

NMCTC KSCL ( $p = 0,502$ ). Tương tự như tử vong nội viện, tỉ lệ tử vong 90 ngày tăng dần theo mức nguy cơ dựa trên thang điểm GRACE. Thang điểm GRACE đạt tính hiệu chuẩn cho dân số chung, dân số NMCTC STCL và dân số NMCTC KSTCL.

Khi phân tích đơn biến, nam giới, triệu chứng đau ngực, chỉ số khối cơ thể, RLMM, HTL, CTMVQD, hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, phân suất tổng máu thất trái, phân độ Killip, tuổi, huyết áp tâm thu, tần số tim, thay đổi ST và thang điểm GRACE ảnh hưởng đến kết cục tử vong 90 ngày. Khi phân tích đa biến, triệu chứng đau ngực và tiền căn RLMM là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong 90 ngày. Newby và cộng sự báo cáo tuổi, tần số tim, độ thanh thải creatinine, CTMVQD, PTBCM, tiền căn tăng huyết áp là yếu tố tiên lượng độc lập của tử vong 90 ngày<sup>8</sup>. Rất ít nghiên cứu trong nước và ngoài nước về thang điểm GRACE cho tiên lượng tử vong 90 ngày. Nghiên cứu của chúng tôi đóng góp số liệu về khả năng tiên lượng của thang điểm GRACE cho tử vong 90 ngày để so sánh với các nghiên cứu trong tương lai.

## V. KẾT LUẬN

Trên dân số nhồi máu cơ tim cấp kèm đái tháo đường type 2 được nghiên cứu, tỉ lệ tử vong lúc 90 ngày cao hơn gấp đôi so với tỉ lệ tử vong nội viện. Phân tích đa biến cho thấy triệu chứng đau ngực là yếu tố tiên lượng độc lập.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation

with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.

- doi:10.1136/bmj.38985.646481.55
2. Hùng TP. Nghiên cứu giá trị của Neutrophil Gelatinase-associated-lipocalin (NGAL) trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng vành cấp. Luận án Tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược TP HCM. 2019.
3. Lee JW, Moon JS, Kang DR, et al. Clinical Impact of Atypical Chest Pain and Diabetes Mellitus in Patients with Acute Myocardial Infarction from Prospective KAMIR-NIH Registry. *J Clin Med*. Feb 12 2020; 9(2):doi: 10.3390/jcm9020505
4. Baeza-Román A, de Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, et al. Predictive power of the grace score in population with diabetes. *Int J Cardiol*. Dec 1 2017;248:73-76. doi:10.1016/j.ijcard.2017. 06.083
5. Kumar D, Ashok A, Saghir T, et al. Prognostic value of GRACE score for in-hospital and 6 months outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Egypt Heart J*. Mar 6 2021;73(1):22. doi:10.1186/s43044-021-00146-9
6. Neves VB, Roman RM, Vendruscolo T, et al. Validation of the Grace Risk Score to Predict In-Hospital and 6-Month Post-Discharge Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2021;35(2):174-180. doi:10.36660/ijcs.20210019
7. Nguyễn Trọng Hiếu, Nguyễn Tấn Đạt, Ngô Văn Truyền. Giá trị tiên lượng ngắn hạn theo thang điểm phân tầng nguy cơ GRACE và TIMI ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên tại bệnh viện đa khoa trung ương Cần Thơ năm 2018-2019. *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*. 2019;21:134-139.
8. Trương Duy Đăng, Ngô Hoàng Toàn, Huỳnh Kim Phượng. Nghiên cứu giá trị tiên lượng ngắn hạn theo thang điểm GRACE, TIMI và HEART ở bệnh nhân hội chứng vành cấp tại bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2020-2022. *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*. 2022;49:53-60.

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÁNG KHUẨN-KHÁNG NẤM VÀ TAN MÁU CỦA HOẠT CHẤT IND-411 ĐƯỢC TẠO RA DỰA TRÊN PEPTIDE TỰ NHIÊN INDOLICIDIN

