of CTS adsorbent is 666.7 mg/g. Figure 9 shows that both Cu^{2+} ion adsorption onto CTS and 1:1 CTS/AC fit quite well with the Freundlich adsorption model; specifically, the squared correlation coefficients of these two models are 0.9900 and 0.9692, respectively. This shows that the Freundlich adsorption model fits better for the above two adsorptions of CTS and 1:1 CTS/AC compared to the Langmuir adsorption model (which is only suitable for CTS adsorbent). Accordingly, the Freundlich constants of the two adsorptions in Figure 9 are 2.39 mg/g and 0.0147 mg/g, respectively, and the constant n in this case is 1.53 and 0.75, respectively.

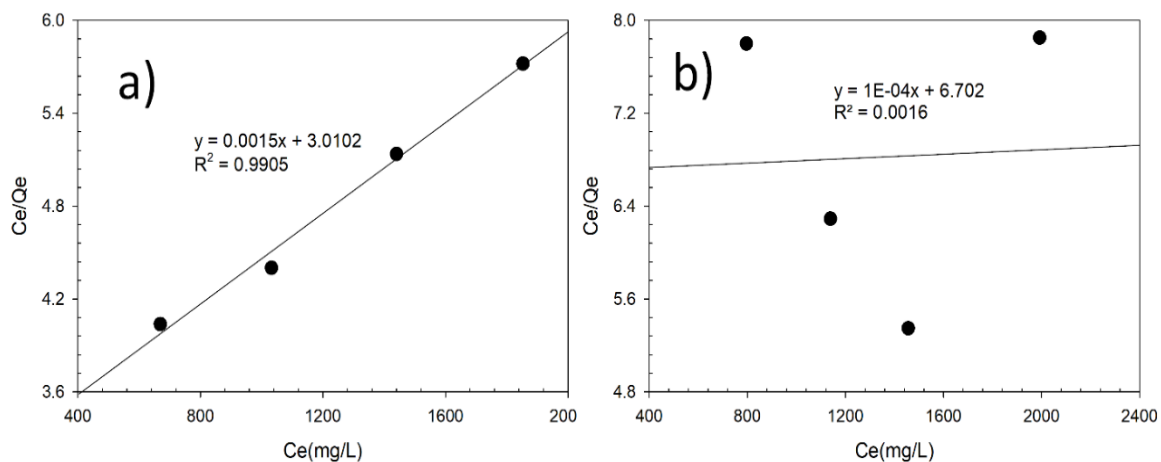


Figure 8. Langmuir adsorption model of CTS (a) and 1:1 CTS/AC (b) adsorbents for Cu^{2+} ions adsorptions

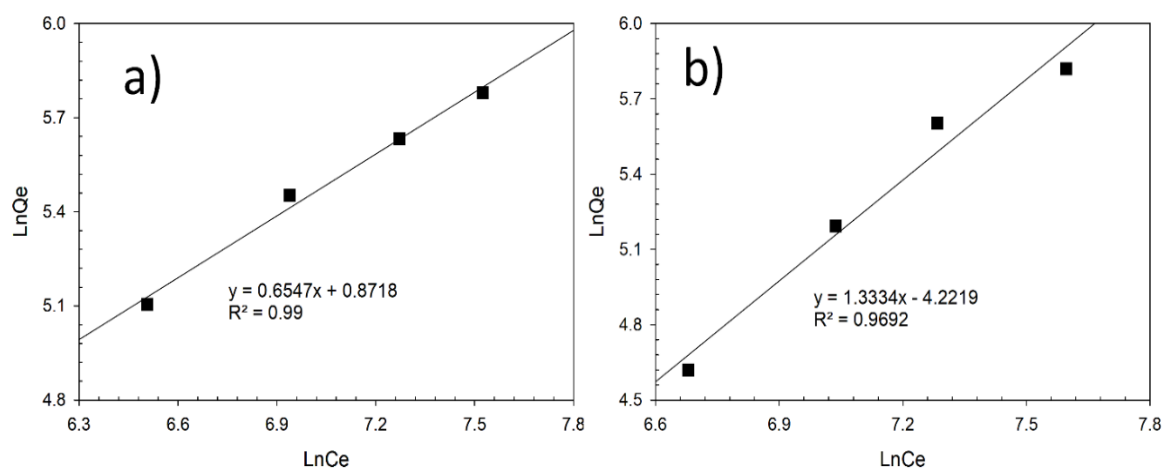


Figure 9. Freundlich adsorption model of CTS (a) and 1:1 CTS/AC (b) adsorbents for Cu^{2+} ions adsorptions

4. CONCLUSION

In summary, crab shell chitosan and its composites with AC at mass ratios of 1:1, 2:1, and 1:2 were successfully synthesized in this study. This has been proven through the material characteristics investigated by FTIR, SEM, and GPC and the results from our published works. Cu^{2+} ion adsorption experiments showed that CTS had the best Cu^{2+} ion adsorption, followed by that of composites, and that of AC was very low and insignificant. When increasing the adsorbent dosage, the adsorption efficiency increases sharply. When increasing the adsorption time, the adsorption efficiency only increases significantly in the first 10 minutes. When increasing the initial concentration of Cu^{2+} , only CTS maintains its effectiveness at high Cu^{2+} concentration, while that of the composites is strongly reduced. The composite of 1:1 CTS/AC has the best adsorption efficiency, however, there is not too much difference between the adsorption efficiency of different ratios. The results show that combining chitosan with AC significantly reduces the cost of the adsorbent while still showing quite high adsorption efficiency and maintaining quite good surface area and porosity.

REFERENCES

1. Brugnerotto, J., Lizardi, J., Goycoolea, F., Argüelles-Monal, W., Desbrieres, J., & Rinaudo, M. (2001). An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer*, 42(8), 3569-3580.
2. Dutta, S., & Sharma, R. (2019). Sustainable magnetically retrievable nanoadsorbents for selective removal of heavy metal ions from different charged wastewaters. In *Separation Science and Technology* (Vol. 11, pp. 371-416). Elsevier.
3. Fatombi, J. K., Idohou, E. A., Ossen, S. A., Agani, I., Neumeyer, D., Verelst, M., Mauricot, R., & Aminou, T. (2019). Adsorption of indigo carmine from aqueous solution by chitosan and chitosan/activated carbon composite: kinetics, isotherms and thermodynamics studies. *Fibers and Polymers*, 20, 1820-1832.
4. Gong, N., Liu, Y., & Huang, R. (2018). Simultaneous adsorption of Cu²⁺ and Acid fuchsin (AF) from aqueous solutions by CMC/bentonite composite. *International journal of biological macromolecules*, 115, 580-589.
5. Humelnicu, D., Dragan, E. S., Ignat, M., & Dinu, M. V. (2020). A comparative study on Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Fe³⁺, and Cr³⁺ metal ions removal from industrial wastewaters by chitosan-based composite cryogels. *Molecules*, 25(11), 2664.
6. Liu, Q., Yang, B., Zhang, L., & Huang, R. (2014). Simultaneous adsorption of phenol and Cu²⁺ from aqueous solution by activated carbon/chitosan composite. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 31, 1608-1615.
7. Liu, Q., Yang, B., Zhang, L., & Huang, R. (2015). Simultaneous adsorption of aniline and Cu²⁺ from aqueous solution using activated carbon/chitosan composite. *Desalination and Water Treatment*, 55(2), 410-419.
8. Nguyen, H. T., & Bui, H. M. (2021). Adsorption of nitrate and phosphate in an aqueous solution on composites of PVA and chitosan prepared from a *Somaniathelphusa sinensis* shell. *Water Supply*, 21(2), 765-779.
9. Philip, L., Ramprasad, C., & Krithika, D. (2019). Sustainable wastewater management through decentralized systems: case studies. *Water Scarcity and Ways to Reduce the Impact: Management Strategies and Technologies for Zero Liquid Discharge and Future Smart Cities*, 15-45.
10. Tan, T. N., & Babel, S. (2023). Unravelling the key contribution of a modified zinc oxide nanostructures on activated carbon cloth material for removal of Cu²⁺ in different configurations of capacitive deionization system. *Journal of Water Process Engineering*, 56, 104268.
11. Younas, F., Mustafa, A., Farooqi, Z. U. R., Wang, X., Younas, S., Mohy-Ud-Din, W., Ashir Hameed, M., Mohsin Abrar, M., Maitlo, A. A., & Noreen, S. (2021). Current and emerging adsorbent technologies for wastewater treatment: trends, limitations, and environmental implications. *Water*, 13(2), 215.
12. Zhang, Y., Luo, D., Wu, P., Liu, C., He, J., & Jiang, W. (2023). Ultra-high selective recovery of Cu²⁺ and Ni²⁺ by a combination of photocatalysis and adsorption from electroless plating wastewater. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20(11), 2665-2678.

STUDY ON THE SYNTHESIS OF ALUMINIUM TEREPHTHALATE METAL-ORGANIC FRAMEWORK MATERIAL USING HYDROTHERMAL METHOD

Pham Dinh Du¹

1. Institute of Applied Technology, Thu Dau Mot University, email: dupd@tdmu.edu.vn

ABSTRACT

In this paper, aluminium terephthalate metal-organic framework (MIL-53(Al)) was synthesized with the hydrothermal method. The material was characterized by using X-ray diffraction, thermogravimetry analysis, scanning electron microscopy, and nitrogen adsorption-desorption isotherms. The influence of mole ratio between aluminium chloride and terephthalic acid (TA), hydrothermal temperature, and material-treated temperature were investigated. The resulting MIL-53(Al) possesses high crystallinity; the excessive TA was not found at the Al/TA mole ratio 1/0.5, and the reaction temperature was in the range of 120 to 200 °C. The thermal treatment of as-synthesized MIL-53(Al) at 450 °C for 8 h unblocked the pores. It thus increased the surface area of the material (from 11.4 m²·g⁻¹ to 121.9 m²·g⁻¹).

Keywords: Aluminium terephthalate, MIL-53(Al), MOF synthesis, hydrothermal method

1. INTRODUCTION

Recently, metal-organic frameworks (MOFs) have attracted many scientists. MOFs are porous solid nanostructures made of metal ions (or inorganic hybrid centres) bound to organic linker bridges, much larger than the oxygen bridges found in porous inorganic solids, such as zeolites. Therefore, MOFs possess a larger pore size (from 0.3 to 3.5 nm), larger specific surface area (from 100 to 6000 m²/g) with lower density (from 1.00 to 0.20 g/cm³) compared with porous inorganic materials (Férey, 2008; Rowsell et al., 2005). Among MOFs, MIL-53(M^{III}) (MIL: Materials of Institute Lavoisier; M^{III} = Fe, Al, Cr, Sc, Ga, In, etc.) with the formula M^{III}(OH)·(O₂C–C₆H₄–CO₂)·H₂O has great chemical flexibility and high chemical stability (Chen et al., 2013; Devic et al., 2010; Gordon et al., 2012; Naeimi and Faghihian, 2017). MIL-53(Al) is one of the most attractive MILs because of its “breathing” effect (Trung et al., 2008) and is widely investigated in the field of gas separation and storage (Finsy et al., 2009; Malsche et al., 2012; Rallapalli et al., 2010; Trung et al., 2008). In particular, MIL-53(Al) has potential in the field of recovery, as well as separation of CO₂ gas, a gas that causes environmental pollution in some industries (Finsy et al., 2009). A remarkable feature of MIL-53(Al) is its high thermal stability, which can reach 500 °C (Patil et al., 2011; Qian et al., 2013).

MIL-53(Al) can be synthesized by hydrothermal or solvothermal methods (Rahmani and Rahmani, 2018; Loiseau et al., 2004). The as-synthesized MIL-53(Al) is a white crystal with the formula Al(OH)[O₂C–C₆H₄–CO₂]₂·[HO₂C–C₆H₄–CO₂H]_{0.70}, called MIL-53 *as* (Al). To remove terephthalic acid (TA) molecules trapped inside the material's pores, MIL-53 *as* (Al) is typically heated between 275 and 420 °C to produce a nanoporous open framework of the formula Al(OH)[O₂C–C₆H₄–CO₂]₂, called MIL-53 *ht* (Al) (Loiseau et al., 2004). In this paper, MIL-53(Al) was synthesized with the hydrothermal method. The effects of mole ratio between AlCl₃ and TA, hydrothermal temperature, and treating temperature of the material were investigated.

2. EXPERIMENTAL

The synthesis of MIL-53(Al) was adapted after Loiseau et al. (2004) and Du et al. (2011). In a typical process, a mixture of 14.685 g aluminium (III) chloride (AlCl_3 , Merck, Germany), 9.13 g TA ($\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$, Acros, Belgium), the mole ratio of AlCl_3/TA is 1/0.5, and water (180 mL) was placed in a Teflon-lined steel autoclave (200 mL) and put to an oven for three days at 120 °C. Then, the solid product was filtered, washed with distilled water, and dried overnight at 100 °C to get an as-synthesized MIL-53(Al).

The AlCl_3/TA mole ratio at 1/0.25, 1/0.5, 1/0.75, and 1/1, and the hydrothermal temperature at 120, 160, and 200 °C were investigated. The as-synthesized MIL-53(Al) samples were then calcined at 280, 350, and 450 °C for 8 h to remove unreacted TA and activate the material.

X-ray diffraction (XRD) patterns were recorded on a D8 Advance-Bruker (Germany) with $\text{Cu K}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$). The morphologies of MIL-53(Al) were observed by using scanning electron microscopy (SEM) on an SEM JMS-5300LV (Japan). Thermogravimetry analysis (TG) was evaluated on a Labsys TG/dTG SETARAM under atmospheric pressure. Nitrogen adsorption-desorption isotherms were performed on a Tristar 3000 analyzer. The textural properties of the material were examined via the specific surface area and porosity after a heat treatment at 200 °C in the N_2 for five hours.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Influence of AlCl_3/TA mole ratio

The influence of the mole ratio between AlCl_3 and TA on the structure formation of the MIL-53(Al) metal-organic framework was evaluated from XRD data (Figure 1). In this case, the amount of the AlCl_3 precursor was kept constant at 0.11 mole (14.685 g) and hydrothermal temperature of 120 °C.

For the samples synthesized at 1/0.25 or 1/0.5 mole ratios, the XRD diffraction peaks are observed at 8.7, 10.2, 15, 17.1, 17.7, 18.3, 20.4, 25.1, and 26.8°, and they are characteristic for MIL-53(Al) (Moran et al., 2018; Rahmani and Rahmani, 2018; Liu et al., 2019; Rallapalli et al., 2010). These peaks are indexed according to the simulated XRD pattern of MIL-53*as* (Al) from the CCDC220475 database. These data reveal that MIL-53(Al) has been formed. The intensity of the peaks for the 1/0.5 ratio is higher than that for the 1/0.25 ratio, indicating that the material is more crystalline. However, for the samples synthesized at the 1/0.75 or 1/1 ratios, only three diffraction peaks at 17, 25, and 27.6° are observed, belonging to TA. These peaks indicate that the metal-organic framework does not form at a high TA content in the reaction mixture, and TA mainly exists in its unreacted form.

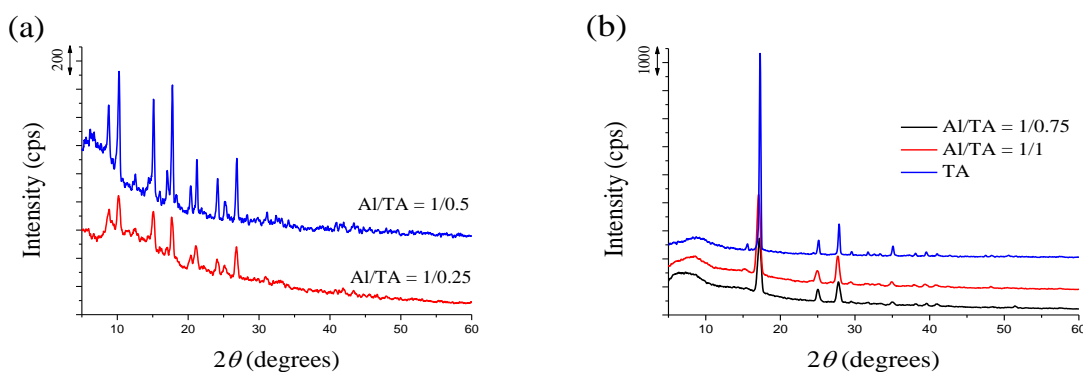


Figure 1. XRD patterns of as-synthesized MIL-53(Al) with different AlCl_3/TA mole ratios at hydrothermal temperature of 120 °C (TA sample for comparison)

3.2. Influence of hydrothermal temperature

The XRD patterns of the MIL-53(Al) samples synthesized at 160 and 200 °C are presented in Figure 2. The intensity of the characteristic diffraction peaks for MIL-53(Al) material does not differ significantly from those for the Al/TA mole ratio of 1/0.5. However, when the Al/TA mole ratio increases to 1/0.75, the intensity of the material-specific diffraction peaks increases substantially with temperature (Figure 2b), indicating the formation of a metal-organic framework. Terephthalic acid remains in the material, which is proved by its diffraction peak at 17°.

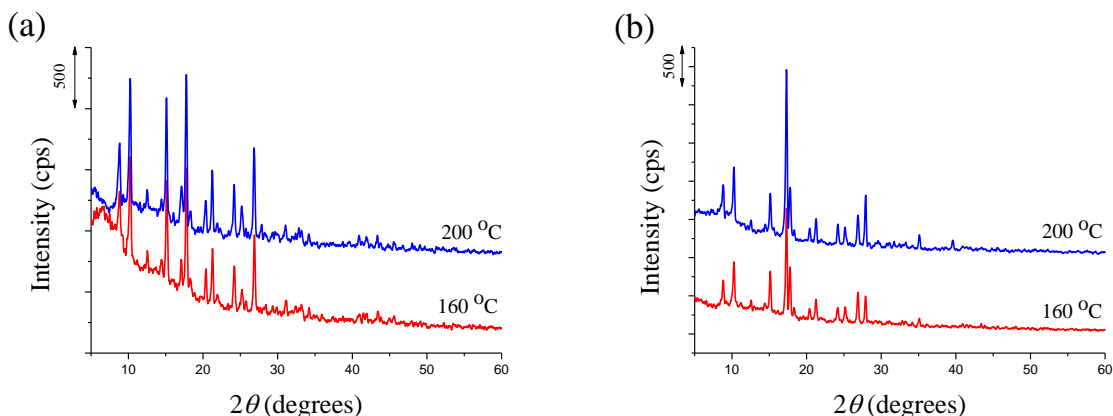


Figure 2. XRD patterns of as-synthesized MIL-53(Al) at hydrothermal temperatures of 160 and 200 °C: a) Mole ratio of Al/TA at 1/0.5, and b) Mole ratio of Al/TA at 1/0.75

The TA precursor and the MIL-53(Al) samples were subjected to thermogravimetric (TG) analysis (Figure 3). The TA precursor's TG curve shows 56 and 40% weight losses at 412 °C and in the 400–700 °C range. These weight losses are attributed to the decomposition and combustion of TA.

For the MIL-53(Al) sample synthesized at the Al/TA mole ratio of 1/0.5 and 120 °C, two weight losses of 33 and 48% are observed at 430–464 and 608 °C. The weight losses at temperatures below 500 °C are probably due to the decomposition of the weakly bound TA forms on the material's surface or within the pores. Here, two steps occurred. The first weight loss step (17%) induces the crystallization of the intermediate phase, and this phase is lost when the TA molecules are completely removed (corresponding to the remaining 16% weight loss) (Loiseau et al., 2004). The weight losses at temperatures above 500 °C are probably due to the decomposition of TA bridges in the lattice framework of the MIL-53(Al) material, and the MIL-53 material converts to amorphous Al₂O₃ (Loiseau et al., 2004). For the sample synthesized at the Al/TA mole ratio of 1/0.75 and 120 °C, the TG curve is similar to that of TA, indicating that a large amount of unreacted TA accumulates in the sample and the metal-organic framework has not yet been formed. This result is consistent with the XRD results shown in Figure 1. However, at the Al/TA mole ratio of 1/0.75 and 200 °C, the sample exhibits one weight loss of about 13% at 355 °C (same as the TG curve of TA), and two losses of about 33 and 39%, similar to those of the sample synthesized at the 1/0.5 mole ratio and 120 °C. The data reveal that MIL-53(Al) structure is formed, but a significant amount of TA remains unreacted and attaches to the sample. This result is consistent to those of XRD observation in Figure 2b.

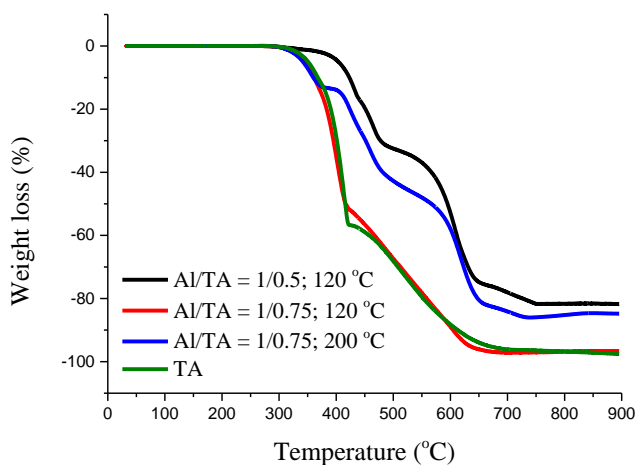


Figure 3. TG profiles of TA (for comparison) and as-synthesized MIL-53(Al) at different mole ratios of Al/TA and different hydrothermal temperatures

The morphology study shows that the as-synthesized MIL-53(Al) samples have a block shape with different sizes ($< 2 \mu\text{m}$) (Figure 4). The samples synthesized at 200 °C (Figures 4c and 4d) exhibit smooth surfaces, sharp edges and larger blocks than those synthesized at 120 °C (Figures 4a and 4b).

3.3. Influence of treating temperature of the material

MIL-53(Al) structure is formed with high crystallinity and thermal stability at the Al/TA mole ratio of 1/0.5 and 120 °C, and this as-synthesized MIL-53(Al) sample is denoted as M-120. Similarly, the samples obtained after calcining at 280, 350, and 450 °C are denoted as M-280, M-350 and M-450, respectively.

The porosity of the MIL-53(Al) samples was analyzed with the nitrogen adsorption-desorption method at 77 K. The results are presented in Table 1, Figures 5 and 6. The M-120 sample has a relatively small specific surface area compared with that published about MIL-53(Al) materials (Patil et al., 2011; Liu et al., 2019; Loiseau et al., 2004). This small specific surface area might result from the pore blocking due to unreacted TA molecules. Similar results are observed for the M-280 sample. In this case, the specific surface area of M-280 ($7.1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) is lower than that of M-120 ($11.4 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). This decrease might be due to removing some of the unreacted forms of TA at 280 °C, which causes the external surface area of the M-280 sample to decrease compared with that of the M-120 sample (5.1 versus $9.0 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). However, the TA molecules attached inside the porous structure still exist, and the pores remain sealed. Calcining the material at 350 °C causes the bound TA molecules on the surface, or the freely TA forms attached to the inside wall of the pores, to crystallize. The crystalline phase is removed at 450 °C, so the pores of the material are opened. As a result, the specific surface area of the material increases significantly. The specific surface area of the M-350 and M-450 samples is 51.5 and $121.9 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

For all the samples, condensation occurs in the pores formed between the material particles at relatively high pressure ($P/P_0 \approx 1$). In particular, the M-450 sample exhibits a clear H3-type hysteresis loop compared with other samples, indicating that this sample contains slit-shaped pores with nonuniform size. The pore diameter distribution of the MIL-53(Al) samples also shows that the M-450 sample has a broad peak centred at 21 nm, while pores are absent in the other samples (Figure 6).

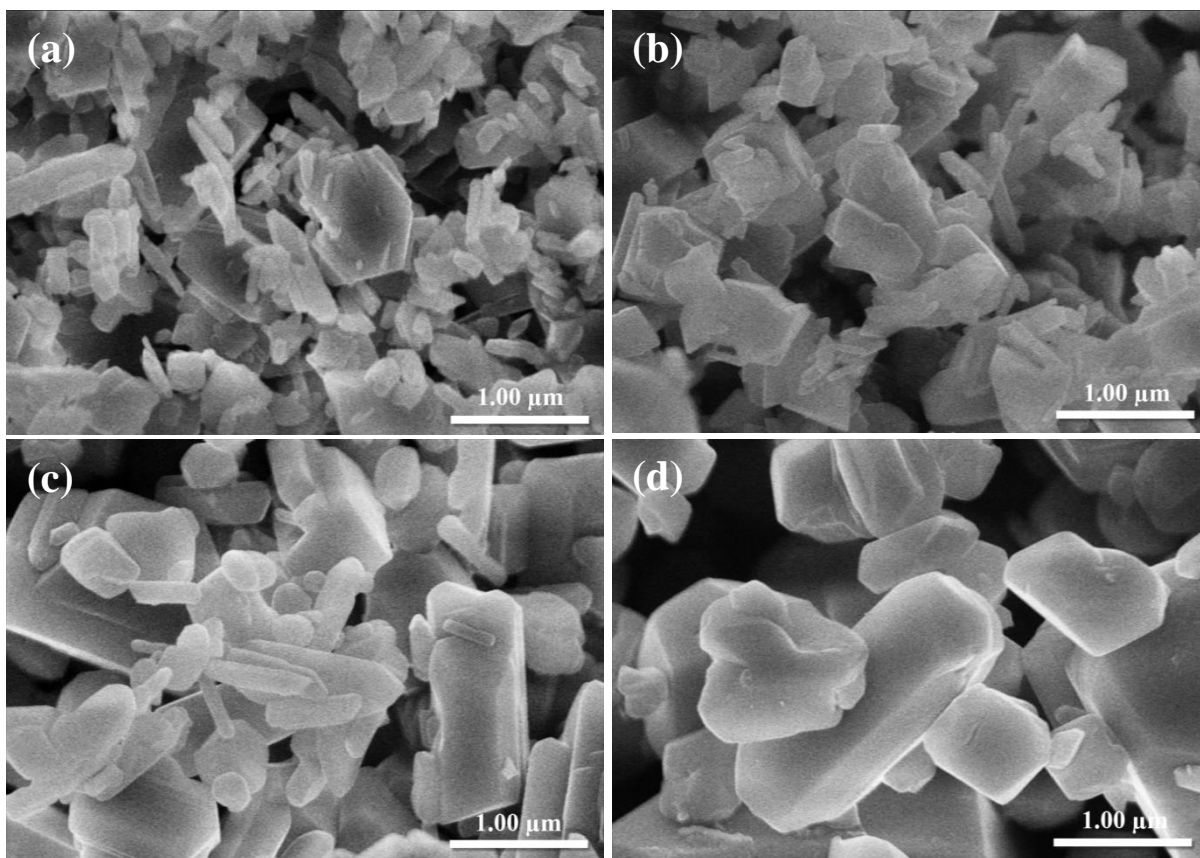
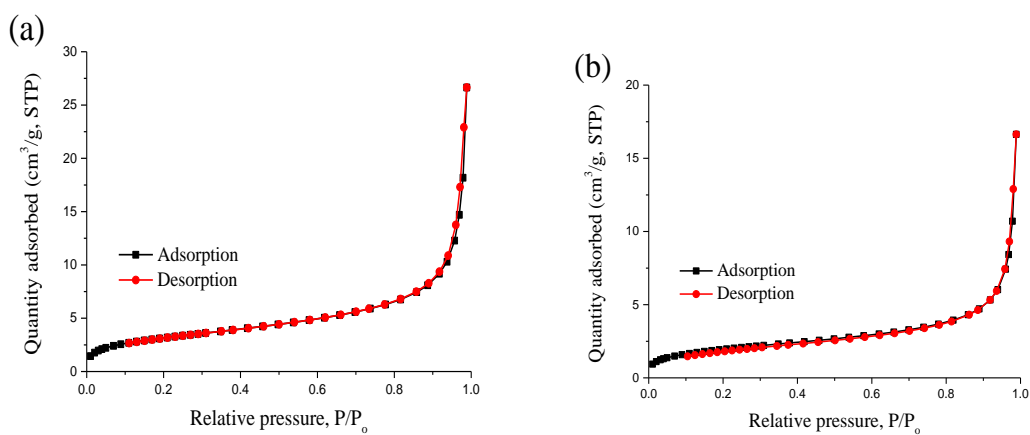


Figure 4. SEM images of as-synthesized MIL-53(Al) at different mole ratio of Al/TA and different hydrothermal temperatures: a) Al/TA = 1/0.5 and 120 °C; b) Al/TA = 1/0.75 and 120 °C; c) Al/TA = 1/0.5 and 200 °C; d) Al/TA = 1/0.75 and 200 °C

Table 1. Textural properties of the MIL-53(Al) samples

Sample	Specific surface area, S_{BET} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	Micropore area ($m^2 \cdot g^{-1}$)	External surface area ($m^2 \cdot g^{-1}$)	Micropore volume ($cm^3 \cdot g^{-1}$)
M-120	11.4	2.4	9.0	0.000991
M-280	7.1	2.0	5.1	0.000850
M-350	51.5	32.4	19.1	0.015225
M-450	121.9	7.0	114.9	0.004802



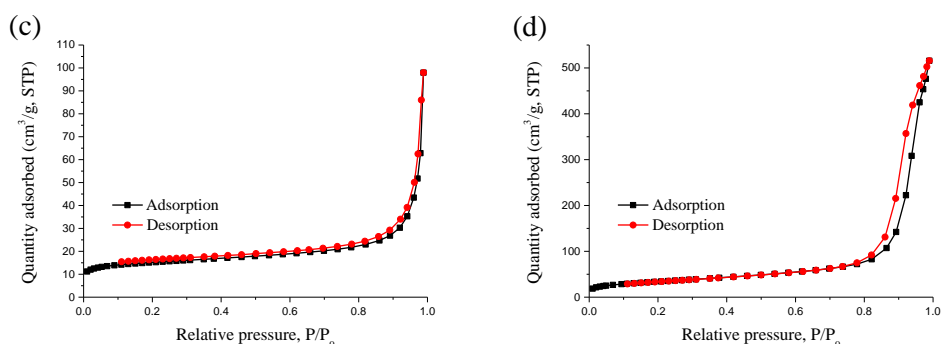


Figure 5. Nitrogen adsorption-desorption isotherms: a) M-120; b) M-280; c) M-350; and d) M-450

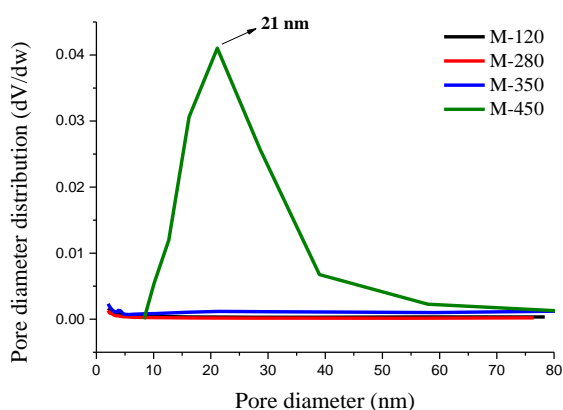


Figure 6. Pore diameter distributions of the MIL-53(Al) samples

4. CONCLUSIONS

MIL-53(Al) metal-organic framework material was successfully synthesized with the hydrothermal method. The material exhibits high crystallinity at the Al/TA mole ratio of 1/0.5 and hydrothermal temperature in the range of 120–200 °C. Lower temperature provides smaller blocks than high temperature. The surface area of as-synthesized MIL-53(Al) is 11.4 m²·g⁻¹. The specific surface attains 121.9 m²·g⁻¹ after calcining at 450 °C.

REFERENCES

- Chen, I., Mowat, J.P.S., Jimenez, D.F., Morrison, C.A., Thompson, S.P., Wright, P.A., and Düren, T., 2013. Elucidating the Breathing of the Metal-Organic Framework MIL-53(Sc) with ab Initio Molecular Dynamics Simulations and in Situ X-ray Powder Diffraction Experiments. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 15763–15773. <https://doi.org/10.1021/ja403453g>.
- Devic, T., Horcajada, P., Serre, C., Salles, F., Maurin, G., Moulin, B., Heurtaux, D., Clet, G., Vimont, A., Grenèche, J-M., Ouay, B.L., Moreau, F., Magnier, E., Filinchuk, Y., Marrot, J., Lavalley, J-C., Daturi, M., and Férey, G., 2010. Functionalization in Flexible Porous Solids: Effects on the Pore Opening and the Host–Guest Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 1127–1136. <https://doi.org/10.1021/ja9092715>.
- Du, J.J., Yuan, Y.P., Sun, J.X., Peng, F.M., Jiang, X., Qiu, L.G., Xie, A.J., Shen, Y.H., Zhu, J.F., 2011. New photocatalysts based on MIL-53 metal-organic frameworks for the decolorization of methylene blue dye. *Journal of Hazardous Materials.* 190, 945–951. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.04.029>.

4. Férey, G., 2008. Hybrid porous solids: past, present, future. *Chem. Soc. Rev.* 37, 191–214. <https://doi.org/10.1039/B618320B>.
5. Finsy, V., Ma, L., Alaerts, L., Vos, D.E.D., Baron, G.V., Denayer, J.F.M., 2009. Separation of CO₂/CH₄ mixtures with the MIL-53(Al) metal-organic framework. *Microporous and Mesoporous Materials*. 120, 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.11.007>.
6. Gordon, J., Kazemian, H., Rohani, S., 2012. Rapid and efficient crystallization of MIL-53(Fe) by ultrasound and microwave irradiation. *Micropor. Mesopor. Mat.* 162, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2012.06.009>.
7. Liu, J.F., Mu, J.C., Qin, R.X., Ji, S.F., 2019. Pd nanoparticles immobilized on MIL-53(Al) as highly effective bifunctional catalysts for oxidation of liquid methanol to methyl formate. *Petroleum Science*. 16:901–911. <https://doi.org/10.1007/s12182-019-0334-6>.
8. Loiseau, T., Serre, C., Huguenard, C., Fink, G., Taulelle, F., Henry, M., Bataille, T., and Férey, G., 2004. A Rationale for the Large Breathing of the Porous Aluminum Terephthalate (MIL-53) Upon Hydration. *Chem. Eur. J.* 10, 1373–1382. <https://doi.org/10.1002/chem.200305413>.
9. Malsche, W.D., Perrerr, S.V.D., Silverans, S., Maes, M., Vos, D.E.D., Lynen, F., Denayer, J.F.M., 2012. Unusual pressure-temperature dependency in the capillary liquid chromatographic separation of C8 alkylaromatics on the MIL-53(Al) metal-organic framework. *Micropor. Mesopor. Mat.* 162, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2012.06.002>.
10. Moran, C.M., Joshi, J.N., Marti, R.M., Hayes, S.E., and Walton, K.S., 2018. Structured Growth of Metal-Organic Framework MIL-53(Al) from Solid Aluminum Carbide Precursor. *J. Am. Chem. Soc.* 140, 29, 9148–9153. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04369>.
11. Naeimi, S., and Faghihian, H., 2017. Application of novel metal organic framework, MIL-53(Fe) and its magnetic hybrid; for removal of pharmaceutical pollutant, doxycycline from aqueous solutions. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 53, 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.05.007>.
12. Patil, D.V., Rallapalli, P.B.S., Dangi, G.P., Tayade, R.J., Somani, R.S., and Bajaj, H.C., 2011. MIL-53(Al): An Efficient Adsorbent for the Removal of Nitrobenzene from Aqueous Solutions. *Ind. Eng. Chem. Res.* 50, 10516–10524. <https://doi.org/10.1021/ie200429f>.
13. Qian, X., Yadian, B., Wu, R., Long, Y., Zhou, K., Zhu, B., Huang, Y., 2013. Structure stability of metal-organic framework MIL-53(Al) in aqueous solutions. *International Journal of Hydrogen Energy*. 38, 16710-16715. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.07.054>.
14. Rahmani, E., and Rahmani, M., 2018. Al-based MIL-53 Metal Organic Framework (MOF) as the New Catalyst for Friedel-Crafts Alkylation of Benzene. *Ind. Eng. Chem. Res.* 57, 1, 169–178. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b04206>.
15. Rallapalli, P., Patil, D., Prasanth, K.P., Somani, R.S., Jasra, R.V., Bajaj, H.C., 2010. An alternative activation method for the enhancement of methane storage capacity of nanoporous aluminium terephthalate, MIL-53(Al). *J. Porous Mater.* 17:523–528. <https://doi.org/10.1007/s10934-009-9320-5>.
16. Rowsell, J.L.C., Spencer, E.C., Eckert, J., Howard, J.A.K., Yaghi, O.M., 2005. Gas Adsorption Sites in a Large-Pore Metal-Organic Framework. *Science*. 309, 1350–1354. <https://doi.org/10.1126/science.1113247>.
17. Trung, T.K., Trens, P., Tanchoux, N., Bourrelly, S., Llewellyn, P.L., Loera-Serna, S., Serre, C., Loiseau, T., Fajula, F., and Férey, G., 2008. Hydrogen Adsorption in the Flexible Metal Organic Frameworks MIL-53(Al, Cr). *J. Am. Chem. Soc.* 130, 16926-16932. <https://doi.org/10.1021/ja8039579>.

ỨNG DỤNG HYDROGEL TRONG Y SINH

Nguyễn Thị Bích Trâm¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

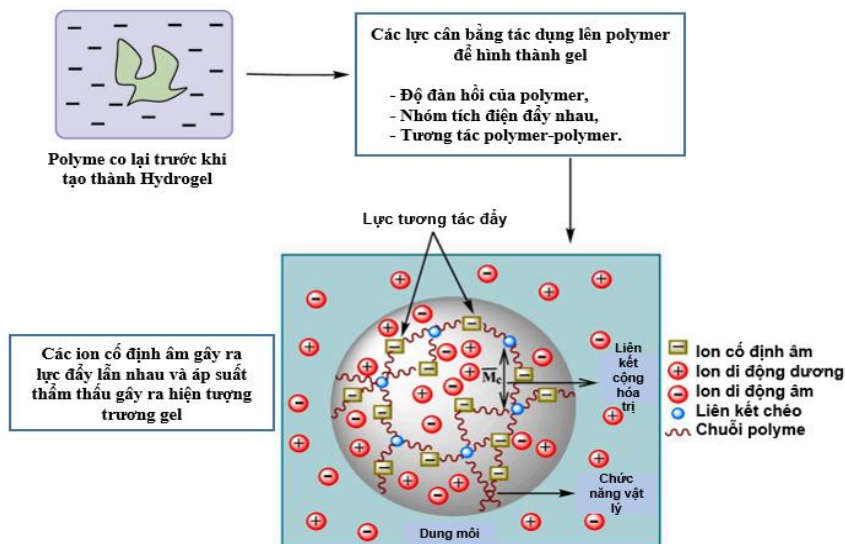
Hydrogel đã trở nên rất phổ biến do các đặc tính độc đáo của chúng như hàm lượng nước cao, độ mềm, tính linh hoạt và khả năng tương thích sinh học. Các hydrogel này được tạo ra từ các polymer ưa nước tự nhiên hoặc tổng hợp có thể tạo được liên kết ngang về mặt vật lý hoặc hóa học. Chính sự giống nhau của chúng với các mô sống trên cơ thể mở ra nhiều cơ hội ứng dụng trong lĩnh vực y sinh. Hiện nay, hydrogel được sử dụng để sản xuất kính áp tròng, băng vết thương, kỹ thuật mô, hệ thống phân phối thuốc và sản phẩm vệ sinh. Bài báo này cung cấp các đặc điểm chính và ứng dụng y sinh của chúng. Từ công trình tiên phong của Wich-terle đến những phát minh, nghiên cứu và sản phẩm ứng dụng dựa trên hydrogel trên thị trường hiện nay.

Từ khóa: băng dán vết thương, Hydrogel, kính áp tròng, vận chuyển thuốc, vật liệu y sinh

1. GIỚI THIỆU

Hydrogel là mạng lưới polymer ba chiều, ưa nước, có khả năng hấp thụ một lượng lớn nước hoặc chất lỏng sinh học. Do hàm lượng nước cao, độ xốp và tính nhất quán mềm mại, chúng mô phỏng giống mô sống hơn bất kỳ loại vật liệu sinh học tổng hợp nào khác. Hydrogel có thể ổn định về mặt hóa học hoặc chúng có thể bị phân hủy và cuối cùng là tan rã và hòa tan (Peppas và nnk., 2000).

Hydrogel có thể được phân loại thành hai nhóm riêng biệt, hydrogel vật lý hay hydrogel hóa học, tùy thuộc vào phương pháp liên kết tương ứng của chúng. Phần lớn hydrogel vật lý có thể trở lại trạng thái ban đầu khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hoặc chịu tác động bởi các tác nhân bên ngoài khác. Ngược lại, hydrogel hóa học thường thể hiện tính ổn định cao hơn nhờ sự hiện diện của mạng lưới liên kết cộng hóa trị trong cấu trúc của chúng.



Hình 1. Cấu trúc minh họa của hydrogel (Kesharwani và nnk., 2021)

Hydrogel vật lý thường có tính thuận nghịch và có thể hòa tan bằng cách thay đổi các điều kiện môi trường, chẳng hạn như độ pH và cường độ ion của dung dịch hoặc nhiệt độ. Trong khi đó, hydrogel hóa học với mạng lưới liên kết cộng hóa trị nối các chuỗi phân tử khác nhau có thể đạt được bằng cách liên kết ngang giữa các polymer ở trạng thái khô hoặc trong dung dịch (Hoffman, 2021). Các hydrogel này có thể tích điện hoặc không tích điện tùy thuộc vào bản chất của các nhóm chức có trong cấu trúc của chúng. Hydrogel tích điện thường biểu hiện sự thay đổi độ phồng khi thay đổi độ pH và chúng có thể thay đổi hình dạng khi tiếp xúc với điện trường. Nói chung, tốc độ trương nở của hydrogel phụ thuộc vào mật độ liên kết ngang và nồng độ của các polymer, khi mật độ liên kết ngang cao, dẫn đến giảm tỷ lệ trương nở, từ đó dẫn đến tăng độ giòn của hydrogel. Hydrogel cũng có thể được phân thành hai loại chính, đó là tự nhiên hoặc tổng hợp, tùy thuộc vào nguồn thành phần của chúng. Polysaccharide, peptide và hydrogel dựa trên cơ sở protein đã thu hút được sự chú ý đáng kể của giới khoa học trong lĩnh vực hydrogel tự nhiên. Cấu trúc của hydrogel được minh họa trong hình 1 (Kesharwani và nnk., 2021).

Hydrogel hóa học được điều chế theo hai cách khác nhau. Trùng hợp ba chiều trong đó monomer ưa nước được polymer hóa với sự có mặt của chất liên kết ngang đa chức năng hoặc trùng hợp trực tiếp thông qua liên kết ngang giữa các polymer tan trong nước. Quá trình trùng hợp thường được bắt đầu bằng các hợp chất tạo gốc tự do như benzoyl peroxide, 2,2-azobisisobutyronitrile (AIBN) và ammonium peroxodisulphate hoặc bằng cách sử dụng bức xạ tia UV, gamma hoặc electron. Tuy nhiên, quá trình trùng hợp ba chiều có thể tạo ra các vật liệu chứa hàm lượng monomer dư đáng kể và do đó việc tinh chế các vật liệu này phải được thực hiện kỹ lưỡng vì các monomer không phản ứng thường độc hại và có thể liên tục thoát ra khỏi hydrogel. Quá trình tinh chế hydrogel chứa các monomer còn sót lại được thực hiện bằng phương pháp chiết, bằng cách cho vào một lượng nước dư thừa và có thể mất đến vài tuần để hoàn thành (Ahmed, 2015).

Có rất nhiều cách tiếp cận có thể được sử dụng để cải thiện hoặc tránh quá trình tinh chế. Một khả năng là việc sử dụng các quy trình bổ sung dẫn đến mức độ chuyển đổi monomer cao nhất có thể. Bằng cách tiến hành trùng hợp ba chiều, sau đó là xử lý sau trùng hợp bằng cách xử lý nhiệt hoặc chiếu xạ các sản phẩm thu được, ... Ngoài ra, việc lựa chọn các monomer không độc hại sử dụng cho phản ứng trùng hợp ba chiều, chẳng hạn như oligomer hoặc macromonomer (ví dụ polyetylen glycol dimethacrylate) có thể là một giải pháp. Cũng có thể tránh được nhu cầu tinh chế hydrogel sau khi tổng hợp bằng cách tạo liên kết ngang các polymer hòa tan trong nước. Các polymer tan trong nước như poly(acrylic acid), poly(vinyl alcohol), poly(vinylpyrrolidone), poly(ethylene glycol), polyacrylamide và một số polysaccharide là những hệ chất phổ biến nhất được sử dụng để tạo thành hydrogel. Các polymer hòa tan trong nước này không độc hại và được sử dụng rộng rãi trong các ứng dụng y sinh và dược phẩm khác nhau, chúng không cần loại bỏ khỏi hệ thống, do đó không cần thực hiện các bước tinh chế tiếp theo. Liên kết ngang do bức xạ gamma tạo ra cho phép hình thành hydrogel và đồng thời khử trùng nó. Rosiak và cộng sự đã sử dụng các polymer tự nhiên (như gelatine hoặc agar) và các polymer tổng hợp (như poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) hoặc poly(vinyl alcohol) (PVA) được liên kết ngang bằng bức xạ gamma để sản xuất hydrogel vô trùng dùng trong chăm sóc vết thương. Hiện nay, hydrogel được sản xuất và bán trên thị trường dưới dạng băng vết thương 'Kikgel' và 'Aqua-gel'.

Nhóm nghiên cứu của Khutoryanskiy (Cook và nnk., 2012) đã báo cáo một phương pháp thay thế để tổng hợp hydrogel từ các polymer hòa tan trong nước được chuẩn bị bằng cách sử dụng phương pháp xử lý nhiệt hoặc chiếu xạ vi sóng. Trong phương pháp này, dung dịch nước của các polymer tan trong nước cụ thể như poly(methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) và poly(vinyl alcohol) được trộn với nhau ở nhiệt độ phòng và quá trình tạo liên kết ngang đạt được bằng cách xử lý nhiệt dưới áp suất cao, thông qua hấp khử trùng hoặc bức xạ vi sóng. Cả

hai phương pháp tạo liên kết ngang bằng bức xạ và nhiệt đều không tốn kém, an toàn, không cần tinh chế và tạo ra hydrogel vô trùng nếu sử dụng kết hợp các polymer ưa nước phù hợp.

Có rất nhiều báo cáo, các bài đánh giá học thuật và chuyên khảo tập trung vào sự tổng hợp, tính chất và ứng dụng của hydrogel. Đánh giá này sẽ tổng quan hầu hết các ứng dụng về hydrogel hóa học và các ứng dụng thương mại tiềm năng của chúng trong lĩnh vực y sinh được thể hiện qua số lượng đáng kể các bằng sáng chế, sản phẩm thương mại, và các nghiên cứu học thuật. Lĩnh vực chính của ứng dụng hydrogel là kính áp tròng, băng vết thương, hệ thống phân phối thuốc, kỹ thuật mô và các sản phẩm vệ sinh đã được triển khai ứng dụng trong những năm gần đây.

2. KÍNH ÁP TRÒNG

Trong bài báo tiên phong năm 1960, Wichterle và Lim là những người đầu tiên mô tả hydrogel dựa trên poly-2-hydroxyethylmethacrylate (PHEMA) như một vật liệu tương thích sinh học tổng hợp hữu ích cho các ứng dụng kính áp tròng. Ống kính PHEMA được phân phối lần đầu tiên ở Tây Âu vào năm 1962, nhưng thành công còn hạn chế. Năm 1965, Tập đoàn Phát triển bằng sáng chế Quốc gia (National Patent Development Corporation, NPDC) đã mua giấy phép cho công nghệ này. Sau đó, nó được bán cho Bausch & Lomb, công ty đã tối ưu hóa quy trình đúc quay của Wichterle và cuối cùng đã nhận được sự chấp thuận của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (Food and Drug Administration, FDA) cho thấu kính PHEMA của họ vào năm 1971 (Caló và nnk., 2015).

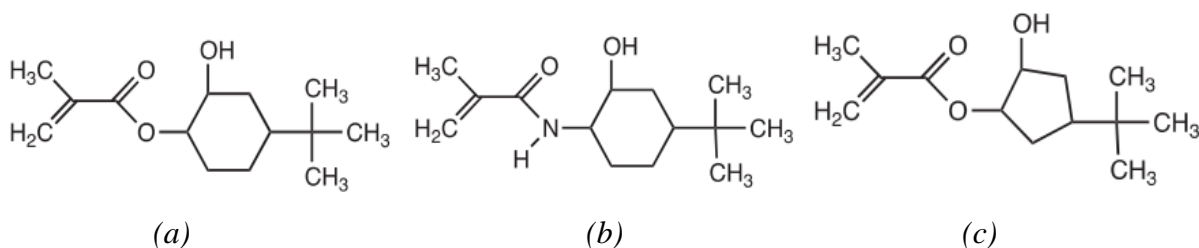
Kính áp tròng chủ yếu được phân loại là cứng hoặc mềm theo độ đàn hồi của chúng. Mặc dù tròng kính cứng có tuổi thọ cao hơn nhưng chúng có xu hướng không được người đeo chấp nhận và có thể yêu cầu thời gian thích ứng lâu hơn. Kính áp tròng cứng chủ yếu dựa trên các vật liệu kỵ nước như poly(methyl methacrylate) (PMMA) hoặc poly(hexa-fluoroisopropyl methacrylate) (HFIM), trong khi thấu kính mềm dựa trên hydrogel. Kính áp tròng mềm có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật khác nhau, chẳng hạn như đúc quay, đúc khuôn và cắt bằng máy tiện. Trong quá trình đúc quay và đúc khuôn, một lượng nhỏ hỗn hợp monomer lỏng được đặt vào các khuôn quang học lõm đặc biệt để định hình thấu kính. Trong quá trình đúc quay, khuôn lõm quay tạo thành thấu kính, làm cho monomer lỏng chảy ra đồng đều, bao phủ toàn bộ bề mặt. Đồng thời, quá trình trùng hợp monomer được thực hiện ở nhiệt độ cao và những monomer còn sót lại được loại bỏ cẩn thận ở cuối quá trình. Kỹ thuật đúc khuôn sử dụng một khuôn lõm được lắp vào monomer lỏng vốn đã chứa ở khuôn lõm kết hợp để làm bề mặt sau của thấu kính. Quá trình trùng hợp diễn ra theo cách tương tự như quá trình đúc quay. Quá trình này tạo ra thấu kính cứng nằm giữa các bề mặt quang học của hai khuôn khác nhau và khi thấu kính khô nó vẫn lõm (Caló và nnk., 2015).

Các loại khuôn cải tiến, hữu ích cho việc đúc kính áp tròng silicone hydrogel, đã được mô tả trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,861,123 B2 được cấp cho Johnson & Johnson Vision Care Inc. Turner và cộng sự đã được cấp bằng sáng chế cho công trình đưa vật liệu polyolefin để sản xuất khuôn và phương pháp sử dụng chúng để chế tạo thấu kính. Phương pháp được ưu tiên để tạo ra thấu kính bằng cách đúc trực tiếp hydrogel silicon, đặt hỗn hợp phản ứng vào khuôn có hình dạng của sản phẩm mong muốn, sau đó tiến hành quá trình trùng hợp. Một phương pháp thay thế được sử dụng trong ngành công nghiệp kính áp tròng là cắt bằng máy tiện, trong đó thấu kính được tạo thành từ các nút rắn bằng vật liệu đã khử nước. Hỗn hợp monomer lỏng thường được polymer hóa số lượng lớn trong bể chứa nước trong một khoảng thời gian. Kiểu trùng hợp này thường được bắt đầu bằng cách sử dụng các chất khơi mào gốc tự do, sau đó chúng bị phân hủy khi tăng nhiệt độ. Quá trình này dẫn đến sự hình thành các chuỗi polymer dài hơn (với trọng lượng phân tử cao hơn) có khả năng tạo ra nhiều chuỗi kết

nối với nhau hơn. Trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 3,679,504. Wichterle đã tiết lộ phương pháp tạo ra kính áp tròng mềm có màu. Thành phần màu được kết hợp giữa hai lớp hydrogel trong suốt liên kết với nhau bằng cách trùng hợp hỗn hợp monomer ưa nước. Lớp hydrogel bao phủ cũng có thể được tạo ra từ dung dịch đại phân tử ưa nước như poly(ethylene glycol) monomethacrylate (PEGMA 400), có thể được sản xuất như mô tả trong bằng sáng chế Hoa Kỳ 3,575,946. Việc sử dụng các monomer đại phân tử để điều chế hydrogel có thể loại bỏ nhu cầu tinh chế chúng vì những vật liệu này thường không độc hại (Caló và nnk., 2015).

Trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,472,327, Neefe đã đề xuất một phương pháp chế tạo kính áp tròng hydrogel mỹ phẩm làm thay đổi màu sắc rõ ràng của mống mắt bằng cách sử dụng các hạt phản chiếu ánh sáng nhỏ được nhúng trong một ma trận trong suốt có màu. Các thấu kính được mô tả trong bằng sáng chế này có mục đích kép là khắc phục các khiếm khuyết về thị giác và thay đổi màu sắc rõ ràng của mắt. Toàn bộ khu vực thấu kính trong suốt, cung cấp tầm nhìn ngoại vi và cho phép nhìn thấy mầu mống mắt tự nhiên qua chúng. Neefe phát hiện ra rằng khi một lượng nhỏ các hạt mịn có chiết suất cao được đặt trong một ma trận vật liệu thấu kính trong suốt có chiết suất thấp hơn đáng kể, ánh sáng phản xạ có màu của môi trường có chiết suất thấp hơn. Vật liệu hạt chọn lọc đã được sử dụng trong quá trình trùng hợp HEMA với chất khơi mào benzoyl peroxide. Hơn nữa, có thể thêm một chất chống vi trùng đã chọn, ví dụ 3-(trimethoxysilyl)propyloctadecylmethyl ammonium chloride, vào hỗn hợp monomer lỏng trước khi trùng hợp để đảm bảo rằng thấu kính thu được có khả năng chống lại sự phát triển của vi sinh vật tốt hơn (Caló và nnk., 2015; Maldonado-Codina và nnk., 2003).

Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để phát triển kính áp tròng mới có đặc tính vật lý và hóa học tốt hơn. Jay Kunzer và Friends đã tiết lộ rằng một số monomer kỵ nước nhất định, chẳng hạn như các monomer có thể hoạt động như các chất tăng cường khi được đồng trùng hợp với các monomer ưa nước như HEMA hoặc N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP). Kính áp tròng mềm được làm từ các monomer này kết hợp với HEMA hoặc NVP đủ lớn để bao phủ toàn bộ giác mạc và có khả năng thấm oxygen tốt, đảm bảo người đeo cảm thấy thoải mái hơn (Caló và nnk., 2015).



Hình 2. Một số hydrogel monomer đã được sử dụng trong báo cáo của Kunzer (a, 4-t-butyl, 2-hydroxycyclohexyl methacrylate (TBE); b, methacryloylamino-4-t-butyl-2-hydroxycyclohexane; c, 4-t-butyl, 2-hydroxycyclopentyl methacrylate) (Caló và nnk., 2015)

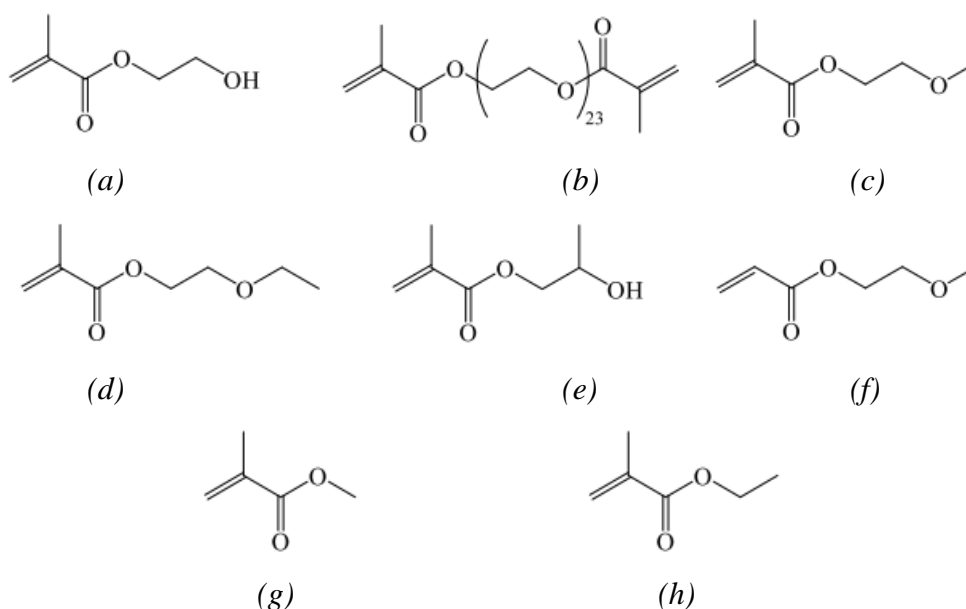
Lai và Quinn đã đề xuất sử dụng một loại vật liệu hydrogel nhiệt dẻo silicon trong suốt về mặt quang học trong sản xuất kính áp tròng. Công thức chung của các polymer, bao gồm một đoạn chứa silicone có nguồn gốc từ polysiloxane liên kết với các nhóm hydroxyl hoặc amino. Những vật liệu này mang lại độ bền vật lý khá tốt và khả năng thấm oxygen tuyệt vời. Một nhược điểm của kính áp tròng mềm nói chung là khả năng thấm khí tương đối kém dẫn đến thiếu oxygen ở giác mạc, mà giác mạc chỉ nhận oxygen từ khí quyển. Ngày nay, tròng kính silicone hydrogel (SiHy) đã trở nên phổ biến trên thị trường, do khả năng thấm oxygen cao hơn và vừa vặn thoải mái (Caló và nnk., 2015; Maldonado-Codina và nnk., 2003). Một trong những hạn chế liên quan đến việc sử dụng thấu kính SiHy là chúng thường trải qua quá trình lắng đọng protein nhiều hơn so với thấu kính thông thường, dẫn đến vấn đề làm hỏng thấu kính. Trong bằng sáng chế Châu Âu EP 2,365,360,A2, phương pháp giảm sự lắng đọng protein trên kính áp

tròng đã được đề xuất bằng cách thêm các hợp chất làm giảm sự hấp thu protein, chẳng hạn như butylated hydroxytoluen (BHT) hoặc hydroxyamines trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng có thể bao gồm monomer chứa silicone, được mô tả trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 3,808,178 (Caló và nnk., 2015).

Bề mặt kính áp tròng cũng phải có khả năng thấm ướt tuyệt vời để tránh đọng màng nước mắt. Thấu kính SiHy được chế tạo để bù lại tính kỵ nước của silicone và cải thiện khả năng thấm ướt của nó. Các thấu kính hydrogel silicon được đúc và sau đó xử lý bằng plasma. Hiệu suất lâm sàng của bất kỳ vật liệu kính áp tròng nào đều phụ thuộc vào khả năng tạo ra màng nước mắt ổn định trước và sau thấu kính, phụ thuộc vào khả năng thấm ướt của nó. Điều này có thể được mô tả như sự hình thành một màng chất lỏng bề mặt liên tục trên bề mặt rắn. Thấu kính mềm có độ bám tốt hơn vào mắt đã được phát triển để tăng cường độ vừa vặn, nhưng mặt khác, chúng có khả năng thấm khí kém và thường không cho phép oxygen đến giác mạc với tốc độ vừa đủ. Kính áp tròng SiHy đã được thiết kế để khắc phục vấn đề này, vì chúng bao gồm vật liệu polymer liên kết ngang, ngâm nước có chứa silicon và một lượng nước nhất định trong ma trận polymer. Gần đây hơn, nhóm nghiên cứu của Bauman đã đề xuất phương pháp chế tạo kính áp tròng SiHy với bề mặt có kết cấu nano, mô phỏng bề mặt giác mạc của con người. Kỹ thuật phủ bề mặt có kết cấu nano đã được phát triển thông qua việc nhúng thấu kính có kiểm soát vào vật liệu polymer, vật liệu này có thể bao gồm các đơn vị đơn phân của một hoặc nhiều monomer vinylic chứa carboxyl. Sau đó, các kết cấu nano được cố định bằng cách tạo liên kết ngang vật liệu polymer ưa nước hòa tan lên một lớp lót (Caló và nnk., 2015).

Một trong những sản phẩm của ngành kính áp tròng ở Vương quốc Anh là Gentle 59, được quảng bá bởi Vista Optics Ltd. tại Liên đoàn kính áp tròng Châu Âu và Đại hội Công nghiệp Iols ở Budapest vào tháng 9 năm 2012. Gentle 59 được làm bằng hydrogel acrylic acid-co-acrylamide, dường như có đặc tính kéo rất tốt, đặc tính giữ ẩm và rất vừa vặn. Ngoài các ứng dụng của kính áp tròng mềm trong việc điều chỉnh thị lực, chúng còn có khả năng được sử dụng để đưa thuốc đến mắt. Tuy nhiên, kính áp tròng dựa trên hydrogel thông thường có khả năng nạp thuốc tương đối thấp và thường có hiện tượng giải phóng thuốc bùng phát khi dùng vào mắt (Hu và nnk., 2011).

Nhiều phương pháp đã được phát triển để sửa đổi kính áp tròng thông thường nhằm cải thiện khả năng nạp và giải phóng thuốc của chúng, bao gồm việc sửa đổi cấu trúc của kính áp tròng bằng cách kiểm soát các vật liệu polymer với tỷ lệ copolymer ưa nước/kỵ nước, tẩm các cấu trúc keo chứa thuốc, và phát triển hydrogel đa lớp làm chất mang để nạp lượng thuốc kháng histamine H1 thích hợp (Hu và nnk., 2011). Venkatesh và cộng sự đã cho thấy tiềm năng của hydrogel mô phỏng sinh học như chất mang để nạp lượng thuốc kháng histamine H1. Họ cũng cho thấy khả năng giải phóng liều lượng điều trị của thuốc trong ống nghiệm một cách có kiểm soát trong 5 ngày, với khả năng kéo dài khi có mặt của protein. Xu và cộng sự (Xu và nnk., 2010) đã kết hợp β -cyclodextrin (β -CD) vào hydrogel cho kính áp tròng, quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ trương nở cân bằng và độ bền kéo. Puerarin được sử dụng làm thuốc mẫu để nghiên cứu khả năng nạp và giải phóng từ hydrogel PHEMA/beta-CD. Người ta đã chứng minh rằng lượng puerarin và tốc độ giải phóng trong ống nghiệm phụ thuộc vào lượng beta-CD trong hydrogel. Ở mắt thỏ, kính áp tròng PHEMA/beta-CD hydrogel cho thấy thời gian tồn tại lâu hơn của puerarin trong nước mắt so với kính áp tròng PHEMA thông thường và thuốc nhỏ mắt puerarin 1%.



Hình 3. Cấu trúc hóa học của methacrylate monomer (a, 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA); b, Tricosaethyleneglycol dimethacrylate (23G); c, 2-Methoxyethyl methacrylate (MEMA); d, 2-Ethoxyethyl methacrylate (EEMA); e, Hydroxypropyl methacrylate (HPMA); f, 2-Methoxyethyl acrylate (MEA); g, Methyl methacrylate (MMA); h, Ethyl methacrylate (EMA)) (Hiroki và nnk., 2023)

Một nghiên cứu gần đây nhất của nhóm tác giả Akihiro Hiroki (Hiroki và nnk., 2023), một hydrogel hydroxypropyl cellulose (HPC) có nguồn gốc từ cellulose đã được điều chế bằng cách thêm các monomer methacrylate khác nhau và tricosaethylene glycol dimethacrylate và được chiếu xạ bằng chùm tia điện tử. Hydrogel thu được trong suốt và duy trì độ truyền qua hơn 96% trong vùng nhìn thấy. Chúng có hàm lượng nước cao và có tính ưa nước cao, rất phù hợp cho kính áp tròng mềm. Các phép đo tính chất vật lý cho thấy methyl methacrylate (MMA) là loại gel mạnh có khả năng thấm oxygen cao nhất. Lượng lysozyme lắng đọng, protein chính trong nước mắt là khoảng 77 μg /thấu kính, tương tự như trên kính áp tròng mềm bán trên thị trường. Điều đáng chú ý là hydrogel đã được điều chế có nguyên liệu thô là polymer có nguồn gốc từ thực vật sẽ bị phân hủy một cách hiệu quả khi có sự hiện diện của enzyme cellulase. Do đó, hydrogel có nguồn gốc từ cellulose có khả năng phân hủy sinh học dành cho kính áp tròng mềm được sản xuất bằng kỹ thuật liên kết ngang bức xạ. Tuy nhiên nhóm nghiên cứu mong muốn cải thiện hiệu suất của hydrogel bằng cách tăng chỉ số khúc xạ và thay đổi điều kiện chiếu xạ chùm tia điện tử. Công nghệ này có thể được áp dụng để chế tạo kính áp tròng mềm thân thiện với môi trường nhằm đạt được mục tiêu phát triển bền vững.

Phát triển kính áp tròng an toàn và tiết kiệm chi phí là trọng tâm của ngành chăm sóc mắt. Vật liệu kính áp tròng với các đặc tính tối ưu như khả năng thấm oxygen, sự thoải mái, độ tuân thủ, vệ sinh và khử trùng vẫn còn hạn chế. Điều đó mở ra những cơ hội để phát triển hơn nữa trong lĩnh vực thú vị này.

3. BĂNG VẾT THƯƠNG

Vết thương là một khiếm khuyết hoặc vết rách trên da có thể do chấn thương hoặc tình trạng y tế/sinh lý. Các vết thương có thể được phân loại, tùy thuộc vào số lớp da và vùng da bị ảnh hưởng, hình thành vết thương bề ngoài (nếu chỉ liên quan đến lớp biểu bì), độ dày một phần (nếu lớp biểu bì và các lớp da sâu hơn bị ảnh hưởng) và vết thương toàn bộ độ dày (khi lớp mỡ

dưới da và mô sâu hơn đã bị tổn thương). Các vết thương thường được chia thành 2 loại, vết thương cấp tính hoặc vết thương mãn tính. Các vết thương mãn tính rất khó điều trị, tốn chi phí đáng kể cho hệ thống y tế quốc gia. Thiết kế băng vết thương hiệu quả dựa trên sự hiểu biết về quá trình chữa lành, cũng như tình trạng cụ thể của bệnh nhân và tác động của từng vật liệu được sử dụng lên vết thương. Việc chữa lành vết thương có thể bị cản trở bởi nhiều yếu tố khác nhau như hút ẩm, nhiễm trùng hoặc sự hiện diện bất thường của vi khuẩn, hoại tử, áp lực, chấn thương và phù nề (Mirhaj và nnk., 2022).

Sản phẩm băng dán vết thương lý tưởng cần phải hấp thụ dịch tiết dư thừa và chất độc, giữ độ ẩm tốt giữa vết thương và băng, bảo vệ vết thương khỏi các nguồn nhiễm trùng bên ngoài, ngăn ngừa nhiệt dư thừa ở vết thương, có khả năng thấm khí tốt, hoàn toàn vô trùng, và dễ dàng loại bỏ mà không gây tổn thương thêm cho vết thương (Mirhaj và nnk., 2022). Gần đây, ngành công nghiệp băng vết thương đã nhận mạnh tầm quan trọng của việc mang lại sự thoải mái và phù hợp cho băng gạc, nhu cầu thay băng không thường xuyên, tiết kiệm chi phí và thời hạn sử dụng lâu dài. Do đó, việc lựa chọn loại băng phù hợp với một vết thương cụ thể cơ bản là để chữa bệnh tối ưu và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Phần lớn các sản phẩm hiện nay có thể được phân loại là băng có độ bám dính thấp, màng bán thấm, hydrocolloid, hydrogel, alginate, băng bột hoặc băng chống vi khuẩn. Mặc dù gạc trơn vẫn là một trong những sản phẩm được sử dụng phổ biến nhất trong bệnh viện, nghiên cứu và phát triển băng vết thương mới đã tạo ra các vật liệu tiên tiến có tính chất vật lý và hóa học tốt hơn. Gạc chuẩn bị sẵn ngày nay chắc chắn hơn, rẻ, và phù hợp với nhiều vết thương hơn. Đặc biệt, băng gạc đã được tẩm một số hoạt chất, chẳng hạn như iốt, oxide kẽm/ione kẽm hoặc dầu khoáng cho thấy hiệu quả được nâng cao. Iốt mang lại đặc tính kháng khuẩn, trong khi oxide kẽm có thể thúc đẩy quá trình làm sạch vết thương và tái tạo biểu mô. Tuy nhiên, việc sử dụng băng gạc thường gây ra các vấn đề liên quan đến việc loại bỏ nó vì có thể gây tổn thương do làm bong tróc lớp biểu bì mới hình thành.

Loại băng vết thương tiên tiến được thiết kế để duy trì môi trường ẩm ướt tại vị trí bôi thuốc, cho phép chất lỏng ở gần vết thương nhưng không lan sang và không ảnh hưởng đến các vùng da khỏe mạnh. Sự liên quan của môi trường vết thương ẩm như một yếu tố đẩy nhanh quá trình chữa lành đã được Winter quan sát lần đầu tiên vào năm 1962, nhưng chỉ gần đây mới nhận được sự chú ý nghiêm túc hơn. Băng dán thiết kế để chữa lành vết thương ẩm được tạo ra từ hydrogel và hydrocolloid nhưng chỉ những sản phẩm sau mới có thể hấp thụ dịch tiết hoặc dẫn lưu từ nhẹ đến trung bình. Cả hai đều tạo ra sự tự phân hủy, tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ các mô chết (Mirhaj và nnk., 2022). Hydrocolloid thường bao gồm natri carboxymethylcellulose, gelatin, pectin, chất đàn hồi và chất kết dính. Băng hydrofiber (ConvaTec) cho phép hút ẩm vì chúng tạo thành một loại gel trương nở cấu trúc, phù hợp với vị trí vết thương và bao phủ hoàn toàn vết thương. Hydrofiber có thể ở dạng tấm băng phẳng không dệt, ưa nước, có thể chuyển đổi thành tấm gel mềm thông qua hấp thụ dịch tiết vết thương.

Hydrogel được sử dụng rộng rãi làm chất làm sạch vết thương, băng ẩm và thành phần của bột nhào để chăm sóc vết thương. Tuy nhiên, chúng không cần thêm chất dịch vết thương để trở thành gel và thích hợp cho vết thương khô. Đặc tính hấp thụ và giữ lại dịch tiết bị ô nhiễm trong khối gel giúp loại bỏ vết thương tự phân, tăng sản xuất collagenase và thấm hút dịch ở vết thương hoại tử thông qua việc mở rộng chuỗi polymer liên kết ngang dẫn đến phân lập vi khuẩn, mảnh vụn và các phân tử mùi trong chất lỏng. Hàm lượng nước cao của chúng cho phép truyền hơi và oxygen đến các vết thương như vết loét do áp lực, loét ở chân, vết thương phẫu thuật và hoại tử, vết rách và vết bỏng trong điều trị bỏng khăn cấp đơn thuần hoặc kết hợp với các sản phẩm khác nhờ tác dụng làm mát và dưỡng ẩm. Ví dụ, băng vết bỏng Burnshield hydrogel khăn cấp (Levtrade International) chứa trong túi đựng là bột polyurethane chứa 96%

nước và 1,06% chiết xuất trà trà. Băng hydrogel cũng được sử dụng để tạo hạt cho vết thương sâu răng. Gel vô định hình thường được bôi lại hàng ngày trong khi hydrogel dạng tấm thường được thay 2-3 lần một tuần (Caló và nnk., 2015).

Năm 1992, Cartmell và Sturtevant đề xuất loại băng vết thương trong suốt dưới dạng màng mỏng, với phần trung tâm không dính chứa vật liệu hydrogel bao gồm polypropylene glycol (PEG) hoặc PEG và isophorone diisocyanate. Sản phẩm này được mô tả là linh hoạt, dễ dàng tháo gỡ ra khỏi vết thương và có cấu tạo trong suốt cho phép quan sát liên tục quá trình chữa lành. Cartmell mô tả rằng các cạnh của loại băng dán này bám vào da bảo vệ vết thương khỏi vi khuẩn và vật lạ. Hai năm sau trong bằng sáng chế Hoa Kỳ 5,423,737 nhóm nghiên cứu của Cartmell đã cải tiến loại băng dán vết thương trong suốt này, sản phẩm cải tiến có thêm một miếng tháo được chèn giữa lớp trong suốt và lớp lót. Sự cải tiến nhằm đáp ứng nhu cầu về một sản phẩm đơn giản, tiết kiệm chi phí sản xuất và dễ sử dụng. Một sản phẩm tương tự cũng đã được Holm và cộng sự đề xuất, trong đó một miếng đệm hydrogel được bao phủ trong một lớp băng dính. Điều này chứng tỏ có nhiều nỗ lực đã được thực hiện bằng cách sử dụng các công nghệ mới nhưng đều có cùng mục tiêu là chữa lành vết thương. (Caló và nnk., 2015).

Nếu nhiễm trùng cục bộ hoặc toàn thân làm ảnh hưởng đến vết thương hoặc có thể ảnh hưởng đến quá trình chữa lành, một phương pháp điều trị khả thi là sử dụng băng dán có chứa chất chống vi trùng, chẳng hạn như iốt hoặc bạc. Bạc rất hữu ích trong việc chống lại nhiều loại vi sinh vật, bao gồm *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* (Flores và nnk., 2007). Hai mầm bệnh cơ hội này thường xuất hiện trong các vết thương mãn tính và cơ chế hoạt động của chúng bao gồm nhiễm trùng dựa trên màng sinh học ở vật chủ. Sự xâm chiếm nghiêm trọng do vi khuẩn nhân lên thường đi kèm với sự gia tăng cảm giác đau. Ngay cả khi chọn phương pháp điều trị đúng, quá trình lành vết thương có thể bị trì hoãn, điều này có thể dẫn đến hình thành lớp vảy dày do không đáp ứng với các kỹ thuật xử lý và làm cho vết thương có mùi hôi. Do đó, cần giảm mức độ phát triển của vi khuẩn xuống mức tối thiểu để vết thương mau lành và đắp băng kháng khuẩn tại chỗ là một trong những giải pháp phổ biến nhất để đạt được hiệu quả này (Flores và nnk., 2007). Bằng sáng chế Hoa Kỳ 8,431,151 B2 đề xuất một phương pháp sản xuất chất kháng khuẩn hydrogel có khả năng giải phóng ion bạc có kiểm soát. Các nhà sáng chế mô tả polyurethane nhiệt dẻo đa khối dựa trên PEG kết hợp silsesquioxane oligomeric đa diện, tạo thành hydrogel lai hữu cơ-vô cơ với các đặc tính cơ học độc đáo và tỷ lệ trương nở có thể điều chỉnh được. Trong trường hợp này, mạng lưới sợi nano được sản xuất bằng kỹ thuật quay điện được sử dụng để cung cấp các ion bạc. AgNO_3 được tích hợp trực tiếp vào dung dịch polymer/dimethylformamide để chuẩn bị khung kháng khuẩn (Caló và nnk., 2015).

Hydrogel đã được đưa vào cấu trúc của một số loại băng vết thương cùng với các vật liệu khác, tạo thành sản phẩm composite phù hợp với nhiều loại vết thương. Shah và cộng sự đã mô tả một vật liệu bao gồm một miếng bông gạc hoặc chất nền dạng sợi, được ngâm tẩm bằng polymer tạo hydrogel nhiệt dẻo. Các polymer này bao gồm copolymer khối A-B-A, copolymer đa khối, copolymer ghép và hỗn hợp polymer, mỗi loại kết hợp một chất ưa nước (như polyetylen oxide hoặc poly(hydroxyalkyl methacrylate)) và thành phần kỵ nước (như polystyren, poly(metyl methacrylate) hoặc polyeste) (Caló và nnk., 2015). Hydrogel cho thấy sự phân tách vi pha của phần kỵ nước trở nên không tan trong nước nhưng vẫn có khả năng trương nở trong nước. Bằng cách hấp thụ dịch tiết của vết thương, băng composite có độ đặc sệt, không dính vào bề mặt vết thương nên không gây chấn thương thêm và hạn chế việc thay băng thường xuyên.

Sự phát triển trong tương lai của các sản phẩm chăm sóc vết thương sẽ phụ thuộc vào nhu cầu ngày càng nâng cao của công chúng và của các chuyên gia chăm sóc sức khỏe (Hoare và nnk., 2008). Thách thức quan trọng trong tương lai là thiết lập chiến lược chăm sóc vết thương

phù hợp cho từng bệnh nhân và điều này chỉ có thể đạt được bằng cách đưa ra giải pháp tối ưu. Các loại băng cách tân cần được phát triển trong khi chi phí sản xuất phải được giữ ở mức thấp.

4. PHÂN PHỐI THUỐC

Hydrogel đã thu hút được sự quan tâm đáng kể trong phân phối thuốc do các đặc tính vật lý độc đáo của chúng. Độ xốp cao đặc trưng của hydrogel có thể dễ dàng được điều chỉnh bằng cách kiểm soát mật độ liên kết ngang trong cấu trúc và ái lực với nước. Cấu trúc xốp của vật liệu cũng cho phép thuốc được nạp vào và sau đó được giải phóng. Ưu điểm mà hydrogel mang lại cho các ứng dụng phân phối thuốc bao gồm khả năng giải phóng thuốc kéo dài, giúp duy trì nồng độ cục bộ cao của hoạt chất được phẩm trong thời gian dài. Tốc độ giải phóng, một thông số quan trọng khác đối với chất mang thuốc, chủ yếu phụ thuộc vào hệ số khuếch tán của phân tử qua mạng gel và cũng có thể được điều chỉnh theo yêu cầu cụ thể. Thuốc có thể được nạp vào hydrogel và sau đó giải phóng thông qua một số cơ chế: kiểm soát khuếch tán, kiểm soát trương nở, kiểm soát hóa học và giải phóng đáp ứng với môi trường (như pH, nhiệt độ, ...) Khả năng tương thích sinh học và khả năng phân hủy sinh học cũng có thể đạt được bằng cách thiết kế các cấu trúc hóa học và vật lý nhất định cho hydrogel. Tất cả những đặc tính đó cho thấy hydrogel có tiềm năng lớn để sử dụng để vận chuyển thuốc (Gao và nnk., 2013; Idumah và nnk., 2024).

Hệ thống giải phóng kiểm soát khuếch tán có thể được biểu diễn bằng các bình chứa hoặc cấu trúc ma trận. Cả hai đều cho phép giải phóng thuốc bằng cách khuếch tán qua lưới hydrogel hoặc các lỗ chứa đầy nước. Hệ thống phân phối bình chứa bao gồm lõi chứa thuốc được phủ một lớp màng hydrogel, thường có dạng viên nang, hình trụ, hình cầu hoặc tấm. Nồng độ thuốc cao hơn ở trung tâm hệ thống để cho phép tốc độ giải phóng không đổi. Trong hệ thống ma trận, thuốc được phân tán hoặc hòa tan đồng đều trong cấu trúc ba chiều của hydrogel. Sự giải phóng thuốc đạt được thông qua lưới phân tử hoặc các lỗ, và tốc độ giải phóng ban đầu trong trường hợp này tỷ lệ thuận với căn bậc hai của thời gian, thay vì không đổi và không phụ thuộc vào thời gian như xảy ra trong các hệ thống chứa.

Nhiều bằng sáng chế và tài liệu học thuật về các ứng dụng có thể có của hydrogel trong phân phối thuốc đã được công bố, tuy nhiên, chỉ một số ít tạo ra sản phẩm thương mại. Ứng dụng hydrogel tại chỗ có thể được sử dụng một cách hiệu quả để cung cấp các loại thuốc giúp giảm bớt các triệu chứng của nhiều tình trạng bệnh lý. Nhóm nghiên cứu Nho và cộng sự (Caló và nnk., 2015) đã đề xuất một loại hydrogel trị liệu làm từ poly(vinyl alcohol) hoặc poly(vinylpyrrolidone) để điều trị viêm da dị ứng. Sản phẩm này chứa chiết xuất từ các cây thuốc như diệp cá, gỗ du, hoàng liên và đậu rựa có thể được sử dụng để điều trị viêm da. Để điều chế hydrogel này, poly(vinylpyrrolidone) và poly(vinyl alcohol) đã được hòa tan trong chiết xuất cây thuốc, sau đó, dung dịch được để yên để tạo thành gel, có thể đông lạnh hoặc rã đông để đưa các liên kết chéo vật lý vào gel. Cuối cùng, gel vật lý phải được xử lý bằng bức xạ gamma, tia cực tím hoặc chùm tia điện tử để bắt đầu liên kết ngang hóa học và cuối cùng là bước khử trùng sản phẩm. Hydrogel được hỗ trợ bởi một tấm vải không dệt ưa nước và màng polyetylene thấm khí.

Hơn nữa, hydrogel thích hợp cho việc phân phối thuốc qua da bằng phương pháp điện chuyển ion như đã được đề cập trong bằng sáng chế Châu Âu EP 0 524 718 A1, trong đó ma trận hydrogel polyurethane được sử dụng làm nguồn chứa thuốc nguyên khối. Các hydrogel này được tổng hợp bằng cách thêm dung dịch tiền polymer có chứa tiền chất gốc oxyalkylene có nhóm isocyanate trong dung môi hữu cơ không proton khan vào nước. Khi dung môi hữu cơ bay hơi hoàn toàn, nền hydrogel có thể được nạp thuốc. Điện di ion qua da được định nghĩa là sự vận chuyển thuốc ion qua da, được điều khiển bởi dòng điện rất yếu. Dòng điện tác dụng

giúp vận chuyển thuốc bị ion hóa qua lớp sừng vào lớp hạ bì, tại đó hoạt chất có thể khuếch tán vào mao mạch rồi đi vào hệ tuần hoàn. Ngoài ra, các vị trí hydrogel có thể được sử dụng làm bề chứa xuyên da thụ động. Hydrogel được sử dụng trong trường hợp này cho thấy tỷ lệ trương nở cao, tính linh hoạt, độ bền và độ trong suốt tốt (Anupam và nnk., 2005; Caló và nnk., 2015).

Hydrogel có thể hữu ích như chất vận chuyển thuốc vào mắt, không chỉ ở dạng thấu kính như đã thảo luận ở trên. Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,409,606 B2 đã trình bày một hệ thống cung cấp khả năng giải phóng các loại thuốc cụ thể thông qua các nút điểm lệ (punctal plugs). Trong nghiên cứu này, các hydrogel liên kết ngang cộng hóa trị có khả năng phân hủy sinh học, rất mềm với khả năng trương nở cao đã được sử dụng để có thể duy trì tại chỗ (trong ống dẫn nước mắt hoặc ống lệ) mang lại sự thoải mái hơn cho bệnh nhân. Hệ thống này có thể được thiết kế để hoạt động tạm thời hoặc vĩnh viễn và các nút điểm lệ tương ứng có thể được làm bằng collagen hoặc silicone. Ocular Therapy™ sản xuất hệ thống phân phối thuốc nhãn khoa và thiết bị y tế sử dụng hydrogel poly(ethylene glycol). Nút điểm lệ dexamethasone được thiết kế để giải phóng corticosteroid có kiểm soát trong trường hợp viêm và đau sau phẫu thuật. Kỹ thuật này đã được đưa vào thử nghiệm Giai đoạn 3. Sau thời gian điều trị bốn tuần, nút điểm lệ này giải phóng thuốc từ lệ quản đến bề mặt mắt, thuốc sẽ được loại bỏ một cách tự nhiên qua hệ thống mũi lệ (Caló và nnk., 2015).

Lý tưởng nhất là hệ thống phân phối thuốc phải được đồng bộ hóa với tình trạng sinh lý của bệnh nhân và phải cung cấp khả năng giải phóng thuốc để đáp ứng với những thay đổi của môi trường. Hơn nữa, nếu thuốc có một số tác dụng phụ, việc sử dụng thuốc khi không cần thiết có thể gây ra nhiều vấn đề hơn. Hydrogel có thể cho thấy những thay đổi về đặc tính trương nở, cấu trúc, tính thấm hoặc tính chất cơ học của chúng để đáp ứng với các kích thích bên trong và bên ngoài khác nhau. Bae và cộng sự đã đề xuất một thiết bị phân phối có khả năng giải phóng thuốc được bao bọc trong hydrogel, phản ứng với kích thích vật lý hoặc hóa học (thay đổi nhiệt độ, pH, cường độ ion hoặc nồng độ glucose). Hydrogel nhạy cảm với nhiệt độ hoặc pH đã được sử dụng trong phân phối thuốc dưới dạng homopolymer hoặc copolymer liên kết ngang, chẳng hạn như copolymer dựa trên N-isopropyl acrylamide hoặc các polyelectrolytes yếu liên kết ngang, giống như gel xốp được giới hạn trong một cấu trúc có vách ngăn để thuốc được nạp vào. Vì vậy, có thể đạt được sự phân phối thuốc tự điều chỉnh, có thể thay đổi nếu cần (Caló và nnk., 2015).

Các chất đồng trùng hợp hydrogel đa khối không độc hại có khả năng phân hủy sinh học đã được sử dụng làm ma trận phân phối thuốc và được mô tả trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,514,380. Chúng được tổng hợp từ khối mềm ưa nước và khối cứng kỵ nước, có khả năng phân hủy sinh học. Sự phân hủy của chúng có thể đạt được bằng cách thủy phân liên kết ester và amide nội phân tử dễ dàng xảy ra trong cơ thể con người. Polyethyleneoxide (PEO) và copolymer của PEO/polypropyleneoxide (PPO) có trọng lượng phân tử từ 600-30.000 Da đáp ứng các đặc tính cần thiết của polymer không ưa nước, không phân hủy sinh học được sử dụng trong sáng chế đã đề cập. Thay vào đó, khối phân hủy sinh học có thể được đại diện bởi polylactide (PLA), polyglycolide (PGA) hoặc chất đồng trùng hợp PLA/PGA (Caló và nnk., 2015).

Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,383,153 B2 mô tả hydrogel dựa trên poly(amidoamine) ứng dụng làm chất mang thuốc. Hydrogel nhạy cảm với nhiệt độ và độ pH này có cấu trúc phân tử được phát triển để tránh sự giải phóng thuốc ào ạt ban đầu và thay vào đó có khả năng cung cấp sự giải phóng kéo dài. Vật liệu này có thể sản xuất theo quy trình một bước bằng cách ghép giữa các nhóm amin thứ cấp (-NH) của hợp chất diamine (như piperazine) và nhóm vinyl ($\text{CH}_2=\text{CH}-$) của hợp chất alkylene bisacrylamide (ví dụ N,N'-methylenebisacrylamide (MDA) hoặc N,N'-ethylenebis acrylamide). Hydrogel này có thể sử dụng làm chất mang cho các loại hợp chất có được tính khác nhau, sử dụng cho các đường dùng khác nhau (Caló và nnk., 2015).

Một hệ thống phân phối thuốc bao gồm hydrogel và ống thông cũng được đề xuất trong bằng sáng chế Hoa Kỳ 7,066,904 B2. Ống thông cho phép kết hợp và cố định một lượng thuốc có liên quan vào hydrogel, sau đó giải phóng thuốc bằng tác nhân kích hoạt tại vị trí mong muốn. Trong trường hợp này, các polymer được sử dụng như (hydroxyethyl)metacrylate-co-methacrylic acid nhạy cảm với pH để tạo ra hydrogel có thể trải qua quá trình chuyển pha thể tích ở độ pH thích hợp. Cũng có thể sử dụng dung dịch muối, ví dụ như natri photphat hoặc natri bicarbonate để thay đổi môi trường vi mô bên trong và kích hoạt giải phóng hoạt chất. Trên thực tế, độ pH của dung dịch này có thể nằm trong khoảng 7.5-8.4 hoặc trong khoảng 6.4-7.3 và có thể gây ra hiện tượng phồng lên hoặc co lại của hydrogel (Caló và nnk., 2015).

Một trong những ví dụ thành công của hydrogel để phân phối thuốc là miếng đặt âm đạo Cervidil để làm mở rộng cổ tử cung, đã có mặt trên thị trường từ năm 1995. Công thức giải phóng có kiểm soát này đã được sử dụng để gây chuyển dạ ở những bệnh nhân đang hoặc gần thời điểm sinh nở. Mỗi miếng chứa 10 mg dinoprostone (prostaglandin E₂ hoặc PGE₂) trong 271 mg polymer liên kết ngang polyethylene oxide/ urethane và nó giải phóng thuốc trong khoảng thời gian 12 giờ với tốc độ khoảng 0,3 mg/giờ. Việc giải phóng thuốc được kích hoạt bởi sự trương nở của hydrogel khi đặt trong môi trường âm đạo ẩm ướt. Controlled Therapeutics Scotland Ltd. đã phát triển một miếng đặt âm đạo misoprostol (MVI) sử dụng cùng hệ thống phân phối như Cervidil, nhưng có chứa misoprostol, một chất bảo vệ tế bào hoạt động trên cổ tử cung và tử cung để kích thích chuyển dạ. Công ty này hiện đang phát triển miếng dán hydrogel giải phóng nhanh (Pilobuc™) có chứa pilocarpine, để điều trị các triệu chứng của hội chứng Sjögren, một bệnh tự miễn hệ thống trong đó các tuyến ngoại tiết tiết ra nước mắt và nước bọt bị các tế bào miễn dịch phá hủy.

Một loại chất chèn dưới da hydrogel ở dạng hệ thống chứa, được gọi là SUPPRELIN LA (Endo Pharmaceuticals Solutions Inc.), để giải phóng histrelin acetate hiện có trên thị trường. Histrelin acetate là chất chủ vận chuyển hormone giải phóng gonadotropin (GnRH) được chỉ định để điều trị trẻ dậy thì sớm trung ương. Nó làm giảm nồng độ hormone luteinizing (LH) và nồng độ huyết thanh steroid sinh dục trong tháng đầu điều trị. Bộ cấy được làm bằng hydrogel được điều chế từ 2-hydroxyethyl methacrylate, 2-hydroxypropyl methacrylate, trimethylolpropane trimethacrylate, benzoin methyl ether, Perkadox-16, Triton X-100 và chứa 50 mg histrelin, được phân phối trong thời gian 12 tháng/lần (khoảng 65mcg mỗi ngày). Sau khoảng thời gian này, thiết bị cần được loại bỏ vì nó không thể phân hủy được.

Park và cộng sự đã đề xuất sử dụng chế phẩm hydrogel siêu xốp làm thiết bị lưu giữ dạ dày để phân phối thuốc qua đường uống trong thời gian dài. Các hydrogel này được sản xuất bắt đầu từ (meth)acrylic acid hoặc (meth)acrylamide, được gọi là chất phân hủy, được biểu thị bằng polymer ưa nước liên kết ngang tự nhiên hoặc tổng hợp như carboxymethylcellulose hoặc poly(vinyl pyrrolidone) liên kết ngang và một chất liên kết ngang như N, N'-methylene bisacrylamide. Chúng được tổng hợp bằng kỹ thuật thổi khí trong đó quá trình trùng hợp và tạo bọt (với natri cacbonate hoặc bicarbonate làm chất tạo bọt) diễn ra cùng một lúc. Cụ thể hơn, trong quá trình này, quá trình trùng hợp chỉ phải bắt đầu vài phút sau khi bắt đầu tạo bọt để nhốt các bong bóng khí vào mạng lưới. Hệ thống mang thuốc này có thể tồn tại trong dạ dày lên đến hơn 24 giờ, cho phép thuốc được giải phóng chậm.

Các thiết bị hydrogel được đề xuất để cung cấp các hoạt chất khác nhau qua đường miệng, ví dụ, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Chúng có thể được sử dụng để bảo vệ thuốc hoặc protein (ví dụ như insulin) để bị phân hủy protein xảy ra trong dạ dày. Trong ứng dụng bằng sáng chế Hoa Kỳ WO1998043615 A1 một ma trận hydrogel được làm từ poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) liên kết ngang với tetraethylene glycol dimethacrylate. Hydrogel này có thể được nạp insulin chỉ bằng cách ngâm nó vào dung dịch ở pH 7.4. Khi dùng bằng đường

uống, insulin sẽ được bảo vệ khỏi môi trường acid của dạ dày bằng cách hình thành các phức hợp liên chuỗi trong mạng lưới hydrogel. Liên kết hydrogen giữa nhóm carboxyl và nhóm ether trên chuỗi ghép đã ổn định các phức hợp ở pH acid. Những hydrogel này thể hiện khả năng trương nở nhạy cảm với pH. Khi ở phần trên của ruột non (ở độ pH cao hơn), các phức hợp phân ly làm tăng kích thước lỗ khoảng không và cho phép insulin được giải phóng khỏi hydrogel. Ngoài ra, các hydrogel này có khả năng bám chặt vào niêm mạc ruột giúp cải thiện đáng kể quá trình giải phóng và hấp thu protein.

Trong tương lai, các sản phẩm dựa trên hydrogel có thể chiếm một tỷ lệ đáng kể trong hệ thống phân phối thuốc, để quản lý thuốc thành công ở tốc độ và vị trí mong muốn trên cơ thể. Tốc độ giải phóng cụ thể và đặc tính hòa tan có thể đạt được nhờ sự phát triển của hydrogel mới với các đặc tính cấu trúc/khả nước/ky nước khác nhau. Những hệ thống này có thể cải thiện việc cung cấp các phân tử nhạy cảm hơn và được sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh lý như tiêu đường hoặc thậm chí là ung thư. Cụ thể, dự kiến sẽ có nhiều phát triển hơn trong việc sử dụng hydrogel để cung cấp protein và peptide trong điều trị (Caló và nnk., 2015; Idumah và nnk., 2024).

5. KỸ THUẬT MÔ

Có hàng triệu bệnh nhân bị mất hoặc hư hỏng một cơ quan hoặc mô do tai nạn hoặc bệnh tật mỗi năm. Hơn 8 triệu ca phẫu thuật được tiến hành để điều trị những bệnh nhân này ở Hoa Kỳ mỗi năm và tổng chi phí cho những vấn đề này đối với nền kinh tế Hoa Kỳ ước tính vào khoảng 400 tỷ USD mỗi năm. Cấy ghép mô và nội tạng đại diện cho các liệu pháp được chấp nhận rộng rãi, nhưng chúng bị hạn chế đáng kể do thiếu người hiến tặng. Thuật ngữ “kỹ thuật mô” ban đầu được định nghĩa vào năm 1988 là “ứng dụng các nguyên tắc và phương pháp của kỹ thuật và khoa học đời sống hướng tới sự hiểu biết cơ bản về mối quan hệ cấu trúc-chức năng trong các mô động vật có vú bình thường và bệnh lý cũng như sự phát triển của các chất thay thế sinh học để sửa chữa hoặc tái tạo chức năng của mô hoặc cơ quan” (Chapekar và nnk., 2000). Nói cách khác, nó liên quan đến việc cải thiện hoặc thay thế các mô hoặc cơ quan cụ thể bằng cách sử dụng vật liệu được thiết kế và chiến lược tổng hợp. Kỹ thuật mô là một ứng dụng mới hơn của hydrogel, có thể được áp dụng làm chất lấp đầy không gian, làm phương tiện vận chuyển các hoạt chất sinh học hoặc như cấu trúc ba chiều tổ chức tế bào và đưa ra các kích thích để đảm bảo sự phát triển của mô cần thiết. Chất lấp đầy không gian là nhóm vật liệu được sử dụng phổ biến nhất và chúng được sử dụng để tạo khối, ngăn chặn sự bám dính và như một chất keo sinh học. Thuốc có thể được phân phối từ hệ hydrogel trong nhiều ứng dụng bao gồm thúc đẩy quá trình hình thành mạch và bao gói các tế bào chế tiết biểu mô. Ngoài ra, khối hydrogel cũng đã được áp dụng để cấy ghép tế bào và thiết kế nhiều mô trong cơ thể, bao gồm sụn, xương và cơ trơn (Politrón và nnk., 2024).

Một đặc tính không thể thiếu là tính tương thích sinh học của hydrogel, có thể được định nghĩa là khả năng của vật liệu tiếp xúc với các cơ quan của cơ thể mà không gây bất kỳ tổn thương nào cho các mô xung quanh và không gây ra bất kỳ phản ứng không mong muốn nào. Các vật liệu tổng hợp có khả năng tạo thành hydrogel thích hợp cho kỹ thuật mô bao gồm poly(ethylene oxide), poly(vinyl alcohol), poly(acrylic acid), poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) và polypeptide. Agarose, alginate, chitosan, collagen, fibrin, gelatin và hyaluronic acid là những polymer có nguồn gốc tự nhiên cũng có thể được sử dụng cho mục đích này (Caló và nnk., 2015).

Trong bằng sáng chế Châu Âu EP 1 664 168 B1, một chế phẩm dựa trên hydrogel thú vị để sản xuất vật liệu xốp đã được trình bày. Nó bao gồm một loại polymer tự liên kết ngang không bão hòa có khả năng phân hủy sinh học như poly(propylene fumarate), các vi hạt

hydrogel có khả năng phân hủy sinh học (đường kính 1-1000 μm) giữ nước và chất khởi tạo gốc tự do thúc đẩy quá trình liên kết ngang. Các vi hạt được tạo thành từ collagen hoặc gelatin liên kết ngang và có thể chứa một hoạt chất sinh học. Phương pháp này đã cho biết các vi hạt hydrogel bán rắn siêu hấp thụ, có thể trương lên trong nước nhưng không chảy dưới dạng chất lỏng, có hình dạng xác định do có liên kết ngang. Sau quá trình trùng hợp, vật liệu này có thể được sử dụng trực tiếp để điều trị các khuyết tật về xương (Caló và nnk., 2015).

Harris và cộng sự đã mô tả một vật liệu kỹ thuật mô bao gồm hydrogel sợi nano và xóp nano được hình thành từ các peptide tự lắp ráp vi mô và xóp, không gây miễn dịch, phân hủy sinh học và có khả năng tương tác với các tế bào. Chúng có thể kích thích sự phát triển của mô và sự tạo mạch, hơn nữa, hydrogel này có thể được sử dụng để phân phối thuốc khuếch tán chậm. Các peptide tự lắp ráp được sử dụng để tạo thành hydrogel có các acid amin kỵ nước và ưa nước xen kẽ. Ví dụ, một trong số chúng có trình tự axit amin sau: Arg-Ala-Asp-Ala-Arg-Ala-Asp-Ala-Arg-Ala-Asp-Ala-Arg-Ala-Asp-Ala-Arg-Ala-Asp-Ala. Peptide này được thương mại hóa dưới tên 'PURAMATRIX' (3-D Matrix, Inc., Cambridge, Mass.) Quá trình tự lắp ráp của nó có thể dễ dàng diễn ra trong môi trường nuôi cấy mô (Dulbecco Modified Eagle's Medium, Gibco BRL, Gaithersburg, Md) có chứa huyết thanh bê. Các nếp gấp vảy được trình bày cũng có thể được áp dụng cho các vết thương hở hoặc được cấy ghép bằng phẫu thuật. Người ta đã chứng minh rằng hệ hydrogel chỉ được tạo thành từ một thành phần hoặc một pha có thể không tạo ra môi trường lý tưởng để hỗ trợ tái tạo mô. Ngược lại, cái gọi là vật liệu lai được cho là mang lại kết quả tốt hơn về mặt tăng sinh, biệt hóa và di chuyển tế bào (Caló và nnk., 2015).

Blanchard và cộng sự đã báo cáo việc sử dụng hydrogel dựa trên keratin liên kết ngang tinh khiết cho giàn giáo tế bào kỹ thuật mô. Keratin là một chất polymer sinh học tương thích sinh học và không gây miễn dịch, thúc đẩy quá trình biểu mô hóa và có thể được chiết xuất từ tóc hoặc móng tay của bệnh nhân. Sau khi tinh chế và oxy hóa một phần keratin, dư lượng sulfonic acid của protein, có tính ưa nước, hình thành các liên kết ngang disulfide giữa các mạch chính và liên kết với nước. Các liên kết hydrogen bổ sung sau đó được hình thành trong hydrogel này. Vật liệu đã được chứng minh là phù hợp làm chất hỗ trợ dinh dưỡng và khung cho sự phát triển của tế bào (Caló và nnk., 2015).

Trong khi đó, Song và cộng sự đã đề xuất một hệ hydrogel dựa trên beta-glucan cho kỹ thuật mô được sản xuất bằng công nghệ tổng hợp bức xạ. Beta-glucan (beta-1,6-branched beta-1,3-glucan) có thể thúc đẩy quá trình tái tạo tế bào và sinh tổng hợp collagen, và nó được công nhận là an toàn và tương thích sinh học. Beta-glucan có thể được chiết xuất từ các loại nấm khác nhau như nấm *Schizophyllum* hoặc *Ganoderma lucidum* và hòa tan trong nước cất, sau đó được đổ vào đĩa petri và chiếu xạ cho bước liên kết ngang bằng cách sử dụng tia điện tử, gamma hoặc tia UV ở 5–50 kGy để tạo thành gel. Tế bào gốc có thể nhanh chóng bám dính, phát triển và biệt hóa trên giàn giáo hydrogel mới được hình thành (Caló và nnk., 2015).

Một trong những thách thức quan trọng nhất trong tương lai của kỹ thuật mô là làm thế nào có thể sử dụng polymer để kích thích sự hình thành mạng lưới mạch máu trong mô mong muốn, điều này thật sự rất cần thiết. Hydrogel có thể là một lựa chọn hợp lệ để kiểm soát hiệu quả quá trình tạo mạch, bằng cách cung cấp cục bộ cả yếu tố tạo mạch và tế bào nội mô đến khu vực dự định (Lee và nnk., 2001; Politron và nnk., 2024). Ngoài ra, nhiều loại mô như xương, cơ hoặc mạch máu nằm ở những khu vực đòi hỏi các đặc tính cơ học tuyệt vời mà phần lớn hydrogel hiện có không đáp ứng được, vì vậy các phương pháp mới cần được nghiên cứu trong tương lai để đạt được kết quả tốt hơn.

6. SẢN PHẨM VỆ SINH

Polymer siêu thấm (Superabsorbent polymers, SAPs) đã được đưa vào ngành nông nghiệp và tã lót khoảng ba mươi năm trước, và kể từ đó việc sử dụng chúng đã được mở rộng sang một số ứng dụng khác do khả năng giữ nước tuyệt vời của chúng. SAPs lần đầu tiên được sản xuất thương mại tại Nhật Bản vào năm 1978 để sử dụng trong khăn ăn dành cho phụ nữ và vật liệu ban đầu này được tạo ra từ tinh bột-g-polyacrylate (Caló và nnk., 2015)

Vào cuối những năm 90, hydrogel siêu xốp (superporous hydrogels, SPHs) đã được giới thiệu và trình bày dưới dạng một loại hệ thống polymer thấm nước khác. Giống như SAPs, SPHs được hình thành bởi các polymer ưa nước liên kết cộng hóa trị, nhưng không giống như SAPs, chúng cho thấy động học trương nở nhanh không phụ thuộc vào kích thước đặc biệt. Thế hệ SPHs đầu tiên thường được làm từ acrylamide ưa nước, muối của acrylic acid và sulfopropyl acrylate. Các thế hệ SPHs sau này được biểu thị bằng SPHs lai được tạo ra bằng cách thêm tác nhân lai (polymer tự nhiên hoặc tổng hợp tan trong nước hoặc phân tán có khả năng liên kết ngang hóa học hoặc vật lý) vào SPHs được tạo ra trước đó. Với phương pháp này, có thể tạo ra một mạng lưới polymer xuyên thấu. Ví dụ, SPHs dựa trên acrylamide được tổng hợp với sự có mặt của natri alginate và sau đó, liên kết ngang xảy ra giữa chuỗi alginate và ion canxi tạo thành SPHs lai. Những SPHs gần đây hơn này đã cho thấy những phẩm chất tốt hơn và hữu ích hơn, chẳng hạn như độ bền cơ học và độ đàn hồi cao ngay cả ở trạng thái trương nở. Hydrogel siêu thấm, đặc biệt là vật liệu gốc acrylate, được sử dụng rộng rãi trong các sản phẩm vệ sinh để hấp thụ chất lỏng. Chúng có thể giữ độ ẩm cho da, tăng cường sức khỏe của da, ngăn ngừa hăm tã và mang lại cảm giác thoải mái khi sử dụng. Cha mẹ ở tất cả các nước công nghiệp phát triển cũng như các bệnh viện trên thế giới đều sử dụng tã lót dùng một lần có chứa SAPs.

Sự gia tăng hơn nữa trong việc sử dụng các vật liệu này được quan sát thấy trên thị trường quần tã và sản phẩm không tự chủ dành cho người lớn. SAPs cũng có thể ngăn chặn sự xâm nhập của vi trùng, giảm nguy cơ ô nhiễm phân và khả năng lây lan của bệnh nhiễm trùng đường tiêu hóa. Việc sử dụng SAPs đầu tiên trong ngành tã lót đã được Unicharm ở Nhật Bản đề xuất vào năm 1982, sau đó được sử dụng trong băng vệ sinh. Sau đó, tã trở nên mỏng hơn và khả năng giữ nước cũng được cải thiện. Có thể phát triển loại tã có giá trị rò rỉ dưới 2% và trọng lượng tiêu chuẩn của tã cỡ trung bình có thể giảm khoảng 50%, với một số lợi thế về vấn đề môi trường và giảm chi phí sản xuất (Sanninová và nnk., 2009).

Về tác động sinh thái của tã dùng một lần và các sản phẩm tương tự, cần xem xét mức tiêu thụ tã hiện tại. Ví dụ, một đứa trẻ trong tháng thứ 30 sử dụng khoảng sáu chiếc tã mỗi ngày và mỗi chiếc tã có thể tích 500 cm³, do đó chỉ có một đứa trẻ thải ra trung bình 3000 cm³ rác mỗi ngày, tức là 1092 m³ mỗi năm. Do đó, việc sản xuất tã lót, khăn ăn, ga trải giường bệnh viện, khăn vệ sinh và các sản phẩm tương tự khác có thể tái chế dùng một lần là một trong những mục tiêu quan trọng của ngành công nghiệp hiện đại. Một giải pháp sáng tạo cho vấn đề này gần đây đã được đề xuất, liên quan đến việc sử dụng hydrogel dựa trên cellulose, có khả năng phân hủy sinh học. Các loại hydrogel mới, chứa natri carboxymethylcellulose (NaCMC) và hydroxyethyl cellulose (HEC) liên kết chéo với divinyl sulfone (DVS), có thể trương nở như SAPs và có khả năng giữ nước cao dưới tải ly tâm. Những cải tiến này đạt được bằng cách đưa các cấu trúc vi xốp vào hydrogel, làm tăng khả năng giữ nước và động học trương nở do hiệu ứng mao dẫn.

Bằng sáng chế số 32,649 của Hoa Kỳ mô tả một trong những chế phẩm polymer tạo hydrogel đầu tiên phù hợp cho sản xuất sản phẩm vệ sinh. Nó bao gồm một vật liệu polymer không tan trong nước, có liên kết ngang nhẹ, có thể được điều chế từ cacboxylic acid và anhydride acid, hoặc sunfonic acid không bão hòa olefin, sử dụng phản ứng trùng hợp gốc tự do với sự có mặt của tác nhân liên kết ngang trong dung dịch nước. Vật liệu này có thể được sấy khô để tạo ra các chế phẩm polymer có khả năng tạo thành hydrogel khi tiếp xúc với nước

hoặc chất dịch cơ thể. Chỉ vài năm sau, trong Bằng sáng chế số 5,009,653 của Hoa Kỳ, Osborn đã đề xuất một sản phẩm bao gồm một loại băng vệ sinh phụ nữ mỏng và dẻo với lõi thấm hút được đặt giữa hai tấm khăn giấy đặt trên không. Lõi bao gồm một vật liệu tạo hydrogel, được điều chế từ các monomer có tính acid như acrylic acid, metacrylic acid hoặc sulfonic 2-acrylamido-2-methyl propane acid. Chất liệu này có khả năng thấm hút cao, có thể chịu được lượng kinh nguyệt từ trung bình đến cao và rất phù hợp với cơ thể người dùng, ngăn ngừa nguy cơ rò rỉ và ố màu (Caló và nnk., 2015).

Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để phát triển các sản phẩm mới, không chỉ có thể phòng lên mà còn giữ lại chất lỏng được hấp thụ dưới áp suất bên ngoài hoặc chống lại lực cản tác dụng. Một vật liệu hấp thụ bao gồm một ma trận sợi xốp và hydrogel siêu hấp thụ được mô tả trong bằng sáng chế số 5,147,343 của Hoa Kỳ, vật liệu này ban đầu có thể hấp thụ chất lỏng và trương nở khi đang chịu tải trọng. Chất nền có thể được tạo thành từ bột gỗ hoặc xơ bông cũng như sợi tổng hợp (polyethylene, polyeste polypropylen, ...) và hydrogel có thể được sản xuất từ polyacrylamid, rượu polyvinyl, copolymer anhydride ethylene-maleic hoặc ether polyvinyl. Pampers (thuộc sở hữu của Procter & Gamble) và Huggies (từ Kimberly-Clark) là hai thương hiệu tã dùng một lần được sử dụng rộng rãi nhất, với thị phần toàn cầu lần lượt là khoảng 35% và 22%. Cả hai đều được bán ở hơn 50 quốc gia và có nhiều loại sản phẩm. Các nhà sản xuất đang tập trung nỗ lực vào việc tăng cường sản xuất và kỹ thuật của SAPs với các đặc tính tốt. AUL có hàm lượng monomer dư và các phân hòa tan thấp hơn. Dự kiến sẽ có những phát triển tiếp theo trong lĩnh vực này với việc tạo ra các vật liệu có chứa enzyme và các chất phụ gia khác để ngăn ngừa nhiễm trùng và mùi khó chịu. Ngoài ra, việc mở rộng quy mô sản xuất vật liệu này yêu cầu rõ ràng là các sản phẩm vệ sinh thân thiện với môi trường phải trải qua quá trình phân hủy sinh học.

7. KẾT LUẬN

Hydrogel hiện diện rộng rãi trong các sản phẩm hàng ngày nhưng tiềm năng của chúng vẫn chưa được khám phá hết. Những vật liệu này đã có vai trò rõ ràng trong thị trường kính áp tròng, sản phẩm vệ sinh và băng vết thương nhưng các sản phẩm hydrogel thương mại trong kỹ thuật mô và phân phối thuốc vẫn còn hạn chế. Nhiều thiết bị và hệ thống phân phối thuốc dựa trên hydrogel đã được thiết kế, nghiên cứu và trong một số trường hợp thậm chí còn được cấp bằng sáng chế, tuy nhiên vẫn chưa có nhiều sản phẩm ứng dụng được tung ra thị trường. Dự kiến sẽ có nhiều tiến bộ hơn trong hai lĩnh vực này. Các sản phẩm thương mại hydrogel trong phân phối thuốc và kỹ thuật mô còn hạn chế ở một mức độ nào đó có liên quan đến chi phí sản xuất cao của chúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed, E.M. (2015). Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105-121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
2. Anupam, K., & Bhatnagar, A. (2005). Transdermal delivery of Drugs using biocompatible hydrogels and microneedles. *Advances in Biochemistry & Applications in Medicine*.
3. Caló, E., Khutoryanskiy, V., Vitaliy V., (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252–267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
4. Chapekar, M. S. (2000). Tissue engineering: Challenges and opportunities. *Journal of Biomedical Materials Research*, 53(6), 617-620. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(2000\)53:6<617::AID-JBM1>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-4636(2000)53:6<617::AID-JBM1>3.0.CO;2-C)

5. Cook, J. P., Goodall, G. W., Khutoryanskaya, O. V., & Khutoryanskiy, V. V. (2012). Microwave-Assisted Hydrogel Synthesis: A New Method for Crosslinking Polymers in Aqueous Solutions. *Macromolecular Rapid Communications*, 33(4), 332–336. doi:10.1002/marc.201100742. <https://doi.org/10.1002/marc.201100742>
6. Flores, A., & Kingsley, A. J. W. E. (2007). Topical antimicrobial dressings: an overview. *Wound Essentials*, 2, 182-185. <https://www.yumpu.com/en/document/view/42816622/topical-antimicrobial-dressings-an-overview-wounds-international>
7. Gao, X., Cao, Y., Song, X., Zhang, Z., Xiao, C., He, C., & Chen, X. J. J. o. M. C. B. (2013). pH-and thermo-responsive poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid derivative) copolymers and hydrogels with LCST dependent on pH and alkyl side groups. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(41), 5578-5587. <https://doi.org/10.1039/D4TB00209A>
8. Hiroki, A., Kimura, A., Taguchi, M. J. R. P., & Chemistry. (2023). Development of environmentally friendly soft contact lenses made from cellulose-derived hydrogel materials. *Radiation Physics and Chemistry*, 213, 111257. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2023.111257>
9. Hoare, T. R., & Kohane, D. S. J. p. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49(8), 1993-2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>
10. Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
11. Hu, X., Hao, L., Wang, H., Yang, X., Zhang, G., Wang, G., & Zhang, X. (2011). Hydrogel Contact Lens for Extended Delivery of Ophthalmic Drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2011, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2011/814163>
12. Idumah, C. I., Nwuzor, I., Odera, S., Timothy, U., Ngenegbo, U., & Tanjung, F. A., (2024). Recent advances in polymeric hydrogel nanoarchitectures for drug delivery applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 73(1), 1-32. <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2120875>
13. Kesharwani, P., Bisht, A., Alexander, A., Dave, V., Sharma, S. J. J. o. D. D. S., & Technology. (2021). Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102914. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102914>
14. Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2001). Hydrogels for Tissue Engineering. *Chemical Reviews*, 101(7), 1869–1880. <https://doi.org/10.1021/cr000108x>
15. Maldonado-Codina, C., & Efron, N. J. (2003). Hydrogel lenses-materials and manufacture. *Materials And Manufacture*, 4, 101-113.
16. Mirhaj, M., Labbaf, S., Tavakoli, M., & Seifalian, A. M. J. I. W. J. (2022). Emerging treatment strategies in wound care. *International Wound Journal*, 19(7), 1934-1954. <https://doi.org/10.1111/iwj.13786>
17. Peppas, N. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
18. Politrón-Zepeda, G. A., Fletes-Vargas, G., & Rodríguez-Rodríguez, R. J. G. (2024). Injectable Hydrogels for Nervous Tissue Repair-A Brief Review. *Gels*, 10(3), 190. <https://doi.org/10.3390/gels10030190>
19. Sannino, A., Demitri, C., & Madaghiele, M. (2009). Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications. *Materials*, 2(2), 353-373. <https://doi.org/10.3390/ma2020353>
20. Xu, J., Li, X., & Sun, F. J. A. b. (2010). Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release. *Acta Biomaterialia*, 6(2), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.07.021>

XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI PARACETAMOL VÀ ASCORBIC ACID TRONG THUỐC BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO SỬ DỤNG CỘT PHA ĐẢO C18

Lê Thị Huỳnh Như¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

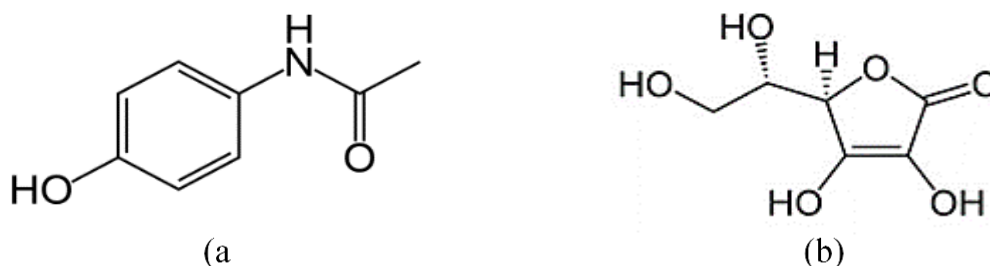
TÓM TẮT

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao là phương pháp đơn giản, chọn lọc, nhanh chóng và chính xác đã được áp dụng để xác định đồng thời paracetamol (PAR) và ascorbic acid (AA) trong mẫu thuốc với pha động là dung dịch đệm KH_2PO_4 0,05 M (pH 3,5) : acetonitrile (90 : 10); tốc độ dòng pha động là 1,0 mL/phút; thể tích mẫu bơm là 20 μL ; bước sóng phát hiện là 235 nm; cột Shimpack C18 pha đảo (4,6 \times 250 mm, 5 μm). Kết quả cho thấy phương pháp phân tích có độ lặp lại nhỏ hơn 3% với RSD của PAR là 0,5%; của AA là 0,9%, độ thu hồi Rev của PAR từ 101,2% đến 103,7%; của AA từ 98,3% đến 104,5%.

Từ khóa: ascorbic acid, paracetamol, HPLC

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Paracetamol (N-acetyl-p-aminophenol) là thuốc có tác dụng hạ sốt và giảm đau, tuy nhiên không như aspirin nó không hoặc ít có tác dụng chống viêm. So với các thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal antiinflammatory drugs, viết tắt là NSAIDs), paracetamol có rất ít tác dụng phụ. Ascorbic acid (5-(1,2-Dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxy-2(5H)-furanone) hay vitamin C là một chất chống oxy hóa cần thiết đối với dinh dưỡng của con người nếu thiếu vitamin C có thể dẫn đến bệnh scorbut đặc trưng khiến cho xương và răng không bình thường (Trần Thu Nga, 2010). Thuốc chứa hỗn hợp paracetamol và ascorbic acid đã được sản xuất và đưa vào sử dụng từ lâu, được phối trộn nhiều trong các loại dược phẩm giảm đau, hạ sốt có trên thị trường như Hapacol Kids, Effe Paracetamol, Efferalgan Vitamin C, Effer-Paralmax C...



Hình 1. Cấu trúc của paracetamol (a) và ascorbic acid (b)

Đã có nhiều phương pháp dùng để xác định đồng thời PAR và AA như phương pháp quang phổ (Trần Thu Nga, 2010; Trần Thúc Bình và nnk, 2015), phương pháp điện hóa (Lê Thị Hòa và nnk, 2019; Trần Thanh Tâm Đoàn, 2020), phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) (Yara Elkady và nnk, 2020; Petra Koblová và nnk, 2012, Boyka Tsvetkova và nnk,

2012). Trong đó phương pháp HPLC được xem là phương pháp chuẩn được các trung tâm kiểm nghiệm áp dụng do có các ưu điểm như có độ nhạy cao, khả năng định lượng tốt, thích hợp tách các hợp chất khó bay hơi hoặc dễ phân hủy nhiệt (Mai Xuân Trường và cộng sự, 2014).

Trong bài viết này chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu xác định đồng thời PAR và AA trong thuốc bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị và hóa chất

Chất chuẩn paracetamol, ascorbic acid do Viện kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Bộ Y tế sản xuất. Các hóa chất: KH_2PO_4 , acetonitrile, methanol... của Merck (99,9%).

Thuốc Effer-Paralmax C (mỗi viên chứa 500 mg paracetamol và 150 mg ascorbic acid): sản xuất bởi công ty Boston – Việt Nam. Ngày sản xuất: 06/2021. Hạn sử dụng: 06/2024.

Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu SPD - 20A với detector UV - Vis SPD - 20A / 20AV; cột Shimpack C18 pha đảo ($4,6 \times 250$ mm, $5 \mu\text{m}$); thể tích mẫu bơm $20 \mu\text{L}$; cân phân tích OHAUS PA214 có độ chính xác $0,0001$ g; máy đo pH; máy rung siêu âm và các dụng cụ thủy tinh cần thiết khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp HPLC

Xác định đồng thời PAR, AA trong thuốc bằng phương pháp HPLC dựa trên sự phân bố qua lại giữa hai pha của các phân tử chất tan dẫn đến việc khác nhau về thời gian lưu của các chất.

Bước 1: Hòa tan mẫu bằng dung dịch đệm

Bước 2: Lọc mẫu qua màng lọc $0,45 \mu\text{m}$.

Bước 3: Pha nồng độ mẫu ở mức vừa phải, không vượt quá khả năng tách của cột.

Bước 4: Tiến hành định lượng các chất theo phương pháp đường chuẩn.

2.2.2. Phương pháp đánh giá độ tin cậy

- Đánh giá độ đúng của phương pháp đối với các mẫu thuốc nghiên cứu thông qua độ thu hồi bằng cách phân tích mẫu thực tế thêm chuẩn. Độ thu hồi (Rev) được tính theo công thức:

$$\text{Rev (\%)} = \frac{x_2 - x_0}{x_1} \times 100\%$$

Trong đó:

x_2 : nồng độ chất phân tích trong mẫu đã thêm chuẩn;

x_1 : nồng độ chất phân tích thêm chuẩn vào mẫu;

x_0 : nồng độ chất phân tích trong mẫu (không thêm chuẩn).

- Độ lặp lại của phương pháp được đánh giá qua giá trị độ lệch chuẩn (SD) hoặc độ lệch chuẩn tương đối (RSD) khi tiến hành phân tích lặp lại:

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$RSD (\%) = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100$$

Trong đó:

- x_i : giá trị nồng độ tính được tại lần đo thứ i ;
- \bar{x} : giá trị trung bình của nồng độ sau n lần đo;
- n : số lần thí nghiệm.

- Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) được xác định theo quy tắc “ 3σ ”:

$$LOD = 3S_{y/x}/b$$

$$LOQ = 10S_{y/x}/b$$

Trong đó: $S_{y/x}$ là sai số chuẩn của đường hồi quy tuyến tính; b là hệ số góc của phương trình hồi quy tuyến tính

2.2.3. Phương pháp thống kê

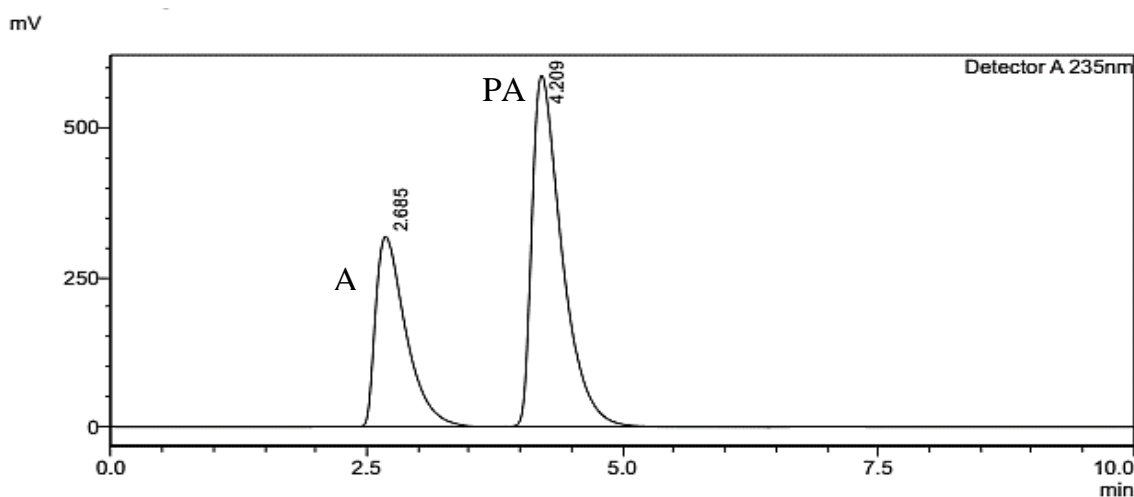
Phương pháp thống kê được áp dụng để xử lý số liệu thực nghiệm, phân tích hồi quy tuyến tính và đánh giá độ tin cậy của phương pháp phân tích.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Khảo sát các điều kiện tiến hành sắc ký

3.1.1. Khảo sát bước sóng đo

Chúng tôi tiến hành chạy sắc ký hỗn hợp PAR : AA (tỉ lệ 200 : 200 $\mu\text{g/mL}$) tại các bước sóng 210, 215, 220, ..., 260 nm. Sự thay đổi bước sóng đo làm thay đổi đáng kể độ lớn tín hiệu cũng như hiệu quả tách. Tuy nhiên tại bước sóng 235 nm cho độ lớn tín hiệu tốt, hiệu quả tách cao với đường nền phẳng.

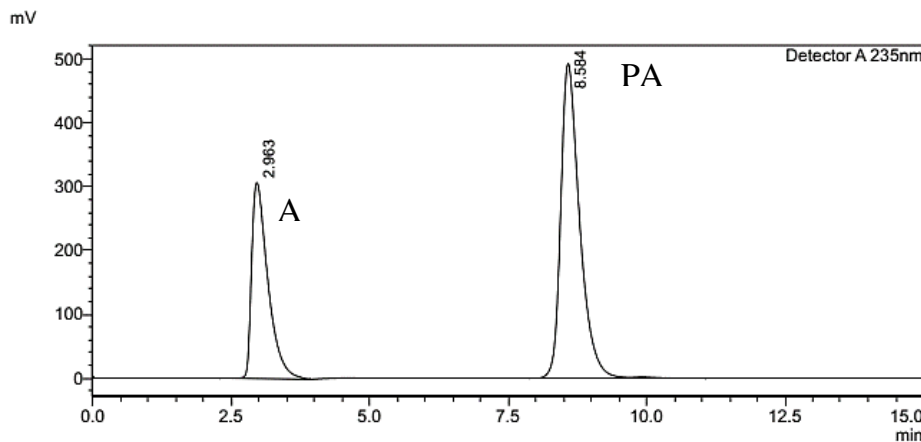


Hình 2. Sắc đồ của dung dịch PAR : AA (200 : 200 $\mu\text{g/mL}$) tại 235 nm

3.1.2. Khảo sát pha động

Để chọn được pha động và tỉ lệ pha động thích hợp, chúng tôi đã tiến hành khảo sát tỉ lệ thành phần pha động là hỗn hợp đệm KH_2PO_4 0,05 M : acetonitrile: methanol ở các tỷ lệ thể tích lần lượt là 70 : 0 : 30 đến 70 : 30 : 0 (mỗi điểm cách nhau 5%). Ở tỉ lệ 70 : 30 : 0 cho kết

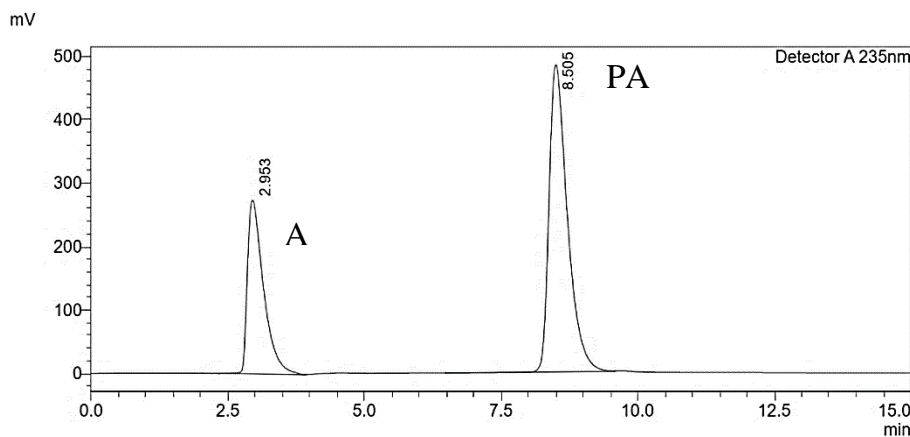
quả tốt, tuy nhiên với mục tiêu đơn giản hóa thành phần pha động, không sử dụng dung môi độc như methanol. Chúng tôi tiếp tục khảo sát tỉ lệ thành phần pha động là hỗn hợp đệm KH_2PO_4 0,05 M : acetonitrile ở các tỉ lệ thể tích lần lượt là 60 : 40 đến 90 : 10 (mỗi điểm cách nhau 10%) và 85 : 15; 95 : 5. Kết quả cho thấy sự thay đổi tỉ lệ thành phần pha động làm thay đổi đáng kể kết quả sắc ký. Tuy nhiên ở tỉ lệ hỗn hợp đệm KH_2PO_4 0,05 M : acetonitrile 90 : 10 (hình 3) cho kết quả tốt nhất.



Hình 3. Sắc đồ PAR và AA với pha động đệm : acetonitrile (90 : 10)

3.1.3. Khảo sát tốc độ dòng

Tiến hành chạy sắc ký hỗn hợp dung dịch PAR và AA với các tốc độ dòng lần lượt là 1 mL/phút, 1,25 mL/phút, 1,5 mL/phút và 2 mL/phút. Ở tốc độ dòng pha động là 1 mL/phút cho kết quả tốt nhất, khi tăng tốc độ dòng hiệu quả tách giảm đồng thời độ lớn tín hiệu giảm dần.



Hình 4. Sắc đồ PAR và AA với tốc độ dòng 1 mL/phút

3.2. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp phân tích

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) của phương pháp phân tích được xác định theo quy tắc “3 σ ” với $S_{y/x}$ là sai số chuẩn của đường hồi quy tuyến tính và b là hệ số góc của phương trình hồi quy tuyến tính.

Bảng 1. LOD và LOQ của PAR và AA

Chất	Phương trình hồi quy tuyến tính	Hệ số b	$S_{y/x}$	LOD ($\mu\text{g/mL}$)	LOQ ($\mu\text{g/mL}$)
PAR	$y = 58525x + 1920678$	58525	144224	7,39	24,64
AA	$y = 36685x - 154819$	36685	76592	6,26	20,88

Độ lặp lại

Độ lặp lại được xác định bằng cách đo lặp lại 4 lần với hỗn hợp dung dịch chuẩn PAR và AA ở các tỉ lệ nồng độ 500 : 200 µg/mL; 400 : 150 µg/mL với điều kiện sắc ký đã chọn. Kết quả thu được ở bảng 2, 3 cho thấy độ lặp lại của phương pháp là rất tốt với RSD của PAR là 0,04 - 0,85%, của AA là 0 - 0,99%.

Bảng 2. Độ lặp lại của mẫu PAR : AA (500:200 µg/mL)

Mẫu	PAR			AA		
	tr (phút)	H (mV)	S (mAuxphút)	tr (phút)	H (mV)	S (mAuxphút)
1	8,429	1557373	31058000	2,957	432298	7059262
2	8,423	1551242	31063806	2,948	431869	7110617
3	8,429	1559699	31060709	2,949	423271	7076884
4	8,430	1556307	30920291	2,950	427080	7187166
Số liệu thống kê						
\bar{X}	8,43	1556155	31025701	2,95	428629	7108482
S	0,003	3568	70313	0,004	4284	56617
RSD (%)	0,04	0,23	0,23	0,14	0,99	0,80

tr là thời gian lưu, H là chiều cao, S là diện tích

\bar{X} : giá trị trung bình (n = 4); S: độ lệch chuẩn; RSD: độ lệch chuẩn tương đối

Bảng 3. Độ lặp lại của mẫu PAR : AA (400:150 µg/mL)

Mẫu	PAR			AA		
	tr (phút)	H (mV)	S (mAuxphút)	tr (phút)	H (mV)	S (mAuxphút)
1	8,424	1271248	25302836	2,950	321648	5550069
2	8,419	1271015	25290320	2,950	320129	5430086
3	8,392	1293428	25549836	2,950	321188	5443445
4	8,418	1284007	25547909	2,950	323497	5464600
Số liệu thống kê						
\bar{X}	8,413	1279924	25422725	2,950	321615	5472050
S	0,014	10857	145754	0	1406	53918
RSD (%)	0,171	0,85	0,57	0	0,44	0,99

3.3. Áp dụng thực tế

3.3.1. Chuẩn bị mẫu

Cân chính xác 20 viên thuốc Effer-Paralmax C. Sau đó tính khối lượng trung bình của mỗi viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác m (g) bột thuốc (khoảng 1/5 khối lượng viên thuốc). Hòa tan mẫu bằng dung dịch đệm sau đó chuyển toàn bộ vào bình định mức 100 mL, thêm đệm đến vạch. Tiến hành rung siêu âm trong 15 phút, lọc qua màng lọc 0,45 µm. Hút 12,5 mL dung dịch vừa pha cho vào bình định mức 25 mL và định mức bằng dung dịch đệm.

Hàm lượng của PAR và AA trong một viên được tính theo công thức sau:

$$a \text{ (mg/viên)} = \frac{C \times \bar{M} \times 0,2}{m}$$

Trong đó:

a: hàm lượng của PAR, AA trong một viên

C: nồng độ của chất xác định được trong dung dịch mẫu (µg/mL)

\bar{M} : khối lượng trung bình của một viên (g)

m: khối lượng bột viên đã cân để định lượng (g)

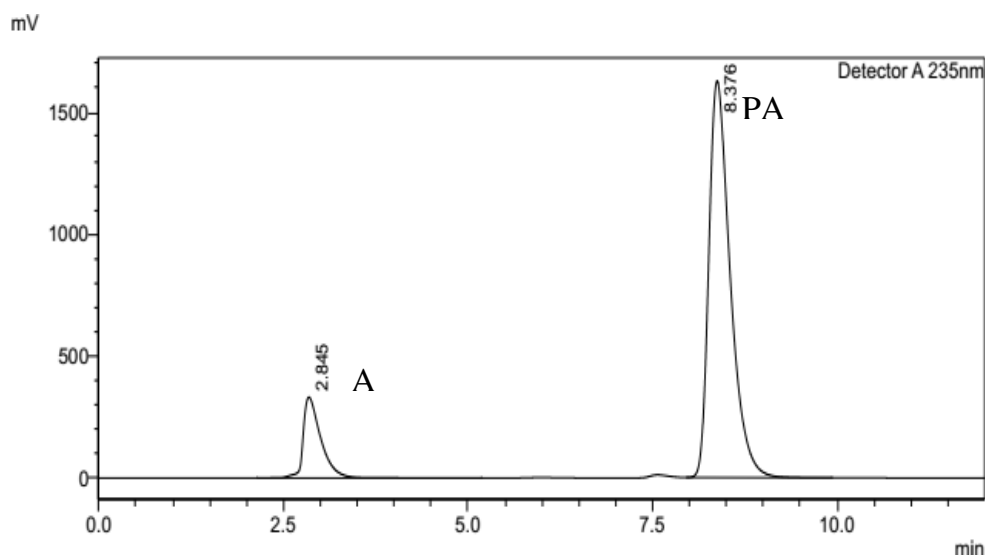
0,2: hệ số chuyển đổi

3.3.2. Xác định đồng thời PAR và AA trong thuốc

Độ lặp lại: Tiến hành chạy sắc ký dung dịch mẫu thuốc Effer-Paralmax C đã chuẩn bị như trên thu được kết quả như bảng 4 và hình 5.

Bảng 4. Kết quả phân tích PAR và AA trong thuốc Effer-Paralmax C

Lượng thuốc (g)	S mAuxphút	Hàm lượng (mg/viên)	Sai lệch so với nhãn (%)	Số liệu thống kê
PAR				
0,5879	31010213	497,0	99,5	\bar{X} = 500,8 SD = 2,846 RSD (%) = 0,5 μ = 500,8 ± 4,5
0,5885	31400799	503,7	100,7	
0,5884	31333590	502,6	100,5	
0,5881	31131573	499,4	99,8	
AA				
0,5879	5194094	145,9	97,3	\bar{X} = 147,7 SD = 1,130 RSD (%) = 0,9 μ = 147,7 ± 2,1
0,5885	5310179	148,9	99,3	
0,5884	5290849	148,4	98,9	
0,5881	5251070	147,5	98,3	



Hình 5. Sắc đồ của mẫu thuốc Effer-Paralmax C

Từ kết quả xác định PAR và AA trong thuốc Effer-Paralmax C ở bảng 4 cho thấy RSD của PAR và AA đều nhỏ hơn 3% (PAR: 0,5%; AA: 0,9%) là phù hợp với yêu cầu về phân tích định lượng (Bộ Y tế, 2017). Do đó, độ lặp lại của phương pháp phân tích là đạt yêu cầu.

- Độ đúng của quy trình phân tích

Kết quả bảng 5 cho thấy phương pháp thêm chuẩn đối với thuốc Effer-Paralmax C có độ thu hồi Rev của PAR từ 101,2% đến 103,7% và Rev của AA từ 98,3% đến 104,5%. Đối với các phép thử định lượng, Rev phải đạt từ 90 - 110% (Bộ Y tế, 2017). Do đó, chúng tôi kết luận phương pháp phân tích PAR và AA trong mẫu thuốc Effer-Paralmax C đạt yêu cầu về độ đúng.

Bảng 5. Kết quả độ đúng của phương pháp

Chất	Mẫu	X ₀ (µg/mL)	X ₁ (µg/mL)	X ₂ (µg/mL)	Rev(%)	Số liệu thống kê
PAR	1	397,2	80	480,1	103,5	$\bar{X}_{(Rev)} = 102,7$ SD = 1,2 RSD (%) = 1,2
	2	397,2	80	478,2	101,2	
	3	400,1	80	483,1	103,7	
	4	397,2	80	479,1	102,5	
AA	1	117,9	20	137,8	99,4	$\bar{X}_{(Rev)} = 100,5$ SD = 1,3 RSD (%) = 1,3
	2	117,9	20	137,6	98,3	
	3	158,0	20	178,9	104,5	
	4	117,9	20	137,9	99,7	

4. KẾT LUẬN

Các điều kiện sắc ký thích hợp cho phép xác định đồng thời PAR và AA: pha động là dung dịch đệm KH₂PO₄ 0,05 M và acetonitrile với tỷ lệ thể tích là 90 : 10; bước sóng đo: 235 nm; tốc độ dòng pha động: 1 mL/phút; cột: Shimpack C18 pha đảo (4,6 × 250 mm, 5 µm); thể tích bơm mẫu: 20 µL. Phương pháp phân tích có độ lặp lại cao (RSD = 0,5% với PAR, 0,9% với AA) và độ đúng tốt (Rev = 102,7% với PAR và 100,5% với AA).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2017). *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
- Trần Thúc Bình và Nguyễn Đức Thái (2015). Xác định paracetamol và axit ascorbic trong dược phẩm bằng phương pháp quang phổ đạo hàm. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, 20(3) 29 - 39.
- Boyka Tsvetkova, Ivanka Pencheva, Alexander Zlatkov and Plamen Peikov (2012). Simultaneous high performance liquid chromatography determination of paracetamol and ascorbic acid in tablet dosage forms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(17) 1332 - 1336.
- Trần Thanh Tâm Đoàn (2020). *Nghiên cứu phát triển điện cực biến tính với graphen oxit để phân tích axit ascorbic, paracetamol và caffein bằng phương pháp von-ampe hòa tan* (Luận văn tiến sĩ Hóa học). Trường Đại học Khoa học - Đại học Huế. Thừa Thiên Huế.
- Lê Thị Hòa, Đoàn Thuật và Nguyễn Anh Thu (2019). Nghiên cứu khả năng phân tích đồng thời acid ascorbic và paracetamol bằng phương pháp điện hóa sử dụng điện cực biến tính UIO - 66/GEC. *Tạp chí Hóa học và Ứng dụng*, 50(6) 5 - 7.
- Trần Thu Nga (2010). *Xác định đồng thời acetaminophen và axit ascorbic trong thuốc Hapacol kids và Effe - paracetamol theo phương pháp phổ hấp thụ phân tử sử dụng chương trình lọc Kalman* (Luận văn thạc sĩ Hóa học). Trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên. Thái Nguyên.
- Petra Koblov a, Hana Sklen arov a, Ivana Brabcov a and Petr Solich (2012). Development and validation of a rapid HPLC method for the determination of ascorbic acid, phenylephrine, paracetamol and caffeine using a monolithic column. *Analytical Methods*, (4) 1588 - 1591.
- Mai Xuân Trường và Vũ Duy Long (2014). Định lượng đồng thời paracetamol, chlorpheniramine maleate và phenylephrine HCl trong thuốc Tiffy bằng phương pháp HPLC. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 118(4) 175 - 178.
- Yara Elkady, Sobhy M. El-Adl, Mohamed Baraka, Mahmoud M. Sebaiy (2020). HPLC method for simultaneous determination of ascorbic acid, phenylephrine, paracetamol, caffeine in their pure and dosage forms. *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*, 6(7) 7 - 16.

ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ỨNG CHẾ ẪN MÒN CỦA CAO LÁ SUNG ĐỐI VỚI THÉP CARBON TRONG MÔI TRƯỜNG ACID HCl 0,1 M BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN HÓA VÀ PHÂN TÍCH BỀ MẶT

Hà Tuấn Anh¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Thép carbon là một trong những hợp kim quan trọng của sắt, có nhiều ứng dụng công nghiệp và kỹ thuật vì tính chất cơ học tuyệt vời của nó. Mặc dù thép carbon có ứng dụng rộng rãi, nhưng nó rất dễ bị ăn mòn do tính không ổn định nhiệt động của nó. Việc sử dụng các chất ức chế là một trong những phương pháp thiết thực nhất để bảo vệ chống ăn mòn, đặc biệt là trong các dung dịch axit để ngăn chặn sự hòa tan kim loại. Trong nghiên cứu này đã sử dụng phương pháp điện hóa và phương pháp phân tích bề mặt bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) để nghiên cứu khả năng ức chế ăn mòn thép trong môi trường axit clohidric 0,1M của cao chiết lá sung. Phương pháp phân tích điện hóa cho thấy hiệu suất ức chế cao nhất đạt 93,11% khi nồng độ chất ức chế là 1500ppm. Phân tích bề mặt bằng kính hiển vi điện tử quét cho thấy bề mặt thép bị ăn mòn nghiêm trọng khi dung dịch ăn mòn không có chất ức chế, nhưng ít bị ăn mòn hơn trên khi có thêm chất ức chế. Như vậy cao lá sung là một chất ức chế ăn mòn rất tốt cho thép carbon trong môi trường acid HCl 0,1M.

Từ khóa: lá sung, ức chế ăn mòn, thép carbon, phân tích điện hóa, phân tích bề mặt

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thép carbon đóng một vai trò quan trọng trong đời sống cũng như sử dụng trong các ngành công nghiệp trên toàn cầu, bao gồm xây dựng, sản xuất linh kiện ô tô, hàng hải, sản xuất thiết bị công nghiệp, giao thông vận tải, xử lý hóa chất, ... (P.R. Knowles, 1989) vì độ bền của chúng, các đặc điểm an toàn về môi trường, hòa hoãn, lốc xoáy và bão, chi phí thấp và khả năng chế tạo dễ dàng của chúng nhờ khả năng hàn và tạo hình (Norman Bailey, 1994). Thật không may, chúng dễ bị ăn mòn trong môi trường khí quyển (đặc biệt trong môi trường chứa muối, axit... (A.M.El-Sherik, 2017). Do đó, nhiều nỗ lực đã tập trung vào việc cải thiện khả năng chống ăn mòn của thép để mở rộng các ứng dụng của nó. Có nhiều phương pháp để bảo vệ thép khỏi sự ăn mòn như sử dụng các nguyên tố hợp kim (N.D. Nam và nnk, 2012), lớp phủ (J.R. Deepak và nnk, 2019), cán nóng và nguội (N.D. Nam và nnk, 2014), thay đổi bề mặt (S. Bashir và nnk, 2019), sử dụng chất ức chế ăn mòn (N. Soltani và nnk, 2020).

Trong các phương pháp chống ăn mòn thì phương pháp sử dụng chất ức chế ăn mòn được sử dụng phổ biến do tiết kiệm chi phí và dễ sử dụng, đặc biệt vì chúng không ảnh hưởng đến quá trình xử lý (E. McCafferty, 1979). Những hệ hợp chất có nền cromat được biết đến là chất ức chế ăn mòn hiệu quả và được sử dụng rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp. Cromat chứa ion CrO_4^{2-} được hấp phụ trên bề mặt kim loại có tác dụng bảo vệ kim loại khỏi ăn mòn (H.J. Gibb và nnk, 2000). Các hệ thống này giảm thiểu tốc độ của cả phản ứng tan và khử thép, đồng thời tạo ra một lớp bảo vệ trên bề mặt kim loại, dẫn đến khả năng chống ăn mòn rộng rãi cho kim loại trong môi trường ăn mòn mạnh. Tuy nhiên, chúng được coi là không thích hợp để sử

dụng vài thập kỷ gần đây vì gây hại cho môi trường và sức khỏe, đặc biệt chúng có thể gây ra nguy cơ ung thư phổi (L.T. Thanh và nnk, 2020). Sau đó, imidazoline và các hợp chất của nó được phát triển và được khuyến nghị là chất ức chế ăn mòn an toàn và hiệu quả, kiểm soát cả cực dương và cực âm của các phản ứng điện hóa, cho thấy hạn chế sự hòa tan kim loại và giảm tốc độ phản ứng (M. El Faydy và nnk, 2020). Imidazoline và các hợp chất của nó chứa các nguyên tử nitơ có thể tự phát triển như một hiện tượng hấp phụ trên bề mặt để chặn các khu vực hoạt động tồn tại trên bề mặt, tạo thành một lớp rào cản vật lý ngăn cản sự hình thành của các ion xâm thực vào bề mặt thép. Tuy nhiên, một số imidazoline và các hợp chất của chúng rất khó phân hủy trong dung dịch nước và đôi khi dễ bị thủy phân, ngoài ra còn xảy ra hiện tượng ăn mòn cục bộ (Y. Tan và nnk, 2011). Sau đó, các hợp chất hữu cơ đất hiếm (REM) nhanh chóng được phát triển như một lựa chọn an toàn hơn cho môi trường và sức khỏe, đồng thời cũng có hiệu quả hơn trong việc xử lý (T.D. Manh và nnk, 2019). Một phương pháp trong đó là tổng hợp hợp chất kim loại đất hiếm kết hợp với gốc hữu cơ tạo hợp chất có khả năng ức chế ăn mòn cao. Hợp chất hữu cơ với kim loại đất hiếm đã trải qua sự phát triển nhanh chóng trong những thập kỷ gần đây. Việc kết hợp kim loại hiếm với các nhóm chức hữu cơ phức tạp đã tạo ra những hợp chất ức chế đa chức năng do sự kết hợp tính chất ức chế của cả gốc hữu cơ và kim loại đất hiếm, những hợp chất này đã thể hiện khả năng ức chế ngoài mong đợi so với những hợp chất riêng biệt tại cùng nồng độ. Bề mặt thép có thể kết hợp với gốc carboxylate của chất ức chế và sản phẩm thủy phân của ion kim loại đất hiếm dẫn đến hình thành một lớp màng bảo vệ chắc và dính chặt trên bề mặt kim loại. Do đó, hợp chất hữu cơ với kim loại đất hiếm đã thể hiện khả năng ức chế ăn mòn hiệu quả và thân thiện với môi trường cho cả những bề mặt thép và nhôm. Những hợp chất này có khả năng làm chậm cả phản ứng anot và catốt nên là chất ức chế hỗn hợp và dẫn đến khả năng ức chế ăn mòn hiệu quả.

Trong khi đó, các chất chiết xuất từ thực vật cũng đã được xem xét sử dụng làm chất ức chế ăn mòn tiềm năng thân thiện với môi trường đối với kim loại trong các dung dịch ăn mòn khác nhau. Có thể đạt được hiệu suất hấp thụ cao của các sản phẩm chiết xuất từ thực vật đối với thép do sự tồn tại của alkaloid, flavonoid, polyphenol và các nguyên tử có độ âm điện cao, cũng như các nhóm chức dị vòng có thể tương tác với bề mặt thép để tạo thành một lớp màng bảo vệ, dẫn đến khả năng bảo vệ chống ăn mòn cao. Sự hình thành màng bảo vệ có thể ngăn chặn sự tấn công của các ion ăn mòn trong dung dịch ở các vị trí hoạt động trên bề mặt chất nền nhờ hệ thống liên hợp p của các nhóm chức chứa các nguyên tố có độ âm điện cao chứa nitơ, oxy, lưu huỳnh...

Lá cây sung với thành phần chứa alkaloid, flavonoid, sterol, glycoside, saponin glycoside, tannin, carbohydrate (N.N. Greenwood và nnk, 2012). Thành phần của các hợp chất này có chứa các nguyên tố có độ âm điện cao như O, N, C có thể tạo liên kết với các ion kim loại tạo nên các bộ khung trên bề mặt kim loại, hình thành nên lớp bảo vệ ngăn cản quá trình ăn mòn. Chính vì vậy, lá cây sung được kỳ vọng là một chất ức chế ăn mòn mới, xanh, thân thiện với môi trường.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu nền

Chất nền là thép AS1020 được gia công với kích thước $1 \times 1 \times 0.3 \text{ cm}^3$. Thành phần vật liệu nền được phân tích bằng quang phổ phát xạ quang học (Optical Emission Spectroscopy OES). Quy trình chuẩn bị mẫu và tiến hành thí nghiệm dựa theo tiêu chuẩn ASTM G5. Mẫu thép được sử dụng cho phân tích ăn mòn được mài bằng giấy mài có độ nhám 200, 400, 600 và cuối cùng là 1200. Mẫu điện cực làm việc (working electrode) được sử dụng cho các phân tích điện hóa được đúc khuôn bằng hỗn hợp EpoFix resin và chất làm cứng với tỉ lệ khối lượng 17:1. Diện tích bề mặt tiếp xúc của điện cực làm việc với dung dịch là 1 cm^2 . Tất cả các mẫu thép được rửa sạch bằng ethanol và được sấy khô trước khi tiến hành thí nghiệm.

2.2. Hóa chất

Các hóa chất chủ yếu sử dụng trong đề tài này được trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Các loại hóa chất sử dụng chính trong đề tài

Stt	Hóa chất	Hãng	Độ tinh khiết
1	HCl	Merck	≥ 99.5 %
2	Ethanol	Merck	≥ 99.9 %
3	Nước cất hai lần	Chemsol	≥ 99.9 %

2.3. Chuẩn bị cao lá Sung (FRLE)

Lá sung được thu hái ở Bình Dương với khối lượng 5 kg lá tươi và làm sạch nhiều lần bằng nước để loại bỏ bụi và côn trùng, sấy khô trong tủ sấy chân không ở 60⁰C, sau đó được nghiền thành bột được 1 kg. Bột nghiền được tách chiết trong hệ thống Soxhlet chứa dung môi C₂H₅OH (99 %) ở 75 °C. Sau đó, cao ethanol lỏng được loại dung môi bằng máy cô quay và thu được 11,5 gam sản phẩm cuối là cao ethanol đặc của lá Sung (FRLE). Cao FRLE sau đó được thêm vào dung dịch HCl 0,1 M với các nồng độ 0, 500, 1000, 1500 và 2000 ppm để sử dụng cho quá trình thí nghiệm.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

2.4.1. Phương pháp điện hóa:

Các thử nghiệm điện hóa được thực hiện trên hệ thống VSP Potentiostat (Biologic Scientific Instruments) tại phòng thí nghiệm của Viện nghiên cứu cơ bản và ứng dụng, Đại học Duy Tân cơ sở Thành phố Hồ Chí Minh. Điện cực Ag/AgCl và lưới titan được lần lượt sử dụng làm điện cực tham chiếu và điện cực đối trong hệ thống ba điện cực. Sau 1 h ngâm trong dung dịch HCl 0.1 M khi không có và có chất ức chế FRLE để ổn định điện thế mạch hở (OCP), phép đo phổ trở kháng điện hóa (EIS) được thực hiện mỗi 1 giờ trong suốt 24 h, thông số điện áp xoay chiều hình sin có biên độ 10 mV và dải tần số quét từ 100 kHz đến 10 mHz. Tiếp theo, phương pháp phân cực tuyến tính (LPR) được thực hiện tại các giá trị ±20 mV_{OCP} và tốc độ quét 166×10⁻³ mV/s. Các thí nghiệm phân cực thế động, phân cực anot và catot được thực hiện sau khi ngâm mẫu 24 h trong dung dịch HCl 0,1 M tại OCP với tốc độ quét 166×10⁻³ mV/s từ -250 mV_{OCP} đến -250 mV_{Ag/AgCl}, trong khi phân cực anot và catot được tiến hành tại tốc độ quét 166×10⁻³ mV/s từ V_{OCP} đến -300 và -1200 mV_{Ag/AgCl}.

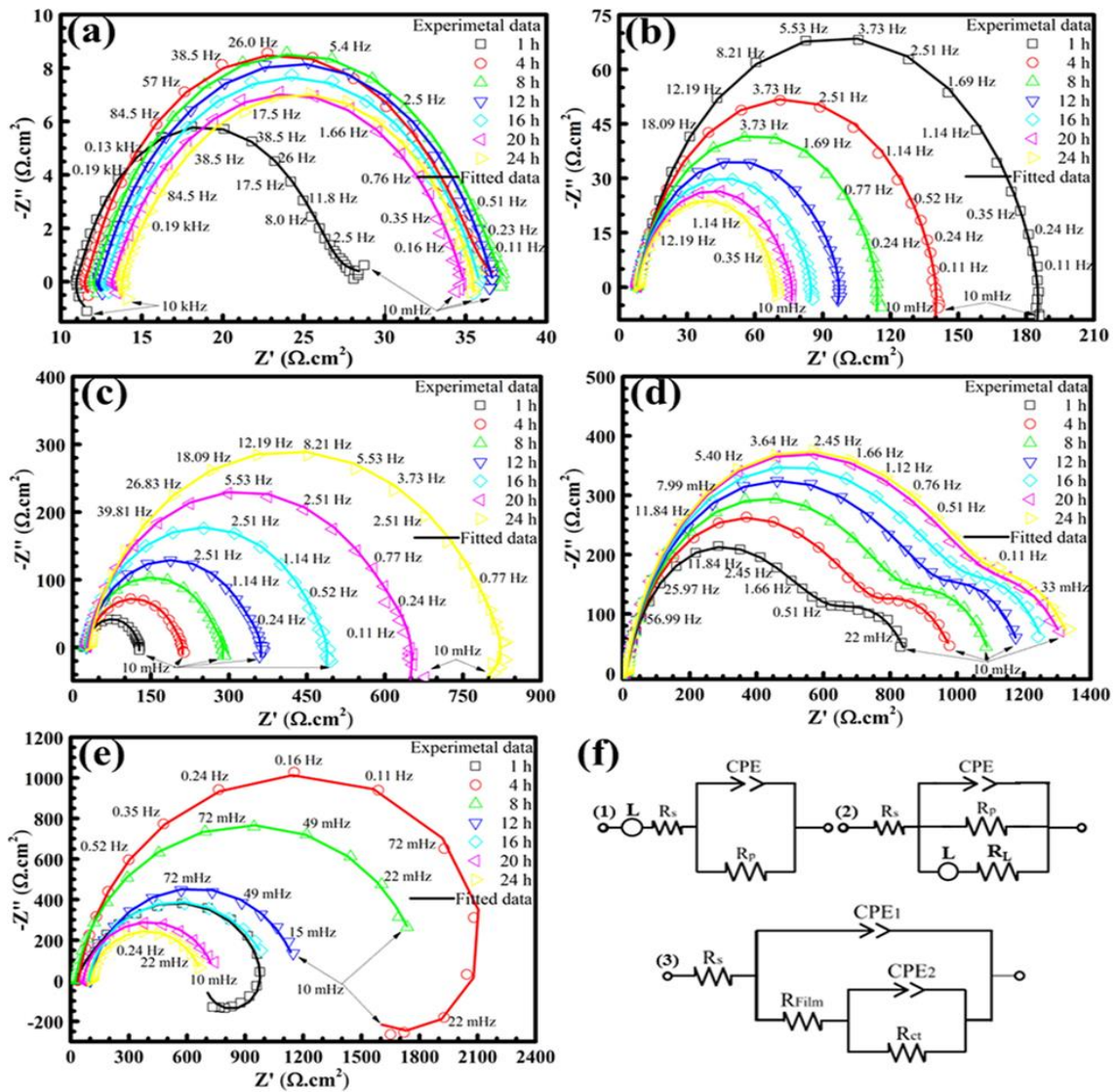
2.4.2. Phương pháp phân tích bề mặt SEM:

Hình ảnh hiển vi điện tử (SEM) của mẫu thép sau quá trình ngâm 24 h trong dung dịch HCl 0.1 M khi không có và có chất ức chế FRLE được đo bằng hệ thống Supra 55 VP SEM ở điện áp gia tốc (EHT) 20 kV và khoảng cách làm việc (WD) 10 mm. Kỹ thuật chụp SEM được thực hiện trên máy JEOL 6490 của Viện Khoa học vật liệu (Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Phân tích điện hóa

Hình 1 (a – e) mô tả phản ứng trở kháng điện hóa trong các phổ Nyquist (bao gồm Z' là trở kháng thực và Z'' là trở kháng ảo) của bề mặt thép trong dung dịch ăn mòn có nồng độ chất ức chế FRLE 0 – 2000 ppm.



Hình 1. Phở trở kháng điện hóa dạng Nyquist của thép trong 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa (a) 0, (b) 500, (c) 1000, (d) 1500 và (e) 2000 ppm FRLE và (f) đề xuất mạch tương đương để tính toán các thông số trở kháng.

Các giá trị trở kháng rất nhỏ và hình bán nguyệt bị nén xuống nhiều hơn cho thấy thép bị ăn mòn nghiêm trọng khi ngâm trong hệ thống không có chất ức chế (0 ppm FRLE), bao gồm một bong bóng hydro lớn trên bề mặt thép. Điều này có thể liên quan đến sự xuất hiện của thành phần điện cảm trong dải tần số cao. Điều thú vị là khi FRLE thêm vào dung dịch được khảo sát, thành phần điện cảm trong dải tần số cao biến mất đối với tất cả các mẫu ngâm (trong các hệ thống bị ức chế), trong khi hình bán nguyệt trở nên mở hơn và các giá trị trở kháng tăng lên cùng với sự gia tăng của nồng độ FRLE. Phở trở kháng điện hóa dạng Nyquist chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ FRLE lên đến 1500 ppm và tăng thời gian ngâm đã nâng cao trở kháng điện hóa bề mặt, dẫn đến cải thiện khả năng chống ăn mòn của thép trong dung dịch HCl 0,1 M. Khi thêm FRLE vào dung dịch HCl 0,1 M, hình dạng của các hình bán nguyệt đã thay đổi đáng kể về tỷ lệ và đường kính. Đặc biệt, hai hình bán nguyệt nén xuống rõ ràng là kết quả của việc ngâm thép trong dung dịch chứa 1500 ppm, cho thấy lớp màng bảo vệ được hình thành hoàn toàn trên bề mặt. Ngược lại, các giá trị giới hạn và đường kính hình bán nguyệt của các mẫu đối với thép ngâm trong dung dịch chứa 2000 ppm FRLE trước tiên tăng lên đến 4 h và sau đó giảm đột ngột, cho thấy sự hình thành màng trên bề mặt thép không ổn định. Ngoài ra, một thành phần điện cảm

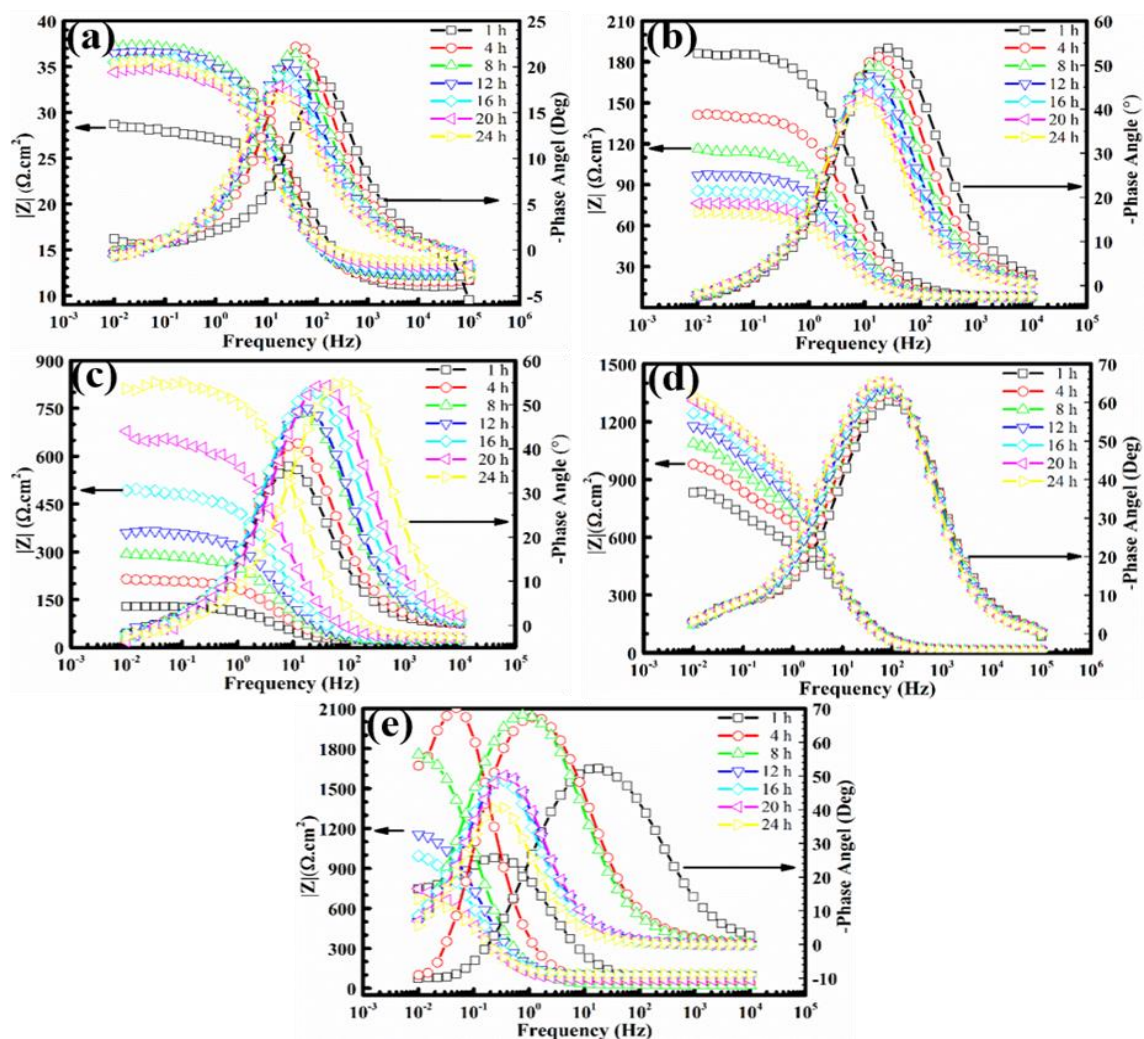
trong dải tần số thấp đã xảy ra, cho thấy sự duy trì của quá trình ăn mòn điện hóa học trên bề mặt thép. Hiện tượng này có thể là do nồng độ FRLE cao chống lại sự chuyển động của thành phần hoạt tính của FRLE, dẫn đến giảm toàn bộ lớp bảo vệ bao phủ bề mặt thép.

Đáp ứng trở kháng điện hóa trong phổ trở kháng điện hóa dạng Bode, bao gồm góc pha và trở kháng so với tần số được hiển thị trong bảng 2 và hình 2.

Bảng 2. Các thông số ăn mòn (E_{corr} : điện thế ăn mòn; i_{corr} : mật độ dòng ăn mòn; β_a : độ dốc Tafel anốt và β_c : độ dốc Tafel catốt) thu được từ đường cong phân cực điện động của thép sau 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M có chứa các nồng độ FRLE khác nhau ở nhiệt độ phòng.

Nồng độ FRLE	E_{corr} (mV _{Ag/AgCl})	i_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	β_a (mV)	$-\beta_c$ (mV)	Hiệu suất ức chế (%)
0 ppm	-479.7	1017.0	236	246	0
500 ppm	-471.3	560.3	243	220	44.90
1000 ppm	-468.9	381.1	182	162	62.52
1500 ppm	-476.0	70.0	280	109	93.11
2000 ppm	-481.9	113.3	183	110	88.86

Có thể lưu ý rằng phổ biểu diễn ở tần số cao, trung bình và thấp được biểu thị cho các khuyết tật trên bề mặt thép, các quá trình thông qua lớp bảo vệ (hoặc lớp gỉ) và giao diện hợp kim/lớp bảo vệ tương ứng.

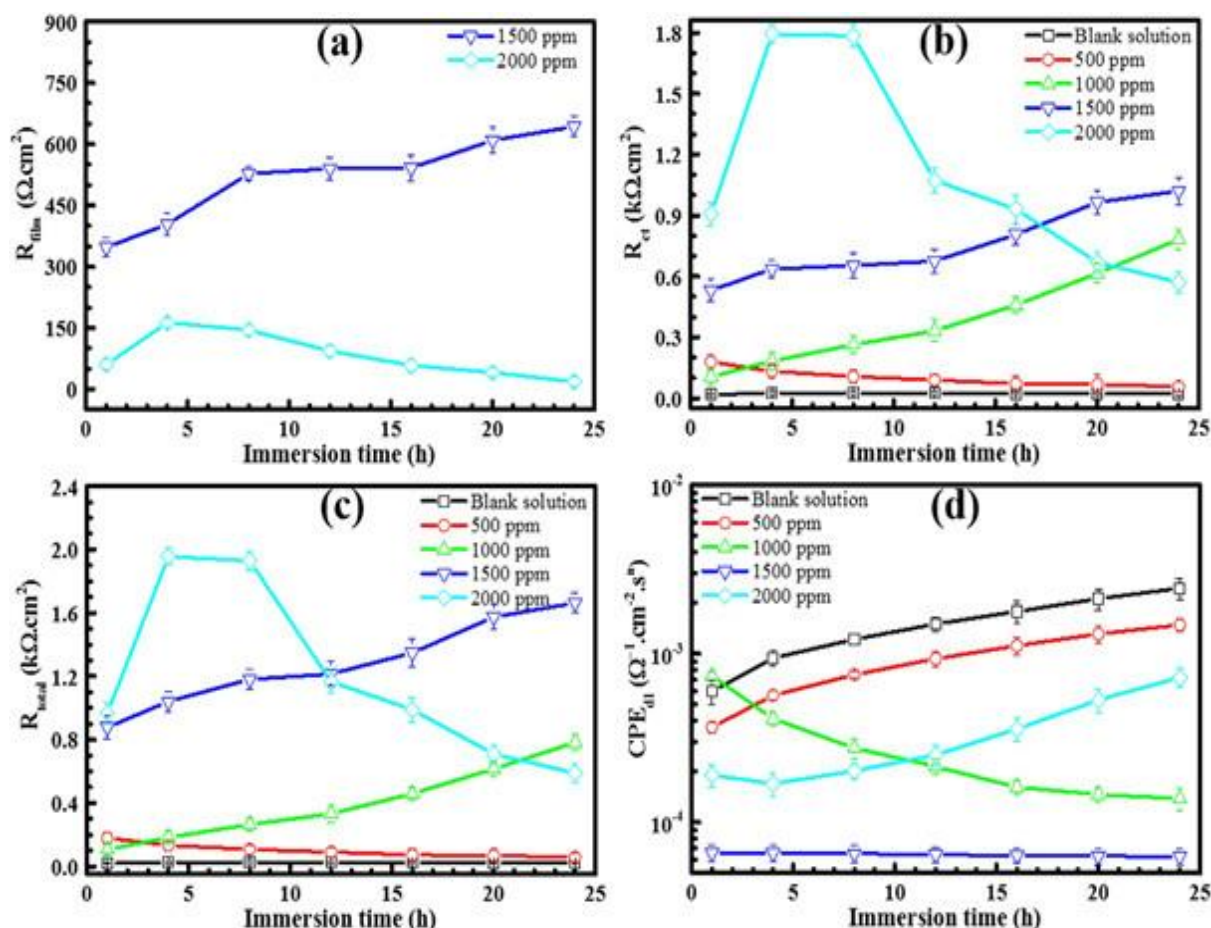


Hình 2. Phổ trở kháng điện hóa (dạng Bode) của thép trong 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa: (a) 0, (b) 500, (c) 1000, (d) 1500 và (e) 2000 ppm FRLE.

Phổ trở kháng điện hóa cả hai dạng Nyquist và Bode đều cho thấy những thay đổi đáng kể ở tần số trung bình và tần số thấp, thể hiện sự ảnh hưởng quan trọng của việc bổ sung FRLE lên lớp bảo vệ và giao diện hợp kim/lớp bảo vệ.

Bảng 2 chỉ ra rằng cả trở kháng và độ mở của góc pha đều tăng khi tăng thời gian ngâm và nồng độ FRLE lên đến 1500 ppm, dẫn đến màng bề mặt điện dung nhiều hơn. Phổ trở kháng điện hóa dạng Bode cũng cho thấy sự phù hợp với kết quả được hiển thị bởi phổ Nyquist đối với các mẫu được ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa 2000 ppm, chúng ta thấy rằng trở kháng và độ mở của góc pha cũng tăng lên đến 4 h và sau đó giảm đột ngột. Hơn nữa, sự gia tăng góc pha với nồng độ FRLE tăng lên đến 1500 ppm và thời gian ngâm có thể liên quan đến việc hình thành một lớp bảo vệ có dung lượng lớn hơn. Điều này phù hợp với sự gia tăng của các giá trị trở kháng, dẫn đến việc bảo vệ thép được tăng cường trong dung dịch HCl 0,1 M.

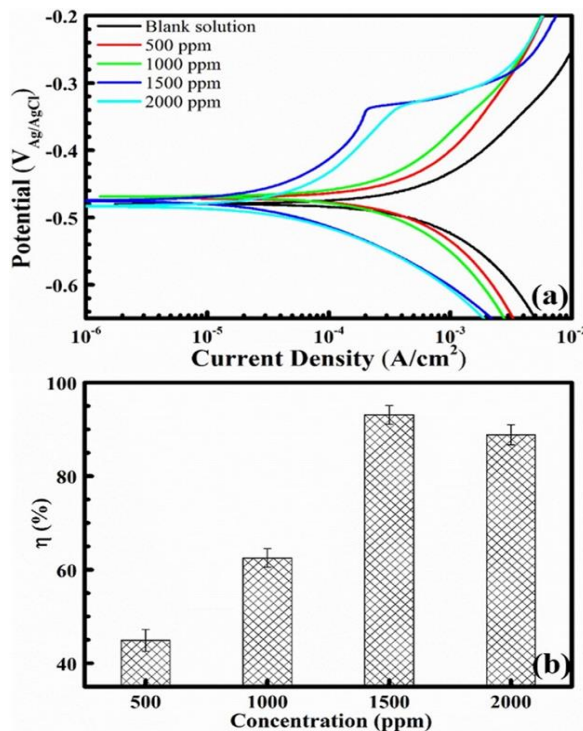
Dựa trên hình dạng của dữ liệu EIS ở trên và kết quả phân tích bề mặt, mạch tương đương trong hình 1(f) được đề xuất để mô phỏng, phù hợp với kết quả EIS của thép trong dung dịch HCl 0,1 M không và có bổ sung FRLE, trong đó mạch (1) là thép được ngâm trong hệ thống không có chất ức chế, mạch (2) và (3) là thép được ngâm trong hệ thống có chất ức chế với sự tồn tại của các thành phần lớp tự cảm và lớp bảo vệ. Mạch tương đương trong hình 1 (f) chứa điện trở dung dịch (R_s), điện cảm (L), thành phần pha không đổi (CPE), thành phần pha không đổi của lớp phủ bảo vệ và lớp kép (CPE_{film} và CPE_{dl}), điện trở phân cực (R_p), điện trở của lớp phủ bảo vệ (R_{film}) và điện trở lớp trao đổi điện tích (R_{ct}).



Hình 3. Ảnh hưởng của FRLE lên (a) điện trở lớp phủ R_{film} , (b) điện trở trao đổi điện tích R_{ct} , (c) tổng trở R_{total} , và (d) điện dung lớp điện tích kép CPE_{dl} của thép trong dung dịch HCl 0.1 M với FRLE ở các nồng độ khác nhau

Sự thay đổi điện trở của lớp phủ bảo vệ R_{film} theo thời gian ngâm được trình bày trong hình 3 (a) và kết quả cho thấy rằng điện trở lớp phủ bảo vệ chỉ được quan sát thấy khi nồng độ của FRLE là 1500 ppm và 2000 ppm; không có giá trị R_{film} nào đối với mẫu thép ngâm trong dung môi chứa 0, 500 và 1000 ppm FRLE. Giá trị R_{film} của thép tiếp xúc trong dung dịch chứa 1500 ppm FRLE đã tăng lên trong thời gian ngâm 24 h; tuy nhiên, đối với mẫu ngâm trong 24 h có chứa 2000 ppm FRLE thì giá trị R_{film} tăng lên một chút từ khi bắt đầu ngâm đến 4 h sau đó giảm dần. Do đó, có thể gợi ý rằng một lớp bảo vệ ổn định được hình thành trên bề mặt thép tiếp xúc với dung dịch HCl 0,1 M chứa 1500 ppm FRLE phù hợp với biểu đồ Nyquist và Bode trong hình 1, bảng 2 và các kết quả phân tích bề mặt được trình bày ở phần sau.

Hình 3 (b) trình bày sự thay đổi của các giá trị R_{ct} theo thời gian đối với tất cả các mẫu, trong đó các giá trị R_{ct} của mẫu được ngâm trong 1000 ppm và 1500 ppm FRLE tăng đều đặn trong 24 h ngâm. Giá trị R_{ct} của thép ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M có nồng độ 0 ppm và 500 ppm FRLE giảm trong 24 h ngâm; tuy nhiên đối với mẫu thép ngâm trong dung dịch chứa 2000 ppm FRLE thì giá trị R_{ct} tăng lên đến 4 h và sau đó giảm đáng kể. Những kết quả này cũng được quan sát thấy đối với R_{total} ($R_s + R_{\text{film}} + R_{\text{ct}}$), như trong hình 3 (c). Thông tin này rất quan trọng vì giá trị R_{total} cao hơn có khả năng chống ăn mòn cao hơn, dẫn đến hiệu suất ức chế của FRLE tốt hơn trong các điều kiện được khảo sát. Hơn nữa, sự xâm nhập vào màng bảo vệ được hình thành trên bề mặt thép của các thành phần xâm thực có trong dung dịch được khảo sát có thể được phản ánh thông qua các giá trị điện dung của lớp điện tích kép CPE_{dl} được cho trong hình 3 (d). Hình 3 (d) chỉ ra rằng các giá trị này giảm đáng kể với sự gia tăng nồng độ FRLE lên đến 1500 ppm và thời gian ngâm, cho thấy rằng việc bổ sung FRLE ức chế sự xâm nhập của các thành phần ăn mòn vào lớp bảo vệ. Như vậy bề mặt thép được bao phủ hoàn toàn bởi lớp bảo vệ kết dính, nhỏ gọn và có lỗ rỗng thấp hơn được hình thành trên diện tích bề mặt thép hoạt động, dẫn đến hiệu suất ức chế ăn mòn cao hơn.

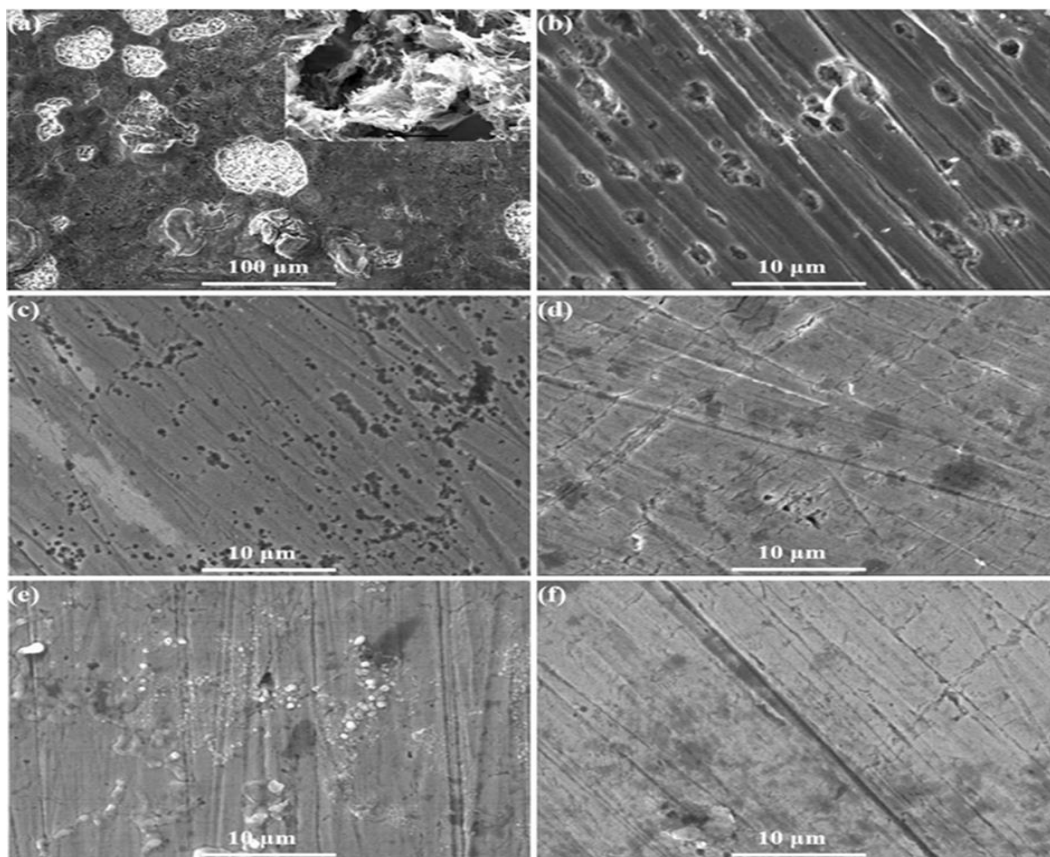


Hình 4. (a) Các đường cong phân cực điện thế động được quét tại 0,166 mV/s và (b) hiệu suất ức chế của thép sau 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa các nồng độ FRLE khác nhau ở nhiệt độ phòng.

Hình 4 (a) trình bày sự phân cực điện thế động của điện cực thép sau 24 h ngâm trong các dung dịch được khảo sát có chứa 0-2000 ppm FRLE. Sự ăn mòn nghiêm trọng xảy ra đối với thép cacbon tiếp xúc với hệ thống không có chất ức chế, điều này là do các ion ăn mòn mạnh như Cl^- làm tăng tốc độ hòa tan thép. Sự ăn mòn thép đã được giảm bớt khi bổ sung FRLE vào dung dịch. Ngoài ra, hình dạng của các nhánh anot và catốt cũng biến đổi, cho thấy rằng cả phản ứng anot và catốt đều được kiểm soát khi cho thêm FRLE.

Có thể quan sát thấy nhiều phân cực catốt hơn và sự hình thành màng bảo vệ trên các nhánh anot khi nồng độ FRLE được thêm vào dung dịch tăng lên đến 1500 ppm. Những hiện tượng này có thể dẫn đến mật độ dòng ăn mòn giảm mạnh, cho thấy rằng việc bổ sung FRLE có thể làm giảm sự ăn mòn thép nghiêm trọng trong dung dịch axit thông qua việc kiểm soát cả phản ứng ăn mòn anot và catốt. Các thông số ăn mòn bao gồm E_{corr} là điện thế ăn mòn, i_{corr} là mật độ dòng điện ăn mòn, β_a và β_c là độ dốc tafel anot và catốt thu được tương ứng bằng phép ngoại suy Tafel, được trình bày trong bảng 2. Có thể thấy rằng các đường cong anot và catốt gần như tuyến tính và đối xứng trong phạm vi $E_{\text{corr}} \pm 100$ mV nơi mà cả hai sườn Tafel đều được ngoại suy; các đường cắt nhau tại E_{corr} nơi ghi lại tất cả các thông số ăn mòn. Kết quả chỉ ra rằng mật độ dòng ăn mòn giảm mạnh khi nồng độ FRLE tăng lên đến 1500 ppm và sau đó giảm nhẹ khi nồng độ FRLE đạt 2000 ppm trong dung dịch HCl 0,1 M. Kết quả là hiệu suất ức chế được cải thiện khi nồng độ FRLE tăng lên đến 1500 ppm được thể hiện trong hình 4 (b). Sự gia tăng FRLE có thể dẫn đến động học chậm hơn trên các vị trí hoạt động, tạo điều kiện tốt cho việc hình thành lớp bảo vệ trên bề mặt thép. Cụ thể, một lớp màng bảo vệ toàn bộ có thể được hình thành trên bề mặt thép khi nồng độ FRLE đủ cao, dẫn đến cải thiện khả năng chống ăn mòn.

3.2. Kết quả đo bề mặt bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM).



Hình 5. Ảnh SEM của bề mặt thép sau 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa: (a) 0, (b) 100, (c) 500, (d) 1000, (e) 1500 và (f) 2000 ppm của FRLE.

Hình 5 trình bày kết quả SEM để so sánh các hình thái bề mặt bị ăn mòn của thép sau 24 h ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M có chứa các nồng độ FRLE khác nhau. Rõ ràng, có một sự khác biệt đáng kể giữa chúng: ăn mòn mạnh xảy ra trên bề mặt thép được ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa 0 và 100 ppm FRLE do ăn mòn rỗ.

Cụ thể, trên bề mặt thép có thể quan sát thấy các hố lớn và sâu với mặt trong được ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M mà không bổ sung FRLE, cho thấy sự xâm nhập mạnh mẽ của các ion xâm thực như Cl⁻ vào bề mặt thép, phù hợp với sự xuất hiện các bọt khí trên bề mặt thép trong cả quá trình phân tích điện hóa. Khi thêm 100 ppm FRLE vào dung dịch, không quan sát thấy bề mặt bị phá hủy do sự tồn tại của các vết xước ban đầu trên bề mặt thép, tuy nhiên các hố nhỏ với mật độ cao vẫn được quan sát thấy. Điều này cho thấy 100 ppm FRLE vẫn là nồng độ quá thấp để có thể bao phủ toàn bộ bề mặt thép, do đó dẫn đến ăn mòn rỗ. Khi nồng độ FRLE tăng lên, không có vết rỗ nào được quan sát thấy trên bề mặt thép và ít bị ăn mòn hơn nhiều. Cụ thể, một lớp mỏng tồn tại trên bề mặt thép được ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa 1500 ppm FRLE, cho thấy hình thái đồng đều hơn. Trong khi đó, những vết xước trên bề mặt thép được ngâm trong dung dịch HCl 0,1 M chứa 2000 ppm FRLE cho thấy sự phát triển hạn chế của màng bảo vệ. Các kết quả phù hợp với các kết quả phân tích điện hóa.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chứng minh rằng cao ethanol lá Sung (FRLE) là một chất ức chế ăn mòn xanh, có hiệu quả cao đối với thép trong dung dịch axit clohydric 0,1 M.

Kết quả phân tích điện hóa chứng minh một lớp màng bảo vệ bền vững và bao phủ trên toàn bộ bề mặt thép khi tăng nồng độ FRLE, điện trở lớp phủ và lớp điện tích kép cao, điện dung lớp phủ và lớp trao đổi điện tích thấp khi nồng độ FRLE tăng đến 1500 ppm. Ngoài ra mật độ dòng ăn mòn giảm mạnh và hiệu suất ức chế tốt nhất là 93,11 % khi nồng độ chất ức chế FRLE là 1500 ppm.

Kết quả đo bề mặt thép bằng kính hiển vi điện tử quét SEM cũng cho thấy sự ăn mòn mạnh xảy ra trên bề mặt thép khi không có chất ức chế và ngược lại khi có chất ức chế trong dung dịch thì sự ăn mòn giảm đi rõ rệt.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cung cấp một quy trình thí nghiệm đơn giản nhưng hiện đại, kết hợp các phương pháp điện hóa, phân tích bề mặt cho việc đánh giá hệ ức chế ăn mòn thân thiện với môi trường chiết xuất từ lá cây. Nghiên cứu tiếp theo sau sẽ tập trung vào việc tinh chế các cao thành những hợp chất ức chế ăn mòn mà vẫn giữ nguyên hoặc tăng hiệu suất ức chế ăn mòn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A.M. El-Sherik (2017), *Trends in Oil and Gas Corrosion Research and Technologies*. Production and Technologies, Elsevier Ltd..
2. E. McCafferty (1979), Inhibition of the crevice corrosion of iron in chloride solutions by chromate, *J. Electrochem. Soc.* 126, 385–390.
3. H.J. Gibb, P.S.J. Lees, P.F. Pinsky, B.C. Rooney (2000), Lung cancer among workers in chromium chemical production, *Am. J. Ind. Med.* 38, 115–126.
4. J.R. Deepak, V.K. Bupesh Raja, Gobi Saravanan Kaliaraj (2019), Mechanical and corrosion behavior of Cu, Cr, Ni and Zn electroplating on corten A588 steel for scope for betterment in ambient construction applications, *Res. Phys.* 14,102437.

5. L.T. Thanh, N.S.H. Vu, P.M.Q. Binh, V.A. Dao, V.T.H. Thu, P.V. Hien, C. Panaitescu, N.D. Nam (2020), Combined experimental and computational studies on corrosion inhibition of *Houttuynia cordata* leaf extract for steel in HCl medium, *J. Mol. Liq.* 315,113787.
6. M. El Faydy, B. Lakhrissi, C. Jama, A. Zarrouk, F. Bentiss (2020), Electrochemical, surface and computational studies on the inhibition performance of some newly synthesized 8-hydroxyquinoline derivatives containing benzimidazole moiety against the corrosion of carbon steel in phosphoric acid environment, *J. Mater. Res. Technol.* 9, 727–748.
7. N. Soltani, N. Tavakkoli, A. Attaran, B. Karimi, M. Khayatkashani (2020), Inhibitory effect of *Pistacia khinjuk* aerial part extract for carbon steel corrosion in sulfuric acid and hydrochloric acid solutions, *Chem. Pap.* 74, 1799–1815.
8. N.D. Nam, D.Y. Lee, J.G. Kim, N.J. Park (2014), Effect of cold rolling on the corrosion properties of low-alloy steel in an acid-chloride solution, *Met. Mater. Int.* 20, 469–474.
9. N.D. Nam, W.C. Kim, J.G. Kim (2012), Effect of aluminum on the corrosion resistance of low-alloy steel in 10 wt% sulfuric acid solution, *Mater Corros.* 63, 1004-1010.
10. N.N. Greenwood, A. Earnshaw (2012), *Chemistry of the Elements*. Elsevier, Amsterdam, Netherlands.
11. Norman Bailey (1994), *Weldability of Ferritic Steels*, Woodhead Publishing Ltd.
12. P.R. Knowles (1989), *Design of Structural Steelwork, first ed.*, CRC Press..
13. S. Bashir, H. Lgaz, I.M. Chung, A. Kumar (2019), Potential of Venlafaxine in the inhibition of mild steel corrosion in HCl: insights from experimental and computational studies, *Chem. Pap.* 73, 2255–2264.
14. T.D. Manh, P.V. Hien, N.Q. Bau, T.N. Quyen, B. Hinton (2019), Corrosion inhibition of steel in naturally-aerated chloride solution by rare-earth 4-hydroxycinnamate compound, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 103, 177–189.
15. Y. Tan, M. Mocerino, T. Paterson (2011), Organic molecules showing the characteristics of localised corrosion aggravation and inhibition, *Corros. Sci.* 53,2041–2045.

CÁC PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT TINH DẦU HOA HỒNG *ROSA DAMASCENA* MILL.

Võ Thị Kim Thư¹

1. Viện Phát Triển Ứng Dụng, Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Tinh dầu hoa hồng chiết xuất từ cây hoa hồng *Rosa damascena* Mill. có hàm lượng tinh dầu cao nhất so với các loài hoa hồng khác. So sánh các phương pháp chiết xuất tinh dầu ta thấy rằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước cho hàm lượng tinh dầu đạt (0.02-1.00 %); phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước có sự hỗ trợ vi sóng là 0.04 %; phương pháp sử dụng dung môi truyền thống (0.06-0.5 %), phương pháp sử dụng dung môi CO₂ siêu tới hạn (0.02 %) và phương pháp chiết xuất bằng chất lỏng ion thu hàm lượng tinh dầu cao nhất (1.61 %).

Các phương pháp chiết xuất khác nhau thu được tinh dầu có hàm lượng và thành phần khác nhau. Tuy nhiên, phương pháp chiết xuất bằng chất lỏng ion cho thấy hiệu quả tốt hơn và thu được nhiều hàm lượng tinh dầu hơn. Ngoài ra, sự khác biệt về tỷ lệ thu được tinh dầu hoa hồng *Rosa damascena* Mill. cũng phụ thuộc vào giống cây, phân bón, điều kiện thu hoạch, thời tiết và phương pháp chiết xuất.

Từ khóa: chưng cất hơi nước; *Rosa damascena* Mill.; tinh dầu hoa hồng

1. GIỚI THIỆU

Rosa damascena Mill. (có nguồn gốc từ *Rosa gallica* L. và *Rosa moschata* Herm.), thuộc chi *Rosa*, họ Rosaceae, tên gọi chung là hoa hồng gấm mùa hè. Loài cây thấp, cây rụng lá, có thân rộng và phân nhánh trên mặt đất. Chiều cao 0.5-1.5 m, bao phủ bởi các gai cao, cong hoặc dựng đứng và thân có kích cỡ khác nhau. Lá cây thường được chia thành năm, hiếm khi là bảy, lá nhỏ hình elip, dài, màu xanh xám ở mặt trên và xanh hơn ở mặt dưới, các lá mọc cùng nhau ở thân lá. Cụm hoa thường có nhiều hoa, hoa thường mọc đơn trên các cuống dài 2–3 cm, đài hoa có hình tròn hoặc hình quả lê và thường được bao phủ bởi cuống và lông. Cánh hoa mượt, màu hồng đến tím, dài và rộng 2–3 cm. Bầu nhụy được bao quanh bởi các lá noãn bao bọc trong đài hoa, tạo thành các đầu nhụy, quả già chín màu nâu đỏ, dài 1-1.5 cm và rộng nhất ở phần trên (M.Nasery và nnk, 2016).

Rosa damascena Mill. cần nhiệt độ vừa phải và không khí ẩm trong quá trình ra hoa để đạt được độ phong phú hàm lượng tinh dầu. Trồng chủ yếu ở khí hậu ôn đới, thường ở độ cao từ 300-1800 m (H. Loghmani Khouzani và nnk, 2007). *Rosa damascena* Mill. là loài cây thuốc, được trồng làm cảnh và sử dụng ở Bulgaria, Thổ Nhĩ Kỳ, Iran, Ấn Độ, Trung Quốc, Libya và các nước khác (T. Atanasova và nnk, 2016). Cây hoa hồng *Rosa damascena* Mill. sử dụng để điều trị đau bụng và đau ngực, chảy máu kinh nguyệt, các vấn đề về tiêu hóa và làm thuốc nhuận tràng, chống HIV, giảm đau, hạ huyết áp, chống co thắt, chống viêm, chống ho, hoạt động chống oxy hóa và tác dụng giãn phế quản (M. Mahboubi và nnk, 2011). Tinh dầu hoa hồng được sử dụng trong điều trị sỏi mật, điều trị rối loạn chuyển hóa lipid, giúp chống xơ cứng, chống co thắt và bảo vệ gan (T. Atanasova và nnk, 2016), điều trị bệnh tim (H. Loghmani Khouzani và nnk, 2007).

Thành phần hóa học chính của tinh dầu hoa hồng *Rosa damascena* Mill. đã được nhiều nhóm nghiên cứu xác định gồm: linalool, 2-phenylethyl alcohol, citronellol, nerol, geraniol, nonadecane, n-heneicosane, n-, n-hexatriacontane, disiloxane.

Trong báo cáo này, các phương pháp chiết xuất tinh dầu hoa hồng *Rosa damascena* Mill. được tổng hợp và so sánh để thấy được sự khác biệt về hàm lượng, thành phần tinh dầu hoa hồng.

2. CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TINH DẦU HOA HỒNG *ROSA DAMASCENA* MILL

2.1. Chiết xuất bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước (HD)

Phương pháp chưng cất của rất nhiều nhóm nghiên cứu về tinh dầu hoa hồng bằng phương pháp HD: Hoa hồng tươi hoặc cánh hoa hồng được đưa vào thiết bị chưng cất cùng với nước sau 2-5 giờ thu được tinh dầu hoa hồng. Sau đó, tinh dầu được làm khan bằng natri sulfat (Na_2SO_4) khan hoặc calcium chloride (CaCl_2) và bảo quản trong lọ tối màu ở nhiệt độ -18°C đến 4°C .

Ngoài ra nhóm nghiên cứu K. G. D. Babu tiến hành chưng cất lại phần dung dịch nước chưng cất hoa hồng trong thiết bị Clevenger để tách tiếp tinh dầu. Tinh dầu chưng cất lại làm khan bằng Na_2SO_4 khan (K. G. D. Babu và nnk, 2002).

Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu H. Loghmani Khouzani tiến hành chiết xuất bằng HD nhưng bổ sung thêm 10% acid sulfuric (H. Loghmani Khouzani và nnk, 2007).

2.2. Chiết xuất bằng phương pháp sử dụng dung môi

Nhóm nghiên cứu A. Younis tiến hành thí nghiệm ngâm cánh hoa hồng tươi với dung môi hexane và ether dầu hỏa. Lọc bỏ nguyên liệu, cô quay loại bỏ dung môi thu được cô kết. Khuấy cô kết với ethanol ở 54°C và làm lạnh ở -30°C trong 20 giờ, lọc bỏ sáp, cô quay loại bỏ ethanol thu được tinh dầu hoa hồng (A. Younis và nnk, 2007).

Bên cạnh đó, các nhóm nghiên cứu A. Younis và K. G. D. Babu tiến hành cho dung môi hexane hoặc dichloromethane vào phần dung dịch nước chưng sau khi chiết xuất bằng HD, cô quay thu hồi dung môi ở 45°C và thu được cô kết. Tiếp tục cho ethanol vào cô kết để loại bỏ sáp tự nhiên, cô quay chân không loại bỏ ethanol thu tinh dầu nguyên chất (E. Reverchon và nnk, 1997; K.G.D. Babu và nnk, 2002; A. Younis và nnk, 2007).

Các dung môi thường được sử dụng: hexane, ethyl acetate, ether dầu hỏa, methanol, ethanol, acetone.

2.3. Chiết xuất bằng phương pháp sử dụng CO_2 siêu tới hạn ($s\text{CO}_2$)

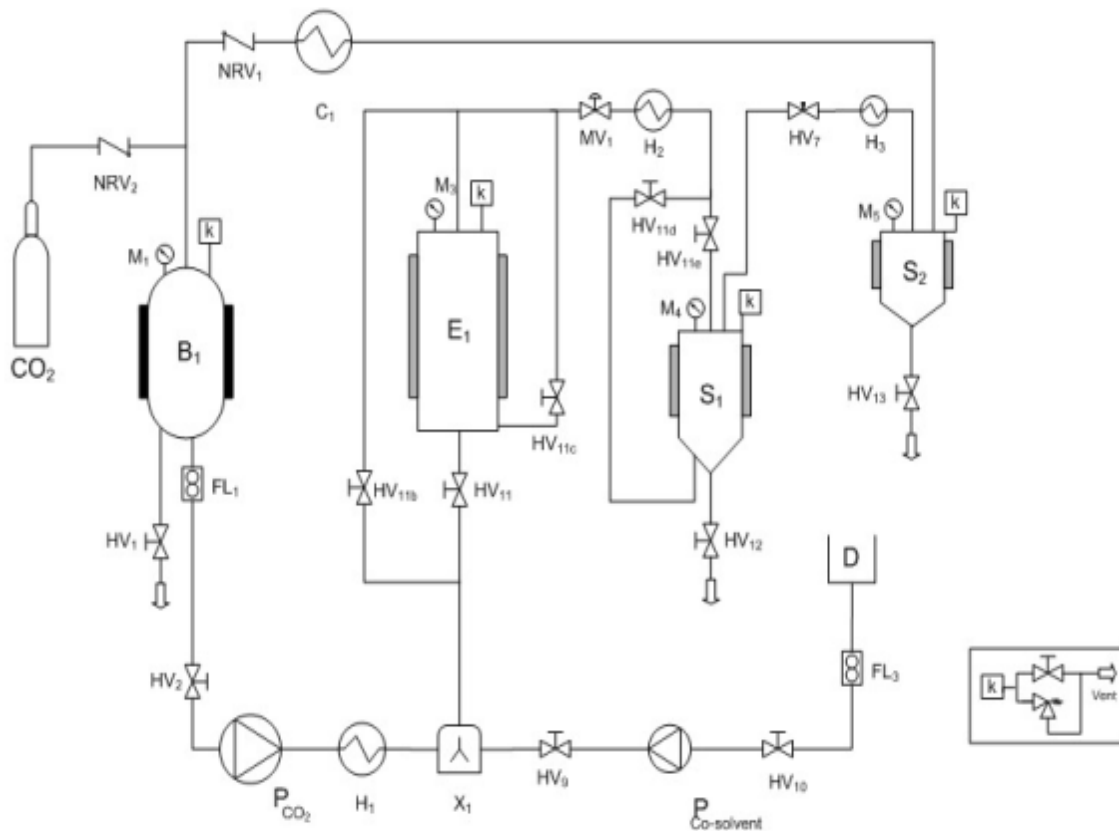
Từ nguyên liệu là cô kết hoa hồng *Rosa damascena* Mill. thu được từ quá trình chiết bằng dung môi hexane, nhóm nghiên cứu E. Reverchon đã tiến hành thí nghiệm với 20 g cô kết làm nóng đến 35°C trộn đều với hạt thủy tinh đường kính 2 mm và nạp vào máy chiết CO_2 siêu tới hạn ở áp suất 80 bar và 40°C bằng cách sử dụng quy trình tách hai giai đoạn. Dung dịch ở đầu ra của máy chiết đi qua hai thiết bị phân tách nối tiếp để thu tinh dầu. Việc phân tách được tiến hành ở áp suất 80 bar, -10°C của phân đoạn thứ nhất và 25 bar, 0°C của phân đoạn thứ hai. Quá trình chiết xuất được thực hiện trong 480 phút với tốc độ dòng CO_2 là 1.5 kg/giờ. Sự phân tách nhiều giai đoạn cho phép kết tủa sáp ở thiết bị phân tách đầu tiên và thu hồi tinh dầu trong thiết bị phân tách thứ hai (E. Reverchon và nnk, 1997).

Hoặc là từ nguyên liệu hoa hồng tươi, nhóm nghiên cứu C. Da Porto đã tiến hành thí nghiệm với 0.15 kg trộn đều với hạt thủy tinh đường kính 0.005 m sau đó nạp vào máy chiết CO_2 siêu tới hạn ở áp suất 16 MPa và 313.15°K . Thực hiện quá trình chiết phân đoạn được tại

bình phân tách 1 (S_1) duy trì ở áp suất 7 MPa và 298.15 °K và tại bình phân tách 2 (S_2) ở áp suất 5 MPa và 288.15 °K. Tốc độ dòng CO_2 là 3 kg/giờ (Hình 1). Sản phẩm ở S_1 dạng rắn và nhão, sản phẩm ở S_2 được làm lạnh bằng N_2 lỏng và ở dạng dầu. Các sản phẩm được giữ bằng N_2 ở -20 °C trong bóng tối (C. Da Porto và nnk, 2015).

Thiết bị CO_2 siêu tới hạn (SFE) gồm một máy bơm cao áp có khả năng chịu áp lực tối đa 500 bar và tốc độ dòng CO_2 tối đa khoảng 4 kg/giờ; một bình chiết có thể tích bên trong 200 cm^3 và ba bình tách nối tiếp có thể hoạt động ở -20°C- 60°C và ở áp suất lên tới 300 bar (E. Reverchon và nnk, 1997).

Hoặc là hệ thống chiết bằng dung môi CO_2 siêu tới hạn (SCF100 model 3 PLC-GR-DLMP, Separeco S.r.l, Pinerolo, Italy) gồm: bình chiết (E_1), 2 bình phân tách nối tiếp (S_1 , S_2) và bình chứa CO_2 được lưu trữ và tái sử dụng (B_1) (Hình 1).



Hình 5: Hệ thống chiết CO_2 siêu tới hạn (C. Da Porto và nnk, 2015)

Trong đó: (B_1) bể chứa, (E_1) bình chiết (extraction vessel), (S_1 , S_2) bình phân tách (separators), ($H\#$) bộ trao đổi nhiệt (heater exchanges), (C_1) tụ điện (condenser), ($HV\#$) van tay (hand valves), ($MV\#$) van màng (membrane valve), ($NRV\#$) van không hồi lưu (No return valves), (P) máy bơm (Diaphragm pumps), ($M\#$) áp kế (Manometers), (k) thiết bị an toàn, (D) bể chứa đồng dung môi, ($X\#$) máy trộn.

2.4. Chiết xuất bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước có sự hỗ trợ của vi sóng (MAD)

Chưng cất có sự hỗ trợ của vi sóng là sự kết hợp giữa gia nhiệt vi sóng và chưng cất khô ở áp suất khí quyển. Áp suất sẽ tách và cô đặc các hợp chất dễ bay hơi, đồng thời không sử dụng môi hoặc nước.

Nhóm nghiên cứu M. Mohamadi tiến hành thí nghiệm với hoa hồng tươi 200 g, tiến hành chưng cất mà không thêm nước với thiết bị chưng cất Clevenger được trang bị lò vi sóng trong 15-20 phút, với các công suất vi sóng (600, 650, 700, 750 W). Nhiệt độ chiết bằng nhiệt độ sôi của nước ở áp suất khí quyển (100°C). Tinh dầu được làm khô bằng natri sulfat khan và bảo quản ở 4 °C (M.Mohamadi và nnk, 2013).

2.5. Chiết xuất bằng cách sử dụng chất lỏng ion

Chất lỏng ion là các hợp chất ion bao gồm các anion vô cơ và cation hữu cơ tương đối lớn. Chúng liên kết với nhau bởi nhiều loại lực: lực phân tán, lực lưỡng cực, lực liên kết hydro và lực liên hợp p-p, chính những lực này đã làm cho nó có khả năng hòa tan mạnh mẽ, phá vỡ tốt thành tế bào, tăng hiệu suất giải phóng tinh dầu trong bã hoa hồng. Đồng thời, chất lỏng ion là một dung môi chiết lý tưởng vì nó ít ảnh hưởng đến môi trường và có thể được tái sử dụng.

Nhóm nghiên cứu C. Guo tiến hành tổng hợp 12 chất lỏng ion dùng cho việc chiết xuất tinh dầu hoa hồng và chất lỏng ion tối ưu được chọn là tetrabutylammonium bromide + acid propionic với tỉ lệ giữa tetrabutylammonium bromide: acid propionic là 1:4 (C. Guo và nnk, 2022).

Nhóm nghiên cứu C. Guo tiến hành thí nghiệm với bã hoa hồng (20 g) *Rosa damascena* Mill. được nghiền nhỏ. Sau đó, thêm chất lỏng ion vào hỗn hợp, khuấy và gia nhiệt để quá trình chiết xảy ra. Lọc hỗn hợp bằng phễu Buchner, trong quá trình lọc, cần thêm nước cất để giảm độ nhớt của dung dịch. Cho 40 g ether dầu hỏa vào dung dịch thu được, lắc kỹ và để qua đêm. Lấy lớp dung dịch trên cùng của phễu tách cô quay ở 55 °C cho đến khi không còn dung môi ether dầu hỏa, thu được tinh dầu hoa hồng, dung môi là chất lỏng ion được thu hồi bằng quá trình cô quay và sử dụng lại (C. Guo và nnk, 2022).

2.6. Phương pháp phân tích thành phần tinh dầu hoa hồng

Việc phân tích thành phần, hàm lượng tinh dầu được thực hiện bằng GC, GC-FID và GC-MS ở các chương trình nhiệt khác nhau cho mỗi dòng máy.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tính chất vật lý

Hoa hồng *Rosa damascena* Mill. được xác định có độ ẩm 79-83 % (T. Atanasova và nnk, 2016), tinh dầu hoa hồng là chất lỏng có màu vàng nhạt đến vàng lục, trong suốt. Mùi đặc trưng của hoa hồng: nhẹ nhàng, ngọt, dễ chịu, có mùi cay nhẹ và không có vị đắng (K. G. D. Babu và nnk, 2002; N. Yassa và nnk, 2009; T. Atanasova và nnk, 2016).

Dựa vào Bảng 1 và 2 nhận thấy tinh dầu hoa hồng là loại tinh dầu nhẹ có trọng lượng riêng (0.8589-0.8650), chỉ số khúc xạ (1.4630-1.4805) và là tinh dầu tả triền. Hàm lượng tinh dầu thu được từ các phương pháp khác nhau, nơi thu hoạch hoa khác nhau sẽ khác nhau (0.02-1.61 %).

Chiết xuất tinh dầu bằng MAD mang lại những lợi thế quan trọng so với HD về tiết kiệm năng lượng, thời gian chiết xuất (15 phút so với 3.5 giờ) và hàm lượng tinh dầu thu được (0.04 % so với 0.02 %) (M. Mohamadi và nnk, 2013).

Hàm lượng tinh dầu khi chiết xuất bằng HD thấp hơn khi chiết xuất bằng dung môi do hoa hồng có nhiều hợp chất thơm dễ bay hơi, không thể tồn tại trong quá trình chiết xuất bằng HD.

Chiết xuất tinh dầu bằng chất lỏng ion cho thấy hàm lượng tinh dầu thu được là cao nhất (1.61 %). Hàm lượng tinh dầu khi chiết xuất bằng các dung môi khác nhau sẽ khác nhau và khi chiết xuất bằng ethyl acetate hàm lượng tinh dầu thu được cao nhất (0.50 %).

Bảng 1: So sánh tính chất vật lý của tinh dầu hoa hồng bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước

Đặc tính	Chưng cất lôi cuốn hơi nước							Vi sóng
	K.G.D. Babu (2002)	A. Younis (2007)	H. Baydar (2005)	H. Loghmani-Khouzani (2007)	N. Yassa (2009)	M. Mohamadi (2013)	T. Atanasova (2016)	M. Mohamadi (2013)
Nơi thu hoạch hoa	Ấn Độ	Pakistan	Thổ Nhĩ Kỳ	Iran	Iran	Iran	Bulgaria	Iran
Hàm lượng tinh dầu (%)	0.90	0.13	0.04	1.00	0.20	0.02	0.08	0.04
Trọng lượng riêng	0.8589	0.8650						
Chỉ số khúc xạ	1.4805	1.4630						
Góc quay cực $[\alpha]_D$	-1°40'	-32.7						

Bảng 2: So sánh tính chất vật lý của tinh dầu hoa hồng bằng phương pháp sử dụng dung môi, sCO_2 và chất lỏng ion

Đặc tính	Dung môi								CO ₂ siêu tới hạn	Chất lỏng ion
	Hexane	Ether dầu hỏa	Ethyl acetate	Ether dầu hỏa	Ethanol	Hexane	Methanol	Acetone	C. Da Porto (2015)	C. Guo (2020)
	A. Younis (2007)		C. Guo (2020)							
Hàm lượng tinh dầu (%)	0.14	0.10	0.50	0.41	0.24	0.19	0.14	0.06	0.02	1.61
Trọng lượng riêng	0.877	0.873								
Chỉ số khúc xạ	1.4721	1.4256								
Góc quay cực $[\alpha]_D$	-32.5	-33.2								

3.2. Thành phần hóa học của tinh dầu khi chiết xuất bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước

Bảng 3: So sánh thành phần hóa học chính (%) của tinh dầu hoa hồng bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước

Thành phần chính	Chưng cất lôi cuốn hơi nước									Chưng cất lại	Hỗ trợ vi sóng
	K.G.D. Babu (2002)	E. Reverchon (1997)	H. Baydar (2005)	H. Loghmani-Khouzani (2007)	N. Yassa (2009)	M. Mahboubi (2011)	M. Mohamadi (2013)	C. Da Porto (2015)	T. Atanasova (2016)	K.G.D. Babu (2002)	M. Mohamadi (2013)
	Ấn Độ	Bulgaria	Thổ Nhĩ Kỳ	Iran	Iran	Iran	Iran	Ý	Bulgaria	Ấn Độ	Iran
α -Pinene	1.15	0.1	-	-	-	-	0.2	5.3	0.17	-	0.1
Linalool	0.81	0.2	1.24	-	3.68	0.6	0.4	0.77	0.85	23.04	0.1
2-Phenylethyl alcohol	4.32	10.4	1.80	0.26	0.86	5.1	0.4	-	0.22	2.49	0.8
α -Terpineol	0.86	-	-	-	-	0.4	0.1	0.72	0.86	9.20	0.1
Citronellol	-	26.1	23.92	47.43	-	48.2	34.7	-	30.24	-	26.6
Nerol	-	-	14.55	1.15	3.05	-	-	-	-	-	-
Citronellol + Nerol	35.14	-	-	-	-	-	-	-	-	34.89	-
2-Phenylethyl acetate	-	14.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Geraniol	21.33	-	44.44	-	15.5	17.0	9.1	7.35	23.9	21.30	7.1
Heptadecane	3.31	3.5	-	1.10	2.84	0.5	1.8	8.19	0.35	1.87	2.3
Farnesol	2.72	-	-	-	-	0.8	1.8	6.53	0.21	-	0.5
β -Phenylethyl benzoate	-	-	-	-	-	5.4	-	-	-	-	-
Nonadecane	15.42	10.0	-	-	18.56	4.3	15.1	59.79	8.51	-	25.8
n-octadecane	-	-	-	6.16	2.80	-	0.4	-	0.19	-	0.6
n-Heneicosane	-	1.7	-	17.45	-	1.8	6.0	-	8.78	-	11.5
n-tricosane	-	1.1	-	-	16.68	0.3	0.9	-	2.22	-	2.0
n-pentacosane	-	1.5	-	-	5.11	-	-	-	-	-	-
n-hexatriacontane	-	-	-	-	24.6	-	-	-	-	-	-
Disiloxane	-	-	-	17.58	-	-	-	-	-	-	-

Dựa vào bảng 3 nhận thấy: Thành phần hóa học chính của tinh dầu hoa hồng trồng ở Ấn Độ chiết xuất bằng HD: citronellol + nerol (35.14 %), geraniol (21.33 %); nonadecane (15.42 %). Ngoài ra, nhóm nghiên cứu đã xác định thành phần hóa học chính của tinh dầu hoa hồng được chiết xuất bằng cách chưng cất lại nước chưng cất: linalool (23.04 %), α -terpineol (9.20 %), citronellol + nerol (34.89 %), geraniol (21.30 %). Điều này chứng tỏ hàm lượng linalool, citronellol, nerol, geraniol còn trong phần nước chưng khá nhiều, đây là các thành phần tạo nên giá trị của tinh dầu.

Thành phần chính trong tinh dầu hoa hồng trồng ở Bulgaria chiết xuất bằng HD: phenylethyl alcol (10.4 %), citronellol (26.1-30.24 %), 2-phenylethyl acetate (14.8 %), nonadecane (10.0 %), geraniol (23.9 %).

Thành phần chính trong tinh dầu hoa hồng trồng ở Thổ Nhĩ Kỳ chiết xuất bằng HD: geraniol (44.4 %), citronellol (23.9 %), nerol (14.5 %).

Tinh dầu hoa hồng trồng ở Iran cho thấy một số sự tương đồng về thành phần chính chỉ khác nhau ở hàm lượng thành phần, thành phần chính của tinh dầu hoa hồng trồng ở Iran chiết xuất bằng HD là: citronellol (34.7-48.2 %), nonadecane (4.3-18.6 %), geraniol (0-17 %) và heneicosane (1.8-17.5 %).

Ưu điểm của acid sulfuric khi bổ sung vào nước để chưng cất là loại bỏ các amin béo trong một số trường hợp và nhược điểm là loại bỏ hoặc làm giảm các hợp chất citronellol, geraniol, linalool, geraniol acetate, franesol, nerol (H. Loghmani-Khouzani (2007)).

Hầu hết các hợp chất được xác định bằng HD đều giống như những hợp chất xác định bằng MAD, tinh dầu hoa hồng thu được bằng MAD mang lại những lợi ích hơn HD về: tiết kiệm năng lượng, thời gian chiết xuất và hàm lượng tinh dầu thu được cao hơn. Tuy nhiên, có sự giảm đáng kể về hàm lượng monoterpene alcol (citronellol và geraniol) và tăng tỷ lệ hydrocarbon (nonadecane, heptadecane, heneicosane, tricosane).

3.3. Thành phần hóa học của tinh dầu khi chiết xuất bằng các phương pháp khác

Dựa vào bảng 3 và 4 nhận thấy:

Thành phần chính của tinh dầu hoa hồng được chiết xuất bằng dung môi diclorometane: 2-phenylethyl alcohol (63.12 %), citronellol + nerol (11.05 %).

Thành phần chính của tinh dầu hoa hồng được chiết xuất bằng dung môi hexane: 2-phenylethyl alcohol (28.3-19.2 %), citronellol (3.8-62.1 %).

Thành phần chính của tinh dầu hoa hồng được chiết xuất bằng dung môi ether: 2-phenylethyl alcohol (22.7 %), citronellol (57.2 %).

Thành phần chính của tinh dầu hoa hồng được chiết xuất bằng CO₂ siêu tới hạn: linalool (9.5 %), phenylethyl alcohol (50 %), citronellol (11.4 %), heptadecane (13 %), nonadecane (15.2 %), heneicosane (12 %).

Thành phần chính của tinh dầu hoa hồng thu được bằng phương pháp chiết xuất bằng chất lỏng ion trên bã hoa hồng cyclopentane, citronellol, terpineol, acid n-decanoic, hydrazine, ethyl acetate, ethyl laurate, eicosane và ethyl linoleate (C. Guo và nnk, 2020)

Bảng 4: So sánh thành phần hóa học chính (%) của tinh dầu hoa hồng bằng phương pháp chiết xuất sử dụng dung môi và sCO₂

Thành phần chính	Chiết xuất dung môi				Chiết xuất CO ₂ siêu tới hạn	
	K.G.D. Babu (2002)	E. Reverchon (1997)	A. Younis (2007)		E. Reverchon (1997)	C. Da Porto (2015)
	Diclorometane	hexan	Hexan	ether	Bulgaria	Ý
	Ấn Độ	Bulgaria	Pakistan	Pakistan	Bulgaria	Ý
α-Pinene	-	0.4	-	-	0.2	2.59
Sabinene	0.1	-	-	-	-	2.28
Myrcene	-	0.7	-	-	0.5	4.43
Benzyl alcohol	-	-	1.257	1.543	-	-
Linalool	6.62	0.1	1.247	1.107	0.1	9.48
2-Phenylethyl alcohol	63.12	28.3	19.254	22.721	50.0	3.94
α-Terpineol	2.63	-	-	-	-	0.5
2-Phenylethyl acetate	-	2.4	-	-	7.5	-
Citronellol	-	3.8	62.134	57.247	11.4	0.49
Citronellol + Nerol	11.05	-	-	-	-	-
Geraniol	8.56	-	1.254	1.132	-	2.86
Citronelyl acetate	-	-	1.810	1.243	-	-
Geranyl acetate	0.34	0.3	3.524	3.532	-	2.27
Methyl eugenol	0.61	0.4	4.214	3.781	1.2	0.36
Rhodinyl acetate	-	-	2.345	-	-	-
Heptadecane	-	1.5	-	-	1.6	13
Farnesol	-	-	-	-	-	6.73
Nonadecane	-	7.8	-	-	15.2	-
n-Heneicosane	-	3.4	-	-	12.0	-
n-tricosane	-	0.9	-	-	7.0	-
n-pentacosane	-	4.3	-	-	0.1	-

Thành phần 2-phenylethyl alcohol khi xác định bằng phương pháp HD vẫn còn khá nhiều trong phần nước chung nên khi sử dụng dung môi diclorometane để xử lý phần nước chung đã thu lại được hàm lượng lớn 2-phenylethyl alcohol (63.12 %). Chính điều này khẳng định phương pháp tốt nhất để thu tinh dầu là phương pháp chiết xuất sử dụng dung môi.

Chiết xuất sCO₂ đã tạo ra tinh dầu hoa hồng có thành phần dễ bay hơi tốt hơn so với phương pháp HD và chiết xuất bằng dung môi truyền thống. Đây cũng là một phương pháp mới để thay đổi các phương pháp sản xuất tinh dầu truyền thống nhằm bảo vệ môi trường hơn.

Khi chiết xuất bằng dung môi ether dầu hỏa không thể xác định được 1 số hợp chất như rhodinyl acetate, nerol, benzyl acetate và phenyl etyl formate. Chính vì vậy khi dùng sử dụng phương pháp chiết xuất bằng dung môi để thu tinh dầu nên chọn dung môi khác như ethyl acetate, hexane.

4. KẾT LUẬN

Qua các nghiên cứu tinh dầu hoa hồng *Rosa damascena* Mill. cho thấy:

+ Ở các phương pháp chiết xuất khác nhau sẽ có hàm lượng tinh dầu khác nhau dao động 0.02-1.6 %.

+ Thành phần hóa học của tinh dầu phụ thuộc rất nhiều vào phương pháp chiết xuất, vị trí địa lý, thổ nhưỡng, thời gian thu hái, quá trình lên men... Qua quá trình nghiên cứu nhận thấy thời gian lên men cánh hoa càng dài thì hàm lượng tinh dầu càng ít, chính vì vậy thời điểm sản xuất tinh dầu chính là ngay sau khi vừa thu hoạch nguyên liệu.

+ Phương pháp HD đã được sử dụng phổ biến do mang lại hiệu quả và tính kinh tế cao trong việc chiết xuất tinh dầu hoa hồng. Tuy nhiên, với sự tiên bộ trong lĩnh vực khoa học và công nghệ, các phương pháp tiên tiến hơn đã được phát triển để tối ưu hóa hiệu suất thu tinh dầu hoa hồng như sử dụng chất lỏng ion, dùng CO₂ siêu tới hạn làm dung môi...

