

CÁC GLUCURONID TRITERPEN SAPONIN TỪ LÁ CHÂN CHIM KHÔNG CUỐNG QUẢ *SCHEFFLERA SESSILIFLORA* DE P. V. VÀ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ ENZYM α -GLUCOSIDASE

Nguyễn Tấn Phát¹, Lê Thị Việt Hoa², Mai Đình Trí¹, Lê Tiến Dũng¹,
Phan Nhật Minh¹, Bùi Trọng Đạt¹

¹Viện Công nghệ Hoá học – Viện Hàn lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam

²Đại học Sư Phạm TP. Hồ Chí Minh

Abstract

Four 3-*O*-glucuronide oleanane-type triterpene saponins including 3-*O*- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid (1), 3-*O*- β -D-glucuronopyranosyl hederagenin (2), 3-*O*-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid (3) and 3-*O*-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl hederagenin (4) were isolated from the leaves of *Schefflera sessiliflora* De P. V.. Their structures were elucidated by HR-ESI-MS, NMR and comparison with published data and their α -glucosidase inhibitory activity were measured. All the isolates (1-4) showed stronger α -glucosidase inhibitory activity (IC_{50} = 5.99-21.74 μ M) than the standard drug acarbose (IC_{50} = 214.50 μ M).

Keywords: *Schefflera sessiliflora*, acid oleanolic, hederagenin, enzym α -glucosidase.

1. MỞ ĐẦU

Chân chim không cuống quả là loài mới được nhóm tác giả Trần Công Luận phát hiện năm 2004 và đặt tên là *Schefflera sessiliflora* De P. V.^[1]. Cao chiết từ loài này thể hiện tốt một số hoạt tính: chống oxy hóa, tác dụng sinh dục nam, tăng lực, chịu đựng stress nóng và khả năng hiệp lực với Hồng sâm^[2,3,4,5,6]. Tiếp tục việc nghiên cứu thành phần hóa học loài *S. sessiliflora*^[7,8,9], chúng tôi trình bày kết quả phân lập, xác định cấu trúc và hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của 4 saponin từ lá Chân chim không cuống quả.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị và hoá chất

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (đo trong pyridine-*d*₅) đo trên máy Bruker Avance 500 MHz. Phổ khối lượng phân giải cao đo trên máy Bruker MicrOTOF-QIL. Sắc ký lớp mỏng GF60F254 tráng sẵn. Sắc ký cột với chất hấp phụ là silica gel pha thường (240-430 mesh), pha đảo reversed-phase C₁₈ (Merck).

2.2. Nguyên liệu

Lá cây Chân chim không cuống quả được cung cấp bởi Trung tâm trồng và chế biến cây thuốc Đà Lạt, số 18 Hoàng Văn Thụ, Tp. Đà Lạt do TS. Phan Văn Đệ - Trung tâm Sâm và Dược liệu Tp. Hồ Chí Minh định danh. Mẫu tiêu bản được lưu giữ tại Phòng Các chất có hoạt tính sinh học - Viện Công Nghệ Hóa Học.

2.3. Chiết tách và phân lập

Bột lá *S. sessiliflora* (5 kg) được trích kiệt với etanol 96%, phần dịch chiết được cô loại dung môi thu được cao thô EtOH (890 g). Sau đó, cao thô EtOH được thêm ít H₂O, chiết lỏng-lỏng lần lượt với n-hexan, etyl axetat. Dịch nước còn lại cho qua cột Diaion HP-20 rửa giải với: H₂O, MeOH 25-100%, thu được 5 phần chính I-V. Sắc ký cột pha thường phần IV (80 g) rửa giải với hệ (EtOAc-MeOH: 0-100%) thu 7 phần (IV.1-IV.7). Tại phần IV.1 (15 g), sắc ký cột pha thường rửa giải với hệ CHCl₃-MeOH-H₂O (9:1:0,1 \rightarrow 8:2:0,2, v/v) và pha đảo với hệ MeOH-H₂O (4:1) thu được 1 (12 mg) và 2 (13 mg). Tại phần IV.2 (15 g), sắc ký cột pha thường rửa giải với hệ CHCl₃-MeOH-H₂O (8,5:1,5:0,1 \rightarrow 7,5:2,5:0,3, v/v) và pha đảo với hệ MeOH-H₂O (3:1) thu được 3 (8 mg) và 4 (8 mg).

