

và tình trạng hôn nhân của người chăm sóc chính ($p < 0,05$).

- Tình trạng bệnh lý kèm theo là yếu tố liên quan đến gánh nặng chăm sóc của người chăm sóc chính ($p < 0,05$).

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đề xuất một số khuyến nghị nhằm giảm bớt gánh nặng của NCSC người bệnh TTPL như sau:

1. Dựa trên cơ sở kết quả thu được từ nghiên cứu này bệnh viện nên xây dựng các can thiệp điều dưỡng nhằm hỗ trợ NCSC giúp giảm gánh nặng khi chăm sóc người bệnh tâm thần phân liệt.

2. Tiếp tục nghiên cứu trong phạm vi rộng tại ngoài cộng đồng của tỉnh Hưng Yên để đo lường gánh nặng và các yếu tố liên quan của nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Tuấn Anh (2018)**. Bài giảng chăm sóc sức khỏe tâm thần, Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định
2. **Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Trọng Hưng, Phạm Thăng (2014)**. Gánh nặng chăm sóc bệnh nhân Alzheimer giai đoạn cuối và các yếu tố liên quan. Tạp chí nghiên cứu y học, 100 (2), pp. 148-155.

3. **Nguyễn Văn Tình (2017)**. Đánh giá mức độ tái hòa nhập cộng đồng và công tác quản lý, điều trị ngoại trú bệnh nhân tâm thần phân liệt thể paranoid tại 3 huyện của tỉnh Hưng Yên năm 2017, Trường Đại học Y Dược Thái Bình.

4. **Andrén Signe, Elmståhl Sölve (2007)**. Relationships between income, subjective health and caregiver burden in caregivers of people with dementia in group living care: a cross-sectional community-based study. International Journal of Nursing Studies, 44 (3), pp. 435-446.

5. **Asli Ozlu Mustafa Yildiz, Tamer Aker, (2015)**. Burden and burden-related features in caregivers of schizophrenia patients. The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 28, pp. 147-153.

6. **Cassis SV, Karnakis Theodora, Moraes TA de et al. (2007)**. Correlation between burden on caregiver and clinical characteristics of patients with dementia. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 53 (6), pp. 497-501.

7. **Kim Jae-Min, Shin Il-Seon, Jeong Seong-Joo et al. (2002)**. Predictors of institutionalization in patients with dementia in Korea. International journal of geriatric psychiatry, 17 (2), pp. 101-106.

8. **Mohamed Somaia, Rosenheck Robert, Lyketsos Constantine G et al. (2010)**. Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 18 (10), pp. 917-927.

CÁ NGỰA VẼN (DANIO RERIO) - MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU Y HỌC VÀ PHÁT TRIỂN THUỐC: NHỮNG ƯU ĐIỂM NỔI BẬT

Vũ Thị Hồng Hạnh*, Nguyễn Anh Vũ*

ngựa vằn.

Từ khóa: cá ngựa vằn, mô hình động vật, nghiên cứu phát triển thuốc, thử độc tính.

TÓM TẮT

Thử nghiệm tiền lâm sàng trên động vật là yêu cầu bắt buộc của FDA cho bất kỳ một thuốc mới hoặc liệu pháp điều trị sinh học. Để đánh giá độc tính và tác dụng dược lý của thuốc, nhiều mô hình động vật đã được sử dụng ví dụ chuột, thỏ, chó, bò... Trong đó, chuột là mô hình động vật cổ điển và hay được sử dụng. Tuy nhiên gần đây, mô hình động vật cá ngựa vằn với nhiều ưu điểm như cấu trúc gen và sự phát triển tương tự như con người, quá trình phát triển nhanh so với các động vật khác, số lượng trứng nhiều trong một lần sinh sản, đã được áp dụng là mô hình động vật để thử nghiệm tiền lâm sàng. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ giới thiệu về mô hình cá ngựa vằn gồm phương pháp nuôi dưỡng, những ưu điểm của mô hình cá ngựa vằn trong việc thử độc tính và tác dụng của thuốc, một số phương pháp đánh giá độc tính và tác dụng của thuốc sử dụng mô hình cá

