

NGHIÊN CỨU PHÂN LẬP HAI HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC TỪ CHỦNG VI NẤM BIỂN *PENICILLIUM* SP. M485

Nguyễn Thị Thùy Khuê¹, Đàm Thị Mai Linh¹, Hoàng Thị Hồng Liên²,
Đoàn Thị Mai Hương³, Phạm Văn Cường³, Nguyễn Văn Hùng¹, Cao Đức Tuấn¹

TÓM TẮT⁴

Mục tiêu: Nghiên cứu được thực hiện nhằm phân lập, xác định cấu trúc hóa học và hoạt tính kháng vi sinh vật, gây độc tế bào một số hợp chất từ cặn chiết ethyl acetate (EtOAc) của dịch nuôi cấy chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485.

Đối tượng: Chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485, phân lập từ mẫu san hô mềm thu nhận ở vùng biển đảo Bạch Long Vỹ thành phố Hải Phòng năm 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Các phương pháp nghiên cứu thực nghiệm hóa học, sinh học. **Kết quả và kết luận:** Từ cặn chiết EtOAc của dịch nuôi cấy chủng vi nấm biển M485, đã phân lập, xác định cấu trúc và hoạt tính kháng vi sinh vật 2 hợp chất là 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic (**1**) và xanthone (**2**). Thử nghiệm cho thấy cả hai hợp chất đều thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật đối với 6/7 chủng vi sinh vật kiểm định thử nghiệm (MIC 64 - 256 µg/mL) và chỉ hợp chất **2** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) và dòng tế bào ung thư phổi

(LU-1) với giá trị IC₅₀ (µg/mL) tương ứng là 12,57 và 25,6.

Từ khóa: 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic, độc tế bào, *Penicillium*, kháng vi sinh vật, vi nấm biển, xanthone.

SUMMARY

ISOLATION OF TWO BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS FROM THE MARINE-DERIVED FUNGUS *PENICILLIUM* SP. M485

Aims: The study was done to identify the structure and antimicrobial, cytotoxic activities of isolated compounds from the ethyl acetate extract of the marine-derived fungus *Penicillium* sp. M485 culture broth. **Subject:** The marine-derived fungus strain *Aspergillus* sp. M485, which was isolated from a soft coral collected from Bach Long Vy island, Hai Phong. **Methods:** Experimental methods in chemistry and biology. **Results and conclusion:** Two compounds were isolated from the ethyl acetate extract of *penicillium* sp. M485 culture broth, including 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic (**1**) and xanthone (**2**). Both isolated compounds shown inhibition activities against 6/7 tested microorganisms (MIC 64 - 256 µg/mL) and only compound **2** acted against two cancer cell lines KB (human epidemic carcinoma) and LU-1 (lung carcinoma) with the IC₅₀ value of 12,57 và 25,6 µg/mL, respectively.

Keywords: 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic, cytotoxic, *Penicillium*, antimicrobial, marine-derived fungi, xanthone.

¹Trường Đại Học Y Dược Hải Phòng

²Trường Đại học Buôn Ma Thuột

³Viện Hóa Sinh Biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hùng, Cao Đức Tuấn

Email: nvhung@hpmu.edu.vn;

cduan@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.2.2022

Ngày phản biện khoa học: 19.3.2022

Ngày duyệt bài: 20.5.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi sinh vật (VSV) biển, chịu ảnh hưởng của môi trường sống khắc nghiệt, có khả năng sản sinh các hợp chất tự nhiên có cấu trúc hóa học cũng như hoạt tính sinh học đa dạng [1, 2]. Vì vậy, việc nghiên cứu phát hiện các hợp chất có hoạt tính sinh học từ VSV biển đang thu hút sự quan tâm nghiên cứu của nhiều nhà khoa học trong nước và trên thế giới [3]. Kết quả nghiên cứu cho thấy vi nấm biển là nguồn cung cấp tiềm năng các hợp chất với cấu trúc mới và hoạt tính sinh học có giá trị trong y học [4]. Việt Nam nằm ở khu vực nhiệt đới gió mùa, có bờ biển dài, mặt biển rộng, là một trong những trung tâm đa dạng sinh học biển cao của thế giới [5], rất có tiềm năng trong phát triển các sản phẩm chăm sóc sức khỏe có nguồn gốc từ vi nấm biển. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều công trình nghiên cứu về hợp chất có hoạt tính sinh học từ vi nấm biển Việt Nam.