Đa dạng sinh học và các chất có hoạt tính sinh học

Bảng 1: Dữ liệu phổ ^{13}C (500 MHz) và ^1H (125 MHz) của 1-4

C	^{13}C NMR δ ppm				^1H NMR δ ppm, $J=\text{Hz}$			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1	38,3	38,6	38,4	38,5				
2	26,0	25,8	25,9	26,0				
3	89,0	80,3	89,2	81,0	3,31 (<i>dd</i> , $J = 4,5$ và $12,0$)	4,25-4,34 (<i>m</i>)	3,25 (<i>dd</i> , $J = 3,5$ và $12,0$)	4,23-4,26 (<i>m</i>)
4	39,0	43,4	39,0	43,3				
5	55,4	47,4	55,4	47,3				
6	18,0	18,2	18,0	18,1				
7	33,3	32,8	32,7	32,3				
8	39,3	39,7	39,2	39,7				
9	47,5	48,0	47,5	48,0				
10	36,5	36,8	36,4	36,7				
11	23,8	23,6	23,4	23,6				
12	122,2	122,5	122,1	122,4	5,37 (<i>brs</i>)	5,43 (<i>br s</i>)	5,37 (<i>brs</i>)	5,42 (<i>br s</i>)
13	144,3	144,8	144,4	144,9				
14	41,7	42,1	41,7	42,0				
15	27,9	28,3	27,8	28,2				
16	23,2	23,8	23,2	23,7				
17	46,3	46,6	46,4	46,6				
18	41,5	41,9	41,5	41,9	3,15 (<i>dd</i> , $J = 3,5$ và $13,0$)	3,25 (<i>br d</i> , $J = 13,5$)	3,15 (<i>br d</i> , $J = 9,5$)	3,25 (<i>br d</i> , $J = 10,0$)
19	46,1	46,4	46,4	46,4				
20	30,5	30,9	30,5	30,9				
21	33,7	34,2	33,7	34,1				
22	32,7	33,2	32,7	33,2				
23	27,9	64,4	27,8	64,0	1,20 (<i>s</i>)	4,25-4,34 (<i>m</i>) 3,63 (<i>d</i> , $J = 11,0$)	1,16 (<i>s</i>)	4,23-4,26 (<i>m</i>) 3,63 (<i>d</i> , $J = 11,0$)
24	16,6	13,6	16,6	13,5	0,89 (<i>s</i>)	0,90 (<i>s</i>)	0,87 (<i>s</i>)	0,86 (<i>s</i>)
25	15,0	16,0	15,0	15,9	0,69 (<i>s</i>)	0,87 (<i>s</i>)	0,67 (<i>s</i>)	0,84 (<i>s</i>)
26	17,0	17,4	17,0	17,4	0,85 (<i>s</i>)	0,98 (<i>s</i>)	0,84 (<i>s</i>)	0,96 (<i>s</i>)
27	25,8	26,2	25,8	26,1	1,20 (<i>s</i>)	1,23 (<i>s</i>)	1,19 (<i>s</i>)	1,23 (<i>s</i>)
28	180,3	180,2	180,5	180,0				
29	32,9	33,2	32,9	33,1	0,87 (<i>s</i>)	0,90 (<i>s</i>)	0,87 (<i>s</i>)	0,89 (<i>s</i>)
30	23,4	23,7	23,4	23,6	0,91 (<i>s</i>)	0,97 (<i>s</i>)	0,93 (<i>s</i>)	0,96 (<i>s</i>)
1'	106,2	104,8	106,0	105,3	4,82 (<i>d</i> , $J = 7,5$)	5,10 (<i>d</i> , $J = 7,0$)	4,72 (<i>d</i> , $J = 8,0$)	5,01 (<i>d</i> , $J = 6,5$)
2'	74,8	74,7	75,3	75,0	4,00 (<i>t</i> , $J = 8,5$)	4,05 (<i>t</i> , $J = 8,0$)	3,92 (<i>dd</i> , $J = 8,5$ và $8,5$)	3,98 (<i>m</i>)
3'	77,5	78,2	81,9	82,0	4,18-4,30 (<i>m</i>)	4,15 (<i>t</i> , $J = 8,5$)	4,28 (<i>dd</i> , $J = 8,5$ và $9,0$)	4,23-4,26 (<i>m</i>)
4'	73,1	73,5	71,8	71,9	4,18-4,30 (<i>m</i>)	4,25-4,34 (<i>m</i>)	4,06-4,10 (<i>m</i>)	4,23-4,26 (<i>m</i>)
5'	77,5	76,6	76,0	77,0	4,18-4,30 (<i>m</i>)	4,25-4,34 (<i>m</i>)	4,21 (<i>d</i> , $J = 9,5$)	4,23-4,26 (<i>m</i>)
6'	*	*	*	*				
1''			101,8	102,5			6,12 (<i>brs</i>)	6,24 (<i>br s</i>)
2''			71,6	72,4			4,62 (<i>dd</i> , $J = 1,5$ và $3,0$)	4,72 (<i>br s</i>)
3''			71,9	72,6			4,46 (<i>dd</i> , $J = 3,5$ và $9,5$)	4,56 (<i>br d</i> , $J = 7,0$)
4''			73,5	74,1			4,21 (<i>dd</i> , $J = 9,5$)	4,31 (<i>d</i> , $J = 9,5$)
5''			69,2	69,6			4,89 (<i>dd</i> , $J = 6,0$ và $9,5$)	5,01 (<i>d</i> , $J = 6,5$)
6''			18,0	18,6			1,60 (<i>d</i> , $J = 6,0$)	1,66 (<i>d</i> , $J = 5,5$)