+ Tinh dầu hoa hồng được đặc trưng bởi có hàm lượng monoterpene alcol cao bao gồm citronellol, nerol, geraniol, linalool và phenylethyl alcol. Đây là những thành phần đóng góp chủ yếu cho giá trị hương thơm của tinh dầu hoa hồng. Các thành phần trên được phân lập bằng phương pháp chiết xuất bởi các dung môi dễ bay hơi tốt hơn là HD. Gần đây dung môi bằng chất lỏng ion cũng cho thấy hiệu quả tốt khi sản xuất tinh dầu hoa hồng.

+ Gần đây các hoạt tính kháng khuẩn, kháng vi sinh vật của tinh dầu hoa hồng cũng đang được nghiên cứu mạnh mẽ. Kết quả nghiên cứu xác định tinh dầu hoa hồng có tác dụng ức chế chống lại vi khuẩn *A. flavus* và *A. parasiticus*. Tinh dầu có khả năng kháng vi khuẩn: *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. marcescens* và *A. niger*. Tinh dầu hoa hồng thể hiện kháng khuẩn cao chống lại một số vi sinh vật đặc biệt là *P. Vulgaris* và *K. pneumonia*. Hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu hoa hồng có lẽ là do sự hiện diện của các hợp chất như geraniol, β -citronellol, eugenol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adnan Younis, Muhammad Aslam Khan, Asif Ali Khan, Atif Riaz, M. Aslam Pervez (2007). Effect of different extraction methods on yield and quality of essential oil from four Rosa species. *Floriculture and Ornamental Biotechnology*, 1(1), 73-76.
2. Carla Da Portoa, Deborha Decortia, Andrea Natolino (2015). Application of a supercritical CO₂ extraction procedure to recover volatile compounds and polyphenols from *Rosa damascene*. *Separation Science And Technology*, 50(8), 1175-1180. <http://dx.doi.org/10.1080/01496395.2014.965833>

3. Changchang Guo, Juan Zhang, Chaozheng Liu, Yuhang Bian, Qingwen Shan (2022). Extracting rose essential oil from rose slag with ionic liquid. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 12(20). <https://doi.org/10.1007/s13399-020-00751-9>
4. Ernesto Reverchon, Giovanna Della Porta, Domenico Gorgoglione (1997). Supercritical CO₂ Extraction of Volatile Oil from Rose Concrete. *Flavour And Fragrance Journal*, 12, 37–41.
5. Hasan Baydar, Nilgün Göktürk Baydar (2005). The effects of harvest date, fermentation duration and Tween 20 treatment on essential oil content and composition of industrial oil rose (*Rosa damascena* Mill). *Industrial Crops and Products*, 21 (2), 251 – 255.
6. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2004.04.004>
7. Hossenin Loghmani Khouzani, O. Sabzi Fini, J. Safari (2007). Essential oil composition of *Rosa damascena* Mill cultivated in central Iran. *Scientia Iranica*, 14(4), 316-319.
8. Kiran G. D. Babu, Bikram Singh, Virendra P. Joshi, Virendra Singh (2002). Essential oil composition of Damask rose (*Rosa damascena* Mill.) distilled under different pressures and temperatures. *Flavour And Fragrance Journal*, 17, 136–140.
9. <https://doi.org/10.1002/ffj.1052>
10. Maryam Nasery, Mohammad K. Hassanzadeh, Zahra Tayarani Najaran, Seyed Ahmad Emami (2016). Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety. *Academic Press*, 75, 659-665.
11. Maryam Mohamadi, Tayebeh Shamspur, Ali Mostafavi (2013). Comparison of microwave – assisted distillation and conventional hydrodistillation in the essential oil extraction of flowers *Rosa damascena* Mill. *The Journal of Essential Oil Research*, 25(1), trang 55 – 61. <http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2012.751555>
12. Mohaddese Mahboubi, Nastaran Kazempour, Tahere Khamechian, Mohammad Hamed Fallah, Maryam Memar Kermani (2011). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Rosa damascena* Mill Essential Oil. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 1(1), 19 – 26. <https://doi.org/10.1080/22311866.2011.10719069>
13. Narguess Yassa, F. Masoomi, S.E Rohani Rankouhi., Abbas Hadjiakhoondi (2009). Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Extract and Essential oil of *Rosa damascena* from Iran, Population of Guilan. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(3), 175-180.
14. Teodora Atanasova, Miroslava Kakalova, Lyubomir Stefanof, Maya Petkova, Albena Stoyanova, Stanka Damyanova, Mykola Desyk (2016). Chemical composition of essential oil from *Rosa damascena* Mill., growing in new region of Bulgaria. *Ukrainian Food Journal*, 5(3), 492 – 498.

CHẾ TẠO KIT THỬ NHANH HÀN THE BẰNG THUỐC THỬ CURCUMIN CHIẾT XUẤT TỪ CỦ NGHỆ

Thủy Châu Tờ¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Bài báo trình bày kết quả chế tạo kit thử nhanh hàn the dựa vào phản ứng giữa borate (hàn the) và curcumin được chiết xuất từ củ nghệ. Nồng độ curcumin thích hợp để chế tạo kit thử là 500 ppm. Thời gian phát hiện borate (định tính) của kit thử trong khoảng 1 – 30 phút tùy thuộc nồng độ borate và thời gian phân tích bán định lượng ≥ 30 phút. Giới hạn phát hiện của kit thử là 5 ppm. Đã ứng dụng kit thử để phân tích định tính và bán định lượng hàn the trong một số mẫu thực phẩm được lấy tại một số chợ ở Thành phố Thủ Dầu Một.

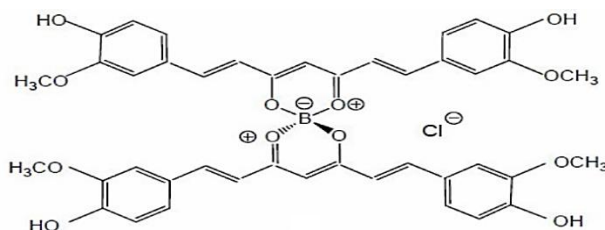
Từ khóa: kit, curcumin, củ nghệ, hàn the, thực phẩm

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hàn the (borate) là chất thường được sử dụng trong các loại chất tẩy rửa, xà phòng, chất khử trùng. Nhưng hiện nay nhiều người vẫn dùng hàn the để bảo quản và chế biến thực phẩm. Đây là chất cấm được sử dụng trong sản xuất và chế biến thực phẩm (quyết định số 867/1998/QĐ-BYT của Bộ Y tế). Tuy nhiên, nó vẫn được thêm vào các thực phẩm như bún, giò, chả... để tạo độ dai, giòn, trắng cho thực phẩm và làm cho thực phẩm lâu hỏng. Hàn the khi vào cơ thể người sẽ được tích tụ ở gan do cơ thể khó có thể tự đào thải hợp chất này ra ngoài được. Khi với lượng nhiều, hàn the sẽ được tích tụ ở tất cả các cơ quan nội tạng lớn như phổi, thận, dạ dày... gây ra các bệnh về hệ bài tiết và tiêu hóa như suy gan, suy thận, các bệnh về dạ dày và đường ruột (ATSDR, 2010; Siti Mizura, S. và nnk., 1991). Trẻ em sử dụng thực phẩm chứa nhiều hàn the sẽ chậm phát triển và ảnh hưởng tới hoạt động của trí não (ATSDR, 2010; Strimpakos, A. S và nnk., 2008).

Để định lượng hàn the người ta thường sử dụng các phương pháp như HPLC (Pang Yanping và nnk., 2009), ICP-AES (Hu Xiao-ling và nnk., 2008), UV-Vis (TCVN, 2012)... Các phương pháp này có độ chính xác cao, tuy nhiên, chi phí phân tích cao và thời gian phân tích dài. Vì vậy, cần có những công cụ giúp cho các nhà quản lý và kiểm tra vệ sinh an toàn thực phẩm, những người nội trợ kiểm tra nhanh chất cấm hàn the trong thực phẩm nhằm bảo vệ sức khỏe người tiêu dùng.

Bài viết trình bày kết quả nghiên cứu chế tạo kit thử nhanh hàn the dựa trên phản ứng giữa borate và curcumin (chiết xuất từ củ nghệ) trong môi trường HCl tạo thành rosocyanin.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của rosocyanin

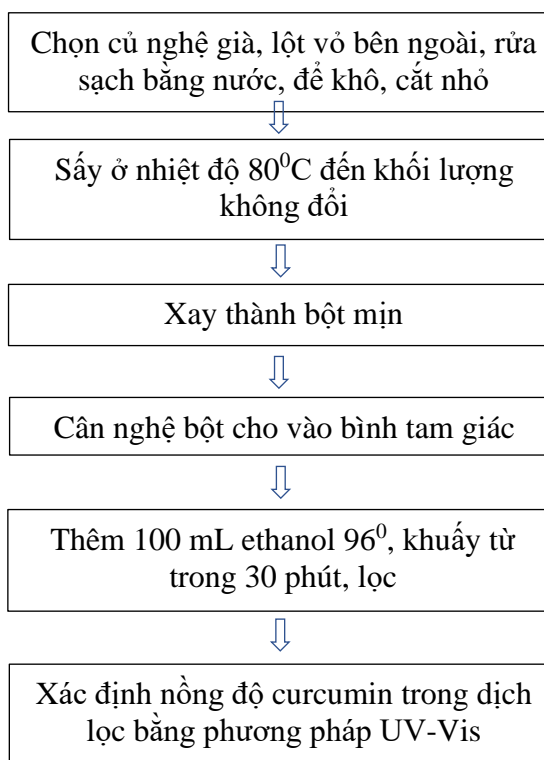
2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

– *Lấy mẫu*: Mẫu thực phẩm được lấy và bảo quản theo hướng dẫn chung về lấy mẫu thực phẩm phục vụ thanh tra, kiểm tra chất lượng, vệ sinh an toàn thực phẩm (Thông tư 14/2011/TT-BYT).

– *Phương pháp phổ hấp thụ phân tử (UV-Vis)*: Phương pháp UV-Vis được sử dụng để định lượng curcumin trong dịch chiết từ củ nghệ.

– *Phương pháp xác định ngưỡng phát hiện của giấy chỉ thị*: Ngưỡng phát hiện hàn the (borax) của giấy chỉ thị được xác định theo quy định của EU: QĐ 657/EC/2002.

– *Phương pháp chiết curcumin*:



Hình 2. Quy trình chiết curcumin từ củ nghệ

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả chiết curcumin từ củ nghệ

Cân khối lượng khác nhau của bột nghệ và tiến hành chiết curcumin theo quy trình ở Hình 2. Kết quả được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả xác định curcumin từ dịch chiết củ nghệ

Khối lượng bột nghệ (g)	Hệ số pha loãng	Độ hấp thụ A	Nồng độ curcumin (ppm)
10	200	0,239	4732
5	100	0,232	2400
2	40	0,231	957
1	25	0,205	532
0,5	10	0,242	251

Nồng độ curcumin trong dịch chiết mẫu nghệ được xác định bằng phương pháp so sánh giữa độ hấp thụ của mẫu dịch chiết nghệ và độ hấp thụ của dung dịch curcumin chuẩn. Dịch chiết từ 10 g bột nghệ được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Chế tạo kit thử nhanh hàn the từ dịch chiết củ nghệ

3.2.1. Khảo sát nồng độ curcumin tẩm lên giấy

Từ dịch chiết 10 g bột nghệ, chuẩn bị các dung dịch curcumin có nồng độ 4732; 2000; 1000; 500 và 250 ppm. Cho giấy (loại giấy lọc định lượng) vào các dung dịch curcumin cho thấm ướt đều, đem phơi khô và cắt thành mảnh nhỏ kích thước 5x1 cm. Chấm hàn the (borate) lên giấy lần lượt ở các nồng độ 1000; 500; 100; 50; 10; 5; 2,5 và 0 ppm (mẫu trắng). Phát hiện sự có mặt của hàn the thông qua việc so màu của các mẫu giấy curcumin đã chấm hàn the với màu của mẫu trắng.

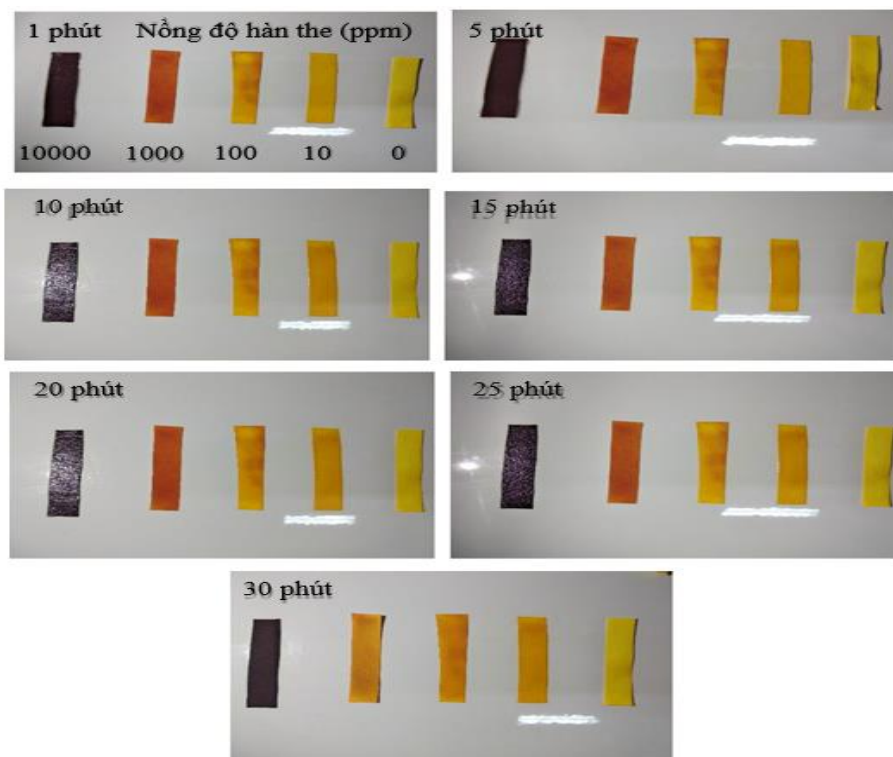
Bảng 2. Kết quả khảo sát nồng độ curcumin tẩm lên giấy

Curcumin (ppm)	Hàn the (ppm)							
	1000	500	100	50	10	5	2,5	
4732	+	+	+	+	+	+	+	
2000	+	+	+	+	+	+	+	
1000	+	+	+	+	+	+	+	
500	+	+	+	+	+	+	+	
250	+	+	+	+				

Ghi chú: “+” phát hiện hàn the (dương tính)

Mẫu giấy curcumin 500 ppm cho kết quả phát hiện hàn the ở mức thấp 2,5 ppm. Vì vậy, chọn dung dịch tẩm lên giấy có nồng độ curcumin là 500 ppm cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2.2. Khảo sát thời gian hiện màu của giấy chỉ thị



Hình 3. Sự hiện màu của giấy chỉ thị theo thời gian

Tẩm acid HCl 0,01 N lên giấy curcumin 500 ppm (giấy chỉ thị), để khoảng 10 phút cho khô, sau đó dùng đĩa thủy tinh chấm hàn the ở các nồng độ khác nhau 10.000; 1000; 100; 10 và 0 ppm (mẫu trắng) lên giấy chỉ thị. Quan sát sự thay đổi màu của giấy chỉ thị theo thời gian (Hình 3).

Màu sắc hiện rõ nhất khi giấy chỉ thị đã khô hoàn toàn, với những mẫu giấy chỉ thị có nồng độ hàn the cao, màu sắc dễ quan sát và sự hiện màu cũng nhanh hơn so với các mẫu giấy chỉ thị có nồng độ hàn the thấp. Từ kết quả khảo sát ở trên, khoảng thời gian thích hợp để phát hiện hàn the được lựa chọn: phân tích định tính: 1 - 30 phút (tùy hàm lượng hàn the trong mẫu) và phân tích bán định lượng: ≥ 30 phút.

3.2.3. Xác định ngưỡng phát hiện hàn the của giấy chỉ thị

Tẩm acid HCl 0,01 N lên giấy chỉ thị, sau đó dùng đĩa thủy tinh chấm hàn the ở các nồng độ khác nhau 50; 25; 10; 5; 2,5 ppm lên giấy. Ở mỗi nồng độ hàn the, tiến hành thí nghiệm lặp lại 20 lần. Kết quả thể hiện ở Bảng 3 và Hình 4.

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy: Ở các nồng độ borate 50; 20; 10 và 5 ppm thì giấy chỉ thị đều phát hiện trong 20 lần thí nghiệm lặp lại (tỷ lệ phát hiện 100%); ở 2,5 ppm có 15 lần phát hiện (75%). Vì vậy, ngưỡng phát hiện của giấy chỉ thị là 5 ppm borate (theo QĐ 657/EC/2002).

Bảng 3. Kết quả xác định ngưỡng phát hiện hàn the của giấy chỉ thị

Lần lặp lại	Nồng độ hàn the (ppm)				
	50	25	10	5	2,5
1	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	
11	+	+	+	+	
12	+	+	+	+	+
13	+	+	+	+	+
14	+	+	+	+	
15	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	
18	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	
20	+	+	+	+	+
Tỷ lệ phát hiện (%)	100	100	100	100	75

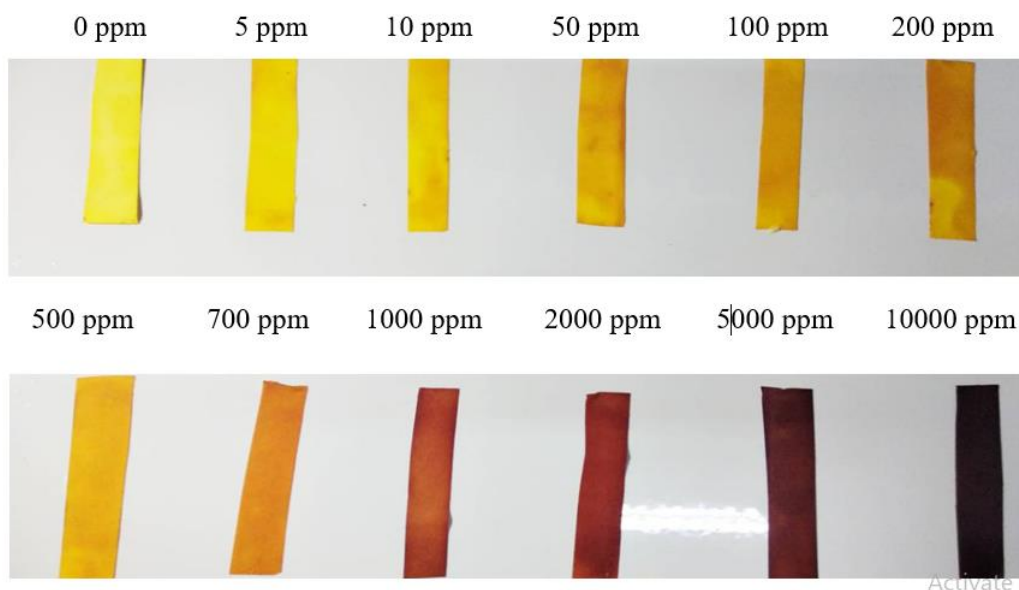
Ghi chú : “+” phát hiện hàn the



Hình 4. Sự hiện màu của giấy chỉ thị lặp lại 20 lần

3.2.4. Xây dựng thang màu bán định lượng

Tẩm acid HCl 0,01 N lên giấy chỉ thị, để khô, sau đó nhúng giấy chỉ thị vào các dung dịch hàn the ở các nồng độ khác nhau 0 (mẫu trắng); 5; 10; 50; 100; 200; 500; 700; 1000; 2000; 5000 và 10000 ppm. Kết quả được thể hiện ở Hình 5.



Hình 5. Thang màu bán định lượng hàn the

Nghiên cứu đã chế tạo thành công bộ kit thử nhanh hàn the bao gồm: giấy chỉ thị curcumin (chiết xuất từ củ nghệ), dung dịch đệm và hướng dẫn sử dụng. Bộ kit chế tạo được có ứng dụng để xác định (định tính và bán định lượng) hàn the trong các mẫu thực phẩm.

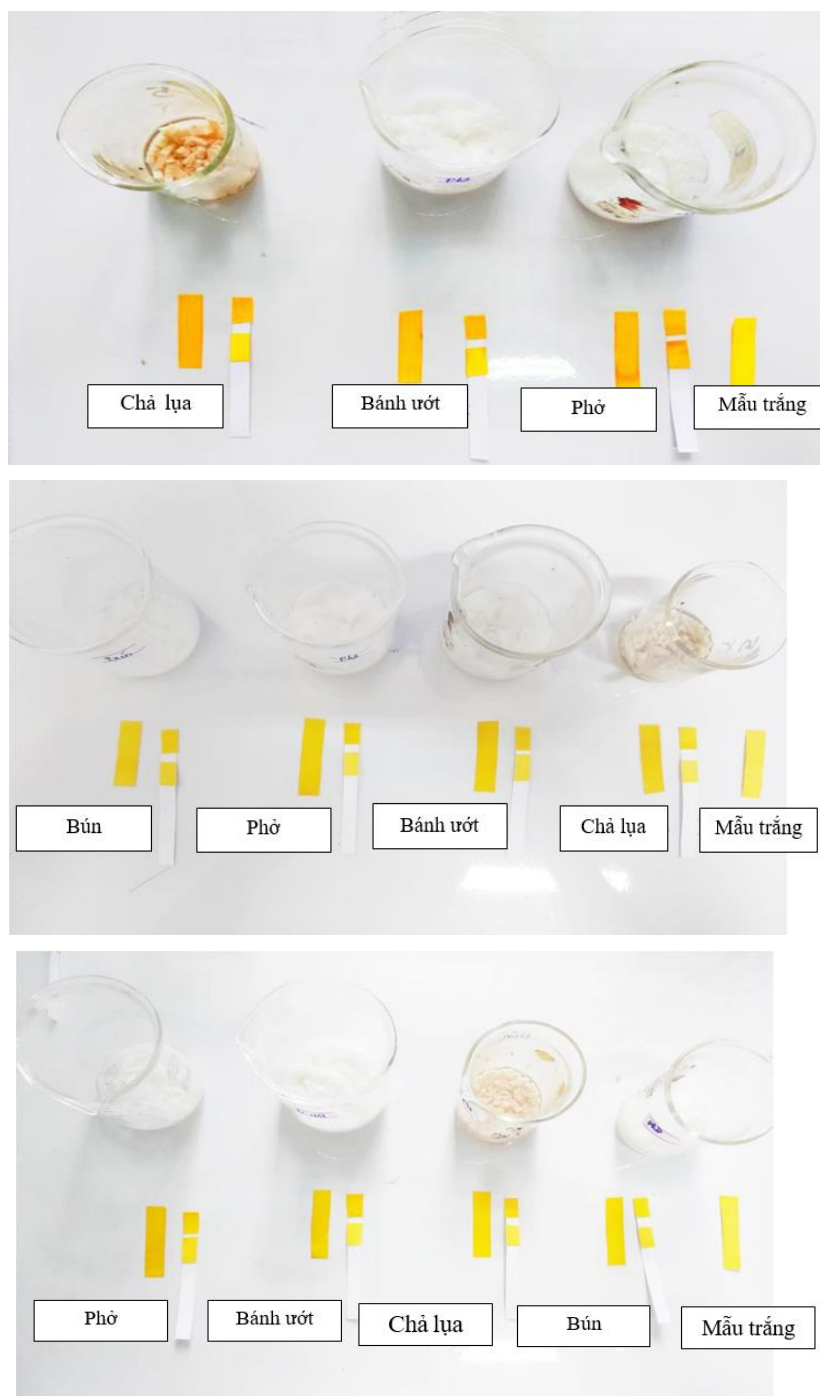
3.3. Áp dụng thực tế

Áp dụng bộ kit chế tạo được để xác định định tính và bán định lượng hàn the trong một số mẫu thực phẩm (chả, bún, phở và bánh ướt) đang lưu hành ở địa bàn thành phố Thủ Dầu Một.

Bảng 4. Kết quả phân tích định tính hàn the trong một số mẫu thực phẩm

Nơi lấy mẫu	Số lượng mẫu	Kết quả phân tích định tính	
		Có hàn the	Không có hàn the
Chợ Thủ Dầu Một	7	0	7
Khu vực Trường Đại học Thủ Dầu Một	10	0	10
Chợ Phú Hòa	8	3	5
Tổng	25	3	22

Chỉ phát hiện hàn the trong 03 mẫu thực phẩm (12%) lấy ở chợ Phú Hòa với hàm lượng hàn the (bán định lượng) trong khoảng 5 – 10 ppm.



Hình 6. Một số hình ảnh phân tích hàn the trong mẫu thực tế

4. KẾT LUẬN

Phản ứng phát hiện borax bằng thuốc thử curcumin chiết xuất từ củ nghệ được tiến hành trong môi trường acid HCl 0,01 N. Kit thử nhanh hàn the chế tạo được trong nghiên cứu này có ngưỡng phát hiện 5 ppm, thấp hơn nhiều so với các sản phẩm cùng loại có mặt trên thị trường Việt Nam (có ngưỡng phát hiện 50 – 100 ppm). Kit thử nhanh hàn the có ngưỡng phát hiện và chi phí chế tạo thấp, do đó cần được đưa vào sản xuất và phổ biến rộng rãi để giúp công việc kiểm tra hàn the trong thực phẩm hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agency for toxic Substances & Disease Registry (2010). *Toxicological profile for boron*. USA.
2. Hu Xiao - ling, Huang Hui - tao, Xiao Xue - cheng (2008). Detection of borax content in food by ICP-AES method. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 10, 1994-1995.
3. Pang Yanping, Zhao Zhilei, Wu Guangchen, Li Xiaoting (2009). Determination of borax in Cereal foods by high performance liquid chromatography. *Food and Fermentation Industries*, 8, 126-128.
4. Siti Mizura, S., Tee, E. S. and Ooi, H. E. (1991). Determination of boric acid in foods: Comparative study of three methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 55, 261-268.
5. Strimpakos, A. S and Sharma, R. A. (2008). Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(3), 511-545.
6. Tổng cục Tiêu chuẩn đo lường chất lượng (2012), *Xác định natri borat và axit boric - phương pháp định tính và bán định lượng (TCVN 8895:2012)*, Hà Nội.

PHƯƠNG PHÁP TOÁN TỬ FK GIẢI PHƯƠNG TRÌNH SCHRÖDINGER

Nguyễn Phương Duy Anh ¹

1. Viện Phát Triển Ứng Dụng, Trường Đại Học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Phương pháp toán tử FK (FK operator, FK-OM) được đề xuất vào năm 1982 và được phát triển bởi các giáo sư ở trường đại học Belarus. Phương pháp này đã được phát triển rộng rãi cho các bài toán polaron, bipolaron, tương tác chùm điện tử - cấu trúc tinh thể (vật lý chất rắn), tương tác hệ boson (lý thuyết trường), Phương pháp toán tử FK với các ưu điểm như: đơn giản hóa tính toán ma trận phức tạp (chỉ sử dụng phép biến đổi đại số), có thể tự động hóa bằng phần mềm Mathematica, Matlab; có thể giải được phương trình Schrödinger cho hệ lượng tử với trường ngoài bất kỳ (hệ phi nhiễu loạn). Trong công trình này, chúng tôi giới thiệu quy trình giải bài bằng phương pháp toán tử FK và sử dụng phương pháp này để giải bài toán nguyên tử hydro ở trạng thái cơ bản, là bài toán đã tìm được nghiệm số chính xác cho trạng thái cơ bản là -0.5 (ở đơn vị không thứ nguyên), nhằm mục đích minh họa cho việc sử dụng phương pháp. Chúng tôi đã thu được nghiệm chính xác bằng phương pháp toán tử FK (sử dụng sơ đồ vòng lặp) có độ chính xác đến 5 chữ số thập phân, sai số dưới 1% so với nghiệm số chính xác cho trạng thái cơ bản là -0.5 . Ngoài ra, chúng tôi cũng so sánh với nghiệm gần đúng bằng phương pháp lý thuyết nhiễu loạn và khảo sát tốc độ hội tụ của bài toán thông qua tham số tự do ω và tìm được vùng giá trị $3.1 \leq \omega \leq 4.6$ là vùng tối ưu cho kết quả hội tụ nhanh nhất. Kết quả cho thấy FK-OM là phương pháp hiệu quả để giải phương trình Schrödinger cho bài toán nguyên tử hydro, có tiềm năng ứng dụng cho các bài toán phức tạp khác như bài toán exciton hai chiều, heli hai chiều, exciton trong đơn lớp TMD,

Từ khóa: phương pháp toán tử FK, phương trình Schrödinger, nguyên tử hydro

1. MỞ ĐẦU

Những ý tưởng về phương pháp toán tử FK (viết tắt là FK-OM) đã xuất hiện vào những năm 1979. Tuy nhiên, FK-OM được đưa ra đầu tiên vào năm 1982 bởi một nhóm các giáo sư ở trường đại học Belarus (Arteca 1986; Fernandez 1982; Feranchuk 1982; Feranchuk 1995; Feranchuk 2004) và được ứng dụng thành công cho một nhóm rộng rãi các bài toán như các polaron, bipolaron trong trường điện từ, bài toán tương tác các chùm điện tử với cấu trúc tinh thể... trong vật lý chất rắn; bài toán tương tác hệ các boson trong lý thuyết trường (Feranchuk 2004). Phương pháp này được phát triển bởi Fernandez, Meson và Castro, Gerryva Silverman, Wistchel và nhiều tác giả khác (Feranchuk 2004; Van Hoang 2004; Van Hoang 2005; Nguyen 2019).

Qua nghiên cứu và khai thác trong các bài toán cụ thể đó, phương pháp toán tử đã chứng tỏ tính ưu việt và hiệu quả của nó so với các phương pháp đã biết như sau:

Đơn giản hóa việc tính toán các yếu tố ma trận phức tạp thông thường phải tính tích phân các hàm đặc biệt. Thực vậy, trong suốt quá trình tính toán, ta chỉ sử dụng thuần nhất các phép biến đổi đại số. Và vì vậy có thể sử dụng các chương trình tính toán bằng các phần mềm tính toán trên biểu tượng như Matlab, Mathematica để tự động hóa quá trình tính toán;

Cho phép xét các hệ cơ học lượng tử với trường ngoài với cường độ bất kì, nghĩa là xác định giá trị năng lượng và hàm sóng của hệ trong toàn miền thay đổi tham số trường ngoài (hệ phi nhiễu loạn).

Trong công trình này chúng tôi chỉ ra rằng FK-OM có thể sử dụng hiệu quả để giải phương trình Schrödinger cho bài toán nguyên tử hydro và nhận được nghiệm năng lượng bằng số. Kết quả có thể tính đến bậc chính bất kì và hội tụ đến giá trị với độ chính xác cho trước nên ta gọi là nghiệm chính xác bằng số. Đây là một bước kiểm tra hiệu quả của việc ứng dụng FK-OM vào bài toán nguyên tử hydro. Do bài toán nguyên tử hydro có nghiệm chính xác (López 2008) nên ta dễ dàng so sánh và đánh giá phương pháp đề sau đó ứng dụng vào các bài toán khác không có nghiệm chính xác như bài toán nguyên tử hydro trong từ trường (Nguyễn Phương Duy Anh 2010). Ngoài ra qua ví dụ cụ thể này chúng tôi còn khảo sát vai trò của tham số tự do trong việc cải thiện tốc độ hội tụ của chuỗi bậc chính trong phương pháp toán tử, chỉ ra miền tối ưu để chọn tham số đó.

2. CÁC BƯỚC GIẢI CƠ BẢN CỦA PHƯƠNG PHÁP TOÁN TỬ FK

Phương pháp toán tử giải phương trình Schrödinger qua bốn bước cơ bản sau:

Bước 1: Biểu diễn Hamiltonian dưới dạng các toán tử sinh, hủy:

$$\hat{H}(\hat{x}, \hat{p}_x) \rightarrow \hat{H}(\hat{a}, \hat{a}^+) \quad (1)$$

với

$$\hat{a}(\omega) = \sqrt{\frac{\omega}{2}} \left(\hat{x} + \frac{1}{\omega} i \hat{p}_x \right); \quad \hat{a}^+(\omega) = \sqrt{\frac{\omega}{2}} \left(\hat{x} - \frac{1}{\omega} i \hat{p}_x \right) \quad (2)$$

là các toán tử sinh hủy, thỏa mãn hệ thức giao hoán:

$$[\hat{a}(\omega), \hat{a}^+(\omega)] = 1 \quad (3)$$

Bước 2: Tách Hamiltonian thành hai thành phần:

$$\hat{H}(\hat{a}, \hat{a}^+) = \hat{H}_0(\hat{a}^+ \hat{a}, \omega) + \hat{V}(\hat{a}^+, \hat{a}, \omega) \quad (4)$$

Với thành phần trung hòa $\hat{H}_0(\hat{a}^+ \hat{a}, \omega)$, trong đó $\hat{n} = \hat{a}^+ \hat{a}$, có trị riêng chính xác, $\hat{V}(\hat{a}^+, \hat{a}, \omega)$ “đủ nhỏ” để có thể xem như là nhiễu loạn, ω là tham số tự do đưa vào nhằm tăng tốc độ hội tụ của phương pháp.

Bước 3: Giải tìm nghiệm gần đúng bậc không

$$\Psi_n^{(0)} = |n\rangle = \frac{1}{\sqrt{n!}} \hat{a}^{+n} |0\rangle, \quad E_n^{(0)} = H_0(n, \omega). \quad (5)$$

Ở đây ta chọn tham số ω từ điều kiện $\frac{\partial}{\partial \omega} E_n^{(0)}(\omega) = 0$.

Bước 4: Tính các yếu tố ma trận và thu được nghiệm gần đúng thông qua sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn hoặc sơ đồ vòng lặp. Nếu chuỗi các số hạng hội tụ thì ta thu được nghiệm chính xác bằng số.

3. PHƯƠNG TRÌNH SCHRÖDINGER CHO BÀI TOÁN NGUYÊN TỬ HYDRO

Phương trình Schrödinger cho nguyên tử hydro có dạng:

$$\hat{H}\psi(x, y, z) = \varepsilon\psi(x, y, z) \quad (6)$$

với

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) - \frac{Z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}. \quad (7)$$

Ở đây ta đã đưa phương trình (6) về dạng không thứ nguyên, trong đó đơn vị độ dài là bán kính Borh $a = \frac{4\pi\varepsilon_0\hbar^2}{me^2}$ và đơn vị năng lượng là 2 lần hằng số Rydberg $R_y = \frac{me^4}{8\varepsilon_0^2\hbar^2}$.

Do trong biểu thức (7) có số hạng chứa biến động lực ở mẫu số sẽ gây khó khăn khi sử dụng FK-OM để giải, cụ thể trong FK-OM các biến số động lực sẽ được chuyển về biểu diễn toán tử sinh hủy và sau đó tác dụng lên vector trạng thái, chính vì thế các toán tử này không thể ở dưới mẫu số. Để loại trừ khó khăn trên ta sử dụng phép biến đổi Laplace như sau:

$$\hat{U} = \frac{1}{r} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{+\infty} \frac{e^{-tr^2}}{\sqrt{t}} dt. \quad (8)$$

Khi đó toán tử Hamilton (7) được viết dưới dạng:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) - \frac{Z}{\sqrt{\pi}} \int_0^{+\infty} \frac{e^{-tr^2}}{\sqrt{t}} dt. \quad (9)$$

Tiếp theo, chúng ta sẽ biểu diễn phương trình Schrödinger (6) với toán tử Hamilton (9) qua toán tử sinh hủy được định nghĩa như sau:

$$\begin{aligned} \hat{a}_1 &= \sqrt{\frac{\omega_1}{2}} \left(x + \frac{1}{\omega_1} \frac{\partial}{\partial x} \right), & \hat{a}_1^+ &= \sqrt{\frac{\omega_1}{2}} \left(x - \frac{1}{\omega_1} \frac{\partial}{\partial x} \right), \\ \hat{a}_2 &= \sqrt{\frac{\omega_2}{2}} \left(y + \frac{1}{\omega_2} \frac{\partial}{\partial y} \right), & \hat{a}_2^+ &= \sqrt{\frac{\omega_2}{2}} \left(y - \frac{1}{\omega_2} \frac{\partial}{\partial y} \right), \\ \hat{a}_3 &= \sqrt{\frac{\omega_3}{2}} \left(z + \frac{1}{\omega_3} \frac{\partial}{\partial z} \right), & \hat{a}_3^+ &= \sqrt{\frac{\omega_3}{2}} \left(z - \frac{1}{\omega_3} \frac{\partial}{\partial z} \right), \end{aligned} \quad (10)$$

với các tham số tự do $\omega_1, \omega_2, \omega_3$ là các số thực dương, giá trị cụ thể sẽ được bàn đến khi giải phương trình (6). Các toán tử (10) thỏa mãn hệ thức giao hoán:

$$[\hat{a}_i, \hat{a}_j^+] = \delta_{ij} \quad (11)$$

trong đó δ_{ij} là ký hiệu của delta Dirac. Đây chính là công cụ chính cho các tính toán đại số sau này, hệ thức này giúp ta đưa các toán tử sinh, hủy về dạng chuẩn, nghĩa là các toán tử sinh nằm về phía bên trái và các toán tử hủy nằm về phía bên phải, thuận lợi cho các tính toán đại số sau này. Từ đây về sau ta gọi nó là dạng chuẩn (normal) của toán tử.

Ta viết lại các thành phần trong Hamiltonian (9) qua biểu diễn các toán tử sinh, hủy như sau:
Thành phần động năng:

$$\begin{aligned} \hat{H}_T = & -\frac{1}{4} \left[\omega_1 (\hat{a}_1^{+2} + \hat{a}_1^2) + \omega_2 (\hat{a}_2^{+2} + \hat{a}_2^2) + \omega_3 (\hat{a}_3^{+2} + \hat{a}_3^2) \right] \\ & + \frac{1}{4} \left[\omega_1 (2\hat{a}_1^+ \hat{a}_1 + 1) + \omega_2 (2\hat{a}_2^+ \hat{a}_2 + 1) + \omega_3 (2\hat{a}_3^+ \hat{a}_3 + 1) \right] \end{aligned} \quad (12)$$

và thành phần tương tự tương tác Coulomb ta có:

$$\hat{U} = -\frac{Z}{\sqrt{\pi}} \int_0^{+\infty} dt \frac{1}{\sqrt{t}} e^{-\frac{t}{2\omega_1}(\hat{a}_1^{+2} + \hat{a}_1^2 + 2\hat{a}_1^+ \hat{a}_1 + 1) - \frac{t}{2\omega_2}(\hat{a}_2^{+2} + \hat{a}_2^2 + 2\hat{a}_2^+ \hat{a}_2 + 1) - \frac{t}{2\omega_3}(\hat{a}_3^{+2} + \hat{a}_3^2 + 2\hat{a}_3^+ \hat{a}_3 + 1)} \quad (13)$$

Từ đây về sau ta sẽ sử dụng toán tử Hamiltonian biểu diễn qua các toán tử sinh hủy như sau:

$$\hat{H} = \hat{H}_T + \hat{U} \quad (14)$$

trong các tính toán cho sơ đồ FK-OM.

Do bài toán có tính đối xứng cầu và chỉ xét đối với trạng thái cơ bản nên ta chọn $\omega_1 = \omega_2 = \omega_3 = \omega$. Mặt khác để thuận tiện trong tính toán ta sử dụng các toán tử:

$$\begin{aligned} \hat{A} &= \hat{a}_1^2 + \hat{a}_2^2 + \hat{a}_3^2, \\ \hat{A}^+ &= \hat{a}_1^{+2} + \hat{a}_2^{+2} + \hat{a}_3^{+2}, \\ \hat{N} &= 2\hat{a}_1^+ \hat{a}_1 + 2\hat{a}_2^+ \hat{a}_2 + 2\hat{a}_3^+ \hat{a}_3 + 3 \end{aligned} \quad (15)$$

Để dàng kiểm chứng rằng ba toán tử $\hat{A}^+, \hat{A}, \hat{N}$ tạo thành một đại số kín (Hoàng 2004), nghĩa là khi chúng giao hoán với nhau không xuất hiện thêm một toán tử nào khác, thỏa mãn các hệ thức giao hoán sau:

$$\begin{aligned} [\hat{A}, \hat{A}^+] &= 2\hat{N}, & [\hat{A}, \hat{N}] &= 4\hat{A}, & [\hat{N}, \hat{A}^+] &= 4\hat{A}^+, \\ [\hat{A}, \hat{A}^+] &= 2\hat{N}, & [\hat{A}, \hat{N}] &= 4\hat{A}, & [\hat{N}, \hat{A}^+] &= 4\hat{A}^+. \end{aligned} \quad (16)$$

Khi đó toán tử Hamiltonian (14) có dạng:

$$\hat{H} = -\frac{1}{4} \omega (\hat{A}^+ + \hat{A} - \hat{N}) - \frac{Z}{\sqrt{\pi}} \int_0^{+\infty} dt \frac{1}{\sqrt{t}} e^{-\frac{t}{2\omega}(\hat{A}^+ + \hat{A} + \hat{N})} \quad (17)$$

Thành phần có dạng hàm mũ trong (17) có thể đưa về dạng chuẩn nhờ vào (15) và (16) như sau (Hoàng 2004):

$$\hat{S} = e^{-\frac{t}{2\omega}(\hat{A}^+ + \hat{A} + \hat{N})} = e^{-\frac{\eta}{1+2\eta} \hat{A}^+} e^{-\frac{1}{2} \hat{N} \ln(1+2\eta)} e^{-\frac{\eta}{1+2\eta} \hat{A}} \quad (18)$$

với $\eta = \frac{t}{2\omega}$. Khai triển \hat{S} theo chuỗi Taylor, ta được Hamiltonian (17) như sau:

$$\hat{H} = -\frac{1}{4} \omega (\hat{A}^+ + \hat{A} - \hat{N}) - \frac{\sqrt{2\omega Z}}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=0}^{+\infty} \sum_{k=0}^{+\infty} \frac{(-1)^{j+k}}{j!k!} \int_0^{+\infty} dt \frac{t^{j+k-1/2}}{(1+2t)^{j+k}} \hat{A}^{+j} e^{-\frac{1}{2} \hat{N} \ln(1+2t)} \hat{A}^k \quad (19)$$

Sử dụng tư tưởng phương pháp toán tử ta tách toán tử Hamiltonian (18) thành hai thành phần:

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \beta\hat{V} \quad (20)$$

Phần “trung hòa” có dạng:

$$\hat{H}^{(0)} = \frac{1}{4}\omega\hat{N} - \frac{\sqrt{2\omega Z}}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=0}^{+\infty} \frac{1}{(j!)^2} \int_0^{+\infty} dt \frac{t^{2j-1/2}}{(1+2t)^{2j}} \hat{A}^{+j} e^{-\frac{1}{2}\hat{N}\ln(1+2t)} \hat{A}^j \quad (21)$$

chỉ chứa số thừa số mà các toán tử sinh, hủy có số mũ bằng nhau. Còn toán tử “nhiều loạn” \hat{V} có dạng:

$$\hat{V} = -\frac{1}{4}\omega(\hat{A}^+ + \hat{A}) - \frac{\sqrt{2\omega Z}}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=0}^{+\infty} \sum_{k=0, k \neq j}^{+\infty} \frac{(-1)^{j+k}}{j!k!} \int_0^{+\infty} dt \frac{t^{j+k-1/2}}{(1+2t)^{j+k}} \hat{A}^{+j} e^{-\frac{1}{2}\hat{N}\ln(1+2t)} \hat{A}^k. \quad (22)$$

Nghiệm gần đúng bậc zero của phương trình Schrödinger chính là nghiệm riêng chính xác của toán tử $\hat{H}^{(0)}$, còn các bổ chính bậc cao hơn ta có thể tính theo sơ đồ thích hợp.

4. XÂY DỰNG BỘ HÀM CƠ SỞ VÀ TÍNH TOÁN CÁC YẾU TỐ MA TRẬN

Ta chọn bộ hàm sóng cơ sở là nghiệm riêng của toán tử $\hat{H}^{(0)}$, đó cũng chính là bộ hàm sóng của dao động tử điều hòa 3 chiều viết qua biểu diễn toán tử sinh hủy:

$$|n_1, n_2, n_3\rangle = \frac{1}{\sqrt{n_1!n_2!n_3!}} \hat{a}_1^{+n_1} \hat{a}_2^{+n_2} \hat{a}_3^{+n_3} |0\rangle. \quad (23)$$

Trong đó trạng thái chân không $|0\rangle$ được xác định bởi các phương trình sau:

$$\hat{a}_1|0\rangle = 0, \hat{a}_2|0\rangle = 0, \hat{a}_3|0\rangle = 0 \quad (24)$$

Tuy nhiên do bài toán có tính đối xứng cầu và bảo toàn đại lượng bình phương mô-men quỹ đạo cũng như hình chiếu mô-men quỹ đạo nên ta cần xây dựng bộ hàm cơ sở thỏa mãn thêm các phương trình sau:

$$\begin{aligned} \hat{L}^2 |n, l, m\rangle &= l(l+1) |n, l, m\rangle, \\ \hat{L}_z |n, l, m\rangle &= m |n, l, m\rangle. \end{aligned} \quad (25)$$

Các toán tử \hat{L}^2, \hat{L}_z được biểu diễn qua các toán tử sinh hủy có dạng:

$$\begin{aligned} \hat{L}^2 &= -\hat{A}^+ \hat{A} + \frac{1}{4} \hat{N}^2 - \hat{N} + \frac{3}{4}, \\ \hat{L}_z &= i(\hat{a}_2^+ \hat{a}_1 - \hat{a}_1^+ \hat{a}_2). \end{aligned} \quad (26)$$

Trong phần này ta chỉ xét trạng thái cơ bản cho nên chọn $l = 0, m = 0$, thu được bộ hàm cơ sở chuẩn hóa như sau:

$$|n\rangle = \frac{1}{\sqrt{2^n n! (2n+1)!!}} \hat{A}^{+n} |0\rangle. \quad (27)$$

Bộ hàm sóng (27) sẽ được sử dụng để xây dựng nghiệm của phương trình và thu được các kết quả như sau:

$$\begin{aligned}\hat{A}^j|n\rangle &= \sqrt{\frac{2^j n!(2n+1)!!}{(n-j)!(2n-2j+1)!!}}|n-j\rangle, \\ \hat{A}^{+j}|n\rangle &= \sqrt{\frac{2^j (n+j)!(2n+2j+1)!!}{n!(2n+1)!!}}|n+j\rangle, \\ \hat{N}|n\rangle &= (4n+3)|n\rangle.\end{aligned}\quad (28)$$

Khi đó ta thu được các yếu tố ma trận như sau:

$$\begin{aligned}H_m &= \langle n|\hat{H}|n\rangle = \langle n|\hat{H}^{(0)}|n\rangle \\ &= \frac{\omega}{4}(4n+3) - \frac{Z\sqrt{\omega}}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=0}^n \frac{n!(2n+1)!!}{2^{j-1}(j!)^2(n-j)!(2n-2j+1)!!} \int_0^{+\infty} \frac{t^{4j}}{(1+t^2)^{2n+3/2}} dt,\end{aligned}\quad (29)$$

$$\begin{aligned}V_{ns} &= \langle n|\hat{V}|s\rangle = -\frac{1}{4}\omega(\delta_{s,n-1}\sqrt{2n(2n+1)} + \delta_{n,s-1}\sqrt{2s(2s+1)}) \\ &- \frac{(1-\delta_{n,s})\sqrt{\omega}Z}{\sqrt{\pi}} \frac{(-1)^{|s-n|}}{\sqrt{2^{n+s}}} \sum_{k=0}^{\min(n,s)} \frac{2^{k+1}\sqrt{n!(2n+1)!!s!(2s+1)!!}}{(n-k)!(s-k)!k!(2k+1)!!} \int_0^{+\infty} dt \frac{t^{2n+2s-4k}}{(1+t^2)^{n+s+3/2}}.\end{aligned}\quad (30)$$

Các tích phân trong các biểu thức (29) và (30) có thể được viết lại dưới dạng:

$$\int_0^{+\infty} dt \frac{t^{2q}}{(1+t^2)^{p+1/2}} = \frac{2^{p-q-1}(p-q-1)!(2q-1)!!}{(2p-1)!!}.\quad (31)$$

Từ đây ta có dạng tường minh cho các yếu tố ma trận:

$$H_{n,n} = \frac{1}{4}\omega(4n+3) - \frac{Z\sqrt{\omega}}{\sqrt{\pi}} \frac{n!(2n+1)!!}{2^n(4n+1)!!} \sum_{j=0}^n \frac{2^{3j+1}(2j)!(4n-4j-1)!!}{j![(n-j)!]^2(2j+1)!!},\quad (32)$$

$$\begin{aligned}V_{n,s} &= -\frac{1}{4}\omega \left[\sqrt{2s(2s+1)}\delta_{n,s-1} + \sqrt{2(s+1)(2s+3)}\delta_{n,s+1} \right] \\ &- \frac{Z\sqrt{\omega}}{\sqrt{\pi}} (1-\delta_{n,s}) \frac{(-1)^{|s-n|}}{\sqrt{2^{n+s}}} \frac{\sqrt{n!(2n+1)!!s!(2s+1)!!}}{(2n+2s+1)!!} \sum_{j=0}^{\min(n,s)} \frac{2^{3j+1}(2j)!(2n+2s-4j-1)!!}{j!(s-j)!(n-j)!(2j+1)!!}.\end{aligned}\quad (33)$$

Ngoài ra, để sử dụng khi tính toán ta còn tính đến tính đối xứng của yếu tố ma trận:

$$V_{n,s} = V_{s,n}$$

5. GIẢI PHƯƠNG TRÌNH BẰNG PHƯƠNG PHÁP TOÁN TỬ

5.1. Nghiệm gần đúng

Ta chọn trị riêng của toán tử $\hat{H}^{(0)}$ làm nghiệm gần đúng bậc không, kết quả thu được:

$$\varepsilon_0^{(0)} = H_{0,0} = \frac{3}{4}\omega - \frac{2Z\sqrt{\omega}}{\sqrt{\pi}}\quad (34)$$

phụ thuộc vào tham số ω . Như đã nói, đây là tham số đưa vào để tối ưu quá trình tính toán, ta xác định ω từ điều kiện:

$$\frac{\partial \varepsilon_0^{(0)}}{\partial \omega} = 0. \quad (35)$$

Với trạng thái cơ bản thì điều kiện (35) có cơ sở từ định lý về biến phân (Hoàng 2004). Khi xét trường hợp trạng thái kích thích ta cần đưa ra cách chọn tham số một cách tốt hơn. Trong trường hợp hiện tại từ (35) ta có giá trị: $\omega = 0.565884$ cho trường hợp nguyên tử hydro ($Z=1$). Thay vào (34) ta được $\varepsilon_0^{(0)} = -0.424413$.

Vì toán tử “nhiều loạn” \hat{V} chỉ chứa các phần tử không trung hòa, nên thành phần nằm trên đường chéo chính trong ma trận của toán tử nhiều loạn bằng không. Do đó nghiệm gần đúng đến bỏ chính bậc một: $\Delta \varepsilon_0^{(1)} = 0$. Áp dụng sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn ta tính các bỏ chính bậc cao với các kết quả đưa ra trong bảng 1.

Bảng 1: Năng lượng trạng thái cơ bản theo sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn

	Năng lượng	Độ chính xác
$\varepsilon_0^{(0)}$	-0.424413	15.12%
$\varepsilon_0^{(1)}$	-0.424413	15.12%
$\varepsilon_0^{(2)}$	-0.510400	2.08%
$\varepsilon_0^{(3)}$	-0.495110	0.98%

Như vậy ta thấy phương pháp toán tử với sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn cho ta kết quả rất chính xác (dưới 1%), đến bỏ chính bậc 3, so với năng lượng của nguyên tử hydro ở trạng thái cơ bản đã biết có giá trị là -0.5. Về nguyên tắc ta có thể tính tiếp các bỏ chính cao hơn và xem kết quả hội tụ đến giá trị chính xác. Trong phần tiếp theo ta sẽ giải chính xác bằng số, tuy nhiên sử dụng sơ đồ vòng lặp thay vì sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn chúng ta tiết kiệm tài nguyên tính toán hơn rất nhiều (Hoàng 2004).

5.2. Nghiệm chính xác bằng số

Trước tiên ta sẽ xây dựng sơ đồ vòng lặp giải phương trình Schrodinger. Hàm sóng chính xác có thể viết dưới dạng chuỗi theo bộ hàm cơ sở như sau:

$$\Psi_n = |n\rangle + \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k |k\rangle \quad (36)$$

Ta gọi hàm sóng gần đúng đến bậc (s) có dạng sau:

$$\Psi_n^{(s)} = |n\rangle + \sum_{k=0(k \neq n)}^{n+s} C_k^{(s)} |k\rangle. \quad (37)$$

Thay (37) vào phương trình (6) rồi nhân hai vế từ bên trái với trạng thái $\langle n|$ ta thu được:

$$\varepsilon_n^{(s)} = H_{n,n} + \sum_{k=0(k \neq n)}^{n+s} C_k^{(s)} V_{nk} \quad (38)$$

Tương tự như trên nhưng thay vì $\langle n|$ ta nhân với $\langle j|$, ($j \neq n, j \leq n+s$), ta được:

$$C_j^{(s)}(H_{jj} - \varepsilon_n^{(s)}) + \sum_{k=0(k \neq n, k \neq j)}^{n+s} C_k^{(s)}V_{jk} = -V_{jn}. \quad (39)$$

Ta thấy (39) là một hệ gồm $(n+s)$ phương trình tuyến tính với $(n+s)$ nghiệm $C_j^{(s)}, j \neq n, j \leq n+s$. Ta giải hệ phương trình (38), (39) theo sơ đồ vòng lặp như sau:

$$(0) C_j^{(0)} = 0, \varepsilon_n^{(0)} = H_{n,n}$$

$$(1) C_j^{(1)} = -\frac{V_{jn}}{(H_{jj} - \varepsilon_n^{(0)})}, j = 0, \dots, n-1, n+1,$$

$$\varepsilon_n^{(1)} = H_{n,n} + \sum_{k=0(k \neq n)}^{n+1} C_k^{(1)}V_{nk}$$

$$(2) C_j^{(2)} = \frac{1}{\varepsilon_n^{(1)} - H_{jj}} \left(V_{jn} + \sum_{k=0(k \neq n, k \neq j)}^{n+1} C_k^{(1)}V_{jk} \right), j = 0, 1, 2, \dots, n-1, n+1, n+2$$

$$\varepsilon_n^{(2)} = H_{n,n} + \sum_{k=0(k \neq n)}^{n+2} C_k^{(2)}V_{nk}$$

$$(s) C_j^{(s)} = \frac{1}{\varepsilon_n^{(s-1)} - H_{jj}} \left(V_{jn} + \sum_{k=0(k \neq n, k \neq j)}^{n+s-1} C_k^{(s-1)}V_{jk} \right), j \neq n, j \leq n+s$$

$$\varepsilon_n^{(s)} = H_{n,n} + \sum_{k=0(k \neq n)}^{n+s} C_k^{(s)}V_{nk}$$

Ứng dụng cho trạng thái cơ bản ta được kết quả như trong bảng 2.

Bảng 2: Trị riêng bằng sơ đồ vòng lặp

s	$\varepsilon_0^{(s)}$	s	$\varepsilon_0^{(s)}$
1	- 0.424413	150	- 0.499746
5	- 0.479114	200	- 0.499833
10	- 0.489677	300	- 0.499908
15	- 0.493796	400	- 0.499939
20	- 0.495718	500	- 0.499956
25	- 0.496816	600	- 0.499967
30	- 0.497511	700	- 0.499973
40	- 0.498325	800	- 0.499978
50	- 0.498773	900	- 0.499981
60	- 0.499052	1000	- 0.499984
70	- 0.499238	1100	- 0.499986
80	- 0.499371	1200	- 0.499988
90	- 0.499468	1300	- 0.499989
100	- 0.499543	1343	- 0.499990

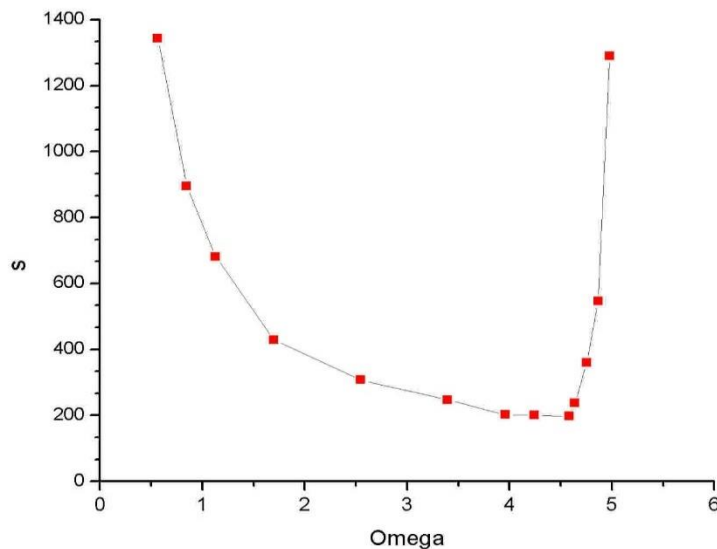
Như vậy ta thấy phương pháp toán tử với sơ đồ vòng lặp cho ta hội tụ đến kết quả chính xác, cụ thể là với 1343 vòng lặp ta có năng lượng chính xác đến năm chữ số sau dấu phẩy

$\varepsilon_0^{(1343)} = -0.499990$. Tuy số vòng lặp lớn nhưng số lượng tính toán ít hơn khi sử dụng sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn là vì với mỗi bậc nhiễu loạn ta đều có tổng vô số hạn và tốc độ hội tụ của các tổng đó cũng không cao.

Cần chú ý rằng kết quả trên là ta dùng tham số ω tính theo công thức biến phân (35). Ta có thể chọn ω bằng cách thử sao cho tốc độ hội tụ cao nhất. Sự phụ thuộc của tốc độ hội tụ vào tham số ω được đưa ra trong Bảng 3. Trong bảng này đưa ra số vòng lặp ứng với mỗi giá trị tham số ω sao cho ta có kết quả chính xác đến 5 chữ số sau dấu phẩy. Kết quả trên còn được minh họa bằng đồ thị trong hình 1. Qua bảng 3 và hình 1 ta nhận thấy giá trị ω nằm trong khoảng $3.1 \leq \omega \leq 4.6$ bài toán hội tụ về giá trị chính xác nhanh nhất (khoảng 200 vòng lặp để được độ chính xác đến 5 chữ số sau dấu phẩy).

Bảng 3: Phụ thuộc tốc độ hội tụ vào tham số ω .

ω	S	ω	S
0.565884	1343	4.244131	200
0.848826	895	4.583662	197
1.131768	681	4.640250	238
1.697652	429	4.753427	359
2.546479	307	4.866604	546
3.395305	247	4.979781	1289
3.961189	202		



Hình 1: Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc số vòng lặp vào giá trị của ω

6. KẾT LUẬN

Việc sử dụng phương pháp toán tử FK-OM để giải bài toán nguyên tử hydro, ta thu được các kết quả sau:

- Phương pháp toán tử kết hợp phép biến đổi Laplace ứng dụng cho việc giải phương trình Schrodinger cho nguyên tử hydro, với việc sử dụng sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn hay sơ đồ vòng lặp, cho phép ta thu được trị riêng chính xác bằng số.

- Vì cách giải rất tổng quát, không cần tính đến đặc điểm riêng của Hamiltonian, cho nên chúng ta có thể kỳ vọng là kết luận này áp dụng cho các bài toán nguyên tử khác.

- Tham số tự do ω rất quan trọng trong việc nâng cao tốc độ hội tụ đến nghiệm chính xác khi sử dụng phương pháp toán tử với trong sơ đồ vòng lặp.

- Kết quả trên cho thấy mặc dù sử dụng sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn nhưng chúng ta không cần xét đến điều kiện áp dụng của lý thuyết nhiễu loạn, vì cách tách toán tử Hamilton không phụ thuộc vào đặc điểm vật lý của hệ, nên chúng ta sẽ áp dụng để khảo sát bài toán nguyên tử hydro trong từ trường có cường độ bất kỳ.

Như vậy thông qua bài toán có thể giải được chính xác, bài toán nguyên tử hydro, ta đã có thể kiểm chứng được tính đúng đắn của phương pháp toán tử FK và có thể áp dụng phương pháp này cho các hệ vật lý khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Artega, G. A., Fernández, F. M., & Castro, E. A. (1986). Further comments on the modified operator method. *Physics Letters A*, 119(4), 149-152.
2. Đặng Quang Khang (2006), *Cơ học lượng tử*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
3. Fernandez, F. M., & Castro, E. A. (1982). Comment on the operator method and perturbational solution of the Schrödinger equation. *Physics Letters A*, 91(7), 339-340.
4. Feranchuk, I., & Ivanov, A. (2004). Operator method for nonperturbative description of quantum systems. In *Études On Theoretical Physics: Collection of Works Dedicated to 65th Anniversary of the Department of Theoretical Physics of Belarusian State University* (pp. 171-188).
5. Feranchuk, I. D., & Komarov, L. I. (1982). The operator method of the approximate solution of the Schrödinger equation. *Physics Letters A*, 88(5), 211-214.
6. Feranchuk, I. D., Komarov, L. I., Nichipor, I. V., & Ulyanenko, A. P. (1995). Operator method in the problem of quantum anharmonic oscillator. *Annals of physics*, 238(2), 370-440.
7. Hoàng Đỗ Ngọc Trâm, Ngô Đình Nguyên Thạch, Lê Thị Ngọc Anh, Lê Trần Thế Duy, Lê Văn Hoàng (2004), *Phương pháp toán tử cho bài toán tương tác điện từ- lỗ trống của khí điện tử hai chiều với sự có mặt của từ trường và thế màn chắn*, Tạp chí khoa học ĐH Sư phạm TP HCM, Phần Khoa học TN, số 4, tr 60-73.
8. López Vieyra, J. C., & Pilon, H. O. (2008). Hydrogen atom in a magnetic field: electromagnetic transitions of the lowest states. *Revista mexicana de física*, 54(1), 49-57.
9. Le Van Hoang, Hoang Do Ngoc Tram, Lu Thanh Trung (2005), *Analytical solution of 2D exciton in a magnetic field*, Comm. Phys., Suppl. 2005, 101-106.
10. Nguyen, D. A. P., Ly, D. N., Le, D. N., Hoang, N. T. D., & Le, V. H. (2019). High-accuracy energy spectra of a two-dimensional exciton screened by reduced dimensionality with the presence of a constant magnetic field. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 113, 152-164.
11. Nguyễn Phương Duy Anh (2010), *Phương pháp toán tử cho bài toán nguyên tử hydro trong từ trường với cường độ bất kỳ* (luận văn Thạc sĩ), Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Trường Đại học Khoa Học Tự Nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh.
12. Van Hoang, L., Duy, L. T. T., Tram, H. D. N., Thach, N. D. N., & Anh, L. T. N. (2004). Exact Solution of Two-Dimensional Screened Donor State in a Magnetic Field. *arXiv preprint cond-mat/0410382*.

PHƯƠNG PHÁP LÝ THUYẾT NHIỄU LOẠN

GIẢI BÀI TOÁN NGUYÊN TỬ HYDRO TRONG TỪ TRƯỜNG ĐỀU

Nguyễn Phương Duy Anh¹

1. Viện Phát Triển Ứng Dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Các bài toán chuyển động trong thế giới vi mô được mô tả bởi phương trình Schrödinger, một phương trình đạo hàm riêng tuyến tính phức tạp, chỉ có thể giải chính xác trong một số trường hợp đơn giản. Trong công trình này chúng tôi sử dụng lý thuyết nhiễu loạn để giải phương trình Schrödinger cho bài toán nguyên tử hydro trong từ trường đều, phương pháp này đã được giới thiệu trong các sách giáo khoa về Cơ học lượng tử. Thông qua sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn Rayleigh-Schrödinger, chúng tôi đã thu được kết quả số với độ chính xác cao, đến 4 chữ số thập phân. Các kết quả thu được hoàn toàn trùng khớp với các kết quả của các công trình khác (Rosner 1984; Thirumalai 2009). Qua phân tích kết quả chúng tôi nhận thấy phương pháp lý thuyết nhiễu loạn cho kết quả tốt trong vùng từ trường yếu, với cường độ $\gamma \leq 0.4$ (từ trường không thứ nguyên), còn trong vùng từ trường mạnh thì không còn đúng nữa. Nguyên nhân của vấn đề này đó là do khi từ trường biến đổi trong vùng từ trường mạnh $\gamma > 0.4$ thì thành phần tách ra không đủ nhỏ để coi là “nhiều loạn”, vì vậy trong công trình tiếp theo chúng tôi tiếp tục phát triển phương pháp lý thuyết nhiễu loạn nhằm khắc phục những hạn chế khi tính toán trong vùng từ trường có giá trị lớn.

Từ khóa: lý thuyết nhiễu loạn, nguyên tử hydro, từ trường đều

1. MỞ ĐẦU

Như chúng ta đã biết, tất cả các bài toán chuyển động trong thế giới vi mô đều dẫn đến việc giải phương trình Schrödinger. Đây là một phương trình đạo hàm riêng tuyến tính phức tạp mà nghiệm chính xác của nó chỉ có thể xác định được trong một số trường hợp đơn giản với thế năng đã được lý tưởng hóa (nguyên tử hydro, bài toán dao động từ đều hòa, chuyển động trong hố thế vuông góc...). Do đó, đối với các bài toán liên quan đến hệ lượng tử thực, người ta phải dùng các phương pháp tính gần đúng để tìm hàm riêng, trị riêng của nó. Phương pháp nhiễu loạn là một trong những phương pháp tính gần đúng rất quan trọng của Cơ học lượng tử, tính hiệu quả của nó đã được kiểm chứng nhiều năm (Đặng Quang Khang 2006; Hoàng Dũng 1999). Bên cạnh những ưu điểm thì phương pháp này cũng bộc lộ một số hạn chế như tính hội tụ của chuỗi nhiễu loạn và miền ứng dụng của phương pháp này. Trong công trình này chúng tôi sẽ sử dụng lý thuyết nhiễu loạn để giải bài toán nguyên tử hydro trong từ trường đều, là một trong số các bài toán có thể giải được nghiệm số chính xác (Rosner 1984; Thirumalai 2009), dùng kết quả số thu được so sánh với các công trình (Rosner 1984; Thirumalai 2009) để tìm được vùng làm việc hiệu quả của phương pháp lý thuyết nhiễu loạn. Có nhiều sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn khác nhau nhưng về cơ bản nó chỉ thay đổi tốc độ hội tụ một ít chứ không giải quyết được vấn đề mở rộng miền sử dụng, trong phần này chúng tôi trình bày sơ đồ Rayleigh-Schrödinger là sơ đồ thông dụng nhất, được trình bày trong phần lớn sách giáo khoa về cơ học lượng tử (Đặng Quang Khang 2006; Hoàng Dũng 1999). Sơ đồ này cũng sẽ được sử dụng để giải bài toán nguyên tử hydro trong từ trường đều.

2. SƠ ĐỒ RAYLEIGH- SCHRÖDINGER CHO PHƯƠNG PHÁP NHIỀU LOẠN DỪNG

Xét phương trình Schrödinger dừng:

$$\hat{H}\Psi(x) = E\Psi(x). \quad (1)$$

Giả sử ta có thể tách toán tử Hamiltonian của bài toán thành hai thành phần như sau:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \beta\hat{V}, \quad (2)$$

trong đó thành phần \hat{H}_0 là toán tử Hamiltonian có nghiệm riêng chính xác

$$\hat{H}_0\psi_n = \varepsilon_n\psi_n, \quad (3)$$

thành phần \hat{V} còn lại gọi là thế nhiễu loạn. Điều kiện áp dụng lý thuyết nhiễu loạn là thành phần nhiễu loạn \hat{V} phải “nhỏ” so với \hat{H}_0 : $\|\hat{V}\| \ll \|\hat{H}_0\|$. Ở đây ta đưa vào tham số nhiễu loạn β để coi thành phần nhiễu loạn là nhỏ và dễ dàng nhìn thấy các bậc nhiễu loạn trong sơ đồ tính toán giải tích qua các số mũ của β , trong kết quả cuối cùng khi tính số ta có thể cho $\beta = 1$. Khi đó nghiệm của phương trình (3) sẽ gần với nghiệm của phương trình (1) còn nghiệm với gần đúng bậc cao sẽ được tính bằng cách xét đến ảnh hưởng của \hat{V} thông qua các bổ chính năng lượng và hàm sóng.

Ta giả thuyết rằng các trị riêng của \hat{H} là không suy biến và có phổ gián đoạn, hệ hàm riêng ψ_n của \hat{H}_0 là đầy đủ và trực giao ứng với năng lượng ε_n , với $n = 0, 1, 2, \dots$. Khi đó, ta tìm nghiệm của (1) dưới dạng khai triển các hàm riêng của \hat{H}_0 như sau:

$$\Psi(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} C_k \psi_k(x). \quad (4)$$

Không mất tính tổng quát ta có thể giả thuyết hàm sóng cho trạng thái n như sau:

$$\Psi_n(x) = \psi_n(x) + \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k \psi_k(x). \quad (5)$$

Thay (5) vào (1) ta được:

$$\left(\hat{H}_0 + \beta\hat{V} \right) \left(\psi_n(x) + \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k \psi_k(x) \right) = E_n \left(\psi_n(x) + \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k \psi_k(x) \right). \quad (6)$$

Nhân hai vế (6) với $\psi_n^*(x)$ rồi tích phân theo toàn miền biến số x ta được:

$$H_{nn} + \beta V_{nn} + \beta \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k V_{nk} = E_n. \quad (7)$$

Làm tương tự như trên cho $\psi_j^*(x), (j \neq n)$ ta được:

$$(E_n - H_{jj})C_j = \beta V_{jn} + \beta \sum_{k=0(k \neq n)}^{+\infty} C_k V_{jk}, (j \neq n), \quad (8)$$

với ký hiệu các yếu tố ma trận:

$$H_{kk} = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi_k^*(x) \hat{H}_0 \psi_k(x) dx, \quad V_{jk} = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi_j(x) \hat{V} \psi_k(x) dx. \quad (9)$$

Hệ phương trình đại số (7), (8) có thể xem tương đương với phương trình Schrödinger (1). Giải hệ phương trình này ta thu được năng lượng E_n và các hệ số C_j , nghĩa là tìm được hàm sóng $\Psi_n(x)$ qua công thức (5). Ta có thể sử dụng lý thuyết nhiễu loạn cho hệ phương trình này bằng cách phân tích theo tham số nhiễu loạn như sau:

$$E_n = E_n^{(0)} + \sum_{s=1}^{+\infty} \beta^s \Delta E^{(s)}, \quad (10)$$

$$C_j = C_j^{(0)} + \sum_{s=1}^{+\infty} \beta^s \Delta C_j^{(s)}, \quad j \neq n. \quad (11)$$

Ở đây ta kí hiệu $E_n^{(0)}, C_j^{(0)}$ là năng lượng và hệ số gần đúng bậc không, còn $\Delta E^{(s)}, \Delta C_j^{(s)}$ là các bổ chính vào năng lượng và hệ số hàm sóng. Thay (10) và (11) vào (7) và (8) sau đó đồng nhất hai vế theo lũy thừa của tham số β ta được:

$$E_n^{(0)} = H_{nn}, \quad C_j^{(0)} = 0, \quad \Delta E_n^{(1)} = V_{nn}, \quad \Delta C_j^{(1)} = \frac{V_{jn}}{E_n^{(0)} - H_{jj}} \quad (j \neq n). \quad (12)$$

Khi $s \geq 2$:

$$\Delta E_n^{(s)} = \sum_{k=0, (k \neq n)}^{+\infty} V_{nk} \Delta C_k^{(s-1)}, \quad (13)$$

$$\Delta C_j^{(s)} = \frac{1}{E_n^{(0)} - H_{jj}} \left(\sum_{k=0, (k \neq n)}^{+\infty} V_{jk} \Delta C_k^{(s-1)} - \sum_{t=1}^{s-1} \Delta E_n^{(s-t)} \Delta C_j^{(t)} \right), \quad (j \neq n). \quad (14)$$

Đây là sơ đồ lý thuyết nhiễu loạn mà chúng ta sẽ sử dụng trong các phần sau.

3. ỨNG DỤNG CHO BÀI TOÁN NGUYÊN TỬ HYDRO TRONG TỪ TRƯỜNG

Trước tiên ta xây dựng phương trình Schrodinger cho nguyên tử hydro trong từ trường đều. Nghĩa là ngoài tương tác Coulomb, electron còn chuyển động dưới tác dụng của từ trường đều. Với điều kiện định chuẩn Lorentz $\vec{\nabla} \cdot \vec{A} = 0$, Hamiltonian có dạng:

$$\hat{H} = \frac{1}{2m} \hat{p}^2 + \frac{e}{mc} \vec{A} \cdot \hat{p} + \frac{e^2}{2mc^2} A^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}. \quad (15)$$

Trong đó thế vector \vec{A} có thể chọn dưới dạng thuận lợi sau:

$$\vec{A} = -\frac{1}{2} \vec{r} \times \vec{B}, \quad (16)$$

với \vec{B} là véc-tơ từ trường. Không mất tính tổng quát, ta cho véc-tơ từ trường hướng theo phương trục z. Khi đó Hamiltonian (15) có dạng:

$$\hat{H}(\vec{r}) = \frac{1}{2m} \hat{p}^2 + \frac{1}{2} \frac{e}{mc} B \hat{L}_z + \frac{1}{8} \frac{e^2 B^2}{mc^2} [x^2 + y^2] - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z}{r}, \quad (17)$$

với \hat{L}_z là toán tử hình chiếu mô-men quỹ đạo trên trục Oz.

Bây giờ ta có thể viết phương trình Schrodinger cho nguyên tử hydro chuyển động trong từ trường như sau:

$$\hat{H}\psi(x, y, z) = \epsilon\psi(x, y, z), \quad (18)$$

với

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + \frac{1}{2} \gamma L_z + \frac{1}{8} \gamma^2 (x^2 + y^2) - \frac{Z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}. \quad (19)$$

Ở đây ta đã đưa phương trình về dạng không thứ nguyên, được trình bày như trong phụ lục, trong đó đơn vị độ dài là bán kính Borh: $a = \frac{4\pi\epsilon_0 \hbar^2}{me^2}$, đơn vị năng lượng là 2 lần hằng số

Rydberg: $R_y = \frac{me^4}{8\epsilon_0^2 \hbar^2}$, từ trường không thứ nguyên γ được xác định bằng biểu thức

$$B = \frac{2mcR_y}{e\hbar} \gamma.$$

Để đánh giá độ lớn tương đối của từ trường so với tương tác Coulomb, ta đưa ra phép so sánh sau: thang năng lượng từ trường được đặc trưng bởi giá trị $\hbar\omega_c = \frac{\hbar eB}{mc}$ (Nguyen 2019), trong khi thang năng lượng tương tác Coulomb được đặc trưng bởi hằng số Rydberg R_y . Như vậy hệ số so sánh giữa hai thang năng lượng là $\gamma = \frac{\hbar\omega_c}{2R_y}$. Từ đây ta có thể gọi từ trường yếu ứng với giá trị $\gamma \ll 1$ và từ trường mạnh ứng với giá trị $\gamma \gg 1$.

Ta sẽ giải phương trình (18) cho trạng thái cơ bản bằng phương pháp nhiễu loạn. Ta tách toán tử Hamilton (19) làm hai phần:

$$\hat{H}_0 = -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) - \frac{1}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} \quad (20)$$

và

$$\hat{V} = \frac{1}{8} \gamma^2 (x^2 + y^2). \quad (21)$$

Ở đây với trường hợp trạng thái cơ bản $L_z = 0$, ta xét trường hợp nguyên tử hydro: $Z = 1$. Cách tách này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết nhiễu loạn là \hat{H}_0 có nghiệm riêng chính xác là hàm sóng của electron ở trạng thái cơ bản của nguyên tử hydro

$$\psi_0(r) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-r}, \quad (22)$$

và ứng với trị riêng là năng lượng gần đúng bậc zero $\varepsilon_0 = -0.5$.

Năng lượng gần đúng đến bỏ chính bậc một có dạng:

$$\Delta\varepsilon^{(1)} = \langle \psi_0(r) | \hat{V} | \psi_0(r) \rangle = \int \psi_0^*(r) \hat{V} \psi_0(r) dV = \frac{\gamma^2}{4}. \quad (23)$$

Khi đó ta có:

$$\varepsilon_0^{(1)} = \varepsilon_0 + \Delta\varepsilon^{(1)} = -0.5 + 0.25\gamma^2, \quad (24)$$

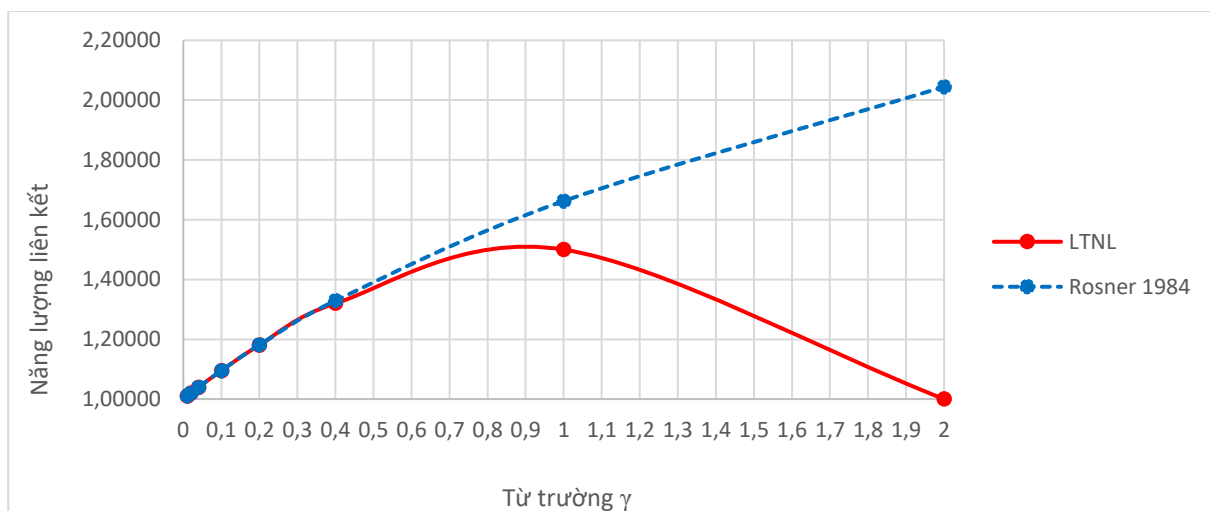
với giá trị cụ thể ghi trong bảng 1. Trong bảng 1, để tiện so sánh với các kết quả của các công trình khác, ta chuyển sang năng lượng liên kết được tính bằng công thức

$$\varepsilon_{lk} = 2 \left(\frac{1}{2} \gamma - \varepsilon \right), \quad (25)$$

với đơn vị là hằng số Rydberg.

γ	$\varepsilon_0^{(1)}$	ε_0 liên kết	Tài liệu (Rosner 1984)	Tài liệu (Thirumalai 2009)
0	-0.5	1	-	-
0.01	-0.499975	1.00995	1.009950	-
0.02	-0.4999	1.0198	1.019800	1.0198
0.04	-0.4996	1.0392	1.039201	1.0392
0.1	-0.4975	1.095	1.095053	1.0951
0.2	-0.49	1.18	1.180763	1.1808
0.4	-0.46	1.32	1.329211	1.3293
1	-0.25	1.5	1.662338	1.6624
2	0.5	1	2.044428	2.0445
4	3.5	3	2.561596	2.5616
10	24.5	39	3.495594	3.4956
20	99.5	179	4.430797	4.4308
40	399.5	759	5.602058	-
100	2499.5	4899	7.5781	-

Bảng 1: Năng lượng trạng thái cơ bản tính đến bỏ chính bậc 1



Hình 1: Năng lượng liên kết ở trạng thái cơ bản thu được bằng phương pháp lý thuyết nhiễu loạn đến bỏ chính bậc 1 (đường liền nét màu đỏ) so sánh với kết quả của của công trình khác (Rosner 1984) (đường đứt nét màu xanh)

Qua kết quả so sánh trên bảng 1 và hình 1 ta thấy với bài toán nguyên tử hydro trong từ trường, phương pháp lý thuyết nhiễu loạn cho kết quả trùng với kết quả của các tác giả khác (Rosner 1984; Thirumalai 2009) trong trường hợp từ trường yếu $\gamma \ll 1$, cụ thể là $0 \leq \gamma \leq 0.4$, trường hợp từ trường mạnh $\gamma \gg 1$ thì không còn đúng nữa. Đây chính là điểm hạn chế của phương pháp này vì trong vùng từ trường mạnh $\gamma \gg 1$ thì thành phần tách ra \hat{V} không đủ nhỏ so với \hat{H}_0 để được coi là “nhiễu loạn”, chính vì vậy phương pháp lý thuyết nhiễu loạn không giải quyết được bài toán này cho trường hợp từ trường không yếu.

4. KẾT LUẬN

Sơ đồ Rayleigh- Schrödinger cho phương pháp nhiễu loạn dừng là phương pháp kinh điển được giới thiệu trong nhiều sách giáo khoa về cơ học lượng tử. Mặc dù phương pháp này có sự hạn chế khi áp dụng cho trường hợp vùng từ trường mạnh ($\gamma \gg 1$), tuy nhiên trong vùng từ trường yếu ($\gamma \ll 1$), phương pháp này vẫn đáp ứng tốt nhu cầu tính toán và cho kết quả trùng khớp với kết quả của các công trình (Rosner 1984; Thirumalai 2009) với độ chính xác đến 4 chữ số thập phân. Thông qua bài toán nguyên tử hydro trong từ trường đều, chúng tôi dùng sơ đồ Rayleigh- Schrödinger cho phương pháp nhiễu loạn dừng với mục đích so sánh kết quả tính toán này với kết quả thu được bằng phương pháp toán tử FK cho toàn miền biến đổi của từ trường (kể cả vùng từ trường mạnh), kết quả này là một phần tính toán được trình bày trong luận văn thạc sĩ của chính tác giả (Nguyễn Phương Duy Anh 2010).

5. PHỤ LỤC

Phương trình Schrödinger của nguyên tử hydro trong từ trường đều có dạng:

$$\hat{H}(\vec{r})\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}), \quad (26)$$

với

$$\hat{H}(\vec{r}) = \frac{1}{2m} \hat{p}^2 + \frac{1}{2} \frac{e}{mc} B \hat{L}_z + \frac{1}{8} \frac{e^2 B^2}{mc^2} [x^2 + y^2] - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z}{r}. \quad (27)$$

Để đưa về dạng không thứ nguyên, ta đặt:

$$\vec{r} = a\vec{\xi}, \quad E = \epsilon b, \quad (28)$$

với $\vec{\xi}$ và ϵ là hai thông số không thứ nguyên thay cho tọa độ và năng lượng tương ứng, trong khi a và b là hai hằng số có thứ nguyên lần lượt là độ dài và năng lượng.

Khi đó, ta sẽ chuyển phương trình (26) theo biến $\vec{r}(x, y, z)$ sang biến $\vec{\xi}(\xi_x, \xi_y, \xi_z)$ bằng cách:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} &= \frac{\partial}{\partial \xi_x} \frac{\partial \xi_x}{\partial x} = \frac{1}{a} \frac{\partial}{\partial \xi_x} \\ \frac{\partial}{\partial y} &= \frac{\partial}{\partial \xi_y} \frac{\partial \xi_y}{\partial y} = \frac{1}{a} \frac{\partial}{\partial \xi_y} \\ \frac{\partial}{\partial z} &= \frac{\partial}{\partial \xi_z} \frac{\partial \xi_z}{\partial z} = \frac{1}{a} \frac{\partial}{\partial \xi_z} \end{aligned} \right\} \rightarrow \nabla = \frac{1}{a} \nabla_{\xi}, \quad (29)$$

$$|r| = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} = a\sqrt{\xi_x^2 + \xi_y^2 + \xi_z^2} = a|r_\xi|. \quad (30)$$

Thay (29), (30) vào (26) ta được

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_\xi^2 + \frac{1}{2}\left(\frac{16\pi^2\varepsilon_0^2\hbar^3}{m^2e^3c}B\right)L_{\xi_z} + \frac{1}{8}\left(\frac{16\pi^2\varepsilon_0^2\hbar^3}{m^2e^3c}B\right)^2(\xi_x^2 + \xi_y^2) - \frac{m_e a e^2 Z}{4\pi\hbar^2\varepsilon_0 r_\xi} \right] \psi(\vec{\xi}) = \frac{ma^2b}{\hbar^2} E \psi(\vec{\xi}). \quad (31)$$

Chọn

$$\begin{cases} \frac{mae^2}{4\pi\hbar^2\varepsilon_0} = 1 \\ \frac{ma^2b}{\hbar^2} = 1 \end{cases} \rightarrow \begin{cases} a = \frac{4\pi\varepsilon_0\hbar^2}{e^2m} \\ b = \frac{me^4}{16\pi^2\varepsilon_0^2\hbar^2} \end{cases} \quad (32)$$

Ta thu được phương trình Schrödinger không thứ nguyên như sau:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_\xi^2 + \frac{1}{2}\gamma L_{\xi_z} + \frac{1}{8}\gamma^2(\xi_x^2 + \xi_y^2) - \frac{Z}{r_\xi} \right] \psi(\vec{\xi}) = E \psi(\vec{\xi}). \quad (33)$$

Với đơn vị độ dài là bán kính Borh: $a = \frac{4\pi\varepsilon_0\hbar^2}{me^2}$, đơn vị năng lượng là 2 lần hằng số

Rydberg: $R_y = \frac{me^4}{8\varepsilon_0^2\hbar^2}$, và từ trường không thứ nguyên γ được xác định bằng biểu thức

$$B = \frac{2mcR_y}{e\hbar} \gamma.$$

Từ đây ta có thể sử dụng phương trình Schrödinger của nguyên tử hydro trong từ trường đều để tính toán được viết dưới dạng:

$$\hat{H}\psi(x, y, z) = \varepsilon\psi(x, y, z), \quad (34)$$

với

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}\right) + \frac{1}{2}\gamma L_z + \frac{1}{8}\gamma^2(x^2 + y^2) - \frac{Z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}. \quad (35)$$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Quang Khang (2006), *Cơ học lượng tử*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
2. Hoàng Dũng (1999), *Nhập môn cơ học lượng tử - Tập 1*, Nhà xuất bản Giáo Dục.
3. Nguyen, D. A. P., Ly, D. N., Le, D. N., Hoang, N. T. D., & Le, V. H. (2019). High-accuracy energy spectra of a two-dimensional exciton screened by reduced dimensionality with the presence of a constant magnetic field. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 113, 152-164.
4. Nguyễn Phương Duy Anh (2010), *Phương pháp toán tử cho bài toán nguyên tử hydro trong từ trường với cường độ bất kỳ* (luận văn Thạc sĩ), Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Trường Đại học Khoa Học Tự Nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh.
5. Rosner, W., Wunner, G., Herold, H., & Ruder, H. (1984). Hydrogen atoms in arbitrary magnetic fields. I. Energy levels and wavefunctions. *Journal of Physics B: Atomic and Molecular Physics*, 17(1), 29.
6. Thirumalai, A., & Heyl, J. S. (2009). Hydrogen and helium atoms in strong magnetic fields. *Physical Review A*, 79(1), 012514.

CÁC ĐẶC TRƯNG CẤU TRÚC VÀ ĐỘNG HỌC CỦA VẬT LIỆU ĐA TINH THỂ BẠC (Ag)

Nguyễn Thị Huỳnh Nga¹, Mai Văn Dũng¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một.

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử để khảo sát cấu trúc của vật liệu đa tinh thể Ag dưới ảnh hưởng của nhiệt độ. Các đặc trưng cấu trúc của hệ đa tinh thể Ag bao gồm 16383 nguyên tử với thể tương tác EAM được phân tích thông qua tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử, nhiệt dung riêng, hàm phân bố xuyên tâm, sự thay đổi của các đơn vị cấu trúc và phân bố góc. Các kết quả mô phỏng cho thấy nhiệt độ nóng chảy của cấu trúc đa tinh thể Ag là 1500 ± 50 K. Động học của hệ cũng được thảo luận trong nghiên cứu này thông qua độ dịch chuyển bình phương trung bình và hệ số khuếch tán của các nguyên tử Ag. Các kết quả nghiên cứu cung cấp những thông tin cần thiết cho các nghiên cứu thực nghiệm.

Từ khóa: cấu trúc; động lực học; đặc trưng; đa tinh thể, mô phỏng.

1. TỔNG QUAN

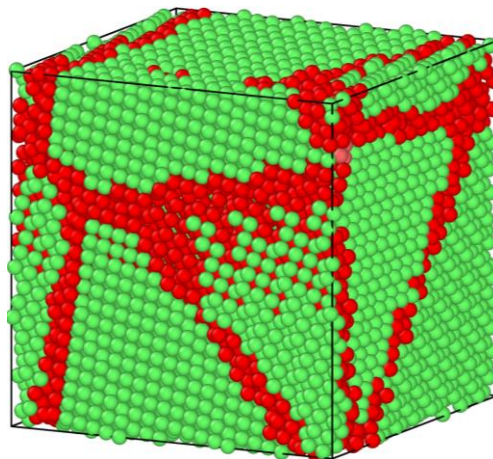
Bạc (Ag) là kim loại chuyển tiếp quý có màu trắng, bóng, mềm, nhẹ, dễ uốn, có tính dẫn điện và nhiệt cao. Ag đã được biết đến rộng rãi do có nhiều lợi ích và gắn gũi với con người. Người ta sử dụng Ag dưới nhiều hình thức như đồng xu, bình, giấy bạc, chỉ khâu và chất keo như kem dưỡng da, thuốc bôi, v.v. Các đặc tính chữa bệnh của Ag cũng được nghiên cứu trong hơn 2000 năm qua. Từ thế kỷ 19, các hợp chất gốc bạc đã được sử dụng trong ứng dụng kháng khuẩn (Hayelom Dargo Beyene và ntk, 2017; Edwards & Petersen, 1936). Bạc được sử dụng trong việc chữa lành vết thương (G. Nam và ntk, 2016), nhiều ứng dụng y sinh (Ekaterina O. Mikhailova, 2020). Ngoài ra, Ag còn được ứng dụng nhiều trong khoa học và công nghệ (Bryan Calderón-Jiménez và ntk, 2017) như: vật liệu siêu dẫn (Hui Jiang và ntk, 2020), vật liệu kháng khuẩn (Vukoman Jokanović và ntk, 2024), cảm biến và vi điện tử (ZD Lin và ntk, 2013), chất xúc tác quang (D. M. Tobaldi, C. Piccirillo, 2014) và vật liệu từ tính (George V. Belessiotis, Pinelopi P. Falara, 2022; 15. Asmaa. A. H. El-Bassuony và ntk, 2023). Các phương pháp để chế tạo và nghiên cứu tính chất của Ag như phương pháp lý thuyết, phương pháp thực nghiệm hoặc phương pháp mô phỏng. Đối với các nghiên cứu thực nghiệm, hạt nano Ag đã được tổng hợp bằng phương pháp hóa học và phương pháp sinh học (Krishna Gudikandula & Singara Charya Maringanti, 2016). Đối với các nghiên cứu lý thuyết, cụ thể như phương pháp lượng tử hóa có thể được sử dụng để nghiên cứu Ag (Bryan Calderón-Jiménez, et al, 2017), nhưng phương pháp mô phỏng được coi là phương pháp ưu việt nhất, với khả năng mô phỏng vật liệu Ag ở cấp độ nguyên tử. Phương pháp động lực học phân tử (MD) được sử dụng để nghiên cứu các đặc tính cấu trúc, nhiệt động của vật liệu (Akbarzadeh và ntk, 2014; Hamed Akbarzadeh, Hamzeh Yaghoubi, 2013; Plimpton, S, 1995; R.A. Johnson, 1989). Kết quả cho thấy nhiệt độ chuyển tiếp (T_m) giảm khi kích thước của vật liệu giảm (Asoro MA và ntk, 2010; Wenhua Luo, et al, 2008), sự xuất hiện của cấu trúc thập diện và cấu trúc nhị thập diện rất thú vị. Ngoài ra, mối quan hệ giữa kích thước và nhiệt độ Kauzmann (T_K), cũng như mối quan hệ giữa nhiệt độ

nóng chảy (T_m), entanpy nóng chảy (H_m) và entropy nóng chảy (S_m) (Shifang Xiao và nnk, 2005; H. A. Alarifi, et al, 2013; Y. F. Zhu và nnk, 2009), có thể quan sát trực quan mô hình cấu trúc bằng phần mềm OVITO (Stukowski A, 2009). Tương tự, Kuzmin và cộng sự nghiên cứu vật liệu Ag trong khoảng nhiệt độ từ 0K đến 1300K bằng phương pháp động lực phân tử (MD) sự chuyển đổi cấu trúc bát diện sang cấu trúc đa diện (V. I. Kuzmin và nnk, 2008). Nghiên cứu của Tian và cộng sự cho thấy số lượng nguyên tử khác nhau dẫn đến đặc điểm cấu trúc khác nhau (Tian và nnk, 2009; S. Jalili và nnk, 2012). Kết quả cũng cho thấy hạt nano Ag có xu hướng kết tinh ở nhiệt độ (T_g), $T_g = 453K$ (Hongjun Ji và nnk, 2014) và quá trình chuyển pha xảy ra ở nhiệt độ chuyển pha (T_m), $T_m = 1234K$ (Dung T. N và nnk, 2020; Qingshan Fu và nnk, 2016; Lumsdon and Caroline, 2021; M. P. Samantaray and S.S. Sarangi, 2020). Việc giảm kích thước của các hạt dẫn đến giảm entanpy và entropy của sự nóng chảy, dẫn đến hiệu ứng tăng kích thước (Qingshan Fu và nnk, 2016). Nghiên cứu lý thuyết cũng cho thấy năng lượng kết tinh phụ thuộc vào kích thước, nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ Debye (Y. F. Zhu và nnk, 2009; Chakravarty and Charusita, 2007). Từ những vấn đề nói trên, một câu hỏi đặt ra là các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi cấu trúc và đặc biệt là cấu trúc của vật liệu đa tinh thể. Bài viết này chúng tôi sử dụng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử để khảo sát cấu trúc của vật liệu đa tinh thể Ag. Mô hình phân tử cỡ 1600 nguyên tử với thế tương tác EAM. Kết quả mô phỏng sẽ cung cấp những thông tin cần thiết về tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử, nhiệt dung riêng, hàm phân bố xuyên tâm, phân bố góc, độ dịch chuyển bình phương trung bình, hệ số khuếch tán, sự thay đổi các đơn vị cấu trúc cho các nghiên cứu thực nghiệm.

2. PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

2.1. Xây dựng mô hình tính toán

Cấu trúc đa tinh thể Ag bao gồm 16383 nguyên tử với kích thước tương ứng là $65.368 \times 65.368 \times 65.368 \text{ \AA}^3$. Mô hình cấu trúc như hình 2.1, trong đó các nguyên tử FCC và Other Ag lần lượt là màu xanh và màu đỏ.



Hình 2.1. Mô hình cấu trúc đa tinh thể của vật liệu Ag.

2.2. Phương pháp mô phỏng

Trong bài báo này, sự thay đổi cấu trúc của hệ đa tinh thể Ag được khảo sát bằng việc sử dụng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử với điều kiện biên tuần hoàn được áp dụng cho cả ba hướng x, y, z. Chúng tôi sử dụng phần mềm LAMMPS để khảo sát các đặc trưng cấu trúc của hệ đa tinh thể Ag (Hamed Akbarzadeh and Hamzeh Yaghoubi, 2013). Để giải gần đúng phương trình chuyển động của các nguyên tử, chúng tôi sử dụng thuật toán Verlet với bước thời

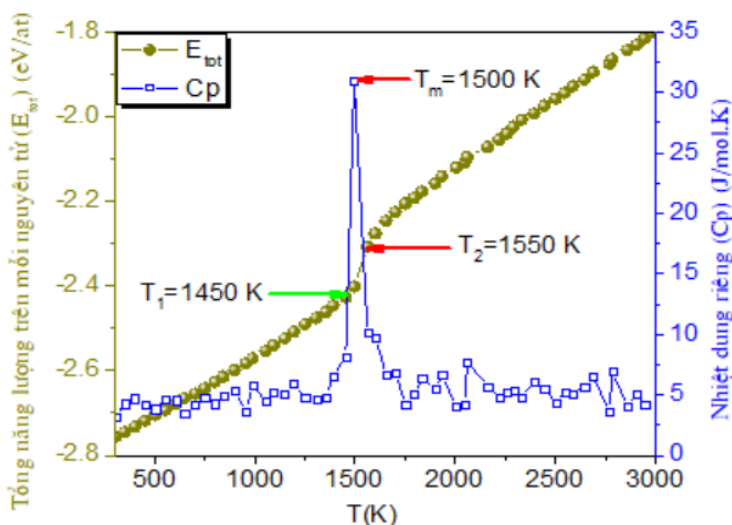
gian mô phỏng là 1.0 fs. Thế tương tác EAM đã được Johnson sử dụng rất thành công khi thực hiện khảo sát các tính chất của các hệ hợp kim có cấu trúc FCC, biểu thức năng lượng của thế EAM được mô tả như biểu thức (2.1) (R.A. Johnson, 1989).

$$E = \sum_i \{ F_i(\bar{\rho}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} V_{ij}(r_{ij}) \} \quad (2.1)$$

trong đó F là hàm của mật độ trung bình electron $\bar{\rho}_i$, $V_{ij}(r_{ij})$ là tương tác cặp giữa các nguyên tử i và j ở khoảng cách r_{ij} . Để tính toán phân bố số phối trí, chúng tôi chọn bán kính cắt là 3.95 Å, đây là vị trí thấp nhất sau đỉnh đầu tiên của hàm phân bố xuyên tâm ở nhiệt độ 3000K. Để khảo sát sự thay đổi cấu trúc của vật liệu đa tinh thể Ag, chúng tôi thực hiện như sau: Ban đầu mô hình đa tinh thể Ag được tạo ra ở 300 K bằng việc hồi phục trong khoảng thời gian 100ps cho đến khi nó đạt trạng thái cân bằng ở áp suất 0 GPa. Sau đó mô hình được nung nóng đến 3000K với tốc độ 10^{12} K/s. Các đặc trưng cấu trúc, độ dịch chuyển bình phương trung bình và trực quan mô hình được hồi phục trong khoảng thời gian 100ps. Phần mềm OVITO được sử dụng để trực quan mô hình và tính toán các đơn vị cấu trúc bằng phương pháp Common Neighbor Analysis (CNA) (Stukowski A, 2009).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Các đặc trưng cấu trúc của vật liệu khi nhiệt độ thay đổi

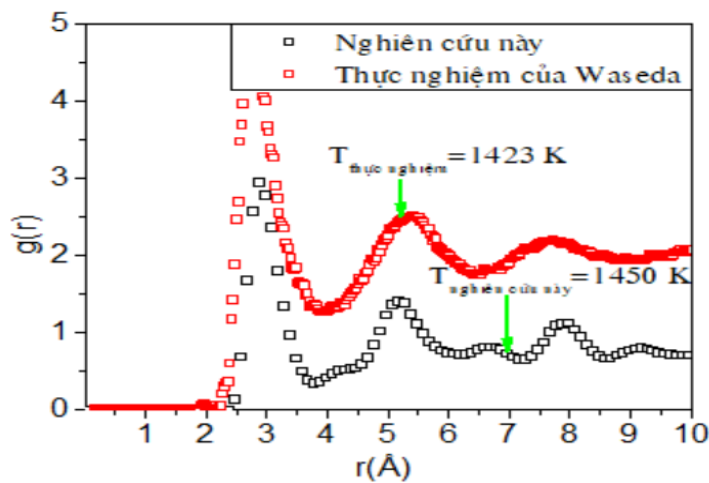


Hình 3.1. Sự thay đổi của tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử theo nhiệt độ.

Hình 3.1 mô tả sự thay đổi của thế năng trên mỗi nguyên tử khi nhiệt độ tăng từ 300K đến 3000K. Chúng ta có thể thấy rằng trong khoảng nhiệt độ từ 300K đến 1450K, thế năng trên mỗi nguyên tử biến đổi tuyến tính với nhiệt độ, ở trong vùng nhiệt độ này các nguyên tử chủ yếu thực hiện dao động nhiệt xung quanh vị trí cân bằng của chúng. Điều này cho thấy rằng mô hình đang ở trạng thái rắn tinh thể. Ở nhiệt độ 1450K, thế năng trên mỗi nguyên tử tăng đột ngột và biến đổi tuyến tính với nhiệt độ cho đến nhiệt độ 1550K. Điều này có nghĩa là mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy. Như vậy quá trình nóng chảy diễn ra trong khoảng nhiệt độ từ 1450K đến 1550K. Ở vùng nhiệt độ lớn hơn 1550K, thế năng lại tăng vọt và biến đổi tuyến tính với nhiệt độ đến 3000K. Điều này chỉ ra rằng mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn. Như vậy, nhiệt độ nóng chảy của mô hình được xác định là $T_m = (1450 + 1550) / 2 = 1500$ K. Giá trị này cao hơn so với kết quả thực nghiệm của nhóm tác giả (M. P. Samantaray and S.S. Sarangi, 2020) và kết quả mô phỏng gần với kết quả mô phỏng của Dung

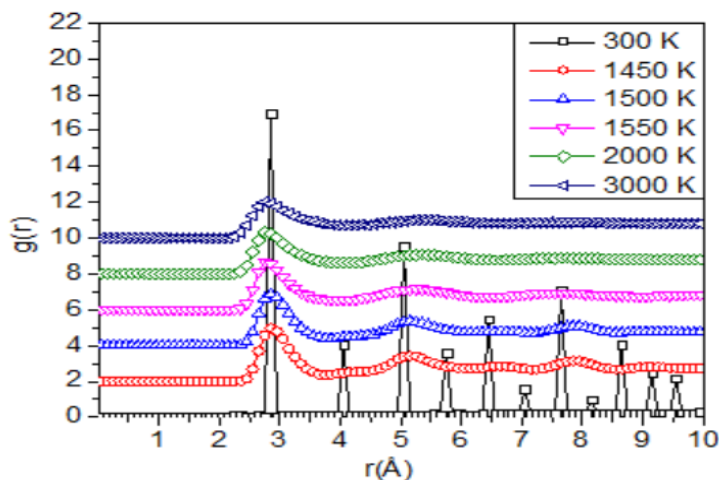
và cộng sự (Dung T. N và nnk, 2020). Cần chú rằng các kết quả tính toán trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong không gian hai chiều và bề mặt tự do. Ngoài ra, nhiệt độ nóng chảy của mô hình cũng được xác định thông qua việc tính toán nhiệt dung riêng được mô tả như hình 3.1 (đường màu xanh). Nhiệt dung riêng có thể được tính toán thông qua hệ thức $C_p = \Delta E / \Delta T$, trong đó ΔT bằng 50 K. Có thể thấy rằng nhiệt dung riêng có một đỉnh cao nhất ở vị trí có nhiệt độ $T_m = 1500$ K. Như vậy khi nóng chảy nhiệt dung riêng tăng vọt, cho thấy đây là chuyển pha loại một. Ở vùng nhiệt độ lớn hơn T_m và nhỏ hơn T_m , nhiệt dung riêng C_p có độ cao các đỉnh rất nhỏ và dao động nhẹ. Điều này có nghĩa T_m là nhiệt độ nóng chảy của hệ.

Để đánh giá độ tin cậy của mô hình, chúng tôi thực hiện so sánh hàm phân bố xuyên tâm ở nhiệt độ 1450K với kết quả thực nghiệm của Waseda ở nhiệt độ 1423 K như hình 3.2 (Y. Waseda and M. Ohtani, 1974). Kết quả cho thấy vị trí đỉnh đầu tiên phù hợp với kết quả thực nghiệm của Waseda, tuy nhiên độ cao của đỉnh thấp hơn so với kết quả thực nghiệm. Điều này có thể liên quan đến thể tương tác được sử dụng trong mô phỏng của chúng tôi, cũng như các điều kiện thực hiện thí nghiệm.



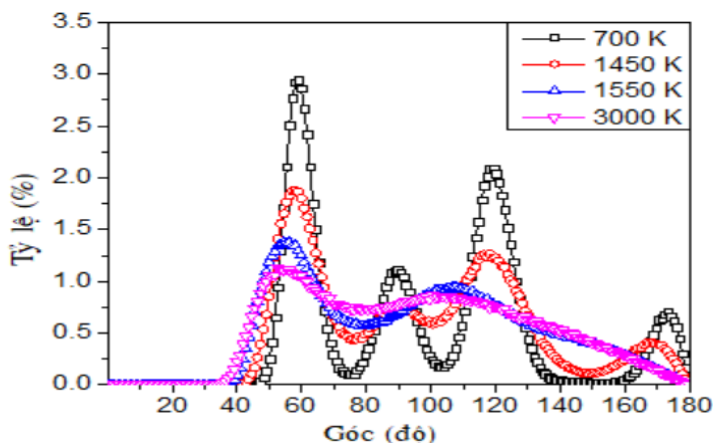
Hình 3.2. So sánh hàm phân bố xuyên tâm của nghiên cứu này với thực nghiệm.

Để tiếp tục khảo sát sự thay đổi cấu trúc của hạt tinh thể Ag, chúng tôi phân tích hàm phân bố xuyên tâm (PBXT) ở các nhiệt độ khác nhau. Trước tiên, chúng tôi thực hiện so sánh hàm phân bố xuyên tâm ở nhiệt độ nóng chảy với kết quả thực nghiệm của Dung (Dung. T. N và nnk, 2020).



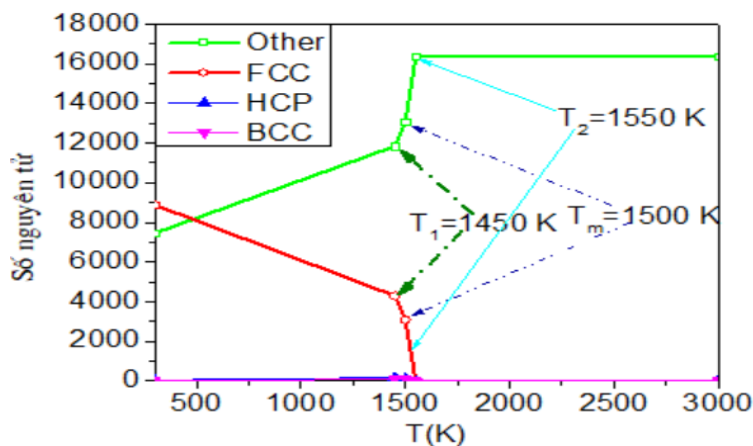
Hình 3.3. Hàm phân bố xuyên tâm ở các nhiệt độ khác nhau.

Sự thay đổi cấu trúc của vật liệu dưới ảnh hưởng của nhiệt độ cũng được xác định thông qua hàm PBXT như trên hình 3.3. Nhìn chung khi nhiệt độ tăng PBXT của các cặp nguyên tử đều có độ cao đỉnh giảm xuống. Có thể thấy rằng ở nhiệt độ thấp 300K, hàm PBXT của các cặp Ag-Ag có các đỉnh nhọn và có độ cao rất lớn. Điều này cho thấy mô hình đang ở trạng thái rắn. Khi nhiệt độ tăng đến 1450K, độ cao của các đỉnh giảm và mở rộng hơn, điều này cho thấy mô hình bắt đầu chuyển sang trạng thái nóng chảy. Trong đó, vị trí của đỉnh thứ nhất của cặp Ag-Ag là 2.89 Å. Sự nung nóng tiếp tục được tăng cường, độ cao đỉnh của PBXT giảm mạnh, đỉnh thứ hai của cặp Ag-Ag là 5.1 Å và các đỉnh ở xa hơn gần như không còn tồn tại. Ở nhiệt độ 3000 K, hàm PBXT chỉ có một đỉnh duy nhất. Các kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu trong công trình của tác giả Dung và cộng sự. Điều này có nghĩa là mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn.



Hình 3.4. Phân bố góc xung quanh nhiệt độ nóng chảy.