Trong khuôn khổ nhiệm vụ hợp tác quốc tế giữa Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Trường Đại học Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc, chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485 đã được phân lập từ mẫu san hô mềm thu nhận ở vùng biển đảo Bạch Long Vỹ. Kết quả sàng lọc cho thấy cặn chiết ethyl acetate (EtOAc) của chủng M485 ức chế sự phát triển của 5/7 chủng VSV thử nghiệm bao gồm 3 chủng vi khuẩn Gram dương, 1 chủng vi khuẩn Gram âm và 1 chủng nấm với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) 64 - 256 $\mu\text{g/mL}$. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu phân lập, xác định cấu trúc hóa học và thử nghiệm hoạt tính kháng VSV, gây độc tế bào một số hợp chất từ cặn chiết EtOAc của dịch nuôi cấy chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485 phân lập từ mẫu san hô mềm thu nhận ở vùng biển đảo Bạch Long Vỹ thành phố Hải Phòng năm 2019. Nghiên cứu được thực hiện tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng; Viện Hóa Sinh Biển và Viện Hóa học, viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Thiết bị và hoá chất

Điểm nóng chảy được đo trên máy MEL-TEM 3.0 và phổ khối lượng được đo trên máy sắc ký lỏng ghép khối phổ Agilent series 1100, sử dụng phương pháp ion hóa phun mù điện tử (ESI) tại Viện Hoá Sinh Biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất nội chuẩn tại Trung tâm các phương pháp phổ ứng dụng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merck 60 F₂₅₄. Sắc kí cột được tiến hành với silica gel cỡ hạt 40-63 μm (Merck) và Sephadex LH-20 (Aldrich). Dung môi, hoá chất dùng trong nghiên cứu được mua của hãng Merck và Sigma-Aldrich.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nuôi cấy và tạo cặn chiết

Quá trình nuôi cấy và tạo cặn chiết được thực hiện theo phương pháp đã công bố [6]. Đầu tiên, chủng vi nấm M485 trong điều kiện bảo quản được hoạt hóa và kiểm tra độ thuần chủng bằng cách cấy ria trên đĩa thạch môi trường PDA rắn (Potato extract: 30 g/L; Dextrose: 20 g/L; Agar: 14 g/L; Instant ocean: 30 g/L) ở nhiệt độ 28 °C trong 7 ngày. Các khuẩn lạc thuần chủng được cấy chuyển vào 10 bình tam giác chứa 2.000

mL/bình môi trường PDA lỏng, bao gồm Potato extract: 30 g/L; Dextrose: 20 g/L; Instant ocean: 30 g/L, pH 7,0, nuôi lắc trong 14 ngày ở 28 °C với tốc độ lắc 100 vòng/phút. Sau 14 ngày, dịch trong các bình nuôi cấy được lọc qua màng lọc để thu nhận dịch nuôi. Dịch nuôi cấy (50L) sau đó được chiết với dung môi EtOAc (3 lần x 15L), loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chiết EM485 (28 g).

Phương pháp phân lập hợp chất

Cặn chiết EM485 (28g) được khảo sát sắc ký bản mỏng với các hệ dung môi khác nhau. Sau đó, toàn bộ cặn EM485 được tinh chế trên hệ thống sắc ký lỏng trung áp (MPLC), sử dụng cột silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 6 phân đoạn, ký hiệu từ EF1 - EF6.

Phân đoạn EF5 (5,7 g) được phân tách bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 4 phân đoạn nhỏ (EF5.1 - EF5.4). Tinh chế phân đoạn EF1.2 (150 mg) bằng sắc ký cột với hệ dung môi CH₂Cl₂/EtOAc gradient thu được hợp chất **1** (6 mg).

Phân đoạn EF4 (2,0 g) được phân tách thành 6 phân đoạn nhỏ (EF4.1 - EF4.6) bằng sắc ký cột silica gel, hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient. Tiếp tục phân tách phân đoạn nhỏ EF4.3 (500 mg) bằng sắc ký cột silica gel, hệ dung môi CH₂Cl₂/EtOH gradient thu được 4 mg chất sạch, ký hiệu là **2**.