Ngô Văn Hoà<sup>1</sup>, Ngô Thu Hằng<sup>2</sup>,  
Lương Xuân Huy<sup>3</sup>, Cấn Văn Mão<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tổng hợp và đánh giá tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm của dẫn xuất IND-411 được tạo

ra dựa trên cấu trúc của Indolicidin. **Phương pháp nghiên cứu:** IND-411 được tạo ra bằng kỹ thuật tổng hợp peptide pha rắn. Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm bằng phương pháp khuếch tán trên thạch và khả năng gây vỡ hồng cầu bằng thử nghiệm hemolysis. **Kết quả:** IND-411 thu được có độ tinh sạch 99,4% xác định bằng hệ sắc ký lỏng hiệu năng cao. Đồng thời IND-411 cho thấy hoạt tính tốt hơn trên cả ba chủng vi khuẩn *E. coli*, *S. Epidermidis*, *S. aureus* và nấm *C. albicans* trong khi khả năng gây tan máu thấp hơn hẳn so với Indolicidin. **Kết luận:** Dẫn xuất IND-411 được tổng hợp thành công và có tiềm năng ứng dụng trong kháng khuẩn và kháng nấm

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Học viện Quân Y, Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Phenikaa, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Cấn Văn Mão

Email: canvanmao@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.10.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.11.2024

Ngày duyệt bài: 27.12.2024

hơn so với peptide tự nhiên Indolicidin.

**Từ khóa:** Indolicidin; Kháng khuẩn; Tan máu; Kháng nấm.

## SUMMARY

### SYNTHESIZE AND EVALUATE THE ANTIBACTERIAL, ANTIFUNGAL AND HEMOLYTIC ACTIVITY OF ACTIVE COMPOUND IND-411 DERIVED FROM NATURAL PEPTIDE INDOLICIDIN

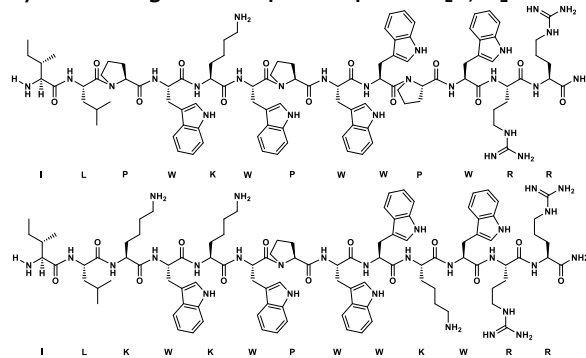
**Objectives:** To synthesize and evaluate the potential antimicrobial and antifungal applications of the IND-411 derivative, created based on the structure of Indolicidin. **Methods:** IND-411 was synthesized using the solid-phase peptide synthesis technique. Its antimicrobial and antifungal activities were assessed using the agar diffusion method, and its hemolytic ability was tested using a hemolysis assay. **Results:** IND-411 was obtained with a purity of approximately 100%, as determined by high-performance liquid chromatography. Additionally, IND-411 demonstrated better activity against three bacterial strains, *E. coli*, *S. epidermidis*, and *S. aureus*, and the fungus *C. albicans*, while exhibiting significantly lower hemolytic activity compared to Indolicidin. **Conclusion:** The IND-411 derivative was successfully synthesized and shows greater potential for antibacterial and antifungal applications than the natural peptide Indolicidin.

**Keywords:** Indolicidin; Antibacterial activity; Hemolysis; Antifungal activity.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Indolicidin, là một peptide ngắn, chỉ gồm 13 axit amin, thuộc họ cathelicidin phân lập từ bạch cầu trung tính của bò [1]. Đây là peptide mang đặc điểm cấu trúc tiêu biểu của các peptide kháng khuẩn, kháng nấm [2, 3]. Indolicidin có tổng điện tích dương là 4+, được hình thành từ ba axit amin có side-chain tích điện dương (bao gồm một lysine và hai arginine) đi cùng với đầu N tự do và đầu C được amid hóa [2]. Ba axit amin này cũng đóng vai trò là các thành phần thân nước duy nhất trong cấu trúc peptide. Đáng chú ý, Indolicidin có tỷ lệ cao axit amin kỵ nước, chiếm tới 54% tổng số axit amin (chi tiết trong

Bảng 1 dưới đây). Nhờ tính chất lưỡng phần (có cả thành phần kỵ nước và thân nước), Indolicidin có khả năng tương tác hiệu quả với màng tế bào vi khuẩn, tạo ra các lỗ thủng trực tiếp trên màng và dẫn đến chết tế bào nhờ cơ chế phá màng hoặc ức chế các quá trình nội bào [4, 5]. Nhờ cơ chế tác động đặc biệt này, Indolicidin nổi bật với khả năng kháng khuẩn rộng, tiêu diệt được cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Ngoài ra, peptide này còn thể hiện hoạt tính chống nấm, ký sinh trùng và cả một số loại virus [6, 7].



