

2. **H. Kaplan, B. J. Sadock và Nguyễn Kim Việt (biên dịch) (2013)**, Rối loạn sự phát triển lan tỏa, Tóm lược tâm thần học trẻ em và thanh thiếu niên - Nhà xuất bản y học.
3. **Nguyễn Lan Trang (2012)**, "Thực trạng RLPTK ở trẻ em từ 18 – 60 tháng tuổi tại Thành phố Thái Nguyên", Y học thực hành Số (851) 11/2012, tr. 29-32.
4. **Blenner S and M Augustyn (2014)**, "Is the prevalence of autism increasing in the United States?", BMJ. 348, p. g3088.
5. **Centers for Disease Control and Prevention (2012)**, "Prevalence of Autism Spectrum Disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring

- Network, 14 Sites, United States, 2008", Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. Volume 61, Number 3.
6. **Icasiano F, P Hewson, P Machet, et al. (2004)**, "Childhood autism spectrum disorder in the Barwon region: a community based study", Journal of paediatrics and child health. 40(12), p. 696-701.
7. **Schopler E, RJ Reichler, RF DeVellis, et al. (1980)**, "Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS)", Journal of autism and developmental disorders. 10(1), p. 91-103.

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA NANO ALGINATE/CHITOSAN/LOVASTATIN LÊN RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID TRÊN CHUỘT CỒNG GÂY MÔ HÌNH BÉO PHÌ

Nguyễn Thị Hoa\*, Nguyễn Lê Chiến\*, Đinh Trọng Hà\*,  
Cần Văn Mão\*, Phạm Minh Đàm\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn chuyển hóa Lipid máu của nano Alginate/Chitosan/Lovastatin trên chuột cống trắng béo phì bằng thức ăn cao năng giàu chất béo. **Đối tượng và phương pháp:** 72 chuột cống đực trắng ở hai nhóm chế độ ăn thường (n = 36) và nhóm chế độ ăn cao năng giàu chất béo (n = 36). Sau giai đoạn gây mô hình béo phì 7 tuần được chia đều ngẫu nhiên làm 6 nhóm gồm: **1)** nhóm ăn chế độ thường-uống nước muối (C-NaCl), **2)** nhóm ăn chế độ thường-uống Lovastatin liều 4 mg/kg (C-Lovastatin), **3)** nhóm ăn chế độ thường-uống tổ hợp nano Alginate/Chitosan// Lovastatin liều 4 mg/kg (C-Nano/Lovastatin); **4)** nhóm ăn chế độ giàu béo-uống nước muối (B-NaCl), **5)** nhóm ăn chế độ giàu béo-uống Lovastatin liều 4 mg/kg (B-Lovastatin) và **6)** nhóm ăn chế độ giàu béo-uống tổ hợp nano Alginate/Chitosan/Lovastatin liều 4 mg/kg (B-Nano/Lovastatin). Giai đoạn can thiệp kéo dài 12 tuần. Đo cân nặng, định lượng nồng độ triglycerid và cholesterol máu 3 tuần một lần, HDL -C và LDL - C trước và sau 12 tuần can thiệp. **Kết quả:** Về nồng độ các thành phần Lipid máu: Các nhóm chuột ở chế độ ăn thường không có sự khác biệt về nồng độ các thành phần lipid máu. Trong khi đó, các nhóm chuột ở chế độ ăn giàu béo có sự khác nhau về nồng độ triglycerid, cholesterol máu (p < 0,05), trong đó nhóm B-Nano/Lovastatin giảm nồng độ triglycerid, cholesterol từ cuối tuần 6 đến cuối tuần 12 hơn so với nhóm B-NaCl (p < 0,05), nhóm B-Lovastatin giảm nồng độ triglycerid, cholesterol từ cuối tuần 9 so hơn so với nhóm B-NaCl (p < 0,05), nhóm B-Nano/Lovastatin so với nhóm B-Lovastatin chưa có sự khác

biệt với (p > 0,05); không có sự khác biệt về nồng độ HDL-C và LDL-C trong huyết tương (p > 0,05). Về trọng lượng cơ thể: Ở chế độ ăn thường không có sự khác biệt giữa các nhóm. Ở chế độ ăn giàu béo, nhóm B-NaCl có xu hướng tăng cân nhanh nhất sau đó đến nhóm B-Lovastatin và chậm nhất là nhóm B-Nano/Lovastatin nhưng chưa có sự khác biệt (p > 0,05). **Kết luận:** Từ các kết quả thu được cho thấy phức hợp alginate/chitosan/lovastatin làm tăng tác dụng của Lovastatin trong điều trị rối loạn lipid máu trên thực nghiệm.