Phương pháp thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định

Các thử nghiệm về hoạt tính kháng VSV kiểm định được thực hiện trên các chủng VSV thuần chủng cung cấp bởi trung tâm American Type Culture Collection (ATCC), bao gồm: ba chủng vi khuẩn Gram âm

(*Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Salmonella enterica* ATCC13076), ba chủng vi khuẩn Gram dương (*Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC13245) và một chủng nấm *Candida albicans* ATCC10231. Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị bằng cách pha loãng hợp chất thử nghiệm trong Dimethyl sulfoxide (DMSO) ở nồng độ 256 µg/mL, 128 µg/mL, 64 µg/mL, 32 µg/mL, 16 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL và 2 µg/mL, Streptomycin và Cyclohexamide được sử dụng làm đối chứng dương, đối chứng âm là môi trường nuôi có thêm lượng DMSO tương ứng. Các chủng VSV thử nghiệm được nuôi trên đĩa 96 giếng, môi trường LB lỏng và thử nghiệm với các hợp chất sạch ở dải nồng độ đã chuẩn bị, với số thí nghiệm lặp lại N=3. Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibition Concentration - MIC (µg/mL) dựa vào độ đục đo ở 610 nm bằng máy quang phổ Biotek và số liệu được xử lý bằng phần mềm GraphPadPrism Data [7].

Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào

Hoạt tính gây độc tế bào được thử nghiệm theo phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium của tác giả Tim Mosman, 1983 [8]. Khả năng sống sót của tế bào được xác định thông qua khả năng khử MTT (màu vàng) thành một phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzym dehydrogenase trong ty thể. Sản phẩm formazan được hòa tan bằng DMSO và đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 540 nm, từ đó tính toán giá trị thể hiện hoạt tính IC₅₀ (nồng độ chất thử ức chế 50% sự phát triển của tế bào).

Các dòng tế bào thử nghiệm có nguồn gốc từ ATCC gồm: ung thư biểu mô biểu mô KB (CCL -17TM), ung thư gan Hep G2 (HB - 8065TM), ung thư phổi LU-1 (HTB - 57TM) và ung thư vú MCF-7 (HTB - 22TM). Các dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng như DMEM (Dulbeccos Modified Eagle Medium) hoặc MEME (Minimum Essential Medium with Eagle salt) có bổ sung 7-10% FBS (Fetal Bovine Serum) và một số thành phần thiết yếu khác. Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, độ ẩm 98%, nhiệt độ 37⁰C, vô trùng). Mẫu thử được hòa tan bằng dung môi DMSO với nồng độ ban đầu là 20 mg/ml. Tiến hành pha loãng 2 bước trên đĩa 96 giếng thành 5 dãy nồng độ từ cao xuống thấp lần lượt là 2564, 640, 160, 40 và 10 µg/ml. Nồng độ chất thử trong đĩa thử nghiệm tương ứng là 128, 32, 8, 2 và 0.5 µg/ml. Đối chứng dương Ellipticine được pha trong DMSO với nồng độ 0.01mM.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm hoá lý của 2 hợp chất phân lập từ chủng vi nấm biển M485

Hợp chất 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic (1): Chất rắn màu vàng nhạt; ESI-MS m/z: 234 [M+H]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ_H (ppm) 2,45 (3H, s, CH₃-10); 2,47 (3H, s, CH₃-11); 7,68 (1H, s, H-8); 7,89 (1H, s, H-5). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ_C (ppm) 19,4 (CH₃-10); 20,0 (CH₃-11); 125,8 (C-8); 128,7 (C-5); 129,8 (C-4a); 138,5 (C-8a); 139,0 (C-6); 141,7 (C-4); 144,8 (C-7); 146,3 (C-2); 149,9 (C-3); 160,5 (C=O).

Hợp chất xanthone (2): Chất rắn màu trắng, m.p 174 °C; ESI-MS: m/z 194,9 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 6,67 (2H, m, H-2, H-4); 7,30 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-3); 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-1). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 109,8 (C-9a); 116,5 (C-2); 116,8 (C-4); 132,1 (C-1); 135,0 (C-3); 151,1 (C-4a); 173,0 (C-9).