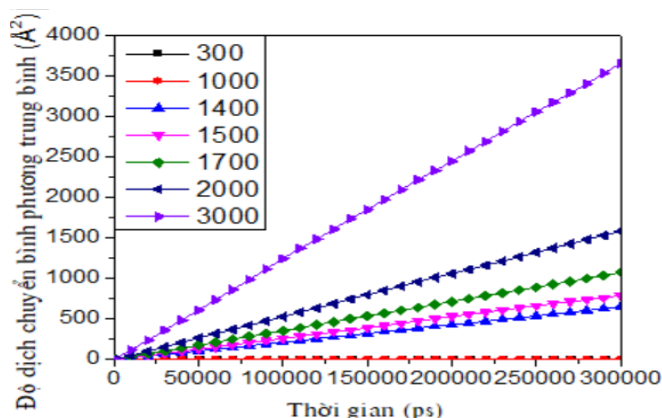
Hình 3.4 là phân bố góc Ag-Ag-Ag xung quanh nhiệt độ nóng chảy của mô hình tinh thể Ag. Có thể thấy rằng khi nhiệt độ tăng độ cao đỉnh phân bố góc Ag-Ag-Ag giảm mạnh. Từ hình 3.4 có thể thấy rằng, ở nhiệt độ 700K phân bố góc Ag-Ag-Ag có ba đỉnh nhọn và cao ở các vị trí 60°, 90° và 120°. Điều này cho thấy rằng mô hình đang ở trạng thái rắn theo cấu trúc tinh thể FCC ban đầu. Khi nhiệt độ tăng đến 1450K, độ cao của đỉnh phân bố góc Ag-Ag-Ag giảm mạnh vùng phân bố mở rộng hơn rất nhiều và chỉ có hai đỉnh rõ ràng ở vị trí 60° và 120° có nghĩa là mô hình bắt đầu chuyển sang trạng thái nóng chảy. Ở nhiệt độ 3000K độ cao đỉnh càng mở rộng hơn và chỉ còn duy nhất một đỉnh rõ ràng ở vị trí 60° cho thấy mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn.



Hình 3.5. Sự thay đổi các đơn vị cấu trúc khi nhiệt độ thay đổi.

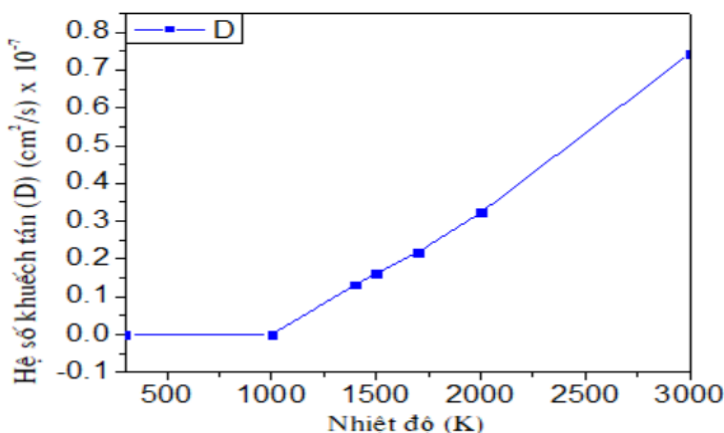
Để thấy rõ hơn về quá trình nóng chảy của hệ Ag, chúng tôi khảo sát sự thay đổi của các đơn vị cấu trúc khi nhiệt độ thay đổi. Trên hình 3.5 cho thấy ở nhiệt độ 300K, trong hệ tồn tại chủ yếu hai đơn vị cấu trúc là FCC và Other với số lượng nguyên tử lần lượt là 8879 và 7457, trong đó các nguyên tử của các đơn vị cấu trúc BCC và HCP có số lượng rất nhỏ. Điều này cho thấy hệ ở trạng thái rắn. Ở điểm nóng chảy đó là nhiệt độ 1450 K số lượng các đơn vị cấu trúc tương ứng là 4291 FCC, 11838 Other, 167 HCP và 87 BCC. Như vậy có thể thấy ở điểm bắt đầu nóng chảy số lượng các đơn vị cấu trúc đặc trưng cho cấu trúc tinh thể là FCC giảm mạnh, trong khi cấu trúc Other tăng mạnh. Điều này chỉ ra rằng mô hình đã bắt đầu chuyển sang trạng thái nóng chảy. Quá trình nóng chảy được quan sát rõ hơn ở nhiệt độ nóng chảy 1500 K với các tỷ lệ của các đơn vị cấu trúc 3083 FCC, 133 HCP, 88 BCC và 13079 Other. Ở điểm nóng chảy hoàn toàn đó là nhiệt độ 1550 K, các đơn vị cấu trúc FCC, HCP và BCC gần như không xuất hiện trong hệ, trong khi đó đơn vị cấu trúc Other chiếm đa số 16374 nguyên tử. Điều đó có nghĩa hệ đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn.

3.2. Các tính chất động học của mô hình đa tinh thể Ag



Hình 3.6. Độ dịch chuyển bình phương trung bình ở các nhiệt độ khác nhau.

MSD của các nguyên tử được tính bằng khoảng cách trung bình sự dịch chuyển của các nguyên tử theo thời gian được xác định bởi: $r^2(t) = r_2^2(t) - r_1^2(t)$. Hình 3.6 là MSD của nguyên tử Ag, có thể thấy rằng ở nhiệt độ 300K thì MSD có giá trị rất nhỏ. Điều này có nghĩa là các nguyên tử liên kết với nhau rất chặt và chỉ dao động nhẹ xung quanh vị trí cân bằng của chúng, mô hình ở trạng thái rắn. Tuy nhiên, khi nhiệt độ tăng đến 1400K, MSD tăng mạnh điều này chỉ ra rằng các liên kết Ag-Ag bắt đầu đứt gãy làm cho các nguyên tử dịch chuyển nhanh hơn và linh động hơn. MSD tiếp tục tăng (độ linh động của các nguyên tử tăng) khi nhiệt độ tăng và có giá trị lớn nhất ở nhiệt độ 3000K. Điều này cho thấy mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn.



Hình 3.7. Hệ số khuếch tán phụ thuộc vào nhiệt độ.

Hệ số khuếch tán của các nguyên tử Ag được tính toán theo hệ thức $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\langle r^2(t) \rangle}{6t} = D$, trong đó $\langle r^2(t) \rangle$ là độ dịch chuyển bình phương trung bình. Kết quả trên hình 3.7 cho thấy rằng ở vùng nhiệt độ nhỏ 1000 K, D có giá trị rất nhỏ. Điều này có nghĩa là hệ đang ở trạng thái rắn. Ở vùng nhiệt độ lớn 1000 K, D có giá trị tăng vọt, độ linh động của các nguyên tử tăng. Cũng có nghĩa hệ đã chuyển sang trạng thái nóng chảy. Giá trị của D lớn nhất ở nhiệt độ 3000 K. Điều này chỉ ra rằng hệ đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn.

4. KẾT LUẬN

Hệ đa tinh thể Ag bao gồm 16383 nguyên tử được xây dựng bằng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử với thế tương tác EAM. Các đặc trưng cấu trúc và động học của hệ Ag được khảo sát thông qua phân tích hàm tổng năng lượng, nhiệt dung riêng, hàm phân bố xuyên tâm, sự thay đổi của các đơn vị cấu trúc và phân bố góc. Nhiệt độ nóng chảy của hệ được xác định là 1500 ± 50 K. Ở vùng nhiệt độ thấp các đơn vị cấu trúc đặc trưng cho cấu trúc tinh thể chiếm ưu thế, ngược lại ở nhiệt độ cao đơn vị cấu trúc Other đặc trưng cho hệ mất trật tự chiếm ưu thế. Độ dịch chuyển bình phương trung bình và hệ số khuếch tán của nguyên tử Ag có giá trị rất nhỏ ở vùng nhiệt độ dưới 1000K, giá của MSD tăng rất nhanh ở vùng nhiệt độ lớn hơn 1000K. Kết quả mô phỏng của chúng tôi cung cấp thông tin hữu dụng cho các nghiên cứu thực nghiệm.

LỜI CẢM ƠN

Các kết quả của bài báo được tính toán trên hệ thống máy tính hiệu năng cao (HPCC) của trường Đại học Thủ Dầu Một.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Asmaa. A. H. El-Bassuony, et al (2023). Impact of different magnetic materials added to silver–magnetite nanoparticles on the structural, magnetic and antimicrobial properties. *The European Physical Journal Special Topics*, 232: 1339-1351.
2. Bryan Calderón-Jiménez, et al (2017). Silver Nanoparticles: Technological advances, Societal impacts, and Metrological challenges. *Frontiers in Chemistry*, Vol 5.
3. Charusita Chakravarty, et al (2007). Lindemann measures for the solid-liquid phase transition. *The Journal of chemical physics* 126, no. 20 (2007): 204508.
4. Dung T. N, et al (2020). Study the effects of factors on the structure and phase transition of bulk Ag by molecular dynamics method. *International Journal of Computational Materials Science and Engineering*.
5. D. M. Tobaldi, et al (2014). Silver-Modified Nano-titania as an Antibacterial Agent and Photocatalyst. *The Journal of Physiscal Chemistry*, 118, 4751-4766.
6. Ekaterina O. Mikhailova (2020). Silver Nanoparticles: Mechanism of Action and Probable Bio-Application. *Journal of Functional Biomaterials*, 11, 84.
7. G. Nam (2016). Investigating the versatility of multifunctional silver nanoparticles: preparation and inspection of their potential as wound treatment agents. *Nano Lett.*, 6, 51-63.
8. George V. Belessiotis, et al (2022). Magnetic Metal Oxide-Based Photocatalysts with Integrated Silver for Water Treatment. *Materials*, 15, 4629, 1-25.
9. Hongjun Ji, et al (2014). Deep crystallization induced high thermal conductivity of low-temperature sintered Ag nanoparticles. *Materials Letters*, 116 (2014) 219–222.
10. Hayelom Dargo Beyene, et al (2017). Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review. *Sustainable Materials and Technologies*, S2214-9937(17)30010-6.

11. Hiram W. Edwards and Robert P. Petersen (1936). Reflectivity of Evaporated Silver Films. *Phys. Rev.*, 50, 871 – Published 1 November 1936.
12. Hui Jiang, et al (2020). Super-conductive silver nanoparticles functioned three-dimensional Cu_xO foams as a high-pseudocapacitive electrode for flexible asymmetric supercapacitors. *Journal of Materiomics*, 156-165.
13. Hamed Akbarzadeh, et al (2014). Investigation of thermal behavior of graphite-supported Ag nanoclusters of different sizes using molecular dynamics simulations. *Fluid Phase Equilibria*, 365, 68–73.
14. Hamed Akbarzadeh and Hamzeh Yaghoubi (2013). Molecular dynamics simulations of silver nanocluster supported on carbon nanotube. *Journal of Colloid and Interface Science*, 418, 178–184.
15. H. A. Alarifi, et al (2013). Determination of Complete Melting and Surface Premelting Points of Silver Nanoparticles by Molecular Dynamics Simulation. *The Journal of Physical Chemistry C*, pp. a - j.
16. Krishna Gudikandula & Singara Charya Maringanti (2016). Synthesis of silver nanoparticles by chemical and biological methods and their antimicrobial properties. *Journal of Experimental Nanoscience*. 1745-8099.
17. Lumsdon, Caroline (2021). "Molecular dynamics studies of static and dynamic melting points, using numerical modelling and simulated tampers." PhD diss., University of York.
18. M. P. Samantaray and S.S. Sarangi (2020). Molecular Dynamics Simulation Studies on Melting of Silver Nano-Clusters. *International Journal of Advanced Science and Engineering*, Vol.6, No.S2, 18-22.
19. M.A. Asoro, et al (2010). Scale Effects on the Melting Behavior of Silver Nanoparticles. *Microscopy Society of America*, 16, 1802 – 1812.
20. Qingshan Fu, et al (2016). Size- and shape-dependent melting enthalpy and entropy of nanoparticles. *J Mater Sci*.
21. R.A. Johnson (1989). Alloy models with the embedded-atom method. *Phys. Rev. B*, 39 (1989) 12554.
22. S. Jalili, et al (2012). Molecular dynamics simulation of a graphite-supported copper nanocluster: thermodynamic properties and gas adsorption. *Molecular Physics*, Vol. 110, No. 5, 267–276.
23. Shifang Xiao, Wangyu Hu, and Jianyu Yang (2005). Melting Behaviors of Nanocrystalline Ag, *J. Phys. Chem. B*, 109, 43, 20339–20342.
24. Stukowski A (2009). Visualization and analysis of atomistic simulation data with OVITO—the OpenVisualization Tool. *Modell. Simul. Mater. Sci. Eng*, 18(1):015012.
25. V. I. Kuzmin, et al (2008). Structure of Silver Clusters with Magic Numbers of Atoms by Data of Molecular Dynamics. *Colloid Journal, published in Kolloidnyi Zhurnal*, Vol. 70, No. 3, pp. 316–329.
26. Vukoman Jokanović, et al (2024). Antivirus and antibacterial filters for face masks based on silver quantum dots. *Vojnosanitetski Pregled - Original Article*, 1- 10.
27. Wenhua Luo, et al (2008). Size Effect on the Thermodynamic Properties of Silver Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*, 112, 2359-2369.
28. Y. F. Zhu, J. S. Lian, and Q. Jiang (2009). Modeling of the Melting Point, Debye Temperature, Thermal Expansion Coefficient, and the Specific Heat of Nanostructured Materials. *J. Phys. Chem. C*, 113, 16896–16900.
29. Y. Waseda and M. Ohtani (1974). Static structure of liquid noble and transition metals by X-ray diffraction. *Physical. stat. sol. (b)* 62, 535.
30. Ze-An Tian, et al (2009). Freezing structures of free silver nanodroplets: A molecular dynamics simulation study. *Physics Letters A*, 373 (2009) 1667–1671.
31. Z.D. Lin (2013). Adsorption sensitivity of Ag-decorated carbon nanotubes toward gas-phase compounds. *Sensors and Actuators B*, 188, 1230–1234.

CÁC ĐẶC TRƯNG CẤU TRÚC, ĐỘNG HỌC VÀ CƠ HỌC CỦA VẬT LIỆU AgAuAg

Mai Văn Dũng¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Hệ AgAuAg bao gồm 12000 nguyên tử đã được xây dựng bằng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử với thể tương tác MEAM. Điều kiện biên tuần hoàn được áp dụng cho cả ba hướng x, y, z . Các đặc trưng cấu trúc, động học và cơ học của hệ AgAuAg được khảo sát thông qua phân tích hàm tổng năng lượng, nhiệt dung riêng và hàm phân bố xuyên tâm. Điểm nóng chảy được xác định theo phương pháp của Wang là 1480 K. Giá trị này phù hợp tốt với các kết quả mô phỏng trước đó, chúng tôi cũng xác định được nhiệt độ nóng chảy của hệ AgAuAg là 1525 ± 45 K. Tính chất nhiệt động học được tính toán thông qua độ dịch chuyển bình phương trung bình, hệ số khuếch tán. Các đặc trưng cơ học cũng được thảo luận trong nghiên cứu này. Kết quả mô phỏng của chúng tôi cung cấp thêm thông tin cho các nghiên cứu thực nghiệm.

Từ khóa: Cấu trúc; đặc tính; mô phỏng; động học; tinh thể; phân tử

1. GIỚI THIỆU

Phương pháp mô phỏng động lực học phân tử sử dụng gói phần mềm Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator (LAMMPS) đã được sử dụng rất thành công trong nghiên cứu các đặc tính vật lý của các hệ vật liệu khi các điều kiện thực nghiệm gặp khó khăn (Plimpton, 1995). Hợp kim nano AgAu thu hút sự quan tâm rất lớn của các nhà khoa học do có các ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau như quang học, xúc tác, chuẩn đoán sinh học và từ tính (Plimpton và nnk, 2017; Arianfar avf nnk, 2017). Một trong những tính chất quan trọng nhất của các hệ hợp kim nano đó là tính ổn định nhiệt. Vì vậy, cơ chế nóng chảy của các hợp kim nano đã thu hút được sự quan tâm rất lớn của cả nghiên cứu thực nghiệm và mô phỏng (Wu và nnk, 2020). Vào năm 2017, Gong và cộng sự đã thành công khi khảo sát ảnh hưởng của thành phần Au đến các đặc tính quang học của hợp kim AgAu (Gong và nnk, 2017). Bên cạnh đó, vào những năm gần đây nhóm tác giả Du và cộng sự đã xác định được ảnh hưởng của thành phần Au đến hình dạng của hạt nano AgAu và các nguyên tử Ag luôn luôn nằm ở lớp vỏ của hợp kim AgAu (Du và nnk, 2017). Tương tự, Yang và cộng sự cũng đã thành công khi xác định được ảnh hưởng của thành phần Au đến hệ số giãn nở tuyến tính, nhiệt độ nóng chảy và nhiệt dung riêng của hợp kim AgAu (Yang và nnk, 2017).

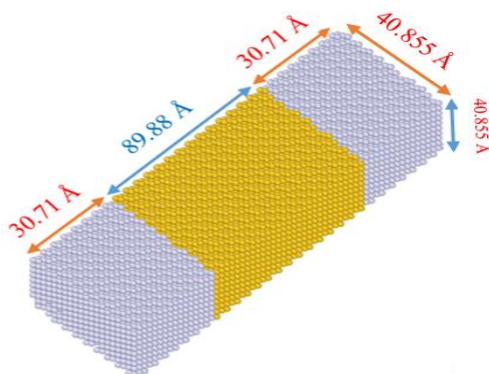
Các tính chất cơ học của kim loại được sử dụng để nhận dạng và phạm vi ứng dụng của kim loại. Việc dự đoán các tính chất cơ học của vật liệu trước khi sản xuất giúp giảm chi phí và góp phần phát triển nguồn nguyên liệu cho công nghiệp (Smedskjaer và nnk, 2008). Cần phải sản xuất các hợp kim quý có các đặc tính cơ học và nhiệt động cụ thể. Điều này có thể được thực hiện một cách hiệu quả nhất bằng cách nghiên cứu các tính chất của vật liệu ở cấp độ nano. Mô phỏng máy tính một lần nữa cho thấy rằng đây là một công cụ mạnh mẽ được sử dụng để nghiên cứu các đặc tính của vật liệu với độ chính xác cao (Tamm và nnk, 2015). Để nghiên cứu các tính chất cơ học của vật liệu, các phương pháp thực nghiệm đã gặp phải nhiều khó khăn như để thử nghiệm độ bền kéo yêu cầu kích thước của mẫu phải đủ lớn để được kẹp cứng bằng

giá đỡ mẫu mà không bị trượt (Sofiah và nnk, 2018; Sutrar và nnk, 2008). Phương pháp MD được cho là phù hợp để nghiên cứu sự biến dạng và đứt gãy của các vật liệu nano (Zhigilei và nnk, 2012). Vào năm 2013 Wang và cộng sự đã khảo sát sự phụ thuộc vào nhiệt độ và tốc độ biến dạng của biến dạng kéo bằng phương pháp MD. Các quan sát cho thấy rằng mô đun đàn hồi và độ bền dẻo của dây nano nickel giảm dần khi nhiệt độ tăng, trong khi tốc độ biến dạng tăng, các đường cong ứng suất-biến dạng dao động nhiều hơn và các dây nano bị đứt ở mức biến dạng nhỏ hơn (Wang và nnk, 2013). Tuy nhiên, các nghiên cứu về các đặc trưng cấu trúc, nhiệt động và cơ học của hệ AgAuAg vẫn chưa được quan tâm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát cấu trúc, các tính chất nhiệt động học và cơ học của hệ AgAuAg dưới ảnh hưởng của nhiệt độ bằng phương pháp mô phỏng MD trong gói phần mềm LAMMPS.

2. PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

2.1. Xây dựng mô hình AgAuAg

Hệ AgAuAg bao gồm 12000 nguyên tử được tạo ra từ cấu trúc Ag FCC với chiều dài các lớp Ag và Au lần lượt là 30,71 Å và 89,88 Å, tiết diện vuông với chiều dài cạnh là 40,855 Å. Hệ AgAuAg được mô tả như hình 2.1.



Hình 2.1. Mô hình Ag-Au-Ag

2.2. Phương pháp mô phỏng

Trong nghiên cứu này, các tính chất của hệ AgAuAg được khảo sát bằng việc sử dụng phần mềm LAMMPS (Plimpton, 1995). Đây là gói phần mềm mã nguồn mở có độ tin cậy cao đã được sử dụng trong mô phỏng động lực học phân tử (MD) với thuật toán Verlet để giải gần đúng phương trình chuyển động với bước thời gian là 0.001 ps. Phần mềm LAMMPS đã được sử dụng phổ biến cho mô phỏng MD vì nó có khả năng sử dụng các thế tương tác Interatomic Potentials Repository (NIST) và mô tả tốt tương tác giữa các nguyên tử trong các mô hình vật liệu kim loại cũng như vật liệu hợp kim. Trong nghiên cứu này, tương tác giữa các nguyên tử được thực hiện thông qua thế tương tác MEAM (Alvi và nnk, 2022). Thế tương tác MEAM có thể mô tả tốt các đặc tính cấu trúc và nhiệt động học phù hợp tốt với thực nghiệm. Tổng năng lượng của thế tương tác MEAM được cho bởi:

$$E = \sum_i \{F_i(\bar{\rho}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \phi_{ij}(r_{ij})\}$$

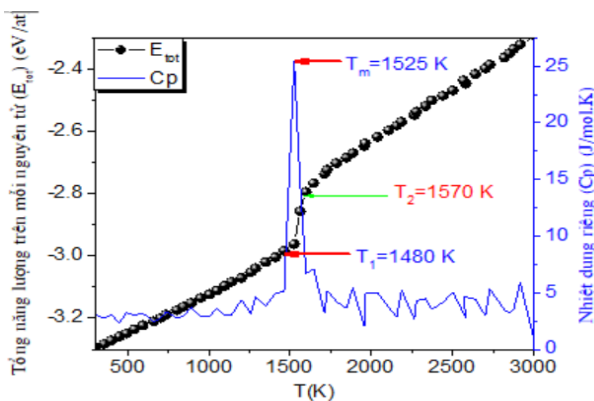
F là hàm của mật độ electron ρ và $\phi_{ij}(r_{ij})$ là tương tác cặp giữa nguyên tử i và nguyên tử j ở khoảng cách r_{ij} .

Để khảo sát các đặc trưng cấu trúc, nhiệt động học và cơ học của hệ AgAuAg, chúng tôi thực hiện như sau: Hệ AgAuAg ban đầu được tạo ra ở 300 K và hồi phục trong 10^5 bước thời gian ở chế độ NPT (N là số hạt, P là áp suất và T là nhiệt độ) cho đến khi đạt trạng thái cân bằng. Cả ba hướng x, y và z được áp dụng điều kiện biên tuần hoàn. Sau đó, hệ nhận được ở 300 K được nung nóng đến nhiệt độ 3000 K với tốc độ nung nóng là 10^{12} K/s ở áp suất 0 GPa. Để điều khiển nhiệt độ chúng tôi sử dụng Nosé-Hoover thermostat và áp suất được giữ ở 0 GPa với luật barostat (Hoover, 1985; Nosé, 1984). Để trực quan hoá mô hình và tính toán các đơn vị cấu trúc bằng phương pháp Common Neighbor Analysis (CNA), chúng tôi sử dụng phần mềm OVITO (Stukowski, 2009). Cần lưu ý rằng, các đặc trưng của hệ như, hàm phân bố xuyên tâm, độ dịch chuyển bình phương trung bình, hệ số khuếch tán, biến dạng và trực quan hoá các mô hình nhận được ở mỗi nhiệt độ sẽ được hồi phục trong khoảng thời gian 10^5 bước mô phỏng.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

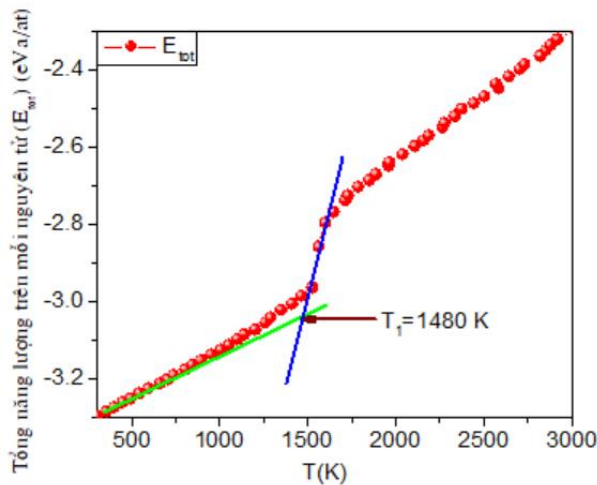
3.1. Các đặc trưng cấu trúc của hệ AgAuAg

Hình 3.1 cho thấy sự phụ thuộc của tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử vào nhiệt độ. Chúng ta có thể thấy rằng trong khoảng nhiệt độ từ 300 K đến 1480 K, tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử biến đổi tuyến tính với nhiệt độ, có nghĩa là trong vùng nhiệt độ này các nguyên tử chủ yếu thực hiện dao động nhiệt xung quanh vị trí cân bằng của chúng. Điều này cho thấy rằng mô hình đang ở trạng thái rắn. Ở nhiệt độ 1480 K, tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử tăng đột ngột và biến đổi tuyến tính đến nhiệt độ 1570 K. Như vậy nhiệt độ 1480 K được xem là điểm nóng chảy và nhiệt độ 1570 K là điểm nóng chảy hoàn toàn của mô hình. Ở vùng nhiệt độ lớn hơn 1570 K, tổng năng lượng lại tăng đột ngột và biến đổi tuyến tính trở lại cho đến nhiệt độ 3000 K. Điều này chỉ ra rằng mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn. Điều này có nghĩa là cấu trúc tinh thể FCC bị phá vỡ hoàn toàn và chuyển sang cấu trúc Other (có thể thấy hình ảnh trực quan trên hình 3.3). Vì vậy, nhiệt độ nóng chảy của mô hình có thể được xác định bằng $T_m = (1480 + 1570) / 2 = 1525 \text{ K} \pm 45 \text{ K}$. Giá trị này rất gần với kết quả tính toán trong công trình (Yang và nnk, 2017). Có thể thấy rằng sự khác nhau giữa kết quả mô phỏng của chúng tôi với các kết quả mô phỏng của Yang và cộng sự là do sự khác nhau về kích mô hình, tốc độ nung nóng và thể tương tác giữa các nguyên tử được sử dụng trong mô phỏng này. Để thấy rõ thêm về nhiệt độ nóng chảy của mô hình, chúng tôi tính toán nhiệt dung riêng thông qua hệ thức $C_p = \Delta E / \Delta T$, trong đó ΔT bằng 50 K. Hình 3.1 (đường màu xanh) cho thấy rằng nhiệt dung riêng có một đỉnh cao nhất ở nhiệt độ $T_m = 1525 \text{ K}$. Ở vùng nhiệt độ lớn hơn T_m và vùng nhiệt độ nhỏ hơn T_m , nhiệt dung riêng C_p có độ cao các đỉnh rất nhỏ và dao động nhẹ. Điều này có nghĩa $T_m = 1525 \text{ K}$ là nhiệt độ nóng chảy của hệ AgAuAg.



Hình 3.1 Năng lượng toàn phần và nhiệt dung riêng phụ thuộc vào nhiệt độ

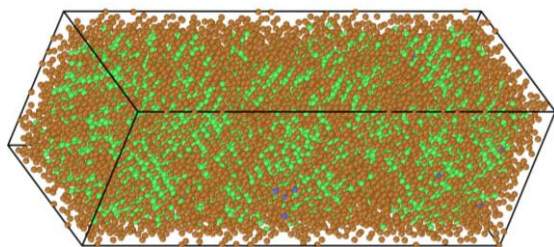
Điểm nóng chảy của mô hình là 1480 K hoàn toàn phù hợp với cách xác định được đề xuất bởi Wang và cộng sự (Wang và nnk, 2022) từ hình 3.2. Trong đó, giao điểm của đường thẳng trong vùng nhiệt độ của pha rắn với đường thẳng có độ dốc lớn nhất trong giai đoạn chuyển pha được gọi là điểm nóng chảy. Như vậy, dựa trên đề xuất này chúng tôi xác định được điểm nóng chảy của hệ AgAuAg là 1480 K, giá trị này hoàn toàn phù hợp với cách tính toán ở trên.



Hình 3.2. Tổng năng lượng trên mỗi nguyên tử ở các nhiệt độ khác nhau

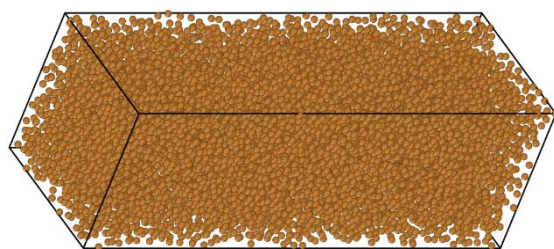
Hình 3.3 và Bảng 3.1 cho thấy hình ảnh trực quan của hệ AgAuAg ở nhiệt độ 1500 K và 3000 K và tỷ lệ các đơn vị cấu trúc trong hệ. Có thể thấy rằng ở nhiệt độ 1500 K mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy với các đơn vị cấu trúc Other, FCC và BCC lần lượt có tỷ lệ là 64.0 %, 35.7 % và 0.3 % (Bảng 3.1a). Ở nhiệt độ 3000 K, mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn với 100 % (Bảng 3.1b) tỷ lệ đơn vị cấu trúc Other.

a) Bảng 3.1. Tỷ lệ các đơn vị cấu trúc



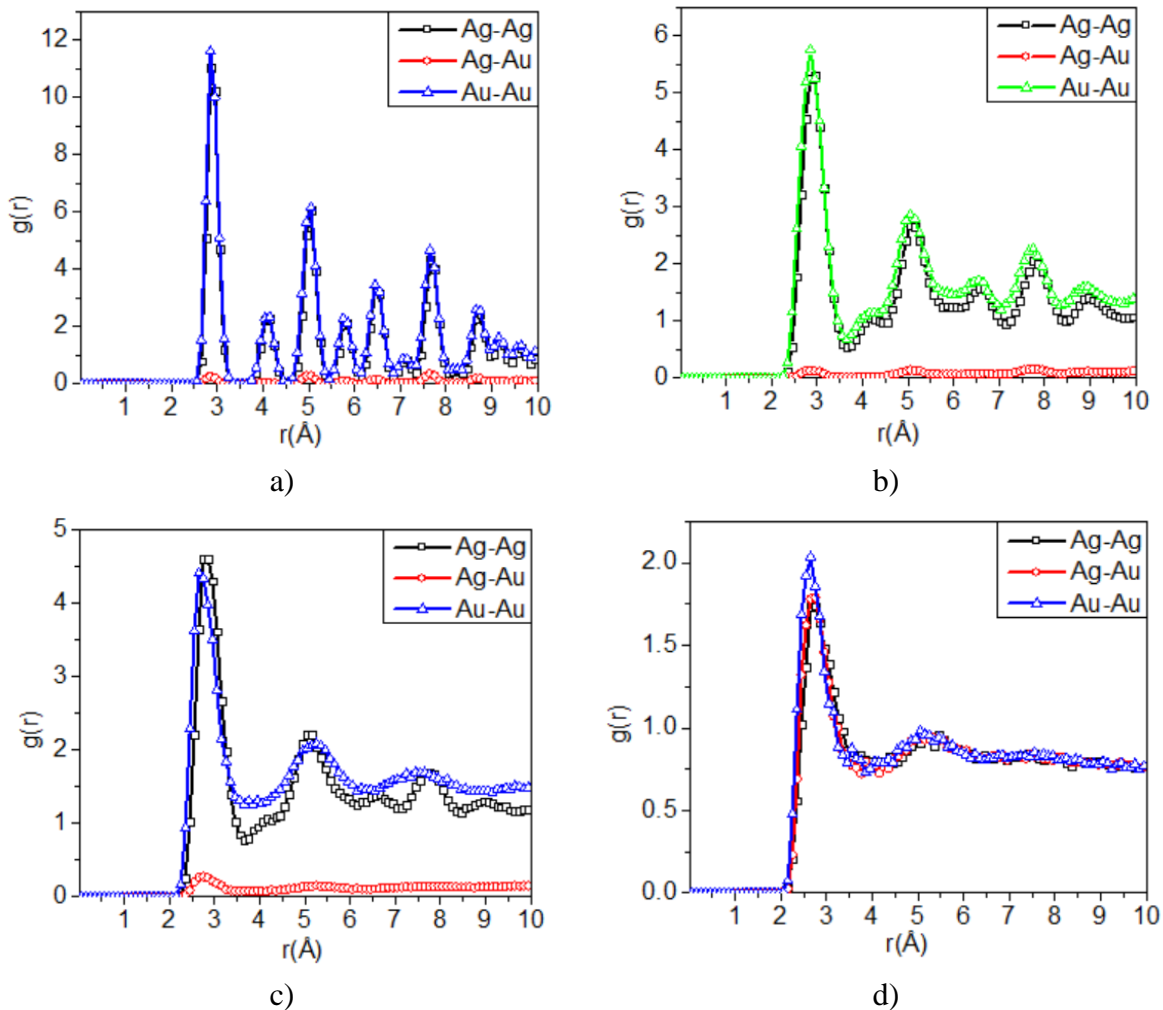
<input checked="" type="checkbox"/>	Other	7685	64.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	FCC	4280	35.7%
<input checked="" type="checkbox"/>	HCP	0	0.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	BCC	35	0.3%
<input checked="" type="checkbox"/>	ICO	0	0.0%

b)



<input checked="" type="checkbox"/>	Other	12000	100.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	FCC	0	0.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	HCP	0	0.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	BCC	0	0.0%
<input checked="" type="checkbox"/>	ICO	0	0.0%

Hình 3.3. Hình ảnh trực quan hoá mô hình và tỷ lệ các đơn vị cấu trúc ở nhiệt độ a) 1500 K và b) 3000 K.

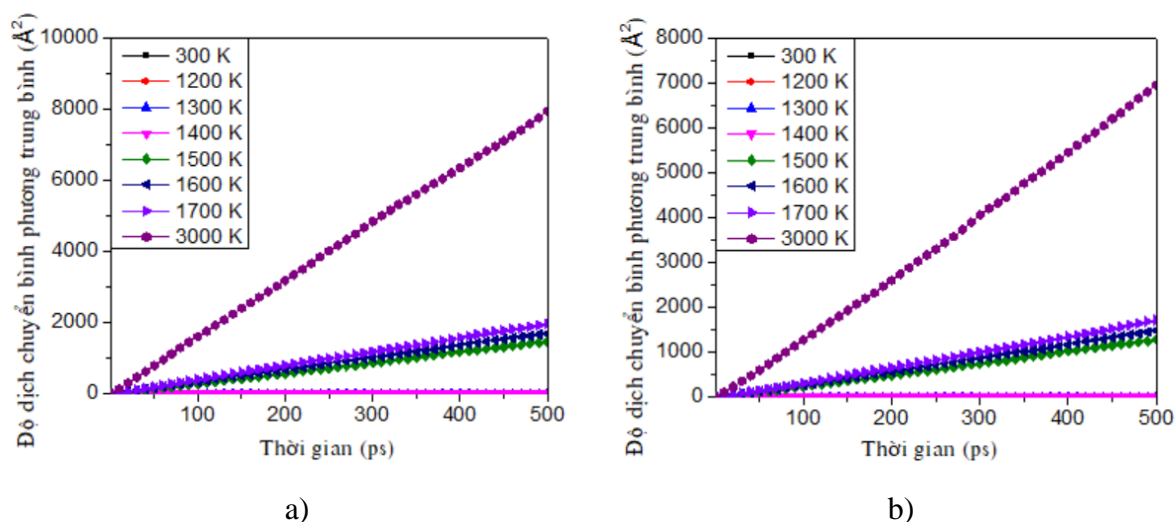


Hình 3.4. Hàm phân bố xuyên tâm ở các nhiệt độ 300, 1500, 1550 và 3000 K.

Đặc trưng cấu trúc của mô hình cũng được phân tích thông qua hàm phân bố xuyên tâm. Hình 3.4 mô tả hàm phân bố xuyên tâm ở các nhiệt độ 300, 1500, 1550 và 3000 K. Có thể thấy rằng ở nhiệt độ 300 K (hình 3.4a), hàm phân bố xuyên tâm có nhiều đỉnh nhọn và cao của các cặp Ag-Ag và Au-Au đỉnh đầu tiên ở các vị trí tương ứng là 2,82 và 2,82 Å, trong khi độ cao đỉnh của cặp Ag-Au lại có độ cao rất nhỏ. Điều này có nghĩa là mô hình ở trạng thái tinh thể và các liên kết nguyên tử Ag-Au chỉ tập trung xung quanh bề mặt tiếp giáp giữa các lớp nguyên tử Ag và Au. Ở nhiệt độ 1500 K (hình 3.4b) độ cao của các đỉnh hàm phân bố xuyên tâm của các cặp Ag-Ag và Au-Au giảm mạnh do quá trình nóng chảy đã xảy ra và vị trí của đỉnh đầu tiên là 2,85 Å. Ở nhiệt độ 1550 K (hình 3.4c), độ cao đỉnh thứ nhất và thứ hai của các cặp Ag-Ag và Au-Au giảm mạnh, trong khi đỉnh thứ nhất của cặp Ag-Au tăng, vị trí đỉnh đầu tiên của cặp Ag-Ag là 2.80 Å và cặp Au-Au là 2,68 Å. Điều này cho thấy mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy và mạng tinh thể bị phá vỡ, các nguyên tử Ag và Au được phân bố trong toàn bộ mô hình. Khi mô hình được nung nóng đến nhiệt độ 3000 K (hình 3.4d), hàm phân bố xuyên tâm của các cặp Ag-Ag, Ag-Au và Au-Au chỉ tồn tại một đỉnh duy nhất ở vị trí 2,58 Å. Điều này có nghĩa mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn. Như vậy có thể thấy rằng ở dưới nhiệt độ nóng chảy, chiều dài liên kết giữa các nguyên tử tăng, ngược lại khi nhiệt độ tăng đến trên nhiệt độ nóng chảy, chiều dài liên kết giảm.

3.2. Các đặc trưng động học của hệ AgAuAg

Các đặc trưng động học được khảo sát thông qua tính toán độ dịch chuyển bình phương trung bình và hệ số khuếch tán của các nguyên tử Ag và Au dưới ảnh hưởng của nhiệt độ. Độ dịch chuyển bình phương trung bình (MSD) của một nhóm nguyên tử có thể được sử dụng để xác định xem chúng ở trong môi trường rắn hay lỏng. Khi chất rắn được nung nóng, MSD sẽ tăng lên và sau đó MSD có một sự gia tăng mạnh khi hệ tan chảy. Hay nói cách khác quá trình nóng chảy của vật liệu cũng được quan sát qua sự dịch chuyển của các nguyên tử trong mô hình. Sự nóng chảy của các chất rắn kết tinh thường được bắt đầu tại các vị trí bề mặt bị xáo trộn. Mô phỏng máy tính trong các điều kiện biên tuần hoàn cho thấy rằng một trong những cơ chế nóng chảy ở cấp độ nguyên tử là quá trình tạo mầm của pha lỏng diễn ra tại các vị trí nguyên tử có giá trị dịch chuyển bình phương trung bình cục bộ lớn bất thường (Chakravarty và nnk, 2007). MSD của các nguyên tử được tính bằng khoảng cách trung bình sự dịch chuyển của các nguyên tử theo thời gian được xác định bởi: $r^2(t) = r_2^2(t) - r_1^2(t)$. Hình 3.5 a) và b) là sự thay đổi MSD của các nguyên tử Ag và Au ở các nhiệt độ khác nhau. Có thể thấy rằng ở nhiệt độ thấp 300 K giá trị của MSD rất nhỏ. Điều này cho thấy các nguyên tử trong mô hình liên kết với nhau rất chặt và chỉ thực hiện dao động nhẹ xung quanh vị trí cân bằng của chúng, mô hình ở trạng thái rắn tinh thể. Tuy nhiên, khi nhiệt độ tăng từ 300 K đến trên điểm nóng chảy đó là nhiệt độ 1500 K, MSD của các nguyên tử Ag và Au tăng vọt có giá trị lần lượt là 1494,12 và 1300,19 Å². Điều này chỉ ra rằng các liên kết giữa các nguyên tử đã đứt gãy làm cho các nguyên tử này dịch chuyển nhanh hơn và các nguyên tử Ag và Au trở nên linh động hơn. Trong vùng nhiệt độ lớn hơn điểm nóng chảy tức là từ nhiệt độ 1500 K đến 3000 K, MSD tăng rất mạnh các giá trị tương ứng của các nguyên tử Ag và Au lần lượt là 7986,89 và 6992,62 Å². Điều này cho thấy mô hình đã chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn và cấu trúc FCC bị phá vỡ hoàn toàn và có sự chuyển đổi cấu trúc từ FCC sang cấu trúc Other.



Hình 3.5. Độ dịch chuyển bình phương trung bình của nguyên tử a) Ag và b) Au

Để thấy rõ hơn quá trình nóng chảy của hệ dưới ảnh hưởng của nhiệt độ, chúng tôi thực hiện tính toán hệ số khuếch tán $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle r^2(t) \rangle}{6t} = D$, trong đó $\langle r^2(t) \rangle$ là độ dịch chuyển bình phương trung bình với thời gian. Bảng 3.2 cho thấy rằng trong vùng nhiệt độ từ 300 K đến dưới điểm nóng chảy (1400 K) giá trị MSD của các nguyên tử Ag và Au rất nhỏ, trong đó MSD của nguyên tử Ag nhỏ hơn của nguyên tử Au mặc dù khối lượng của nguyên tử Ag nhỏ hơn của nguyên tử Au. Tuy nhiên, trong vùng nhiệt độ trên điểm nóng chảy (nhiệt độ lớn hơn 1450 K) giá trị MSD của các nguyên tử Ag và Au tăng rất nhanh. Điều này có nghĩa các liên kết giữa các nguyên tử

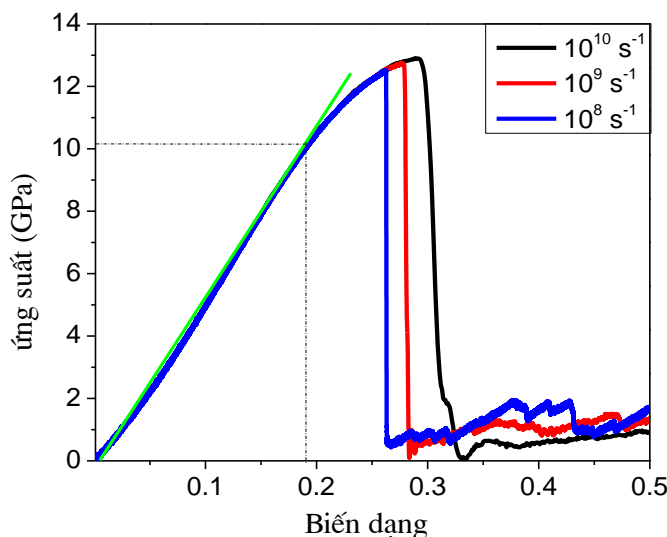
trong mô hình đã bị đứt gãy, mô hình chuyển sang trạng thái nóng chảy hoàn toàn. Các quan sát cũng cho thấy rằng giá trị MSD của nguyên tử Ag lớn hơn giá trị MSD của nguyên tử Au. Điều này có thể hiểu rằng khi chuyển sang trạng thái lỏng, các nguyên tử Ag và Au di chuyển tự do trong mô hình và do khối lượng của nguyên tử Ag nhỏ hơn so với nguyên tử Au, vì vậy các nguyên tử Ag di chuyển nhanh hơn.

Bảng 3.2. Hệ số khuếch tán của các nguyên tử Ag và Au khi nhiệt độ thay đổi

Nhiệt độ (K)	300	1200	1300	1400	1500	1600	1700	3000
$D_{Ag} \times 10^{-8}$ (cm^2/s)	0,004	0,015	0,017	0,020	796,250	913,510	1056,040	4260,220
$D_{Au} \times 10^{-8}$ (cm^2/s)	0,005	0,018	0,020	0,025	746,570	857,330	988,690	4012,230

3. 2. Các đặc trưng cơ học của hệ AgAuAg

Chúng ta biết rằng, ứng suất được xác định theo công thức $\epsilon = \frac{F}{S}$, trong đó F (N) là lực tác dụng lên diện tích S (m^2) của mô hình vật liệu. Biến dạng đơn trục được xác định bởi $\epsilon = \frac{L(t)-L(0)}{L(0)}$, trong đó $L(0)$ là chiều dài ban đầu và $L(t)$ là chiều dài ở thời điểm t . Để xác định các đặc trưng cơ học, biến dạng theo trục x được thực hiện với các tốc độ lần lượt là 10^8 , 10^9 , $10^{10} s^{-1}$. Các tính toán được thực hiện ở nhiệt độ 300 K, áp suất 0 GPa ở chế độ NPT với bước thời gian là 0.001 ps.



Hình 3.6. Đường cong biến dạng với tốc độ biến dạng lần lượt là 10^8 , 10^9 , $10^{10} s^{-1}$

Hình 3.6 mô tả đường cong ứng suất biến dạng ở nhiệt độ 300 K. Có thể thấy rằng tốc độ biến dạng không ảnh hưởng đến mô đun đàn hồi (E). Trong vùng đàn hồi ($\epsilon=0 - 0.189$) có thể thấy rằng ứng suất tăng tuyến tính với biến dạng, độ bền dẻo (Yield strength) có giá trị là 10,24 GPa đối với các tốc độ biến dạng 10^8 , 10^9 và $10^{10} s^{-1}$. Mô đun đàn hồi được xác định đối với cả ba tốc độ biến dạng này bằng $E=54,18$ GPa. Giá trị này thấp hơn so với giá trị mô đun đàn hồi của các mẫu AgAu₃ và Ag₃Au có trật tự, tuy nhiên giá trị này lớn hơn của mẫu AuAg₃ mất trật tự (Desta và nnk, 2019). Có thể thấy rằng đỉnh của các đường cong ứng suất biến dạng tăng khi tốc độ biến dạng tăng. Điều này có nghĩa là độ bền kéo tăng khi tốc độ biến dạng tăng, giá trị các độ bền kéo đối với các tốc độ biến dạng 10^8 , 10^9 và $10^{10} s^{-1}$ tương ứng có các giá trị 12,46, 12,79 và 12,97 GPa. Sở dĩ giá trị mô đun đàn hồi E nhỏ là do mô hình của chúng tôi có kích thước rất nhỏ so với các hệ trong thực tế.

4. KẾT LUẬN

Hệ AgAuAg bao gồm 12000 nguyên tử đã được xây dựng bằng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử với thể tương tác MEAM. Các đặc trưng cấu trúc, động học và cơ học của hệ AgAuAg được khảo sát thông qua phân tích hàm tổng năng lượng, nhiệt dung riêng và hàm phân bố xuyên tâm. Điểm nóng chảy được xác định theo phương pháp của Wang là 1480 K. Giá trị này phù hợp tốt với các kết quả mô phỏng trước đó, chúng tôi cũng xác định được nhiệt độ nóng chảy của hệ AgAuAg là 1525 ± 45 K. Độ dịch chuyển bình phương bình và hệ số khuếch tán của các nguyên tử Ag và Au có giá trị rất nhỏ ở vùng nhiệt độ dưới điểm nóng chảy, trong khi giá trị tăng rất nhanh ở vùng nhiệt độ lớn hơn nhiệt độ nóng chảy và MSD của nguyên tử Ag lớn hơn của nguyên tử Au. Đặc trưng cơ học được phân tích thông qua đánh giá ảnh hưởng của tốc độ biến dạng đến mô đun đàn hồi, độ bền kéo. Các quan sát cho thấy rằng, mô đun đàn hồi không phụ thuộc vào tốc độ biến dạng, trong khi độ bền kéo tăng khi tốc độ biến dạng tăng. Kết quả mô phỏng cung cấp những thông tin hữu dụng cho các thực nghiệm trong chế tạo hợp kim của Ag và Au.

LỜI CẢM ƠN

Các kết quả của bài báo được tính toán trên hệ thống máy tính hiệu năng cao (HPCC) của trường Đại học Thủ Dầu Một.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Plimpton, S. (1995). Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics. *Journal of computational physics*, 117(1), 1-19.
2. Chiriki, S., Jindal, S., & Bulusu, S. S. (2017). cT phase diagram and Landau free energies of (AgAu) 55 nanoalloy via neural-network molecular dynamic simulations. *The Journal of Chemical Physics*, 147(15).
3. Arianfar, F., Rostamian, R., & Behnejad, H. (2017). Molecular dynamics simulation of the melting process in Au₁₅Ag₄₀ nanoalloys. *Physical Chemistry Research*, 5(2), 359-366.
4. Wu, W. D., & Shao, J. L. (2020). Atomistic study on the dynamic response of the void or helium bubble in aluminum under compression and tension. *Journal of Applied Physics*, 127(15).
5. Gong, C., Dias, M. R. S., Wessler, G. C., Taillon, J. A., Salamanca-Riba, L. G., & Leite, M. S. (2017). Near-field optical properties of fully alloyed noble metal nanoparticles. *Adv. Opt. Mater*, 5(1), 1600568.
6. Du, R., Tang, S., Wu, X., Xu, Y., Chen, R., & Liu, T. (2019). Theoretical study of the structures of bimetallic Ag–Au and Cu–Au clusters up to 108 atoms. *Royal Society Open Science*, 6(8), 190342.
7. Yang, G., He, B., Li, R., & Qu, X. (2017, April). Molecular dynamics study on the physical properties of gold and silver alloys. In 2017 6th International Conference on Energy, Environment and Sustainable Development (ICEESD 2017) (pp. 214-219). *Atlantis Press*.
8. Smedskjaer, M. M., Jensen, M., & Yue, Y. Z. (2008). Theoretical calculation and measurement of the hardness of diopside. *Journal of the American Ceramic Society*, 91(2), 514-518.
9. Tamm, A., Aabloo, A., Klintonberg, M., Stocks, M., & Caro, A. (2015). Atomic-scale properties of Ni-based FCC ternary, and quaternary alloys. *Acta Materialia*, 99, 307-312.
10. Sofiah, A. G. N., Samykano, M., Kadirgama, K., Mohan, R. V., & Lah, N. A. C. (2018). Metallic nanowires: mechanical properties—theory and experiment. *Applied Materials Today*, 11, 320-337.

11. Sutrakar, V. K., & Mahapatra, D. R. (2008). Formation of stable ultra-thin pentagon Cu nanowires under high strain rate loading. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 20(33), 335206.
12. Zhigilei, L. V., Volkov, A. N., & Dongare, A. M. (2012). Computational study of nanomaterials: from large-scale atomistic simulations to mesoscopic modeling. *Encyclopedia of nanotechnology*, 470-480.
13. Wang, F., Sun, W., Gao, Y., Liu, Y., Zhao, J., & Sun, C. (2013). Investigation on the most probable breaking behaviors of copper nanowires with the dependence of temperature. *Computational materials science*, 67, 182-187.
14. Alvi, S. M. A. A., Faiyad, A., Munshi, M. A. M., Motalab, M., Islam, M. M., & Saha, S. (2022). Cyclic and tensile deformations of Gold–Silver core shell systems using newly parameterized MEAM potential. *Mechanics of Materials*, 169, 104304.
15. Hoover, W. G. (1985). Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical review A*, 31(3), 1695.
16. Nosé, S. (1984). A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of chemical physics*, 81(1), 511-519.
17. Stukowski, A. (2009). Visualization and analysis of atomistic simulation data with OVITO—the Open Visualization Tool. *Modelling and simulation in materials science and engineering*, 18(1), 015012.
18. Wang, J., Chai, J., Dang, W., Pan, X. D., Li, X. C., & Luo, G. N. (2022). Molecular dynamics study on melting point of tungsten nanostructures. *Nuclear Materials and Energy*, 33, 101260.
19. Chakravarty, C., Debenedetti, P. G., & Stillinger, F. H. (2007). Lindemann measures for the solid-liquid phase transition. *The Journal of chemical physics*, 126(20)..
20. Desta, O. G., & Timoshenko, Y. K. (2019). Numerical investigation of influence of chemical disorder to mechanical properties of Cu-Ag and Au-Ag alloys. *Воронежский научно-технический Вестник*, 3(3), 27-39.

SỬ DỤNG CHƯƠNG TRÌNH GEANT4 TRONG VIỆC TÍNH TOÁN TRUYỀN NĂNG LƯỢNG TUYẾN TÍNH CHO TIA BETA CỦA ĐỒNG VỊ TRITIUM

Hoàng Sỹ Minh Tuấn ¹

1. Viện Phát Triển Ứng Dụng, Trường Đại Học Thủ Dầu Một, Email: hoangsyminhluan@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Tritium, một đồng vị phóng xạ quan trọng được xả vào môi trường từ nhà máy điện hạt nhân, gây ra lo ngại về môi trường. Mặc dù Ủy ban Quốc tế về Bảo vệ Bức xạ (ICRP) khuyến nghị Tỷ lệ Tác động Sinh học Tương đối (RBE) của tritium là 1.0, những nghiên cứu gần đây cho thấy RBE có thể vượt qua giá trị này. Truyền Năng Lượng Tuyến tính (LET) là chỉ số đáng tin cậy cho RBE. Sử dụng mô hình vật lý Geant4-DNA, bài báo đã tính toán LET của tia beta của tritium trong nước và xác định quỹ đạo của chúng. Kết quả cho thấy LET giảm theo độ dài quỹ đạo, vượt qua 100 keV/ μm cho các đoạn ngắn hơn 600 nm, cao hơn nhiều so với báo cáo của UNSCEAR năm 2016. LET vẫn > 10 keV/ μm cho các đoạn ngắn hơn 4 μm , được quy cho tia beta năng lượng thấp. LET cao chủ yếu do electron < 1 keV gây ra, chiếm 9% của phổ beta. Đáng chú ý, electron có năng lượng thấp thể hiện LET phụ thuộc vào năng lượng, với phạm vi ngắn hơn do phân tán nhiều lần. Các tính toán LET và quỹ đạo này là quan trọng để hiểu tổn thương tế bào gây ra bởi tritium và dự đoán phân phối liều trong tế bào và mô tế bào.

Từ khóa: Tritium, LET, Hiệu ứng sinh học

1. MỞ ĐẦU

Tritium là một loại đồng vị phóng xạ thường được thải ra vào môi trường từ các nhà máy điện hạt nhân, cả trong điều kiện hoạt động bình thường và trong trường hợp tai nạn (Noriyuki và nnk., 2012). Nó cũng đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu về hợp tử, nơi mà lượng lớn tritium được xử lý trong các reaktor hợp tử (Bornschein và nnk., 2013). Tritium có khả năng biến đổi thành nước tritiated (HTO) trong môi trường, hành vi tương tự như nước và dễ dàng bị hấp thụ bởi con người (UNSCEAR, 2017). Hiện nay, Ủy ban Bảo vệ Phóng xạ Quốc tế (ICRP) đang khuyến nghị một giá trị Tỷ lệ Tác động Sinh học Tương đối (RBE) cho tritium là 1.0, so với chiếu X (Hill và nnk., 2020; Hunter và nnk., 2009).

Tuy nhiên, nhiều kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng mức độ gây hại của tritium đáng kể lớn hơn so với photon, và giá trị RBE có thể cao hơn 1.0 (Little và nnk., 2008; Chen, 2013; Nikjoo và nnk., 2010). Mức độ RBE cao hơn này có thể liên quan đến mức độ Truyền Năng Lượng Tuyến tính (LET) cao hơn của tritium. Khi electron được phát ra từ tritium, năng lượng của chúng dao động từ 0 keV đến 18.6 keV, tuân theo một phân phối xác suất được xác định bởi lý thuyết phân rã beta Fermi. Chen đã sử dụng mô hình hóa để phân tích RBE của nước tritiated (HTO) và tritium hữu cơ (OBT) (Chen, 2013; Chen, 2016). Kết quả của Chen đã khớp với những kết luận về sinh học phóng xạ, chỉ ra rằng RBE của OBT có thể gấp đôi so với HTO. Alloni đã mô phỏng liều lượng hấp thụ và hiệu suất gây ra gãy đôi sợi DNA do các tia beta tritium gây ra ở mức độ thấp và trung bình bằng cách sử dụng mã cấu trúc đường dẫn sinh học PARTRAC (Alloni, 2014).

Alloni đã phát hiện rằng liều lượng trong hạt nhân chiếm 15% của liều lượng trung bình trong tế bào, và đã đề xuất cần xem xét về vị trí nội tế của tritium. Ngoài ra, các mô phỏng sử dụng gói phần mềm mới phát triển Geant4-DNA đã cho thấy năng lượng tuyến tính thu được với một hình cầu ghi điểm có đường kính 2 nm gấp đôi so với một hình cầu ghi điểm có đường kính 100 nm (Margis, 2020). Những kết quả này nhấn mạnh sự quan trọng của việc tiếp tục nghiên cứu về các hiệu ứng sinh học phóng xạ của tritium và phát triển các phương pháp đánh giá rủi ro của nó một cách chính xác hơn. Xác định một giá trị RBE chính xác hơn cho tritium là cần thiết để đảm bảo an toàn cho những người tiếp xúc với vật liệu chứa tritium trong các nhà máy điện hạt nhân và lò phản ứng phân hạch, cũng như trong môi trường tự nhiên.

Trong nghiên cứu này, bài báo sử dụng gói chương trình Monte Carlo Geant 4 và Geant4-DNA để mô phỏng tính toán năng lượng tuyến tính (LET) do các tia beta của tritium gây ra. Ngoài ra, nghiên cứu đã xác định tác động của năng lượng electron lên LET cũng như mô tả quỹ đạo của electron trong nước.

2. PHƯƠNG PHÁP

2.1. Tính toán LET

LET là lượng năng lượng được chuyển giao từ các hạt phóng xạ phân rã đến các mô xung quanh trên đơn vị chiều dài đường đi. LET trong ICRU 60 được định nghĩa như là sức dừng điện tử tuyến tính bị hạn chế, L_{Δ} , mô tả như sau,

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (36)$$

Trong đó, dE_{Δ} là năng lượng mà một hạt mang điện mất do va chạm điện tử. dl là khoảng cách di chuyển. Δ là giá trị cụ thể của năng lượng được chuyển giao. Trong các tính toán sau, $\Delta = \infty$. Các mô phỏng được thực hiện trên máy tính HPC (High-Performance Computing servers) trong phòng thí nghiệm của chúng tôi và khả năng tính toán của nó là 32 Tflops/s. Số lượng hạt được theo dõi trong mỗi mô phỏng được đặt là đủ lớn để đảm bảo sai số thống kê trong hầu hết các khung năng lượng ($E_{\Delta} = 10$ eV) nhỏ hơn 1.0%.

2.2. Công cụ vật lý được sử dụng trong Geant4

Geant4-DNA được sử dụng để mô phỏng tương tác của electron trong nước lỏng (Incerti và nnk. 2018). Mục đích rộng lớn của ứng dụng này trong Geant4 là mở rộng các quy trình để mô hình hóa tổn thương sinh học do bức xạ ion hóa ở mức độ DNA. Công cụ G4EmDNAPhysics_option2 được sử dụng trong các mô phỏng. Các quy trình vật lý cho electron, bao gồm phân tán đàn hồi, kích thích điện tử, ion hóa, kích thích rung, và gắn kết, được giới thiệu trong các mô phỏng. Các mô hình vật lý được sử dụng (G4DNACHampionElasticModel, G4DNABornExcitationModel, G4DNABornIonisation, Model, G4DNASancheExcitationModel, G4DNAMeltonAttachmentModel).

Năng lượng cắt theo dõi được sử dụng trong mỗi mô hình lần lượt là 7.4, 9, 11, 2 và 4 eV. Ngoài ra, tương tác Gamma dựa trên các mô hình Livermore/EADL97 của Geant4. Phiên bản của bộ công cụ Geant4 được sử dụng trong các mô phỏng là 4.10.04.p2.

2.3. Phổ beta của Tritium trong các mô phỏng

Theo lý thuyết phân rã beta của Fermi, phổ năng lượng của tia beta liên tục có thể được biểu diễn như sau (Mao và nnk., 2012):

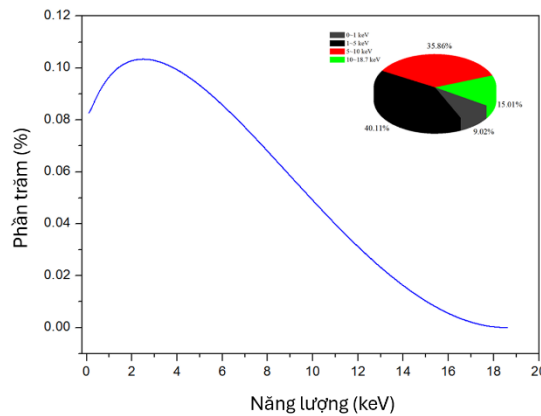
$$N(W) = C \times F(Z, W) \sqrt{W^2 - 1} (W_0 - W)^2 W \quad (2)$$

Trong đó, $W = \frac{E}{m_e c^2} + 1$, $W_0 = \frac{E_m}{m_e c^2} + 1$, E, E_m là năng lượng động của tia beta và năng lượng tối đa, tương ứng. m_e là khối lượng nghỉ của một electron, c là tốc độ ánh sáng. C là hệ số chuẩn hóa.

$F(Z, W)$ là hàm Fermi, và có thể được biểu diễn như sau:

$$F(Z, W) = 2\pi\alpha(ZW)^{1/2} [1 - \exp(-2\pi\alpha(ZW)^{1/2})]^{-1} \quad (3)$$

Trong đó, α là hằng số cấu trúc tinh xảo. Do đó, phổ năng lượng của tia beta Tritium có thể được mô tả như trong Hình 1.



Hình 1: Phổ năng lượng cho tia beta của Tritium. Tỷ lệ của electron có các năng lượng khác nhau được biểu diễn trong biểu đồ hình bánh.

Trong Hình 1, được thể hiện rằng phần lớn phân bố năng lượng của electron nằm trong khoảng từ 1 keV đến 5 keV và từ 5 keV đến 10 keV, tương ứng là 40.11% và 35.86%. Ngoài ra, khoảng 9% các electron được phát ra từ các phân rã của Tritium có năng lượng thấp hơn 1 keV. Nói cách khác, các electron có năng lượng dưới 10 keV đóng góp khoảng 75.97% vào tia beta của Tritium.

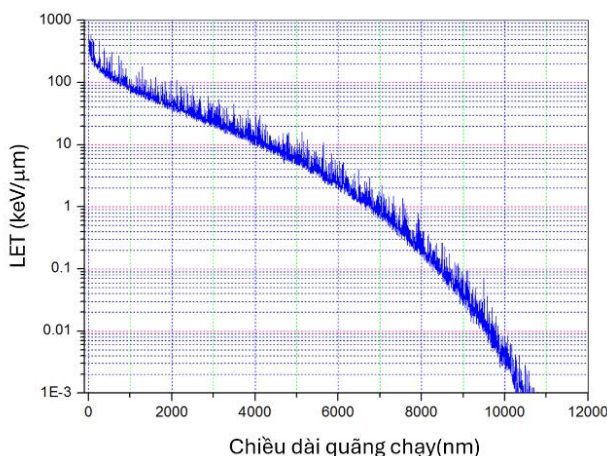
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. LET cho tia beta của Tritium

Hình 2 minh họa LET của tia beta của Tritium. Phổ năng lượng của tia beta trong Hình 1 đã được sử dụng cho các mô phỏng. Có thể quan sát được rằng đối với các tia beta của Tritium, LET giảm đáng kể khi năng lượng của electron tăng lên trong một đoạn đường dài khoảng 200 nm. Sau đó, nó dần giảm khi độ dài đoạn đường kéo dài. Nói chung, giá trị LET vượt quá 100 keV/ μm cho các đoạn đường ngắn hơn 600 nm, điều này đáng kể cao hơn so với giá trị LET được báo cáo trong UNSCEAR 2016 (4.7 keV/ μm). Giá trị LET lớn hơn 10 keV/ μm cho các đoạn đường ngắn hơn 4 μm . Nó giảm xuống còn 1 keV/ μm cho đến khi độ dài đoạn đường đạt khoảng 7 μm . Gần đây, Kyriakou và cộng sự đã sử dụng mô phỏng Geant4-DNA để nghiên cứu RBE của electron có năng lượng thấp-trung bình (Kyriakou và nnk., 2021). Những kết quả của họ cho thấy rằng RBE của electron là khoảng 1.0, chỉ đúng khi năng lượng vượt quá 50 keV. Tuy nhiên, ở năng lượng thấp hơn, RBE trở nên phụ thuộc vào năng lượng. Nghiên cứu

của Michael Joiner cho thấy rằng RBE tăng theo LET, đạt giá trị tối đa ở LET khoảng 100 keV/ μm . Sau đó, nó giảm mạnh khi LET tăng (Joiner và nnk., 2009). Hơn nữa, một nghiên cứu về đánh giá các tác động trực tiếp và gián tiếp của electron năng lượng thấp thông qua Geant4-DNA cho thấy rằng sự phân ly nước xảy ra thường xuyên hơn ở 1 keV, và gãy mạch trực tiếp thường xuyên xảy ra ở 0.5 keV (Liang và nnk., 2017).

Do đó, giá trị LET cao của Tritium có thể được quy cho phần năng lượng thấp của phổ năng lượng tia beta của Tritium. Tiếp theo, để chỉ rõ ảnh hưởng của năng lượng động của electron đối với LET, các mô phỏng sử dụng electron với một năng lượng duy nhất đã được thực hiện trong phần tiếp theo.



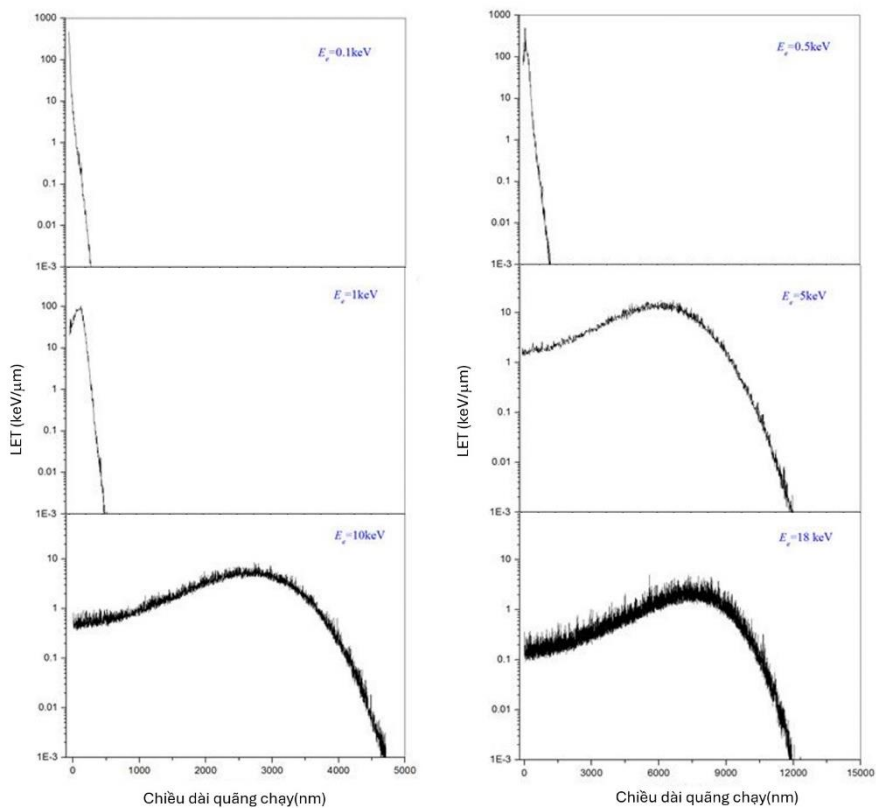
Hình 2: Tính toán của LET cho các tia beta của Tritium có năng lượng liên tục.

3.2. Kết quả LET cho electron có năng lượng khác nhau

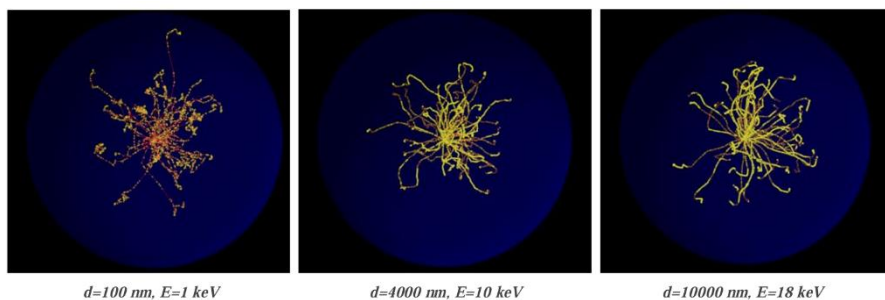
Các giá trị LET của electron ở 1 keV, 5 keV, 10 keV và 18 keV đã được tính toán theo độ dài đoạn đường tương ứng của chúng. Kết quả được mô tả trong Hình 3. Như được thể hiện trong Hình 3, độ dài của đoạn đường của các electron tăng theo cấp độ năng lượng của chúng. Độ dài đoạn đường của các electron có năng lượng 0.1 keV chỉ hơi dài hơn 150 nm. Tuy nhiên, giá trị LET ở đầu đoạn đường của chúng cao đến mức vài trăm keV/ μm . Sau đó, nó giảm đáng kể khi độ dài đoạn đường tăng lên. Đối với các electron có năng lượng cao hơn 0.5 keV, giá trị LET ban đầu tăng và sau đó giảm sau khi đạt giá trị tối đa. Như được minh họa trong Hình 3, các giá trị LET cao hơn 100 keV/ μm là do các electron có năng lượng thấp hơn 1 keV, chiếm khoảng 9% của phổ năng lượng beta của Tritium. Giá trị LET tối đa cho electron có năng lượng 5 keV là khoảng 10 keV/ μm , giảm xuống khoảng 2 keV/ μm cho electron 18 keV. Trái lại, độ dài đoạn đường kéo dài ra hơn 10 μm cho electron có năng lượng 18 keV. Nói chung, độ dài đoạn đường của các electron có năng lượng dưới 10 keV ngắn hơn so với phạm vi tối đa (6 μm) của các tia beta Tritium, tương ứng với đường kính của hạt nhân tế bào (6-15 μm). Quan trọng là, có thể nhận thấy rằng sự thay đổi trong xu hướng của LET với độ dài đoạn đường khác biệt giữa các electron có năng lượng khác nhau. LET của các electron có năng lượng dưới 10 keV đã cho thấy một sự tăng đột ngột với độ dài đoạn đường cho đến khi đạt đến giá trị tối đa, sau đó là một sự giảm mạnh. So với đó, LET của một electron 18 keV tăng nhẹ với độ dài đoạn đường trong khu vực tương tự. Những kết quả thu được từ những tính toán này hỗ trợ kết luận đã được báo cáo rằng LET của electron năng lượng thấp phụ thuộc mạnh vào năng lượng.

Hơn nữa, các đoạn đường của electron có năng lượng thấp dự kiến sẽ phức tạp do quá trình phân tán nhiều lần, và phạm vi của chúng sẽ ngắn đáng kể so với độ dài của các đoạn đường. Để làm rõ quá trình vận chuyển, các đoạn đường của electron có năng lượng biến đổi đã được ghi lại, như minh họa trong Hình 4.

Trong Hình 4, các đoạn đường được ghi lại trong các quả cầu nước có đường kính lần lượt là 100 nm, 4000 nm và 10000 nm, tương ứng với electron có năng lượng là 1 keV, 10 keV và 18 keV. Rõ ràng rằng phạm vi của electron có năng lượng 1 keV là khoảng 30 nm, đáng kể ngắn hơn so với độ dài của các đoạn đường được mô tả trong Hình 3. Mỗi quan hệ giữa độ dài đoạn đường và phạm vi cho các electron có năng lượng 10 keV và 18 keV tương tự nhau. Do đó, đối với các nguyên tử Tritium nằm trong hạt nhân tế bào có kích thước vài micromet, sự kết tụ năng lượng sẽ bị hạn chế trong một vùng có kích thước nhỏ hơn nhiều so với độ dài của đoạn đường do phân tán electron.



Hình 3: Tính toán LET cho electron có năng lượng từ 1 đến 18 keV.



Hình 4: Tính toán của đường đi của electron có năng lượng 1, 10 và 18 keV.

3.3. Thảo luận

Trong lĩnh vực sinh phóng xạ, rõ ràng rằng LET cao có thể tạo ra các sự kiện kích thích đáng chú ý tại các không gian cục bộ, đặc biệt là khi điều này xảy ra tại các mục tiêu nhạy cảm với bức xạ nội tại trong tế bào, gây ra các tác động có hại (Moore và nnk., 2014; Choi và nnk., 2021). Các nghiên cứu mô phỏng cũng đã chứng minh rằng khi xem xét tổn thương trực tiếp

của DNA do electron năng lượng thấp gây ra, cả tỷ lệ sản xuất DSB đơn giản và DSB tập trung đều phụ thuộc mạnh mẽ vào năng lượng electron (Magnander và nnk., 2012). Đối với Tritium, khi nó tương tác với Hydrogen trong cơ sở của DNA hoặc các lớp gạch đường phosphate, các tia beta có năng lượng dưới 10 keV phát ra từ sự phân rã của Tritium có thể hoàn toàn tiêu thụ năng lượng của mình trong phân tử DNA. Như được biểu hiện trong Hình 3, những electron có năng lượng thấp này có LET cao, từ đó đóng góp vào việc tạo ra các tổn thương phức tạp trên DNA không dễ dàng được sửa chữa mà không gây lỗi và là một yếu tố quan trọng trong việc xác định số phận của tế bào (Magnander và nnk., 2012). Do đó, khác với bức xạ từ bên ngoài từ tia X hoặc gamma, tiếp xúc nội bộ với Tritium có tiềm năng gây ra sự phân phối liều không đồng nhất trong tế bào do đặc tính của LET trong electron năng lượng thấp, dẫn đến một RBE cao hơn cho Tritium so với HTO. Tương tự, điều này cũng có thể đóng góp vào RBE cao hơn của OBT so với HTO vì các nguyên tử Tritium có thể được tích hợp vào các phân tử, dẫn đến thời gian cư trú lâu hơn.

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, LET của tia beta của Tritium đã được xác định bằng cách sử dụng mô hình vật lý Geant4-DNA. Kết quả cho thấy rằng LET của tia beta của Tritium có thể lên đến vài trăm keV/ μm cho các đoạn ngắn hơn 600 nm. Điều này có thể được giải thích bởi sự tồn tại của các tia beta có năng lượng thấp hơn 1 keV (chiếm khoảng 9%). Các electron này thể hiện một LET phụ thuộc mạnh vào năng lượng, với giá trị tăng cao nhất khi năng lượng của electron giảm. Điều quan trọng là, phạm vi của các electron này ngắn hơn nhiều so với độ dài của đoạn đường của chúng do quá trình phân tán nhiều lần. Các tính toán về LET và đoạn đường này cung cấp thông tin quan trọng để hiểu tổn thương tế bào do Tritium gây ra và dự đoán phân phối liều trong tế bào và mô tế bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bornschein, B., Day, C., Demange, D., & Pinna, T. (2013). Tritium management and safety issues in ITER and DEMO breeding blankets. *Fusion Engineering and Design*, 88, 466-471.
2. Chen, J. (2006). Radiation quality of tritium. *Radiation Protection Dosimetry*, 122(4), 546-548.
3. Chen, J. (2013). Radiation quality of tritium: A comparison with ^{60}Co gamma rays. *Radiation Protection Dosimetry*, 156(3), 372-375.
4. Choi, E., Chon, K. S., & Yoon, M. G. (2020). Evaluating direct and indirect effects of low-energy electrons using Geant4-DNA. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 175(12), 1042-1051.
5. Choi, E., Kim, Y., & Chon, K. S. (2021). Monte Carlo simulation of base damage as a function of linear energy transfer for applications in radiation biophysics. *Journal of the Korean Physical Society*, 79(10), 973-979.
6. Hill, M. A. (2020). Radiation track structure: How the spatial distribution of energy deposition drives biological response. *Clinical Oncology*, 32, 75-83.
7. Hunter, N., & Muirhead, C. R. (2009). Review of relative biological effectiveness dependence on linear energy transfer for low-LET radiations. *Journal of Radiological Protection*, 29(1), 5-21.
8. Kyriakou, I., Tremi, I., Georgakilas, A. G., & Emfietzoglou, D. (2021). Microdosimetric investigation of the radiation quality of low-medium energy electrons using Geant4-DNA. *Applied Radiation and Isotopes*, 172, 109654.
9. Liang, Y., Fu, Q. B., Wang, X. D., Liu, Y., Yang, G., Luo, C. X., ... & Wang, Y. G. (2017). Relative biological effectiveness for photons: Implication of complex DNA double-strand breaks as critical lesions. *Physics in Medicine & Biology*, 62(6), 2153-2175.

10. Little, M. P., & Lambert, B. E. (2008). Systematic review of experimental studies on the relative biological effectiveness of tritium. *Radiation and Environmental Biophysics*, 47(1), 71–93.
11. Magnander, K., & Elmroth, K. (2012). Biological consequences of formation and repair of complex DNA damage. *Cancer Letters*, 327(1-2), 90-96.
12. Margis, S., Magouni, M., Kyriakou, I., Georgakilas, A. G., Incerti, S., & Emfietzoglou, D. (2020). Microdosimetric calculations of the direct DNA damage induced by low energy electrons using the Geant4-DNA Monte Carlo code. *Physics in Medicine & Biology*, 65(4), 045007.
13. Momoshima, N. (2022). Tritium in the environment. *Radiation Protection Dosimetry*, 198, 13-15.
14. Nikjoo, H., & Lindborg, L. (2010). RBE of low energy electrons and photons. *Physics in Medicine & Biology*, 55(14), R65– R109.
15. UNSCEAR. (2017). UNSCEAR 2016 report to the General Assembly, with scientific annexes. In *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Annex C, Biological Effects of Selected Internal Emitters-Tritium*. New York, NY: United Nations.
16. Noriyuki, M., & Noriyuki, M. (2012). Effect of geometrical parameter's uncertainty of BIXS experimental setup for tritium analysis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 289, 52-55.
17. Joiner, M., & van der Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold.
18. Incerti, S., Kyriakou, I., Bernal, M. A., et al. (2018). Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. *Medical Physics*, 45(8).

ỨNG DỤNG CỦA PHẦN MỀM SYMBOLAB TRONG GIẢNG DẠY PHẦN CƠ HỌC CỦA MÔN VẬT LÝ ỨNG DỤNG ĐỐI VỚI SINH VIÊN NGÀNH XÂY DỰNG

Hoàng Sỹ Minh Tuấn ¹

1. Viện Phát Triển Ứng Dụng, Trường Đại Học Thủ Dầu Một, Email: hoangsyzminhtuan@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Công nghệ đã đóng vai trò quan trọng trong việc thay đổi cách chúng ta tiếp cận và tiến hành quá trình dạy và học. Không chỉ là một công cụ hữu ích, công nghệ còn là một nguồn lực biến đổi, giúp sinh viên khám phá và hiểu biết về vật lý một cách sâu sắc hơn. Nghiên cứu này đã tiến hành một cuộc khảo sát để xác định ảnh hưởng của công nghệ đối với hiểu biết về phần cơ học của sinh viên năm nhất đối với học phần Vật lý Ứng dụng. Tổng cộng, 90 sinh viên ngành Kỹ thuật Xây dựng thuộc Khoa Kiến trúc của trường Đại học Thủ Dầu Một đã tham gia, được chia thành hai nhóm: một nhóm tham gia lớp học sử dụng phần mềm Symbolab, trong khi nhóm còn lại tiếp tục học theo phương pháp truyền thống. Để đánh giá kết quả, chúng tôi sử dụng bài kiểm tra sau khi kết thúc can thiệp và áp dụng phân tích thống kê kiểm định t mẫu độc lập. Kết quả của nghiên cứu cho thấy rằng việc sử dụng Symbolab trong giảng dạy đã mang lại hiệu quả đáng kể hơn so với phương pháp truyền thống. Sự khác biệt đáng kể trong điểm số kiểm tra giữa hai nhóm là minh chứng cho điều này. Hy vọng rằng những kết quả này sẽ cung cấp động lực cho hệ thống giáo dục và các giảng viên trong việc thúc đẩy sự đổi mới trong giảng dạy và học vật lý.

Từ khóa: Cơ học, Vật lý ứng dụng, Symbolab, Kiểm định t

1. MỞ ĐẦU

Học phần vật lý ứng dụng trong ngành xây dựng giúp sinh viên hiểu và áp dụng các nguyên lý vật lý vào thiết kế, tính toán và xây dựng công trình. Điều này cung cấp nền tảng cho việc nâng cao chất lượng và an toàn của các công trình xây dựng, đồng thời khuyến khích sự sáng tạo và phát triển công nghệ trong ngành. Học phần này giúp cho sinh viên hiểu về tác động của các yếu tố vật lý như cân nặng, áp suất, nhiệt độ và động năng lượng đối với công trình. Kiến thức này giúp nâng cao chất lượng công trình, phát triển công nghệ xây dựng và cung cấp nền tảng cho sự nghiệp trong ngành xây dựng. Gần đây, sự phát triển của công nghệ số đã làm nổi bật việc áp dụng công nghệ này vào giảng dạy phần cơ học trong vật lý đại cương tại các trường đại học và cao đẳng chuyên nghiệp. Sử dụng phần mềm trong giảng dạy đã trở thành xu hướng phổ biến, giúp giảm thiểu việc tính toán và giải quyết các bài toán cơ học, từ đó giảm thiểu sai sót trong quá trình giảng dạy (Fabian và nnk., 2018). Tốc độ học và hiểu biết về các vấn đề của cơ học như gia tốc (hướng tâm, góc), động năng, thế năng, tính quỹ đạo của vật ném xiên, v.v. có thể được cải thiện đáng kể thông qua việc áp dụng các phương pháp giảng dạy thông minh. Sử dụng công nghệ số trong giảng dạy cơ học cũng giúp tăng tốc độ tính toán và giải quyết các vấn đề một cách nhanh chóng và chính xác hơn so với phương pháp truyền thống (Tsou và nnk., 2017; Saira và nnk., 2021). Một trong những ưu điểm của phần mềm Symbolab (Symbolab, 2024) là giảng viên có thể tiết kiệm thời gian và dễ dàng quan sát hiệu suất học tập của sinh viên, đặc biệt là trong các lớp học đông đúc (White và nnk., 2014).

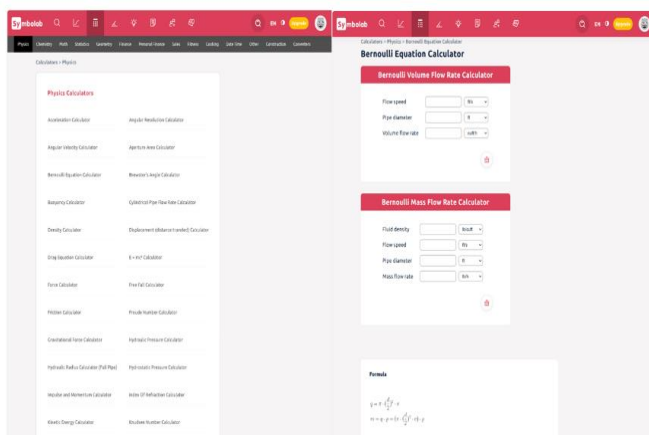
Phương pháp sử dụng bảng và phần là một trong những phương pháp giảng dạy truyền thống, thường được ưa chuộng trong các trường học. Tuy tiện lợi và thích hợp cho lớp học đông sinh viên, nhưng nó đòi hỏi nhiều thời gian và công sức để hiểu các khái niệm. Sự tiên bộ trong công nghệ đã giúp cải thiện tốc độ học, đồng thời mở ra nhiều cơ hội thay đổi và đổi mới trong giảng dạy và học tập. Các công nghệ số như máy tính bảng, điện thoại thông minh, bảng thông minh, laptop và IoT được sử dụng rộng rãi trong giáo dục, hỗ trợ giảng viên truyền bá bài giảng, tương tác với sinh viên và cung cấp phản hồi. Phần mềm Symbolab được sử dụng để giảng dạy và giải các bài toán cao cấp trong chương trình đại học đã được nghiên cứu và công bố (Viet và nnk., 2018; Nguyễn và nnk. 2019).

Symbolab là một công cụ toán học và khoa học trực tuyến mạnh mẽ, được thiết kế để giúp người dùng giải các bài toán phức tạp trong nhiều lĩnh vực, bao gồm cả vật lý. Với giao diện thân thiện và tính năng mạnh mẽ (Hình 1), Symbolab có thể giúp người dùng giải quyết các phương trình, tính toán đạo hàm, tích phân, giải hệ phương trình, và nhiều nội dung toán học và khoa học khác. Trong vật lý, Symbolab có thể được sử dụng để giải các bài toán liên quan đến cơ học, điện và từ, nhiệt độ, sóng và quang học, cũng như các lĩnh vực khác của vật lý. Symbolab cung cấp công cụ tính toán mạnh mẽ để giúp người dùng hiểu và giải quyết các vấn đề phức tạp trong vật lý một cách hiệu quả.

Bằng cách sử dụng Symbolab, người dùng có thể tận dụng được các ưu điểm của Symbolab so với các phần mềm giải các bài toán vật lý khác như (1) tiện lợi và đa chức năng: Symbolab cung cấp một loạt các tính năng toán học và vật lý một cách tổng thể, bao gồm giải phương trình, tính đạo hàm, tích phân, vẽ đồ thị và nhiều tính năng khác. Điều này giúp sinh viên tiết kiệm thời gian và công sức khi không cần phải chuyển đổi giữa nhiều ứng dụng khác nhau; (2) giải thích bước đầu tiên: Symbolab không chỉ cung cấp kết quả cuối cùng mà còn giải thích từng bước cụ thể trong quá trình giải, giúp sinh viên hiểu rõ hơn về cách tiếp cận và giải quyết vấn đề; (3) sự thân thiện với người dùng: giao diện của Symbolab thân thiện và dễ sử dụng, không đòi hỏi kỹ năng kỹ thuật cao, điều này giúp sinh viên dễ dàng tiếp cận và sử dụng phần mềm một cách hiệu quả; (4) dễ dàng truy cập: Symbolab có sẵn trực tuyến và thông qua ứng dụng di động, cho phép sinh viên tiếp cận nó bất cứ lúc nào, ở bất kỳ đâu, từ bất kỳ thiết bị nào có kết nối internet. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho học tập linh hoạt và không gian học tập cá nhân của sinh viên.

Để cho sinh viên hiểu biết sâu sắc hơn về cơ bản của cơ học trong vật lý ứng dụng, việc sử dụng công nghệ trong quá trình giảng dạy và học tập là không thể phủ nhận. Trong số các phần mềm hỗ trợ này, Symbolab (Hình 1) được coi là một công cụ quan trọng, giúp sinh viên giải quyết và hiểu các vấn đề một cách trực quan và rõ ràng. Sự tương tác mạnh mẽ của Symbolab giúp sinh viên dễ dàng hình dung và thấu hiểu nội dung, từ đó nâng cao hiệu quả của quá trình học tập. Công nghệ số mang lại tiềm năng lớn để phát triển sự hiểu biết sâu rộng về vật lý ứng dụng. Tuy nhiên, việc tích hợp công nghệ vào giảng dạy không chỉ đòi hỏi các tài nguyên về cơ sở hạ tầng mà còn yêu cầu sự đầu tư về mặt thời gian và năng lực. Tuy vậy, sự cố gắng này không chỉ

tạo ra sự khích lệ mà còn mang lại kết quả đáng kể trong việc nâng cao chất lượng của quá trình học tập và hiểu biết của sinh viên.



Hình 1: Giao diện menu tính toán cho cơ học và một cửa sổ tính toán của phần mềm Symbolab.

2. PHƯƠNG PHÁP

2.1. Giả thiết

Phương pháp kiểm định giả thiết sử dụng để so sánh hiệu quả giữa phương pháp giảng dạy cơ học truyền thống và phương pháp giảng dạy với Symbolab trong môn vật lý ứng dụng. Giả thiết không có sự khác biệt (H_0) cho rằng không có sự khác biệt đáng kể giữa hai phương pháp, trong khi giả thiết có sự khác biệt (H_1) cho rằng có sự khác biệt đáng kể. Nếu giá trị p (p -value) $< \alpha$, chúng ta bác bỏ H_0 và chấp nhận H_1 , ngược lại, nếu giá trị $p > \alpha$, chúng ta không có đủ bằng chứng để bác bỏ H_0 .

2.2. Lấy mẫu

Nghiên cứu này nhằm so sánh hiệu quả giữa việc sử dụng Symbolab và phương pháp truyền thống trong giảng dạy vật lý đối với sinh viên năm nhất ngành xây dựng tại Trường Đại học Thủ Dầu Một. Mục tiêu là đánh giá sự hiểu biết về khái niệm vật lý ứng dụng, đặc biệt là phần cơ học, của sinh viên.

Dữ liệu được thu thập từ bài kiểm tra trắc nghiệm trên hệ thống E-learning của trường. Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm SPSS 26.0, sử dụng thống kê mô tả và kiểm định t . Nghiên cứu thực hiện với hai nhóm sinh viên từ khóa D22KTXD0 và D23KTXD01 của ngành Kỹ thuật Xây dựng. Thiết kế nghiên cứu là so sánh trước và sau khi triển khai Symbolab, đánh giá sự hiểu biết thông qua bài kiểm tra trước và sau. Dữ liệu được thu thập từ phần tính toán vật lý của Symbolab.

2.3. Phân tích dữ liệu

Dữ liệu được thu thập từ bài kiểm tra gồm 45 câu hỏi về tính toán trong cơ học cổ điển, được lựa chọn để đánh giá sự hiểu biết thông qua việc sử dụng Symbolab. Các câu hỏi được chia thành 3 bài kiểm tra với mỗi bài gồm 15 câu hỏi. Nghiên cứu sử dụng thiết kế nhóm so sánh trước và sau để đánh giá hiệu quả của việc sử dụng Symbolab. Số lượng câu hỏi đã giảm còn 45 câu sau khi thử nghiệm và điều chỉnh nội dung câu hỏi dựa trên phản hồi từ sinh viên.

Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng các kiểm định t cho các mẫu ghép đôi (paired-samples t -test), kiểm định t cho các mẫu độc lập (independent sample t -test), cùng với thống kê mô tả để so sánh sự khác biệt giữa bài kiểm tra trước và sau của nhóm thử nghiệm và nhóm kiểm soát. Kết quả cho thấy sự khác biệt đáng kể trong hiệu quả giảng dạy giữa việc sử dụng Symbolab và phương pháp giảng dạy truyền thống, với việc chấp nhận giả thuyết thay thế.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Điểm trung bình giữa bài kiểm tra trước và sau đã thể hiện sự chênh lệch đáng kể, và hai nhóm nằm gần nhau ở mức cơ bản. Bảng so sánh điểm trung bình giữa bài kiểm tra trước và sau phần cơ học, sử dụng Symbolab và phương pháp giảng dạy truyền thống. Kiểm định t mẫu ghép được sử dụng để kiểm tra sự khác biệt giữa các điểm trung bình của các nhóm trước và sau kiểm tra. Kết quả cho thấy sự khác biệt đáng kể trong điểm trung bình của bài kiểm tra trước và sau của nhóm kiểm soát (54,64; 61,83) và nhóm thử nghiệm (56,42; 81,45). Tuy nhiên, để xác định sự khác biệt đáng kể, chúng ta cần xem xét giá trị p , và trong trường hợp này, $p < 0,05$.

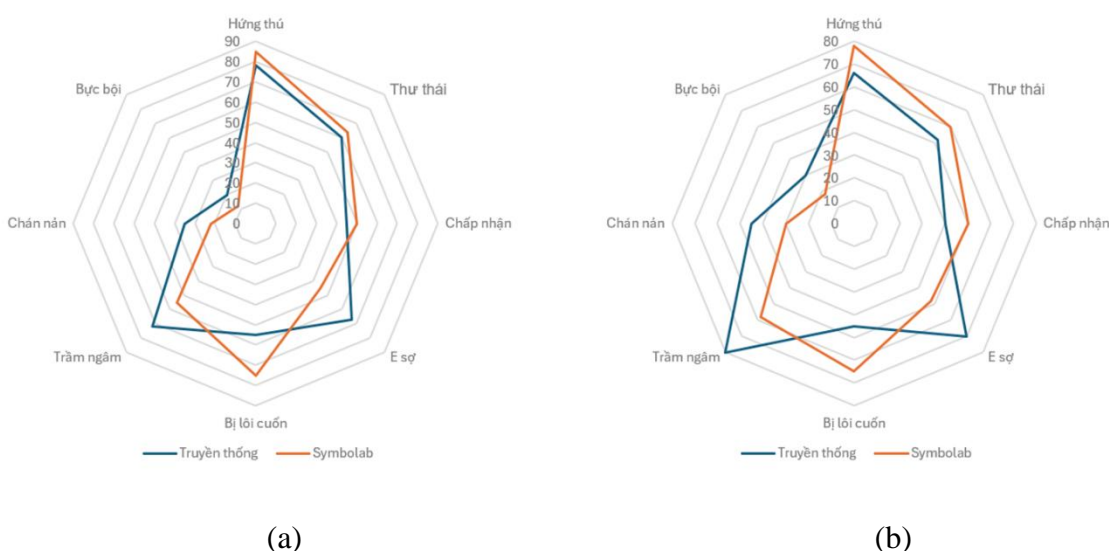
Bằng cách so sánh điểm trung bình giữa nhóm kiểm soát và nhóm thử nghiệm, chúng ta có thể thấy rõ sự khác biệt trong hiệu quả giữa việc sử dụng Symbolab và phương pháp giảng dạy truyền thống. Điều này đồng nghĩa với việc sự chênh lệch trong điểm số giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê, và việc sử dụng Symbolab trong giảng dạy vật lý ứng dụng đã đạt được điểm thành tích kiểm tra cao hơn cho phần cơ học.

Bảng 1: Mô tả thống kê các nhóm trước và sau kiểm tra

Mô tả thống kê (%)	Nhóm kiểm soát (N = 45)		Nhóm thử nghiệm (N = 45)	
	Kiểm tra trước	Kiểm tra sau	Kiểm tra trước	Kiểm tra sau
Trung bình	54,64	61,83	56,42	81,45
Độ lệch chuẩn	15,184	12,897	-17,571	8,759

Từ bảng 2, có thể rõ ràng thấy sự chênh lệch giữa điểm trung bình của nhóm kiểm soát và nhóm thử nghiệm, đặc biệt là trong bài kiểm tra sau. Điểm trung bình thấp của nhóm kiểm soát trong bài kiểm tra sau cho thấy mức độ khó của bài kiểm tra cơ học và ngụ ý rằng sinh viên gặp phải một số vấn đề khó khi giải các bài tập. Trong khi đó, dưới điểm số trước và sau kiểm tra của nhóm kiểm soát, mức độ khó chỉ có tác động nhỏ đến mức độ thành tích của sinh viên.

Đối với nhóm thử nghiệm, có thể suy luận rằng một số sinh viên đã hiểu rõ hơn về các khái niệm trong cơ học. Sự hiểu biết này cũng được thể hiện qua điểm trung bình không có sự chênh lệch lớn giữa bài kiểm tra trước và sau của nhóm kiểm soát. Tuy nhiên, việc triển khai Symbolab đã thể hiện sự tăng đáng kể, được phản ánh qua biểu đồ cảm xúc thu thập từ phiếu đánh giá của sinh viên trên biểu mẫu Google (Hình 2). Điều này cho thấy rõ sự khác biệt trong hiệu quả giữa việc sử dụng Symbolab và phương pháp giảng dạy truyền thống, đồng thời nâng cao hiệu suất học tập của sinh viên.



Hình 2: Biểu đồ cảm xúc của sinh viên khi làm bài tập ở mức độ dễ (a) và khó (b).

Kiểm định t mẫu độc lập đã được sử dụng để phân tích sự khác biệt giữa kết quả của bài kiểm tra trước và sau của cả hai nhóm (xem Bảng 3). Kết quả trung bình của bài kiểm tra trước và sau đã cho thấy điểm số giữa nhóm sử dụng phương pháp giảng dạy với Symbolab và nhóm không sử dụng Symbolab có giá trị p nhỏ hơn 0,05.

Dựa trên kết quả này, có thể kết luận rằng có sự khác biệt đáng kể giữa phương pháp giảng dạy truyền thống và phương pháp thông minh sử dụng Symbolab trong môn vật lý ứng dụng. Điều này nhấn mạnh rằng việc sử dụng Symbolab đã mang lại hiệu quả hơn trong việc cải thiện hiểu biết và kết quả học tập của sinh viên. Do đó, giả thuyết thay thế (H_1) đã được chấp nhận, đồng nghĩa với việc nhận thấy sự ảnh hưởng tích cực của việc triển khai phần mềm Symbolab trong quá trình giảng dạy.

Bảng 2: So sánh điểm số trước và sau kiểm tra của cả hai nhóm

Biến số (%)	Symbolab		Truyền thống		df	T	P*
	TB	Độ lệch	TB	Độ lệch			
Điểm số trước	56,42	17,571	54,64	15,184	64	0,047	0,964
Điểm số sau	81,45	8,759	61,83	12,897	64	-6,88	0,000
Cấp	Mẫu thống kê				*p < 0.05 có ý nghĩa		

Bảng 3: Kiểm định t mẫu độc lập

	Không có Symbolab		Có Symbolab	
Trung bình (%)	54,64	61,83	56,42	81,45
Độ tin cậy (95%)	0,001		0,000	
Thống kê mẫu độc lập				

4. KẾT LUẬN

Dùng kiểm định t mẫu độc lập, nghiên cứu đã phân tích sự khác biệt giữa kết quả của bài kiểm tra trước và sau đối với cả hai nhóm sinh viên (Xem Bảng 3). Kết quả trung bình của bài kiểm tra trước và sau cho thấy điểm số đạt được với phương pháp giảng dạy sử dụng Symbolab và không sử dụng Symbolab có sự chênh lệch đáng kể, với giá trị p nhỏ hơn 0,05. Điều này dẫn đến kết luận rằng có sự khác biệt ý nghĩa giữa phương pháp giảng dạy truyền thống và can thiệp thông minh của Symbolab trong môn học vật lý ứng dụng. Vì vậy, giả thuyết thay thế (H_1) đã được chứng minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fabian, K., Topping, K.J., & Barron, I.G. (2018). Using mobile technologies for mathematics: effects on student attitudes and achievement. *Educational Technology Research and Development*, 66(4), 1119–1139.
2. Tsou, C., & Brown, B. (2017). Implementing Technologies in the Mathematics Classroom at Ontario Colleges. *Mathematics Education*.
3. Saira, Ajmal, F., & Hafeez, M. (2021). Critical Review on Flipped Classroom Model Versus Traditional Lecture Method. *International Journal of Education and Practice*, 9(1).
4. Symbolab. (n.d.). Truy cập từ <https://vi.symbolab.com/>
5. White, H., & Sabarwal, S. (2014). *Quasi-Experimental Design and Methods: Methodological Briefs - Impact Evaluation No. 8*. Unicef.
6. Viet, D. N., Thi, H. B. D., Thi, H. H. V., & Chi, N. K. (2018). Sử dụng phần mềm symbolab hỗ trợ dạy học hợp tác môn đại số tuyến tính. *Scientific Journal of Tan Trao University*, 4(9), 56-62.
7. Nguyễn, V. D. Dạy học phát hiện và giải quyết vấn đề môn Đại số tuyến tính ở trường đại học với sự trợ giúp của phần mềm Symbolab online.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ TÍNH CHẤT ĐẶC TRƯNG CỦA VẬT LIỆU ARMCHAIR SiGe NANORIBBON

Trần Minh Tiến¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Bài viết trình bày các tính chất của hệ vật liệu armchair SiGe nanoribbons (ASiGeNR). Thông qua chương trình tính toán VASP (Vienna ab initio simulation package), một số tính chất đặc trưng cơ bản về điện, từ, quang như cấu trúc vùng điện tử, mật độ trạng thái điện tử, phân bố mật độ điện tích, phân bố mật độ spin, phần thực và ảo của hàm điện môi, phổ JDOS, cũng như tỷ lệ hấp thụ và phản xạ quang theo bước sóng ánh sáng chiếu tới được khảo sát và đánh giá. Kết quả cho thấy hệ cấu trúc ASiGeNR tồn tại một độ rộng vùng cấm trực tiếp khoảng 0.2410 eV, mở ra tại điểm Γ ; Xung quanh mức Fermi, đóng góp chủ yếu đến từ các orbital p_x , p_y , p_z của cả hai nguyên tử Si và Ge; có sự lai hóa hỗn hợp sp^2 và sp^3 trong cấu trúc ASiGeNR; cường độ của các liên kết σ tương đối mạnh hơn so với liên kết π ; tương quan giữa spin-up và spin-down thể hiện rõ ở một số vùng cách xa các nguyên tử Si và Ge; hệ ASiGeNR có thể cho phép sóng điện từ truyền qua được, nhiều nhất là theo hướng z; các mức năng lượng và hướng tương ứng mà cấu trúc ASiGeNR hấp thụ hoặc phân tán năng lượng nhiều nhất xung quanh mức 1.5 eV và 4.2 eV theo hướng y và z; đỉnh 6.6 eV và 8.0 eV theo hướng x. Kết quả cũng chỉ ra rằng ASiGeNR hấp thụ quang tốt nhất ứng với bước sóng từ 150 nm đến 200 nm, và phản xạ tốt nhất khi bước sóng ánh sáng từ 150 nm đến 300 nm.

Từ khóa: ASiGeNRs, tính chất điện tử, từ tính, tính chất quang, VASP

1. GIỚI THIỆU

Các loại vật liệu nanoribbons dựa trên các nguyên tử C, Si, P, Ge, ... đang rất được quan tâm nghiên cứu vì khả năng ứng dụng rất lớn trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Vật liệu dạng nanoribbons đầu tiên được quan tâm nghiên cứu là graphene nanoribbon. Từ năm 2009, các tính chất cơ học của graphene nanoribbon đã được nghiên cứu bởi tác giả Ricardo Faccio và nnk, 2009. Bài báo đã chỉ ra các đặc tính cấu trúc, điện tử và cơ học của vật liệu zigzag graphene nanoribbons dựa trên các tính toán lý thuyết phiếm hàm mật độ. Kết quả cho thấy các tính chất cơ học của vật liệu thay đổi tuyến tính trong một khoảng giới hạn nào đó của ứng suất đơn trục theo hướng tuần hoàn; và thay đổi phi tuyến tính đối với các biến dạng cao hơn. Nghiên cứu này cũng khẳng định tiềm năng ứng dụng của graphene nanoribbons trong các thiết bị điện tử nano. Tiếp đó, các nghiên cứu liên quan đến tính chất, việc chế tạo và ứng dụng của graphene nanoribbons tiếp tục được nghiên cứu bởi Celis và nnk, 2016. Bài báo thực hiện các phương pháp tiếp cận từ trên xuống và từ dưới lên để chế tạo graphene nanoribbons, bằng các phương pháp in thạch bản, cắt xúc tác, hóa học và epitaxy, từ đó so sánh các đặc tính điện tử của chúng. Cùng với graphene nanoribbons, các nghiên cứu về silicene nanoribbons cũng phát triển mạnh mẽ. Năm 2008, các tính chất cấu trúc điện tử của SiC nanoribbons đã được nghiên cứu bởi nhóm tác giả Lian Sun và nnk, 2008. Kết quả cho thấy armchair SiC nanoribbons là chất bán dẫn phi từ tính, trong khi zigzag SiC nanoribbons là kim loại từ tính. Các tính chất điện tử của SiC nanoribbon được nghiên cứu chi tiết dựa trên các tính toán nguyên lý ban đầu, phương pháp gần đúng gradient

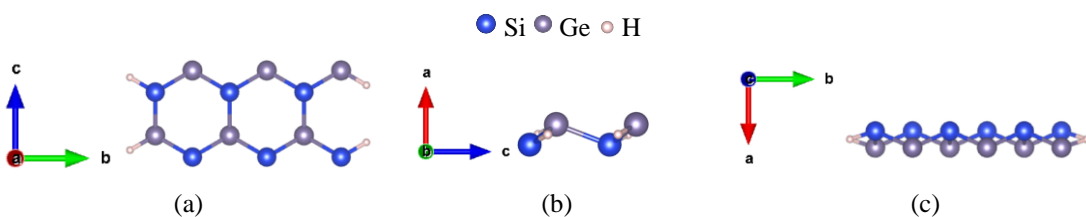
tổng quát (Zhang Jian Min và nnk, 2010). Cấu hình zigzag SiC nanoribbons với bề rộng từ 2-4 nguyên tử thể hiện tính kim loại, với một bề rộng vùng cấm nhỏ. Đối với armchair SiC nanoribbons, các quỹ đạo p của C và Si đóng góp chủ yếu xung quanh mức Fermi và bề rộng vùng cấm của các armchair SiC so với của zigzag SiC nanoribbons (Badehian và nnk, 2021; Lou Pin và nnk, 2009). Các tính chất điện tử, tính chất quang của SiC, Penta-SiC₂ and g-SiC₃ nanoribbon cũng được nghiên cứu chi tiết trong một số nghiên cứu khác (Alaal Naresh và nnk, 2016; Liu Zhichao và nnk, 2023). Các chất cấu trúc, điện tử, từ tính cũng silicene nanoribbon hấp phụ các nguyên tử kim loại kiềm cũng đã được chỉ ra một cách chi tiết (Tien Tran Minh, 2023).

Gần đây, các hệ cấu trúc nanoribbon dựa trên sự kết hợp giữa Si và Ge, được gọi là Siligene, cũng rất được quan tâm vì tiềm năng ứng dụng rộng rãi cho các lĩnh vực cảm biến và điện tử nano (Jamdagni Pooja và nnk, 2015; Teshome và nnk, 2018; Sannyal và nnk, 2019). Các kết quả ban đầu cho thấy HSiGe hai chiều là bán dẫn từ tính với một độ rộng vùng cấm khoảng 0.6 eV. Kết quả cũng chỉ ra rằng SiGe 2D vẫn ổn định động dưới các biến dạng kéo từ 4-6%. Không giống như các hệ thống 2D dựa trên kim loại nặng khác, vì SiGe có bề rộng vùng cấm đủ lớn nên nó có thể được sử dụng cho điện tử spin và các ứng dụng dựa trên hiệu ứng Hall spin lượng tử. Trạng thái nhiệt động học của SiGe 2D được xác định, cung cấp các rào cản năng lượng di chuyển trung bình/thấp cho các nguyên tử kim loại kiềm ở mức từ 0.14–0.35 eV, có thể ứng dụng cho các thiết bị sạc nhanh và lưu trữ điện áp ổn định.

Với cấu trúc SiGe một chiều, những tiềm năng ứng dụng cũng rất lớn nhưng chưa có nhiều nghiên cứu một cách đầy đủ và chi tiết. Trong bài báo này, các tính chất điện, từ, quang của hệ armchair SiGe nanoribbons được nghiên cứu, từ đó đánh giá bước đầu khả năng ứng dụng của hệ vật liệu này.

2. MÔ HÌNH VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Cấu trúc một ô cơ sở của ASiGeNR được xây dựng gồm 6 nguyên tử Si, 6 nguyên tử Ge và 4 nguyên tử H chức hóa ở các cạnh bên nhằm tăng độ bền vững cho cấu trúc. Để nghiên cứu các tính chất điện tử và từ tính của cấu trúc, các tính toán dựa trên cơ sở của lý thuyết phiếm hàm mật độ (density functional theory -DFT] được sử dụng, thông qua gói mô phỏng lượng tử VASP (Vienna ab initio simulation package) (G. Kresse và nnk, 1996). Năng lượng tương quan và trao đổi của electron được tính toán dựa trên phép gần đúng gradient tổng quát (form of the generalized gradient approximation -GGA) (J. P. Perdew và nnk, 1996) với phiếm hàm PBE (Perdew–Burke–Ernzerhof) – PAW (Projector-Augmented Wave) (G. Kresse) được sử dụng. Hàm sóng và năng lượng trạng thái được xây dựng từ cơ sở sóng phẳng với mức cắt năng lượng tối đa là 500 eV. Các lưới điểm k trong giản đồ Monkhorst-Pack được sử dụng là 1x1x8 cho các tính toán tối ưu cấu trúc. Hệ được chạy tối ưu cho đến khi các lực nhỏ hơn 0,01 eVÅ⁻¹. Sự hội tụ năng lượng được đặt ở 10⁻⁵ eV giữa hai bước ion gần nhất. Một ô cơ sở thể hiện cấu trúc tối ưu của hệ được trình bày ở hình 1. Sau tối ưu cấu trúc, tính toán tự hợp được thực hiện. Từ đây, các tính chất cấu trúc vùng điện tử, mật độ trạng thái điện tử, phân bố mật độ điện tích, phân bố mật độ spin, tính chất quang được khảo sát.