**Từ khóa:** Chế độ ăn giàu chất béo, rối loạn lipid máu, chuột cống, alginate, chitosan, lovastatin.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE EFFECTS OF NANO ALGINATE/CHITOSAN/LOVASTATIN TO METABOLIC LIPID DISORDERS IN OBESITY RAT MODEL

**Objectives:** Evaluate of the effect of improving lipid metabolism disorders of Alginate/Chitosan/Lovastatin nano in obese white rats by high-fat diet. **Subjects and methods:** The 72 white male rats were divided into two groups of normal diet (n = 36) and high-fat diet group (n = 36). After the 7-week of obesity model, these rats were randomly divided into 6 groups including 1) normal diet-salt water (C-NaCl) group, 2) normal diet-lovastatin dose group 4 mg/kg (C-Lovastatin), 3) normal diet- Alginate/Chitosan//Lovastatin nanocomposite 4 mg/kg (C-Nano/Lovastatin); 4) high-fat diet-salt water (B-NaCl), 5) high-fat diet-lovastatin dose of 4 mg/kg (B-Lovastatin) and 6) high-fat diet- Alginate/Chitosan/Lovastatin nano combination at dose 4 mg/kg (B-Nano/Lovastatin). The intervention period is 12 weeks. Weight measurement, examination of triglyceride and blood cholesterol levels every 3 weeks, HDL -C and LDL - C before and after 12 weeks of intervention. **Results:** About the concentration of blood lipid components: The groups

\*Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa  
Email: nguyenthioahvqy@gmail.com  
Ngày nhận bài: 2/6/2021  
Ngày phản biện khoa học: 29/6/2021  
Ngày duyệt bài: 20/7/2021

of rats with the normal diet did not have any difference in the concentration of blood lipid components. Meanwhile, groups of rats on a high-fat diet (B - NaCl, B-Lovastatin and B-Nano/Lovastatin) had different concentrations of triglycerides and blood cholesterol ( $p < 0.05$ ), in which group B-Nano/Lovastatin reduced the concentration of Triglyceride, Cholesterol from the end of week 6 to the end of week 12 more than the B-NaCl group ( $p < 0.05$ ), the B-Lovastatin group reduced the concentration of Triglyceride, Cholesterol more than from the end of week 9 compared with the B-NaCl group ( $p < 0.05$ ), there was no difference between the B-Nano/Lovastatin group and B-Lovastatin with ( $p > 0.05$ ); There was no difference in plasma HDL-C and LDL-C concentrations ( $p > 0.05$ ). About body weight: In the normal diet, there was usually no difference between the groups. In the high-fat diet, the B-NaCl group tended to gain weight fastest, the B-Lovastatin group and the slowest increase was the B-Nano/Lovastatin group, but there was no difference ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** This study results showed that the alginate/chitosan/lovastatin increases the effect of Lovastatin in the treatment of dyslipidemia in the animals model.

**Key words:** High-fat diet, lipid disorders, rat, alginate, chitosan, lovastatin

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới, thừa cân và béo phì là tình trạng tích lũy mỡ quá mức hoặc không bình thường có thể ảnh hưởng đến sức khỏe [6]. Hiện nay, tình hình thừa cân, béo phì đang tăng lên với một tốc độ đáng báo động ở nhiều quốc gia cả phát triển và đang phát triển, bao gồm cả Việt Nam [6]. Hậu quả của béo phì ảnh hưởng đến toàn bộ hệ thống các cơ quan trong cơ thể, trong đó có rối loạn chuyển hóa lipid và là nguyên nhân trực tiếp gây ra các bệnh tim mạch [5]. Vì vậy, điều trị sớm và triệt để các rối loạn chuyển hóa lipid máu có ý nghĩa quan trọng trong dự phòng sớm các biến chứng tim mạch cho người bệnh.