SUMMARY

ZEBRAFISH - A MODERN ANIMAL MODEL FOR MEDICAL RESEARCH AND DRUG DISCOVERY: THE PROMINENT ADVANTAGES

Preclinical testing has been required for a new drug or biological therapeutics using an animal model. To assess the toxicity and pharmacological activities, different animal models such as mice or rats, rabbits, dogs, cows have been used. In there, mice or rats are traditional and common animal models that present various advantages. However, zebrafish are an outstanding vertebrate model to preclinical testing with different advantages such as similar genome to humans, the rapid development compares to other animals, a large number of fish or embryos per mating. In this review, we introduce zebrafish husbandry and embryos collection, the advantages of the zebrafish model, the method to assess the toxicity testing and pharmacological activities testing using the zebrafish model.

Keywords: animal model, drug discovery, zebrafish, toxicity testing.

*Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Hồng Hạnh

Email: hanhvth@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 17.6.2022

Ngày duyệt bài: 23.6.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để đánh giá tác dụng của thuốc, nhiều mô hình động vật đã được sử dụng, mỗi mô hình động vật đều có những ưu nhược điểm riêng. Trong đó, chuột là mô hình động vật cổ điển và hay được sử dụng do mô hình động vật này có nhiều ưu điểm như cấu trúc sinh học và mô hình bệnh của chuột tương tự như con người, hơn nữa vòng đời của chuột thường ngắn, dao động khoảng từ 9-11 tuần. Tuy nhiên, sử dụng mô hình động vật chuột để nghiên cứu còn có nhiều điểm bất lợi như chuột cái sinh sản khoảng 3 lần trong cả cuộc đời, mỗi lần nhiều nhất 5 chuột con, do vậy nếu thử nghiệm được tiến hành nhiều lần thì số lượng chuột phải sử dụng lớn dẫn đến chi phí lớn. Đặc biệt, bào thai chuột phát triển trong bụng mẹ, nên việc sử dụng bào thai chuột như là mô hình động vật để nghiên cứu giai đoạn phát triển sớm là rất phức tạp và rất khó khăn trong quá trình đánh giá. Vì vậy, việc nghiên cứu một mô hình động vật mới để đánh giá và thử tác dụng của thuốc là cần thiết và khả thi đặc biệt cho nghiên cứu tiền lâm sàng ở giai đoạn đầu và những nghiên cứu yêu cầu số lượng động vật lớn. Trong các mô hình động vật có thể sử dụng để thử nghiệm tác dụng của thuốc, mô hình cá ngựa vằn nổi lên như một mô hình động vật hiện đại với nhiều ưu điểm như: cá ngựa vằn phát triển rất nhanh so với các động vật khác với khoảng 3 tháng đã trở thành cá thể trưởng thành. Mỗi lần sinh sản của cá ngựa vằn cái trưởng thành thường sản sinh được khoảng 200 trứng cá, do vậy số lượng động vật tham gia vào thí nghiệm lớn, giảm sai số, tăng ý nghĩa thống kê và tiết kiệm chi phí. Quan trọng hơn, cấu trúc gen và sự phát triển của cá ngựa vằn tương tự như con người, nên rất thích hợp làm mô hình động vật nghiên cứu tác dụng của thuốc tiền lâm sàng với yêu cầu số lượng động vật lớn. Trong bài viết này, chúng tôi sẽ giới thiệu về mô hình cá ngựa vằn, phương pháp nuôi dưỡng, những ưu điểm nổi bật của mô hình động vật cá ngựa

vằn trong thử độc tính và thử tác dụng của thuốc.