*tín hiệu yếu không xác định

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm ức chế enzym α -glucosidase của 1-4

Mẫu	Phần trăm ức chế (%)				IC ₅₀ (μ M)
	100 (μ M)	50 (μ M)	25 (μ M)	10 (μ M)	
2	91,8 \pm 1,4	72,7 \pm 1,8	50,4 \pm 1,5	31,1 \pm 1,9	21,74
3		98,09 \pm 0,56	89,1 \pm 1,0	46,95 \pm 0,48	9,80
4		86,7 \pm 0,7	60,3 \pm 1,5	39,2 \pm 1,6	17,81
5				73,68 \pm 0,20	
	10 (μ M)	5 (μ M)	2,5 (μ M)	1 (μ M)	
5	73,68 \pm 0,20	36,5 \pm 1,2	18,17 \pm 0,96	-	5,99
Acarbose					214,51

2.4. Thử nghiệm hoạt tính

Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase được xác định dựa theo phương pháp sửa đổi của nhóm tác giả Kim^[10]. Pha các dd mẫu thử ở các nồng độ 0, 10, 25, 50, 100, 250 μ g/ml (625 μ L). Sau đó, thêm 0,2 U/mL enzym (25 μ L) trong 0,01M đệm photphate (pH = 7), lắc đều ở 37°C trong 5 phút. Sau đó, thêm 3 mM dd chất nền *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranosid (25 μ L), lắc đều ở 37°C trong 30 phút. Dừng phản ứng bằng cách thêm Na₂CO₃ 0,1M (375 μ L). Đo mật độ quang ở bước sóng λ = 401 nm.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