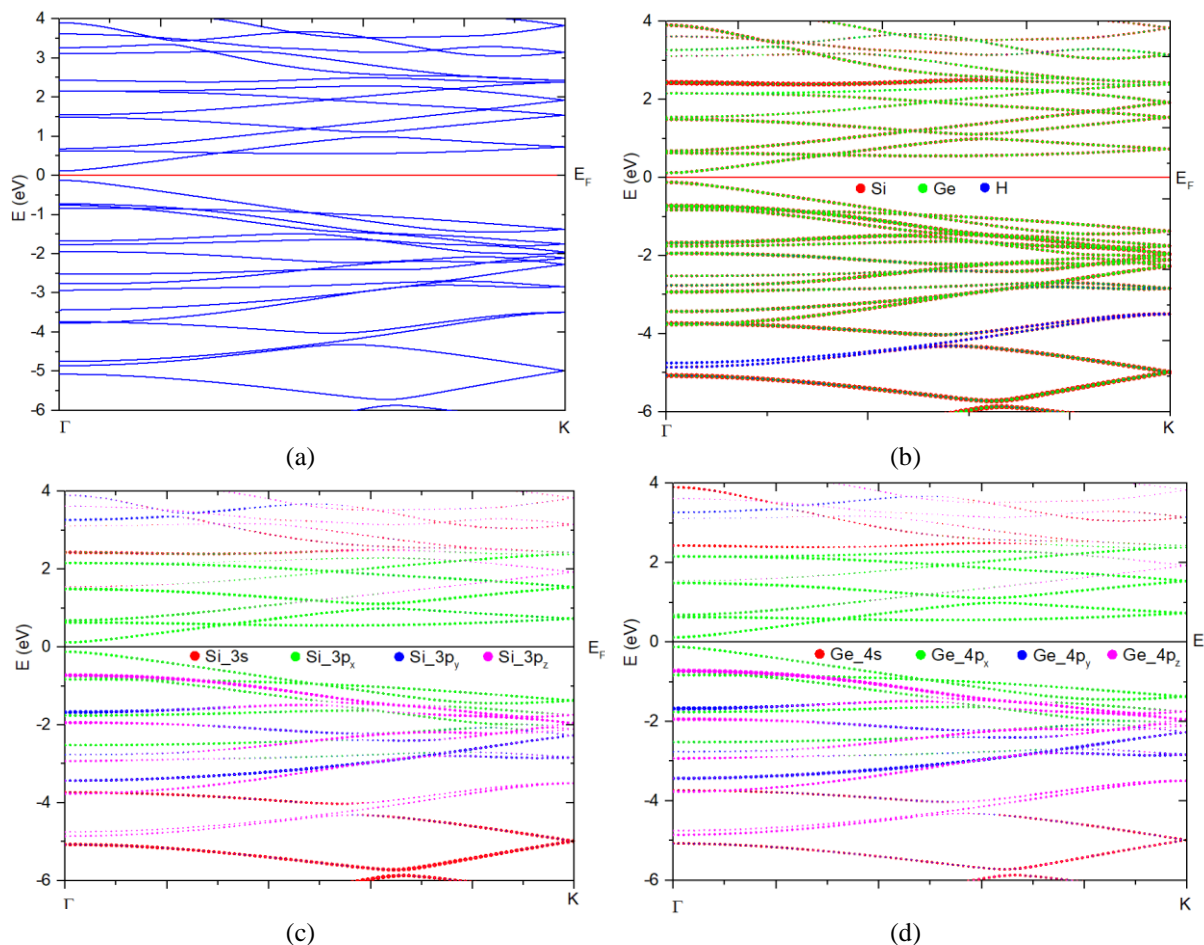
Hình 1. Cấu trúc tối ưu của ASiGeNR;

(a) theo hướng a, từ trên xuống; (b) theo hướng b, từ cạnh bên; (c) theo hướng c, từ cạnh bên

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Cấu trúc vùng điện tử

Các đặc trưng cấu trúc vùng điện tử của ASiGeNR được chỉ ra ở hình 2. Hình 2a cho thấy đóng góp toàn phần của các nguyên tử; hình 2b là đóng góp của từng nguyên tử Si, Ge, H; hình 2c trình bày đóng góp của các obitan 3s, 3p_x, 3p_y, 3p_z của nguyên tử Si, và hình 2d chỉ ra đóng góp của từng obitan 4s, 4p_x, 4p_y, 4p_z của nguyên tử Ge. Kết quả chỉ ra rằng cấu trúc ASiGeNR tồn tại một độ rộng vùng cấm trực tiếp khoảng 0.2410 eV, mở ra tại điểm Γ . Điều này cho thấy ASiGeNR thể hiện tính chất bán dẫn. Xung quanh mức Fermi, đóng góp của Si và Ge là chủ yếu, trong đó đóng góp của nguyên tử Ge là rõ ràng hơn so với đóng góp của Si; đóng góp của H không đáng kể vào cấu trúc điện tử, tập trung ở vùng sâu phía dưới vùng hóa trị.



Hình 2. Cấu trúc vùng điện tử của ASiGeNR

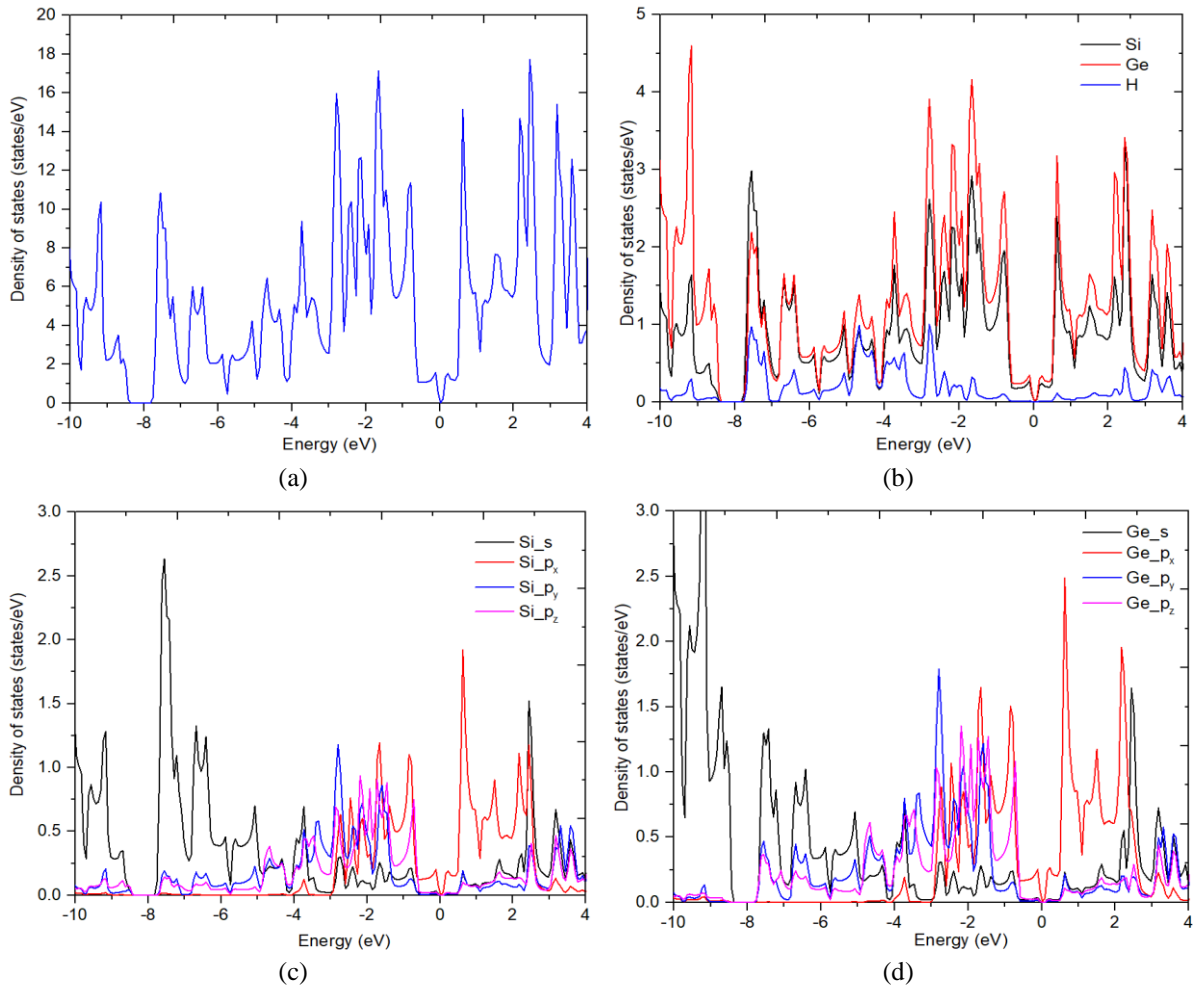
- (a) đóng góp toàn phần của các nguyên tử; (b) đóng góp của từng nguyên tử Si, Ge, H
 (c) đóng góp của các quỹ đạo 3s, 3p_x, 3p_y, 3p_z của nguyên tử Si; (d) đóng góp của các quỹ đạo 4s, 4p_x, 4p_y, 4p_z của nguyên tử Ge

Kết quả phân tích đóng góp của các obitan cho thấy các obitan cùng dạng s, p_x, p_y, p_z của Si và Ge đóng góp khá tương đồng vào cấu trúc vùng. Các obitan 3s của Si và 4s của Ge (đường chấm tròn màu đỏ) đóng góp chủ yếu ở sâu trong vùng hóa trị và đóng góp không rõ ràng ở vùng dẫn. Xung quanh mức Fermi, đóng góp chủ yếu đến từ các obitan p_x, p_y, p_z của cả hai nguyên tử Si và Ge. Các obitan Si-3p_x và Ge-4p_x đóng góp nhiều nhất cho các vùng năng lượng xung quanh mức Fermi, tập trung từ ở mức năng lượng từ -1 eV đến 2eV; trong khi các obitan Si-3p_y, 3p_z, Ge-4p_y, 4p_z đóng góp chủ yếu ở vùng phía dưới mức Fermi, với mức năng lượng khoảng từ -2.5 eV đến -1 eV. Ở một số vùng, có sự chồng chập đóng góp giữa các obitan s và

p_x - p_y của cả Si và Ge, điều này có thể có sự hỗn hợp lai hóa sp^2 và sp^3 trong cấu trúc ASiGeNR. Điều này sẽ được đánh giá rõ ràng hơn dựa trên phân bố mật độ trạng thái điện tử.

3.2. Mật độ trạng thái điện tử

Khảo sát phân bố mật độ trạng thái điện tử sẽ cho đánh giá rõ ràng hơn về các tính chất điện tử nhận được từ cấu trúc vùng. Mật độ trạng thái điện tử được trình bày ở hình 3. Trong đó, hình 3a cho thấy mật độ trạng thái điện tử toàn phần của các nguyên tử; hình 3b là mật độ trạng thái điện tử của từng nguyên tử Si, Ge, H; hình 3c trình bày mật độ trạng thái điện tử của các obitan $3s$, $3p_x$, $3p_y$, $3p_z$ của nguyên tử Si, và hình 3d chỉ ra mật độ trạng thái điện tử của từng obitan $4s$, $4p_x$, $4p_y$, $4p_z$ của nguyên tử Ge.



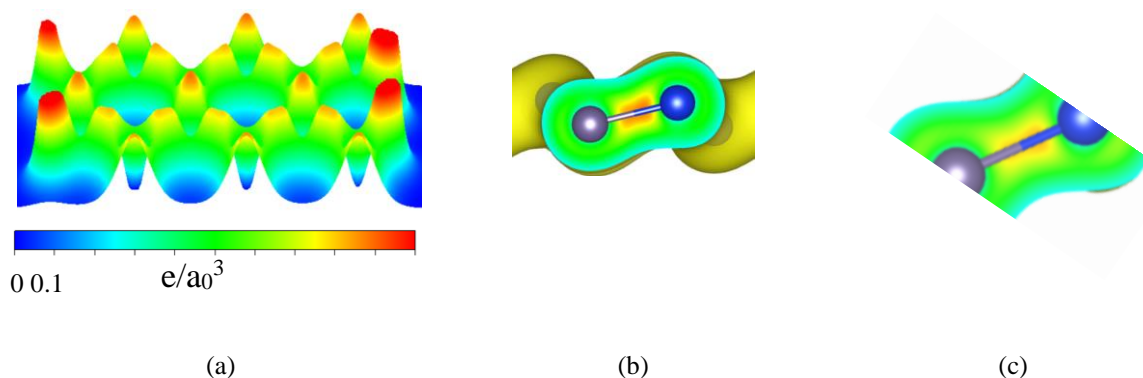
Hình 3. Mật độ trạng thái điện tử của ASiGeNR

- (a) Mật độ trạng thái điện tử của tất cả các nguyên tử; (b) Mật độ trạng thái điện tử của Si, Ge, H;
 (c) Mật độ trạng thái điện tử của các quỹ đạo $3s$, $3p_x$, $3p_y$, $3p_z$ của nguyên tử Si; (d) Mật độ trạng thái điện tử của các quỹ đạo $4s$, $4p_x$, $4p_y$, $4p_z$ của nguyên tử Ge

Kết quả cho thấy xung quanh mức Fermi, mật độ trạng thái điện tử bằng không, điều này khẳng định lại sự tồn tại của một độ rộng vùng cấm xung quanh mức này. Mật độ trạng thái điện tử tập trung chủ yếu xung quanh mức năng lượng -2 eV và 2 eV, với đóng góp chủ yếu đến từ Si và Ge; trong đó Ge cao hơn Si ở hầu hết các mức năng lượng, điều này thể hiện rõ ràng ở hình 3b. Hình 3c và 3d cũng cho thấy đóng góp của các obitan Si- $3s$ và Ge- $4s$ chủ yếu ở vùng hóa trị, xung quanh mức -8 eV; trong khi các obitan p_x , p_y , p_z xuất hiện nhiều nhất xung quanh mức Fermi. Ngoài ra, có sự chồng chập đỉnh giữa các quỹ đạo s và p_x - p_y xung quanh mức -2 eV, điều này củng cố thêm nhận định rằng có sự lai hóa hỗn hợp sp^2 và sp^3 trong cấu trúc ASiGeNR.

3.3. Phân bố mật độ điện tích

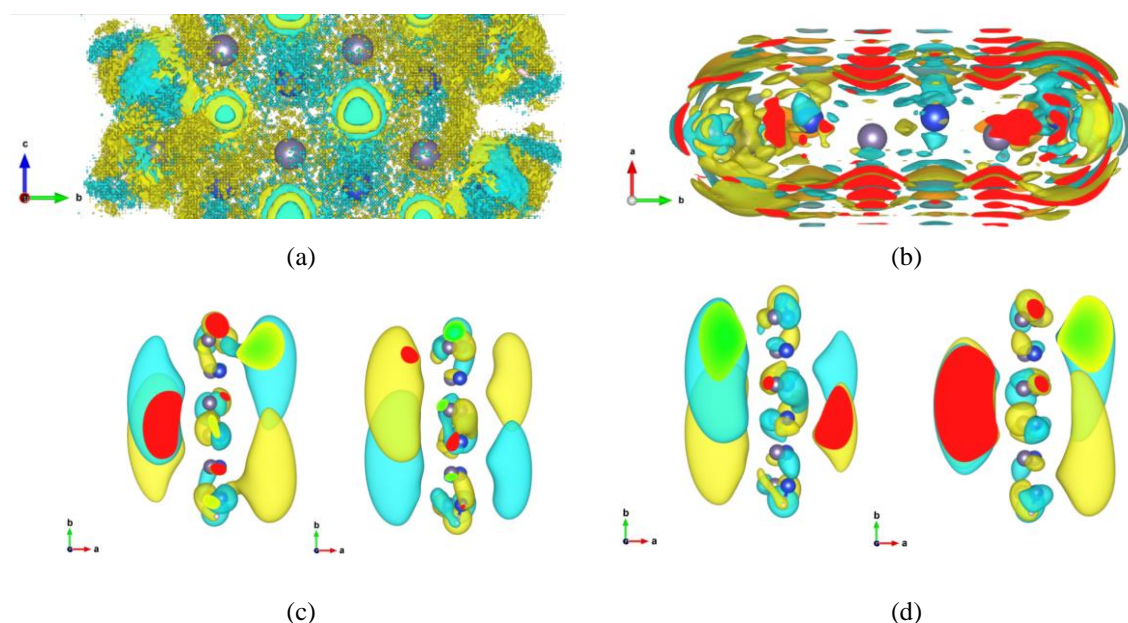
Phân bố mật độ điện tích sẽ cho đánh giá cường độ các liên kết hóa học của cấu trúc. Hình 4 chỉ ra phân bố mật độ điện tích thể hiện qua các mặt cắt khác nhau. Hình 4a thể hiện phân bố mật độ điện tích được thể hiện dưới dạng 3 chiều, hình 4b thể hiện phân bố điện tích giữa 2 nguyên tử Si-Ge ở cạnh gần, hình 4c thể hiện phân bố điện tích giữa 2 nguyên tử Si-Ge ở cạnh xa của vòng lục giác. Kết quả cho thấy cường độ của các liên kết σ của các Si-3s, Si-3p_x, Si3p_y, Ge-4s, Ge-4p_x, Ge4p_y là tương đối mạnh hơn so với liên kết π của các obitan Si-3p_z và Ge-4p_z. Kết quả cũng cho thấy liên kết σ giữa hai nguyên tử Si-Ge ở cạnh gần thể hiện rõ ràng hơn giữa hai nguyên tử Si-Ge ở cạnh xa.



Hình 4. Phân bố mật độ điện tích

3.4. Phân bố mật độ spin

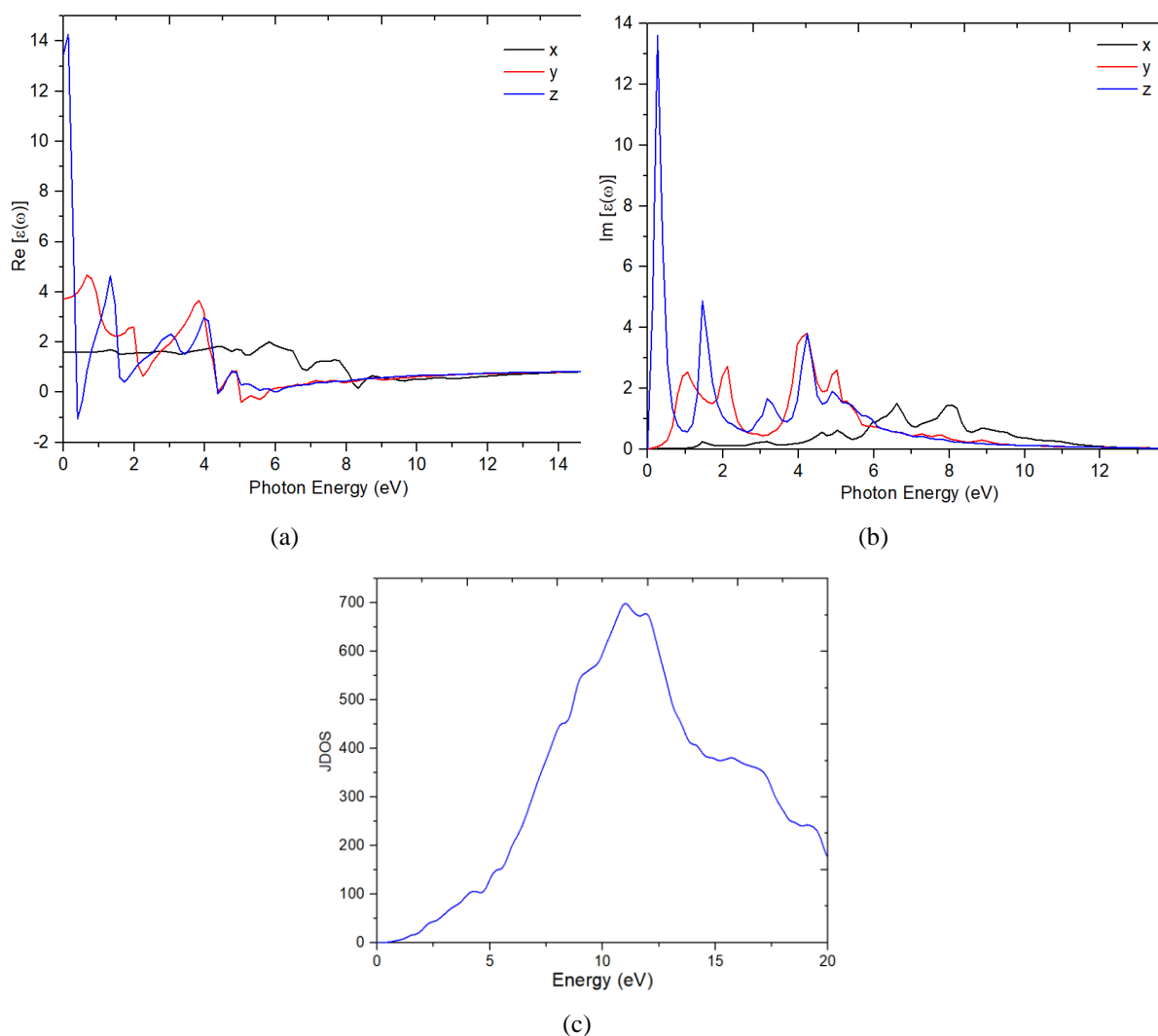
Khảo sát phân bố mật độ spin sẽ cho các đánh giá ban đầu về tính chất từ của các hệ cấu trúc. Phân bố mật độ spin của các hệ hấp phụ được trình bày trên hình 5. Kết quả cho thấy tương quan giữa spin-up và spin-down thể hiện rõ ở một số vùng cách xa các nguyên tử Si và Ge, nhiều nhất là ở vị trí trung tâm của vòng lục giác. Tương quan lớn giữa spin-up và spin-down có thể ảnh hưởng đến tính chất từ của cấu trúc. Điều này cần được nghiên cứu rõ ràng hơn để có những hướng ứng dụng phù hợp.

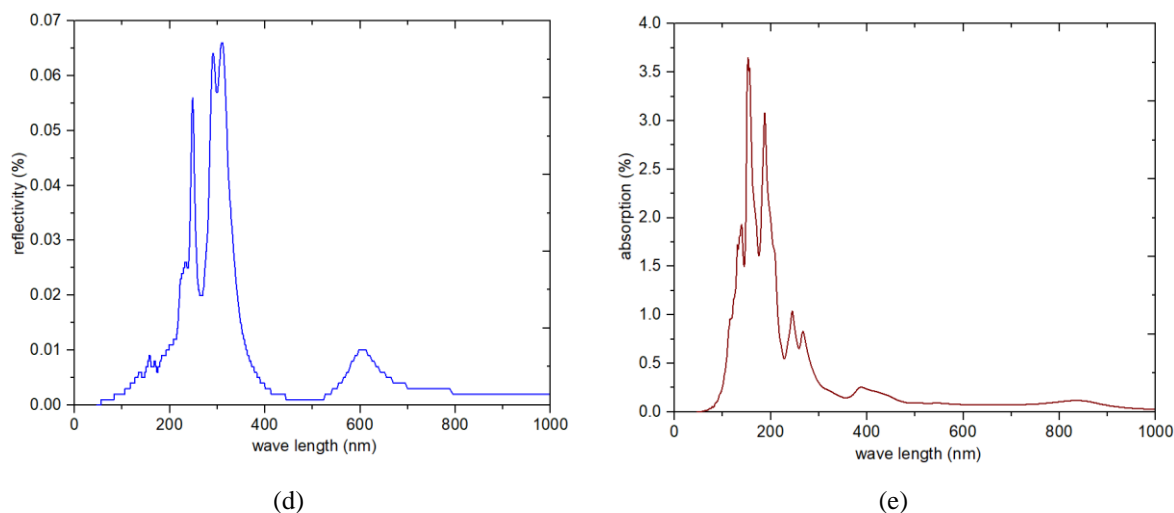


Hình 5. Phân bố mật độ spin

3.5. Các tính chất quang

Nghiên cứu tính chất quang của một hệ cấu trúc là rất quan trọng nhằm định hướng chính xác ứng dụng vào lĩnh vực quang điện tử. Trong phần này, một số đặc trưng chủ yếu ảnh hưởng đến tính chất quang của ASiGeNR được tính toán và trình bày ở hình 6. Hình 6a và 6b lần lượt chỉ ra phần thực và phần ảo của hàm điện môi theo các hướng x, y và z; hình 6c là kết quả tính toán JDOS (Joint Density of States) theo năng lượng photon tới; hình 6d và 6e chỉ ra các tỷ lệ phản xạ và hấp thụ quang theo bước sóng ánh sáng tới. Kết quả cho thấy phần thực của hàm điện môi tồn tại vùng âm nhỏ, điều này cho thấy hệ ASiGeNR có thể cho phép sóng điện từ truyền qua được, nhiều nhất là theo hướng z. Phần ảo của hàm điện môi tồn tại các đỉnh xung quanh mức 1.5 eV và 4.2 eV theo hướng y và z; đỉnh 6.6 eV và 8.0 eV theo hướng x; đây sẽ là các mức năng lượng và hướng tương ứng mà cấu trúc ASiGeNR hấp thụ hoặc phân tán năng lượng nhiều nhất. Đồ thị JDOS chỉ ra rằng số cặp electron - lỗ trống sinh ra nhiều nhất khi năng lượng photon đạt mức xung quanh 11 eV. Kết quả cũng chỉ ra rằng cấu trúc ASiGeNR hấp thụ quang tốt nhất ứng với bước sóng từ 150 nm đến 200 nm, và phản xạ tốt nhất khi bước sóng ánh sáng từ 150 nm đến 300 nm. Những kết quả này rất quan trọng trong việc định hướng ứng dụng vào lĩnh vực quang điện tử của cấu trúc ASiGeNR.





Hình 6. Các đặc trưng quang học của ASiGeNR

(a). phần thực của hàm điện môi; (b). phần ảo của hàm điện môi; (c). JDOS theo năng lượng photon tới; (d). tỷ lệ phản xạ quang theo bước sóng ánh sáng tới; (e). tỷ lệ hấp thụ quang theo bước sóng ánh sáng tới

4. KẾT LUẬN

Bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ, thông qua chương trình mô phỏng tính toán VASP, cấu trúc ASiGeNR đã được nghiên cứu. Một số tính chất cơ bản về điện, từ, quang của hệ đã được chỉ ra như cấu trúc vùng điện tử, mật độ trạng thái điện tử, phân bố mật độ điện tích, phân bố mật độ spin, phần thực và ảo của hàm điện môi, phổ JDOS, cũng như tỷ lệ hấp thụ và phản xạ quang theo bước sóng ánh sáng chiếu tới. Những kết quả này là cơ sở rất quan trọng cho định hướng ứng dụng hệ vật liệu ASiGeNR cho lĩnh vực điện tử nano và quang điện tử. Tuy nhiên, vẫn cần những nghiên cứu chi tiết hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alaal, Naresh, et al. (2016) "First principles many-body calculations of electronic structure and optical properties of SiC nanoribbons." *Journal of Physics D: Applied Physics* 49.10: 105306.
2. Badehian, Hojat Allah, Ziad Badehian, and Rahim Sharifirad. "Structural and Electronic Properties of Armchair Silicon Carbide Nanoribbon." *Current Applied Sciences* 1.1 (2021): 51-58.
3. Celis, Arlenciu, et al. (2016) "Graphene nanoribbons: fabrication, properties and devices." *Journal of Physics D: Applied Physics* 49.14: 143001.
4. Faccio, Ricardo, et al. (2009) "Mechanical properties of graphene nanoribbons." *Journal of Physics: Condensed Matter* 21.28: 285304.
5. G. Kresse and D. Joubert, (1999) From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method, *Phys. Rev. B.* 59.
6. G. Kresse and J. Furthmüller, (1996), Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set, *Phys. Rev. B.* **54** 16.
7. G. Kresse and J. Furthmüller, (1996.) Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set, *Comput. Mater. Sci.*, **6** 1.
8. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, (1996) Generalized gradient approximation made simple, *Phys. Rev. Lett.* **77** 18.

9. Jamdagni, Pooja, et al. (2015) "Stability and electronic properties of SiGe-based 2D layered structures." *Materials Research Express* 2.1: 016301.
10. Liu, Zhichao, Xiaobiao Liu, and Junru Wang. (2023) "Electronic structures of Penta-SiC₂ and g-SiC₃ nanoribbons: a first-principles study." *Materials* 16.11: 4041.
11. Lou, Ping, and Jin Yong Lee. (2009) "Band structures of narrow zigzag silicon carbon nanoribbons." *The Journal of Physical Chemistry C*, 113.29: 12637-12640.
12. Sannyal, Arindam, Yoonho Ahn, and Joonkyung Jang. (2019), "First-principles study on the two-dimensional siligene (2D SiGe) as an anode material of an alkali metal ion battery." *Computational Materials Science* 165: 121-128.
13. Sun, Lian, et al. (2008) "Electronic structures of SiC nanoribbons." *The Journal of chemical physics* 129.17.
14. Teshome, Tamiru, and Ayan Datta. (2018) "Topological insulator in two-dimensional SiGe induced by biaxial tensile strain." *ACS omega* 3.1: 1-7.
15. Tien, Tran Minh. (2023). "Research on the structural and electronic properties of silicene nanoribbon material adsorpted lithium." *Materials Today: Proceedings*
16. Tien, Tran Minh. (2024). "Adsorption of alkaline metals (Li, Na, K) on armchair silicene nanoribbons." *Materials Today: Proceedings*
17. Zhang, Jian-Min, et al. (2010) "First-principles study on electronic properties of SiC nanoribbon." *Journal of materials science* 45: 3259-3265.

NGHIÊN CỨU SỰ HẤP PHỤ MỘT SỐ KIM LOẠI KIỀM THỔ TRÊN VẬT LIỆU ARMCHAIR SILICENE NANORIBBONS

Trần Minh Tiến¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Bài viết trình bày các tính chất của hệ vật liệu armchair silicene nanoribbons (ASiNR) hấp phụ các nguyên tử kim loại kiềm thổ như Be, Mg và Ca. Bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT), dựa trên chương trình mô phỏng lượng tử VASP, một số tính chất đã được khảo sát như: sự thay đổi về mặt cấu trúc, cấu trúc vùng điện tử, mật độ trạng thái, phân bố mật độ điện tích, sự dịch chuyển điện tích, phân bố mật độ spin đã được tính toán. Kết quả cho thấy cấu trúc hệ ASiNR có sự thay đổi đáng kể su khi hấp phụ các kim loại kiềm thổ, nhiều nhất là chiều dài các cạnh của vòng lục giác nằm gần nguyên tử hấp phụ; tối đa lên đến 0.37513 Å đối với trường hợp hấp phụ Be. Độ mập mô cấu trúc cũng có thay đổi đáng kể, tối đa lên đến 2.39774 Å khi hấp phụ Ca. Kết quả cũng chỉ ra rằng có sự xuất hiện bề rộng vùng cấm xung quanh mức Fermi, tối đa đến 0.4744 eV với hệ ASiNR-Mg. Các kết quả cũng chỉ ra có sự dịch chuyển điện tích tương đối lớn từ vùng này đến vùng khác, xung quanh vòng lục giác gần nguyên tử hấp phụ. Các kết quả cũng cho thấy khả năng tồn tại momen từ ở các cấu trúc sau hấp phụ.

Từ khóa: ASiNR, kim loại kiềm thổ, hấp phụ nguyên tử, vasp

1. GIỚI THIỆU

Nghiên cứu về các vật liệu nano đơn lớp như silicene, phosphorene hoặc germanene đã rất hấp dẫn trên toàn thế giới. Kể từ khi graphene đơn lớp được phát hiện và chế tạo thành công vào năm 2004 (K. S. Novoselov và nnk., 2004). Một số cấu trúc 1D-nanoribbons cũng đã được quan tâm nghiên cứu (Son Y W và nnk, 2006; Li X L và nnk., 2008). Đặc điểm cấu trúc, tính chất điện tử, từ tính, quang học,... của graphene đã được tính toán (Chung H C và nnk, 2008; Yang L, và nnk, 2007; Lin M F, và nnk, 2000; Li Z, và nnk., 2008; Basu D, và nnk, 2008. Sau graphene, nhiều hệ thống vật liệu đơn lớp dựa trên các nguyên tử khác cũng được tập trung vào nghiên cứu như silicene, phosphorene hoặc germanene. Silicene là một cấu trúc, được tạo ra bởi các nguyên tử silicon, có cấu trúc tổ ong hình lục giác như graphene, nhưng không phẳng như graphene, có độ mập mô cấu trúc nhất định. Nhiều nghiên cứu đã tìm cách mở rộng bề rộng vùng cấm của silicene để tăng khả năng ứng dụng của nó trong các bóng bán dẫn hiệu ứng trường hiệu suất cao (FET). Quhe Ruge và nnk, 2012 đã nghiên cứu những thay đổi về độ rộng dải của silicene khi hấp phụ nguyên tử kiềm. Kết quả chỉ ra rằng chiều rộng của vùng cấm có thể được mở rộng tối đa 0,5 eV. Sahin và nnk, 2013 nghiên cứu về sự hấp phụ của các nguyên tử kim loại chuyển tiếp kiềm, kiềm thổ và 3D trên silicene. Kết quả cho thấy sự hấp phụ của các nguyên tử kim loại kiềm vào các vị trí hollow sẽ không gây ra bất kỳ biến dạng cấu trúc nào. Sivek Jozef và nnk, 2013, công bố kết quả nghiên cứu về sự hấp phụ Bo, N, Al và P trên silicene. Kết quả chỉ ra rằng các vị trí hấp phụ tối ưu là valley, brige, vallley và các vị trí top cho các nguyên tử B, N, Al và P, tương ứng. Các hệ cấu trúc đều thể hiện tính kim loại sau khi hấp phụ, cùng với sự dịch chuyển electron mạnh từ silicene sang nguyên tử B, N và P. Kaloni

và nnk, 2014 đã trình bày kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của sự hấp phụ kim loại (Au, Hg, Tl và Pb) đối với silicene. Kết quả cho thấy vị trí hấp phụ tối ưu là các hollow. Nghiên cứu về sự hấp phụ và phân tán lithium trên silicene với ranh giới hạt (GB) cũng được thực hiện bởi nhóm tác giả Wang Xiao và nnk, 2019. Kết quả cho thấy sự dịch chuyển của electron Li 2s sang GB làm tăng đáng kể năng lượng hấp phụ Li, trong khi các rào cản năng lượng nhỏ tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển Li trên bề mặt silicene. Tác giả Phạm Trọng Lâm và nnk, 2020, đã nghiên cứu Hấp phụ Acetone và Toluene trên Silicene vacancy. Silicene vacancy là một loại silicene có chứa một nguyên tử silicon bị thiếu duy nhất trong cấu trúc mạng lục giác của nó. Kết quả chỉ ra rằng năng lượng hấp phụ cho hấp phụ acetone và toluene là -0,36 eV và -0,57 eV, điện tích dịch chuyển lần lượt là 0,17e và 0,30e. Nghiên cứu về hệ thống cấu trúc 1D cũng rất được quan tâm. Nhóm tác giả Zhang Jian-Min và nnk, 2014 đã thực hiện một nghiên cứu về pha tạp nguyên tử P trên ghề bành và ruy băng nano silicene ngoằn ngoèo. Các tính chất cấu trúc, điện tử và từ tính của hệ thống sau pha tạp đã được các tác giả nghiên cứu. Kết quả cho thấy ASiNR và ZSiNR là chất bán dẫn không từ tính, ASiNR có pha tạp P ở vị trí cạnh thay đổi thành chất bán dẫn sắt từ. Tác giả Xu Long và nnk, 2015, đã nghiên cứu các tính chất điện, từ tính và nhiệt của sự hấp phụ của các nguyên tử Ti trên các dải nano silicene zigzag. Kết quả chỉ ra rằng nguyên tử Ti, các vị trí ưa thích bên trong các dải ruy băng nano so với trên các cạnh. Hai nguyên tử lân cận liên kết không liên tục và được hấp phụ ưu tiên ở cùng một phía. Mehdi Aghaei và nnk, 2016 đã nghiên cứu tính ổn định cấu trúc của ruy băng nano silicene chức năng với các cạnh bình thường, tái tạo và lai. Kết quả cho thấy SiNRs cạnh Klein được fluoride hóa hoàn toàn; đối với mỗi nguyên tử Si, cạnh được gắn vào ba nguyên tử flo, đây là cấu trúc ổn định nhất.

Trong nghiên cứu này, cấu trúc ASiNR một chiều hấp phụ lần lượt các nguyên tử kim loại kiềm thổ như Be (ASiNR-Be), Mg (ASiNR-Mg), và Ca (ASiNR-Ca) được nghiên cứu.

2. MÔ HÌNH VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Cấu trúc ô cơ sở của một ASiNR nguyên sơ gồm 28 nguyên tử silicon; các cạnh được chức hóa bởi 8 nguyên tử hydro để tăng độ bền vững cho cấu trúc. Các nguyên tử alkaline-earth được đặt ở vị trí hollow, là vị trí tối ưu cho hấp phụ. Các tính toán được thực hiện trên cơ sở lý thuyết hàm mật độ (DFT), thông qua gói mô phỏng Vienna ab initio (VASP) (G. Kresse và nnk, 1996; G. Kresse và nnk, 1996). Năng lượng trao đổi electron và tương quan được tính toán dựa trên dạng xấp xỉ gradient tổng quát (GGA) (J.P. Perdew và nnk, 1996), với hàm PBE (Perdew–Burke–Ernzerhof) – PAW (Projector-Augmented Wave) (G. Kresse, D và nnk, 1999) được sử dụng. Chức năng sóng và năng lượng trạng thái được xây dựng từ một cơ sở sóng phẳng với mức cắt năng lượng tối đa là 500 eV. Hướng tuần hoàn của các cấu trúc được xây dựng theo hướng Oz. Khoảng cách chân không dọc theo hướng giới hạn lượng tử của x và y được đặt lớn hơn 20 Å để loại bỏ sự tương tác giữa hai dãy lân cận. Các lưới điểm k trong lược đồ Monkhorst-Pack được sử dụng là 1x2x4 để tính toán tối ưu hóa cấu trúc và 1x2x100 cho các tính toán tự động tổng hợp. Hệ thống được nói lỏng cho đến khi Lực Hellmann-Feynman nhỏ hơn 0,01 eVÅ⁻¹. Sự hội tụ năng lượng được đặt ở 10⁻⁵ eV giữa hai bước ion gần nhất.

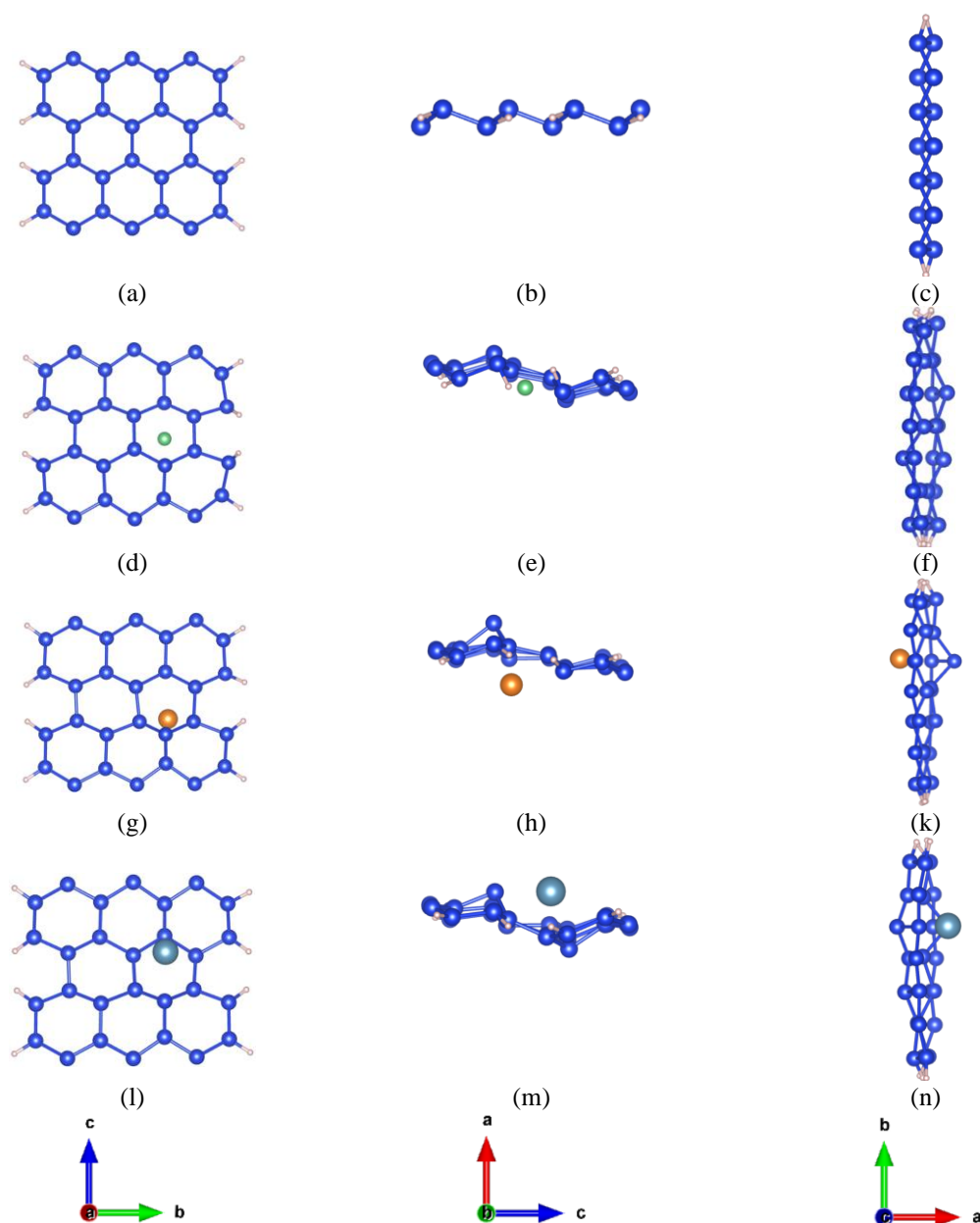
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Sự thay đổi cấu trúc sau hấp phụ

Các hệ cấu trúc trước và sau khi hấp phụ được trình bày ở hình 1:

(a)(b)(c)-pristine; (d)(e)(f)-Be;

(g)(h)(k)-Mg; (l)(m)(n)-Ca;



Hình 1. cấu trúc trước và sau khi hấp phụ

Cấu trúc sau hấp phụ có nhiều sự thay đổi, đặc biệt là ở vòng lục giác xung quanh nguyên tử hấp phụ. Sự thay đổi chiều dài của các cạnh và độ mấp mô được trình bày ở bảng 1. Từ một nguyên tử thuộc vòng lục giác gần vị trí hấp phụ, khoảng cách từ nguyên tử này đến nguyên tử kế tiếp của vòng lục giác được đặt là khoảng cách thứ nhất, đến nguyên tử thứ 2, 3 được đặt là các khoảng cách thứ hai và thứ ba. Độ mấp mô cấu trúc được xác định là khoảng cách giữa nguyên tử cao nhất và thấp nhất theo chiều x.

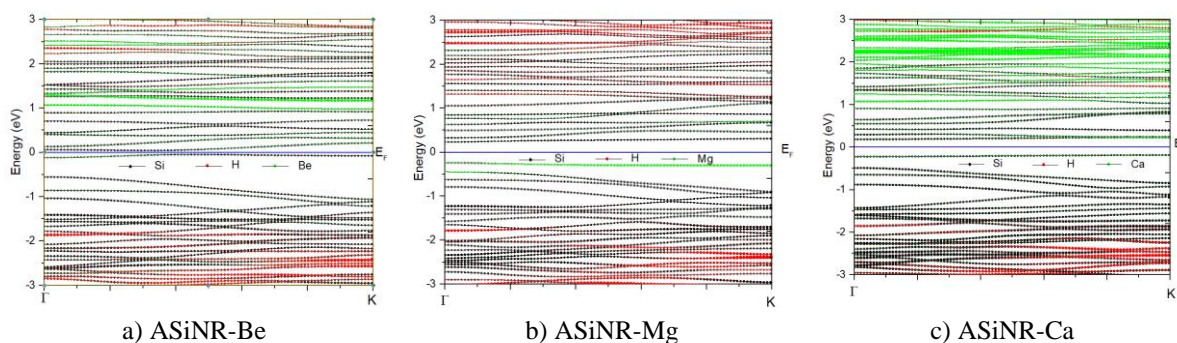
Bảng 1. Sự thay đổi chiều dài của các cạnh và độ mấp mô

Cấu trúc	1 st (Å)	Δd_1 (Å)	2 nd (Å)	Δd_2 (Å)	3 rd (Å)	Δd_3 (Å)	b(Å)	Δb (Å)
ASiNR	2.27497	-	3.70681	-	4.15144	-	0.58787	-
ASiNR-Be	2.31239	0.03742	3.85042	0.03742	4.52657	0.37513	2.52959	1.94172
ASiNR-Mg	2.27956	0.00459	3.84735	0.00459	4.38902	0.23758	2.73713	2.14926
ASiNR-Ca	2.33024	0.05527	3.76385	0.05527	4.26278	0.11134	2.98561	2.39774

Kết quả cho thấy khoảng cách thứ nhất thay đổi rất ít khi hấp phụ Mg, với Be và Ca thì lớn hơn, nhưng cũng chỉ vào khoảng từ 0.03 Å đến 0.05 Å. Điều này tương tự đối với các khoảng cách thứ 2. Thay đổi nhiều nhất là ở các khoảng cách thứ 3; lớn nhất là 0.37513 Å đối với trường hợp hấp phụ Be, kế tiếp là Mg và Ca với lần lượt 0.23758 Å và 0.11134 Å. Độ mập mô cấu trúc cũng thay đổi đáng kể. Độ mập mô cấu trúc lớn nhất khi hấp phụ Ca, với sự tăng thêm 2.39774 Å.

3.2. Cấu trúc vùng điện tử

Cấu trúc vùng điện tử của các hệ sau hấp phụ được trình bày trên hình 2.

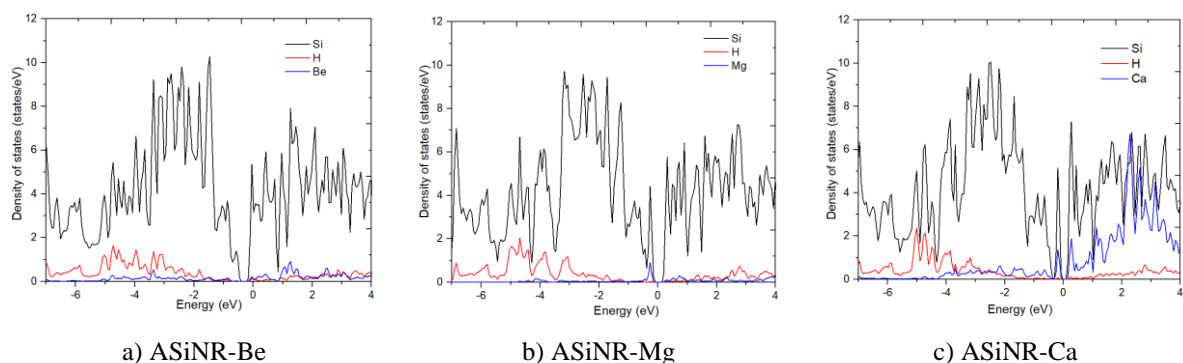


Hình 2. Cấu trúc vùng điện tử

Kết quả cho thấy độ rộng vùng cấm của hệ ASiNR-Be gần như không đáng kể, chỉ vào khoảng 0.0902 eV, độ rộng vùng cấm lớn nhất đối với hệ ASiNR-Mg là 0.4744 eV, đối với ASiNR-Ca là 0.3689 eV. Mức độ đóng góp của các nguyên tử rất khác nhau. Nguyên tử Si đóng góp chủ yếu ở tất cả các cấu trúc, và đóng góp mạnh mẽ nhất ở vùng hóa trị sâu. Các nguyên tử hấp phụ đóng góp khác nhau vào cấu trúc vùng cho riêng từng cấu hình. Với hệ ASiNR-Be, nguyên tử Be chủ yếu đóng góp nhẹ vào vùng dẫn, gần mức Fermi. Trong khi nguyên tử Mg đóng góp vào vùng hóa trị, nằm gần mức Fermi cho cấu trúc ASiNR-Mg. Nguyên tử Ca đóng góp mạnh mẽ vào vùng dẫn, cách xa mức Fermi hơn so với các trường hợp hấp phụ Be, Mg. Các kết quả chỉ ra rằng hệ ASiNR hấp phụ các nguyên tử alkaline-earth metals thể hiện tính bán dẫn, rõ ràng nhất với trường hợp hấp phụ calcium.

3.3. Mật độ trạng thái điện tử

Mật độ trạng thái điện tử sẽ cho đánh giá rõ hơn tính chất cấu trúc vùng điện tử. Mật độ trạng thái điện tử của các hệ được trình bày ở hình 3.



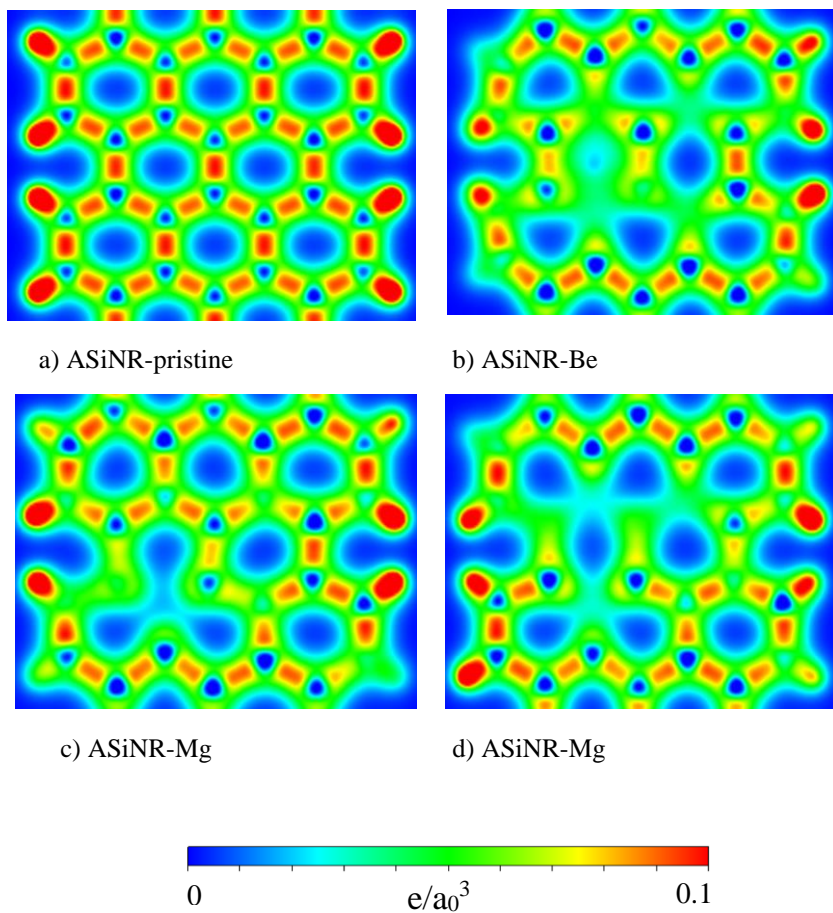
Hình 3. Mật độ trạng thái điện tử

Kết quả cho thấy rõ đóng góp chủ yếu của Si ở cả ba cấu hình, thể hiện qua đường biểu diễn cao vượt trội hơn so với H và của các nguyên tử hấp phụ. Đóng góp nhiều nhất ở vùng hóa trị, xung quanh mức năng lượng từ -3 eV đến -2 eV. Xung quang mức Fermi tồn tại vùng không

mật độ trạng thái điện tử, cho thấy sự tồn tại của band gap như nhận định từ cấu trúc vùng. Trong ba trường hợp hấp phụ, chỉ có Ca đóng góp đáng kể ảnh hưởng đến cấu trúc vùng điện tử, tập trung ở vùng dẫn, xung quanh mức năng lượng 2 eV đến 3 eV. Đây cũng là cấu trúc tiềm năng nhất cho ứng dụng vào lĩnh vực điện tử nano.

3.4. Phân bố mật độ điện tích

Phân bố mật độ điện tích của các hệ ASiNR-pristine và sau hấp phụ các kim loại kiềm thổ được trình bày ở hình 4. Ở hình 4a thể hiện phân bố mật độ điện tích của cấu hình ASiNR nguyên sơ; các hình 4b, 4c, 4d lần lượt trình bày phân bố mật độ điện tích của các cấu hình sau hấp phụ các nguyên tử Be, Mg, Ca.

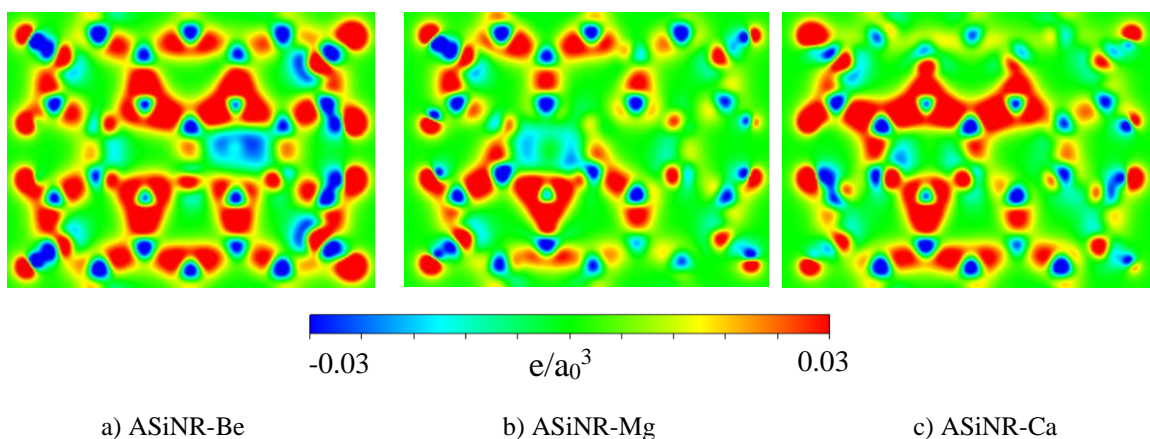


Hình 4. Phân bố mật độ điện tích

Kết quả cho thấy có sự dịch chuyển điện tích mạnh mẽ ở các hệ sau hấp phụ so với cấu trúc pristine ban đầu. Thay đổi nhiều nhất ở vị trí vòng lục giác xung quanh nguyên tử hấp phụ. Tại đây, điện tử có xu hướng bị dịch chuyển về, tạo ra vùng âm hơn so với ban đầu, và các vùng khác. Sự dịch chuyển điện tích mạnh mẽ nhất khi hấp phụ nguyên tử Ca, vùng dương xung quanh các liên kết giữa hai nguyên tử Si ban đầu hầu như mất đi.

3.5. Sự dịch chuyển điện tích

Sự khác biệt mật độ điện tích giữa các cấu trúc trước và sau hấp phụ được trình bày ở hình 5. Các hình 5a, 5b, 5c lần lượt chỉ ra sự dịch chuyển điện tích khi cấu trúc ASiNR hấp phụ các nguyên tử Be, Mg và Ca.



Hình 5. Sự khác biệt mật độ điện tích

Kết quả cho thấy có sự hình thành các vùng điện tích âm và dương sau hấp phụ. Sự phân bố lại mật độ điện tích xảy ra cũng rất khác nhau khi hệ hấp phụ các nguyên tử khác nhau. Khi hấp phụ Berium, phía trong vòng lục giác xuất hiện vùng điện tích âm nhẹ, trong khi xung quanh các nguyên tử Si, lượng điện tích dịch chuyển đến các vị trí khác là tương đối lớn, thể hiện ở các vùng màu đỏ đậm. Khi hấp phụ Mg, các điện tích dịch chuyển tương đối thấp hơn so với hai trường hợp còn lại. Chỉ xung quanh một nguyên tử Si ở vòng lục giác gần nguyên tử hấp phụ có sự mất điện tích nhẹ. Với trường hợp hấp phụ Ca, sự dịch chuyển điện tích diễn ra tương đối đáng kể ở xung quanh nguyên tử Si gần Ca và một số nguyên tử Si lân cận.

3.6. Phân bố mật độ spin

Khảo sát phân bố mật độ spin sẽ cho các đánh giá ban đầu về tính chất từ của các hệ cấu trúc. Phân bố mật độ spin của các hệ hấp phụ được trình bày trên hình 6.

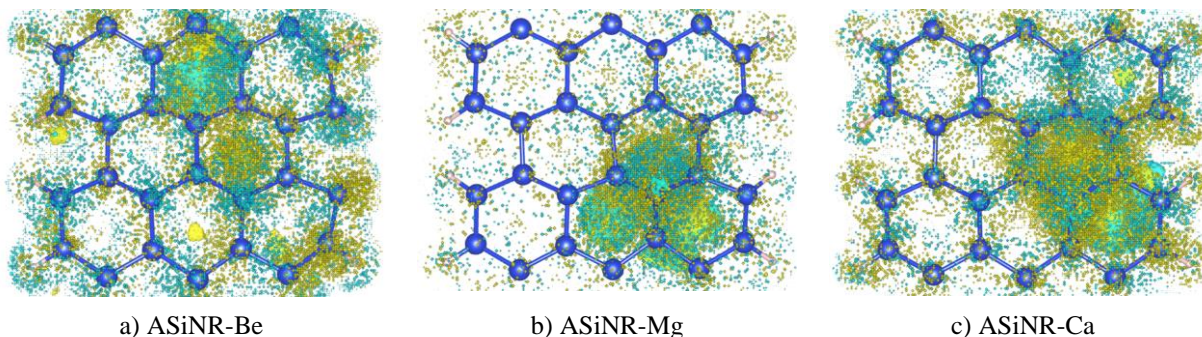


Figure 6. phân bố mật độ spin

Kết quả cho thấy tương quan giữa spin-up và spin-down thể hiện rõ ở một số vùng lân cận nguyên tử hấp phụ, nhiều nhất là ở xung quanh vị trí vòng lục giác bị biến dạng nhiều nhất so với cấu hình pristine. Với cấu trúc ASiNR-Be, các vùng chênh lệch giữa spin-up và spin-down nằm rải rác, không tập trung nhiều như với ASiNR-Mg hoặc ASiNR-Ca. Tương quan lớn giữa spin-up và spin-down có thể ảnh hưởng đến tính chất từ của cấu trúc. Điều này cần được nghiên cứu rõ ràng hơn để có những hướng ứng dụng phù hợp.

4. KẾT LUẬN

Với các tính toán dựa trên lý thuyết phiếm hàm mật độ, thông qua gói mô phỏng lượng tử VASP; một số tính chất thiết yếu của hệ vật liệu ASiNR hấp phụ các kim loại kiềm thổ đã được nghiên cứu một cách chi tiết. Các tính chất nào bao gồm cấu trúc, các tính chất điện và tính chất từ. Những kết quả này cho thấy đây là các hệ vật liệu đầy tiềm năng ứng dụng vào trong lĩnh vực điện tử nano và transistor hiệu ứng trường, nhất là với trường hợp các hệ hấp phụ

ASiNR-Mg và ASiNR-Ca. Các kết quả này có ý nghĩa dẫn đường cho các nghiên cứu thực nghiệm, tiền đề ứng dụng cụ thể vào thực tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Basu, D., Gilbert, M. J., Register, L. F., Banerjee, S. K. & MacDonald, A. H. (2008) Effect of edge roughness on electronic transport in graphene nanoribbon channel metal-oxide-semiconductor field-effect transistors. *Appl. Phys. Lett.* 92, 042114, doi:10.1063/1.2839330.
2. Chung, H. C., Chang, C. P., Lin, C. Y. & Lin, M. F. (2016), Electronic and optical properties of graphene nanoribbons in external fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18, 7573–7616, doi:10.1039/c5cp06533j.
3. G. Kresse, D. Joubert, (1999) From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method, *Phys. Rev.* 59 1758.
4. G. Kresse, J. Furthmuller, (1996) Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconduc- tors using a plane-wave basis set, *Comput. Mater. Sci.* 6 15-50.
5. G. Kresse, J. Furthmuller, Efficient iterative schemes for ab initio totalenergy calculations using a plane-wave basis set, *Phys. Rev. B* 54 (1996) 11169-11186.
6. J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, (1996) Generalized gradient approximation made simple, *Phys. Rev. Lett.* 77 3865.
7. K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, and A. A. Firsov, "Electric field effect in atomically thin carbon films." *Science*, 306, 666 (2004).
8. Kaloni, Thaneshwor P., and Udo Schwingenschlögl. (2014) "Effects of heavy metal adsorption on silicene." *physica status solidi (RRL)–Rapid Research Letters* 8.8: 685-687.
9. Kim, W. Y. & Kim, K. S. (2008). Prediction of very large values of magnetoresistance in a graphene nanoribbon device. *Nat. Nanotechnol* 3, 408–412, doi:10.1038/nnano.2008.163 .
10. Li, X. L., Wang, X. R., Zhang, L., Lee, S. & Dai, H. (2008), Chemically derived, ultrasmooth graphene nanoribbon semiconductors. *Science* 319, 1229–1232, doi:10.1126/science.1150878
11. Li, Z., Qian, H., Wu, J., Gu, B. L. & Duan, W. (2008), Role of symmetry in the transport properties of graphene nanoribbons under bias. *Phys. Rev. Lett.* 100, 206802, doi:10.1103/PhysRevLett.100.206802.
12. Lin, M. F. & Shyu, F. L. Optical properties of nanographite ribbons. *J. Phys. Soc. Jpn.* 69, 3529–3532, doi:10.1143/JPSJ.69.3529 (2000).
13. Mehdi Aghaei, Sadegh, Ingrid Torres, and Irene Calizo. (2016)."Structural stability of functionalized silicene nanoribbons with normal, reconstructed, and hybrid edges." *Journal of Nanomaterials*.
14. Pham, Trong Lam, and Van An Dinh. (2020)"Adsorption of acetone and toluene on single-vacancy silicene by density functional theory calculations." *MATERIALS TRANSACTIONS* 61.8: 1449-1454.
15. Quhe, Ruge, et al. (2012) "Tunable and sizable band gap in silicene by surface adsorption." *Scientific reports* 2.1: 853.
16. Sahin, Hasan, and Francois M. Peeters. (2013) "Adsorption of alkali, alkaline-earth, and 3 d transition metal atoms on silicene." *Physical Review B* 87.8: 085423.
17. Sivek, Jozef, et al. (2013)"Adsorption and absorption of boron, nitrogen, aluminum, and phosphorus on silicene: Stability and electronic and phonon properties." *Physical Review B* 87.8: 085444.
18. Son, Y. W., Cohen, M. L. & Louie, S. G. (2006), Half-metallic graphene nanoribbons. *Nature* , 444, 347–349, doi:10.1038/nature05180.
19. Wang, Xiao, et al. (2019) "First-principles studies of lithium adsorption and diffusion on silicene with grain boundaries." *International Journal of Quantum Chemistry* 119.13, e25913.
20. Xu, Long, et al. (2015) "Adsorption of Ti atoms on zigzag silicene nanoribbons: influence on electric, magnetic, and thermoelectric properties." *Journal of Physics D: Applied Physics* 48.21: 215306.
21. Yang, L., Cohen, M. L. & Louie, S. G. (2007), Excitonic effects in the optical spectra of graphene nanoribbons. *Nano Lett.* 7, 3112–3115, doi:10.1021/nl0716404.
22. Zhang, Jian-Min, et al. (2014), "The study of the P doped silicene nanoribbons with first-principles." *Computational materials science* 95: 429-434.

HOẠT TÍNH KHÁNG OXY HOÁ CỦA MỘT SỐ LOÀI THỰC VẬT THUỘC LOẠI HOA MÔI (*Lamiaceae*)

Huỳnh Anh Tuấn¹, Nguyễn Đoàn Hoài Phong¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một; Liên hệ email: tuanha@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Ở Việt Nam, thực vật thuộc họ *Lamiaceae* có trên 40 chi và khoảng 145 loài. Một số loài thực vật thuộc họ *Lamiaceae* thường thấy: bạc hà, húng quế, oải hương, tần dày lá, kinh giới...

Trong bài nghiên cứu này, các mẫu cây được sấy khô, xay nhuyễn, thêm nước sau đó lọc dịch chiết bổ sung 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) và được đo ở bước sóng 517 nm. Kết quả cho thấy, các cây có khả năng kháng oxy hóa tốt với giá trị IC_{50} lần lượt là: húng quế ($IC_{50} = 459,48$ mg/mL) cao hơn 8,8 lần Vitamin C ($IC_{50} = 51,564$ mg/mL), bạc hà ($IC_{50} = 631,4$ mg/mL) cao hơn 12,2 lần, tần lá dày ($IC_{50} = 494,1$ mg/mL) cao hơn 9,5 lần, oải hương ($IC_{50} = 676,8$ mg/mL) cao hơn 13,1 lần và cuối cùng là kinh giới ($IC_{50} = 421,7$ mg/mL) cao hơn 8,1 lần so với IC_{50} của Vitamin C.

Từ khóa: DPPH, gốc tự do, kháng oxy hoá, *lamiaceae*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, thực phẩm không chỉ đơn thuần đáp ứng nhu cầu ăn uống hằng ngày mà còn phải có khả năng chữa bệnh, làm đẹp hoặc một số chức năng khác... Đặc biệt là các hợp chất chiết xuất từ tự nhiên do nó có những ưu điểm nhất định đáp ứng được yêu cầu của con người. Hiện nay, các bệnh như ung thư, tim mạch, đau khớp, sự lão hóa sớm, đục thủy tinh thể... xuất hiện ngày càng nhiều. Vì vậy, nhu cầu sử dụng các hợp chất có hoạt tính sinh học từ tự nhiên như các loại vitamin C, vitamin E, lycopene, betacyanin, betacarotene... ngày càng cao.

Nguồn gốc hình thành các gốc tự do (OH⁻, -O⁻, NO⁻,...) như tia UV, bức xạ ion hóa, ô nhiễm không khí, hút thuốc, trao đổi chất, sự cháy, căng thẳng. Đầu tiên, các gốc tự do tấn công màng tế bào. Chúng làm oxy hóa màng tế bào, gây khó khăn cho quá trình bài tiết chất độc và hấp thụ chất dinh dưỡng. Sau khi oxy hóa màng tế bào, các gốc tự do tiếp tục tấn công ty thể, làm gián đoạn quá trình cung cấp năng lượng cho tế bào. Cuối cùng, các gốc tự do làm suy yếu tế bào về kích thước thông qua quá trình oxy hóa. Gốc tự do là kẻ thù đặc biệt nguy hiểm đối với sức khỏe con người. Chúng là nguồn gốc của sự lão hóa và là thủ phạm của hơn 100 căn bệnh ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của con người. Căn bệnh gốc tự do có thể xảy ra ở hầu hết mọi bộ phận của cơ thể, chẳng hạn như não, mắt, da, hệ thống miễn dịch, tim, mạch máu, phổi, thận, nhiều cơ quan và khớp. Gốc tự do cũng là nguyên nhân chính gây ung thư vì chúng lấy đi điện tử, làm tổn thương màng tế bào, phản ứng mạnh với các phân tử protein, DNA, acid béo khiến hoạt động của tế bào bị rối loạn, gây tổn thương, rối loạn và chết tế bào. Khả năng của chất chống oxy hóa giải phóng ra những electron, các electron này cho sẽ các gốc tự do làm vô hiệu hóa khả năng oxy hóa của chúng và ngăn chặn chúng tấn công các tế bào khỏe mạnh.

Ở Việt Nam, thực vật thuộc họ *Lamiaceae* có trên 40 chi và khoảng 145 loài. Nó được chia làm 9 - 10 phân họ. Đa số các chi ôn đới thuộc phân họ Stachyoideae và các chi nhiệt đới thuộc phân họ Ocimoideae. Nói chung nó được coi là một họ tiến hóa cao của hai lá mầm.

Trong những năm gần đây, các bài báo về các cây *Lamiaceae* có chứa một lượng lớn tinh dầu, có khả năng kháng các gốc tự do rất tốt. Theo nguyên cứu của Adam Matkowski và Cộng sự (2006) về “hoạt tính kháng oxy hóa và thu dọn gốc tự do của một số cây thuộc họ Laminece” đã chỉ ra rằng các loại cây thuộc họ *Lamiaceae* đều cho thấy khả năng kháng oxy hóa mạnh khác nhau đối với từng loài nhưng chưa có một sự sánh rõ ràng giữa các loài họ hoa môi (*Lamiaceae*). Trong xét nghiệm của ông thì peroxid hóa lipid, *Grevillea speciosa* và *Marrubium vulgare* ức chế tối đa 78%, trong khi *Lamiaceae* arcadia gần bằng 70% và đối với *Grevillea speciosa* đạt 65% (Adam Matkowski, 2006).

Những loại cây họ *Lamiaceae* này có chứa các hợp chất phenolic, đặc biệt là flavonoid. Theo Cuppett và cộng sự (1997) rằng flavonoid sở hữu một loạt các hoạt động kháng oxy hóa. Những đặc tính kháng oxy hóa được dựa trên cấu trúc phenolic. Các hợp chất phenolic là có khả năng tái tạo a-tocopherol nội sinh và trong lớp kép phospholipid của các hạt lipopro tein khiến trở lại dạng kháng oxy hóa (JMC Gutteridge, 1989).

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Các loại cây bao gồm: bạc hà, oải hương, húng quế, tần lá dày, kinh giới được trồng tại xã Thanh Tuyền, huyện Dầu Tiếng, tỉnh Bình Dương.



Hình 1: Các mẫu đã sấy khô.

(1) kinh giới; (2) húng quế; (3) oải hương; (4) tần lá dày; (5) bạc hà.

2.2. **Thiết bị:** Máy khuấy từ gia nhiệt, máy đo quang học, và cân phân tích.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chiết mẫu

1 gam mẫu khô được xay nhuyễn, bổ sung 50 mL nước và chiết ở nhiệt độ 70°C trong vòng 3 giờ, sau đó lọc qua giấy lọc để thu dịch chiết (T. N. Ly, 2016).

2.3.2. Định tính một số hợp chất có hoạt tính sinh học

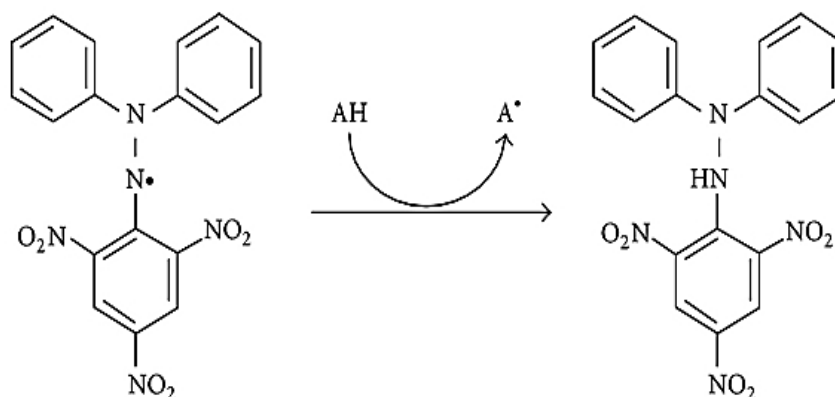
Mẫu dịch chiết được sử dụng để định tính một số hợp chất có hoạt tính sinh học theo bảng 1.

Bảng 1: Phản ứng định tính nhóm hợp chất tự nhiên

Nhóm chất	Phản ứng hóa học	Quan sát phản ứng xảy ra
Alkaloid	5 mL dịch chiết + thuốc thử Wagner	Kết tủa đỏ nâu
Carbohydrate	5 mL dịch chiết + 1 mL Fehling A, 1 mL Fehling B	Kết tủa đỏ gạch
Flavonoid	1 mL dịch chiết + 1 mL $Pb(CH_3COO)_2$ 5%	Dung dịch chuyển sang màu vàng
Phenolic	Vài giọt $FeCl_3$ 5% + 1 mL dịch chiết	Dung dịch chuyển sang màu xanh đậm

2.3.3. Đánh giá hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH

Nguyên tắc: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) là chất màu tím chứa gốc tự do nhờ vào điện tử chưa ghép đôi. Chất nghiên cứu có khả năng bắt gốc tự do của DPPH sẽ làm cường độ màu bị giảm, được xác định bằng cách đo độ hấp thụ quang ở bước sóng 517 nm (Hình 2) (F Albright Charles và cộng sự, 2005; Shu-Ting Yin, và cộng sự, 2008).



Hình 2: Phản ứng trung hòa gốc DPPH

Cách tiến hành: Vitamin C được làm chứng dương với dãy nồng độ từ: 0 - 12 mg/mL. Mẫu được pha loãng với dãy nồng độ: 0 – 1000 mg/mL. Tiến hành hút vào các lô ống nghiệm theo bảng sau:

Bảng 2: Phản ứng bắt gốc tự do DPPH

	Vitamin C	Mẫu	Thử không
DD thử nghiệm (mL)	1,0	1,0	0
Nước cất (mL)	0	0	1,0
Thuốc thử DPPH	1,5	1,5	1,5

Lắc đều, ủ tối ở nhiệt độ phòng 30 phút. Đo mật độ quang ở bước sóng 517 nm

Công thức tính: Tỷ lệ bắt gốc tự do DPPH (%) = $(OD_{\text{đối chứng}} - OD_{\text{mẫu}}) * 100 / OD_{\text{đối chứng}}$

$OD_{\text{đối chứng}}$: Độ hấp thụ của dung môi pha mẫu và DPPH tại bước sóng 517 nm

$OD_{\text{mẫu}}$: Độ hấp thụ của mẫu và DPPH tại bước sóng 517 nm

IC_{50} là giá trị dùng để đánh giá khả năng ức chế mạnh hay yếu của mẫu khảo sát. Giá trị IC_{50} được hiểu là giá trị nồng độ mẫu hoặc nồng độ chất đối chứng mà tại đó có thể ức chế 50 % gốc tự do. Mẫu có hoạt tính càng cao thì giá trị IC_{50} càng thấp.

2.3.4. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Microsoft Office Excel để vẽ đồ thị. Sử dụng phần mềm Statgraphic XV để phân tích phương sai ANOVA, kiểm tra sự khác biệt giữa các nghiệm thức bằng LSD (Least Significant Difference) ở độ tin cậy 95%.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Định tính hoạt chất sinh học

Các mẫu được sấy khô và định tính một số hợp chất có hoạt tính sinh học. Kết quả được ghi nhận ở bảng 3:

Bảng 3: Kết quả định tính một số hợp chất có hoạt tính sinh học

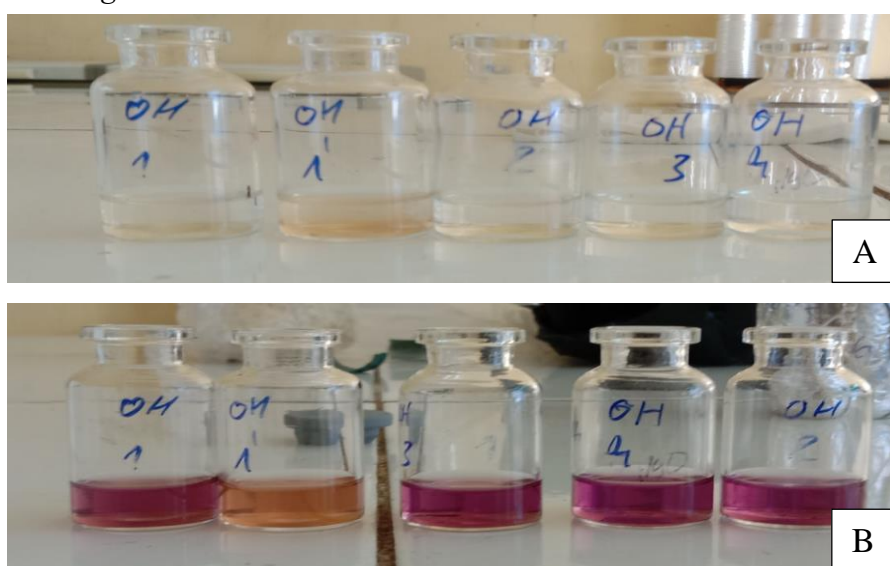
Mẫu	bạc hà	oải hương	tần lá dày	kinh giới	húng quế
Hợp tính					
Alkaloid	+	+	+	+	+
Carbohydrate	+	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+	+
Phenolic	+	+	+	+	+

* Ghi chú: (-) không thể hiện, (+) thể hiện

Các ống dịch chiết chứa bạc hà, oải hương, tần lá dày, kinh giới, húng quế đều xảy ra phản ứng với thuốc thử (Bảng 3). Do vậy, các mẫu dịch chiết đều có hiện diện của các hợp tính Alkaloid, Carbohydrate, Flavonoid, Phenolic. Qua phản ứng định tính cho thấy sự xuất hiện đa dạng của các hợp chất tự nhiên trong lá góp phần nâng cao giá trị cho sản phẩm.

3.2. Đánh giá hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH

3.2.1 Oải hương



Hình 3: Hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH của oải hương. (A) Trước khi ủ; (B) Sau khi ủ trong tối 30 phút. (1) 100 mg/mL; (1') 500 mg/mL; (2) 50 mg/mL; (3) 25 mg/mL; (4) 12,5 mg/mL.

Bảng 4: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của oải hương

Nồng độ (mg/mL)	500	100	50	25	12,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	66,0	56,29	52,541	42,446	29,383

Kết quả ở bảng 4, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của Oải hương khá tốt với khả năng kháng oxy tốt nhất ở 500 mg/mL là 66%.

3.2.2 Tần lá dày





Hình 4: Hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH của Tần lá dày. (A) Trước khi ủ; (B) Sau khi ủ trong tối 30 phút. (1) 100 mg/mL; (1') 500 mg/mL; (2) 50 mg/mL; (3) 25 mg/mL; (4) 12,5 mg/mL.

Bảng 5: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của Tần lá dày

Nồng độ (mg/mL)	500	100	50	25	12,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	57,602	36,312	30,395	28,042	26,377

Kết quả ở bảng 5, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của Tần lá dày (từ 26,377 đến 57,602% ở nồng độ từ 12,5 – 500 mg/mL), thấp hơn so với oải hương:

3.2.3 Bạc hà



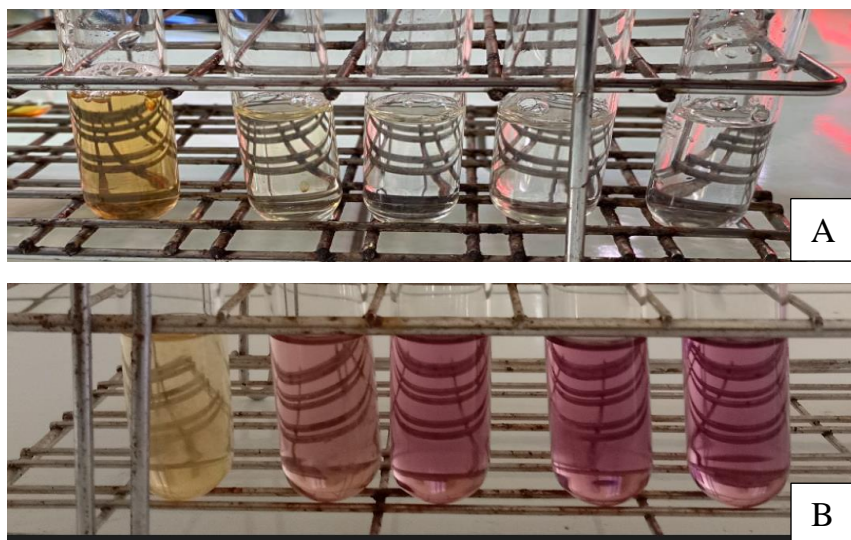
Hình 5: Hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH của bạc hà. (A) Trước khi ủ; (B) Sau khi ủ trong tối 30 phút. (1) 100 mg/mL; (1') 500 mg/mL; (2) 50 mg/mL; (3) 25 mg/mL; (4) 12,5 mg/mL.

Bảng 6: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của bạc hà

Nồng độ (mg/mL)	500	100	50	25	12,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	58,5	49,69	39,85	33,35	30,71

Kết quả ở bảng 6, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của Bạc hà tương đối tốt so với Tần lá dày. Từ đó có thể thấy được nồng độ đạt hiệu quả tốt nhất là 58,6% ở nồng độ 500(mg/mL) và nồng độ 100(mg/mL) đạt 49,7%.

3.2.4 Húng quế



Hình 6: Hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH của húng quế. (A) Trước khi ủ; (B) Sau khi ủ trong tối 30 phút. (1) 100 mg/mL; (1') 500 mg/mL; (2) 50 mg/mL; (3) 25 mg/mL; (4) 12,5 mg/mL.

Bảng 7: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của húng quế

Nồng độ (mg/mL)	500	100	50	25	12,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	58,326	46,392	29,992	24,255	21,359

Kết quả ở bảng 7, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của húng quế chưa cao. Từ đó có thể thấy được nồng độ đạt hiệu quả tốt nhất là 58,3% ở nồng độ 500(mg/mL).

3.2.5 Kinh giới



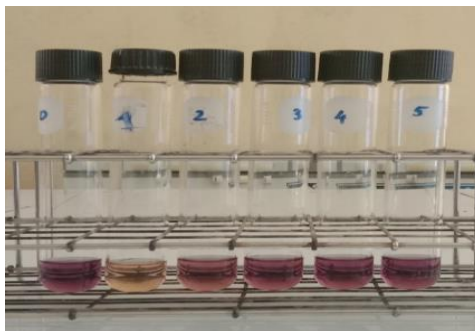
Hình 7: Hoạt tính kháng oxy hoá bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH của kinh giới. (A) Trước khi ủ; (B) Sau khi ủ trong tối 30 phút. (1) 100 mg/mL; (1') 500 mg/mL; (2) 50 mg/mL; (3) 25 mg/mL; (4) 12,5 mg/mL.

Bảng 8: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của kinh giới

Nồng độ (mg/mL)	500	100	50	25	12,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	61	31,503	26,981	26,932	21,044

Kết quả ở bảng 8, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của kinh giới tương đối tốt. Từ đó có thể thấy được nồng độ đạt hiệu quả tốt nhất là 61% ở nồng độ 500 mg/mL.

3.2.6 Khả năng bắt gốc tự do của vitamin C



Hình 8: Phản ứng DPPH của vitamin C

Bảng 9: Phần trăm quét gốc tự do DPPH của Vitamin C

Nồng độ (mg/mL)	100	50	25	12,5	6,5
Phần trăm quét gốc tự do (%)	75,6	31,1	12,5	5,3	2,5

Kết quả ở bảng 9, cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH của Vitamin C tương đối tốt. Từ đó có thể thấy được nồng độ đạt hiệu quả tốt nhất là 75,6% ở nồng độ 100(mg/mL).

3.2.7 Giá trị IC_{50} của bạc hà, oải hương, húng quế, kinh giới, tần dày lá so với vitamin C

Bảng 10: Giá trị IC_{50} của bạc hà, oải hương, húng quế, kinh giới, tần dày lá so với vitamin C.

Mẫu	Giá trị IC_{50} (mg/mL)
Húng Quế (Nồng độ 500 mg/mL)	459,5 mg/mL \pm 4,2
Bạc Hà (Nồng độ 500 mg/mL)	631,4 mg/mL \pm 7,9
Tần lá dày (Nồng độ 500 mg/mL)	494,1 mg/mL \pm 9,6
Oải hương (Nồng độ 500 mg/mL)	676,8 mg/mL \pm 5,8
Kinh giới (Nồng độ 500 mg/mL)	421,7 mg/mL \pm 13,4
Vitamin C (Nồng độ 100 mg/mL)	51,6 mg/mL \pm 1,7

Ở phương pháp DPPH, các cây họ hoa môi thể hiện khả năng chống oxy hóa là húng quế, với giá trị IC_{50} là 459,48 mg/mL, cao gấp 8,8 lần so với giá trị IC_{50} của vitamin C (51,564 mg/mL). Bạc hà có giá trị IC_{50} là 631,4 mg/mL có giá trị cao hơn 12,2 lần, trong khi tần lá dày có giá trị IC_{50} là 494,1 mg/mL cao hơn 9,5 lần. Cây oải hương cho thấy giá trị IC_{50} là 676,8 mg/mL có giá trị cao hơn 13,1 lần và cuối cùng kinh giới có giá trị IC_{50} là 421,7 mg/mL, cao hơn 8,1 lần so với giá trị IC_{50} của vitamin C.

4. KẾT LUẬN

Qua kết quả trên thì các cây có khả năng bắt gốc oxy hóa từ tốt nhất đến yếu nhất lần lượt là: oải hương, kinh giới, bạc hà, húng quế, tần lá dày với nồng độ 500mg/mL.

Kết quả kháng oxy hóa của cây Oải hương được trình bày trong Bảng 4 cho thấy, Khả năng kháng oxy hóa của cây Oải hương tỉ lệ thuận với nồng độ dịch chiết. Khả năng kháng oxy hóa của dịch chiết Oải hương cao nhất là 66% ở nồng độ 500 mg/mL.

Các cây có khả năng kháng oxy hóa trong phương pháp DPPH với giá trị IC_{50} lần lượt là: húng quế ($IC_{50} = 459,48$ mg/mL) cao hơn 8,8 lần Vitamin C ($IC_{50} = 51,564$ mg/mL), bạc hà ($IC_{50} = 631,4$ mg/mL) cao hơn 12,2 lần, tần lá dày ($IC_{50} = 494,1$ mg/mL) cao hơn 9,5 lần, oải hương ($IC_{50} = 676,8$ mg/mL) cao hơn 13,1 lần và cuối cùng là kinh giới ($IC_{50} = 421,7$ mg/mL) cao hơn 8,1 lần so với IC_{50} của vitamin C.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adam Matkowski, "Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae," 2006.
2. F. Albright Charles và cộng sự, ""Matrix metalloproteinase-activated doxorubicin prodrugs inhibit HT1080 xenograft growth better than do," *Molecular cancer therapeutics*, vo 4, no. 5, pp. 751-760., 2005.
3. JMC Gutteridge, , and Barry Halliwell, "1 Iron toxicity and oxygen radicals.," *Bailliere clinical haematology*, vo 2, no. 2, pp. 195-256, 1989.
4. Shu-Ting Yin, và cộng sự, "Effects of epigallocatechin-3-gallate on lead-induced oxidative damage," *Toxicology*, vo 249, no. 1, pp. 45-54, (2008),.
5. S. Cuppett, M. Schnepf, and C. Hall, "Natural antioxidants, chemistry, health effects and applications," "Natural antioxidants-Are they a reality", " pp. 12-24, 1997.
6. T. N. Ly, , ""Separation process of rosmarinic acid and their derivatives from *Celastrus hindsii* Benth. leaves,," *Journal of Science and Technolog*, vo 54, pp. 380-387, 2016.

TỔNG QUAN VỀ ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC, THÀNH PHẦN HOÁ HỌC VÀ CÁC ỨNG DỤNG CỦA CÂY TÍA TÔ Ở VIỆT NAM

Phạm Thị Mỹ Trâm¹, Nguyễn Thị Thu Hương²

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một, email: tramptm@tdmu.edu.vn

2. Lớp D21CNSH01, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Cây tía tô (*Perilla frutescens* L.) thuộc họ Lamiaceae, có nguồn gốc từ Đông Á. Tía tô là một loại gia vị, được sử dụng như một vị thuốc dân gian ở Việt Nam, Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc, một số nước ở châu Âu, Mỹ và châu Phi. Bài báo này sẽ tập trung tập hợp các thông tin, nghiên cứu về đặc điểm sinh học và thành phần hoá học của cây tía tô ở Việt Nam. Dựa trên các dữ liệu khoa học được công bố, tía tô thực sự là một loài dược liệu tiềm năng vì sự đa dạng về thành phần hoá học và các ứng dụng mà dược liệu này mang lại.

Từ khoá: đặc điểm sinh học, Lamiaceae, *Perilla frutescens*, tinh dầu, thành phần hoá học

1. GIỚI THIỆU

Họ Lamiaceae (còn gọi là Labiatae) có vùng phân bố rất rộng, chứa khoảng 236 chi và 6900 đến 7200 loài. Các loài thực vật thuộc họ Lamiaceae được sử dụng rộng rãi cho nhiều mục đích khác nhau, nhưng việc sử dụng rộng rãi nhất là trong ngành công nghiệp thực phẩm vì chúng có đặc điểm là hàm lượng hợp chất thơm cao (Bachheti và nnk., 2014; Fidan và nnk., 2019). Nhiều loài được sử dụng trong ẩm thực trên toàn thế giới như: bạc hà, húng quế, cỏ xạ hương, hương thảo, tía tô (Fidan và nnk., 2019; Hong và Kim, 2010).

Cây tía tô có tên khoa học là *Perilla frutescens* var. *crispa*, thuộc họ Lamiaceae. Tía tô phân bố rộng khắp các nước có khí hậu nhiệt đới nóng ẩm như Ấn Độ, Trung Quốc, Nhật Bản, Thái Lan, Việt Nam. Ở Việt Nam, tía tô là một trong 550 loài cây chứa tinh dầu (Vũ Thị Cường và nnk., 2021). Tía tô có nhiều công dụng tốt đối với sức khỏe con người do chứa tinh dầu và nhiều hợp chất sinh học, có tác dụng kháng oxy hóa cao và có khả năng kháng khuẩn tự nhiên (Trương Quốc Tất và Nguyễn Duy Khánh, 2020).

Với hoạt tính sinh học và dược lí cao, tinh dầu lá tía tô có rất nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực thực phẩm, y học và mỹ phẩm. Tinh dầu chiết xuất từ lá tía tô có tác dụng kháng khuẩn, chống ngộ độc của cá, giảm triệu chứng trầm cảm, chống ung thư, giải cảm (Trần Thị Ngọc Bích và Đỗ Thị Thúy Vân, 2017). Loại tinh dầu này được sử dụng như chất tạo hương và làm ngọt nhân tạo trong các loại nước giải khát, nước sốt, thuốc lá. Tinh dầu tía tô còn được biết đến như một chất bảo quản trong thực phẩm bởi hoạt tính kháng vi sinh vật và tính chống oxy hóa ưu việt của nó (Trần Thị Ngọc Bích và Đỗ Thị Thúy Vân, 2017).

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu y học hiện đại đã cho biết rằng các bộ phận tía tô có chứa một lượng lớn hợp chất thứ cấp có hoạt tính sinh học, bao gồm terpenoid, flavonoid, alkaloid, steroid, quinine và phenolic, thể hiện nhiều hoạt tính sinh học như chống dị ứng, chống trầm cảm, hạ lipid máu, bảo vệ gan, bảo vệ thần kinh, kháng viêm, kháng tế bào ung thư, kháng oxy hóa và kháng khuẩn và có thể ứng dụng vào trong các lĩnh vực dược phẩm, dinh dưỡng, hóa chất nông nghiệp, thuốc trừ sâu sinh học, hương vị, mùi thơm, màu sắc và phụ gia thực phẩm (Hou và nnk., 2022).

Trong 20 năm trở lại đây, tại Việt Nam cũng đã có nhiều nghiên cứu về cây tía tô tập trung vào đánh giá thành phần hóa học, tách chiết tinh dầu từ các bộ phận của cây và một số nghiên cứu sử dụng tía tô trong chế biến thực phẩm và dược phẩm (Nguyễn Thị Thu Hà và nnk., 2021; Trần Thị Thúy và nnk., 2021; Nguyễn Đăng Thoại và nnk., 2023).

Bài tổng quan này trình bày các nghiên cứu về sự phân bố, đặc điểm sinh học và thành phần hoá học của tía tô ở Việt Nam nhằm hiểu rõ hơn về vai trò của nó trong đời sống cũng như trong thực phẩm, mỹ phẩm và y học hiện nay.

2. ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC CỦA CÂY TÍA TÔ

2.1. Phân bố

Tía tô có tên khoa học là *Perilla frutescens* L., thuộc họ Lamiaceae, chi *Perilla*. Tía tô là loại cây thân thảo hằng năm, có nguồn gốc từ châu Á. Hiện nay, nó cũng đã được du nhập vào Châu Âu, Nga và Mỹ dưới dạng cây lấy hạt có dầu (Bachheti và nnk., 2014).

Ở Việt Nam, cây tía tô còn được gọi là cây tử tô, tử tô tử hay tô ngành, hom tô (tiếng Thái), phần cưa (tiếng Tày) (Trần Thị Ngọc Bích và Đỗ Thị Thúy Vân, 2017). Theo thực vật chí Việt Nam, loài tía tô ở Việt Nam có ba thứ, bao gồm: *Perilla frutescens* var. *frutescens*, *Perilla frutescens* var. *crispa*, *Perilla frutescens* var. *acuta*, được phân biệt với nhau bởi màu sắc, hình dáng của lá và kích thước của đài quả (Vũ Xuân Phương, 2000).

2.2 Đặc điểm sinh học

Tía tô là cây mọc đứng, cao 50 - 150 cm, có thân vuông, màu xanh hay tím, có lông đa bào dài và dày. Lá hình trứng rộng hay gần tròn, cỡ 5 -15 x 3 - 10 cm, chóp lá nhọn, tròn hay hình nêm, mép xẻ răng cưa to và sâu, 2 mặt màu xanh hay tím nhạt, có lông đa bào dày; gân bên 7-8 đôi; cuống lá dài 2 - 5 cm (Vũ Xuân Phương, 2000). Hoa nhỏ màu trắng mọc thành xim co ở đầu cành. Quả bé hình cầu. Toàn cây chứa tinh dầu thơm và có lông. Mùa hoa quả vào khoảng tháng 5 - 8. Cây được trồng phổ biến khắp nơi ở Việt Nam dùng làm gia vị và làm thuốc. Trồng bằng hạt của những cây to khỏe không có sâu bệnh. Thời kỳ gieo hạt tốt nhất là sau khi lập xuân vào tháng 1 - 2 dương lịch (Trần Hữu Anh, 1999).



Hình 1. Cây tía tô (Nguồn: tác giả)

3. THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA CÂY TÍA TÔ Ở VIỆT NAM

Hạt, lá và thân của cây tía tô chứa nhiều các hợp chất vitamin, khoáng chất, tinh dầu, và các hợp chất phenolic,... có khả năng chống dị ứng, kháng oxy hoá, kháng viêm và kháng tác nhân gây ung thư và đã được sử dụng phổ biến trong thực phẩm cũng như dược phẩm (Võ Thị Thanh Bình và *nnk.*, 2020).

Tía tô là loài thảo dược có chứa nhiều tinh dầu với nhiều hợp chất có giá trị. Theo Trần Thị Ngọc Bích và Đỗ Thị Thúy Vân (2017), thành phần hóa học của tinh dầu lá tía tô ở Quảng Nam được xác định bằng phương pháp sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS) gồm 26 hợp chất (99,98%) với các hợp chất chính là γ -asarone (35,12%), caryophyllene (33,88%), d-imonene (11,43%), trans- α -bergamotene (7,66%), γ -muurolene (4,58%), humulene (3,83%). Trong đó, γ -asarone (35,12%) và trans- α -bergamotene (7,66%) là 2 hợp chất mới được tìm thấy trong tinh dầu lá tía tô ở tỉnh Quảng Nam. Nhóm tác giả cũng nhận định rằng tinh dầu tía tô có thể được sử dụng để làm chất kháng khuẩn sinh học diệt bọ cánh cứng trong bảo quản nông sản, điều này hoàn toàn phù hợp với thực tiễn khi trồng cây tía tô thì không cần sử dụng hóa chất bảo vệ thực vật. Năm 2018, Nguyễn Thị Hoàng Lan và *nnk.* đã ghi nhận thành phần hóa học của tinh dầu từ lá tía tô ở Hà Nội (được xác định bằng GC-MS) gồm 20 hợp chất (chiếm 93,6%) với các thành phần chính như: perilla aldehyde (38,99%), perilla alcohol (23,71%), α -zingiberene (6,22%) và β -caryophyllene (5,63%), có thể được sử dụng làm chất tạo hương thơm cho các loại sản phẩm thực phẩm và dược phẩm. Tiếp đó, năm 2020, Võ Thị Thanh Bình và *nnk.* đã báo cáo rằng thành phần hóa học của tinh dầu lá tía tô thu hái từ Gia Lai, Việt Nam được xác định bằng GC-MS với 18 hợp chất được xác định. Thành phần chính của tinh dầu là perillaaldehyde (53,60%), D-limonene (9,09%), caryophyllene (8,19%), trans-alpha-bergamotene (6,35%), myristicin (1,68%), humulene (1,39%), germacrene D (1,32%), perilla alcohol (1,27%). Qua đây cho thấy, tinh dầu tía tô có tiềm năng ứng dụng trong thực phẩm và dược phẩm. Năm 2024, Trần Thanh Hùng và *nnk.* đã xác định được 20 hợp chất trong tinh dầu lá tía tô thu hái tại Bình Dương. Trong đó, thành phần chính bao gồm: limonene (17,00%), perilla aldehyde (48,55%), β -caryophyllene (15,03%) và (Z,E)- α -farnesene (11,07%). Tinh dầu tía tô biểu hiện tác động diệt bọ gây muỗi vằn mạnh với việc gây chết 85,08% số bọ gây xử lý trong 24 giờ ở nồng độ 200 $\mu\text{g/mL}$. Như vậy, qua một số báo cáo cho thấy tinh dầu tía tô ở Việt Nam chứa nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, sự khác biệt về thành phần hóa học của tinh dầu có thể liên quan tới sự khác nhau về loài cũng như điều kiện địa lý (khí hậu, thổ nhưỡng, điều kiện chăm sóc, thời điểm thu hái).

Ngoài sự phong phú về các hợp chất hoá học trong tinh dầu thì tía tô còn chứa nhiều hợp chất thứ cấp có hoạt tính sinh học giá trị khác. Theo Trương Quốc Tất và Nguyễn Duy Khánh (2020), lá tía tô được sấy ở nhiệt độ 50⁰C có chất lượng tốt nhất với hàm lượng polyphenol tổng số là 16,42 (mgGAE/g), tannin là 8,74 (mgTAE/g), anthocyanin là 276,89 ($\mu\text{gCE/g}$), chlorophyll a và b lần lượt là 1509,60 và 791,74 ($\mu\text{g/g}$), carotenoids là 104,97 ($\mu\text{g/g}$), có khả năng chống oxy hóa cao thông qua phân trăm ức chế H₂O₂ là 14,61%. Năm 2023, Tiêu Thị Hồng Anh và *nnk.* đã xây dựng quy trình chiết cao thu nhận acid rosmarinic từ lá tía tô thu hái tại Kiên Giang với 1 kg lá tía tô khô đạt tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam 5 thu được 160 g cao chuẩn hóa lá tía tô chứa 3,6% acid rosmarinic.

4. CÁC ỨNG DỤNG CỦA CÂY TÍA TÔ Ở VIỆT NAM

Nhờ vào sự đa dạng về các hợp chất có hoạt tính sinh học mà tía tô có khả năng kháng oxy hoá, kháng khuẩn rất tốt (Nguyễn Thị Hoàng Lan và *nnk.*, 2018; Trà Đông Phương và *nnk.*, 2021), và được ứng dụng nhiều trong công nghệ thực phẩm, hoá mỹ phẩm và dược phẩm.

Năm 2016, Nguyen Thi Hoang Lan và *nnk.* đã ghi nhận tinh dầu lá tía tô có thể kéo dài thời gian bảo quản thịt lợn tươi ở điều kiện lạnh (5°C) đến 6 ngày ở nồng độ xử lý 1% và đến 9 ngày ở nồng độ xử lý 2%. Qua đây cho thấy tinh dầu lá tía tô có khả năng chống oxy hóa và kháng khuẩn rất tốt trong việc kéo dài thời gian bảo quản của thịt lợn tươi. Tuy nhiên, xử lý tinh dầu tía tô 1% ảnh hưởng ít hơn đến màu và mùi của thịt lợn so với nồng độ 2%. Năm 2021, Vũ Thị Cường và *nnk.* đã sử dụng tinh dầu lá tía tô bổ sung vào cháo với mục đích bảo quản cháo khỏi sự xâm nhập của vi khuẩn. Với nồng độ 0,1 mL tinh dầu tía tô bổ sung vào trong 100 mL cháo, chất lượng cháo đạt loại khá với 16,6 điểm. Cùng năm 2021, Trần Thị Thuý và *nnk.* đã đánh giá khả năng sinh trưởng và khả năng lên men của chủng nấm men NM3.6 trong dịch chiết lá tía tô nhằm tạo loại đồ uống có độ rượu thấp. Sau 9 ngày lên men chính ở 30°C và 14 ngày lên men phụ ở 10°C, độ rượu đạt 3,22% (v/v), hiệu suất lên men 57,6% và điểm cảm quan đạt 16,7, đạt tiêu chuẩn về cảm quan và chất lượng đối với loại đồ uống có độ rượu thấp lên men từ dịch chiết rau, hoa quả. Gần đây, Dương Nhật Anh và *nnk.* (2023) đã chế biến nước tía tô có bổ sung hoa cúc và cỏ ngọt. Theo nhóm tác giả, việc xử lý nhiệt dẫn đến những thay đổi đáng kể các hoạt chất sinh học, tổng hàm lượng polyphenol, anthocyanin và flavonoid bị suy giảm trong quá trình xử lý thanh trùng của nước uống tía tô bổ sung thảo mộc.

Ngoài việc sử dụng phổ biến trong thực phẩm, thì trong thành phần tía tô cũng đã được chứng minh có chứa nhiều hợp chất phenolic và flavonoid cho hoạt tính kháng oxy hóa rất tốt cũng như có tiềm năng ức chế enzyme tyrosinase nhằm giảm sự hình thành melanin trong hắc bào (Nguyễn Thị Hạnh Trúc và *nnk.*, 2020). Qua đây cho thấy tía tô có thể được sử dụng trong các sản phẩm làm trắng da.

Tía tô cũng là một dược liệu với các tác dụng như: kháng dị ứng, kháng viêm, kháng oxy hóa, kháng ung thư, kháng khuẩn, chống trầm cảm và trị ho. Năm 2018, Nguyễn Thị Thu Hương và Nguyễn Mai Trúc Tiên đã báo cáo rằng cao lá tía tô ở liều 1,9 g/kg sau 3 ngày uống có tác dụng kéo dài tiềm thời xuất hiện cơn ho, làm giảm kích thích ho và làm tăng tiết dung dịch đờm phenol ở khí quản của chuột bị gây ho bằng capsaicin. Năm 2023, Nguyễn Đăng Thoại và *nnk.* đã xây dựng được công thức bào chế vi nhũ tương có chứa tinh dầu tía tô đạt độ bền và ổn định về mặt nhiệt học với mong muốn có thể sử dụng vi nhũ tương này để làm tăng khả năng hòa tan các dược chất khó tan, bảo vệ những hoạt chất dễ bị phân hủy trong môi trường nước, có độ bền nhiệt động học và không tách lớp sau thời gian dài bảo quản. Cùng năm 2023, Đỗ Thị Thu Hiền và *nnk.* đã ghi nhận cao lá tía tô giàu acid rosmarinic (liều 1 g/kg) thể hiện tác dụng hạ acid uric tốt trên mô hình chuột bị gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở phác đồ dự phòng cấp.

5. KẾT LUẬN

Cây tía tô (*Perilla frutescens* L.) được trồng phổ biến ở Việt Nam, là loại rau thơm và là vị thuốc trong nhiều bài thuốc của người Việt Nam. Tía tô có chứa nhiều hợp chất có giá trị, đặc biệt là chứa nhiều tinh dầu và các hợp chất polyphenol. Tùy thuộc vào điều kiện địa lý như khí hậu, thổ nhưỡng, điều kiện chăm sóc, thời điểm thu hái thì thành phần cũng như hàm lượng các hợp chất có sự khác nhau ở tía tô. Với thành phần hoá học chứa nhiều hợp chất có giá trị như tinh dầu, polyphenol, flavonoid, nhiều công trình nghiên cứu đã công bố các ứng dụng của tía tô trong thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Thị Thu Hiền, Lâm Thế Vinh, Nguyễn Lê Đông Thư, Nguyễn Phúc Duy, Lâm Thị Kim Thoa, Nguyễn Hoàng Tín, Lê Hữu Phước, Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ . (2023). Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric huyết trên chuột nhắt trắng của cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô (*Folium perillae Frutescensis*). *Tạp chí Y học Việt Nam*, 530(1B), 97-100.
2. Bachheti, R. K., Joshi, A., Ahmed, T. (2014). A phytopharmacological overview on *Perilla frutescens*. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 26(2), 55-61.
3. Dương Nhật Anh, Nguyễn Trí Yên Chi, Huỳnh Ngọc Như Ý, Nguyễn Việt Khoa. (2021). Ảnh hưởng của quá trình thanh trùng đến các hoạt chất sinh học từ nước uống tía tô bổ sung thảo mộc. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên*, 229(01), 325 - 332.
4. Fidan, H., Stankov, S., Ivanova, T., Stoyanova, A., Damyanova, S., Ercisli, S. . (2019). Characterization of aromatic compounds and antimicrobial properties of four spice essential oils from family Lamiaceae. *Ukrainian food journal*, 8(2), 227-238.
5. Hong, E., Kim, G. H. . (2010). Comparison of extraction conditions for phenolic, flavonoid content and determination of rosmarinic acid from *Perilla frutescens* var. *acuta*. *International journal of food science & technology*, 45(7), 1353-1359.
6. Hou, T., Netala, V. R., Zhang, H., Xing, Y., Li, H., Zhang, Z. (2022). *Perilla frutescens*: A rich source of pharmacological active compounds. *Molecules*, 27(11), 3578.
7. Nguyễn Đăng Thoại, Nguyễn Kim Thuận, Sar Sokphara1, Trần Minh Tuyền, Nguyễn Phước Vinh, Nguyễn Mạnh Huy. (2023). Nghiên cứu bào chế vi nhũ tương chứa tinh dầu tía tô (*Perilla frutescens* L.). *Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch*, 3(2), 156-163.
8. Nguyễn Thị Hạnh Trúc, Nguyễn Thùy Dương, Võ Thị Diễm, Nguyễn Quốc Thái, Huỳnh Ngọc Trinh. (2020). Khảo sát tác động ức chế tyrosinase và chống oxy hoá của các cao chiết từ lá tía tô. *Tạp chí Y học Tp.HCM*, 24(3), 94-99.
9. Nguyễn Thị Hoàng Lan, Bùi Quang Thuật, Lê Danh Tuyên. (2018). Xác định các thông số để xây dựng quy trình công nghệ chưng cất tinh dầu lá tía tô. *Tạp chí Khoa học nông nghiệp Việt Nam*, 16(3), 275-281.
10. Nguyen Thi Hoang Lan, Le Danh Tuyen, Bui Quang That. (2016). Investigation of the potential utility of perilla essential oil in preservation of fresh pork. *Vietnam J. Agri. Sci.*, 14(7), 1052-1059.
11. Nguyễn Thị thu Hà, Phan Duệ Thanh, Tống Thị Mơ, Trần Thị Thúy. (2021). Nghiên cứu quy trình tạo đồ uống từ dịch chiết cây tía tô (*Perilla frutescens* L. Britton) . *Tạp chí Khoa học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội*, 66(4F), 205-214.
12. Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Mai Trúc Tiên. (2018). Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng kháng khuẩn, trị ho và long đàm của cao chiết cò từ lá tía tô. *Tạp chí Y học Tp.HCM*, 22(5), 34-39.
13. Quốc Tất và Nguyễn Duy Khánh. (2020). đánh giá sự ảnh hưởng của chế độ sấy đến hàm lượng hợp chất polyphenol tổng, các hợp chất màu và hoạt tính chống oxy hóa của lá tía tô. *Hội nghị Công nghệ sinh học toàn quốc*.
14. Tiêu Thị Hồng Anh, Liêu Hoàng Phú, Phạm Nguyễn Trúc Ly, Nguyễn Thanh Sil, Phùng Ngọc Nhỏ, Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ. (2023). Xây dựng quy trình chiết cao chuẩn hóa kiểm soát hàm lượng acid rosmarinic từ lá tía tô (*Folium perillae Frutescensis*) thu hái tại Kiên Giang. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 529(2), 245-249.
15. Trương Quốc Tất, Nguyễn Duy Khánh. (2020). Đánh giá sự ảnh hưởng của chế độ sấy đến hàm lượng hợp chất polyphenol tổng số, các hợp chất màu và hoạt tính chống oxy hóa của lá tía tô (*Perilla frutescens* L.) trồng ở huyện Châu Thành, tỉnh Tiền Giang. *Hội nghị Công nghệ sinh học toàn quốc*, (pp. 340-345).
16. Trần Hữu Anh. (1999). *Khảo sát tinh dầu tía tô (Perilla frutescens (L.)Britt)*. Đại học Khoa học Tự nhiên - Tp.HCM.