Giới thiệu về cá ngựa vằn. Cá ngựa vằn (*Danio rerio*) - loài cá nhiệt đới với chiều dài trưởng thành khoảng 2-3 cm (Hình 1) thuộc họ cá chép - là mô hình động vật mới có thể sử dụng để nghiên cứu tác dụng của thuốc. Cá ngựa vằn là cá nước ngọt, nguồn gốc ở các nước Nam Á như Ấn Độ, Nepal, Pakistan..., tuy nhiên, cá ngựa vằn đã được du nhập vào các nước khác trên thế giới như Hoa Kỳ, các nước Đông Nam Á... Trong tự nhiên, cá ngựa vằn sống ở vùng nước chảy vừa phải, trong suốt, khá nông, thường có các thảm thực vật với nhiệt độ môi trường có thể dao động từ 16,5 °C đến 34 °C. Thời gian trưởng thành sinh dục của cá ngựa vằn khoảng 3 tháng, cá cái có thể đẻ khoảng 200 trứng mỗi lần, sau 2-3 ngày có thể tiếp tục sinh sản. Trứng được thụ tinh bởi cá đực sẽ trở nên trong suốt. Phôi cá sống trong môi trường dinh dưỡng ngoài cơ thể mẹ.

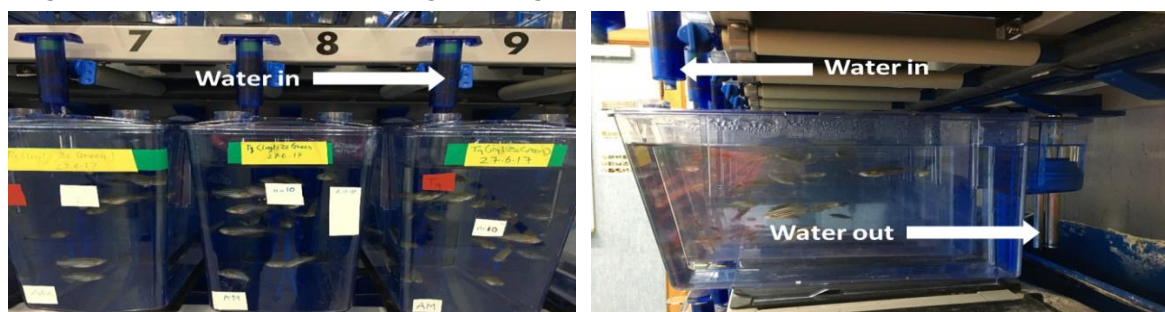


Hình 1. Cá ngựa vằn đực (A) và cái (B) trưởng thành.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu. Cá ngựa vằn và phôi cá ngựa vằn ở các độ tuổi khác nhau.

2.2 Phương pháp nuôi dưỡng cá ngựa vằn và thu thập trứng cá ngựa vằn. Cá ngựa vằn được nuôi trong bể nước (tank) có hệ thống bơm nước tuần hoàn, chất lượng nước sạch được duy trì bởi hệ thống lọc (Hình 2).



Hình 2. Bể nuôi cá với hệ thống nước tuần hoàn.

Nhiệt độ phòng và nhiệt độ của nước được duy trì trong khoảng 26-28,5°C; pH nước nằm trong khoảng 6,8-7,5. Bể cá được rửa định kỳ để đảm bảo chất lượng của nước. Thức ăn của cá trưởng thành là thức ăn khô (kích thước 300/400 μm) và thức ăn sống (tôm biển *Artemia* sp.). Hệ thống ánh sáng được duy trì với 14 tiếng sáng (đèn điện), và 10 tiếng tối.

Cá ngựa vằn có thể sinh sản trong khoảng 3-18 tháng tuổi. Cặp cá ngựa vằn sinh sản được đặt trong bể đẻ trứng, được tách riêng bởi vách ngăn cách vào cuối buổi chiều và để qua đêm (Hình 3.A). Sáng ngày kế tiếp, vách ngăn được loại bỏ, cặp cá ngựa vằn giao phối và đẻ trứng (Hình 3.B). Trứng cá (~200) được tập hợp và

chuyển sang đĩa petri chứa khoảng 10 ml dung dịch dinh dưỡng (E3 chứa NaCl, 13,7 mM; KCl, 0,54 mM; MgSO₄, 1,0 mM; CaCl₂, 1,3 mM; Na₂HPO₄, 0,025 mM; KH₂PO₄, 0,044 mM; NaHCO₃, 4,2 mM), trứng không thụ tinh được loại bỏ. Trứng cá được thụ tinh sẽ được quan sát và đánh giá bằng kính hiển vi và được giữ trong tủ ấm nhiệt độ khoảng 28,5 °C đến khi sử dụng. Dung dịch dinh dưỡng nuôi trứng cá được thay hàng ngày. Trứng cá ngựa vằn sẽ được quan sát và đánh giá hình thái cũng như các giai đoạn phát triển dựa vào phương pháp của Kimmel và cộng sự [1]. Tuổi của trứng cá được tính là số giờ sau thụ tinh (hours post fertilization - hpf).