Lovastatin là thuốc được chứng minh làm giảm nồng độ cholesterol hiệu quả trên lâm sàng. Tuy nhiên, thời gian bán thải của lovastatin tương đối ngắn, trung bình khoảng  $3.7 \pm 3.8$  giờ, hấp thu kém qua đường tiêu hóa [2], [4], [5]. Những vấn đề này có thể ảnh hưởng nhất định đến hiệu quả điều trị của lovastatin. Sử dụng các thuốc giải phóng chậm là một trong những giải pháp giúp tăng hiệu quả điều trị của thuốc được nghiên cứu trong thời gian gần đây. Ứng dụng công nghệ này, Viện Kỹ thuật nhiệt đới – Viện Hàn Lâm khoa học Việt Nam đã chế tạo thành công thuốc giải phóng chậm lovastatin bằng phức hợp nanoparticle tên là alginate/chitosan. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành sử dụng phức hợp giải

phóng chậm lovastatin trên động vật thực nghiệm nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả lên các thành phần Lipid máu của phức hợp Nano Alginate/chitosan/ Lovastatin trên thực nghiệm.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 72 chuột cống đực trắng 8–9 tuần tuổi (cân nặng 100–150g) do Ban Động vật, Học viện Quân y cung cấp, ở hai chế độ ăn: nhóm ăn chế độ thường ( $n = 36$ ) và nhóm ăn chế độ giàu chất béo ( $n = 36$ ) sau giai đoạn mô hình 7 tuần, được chia đều vào 6 nhóm (mỗi nhóm 12 con), bao gồm: **i**) nhóm ăn chế độ thường-uống nước muối (C-NaCl), **ii**) nhóm ăn chế độ thường-uống Lovastatin liều 4 mg/kg (C-Lovastatin), **iii**) nhóm ăn chế độ thường-uống tổ hợp nano Alginate/ Chitosan/Lovastatin liều 4 mg/kg (C-Nano/Lovastatin); **iv**) nhóm ăn chế độ giàu béo-uống nước muối (B-NaCl), **v**) nhóm ăn chế độ giàu béo-uống Lovastatin liều 4 mg/kg (B-Lovastatin) và **vi**) nhóm ăn chế độ giàu béo-uống tổ hợp nano Alginate/Chitosan/Lovastatin liều 4 mg/kg (B-Nano/Lovastatin). Giai đoạn can thiệp kéo dài 12 tuần.

Động vật được nuôi trong điều kiện thoáng mát với chu kỳ sáng/tối là 12 giờ, thức ăn và nước uống không hạn chế và tuân thủ theo hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật của Học viện Quân y.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.** Thiết kế nghiên cứu thực nghiệm, can thiệp ngẫu nhiên, có đối chứng, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

**2.2.2. Phương tiện, dụng cụ và hóa chất.** Nguyên liệu thức ăn cho chuột do công ty Nutricare (Hà Đông, Hà Nội) cung cấp, được chế dưới dạng viên.

Cân điện tử để xác định trọng lượng chuột (độ chính xác đến mili gam), máy sinh hóa tự động và các kit cho xét nghiệm cholesterol và triglycerid. (Erba XL -180 - Đức).

Các hóa chất: Natri clorid 0,9% (công ty Fresenius Kabi, Quy Nhơn, Bình Định), thuốc Lovastatin dạng bột (Sigma Aldrich), chế phẩm Nano Alginate/chitosan/Lovastatin với tỷ lệ 8:2:10% Lovastatin, kích thước 50 – 80nm (Viện Kỹ thuật nhiệt đới, Viện Hàn Lâm Khoa học Việt Nam).

### 2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Trọng lượng, các chỉ số thành phần Lipid máu (triglycerid, cholesterol, HDL – cholesterol và LDL – cholesterol máu).

- Trọng lượng của chuột (tính bằng gam): được xác định bằng cân Nhật Bản với độ chính xác đến 3 số 0 và được xác định trước can thiệp, cuối tuần 3, 6, 9 và 12 can thiệp.

- Nồng độ cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol (cholesterol-HDL) và low density lipoprotein-cholesterol (Cholesterol-LDL) huyết tương: lấy máu mạch máu hốc mắt, thể tích khoảng 2ml máu. Tiến hành ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút x 10 phút. Lấy phần dịch trong phía trên để định lượng nồng độ các loại lipid máu nói trên bằng máy sinh hóa tự động, xét nghiệm được thực hiện tại Viện nghiên cứu Y được học Quân sự, Học viện Quân y. Nồng độ cholesterol và triglyceride huyết tương được xác định ở các thời điểm trước điều trị, sau điều trị 3 tuần, 6 tuần, 9