1: dạng bột, màu trắng. Phổ HR-ESI-MS cho mui ion phân tử giả với m/z : [M-H]⁻ = 631,3851 (lý thuyết 631,3846), giúp xác định CTPT là C₃₆H₅₆O₉. Phổ ¹³C (Bảng 1) kết hợp với DEPT, cho thấy 1 có 30 carbon của khung sườn triterpen với sự hiện diện của 7 carbon methyl bậc bốn, 1 carbon bậc bốn mang nối đôi ở δ c 144,3, 1 carbon metin mang nối đôi ở δ c 122,2 đặc trưng cho 2 carbon olefin C13, C12 của aglycon là olean-12-en^[11]. Ngoài ra, 1 còn có 5 carbon: 1 carbon acetal ở δ c 106,2 (C1') và 4 carbon oxymetin ở δ c: 73,1-77,5. So sánh phổ ¹³C và HR-MS của 1 cho thấy 1 carbon đã bị biến mất, dự đoán là carbon carbonyl của đường D-glucuronic (GlcA) có thể xuất hiện hoặc không^[12,13,14]. Phổ ¹H (Bảng 1) cũng chứng tỏ aglycon của 1 là oleanolic với proton olefin ở δ H 5,37 (1H, *br s*, H12); proton oxymetin ở δ H 3,31 (1H, *dd*, J = 4,5 và 12,0, H3); proton metin ở δ H 3,15 (1H, *dd*, J = 3,5 và 13,0, H18) và 7 nhóm methyl bậc bốn ở δ H 0,69-1,20. Ngoài ra, proton anomer ở δ H 4,82 (1H, *d*, J = 7,5 Hz, H1') giúp xác nhận đường là β . Phổ HMBC cũng chứng minh lại aglycon là acid oleanolic thông qua các tương tác giữa H23, H24 và C3; H18 và C-12, C-13; H-16 và C-28. Ngoài ra, còn thấy proton H1' tương tác với C3; vậy đường GlcA gắn vào aglycon ở C3. Từ dữ liệu phổ HR-ESI-MS, NMR và so sánh với tài

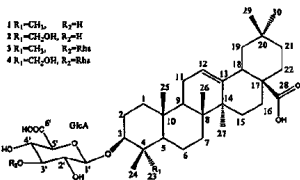
liệu^[15]; khẳng định 1 là: acid 3-O- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic.

2: dạng bột, màu trắng. Phổ HR-ESI-MS cho mui ion phân tử giả với m/z : [M-H]⁻ = 647,3809 (lý thuyết 647,3795), giúp xác định CTPT là C₃₆H₅₆O₁₀. Phổ ¹H và ¹³C của 2 (Bảng 1) gần giống với 1 có 35 carbon gồm 5 carbon của đơn vị GlcA (tín hiệu carbon carbonyl bị biến mất) và phần aglycon 30 carbon nhưng 2 chỉ có 6 carbon methyl bậc bốn và 1 carbon oxymetylen ở δ c 64,4 tương ứng với 2 proton ở δ H 4,25-4,34 (1H, *m*, H23a) và 3,63 (1H, *d*, J = 11,0, H23b), cùng với cặp carbon olefin ở δ c 144,8 và 122,5 giúp xác định aglycon của 2 là hederagenin. Thêm nữa, phổ HMBC cho các tương tác của proton H24 với C23; H23a và H23b với C3 và C24, xác nhận lại aglycon của 2 là hederagenin. Ngoài ra, proton H1' tương tác với C3; vậy đường GlcA gắn vào aglycon ở C3. Từ dữ liệu phổ HR-ESI-MS, NMR và so sánh với tài liệu^[16]; khẳng định 2 là: 3-O- β -D-glucuronopyranosyl hederagenin.

3: dạng bột, màu trắng. Phổ HR-ESI-MS cho mui ion phân tử giả với m/z : [M-H]⁻ = 777,4443 (so với lý thuyết 777,4425), giúp xác định CTPT là C₄₂H₆₆O₁₃. Phổ ¹H và ¹³C của 3 (Bảng 1) giống với 1 trong đó có 30 carbon của aglycon là oleanolic và 5 carbon của đơn vị GlcA. Nhưng 3 còn có thêm 6 carbon: carbon anomer ở δ c 101,8 (C1''), 4 carbon oxymetin và carbon methyl ở δ c 18,0 (C6''); vậy 3 gắn thêm đường L-rhamnose (Rha). Phổ HMBC cho thấy proton H1' và H1'' lần lượt tương tác với C3 và C3'; vậy đường GlcA gắn vào aglycon ở C3 và đường Rha gắn vào C3' của đường GlcA. Từ các dữ liệu phổ HR-ESI-MS, NMR và so sánh với tài liệu^[17]; khẳng định 3 là acid 3-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic.