**Hình 1. Trình tự của Indolicidin (hình trên) và IND-411 (hình dưới)**

Mặc dù thu hút nhiều sự quan tâm trong nghiên cứu y sinh học [8], nhược điểm chính của Indolicidin là khả năng gây tan máu cao, đồng thời hoạt tính kháng khuẩn chỉ ở mức độ trung bình [9, 10]. Nhận định rằng nguyên nhân có thể bắt nguồn từ việc tỷ lệ các axit amin thân nước quá thấp so với nhóm các axit amin thân dầu, trong nghiên cứu này chúng tôi thử nghiệm thay thế hai axit amin thân dầu proline ở vị trí số 3 và 10 bằng lysine là một axit amin thân nước tích điện dương. Qua đó, tỉ lệ axit amin thân dầu chiếm 77% đã giảm xuống còn 62%, tỉ lệ axit amin thân nước tăng từ 23% lên 38% đồng thời điện tích của IND-411 cũng tăng thêm 2 đơn vị thành +6 (xem thêm tại Bảng 1).

**Bảng 1. Đặc điểm cấu trúc của Indolicidin và IND-411**

Đặc điểm	Indolicidin		IND-411	
	Cụ thể	Tỷ lệ	Cụ thể	Tỷ lệ
Cấu trúc không gian	Tự do	-	Tự do	-
Phân tử khối (g/mol)	1906.33	-	1968.4	-
Công thức phân tử	$C_{100}H_{132}N_{26}O_{13}$	-	$C_{102}H_{142}N_{28}O_{13}$	-
Số lượng amino acid	13	-	13	-
- L-amino acid	13	100%	13	100%
- Amino acid kỵ nước	10	77%	8	62%
- Amino acid ưa nước	3	23%	5	38%
- Mang điện tích dương	3	23%	5	38%
- Mang điện tích âm	0	0%	0	0%
- Số lượng Cysteine	0	0%	0	0%

- Số lượng Proline	3	23%	1	8%
Đầu N	Tự do	-	Tự do	-
Đầu C	Amid hóa	-	Amid hóa	-
Tích điện (pH 7.0)	+4	-	+6	-

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm tổng hợp dẫn xuất IND-411 bằng phương pháp tổng hợp peptide pha rắn, sau đó tiến hành đánh giá khả năng kháng khuẩn và kháng nấm của hoạt chất tổng hợp được.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Nguyên liệu.** Nguyên liệu được sử dụng để tổng hợp peptide bao gồm các  $\alpha$ -amino acid được bảo vệ: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH và hạt rắn Rink Amide MBHA resin (100-200 mesh (độ tinh khiết  $\geq 97\%$ , hãng Angene, Trung Quốc). Các dung môi N,N-Diisopropylethylamine (DIPEA, 99%), N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP, 99%), Dimethylformamide (DMF, 99%), Dichloromethane (DCM, 99,5%), Trifluoroacetic acid (TFA, 99%), Acetonitrile tiêu chuẩn HPLC (ACN 99,8%), Piperidin (99%) (Daejung, Hàn Quốc). Triisopropylsilane (TIS, 98%), Thioanisol (99%) (Sigma-Aldrich, Đức). Chiết xuất nấm men, pepton, nước tương đậu nành trypton, cao thịt, chiết xuất mạch nha (Himedia, Ấn độ); NaCl, glucose (Xilong, Trung Quốc); Agar (Việt Nam). Các chủng vi sinh vật (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 51625, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 14053). Các nguyên liệu bào chế chế phẩm thử nghiệm gồm collagen bò thủy phân, vitamin C, natri hyaluronat, đường kính, natri benzoat, kali sorbat, nước cất đạt tiêu chuẩn vi sinh dưới 100 CFU/g. Indolicidin (Angene), Streptomycin, Penicillin, Nystatin (Angene).

**2.2. Thiết bị.** Cột sắc ký và hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), hãng Agilent 1260, Mỹ. Hệ thống sắc ký lỏng ghép khối phổ Shimadzu LC-MS/MS 8040, hãng Shimadzu, Nhật Bản. Các máy ly tâm (tên máy), máy lắc, bể phản ứng Vacuum manifold, bơm chân không, máy lắc (tên máy), Trung Quốc; máy lắc Vortex (tên máy), Ý; máy siêu âm (tên máy) từ Đức và các vật tư tiêu hao như ống polypropylen, đầu tip được mua từ Trung Quốc.