Hình 3. Bể đẻ trứng của cá ngựa vằn có vách ngăn (A) và không có vách ngăn (B).

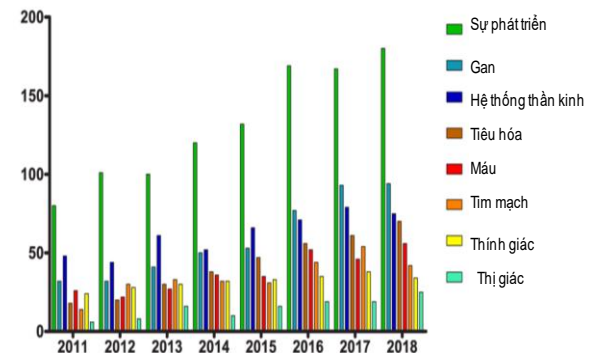
Phương pháp đánh giá độc tính và thử tác dụng của thuốc. Phôi cá ngựa vằn ở độ tuổi thích hợp sẽ được nuôi trong môi trường có chứa chất dinh dưỡng và thuốc thử nghiệm, mỗi đĩa petri có thể chứa 50 đến 100 phôi. Để đánh giá độc tính của thuốc, phôi cá ngựa vằn sẽ được nuôi trong môi trường chứa chất dinh dưỡng và thuốc thử nghiệm với các nồng độ khác nhau, môi trường này sẽ được thay mới hàng ngày. Hình thái và tỷ lệ sống sót của ấu trùng cá ngựa vằn được đánh giá và ghi lại mỗi ngày, kết quả này là nền tảng để đánh giá độc tính của thuốc.

Đề thử tác dụng của thuốc, phôi hoặc ấu trùng cá ngựa vằn ở độ tuổi thích hợp được tiếp xúc với thuốc, thời gian tiếp xúc với thuốc tùy thuộc theo từng nghiên cứu. Ở các thời điểm lấy mẫu, phôi cá ngựa vằn sẽ được thu hồi, rửa sạch, siêu âm, ly tâm trong môi trường lạnh. Dịch chiết được thu hồi và đông lạnh ngay bằng ni tơ lỏng, lưu trữ ở - 80°C để tiếp tục tiến hành các định lượng tiếp theo.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1 Cá ngựa vằn- mô hình động vật để đánh giá độc tính. Như chúng tôi đã trình bày ở phần giới thiệu, các chất ngoại lai có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng của thuốc trên cá ngựa vằn bằng cách pha loãng vào trong môi trường nuôi cá, từ đó chất ngoại lai có thể liên

tục được tiếp xúc với cá và được hấp thu vào cá thông qua da, đường ruột và mang. Sự hấp thu các phân tử chất ngoại lai này có thể gây ra độc tính trên tim mạch, gan, thần kinh - những bộ phận quan trọng nhất trong cơ thể (Hình 5). Do vậy, cá ngựa vằn có thể được sử dụng để nghiên cứu để xác định liều an toàn tối đa của rất nhiều dược chất.