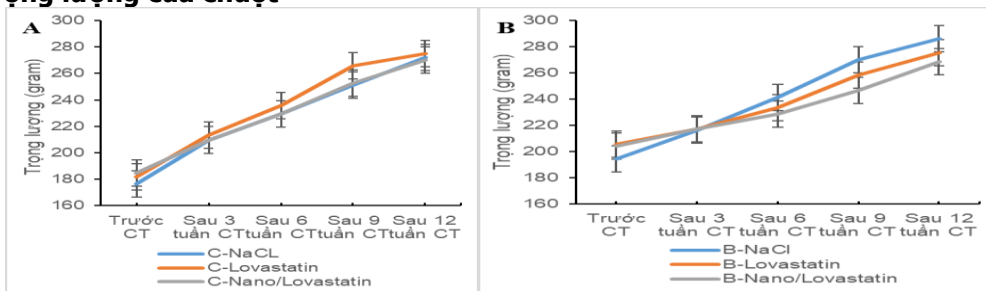
tuần, và 12 tuần. Nồng độ cholesterol-HDL và cholesterol – LDL được xác định ở thời điểm trước điều trị và sau điều trị 12 tuần.

**2.3. Xử lý số liệu.** Sự khác biệt về cân nặng và lipid máu giữa các nhóm nghiên cứu được phân tích bằng phương pháp so sánh phương sai hai yếu tố có lặp (thời điểm nghiên cứu và nhóm nghiên cứu). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định với giá trị  $p < 0,05$ . Các số liệu trong nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng trung bình ( $\bar{x}$ )  $\pm$  SD).

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** Đúng quy trình chặt chẽ ban hành của Học viện Quân y.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Trọng lượng của chuột**



**Hình 3.1.** Trọng lượng (gram) của chuột ở chế độ ăn thường (A), ăn giàu béo (B) của các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần can thiệp.

Kết quả trên Hình 3.1A và 3.1B cho thấy xu hướng tăng cân diễn ra ở cả sáu nhóm dùng dược chất của cả hai chế độ ăn sau 12 tuần can thiệp. Ở chế độ ăn giàu béo sự tăng cân mạnh nhất là ở nhóm chứng (B-NaCl), tiếp sau là nhóm dùng Lovastatin (B –Lovastatin) và ít nhất là nhóm dùng phức hợp Nano/Lovastatin (B-nano/Lovastatin). Phân tích phương sai từng chế độ ăn với yếu tố thuốc và thời điểm, không thấy sự khác biệt ( $F_{\text{ăn thường}}(2, 33) = 0,341, p = 0,713$ ;  $F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 0,379, p = 0,688$ ).

**3.2. Nồng độ các thành phần Lipid máu**

**Bảng 3.1.** Nồng độ triglycerid máu (mmol/l) của chuột ở các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần can thiệp.

Chế độ ăn	Thời điểm	Trước CT	Cuối tuần 3 CT	Cuối tuần 6 CT	Cuối tuần 9 CT	Cuối tuần 12 CT
	Ăn thường	C-Na I	1,17 $\pm$ 0,70	1,17 $\pm$ 0,97	1,43 $\pm$ 0,63	1,40 $\pm$ 1,15
C-Lovastatin		1,15 $\pm$ 0,67	0,90 $\pm$ 0,54	0,97 $\pm$ 0,37	0,88 $\pm$ 0,50	0,88 $\pm$ 1,28
C-Nano/Lovastatin		1,21 $\pm$ 0,65	0,82 $\pm$ 0,40	1,27 $\pm$ 0,56	0,84 $\pm$ 0,63	1,22 $\pm$ 0,86
$F_{\text{ăn thường}}(2, 33) = 1,190, p = 0,317$						
Ăn giàu chất béo	B-NaCl	4,27 $\pm$ 4,90	1,51 $\pm$ 1,48	3,45 <sup>a</sup> $\pm$ 1,71	4,83 <sup>bc</sup> $\pm$ 2,96	2,54 $\pm$ 2,88
	B-Lovastatin	5,37 $\pm$ 5,94	1,15 $\pm$ 0,71	2,18 $\pm$ 1,55	2,07 <sup>c</sup> $\pm$ 1,61	1,40 $\pm$ 1,37
	B-Nano/Lovastatin	2,92 $\pm$ 2,21	1,30 $\pm$ 0,87	1,98 <sup>a</sup> $\pm$ 1,19	1,13 <sup>b</sup> $\pm$ 0,80	1,35 $\pm$ 0,97
$F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 4,486, p = 0,019, p_a < 0,05, p_b < 0,01, p_c < 0,05$						
$F(2, 65) = 3,009, p = 0,056$						