17. Trần Thị Ngọc Bích, Đỗ Thị Thúy Vân . (2017). Nghiên cứu chiết tách và xác định thành phần hoá học tinh dầu lá tía tô thu hái ở Tỉnh Quảng Nam. *Tạp chí Khoa học Xã hội, Nhân văn & Giáo dục*, 7(3), 1-5.
18. Trần Thị Thúy, Cấn Thị Nga, Phan Duệ Thanh. (2021). Nghiên cứu khả năng sinh trưởng và lên men dịch chiết lá tía tô (*Perilla frutescens* (L.) Britton) của chủng nấm men NM 3. 6. *Tạp chí Khoa học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội*, 66(1), 146-156.
19. Trần Thanh Hùng, Nguyễn Phan Hà Phương, Phạm Nhật Minh. (2024). Thành phần hoá học và tác động của tinh dầu tía tô lên sự phát triển của muỗi vằn. *Tạp chí Khoa học Đại học Thủ Dầu Một*, 2(69), 3-11.
20. Trà Đông Phương, Lê Thị Mộng Vương, Quách Ngô Diễm Phương. (2021). Hoạt tính kháng oxy hóa, kháng khuẩn của cao chiết ethanol từ cây tía tô (*Perilla frutescens*) và thử nghiệm cảm ứng tạo rễ tơ bằng chủng vi khuẩn *Agrobacterium rhizogenes* . *Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ*, 5(1), 975-983.
21. Vũ Thị Cương, Nguyễn Quang Tùng, Hoàng Thanh Đức, Phạm Thị Hương Quỳnh. (2021). Nghiên cứu hoạt tính sinh học trong tinh dầu tía tô ở việt nam (*Perilla frutescens* var. *Crispa*) và ứng dụng trong chế biến thực phẩm. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 57(6), 124-128.
22. Vũ Xuân Phương. (2000). *Thực Vật Chí Việt Nam Quyển 2-Họ Bạc Hà*. NXB Khoa Học Kỹ Thuật.
23. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Minh Nhung, Lê Lâm Sơn, Hồ Xuân Anh Vũ, Lê Trung Hiếu. (2020). Thành phần hóa học của tinh dầu lá tía tô thu hái từ Gia Lai, Việt Nam. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ, Trường Đại học Khoa học, ĐH Huế*, 16(2), 23-29.

THÀNH PHẦN CARBOHYDRATE TỪ SINH KHỐI RONG VÀ ỨNG DỤNG CỦA NÓ TRONG SẢN XUẤT BIOETHANOL

Nguyễn Thị Liên¹

1. Viện phát triển ứng dụng - Trường Đại học Thủ Dầu Một email: liennt@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Thành phần hóa học trong rong gồm nhiều loại khác nhau. Hiệu quả của quá trình sản xuất bioethanol phụ thuộc vào thành phần hóa học trong nguồn nguyên liệu đầu vào. Thành phần carbohydrate là một điều kiện tiên quyết để lựa chọn nguyên liệu đầu vào, xác định chủng vi sinh vật lên men thích hợp và lựa chọn quy trình cho quá trình sản xuất bioethanol. Rong chứa thành phần carbohydrate cao từ 25-90% trọng lượng khô, có thể bị thủy phân và chuyển hóa thành đường có thể lên men bằng enzyme hoặc acid nên được xem là có tiềm năng sử dụng cho sản xuất bioethanol.

Từ khoá: Ethanol sinh học, sản xuất ethanol từ rong, thành phần carbohydrate trong rong, thành phần sinh hóa của rong

1. GIỚI THIỆU

Các loại rong là một nguồn sinh khối khổng lồ và có khả năng tái sinh cực kỳ nhanh trong tự nhiên. Bản thân rong còn chứa đựng nguồn năng lượng cực kỳ to lớn mà con người chưa thể khai thác hết. Thành phần hóa học chính trong rong bao gồm nhiều thành phần như protein, carbohydrate, chất béo và các thành phần khác: sắc tố, chất chống oxy hóa, axit béo, vitamin... Trong đó thành phần carbohydrate chiếm hàm lượng cao, hàm lượng lignin rất ít, đây được xem là điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất bioethanol như không cần các quá trình phức tạp để loại bỏ lignin và các hợp chất ức chế được sinh ra có nguồn gốc từ lignin (Ilhami và ctv., 2021; Meinita và ctv., 2012b). Việc chuyển hóa nguồn carbohydrate của rong thành đường có thể lên men và sau đó thành ethanol là một cách tiếp cận mới mẻ và rất có triển vọng (Sasaki và Yoshikuni, 2022). Việc tận dụng lượng protein cao và có giá trị của rong để sử dụng làm thức ăn gia súc cũng là cách khai thác các giá trị tiềm ẩn của nguồn nguyên liệu bền vững này, cũng như góp phần cải thiện tính kinh tế của quá trình sản xuất nhiên liệu sinh học từ nguồn sinh khối giàu cellulose.

2. THÀNH PHẦN CARBOHYDRATE TỪ SINH KHỐI RONG

2.1. Sự khác biệt giữa nguồn carbohydrate từ sinh khối rong và thực vật trên cạn

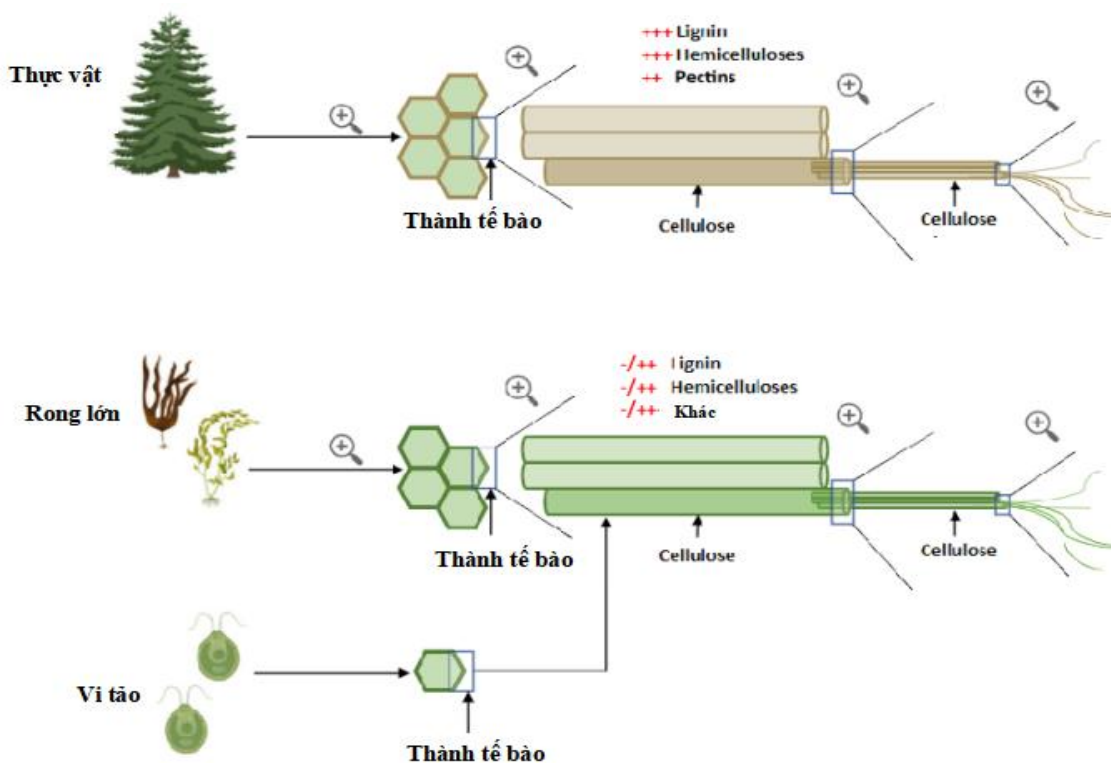
Nguồn sinh khối từ rong biển khác nhiều so với sinh khối của thực vật trên mặt đất về thành phần sinh hóa của chúng, cũng như các đặc điểm sinh lý và đặc điểm hình thái. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thành phần carbohydrate trong rong thường có laminarin, mannitol, alginate, agar và polysaccharides trong khi đó những thành phần này lại không có trong sinh khối lignocellulose (Ilhami và ctv., 2021; T Roesijadi và ctv., 2010; Turvey và Christison, 1967). Ngoài ra, trong rong, vi tảo và sinh khối lignocellulose có chứa các loại carbohydrate chính khác nhau (Bảng 1).

Bảng 1. Thành phần carbohydrate trong rong và sinh khối lignocellulose (Roesijadi và ctv., 2010).

Rong lớn ^a (Macroalgae)			Vi tảo ^b (Microalgae)	Sinh khối Lignocellulose
Rong lục	Rong đỏ	Rong nâu		
<i>Polysaccharide</i>	<i>Polysaccharide</i>	<i>Polysaccharide</i>	<i>Polysaccharide</i>	Cellulose Hemicellulose Lignin
Mannan	Carrageenan	Laminarin	Starch	
Ulvan	Agar	Alginate	<i>Monosaccharide</i>	
Starch	Cellulose	Fucoidin	Arabinose	
Cellulose	Lignin	Cellulose	Fucose	
<i>Monosaccharide</i>	<i>Monosaccharide</i>	<i>Monosaccharide</i>	Galactose	
Glucose	Glucose	Glucose	Glucose	
Mannose	Galactose	Galactose	Mannose	
Rhamnose		Fucose	Rhamnose	
Xylose		Xylose	Ribose	
Acid uronic		Acid uronic	Xylose	
Acid glucuronic		Acid glucuronic Acid mannuronic		

a Theo Roesijadi và ctv (2010), Turvey và Christison (1967).
b Theo Brown (1991).

Hầu hết thực vật thân gỗ có chứa nhiều lignin, mà hiện nay phương pháp thủy phân sinh khối giàu lignin còn gặp nhiều khó khăn. Rong không có hoặc chứa ít lignin do rong sống trong nước nên vách tế bào có cấu trúc mềm dẻo không cần độ cứng, trong khi đó thực vật trên cạn vách tế bào cần cấu trúc cứng để thích nghi với điều kiện trên đất liền (Hình 1). Thành phần lignin thấp là điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất bioethanol: không cần các quá trình phức tạp để loại bỏ lignin và các hợp chất ức chế được sinh ra có nguồn gốc từ lignin (Meinita và ctv 2012b). So với sinh khối trên mặt đất, rong có hàm lượng nước 70-90% w/w khối lượng tươi và khoáng chất (như alkaline kim loại) 10-50% khối lượng khô (Ross và ctv, 2008).



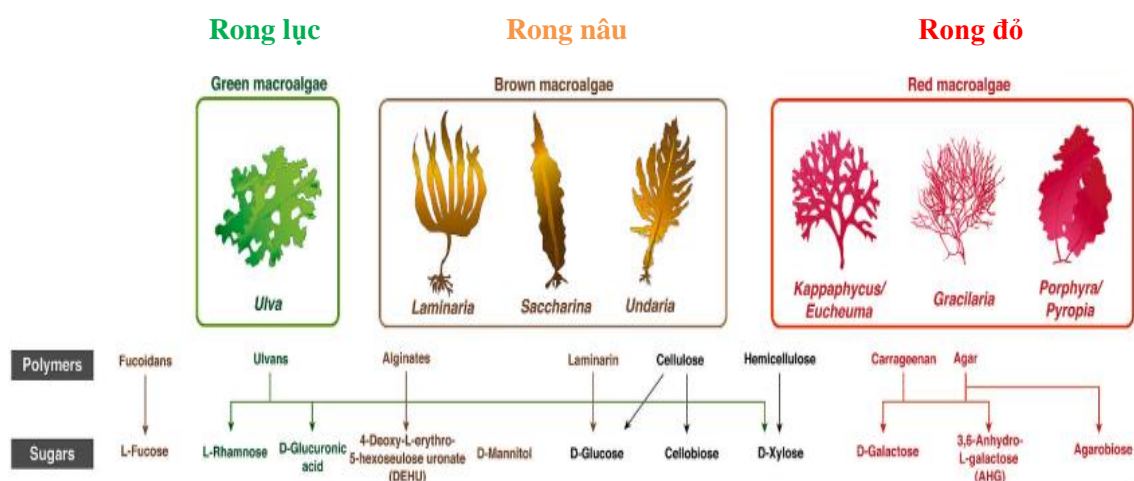
Hình 1. Sự khác nhau về thành phần cấu trúc của thành tế bào ở thực vật trên cạn so với rong (Wahlstrom và ctv., 2020)

2.2. Thành phần carbohydrate từ sinh khối rong

Thành phần carbohydrate trong rong bao gồm các loại: α -(1,4) –glucans, β -(1,4) –glucans, fructans, đường, glycerol và cellulose. Theo Sasaki và Yoshikuni (2022) thì thành phần carbohydrate khác nhau ở mỗi loại rong (Bảng 2 và hình 2). Rong Nâu có thành phần carbohydrate là: laminarin, alginate, fucoidin và cellulose; rong Lục: tinh bột và cellulose; rong Đỏ: Carrageenan, agar, cellulose và lignin. Một số nghiên cứu thì cho rằng rong biển lớn (macro-algae) có thành phần cellulose thấp và cho đến gần đây Martone và ctv. (2009) tin rằng rong biển lớn (macro-algae) có rất ít lignin. Đây là điều kiện để lựa chọn loài rong và quy trình công nghệ thích hợp để sản xuất ethanol.

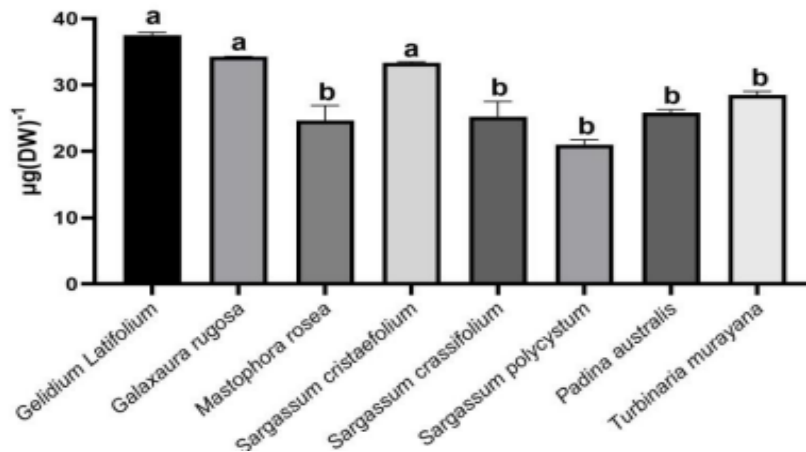
Bảng 2. Thành phần carbohydrate của một số loại rong (Fasahati, 2012)

Rong	Thành phần % (w/w)			
	Protein thô	Lipid thô	Độ ẩm	Tổng carbohydrate
<i>Saccharina japonica</i>	10,6	1,6	21,8	66,0
<i>Sargassum fulvellum</i>	19,9	0,5	35,1	44,5
<i>Undaria pinnatifida</i>	18,3	1,8	28,0	52,0
<i>Hizikia fusiforme</i>	13,9	0,4	26,6	59,0
<i>Enteromorpha linza</i>	31,6	1,8	29,2	37,4
<i>Gelidium amansii</i>	18,3	0,0	7,4	74,4



Hình 2. Thành phần carbohydrate trong rong lục, đỏ và nâu (Sasaki và Yoshikuni, 2022)

Rong đỏ có hàm lượng carbohydrate trung bình cao hơn so với rong nâu. Thành phần carbohydrate cao nhất ở *Gelidium latifolium* ($37.50 \mu\text{g (DW)}^{-1}$), tiếp đến *Galaxaura rugosa* ($34.27 \mu\text{g (DW)}^{-1}$) và *Sargassum cristaefolium* ($33.33 \mu\text{g (DW)}^{-1}$). Rong có nhiều loại carbohydrate với các phân tử đường khác nhau. Rong đỏ có polysaccharides ở dạng κ -carrageenan và agar bao gồm nhiều loại monome khác nhau. κ carrageenan và agar chứa đường ở dạng sunfat của D-galactose, este sunfat của (3,6)- anhydro-D-galactose (Bayu và Handayani, 2018). Thành tế bào của rong đỏ bao gồm cellulose và agar nên dễ bị thủy phân hơn so với rong nâu (Saravanan và ctv., 2018). Do đó, rong đỏ về tổng thể có hàm lượng carbohydrate cao hơn so với các loại rong màu nâu hoặc xanh khác (Hình 3).



Hình 3. Hàm lượng carbohydrate của một số rong đỏ và rong nâu (Ilhami và ctv., 2021)

2.2.1. Rong lục

Thành phần carbohydrate của thành tế bào rong đã được nghiên cứu. Thành phần carbohydrate trong rong lục bao gồm tinh bột, cellulose và pectin. Pectin được xem là cấu trúc polysaccharide chính của thành tế bào (Murdock và Wetzel, 2009). Một số tác giả cũng đã tìm hiểu về cấu tạo và thành phần polysaccharide của thành tế bào rong lục *Ulva spp.* và *Enteromorpha compressa* (Robic và ctv., 2009; Ilhami và ctv., 2021). Kết quả cho thấy, các thành phần carbohydrate có thể chiếm tới 38 đến 52% trọng lượng khô của rong. Polysaccharide thành tế bào của rong thường chứa các thành phần cellulose và hemicellulose có cấu trúc phân nhánh khá phức tạp với các đường monosaccharide như rhamnose, xylose, glucose, galactose, acid uronic chiếm tỷ lệ chính và một lượng nhỏ hơn protein và sulphate (Jonsson và ctv., 2020).

Khác với rong đỏ hay rong nâu, các loài rong lục *Ulva* hay *Enteromorpha* thường không chứa thành phần polysaccharide có tính “nhầy - mucilaginous” như agar và alginic acid (Isa và ctv., 2009). Hàm lượng lignin cũng rất thấp trong thành tế bào. Những đặc tính về hóa lý, tính chất lưu biến và sinh học đặc biệt của các thành phần carbohydrate trong thành tế bào rong đã và đang mở ra nhiều cơ hội sử dụng chúng trong tương lai.

Theo một nhóm nghiên cứu khác thì thành tế bào của loài *Chlorophyte* có thể đạt đến 80% hàm lượng carbohydrate, như là trường hợp đối với *Chlorella fusca*. Thành phần đường của thành tế bào *C. zofingiensis* là 70% glucose, 30% mannose (Takeda, 1991). Ở *Chlorella minutissima* thì thành phần carbohydrate bao gồm 85% glucose, 15% mannose (Takeda, 1991). Theo đó, *Chlorella* là nguồn sinh khối quan trọng để sản xuất ethanol thế hệ thứ ba, thông qua quá trình thủy phân enzyme các polysaccharides thành tế bào và hàm lượng tinh bột trong tế bào.

2.2.2. Rong đỏ

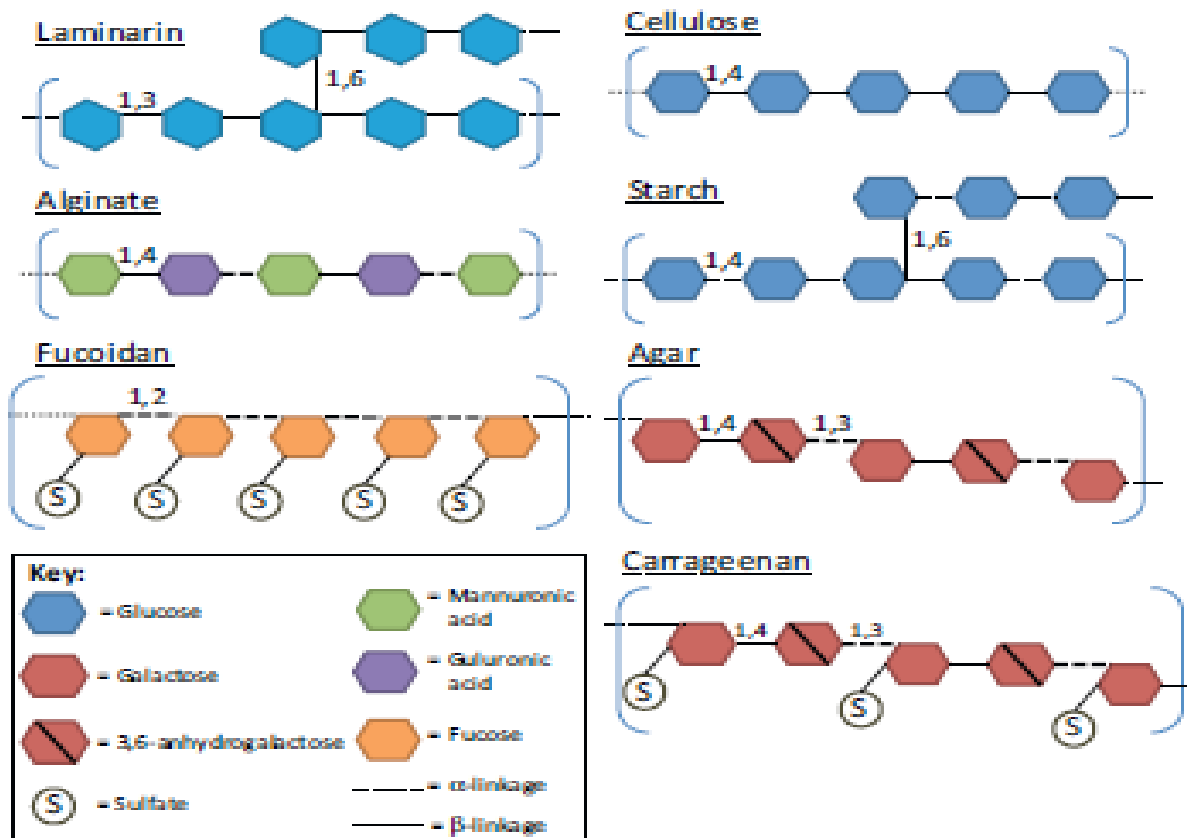
Rong đỏ bao gồm các galactan sunfat (carrageenan, agar và porphyran), các polysaccharit (cellulose, mannan và xylan) và carbohydrate dự trữ (tinh bột fluoride và α -1,4-glucan). Carrageenan là thành phần chính của galactan sunfat, bao gồm galactose và 3,6-anhydrogalactose với các liên kết xen kẽ α -1,3- và β -1,4. Có 15 loại carrageenan, được phân loại theo kiểu đơn vị disaccharide cũng như số lượng và vị trí của este sunfat. Các loại carrageenan khác nhau giữa các loài (Jonsson và ctv., 2020).

Thành phần carbohydrate của rong đỏ thay đổi tùy từng loài nhưng thường bao gồm: cellulose, glucan và galactan. Thành tế bào của rong đỏ được cấu tạo bởi cellulose và hai chuỗi cấu trúc polysaccharide dài có chức năng tạo gel là agar và carrageenan (Hình 4). Agar có thể dễ dàng thủy phân để giải phóng ra các tiểu đơn vị galactose. Dựa trên khả năng tạo gel thì

carageenan được phân loại thành lambda (l), kappa (k) hay iota (i) và được sử dụng cho thực phẩm như sữa chua, kem và bánh (Samaraweera và ctv., 2011).

2.2.3. Rong nâu

Thành phần carbohydrate của rong nâu chiếm 55% trọng lượng khô bao gồm 2 loại: laminarin và mannitol (Hình 4). Laminarin dễ dàng bị thủy phân bởi laminarase để tạo thành đường. Rong nâu cũng chứa alginate và cellulose (Hình 4), đây là hai cấu trúc polysaccharides chủ yếu trong thành tế bào. Mặc dù các loại đường laminarin và mannitol của rong nâu có thể dễ dàng được chiết xuất từ rong biển, song các loại vi sinh vật công nghiệp không có khả năng chuyển hóa các thành phần đường này.



TRENDS in Biotechnology

Hình 4. Cấu trúc polysaccharide trong sinh khối rong biển (Samaraweera và ctv., 2011).

3. SẢN XUẤT BIOETHANOL TỪ SINH KHỐI RONG

3.1. Trong nước

Việt Nam có nhiều tiềm năng về sản xuất nhiên liệu sinh học, với nhiều loại cây như sắn, ngô, mía, ... có thể sản xuất cồn sinh học mà ở Việt Nam lại có nhiều vùng đất rất thích hợp với các loại cây trồng này. Sản lượng sắn cả nước năm 2007 là hơn 7 triệu tấn, mía đường hơn 14 triệu tấn và ngô gần 4 triệu tấn. Với sản lượng này có thể đáp ứng được cho nhu cầu sản xuất cồn sinh học ở quy mô vừa và nhỏ. Ước tính Việt Nam có thể sản xuất 5 triệu lít cồn sinh học mỗi năm nếu như có sự điều chỉnh về sản lượng và diện tích cây trồng. Tuy nhiên việc sử dụng cây lương thực để sản xuất ethanol cũng có một số nhược điểm do có sự cạnh tranh với nguồn nguyên liệu sản xuất thức ăn cho con người và gia súc, trực tiếp ảnh hưởng tới an ninh lương

thực quốc gia. Thêm vào đó, giá khoai mì (sắn) hiện nay ở Việt Nam rất cao. Mặc dù rong biển đã bắt đầu được nghiên cứu sử dụng làm nguyên liệu đầu vào cho quá trình sản xuất nhiên liệu sinh học tại nhiều nước trên thế giới nhưng hiện nay ở Việt Nam mới chỉ có đề tài của TS. Lê Như Hậu – NITRA “Nghiên cứu đánh giá tiềm năng rong biển Việt Nam sử dụng làm nguyên liệu sản xuất ethanol nhiên liệu (Biofuel)” được triển khai trong ba năm từ 2009-2011, trong khuôn khổ đề án phát triển nhiên liệu sinh học đến năm 2015 và tầm nhìn đến năm 2025.

3.2. Ngoài nước

Hiện nay trên thế giới việc sản xuất và sử dụng ethanol trên thế giới phát triển rất mạnh mẽ. Brazil có sản lượng tiêu thụ ethanol đạt tới 14 – 15 triệu tấn/năm đứng đầu thế giới. Ở Mỹ cũng hình thành vành đai nông nghiệp gồm nhiều ban chuyên sản xuất ngô, làm nhiên liệu cho hơn 50 nhà máy sản xuất ethanol sinh học với sản lượng tiêu thụ 13 triệu tấn/năm.

Trong khi ngô hay mía đều đòi hỏi những diện tích canh tác và lượng nước ngọt lớn, cạnh tranh với các nguồn lực trong nông nghiệp, rong lại có thể sinh trưởng trong nước mặn, ngọt, lợ và có hàm lượng đường cao. Rong biển được xem là một nguồn năng lượng tái tạo hấp dẫn cho sản xuất nhiên liệu sinh học với nhiều lợi thế hơn là từ nguồn tinh bột hay lignocellulose. Nghiên cứu rong biển đã và đang là hướng nghiên cứu ưu tiên của nhiều quốc gia có tài nguyên biển (Ramachandra và Hebbale, 2020). Isa (2009) đã xác định được thành phần carbohydrate của một số loài rong *Enteromorpha* sp., *Cheatomorpha* sp., *Cladophora* sp., *Ulva* sp. mọc tự nhiên ở Thái Lan, Việt Nam và Nhật. Kết quả cho thấy, rong ở Việt Nam chứa hàm lượng glucose cao nhất (300mg/g sinh khối) và sử dụng cellulase có thể chuyển 95% carbohydrate thành đường. Rong biển cũng được chuyển hóa thành cồn bằng nấm men *S. cerevisiae* IR-2 với hiệu suất lên men đạt 90%.

Horn và ctv. (2000a,b) (đã nghiên cứu xác định được thành phần carbohydrate của *L. hyperborea* gồm 25% mannitol và 30% laminaran, sử dụng nấm men *Pichia angophorae* để chuyển hóa đường thành cồn. Một số dự án cũng nghiên cứu sử dụng vi tảo (micro-algae, rong kích thước nhỏ) làm nguồn nguyên liệu để sản xuất biodiesel (Patil và ctv., 2008; Schenk và ctv., 2008).

Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tốt trong việc khai thác và sử dụng tiềm năng của rong. Theo Notoya (2011), rong là nguồn nguyên liệu tốt để sản xuất nhiên liệu sinh học cả trên khía cạnh nguồn nguyên liệu, bảo vệ môi trường, trái đất và tài nguyên. Rhodes và ctv. (2010) cũng cho rằng hướng nghiên cứu nhiên liệu sinh học từ rong là hướng nghiên cứu đột phá để đối phó với việc giá nhiên liệu hóa thạch tăng cao như hiện nay. Jang và ctv. (2012b) cũng đã chuyển hóa sinh khối của *Gelidium amansii* thành cồn với hiệu suất 70%, còn Jang và ctv. (2012a) lại nghiên cứu trên rong biển *Saccharina japonica*, kết quả hàm lượng ethanol thu được là 7,7g/l.

4. KẾT LUẬN

Rong chứa thành phần carbohydrate cao, ít lignin do đó qui trình sản xuất bioethanol từ rong sẽ đơn giản và thuận lợi hơn so với từ thực vật trên cạn. Với thế mạnh tăng sinh khối nhanh, sống thủy sinh, không cạnh tranh với cây lương thực và không chiếm diện tích đất canh tác nên rong được xem là như là một trong những giải pháp phù hợp nhất trong bối cảnh thiếu hụt nguồn nguyên liệu cho việc sản xuất ethanol đồng thời ứng phó với bối cảnh biến đổi khí hậu – nước biển dâng. Hiện nay nguồn sinh khối từ rong là nguồn nguyên liệu từ thực vật thủy sinh đã và đang được thế giới chú ý đến như là nguồn nguyên liệu sản xuất nhiên liệu sinh học thế hệ thứ 3 sau tinh bột và cellulose.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bayu A. and Handayani T., 2018. High-value chemicals from marine macroalgae: opportunities and challenges for marine-based bioenergy development. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science; 2018, 209, 012046. <https://doi.org/0.1088/1755-1315/209/1/012046>.
2. Brown M.R., 1991. The amino-acid and sugar composition of 16 species of microalgae used in mariculture. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol* 145: 79–99.
3. Fasahati P. and Liu J. J., 2012. *Process simulation of bioethanol production from brown algae*, Furama Riverfront, Singapore.
4. Horn S. J., Aasen I. M. and Stgaard K. 2000a. Ethanol production from seaweed extract. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol* 25: 249–254
5. Horn S. J., Aasen I. M. and Stgaard K., 2000b. Production of ethanol from mannitol by *Zymobacter palmae*. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 24: 51-57.
6. Ilhami B.T.K., Abidin A. S., Martyasari N. W. R., Kurniawan N. S. H., Padmi H., Sunarwidhi A. L., Widyastuti S., Sunarpi H. and Prasedya E. S., 2021. Measurement of macroalgae total carbohydrate content found in Lendang Luar coast, Lombok, Indonesia for potential sources of bioethanol. IOP Conf. Ser.: *Earth Environ. Sci.* 913 012077.
7. Isa A., Mishima Y., Takimura O. and Minowa T., 2009. Preliminary Study on Ethanol Production by Using Macro Green Algae. *Journal of the Japan Institute of Energy* 88:912- 917.
8. Jang J. S., Cho Y. K., Jeong G. T. and Kim S. K., 2012a. Optimization of saccharification and ethanol production by simultaneous saccharification and fermentation (SSF) from seaweed, *Saccharina japonica*. *Bioprocess Biosyst Eng* 35:11–18.
9. Jang S.S., Shirai Y., Uchida M. and Wakisaka M., 2012b. Production of mono sugar from acid hydrolysis of seaweed. *African Journal of Biotechnology* 11(8): 1953-1963
10. Jonsson M., Allahgholi L., Sardari R.R.R., Hreggviosson G.O and Karlsson E.N., 2020. Extraction and modification of macroalgal polysaccharides for current and next generation applications. *Molecules* 25 (930). <https://doi.org/10.3390/molecules25040930>.
11. Lê Như Hậu – NITRA, triển khai từ 2009-2011. Chủ nhiệm đề tài cấp Bộ: Nghiên cứu đánh giá tiềm năng rong biển Việt Nam sử dụng làm nguyên liệu sản xuất ethanol nhiên liệu (Biofuel), trong khuôn khổ Đề án phát triển nhiên liệu sinh học đến năm 2015, tầm nhìn đến năm 2025.
12. Notoya M., 2011. *Production of Biofuel by macroalgae with preservation of marine resources and environment*. Springer. Book chapter/ Seaweeds and their Role in Globally Changing Environments. pp. 195-207.
13. Meinita M., Kang J.Y., Jeong G.T., Koo H., Park S. and Hong Y. K., 2012b. Bioethanol production from the acid hydrolysate of the carrageenophyte *Kappaphycus alvarezii* (cottonii). *J. Appl. Phycol* 24: 857–862.
14. Murdock J.N. and Wetzel D.L., 2009. FT-IR microspectroscopy enhances biological and ecological analysis of algae. *Appl. Spectrosc. Rev* 44: 335–361.
15. Martone P. T., Estevez J. M., Lu F. C., Ruel K., Denny M. W., Somerville C. and Ralph J., 2009. Discovery of Lignin in Seaweed Reveals Convergent Evolution of Cell-Wall Architecture. *Current Biology* 19(2): 169-175.
16. Patil V., Khanh Q. T. and Giselrod H. R., 2008. Towards Sustainable Production of Biofuels from Microalgae. *Int. J. Mol. Sci* 9: 1188-1195.
17. Roesijadi G., Jones S.B., Snowden-Swan L.J. and Zhu Y., 2010. Macroalgae as a Biomass Feedstock: A Preliminary Analysis (PNNL-19944). <URL:http://www.pnl.gov/main/publications/external/technical_reports/PNNL-19944.pdf>
18. Ross A.B., Jones J.M., Kubacki M.L. and Bridgeman T., 2008. Classification of macroalgae as fuel and its thermochemical behaviour. *Bioresour. Technol* 99: 6494–6504.

19. Robic A., Bertrand D., Sassi J. F., Lerat Y. and Lahaye M., 2009. Determination of the chemical composition of ulvan, a cell wall polysaccharide from *Ulva* spp. (Ulvales, Chlorophyta) by FT-IR and chemometrics. *Journal of Applied Phycology* 21: 451-456.
20. Rhodes C. J., 2010. *Biofuel from Algae: Salvation from Peak Oil* Springer. Book chapter/ *Seaweeds and their Role in Globally Changing Environments*, pp. 208-227.
21. Ramachandra T.V. and Hebbale D., 2020. Bioethanol from macroalgae: Prospects and challenges. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (117): 109479.
22. Saravanan K., Duraisamy S., Ramasamy G., Kumarasamy A. and Balakrishnan S., 2018. Evaluation of the saccharification and fermentation process of two different seaweeds for an ecofriendly bioethanol production. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*; 2018, 14, 444-449. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.03.017>
23. Schenk P. M., Thomas-hall S. R., Stephens E., Marx U. C., Mussgnug J. H., Posten C., Kruse O. and Hankamer B., 2008. Second Generation Biofuels: High-Efficiency Microalgae for Biodiesel Production. *Bioenerg. Res* 1: 20–43.
24. Sasaki Y. and Yoshikuni Y., 2022. Metabolic engineering for valorization of macroalgae biomass. *Metabolic Engineering* 71 (2022) 42–61.
25. Samaraweera A. M., Vidanarachchi J. K. and Kurukulasuriya M. S., 2011. Industrial applications of macroalgae. In *Handbook of Marine Macroalgae: Biotechnology and Applied Phycology* (1st edn) (Kim, S.K., ed.), pp. 500–521.
26. Turvey J.R. and Christison J., 1967. The hydrolysis of algal galactans by enzymes from a *Cytophaga* species. *Biochem. J.* 105: 311–316.
27. Takeda H., 1991. Sugar composition of the cell wall and taxonomy of *Chlorella* (*Chlorophyceae*). *Journal of Phycology* 27: 224–232.
28. Wahlstrom N., Edlund U., Pavia H., Toth G., Jaworski A., Pell A. J., Choong F. X., Shirani H., Nilsson K. P. R. and Richter-Dahlfors A., 2020. Cellulose from the green macroalgae ***Ulva lactuca***: isolation, characterization, optotracing, and production of cellulose nanofibrils. *Cellulose* (2020) 27:3707–3725.

TỔNG QUAN VỀ HIỆU SUẤT, THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA TINH DẦU TÍA TÔ

Trần Thanh Hùng¹

1. Chương trình Công nghệ sinh học, Viện Phát triển ứng dụng, Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Tía tô (*Perilla frutescens*) là một loài thực vật chứa tinh dầu thuộc họ Hoa môi (*Lamiaceae*), được trồng làm gia vị và làm thuốc ở nhiều nước trên thế giới. Tinh dầu chiết xuất từ cây tía tô có hiệu suất và thành phần hóa học thay đổi tùy theo vị trí địa lý, điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng, chế độ canh tác và phương pháp chiết xuất. Hiệu suất tinh dầu thường dao động từ 0,08 đến 0,5% so với khối lượng của mẫu vật. Thành phần hóa học chính của tinh dầu ở hầu hết mẫu cây tía tô là *perilla aldehyde*, *limonene* và β -*caryophyllene*. Tinh dầu tía tô có hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy và kháng với kháng sinh. Tinh dầu này biểu hiện tác động hiệp lực hoặc bổ sung với kháng sinh và do đó làm tăng hoạt tính kháng khuẩn của các kháng sinh đối với các chủng vi khuẩn, đặc biệt là các chủng vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh. Tinh dầu tía tô tác động lên một số đích trên tế bào vi khuẩn bao gồm tính thấm, tính toàn vẹn của màng tế bào và phân tử DNA. Do đó, tinh dầu tía tô có tiềm năng ứng dụng trong bảo quản nông sản và thực phẩm để bảo vệ các sản phẩm này tránh tác động các vi khuẩn gây hại. Tinh dầu tía tô hoặc sự kết hợp giữa tinh dầu này với kháng sinh có triển vọng trong việc kiểm soát các bệnh do vi khuẩn gây ra ở động vật và con người.

Từ khóa: Hiệu suất, hoạt tính kháng khuẩn, thành phần hóa học, tía tô, tinh dầu

1. GIỚI THIỆU

Tinh dầu là những hợp chất tự nhiên, có khả năng bay hơi, thường có mùi thơm, được tổng hợp ở các loài thực vật như là các sản phẩm trao đổi thứ cấp (Bakkali và *nnk.*, 2008). Các tinh dầu đều là hỗn hợp phức tạp chứa khoảng 20 – 60 thành phần với hàm lượng khác nhau và thường đặc trưng bởi vài thành phần chính chiếm hàm lượng cao, góp phần quan trọng vào hoạt tính sinh học của tinh dầu (Bakkali và *nnk.*, 2008). Do thành phần hóa học đa dạng, tinh dầu biểu hiện hoạt tính sinh học phổ rộng như kháng nấm, kháng khuẩn, kháng virus, kháng oxy hóa, kháng viêm và kháng côn trùng (Bakkali và *nnk.*, 2008, Trần Thanh Hùng và *nnk.*, 2020). Chính vì vậy, tinh dầu được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm, y dược, mỹ phẩm và nông nghiệp (Lammari và *nnk.*, 2020).

Tía tô (*Perilla frutescens*) là một loài thực vật chứa tinh dầu thuộc họ Hoa môi (*Lamiaceae*) và được trồng phổ biến ở nhiều nước trên thế giới. Tía tô thường được sử dụng làm gia vị trong nhiều món ăn quen thuộc ở Việt Nam. Bên cạnh đó, tía tô còn là một dược liệu được dùng trong điều trị các bệnh đau dạ dày, táo bón, sổ mũi, đau đầu, ho, đau tức ngực, buồn nôn (Phạm Hoàng Hộ, 2003; Võ Văn Chi, 2012). Trong thời gian gần đây, có nhiều công bố về tinh dầu tía tô và hoạt tính sinh học của tinh dầu tía tô (Vũ Thị Cường và *nnk.*, 2021; Hu và *nnk.*, 2021; Trần Thanh Hùng và *nnk.*, 2024). Bài viết này trình bày về hiệu suất, thành phần hóa học và hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu tía tô dựa trên các tài liệu đã được công bố trên các cơ sở dữ liệu khoa học.

2. HIỆU SUẤT THU NHẬN TINH DẦU TÍA TÔ

Các bộ phận của cây tía tô đều có chứa tinh dầu, tuy nhiên tinh dầu chủ yếu được dự trữ trong các lông tiết tập trung ở lá và thân cây. Hàm lượng tinh dầu tía tô có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố vị trí địa lý, khí hậu và thổ nhưỡng. Hiệu suất thu nhận tinh dầu từ cây tía tô ở một số nước trên thế giới được trình bày ở Bảng 1. Mẫu cành nhỏ và lá của cây tía tô trồng ở Bình Dương và Hàn Quốc có hiệu suất thu nhận tinh dầu là 0,12% (Trần Thanh Hùng và *nnk.*, 2024; Lim và Shin, 2014). Nghiên cứu ở Ấn Độ chứng tỏ hiệu suất thu tinh dầu từ mẫu tía tô dao động từ 0,08% đến 0,50% tùy thuộc vào độ cao (Sharma và *nnk.*, 2019). Mẫu thân và lá tía tô trồng ở Trung Quốc có hiệu suất thu nhận tinh dầu là 0,24% (You và *nnk.*, 2014). Hiệu suất thu nhận tinh dầu từ mẫu tía tô trồng ở Ai Cập đạt 0,17% (Omer và *nnk.*, 1998).

Bảng 1. Hiệu suất thu nhận tinh dầu từ cây tía tô ở một số nước trên thế giới

STT	Nơi trồng	Hiệu suất tinh dầu (%)	Tham khảo
1	Việt Nam	0,12	Trần Thanh Hùng và <i>nnk.</i> (2024)
2	Ấn Độ	0,08 - 0,50	Sharma và <i>nnk.</i> (2019)
3	Trung Quốc	0,24	You và <i>nnk.</i> (2014)
4	Hàn Quốc	0,12	Lim và Shin (2014)
5	Ai Cập	0,17	Omer và <i>nnk.</i> (1998)

Hiệu suất thu nhận tinh dầu tía tô cũng chịu tác động bởi điều kiện canh tác và phương pháp chiết xuất. Han và *nnk.* (2018) chứng tỏ rằng, hàm lượng tinh dầu từ cây tía tô cao nhất (0,42%) khi cây tía tô được trồng với mật độ thấp. Hiệu suất tinh dầu tía tô được thu nhận bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn tinh dầu bằng hơi nước (Hydrodistillation - HD) và chưng cất lôi cuốn tinh dầu bằng hơi nước có hỗ trợ vi sóng (Microwave-assisted Hydrodistillation - MAHD) cao hơn đáng kể so với phương pháp chiết xuất hỗ trợ siêu âm (Ultrasound-assisted Extraction - UAE) (Liu và *nnk.*, 2015).

3. THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA TINH DẦU TÍA TÔ

Tương tự hàm lượng tinh dầu, thành phần hóa học của tinh dầu tía tô thay đổi phụ thuộc vào vị trí địa lý, điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng, canh tác và phương pháp chiết xuất. Các thành phần hóa học chính của tinh dầu tía tô ở một số nước trên thế giới được trình bày ở Bảng 2. Tinh dầu thu nhận từ mẫu tía tô trồng ở Bình Dương được ghi nhận có 19 chất với các thành phần chính gồm limonene (17,00%), perilla aldehyde (48,55%), β -caryophyllene (15,03%) và (Z,E)- α -farnesene (11,07%) (Trần Thanh Hùng và *nnk.*, 2024). Trong khi đó, tinh dầu chiết xuất từ mẫu tía tô trồng ở Hà Nội chứa 42 thành phần với các thành phần chủ yếu gồm limonene (14,34%), perilla aldehyde (14,07%), myristicin (8,32%), α -bergamotene (7,82%), trans-shisool (7,75%) và β -caryophyllene (6,51%) (Vũ Thị Cương và *nnk.*, 2021). Cây tía tô trồng ở Đài Loan có tinh dầu với 27 chất trong đó perilla aldehyde (54,35%), limonene (23,81%), *trans*-caryophyllene (7,2%), *cis,trans*- α -farnescene (7,02%) và linalool (2,40%) là những thành phần chính (Lin và *nnk.*, 2016). Mẫu tía tô ở Ai Cập chứa tinh dầu gồm 21 chất với các thành phần chính gồm perillaldehyde (32,90%), β -caryophyllene (10,10%), farnesol (7,40%), caryophyllene oxide (6,00%) và limonene (4,5%) (Omer và *nnk.*, 1998). Trong khi đó, thành phần chính của tinh dầu tía tô ở Hàn Quốc là perilla ketone (81,48%), β -caryophyllene (4,58%) và α -farnesene (3,14%) (Lim và Shin, 2014).

Như vậy, tinh dầu chiết xuất từ mẫu tía tô ở Bình Dương, Hà Nội, Đài Loan và Ai Cập đều có perilla aldehyde và limonene là hai thành phần chính với hàm lượng lần lượt là 14,07 - 54,35 % và 4,50 - 23,81%, trong khi mẫu tía tô ở Hàn Quốc không có sự hiện diện của hai thành

phần này. Ngược lại, tinh dầu thu nhận từ mẫu tía tô Hàn Quốc có perilla ketone chiếm 81,48% nhưng không có trong thành phần của các tinh dầu còn lại. Cả 5 tinh dầu đều chứa β -caryophyllene với hàm lượng từ 4,58 đến 15,03%. Tinh dầu từ mẫu tía tô ở Đài Loan, Bình Dương và Hàn Quốc đều có farnesene với hàm lượng lần lượt từ 3,14 - 11,07%, trong khi tinh dầu tía tô ở Hà Nội và Ai Cập không có thành phần này. Tinh dầu tía tô ở Ai Cập chứa farnesol (7,40%) và caryophyllene oxide (6,00%), trong khi các tinh dầu khác không có. Myristicin (8,32%), α -bergamotene (7,82%) và trans-shisool (7,75%) là 3 thành phần chính của tinh dầu tía tô ở Hà Nội, không tìm thấy hoặc có hiện diện với hàm lượng rất thấp ở các tinh dầu còn lại.

Bảng 2. Thành phần hóa học của tinh dầu tía tô ở một số nước trên thế giới

STT	Nơi trồng	Thành phần chính (%)	Tham khảo
1	Bình Dương (Việt Nam)	perilla aldehyde (48,55), limonene (17,00), β -caryophyllene (15,03) và (Z,E)- α -farnesene (11,07)	Trần Thanh Hùng và nnk. (2024)
2	Hà Nội (Việt Nam)	limonene (14,34), perilla aldehyde (14,07), myristicin (8,32), α -bergamotene (7,82), trans-shisool (7,75) và β -caryophyllene (6,51)	Vũ Thị Cương và nnk. (2021)
3	Đài Loan (Trung Quốc)	perilla aldehyde (54,35), limonene (23,81), trans-caryophyllene (7,20), cis,trans- α -farnesene (7,02) và linalool (2,40)	Lin và nnk. (2016)
4	Hàn Quốc	perilla ketone (81,48), β -caryophyllene (4,58) và α -farnesene (3,14)	Lim và Shin (2014)
5	Ai Cập	perillaldehyde (32,90), β -caryophyllene (10,10), farnesol (7,40), caryophyllene oxide (6,00) và limonene (4,50)	Omer và nnk. (1998)

Tinh dầu tía tô được chiết xuất bằng các phương pháp khác nhau có thành phần hóa học không giống nhau. Tinh dầu tía tô được thu nhận bằng phương pháp chiết xuất có hỗ trợ siêu âm (UAE) chứa nhiều oxygenated monoterpenes và ít monoterpene hydrocarbons và sesquiterpene hydrocarbons hơn tinh dầu tía tô chiết xuất bằng các phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước (HD) và phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước có hỗ trợ vi sóng (MAHD).

4. HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA TINH DẦU TÍA TÔ

Hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu tía tô đối với một số chủng vi khuẩn được trình bày ở Bảng 3. Tinh dầu tía tô biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn phổ rộng đối với các loài vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Vũ Thị Cương và nnk. (2021) cho thấy tinh dầu tía tô có tác động ức chế đối với 5 chủng vi khuẩn gây hại thực phẩm *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis* và *Staphylococcus aureus* với đường kính vòng kháng khuẩn dao động từ 9 đến 30 mm. Trong đó, tinh dầu này biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh nhất đối với *B. subtilis* với đường kính vòng kháng khuẩn đạt 22 mm ở nồng độ 20 μ l/đĩa giấy và 30 mm ở nồng độ 40 μ l/đĩa giấy (Vũ Thị Cương và nnk., 2021). Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của tinh dầu tía tô đối với các chủng vi khuẩn *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus* và *Streptococcus faecium* dao động từ 1024 – 4096 μ g/mL (Nguyễn Thị Hoàng Lan và nnk., 2015). Tinh dầu tía tô có tác động ức chế sinh trưởng đối với vi khuẩn *E. coli*, *Helicobacter pylori*, và *E. faecalis* với giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC - Minimum Inhibitory Concentration) lần lượt là 1250 μ g/mL, 2000 μ g/mL và 0,5 μ L/mL (Ahmed, 2018; Trần Thanh Hùng và nnk., 2023; Zhou và nnk., 2020). Tinh dầu tía tô biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn đối với vi khuẩn *Salmonella*

enttrica, *Micrococcus luteus*, *Enterobacter cloacae*, *S. enteritidis*, *Kocuria rhizophila*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* với MIC lần lượt là 1,67%, 6,67%, 0,42%, 1,04%, 0,15%, 1,04%, 10% (Ju và nnk., 2021). Tinh dầu chiết xuất từ lá tía tô được ghi nhận có hoạt tính kháng mạnh đối với vi khuẩn *Proteus vulgaris* với đường kính vòng kháng khuẩn đạt 17 mm và MIC = 5 µg/mL (Eldeghedy nnk., 2022). Tinh dầu này cũng được chứng tỏ có hoạt tính kháng khuẩn vượt trội hơn các tinh dầu khác được thử nghiệm với đường kính vòng kháng khuẩn đối với *S. mutans* và *B. subtilis* là 12 mm (Verma và nnk., 2015).

Bảng 3. Hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu tía tô đối với một số chủng vi khuẩn

STT	Vi khuẩn	Phương pháp khuếch tán đĩa giấy		Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)	Tham khảo
		Nồng độ	Đường kính vòng kháng khuẩn (mm)		
1	<i>E. coli</i>	40 µL/đĩa giấy	10,50	1250 µg/mL	Vũ Thị Cương và nnk. (2021); Ahmed (2018)
2	<i>S. typhimurium</i>	40 µL/đĩa giấy	12,50		Vũ Thị Cương và nnk. (2021)
3	<i>B. cereus</i>	40 µL/đĩa giấy	13	2048 µg/mL	Vũ Thị Cương và nnk. (2021); Nguyễn Thị Hoàng Lan và nnk. (2015)
4	<i>B. subtilis</i>	40 µL/đĩa giấy	30	4096 µg/mL	Vũ Thị Cương và nnk. (2021); Nguyễn Thị Hoàng Lan và nnk. (2015)
5	<i>S. aureus</i>	40 µL/đĩa giấy	15	1024 µg/mL	Vũ Thị Cương và nnk. (2021); Nguyễn Thị Hoàng Lan và nnk. (2015)
6	<i>S. feaium</i>	-	-	2048 µg/mL	Nguyễn Thị Hoàng Lan và nnk. (2015)
7	<i>H. pylori</i>	-	-	2000 µg/mL	Trần Thanh Hùng và nnk. (2023)
8	<i>E. faecalis</i>	-	-	0,50 µL/mL	Zhou và nnk. (2020)
9	<i>S. enttrica</i>	-	-	1,67%	Ju và nnk. (2021)
10	<i>M. luteus</i>	-	-	6,67%	Ju và nnk. (2021)
11	<i>E. cloacae</i>	-	-	0,42%	Ju và nnk. (2021)
12	<i>S. enteritidis</i>	-	-	1,04%	Ju và nnk. (2021)
13	<i>K. rhizophila</i>	-	-	0,15%	Ju và nnk. (2021)
14	<i>L. monocytogenes</i>	-	-	1,04%	Ju và nnk. (2021)
15	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	10%	Ju và nnk. (2021)
16	<i>P. vulgaris</i>	-	-	5 µg/mL	Eldeghedy nnk. (2022)

Tinh dầu thu nhận từ lá tía tô biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn ổn định đối với các chủng vi khuẩn nhạy và kháng kháng sinh. Lim và Shin (2011) đã chứng tỏ tinh dầu tía tô có khả năng kháng khuẩn đối với chủng *S. enteritidis*, *Vibrio harveyi* và *V. parahaemolyticus* nhạy và kháng thuốc ampicillin với giá trị giá trị MIC = 2 mg/mL (Bảng 4). Tinh dầu này có tác động ức chế sinh trưởng mạnh đối với các chủng *Bacillus* và *Shigella* kháng thuốc ampicillin và oxacillin với giá trị MIC dao động từ 1 – 2 mg/mL (Lim và Shin, 2014). Hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu thường được quyết định bởi các thành phần chính hoặc sự tác động hiệp lực giữa các thành phần của chúng. Apiol (69,55%) và myristicin (27,05%) lần lượt là thành phần chính trong tinh dầu thu từ mẫu lá tươi và khô của cây tía tô biểu hiện tác động kháng khuẩn *Salmonella* và

Vibrio với giá trị MIC từ 2 – 8 mg/mL (Lim và Shin, 2011). Perilla ketone (81%) và caryophyllene (5%) cũng là hai thành phần chính của tinh dầu lá tía tô có tác động ức chế vi khuẩn *Bacillus* và *Shigella* với giá trị MIC từ 0.25 – 2 (>2) mg/mL (Lim và Shin, 2014). Điều này cho thấy rằng, sự tác động hiệp lực giữa các thành phần tinh dầu tía tô góp phần quan trọng vào hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu này.

Bảng 4. Giá trị MIC của tinh dầu tía tô đối với một số chủng vi khuẩn nhạy và kháng kháng sinh

STT	Vi khuẩn	Tinh dầu tía tô (mg/mL)	Ampicillin (µg/mL)	Tham khảo
1	<i>S. enteritidis</i>	2	> 32 (R)	Lim và Shin (2011)
2	<i>V. harveyi</i>	2	> 32 (R)	Lim và Shin (2011)
3	<i>V. parahaemolyticus</i>	2	> 32 (R)	Lim và Shin (2011)
4	<i>V. vulnificus</i>	2	2 (S)	Lim và Shin (2011)
5	<i>B. cereus</i>	1 - 2	≥ 2048 (R)	Lim và Shin (2014)
6	<i>S. flexneri</i>	1	2048 (R)	Lim và Shin (2014)
7	<i>S. sonnei</i>	1	>2048 (R)	Lim và Shin (2014)
8	<i>S. boydii</i>	1	>2048 (R)	Lim và Shin (2014)

R (resistant): Kháng và S (susceptible): nhạy với kháng sinh Ampicillin khi giá trị MIC lần lượt ≥ 32 và : ≤ 8 µg/mL (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007).

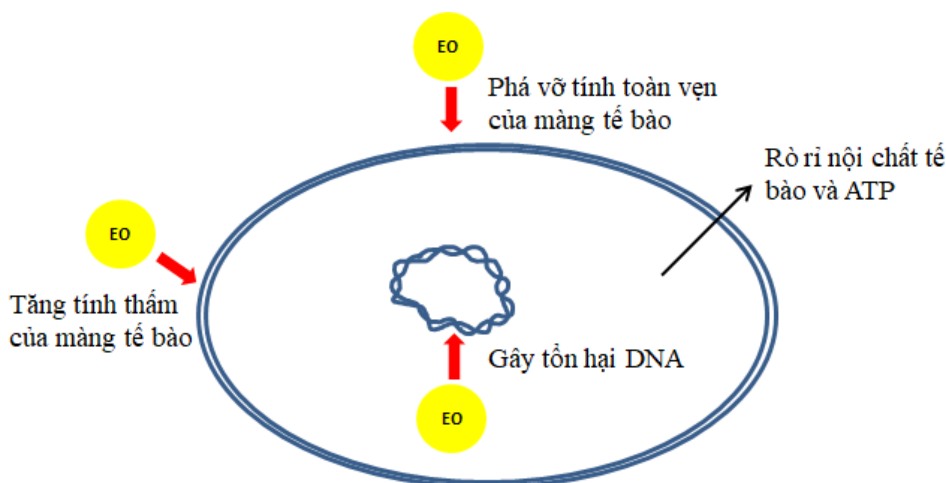
Sự kết hợp giữa tinh dầu tía tô và các kháng sinh tạo ra hiệu quả kháng khuẩn cao hơn so với khi tác động riêng lẻ nhờ vào tác động hiệp lực hoặc bổ sung giữa chúng (Bảng 5). Tinh dầu tía tô khi kết hợp với kháng sinh norfloxacin tạo ra tác động hiệp lực mạnh chống lại chủng *S. sonnei* KCCM 41282 với chỉ số FIC (FICI - Fractional inhibitory concentration index) đạt 0.09 (Lim và Shin, 2014). Trong sự kết hợp này, MIC của tinh dầu tía tô giảm 16 lần và MIC của kháng sinh norfloxacin giảm 32 lần so với khi tác động riêng lẻ (Lim và Shin, 2014). Sự tác động hiệp lực giữa tinh dầu tía tô và kháng sinh norfloxacin chống lại các chủng *B. cereus* KCCM 11341, *B. cereus* KCCM 11774 (FICI = 0,38) và *S. flexneri* KCCM 11937 (FICI = 0,19) cũng được ghi nhận (Lim và Shin, 2014). Xử lý kết hợp giữa tinh dầu tía tô và kháng sinh ampicillin tạo ra tác động hiệp lực mạnh chống lại chủng *V. harveyi* CCARM0111 với chỉ số FIC = 0,37 (Lim và Shin, 2011). Bên cạnh đó, việc kết hợp giữa tinh dầu tía tô hoặc các thành phần của tinh dầu tía tô (Apiol và perilla ketone) và các kháng sinh ampicillin, norfloxacin và trimethoprim/sulfamethoxazole cũng tác ra tác động bổ sung chống lại các chủng *Vibrio*, *Bacillus* và *Shigella*, làm giảm giá trị MIC của tinh dầu và các kháng sinh so với khi xử lý riêng lẻ (Lim và Shin, 2011, Lim và Shin, 2014). Những kết quả nghiên cứu này chứng tỏ rằng, tác động kháng khuẩn *Salmonella*, *Vibrio*, *Bacillus* và *Shigella* của các kháng sinh ampicillin, norfloxacin và trimethoprim/sulfamethoxazole có thể được cải thiện đáng kể khi sử dụng kết hợp với tinh dầu tía tô.

Tinh dầu tía tô có hoạt tính kháng khuẩn mạnh có thể là do tác động đa đích của nó. Một số cơ chế tác động hiện tại của tinh dầu tía tô lên tế bào vi khuẩn được trình bày ở Hình 1. Zhou và nnk.. (2020) đã cho thấy rằng việc bổ sung tinh dầu tía tô đã gây ra sự phá hủy tính toàn vẹn của màng tế bào vi khuẩn *E. faecalis*. Tinh dầu tía tô còn có tác động làm giảm thế năng của màng tế bào và làm tăng sự thất thoát ATP (Adenosine triphosphate) nội bào (Zhou và nnk.., 2020). Kết quả nghiên cứu của Lim và Shin (2011) cho thấy các band của pBR322 plasmid DNA và λ DNA bị giảm sau khi xử lý với tinh dầu tía tô hoặc thành phần chính apiol của tinh dầu tía tô. Điều này cho thấy rằng, tinh dầu tía tô và thành phần chính của tinh dầu tía tô có thể tương tác với hoặc gây tổn hại cho DNA của vi khuẩn.

Bảng 5. Chỉ số FIC của tinh dầu tía tô khi kết hợp với kháng sinh chống lại một số chủng vi khuẩn

STT	Chủng vi khuẩn	Tinh dầu-ampicillin	Tinh dầu-norfloxacin	Tham khảo
1	<i>V. harveyi</i> CCARM0111	0,37	-	Lim và Shin (2011)
2	<i>V. parahaemolyticus</i> CCARM7001	0,50	-	Lim và Shin (2011)
3	<i>B. cereus</i> KCCM 11341	-	0,38	Lim và Shin (2014)
4	<i>B. cereus</i> KCCM 11774	-	0,38	Lim và Shin (2014)
5	<i>B. cereus</i> KCCM 12667	-	0,63	Lim và Shin (2014)
6	<i>S. boydii</i> KCCM 41650	-	0,54	Lim và Shin (2014)
7	<i>S. flexneri</i> KCCM 11937	-	0,19	Lim và Shin (2014)
8	<i>S. sonnei</i> KCCM 41282	-	0,09	Lim và Shin (2014)

FIC: MIC của mẫu kết hợp/ MIC của mẫu riêng lẻ), FICI: Tổng FIC của các mẫu kết hợp. Tác động hiệp lực khi $FICI \leq 0,5$; Tác động bổ sung hoặc không khác biệt khi $0,5 < FICI \leq 2,0$; Tác động đối kháng khi $FICI > 2,0$ (Davidson và Parish, 1989).



Hình 1. Một số cơ chế tác động hiện tại của tinh dầu tía tô lên tế bào vi khuẩn

5. KẾT LUẬN

Hiệu suất và thành phần hóa học của tinh dầu tía tô (*Perilla frutescens*) thay đổi tùy theo vị trí địa lý, điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng, chế độ canh tác và phương pháp chiết xuất. Hiệu suất tinh dầu thường dao động từ 0,08 đến 0,50% so với khối lượng của mẫu vật. Thành phần hóa học chính của tinh dầu ở hầu hết các mẫu cây tía tô là perilla aldehyde, limonene và β -caryophyllene. Tinh dầu tía tô có hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy và kháng với kháng sinh. Tinh dầu này biểu hiện tác động hiệp lực hoặc bổ sung với kháng sinh và do đó làm tăng hoạt tính kháng khuẩn của các kháng sinh đối với các chủng vi khuẩn, đặc biệt là các chủng vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh. Tinh dầu tía tô tác động lên một số đích trên tế bào vi khuẩn bao gồm tính thấm, tính toàn vẹn của màng tế bào và phân tử DNA. Do đó, tinh dầu tía tô có tiềm năng ứng dụng trong bảo quản nông sản và thực phẩm để bảo vệ các sản phẩm này tránh tác động các vi khuẩn gây hại. Tinh dầu tía tô hoặc sự kết hợp giữa tinh dầu này với kháng sinh có triển vọng trong việc kiểm soát các bệnh do vi khuẩn gây ra ở động vật và con người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed, H. M. (2018). Ethnomedicinal, Phytochemical And Pharmacological Investigations Of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Molecules*, 24(1), 102.
2. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
3. Võ Văn Chi (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học.
4. Vũ Thị Cương, Nguyễn Quang Tùng, Hoàng Thanh Đức, Phạm Thị Hương Quỳnh, (2021). Nghiên cứu hoạt tính sinh học trong tinh dầu tía tô ở Việt Nam (*Perilla frutescens* var. *crispa*) và ứng dụng trong chế biến thực phẩm. *Tạp chí Khoa học Công nghệ*, Số 6, tập 57.
5. Eldeghedy, H. I., El-Gendy, A. E. N. G., Nassrallah, A. A., Aboul-Enein, A. M., & Omer, E (2022). Essential oil composition and biological activities of *Hyssopus officinalis* and *Perilla frutescens*. *Journal of Health Sciences*
6. Han, Y., Xiao, Q., Zheng, X., Zheng, M., He, X., Chen, S., ... & Lin, R. (2018). Effects of planting and fertilization on essential oil content and yield of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Fujian Journal of Agricultural Sciences*, 33(5), 502-506.
7. Phạm Hoàng Hộ (2003). *Cây cỏ Việt Nam*. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Trẻ.
8. Hu, L. F., Wang, X. J., & Zhu, H. X. (2014). Chemical composition and antimicrobial activities of essential oil of Baisu, named *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Asian Journal of Chemistry*, 26(16), 5079-5081.
9. Hu, Z., Yuan, K., Zhou, Q., Lu, C., Du, L., & Liu, F. (2021). Mechanism of antifungal activity of *Perilla frutescens* essential oil against *Aspergillus flavus* by transcriptomic analysis. *Food control*, 123, 107703.
10. Trần Thanh Hùng, Lương Thị Mỹ Ngân, Bùi Văn Lệ, Trần Trung Hiếu (2020). Khảo sát hoạt tính kháng ăn và diệt ấu trùng của tinh dầu từ lá tía tô dại (*Hyptis suaveolens* (L.) Poit.), cỏ lào (*Chromolaena odorata* (L.) RM King & H. Rob) và ngũ sắc (*Lantana camara* L.) lên sâu khoang *Spodoptera litura* Fab.(Lepidoptera: Noctuidae). *Natural Sciences*, 3(4), 1.
11. Trần Thanh Hùng, Nguyễn Phan Hà Phương, Phạm Nhật Minh, Lâm Thị Thanh Tuyền, Nguyễn Hồng Nhi, Lê Phạm Thái Dương (2023). Hoạt tính kháng *Helicobacter Pylori* và ấu trùng muỗi vằn (*Aedes aegypti*) của tinh dầu tía tô (*Perilla frutescens*). Hội nghị khoa học giảng viên, học viên, sinh viên trường Đại học Thủ Dầu Một. NXB. Tài chính, 639-644.
12. Trần Thanh Hùng, Nguyễn Phan Hà Phương, Phạm Nhật Minh (2024). Thành phần hóa học và tác động của tinh dầu tía tô lên sự phát triển của muỗi vằn. *Tạp chí khoa học Trường Đại học Thủ Dầu Một*, 2(69): 3 – 11.
13. Ju, H. J., Bang, J. H., Chung, J. W., & Hyun, T. K. (2021). Variation in essential oil composition and antimicrobial activity among different genotypes of *Perilla frutescens* var. *crispa*. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 64(2), 127-131.
14. Lammari, N., Louaer, O., Meniai, A. H., & Elaissari, A. (2020). Encapsulation of essential oils via nanoprecipitation process: Overview, progress, challenges and prospects. *Pharmaceutics*, 12(5), 431.
15. Nguyễn Thị Hoàng Lan, Bùi Quang Thuật, Lê Danh Tuyên, Nguyễn Thị Ngọc Duyên (2015). Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu lá tía tô. *Tạp chí Khoa học Nông nghiệp Việt Nam*, 2:245-250.
16. Lim, H. R., & Shin, S. W. (2011). Activities of essential oils from *Perilla frutescens* var. *acuta* against antibiotic-susceptible and-resistant *Vibrio* and *Salmonella* species. *Natural Product Sciences*, 17(4), 296-302.
17. Lim, H., & Shin, S. (2014). Anti-Bacillus and Anti-Shigella Activities of the Essential Oil from *Perilla frutescens* var. *japonica* Hara. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17(2), 309-316.
18. Lin, L. Y., Peng, C. C., Wang, H. E., Liu, Y. W., Shen, K. H., Chen, K. C., & Peng, R. Y. (2016). Active volatile constituents in *Perilla frutescens* essential oils and improvement of antimicrobial and anti-inflammatory bioactivity by fractionation. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19(8), 1957-1983.

19. Liu, Y., Wang, H., & Zhang, J. (2012). Comparison of MAHD with UAE and hydrodistillation for the analysis of volatile oil from four parts of *Perilla frutescens* cultivated in southern China. *Analytical letters*, 45(13), 1894-1909.
20. Omer, E. A., Khattab, M. E., & Ibrahim, M. E. (1998). First cultivation trial of *Perilla frutescens* L. in Egypt. *Flavour and fragrance journal*, 13(4), 221-225.
21. Sharma, S., Arunachalam, K., & Phondani, P. (2019). Variation in yield and composition of *Perilla frutescens* essential oil across altitudinal gradients in the Indian Himalayan Region. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 43, 369-378.
22. Verma, R. S., Padalia, R. C., Verma, S. K., Chauhan, A., & Darokar, M. P. (2015). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils of *Laggera crispata* (Vahl) Hepper & Wood, *Cyclospermum leptophyllum* (Pers.) Eichler and *Perilla frutescens* (L.) Britton. *Analytical Chemistry Letters*, 5(3), 162-171.
23. You, C. X., Yang, K., Wu, Y., Zhang, W. J., Wang, Y., Geng, Z. F., ... & Liu, Z. L. (2014). Chemical composition and insecticidal activities of the essential oil of *Perilla frutescens* (L.) Britt. aerial parts against two stored product insects. *European Food Research and Technology*, 239(3), 481-490.
24. Yu HC., K. Kenichi., M. Haga, 2010. *Perilla: The Genus Perilla*. Taylor & Francis, 206p
25. Zhou, Q., Hu, Z., Du, L., Liu, F., & Yuan, K. (2020). Inhibition of *Enterococcus faecalis* growth and cell membrane integrity by *Perilla frutescens* essential oil. *Foodborne Pathogens and Disease*, 17(9), 547-554.

KHẢO SÁT MÔI TRƯỜNG NUÔI TRỒNG NẤM VÂN CHI ĐEN

Nguyễn Thị Ngọc Nhi¹, Vũ Thị Hồng Nhung¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, trường Đại học Thủ Dầu Một, Liên lạc email: nhintn@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Nấm vân chi đen (*Trametes versicolor*) là loài nấm được biết đến với nhiều giá trị dinh dưỡng và dược chất, đặc biệt dịch chiết của nó chứa hai hợp chất quan trọng là polysaccharide-peptide (PSP) và polysaccharide-krestin (PSK) có tác dụng hỗ trợ trong liệu pháp điều trị ung thư. Nghiên cứu này tiến hành khảo sát môi trường nuôi trồng nấm vân chi đen nhằm góp phần đảm bảo sản lượng và chất lượng loài nấm này trên thị trường. Kết quả khảo sát cho thấy, môi trường meo hạt có bổ sung 2% cám bắp và 0,5% khoáng KH_2PO_4 lan tơ mạnh sau 12 ngày cấy giống đạt 4,13 cm. Khả năng lan tơ trong túi phôi chứa mùn cưa cao su và 10% cám bắp bổ sung đạt 15,37 cm. Các nghiên cứu tiếp theo cần được thực hiện để tối ưu quy trình và mở rộng quy mô nuôi trồng nấm vân chi đen.

Từ khóa: meo hạt, mùn cưa cao su, nấm vân chi đen

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm vân chi đen (*Trametes versicolor*) là một loại nấm dược liệu, có hoạt tính sinh học đa dạng như tăng cường miễn dịch (Li và nnk., 2011), chống ung thư, tác dụng kháng virus (Teplyakova và nnk., 2012), chống oxy hóa và kháng viêm (Kamiyama và nnk., 2009). Một số chất có hoạt tính sinh học được chiết xuất từ sợi nấm Vân chi đen như polysaccharide-peptide (PSP) và polysaccharide-krestin (PSK) có tác dụng giảm viêm, tăng sức đề kháng và chống ung thư (Fisher và Yang, 2002; Habtemariam và nnk., 2020).

Nấm vân chi đen đã được trồng và sử dụng ở nhiều quốc gia thuộc châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ. Tuy nhiên, ở Việt Nam loại nấm này được trồng với số lượng không nhiều trong khi nhu cầu sử dụng nguồn dược liệu từ nấm Vân chi đen ngày càng cao. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm ra môi trường nhân tạo thích hợp nhằm rút ngắn thời gian nuôi cấy và kiểm soát được sản lượng cũng như chất lượng nấm vân chi đen đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của người tiêu dùng.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Vật liệu

Quả thể nấm Vân chi đen được cung cấp bởi Công ty TNHH Công nghệ Sinh học Bốn Mùa (Bốn Mùa Biotech). Các nguyên liệu khác bao gồm mùn cưa cao su, cám gạo, khoai tây, agar, KH_2PO_4 , $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, glucose. Các dụng cụ, thiết bị được sử dụng bao gồm đĩa petri, que cấy, đèn cồn, ống nghiệm, bình duran, bình tam giác, ống đong, cốc thủy tinh, tủ cấy vi sinh, nồi hấp tiệt trùng, máy lắc, cân điện tử, tủ lạnh, tủ ẩm, kính hiển vi.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp phân lập

Mẫu quả thể nấm vân chi đen (Hình 1) còn tươi, không có dấu vết bị côn trùng tấn công

hoặc nhiễm nấm mốc được làm sạch bằng cồn 70°. Sau đó, thịt nấm được tách lấy vài cắt nhỏ thành từng miếng khoảng 5mm, cấy vào đĩa petri chứa sẵn môi trường PDA đã hấp tiệt trùng. Quá trình phân lập thực hiện trong tủ cấy vô trùng, đĩa petri chứa mẫu được ủ ở nhiệt độ phòng từ 4 - 7 ngày, ghi tên và ngày cấy lên đĩa, theo dõi quá trình lan tơ, loại bỏ các đĩa nhiễm.



Hình 1. Quả thể nấm Vân chi đen

2.2.2 Bố trí thí nghiệm

Thí nghiệm 1: Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ phối trộn cám bắp và khoáng đến sự phát triển của tơ nấm Vân chi đen trên môi trường hạt.

Thí nghiệm bố trí theo kiểu thừa số 2 nhân tố, thiết kế hoàn toàn ngẫu nhiên. Trong đó cám bắp là nhân tố thứ nhất (3 mức độ là 2%; 4%; 6%), khoáng KH_2PO_4 là nhân tố thứ 2 (3 mức độ là 0,5%; 1%; 1,5%). Thí nghiệm lặp lại 3 lần, tổng cộng có 9 nghiệm thức, các đơn vị nghiệm thức được bố trí trong chai 250ml.

Chuẩn bị môi trường hạt (Hình 2): Lúa ngâm trong nước sôi khoảng 12 giờ, rửa thật sạch rồi cho vào nồi nấu đến khi hạt thóc nở ra thì ngừng lại. Tiếp theo cho hạt thóc đã nở vào một cái chậu nhỏ, bổ sung cám bắp, KH_2PO_4 theo bố trí trên và 0,05% $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, trộn đều. Sau đó, cho vào chai nước biển, cách miệng chai khoảng 3 cm. Sau đó hấp khử trùng ở nhiệt độ 121°C, 1 atm trong 30 phút, để nguội. Cây giống đã được cấy chuyển từ giống gốc phân lập cho vào môi trường tạo meo hạt, đánh dấu tên nấm và ngày cấy lên chai, ủ ở nhiệt độ phòng.



Hình 2. Chuẩn bị giống chủng dạng hạt

Chỉ tiêu đánh giá: Tiến hành theo dõi sự phát triển của mẫu cấy trong ba ngày đầu. Loại bỏ các mẫu cấy xuất hiện khuẩn lạc của nấm mốc. Thu nhận các mẫu cấy có tơ nấm màu trắng phát triển bình thường để làm giống hạt. Thu nhận kết quả kể từ khi tơ nấm bung ra và bám vào môi trường đến khi ăn trắng toàn bộ chai. Đánh giá độ dày của tơ nấm trong thời gian lan tơ, tơ lan kín túi phôi được tính từ ngày cấy giống đến khi có 50% số túi phôi ở mỗi lặp lại của nghiệm thức có tơ lan kín. Đo sự lan tơ của nấm theo chu kì 3 ngày đo một lần, đo tơ ngắn, tơ trung bình đến tơ dài, sau đó tính kết quả trung bình của 3 lần đo.

Thí nghiệm 2: Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ cám bắp đến tốc độ lan tơ trên túi phôi nấm Vân chi đen

Thí nghiệm bố trí theo kiểu thừa số 1 nhân tố, thí nghiệm được bố trí hoàn toàn ngẫu nhiên. Mùn cưa được phối trộn với cám bắp (tỉ lệ cám bắp bổ sung là 2%; 4%; 6%; 8%; 10% và NT đối chứng là 0%). Tổng cộng có 6 đơn vị nghiệm thức, mỗi nghiệm thức có 5 túi phôi được lặp lại 3 lần, khối lượng mỗi túi phôi được tính bằng nhau là 1200 gr.

Cây giống meo hạt đã chuẩn bị vào các túi phôi và chuyển túi phôi vào phòng ủ tơ nấm, nhiệt độ phòng. Tiến hành đo tốc độ lan tơ của nấm lần lượt sau 6 ngày đo một lần.

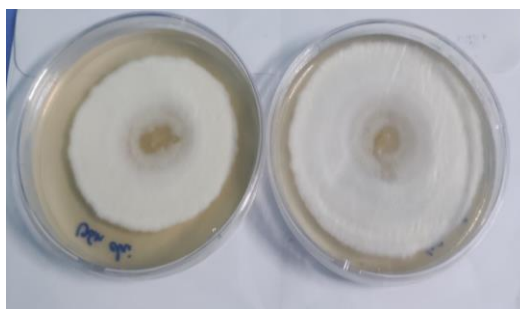
2.3 Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thô được nhập liệu, xử lý bằng phần mềm Excel 2013 và Minitab 16. Phần mềm Minitab 16 được sử dụng để phân tích phương sai (ANOVA) và hệ số biến động (Cv). Từ đó, đưa ra kết luận về sự sai biệt giữa các giá trị trung bình. Các giá trị trung bình được so sánh bằng phép thử Tukey hoặc kiểm định T-test.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tốc độ lan tơ trên đĩa thạch

Sau 3 ngày đầu kể từ khi cấy giống, mẫu cây chưa lan tơ do chúng vừa bị tổn thương và chưa thích ứng ngay được với môi trường mới. Đến ngày thứ 4-5 các mẫu cây đồng loạt lan tơ tuy nhiên nấm chưa bám vào về mặt của môi trường, sau ngày thứ 5 đến hết ngày thứ 6, sợi nấm tiếp tục phát triển và ăn sâu xuống bề mặt môi trường, tới ngày thứ 10 sợi nấm đã lan nhiều trên đĩa thạch (Hình 3).



Hình 3. Giống nấm Vân chi đen

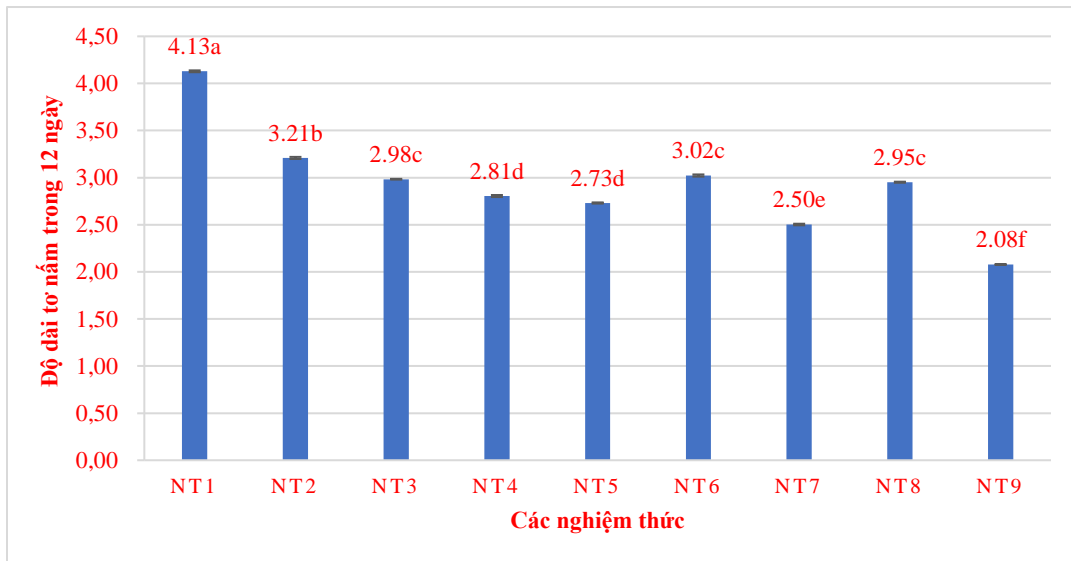
3.2 Ảnh hưởng của tỉ lệ phối trộn cám bắp và khoáng đến sự phát triển của tơ nấm Vân chi đen trên giống hạt

Kết quả lan tơ nấm Vân chi đen sau 12 ngày cấy giống trên môi trường hạt lúa bổ sung cám bắp và khoáng KH_2PO_4 với tỷ lệ khác nhau được trình bày ở Bảng 1 và Hình 3.

Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ phối trộn cám bắp và khoáng đến sự phát triển của tơ nấm Vân chi đen trên giống hạt.

NT	Môi trường cơ chất		Chiều dài tơ nấm (cm)
	% Cám bắp	% Khoáng	
1	2	0,5	4,130 ^a
2	2	1	3,210 ^b
3	2	1,5	2,983 ^c
4	4	0,5	2,807 ^d
5	4	1	2,733 ^d
6	4	1,5	3,023 ^c
7	6	0,5	2,503 ^e
8	6	1	2,953 ^c
9	6	1,5	2,080 ^f

Kết quả ở Bảng 1 và Hình 3 cho thấy tỉ lệ cám bắp và khoáng ảnh hưởng rõ rệt đến tốc độ lan tơ của nấm và có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nghiệm thức ($P < 0,05$). Nhìn chung, tỉ lệ 2% cám bắp bổ sung cho hiệu quả tốt nhất. Nghiệm thức 1 với 2% cám bắp và 0,5% khoáng cho chiều dài tơ nấm lớn nhất (4,130 cm), tiếp theo là nghiệm thức 2 với 2% cám bắp và 1% khoáng có độ dài tơ nấm đạt 3,210 cm và khác biệt có ý nghĩa so với các nghiệm thức còn lại. Tỷ lệ cám bắp cao hơn 2% và/hoặc tỷ lệ khoáng lớn hơn 1% làm giảm độ dài của tơ nấm.



Hình 3. Tốc độ tăng trưởng tơ nấm trên môi trường hạt ở các nghiệm thức bổ sung cám bắp và khoáng KH_2PO_4 với tỷ lệ khác nhau.

Như vậy, NT1 bổ sung 2% cám bắp và 0,5% khoáng KH_2PO_4 cho tốc độ lan tơ nhanh nhất và ổn định nhất so với các nghiệm thức còn lại. Kết quả cho thấy bổ sung 2% cám bắp và 0,5% khoáng KH_2PO_4 là thích hợp để làm môi trường nhân giống.

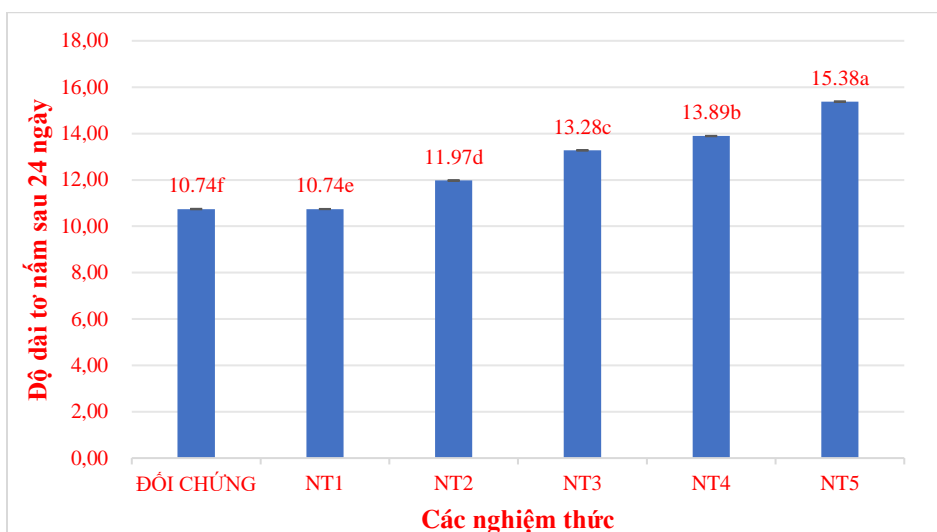
3.3. Ảnh hưởng của tỉ lệ cám bắp đến tốc độ lan tơ trên túi phôi nấm Vân chi đen

Kết quả khảo sát độ dài tơ nấm lan xuống các túi phôi ở các nghiệm thức thể hiện ở Bảng 2 và Hình 4. Tốc độ lan tơ trên môi trường phôi nấm có sự khác biệt rõ rệt giữa các nghiệm thức ($P < 0,05$). Điều này cho thấy, sự phát triển của tơ nấm vân chi đen phụ thuộc rất nhiều vào hàm lượng cám bắp được phối trộn. Nghiệm thức bổ sung 10% cám bắp vào môi trường cơ chất mùn cưa cao su cho kết quả tốc độ lan tơ mạnh nhất, đạt 15,37 cm trong 24 ngày, cao hơn có ý nghĩa so với môi trường đối chứng chỉ có mùn cưa cao su và các nghiệm thức còn lại ($P < 0,05$).

Bảng 2: Kết quả tác động của tỉ lệ cám bắp lên tăng trưởng của tơ nấm Vân chi đen trên túi phôi sau 24 ngày

Nghiệm thức	Tốc độ lan tơ nấm (cm)
Mùn cưa cao su + 0% cám bắp	10,74 ^f
Mùn cưa cao su + 2% cám bắp	11,97 ^e
Mùn cưa cao su + 4% cám bắp	12,56 ^d
Mùn cưa cao su + 6% cám bắp	13,27 ^c
Mùn cưa cao su + 8% cám bắp	13,89 ^b
Mùn cưa cao su + 10% cám bắp	15,37 ^a

Ghi chú: Số liệu trên mỗi cột là trung bình của 3 lần lặp lại. Trong cùng một cột, các giá trị không cùng ký tự thì khác biệt về mặt thống kê ở mức ý nghĩa 5%.



Hình 4. Ảnh hưởng của tỉ lệ cám bắp lên tăng trưởng của tơ nấm Vân chi đen trên túi phôi sau 24 ngày

Như vậy, khi tăng tỉ lệ cám bắp bổ sung vào môi trường nuôi cấy thì khả năng lan tơ của sợi nấm mạnh hơn. Điều này là do thành phần dinh dưỡng dễ sử dụng như tinh bột được cung cấp từ cám bắp, dẫn đến sự phát triển ban đầu của tơ nấm nhanh hơn.

4. KẾT LUẬN

Môi trường meo hạt bổ sung 2% cám bắp và 0,5% KH_2PO_4 cho tốc độ lan tơ nhanh, là nguồn dinh dưỡng thích hợp nhất để nhân giống nấm Vân chi đen thay thế cho các môi trường cơ bản khác. Nấm Vân chi đen phát triển trong môi trường nhân giống cho tốc độ lan tơ trung bình 4,13 cm sau 12 ngày cấy giống. Về tốc độ lan tơ trên túi phôi, môi trường phối trộn giữa mùn cưa cao su và 10% cám bắp cho tốc độ lan tơ nhanh nhất 15,38 \pm 0,04 cm sau 24 ngày cấy giống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fisher, M., & Yang, L. X. (2002). Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): implications of cancer immunotherapy. *Anticancer research*, 22(3), 1737-1754.
2. Habtemariam, S. (2020). Trametes versicolor (Synn. Coriolus versicolor) polysaccharides in cancer therapy: Targets and efficacy. *Biomedicines*, 8(5), 135.
3. Kamiyama, M., Kishimoto, Y., Tani, M., Andoh, K., Utsunomiya, K., & Kondo, K. (2009). Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by Nagano purple grape (*Vitis vinifera* × *Vitis labrusca*). *Journal of nutritional science and vitaminology*, 55(6), 471-478.
4. Li, F., Wen, H., Zhang, Y., Aa, M., & Liu, X. (2011). Purification and characterization of a novel immunomodulatory protein from the medicinal mushroom *Trametes versicolor*. *Science China Life Sciences*, 54, 379-385.
5. Teplyakova, T. V., Psurtseva, N. V., Kosogova, T. A., Mazurkova, N. A., Khanin, V. A., & Vlasenko, V. A. (2012). Antiviral activity of polyporoid mushrooms (higher Basidiomycetes) from Altai Mountains (Russia). *International journal of medicinal mushrooms*, 14(1).

NGHIÊN CỨU XỬ LÝ RÁC THẢI HỮU CƠ TẠI KHU DÂN CƯ HIỆP THÀNH I BẰNG MÔ HÌNH NUÔI GIUN ĐẤT

Nguyễn Thị Ngọc Nhi¹, Võ Minh Trọng¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một, Liên hệ email: nhintn@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Rác nói chung và rác thải hữu cơ nói riêng là một phần tất yếu của sản xuất và sinh hoạt của con người. Đây luôn được xem là một vấn nạn môi trường mang tính cấp thiết cần giải quyết. Xoay quanh các giải pháp hữu hiệu xử lý rác thải hữu cơ, phương pháp sử dụng sinh vật được đánh giá cao về tiềm năng ứng dụng, lợi ích kinh tế và bảo vệ môi trường. Điển hình là mô hình nuôi giun đất từ rác thải hữu cơ mang lại những kết quả đầy hứa hẹn. Tuy nhiên, tính ứng dụng của phương pháp tiềm năng này vẫn chưa thực sự phổ biến. Báo cáo này trình bày kết quả nghiên cứu và thực nghiệm xử lý rác thải hữu cơ bằng mô hình nuôi giun đất tại khu dân cư Hiệp Thành I, thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương. Sau 30 ngày xử lý, khối lượng giun sinh khối và giun tinh thu được đều tăng ở tất cả các nghiệm thức, và lượng chất thải được xử lý với đáng kể. Hơn nữa, giun đất nuôi theo mô hình này dùng làm thức ăn bổ sung cho cá trê đen và cải mào gà đem lại hiệu suất tăng trưởng vượt trội so với các loại thức ăn thông thường khác. Qua đó cho thấy mô hình nuôi giun mù và giun quế sử dụng rác thải hữu cơ không chỉ góp phần xử lý rác thải bảo vệ môi trường mà còn mang lại giá trị đáng kể về kinh tế. Nghiên cứu này tạo tiền đề cho sự nhân rộng quy mô của mô hình nuôi giun đất sử dụng rác thải hữu cơ.

Từ khóa: nuôi giun đất, xử lý rác thải hữu cơ, rác thải hữu cơ

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Ngân hàng Thế giới (World Bank) năm 2018, thế giới đã tạo ra 2,01 tỷ tấn chất thải rắn hàng năm, với ít nhất 33% trong số đó không được xử lý an toàn, thân thiện với môi trường. Lượng rác thải mỗi người tạo ra mỗi ngày trung bình là 0,74 kg. Trong Nghị quyết 4/7 từ phiên họp thứ tư của Chương trình Môi trường Liên Hợp Quốc (UNEP/EA.4/RES.7), một đánh giá cập nhật về quản lý chất thải toàn cầu và phân tích dữ liệu chất thải rắn toàn cầu đưa ra dự đoán rằng lượng chất thải sẽ tăng từ 2,3 tỷ năm 2023 đến 3,8 tỷ năm 2050, kéo theo một con số khổng lồ về chi phí phục vụ việc quản lý chất thải.

Nghiên cứu của Kinney năm 1956 cho rằng trong quá trình xử lý chất thải hữu cơ, các loài vi sinh vật có khả năng phân hủy chất thải và phát triển nhanh sẽ chiếm ưu thế. Phương pháp sử dụng giun đất nhằm xử lý chất thải rắn sinh học đã được khởi xướng năm 1978 bởi các nhà nghiên cứu thuộc Đại học Syracuse, New York. Năm 1980, nghiên cứu khả năng sinh trưởng và phát triển của giun đất trong phân gia súc được Kaplan và cộng thực hiện. Vai trò của giun đất đối với hệ sinh thái nông nghiệp một lần nữa được khẳng định bởi nghiên cứu của McKay et Kladivo năm 1985. Đến năm 1992, Edwards và cộng sự đã đề xuất một quy trình xử lý rác thải hữu cơ bằng giun đất. Tiếp đó, Charles Gaspar trong nghiên cứu của mình năm 1999 đã đưa ra phương pháp nuôi giun đất cho hiệu quả cao. Ở Việt Nam, Lê Duy Thắng và cộng sự (1996) đã sử dụng giun quế *Perionyx excavatus* nhập nội từ Úc để xử lý mặt cưa thải sau trồng

nấm, đồng thời triển khai với quy mô hộ gia đình và bán công nghiệp. Năm 2010, Tăng Thị Chính đề xuất nghiên cứu sản xuất các chế phẩm vi sinh vật và ứng dụng chúng để xử lý ô nhiễm môi trường.

Tuy nhiên, bất chấp những nỗ lực trong xử lý chất thải và tái sử dụng chúng một cách hiệu quả, rác thải vẫn được xem là vấn nạn lớn cho môi trường, là mối nguy hiểm ẩn đối với sức khỏe con người. Rác thải thải ra môi trường kết hợp với các điều kiện tự nhiên tạo ra mùi khó chịu, sản sinh các khí độc, làm ô nhiễm không khí. Lượng rác thải không được xử lý đúng, đổ trực tiếp xuống ao, hồ, sông, suối làm ô nhiễm nguồn nước, đe dọa sự sống của các sinh vật dưới nước. Bên cạnh các tác động tiêu cực đến hệ sinh thái, rác thải còn ảnh hưởng đến mỹ quan đô thị, qua đó gây hệ quả xấu đến hoạt động du lịch, kinh tế, xã hội của địa phương. Xử lý chất thải là hành động sử dụng các biện pháp kỹ thuật nhằm xử lý chất thải nhưng không làm ảnh hưởng đến môi trường, đồng thời tái tạo các sản phẩm có lợi cho kinh tế - xã hội. Từ những lý do trên, nghiên cứu xử lý rác thải hữu cơ bằng mô hình nuôi giun đất tại khu dân cư (KDC) Hiệp Thành I, thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương được tiến hành.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Rác thải sinh hoạt được thu gom từ KDC Hiệp Thành I, thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương. Giun quế (*Perionyx excavatus*) sinh khối được mua tại trang trại Trùn Quế Củ Chi. Giun mủ (*Amyntas robustus*) sinh khối được cung cấp bởi trang trại phân trùn bác Thành đường Trần Ngọc Lân, phường Định Hòa, Bến Cát, Bình Dương.

Cải mào gà giống được mua tại Shop Vật Tư Nông Nghiệp NATO, 177 Huỳnh Văn Lũy, phường Phú Lợi, thành phố Thủ Dầu Một, Bình Dương. Cá trê giống được cung cấp bởi trại cá giống Cầu Ngang Thuận An. Vôi bột nông nghiệp được mua tại cửa hàng vật liệu xây dựng Mạnh Hải, đường Phạm Ngũ Lão, phường Hiệp Thành, thành phố Thủ Dầu Một, Bình Dương. Chế phẩm sinh học Trichoderma được mua tại Shop Vật Tư Nông Nghiệp NATO, 177 Huỳnh Văn Lũy, phường Phú Lợi, thành phố Thủ Dầu Một, Bình Dương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp xử lý rác thải hữu cơ

Thu gom và xử lý phân bón: Phân bón được thu gom từ khu công nghiệp Đại Đăng vào mỗi buổi chiều và được tiến hành cân tổng khối lượng trước khi ủ.

Thu gom và phân loại rác thải sinh hoạt: Mỗi hộ dân được cung cấp 10 bọc ni lông (nylon) đen loại 5 kg dùng để chứa rác hữu cơ và 10 bọc ni lông trắng loại 5 kg dùng để chứa rác vô cơ. Cân tổng khối lượng rác thu gom được của từng hộ, phân loại lại (nếu cần) và cân tổng lại sau khi đã phân loại trước khi ủ. Đối với rác thải hữu cơ sẽ được dùng để làm nguyên liệu cho quá trình nghiên cứu. Rác vô cơ tiếp tục được phân thành rác có thể tái chế và không thể tái chế.

Xử lý rác thải hữu cơ: Rác hữu cơ sau khi được phân loại và xác định khối lượng sẽ được băm nhỏ đánh đồng ủ với chế phẩm sinh học Tricho, vôi bột. Sau đó trộn đều và ủ trong thời gian 30 ngày, hoại mục thành phân, tạo điều kiện tốt cho giun làm thức ăn. Đánh đồng ủ theo dạng hình chóp với chiều cao là 1,5 m và có đường kính đáy là 2 m. Kiểm tra nhiệt độ, độ ẩm 7 ngày/ lần. Sau 20 ngày đảo trộn đồng ủ 1 lần.

2.2.2. Bố trí thí nghiệm

Thí nghiệm 1: Khảo sát khả năng sử dụng rác thải hữu cơ trong quá trình nuôi giun đất

Thí nghiệm được bố trí và thiết kế hoàn toàn ngẫu nhiên, phối hợp tỉ lệ giữa phân bò (PB) và rác thải hữu cơ đã ủ qua vi sinh (R). Ô nuôi giun có kích thước 50 x 50 x 40 cm mỗi ô. Các điều kiện nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng được duy trì đồng đều giữa các nghiệm thức. Mỗi thí nghiệm lặp lại 3 lần.

Bảng 1. Tỷ lệ phối trộn thức ăn cho giun đất

Loại giun \ Thức ăn	100% PB	25%PB 75%R	50%PB 50%R	75%PB 25R	100% R
TN1: Giun mù (<i>Amyntas robustus</i>)	A1	B1	C1	D1	E1
TN2: Giun quế (<i>Perionyx excavatus</i>)	A2	B2	C2	D2	E2

Cách tiến hành: Đất thịt được sàng qua rây có đường kính lỗ 6 mm, dùng làm đất nền nhằm cung cấp không khí và hút ẩm trong quá trình nuôi giun đất. Chọn ngẫu nhiên 3 kg giun sinh khối đã mua, trước khi thả phải cân trọng lượng giun tinh có trong 1 kg giun sinh khối để xác định mật độ giun trước khi nuôi. Thức ăn được chuẩn bị theo các nghiệm thức, phối trộn với nước theo tỉ lệ 1 thức ăn: 2 nước, cho ăn một lượng bằng nhau ở mỗi nghiệm thức (2 kg/NT/2 ngày), trong 30 ngày.

Chỉ tiêu đánh giá: Khối lượng giun tinh và giun sinh khối (kg)



Hình 1. Khu bố trí thí nghiệm nuôi giun đất

Thí nghiệm 2: Khảo sát hiệu quả của việc sử dụng giun tinh làm thức ăn bổ sung cho cá trê đen (*Clarias fucus*).

Thí nghiệm được bố trí theo kiểu ô la tinh, trong đó nhân tố thứ nhất là cám (C), nhân tố thứ 2 là giun quế (Q), nhân tố thứ 3 là giun mù (M). Mỗi thí nghiệm được lặp lại 3 lần, mỗi ô nuôi cá có kích thước 50 x 100 x 40 cm, tác động của nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm ở mỗi nghiệm thức duy trì đồng đều giữa các ô. Tỉ lệ phối trộn C: Q: M (50g/NT) lần lượt là: 50: 0: 0 (A3); 30: 0: 20 (B3); 30: 20: 0 (C3)

Cách tiến hành: Giun tinh thu được từ thí nghiệm 1 kết hợp với cám theo tỉ lệ phối trộn trên, dùng làm thức ăn bổ sung cho cá trê. Cá trê trong thí nghiệm có khối lượng đồng đều, cỡ tương đương, khỏe mạnh, không có vết thương vật lý hay khuyết tật hình thái. Cho ăn 2 lần mỗi ngày vào lúc sáng sớm và chiều tối. Sau 30 ngày nuôi, bắt cá và xác định trọng lượng.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu thô được nhập liệu, xử lý và vẽ biểu đồ bằng phần mềm Excel 2010 và Minitab 16. Phần mềm Minitab 16 được sử dụng để phân tích phương sai (ANOVA) và hệ số biến động (Cv). Từ đó, đưa ra kết luận về sự sai biệt giữa các giá trị trung bình. Các giá trị trung bình được so sánh bằng phép thử Tukey hoặc kiểm định T-test.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Hiện trạng phát sinh và thu gom chất thải rắn sinh hoạt trên địa bàn khu dân cư Hiệp Thành I

Trên địa bàn KDC Hiệp Thành I, lượng rác thải mỗi ngày khoảng từ 151,37– 160,12 kg (bình quân mỗi người thải ra khoảng 0,40 – 0,42 kg/ngày). Kết quả khảo sát 96 hộ gia đình không kinh doanh trên địa bàn cho thấy, số hộ gia đình phát sinh lượng rác thải dưới 1,5 kg/ngày/hộ chiếm khoảng 53%, số hộ gia đình có lượng rác thải phát sinh từ 1,5 – 3 kg/ngày/hộ chiếm 45%, trong khi đó số hộ gia đình có lượng rác thải phát sinh trên 3 kg/ngày/hộ chỉ chiếm 2%.

Sau khi tiến hành phân loại tổng lượng rác thu được của KDC Hiệp Thành I thải ra là 151,369 kg/ngày. Tổng khối lượng rác thải hữu cơ như: rau, củ quả, cơm và đồ ăn thừa là 107,708 kg/ngày chiếm 71,6%, tổng lượng rác vô cơ thu được như: vỏ chai nhựa, lon bia, giấy carton và tả em bé là 43,661 kg/ngày chiếm 28,4%.

3.2. Kết quả xử lý rác thải hữu cơ thô

Rác thải hữu cơ thu gom được chủ yếu là cơm thừa và phế phẩm nông nghiệp. Độ ẩm trung bình trong quá trình ủ dao động từ 25 – 55%. Kết thúc quá trình ủ, thu được 708 kg rác thải đã xử lý (Hình 2), giảm 37,23% so với khối lượng ban đầu (1128 kg), độ ẩm đạt 50%.



Hình 2. Rác thải hữu cơ sau khi ủ.

3.3. Khảo sát khả năng xử lý rác thải hữu cơ trong quá trình nuôi giun đất

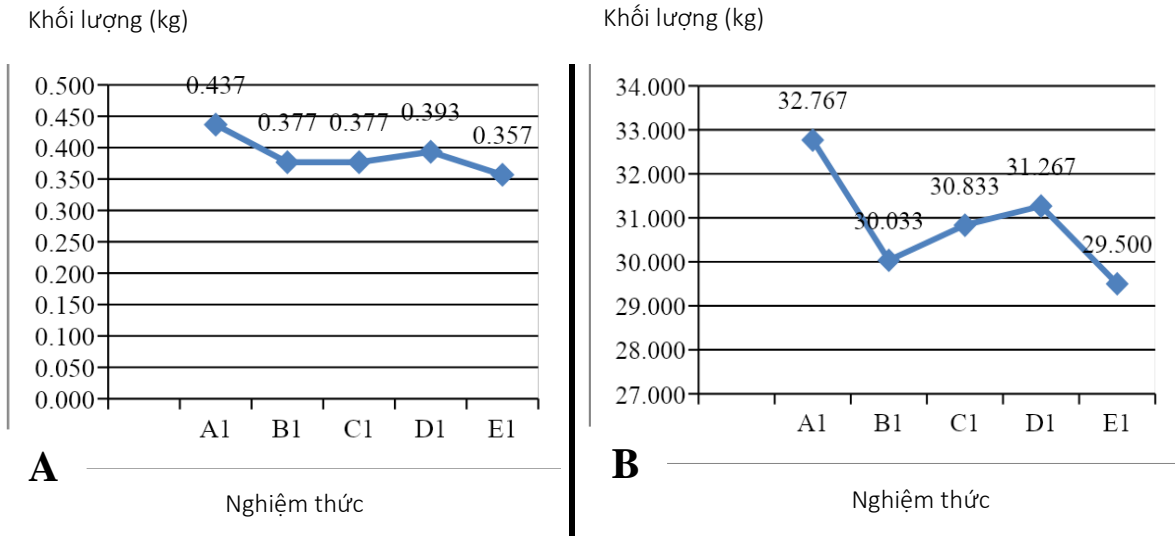
Đối với giun mù, khối lượng giun tinh ban đầu là 155 g trên 3 kg giun sinh khối. Sau 30 ngày nuôi, lượng rác thải hữu cơ đã xử lý được là 225 kg và 225 kg phân chuồng thải bỏ. Khối lượng giun tinh và giun sinh khối ở các nghiệm thức nuôi giun mù đều tăng (Bảng 2). Qua đó cho thấy giun mù có khả năng xử lý rác thải hữu cơ và sử dụng chúng làm nguồn thức ăn cho sự sinh trưởng. Tuy nhiên tỷ lệ gia tăng khối lượng giữa các nghiệm thức có sự khác biệt. Ở nghiệm thức 100% PB cho thấy sự gia tăng giun sinh khối và giun tinh là cao nhất (đạt 0,437 kg), cho thấy nguồn thức ăn truyền thống vẫn mang lại hiệu quả cho quá trình nuôi. Mặt khác, nếu mục đích nuôi giun kết hợp xử lý rác thải hữu cơ thì nghiệm thức 25%PB: 75%R vừa mang lại hiệu quả xử lý, vừa đạt giá trị tăng trưởng cao cho người nuôi. Mặc dù nghiệm thức 100%R thể hiện tỷ lệ gia tăng thấp nhất so với mặt bằng chung, nhưng vẫn đạt đến 130% so với khối lượng giun tinh ban đầu.

Bảng 2. Đánh giá khả năng sử dụng rác thải sinh hoạt của giun mù

Thông số	Tỷ lệ gia tăng khối lượng giun mù tinh (kg)				
	A1	B1	C1	D1	E1
Khối lượng ban đầu (kg)	0,155	0,155	0,155	0,155	0,155
Khối lượng 30 ngày (kg) (Mean + StDev)	0,437 ± 0,015	0,377 ± 0,021	0,377 ± 0,015	0,393 ± 0,011	0,357 ± 0,006
Độ biến thiên (CV %)	3.4	5.6	4	2.8	1.7

Thông số	Tỷ lệ gia tăng khối lượng giun mù sinh khối				
	A1	B1	C1	D1	E1
Khối lượng ban đầu (kg)	9	9	9	9	9
Khối lượng 30 ngày (Mean ± StDev)	32,767 ± 0,252	30.033 ± 0.252	30.833 ± 0.666	31.267 ± 1.102	29.5 ± 0.5
Độ biến thiên (CV %)	0,8	0,8	2,2	3,5	1,7

Ghi chú: Số liệu trên mỗi cột là trung bình của 3 lần lặp lại.



Hình 3: Khối lượng giun mù tinh trung bình sau thu hoạch (A); khối lượng giun mù sinh khối trung bình sau thu hoạch (B).

Qua biểu đồ thể hiện ở hình 3, phần trăm khối lượng của phân bò được sử dụng tăng thì khối lượng giun mù tinh và sinh khối cũng tăng, cho thấy quá trình sinh trưởng của giun mù chịu sự tác động của phân bò nhiều hơn so với rác thải hữu cơ đã qua xử lý, hay nói phân bò vẫn được chúng sử dụng làm nguồn thức ăn chính để phát triển.

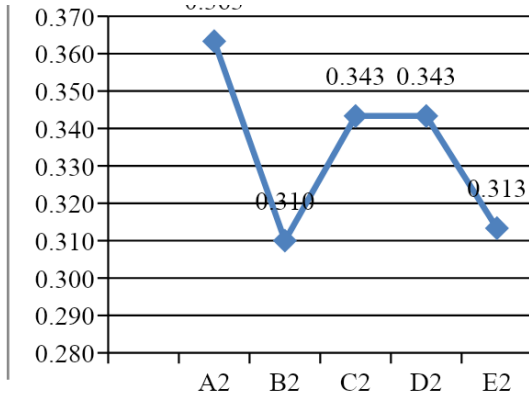
Đối với giun quế, sau 30 ngày nuôi thử nghiệm giun quế, 450 kg phân bò và rác thải hữu cơ đã được xử lý. Ở nghiệm thức 100% PB vẫn cho thấy tốc độ tăng trưởng và gia tăng khối lượng nhanh nhất (Bảng 3), tương tự như ở giun mù. Mặt khác, ở nghiệm thức 100% R cũng cho thấy khối lượng giun quế tinh tăng đáng kể, chứng minh tiềm năng ứng dụng xử lý rác thải hữu cơ.

Bảng 3: Đánh giá khả năng sử dụng rác thải sinh hoạt của giun quế

Thông số	Tỷ lệ gia tăng khối lượng giun quế tinh				
	A2	B2	C2	D2	E2
Khối lượng ban đầu	0.155	0.155	0.155	0.155	0.155
Khối lượng 30 ngày (Mean ± StDev)	0.363 ± 0.015	0.31 ± 0.01	0.343 ± 0.015	0.343 ± 0.006	0.313 ± 0.015
Độ biến thiên (CV %)	4.1	3.2	4.3	1.7	4.8
Thông số	Tỷ lệ gia tăng khối lượng giun quế sinh khối				
	A2	B2	C2	D2	E2
Khối lượng ban đầu (kg)	9	9	9	9	9
Khối lượng 30 ngày (kg) (Mean ± StDev)	30.167 ± 0.862	28.533 ± 0.776	28.967 ± 0.351	30.367 ± 0.602	28.567 ± 0.55
Độ biến thiên (CV %)	2.9	2.7	1.2	2	2

Ghi chú: Số liệu trên mỗi cột là trung bình của 3 lần lặp lại.

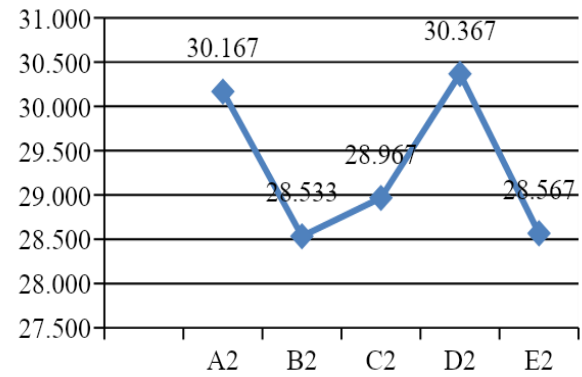
Khối lượng



A

Nghiệm thức

Khối lượng



B

Nghiệm thức

Hình 4: Khối lượng giun quế tinh trung bình sau thu hoạch (A); khối lượng giun quế sinh khối trung bình sau thu hoạch (B).