Hình 4. Số lượng bài báo xuất bản nghiên cứu về độc tính trên cá ngựa vằn theo từng năm từ 2011-2018 [2]

Có rất nhiều phương pháp được sử dụng để đánh giá độc tính của dược chất sử dụng mô hình cá ngựa vằn. Phương pháp hay được sử dụng để đánh giá độc tính của dược chất là giám sát hình thái của ấu trùng cá ngựa vằn. Hình thái học của ấu trùng cá ngựa vằn được đánh giá bao

gồm hình thái của đuôi, đầu, não, mắt, cằm. Ngoài ra, có thể đánh giá độc tính của dược chất dựa vào sự thay đổi tỷ lệ chết của trứng cá, tỷ lệ nở, nhịp đập của tim. Một số dược chất đã đánh giá độc tính sử dụng mô hình cá ngựa vằn, ví dụ thifluzamide - một chất chống nấm đã được đánh giá độc tính trên cá ngựa vằn 1 giờ tuổi [2]. Kết quả cho thấy rằng, thifluzamide nồng độ 2,95 mg/l gây ra sự giảm chuyển động của cá ở 24 giờ tuổi, nồng độ 2,76 mg/l gây ra giảm nhịp tim của cá ở 96 giờ tuổi, nồng độ 3,04 mg/l gây ra giảm mạnh tỷ lệ nút màng ở cá ngựa vằn 120 giờ tuổi.

Một số dạng bào chế mới cũng có thể thử độc tính trên mô hình cá ngựa vằn. Ví dụ, độc tính của tiểu phân silica kích thước trung bình 62 nm được nghiên cứu trong khoảng nồng độ từ 25 đến 200 $\mu\text{g/ml}$ [3]. Kết quả cho thấy rằng, khi nồng độ tiểu phân tăng lên, tỷ lệ nứt vỏ của trứng cá giảm, tỷ lệ cá chết tăng lên. Ở nồng độ 200 $\mu\text{g/ml}$, tỷ lệ cá nút màng giảm đáng kể với chỉ có 26,67% cá có thể nút màng so với nhóm đối chứng không tiểu phân silica thì tỷ lệ nở được ghi nhận là 94,72% ở cá ngựa vằn 72 giờ tuổi. Như vậy, mô hình cá ngựa vằn cũng phù hợp để đánh giá độc tính với mô hình dạng bào chế mới.

3.2 Đánh giá một số tác dụng của thuốc sử dụng mô hình cá ngựa vằn

Đánh giá khả năng hấp thu thuốc vào cá ngựa vằn. Việc hấp thu những dạng bào chế mới, ví dụ dạng tiểu phân cũng được đánh giá sử dụng mô hình cá ngựa vằn. Tiểu phân nano có thể hấp thu vào cá ngựa vằn qua các con đường như qua mang, qua đường tiêu hóa khi tiểu phân nano được phân bố vào môi trường nuôi dưỡng cá. Chỉ sau 72 giờ sau khi thụ tinh, cá ngựa vằn đã phát triển miệng và đường tiêu hóa, do vậy mô hình này rất dễ áp dụng để đánh giá hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa. Sau khi được hấp thu qua đường tiêu hóa hoặc qua màng, các tiểu phân nano được phân bố sâu hơn vào trong cơ thể cá ngựa vằn [4].

Sự hấp thu của tiểu phân nano vào trong cá ngựa vằn bị ảnh hưởng bởi kích thước của tiểu phân. Nghiên cứu cho thấy rằng, kích thước tiểu phân nano lên tới 700 nm có thể hấp thu vào cá ngựa vằn, tuy nhiên để phân bố trong các bộ phận cơ thể, kích thước của tiểu phân cần nhỏ hơn. Bằng chứng cho thấy rằng, với kích thước tiểu phân trong khoảng 20-100 nm, tiểu phân đã phân bố trong hệ thống tiêu hóa, tim, đầu và gan. Sự tập trung và phân bố của tiểu phân nano cũng bị ảnh hưởng bởi nồng độ tiểu phân trong môi trường nuôi cá, với nồng độ tiểu phân càng

cao, tiểu phân nano càng dễ tập trung và phân bố trong các bộ phận của cá ngựa vằn.