Kết quả trên Bảng 3.1 cho thấy nồng độ triglycerid máu của chuột ở cả hai nhóm chế độ ăn thường và ăn giàu chất béo có sự khác biệt nhất định khi sử dụng thuốc song chưa đạt mức có ý nghĩa ( $F(2, 65) = 3,009, p = 0,056$ ) (phân tích

phương sai một chiều lặp). Phân tích kiểm định từng chế độ ăn cho thấy ở nhóm ăn thường không có sự tương tác của các thuốc ( $F_{\text{ăn thường}}(2, 33) = 1,190, p = 0,317$ ), trong khi ở nhóm ăn giàu chất béo có sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê khi sử dụng thuốc ( $F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 4,486, p = 0,019$ ).

Kiểm định Bonferroni cho thấy ở chế độ ăn giàu chất béo: nồng độ triglycerid ở nhóm B-Nano/Lovastatin có sự giảm khác biệt có ý nghĩa so với nhóm B-NaCl ( $p = 0,016$ ), không có sự khác biệt so với nhóm B-Lovastatin; nhóm B-Lovastatin và nhóm B-NaCl chưa có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Phân tích sâu từng thời điểm cho

thấy: sau 3 -6 tuần điều trị chưa có sự khác biệt giữa các nhóm; Sau 9 tuần điều trị, có sự khác nhau có ý nghĩa giữa nhóm B-NaCl với nhóm B-Lovastatin ( $p = 0,008$ ) và nhóm B-NaCl với nhóm B-Nano/Lovastatin ( $p < 0,01$ ), không có sự khác biệt giữa hai nhóm B-Lovastatin với B-Nano/Lovastatin ( $p > 0,05$ ); sau 12 tuần điều trị, không có sự khác biệt giữa cả 3 nhóm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.2.** Nồng độ cholesterol máu (mmo/l) của chuột ở các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần điều trị.

Thời điểm		Trước CT	Cuối tuần 3 CT	Cuối tuần 6 CT	Cuối tuần 9 CT	Cuối tuần 12 CT
Chế độ ăn	C-NaCl	1,29 ± 0,18	1,15 ± 0,35	1,29 ± 0,25	1,50 ± 0,30	0,95 ± 0,46
	C-Lovastatin	1,21 ± 0,45	1,39 ± 0,31	1,11 ± 0,33	1,47 ± 0,27	1,08 ± 0,49
	C-Nano/Lovastatin	1,28 ± 0,16	1,21 ± 0,22	1,21 ± 0,28	1,38 ± 0,53	1,27 ± 0,41
	$F_{\text{ăn thường}}(2, 33) = 0,116, p = 0,891$					
Chế độ ăn	B-NaCl	2,07 ± 0,65	1,45 ± 0,63	2,23 <sup>a</sup> ± 0,59	4,20 <sup>bc</sup> ± 3,21	1,86 <sup>d</sup> ± 0,97
	B-Lovastatin	1,82 ± 0,80	1,43 ± 0,23	1,89 ± 0,58	1,69 <sup>c</sup> ± 0,27	1,33 ± 0,36
	B-Nano/Lovastatin	1,83 ± 0,44	1,45 ± 0,13	1,45 <sup>a</sup> ± 0,65	1,50 <sup>b</sup> ± 0,39	1,14 <sup>d</sup> ± 0,25
	$F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 6,831, p = 0,004; p_a, p_b, p_c, p_d < 0,05$ $F(2, 65) = 7,640, p = 0,001$					

Kết quả trên Bảng 3.2 cho thấy nồng độ cholesterol máu của chuột ở các nhóm chế độ ăn thường và ăn giàu chất béo có sự khác biệt có ý nghĩa khi sử dụng thuốc ( $F(2, 65) = 7,640, p = 0,001$ ). Phân tích ảnh hưởng của thuốc lên từng chế độ ăn cho thấy nhóm ăn thường không có sự khác biệt giữa các nhóm, trong khi ở nhóm ăn giàu chất béo có sự khác biệt có ý nghĩa khi sử dụng thuốc ( $F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 6,831, p = 0,004$ ). Kiểm định Bonferroni cho thấy nồng độ cholesterol ở chế độ ăn giàu béo: nhóm B-NaCl có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm B-Lovastatin ( $p = 0,031$ ) và nhóm B-Nano/Lovastatin ( $p = 0,005$ ); không có sự khác biệt giữa hai nhóm B-Lovastatin và nhóm B-Nano/Lovastatin ( $p > 0,05$ ). Phân tích từng thời điểm cho thấy: sau 3 tuần điều trị chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, nhưng đến thời điểm sau 6 tuần điều trị nhóm