3.2 Hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được

Các hợp chất **1** và **2** được thử hoạt tính kháng VSV kiểm định và gây độc tế bào theo phương pháp đã mô tả. Kết quả thử nghiệm hoạt tính của các hợp chất này được thể hiện ở Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1: Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: µg/mL) của hợp chất 1 và 2

Hợp chất	MIC (µg/mL)						
	Vi khuẩn Gram dương			Vi khuẩn Gram âm			Nấm
	E. faecalis	S. aureus	B. cereus	E. coli	P. aeruginosa	S. enterica	C. albicans
1	128	256	256	64	256	128	-
2	128	256	256	32	256	64	-
S	256	256	128	32	256	128	
C							32

S: Streptomycin; C: Cycloheximide; -: MIC > 256 µg/mL

Bảng 2: Nồng độ ức chế 50% sự phát triển các dòng tế bào ung thư của hợp chất 1 và 2

Hợp chất	IC ₅₀ (µg/mL)			
	KB	LU-1	Hep G2	MCF-7
1	-	-	-	-
2	12,57	25,6	-	-
Ellipticine	0,31	0,45	0,28	0,53

-: IC₅₀ > 128 µg/mL

IV. BÀN LUẬN

Hợp chất **1** được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 234 [M+H]⁺. Trên phổ ¹H-NMR cho tín hiệu của 2 nhóm methin vòng thơm dưới dạng singlet ở δ_H 7,89 (1H, s, H-5) và 7,68 (1H, s, H-8), 2 nhóm methyl ở δ_H 2,44 (3H, s, CH₃-10) và 2,47 (3H, s, CH₃-11).

Dựa vào phổ ¹³C-NMR, DEPT và HSQC cho phép xác định hợp chất **1** có 12 nguyên

tử carbon trong đó có 2 nhóm methyl ở δ_C 19,4 (CH₃-10) và 20,0 (CH₃-11), 1 nhóm carbonyl ở δ_C 160,5 (C=O), 2 nhóm methin ở δ_C 125,8 (C-8), 128,7 (C-5) và 7 carbon không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_C 129,8 (C-4a); 138,5 (C-8a); 144,8 (C-7); 146,3 (C-2) và 149,9 (C-3). Độ chuyển dịch hóa học của 4 carbon C-8a, C-2, C-3 và C-4 cho phép xác định 4 carbon này gắn trực tiếp với nguyên tử nitơ hoặc oxy.

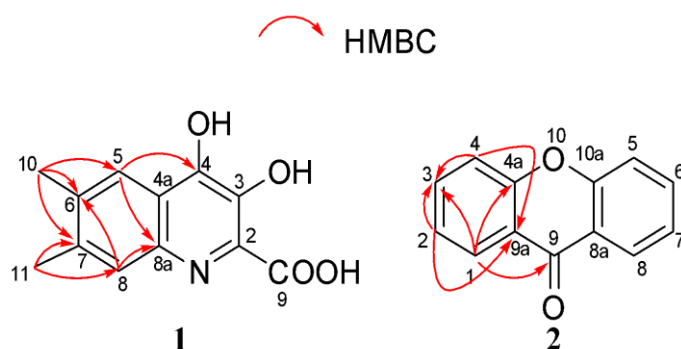
Bảng 3: So sánh dữ liệu phổ NMR của 1 và hợp chất tham khảo

Vị trí	1		3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic	
	δ _H ^{a,b} độ bội (J, Hz)	δ _C ^{a,c}	δ _H ^{a,b,#} độ bội (J, Hz)	δ _C ^{a,c,#}
2		146,3		146,3
3		149,9		149,9
4		141,7		141,7
4a		129,8		129,8
5	7,89 s	128,7	7,89 s	128,6
6		139,0		139,0
7		144,8		144,8
8	7.68 s	125,8	7.68 s	125,8
8a		138,5		138,5
9		160,5		160,5
10	2.45 s	19,4	2.45 s	19,4
11	2.47 s	20,0	2.47 s	20,0

^a trong DMSO-d₆, ^b 500 MHz, ^c 125 MHz, [#] δ_{H,C} của chất tham khảo [9].

Phổ HMBC (Hình 1) của **1** cho tương tác xa giữa proton của nhóm methyl ở δ_H 2,45 (CH₃-10) với C-5, C-6, C-7 cho phép xác định nhóm methyl này gắn với carbon C-6. Tương tác xa giữa proton của nhóm CH₃ ở δ_H 2,48 (CH₃-11) với C-6, C-7, C-8 cho phép xác định nhóm methyl này gắn với carbon C-7. Ngoài ra tương tác giữa H-5 ở δ_H 7,89 với C-4, C-8a và C-7 cho phép xác định liên kết

giữa C-4a với C-4, C-5 và C-8a. Kết hợp các dữ kiện phổ MS, 1D-NMR và 2D-NMR và so sánh với tài liệu tham khảo (Bảng 3) cho phép xác định hợp chất **1** là 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic (Hình 2). Hợp chất này đã từng được phân lập trước đây từ chủng xạ khuẩn biển *Micromonospora* sp. G019 [9].