Đánh giá tác dụng chống oxy hóa của thuốc. Tác dụng chống oxy hóa của thuốc có thể được đánh giá sử dụng mô hình cá ngựa vằn bằng cách đánh giá hoạt động enzyme chống oxy hóa. Khi cá ngựa vằn bị phơi nhiễm với các chất gây stress, nồng độ các gốc tự do tăng lên, gây ra hiện tượng oxy hóa. Lúc này, các enzyme oxy hóa superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) và catalase (CAT) sẽ thay đổi nồng độ, từ đó sẽ xác định được sự oxy hóa. Các nghiên cứu cho thấy rằng, các enzyme superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) và catalase (CAT) đã được ghi nhận trên tế bào cá ngựa vằn [5], do vậy phương pháp này có thể sử dụng để đánh giá tác dụng của chất chống oxy hóa trên mô hình cá ngựa vằn bằng cách gián tiếp định lượng nồng độ enzyme oxy hóa của cá ngựa vằn, đồng thời so sánh với mẫu đối chứng không sử dụng chất chống oxy hóa.

Đánh giá tác dụng chống viêm. Khi động vật bị phơi nhiễm với các chất độc, hệ thống miễn dịch được kích hoạt, lúc này các macrophage sẽ tập trung lại, đồng thời giải phóng những chất chống oxy hóa chỉ thị như cytokine. Các macrophage được sản xuất ở xương, có thể thực bào được các tế bào lạ, vi khuẩn, virus... để bảo vệ cơ thể. Trong khi đó, cytokine là các polypeptide được sản xuất từ các tế bào của hệ miễn dịch để giảm nhiễm khuẩn, tổn thương, và độc cho tế bào - là kênh để bảo vệ cơ thể. Trong các cytokine, interleukin 6 được ghi nhận để giảm chống viêm cho cơ thể. Do vậy, có thể sử dụng phương pháp đánh giá mức độ tập trung của các macrophage hoặc interleukin 6 để đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc [6].

Đánh giá tác dụng bảo vệ gan. Cá ngựa vằn có thể được sử dụng làm mô hình động vật để nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của thuốc ở giai đoạn sớm của phôi cá ngựa vằn (từ 120 giờ tuổi). Ở thời điểm này, cá ngựa vằn đã bắt đầu tìm kiếm thức ăn và tổ chức gan đã phát triển một cách hoàn thiện [1]. Cấu trúc của gan cá ngựa vằn tương tự như cấu trúc của các loài động vật có vú, bao gồm cấu trúc gan 3 thùy được cấu tạo từ những tế bào gan (hepatocyte). Chức năng sinh học của gan cá ngựa vằn cũng tương tự động vật có vú bao gồm chức năng sản xuất lipid, vitamin và protein. Cá ngựa vằn cũng sản xuất enzyme cytochrome P450 là enzyme quan trọng trong chuyển hóa tương tự như con

người. Do vậy, mô hình cá ngựa vằn với gan bị tổn thương có thể phản ánh gan bị tổn thương của con người.

Khi gan bị tổn thương trong rất nhiều bệnh về gan, viêm gan sẽ xuất hiện. Bệnh về gan và tổn thương về gan trên cá ngựa vằn có thể phát hiện bằng nhiều phương pháp, ví dụ sự thay đổi cấu trúc, thay đổi nồng độ enzyme trong huyết thanh, sự thay đổi thành phần của tế bào gan [7]. Khi viêm gan xảy ra, hoạt động của alanine aminotransferase (ALT) tăng lên để xúc tác sự chuyển hóa của nhóm amin, từ đó cải thiện hoạt động của gan.

Những ưu điểm của mô hình cá ngựa vằn trong đánh giá tác của thuốc. Sử dụng mô hình cá ngựa vằn có nhiều lợi ích cho việc sàng lọc hoạt tính của thuốc. Những đặc điểm nổi bật của cá ngựa vằn được sử dụng để nghiên cứu thuốc được kể đến như: hệ gen của cá ngựa vằn tương tự như người về phương diện hoạt động với 71% protein người, 82% bệnh gây ra bởi protein của người cũng được ghi nhận ở loài động vật này. Cá ngựa vằn cũng chứa những điểm hoạt động của enzyme và receptor là đích tác dụng của thuốc. Cấu trúc các tổ chức trong cá ngựa vằn như gan, tim, thận... cũng tương tự như người về sự phát triển và hoạt động. Quan trọng hơn, những tính chất dược động học của thuốc như sự phân bố, chuyển hóa và thải trừ trên cá ngựa vằn cũng tương tự như người.