Bê tổng hợp pha rắn VM20 (vacuum manifold Sigma); hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép bộ phân phát hiện đa sóng (HPLC-DAD), hãng Agilent 1260 và cột sắc ký silica gel pha đảo C<sub>18</sub> Zorbax column - Agilent, 5  $\mu$ m, kích thước 9,4 x 250 mm; hệ thống sắc ký lỏng ghép khối phổ (LC-MS) Agilent 6400 Series Triple

Quadrupole B.08.00 LC/MS System và cột C<sub>18</sub> Agilent 959961-902, kích thước 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 100 mm. Các thiết bị khác như bơm chân không (tên máy), máy thổi N<sub>2</sub>, thiết bị siêu âm (tên máy), máy ly tâm (tên máy), vortex mixer, tủ hút, máy quay cắt chân không, máy lắc.

Tủ an toàn sinh học cấp 2 Bio II Advance Plus, Telstar; Máy quang phổ định lượng vi khuẩn WPA CO8000, Biochrom; tủ ấm LIB-080M, LabTech; tủ ẩm lắc LSI-3016A, LabTech. Dụng cụ các ống thủy tinh, pipet và tip các loại, ống polypropylen, đĩa 96 giếng...

### 2.3. Phương pháp tổng hợp peptide.

Resin (120  $\mu$ mol) được ngâm lắc lần lượt trong DCM (3 phút), DMF (10 phút) trước khi dùng. Nhóm bảo vệ Fmoc được loại bỏ bằng cách sử dụng 20% piperidin trong DMF. Các acid amin theo thứ tự được gắn vào bằng tác nhân COMU (tỉ lệ resin/acid amin/COMU 1/5/5) với sự có mặt của DIEA. Sau mỗi lần gắn acid amin hay loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc, resin được rửa lần lượt bằng các dung dịch theo thứ tự DCM, DMF, DCM, DMF, DMF.

**2.4. Phương pháp tinh chế peptide.** Sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc, resin được rửa với DCM nhiều lần rồi làm khô qua đêm. Sau đó các resin được cho vào hỗn hợp TFA/TIS/H<sub>2</sub>O (tỉ lệ 95/2,5/2,5) trong 2 giờ để cắt peptide ra khỏi resin và loại bỏ các nhóm bảo vệ khác rồi làm khô qua đêm. Peptide sau đó được hòa tan bằng nước và lọc để loại resin. Các peptide tiếp tục được tinh chế bằng hệ thống HPLC với cột Zorbax C<sub>18</sub> column (Agilent, 5  $\mu$ m, 9,4 x 250 mm) với chương trình 2-30% B trong 11 phút, 30-100% B trong 1 phút, 100% B trong 5 phút, 100-2% B trong 2 phút, 2% B trong 2 phút; A: 0,1%TFA/H<sub>2</sub>O, B: 0,1%TFA/Acetonitril (ACN), tốc độ dòng 3mL/min; phân tích mẫu peptide trước và sau khi tinh chế với chương trình 5-100% B trong 8 phút, 100% B trong 1 phút, 100-5% B trong 2 phút, 5% B trong 1 phút; A: 0,1%TFA/H<sub>2</sub>O, B: 0,1%TFA/Acetonitrile (ACN); tốc độ dòng 1mL/min và định tính bằng hệ thống LC-MS/MS với chương trình 30-80% B trong 2 phút, 80-30% B trong 2 phút; A: 0,1% TFA/H<sub>2</sub>O, B: 0,1% TFA/ACN; tốc độ dòng 1mL/phút; vùng khối 400-2000 Dalton. Nhận biết IND-411 dựa vào bước sóng 280 nm.