Hình 1: Một số tương tác chính trên phổ HMBC của hợp chất 1 và 2

Hợp chất **2** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, điểm nóng chảy 174°C. Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 194,9 [M-H]⁻. Phổ ¹H-NMR xuất hiện tín hiệu của 4 proton vòng thơm ở δ_H 6,67 (2H, m, H-2+ H-4); 7,30 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-3); 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-1).

Trên phổ ¹³C-NMR và DEPT xuất hiện

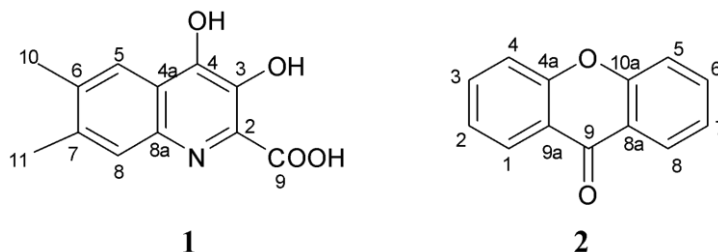
tín hiệu của 4 nhóm methin vòng thơm ở δ_C 135,0 (C-3); 132,1 (C-1), 116,8 (C-4); 116,5 (C-2), 1 nhóm carbonyl ở δ_C 173,0 (C-9), 2 carbon không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_C 109,8 (C-9a) và 151,1 (C-4a). Dựa vào các số liệu phổ ESI-MS, ¹H-NMR và ¹³C-DEPT cho phép dự đoán rằng hợp chất **2** có cấu trúc đối xứng.

Bảng 4: So sánh dữ liệu phổ NMR của 2 và hợp chất tham khảo

Vị trí	2		Xanthone
	$\delta_H^{a,b}$ độ bội (J, Hz)	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_C^{a,d,\#}$
1	7,92 d (7,5)	132,1	126,4
2	6,67 m	116,5	123,5
3	7,30 t (7,5)	135,0	134,1
4	6,67 m	116,8	117,2
4a		151,1	155,3
9		173,0	176,2
9		109,8	121,5

^a trong CDCl₃, ^b 500 MHz, ^c 125 MHz, ^d 25,2 MHz, # $\delta_{H,C}$ chất tham khảo [10, 11].

Các mảnh phân tử sau đó được xác định bằng phổ HMBC. Trên phổ HMBC (Hình 1) cho thấy tương tác xa giữa H-1 với C-3, C-4a và C-9, tương tác giữa H-3 với C-1 và C-4a, tương tác giữa H-2/H-4 với C-9a và C-3. Từ các dữ liệu phổ MS, 1D và 2D -NMR và so sánh với tài liệu tham khảo (Bảng 4) cho phép xác định chất là **2** là xanthone (Hình 2) [10, 11].



Hình 2: Cấu trúc các hợp chất 1 và 2 phân lập từ chủng vi nấm biển M485

V. KẾT LUẬN

Hai hợp chất đã được phân lập từ cặn chiết kháng VSV của chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. M485 có nguồn gốc từ mẫu san hô mềm thu nhận ở vùng biển đảo Bạch Long Vỹ thành phố Hải Phòng. Bằng các phương pháp phổ và so sánh với tài liệu tham khảo cho phép xác định cấu trúc của hai hợp chất là 3,4-dihydroxy-6,7-dimethyl-quinolin-2-carboxylic (**1**) và xanthone (**2**). Thử nghiệm cho thấy cả hai hợp chất đều thể hiện hoạt tính kháng VSV đối với 6/7 chủng vi sinh vật kiểm định thử nghiệm (MIC 64 - 256 $\mu\text{g/mL}$) và chỉ hợp chất **2** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) và dòng tế bào ung thư phổi (LU-1) với giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) tương ứng là 12,57 và 25,6. Đây là phát hiện quan trọng, định hướng sử dụng chủng vi nấm M485 trong các nghiên cứu sâu hơn.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí từ đề tài mã số HNQT/SPĐP/11.19 của Bộ Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bugni, T.S., and Ireland, C.M., Marine-derived fungi: a chemically and biologically

diverse group of microorganisms. Natural Product Reports (2004), **21**: p143-163.