Sự phát triển của cá ngựa vằn nhanh, với các giai đoạn phát triển giống như các giai đoạn phát triển của cơ thể người. Cá ngựa vằn phát triển nhanh, trung bình sau 3 tháng thì thành cá thể trưởng thành (hình 4). Cá ngựa vằn cái trưởng thành có thể đẻ 200 trứng mỗi lần sinh sản và cứ 2-3 ngày có thể tiếp tục sinh sản, do vậy trong 1 lần thí nghiệm có thể thiết kế số lượng mẫu lớn với hiệu quả thống kê cao. Hơn thế nữa, phôi cá ngựa vằn trong suốt và đồng nhất, phát triển nhanh, hệ thống tổ chức trong cơ thể phát triển hoàn thiện chỉ trong 5 ngày sau thụ tinh. Nhờ phôi trong suốt này mà cá ngựa vằn có thể sử dụng làm mô hình động vật để nghiên cứu sự phát triển của các cấu trúc bên trong cơ thể.

Cá ngựa vằn phát triển trong môi trường nước, do vậy tiến hành thử nghiệm các thuốc trên cá ngựa vằn trưởng thành hay trứng rất dễ dàng áp dụng. Cá ngựa vằn đẻ trứng và phát triển ở môi trường ngoài cơ thể mẹ nên thử nghiệm thuốc trên trứng cá có thể áp dụng bằng cách pha loãng và phân tán thuốc vào môi trường dung dịch nuôi dưỡng phôi. Vì thuốc có thể trực tiếp thử nghiệm tác dụng trên phôi cá

nên thuốc không bị phân hủy trong cơ thể mẹ giống như các loại động vật khác khi bào thai nằm trong cơ thể mẹ.

Một đặc điểm nổi bật của mô hình động vật cá ngựa vằn là cho phép chuyển gen tạo dòng đánh dấu tế bào và đột biến rất dễ dàng. Như đã trình bày ở trên, cá ngựa vằn đẻ trứng và thụ tinh ở ngoài cơ thể mẹ, do vậy có thể thao tác và áp dụng kỹ thuật tiêm DNA hoặc RNA vào phôi ở giai đoạn 1 tế bào để thay đổi hệ gen hoặc gây đột biến hệ gen của cá ngựa vằn. Cá ngựa vằn với hệ gen đột biến sẽ được nuôi dưỡng và theo dõi đột biến gen ở các thế hệ tiếp theo. Với sự phát triển nhanh và vòng đời ngắn của cá ngựa vằn, sự theo dõi đột biến gen ở các thế hệ tiếp theo sẽ thuận tiện, tiết kiệm thời gian và tài chính. Trong các kỹ thuật chỉnh sửa gen và tạo đột biến gen công nghệ CRISPR/ Cas9 trở nên rất phổ biến cho việc chỉnh sửa gen ở những điểm cụ thể bởi sự hiệu quả và tiện lợi [8]. Một trong những ưu thế của kỹ thuật đột biến gen ở cá ngựa vằn là khi gen ngoại lai được tiêm có chủ đích vào cá ngựa vằn có thể tạo đột biến để một số bộ phận của cá ngựa vằn có khả năng phát huỳnh quang ở ánh sáng có bước sóng thích hợp. Như đã trình bày, cá ngựa vằn là động vật trong suốt do vậy việc quan sát khả năng phát huỳnh quang ở cá ngựa vằn đột biến như chất chỉ thị sinh học sẽ thuận tiện và dễ dàng cho các nghiên cứu.

Do những ưu điểm nổi bật nên mô hình cá ngựa vằn thích hợp sử dụng làm mô hình tiền lâm sàng và lâm sàng trong nghiên cứu và phát triển thuốc.