Hình 4 cho thấy sự gia tăng sinh khối và giun quế tinh không phụ thuộc vào thành phần phân bón và rác thải hữu cơ cố định. Qua đó cho thấy ở giun quế cho khả năng thích nghi và sử dụng nguồn thức ăn ở môi trường vừa có rác thải vừa có phân bón.



A



B

Hình 5. Giun đất sau khi nuôi bằng rác hữu cơ đã xử lý (A. Giun mù; B. Giun quế)

Đối với phân giun thu được, tổng số lượng chất thải đã xử lý sau 30 ngày thử nghiệm mô hình nuôi giun đất là 900 kg, bao gồm 450 kg rác thải hữu cơ đã qua xử lý (tương đương với 717 kg rác thải hữu cơ thô) và 450 kg phân bón thu gom được. Phân giun thu được Trung tâm phân tích và đo đạc môi trường Phương Nam phân tích cho kết quả như Bảng 4.

Bảng 4: Các chỉ tiêu của phân đầu ra

	Phân giun quế	Phân giun mù
pH	7.04	7.34
Độ ẩm (%)	45	41
Cacbon hữu cơ (%)	22.25	17.45
Tổng Nitơ	1.56	36.9

3.4. Khảo sát hiệu quả kinh tế của việc sử dụng giun tinh làm thức ăn bổ sung cho cá trê đen (*Clarias fucus*)

Khi bổ sung giun đất tinh vào thức ăn trong quá trình nuôi cá trê cho thấy, trọng lượng cá trê được bổ sung giun mù tinh và giun quế tinh tăng có khác biệt thống kê so với nuôi bằng

cám tổng hợp. Điều này chứng minh rằng cả giun quế và giun mù tinh đều có tác động đến quá trình phát triển của cá trê, là nguồn thức ăn giàu dinh dưỡng, giúp tăng năng suất nuôi trồng.

Bảng 5. Kết quả thu hoạch cá trê

Kết quả thu hoạch cá trê			
Nghiệm thức	A3	B3	C3
Tổng số cá nuôi	12	12	12
Số cá nuôi 1 nghiệm thức	4	4	4
Khối lượng TB của cá trong 1 NT trước khi thí nghiệm (kg)	0,612 ^a ± 0,021	0,603 ^a ± 0,027	0,623 ^a ± 0,031
Khối lượng TB của cá trong 1 NT sau 30 ngày thí nghiệm (kg)	0,680 ^c ± 0,021	0,932 ^b ± 0,019	1,228 ^a ± 0,032

Ghi chú: Số liệu trên mỗi cột là trung bình của 3 lần lặp lại **Kết luận**

Qua các thực nghiệm và kết quả thu được đều cho thấy khả năng ứng dụng của 2 loại giun đất (giun quế và giun mù) trong xử lý rác thải hữu cơ, đồng thời chứng minh giá trị dinh dưỡng của chúng thích hợp làm nguồn thức ăn trong nuôi trồng, mang lại năng suất, chất lượng, và hiệu quả kinh tế cao cho người nông dân. Bên cạnh đó, mô hình còn cung cấp thêm một phương pháp hiệu quả và thân thiện trong quản lý rác thải, góp phần giảm thiểu nguồn rác thải phát sinh ra môi trường. Kết quả nghiên cứu có thể được áp dụng trên quy mô lớn hơn hoặc phát triển sâu hơn về các điều kiện sinh trưởng cần thiết cho giun đất, nhằm tạo ra năng suất tối ưu hơn nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đàm Xuân Vận, 2009. Nghiên cứu xử lý rác thải hữu cơ sinh hoạt bằng E.M và đề xuất mô hình xử lý rác thải tại hộ gia. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Nông Lâm – Đại học Thái Nguyên*, số 62 trang 156 – 159.
- Edwards C. A. & Bater J. (1992). The use of earthworms in environmental management. *Soil Biology and Biochemistry*, 24(12), 1683-1689.
- Huỳnh Thị Kim Hôi, Tống Kim Thuần. *Bước đầu nghiên cứu giun đất và các nhóm Mesofauna khác ở ba loại đất đồi tại Vĩnh Phúc và Phú Thọ*, Hội thảo quốc gia về sinh thái và tài nguyên sinh vật lần thứ nhất.
- International Solid Waste Association. (2024). Global waste management outlook 2024: beyond an age of waste, turning rubbish into a resource.
- Kaza, S., Yao, L., Bhada-Tata, P., & Van Woerden, F. (2018). What a waste 2.0: a global snapshot of solid waste management to 2050. World Bank Publications.
- Kinney R. E. (1956). Microbiological Process Report Activity of Microorganisms in Organic Waste Disposal. *Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, Massachusetts
- Nguyễn Xuân Giao, 2001. *Kỹ thuật nuôi giun đất làm thức ăn cho vật nuôi*. Nhà xuất bản Thanh Hóa.
- Reynolds, W. M. (2010). Reynolds adolescent depression scale. John Wiley & Sons, Inc.
- Tăng Thị Chính, 2010. *Nghiên cứu sản xuất các chế phẩm vi sinh vật và ứng dụng để xử lý ô nhiễm môi trường*. Viện Công nghệ môi trường, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
- Thái Trần Bái, 1989. Giá trị thực tiễn của giun đất, *Tạp chí Sinh học*, số 11, tr. 39–43.
- Trần Hiếu Nhuệ, Ứng Quốc Dũng và Nguyễn Thị Kim Thái, 2012. Giáo trình “*Quản lý chất thải rắn*” – tập 1, CTR đô thị, NXB Xây Dựng, Hà Nội.

TỔNG QUAN VỀ QUY TRÌNH TẠO PHÔI HEO NHÂN BẢN VÔ TÍNH TỪ TRỨNG HEO CHÍN *IN VITRO*

Nguyễn Bá Tư¹

1. Viện Phát triển ứng dụng, trường Đại học Thú Dâu Một

TÓM TẮT

Quy trình nhân bản vô tính heo cũng như các loài khác đều phải hướng đến việc tối ưu hóa quy trình nhằm thỏa mãn các yếu tố cần thiết phục vụ cho các sự kiện sẽ diễn ra xuyên suốt quá trình tái lập trình hệ gene tế bào sinh dưỡng của động vật cho nhân bên trong bào tương của trứng động vật chuyển nhân. Có thể chia quy trình nhân bản vô tính heo thành các đoạn: (1) Thiết lập dòng tế bào cho nhân và nuôi trứng chín trong phòng thí nghiệm (*in vitro*); (2) Thiết lập quy trình lấy nhân và chuyển nhân; (3) Thiết lập quy trình kích hoạt trứng chuyển nhân phát triển *in vitro*; (4) Thiết lập quy trình nuôi phôi chuyển nhân; và (5) Thiết lập quy trình chuyển phôi vào cơ thể heo mẹ mang thai hộ.

Từ khóa: chuyển nhân, lấy nhân, nhân bản vô tính, phôi heo, trứng heo chín *in vitro*

1. THIẾT LẬP DÒNG TẾ BÀO CHO NHÂN VÀ NUÔI TRỨNG CHÍN TRONG PHÒNG THÍ NGHIỆM (*IN VITRO*)

1.1. Thiết lập dòng tế bào cho nhân

Dòng tế bào cho nhân (donor cell line) được thiết lập bao gồm nhiều loại khác nhau tùy theo yêu cầu và mục đích của từng nghiên cứu. Đặc điểm quan trọng nhất của tế bào cho nhân mà các nhà khoa học quan tâm chính là trạng thái toàn năng (totipotency) của dòng tế bào đó, nói chung các dòng tế bào càng ở trạng thái toàn năng cao thì sự kỳ vọng khả năng tái lập trình càng cao, các dòng tế bào hiện nay đang được sử dụng là phôi thai, tế bào sợi trưởng thành từ các mẫu vật như tai (heo, bò, dê, cừu...), tế bào đuôi (chuột), thậm chí tế bào máu cũng có thể làm nguồn cho nhân (Prather et al. 1989).

Các nghiên cứu gần đây cho thấy, chu kỳ tế bào cho nhân có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng hòa hợp với các yếu tố tái biệt hóa bên trong bào tương của trứng chuyển nhân, cụ thể, hiệu quả phát triển phôi tốt nhất khi chu kỳ tế bào cho nhân ở trạng thái G₀ hoặc G₁. Thông thường trong một quần thể tế bào, sẽ có rất nhiều trạng thái chu kỳ khác nhau, vì vậy, để thuận lợi cho việc lựa chọn tế bào khi chuyển nhân, các nhà khoa học thường thiết lập một quy trình đưa chu kỳ tế bào về trạng thái mong muốn gọi là “đồng bộ hóa chu kỳ tế bào- Synchronization) nhờ việc nuôi tế bào trong môi trường DMEM chỉ với 0.5% FBS (phương pháp Starvation), hoặc thậm chí có thể dùng phương pháp cắt bỏ nguồn oxygen (hypoxia) nhằm đưa trạng thái tế bào về trạng thái cùng cực cũng đã được chứng minh giúp tăng khả năng tái lập trình gene và phát triển phôi nhân bản vô tính. Tuy nhiên, các phương pháp này cũng có những hạn chế nhất định do trong điều kiện *in vitro* thiếu dinh dưỡng và oxy có thể gây stress tạo điều kiện cho quá trình lão hóa và chết theo chương trình (apoptosis) được kích hoạt (Macháty and Prather 1998); (Hyun et al. 2016; Dang et al. 2020).

1.2. Thiết lập quy trình nuôi trứng heo chín *in vitro* (In-vitro maturation, IVM)

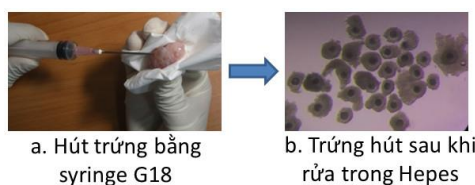
Trứng chuột trong các nghiên cứu thường được thu nhận trực tiếp *in vivo* nhờ quy trình kích hoạt bằng tiêm hormone sinh dục (thường được sử dụng hiện nay là PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) và hCG (human chorionic gonadotropin). Tuy nhiên, đối với heo và các loài thú lớn khác, việc dùng hormone sẽ ảnh hưởng đến chất lượng thịt, vì vậy, trứng chủ yếu được thu nhận từ lò giết mổ gia súc sau đó sẽ được nuôi chín nhân tạo trong phòng thí nghiệm. Trứng heo thu từ lò mổ sẽ ở nhiều giai đoạn khác nhau, thường sẽ ở giai đoạn giảm phân I, sau đó nhờ hệ thống nuôi nhân tạo sẽ tiến triển đến khi chín tại kỳ giữa của giảm phân II. Chính vì vậy, việc thiết lập quy trình nuôi chín trứng heo *in vitro* thường gặp nhiều khó khăn xuất phát từ điều kiện kỹ thuật cũng như cơ sở vật chất, ngoài ra việc bổ sung các yếu tố sinh trưởng (growth factors) sẽ đóng vai trò quyết định thúc đẩy trứng heo chín *in vitro*. Chất lượng trứng heo chín *in vitro* sẽ quyết định trực tiếp đến khả năng tái lập trình bộ gene của tế bào cho nhân bên trong bào tương trứng, vì vậy, việc thiết lập quy trình nuôi trứng heo chín có ý nghĩa đặc biệt quan trọng (Kikuchi et al. 2000; Hirao et al. 1994)

1.2.1. Thu nhận và nuôi trứng chín (Silvestri et al. 2021)

Buồng trứng heo được thu từ lò mổ tại địa phương, được bảo quản trong bình giữ nhiệt chứa dung dịch PBS-PVA trong quá trình vận chuyển về phòng thí nghiệm.

Thu nhận trứng heo bằng kỹ thuật chọc hút (aspiration method)

Phức hợp tế bào hạt và trứng được thu nhận bằng phương pháp chọc hút sử dụng syringe với đầu kim G18.



Hình 1. Thu nhận trứng heo bằng kỹ thuật chọc hút

Chú ý: - Chỉ hút các nang trứng có kích thước 4-6 mm.

- Trứng được lựa chọn có đủ lớp tế bào hạt (cumulus cells) và kích thước như nhau

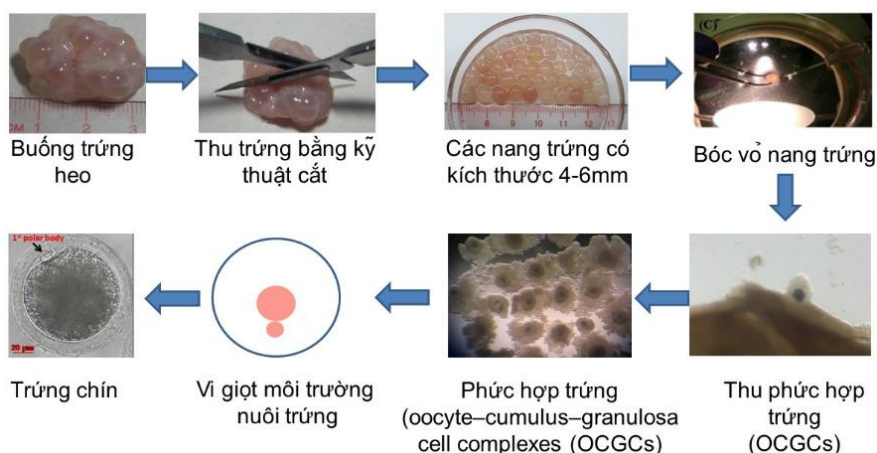
- Trứng sau khi hút phải rửa sạch trong các vi giọt chứa Hepes ít nhất 3 lần bằng mouthpepete

- Thao tác chuyển rửa trứng trong các vi giọt cần nhẹ nhàng nhằm đảm bảo giữ nguyên các lớp tế bào hạt (ít nhất còn 4-5 lớp).

Ưu điểm: Ưu điểm của phương pháp thu nhận trứng bằng kỹ thuật chọc hút là nhanh, dễ làm, có thể thu được lượng trứng nhiều trong thời gian ngắn

Nhược điểm: Thu nhận trứng bằng kỹ thuật chọc hút có những nhược điểm: (1) Khó phân biệt được chất lượng trứng do trong nang trứng có những trứng đã bị thoái hóa và nổi lên (floating) nhưng sau khi hút thì khó phân biệt và loại trừ; (2) Áp lực syringe sẽ có thể gây tổn hại đến mối liên kết lớp tế bào hạt và trứng (Gap-junction) đây là vị trí đặc biệt nơi diễn ra sự trao đổi các tín hiệu tế bào giữa trứng và các tế bào hạt, khi hệ thống tín hiệu bị tổn thương sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến quá trình chín sinh lý của trứng; và (3) Kỹ thuật chọc hút trứng sẽ chỉ thu được trứng và một số lớp tế bào hạt (cumulus cell layers), trong khi đó còn các lớp tế bào granulosa rất quan trọng lại không thể được thu nhận bằng kỹ thuật này. Lớp tế bào granulosa được xem như lớp tế bào gốc có nhiều nhiệm vụ quan trọng cung cấp các yếu tố sinh trưởng (growth factors) cho trứng như Lif (Leukemia inhibitory factor); FSH (Follicle stimulating hormone).

Thu nhận trứng heo bằng kỹ thuật cắt trứng (Dissection methods)



Hình 2. Quy trình thu nhận và nuôi chín trứng heo bằng kỹ thuật cắt trứng

Với nhiều ưu điểm vượt trội, phương pháp thu nhận trứng bằng kỹ thuật cắt trứng hiện nay được áp dụng rộng rãi nhất.

Chú ý: - Chỉ lựa chọn cắt các nang trứng có độ đồng đều như nhau về kích thước (4-6 mm) và màu sắc

- Tránh làm vỡ các nang trứng trong quá trình cắt và bóc vỏ nang trứng
- Xác định 1 điểm đen bên trong nang trứng sau đó lật ngược lại và xé nang trứng; dùng forcep lấy cả trứng và các lớp tế bào Granulosa để đảm bảo sẽ thu được các trứng có đầy đủ phức hợp (oocyte-cumulus-granulosa cell complexes(OCGCs)).

Nhược điểm: Phương pháp thu nhận trứng bằng kỹ thuật cắt trứng đòi hỏi công phu, tốn thời gian

Ưu điểm: Phương pháp này cho phép lựa chọn các trứng có chất lượng đồng đều, tốt nhất. Đặc biệt, kỹ thuật này cho phép thu nhận trứng với phức hợp (OCGCs) sẽ được kỳ vọng cung cấp đầy đủ các yếu tố cần thiết giúp trứng phát triển tốt nhất (Dang, Duy et al. 2018)

1.2.2 Nuôi trứng chín in vitro (Linh and Hiep 2020; Zhao et al. 2022)

Môi trường: TCM199 (Sigma Chemical Co., USA) bổ sung 10% dịch chiết nang trứng, 0.1 IU/ml hCG (Human chorionic gonadotropin), 5ug/ml Sodium pyruvate, 10% FBS (Fetal bovine serum)

Cách thu nhận dịch chiết nang trứng:

Sử dụng syringe G18 thu nhận dịch chiết nang trứng tương tự như kỹ thuật chọc hút trứng; lựa chọn các nang trứng to đồng đều, trong suốt, dịch nang trứng sau khi thu nhận được ly tâm 4000 vòng/phút 2-3 lần mỗi lần 10 phút; sau đó đem lọc 0.22um, chia nhỏ cho mỗi lần sử dụng và bảo quản -20 độ.

Cách làm vi giọt môi trường

Kỹ thuật làm vi giọt trong nuôi trứng in vitro rất quan trọng

Vi giọt hiện đang được áp dụng phổ biến trên thế giới là vi giọt nổi (floating drop) với lượng môi trường khoảng 120-150µl/giọt cho 10-15 trứng, tại phòng thí nghiệm của chúng tôi tiến hành nâng cấp lên 500µl/giọt cho 20 trứng giúp hỗ trợ không gian và lượng môi trường dinh dưỡng cho trứng phát triển.

Trước hết dùng pipete tạo 1 giọt 200 μl dưới đáy đĩa, sau đó phủ tràn dầu (mineral oil); tiếp tục bổ sung thêm 300 μl sẽ có được 1 vi giọt nổi 500 μl (hình 2,H).

Lưu ý: Vi giọt môi trường cần được ủ trong tủ CO_2 ít nhất 1 giờ trước khi nuôi trứng.

Thời gian nuôi trứng

Hiện nay trên thế giới thường có 2 quy trình nuôi chín trứng heo *in vitro*

- Nuôi liên tục: Toàn bộ trứng heo được nuôi liên tục trong tủ nuôi 40-42 giờ

- Nuôi thay đổi: Trứng heo được nuôi trong môi trường có đầy đủ các yếu tố trong suốt 20 giờ đầu, sau đó sẽ chuyển trứng sang môi trường mới không sử dụng hormone trong 20-22 giờ sau

Tiêu chuẩn đánh giá trứng chín

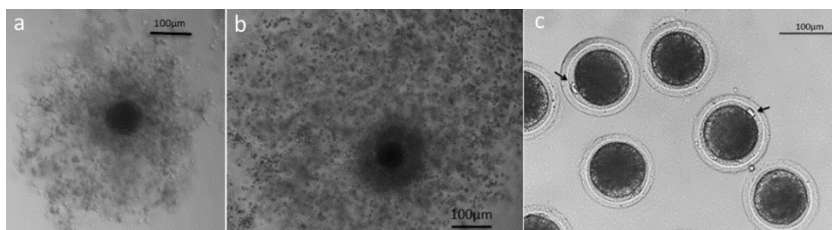
Có hai tiêu chuẩn đánh giá hình thái sự trưởng thành của tế bào trứng (Van Thuan, Harayama et al. 2002):

- Dựa vào sự giãn nở của các lớp tế bào hạt (lớp tế bào cumulus)

+ Tế bào trứng chín không tốt hoặc chưa chín: Lớp tế bào hạt giãn nở nhỏ, không đều, ít, độ kết dính với trứng lỏng lẻo (hình 3 a)

+ Tế bào trứng chín tốt: Lớp tế bào hạt giãn nở rộng, đều, độ kết dính với trứng chặt chẽ (hình 3 b)

- Dựa vào sự xuất hiện thể cực thứ nhất: Tế bào trứng chín thể hiện thể cực thứ nhất (1^{st}PB) xuất hiện rõ, tròn đều (hình 3 c)



Hình 3. Tiêu chuẩn đánh giá sự trưởng thành của trứng trong điều kiện nuôi cấy *in vitro*

Trứng heo sau khi chín (40-42 giờ nuôi) sẽ được loại bỏ lớp tế bào hạt (cumulus cell layers) bằng enzyme hyaluronidase, sau khi lớp tế bào hạt được loại bỏ hoàn toàn bằng mouthpepette trong môi trường HEPES, trứng sẽ được ủ ngược trở lại trong môi trường nuôi đến khi tiến hành các thí nghiệm tiếp theo (Dang, Duy et al. 2018).

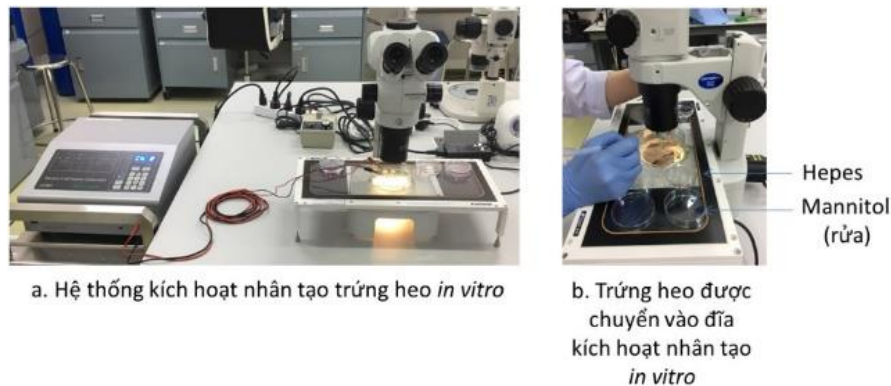
2. THIẾT LẬP QUY TRÌNH KÍCH HOẠT NHÂN TẠO TRỨNG HEO *IN VITRO* (KWON ET AL. 2014)

Thiết lập quy trình kích hoạt nhân tạo thành công đối với trứng chuyển nhân có ý nghĩa đặc biệt quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả phát triển phôi giai đoạn tiền làm tổ. Hiện nay có 2 phương pháp chính kích hoạt trứng nhân tạo là sử dụng hóa chất hoặc dòng điện với cường độ thích hợp. Mục tiêu của quy trình kích hoạt nhân tạo là giúp các sự kiện diễn ra bên trong tế bào trứng giống như cách mà tinh trùng đã thực hiện trong quá trình thụ tinh. Đối với trứng heo, quy trình phổ biến đang được áp dụng hiện nay là sử dụng dòng điện qua một chương trình đã được thiết lập phù hợp với từng loại máy. Trong quy trình này, chúng tôi đang sử dụng hệ máy Electro Cell fusion generator - LF201. Chúng tôi đã thiết lập thành công quy trình kích hoạt trứng heo nhân tạo trong môi trường Mannitol (0.3M), bổ sung, 0.1 mM MgSO_4 , 0.05 mM CaCl_2 .

2.1 Quy trình kích hoạt trứng heo (*Electrical porcine oocyte activation*)

- Trứng được rửa trong Mannitol 1 phút trước kích hoạt
 - Chuyển trứng vào đĩa kích hoạt và tiến hành kích hoạt theo chương trình đã thiết lập sẵn trên máy kích hoạt
 - Sau khi kích hoạt, chuyển toàn bộ trứng vào Mannitol 3 phút
 - Rửa trứng trong Hapes
 - Chuyển trứng vào môi trường nuôi phôi có bổ sung CB (5µg/ml) trong 6 giờ
- Chú ý: Mỗi lần kích hoạt trứng thường chỉ khoảng 15-20 trứng/ đĩa kích hoạt (chamber)
Cần đảm bảo thời gian rửa trứng trong Mannitol trước và sau khi kích hoạt đúng thời gian
Kiểm tra kỹ các thông số kỹ thuật của máy trước và sau khi kích hoạt

Có thể quan sát dưới kính hiển vi thời điểm kích hoạt, nếu thấy trứng bị rung và bám vào thành của hai điện cực của chamber thì có nghĩa trứng đã được kích hoạt.

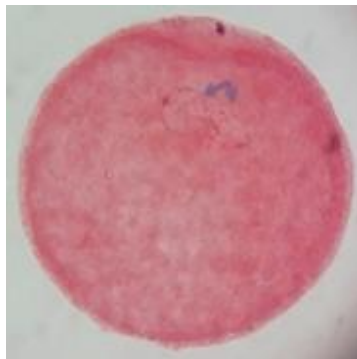


Hình 4. Quy trình kích hoạt nhân tạo trứng heo

2.2. Kiểm tra kết quả kích hoạt nhân tạo trứng heo

Việc kiểm tra kết quả kích hoạt nhân tạo trứng heo có ý nghĩa quan trọng quyết định đến sự thành công của toàn bộ quy trình kích hoạt trứng.

Quy trình kiểm tra bằng kích hoạt trứng trinh sản (Parthenogenesis) là phù hợp nhất. Trứng sau kích hoạt được chuyển vào môi trường IVD + CB (5µg/ml) sau 6 giờ, Trứng được cố định và nhuộm trong Orcine, nếu thấy xuất hiện hai nhân cái (pronuclear) có kích thước như nhau thì chứng tỏ trứng đã được kích hoạt thành công (hình 5).



Hình 5. Trứng heo sau khi kích hoạt 6 giờ, thấy sự xuất hiện của 2 nhân cái (Female pronuclear) có kích thước như nhau (mũi tên)

3. THIẾT LẬP QUY TRÌNH LẤY NHÂN VÀ CHUYỂN NHÂN TẠO PHÔI HEO NHẬN BẢN VÔ TÍNH

3.1 Chuẩn bị tế bào cho nhân (Jiao et al., 2021)

Tế bào sinh dưỡng đã được nuôi và cấy chuyển xử lý trong môi trường nghèo dinh dưỡng ít nhất 5 ngày (starvation) nhằm đồng bộ hóa chu kỳ tế bào ở giai đoạn G₀ hoặc G₁ sẽ thuận lợi cho sự tương hợp bộ gene tế bào cho nhân và bào tương của trứng chuyển nhân.

Tế bào đang nuôi cấy được xử lý trong Trypsine 0,25% trong 5 phút nhằm giúp các tế bào tách rời nhau. Thu quần thể tế bào bằng pipete và rửa trong HEPES ly tâm chậm (spindown) nhẹ nhằm tránh tổn thương tế bào. Sau khi rửa 3 lần, Tế bào được chuyển vào vi giọt PVP 8% đã chuẩn bị sẵn cho vi thao tác.



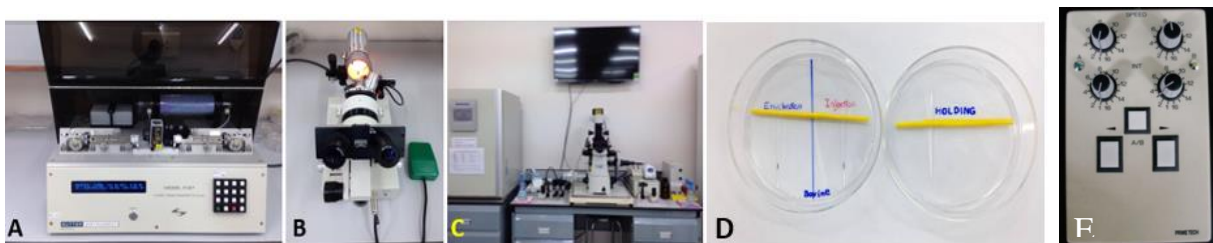
Hình 6. Tế bào cho nhân trong PVP 8%

3.2 Chuẩn bị vi kim cho quá trình lấy/ chuyển nhân (Vajta et al., 2007)

Việc chuẩn bị một bộ kim tốt đóng vai trò quan trọng cho tỉ lệ thành công trong quá trình chuyển nhân. Một bộ kim cho quá trình chuyển nhân bao gồm: một kim giữ trứng (holding pipette) giúp cố định trứng cho quá trình lấy nhân và chuyển nhân, một kim lấy nhân (enucleation pipette) và kim chuyển nhân (injection pipette). Mỗi loại kim có kích thước và hình dạng khác nhau cho các mục đích khác nhau.

Kéo kim vi kim (Micropipette pulling)

Kim được sử dụng là kim mao dẫn Borosilicate: Đường kính ngoài 1.0 mm, đường kính trong 0.75 mm. Sử dụng chương trình như sau cho máy kéo kim: Heat = 570 Pull = 10 Vel = 90 Time = 150 Pressure = 25.



Hình 7. Các thiết bị, vật liệu sử dụng trong quá trình chuyển nhân trứng heo. (A) Máy kéo kim (Micropipette puller), (B) Máy cắt kim (Microforge), (C) Hệ thống vi kim, (D) Đĩa trữ kim vi tiêm. (E) Bộ điều khiển chuyển kênh piezo A/B.

Tạo hình kim lấy nhân và chuyển nhân (enucleation and injection)

1. Kim sau khi được kéo bằng máy kéo vi kim sẽ được lắp vào máy cắt kim (microforge).
2. Đầu kim sẽ được để ngang tiệm cận với đầu thủy tinh (được nối với dây chịu nhiệt platinum) (Hình 7A).

Chú ý: Vị trí kim có đường kính trong vào khoảng 12-15 μm (cho kim lấy nhân) hoặc 8-10 μm (cho kim chích/ chuyển nhân).

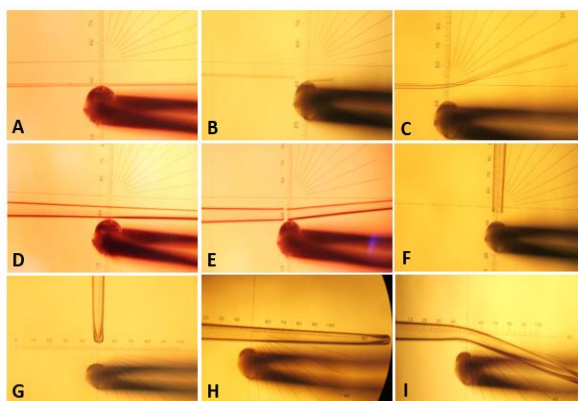
3. Dây dẫn nhiệt được đốt nóng để làm nóng chảy đầu kim. Đầu kim sẽ tự vỡ, với đường cắt thẳng, sau khi ngưng dẫn nhiệt (**Hình 7 B**).

Chú ý: đầu kim nên kết thúc bằng đường cắt thẳng, không bị răng cưa. Đầu kim bị răng cưa sẽ dễ làm chết trứng.

4. Kim sẽ được bẻ với góc khoảng 19-20 độ (**Hình 7 C**).

5. Thủy ngân sẽ được bơm vào thân kim lấy nhân/kim chuyển nhân và bảo quản trong đĩa petri 90 mm ở nhiệt độ khoảng 25°C (**Hình 7 D**).

Chú ý: Thủy ngân dùng để hỗ trợ cho hệ thống piezo và là một chất độc hại. Nên đeo bao tay và sử dụng trong buồng hút hóa chất (fume hood).



Hình 7. Các bước chuẩn bị kim trong quá trình chuyển nhân trứng heo

Tạo hình kim giữ trứng (Holding pipette)

1. Như đã đề cập ở trên, kim mao dẫn sau khi được kéo sẽ được đặt ngang tiệm cận với đầu thủy tinh và cắt ở vị trí có đường kính trong khoảng 60-90 μm (**Hình 7D-E**).

2. Đầu kim sau khi cắt sẽ được xoay 1 góc 90 độ (vuông góc với sợi nung nhiệt) (**Hình 7F**).

3. Tăng nhiệt độ đến gần cực đại cho đến khi đầu kim thu nhỏ lại với đường kính khoảng 10 μm (**Hình 7G**).

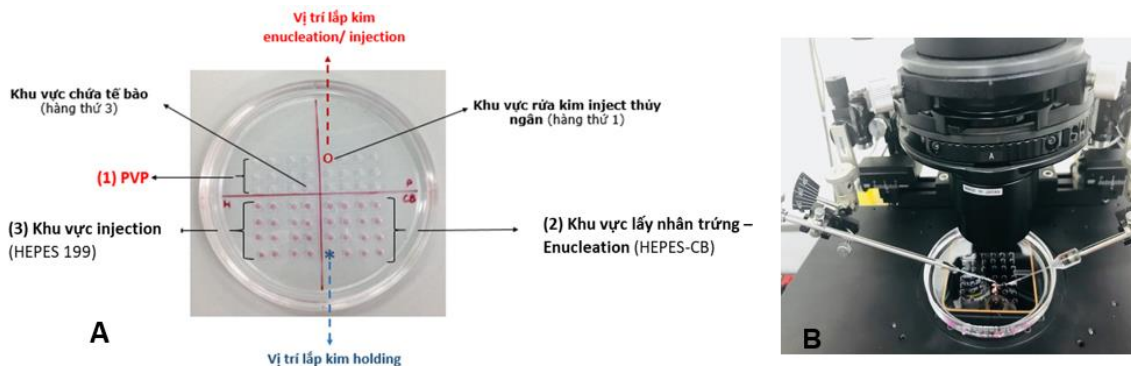
4. Kim sẽ được bẻ với góc khoảng 19-20 độ (**Hình 7H-I**).

Chuẩn bị đĩa làm vi kim và đĩa nuôi cấy

Đĩa chuẩn bị cho quá trình chuyển nhân được sử dụng bằng nắp của đĩa petri nhựa 90mm (Biologix) vì nắp đĩa có phần viền khung thấp nên sẽ thuận tiện cho việc bố trí kim giữ trứng (holding) và kim lấy nhân/ chuyển nhân (enucleation/ injection). Sơ đồ đĩa chuyển nhân được hướng dẫn ở **Hình 8**: (1) Những giọt Polyvinyl-pyrrolidone (PVP) sẽ được bố trí ở phần nửa trên của đĩa petri và xếp thành 3 hàng; (2) Môi trường HEPES-CB được sắp xếp ở vị trí bên phải ở dưới; (3) những giọt HEPES 199 cho quá trình chích nhân sẽ được đặt ở vị trí bên trái ở dưới của đĩa petri.

1. Kim holding được bố trí ở phần dưới và chính giữa đĩa petri (**Hình 8**). Khi lắp kim holding cần chắc chắn rằng kim đã được lắp thẳng, phần góc kim phải song song với mặt phẳng và toàn bộ vị trí của kim phải nằm ở chính giữa giọt HEPES 199.

2. Kim lấy nhân và chuyển nhân (enucleation & injection) được lắp ở giọt PVP đầu hàng đầu tiên (**Hình 8**). Đây là vị trí rửa kim, nơi mà thủy ngân được đẩy ra từ kim nhằm mục đích đẩy những vật thể dính vào lòng kim và thành kim trong quá trình lấy nhân và chuyển nhân. Giống như kim holding, kim lấy nhân và chuyển nhân cũng phải được lắp thẳng, góc kim song song với mặt phẳng.



Hình 8. Sơ đồ đĩa và lắp đặt đĩa SCNT trên kính hiển vi vi thao tác

(A. Sơ đồ đĩa vi thao tác; B. Vị trí lắp đặt đĩa vi thao tác trên kính hiển vi Vi thao tác)

3.3 Quá trình lấy nhân trứng (enucleation) (Atabay et al. 2001)

1. Một nhóm 10 trứng được chuyển vào khu vực lấy nhân chứa CB khoảng 10 phút và bắt đầu lấy nhân (**Hình 9**).

2. Trứng được đặt ở phần nửa trên của giọt môi trường. Mỗi khi hoàn thành quá trình lấy nhân, từng trứng một sẽ được đẩy xuống vị trí nửa dưới của giọt môi trường nhằm phân biệt giữa trứng đã lấy nhân và chưa lấy nhân.

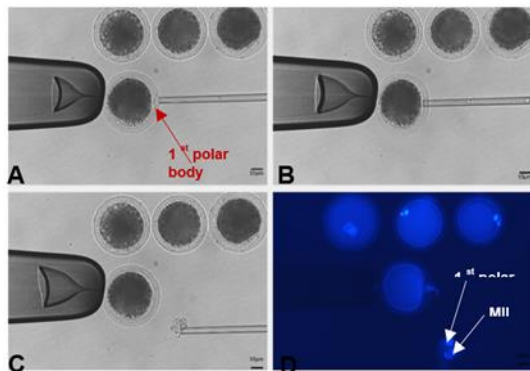
3. Ở heo, mặt phẳng phân bào (metaphase plate) có nhiễm sắc thể liên kết với thể cực đầu (1st polar body) bởi thoi vô sắc (micro-spindle). Do đó, khi lấy nhân, mặt phẳng trứng có thể cực đầu sẽ được cố định ở vị trí 3 giờ (**Hình 9 A**).

4. Sử dụng sóng piezo kênh A để làm thủng màng zona (zona pellucida) và đưa kim lấy nhân vào (**Hình 9B-C**).

5. Nhẹ nhàng hút thể cực đầu và tế bào chất xung quanh, nơi được cho là có sự hiện diện của nhân trứng (**Hình 9 D**).

6. Trứng sau khi được lấy nhân thành công sẽ được đẩy về phía dưới và đợi 20 phút trước khi chuyển vào môi trường ủ.

7. Các mẻ 10 trứng tiếp theo sẽ được thực hiện liên tục như trên



Hình 9. Các thao tác trong quá trình lấy nhân trứng heo

Chú ý: Việc nhuộm huỳnh quang thường chỉ được áp dụng đối với khối nhân đã được lấy ra để xác định sự thành công của quá trình lấy nhân, trong thực tế sẽ không áp dụng đối với trứng đã lấy nhân vì sẽ tổn hại cho trứng.

3.3 Quá trình chuyển nhân tế bào vào trứng đã lấy nhân (*donor nuclei injection*) (Lee et al., 2003; Koo et al., 2000)

Tế bào sinh dưỡng sau khi dùng Trypsin để tách khỏi đĩa nuôi cấy sẽ được rửa với DMEM và giữ trong 200 μ L HEPES 199 ở 37°C đến khi sử dụng.

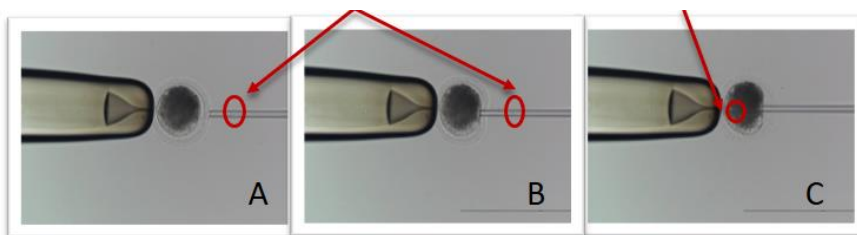
1- Tế bào được chuyển vào hàng thứ 3 của khu vực PVP (**Hình 8**).

2- Trứng đã lấy nhân chuyển vào khu vực injection (**Hình 8**).

3- Dùng kim injection hút từ 5-7 tế bào vào trong lòng kim. Loại bỏ thành tế bào bằng cách hút và nhả tế bào ra vào kim. **Chú ý:** không nên hút quá 10 tế bào vì sẽ rất dễ gây kẹt/ dính tế bào mỗi khi sóng Piezo được sử dụng. Tránh lấy những tế bào có kích thước lớn vì có thể những tế bào đó đang ở pha phân chia của vòng tế bào.

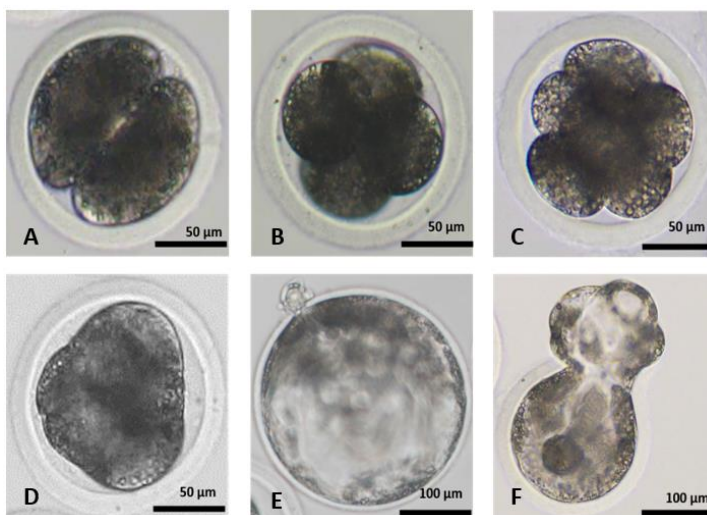
4- Làm thủng màng zona bằng sóng piezo kênh A và đưa kim chuyển nhân vào gần bên đối diện Trứng sau khi chuyển nhân tế bào (**Hình 10A, B**) sẽ được đẩy về phía dưới (**Hình 10C**) và đợi 20 phút trước khi chuyển vào môi trường ủ và sẵn sàng cho quá trình kích hoạt trứng nhân tạo ở bước tiếp theo.

Chú ý: Quá trình chuyển nhân phải được thực hiện ở nhiệt độ phòng (25°C). Không sử dụng bàn giữ nhiệt (thermoplate) trong suốt quá trình lấy nhân cũng như chuyển nhân.



Hình 10. Quá trình chuyển nhân tế bào sinh dưỡng vào trứng đã lấy nhân (Mũi tên chỉ nhân tế bào sinh dưỡng trong quá trình chuyển nhân)

3.5 Đánh giá quá trình phát triển phôi heo nhân bản vô tính (Zhou, Huang et al. 2013)



Hình 11. Các giai đoạn phát triển của phôi heo nhân bản vô tính heo (A. 2 TN; B. 4 TB; C. 8 TB; D. phôi dâu; E. Phôi nang (bắt đầu thoát màng); F. Phôi nang thoát màng)

4. KẾT LUẬN

Việc thiết lập quy trình tạo phôi heo nhân bản vô tính bao gồm một tổ hợp các kỹ thuật hiện đại, chuyên sâu. Nghiên cứu quá trình tạo phôi heo nhân bản vô tính có nhiều ứng dụng trong kỹ thuật y sinh, hỗ trợ sinh sản, và nghiên cứu về tái biệt hóa tế bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Atabay, E. C., et al. (2001). "Factors affecting enucleation rates of bovine and porcine oocytes after removal of cumulus cells by vortexing." *Journal of Reproduction and Development* **47**(6): 365-371.
2. Dang- Nguyen, T. Q., et al. (2020). "Combined refinements to somatic cell nuclear transfer methods improve porcine embryo development." *Journal of Reproduction and Development* **66**(3): 281-286.
3. Dang, H., et al. (2018). A Comparative Study on Meiotic Competence of Pig Oocyte by Two Methods for Collection: Aspiration and Dissection. 6th International Conference on the Development of Biomedical Engineering in Vietnam (BME6) 6, Springer.
4. Hirao, Y., et al. (1994). "In vitro growth and maturation of pig oocytes." *Reproduction* **100**(2): 333-339.
5. Hyun, H., et al. (2016). "Cell synchronization by rapamycin improves the developmental competence of porcine SCNT embryos." *Cellular Reprogramming (Formerly "Cloning and Stem Cells")* **18**(3): 195-205.
6. Jiao, D., et al. (2021). "Improving porcine SCNT efficiency by selecting donor cells size." *Cell Cycle* **20**(21): 2264-2277.
7. Kikuchi, K., et al. (2000). "Maturation/M-phase promoting factor: a regulator of aging in porcine oocytes." *Biology of reproduction* **63**(3): 715-722.
8. Koo, D.-B., et al. (2000). "In vitro development of reconstructed porcine oocytes after somatic cell nuclear transfer." *Biology of reproduction* **63**(4): 986-992.
9. Kwon, D., et al. (2014). "Optimizing Electrical Activation of Porcine Oocytes by Adjusting Pre-and Post-Activation Mannitol Exposure Times." *Reproduction in domestic animals* **49**(6): 995-999.
10. Lee, G.-s., et al. (2003). "Improvement of a porcine somatic cell nuclear transfer technique by optimizing donor cell and recipient oocyte preparations." *Theriogenology* **59**(9): 1949-1957.
11. Linh, N. V. and N. T. Hiep (2020). "Effects of in vitro maturation media on in vitro fertility of porcine oocytes and early development of embryos." *Vietnam Journal of Biotechnology* **18**(2): 249-255.
12. Macháty, Z. and R. S. Prather (1998). "Strategies for activating nuclear transfer oocytes." *Reproduction, Fertility and Development* **10**(8): 599-614.
13. Prather, R. S., et al. (1989). "Nuclear transplantation in early pig embryos." *Biology of reproduction* **41**(3): 414-418.
14. Silvestri, G., et al. (2021). "Identification of optimal assisted aspiration conditions of oocytes for use in porcine in vitro maturation: A re-evaluation of the relationship between the cumulus oocyte complex and oocyte quality." *Veterinary Medicine and Science* **7**(2): 465-473.
15. Vajta, G., et al. (2007). "Somatic cell nuclear transfer in pigs: recent achievements and future possibilities." *Reproduction, Fertility and Development* **19**(2): 403-423.
16. Van Thuan, N., et al. (2002). "Characteristics of preimplantational development of porcine parthenogenetic diploids relative to the existence of amino acids in vitro." *Biology of reproduction* **67**(6): 1688-1698.
17. Zhao, H., et al. (2022). "Supplementation of SDF1 during pig oocyte in vitro maturation improves subsequent embryo development." *Molecules* **27**(20): 6830.
18. Zhou, Y., et al. (2013). "Scriptaid affects histone acetylation and the expression of development-related genes at different stages of porcine somatic cell nuclear transfer embryo during early development." *Chinese Science Bulletin* **58**: 2044-2052.

MÔ TẢ PHÂN LOẠI MỘT SỐ LOÀI NẤM KÝ SINH CÔN TRÙNG CHI *CORDYCEPS* ĐƯỢC THU NHẬN TẠI SINH CẢNH RỪNG ẨM ĐỘC SƯỜN NÚI LANGBIANG, HUYỆN LẠC DƯƠNG, TỈNH LÂM ĐỒNG

Vương Lợi¹

1. Viện Phát triển ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Cordyceps là chi nấm ký sinh côn trùng, hay còn gọi là chi Nấm Đông trùng hạ thảo vì loài nấm Đông trùng hạ thảo (*Ophiocordyceps sinensis*) được hầu hết mọi người biết đến là thành viên của Chi *Cordyceps*. Ở Việt Nam có khoảng vài chục loài nấm thuộc Chi *Cordyceps* phân bố từ Bắc chí Nam. Tuy nhiên, tập trung nhiều ở những nơi có hệ sinh thái rừng tự nhiên, đa dạng thành phần loài thực vật và đa dạng thành phần loài côn trùng. Khu vực Núi Langbiang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng cũng có nhiều đặc điểm tương đồng nên có thể là nơi phù hợp để có nhiều loài nấm ký sinh côn trùng thuộc chi *Cordyceps* phân bố. Nghiên cứu này được tiến hành thu mẫu vào đợt đầu mùa mưa tháng 5 năm 2023. Mục tiêu của nghiên cứu là bước đầu tìm hiểu và định danh các loài nấm thuộc Chi *Cordyceps* được phân bố tại khu vực Núi Langbiang, tỉnh Lâm Đồng. Bằng việc mô tả đặc điểm hình thái kết hợp với giải phẫu hình thái để bước đầu định danh các mẫu nấm ký sinh trung thu được. Nghiên cứu đã đạt được kết quả bước đầu phân loại 4 loài nấm ký sinh côn trùng thuộc chi *Cordyceps*, bao gồm: *Cordyceps* sp1., *Cordyceps* sp2., *Cordyceps* sp3. và *Ophiocordyceps langbianensis*. Nghiên cứu này là nền tảng ban đầu để có thể tiến hành các nghiên cứu chi tiết hơn về định loại, về giá trị dược liệu và hay khả năng nuôi trồng nhân tạo để thu nhận quả thể hay các hoạt chất thành phần.

Từ khóa: *Cordyceps*, mô tả hình thái, Nấm ký sinh côn trùng

1. GIỚI THIỆU

Tại Việt Nam, tính đến nay chưa có tài liệu nào tập hợp đầy đủ và công bố chính xác số lượng loài nấm ký sinh côn trùng thuộc Chi *Cordyceps* được phát hiện và phân bố tại Việt Nam. Khu vực Núi Mẹ thuộc Cụm Núi Langbiang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng với đa dạng hệ sinh thái rừng ẩm độc theo tuyến đường lên đỉnh Núi Mẹ. Tại đây đã có rất nhiều nghiên cứu về đa dạng hệ thực vật, lưỡng cư, côn trùng, nấm lớn và trong đó đặc biệt là các loài nấm ký sinh côn trùng thuộc chi *Cordyceps*.

Năm 2011, Phạm Thị Hạnh và cộng sự đã ghi nhận loài mới *Ophiocordyceps langbianensis* tại khu vực Núi Langbiang [1]. Năm 2021, Lao Đức Thuận và cộng sự đã tiến hành phân tích đặc điểm di truyền và sinh học phân tử loài *Ophiocordyceps langbianensis* khẳng định chính xác đây là loài khác biệt so với các loài trước đây đã được ghi nhận [2].

Năm 2015, tác giả Nguyễn Phương Đại Nguyên ghi nhận 10 loài nấm thuộc họ Clavicipitaceae thuộc 3 chi *Cordyceps*, *Ophiocordyceps* và *Isaria* (Hình 1.1) tại Vườn Quốc Gia, Chư Yang Sin, tỉnh Đắk Lắk. Đa số các loài nấm sống ký sinh trên kiến và ong. Các mẫu nấm ký sinh côn trùng thu được chủ yếu phân bố trên mặt đất và trên lá cây.[3]

Năm 1982, Kobayasi đã xây dựng được một khóa định loại cho nhóm nấm *Cordyceps* và *Torrubiella* dựa trên bộ mẫu có 282 loài *Cordyceps*, 59 loài *Torrubiella* và 75 loài thuộc các chi khác, đây được coi là khóa định loại hình thái hoàn chỉnh nhất cho nhóm nấm này. Theo khóa định loại này, chi nấm *Cordyceps* gồm 3 dưới chi *Ophiocordyceps*, *Eucordyceps* và *Neocordyceps* dựa trên cơ sở cấu tạo thể chén (perithecia) và bào tử túi (ascospore). Ở các loài dưới chi *Ophiocordyceps*, thể chén có thể ẩn hoặc nhô lên bề mặt vùng sinh sản, bào tử túi hình thoi, có vách ngăn nhưng không tách rời thành các bào tử thứ cấp. Ở các loài dưới chi *Eucordyceps*, thể chén có thể ẩn sâu hoặc nhô lên, bào tử túi hình trụ, có vách ngăn và thường tách rời tạo nên các bào tử thứ cấp hình trụ cụt. Ở các loài dưới chi *Neocordyceps*, thể chén luôn luôn ẩn sâu, bào tử túi hình thoi, có vách ngăn...[4]



Loài *Cordyceps crinalis*



Loài *Cordyceps nutans*



Loài *Cordyceps axycephala*



Loài *Ophiocordyceps geniculata*



Loài *Ophiocordyceps lloydii*



Loài *Ophiocordyceps unilateralis*



Loài *Isaria* sp.1



Loài *Ophiocordyceps* sp.1



Loài *Cordyceps* sp.1

Hình 1. Một số loài nấm ký sinh côn trùng họ Clavicipitaceae

Núi Langbiang là một cụm núi cao nằm cách thành phố Đà Lạt 12 km thuộc địa phận huyện Lạc Dương. Hai núi cao nhất tại đây là núi Bà cao 2.167 m và núi Ông cao 2.124 m so với mặt nước biển. Nhìn từ trung tâm thành phố Đà Lạt có thể thấy núi Bà nằm bên trái, núi Ông nằm bên phải. Langbiang được ví như "nóc nhà" của Đà Lạt.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các loài nấm Cordyceps ký sinh trên ấu trùng côn trùng phân bố ở sinh cảnh rừng ẩm dọc sườn Núi Bà, Cụm núi LangBiang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa thực địa thu mẫu nấm

Lộ trình thu mẫu được thực hiện dọc theo tuyến đường mòn người dân địa phương và các du khách thích leo núi thường đi lên đỉnh núi Bà với độ cao 2.167m so với mực nước biển.

Thời điểm thực hiện thu mẫu: tháng 5 năm 2023.

2.2.2. Phân tích định danh bằng hình thái

Mẫu thu được sẽ được mang về Phòng thí nghiệm, Trường Đại học Thủ Dầu Một để tiến hành ghi nhận kích thước, chụp hình chi tiết các bộ phận, và giải phẫu để quan sát chi tiết hình dạng, cấu tạo, kích thước của cơ quan sinh sản, bào tử để định danh loài dựa theo Khoá phân loại của Kobayshi 1982.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả phân loại của *Cordyceps* sp. ký sinh trên sâu róm



Hình 2. *Cordyceps* sp1. ký sinh trên sâu róm

Mô tả đặc điểm hình thái: Từ khắp xung quanh cơ thể ký chủ sâu róm - ấu trùng của bộ Lepidoptera (bộ cánh vẩy) có nhiều quả thể với nhiều kích thước mọc túa ra xung quanh. Quả thể dạng sợi màu vàng cam ở cuống khi non, màu trắng ở phần ngọn (Hình 2). Khi trưởng thành, quả thể nấm đậm màu hơn, chiều dài từ 24 – 42mm. Vùng sinh sản bắt đầu cách gốc nấm 15 - 27mm và kéo dài lên đến 9 – 15mm, màu nâu sô cô la. Với đặc điểm hình thái như trên thì đây có thể là loài *Cordyceps militaris* hoặc *Cordyceps pseudomilitaris* thuộc chi *Cordyceps*. Để có thể định danh chính xác hơn cần tiếp tục nghiên cứu đặc điểm nuôi cấy và giải phẫu phân tích hình thái bào tử, cấu trúc thể chén.

Ký chủ: Sâu róm bộ Lepidoptera (bộ cánh vẩy).

Phân bố: Mẫu nấm trên bề mặt lớp thảm mục khu vực có độ cao từ 1.550m đến 1.600m. Thực vật chiếm ưu thế ở khu vực này cây lá rộng cao tầm 3m – 5m mọc dày đặc. Lớp lá phủ trên mặt đất chưa hoại mục nhiều do độ ẩm khu vực này tương đối. Khu vực tìm thấy mẫu có độ cao 1.550 – 1.600m.

3.2. Đặc điểm phân loại của *Cordyceps sp.* ký sinh trên ấu trùng sâu đất



Hình 3. *Cordyceps sp2.* ký sinh trên sâu đất

Mô tả đặc điểm hình thái: Từ phần đầu cơ thể ký chủ sâu đất màu vàng chanh nằm dưới mặt đất khoảng 10mm – 20mm quả thể mọc dài ra và hướng lên phía trên nhú lên khỏi mặt đất khoảng 15 – 45mm. Quả thể dạng sợi màu vàng chanh ở cuống khi non, màu vàng đậm hơn về phía ngọn (Hình 3). Khi trưởng thành, quả thể nấm có màu vàng đất ở vùng sinh sản, chiều dài quả thể từ 42 – 72mm. Vùng sinh sản bắt đầu cách gốc nấm 24 - 36mm và kéo dài lên đến 18 – 36mm, màu vàng đất. Với kết quả phân tích đặc điểm hình thái như trên thì loài thuộc chi *Cordyceps*. Để có thể định danh chính xác hơn cần tiếp tục nghiên cứu đặc điểm nuôi cấy và giải phẫu phân tích hình thái bào tử, cấu trúc thể chén.

Ký chủ: Sâu đất.

Phân bố: Mẫu có một phần quả thể nhú cao lên khỏi mặt đất khoảng 15 – 45mm. Ký chủ thường nằm ngang cách mặt đất 10 – 20mm. Thực vật chiếm ưu thế ở khu vực này cây lá rộng cao tầm 3m – 5m mọc dày đặc. Lốp lá phủ trên mặt đất chưa hoại mục nhiều do độ ẩm khu vực này tương đối. Khu vực tìm thấy mẫu có độ cao 1.550 – 1.600m.

3.3. Đặc điểm phân loại của *Cordyceps sp.* ký sinh trên ấu trùng ve sầu



Hình 4. *Cordyceps sp3.* ký sinh trên ấu trùng ve sầu

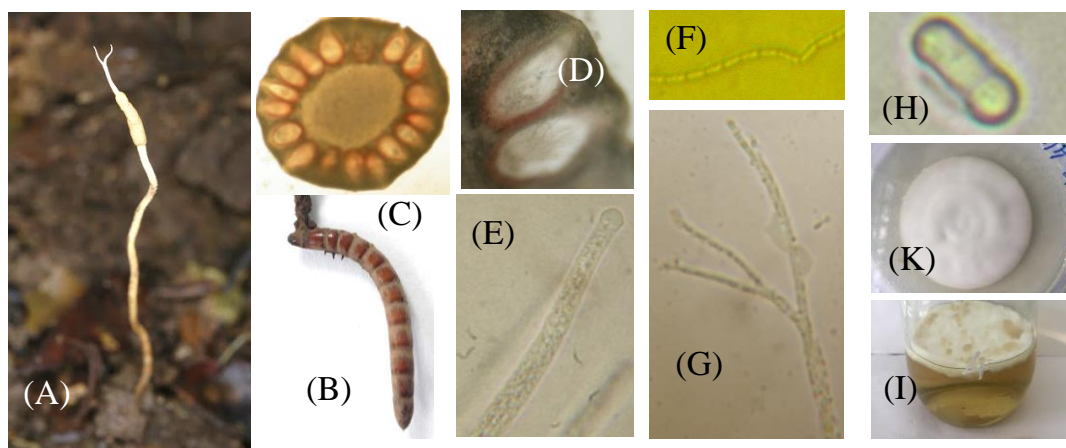
Mô tả đặc điểm hình thái: Từ phần đầu cơ thể ký chủ - ấu trùng ve sầu dưới mặt đất khoảng 10mm – 20mm quả thể mọc dài ra và hướng lên phía trên nhú lên khỏi mặt đất khoảng 15 – 45mm. Xung quanh cơ thể ký chủ có xuất hiện hệ sợi tơ nấm màu vàng chanh. Quả thể có khuynh hướng phân nhánh ở gốc cách mặt đất khoảng 5mm trở lên. Quả thể dạng xốp màu

vàng chanh ở cuống khi non, màu vàng nhạt hơn ở ngọn (Hình 4). Mẫu này mới thu được 1 mẫu duy nhất và quả thể vẫn chưa trưởng thành đủ để có thể quan sát chi tiết phần vùng sinh sản. Để có thể định danh chính xác hơn cần tiếp tục thu thập mẫu quả thể ở dạng trưởng thành và nghiên cứu đặc điểm nuôi cấy và giải phẫu phân tích hình thái bào tử, cấu trúc thể chén.

Ký chủ: ấu trùng ve sầu.

Phân bố: Mẫu có một phần quả thể nhú cao lên khỏi mặt đất khoảng 25 – 45mm. Ký chủ thường nằm đứng với phần đầu hướng lên trên cách mặt đất 15 – 25mm. Thực vật chiếm ưu thế ở khu vực này cây lá rộng cao tầm 7m – 10m mọc khá dày. Lớp lá phủ trên mặt đất hoai mục tương đối do độ ẩm của đất ở khu vực này tương đối cao do nằm gần vị trí suối. Khu vực tìm thấy mẫu có độ cao 1.600m.

3.4. Đặc điểm phân loại của *Ophiocordyceps langbianensis*



Hình 5. Đặc điểm hình thái của *Ophiocordyceps langbianensis*: (A) Quả thể ngoài tự nhiên, (B) Ký chủ ấu trùng Coleoptera, (C, D) Thể chén, (E) Túi bào tử có nắp bán cầu, (F, G, H) Bào tử túi hữu tính, (K) Hệ sợi của trên môi trường PGA, (I) Hệ sợi của trên môi trường PG.

Mô tả đặc điểm hình thái: Từ phần đầu cơ thể ký chủ - ấu trùng của bộ cánh cứng màu nâu cánh gián nằm dưới mặt đất khoảng 10mm – 20mm quả thể mọc dài ra từ đỉnh đầu và hướng lên phía trên nhú lên khỏi mặt đất khoảng 15 – 45mm. Quả thể dạng sợi, đường kính thân thân quả thể bé (0,1 – 0,3mm) thon dài có thể đến 70mm màu vàng rom ở cuống khi non, màu ngà ở ngọn (Hình 5). Điểm nổi bật của mẫu là có tua đỉnh phân nhánh. Đa số mẫu thu được tua đỉnh phân thành 2 nhánh (Hình A). Tuy nhiên có 1 số mẫu tua đỉnh có thể phân thành 6-7 nhánh. Giải phẫu ngang vùng sinh sản cho thấy thể chén nằm chìm hẳn phía trong vùng sinh sản (Hình C). Chỉ đến khi trưởng thành thì miệng thể chén mới nhô ra và mở ra để phóng thích các bào tử hữu tính (Hình D). Các bào tử hữu tính được gắn kết với nhau tạo thành sợi bào tử hữu tính. Các sợi bào tử hữu tính được chứa bên trong thể túi có nắp dạng hình bán cầu phía đỉnh túi (Hình E). Khi bào tử trưởng thành thì nắp được mở ra để giải phóng các bào tử hữu tính vào môi trường không khí (Hình F và G). Bào tử hữu tính có dạng hình que và thắt eo 2 lần (Hình H). Hệ sợi nấm có màu trắng sữa phát triển nhanh, bề mặt hệ sợi nhẵn bóng, hình thành từ các vòng sinh trưởng đồng tâm trên môi trường khoai tây dạng thạch và dạng lỏng (Hình K và I).

Kết quả phân tích đặc điểm hình thái như trên cho thấy đây chính là loài *Ophiocordyceps langbianensis* được nhóm tác giả Phạm Thị Hạnh và cộng sự ghi nhận và đặt tên vào năm 2011 [1] và nhóm tác giả Lao Đức Thuận và cộng sự mô tả và ghi nhận đặc điểm sinh học phân tử vào năm 2021. [2]

Ký chủ: ấu trùng của Bộ cánh cứng (Coleoptera). Cơ thể ký chủ có 13 đốt. Phần đầu và phần đuôi ký chủ thon nhọn và gần giống như nhau.

Phân bố: Quả thể đơn nhánh nhú cao lên khỏi mặt đất khoảng 25 – 45mm. Ký chủ thường nằm xiên với phần đầu hướng lên trên cách mặt đất 15 – 25mm. Thực vật chiếm ưu thế ở khu vực này cây họ Dẻ (Fagaceae) lá rộng cao tầm 7m – 10m mọc khá dày. Lớp lá phủ trên mặt đất hoại mục tương đối do độ ẩm của đất ở khu vực này tương đối cao do nằm gần vị trí suối. Khu vực tìm thấy mẫu có độ cao 1.550 – 1.650m.

4. KẾT LUẬN

Tại sinh cảnh rừng ẩm dọc đường mòn lên Núi Mẹ thuộc Cụm Núi Langbiang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng có điều kiện khí hậu phù hợp về nhiệt độ, độ ẩm không khí, độ ẩm môi trường đất; đa dạng thành phần côn trùng nên có nhiều loài nấm ký sinh côn trùng thuộc chi *Cordyceps* phân bố. Kết quả thu mẫu trong đợt nghiên cứu này đã ghi nhận được sự hiện diện của một số loài nấm ký sinh côn trùng thuộc chi *Cordyceps*: *Cordyceps* sp1., *Cordyceps* sp2., *Cordyceps* sp3. và *Ophiocordyceps langbianensis* có xuất hiện ở sinh cảnh rừng ẩm với đa số thực vật họ Dẻ (Fagaceae) chiếm ưu thế, độ cao của khu vực này khoảng 1.550 – 1.650m.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Hạnh, Lê Huyền Ái Thúy, Đinh Minh Hiệp, Trương Bình Nguyên, Phát hiện loài mới thuộc chi *Cordyceps*, *Ophiocordyceps langbianensis* tại Núi Langbian, tỉnh Lâm Đồng. *Tạp chí Công nghệ Sinh học*, 2011. 9 (4B): p. 5.
2. Thuan, L.D., T.A.H. Le, and N.B. Truong, Morphological and genetic characteristics of the novel entomopathogenic fungus *Ophiocordyceps langbianensis* (Ophiocordycipitaceae, Hypocreales) from Lang Biang Biosphere Reserve, Vietnam. Scientific Report, 2021.
3. Nguyễn Phương Đại Nguyên, Kết quả điều tra thành phần loài nấm họ Clavicipitaceae ký sinh côn trùng ở Vườn Quốc Gia Chư Yang Sin tỉnh Đắk Lắk. Hội nghị Khoa học Toàn Quốc về Sinh thái và Tài nguyên sinh vật Lần thứ 6, 2015.
4. Kobayasi, Y., Keys to the taxa of the genera *Cordyceps* and *Torrubiellaa*. 1982.

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA TINH DẦU RIÊNG NẾP (*ALPINIA GANLANGA* (L.) WILLD)

Dương Thị Ánh Tuyết¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Tinh dầu lá và thân rễ riêng nếp được thu nhận bằng phương pháp chưng cất hơi nước. Thành phần hóa học tinh dầu được xác định bằng phương pháp GC-MS. Kết quả xác định được 35 hợp chất trong tinh dầu lá riêng nếp với tổng %GC-MS là 95,86%. Các hợp chất chiếm phần trăm cao trong tinh dầu lá riêng nếp là (Z)-Nerolidol (41,3%); Z- α -bisabolene (31,31%); α -Humulenen (5,01%); (Z)-Nuciferol (4,43%). Kết quả phân tích GC-MS của tinh dầu thân rễ riêng nếp cho thấy số hợp chất xác định được là 57 hợp chất có tỉ lệ %GC-MS 86,12%. Các hợp chất chiếm tỉ lệ phần trăm cao bao gồm: 1,8-Cineole (26,16%); (1S,4R,5R)-1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-yl acetate (16,38%); β -Bisabolene (7,21%); α -trans-Bergamotene (5,49%). Kết quả khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa cho thấy hoạt tính kháng oxy hóa cao nhất của tinh dầu thân rễ riêng nếp là 60,88% (nồng độ 4,87mg/mL).

Từ khóa: *Alpinia ganlanga* (L.) Willd, tinh dầu riêng nếp, thành phần hóa học

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Riềng nếp, *Alpinia ganlanga* (L.) Willd, còn có tên gọi là hồng đậu khấu, sơn nại, sơn khương tử thuộc họ: Gừng (*Zingiberaceae*).

Riềng nếp phân bố rải rác ở một số vùng thuộc Ấn Độ, Trung Quốc và Lào. Ở Việt Nam, cây vừa mọc tự nhiên, vừa được trồng. Riềng nếp mọc tự nhiên nhiều nhất ở các tỉnh Lai Châu (Tuần Giáo, Điện Biên, Tủa Chùa); Sơn La (Mường La, Sông Mã); Lào Cai (Văn Bàn, Than Uyên); Hòa Bình (Mai Châu). Cây cũng phân bố ở một số tỉnh vùng núi khác ở miền Bắc và có thể ở cả Tây Nguyên. Riềng nếp là cây đặc biệt ưa ẩm, có thể hơi chịu bóng; thường mọc rải rác ở kiểu rừng kín thường xanh ẩm, nhất là dọc theo các bờ suối, ven rừng hoặc rừng thưa trong thung lũng. Độ cao phổ biến từ 300 đến 600 m hoặc hơn. Cây sinh trưởng phát triển mạnh trong mùa hè – thu; cuối mùa thu bắt đầu có hoa quả; gieo giống tự nhiên bằng hạt. Riềng nếp có khả năng đẻ nhánh nhiều từ thân rễ. Số nhánh mọc ra hàng năm thường tăng theo cấp số nhân (Đỗ Tất Lợi, 2006).

Hầu như tất cả các nước Đông Nam Á, Nam Á đều sử dụng để làm gia vị trong chế biến thực phẩm. Hoa và lá non được dùng để ăn tươi trong các loại rau gia vị khác. Ở một số địa phương, hoa riềng nếp được dùng để muối cà (cà sẽ thơm, không có váng). Ở Trung Quốc, Lào và Campuchia, thân rễ được uống chống co giật, gây trung tiện và long đờm, trị ỉa, trị viêm phế quản, và dùng ngoài trị thấp khớp. Ở Thái Lan, thân rễ được dùng trị nhiều bệnh, làm thuốc lọc máu, trị khó tiêu, dụng dập, tiêu chảy, nhiễm khuẩn uốn ván, sốt rét mạn tính, bệnh tê phù, ghê cóc, đau dạ dày, bệnh dịch tả, ngứa, nấm da, bệnh da, chốc lở, mày đay, đau răng, trị giun, chống co thắt, gây trung tiện, đầy hơi. Ở Philippin, thân rễ được dùng gây trung tiện, kích thích, và nước sắc lá dùng làm nước tắm trị thấp khớp. Ở Indonesia, thân rễ nạo nhỏ trộn với ít muối uống lúc đói trị lách to, và nước ngâm thân rễ uống trị bệnh phong. Ở Malaysia, hạt được dùng trị cơn đau bụng, tiêu chảy, nôn và bệnh mụn rộp, nước hãm lá dùng cho phụ nữ uống sau khi

đề. Trong y học dân gian Ấn Độ, thân rễ dùng chữa đầy hơi, khó tiêu, thấp khớp và bệnh viêm xỏ, đặc biệt trong viêm xỏ phế quản, và cùng với hồ tiêu và gừng trị sốt. Cao lá dùng bôi trị ngứa và bệnh dị ứng da (Har Krishan Bhalla, 2016). Trong y học dân tộc, riềng nếp được coi là có vị cay tính ôn, vào 2 kinh tý và vị, có tác dụng ôn trung, tán hàn, giảm sưng đau và tiêu thực. Thân, rễ già nhỏ, đắp bên ngoài chữa đau nhức đầu, đau bụng hoặc dùng để ngâm rượu làm thuốc xoa bóp chữa bệnh viêm thấp khớp.

Ở Việt Nam chưa có báo cáo nào về tinh dầu lá và thân rễ riềng nếp mọc tại Bình Dương. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm hiểu rõ hơn về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của tinh dầu riềng nếp mọc tại Bình Dương.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Ly trích tinh dầu

Riềng nếp được thu hái được thu hái tại thị trấn Lai Uyên, huyện Bàu Bàng, tỉnh Bình Dương, được định danh bởi Tiến sĩ Phạm Văn Thế, phòng quản lý phát triển Khoa học & Công nghệ, trường Đại học Tôn Đức Thắng.

Lá (thân rễ) riềng nếp được loại bỏ lá sâu, héo úa, rửa sạch rồi cắt nhỏ. Cân 1,5 kg lá (thân rễ) đã băm vào bình cầu có thể tích 6000 ml cùng với 3,75 lít nước. Ráp hệ thống chung cất. Tiến hành chung cất trong 3 giờ. Tắt bếp, để nguội, trích lấy tinh dầu. Làm khan bằng muối Na_2SO_4 khan, ta thu được tinh dầu tinh khiết.

Hiệu suất của quá trình chung cất được tính như sau:

$$H = \frac{m_{TD}}{m_{NL}} \times 100$$

Trong đó:

H: hiệu suất của quá trình chung cất (%)

m_{TD} : khối lượng tinh dầu (gam)

m_{NL} : khối lượng nguyên liệu tươi (gam)

2.2. Xác định thành phần hóa học

Các cấu phần có trong tinh dầu được định danh trên GC Agilent 7890A, đầu dò phổ khối lượng (MSD) 5975C VL Triple-Axis với cột mao quản không phân cực Phenomenex 7HG-G010-11 Zebron ZB-5MS (30,0 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Khí mang helium với chế độ đẳng áp ở 12000 psi. Nhiệt độ đầu nạp và đầu dò được thiết lập ở 300°C. Thể tích mẫu tiêm vào là 0,1 μl với chế độ đẳng dòng. Chương trình nhiệt được thiết lập với nhiệt độ đầu 60°C, tăng 3°C/phút đến 240°C. Việc định danh các cấu tử tinh dầu được thực hiện bằng cách so sánh các giá trị chỉ số lưu tuyến tính (linear retention index, LRI) hay còn gọi là chỉ số số học (arithmetic index, AI) và phổ khối lượng của chúng với các hợp chất tham khảo được công bố bởi Adams và hệ thống dữ liệu MS từng hợp chất từ thư viện phổ NIST 2014. Các giá trị chỉ số lưu tuyến tính của từng cấu phần trong tinh dầu được xác định qua dãy đồng đẳng alkane $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ (Adams RP, 2017).

2.3. Khảo sát khả năng kháng oxi hóa DPPH

Hoạt tính kháng oxi hóa được thử nghiệm tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Sinh học phân tử, trường đại học Khoa học tự nhiên TP.HCM theo phương pháp diệt gốc tự do DPPH.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả ly trích tinh dầu



Hình 1. Tinh dầu thân rễ riềng nếp (trái) và lá riềng nếp (phải) thu được

Qua định danh, riềng nếp có tên khoa học là *Alpinia ganlanga* (L.) Willd. Kết quả sau 3 giờ ly trích cho ra 0,297g tinh dầu lá riềng (hiệu suất 0,02%), 1,562g tinh dầu thân rễ riềng (hiệu suất 0,104%). Tinh dầu thân rễ riềng trong suốt, còn tinh dầu lá riềng vàng nhạt, có mùi thơm thoảng, dễ chịu, vị đắng nhẹ, tính ấm.

3.2. Thành phần hóa học

Thành phần hóa học và phần trăm tỉ lệ các cấu tử trong tinh dầu được xác định bằng phương pháp sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS).

Bảng 1. Thành phần hóa học của tinh dầu lá riềng

STT	RT	RI	RI ADAM	TÊN CHẤT	%GC-MS	GHI CHÚ
1	5,309	938	932	α -Pinene	0,11	MS+ADAM
2	6,351	978	969	Sabinene	0,1	MS+ADAM
3	6,516	985	974	β -Pinene	0,13	MS+ADAM
4	6,808	996	988	Myrcene	0,06	MS+ADAM
5	7,981	1029	1022	o-Cymene	0,06	MS+ADAM
6	8,147	1034	1.024	D-Limonene	0,11	MS+ADAM
7	8,256	1037	1.026	1,8-Cineole	0,08	MS+ADAM
8	8,742	1050	1.044	β -trans-Ocimene	0,03	MS+ADAM
9	18,807	1289	1.284	Bornyl axetat	0,21	MS+ADAM
10	21,806	1356	1.356	Eugenol	0,12	MS+ADAM
11	23,516	1394	1.389	β-Elemene	2,34	MS+ADAM
12	24,781	1422	1.417	trans-Caryophyllene	2,66	MS+ADAM
13	25,239	1431	1.430	β -Copaene	0,08	MS+ADAM
14	25,45	1436	1.432	α -trans-Bergamotene	0,5	MS+ADAM
15	26,131	1451	1.453	Geranyl acetone	0,35	MS+ADAM
16	26,349	1455	1.452	α-Humulenen	5,01	MS+ADAM
17	26,52	1459	1.458	allo-Aromandendrene	0,1	MS+ADAM
18	27,15	1472	1.476	β -Chamigrene	0,33	MS+ADAM
19	27,465	1479	1.484	Germacrene D	0,86	MS+ADAM
20	27,796	1486	1.496	Valencene	0,05	MS+ADAM
21	27,922	1489		Cyclopentadecane	0,31	MS
22	28,06	1492	1.505	(E,E)- α -Farnesene	1,91	MS+ADAM
23	28,437	1500	1.506	Z-α-Bisabolene	31,31	MS+ADAM

24	28,975	1513	1.505	(E,E)- α -Farnesene	0,15	MS+ADAM
25	29,113	1517	1.522	δ -Cadinene	0,21	MS+ADAM
26	29,399	1524	1521	β -Sesquiphellandrene	0,36	MS+ADAM
27	29,519	1527	1529	(E)- γ -Bisabolene	0,23	MS+ADAM
28	30,423	1550		Sesquirosefuran	0,31	MS
29	31,041	1565	1561	E-Nerolidol	0,61	MS+ADAM
30	31,699	1582	1.582	Caryophyllene oxide	0,4	MS+ADAM
31	34,852	1657	1652	α -Cadinol	0,15	MS+ADAM
32	36,477	1696		8-Heptadecene	0,59	MS
33	37,627		1724	(Z)-Nuciferol	4,43	MS
34	38,416			(Z,Z)-Farnesal	0,3	MS
35	43			(Z)-Nerolidol	41,3	MS
Tổng %GC-MS					95,86	

Kết quả phân tích GC-MS của tinh dầu lá riêng (Bảng 1) cho thấy số chất xác định được là 35 chất, có tổng phần trăm GC-MS là 95,86%. Các chất chiếm phần trăm cao trong tinh dầu là (Z)-Nerolidol (41,3%) ; Z- α -Bisabolene (31,31%); α -Humulenen (5,01%); (Z)-Nuciferol (4,43%).

Bảng 2. Thành phần hóa học của tinh dầu thân rễ riêng nếp

STT	RT	RI	RI ADAM	TÊN CHẤT	%GC-MS	GHI CHÚ
1	5,103	930	924	α -Thuiene	0,08	MS+ADAM
2	5,303	938	932	α -Pinene	1,8	MS+ADAM
3	5,693	953	945	α -Fenchene	0,01	MS+ADAM
4	5,744	955	946	Camphere	0,05	MS+ADAM
5	6,51	984	969	Sabinene	0,13	MS+ADAM
6	6,517	985	974	β -Pinene	0,95	MS+ADAM
7	6,803	996	988	Myrcene	0,41	MS+ADAM
8	7,369	1012	1.002	α -Phellandrene	0,07	MS+ADAM
9	7,455	1015	1008	δ -3-Carene	0,16	MS+ADAM
10	7,724	1022	1.014	α -Terpinene	0,28	MS+ADAM
11	7,981	1029	1.020	p-Cymene	0,3	MS+ADAM
12	8,164	1034	1.024	D-Limonene	1,38	MS+ADAM
13	8,325	1039	1.026	1,8-Cineole	26,16	MS+ADAM
14	9,177	1062	1.054	γ -Terpinene	0,42	MS+ADAM
15	10,21	1091	1.086	Terpinolene	0,13	MS+ADAM
16	10,4	1096	1.089	p-Cymenene	0,05	MS+ADAM
17	11,3	1118	1108	p-1,3,8-Menthatriene	0,05	MS+ADAM
18	11,56	1124	1.118	exo-Fenchol	0,01	MS+ADAM
19	12,28	1141	1.133	cis-p-Mentha-2,8-diene-1-ol	0,17	MS+ADAM
20	13,78	1176	1166	p-Mentha-1,5-diene-8-ol	0,51	MS+ADAM
21	14,18	1185	1174	Terpinene-4-ol	2,03	MS+ADAM
22	14,45	1192	1179	p-Cymen-8-ol	0,07	MS+ADAM
23	14,82	1200	1.186	α -Terpineol	1,29	MS+ADAM
24	15,43	1214	1207	trans-Piperitol	0,02	MS+ADAM
25	15,86	1223	1226	cis-Carveol	0,12	MS+ADAM
26	17,55	1261	1247	Chavicol	0,01	MS+ADAM
27	18,78	1289	1.284	Bornyl acetate	0,22	MS+ADAM
28	19,63	1308	1300	Tridecane	0,04	MS+ADAM

29	20,52	1327	1324	Myrtenyl Acetate	0,09	MS+ADAM
30	21,26	1344		(1S,4R,5R)-1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-yl acetate	16,38	MS
31	21,78	1356	1.356	Eugenol	0,12	MS+ADAM
32	22,37	1369	1370	Carvacrol acetate	0,03	MS+ADAM
33	23,48	1393	1.389	β -Elemene	0,2	MS+ADAM
34	23,97	1404	1403	Methyleugenol	1,49	MS+ADAM
35	24,54	1417	1.432	α -trans-Bergamotene	0,11	MS+ADAM
36	24,75	1421	1.417	trans-Caryophyllene	1,6	MS+ADAM
37	25,2	1431	1.430	β -Copaene	0,09	MS+ADAM
38	25,42	1435	1.432	α-trans-Bergamotene	5,49	MS+ADAM
39	25,99	1448	1.445	Epi- β -Santalene	0,07	MS+ADAM
40	26,09	1450	1.454	α -Patchoulene	0,05	MS+ADAM
41	26,31	1454	1.452	α -Humulenen	1,31	MS+ADAM
42	26,5	1459	1457	β -Santalene	0,22	MS+ADAM
43	27,18	1473	1.478	γ -Muurolene	0,15	MS+ADAM
44	27,41	1478	1.484	Germacrene D	0,95	MS+ADAM
45	27,53	1481	1485	11- α H-Himachala-1,4-diene	0,19	MS+ADAM
46	27,73	1485	1489	β -Selinene	0,1	MS+ADAM
47	28,11	1493	1493	α -Zingibirene	0,81	MS+ADAM
48	28,37	1499	1.506	Z- α -Bisabolene	0,75	MS+ADAM
49	28,5	1502	1500	Pentadecan	2,06	MS+ADAM
50	28,69	1506	1505	β-Bisabolene	7,21	MS+ADAM
51	28,93	1512	1524	Eugenol acetate	0,4	MS+ADAM
52	29,05	1515	1.522	δ -Cadinene	0,57	MS+ADAM
53	29,35	1523	1521	β-Sesquiphellandrene	4,46	MS+ADAM
54	29,46	1526	1529	(E)-γ-Bisabolene	3,57	MS+ADAM
55	32,73	1607	1600	Hexadecane	0,04	MS+ADAM
56	34,26	1643	1640	α -epi-Muurolol	0,19	MS+ADAM
57	34,72	1654	1652	α -Cadinol	0,5	MS+ADAM

Tổng %GC-MS 86,12

Kết quả phân tích GC-MS của tinh dầu thân rễ riêng nếp (Bảng 2) cho thấy số chất xác định được là 57 hợp chất có tỉ lệ %GC-MS 86,12%. Các chất chiếm tỉ lệ phần trăm cao bao gồm: 1,8-Cineole (26,16%) ; (1S,4R,5R)-1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-yl acetate (16,38%); β -Bisabolene (7,21%); α -trans-Bergamotene (5,49%).

Số chất xác định trong thân rễ riêng nếp khác nhau theo nơi thu hái. Ở Sri Lanka, số chất xác định là 16 (Lakshmi S. R. Arambewela and nnk., 2007). Ở Nam Kinh, Trung Quốc, số chất xác định là 22 (Wu Yan and nnk., 2014). Ở khu vực Himalaya, số chất xác định trong lá là 48, trong thân rễ là 59 (V. K. Raina, 2002). Ở Imphal, Ấn Độ, số chất xác định là 75 (M. Verdeguer and nnk., 2010). Ở Kottayam Kerala, Ấn Độ số chất xác định là 51 (Suresh V. Nampoothiri, 2016). Ở New Delhi, Ấn Độ, số chất xác định là 15 (Mohd. Ali, 2001).

3.3 Khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa

Phần trăm bắt gốc DPPH của các mẫu thân rễ riêng được xác định bằng phương pháp DPPH. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3. Phần trăm bắt gốc DPPH của mẫu tinh dầu

Mẫu	Nồng độ (mg/mL)	Phần trăm bắt gốc DPPH			
		Lần 1	Lần 2	Lần 3	TB ± ĐLC
Thân rễ riêng	4,87	51,06	64,15	67,43	60,88 ± 8,66
	2,43	33,28	33,96	33,5	33,58 ± 0,35
	1,22	19,02	18,4	19,01	18,81 ± 0,36
	0,61	12,51	9,82	11,91	11,41 ± 1,41
	0,30	4,10	4,15	5,52	4,59 ± 0,81

Từ bảng khảo sát trên ta nhận thấy được:

- Khi tăng nồng độ khảo sát, hoạt tính kháng oxy hóa tăng.
- Hoạt tính kháng oxy hóa cao nhất của tinh dầu thân rễ riêng là 60,88% (nồng độ 4,87mg/mL).

3. KẾT LUẬN

Kết quả khảo sát tinh dầu tinh dầu lá riêng thu hái tại Bình Dương cho thấy số hợp chất xác định được tên là được là 35 hợp chất, có tổng phần trăm GC-MS là 95,86%. Các hợp chất chiếm phần trăm cao trong tinh dầu là (Z)-Nerolidol (41,3%) ; Z- α -Bisabolene (31,31%); α -Humulenen (5,01%); (Z)-Nuciferol (4,43%). Số hợp chất xác định trong tinh dầu củ riêng là 57 hợp chất có tỉ lệ %GC-MS 86,12%. Các hợp chất chiếm tỉ lệ phần trăm cao bao gồm: 1,8-Cineole (26,16%) ; (1S,4R,5R)-1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-yl acetate (16,38%); β -Bisabolene (7,21%); α -trans-Bergamotene (5,49%). Kết quả khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa cho thấy hoạt tính kháng oxy hóa cao nhất của tinh dầu thân rễ riêng là 60,88% (nồng độ 4,87mg/mL).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mohd. Ali (2001). Volatile Constituents of Rhizomes of *Alpinia galanga* (Linn.) Willd. *Journal of essential oil-bearing plants JEOP*, 7(3), 243-246
2. Lakshmi S. R. Arambewela and Menuka Arawwawala (2007). Volatile Oil of *Alpinia galanga* Willd. of Sri Lanka, *J. Essent. Oil Res.*, 19, 455–456
3. Đỗ Tất Lợi (2006). *Cây thuốc và các vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
4. Suresh V. Nampoothiri, A. Nirmala Menon, T. Esakkidurai & K. Pitchumani (2016). Essential Oil Composition of *Alpinia calcarata* and *Alpinia galanga* Rhizomess-A Comparative Study. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19:1, 82 – 87.
5. V. K. Raina (2002). The essential oil of ‘greater galangal’ [*Alpinia galanga* (L.) Willd.] from the lower Himalayan region of India. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 358–360.
6. Adams RP (2017). *Identification of essential oil components by gas chromatography mass spectrometry*, Ed. 4.1.
7. M. Verdeguer and M. Amparo Blazquez (2010). GC and GC/MS Analysis of the Volatile Constituents of the Oils of *Alpinia galanga* (L.) Willd and *A. officinarum* Hance Rhizomes. *Journal of Essential Oil Research*, 22.
8. Wu Yan, Wang Ying, Li Zhihua (2014). Composition of the essential oil from *Alpinia galanga* rhizomes and its bioactivity on *Lasioderma serricornis*. *Bulletin of Insectology*, 67(2), 247-254.

NGHIÊN CỨU ĐẶC TÍNH MÀNG PHỦ ĂN ĐƯỢC TỪ ALGINATE KẾT HỢP TINH DẦU HEXYL ACETATE VÀ ỨNG DỤNG TRONG BẢO QUẢN XOÀI

Dương Thị Cẩm Nhung¹, Apiradee Uthairatanakij²

1. Viện Phát triển ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

2. Bộ môn Công nghệ sau thu hoạch, Trường Đại học Công nghệ King Mongkut, Thái Lan

TÓM TẮT

Nghiên cứu đặc tính cơ học và độ thấm khí và hơi nước của màng phủ ăn được từ tạo từ alginate (1% w/v) theo 3 công thức sodium alginate (SA), sodium alginate tạo liên kết ngang với 1% w/v CaCl₂ (SAC) và sodium alginate liên kết ngang CaCl₂ kết hợp 0,07% w/v tinh dầu hexyl acetate (SAC-HA). Các dung dịch màng sau khi tạo ra dùng phủ lên quả xoài để đánh giá chất lượng và thời gian bảo quản. Kết quả cho thấy, màng SAC hay SAC-HA hiệu quả làm tăng tính bền cơ học và làm giảm thấm khí và hơi nước qua màng. Việc áp dụng màng phủ lên quả xoài cắt chu cho kết quả như mong đợi, cả 2 công thức màng phủ SAC hay SAC-HA kéo dài thời gian bảo quản 12 ngày bảo quản 22°C với phần trăm hụt khối lượng và tỷ lệ thối hỏng thấp nhất.

Từ khóa: Alginate, bo quản, hexyl acetate, xoài cắt chu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xoài có giá trị dinh dưỡng cao, đặc biệt xoài chứa các chất chống oxy hóa cao như polyphenol, axit ascorbic, carotenoid, vitamin rất cần thiết cho sức khỏe con người. Các hợp chất này được biết có hiệu quả tăng cường hệ thống miễn dịch và ngăn ngừa các bệnh như tim mạch, ung thư (Baloch và nnk., 2013).

Ở Việt Nam xoài là một trong những cây ăn trái có giá trị kinh tế cao. Theo kết quả thống kê của Cục Trồng trọt năm 2019, Việt Nam diện tích xoài đạt 104.129 ha, sản lượng 814.836 tấn. Trong đó Đồng bằng sông Cửu Long diện tích 46.401 ha, sản lượng 515.355 tấn (chiếm đến 46,1% diện tích và 63,25% sản lượng cả nước). Tuy nhiên, tỉ lệ thất thoát sau thu hoạch xoài hiện còn khá lớn, trên 28% trong quá trình thu hoạch và vận chuyển. Thất thoát sau thu hoạch chủ yếu là hô hấp sự mất nước, sản sinh ethylen dẫn đến quả chín nhanh chóng và nấm bệnh tấn công gây thối hỏng nghiêm trọng.

Trong những năm gần đây việc sử dụng các màng sinh học bảo quản trái cây được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu, màng sinh học hay còn gọi là màng ăn được phủ trên bề mặt quả có tác dụng bảo vệ rau quả, hạn chế mất nước và duy trì chất lượng. Alginat là một màng sinh học được chiết xuất từ tảo nâu được ứng dụng trong bảo quản rau quả. Alginat có khả năng liên kết với ion Ca²⁺ để tạo màng bền vững và chính màng bao này ngăn cản sự bay hơi nước, giảm độ thấm hơi nước. Đây là một tính chất quan trọng khi sử dụng alginat trong bảo quản nông sản. Lớp phủ này tạo ra một lớp rào cản trên các lỗ khí của rau quả làm giảm thoát hơi nước (Aguilar và nnk., 2015). Tuy nhiên màng alginate không có chức năng kháng khuẩn. Hexyl acetate là một tinh dầu có mùi trái cây, được chiết xuất từ trái cây chín (ổi, chuối, táo,...). Hexyl acetate được chứng minh có khả năng kháng khuẩn và dùng bảo quản táo cắt tươi

(Lanciotti và nnk., 2003). Tuy nhiên đặc tính của hexyl acetate dễ bay hơi, khó kiểm soát nồng độ. Chính vì vậy việc nghiên cứu đặc tính màng phủ ăn được alginate kết hợp tinh dầu hexyl acetate với mục đích cải thiện tính chất màng alginate và đặc tính hexyl acetate, đồng thời đánh giá hiệu quả khả năng bảo quản quả xoài tươi.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Vật liệu

Mẫu xoài cát chu thu từ vườn canh tác theo tiêu chuẩn Global GAP của hợp tác xã xoài Mỹ Xương, huyện Cao Lãnh tỉnh Đồng Tháp

Chất tạo màng: alginate khối lượng phân tử 176,2 (nguồn gốc Nhật Bản, CAS 9005-38-3), chất dẻo hóa glycerol (CAS 56-81-5) và chất hoạt động bề mặt Tween 80 (CAS 9005-65-6), canxi chlorua (CAS 10043-52-4) được dùng tạo liên kết ngang. Hexyl axetat tinh khiết (CAS số 142-92-7) được mua từ Công ty Perfumer's World, Thái Lan.

Thiết bị, dụng cụ: máy đồng hóa (PT 3100 D, Kine-matica), Máy đo màu CR 400 (Nhật Bản), dụng cụ đo độ Brix kỹ thuật số ATAGO (Nhật Bản), thang độ: 0 - 53%.

2.2. Phương pháp tạo màng alginate

Màng alginate được tạo ra dựa trên nghiên cứu của Nhung và nnk (2022). Dung dịch sodium alginate (SA) được tạo ra bằng cách hòa tan 10 g bột natri alginate trong nước cất (1000 ml trên máy khuấy từ gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt. Glycerol (10 g/l) và chất hoạt động bề mặt Tween 80 (3 g/L) được bổ sung vào công thức để tăng tính liên kết và linh động của màng. Trong nghiên cứu này màng alginate được tạo theo 3 công thức: 1) sodium alginate (SA); 2) sodium alginate liên kết ngang (SAC), liên kết ngang được tạo ra khi cho 40 ml dung dịch CaCl₂ (1% w/v) vào 1000 ml dung dịch SA; 3) SAC kết hợp với 0,07% w/v tinh dầu hexyl axetat (SAC-HA). Các dung dịch được đồng nhất bằng máy đồng hóa thời gian 3 phút, sau đó dung dịch được để nhiệt độ phòng trong 24 giờ để loại bỏ bọt khí. Màng được tạo ra bằng cách đổ 25 ml dung dịch trên khuôn đĩa petri thủy tinh (90 mm × 15 mm), để ổn định 5 phút. Các đĩa được đưa vào tủ sấy nhiệt độ 45°C thời gian 30 giờ để màng khô. Màng được tách ra để thực hiện phân tích các đặc tính cơ lý và tính thấm của màng.

2.3. Xác định đặc tính của màng

Các đặc tính của màng được thực hiện đo trên 4 lần lặp lại bao gồm

Đo độ dày của màng: đo 5 điểm xung quanh màng bằng đồng hồ đo độ dày (E.J. Cady. Co. Chicago USA)

Đo lực kéo căng và độ giãn dài: sử dụng máy đo cấu trúc (TA plus Ametek, UK) theo tiêu chuẩn ASTM (ASTM D882. 2012). Độ giãn dài tính bằng phần trăm (%) và lực kéo căng tính bằng MPa được ghi nhận khi lực kéo căng tối đa của màng bị đứt

Tính thấm oxy qua màng (OP): được xác định theo phương pháp của Nhung và nnk (2022) sử dụng máy phân tích khí OxyBaby® (WITT-Gasetechnik, Witten, Đức), được tính bằng cm³ mm/ m².day.kPa.

Tính thấm hơi nước qua màng (WVP): được xác định theo phương pháp đo trọng lượng (ASTM: E96/E96M-12), được xác định bằng g.mm /m².day.kPa

2.4. Đánh giá khả năng bảo quản xoài cát chu bằng màng alginate

Xoài Cát Chu được thu hoạch độ chín sinh lý 80% được vận chuyển cẩn thận về phòng thí nghiệm. Các xử lý sơ bộ bao gồm: phân loại để loại bỏ trái dập, không đồng nhất về độ chín

và khối lượng sau đó rửa bằng nước sạch, làm khô bằng quạt, sau đó xoài được nhúng vào dung dịch SA, SAC, SAC-HA thời gian 1,5 phút, xoài nhúng trong nước dùng làm đối chứng (DC). Sau đó quả xếp lên kệ lưới inox làm khô bằng quạt. Quả sau khi làm khô được xếp vào thùng carton trữ nhiệt độ $22^{\circ}\text{C} \pm 2$, thời gian 12 ngày

Phương pháp thí nghiệm: Thí nghiệm bố trí theo kiểu hoàn toàn ngẫu nhiên 1 nhân tố, lặp lại 3 ba lần, mỗi lần lặp lại 6 quả

Chỉ tiêu theo dõi: Màu sắc vỏ quả, hao hụt khối lượng, tỷ lệ thối hỏng, hàm lượng TSS và acid

2.5. Phương pháp phân tích các chỉ tiêu

Màu sắc vỏ quả (L^* , a^* , b^*): đo dọc theo 3 điểm đầu, giữa và cuối của mẫu bằng máy đo màu CR400-Nhật sản xuất

Hao hụt khối lượng (%): Được xác định bằng tỷ lệ phần trăm giữa khối lượng ban đầu và khối lượng sau 12 ngày bảo quản.

Tỷ lệ thối hỏng (%): Tỷ lệ phần trăm số quả bệnh so với tổng số quả quan sát

Hàm lượng tổng chất rắn hòa tan (TSS): đo bằng thiết bị cầm tay ATAGO thang độ 0-53%.

Hàm lượng acid tổng số (% acid citric): Xác định bằng phương pháp chuẩn độ với dung dịch NaOH 0,1N với chất chỉ thị phenolphthalein 1% theo tiêu chuẩn Việt Nam (TCVN 5483-1991).

2.6. Xử lý thống kê

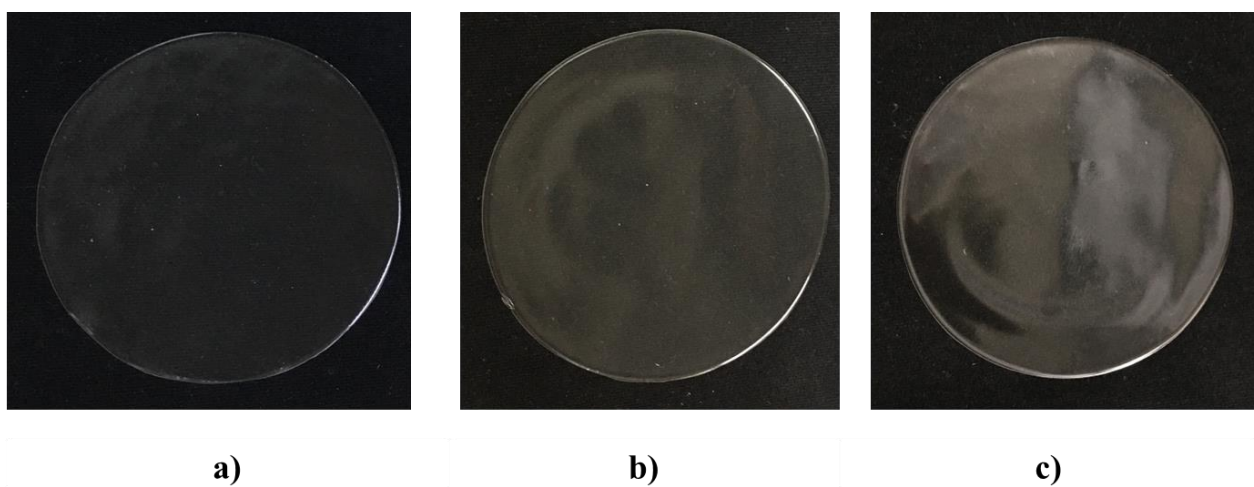
Tất cả các số liệu được phân tích thống kê ANOVA và so sánh theo phép thử LSD ở mức ý nghĩa $p < 0,05$ bằng phần mềm SAS 9.1.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đặc tính của màng alginate

3.1.1. Hình dáng và độ dày của màng

Từ Hình 1 cho thấy cả 3 công thức đều cho màng trong suốt, điều này cho thấy màng tạo ra bằng SA, SAC hay SAC-HA có bổ sung tinh dầu đều không ảnh hưởng đến tính trong mờ của màng. Đây là đặc tính quan trọng của màng alginate khi phủ lên sản phẩm sẽ không làm thay đổi màu sắc thực phẩm



Hình 1. Hình dạng màng alginate sau khi sấy trên khuôn đĩa petri a) sodium alginate, b) sodium alginate liên kết ngang, c) sodium alginate liên kết ngang và hexyl acetate

Màng được làm từ alginate có độ dày từ 100-130 μm , trong đó màng được làm từ alginate tinh khiết có độ dày 102,48 μm . Khi tạo liên kết chéo với CaCl_2 (màng SAC) hoặc có bổ sung tinh dầu HA (màng SAC-HA) làm tăng độ dày màng 125,84 μm và 130,48 μm . Sự tăng độ dày màng có thể do SA tạo liên kết ngang với CaCl_2 làm tăng độ nhớt kết quả làm tăng độ dày màng (Duong nnk., 2023). Theo nghiên cứu của Pavlath và Orts (2009) màng ăn được có độ dày < 300 μm . Như vậy độ dày màng trong nghiên cứu này phù hợp với tiêu chuẩn màng ăn được.

3.1.2. Tính cơ học của màng

Kết quả lực kéo căng và độ giãn dài khi đứt của màng được trình bày Bảng 1. Kết quả cho thấy màng phim được làm từ SA đơn có lực kéo căng thấp nhất 2,83 Mpa, nhưng khi SA tạo liên kết ngang với CaCl_2 (màng SAC) thì lực kéo căng lại tăng lên 3,97 Mpa khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với màng SA ($p < 0,05$), tuy nhiên không khác biệt so với màng SAC-HA. Điều này có thể giải thích khi cho CaCl_2 vào dung dịch alginate, ion Ca^{2+} liên kết ngang với nhóm COO^- của alginate tạo thành COO-Ca^{2+} hình hộp trùng tạo mạng liên kết bền vững, nhưng khi bổ sung hexyl acetate vào dung dịch SAC không ảnh hưởng đến lực kéo căng của màng SAC. Cũng từ bảng 1 cho thấy, kết quả độ giãn dài cao nhất được ghi nhận màng SAC chứa tinh dầu HA (SAC-HA), có giá trị cao nhất 113,11%, khác biệt có ý nghĩa so với SA và SAC. Điều này có thể giải thích tinh dầu HA đóng vai trò như chất dẻo hóa, làm giảm độ cứng của màng và tăng linh động trong mạng liên kết làm cho màng dẻo và giãn (Duong và nnk., 2023). Như vậy tinh dầu hexyl acetate có hiệu cải thiện tính chất cơ học của màng.

Bảng 1. Các đặc tính cơ lý và tính thấm của màng alginate

Công thức màng	Độ dày (mm)	Lực kéo căng (Mpa)	Độ giãn dài khi đứt (%)	Độ thấm hơi nước (g.mm/m ² .ngày.kPa)	Độ thấm khí O ₂ (cm ³ .mm/m ² .ngày.kPa) x 10 ⁻⁸
SA	102,48c	2,83b	49,33c	0,037a	5,38a
SAC	125,84b	3,97a	99,36b	0,024c	0,35c
SAC-HA	130,48a	3,86a	113,11a	0,029b	0,64b
F	**	**	**	**	**
CV (%)	1,06	7,37	5,33	4,81	9,77

Ghi chú: Các giá trị trên cùng một cột có các chữ cái đứng sau không cùng ký tự thì khác biệt ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$); “***”: khác biệt rất có ý nghĩa thống kê; “*”: khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Độ thấm hơi nước qua màng

Độ thấm hơi nước qua màng có giá trị trung bình khoảng 0,02-0,03 g.mm/m².ngày.kPa và có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nghiệm thức ($p < 0,05$) (Bảng 1). Nếu màng được làm từ alginate có liên kết ngang với CaCl_2 (SAC) có giá trị thấp nhất 0,024 g.mm/m².ngày.kPa, trong khi đó màng được làm từ SA đơn có độ thấm hơi nước cao (0,037 g.mm/m².ngày.kPa). Khi bổ sung hexyl acetate vào thì thấm hơi nước tăng nhẹ so với màng SAC nhưng vẫn thấp hơn màng SA đơn. Điều này cho thấy màng được làm từ SAC có khả năng làm giảm tính thấm hơi nước do ion Ca^{2+} tạo liên kết ngang với nhóm COO^- của alginate (COO-Ca^{2+}) tạo thành mạng lưới hộp trùng bền vững và chặt chẽ ngăn không cho nước thấm qua. Tuy nhiên sự hiện diện của hexyl acetate làm tăng tính linh động của mạng liên kết làm nước dễ thấm qua màng.

3.1.4. Độ thấm khí qua màng

Kết quả từ Bảng 1 cho thấy, tính thấm khí qua màng ghi nhận cao nhất 5,38 màng được làm từ SA đơn, trong khi đó màng được làm từ SAC có độ thấm khí qua màng thấp nhất 0,35 x 10⁻⁸ cm³.mm/m².ngày.kPa, kế đó là màng SAC-HA chứa tinh dầu hexyl acetate có giá trị 0,64 x 10⁻⁸ cm³.mm/m².ngày.kPa. Sự khác biệt này liên quan đến liên kết ngang COO-Ca^{2+} và C=O của hexyl acetate trong mạng lưới liên kết alginate làm thay đổi trật tự cấu trúc trong màng (Duong

và nnk., 2023). Đối với màng polymer sinh học, độ thấm khí qua màng được đánh tốt trong khoảng 1-10 cm³.µm/m².day.kPa (Krochta và Mulder-Johnston, 1997). Như vậy, màng phủ ăn được làm từ alginate có khả năng cản khí tốt, trong đó công thức màng SAC cản khí tốt nhất.

3.2. Kết quả đánh giá khả năng bảo quản xoài cát chu của màng phủ ăn được alginate

3.2.1. Tỷ lệ thối hỏng

Tỷ lệ t chối hỏng của xoài Cát Chu trong các nghiệm thức màng phủ có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Trong đó, công thức màng SAC-HA có hiệu quả trong việc kiểm soát bệnh thối hỏng so với các nghiệm thức xử lý khác và đối chứng, với tỷ lệ thối hỏng thấp nhất 11,11%, trong khi đó đối chứng không có màng bao tỷ lệ thối hỏng 30,55% (Bảng 2). Như vậy sự hiện diện của tinh dầu hexyl acetate có hiệu quả kiểm soát bệnh thối sau thu hoạch trên xoài.

3.2.2. Hao hụt khối lượng

Kết quả từ Bảng 2 cho thấy hao hụt khối lượng xoài dao động trung bình 9-17%. Nghiệm thức màng phủ alginate có hiệu quả làm giảm hao hụt trọng lượng của xoài Cát Chu sau 12 ngày bảo quản, trong đó màng SAC có giá trị thấp nhất trung bình 9,68%, khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$) so với đối chứng (có giá trị cao nhất 17,04%). Màng phủ ăn được alginate tạo ra lớp màng mỏng trên bề mặt có tác dụng ngăn sự thoát hơi nước trên bề mặt dẫn đến làm giảm hao hụt khối lượng (Yin và nnk., 2019).

3.2.3. Hàm lượng TSS và axit tổng

Hàm lượng TSS không sử dụng màng bao có giá trị cao nhất (14,53%) sau 9 ngày bảo quản, trong khi đó quả được phủ màng hàm lượng TSS trong khoảng 10-12% sau 12 ngày bảo quản. Điều này có thể giải thích xoài được phủ lớp màng làm hạn chế quá trình hô hấp và sản sinh ethylen, kết quả quả chậm chín hơn so với DC, trong khi DC không có lớp màng quá trình chín diễn ra làm tinh bột chuyển thành đường đồng thời hô hấp làm tiêu hao chất hữu cơ, kết quả tăng hàm lượng TSS và giảm axit tổng số. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước đây trên xoài, màng alginate có hiệu quả giảm hô hấp và làm chậm chín trên quả xoài (Yin và nnk., 2019).