2. Guangwei, W., et al., Penilactones A and B, two novel polyketides from Antarctic deep-sea derived fungus *Penicillium crustosum* PRB-2. Tetrahedron (2012), **68**: p9745-9749.
3. Wang, Y.N., et al., Diversity and antibacterial activities of fungi derived from the gorgonian *Echinogorgia rebekka* from the South China Sea. Marine drugs (2011), **9**(8): p1379-1390.
4. Rateb, M.E and Ebel, R., Secondary metabolites of fungi from marine habitats. Natural product reports (2011), **28**(2): p290-344.
5. Cao Đức Tuấn và cộng sự, Nghiên cứu phân lập vi nấm biển từ trầm tích khu vực biển Cát Bà, thành phố Hải Phòng, Việt nam. Tạp chí Y học Việt Nam (2019), **484** (Tháng 11): p570-576.
6. Le Thi Hong Minh, et al., Isolation, screening antimicrobial activity and identification of fungi from marine sediments of the area Thanh Lan, Co To, Vietnam. Vietnam Journal of Biotechnology (2018), **16**: p721-728.
7. Hadacek, F. and H. Greger, Testing of antifungal natural products: methodologies,

- comparability of results and assay choice. *Phytochem. Anal.* (2000), **11**(3): p137-147.
8. **Mosmann, T.**, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* (1983), **65**(1-2): p55-63.
9. **Quyen, V.T., et al.**, Antimicrobial Metabolites from a Marine-Derived Actinomycete in Vietnam's East sea. *Natural Product Communications* (2016), **11**: p49-51.
10. **Castelão, J.F., et al.**, Xanthonolignoids from *Kielmeyera* and *Caraipa* species—¹³C NMR spectroscopy of xanthenes. *Phytochemistry* (1997), **16**(6): p735-740.
11. **Gottlieb O.R.**, Biogenetic proposals regarding aucuparins and xanthenes. *Phytochemistry* (1968), **7**(3): p411-421.

THỰC TRẠNG KHÁNG THUỐC LAO HÀNG MỘT Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI TẠI BỆNH VIỆN PHỔI HẢI PHÒNG TỪ 2018 ĐẾN 2019

Nguyễn Đức Thọ¹, Đàm Quang Sơn², Trần Quang Phục¹, Phạm Văn Linh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng kháng thuốc lao hàng một ở bệnh nhân lao phổi quản lý tại Bệnh viện Phổi Hải Phòng từ 2018 đến 2019. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 455 bệnh nhân lao phổi (327 bệnh nhân lao mới và 128 bệnh nhân lao tái trị) điều trị tại bệnh viện từ 2018 đến 2019 trong đó có 176 bệnh nhân lao kháng thuốc. **Kết quả:** nghiên cứu cho thấy tỉ lệ kháng thuốc của bệnh nhân lao phổi là 38,7% (lao tái trị 63,3%; lao mới là 29,1%). Đa kháng thuốc (MDR) chiếm 12,1% (lao mới là 4,9%; lao tái trị là 30,5%). Trong số bệnh nhân kháng thuốc, tỉ lệ kháng streptomycin (SM) là 84,1%; kháng isoniazid (INH) là 72,2%; kháng rifampicin (RMP) là 35,8% và kháng ethambutol (EMB) là 26,7%. Bệnh nhân lao phổi kháng RMP có 87,3% đa kháng thuốc. **Kết luận:** Tỉ lệ

kháng thuốc ở bệnh nhân lao phổi là 38,7% và đa kháng thuốc chiếm 12,1%. Tình trạng kháng thuốc và đa kháng thuốc hay gặp ở những bệnh nhân đã có tiền sử điều trị lao.

Từ khóa: Bệnh lao, kháng thuốc, đa kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Hải Phòng.

SUMMARY

FIRST LINE DRUG RESISTANCE STATUS AMONG PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AT HAIPHONG LUNG HOSPITAL IN 2018-2019 PERIOD

Objectives: Our study aimed to describe the first line TB drug resistance among pulmonary TB patients at Haiphong Lung Hospital during 2018-2019 period. **Subjects and methods:** The retrospective study conducted among 455 pulmonary tuberculosis (TB) patients treated at Haiphong Lung Hospital from 2018 to 2019 (327 new cases and 128 previously treated cases), of which, 176 cases was drug resistant. **Results:** The study showed that the proportion of drug resistance among pulmonary TB patients was

¹Trường Đại Học Y Dược Hải Phòng

²Bệnh viện phổi Hải Phòng

Email: ndtho@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 19.3.2022

Ngày duyệt bài: 29.5.2022