B-Nano/Lovastatin có nồng độ cholesterol giảm khác biệt có ý nghĩa so với nhóm B-NaCl ( $p = 0,021$ ); không có sự khác biệt giữa nhóm B-NaCl với nhóm B-Lovastatin ( $p > 0,05$ ) và giữa nhóm B-Lovastatin với B-Nano/Lovastatin ( $p > 0,05$ ); Sau 9 tuần điều trị có sự giảm khác biệt giữa nhóm B-NaCl với nhóm B-Lovastatin và nhóm B-Nano/Lovastatin ( $p < 0,05$ ), chưa đạt sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm B-Nano/Lovastatin và nhóm B-Lovastatin ( $p > 0,05$ ); Sau 12 tuần điều trị, có sự giảm khác biệt giữa nhóm B-Nano/Lovastatin với nhóm B-NaCl ( $p = 0,047$ ), không có sự khác biệt giữa nhóm B-Lovastatin với nhóm B-NaCl và B-Nano/Lovastatin ( $p > 0,05$ ).

Kết quả về nồng độ HDL và LDL-cholesterol máu của chuột ở các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần can thiệp được trình bày trên các Bảng 3.3 và 3.4.

**Bảng 3.3.** Nồng độ HDL-cholesterol máu (mmo/l) của chuột ở các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần can thiệp.

Dược chất		NaCl	Lovastatin	Nano/Lovastatin
Chế độ ăn	Trước CT	0,92 ± 0,18	1,02 ± 0,30	0,91 ± 0,24
	Sau 12 tuần CT	0,74 ± 0,19	0,71 ± 0,27	0,78 ± 0,22
$F_{\text{ăn thường}}(2, 33) = 0,188, p = 0,829$				
Chế độ ăn	Trước CT	0,86 ± 0,41	0,57 ± 0,37	0,87 ± 0,36
	Sau 12 tuần CT	0,79 ± 0,31	0,65 ± 0,31	0,85 ± 0,17
$F_{\text{ăn giàu béo}}(2, 32) = 2,878, p = 0,071$ $F(2, 65) = 2,908, p = 0,062$				

Kết quả trên Bảng 3.3 cho thấy nồng độ HDL-cholesterol máu của chuột ở các nhóm chế độ ăn

thường và ăn giàu chất béo khi sử dụng thuốc có khác biệt song chưa đạt mức có ý nghĩa ( $F_{(2, 65)} = 2,908, p = 0,062$ ).

**Bảng 3.4.** Nồng độ LDL-cholesterol máu (mmo/l) của chuột ở các nhóm nghiên cứu qua 12 tuần can thiệp.

Chế độ ăn	Dược chất	NaCl	Lovastatin	Nano/Lovastatin
	Ăn thường	Trước CT	0,57 ± 0,11	0,60 ± 0,16
Sau 12 tuần CT		0,53 ± 0,09	0,51 ± 0,12	0,53 ± 0,21
$F_{\text{ăn thường}} (2, 33) = 0,018, p = 0,982$				
Ăn giàu chất béo	Trước CT	1,04 ± 0,45	1,02 ± 0,60	0,84 ± 0,27
	Sau 12 tuần CT	0,70 ± 0,31	0,60 ± 0,13	0,60 ± 0,21
$F_{\text{ăn giàu béo}} (2, 32) = 0,743, p = 0,484$				
$F_{(2, 65)} = 0,708, p = 0,496$				

Kết quả trên Bảng 3.4 cho thấy nồng độ LDL-cholesterol máu của chuột ở cả hai nhóm chế độ ăn thường và ăn giàu chất béo không có sự khác biệt khi sử dụng thuốc ( $F_{(2, 65)} = 0,708, p = 0,496$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Về trọng lượng, nhóm can thiệp ở chế độ ăn thường không có thay đổi trong suốt 12 tuần can thiệp. Trong khi đó, nhóm gây béo phì bằng chế độ ăn giàu chất béo, trọng lượng chuột của nhóm chúng dùng nước muối sinh lý có xu hướng tăng cân nhiều nhất, sau đến nhóm điều trị bằng Lovastatin và tăng ít nhất là nhóm điều trị bằng tổ hợp nano/Lovastatin. Điều này phù hợp với những nghiên cứu gần đây cho thấy phức hợp nano Alginate/chitosan/Lovastatin được cấu tạo gồm một nanoparticle là tổ hợp Alginate/Chitosan và Lovastatin vừa có vai trò như chất mang, kiểm soát quá trình hấp thu, giải phóng của thuốc [7] vừa có tác dụng giảm hoặc làm chậm quá trình tăng cân trên động vật thực nghiệm [3], [7]. Chính nhờ sự phối hợp của nanoparticle và Lovastatin đã làm tăng hiệu quả của điều trị của thuốc