4: dạng bột, màu trắng. Phổ HR-ESI-MS cho mui ion phân tử giả với m/z : [M-H]⁻ = 793,4368 (lý thuyết 793,4369), giúp xác định CTPT là C₄₀H₆₆O₁₄. Phổ ¹H và ¹³C của 4 (Bảng 1) gần giống với 3 có 41

carbon gồm 2 đơn vị GlcA, Rha và 30 carbon của phần aglycon, nhưng 4 chỉ có 6 carbon methyl bậc bốn và 1 carbon oxymetylen ở δc 64,0 tương ứng với 2 proton ở δH 4,23-4,26 (1H, m, H23a) và 3,63 (1H, d, J = 11,0, H23b), cùng với cặp carbon olefin ở δc 144,9 và 122,4 giúp xác định aglycon của 4 là hederagenin, giống với 2. Phổ HMBC cho thấy proton H1' và H1'' lần lượt tương tác với C3 và C3'; vậy đường GlcA gắn vào aglycon ở C3 và đường Rha gắn vào C3' của đường GlcA. Từ các dữ liệu phổ HR-ESI-MS, NMR và so sánh với tài liệu^[17], khẳng định 4 là 3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl hederagenin.



Bốn triterpen saponin đã phân lập được đem thử hoạt tính và kết quả cho thấy đã 4 saponin đều ức chế rất mạnh enzym α-glucosidase, có IC₅₀ lần lượt là 21,74, 9,80, 17,81, 5,99 μM (Bảng 2) so với đối chứng đường là acarbose (IC₅₀ = 214,50 μM).

4. KẾT LUẬN

Từ cao 75% metanol của lá cây chân chim không cuống quả *Schefflera sessiliflora* De P. V. được trồng tại Đà Lạt, chúng tôi đã phân lập và xác định cấu trúc 4 glucuronid triterpen saponin là: acid 3-O-β-D-glucuronopyranosyl oleanolic (1), 3-O-β-D-glucuronopyranosyl hederagenin (2), acid 3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl oleanolic acid (3) và acid 3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl hederagenin (4). Trong đó, saponin 3, 4 lần đầu tiên được phân lập từ chi *Schefflera*. Tất cả các saponin đều ức chế rất mạnh enzym α-glucosidase.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thúy Hạnh, Nguyễn Trần Châu, Đỗ Mai Anh, Trần Công Luận, Nguyễn Phương Dung, *Nghiên cứu khả năng hiệp lực của 3 loài Schefflera với Hồng sâm thuộc họ Nhân sâm (Araliaceae) trên tác dụng tăng lực và chịu đựng stress nóng*, Y học Tp. HCM, chuyên đề Y học cổ truyền, 8(2), 151-155, (2004).