### 2.5. Đánh giá tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm bằng phương pháp pha loãng

**trong ống nghiệm.** Peptide IND-411 và chất chuẩn Indolicidin được pha trong dung dịch PBS 1X vô trùng thành các nồng độ 256, 128, 64, 32, 16 và 8  $\mu$ M. Chứng dương là Streptomycin cho vi khuẩn Gram (-), Penicillin cho vi khuẩn Gram (+), Nystatin cho nấm Candida. Kháng sinh được pha trong nước cất cụ thể như sau: Streptomycin 4 mM; Penicillin 50 mM. Chứng âm tính là các vi sinh vật kiểm định không trộn kháng sinh và chất thử. Các chủng vi khuẩn được lựa chọn bao gồm 02 chủng Gram dương Staphylococcus epidermidis ATCC 51625, Staphylococcus aureus ATCC 25923 và 01 chủng Gram âm Escherichia coli ATCC 25922; 01 chủng nấm Candida albicans ATCC 14053 được cung cấp từ Trung tâm kiểm chuẩn xét nghiệm y học Trường Đại học Y Hà Nội. Khi tiến hành thử nghiệm, hỗn dịch  $10^6$  vi khuẩn/ml được trộn với các nồng độ peptide đã pha loãng ở bước 1 theo tỉ lệ 1:1 (nồng độ peptide cuối cùng lúc này 4, 8, 16, 32, 64, 128  $\mu$ M và mỗi chủng vi khuẩn cho một dãy pha loãng như trên). Sau đó hỗn hợp được ủ ở 37° C trong 24 giờ rồi lấy ra và dùng loop định lượng cấy trên thạch Nutrient agar. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định ở nồng độ thấp nhất của thuốc mà ở đó mật độ vi khuẩn giảm hẳn chỉ còn 1-3 khuẩn lạc mọc; nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) là nồng độ tối thiểu của một loại thuốc kháng khuẩn có tác dụng diệt khuẩn, không có khuẩn lạc mọc.

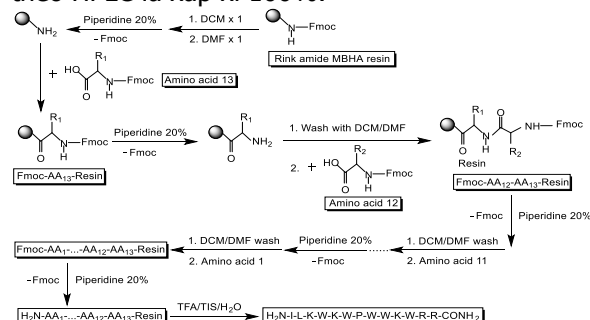
**2.6. Phương pháp đánh giá tác dụng tan máu.** Lấy máu người khỏe mạnh thể tích 5 mL. Ly tâm ở 3000 rpm trong 10 phút, hồng cầu cần được rửa 3 lần với PBS 1X. Thể tích hồng cầu được xác định và trộn với PBS tạo thành dung dịch 10% (1 hồng cầu - 9 PBS). Cho 300  $\mu$ L dung dịch hồng cầu 10% có chứa peptide với nồng độ 4 và 64  $\mu$ M. Chứng âm: sử dụng diclofenac sodium và chứng dương sử dụng TritonX-100 nồng độ 0.2% để làm vỡ hồng cầu hoàn toàn. Các hỗn hợp được ủ ở 37°C trong 30 phút, sau đó ly tâm ở 3000 rpm trong 10 phút. Hút 200  $\mu$ L dịch nổi vào đĩa 96 và đo optical density (OD) ở bước sóng 405 nm. Tỉ lệ phần trăm phá hủy hồng cầu được tính theo công thức:

$$\% \text{ Tan máu} = \frac{\text{OD}_{405\text{nm}} \text{ mẫu thử} \times 100\%}{\text{OD}_{405\text{nm}} \text{ chứng dương}}$$

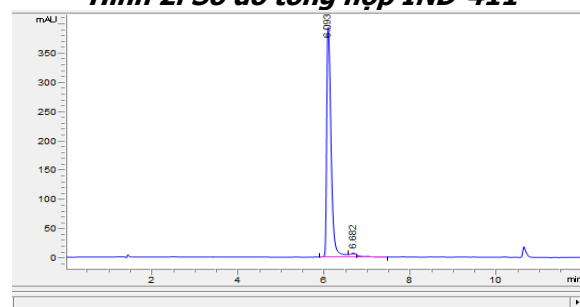
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

**3.1. Tổng hợp và tinh chế IND-411.** Sơ đồ tổng hợp IND-411 được minh họa tóm tắt trong Hình 1. IND-411 sau tinh chế được loại bỏ bớt dung môi bằng hệ thống cất quay và tiến hành đông khô. Sản phẩm thu được ở dạng bột trắng xốp không mùi và được kiểm tra độ tinh

sạch bằng hệ thống HPLC với kết quả thể hiện trong Hình 3. Độ tinh sạch là phần trăm diện tích peak sản phẩm trong tổng diện tích các peak trên sắc kí đồ (không tính các peak tạp hệ thống). Theo đó, độ tinh sạch của sản phẩm theo HPLC là xấp xỉ 100%.