Về đánh giá hoạt động chuyển hóa lipid huyết tương, kết quả nghiên cứu này cho thấy nồng độ cholesterol và triglycerid huyết tương không thay đổi trước và sau điều trị và giữa các nhóm nghiên cứu ở chế độ ăn thường, nhưng ở chế độ ăn giàu chất béo lại có sự khác biệt. Cụ thể, trong nhóm béo phì, tăng lipid máu: nhóm (B - Nano/Lovastatin) có nồng độ cholesterol huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê từ tuần 6 và nồng độ triglycerid cũng xu hướng giảm ở tuần 6 và có ý nghĩa thống kê vào tuần 9 cả nhóm (B - Lovastatin) có nồng độ cholesterol và triglycerid huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê ở tuần 9 so với nhóm (B-NaCl). Tương tự như kết quả ghi nhận trong nghiên cứu hiện tại của chúng tôi, một số nghiên cứu cho thấy Lovastatin có tác dụng chủ yếu làm giảm cholesterol huyết tương [1], [7] song cũng có nghiên cứu cho thấy Lovastatin có tác dụng làm giảm mạnh với nồng độ triglycerid máu [2]. Chú ý rằng nồng độ

triglycerid máu có ảnh hưởng rất lớn từ chế độ ăn, điều đó có thể phần nào ảnh hưởng đến kết quả giảm triglycerid huyết tương khi được điều trị bằng Lovastatin và nanochitosan/Lovastatin trong nghiên cứu hiện tại. Đây có thể cũng là một vấn đề mở mà chúng tôi cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu sâu hơn trong tương lai.

Phân tích sự thay đổi nồng độ HDL-cholesterol và LDL-cholesterol trong máu cần thiết nhằm đánh giá nguy cơ của các bệnh lý như vữa xơ động mạch... trên bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid, đặc biệt rối loạn chuyển hóa trong béo phì [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự thay đổi nồng độ HDL-cholesterol trước và sau điều trị và giữa các nhóm điều trị không có sự khác biệt. Trong khi đó, nồng độ LDL-cholesterol có giảm sau điều trị ở cả ba nhóm, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác so với một số nghiên cứu trước đây về tác dụng của Lovastatin lên rối loạn chuyển hóa lipid [2]. Sự khác này có thể do số lượng chuột, giống chuột cũng như điều kiện nuôi và xét nghiệm... và tuy chưa làm rõ được hiệu dụng của Lovastatin đơn thuần và có chất mang nano lên các thành phần HDL và LDL-cholesterol, song kết quả cũng có cho thấy xu hướng làm giảm LDL-cholesterol, tức làm giảm "cholesterol xấu".

#### V. KẾT LUẬN

Từ các kết quả thu được cho thấy phức hợp alginate/chitosan/lovastatin làm tăng tác dụng của Lovastatin trong điều trị rối loạn lipid máu trên thực nghiệm.

**Lời cảm ơn.** Chúng tôi cảm ơn Viện kỹ thuật nhiệt đới – Viện Hàn Lâm khoa học Việt Nam, Trung tâm Y dược học Quân sự và Bộ môn Sinh lý học (Học viện Quân y) đã giúp đỡ chúng tôi

thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia.** The Lovastatin Study Group III. (1988). The Journal of the American Medical Association, 360(3):359–366.
2. **Bradford R.H., Shear C.L., Chremos A.N., et al. (1991).** Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Archives of Internal Medicine, 151:43–49.
3. **Daniel I Swerdlow, David Preiss, Karoline B Kuchenbaecke, et al. (2015).** HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and

bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet, 385(9965): 351 – 361.