2. Võ Duy Huân, Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Công Luận, Huỳnh Thị Cẩm Hồng, *Nghiên cứu hóa học và tác dụng chống oxy hóa in vitro của hợp chất saponin trong thân cây chân chim không cuống quả (Schefflera sp)*, Tạp chí Dược liệu, 13(1), 17-21, (2008).
3. Võ Duy Huân, Trần Công Luận, Dương Hồng Tô Quyên, *Khảo sát đặc điểm vi học và sơ bộ thành phần hóa học của lá, thân và rễ cây Chân chim không cuống quả (Schefflera sp)*, Tạp chí Dược liệu, 8(1), 17-21, (2003).
4. Võ Duy Huân, Trần Công Luận, Dương Hồng Tô Quyên, *Nghiên cứu thành phần hợp chất saponin của cây chân chim không cuống quả (Schefflera sp)*, Tạp chí Dược liệu, 9(2), 46-50, (2004).
5. Huỳnh Ngọc Thi, Phan Kim Lan, Nguyễn Phương Dung, Trần Công Luận, *Nghiên cứu tác dụng tăng lực và chịu đựng stress nóng của 3 loài Schefflera và khả năng hiệp lực với Hồng sâm trên chuột nhắt trắng*, Y học Tp. HCM, 9(2), 91-95, (2005).
6. Trần Mỹ Tiên, Đặng Thị Thanh Nhân, Trần Công Luận, Nguyễn Thị Thu Hương, *Nghiên cứu tác dụng hướng sinh dục nam của cây chân chim không cuống quả*, Tạp chí Dược liệu, 17(1), 17-23, (2012).
7. Nguyễn Tấn Phát, Lê Thị Việt Hoa, Mai Đình Trí, Lê Tiến Dũng, Phan Nhật Minh, Bùi Trọng Đạt, *Scheffleraside A, triterpen saponin mới từ lá chân chim không cuống quả Schefflera sessiliflora De P. V.*, Tạp chí Khoa học & Công nghệ, 52(5A), 191-196, (2014).
8. Nguyen Tan Phat, Le Thi Viet Hoa, Mai Dinh Tri, Le Tien Dung, Phan Nhat Minh, Bui Trong Dat, *Two new oleanane-type triterpenes saponins from the leaves of Schefflera sessiliflora De. P. V.*, Phytochemistry Letters, 11, 102-105, (2015).
9. Tan Phat Nguyen, Thi Thao Vy Tran, Dinh Tri Mai, Tien Dung Le, Nhat Minh Phan, Trong Dat Bui, *New C₃₀-gibberellin diterpene from the leaves of Schefflera sessiliflora De P. V.*, Natural Product Research, 29, 1432-1436, (2015).
10. K.Y. Kim, K.A. Nam, H. Kurihara, S.M. Kim, *Potent α-glucosidase inhibitors purified from the red alga Grateloupia elliptica*, Phytochemistry 69, 2820-2825 (2008).
11. Tran Van Sung, Peter-Katalinic J., Günter A., *A bidisomeric triterpenoid saponin from Schefflera ovalophylla*, Phytochemistry 30, 3717-3720, (1991).
12. Azeack Léon Tapondjou, Tomofumi Miyamoto, Marie-Aleth Lacaillle-Dubois, *Glucuronide triterpene saponins from Bersama engleriana*, Phytochemistry, 67, 2126-2132 (2006).
13. Mitsuyasu Ushijima, Noriko Komoto, Yoshimi Sugizono, Ikuko Mizuno, Masanori Sumihoro, Sakoto Ichikawa, Minoru hayama, Nobuo Kawahara, Takahisa Nakane, Osamu Shirota, Setsuko Sekita, Masanori Kuroyanagi, *Triterpene Glycosides from the Roots of Codonopsis lanceolata*, Chem. Pharm. Bull., 56(3), 308-314 (2008).

14. Sibel Avunduk, Anne-Claire Mitaine-Offer, Özgen Alankus-Çaliskan, Tomofumi Miyamoto, Serdar GökhanSenol, Marie-Aleth Lacaille-Dubois, Triterpene glycosides from the roots of *Astragalus flascens*, *J. Nat. Prod.*, 71, 141-145 (2008).
15. Chun-Jie Shao, Ryoji Kasai, Jing-Da Xu, Osamu Tanaka, Saponins from roots of *Kalopanax septemlobus* (Thunb.) Koidz., *Ciqiu: structure of kalopanaxsaponins C, D, E and F*, *Chem. Pharm. Bull.*, 37(2), 311-314 (1989).
16. Srivastava S. K., Jain D. C., *Triterpenoid saponins from plants of Araliaceae*, *Phytochemistry*, 28(2), 644-647 (1989).
17. Park S.H., Oh S.R., Jung K.Y., Lee I.S., Ahn K.S., Kim J.G., Lee J.J., Lee H.K., *Anticomplement activities of oleanolic acid monodesmosides and bisdesmosides isolated from Tiarella polyphylla.*, *Arch Pharm Res.* 22, 428-31, (1999).
18. El S., Morta M., *Study of the saponin content of Atriplex stylosa VIV. And its molluscicidal effect.* *Bull. Pharm. Sci Assiut Univ.*, 21, 237-243 (1998).

Liên hệ: Nguyễn Tấn Phát
Viện Công Nghệ Hóa Học-Số 1, Mạc Đĩnh Chi, Q1, Tp.HCM.
ĐTĐĐ: 091 636 0751 Fax: 08.38293889
E-mail: ntphat@ict.vast.vn