**Hình 2. Sơ đồ tổng hợp IND-411**



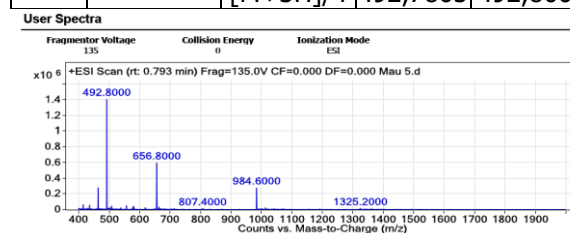
#	Time	Type	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	6.093	BV R	2889.7	393.8	0.1136	99.383	0.432
2	6.682	VV E	17.9	3	0.1046	0.617	1.165

**Hình 3. Sắc ký đồ phân tích mẫu IND-411 sau tinh chế bằng hệ thống HPLC**

Sau đó, mẫu peptide đã được tinh chế và đánh giá độ tinh sạch bằng HPLC được đem đi xác định khối lượng phân tử bằng hệ thống phổ khối LC-MS. Kết quả được trình bày trong Hình 4 và Bảng 2 cho thấy sản phẩm thu được phù hợp với giá trị lý thuyết.

**Bảng 2. Đối chiếu các giá trị m/z thực nghiệm và lý thuyết của IND-411**

Sản phẩm	Công thức phân tử	m/z	Giá trị lý thuyết	Giá trị thu được
IND-411	$C_{102}H_{142}N_{28}O_{13}$	$[M+2H]/2$	984,5730	984,6000
		$[M+3H]/3$	656,7180	656,8000
		$[M+3H]/4$	492,7865	492,8000



**Hình 4. Phổ khối của IND-411 sau tinh chế**

(kết quả được tổng hợp lại trong Bảng 2).

Như vậy, dẫn xuất IND-411 của peptide tự nhiên Indolicidin đã được tổng hợp thành công với độ tinh sạch 99.4% xác định bằng hệ thống HPLC và khối lượng phân tử được xác nhận bằng sắc ký lỏng ghép khối phổ (LC-MS). Kết quả đánh giá khả năng kháng khuẩn và kháng nấm trên các chủng vi sinh vật gây bệnh thường gặp cũng cho thấy IND-411 có tốt hơn Indolicidin.

### 3.2. Đánh giá tác dụng kháng khuẩn.

Tác dụng kháng khuẩn của Indolicidin và IND-411 được đánh giá trên ba chủng vi sinh vật gây bệnh thường gặp, bao gồm một chủng Gram âm là *E. coli* và hai chủng Gram dương là *S. aureus* và *S. epidermidis*. Kết quả thu được cho thấy IND-411 thể hiện khả năng kháng khuẩn tốt hơn Indolicidin trên hai chủng *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus* thử nghiệm. Bên cạnh đó IND-411 cũng cho thấy khả năng kháng khuẩn *Staphylococcus epidermidis* và kháng nấm *C. albicans* tương tự như Indolicidin.

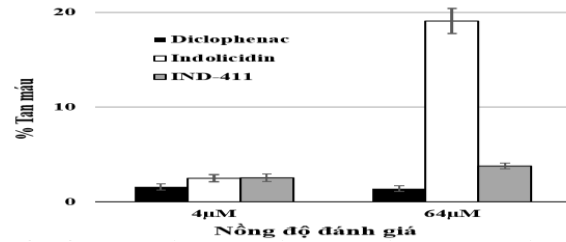
**Bảng 3. So sánh tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm của IND-411 và Indolicidin**

Chủng sinh vật thử nghiệm	Indolicidin		IND-411	
	MIC	MBC	MIC	MBC
<b>Gram âm</b> <i>Escherichia coli</i>	64 $\mu$ M	64 $\mu$ M	16 $\mu$ M	16 $\mu$ M
<b>Gram dương</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 $\mu$ M	8 $\mu$ M	8 $\mu$ M	8 $\mu$ M
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 $\mu$ M	32 $\mu$ M	16 $\mu$ M	32 $\mu$ M
<b>Nấm</b> <i>C. albicans</i>	32 $\mu$ M	32 $\mu$ M	32 $\mu$ M	32 $\mu$ M

Kết quả trên cho thấy khả năng kháng khuẩn của IND-411 và Indolicidin trên cả chủng vi khuẩn Gram dương, Gram âm và nấm *C. albicans* ở nồng độ thấp từ 8 đến 64  $\mu$ M. Điều này phù hợp với cơ chế tác dụng chính của các peptide có nguồn gốc từ Indolicidin là khả năng tương tác với màng tế bào vi khuẩn, tạo lỗ thủng và dẫn tới chết tế bào [4, 5]. Khả năng này khiến các hoạt chất peptide có nguồn gốc từ Indolicidin có phổ tác dụng rộng trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm, Gram dương và vi nấm [6, 7]. Kết quả này mở ra tiềm năng trong việc tiếp tục nghiên cứu khả năng kháng khuẩn, kháng nấm trên nhiều chủng khác nhau, nhiều nồng độ của dẫn xuất IND-411 có nguồn gốc Indolicidin.