4. **Hernández A., Soria-Florido M.T., Schröder H., et al. (2019).** Role of HDL function and LDL atherogenicity on cardiovascular risk: A comprehensive examination. PLoS One, 14(6):e0218533.
5. **Krukemyer J.J., Talbert R.L. (1987).** Lovastatin: A new cholesterol-lowering agent. Pharmacotherapy 7:198–210.
6. **World Health Organisation.** Obesity and overweight. 1 April 2020; <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Accessed on August 5, 2020.
7. **Wilczewska A.Z., Niemirowicz K., Markiewicz K.H., et al. (2012).** Nanoparticles as drug delivery systems. Pharmacological reports: PR, 64(5):1020–1037.

## NGHIÊN CỨU PHÂN LẬP VÀ XÁC ĐỊNH HỢP CHẤT CẦN SA TỔNG HỢP 5-FLUORO-MDMB-PICA TRONG CÁC MẪU TANG VẬT THU TẠI VIỆT NAM TỪ 2018 – 2020

Nguyễn Hùng Cường\*, Nguyễn Đăng Tiến\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân lập và tinh khiết hóa hợp chất 5-FLUORO-MDMB-PICA dùng làm chất chuẩn định tính và định lượng. **Đối tượng và phương pháp:** Mẫu cần sa tổng hợp chứa trong các dạng cỏ Mỹ được thu thập trong các vụ án tại Việt Nam từ năm 2018 đến 2020, được chiết nóng nhanh với dicloromethan ở nhiệt độ 40°C để thu được cao dicloromethan ở nhiệt độ 40°C để thu được cao dicloromethan. Cao dicloromethan toàn phần được tiến hành phân lập bằng sắc ký cột để thu được hợp chất 5-FLUORO-MDMB-PICA. **Kết quả:** Từ 10 g cao dicloromethan toàn phần, sau phân lập thu được 0,9 g hợp chất 5-FLUORO-MDMB-PICA với độ tinh khiết 99,46% trên HPLC-PDA. Cấu trúc của hợp chất 5-FLUORO-MDMB-PICA đã được xác định dựa trên các phương pháp phân tích TLC, IR, UV, GC-MS, LC-MS, NMR. **Kết luận:** Nghiên cứu đã phân lập và tinh khiết hóa thành công hợp chất 5-FLUORO-MDMB-PICA định hướng thiết lập làm chất đối chiếu phục vụ cho công tác kiểm nghiệm, giám định các mẫu cần sa tổng hợp, đáp ứng yêu cầu công tác điều tra tội phạm ma túy tại Việt Nam.

**Từ khóa:** Cần sa tổng hợp, 5-FLUORO-MDMB-PICA, sắc ký cột, HPLC-PDA.

### SUMMARY

#### ISOLATION AND IDENTIFICATION OF THE SYNTHETIC CANNABINOID 5-FLUORO-

\*Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

\*\*Phân viện Khoa học hình sự TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hùng Cường

Email: hungcuongkndc@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/5/2021

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2021

Ngày duyệt bài: 15/7/2021

### MDMB-PICA IN CRIMINAL EVIDENCES IN VIETNAM IN THE PERIOD OF 2018 – 2020

**Objectives:** Isolation, purification, and structural elucidation of 5 - FLUORO - MDMB - PICA compound to be used as a reference standard. **Methods:** Synthetic cannabis samples contained in American grass collected in criminal cases in Vietnam from 2018 to 2020, were rapidly hot-extracted with dichloromethane at 40°C to obtain total dichloromethane extract. Then, the total dichloromethane extract was separated by column chromatography to collect 5 - FLUORO - MDMB - PICA. **Results:** 0,9 g of 5 - FLUORO - MDMB - PICA was collected from 10 g of total dichloromethane extract with the purity of 99,46%. The structure of 5 - FLUORO - MDMB - PICA compound was elucidated by analytical methods TLC, IR, UV, GC-MS, LC-MS, NMR. **Conclusions:** In the study, 5-FLUORO-MDMB-PICA compound has been successfully isolated, purified, and structural elucidated. The compound could be potentially used as a reference standard for testing and assessing synthetic cannabis samples, meeting the requirements of investigating drug crimes in Vietnam.

**Key words:** Synthetic cannabinoids, 5 - FLUORO - MDMB - PICA, column chromatography, HPLC-PDA

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ma túy truyền thống như thuốc phiện, heroin được sử dụng phổ biến với những dấu hiệu nghiệm điển hình như mệt mỏi, suy giảm về thể trạng, trí óc. Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam, xuất hiện nhiều loại ma túy mới thuộc nhóm cần sa tổng hợp (Synthetic Cannabinoids) với tác dụng nhanh và mạnh hơn nên được giới trẻ ưa