Bảng 2. Ảnh hưởng màng phủ ăn được alginate đến chất lượng xoài cát chu

Công thức màng	Tỷ lệ thối hỏng (%)	Hao hụt khối lượng (%)	TSS (%)	Axit tổng (%)
DC	30,55 a	17,04 a	14,53 a	0,14 a
SA	19,44 b	12,48 b	12,46 b	0,19 b
SAC	13,89 b	9,68 c	10,93 c	0,21 bc
SAC-HA	11,11 b	10,28 c	10,40 c	0,22 c
F	*	*	*	*
CV (%)	9,58	8,99	10,92	13,92

Ghi chú: Các giá trị trên cùng một cột có các chữ cái đứng sau không cùng ký tự thì khác biệt ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$); "***": khác biệt rất có ý nghĩa thống kê; "**": khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. KẾT LUẬN

Màng được làm từ alginate tạo liên kết ngang với CaCl₂ (SAC) hiệu quả làm tăng tính cơ học của màng đồng thời làm giảm khả năng thấm nước và khí cao hơn so với SA đơn. Ngoài ra, việc bổ sung tinh dầu hexyl acetate vào công thức SAC giúp cải thiện độ bền dẻo của màng. Việc áp dụng các công thức màng lên khả năng bảo quản xoài cho kết quả bước đầu khả quan. Kết quả cho thấy xoài được nhúng trong dung dịch sodium alginate liên kết ngang kết hợp tinh

dầu hexyl acetate (SAC-HA) có hiệu quả giảm hao hụt khối, tỷ lệ thối hỏng thấp, cải thiện chất lượng và thời hạn sử dụng quả xoài cát chu 12 ngày bảo quản nhiệt độ $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ so với đối chứng chỉ 9 ngày. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa trong việc mở ra hướng ứng dụng màng phủ ăn được và tinh dầu có nguồn gốc tự nhiên nhằm thay thế việc sử dụng hóa chất bảo quản, nguyên nhân gây ảnh hưởng môi trường và sức khỏe. Kết quả có triển vọng trong việc kéo dài thời gian bảo quản rau quả góp phần nâng cao giá trị kinh tế và giảm tổn thất sau thu hoạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aguilar, K. C., Tello, F., Bierhalz, A. C. K., Garnica Romo, M. G., Martínez Flores, H. E., & Grosso, C. R. F. (2015). Protein adsorption onto alginate-pectin microparticles and films produced by ionic gelation. *Journal of Food Engineering*, 154, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.12.020>
2. ASTM Standard D882. (2012). Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting. Philadelphia, PA: ASTM International. <https://doi.org/10.1520/D0882-12>. www.astm.org
3. ASTM Standard E96/E96M. (2012). Standard test methods for water vapor transmission of material. Philadelphia, PA: ASTM International. <https://doi.org/10.1520/E0096 E0096M 12>. www.astm.org
4. Baloch, M. K., Bibi, F., & Jilani, M. S. (2013). Effect of coatings over the quality and shelf life of mango (*mangifera indica* l.) fruit. *Journal of Food Processing and Preservation*, 37(1), 66–73. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4549.2011.00614.x>
5. Cục Trồng trọt (2019). Cải tiến chuỗi giá trị ngành hàng xoài tại Đồng Tháp. <https://snnptnt.dongthap.gov.vn/>
6. Duong, N. T. C., Uthairatanakij, A., Laohakunjit, N., Jitareerat, P., & Kaisangsri, N. (2023). Cross-linked alginate edible coatings incorporated with hexyl acetate: Film characteristics and its application on fresh-cut rose apple. *Food Bioscience*, 52(October 2022), 102410. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102410>
7. Krochta, J. M. and Mulder-Johnston, C. D. (1997). Edible and biodegradable polymer films: Challenges and opportunities. *Food Technology*, 51(2), 61–74.
8. Lanciotti, R., Belletti, N., Patrignani, F., Gianotti, A., Gardini, F., & Guerzoni, M. E. (2003). Application of hexanal, (E)-2-hexenal, and hexyl acetate to improve the safety of fresh-sliced apples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(10), 2958–2963. <https://doi.org/10.1021/jf026143h>
9. Nhung, T. C., Duong, Uthairatanakij, A., Laohakunjit, N., Jitareerat, P., & Kaisangsri, N. (2022). An innovative single step of cross-linked alginate-based edible coating for maintaining postharvest quality and reducing chilling injury in rose apple cv. 'Tabtimchan' (*Syzygium samarangense*). *Scientia Horticulturae*, 292(October 2021), 110648. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110648>
10. Pavlath, A.E., Orts, W. (2009). Edible films and coatings: Why, what, and how? In M. E. Huber, K.C., Embuscado (Ed.), *Edible Films and Coatings for Food Applications* (pp. 1–23). Springer New York.
11. Yin, C., Huang, C., Wang, J., Liu, Y., Lu, P., & Huang, L. (2019). Effect of chitosan- and alginate-based coatings enriched with cinnamon essential oil microcapsules to improve the postharvest quality of mangoes. *Materials*, 12(13), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ma12132039>

KHẢO SÁT THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ KHẢ NĂNG KHÁNG KHUẨN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VÀ *SALMONELLA* SP. CỦA TINH DẦU SẢ CHANH, VỎ BƯỞI DA XANH

Trần Đình Mạnh¹

1. Viện Phát triển Ứng dụng, Trường Đại học Thủ Dầu Một

TÓM TẮT

Sản phẩm tinh dầu được ứng dụng rất nhiều trong các lĩnh vực cuộc sống của chúng ta ngày nay. Với mục đích đa dạng hóa ứng dụng các sản phẩm có chứa tinh dầu, tạo ra nhiều sản phẩm có giá trị vừa có tác dụng kháng khuẩn, vừa tự nhiên an toàn cho người sử dụng, do đó nghiên cứu khảo sát thành phần hóa học và khả năng kháng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Salmonella* sp. của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh đã được thực hiện. Tinh dầu vỏ bưởi da xanh, sả chanh thu được bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước có thành phần chính D-limonene và citral tương ứng. Hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh ở nồng độ 5% trong tween 80 5% cho hiệu quả kháng khuẩn *S. aureus* và *Salmonella* sp. với đường kính vòng kháng khuẩn lần lượt là 17 và 15,1 mm. Hiệu quả kháng khuẩn của hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh > tinh dầu sả chanh > tinh dầu vỏ bưởi da xanh. Khả năng kháng khuẩn *S. aureus* tốt hơn so với vi khuẩn *Salmonella* sp. Dựa vào kết quả này, hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh có thể ứng dụng vào sản phẩm nước lau sàn, khăn lau khử trùng.

Từ khóa: Bưởi da xanh, kháng khuẩn, sả chanh, thành phần hóa học, tinh dầu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Staphylococcus aureus (*S. aureus* hay tụ cầu vàng) là vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất ở người, Gram dương, phát hiện nhiều trên da và mũi, thường gây nhiễm trùng khi xâm nhập vào máu, gây ra nhiều loại bệnh nhiễm trùng mãn tính, nhiễm trùng huyết và nhiễm khuẩn huyết (Xiao và nnk., 2020). Đây cũng là nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm trùng tại bệnh viện và trong cộng đồng. *Salmonella* sp. (vi khuẩn gây tiêu chảy) cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy cấp có thể gây tử vong (Popa và Papa, 2021), Gram âm, tồn tại nhiều trong đất, nước và không khí ô nhiễm. Nguyên nhân chủ yếu của bệnh nhiễm khuẩn *Salmonella* là do thực phẩm đã gây ra các đợt bùng phát dịch ở Châu Âu (Jiménez và nnk., 2014). Hiện tại, chưa có vắc-xin để phòng ngừa bệnh *S. aureus*. Do đó, việc tìm kiếm các sản phẩm vừa có tác dụng khử khuẩn vừa an toàn cho người sử dụng được quan tâm để thay thế cho các chất kháng sinh, chất kháng khuẩn tổng hợp từ hóa học để kiểm soát nhiễm khuẩn đặc biệt trong môi trường bệnh viện.

Tinh dầu là chất lỏng đậm đặc dễ bay hơi được chiết xuất từ thực vật, có nguồn gốc tự nhiên được xem là an toàn. Ngày nay, có khoảng 400 đến 500 loại tinh dầu được sản xuất thương mại, việc thương mại và ứng dụng tinh dầu vẫn tiếp tục phát triển. Từ lâu trong y học, tinh dầu được biết đến với khả năng sát trùng, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng vi-rút, chống oxy hóa, chống ung thư và điều hòa miễn dịch, làm thuốc giảm đau, chống viêm (Bakkali và nnk., 2008), do đó chúng được sử dụng làm thuốc chữa bệnh trong y học (de Almeida và nnk., 2010). Ngoài ra, chúng còn được sử dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực dược phẩm, mỹ phẩm và bảo quản thực phẩm (Mukarram và nnk., 2021). Nhờ chúng chứa nhiều hợp chất có hoạt tính

sinh học - thành phần chủ yếu có trong tinh dầu như hydrocarbon (monoterpenes và sesquiterpenes) và các hợp chất oxy hóa (alcohol, este, ete, aldehyd, xeton, lacton, phenol và ete phenol) (Khorshidian và nnk., 2018) đã được chứng minh là có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, diệt côn trùng, chống ký sinh trùng, bảo quản thực phẩm và kiểm soát các bệnh ở người và thực vật (Ma và nnk., 2019; Mutlu-Ingok và nnk., 2019; de Almeida và nnk., 2010)

Bưởi (*Citrus paradisi*) là một loại trái cây cận nhiệt đới thuộc họ cam quýt với sản lượng hàng năm ước tính khoảng 8,3 triệu tấn, một lượng lớn vỏ bưởi được tạo ra do nhu cầu tiêu thụ bưởi ngày càng tăng. Từ đó vỏ bưởi được sử dụng để tạo ra các sản phẩm có giá trị như tinh dầu. Ở nước ta, sả chanh (*Cymbopogon citratus*) và bưởi (*Citrus paradisi*) được trồng khá phổ biến, phục vụ cho mục đích phát triển kinh tế, chủ yếu làm các sản phẩm chế biến, dược liệu, dược phẩm, ... Trong đó nhiều tỉnh trồng sả với diện tích lớn để chiết xuất tinh dầu. Tinh dầu bưởi đã được ứng dụng nhiều trong y học kích thích mọc tóc, lợi tiêu, chống oxy hóa, khử trùng. Với thành phần chính là limonene có trong tinh dầu bưởi (Huynh và nnk., 2021; Phạm và nnk., 2021) và thành phần chính là citral, isoneral, isogeranial, geraniol, geranyl acetate, citronellal, citronellol có trong tinh dầu sả (Mukarram và nnk., 2021) đã chứng minh nó có tác dụng kháng khuẩn, trị tiêu chảy, diệt côn trùng, ấu trùng, chống viêm, chống oxy hóa, chống ung thư. Từ những tính chất trên của tinh dầu sả và bưởi đã cho thấy chúng là ứng viên đầy hứa hẹn có khả năng khử khuẩn. Do đó khảo sát thành phần hóa học và khả năng kháng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Salmonella* sp. của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh được thực hiện, làm cơ sở cho việc phát triển các sản phẩm chứa tinh dầu như sản phẩm tẩy rửa gia dụng, khăn lau khử trùng, nước lau sàn, ...

2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Cây sả chanh sau trồng 3 tháng và vỏ bưởi da xanh được thu mua tại Bạch Đằng, Tân Uyên, Bình Dương.

Chủng vi khuẩn *Samonella* sp. và *Staphylococcus aureus* được mua tại phòng phân tích vi sinh, trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.

2.2. Chiết xuất tinh dầu

Sả chanh rửa sạch, bưởi da xanh gọt vỏ, sau đó cắt nhỏ (mỗi loại 6 kg) cho vào nồi chưng cất lôi cuốn hơi nước. Sau đó thêm 10 lít nước vào hệ thống, tiến hành chưng cất trong 3 giờ ở nhiệt độ 100°C áp suất thường thu được tinh dầu sả chanh, tinh dầu vỏ bưởi da xanh và được làm khan bằng Na₂SO₄. Sản phẩm tinh dầu được phân tích thành phần hóa học và bảo quản kín trong lọ thủy tinh tối màu ở 4°C trước khi sử dụng.

2.3. Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu

Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch (Nguyen và nnk., 2015). Lấy 1 ml dịch huyền phù vi khuẩn có nồng độ 10⁸ CFU/ml (trung đương với độ đục của McFarland 0,5) trang đều trên bề mặt thạch Mueller-Hinton Agar (MHA) đến khi bề mặt khô (đường kính đĩa 9 cm) và tiến hành tạo 4 giếng bằng thanh đục lỗ vô trùng có đường kính 8 mm. Nồng độ tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh, hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh chứa 2,5; 3,5 và 5% được chuẩn bị trong Tween 80 5% và sau đó được thêm vào giếng (10 µl). Tween 80 5% được sử dụng làm đối chứng âm. Mỗi đĩa bao gồm 4 giếng chứa một nồng độ tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh, hỗn hợp sả chanh-vỏ bưởi da xanh và tween 80 5% và thực hiện lặp lại 5 lần đối với các vi khuẩn trên. Các đĩa sau đó được giữ mát trong 4 giờ để tinh dầu khuếch tán ra bề mặt thạch trước khi ủ ở 37°C trong 24 giờ. Sau thời gian ủ tiến hành đo đường kính vòng kháng khuẩn.

2.4. Phương pháp đánh giá chỉ tiêu theo dõi

Thành phần tinh dầu được xác định bằng phương pháp GC-MS thông qua gửi mẫu phân tích tại trung tâm dịch vụ phân tích thí nghiệm thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp xác định đường kính vòng kháng khuẩn: đường kính vòng kháng khuẩn được đo và xác định theo công thức sau: $\Delta D = D - d$ (mm). Trong đó, D là đường kính vòng kháng khuẩn (mm), d là đường kính lỗ khoan (mm).

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các số liệu thu thập được, được xử lý bằng phần mềm JMP 10.0. Sự khác biệt giữa các nghiệm thức được so sánh bằng Anova Duncan với mức ý nghĩa 95%.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả thành phần hóa học của tinh dầu

Tinh dầu sả chanh và tinh dầu vỏ bưởi da xanh thu được bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước với hiệu suất tinh dầu thu được lần lượt là 1,48 và 1,95% và đều là dạng lỏng. Tinh dầu sả chanh có màu vàng nhạt, trong suốt, có mùi thơm đặc trưng của sả, vị hơi cay. Tinh dầu vỏ bưởi da xanh có trạng thái trong suốt, không màu, có mùi thơm dễ chịu đặc trưng của bưởi (Hình 1). Những tính chất này của tinh dầu sả chanh và vỏ bưởi da xanh cũng như hiệu suất thu hồi của chúng cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đó bởi Huynh và nnk (2021), Phong và nnk (2021).



Hình 1. Nguyên liệu và tinh dầu thu được từ (a: sả chanh, b: vỏ bưởi da xanh)

Thành phần tinh dầu được phân tích bằng phương pháp GC-MS và cho kết quả được thể hiện ở Bảng 1. Kết quả cho thấy có 27 hợp chất được xác định trong tinh dầu vỏ bưởi da xanh và 45 hợp chất được xác định trong tinh dầu sả chanh. Đối với tinh dầu vỏ bưởi da xanh, thành phần hóa học chính chủ yếu D-limonene (93,84%) và β -myrcene (1,93%). Ngoài ra, trong tinh dầu vỏ bưởi da xanh còn tồn tại các thành phần khác như α -pinene (0,72%), α -citral (0,53%), α -phellandrene (0,45%), ... (Bảng 1). Đối với tinh dầu sả chanh, các thành phần hóa học chính bao gồm α -citral (42,82%), β -citral (29,86%), β -myrcene (7,87%), geraniol (2,49%), isogeraniol (2,44%), p-mentha-1,5-dien-8-ol (2,18%), β -linalool (1,6%), trans- β -ocimene (1,37%), 6-methylhept-5-en-2-one (1%). Bên cạnh đó, các thành phần khác cũng tồn tại trong tinh dầu sả chanh gồm cis- β -ocimene (0,94%), D-limonene (0,89%), caryophyllene (0,60%), caryophyllene (0,59%), isonerol (0,58%), ... (Bảng 1). Đối với tinh dầu vỏ bưởi da xanh, kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đó bởi Huynh và nnk (2021), Phạm và nnk (2021) cho thấy rằng thành phần chính có trong tinh dầu bưởi là limonene.

Đối với tinh dầu sả chanh, thành phần chính có trong tinh dầu cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đó bởi Nguyễn và nnk (2022), thành phần chủ yếu trong tinh dầu sả chanh là α -citral (44%), β -citral (33,2%), và triacetin (23,8%). Tuy nhiên hàm lượng tinh dầu trong các nghiên cứu có sự khác nhau. Sự khác nhau về hàm lượng của các thành phần chính có trong tinh dầu có thể là do giống, điều kiện canh tác, phương pháp, điều kiện chiết xuất, giai đoạn tăng trưởng, thu hoạch (Bourgou và nnk., 2012). Ngoài ra, thành phần của tinh dầu còn khác nhau giữa các loài và bộ phận của cây.

Bảng 1. Thành phần hóa học của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh

STT	Tinh dầu vỏ bưởi da xanh			Tinh dầu sả chanh		
	Thời gian lưu (phút)	Tên thành phần	Hàm lượng (%)	Thời gian lưu (phút)	Tên thành phần	Hàm lượng (%)
1	5.15	α -Pinene	0.72	5.15	α -Pinene	0.08
2	6.46	(+)-Sabinene	0.25	5.68	Camphene	0.11
3	7.08	β-Mycrene	1.93	6.85	6-Methylhept-5-en-2-one	1.00
4	7.93	α -Phellandrene	0.45	7.08	β-Mycrene	7.87
5	8.90	p-Cymene	0.29	9.18	D-Limonene	0.89
6	9.21	D-Limonene	93.84	9.36	1.8-Cineole	0.12
7	10.28	trans- β -Ocimene	0.19	9.58	trans-β-Ocimene	1.37
8	11.09	γ -Terpinene	0.12	10.28	cis- β -Ocimene	0.94
9	12.06	Linalool oxide, trans-	0.07	14.00	α -Naginatene	0.11
10	14.83	Linalool	0.17	14.63	Perillen	0.09
11	16.40	1R, 4R-p-Mentha-2,8-dien-1-ol	0.06	14.83	β-Linalool	1.60
12	17.00	Limonene oxide, cis-	0.09	15.79	p-Mentha-1,3,8-triene	0.14
13	17.23	Limonene 1,2-epoxide	0.11	16.42	1R,4R-p-Mentha-2,8-dien-1-ol	0.09
14	19.44	α -Terpineol	0.19	17.05	p-Mentha-1,5,8-triene	0.08
15	19.56	(-)-trans-Isopiperitenol	0.08	17.62	6-Octenal,7-methyl-3-methylene-	0.20
16	20.11	trans-Carveol	0.05	17.76	trans-Chrysanthemal	0.16
17	20.27	cis-Geraniol	0.04	18.01	Citronellal	0.29
18	20.45	cis-Carveol	0.05	18.36	Isoneral	0.58
19	20.61	β -Citral	0.38	18.67	p-Mentha-1,5-dien-8-ol	2.18
20	20.73	Carvone	0.07	19.02	Isogeraniol	2.44
21	20.91	Geraniol	0.04	19.58	(-)-trans-Isopiperitenol	0.11
22	21.30	α -Citral	0.53	19.77	cis-Carveol	0.11
23	21.45	Perillal	0.03	20.27	cis-Geraniol	0.08
24	22.82	α -Terpinyl acetate	0.03	20.35	Citronellol	0.59
25	23.34	Neryl acetate	0.04	20.63	β-Citral	29.86
26	24.06	Caryophyllene	0.12	20.91	Geraniol	2.49
27	25.06	Eremophila-1(10), 11-diene	0.06	21.32	α-Citral	42.82
28				22.36	trans-Geranic acid methyl ester	0.04
29				23.24	Cubenol	0.35
30				23.34	Geranyl acetate	0.35
31				23.56	β -Elemene	0.09
32				24.07	Caryophyllene	0.60
33				24.24	α -Bergamotene	0.20
34				24.28	α -Guaiene	0.07
35				24.61	Humulene	0.10
36				25.01	β -Chamigrene	0.14
37				25.04	(\pm)-Cadinene	0.19
38				25.19	α -Muurolene	0.10
39				25.25	δ -Guaiene	0.06
40				25.40	γ -Cadinene	0.12
41				25.45	Cadina-1(10),4-diene	0.24
42				26.35	Caryophyllene oxide	0.07
43				26.85	Selin-6-en-4 α -ol	0.73
44				27.21	α -Cadinol	0.07
45				27.36	5 β ,10 α -Eudesm-11-en-4-ol	0.09

3.2. Kết quả khả năng kháng khuẩn của tinh dầu

Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu phụ thuộc vào nồng độ và loại tinh dầu, kết quả được thể hiện ở Bảng 2. Nhìn chung tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh và hỗn hợp sả chanh-vỏ bưởi da xanh đều có tác dụng kháng khuẩn đối với *S. aureus* và *Salmonella* sp. ở nồng độ 3,5 và 5% (Hình 2 và 3). Ở nồng độ 2,5% tinh dầu, cả 3 loại tinh dầu đều cho kết quả không kháng 2 chủng vi khuẩn kiểm định. Khi tăng nồng độ từ 3,5 lên 5%, hiệu quả kháng khuẩn tăng lên đối với hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh cho đường kính vòng kháng khuẩn 17 mm (*S. aureus*) và 15,1 mm (*Salmonella* sp.) và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nghiệm thức còn lại. Đối với tinh dầu sả chanh, không có sự khác biệt giữa nồng độ 3,5 và 5% (Bảng 2). Dựa vào kết quả Bảng 2 cho thấy tinh dầu vỏ bưởi da xanh cho kết quả kháng khuẩn kém hơn so với tinh dầu sả chanh và hỗn hợp sả chanh-vỏ bưởi da xanh. Trong đó, khả năng kháng vi khuẩn *S. aureus* tốt hơn so với vi khuẩn *Salmonella* sp. (Hình 2 và 3)

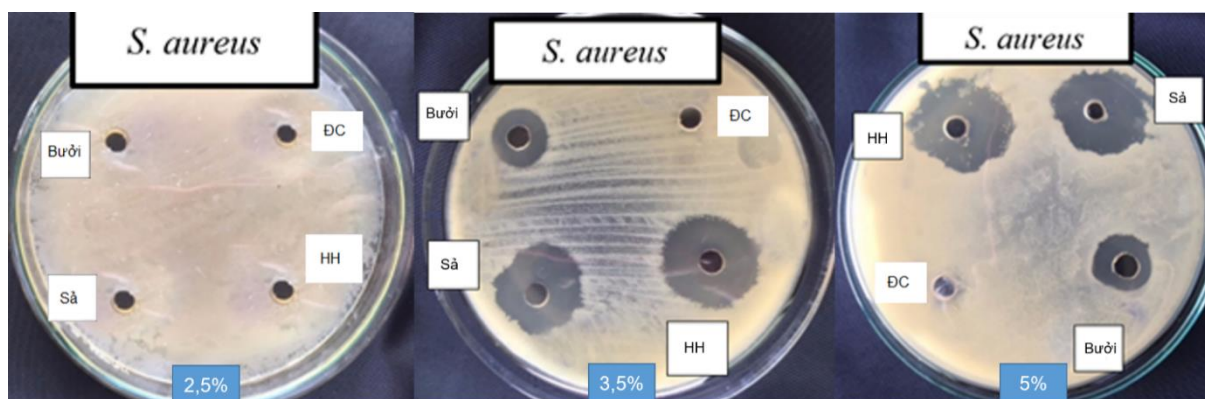
Bảng 2. Kết quả đường kính vòng kháng khuẩn của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh và hỗn hợp của chúng

Vi khuẩn	Đường kính vòng kháng khuẩn (mm)								
	Nồng độ tinh dầu vỏ bưởi da xanh (%)			Nồng độ tinh dầu sả chanh (%)			Nồng độ hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh (%)		
	2,5	3,5	5	2,5	3,5	5	2,5	3,5	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	8,1 ^b ± 0,4	9,0 ^a ± 0,3	-	15,0 ^a ± 0,1	15,0 ^a ± 0,1	-	16,0 ^b ± 0,2	17,0 ^a ± 0,3
<i>Salmonella</i> sp.	-	7,0 ^b ± 0,2	8,1 ^a ± 0,4	-	14,0 ^a ± 0,2	13,9 ^a ± 0,1	-	14,0 ^b ± 0,1	15,1 ^a ± 0,2

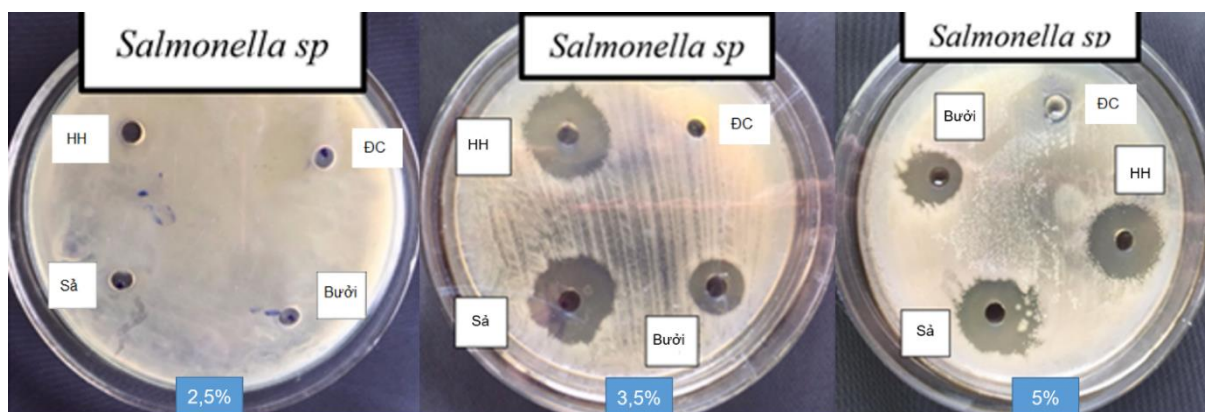
Ghi chú: Các chữ cái theo sau các giá trị trong cùng một hàng trên cùng một loại tinh dầu giống nhau thì không có sự khác biệt về mặt thống kê với $p < 0,05$, "-": không có hoạt tính kháng khuẩn

Các nghiên cứu trước cho thấy tinh dầu bưởi, sả đều có khả năng kháng *S. aureus*. Đối với tinh dầu bưởi, theo Phạm và nnk (2021), Huỳnh và nnk (2021), và Phong và nnk (2021), khả năng kháng *S. aureus* của tinh dầu vỏ quả bưởi ở nồng độ 40%, tinh dầu vỏ quả bưởi năm roi ở nồng độ 50% trong DMSO và tinh dầu bưởi da xanh ở nồng độ 50% trong DMSO cho kết quả kháng với đường kính lần lượt là 11, 15,67 và 18,7 mm. Mặc dù nồng độ tinh dầu của các nghiên cứu trước sử dụng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng kết quả của chúng tôi đã cho thấy khả năng kháng khuẩn tuyệt vời dù ở nồng độ thấp 3,5% trong Tween 80 5%. Đối với tinh dầu sả chanh, khả năng kháng *S. aureus* cũng cho kết quả tương tự. Theo Nguyễn và nnk (2022), tinh dầu sả chanh ở nồng độ 40% thể hiện đường kính vòng kháng khuẩn *S. aureus* với đường kính 15 mm.

Hiệu quả kháng khuẩn tăng lên khi kết hợp 2 loại tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh có thể là do sự cộng hưởng, tương tác của 2 loại tinh dầu, thêm các thành phần vào tinh dầu làm tăng khả năng xâm nhập vào màng tế bào và ảnh hưởng đến sự phát triển của vi sinh vật (Varijakzhan và nnk., 2021). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Deba và nnk (2008), khả năng kháng khuẩn của tinh dầu phụ thuộc vào thành phần có hoạt tính sinh học có mặt trong tinh dầu, không chỉ được tạo ra bởi một thành phần chính cụ thể mà còn do tác dụng hỗ trợ và tương tác của nhiều loại hợp chất với nhau.



Hình 2. Khả năng kháng khuẩn *Staphylococcus aureus* của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh và hỗn hợp của chúng



Hình 3. Khả năng kháng khuẩn *Salmonella sp.* của tinh dầu sả chanh, vỏ bưởi da xanh và hỗn hợp của chúng

Kết quả của chúng tôi cũng chỉ ra rằng, khả năng kháng khuẩn *S. aureus* (gram dương) của tinh dầu tốt hơn vi khuẩn *Salmonella sp.* (gram âm), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó bởi Nazzaro và nnk (2013). Khả năng này là do vi khuẩn gram dương có một lớp peptidoglycan thành tế bào dày bao bên ngoài màng sinh chất còn thành tế bào của vi khuẩn gram âm gồm nhiều lớp hơn (gồm lớp kép phospholipid tế bào phức tạp chứa peptidoglycan và màng ngoài) có thể làm mất tác dụng của tinh dầu trước khi tác dụng lên màng sinh chất (Wang và nnk., 2019), giúp hạn chế sự khuếch tán của các hợp chất kỵ nước như tinh dầu lên màng. Ngoài ra, khả năng kháng còn phụ thuộc vào từng thành phần, cấu trúc hóa học, nhóm chức năng và cấu hình của tinh dầu (Nazzaro và nnk., 2013).

Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu sả tốt hơn tinh dầu bưởi. Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu bưởi được chứng minh là do thành phần chính D-Limonene (82,86%) có trong tinh dầu bưởi (Huynh và nnk., 2021; Phạm và nnk., 2021). Được biết limonene là hợp chất dễ bay hơi với hoạt tính kháng khuẩn cao, khả năng chống viêm, chống ung thư và chất oxy hóa mạnh mẽ (Yu và nnk., 2017). Tuy nhiên, đối với tinh dầu sả, citral là thành phần chính đã được chứng minh có khả năng kháng khuẩn cao hơn (Ma và nnk., 2019; Mutlu-Ingok và nnk., 2019). Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu có thể được giải thích là do phá vỡ màng tế bào (Khorshidian và nnk., 2018), ức chế enzyme, tổn thương protein màng, ngăn cản quá trình vận chuyển proton qua màng, phân hủy màng ngoài của vi khuẩn, giải phóng lipopolysaccharides và làm tăng tính thấm của màng với ATP (Nazzaro và nnk., 2013), mất ion, giảm điện thế màng, suy giảm bơm proton và sự cạn kiệt nguồn ATP (Bakkali và nnk., 2008).

4. KẾT LUẬN

Khả năng kháng khuẩn *S. aureus* và *Salmonella* sp. của hỗn hợp tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh ở nồng độ 5% trong tween 80 5% tốt hơn tinh dầu sả chanh và tinh dầu vỏ bưởi da xanh với đường kính vòng kháng khuẩn 17 và 15,1 mm tương ứng. Khả năng kháng khuẩn của tinh dầu đối với vi khuẩn Gram âm *Salmonella* sp. kém hơn vi khuẩn Gram dương *S. aureus*. Thành phần chính trong tinh dầu vỏ bưởi da xanh và sả chanh cũng được đánh giá lần lượt là D-limonene và citral, ngoài ra còn có các thành phần khác có trong tinh dầu cũng được ghi nhận. Với sự kết hợp các thành phần có trong 2 loại tinh dầu sả chanh-vỏ bưởi da xanh đã thể hiện kết quả kháng khuẩn tốt hơn. Từ đó, có thể ứng dụng hỗn hợp tinh dầu này vào các sản phẩm nước lau sàn, khăn lau khử trùng giúp đa dạng hoá các sản phẩm chứa tinh dầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D. and Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>.
2. Bourgou, S., Rahali, F. Z., Ourghemmi, I. and Saïdani Tounsi, M. (2012). Changes of peel essential oil composition of four Tunisian citrus during fruit maturation. *The Scientific World Journal*, 2012, 1-10. <https://doi.org/10.1100/2012/528593>.
3. de Almeida, C. D. F. C. B. R., Ramos, M. A., de Amorim, E. L. C. and de Albuquerque, U. P. (2010). A comparison of knowledge about medicinal plants for three rural communities in the semi-arid region of northeast of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(3), 674-684. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.005>.
4. Deba, F., Xuan, T. D., Yasuda, M. and Tawata, S. (2008). Chemical composition and antioxidant, antibacterial and antifungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. *Radiata*. *Food Control*, 19(4), 346-352. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2007.04.011>.
5. Huynh, X. P., Luu, M. C., Tran, T. X. N., Nguyen, N. T., Bui, H. D. L., Bach, L. G., Nguyen, V. M. và Tran, T. T. (2021). Thành phần hóa học và hoạt tính kháng vi sinh vật gây bệnh của tinh dầu từ vỏ bưởi da xanh (*Citrus maxima* (Burm.) Merr.). *Hue University Journal of Science: Natural Science*, 130(1C), 75-83. <https://doi.org/10.26459/hueunijns.v130i1C.6247>
6. Jiménez, M., Martínez-Urtaza, J., Rodríguez-Alvarez, M. X., Leon-Felix, J. and Chaidez, C. (2014). Prevalence and genetic diversity of *Salmonella* spp. in a river in a tropical environment in Mexico. *Journal of Water and Health*, 12(4), 874-884. <https://doi.org/10.2166/wh.2014.051>.
7. Khorshidian, N., Yousefi, M., Khanniri, E. and Mortazavian, A. M. (2018). Potential application of essential oils as antimicrobial preservatives in cheese. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 45, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.09.020>.
8. Ma, X., Shi, W. and Zhang, Y. (2019). Essential oils with high activity against stationary phase *Bartonella henselae*. *Antibiotics*, 8(4), 246. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040246>.
9. Mukarram, M., Choudhary, S., Khan, M. A., Poltronieri, P., Khan, M. M. A., Ali, J., Kurjak, D. and Shahid, M. (2021). Lemongrass essential oil components with antimicrobial and anticancer activities. *Antioxidants*, 11(1), 20. <https://doi.org/10.3390/antiox11010020>.
10. Mutlu-Ingok, A., Firtin, B. and Karbancioglu-Guler, F. (2019). Chemical composition and comparative antibacterial properties of basil essential oil against clinical and standard strains of *campylobacter* spp. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 57(2). <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS.05711>.
11. Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R. and De Feo, V. (2013). Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1451-1474. <https://doi.org/10.3390/ph6121451>.
12. Nguyen, L. T. H., Bui, T. Q., Le, T. D. and Nguyen, D. T. N. (2015). Study on the anti-bacterial activity of essential oils from *Perilla* leaves. *Journal of Science and Development* 13, 245-250.

13. Nguyễn, T. X. P., Đỗ, C. T., Hồ, T. T. T., Nguyễn, L. V. và Nguyễn, T. T. H. (2022). Thành phần hóa học và hoạt tính kháng khuẩn tụ cầu vàng *Staphylococcus aureus* của tinh dầu sả chanh, cam, lái, quế và hỗn hợp của chúng. *Tạp chí Công Thương*, 12, 388-395.
14. Phạm, T. T., Trì, K. N., Nguyễn, H. N., Cao, H. P. A., Nguyễn, L. H. A. D., Lê, T. N. M. và Nguyễn, H. P. (2021). Thành phần hóa học và hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu vỏ quả bưởi [*Citrus grandis* (L.) Osbeck] và phát thủ [*Citrus medica* L. var. *Sarcodactylis* (Noot.) Swingle]. *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô*, 12, 227-237.
15. Phong, H. X., Ngân, M. K., Nguyễn, T. T. T., Châu, L. M., Thanh, N. N., Giang, B. L., Cang, M. H., Dũng, N. T. và Ấy, N. V. (2021). Thành phần hóa học và hoạt tính kháng vi sinh vật gây bệnh của tinh dầu vỏ bưởi Năm Roi (*Citrus grandis* (L.) Osbeck). *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 57, 189-195. <https://doi.org/10.22144/ctu.jsi.2021.022>.
16. Popa, G. L. and Papa, M. I. (2021). *Salmonella* spp. infection-a continuous threat worldwide. *Germs*, 11(1), 88. <https://doi.org/10.18683/germs.2021.1244>.
17. Varijakzhan, D., Yang, S. K., Chong, C. M., Akseer, R., Alhosani, M. S., Thomas, W., Lai, K. S. and Lim, S. H. E. (2021). Essential oils as potential antimicrobial agents. *Sustainable Agriculture Reviews*, 49(2), 93-122. https://doi.org/10.1007/978-3-030-58259-3_4.
18. Wang, L., Hu, W., Deng, J., Liu, X., Zhou, J. and Li, X. (2019). Antibacterial activity of *Litsea cubeba* essential oil and its mechanism against *Botrytis cinerea*. *RSC Advances*, 9(50), 28987-28995. <https://doi.org/10.1039/C9RA05338G>.
19. Xiao, S., Cui, P., Shi, W. and Zhang, Y. (2020). Identification of essential oils with activity against stationary phase *Staphylococcus aureus*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02898-4>.
20. Yu, L., Yan, J. and Sun, Z. (2017). D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*, 15(4), 2339-2346. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6241>.

ĐỀ XUẤT MỘT SỐ GIẢI PHÁP NHẪM NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG THỰC TẬP DOANH NGHIỆP CHO SINH VIÊN NGÀNH CÔNG NGHỆ THỰC PHẨM ĐẠI HỌC THỦ DẦU MỘT

Nguyễn Thị Bích Thảo¹

1. Trường Đại học Thủ Dầu Một, email: thaontb@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT

Giáo dục đại học chính là nơi cung cấp nguồn lao động có chất lượng cao cho xã hội. Vì vậy, nâng cao chất lượng đào tạo đặt ra thách thức cho các trường đại học nhất là trong bối cảnh nền kinh tế số, hội nhập quốc tế như hiện nay. Việc học qua thực hành đã được đưa vào chương trình dạy học nhằm giúp cho sinh viên tiếp cận với thực tế. Trong đó, kỳ thực tập doanh nghiệp sẽ giúp sinh viên vận dụng những kiến thức đã học vào môi trường công việc và giúp cho các bạn có định hướng về nghề nghiệp tương lai. Để có sự chuẩn bị tốt nhất cho kỳ thực tập doanh nghiệp khóa đầu tiên ngành công nghệ thực phẩm trường Đại học Thủ Dầu Một, tác giả đã tham khảo một số công trình nghiên cứu trong và ngoài nước về kỳ thực tập cho thấy: giải pháp đồng bộ giữa Nhà nước, nhà trường và doanh nghiệp sẽ là chìa khóa quan trọng giúp nâng cao chất lượng trải nghiệm cho kỳ thực tập doanh nghiệp, góp phần nâng cao chất lượng đào tạo của nhà trường. Trên cơ sở đó, tác giả đưa ra một số khuyến nghị nhằm nâng cao chất lượng của kỳ thực tập doanh nghiệp cho sinh viên ngành công nghệ thực phẩm đó chính là sự phối hợp giữa nhà trường, doanh nghiệp, các bên quan tâm liên quan. Bên cạnh đó, chính sự nỗ lực, chủ động, xác định được mục tiêu nghề nghiệp của các bạn sinh viên ngành công nghệ thực phẩm sẽ là những nhân tố quan trọng góp phần vào sự thành công của kỳ thực tập doanh nghiệp.

Từ khóa: Công nghệ thực phẩm, giải pháp nâng cao chất lượng thực tập, thực tập doanh nghiệp

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, việc học qua thực hành được phổ biến ở nhiều cấp học, nhiều ngành học, học qua thực hành giúp sinh viên hiểu rõ hơn về kiến thức lý thuyết đã được học. Riêng đối với giáo dục đại học chính là nơi cung cấp nguồn lao động có chất lượng cao cho xã hội. Trong bối cảnh hội nhập quốc tế như hiện nay đã đặt ra cho các trường đại học làm thế nào để sinh viên ra trường có sự chuẩn bị tốt hơn với sự cạnh tranh của thị trường lao động. Vì vậy, chất lượng giảng dạy có ý nghĩa quan trọng đối với kết quả học tập của sinh viên. Và làm thế nào để nâng cao chất lượng giảng dạy đặt ra thách thức cho các cơ sở giáo dục đại học. Trong đó, kỳ thực tập đã được thiết kế trong chương trình đào tạo các ngành ở bậc đại học trong và ngoài nước. Theo thông tư 17/2021/BGDĐT (Bộ Giáo Dục và Đào Tạo) quy định là mỗi tín chỉ có ít nhất là 15 giờ giảng hoặc 30 giờ thực hành. Bởi vì lợi ích mà môi trường thực hành nói chung và thực tập doanh nghiệp nói riêng đã mang lại đó chính là thực tập có tác động tích cực đến các kỹ năng của sinh viên: như sự tự tin, ý thức về nghề nghiệp, khả năng giao tiếp, quyền tự chủ, quyền công dân tích cực. Những sinh viên có kinh nghiệm làm việc trước khi tốt nghiệp nhận thấy việc chuyển sang làm việc toàn thời gian sẽ thuận tiện hơn do các bạn có sự hiểu biết về môi trường làm việc, khả năng thích ứng cao hơn với các tình huống có thể gặp phải tại nơi làm

việc (Bennett, R và nnk., 2008). Đồng thời kỳ thực tập chính là cơ hội để sinh viên có thể tham gia vào các hoạt động chuyên sâu với nhiều lĩnh vực khác nhau của một công ty. Theo khảo sát của Looksharp năm 2016, với 21.000 sinh viên thì có hơn 81% sinh viên được khảo sát cho rằng chính kỳ thực tập giúp các bạn có kế hoạch về nghề nghiệp của mình (Looksharp, 2016). Thực tập doanh nghiệp giúp sinh viên học hỏi thêm được các kỹ năng và nghiệp vụ, có nhận thức đúng đắn về nghề nghiệp và có thể định hướng về nghề nghiệp tương lai. Các nhà tuyển dụng tìm kiếm những sinh viên không chỉ có kiến thức, kỹ năng mà còn ở thái độ luôn luôn chủ động, khả năng nhận thức và giải quyết các vấn đề một cách tự chủ (Fallows & Stevens, 2000). Do vậy, sinh viên phải chuẩn bị cho mình không chỉ kiến thức, mà kỹ năng làm việc và thái độ là rất quan trọng cho nghề nghiệp tương lai. Tất cả những ý nghĩa được nêu trên về kỳ thực tập đã chứng minh rằng: có mối tương quan tích cực giữa thời gian thực tập và việc làm của sinh viên sau khi tốt nghiệp (Galbraith, D và nnk., 2020).

Ở Việt Nam, hoạt động thực tập được đưa vào chương trình giảng dạy thường vào học kỳ cuối của khóa học đại học để sinh viên có thể vận dụng được kiến thức đã học ở trường vào môi trường làm việc. Thực tập ở các doanh nghiệp cho phép sinh viên tiếp thu kiến thức thành công từ các chuyên gia, học được các kỹ năng chuyên môn có giá trị mà chưa có được ở môi trường lớp học truyền thống. Đối với sinh viên mới tốt nghiệp ra trường thì các doanh nghiệp vừa và nhỏ hoặc doanh nghiệp mới thành lập cũng có những lợi thế riêng cho sinh viên như tích lũy được kinh nghiệm thực tế, đảm nhận nhiều trách nhiệm và có nhiều thách thức hơn, có được trải nghiệm phong phú, mô hình hóa môi trường làm việc trong tương lai. Tuy nhiên, theo một số nghiên cứu cho thấy tính kém hiệu quả trong công tác thực tập tại các trường đại học ở Việt Nam, thực tập đã không thành công trong việc tạo ra những trải nghiệm có ý nghĩa cho sinh viên. Ở công ty, sinh viên thường được giao những công việc như in ấn, photocopy và tự nhận kết quả đạt (Khương và nnk., 2016). Đây có thể là một trong những lý do làm cho sinh viên ít quan tâm đến công việc trong thời gian tham gia thực tập.

Hiện nay, ngành công nghệ thực phẩm trường đại học Thủ Dầu Một với hơn 300 sinh viên, sẽ có khóa đầu tiên (khóa D20) với gần 60 sinh viên chuẩn tốt nghiệp trong năm học 2023-2024. Theo thống kê trên mục Kinh tế của Báo điện tử Đảng cộng sản Việt Nam, hiện nay cả nước có hơn 847 nhà máy chế biến đảm bảo các điều kiện về An toàn vệ sinh thực phẩm, trong đó có hơn 694 nhà máy có được mã xuất khẩu đi các nước EU lớn hơn 1.4-4 lần so với các nước Thái Lan, Ấn Độ và Indonesia. Ngành chế biến thực phẩm là một trong những nhóm ngành được Chính phủ Việt Nam lựa chọn nhằm nâng sản lượng và giá trị xuất khẩu đến năm 2025, tầm nhìn đến 2030, kim ngạch xuất khẩu tăng từ 8% đến 10% trên năm. Do vậy, cơ hội việc làm cho các bạn sinh viên ngành thực phẩm là rất lớn. Điều này đặt ra câu hỏi: Làm thế nào để “sản phẩm” đào tạo từ ngành công nghệ thực phẩm của trường Đại học Thủ Dầu Một có thể cạnh tranh với “sản phẩm” đào tạo cùng ngành của các trường như Đại học Nông Lâm thành phố Hồ Chí Minh, đại học công nghiệp thực phẩm Thành phố Hồ Chí Minh, Đại học Cần Thơ và một số đại học khác... Một trong những giải pháp nâng cao chất lượng “sản phẩm” đào tạo các ngành nói chung và ngành công nghệ thực phẩm nói riêng của Nhà trường là nâng cao chất lượng kỳ thực hành thực tập. Vì vậy, để có được kế hoạch thực tập tốt cho ngành công nghệ thực phẩm thì việc nắm được những yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng của một kỳ thực tập doanh nghiệp có thể sẽ gặp phải và tham khảo một số giải pháp đã được nghiên cứu giúp nâng cao chất lượng trải nghiệm trong thời gian thực tập. Trên cơ sở đó, tác giả sẽ đưa ra một số khuyến nghị về các giải pháp nâng cao chất lượng thực tập doanh nghiệp ngành công nghệ thực phẩm của trường đại học Thủ Dầu Một. Đó chính là những nội dung chính được tác giả thể hiện trong bài viết này.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tác giả tham khảo một số công trình nghiên cứu trong nước và ngoài nước về vấn đề thực tập doanh nghiệp để tìm ra những tồn tại của kỳ thực tập và các giải pháp nhằm nâng cao hiệu quả cho kỳ thực tập doanh nghiệp của sinh viên.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. *Thực trạng về vấn đề thực tập của sinh viên hiện nay*

Về lý thuyết để phát huy hiệu quả của kỳ thực tập cần sự hợp tác giữa các bên liên quan. Tuy nhiên, thực tế khi triển khai thường có nhiều thách thức được biết đến như sau:

Thứ nhất: Khó khăn được nêu ra phổ biến nhất là sự mất kết nối trong giao tiếp giữa sinh viên, trường đại học và doanh nghiệp trong việc phát triển và thực hiện thực tập (Khuong và nnk., 2016). Lý do nằm ở sự kỳ vọng khác nhau về cách tiến hành thực tập, sự thiếu tập trung, tầm nhìn, cam kết, hạn chế về hậu cần và nhân sự (Billett, 2015; Swart, 2014).

Thứ hai: Thiếu phương pháp triển khai kỳ thực tập, sự tương tác với sinh viên thực tập. Từ các cuộc phỏng vấn của các bên liên quan đến hoạt động thực tập tại ba trường cao đẳng nghề công lập, một trường đại học công lập và hai trường đại học tư thục trong bài nghiên cứu của tác giả Khuong và cộng sự năm 2016 đã cho thấy chương trình thiết kế phải xem xét đến nhu cầu của ngành, thực hiện thiếu chuyên nghiệp sẽ là rào cản cho sinh viên. Bên cạnh đó, sự tham gia của sinh viên vào thời gian thực tập còn hạn chế. Theo tác giả Nguyễn Thị Ngọc Hà và cộng sự năm 2022 đã tiết lộ rằng trải nghiệm của sinh viên đã bị ảnh hưởng tiêu cực do thiếu các yếu tố như quy trình thực tập, thiết kế kết quả, đánh giá kết quả cuối cùng về kiến thức, kỹ năng và thái độ của sinh viên.

Thứ ba: Nguyên nhân của sự kém hiệu quả của các kỳ thực tập được đưa ra là chương trình giảng dạy mang tính học thuật, lấy giáo viên làm trung tâm, lấy kỳ thi làm trung tâm (Trần, 2013) và sự mất kết nối giữa nhà trường và doanh nghiệp (Nguyễn Thị Ngọc Hà và nnk., 2021).

Thứ tư: Một nguyên nhân nữa làm ảnh hưởng đến chất lượng thực tập doanh nghiệp của sinh viên đó chính là hầu hết các doanh nghiệp chưa tích hợp những sinh viên thực tập vào chiến lược nhân sự của mình, họ coi hoạt động thực tập chỉ để đáp ứng nhu cầu của cơ sở giáo dục, sau khi kết thúc đợt thực tập thì các doanh nghiệp sẽ tiếp tục sử dụng mô hình lao động như ban đầu.

3.2. *Một số các giải pháp được đề xuất nhằm nâng cao chất lượng cho kỳ thực tập doanh nghiệp.*

Theo các nghiên cứu trước đây, yếu tố quyết định đến hiệu quả của quá trình thực tập chính là sự hợp tác giữa sinh viên, các trường đại học và doanh nghiệp (Patrick và nnk., 2008). Nếu xem sinh viên là chủ thể của quá trình thực tập, theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Hà và cộng sự thì ba lĩnh vực cần cải thiện đó là: hỗ trợ thực tập, đánh giá thực tập, kết quả học tập của thực tập để nâng cao trải nghiệm cho thực tập của sinh viên tại Việt Nam (Nguyễn Thị Ngọc Hà và nnk., 2021):

Đối với kết quả học tập của thực tập: Cần xác định kết quả học tập của thực tập trong mối quan hệ với công ty chủ quản và sinh viên. Vì vậy, cần thiết lập hợp đồng thực tập với công ty chủ quản để đảm bảo về việc làm phù hợp với chuyên ngành trong thời gian thực tập.

Đối với đánh giá kết quả thực tập: Kết quả khảo sát cho thấy có tới 83.3% sinh viên mong muốn có kết quả đánh giá cả từ người giám sát công việc tại công ty chủ quản và các bạn mong muốn là người giám sát công việc tham gia vào việc quyết định các chủ đề thực tập cho của sinh viên.

Đối với việc hỗ trợ thực tập: Trải nghiệm của sinh viên bị ảnh hưởng tiêu cực trong việc thiết kế quy trình thực tập, đánh giá kết quả cuối cùng về năng lực, kiến thức, kỹ năng của sinh viên. Vì vậy, cần nhấn mạnh trách nhiệm chính của các trường đại học trong việc phát triển và tiêu chuẩn hóa các chính sách thực tập. Các quy trình đánh giá cần có sự tham vấn của các bên liên quan từ giai đoạn chuẩn bị đến đánh giá.

Nếu xét theo trình tự của quá trình thực tập bao gồm trước, trong và sau khi thực tập trong bài nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Hà và cộng sự năm 2022 đã đề xuất như sau:

Trước thời gian thực tập: Về phía nhà trường cần xây dựng kế hoạch thực tập bao gồm thời gian thực tập, các nội dung cần thực hiện tại doanh nghiệp, trong đó phải dự kiến đến nhu cầu nhà tuyển dụng và khả năng đáp ứng của sinh viên về kiến thức, kỹ năng, thái độ với các tiêu chuẩn cần thiết tại nơi làm việc. Về phía doanh nghiệp cần bàn đến năng lực đáp ứng về cơ sở vật chất, nhân lực hỗ trợ và sự sẵn lòng từ phía doanh nghiệp là điều kiện cần thiết cho hoạt động thực tập của sinh viên.

Trong thời gian thực tập: Trải nghiệm của sinh viên tại nơi làm việc chủ yếu ảnh hưởng bởi chất lượng giám sát. Sinh viên bắt đầu làm quen với bối cảnh nơi làm việc, trong đó sự hỗ trợ của người giám sát tại doanh nghiệp rất quan trọng khi bắt đầu thực tập. Người hướng dẫn tại doanh nghiệp hay còn gọi là người giám sát tại doanh nghiệp giải quyết vấn đề thông qua việc làm mẫu, hướng dẫn, tạo điều kiện cho sinh viên thực tập. Giảng viên được phân công hướng dẫn sẽ đóng vai trò cố vấn và đưa ra lời khuyên cho sinh viên. Điều quan trọng nhất là trường đại học và doanh nghiệp chia sẻ trách nhiệm trong giám sát quá trình thực tập tại nơi làm việc của sinh viên (Patrick và nnk., 2008). Người sử dụng lao động cũng cần nhận ra rằng họ có ảnh hưởng đến nhận thức tích cực của sinh viên khi sinh viên chuẩn bị gia nhập thị trường lao động và mang lại thuận lợi trong công tác tuyển dụng cho doanh nghiệp.

Sau thời gian thực tập: Người giám sát tại công ty phải đưa ra sự phản hồi hiệu quả, phản ánh về hiệu suất và sự phát triển của sinh viên tại nơi làm việc một cách toàn diện. Và giảng viên phụ trách đóng vai trò quan trọng trong việc hoàn thiện kết quả đánh giá thực tập bao gồm việc xem xét đến các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình thực tập như thời gian, môi trường làm việc, nguồn lực công ty đã phân bổ cho sinh viên. Vai trò của người giám sát từ góc độ của sinh viên được khảo sát cho thấy có tới 83.3% mong đợi về phương pháp đánh giá của người giám sát là cho điểm hơn là văn bản nhận xét trong kết quả thực tập của sinh viên. Về thời gian thực tập tùy vào khung chương trình đào tạo và số tín chỉ cho môn thực tập doanh nghiệp, theo khảo sát trực tuyến từ 461 sinh viên sự phù hợp về thời gian thực tập của sinh viên, thời gian từ 5-8 tuần cho kỳ thực tập được lựa chọn nhiều nhất (Nguyễn Thị Ngọc Hà nnk., 2022).

Nếu xét theo quan điểm của các giảng viên về việc xem xét các phương pháp khả thi có thể tích hợp giữa hoạt động thực tập và phát triển nguồn nhân lực của công ty và các giải pháp nâng cao chất lượng kỳ thực tập như sau:

Trong thời gian thực tập, ngoài việc hướng dẫn sinh viên thực tập, giảng viên trong ngành phải quan sát, đánh giá sinh viên xem có đủ năng lực để làm việc ở một doanh nghiệp nào đó hay không. Vì vậy, trước khi quá trình thực tập kết thúc, giảng viên có thể giúp các bạn sinh viên định hướng được các hướng sinh viên có thể phát triển nếu được giữ lại doanh nghiệp cũng như sự phát triển về nghề nghiệp tương lai của các bạn.

Trường đại học nên giúp sinh viên làm rõ mục tiêu thực tập để tăng sự hứng thú trong học tập và cải thiện kết quả thực tập. Và sinh viên cũng cần chủ động tương tác với nhân sự liên quan trong công ty để có thể tăng cơ hội trao đổi ở nơi làm việc. Giảng viên cần đến công ty tìm hiểu và hướng dẫn ban đầu cho sinh viên về đặc điểm nơi làm việc. Giảng viên hướng dẫn thực tập đóng vai trò quan trọng trong việc hoàn thiện kết quả thực tập, xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình thực tập của sinh viên tại doanh nghiệp như nơi thực tập, thời gian thực tập, nguồn lực

mà công ty phân bổ cho mỗi sinh viên. Vì vậy, các giảng viên được phân công nên đến công ty để tìm hiểu về công việc trước khi chương trình thực tập bắt đầu. Điều này cho phép doanh nghiệp có thể thu hút sinh viên có sở thích và kỹ năng chuyên môn đáp ứng yêu cầu công ty. Sinh viên cần được rèn luyện tư duy chuyên nghiệp, khả năng giải quyết vấn đề, tinh thần làm việc nhóm. Sự quan tâm và chủ động trong học tập là những thái độ quan trọng mà sinh viên đi thực tập cần phải có. Trong khảo sát về đánh giá của doanh nghiệp đối với sinh viên trong quá trình thực tập bao gồm đánh giá về kiến thức, kỹ năng và thái độ thể hiện ở bảng 1:

Bảng 1: Đánh giá của doanh nghiệp đối với sinh viên trong thời gian thực tập
(Huyen, D. T. T và nnk., 2023)

Hạn mục đánh giá	Nội dung	Kết quả (điểm số)	Độ lệch chuẩn
1.Năng lực chuyên môn (kiến thức)	Trình độ ngoại ngữ	4	0.88
	Khả năng áp dụng kiến thức lý thuyết chuyên môn vào công việc	4.20	0.84
	Khả năng về đề xuất các cải tiến kỹ thuật và quy trình	4.18	0.84
2.Kỹ năng (năng lực chung)	Khả năng làm việc với đồng nghiệp, khách hàng	4.45	0.60
	Khả năng làm việc theo nhóm	4.48	0.69
	Khả năng giải quyết vấn đề	4.27	0.76
	Khả năng đổi mới	4.32	0.74
	Khả năng thích ứng với sự thay đổi và hội nhập	4.37	0.89
	Những đóng góp của sinh viên cho công ty	4.37	0.83
3.Thái độ	Thái độ làm việc	4.62	0.79
	Tự chủ trong công việc	4.45	0.76
	Khả năng học hỏi	4.54	0.73

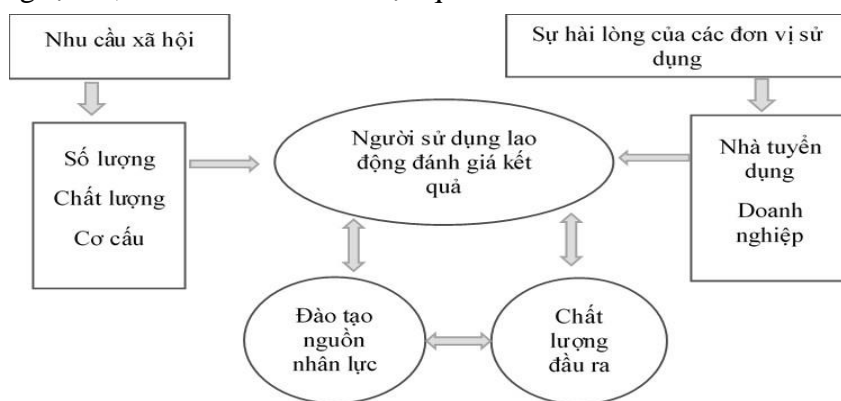
Qua dữ liệu ở bảng 1 cho thấy yếu tố về thái độ làm việc của sinh viên được doanh nghiệp quan tâm cao nhất (4.62 với thang điểm 5). Các kỹ năng của sinh viên áp dụng tại nơi thực tập được các nhà sử dụng lao động đánh giá cao bởi vì chúng thể hiện được việc vận dụng kiến thức lý thuyết đã được học ở trường vào môi trường công việc thực tế.

Về phía doanh nghiệp: Giải pháp để giúp sinh viên vận dụng lý thuyết vào thực hành công việc, doanh nghiệp phải cung cấp hướng dẫn nơi làm việc và phân rõ nhiệm vụ để hỗ trợ thúc đẩy các chương trình thực tập của cơ sở giáo dục. Điều này có thể đạt được thông qua chương trình học tập tích hợp công việc kết nối cơ sở giáo dục với doanh nghiệp và giúp sinh viên học các kỹ năng công việc đáp ứng yêu cầu của doanh nghiệp. Theo tác giả Kapareliotis và cộng sự về mô hình học tập lý thuyết và thực tiễn tích hợp thành bốn loại: lộ trình tuần tự, lộ trình song song, lộ trình tích hợp và lộ trình trải nghiệm. Trong những năm gần đây, mô hình thực hành theo lộ trình song song và tích hợp được áp dụng nhiều. Giáo viên hướng dẫn sẽ kết nối các hoạt động học tập của sinh viên giúp sinh viên có thời gian thể hiện các kỹ năng tại nơi làm việc thông qua thực hành tại doanh nghiệp, nghiên cứu khoa học và lập kế hoạch dự án (Kapareliotis, I., và nnk., 2019). Mức độ sẵn sàng làm việc phần lớn phụ thuộc vào chất lượng trải nghiệm tại nơi làm việc hơn là thời gian thực tập và cơ cấu thực tập. Trong chín yếu tố để xác định mối hợp tác hiệu quả giữa sinh viên-trường đại học-doanh nghiệp thì sự tin tưởng, mục tiêu rõ ràng và sự hợp tác hai bên cùng phát triển hay còn gọi là có đi có lại được nhận xét là rất quan trọng trong quá trình thực tập của sinh viên (Nguyễn Thị Ngọc Hà và nnk., 2022). Những lợi ích cơ bản khi có sự hợp tác giữa Nhà trường và doanh nghiệp được biết đến:

+ *Đối với nhà trường:* Nâng cao chất lượng đào tạo nhờ vào sự tư vấn về sửa đổi, cập nhật về các nội dung chương trình đào tạo phù hợp với thực tế, đồng thời mở rộng được cơ hội việc làm cho người học trước thị trường lao động luôn đa dạng và biến động. Từ đó, giúp nâng cao uy tín của nhà trường. Đối với các cơ sở giáo dục thì lợi ích mang lại từ các khóa thực tập

doanh nghiệp là tăng danh tiếng trường, thu hút sinh viên tiềm năng, tăng cường mối quan hệ hợp tác giữa thế giới học thuật và môi trường thực tế.

+ *Đối với doanh nghiệp*: Luôn sẵn sàng có đội ngũ nhân lực hỗ trợ khi có nhu cầu, sử dụng nguồn nhân lực tiềm năng từ kỳ thực tập để giảm thiểu tối đa chi phí cho tuyển dụng, đào tạo. Đồng thời thông qua mối quan hệ hợp tác, doanh nghiệp có cơ hội sớm tiếp nhận được các thông tin về khoa học công nghệ, có thể đặt hàng các đề tài nghiên cứu khoa học nhằm cải tiến, nâng cao chất lượng sản phẩm hoặc dịch vụ của doanh nghiệp (Đình Ngọc Thạch, 2022). Theo nghiên cứu của M.L. Castello và cộng sự cho rằng hầu hết các giám sát viên được khảo sát đến từ 18 doanh nghiệp đại diện thì có khoảng 44% là đồng ý hoặc đồng ý hoàn toàn rằng quá trình thực tập của sinh viên sẽ làm giàu cho công ty của họ (Castelló, M. L., và nnk., 2023). Theo Ismail thì những lợi ích mà các đợt thực tập của sinh viên mang lại: khả năng thực hiện các dự án thứ cấp, có nguồn lao động với chi phí thấp trong một khoảng thời gian nhất định (Ismail, Z., 2018). Sự hợp tác giữa nhà trường và doanh nghiệp trong nâng cao chất lượng đào tạo trong thời đại công nghệ 4.0, nền kinh tế số thể hiện qua hình 1.



Hình 1: Mô hình sự phù hợp giữa đào tạo và cung ứng nhân lực (Nguyễn Thị Hằng và nnk., 2023).

Các trường đại học cần có các khảo sát về nhu cầu nguồn nhân lực của thị trường lao động để xác định mục tiêu, số lượng đào tạo, chuẩn đầu ra của từng ngành cụ thể. Các khâu đào tạo, đánh giá cần có sự tham gia của doanh nghiệp để “sản phẩm” đào tạo ra có thể bắt nhịp với sự phát triển của xã hội nói chung và của doanh nghiệp nói riêng.

Ba nhóm giải pháp của tác giả Nguyễn Thị Diễm Tuyết và cộng sự năm 2022 trong bài nghiên cứu về giải pháp nâng cao hiệu quả chương trình học kỳ doanh nghiệp tại Khoa du lịch – Trường Đại học Văn Hiến có thể tham khảo đó là:

Một là giải pháp về cách tổ chức học kỳ doanh nghiệp: Cần có quy chế, quy trình đào tạo học kỳ doanh nghiệp nêu rõ về kế hoạch tổ chức, các biểu mẫu đánh giá, các bộ phận hỗ trợ và đặc biệt là sinh viên cần được kiểm tra mức độ đáp ứng với các yêu cầu thực tập tại doanh nghiệp trước khi tham gia học kỳ doanh nghiệp và phải được thông báo rõ ràng cho các bên liên quan.

Hai là các giải pháp về chuyên môn, tiêu chuẩn đánh giá: Phải xây dựng tiêu chí đánh giá rõ ràng có sự phối hợp và thống nhất của doanh nghiệp trong đánh giá quá trình thực tập của sinh viên. Bên cạnh đó, sinh viên trang bị những kỹ năng cần thiết: ngoại ngữ, tin học, nghiệp vụ văn phòng... trước khi tham gia vào kỳ thực tập. Phía nhà trường cần tạo được quan hệ hợp tác với doanh nghiệp, tham gia các sự kiện do doanh nghiệp tổ chức.

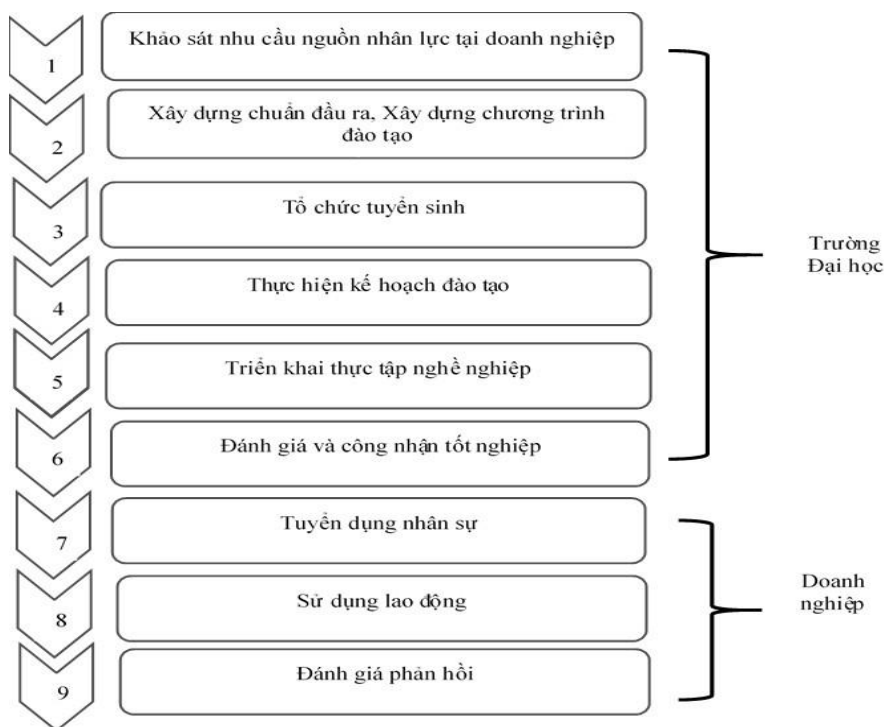
Ba là sự phối hợp với các bên liên quan chặt chẽ hơn: Doanh nghiệp cần tham gia đóng góp ý kiến cho chương trình thực tập. Nhà trường cần phối hợp với doanh nghiệp trong việc ghi nhận các ý kiến đóng góp từ doanh nghiệp và tạo điều kiện về nhân lực, tài chính cho các bộ môn phù hợp để đảm bảo kỳ thực tập đạt hiệu quả, phối hợp doanh nghiệp trong việc hỗ trợ sinh viên tìm kiếm việc làm sau khi tốt nghiệp.

Ngoài ra, sự hỗ trợ từ các bên liên quan khác như Chính phủ, cựu sinh viên, các hiệp hội nghề nghiệp, các chuyên gia cũng góp phần vào sự thành công của một đợt thực tập (Sidoo và nnk., 2018). Đối với chính phủ: cần tích cực tăng cường kết nối giữa giáo dục đại học và phát triển công nghiệp.

Dựa trên các yếu tố quyết định đến chất lượng của kỳ thực tập, tác giả đưa ra một số khuyến nghị nhằm nâng cao chất lượng kỳ thực tập doanh nghiệp cho sinh viên ngành Công nghệ thực phẩm trường Đại học Thủ Dầu Một:

Một là cần tăng cường công tác quản lý Nhà nước trong việc xây dựng mối liên hệ gắn kết bền vững giữa nhà trường và doanh nghiệp cụ thể: Nhà nước cần có chính sách, cơ chế giữa nguồn nhân lực được đào tạo từ nhà trường và doanh nghiệp. Tăng tự chủ về tuyển sinh cho trường Đại học, thu chi tài chính dưới sự giám sát của Nhà nước. Do vậy, cần có cơ chế chính sách quy định trách nhiệm của doanh nghiệp trong việc thông tin về lao động, hỗ trợ nhà trường đào tạo, nghiên cứu khoa học và chuyển giao công nghệ các khối ngành nói chung và ngành công nghệ thực phẩm nói riêng.

Hai là trong mối quan hệ hợp tác gắn kết giữa nhà trường và doanh nghiệp: Cần xây dựng quy chế chung giữa Trường Đại học Thủ Dầu Một và doanh nghiệp trong đó quy định rõ trách nhiệm, quyền lợi và cam kết của các bên đặc biệt là cam kết của nhà trường về sản phẩm đào tạo, cam kết về sử dụng lao động sau tốt nghiệp của doanh nghiệp nếu đáp ứng các điều kiện tuyển dụng của doanh nghiệp. Trong xây dựng chương trình đào tạo, khi xây dựng chuẩn đầu ra, nhà trường cần lấy ý kiến từ doanh nghiệp và các bên quan tâm liên quan cho các khối ngành nói chung và ngành công nghệ thực phẩm nói riêng, cải tiến chương trình giảng dạy cho phù hợp với thực tiễn và yêu cầu của từng giai đoạn phát triển, mở rộng quy mô đào tạo đáp ứng kịp thời nhu cầu của thị trường lao động ngành công nghệ thực phẩm. Và chương trình công nghệ thực phẩm xây dựng được sự tương tác tích cực giữa người giáo viên hướng dẫn và người giám sát tại công ty. Đồng thời nhà trường và doanh nghiệp phải chia sẻ trách nhiệm trong việc giám sát và quản lý quá trình học tập tại nơi làm việc của sinh viên thông qua chu trình ở hình 2.



Hình 2: Chu trình trong hoạt động đào tạo và sử dụng lao động giữa nhà trường và doanh nghiệp (Nguyễn Thị Hằng và nnk., 2023)

Theo hình 2 thì để tăng tính gắn kết giữa trong hoạt động đào tạo và sử dụng lao động giữa nhà trường và doanh nghiệp thì các bước quan trọng mà nhà trường cần thực hiện là từ bước 1 đến bước 6, các bước từ 6 đến bước 9 sẽ do doanh nghiệp thực hiện.

Ba là đối với công tác kiểm tra, đánh giá người học: Cần tăng cường công tác kiểm tra đánh giá thông qua việc đánh giá từ bên ngoài thông qua các tổ chức sử dụng lao động và đánh giá bên trong nhà trường, có thể xem xét đến việc điểm đánh giá của quá trình thực tập sẽ có sự tham gia của doanh nghiệp thay vì nhận về biểu mẫu nhận xét như hiện nay.

Bốn là về phía doanh nghiệp: Cũng cần tạo điều kiện trong việc tiếp nhận giảng viên, cán bộ nhà trường đến học tập, trao đổi những vấn đề vướng mắc giữa chương trình đào tạo và yêu cầu thực tế của doanh nghiệp. Có thể xem xét đến việc các doanh nghiệp có thể tham gia Hội đồng chấm khóa luận tốt nghiệp, tham gia giảng dạy một số học phần hoặc chuyên đề phù hợp với năng lực và thế mạnh của mỗi công ty. Thực tế cho thấy các nhà quản lý doanh nghiệp hoàn toàn có thể trở thành cộng tác viên tin cậy và có chất lượng cho các cơ sở đào tạo. Giải pháp này có thể tiến hành đến đâu phụ thuộc vào phần lớn quan điểm của các cơ sở đào tạo. Doanh nghiệp có thể ký kết hợp đồng với một số sinh viên hiện đang học với những điều kiện cụ thể, tài trợ học phí cho sinh viên xuất sắc phù hợp cho những mục tiêu chiến lược của doanh nghiệp. Thực tập đã trở thành dự án quan trọng để các doanh nghiệp phát triển nguồn nhân lực. Bởi hầu hết các kỳ thực tập được bố trí ở năm ba, năm bốn của chương trình đào tạo ở trường đại học. Do đó, các doanh nghiệp có thể lồng ghép chương trình thực tập vào chiến lược phát triển nhân sự cho công ty nhằm kích hoạt nguồn nhân lực.

Năm là đối với sinh viên ngành công nghệ thực phẩm: Cần xác định rõ tầm quan trọng của ngành học để có thái độ học tập và cách tiếp cận đúng đắn. Tích cực tham gia các diễn đàn, hội thảo, nghiên cứu khoa học liên quan đến chuyên ngành được tổ chức giữa nhà trường và doanh nghiệp, tham gia nghiên cứu khoa học, trau dồi kinh nghiệm và sự tự tin trong cuộc sống và công việc.

3. KẾT LUẬN

Như vậy, để nâng cao chất lượng cho kỳ thực tập doanh nghiệp cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa nhà trường, doanh nghiệp và sự hỗ trợ từ các bên liên quan như Chính phủ, cựu sinh viên, các chuyên gia cho cả quá trình trước, trong và sau khi thực tập. Quá trình lập kế hoạch, tổ chức, chỉ đạo và kiểm tra, đánh giá hoạt động thực tập tốt nghiệp, xây dựng điều kiện đảm bảo cho hoạt động thực tập của sinh viên đạt được các năng lực đáp ứng các yêu cầu của chuẩn đầu ra chương trình đào tạo đã xác định từ phía nhà trường cần có sự tham gia đóng góp ý kiến của doanh nghiệp và các bên liên quan. Bên cạnh đó, cần nhấn mạnh vai trò quan trọng của giáo viên hướng dẫn, người giám sát tại doanh nghiệp trong việc nâng cao chất lượng kỳ thực tập. Ngoài những yếu tố khách quan trên thì yếu tố chủ quan chính là các bạn sinh viên cũng cần tích cực chủ động, sáng tạo trong mọi công việc được giao, tích cực học tập chuẩn bị cho nghề nghiệp tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bennett, R., Eagle, L., Mousley, W. and Ali-Choudhury, R. (2008). Reassessing the value of work experience placements in the context of widening participation in higher education”, *Journal of Vocational Education and Training*, Vol. 60 No. 2, pp. 105-122. <https://doi.org/10.1080/13636820802042339>
2. Billett, S. (2015). *Integrating Practice-Based Experiences into Higher Education*. Springer, Netherlands.

3. Castelló, M. L., Barrera, C., & Seguí, L. (2023). Bridging the academia-industry gap in the food sector through collaborative courses and internships. *Education for Chemical Engineers*, 42, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.ece.2022.11.003>
4. Fallows, S. and Stevens, C. (2000). Building Employability Skills into the Higher Education Curriculum: A University-Wide Initiative. *Education + Training*, 42 (2/3): 75-83. <https://doi.org/10.1108/00400910010331620>
5. Galbraith, D., & Mondal, S. (2020). The Potential Power of Internships and the Impact on Career Preparation. *Research in Higher Education Journal*, vol 38.
6. Nguyễn Thị Ngọc Hà, Dakich, E. and Grieshaber, S. (2021). Factors influencing the participation of industry professionals in Work-Integrated Learning in Vietnamese universities: a qualitative approach, *Higher Education, Skills and Work-Based Learning*, Vols ahead-of-print Nos ahead-of-print. doi: 10.1108/HESWBL-03-2021-0042.
7. Nguyễn Thị Ngọc Hà, Dakich, E. (2022). Student internship experiences: areas for improvement and student choices of internship practices. *Education+ Training*, 64(4), 516-532. DOI 10.1108/ET-09-2021-0337
8. Huyen, D. T. T., Thinh, B. D., & Cuc, N. T. (2023). The university internship program and its effects on students under students, and enterprises perspectives. *Khoa học, Giáo dục và công nghệ*, Volume 2, Issue 3, Page 33-40. <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v2i3.68>
9. Ismail, Z.,(2018). Benefits of Internships for Interns and Host Organisations. Knowledge, Evidence, and Learning for Development. K4D Helpdesk Report. University of Birmingham, Birmingham UK. <https://opendocs.ids.ac.uk/opendocs/handle/20.500.12413/13848>
10. Kapareliotis, I., Voutsina, K. and Patsiotis, A. (2019). Internship and employability prospects: assessing student's work readiness. *Higher Education, Skills and Work-Based Learning*, Vol. 9 No. 4, pp. 538-549
11. Khương, Cẩm Thị Hồng (2016). Work-integrated learning process in tourism training programs in Vietnam: voices of education and industry. *Asia-Pacific Journal of Cooperative Education*, Vol. 17 No. 2, pp. 149-161
12. Looksharp (2016). State of millennial hiring report. <http://www.looksharp.com>.
13. Patrick, C.-J., Peach, D., Pocknee, C., Webb, F., Fletcher, M. and Pretto, G. (2008). The WIL [Work Integrated Learning] report: a national scoping study. *Queensland University of Technology*, Queensland, 1 January, available at <http://eprints.qut.edu.au/44065/1/WIL-Report-grantsproject-jan09.pdf>.
14. Swart, C. (2014). An assessment of work-integrated learning for public relations in an open distance learning context. *Public Relations Review*, Vol. 40 No. 2, pp. 387-396
15. Siddoo, V., Janchai, W. and Sawattawee, J. (2018). A systematic review of work integrated learning for the digital economy. *International Journal of Work-Integrated Learning*, Vol. 19 No. 4, pp. 385-398
16. Đinh Ngọc Thạch (2022). Quan hệ hợp tác giữa nhà trường và doanh nghiệp trong mô hình đào tạo định hướng ứng dụng. *Tạp chí KH&CN Trường Đại học Hòa Bình*, Số 03. Trang 115-121
17. Tuyet, N. T. D., An, N., Thanh, L. N. X., & Hào, N. X. (2022). Thực trạng và giải pháp nâng cao hiệu quả chương trình học kỳ doanh nghiệp tại Khoa Du lịch-Trường Đại học Văn Hiến. *Van Hien University Journal of Science*, 8(1), 117-126). DOI: 10.58810/vhujs.8.1.2022.7515
18. Tran, T.T. (2013). Limitation on the development of skills in higher education in Vietnam. *Higher Education*, Vol. 65 No. 5, pp. 631-644. doi 10.1007/s10734-012-9567-7
19. Zehr, S. M., & Korte, R. (2020). Student internship experiences: learning about the workplace. *Education + Training*, 62(3), 311-324. doi:10.1108/et-11-2018
20. Chi Mai, 2023. Ngành thực phẩm chế biến của Việt Nam có nhiều tiềm năng phát triển. *Báo điện tử Đảng cộng sản Việt Nam*. <https://dangcongsan.vn/kinh-te/nganh-thuc-pham-che-bien-cua-viet-nam-co-nhieu-tiem-nang-phat-trien-639003.html>

PHÁT TRIỂN TƯ DUY CHO HỌC SINH THÔNG QUA GIẢI BÀI TẬP VẬT LÝ PHẦN NHIỆT HỌC VẬT LÝ 8

Huỳnh Thị Phương Thúy¹, Đinh Thị Bích Lại²

1. Viện nghiên cứu Đông Nam Bộ, Email: thuyhtp@tdmu.edu.vn

2. Trung tâm học liệu

TÓM TẮT

Nền giáo dục nước ta luôn chú trọng nâng cao năng lực học tập cho học sinh và được xem là một trong những mục tiêu hàng đầu. Trong đó, việc rèn luyện tư duy cho học sinh đóng vai trò rất quan trọng. Bài viết đề xuất sử dụng hệ thống bài tập nhiệt học vật lý 8 có sử dụng các câu hỏi định hướng để giúp học sinh phát triển tư duy hiệu quả. Những bài tập được chọn lọc theo quy trình khoa học, bao gồm nhiều dạng bài theo mức độ từ dễ đến khó để đảm bảo tính phù hợp, toàn diện cho các đối tượng học sinh. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm sư phạm tại trường trung học cơ sở đã khẳng định tính hiệu quả và tác động tích cực của việc sử dụng bài tập vật lý trong việc phát triển năng lực tư duy cho học sinh.

Từ khóa: bài tập vật lý, học sinh, nhiệt học, phát triển tư duy, vật lý 8

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở nước ta, giáo dục luôn được quan tâm trong chiến lược phát triển quốc gia, một trong những nhiệm vụ quan trọng là đầu tư cho đào tạo thế hệ trẻ, nhằm bồi dưỡng nguồn nhân lực chất lượng cho đất nước. Điều này được thể hiện rõ trong Nghị quyết Đại hội Đảng toàn quốc lần thứ VIII: “Đổi mới mạnh mẽ phương pháp giáo dục và đào tạo, khắc phục lối truyền thụ một chiều, rèn luyện nếp tư duy sáng tạo của người học...”[1]. Văn kiện đại hội đại biểu toàn quốc lần thứ X của Đảng tiếp tục khẳng định: “Ưu tiên hàng đầu cho việc nâng cao chất lượng dạy và học. Đổi mới chương trình, nội dung, phương pháp dạy và học,...phát huy khả năng sáng tạo và độc lập suy nghĩ của học sinh, ...”[2]. Hiện nay, giáo dục không chỉ giới hạn trong việc truyền đạt kiến thức và kỹ năng mà còn chú trọng vào việc phát triển khả năng tư duy của mỗi cá nhân. Một trong những cách quan trọng để đạt được mục tiêu này là đặt học sinh vào vị trí chủ thể của quá trình nhận thức, thông qua việc tự mình tìm hiểu và nắm bắt kiến thức, từ đó phát triển năng lực trí tuệ. Môn học vật lý, cũng như các môn học khác, đóng vai trò quan trọng trong việc giúp học sinh có cái nhìn thiết thực về thế giới xung quanh. Học sinh tiến hành giải bài tập vật lý trong quá trình học tập không chỉ giúp các em hiểu sâu và đầy đủ những lý thuyết đã học để tiếp thu kiến thức, rèn luyện kỹ năng mà còn giúp vận dụng linh hoạt kiến thức đã học để giải quyết các tình huống thực tiễn được đề cập đến trong bài tập. Bài tập vật lý đóng vai trò quan trọng và thường xuyên trong quá trình giảng dạy và học tập, chúng thực sự là một công cụ hiệu quả để thúc đẩy hoạt động tư duy tích cực. Qua quá trình thực hiện các thao tác suy nghĩ, các bước giải bài tập, học sinh phát triển khả năng tư duy của mình, đây là một việc rất quan trọng. Qua nghiên cứu các tài liệu có liên quan, chúng tôi nhận thấy rằng việc lựa chọn và sử dụng những bài tập vật lý như thế nào để giúp học sinh khi làm có thể phát triển khả năng tư duy, đây là một việc rất quan trọng.

2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.1. Bài tập vật lý

Bài tập vật lý được hiểu là một vấn đề đặt ra đòi hỏi giải quyết nhờ những suy luận logic, những phép toán và thí nghiệm dựa trên cơ sở các định luật và các phương pháp vật lý. Các bài tập vật lý được phân loại theo nhiều tiêu chí khác nhau, bao gồm nội dung, mục đích lý luận trong dạy học, hình thức thực hiện, và phương pháp giải. Thông thường, hệ thống bài tập vật lý bao gồm bốn loại chính: bài tập định tính, bài tập định lượng, bài tập thí nghiệm, và bài tập đồ thị. Trong đó, bài tập định tính không yêu cầu học sinh phải tính toán; học sinh chỉ cần dùng các khái niệm và định luật vật lý đã học để lập luận và thiết lập các mối liên hệ. Bài tập định lượng yêu cầu học sinh thực hiện các phép tính để xác định quan hệ lượng giữa các đại lượng, từ đó đưa ra kết quả định lượng. Có thể phân loại bài tập định lượng thành hai mức độ. Đầu tiên là bài tập tập dượt, đây là loại bài tập mức độ dễ, thường liên quan đến một hiện tượng hay một định luật và sử dụng các phép toán đơn giản. Mục đích của loại bài này là giúp học sinh củng cố kiến thức cơ bản, hiểu được ý nghĩa của định luật và mối quan hệ giữa các đại lượng trong công thức. Thứ hai là bài tập tổng hợp, loại này khó và phức tạp hơn, đòi hỏi học sinh phải vận dụng và kết hợp nhiều khái niệm, định luật và công thức. Bài tập này giúp học sinh hiểu sâu và tổng quát các kiến thức, làm rõ mối liên hệ giữa các phần trong chương trình và áp dụng lý thuyết một cách linh hoạt. Bài tập thí nghiệm là loại yêu cầu học sinh tiến hành thí nghiệm để thu thập số liệu, quan sát hiện tượng hoặc kiểm chứng bài học, giúp học sinh rèn luyện khả năng suy luận, dự đoán và hình thành giả thuyết. Bài tập đồ thị đòi hỏi học sinh sử dụng số liệu để giải bài, tìm giá trị trên đồ thị hoặc biểu diễn diễn biến của hiện tượng trong bài tập bằng đồ thị, góp phần rèn luyện khả năng biểu đồ và phân tích dữ liệu.

2.2. Các thao tác tư duy học sinh sử dụng trong quá trình giải bài tập vật lý

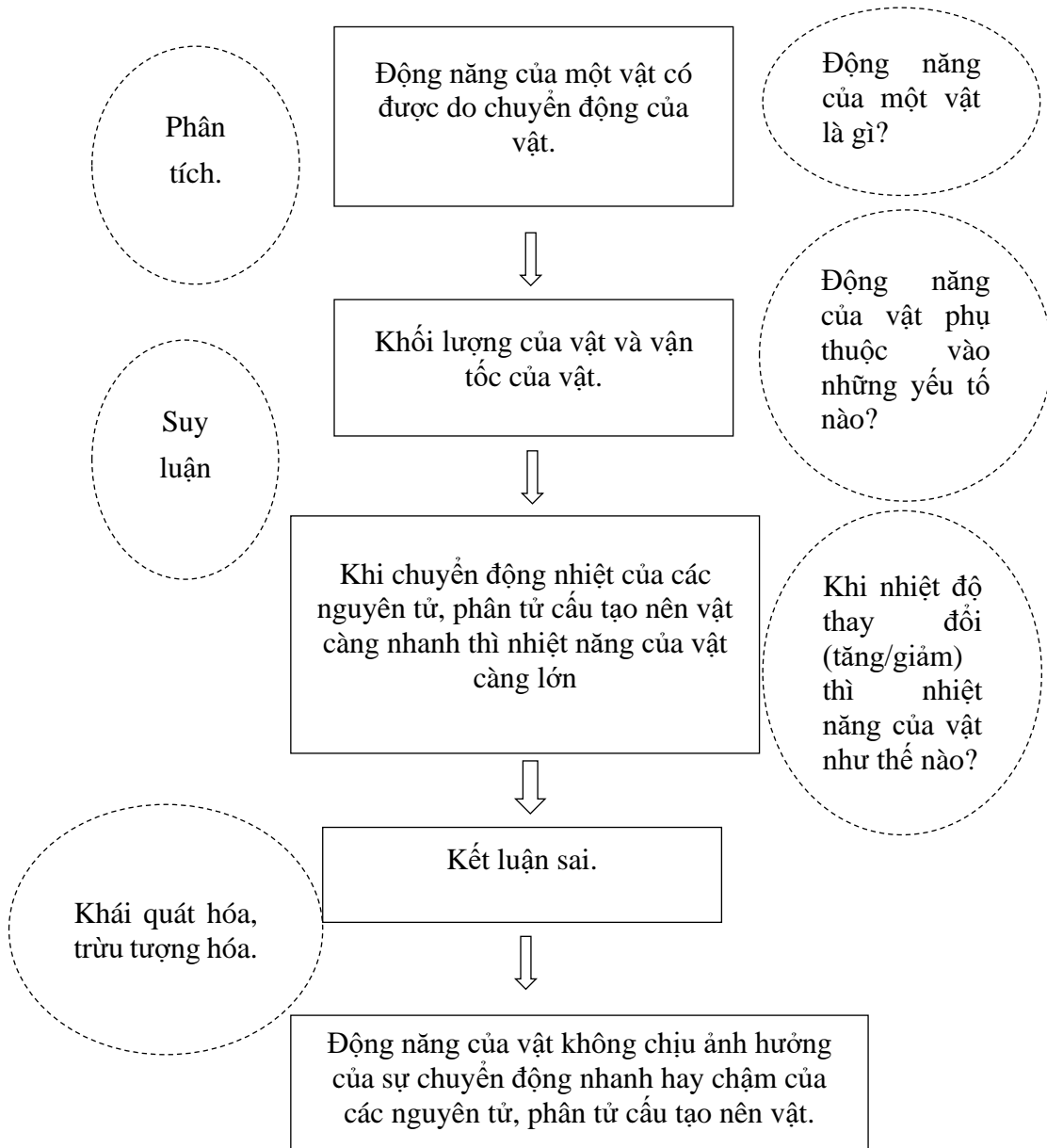
Tư duy là quá trình nhận thức khái quát, gián tiếp những sự vật và hiện tượng, thông qua những dấu hiệu, những thuộc tính bản chất, các mối quan hệ khách quan, phổ biến giữa chúng, đồng thời cũng là sự vận dụng sáng tạo những kết luận khái quát đã thu được vào những dấu hiệu cụ thể, dự đoán được những thuộc tính, hiện tượng, quan hệ mới. Giải các bài tập vật lý đóng một vai trò trọng yếu trong việc nâng cao khả năng tư duy của học sinh. Qua các bài tập này, học sinh được luyện tập các thao tác tư duy chủ yếu như phân tích, tổng hợp, trừu tượng hóa và khái quát hóa. Trong đó, phân tích là quá trình mà học sinh chia nhỏ đối tượng nhận thức thành từng bộ phận hoặc thành phần riêng lẻ để suy nghĩ và hiểu sâu sắc hơn. Quá trình này giúp học sinh nhận diện các yếu tố, thuộc tính và mối quan hệ quan trọng nhất trong đối tượng đang nghiên cứu - ví dụ trong giải các bài tập chuyển động dưới tác dụng của lực, người ta phân tích lực tổng hợp thành các lực thành phần để giúp cho bài toán giải dễ dàng và đơn giản hơn. Tổng hợp là thao tác ngược lại với phân tích, ở giai đoạn này, học sinh kết hợp các bộ phận, thành phần đã phân tích thành một tổng thể tư duy hoàn chỉnh. Nhờ vậy, học sinh có thể thấy được cái nhìn toàn diện và sâu sắc hơn về vấn đề đang học, ví dụ trong chuyển động một vật chịu tác dụng của hai lực F_1 và F_2 , ta có thể **tổng hợp hai lực** này bằng quy tắc hình bình hành để tìm ra hợp lực F . So sánh giữa hai sự vật, hiện tượng... có những đặc điểm giống nhau hay khác nhau, đồng nhất hay không đồng nhất,... Từ đó, các em đúc kết ra mỗi sự vật, hiện tượng những cái chung, cái riêng và cái khác biệt. Trừu tượng hóa là loại bỏ những chi tiết không cần thiết như những mối qua hệ, những thuộc tính,... không quan trọng, chỉ giữ lại những yếu tố cốt lõi, cơ bản để tư duy hiệu quả hơn, ví dụ khi học về cấu tạo nguyên tử, ta bỏ qua kích thước, hình dạng thực tế của nguyên tử mà chỉ tập trung vào các thành phần cơ bản như proton, neutron, electron. Khái quát hóa là nhóm các đối tượng có chung đặc điểm thành một nhóm hoặc loại, ví dụ phân loại các loại lực cơ bản gồm lực hấp dẫn, lực ma sát, lực đàn hồi, lực điện từ,... Cụ thể hóa, phân chia sự vật, hiện tượng thành từng phần nhỏ để xem xét chi

tiết, ví dụ khi ta phân tích lực tác dụng lên một vật đang chuyển động, chia nhỏ lực thành các thành phần theo phương ngang và phương thẳng đứng, từ đó xác định độ lớn và hướng của từng lực thành phần. Suy luận quy nạp, rút ra kết luận chung từ những thông tin cụ thể, ví dụ qua thí nghiệm thả các vật có khối lượng khác nhau ở cùng độ cao trên tháp nghiêng Pisa, từ đó ta thể kết luận rằng mọi vật rơi tự do với cùng gia tốc. Suy luận diễn dịch là áp dụng quy luật để suy ra kết quả từ một hoặc nhiều tiên đề, như trong chuyển động đều ta có $s = v.t$, khi biết vận tốc của vật v và thời gian chuyển động t , ta có thể tính được quãng đường đi được của vật s . Suy luận tương tự là dựa vào sự giống nhau của một số thuộc tính giữa hai đối tượng để suy ra kết luận về những thuộc tính giống nhau khác, ví dụ hai vật có khối lượng m_1 và m_2 hút nhau theo định luật vạn vật hấp dẫn, từ đó ta có thể suy luận tương tự Trái đất M_1 và Mặt Trăng M_2 cũng sẽ hút nhau bằng một lực hấp dẫn. Để giúp học sinh có thể tự tiếp thu kiến thức một cách có hiệu quả và rèn luyện được khả năng tư duy, giáo viên lựa chọn các bài tập vật lý theo mục đích, chương trình học, sử dụng các câu hỏi định hướng để giúp các em tự lực thực hiện các thao tác tư duy cần thiết. Ngoài ra, giáo viên có thể thiết kế các bài học với những tình huống đòi hỏi học sinh phải vận dụng các thao tác tư duy và hành động nhận thức mới để giải quyết vấn đề và hoàn thành nhiệm vụ học tập, qua đó, học sinh sẽ được rèn luyện kỹ năng phân tích, tổng hợp, so sánh, khái quát hóa,... Đặt ra những câu hỏi gợi mở để giúp học sinh xác định thao tác tư duy phù hợp với từng tình huống cụ thể, khuyến khích học sinh tự tìm kiếm phương pháp suy luận và hành động trí tuệ hiệu quả. Người dạy có thể phân tích cẩn thận câu trả lời của học sinh, chỉ ra những sai sót trong quá trình thực hiện các thao tác tư duy, hướng dẫn học sinh cách sửa chữa sai lầm và cải thiện tư duy logic của bản thân. Giáo viên giúp học sinh khái quát hóa kinh nghiệm thực hiện các suy luận logic dưới dạng những quy tắc đơn giản.

2.3. Phát triển tư duy thông qua việc giải bài tập vật lý phần nhiệt học vật lý lớp 8

Trong quá trình dạy học, giáo viên có thể sử dụng các bài tập nhằm nêu vấn đề, hình thành kiến thức mới, củng cố, hệ thống hóa, kiểm tra và đánh giá kiến thức và kỹ năng cho học sinh. Việc giải các bài tập trong quá trình dạy học bắt đầu bằng những bài tập định tính hoặc bài tập tập dượt, sau đó dần dần chuyển đến các bài tập có độ phức tạp cao hơn như bài tập tính toán, bài tập đồ thị và bài tập thí nghiệm. Khi học sinh đã có thể giải các bài tập tính toán tổng hợp, các bài tập có dữ kiện không đầy đủ và các bài tập sáng tạo có thể được coi là kết thúc quá trình giải hệ thống bài tập. Trong quá trình giải bài tập vật lý, việc cá nhân hóa bài tập cho từng học sinh là cần thiết. Điều này bao gồm việc điều chỉnh mức độ khó khác nhau của bài tập, từ mức độ trừu tượng của đề bài, loại vấn đề cần giải, phạm vi và độ phức tạp của dữ liệu, đơn loại và số lượng các thao tác tư duy logic và phép toán cần thiết. Cần xem xét phạm vi và mức độ của kiến thức, kỹ năng cần áp dụng. Ngoài ra, việc điều chỉnh số lượng bài tập và khả năng tự giải quyết của học sinh cũng rất cần thiết. Các biện pháp này giúp tạo ra môi trường học tập phù hợp với nhu cầu và khả năng của từng học sinh, từ đó tạo điều kiện phù hợp cho từng học sinh trong quá trình rèn luyện tư duy cũng như giải bài tập vật lý. Chúng tôi phân dạng bài tập theo phương pháp giải với các dạng bài: định tính, định lượng, thí nghiệm, đồ thị, lựa chọn bài tập và thông qua những câu hỏi định hướng học sinh thực hiện các thao tác tư duy trong quá trình giải, dưới đây ví dụ đối với hai dạng bài tập chủ yếu định tính và định lượng.

Bài tập định tính: Có một học sinh cho rằng, khi chuyển động nhiệt (chuyển động Brao) của các nguyên tử, phân tử cấu tạo nên vật càng nhanh thì động năng của vật càng lớn. Điều đó đúng hay sai? Tại sao?



Trả lời: Điều này không đúng, vì động năng của một vật chỉ phụ thuộc vào khối lượng và vận tốc của nó. Việc các nguyên tử hay phân tử cấu tạo nên vật chuyển động nhanh hay chậm không ảnh hưởng tới động năng của vật đó. Tuy nhiên, khi chuyển động nhiệt (chuyển động Brao) của các nguyên tử và phân tử trong vật diễn ra càng nhanh, thì nhiệt năng của vật cũng sẽ tăng lên.

Bài tập định lượng: Cần cung cấp một nhiệt lượng bằng bao nhiêu để đun sôi 5 lít nước ở 20 độ C, biết ấm đựng nước làm bằng nhôm có khối lượng 200g (bỏ qua nhiệt lượng do môi trường ngoài hấp thụ). Biết $c_n = 4200\text{J/kg.K}$ và $c_{nh} = 880\text{J/kg.K}$, $D_n = 1000\text{kg/m}^3$

Giải:

Thể tích của nước: $V_n = 5 \text{ lít} = 5 \text{ dm}^3 = 0,005 \text{ m}^3$

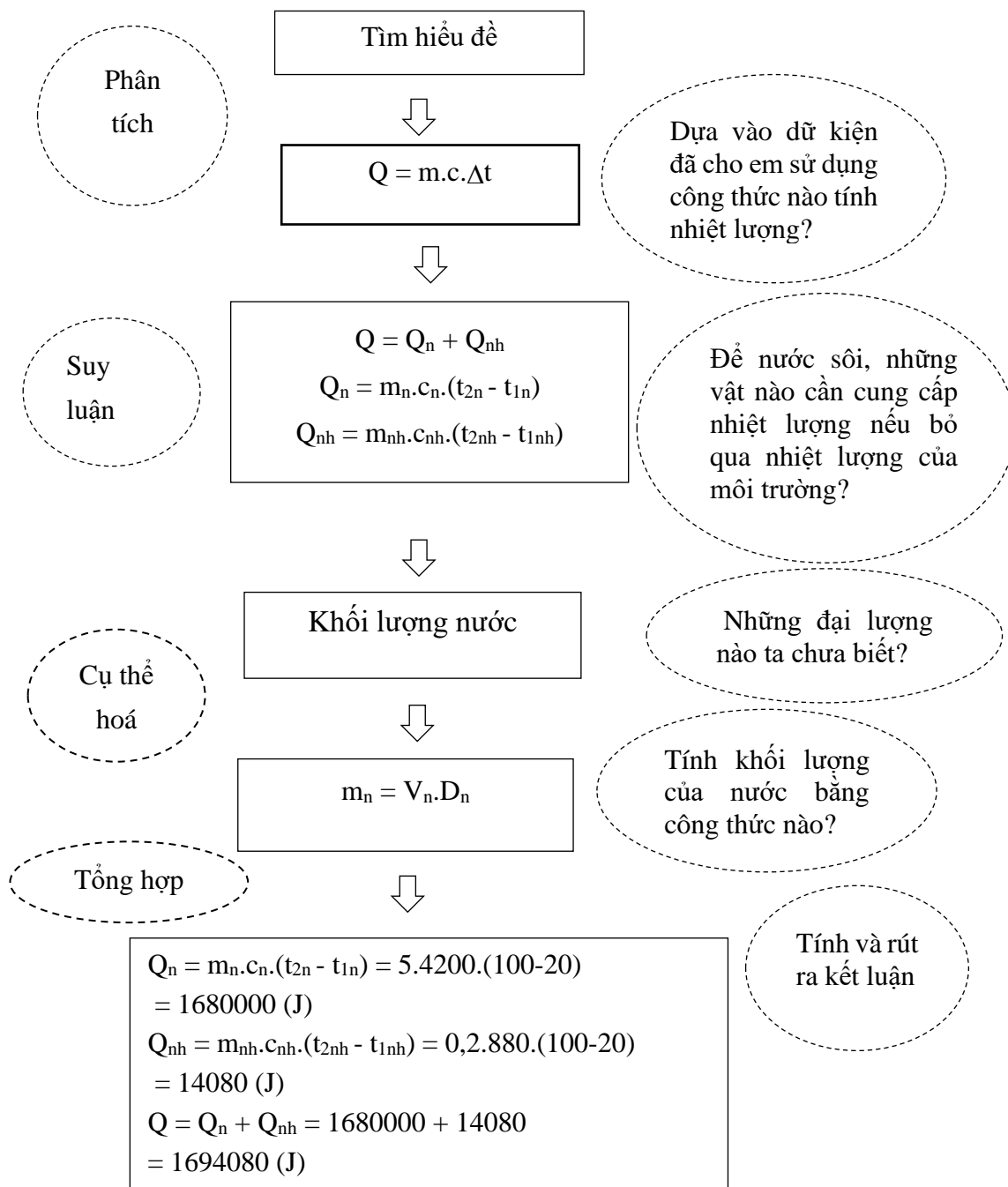
Khối lượng của nước: $m_n = V_n \cdot D_n = 0,005 \cdot 1000 = 5 \text{ (kg)}$

Nhiệt lượng thu vào của nước: $Q_n = m_n \cdot c_n \cdot (t_{2n} - t_{1n}) = 5 \cdot 4200 \cdot (100 - 20) = 1680000 \text{ (J)}$

Nhiệt lượng thu vào của nhôm: $Q_{nh} = m_{nh} \cdot c_{nh} \cdot (t_{2nh} - t_{1nh}) = 0,2 \cdot 880 \cdot (100 - 20) = 14080 \text{ (J)}$

Nhiệt lượng cung cấp để đun sôi 5 lít nước: $Q = Q_n + Q_{nh} = 1680000 + 14080 = 1694080 \text{ (J)}$

Đáp số: 1694080J



Trong mỗi bài tập phân tích sơ đồ hướng dẫn giải bao gồm hệ thống các câu hỏi bắt buộc học sinh sử dụng các thao tác tư duy như phân tích, khái quát hóa, so sánh,... từng bước giải quyết các vấn đề bài toán tìm ra lời giải hoàn chỉnh, các bài toán được giải một cách cô đọng, xúc tích cùng với việc học sinh phải trả lời các câu hỏi phân tích hướng dẫn giải giúp các em rèn luyện, phát triển tư duy và ngôn ngữ vật lý.

2.4. Thực nghiệm sư phạm

Đánh giá tính hiệu quả của việc học sinh sử dụng những bài tập vật lý 8, phần nhiệt nhằm phát triển tư duy cho học sinh chúng tôi tiến hành thực nghiệm sư phạm [3]. Trước khi giảng dạy, hai lớp được kiểm tra về độ tương đồng kiến thức, kỹ năng. Ở lớp đối chứng (ĐC), giảng

dạy giáo án thông thường và lớp thực nghiệm (TN), giáo án có sự lựa chọn, có sử dụng câu hỏi định hướng giải bài tập nhằm phát triển tư duy cho học sinh. Sau đó, chúng tôi tổ chức kiểm tra ở cả hai lớp cùng một đề và thời gian làm bài. Ghi nhận lại các điểm số bài làm của học sinh, sau đó dùng phần mềm Excel để tổng hợp phân tích, đánh giá. Chúng tôi thu được một số kết quả khả quan từ những phân tích thái độ học tập, khả năng tư duy logic,,, và điểm số làm bài học sinh. Trong giờ dạy ở lớp thực nghiệm các em học sinh tham gia vào quá trình dạy học tích cực hơn kể cả học sinh trung bình. Số lượng học sinh tham gia xây dựng bài đạt hiệu quả cao và trình bày lời giải một cách khoa học hơn. Các học sinh của lớp thực nghiệm được làm quen với việc xây dựng phương án giải quyết một bài tập từ định tính, định lượng. Ngoài việc nắm vững kiến thức vật lý một cách sâu sắc, các em còn vận dụng tốt kiến thức trong những tình huống cụ thể khi giải quyết bài toán nhất là các bài tập định lượng.

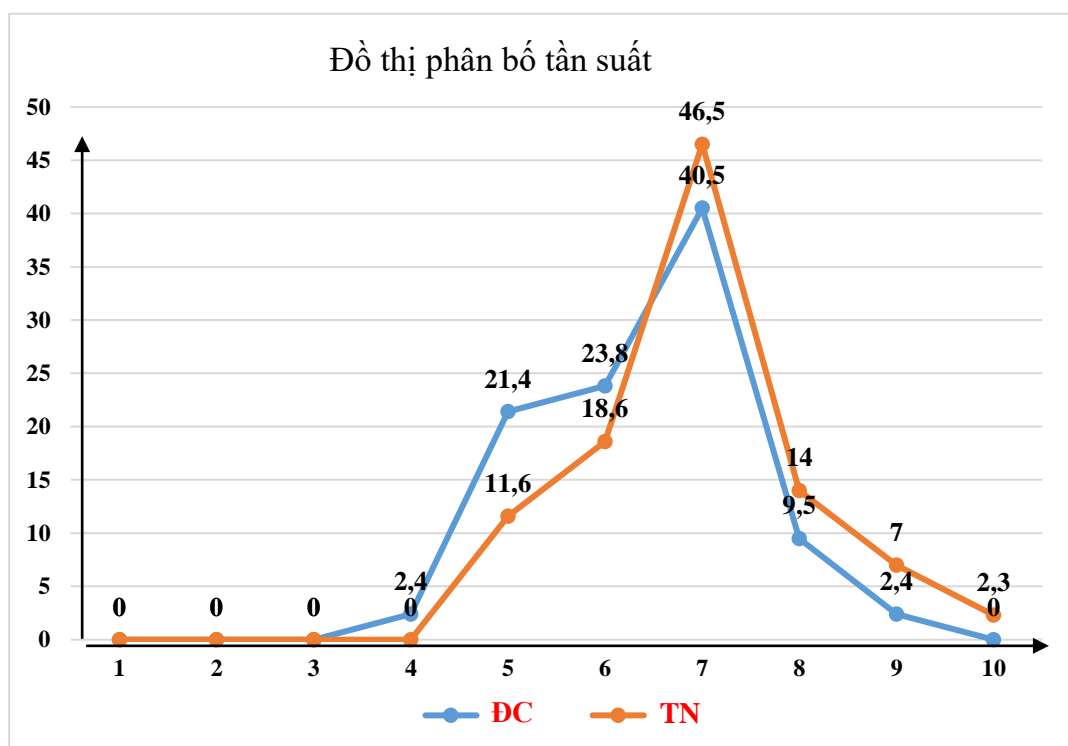
Sau khi thực nghiệm sư phạm ở trường trung học cơ sở, dựa vào đáp án và thang điểm cho trước, chúng tôi tiến hành chấm các bài kiểm tra. Thu nhận được kết quả ở hai lớp đối chứng và thực nghiệm như sau:

Bảng 1: Kết quả học tập kiểm tra đánh giá ở hai lớp ĐC và TN

Lớp	Điểm HS	Điểm									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ĐC	42	0	0	0	1	9	10	17	4	1	0
TN	43	0	0	0	0	5	8	20	6	3	1

Bảng 2. Bảng phân bố tần suất

Lớp	Số HS	Số học sinh đạt điểm x_i									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ĐC	42	0	0	0	2.4	21.4	23.8	40.5	9.5	2.4	0
TN	43	0	0	0	0	11.6	18.6	46.5	14.0	7.0	2.3



Hình 1: Đồ thị phân bố tần suất điểm số của học sinh lớp TN và lớp ĐC

Bảng 3: Bảng thống kê toán học

Nhóm	Điểm trung bình kiểm tra	Độ lệch chuẩn
ĐC	6.4	1.07
TN	6.93	1.23

Dựa trên khảo sát số liệu học tập và phân tích thống kê toán học thông qua phần mềm Excel, cùng các đồ thị phân bố tần suất, kết quả cho thấy không có học sinh nào trong lớp TN đạt điểm dưới 5. Điểm trung bình của lớp thực nghiệm vượt trội so với lớp đối chứng, và số học sinh đạt điểm khá giỏi trong lớp TN cũng cao hơn so với lớp ĐC. Hơn nữa, hệ số biến thiên trong lớp thực nghiệm cao hơn, cho thấy mức độ phân tán dữ liệu lớn hơn so với lớp đối chứng. Từ những kết quả này, thu được trong quá trình thực nghiệm sư phạm tại trường trung học cơ sở, chúng tôi nhận thấy rằng hệ thống bài tập mà chúng tôi áp dụng đã có tác động tích cực đến sự phát triển tư duy của học sinh.

3. KẾT LUẬN

Việc phát triển năng lực, phẩm chất bao gồm phát triển tư duy là việc quan trọng cần thiết đối với học sinh trung học cơ sở. Trong đó, sử dụng bài tập vật lý là một cách mang lại hiệu quả cao, tránh được tình trạng học vẹt. Các kết quả thực nghiệm sư phạm bước đầu cho thấy tín hiệu khả quan, học sinh học tập tích cực và đạt hiệu quả tốt khi sử dụng bài tập vật lý để rèn luyện và phát triển tư duy. Góp phần nâng cao chất lượng dạy học, phù hợp với chủ trương đổi mới phương pháp dạy học của Bộ giáo dục và đào tạo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hữu Tòng (2005), Lí luận dạy học Vật Lý, NXB đại học Sư phạm
2. Phạm Thị Phương Luận văn thạc sĩ (2010), Lựa chọn và xây dựng tiến trình dạy học bài tập Vật lý chương “Các Định Luật Bảo Toàn” (Vật lý 10- cơ bản) Nhằm phát triển tư duy, năng lực sáng tạo cho học sinh Trường dân tộc nội trú THPT.
3. Vũ Quang(Tổng chủ biên) (2011), Vật lý lớp 8, Nhà xuất bản giáo dục.

NHÀ XUẤT BẢN TÀI CHÍNH

Số 7, Phan Huy Chú, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Điện thoại: (024) 38 264 565; Fax: (04) 39 331 242

ISBN: 978-604-79-4447-7

Chịu trách nhiệm xuất bản và nội dung:

Giám đốc – Tổng biên tập

PHAN NGỌC CHÍNH

Biên tập:

NGUYỄN THỊ PHƯƠNG THƯ

Trình bày, minh họa:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC THỦ DẦU MỘT

In 100 cuốn, khổ 20x28cm tại Công ty TNHH MTV In Song Nguyên.

Địa chỉ: Phường Bình Trị Đông A, Quận Bình Tân, TP. Hồ Chí Minh.

Số xác nhận ĐKXB: 1838-2024/CXBIPH/9-46/TC.

Số QĐXB: 171/QĐ-NXBTC, ngày 07/06/2024.

In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2024.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC THỦ DẦU MỘT

Hội nghị khoa học

Giảng viên, học viên, sinh viên 2024

Tập 1 - Khoa học tự nhiên

ISBN: 978-604-79-4447-7



9 786047 944477

Giá: 200.000 VNĐ