**3.3. Đánh giá mức độ gây tan máu.** Kết quả đánh giá mức độ gây tan máu của Indolicidin và IND-411 được thể hiện trong Hình 5 dưới đây. Do không có khả năng gây vỡ hồng cầu, diclofenac được sử dụng như là chứng âm với phần trăm gây tan máu đều dưới 3% ở cả hai nồng độ. Cả peptide Indolicidin và IND-411

đều có chỉ số tan máu rất thấp ở nồng độ 4  $\mu$ M và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng và hầu như không gây ra tác động đáng kể trên hồng cầu người. Tuy nhiên ở nồng độ cao (64  $\mu$ M), sự khác biệt giữa hai peptide được thấy khá rõ. Mức độ gây tan máu của Indolicidin tăng rất cao so với chứng âm và IND-411, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Trong khi đó, chỉ số này của IND-411 chỉ tăng nhẹ so với nồng độ 4  $\mu$ M. Điều này cho thấy dẫn xuất IND-411 có nguồn gốc Indolicidin đã cải thiện đáng kể mức độ gây tan máu so với chế phẩm gốc Indolicidin.



**Hình 5. So sánh mức độ gây tan máu của Indolicidin và IND-411**

## IV. KẾT LUẬN

Dẫn xuất IND-411 đã được tổng hợp thành công và cho thấy sự vượt trội cả về hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và mức độ an toàn đối với hồng cầu so với peptide tự nhiên Indolicidin. Kết quả thu được cho thấy IND-411 có tiềm năng trong việc nghiên cứu phát triển các ứng dụng kiểm soát nhiễm khuẩn nhiễm nấm trong tương lai.

**Tài trợ:** Nghiên cứu được tài trợ bởi Bộ Quốc Phòng cho PGS. TS. Cần Văn Mão với đề tài mã số: 2022.75.50.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A.S. Ladokhin, M.E. Selsted, S.H. White**, CD Spectra of Indolicidin Antimicrobial Peptides Suggest Turns, Not Polyproline Helix, *Biochemistry* 38(38) (1999) 12313-12319.
2. **H. Bui Thi Phuong, H. Doan Ngan, B. Le Huy, H. Vu Dinh, H. Luong Xuan**, The amphipathic design in helical antimicrobial peptides, *ChemMedChem* 19(7) (2024) e202300480.
3. **H.X. Luong, H.D. Ngan, H.B. Thi Phuong, T.N. Quoc, T.T. Tung**, Multiple roles of ribosomal antimicrobial peptides in tackling global antimicrobial resistance, *Royal Society Open Science* 9(1) 211583.
4. **D.I. Chan, E.J. Prenner, H.J. Vogel**, Tryptophan- and arginine-rich antimicrobial peptides: Structures and mechanisms of action, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1758(9) (2006) 1184-1202.
5. **C.-H. Hsu, C. Chen, M.-L. Jou, A.Y.-L. Lee, Y.-C. Lin, Y.-P. Yu, W.-T. Huang, S.-H. Wu**, Structural and DNA-binding studies on the bovine

- antimicrobial peptide, indolicidin: evidence for multiple conformations involved in binding to membranes and DNA, *Nucleic Acids Res* 33(13) (2005) 4053-4064.
6. **C.L. Friedrich, A. Rozek, A. Patrzykat, R.E.W. Hancock**, Structure and Mechanism of Action of an Indolicidin Peptide Derivative with Improved Activity against Gram-positive Bacteria \*, *Journal of Biological Chemistry* 276(26) (2001) 24015-24022.
  7. **W.E. Robinson, Jr., B. McDougall, D. Tran, M.E. Selsted**, Anti-HIV-1 activity of indolicidin, an antimicrobial peptide from neutrophils, *Journal of Leukocyte Biology* 63(1) (1998) 94-100.
  8. **H.X. Luong, T.T. Thanh, T.H. Tran**, Antimicrobial peptides – Advances in development of therapeutic applications, *Life Sciences* 260 (2020) 118407.
  9. **S.-M. Kim, J.-M. Kim, B.P. Joshi, H. Cho, K.-H. Lee**, Indolicidin-derived antimicrobial peptide analogs with greater bacterial selectivity and requirements for antibacterial and hemolytic activities, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 1794(2) (2009) 185-192.
  10. **C. Subbalakshmi, E. Bikshapathy, N. Sitaram, R. Nagaraj**, Antibacterial and hemolytic activities of single tryptophan analogs of indolicidin, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 274(3) (2000) 714-716.

## NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA THANG ĐIỂM H2FPEF TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM CÓ PHÂN SUẤT TỔNG MÁU BẢO TỒN

Đoàn Chí Thắng<sup>1</sup>, Trần Lợi Trầm Tiên<sup>2</sup>, Hoàng Anh Tiến<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát thang điểm H2FPEF ở bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu bảo tồn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang có theo dõi, được thực hiện trên 171 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn tại Khoa Nội Tim mạch – Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Huế từ 01/5/2023 đến 30/4/2024. **Kết quả:** Đa số các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều dùng 2 thuốc huyết áp trở lên, 5 bệnh nhân không sử dụng thuốc huyết áp và 16 bệnh nhân chỉ dùng 1 thuốc huyết áp. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng từ 2 thuốc huyết áp trở lên chiếm 87,1%. Yếu tố nguy cơ lớn tuổi (>60 tuổi) chiếm tần suất cao nhất, trong khi đó BMI >30 kg/m<sup>2</sup> là yếu tố nguy cơ có tần suất thấp nhất. Nhóm H2FPEF từ 3-5 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất trên mẫu nghiên cứu (56,7%). Có sự khác biệt về mức huyết áp tâm thu trung bình và huyết áp tâm trương trung bình giữa các nhóm (p<0,05). Đường kính nhĩ trái trên siêu âm tim có sự khác biệt giữa các nhóm H2FPEF, khi điểm H2FPEF càng cao thì đường kính nhĩ trái càng lớn. Tương tự như vậy thông số E/e' và áp lực động mạch phổi tâm thu PAPS tăng dần, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm H2FPEF (p<0,05). Các thông số đường kính thất trái tâm trương, đường kính thất trái tâm thu, phân suất tổng máu EF không có sự khác biệt giữa các nhóm (p>0,05). **Kết luận:** Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm trên bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu bảo tồn và thang điểm H2FPEF trong các nhóm nghiên cứu. **Từ khóa:** H2FPEF, Suy tim phân suất tổng máu bảo tồn.

### SUMMARY

#### STUDY ON THE PROGNOSTIC VALUE OF H2FPEF SCORE IN HEART FAILURE PATIENTS WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

**Purposes:** To investigate the H2FPEF score in heart failure patients with preserved ejection fraction. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study with follow-up was conducted on 171 patients diagnosed with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction at the Cardiology Department – Cardiology Center, Hue Central Hospital from May 1st, 2023 to April 30th, 2024. **Results:** The majority of patients in the study sample were taking two or more antihypertensive medications, 5 patients were not using any antihypertensive medication, and 16 patients were using only one antihypertensive medication. The proportion of patients using two or more antihypertensive medications was 87.1%. Old age (>60 years) was the most frequent risk factor, while BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> was the least frequent risk factor. The group with an H2FPEF score of 3-5 constituted the largest proportion of the study sample (56.7%). There was a difference in the average systolic and diastolic blood pressures between the groups (p<0.05). The left atrial diameter on echocardiography differed among the H2FPEF groups, with higher H2FPEF scores associated with larger left atrial diameter. Similarly, the E/e' ratio and pulmonary artery systolic pressure (PASP) gradually increased, showing statistically significant differences between the H2FPEF groups (p<0.05). The parameters of left ventricular diastolic diameter, left ventricular systolic diameter, and ejection fraction (EF) did not differ between the groups (p>0.05). **Conclusion:** There are statistically significant differences in the characteristics of heart failure patients with preserved ejection fraction and the H2FPEF score among the study groups. **Keywords:** H2FPEF, Heart failure with preserved ejection fraction.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một hội chứng lâm sàng rất

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Huế

<sup>2</sup>Viện Tim Thành Phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Chí Thắng

Email: thangdoanchi1981@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.10.2024

Ngày phản biện khoa học: 25.11.2024

Ngày duyệt bài: 30.12.2024