IV. KẾT LUẬN

Trong bài tổng quan này, chúng tôi đã giới thiệu mô hình cá ngựa vằn, khái quát về phương pháp nuôi dưỡng và áp dụng của cá ngựa vằn là mô hình động vật để thử độc tính của thuốc và tác dụng của thuốc. Với các ưu điểm nổi bật so với các mô hình động vật khác như sự phát triển nhanh, kích thước nhỏ, số lượng cá thể dùng cho nghiên cứu lớn, hệ gen và sự phát triển tương tự như con người, mô hình cá ngựa vằn là mô hình động vật tiềm năng để nghiên cứu và phát triển thuốc. Hiện nay, các nghiên cứu sử dụng mô hình cá ngựa vằn ngày càng rộng rãi không chỉ trong ngành Y Dược học, mà còn được sử dụng trong các ngành công nghệ sinh học, công nghệ gen - mở ra một hướng nghiên cứu mới với chi phí thấp, hiệu quả tiềm năng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kimmel, C. B. et al. (1995), "Stages of

- embryonic development of the zebrafish", *Developmental Dynamics*, **203(3)**, pp.253-310.
2. **Cassar, S. et al. (2020)**, "Use of Zebrafish in Drug Discovery Toxicology". *Chemical Research in Toxicology*, **33(1)**: pp. 95-118.
 3. **Duan, J. et al. (2013)**, "Toxic effects of silica nanoparticles on zebrafish embryos and larvae", *PLoS ONE*, **8(9)**, pp.74606.
 4. **Pan, Y. et al. (2013)**, "High-sensitivity real-time analysis of nanoparticle toxicity in green fluorescent protein-expressing zebrafish", *Small*, **9(6)**, pp.863-869.
 5. **Tang, H. et al. (2015)**, "Micrometam C protects against oxidative stress in inflammation models in zebrafish and RAW264.7 macrophages", *Marine Drugs*, **13(9)**, pp. 5593-5605.
 6. **Rincon, M. (2012)**, "Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases", *Trends Immunol*, **33(11)**, pp.571-577.
 7. **Vliegthart, A. D. et al. (2014)**, "Zebrafish as model organisms for studying drug-induced liver injury", *British Journal of Clinical Pharmacology*, **78(6)**, pp.1217-1227.
 8. **Rafferty, S.A. and Quinn, T.A. (2018)**, "A beginner's guide to understanding and implementing the genetic modification of zebrafish". *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **138**, pp. 3-19.

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ KHẨU PHẦN ĂN CỦA TRẺ HỌC TẠI TRƯỜNG MẦM NON XÃ HẢI LỰU, HUYỆN SÔNG LÔ, TỈNH VINH PHÚC NĂM 2021

**Đoàn Thị Nhung*, Trần Thị Hồng Vân*,
Nguyễn Thị Thanh Tâm*, Hoàng Văn Lâm***

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến hành trên 448 trẻ học tại trường mầm non xã Hải Lưu năm 2021 với mục tiêu mô tả tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần ăn bán trú của trẻ tại trường mầm non xã Hải Lưu, huyện Sông Lô, tỉnh Vĩnh Phúc năm 2021. Phương pháp đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa theo chuẩn tăng trưởng của WHO năm 2007 và đánh giá khẩu phần ăn của trẻ theo Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam của Viện Dinh dưỡng năm 2016. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng chung ở trẻ là 4,0% trong đó suy dinh dưỡng thể nhẹ cân là 2,0%, thể thấp còi là 3,3%, thể gầy còm là 0,0% và không có trường hợp trẻ thừa cân béo phì. Năng lượng trung bình trong khẩu phần của trẻ tại trường là 555,7 kcal. Tỷ lệ % năng lượng do Protein, Lipid, Glucid cung cấp đều đạt mức nhu cầu khuyến nghị. Như vậy, tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ em lứa tuổi mầm non ở mức thấp so với trung bình chung của cả nước và khẩu phần ăn bán trú của trẻ tại trường đã cung cấp tương đối đầy đủ năng lượng theo nhu cầu của trẻ.

Từ khóa: Trẻ em, tình trạng dinh dưỡng, khẩu phần ăn, trường mầm non.

SUMMARY

THE NUTRITIONAL STATUS AND CHILDREN'S FOOD OF CHILDREN AT HAI LUU COMMUNE KINDERGARTEN, SONG LO DISTRICT, VINH PHUC PROVINCE IN 2021

**Trường Đại học Y dược Thái Nguyên*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hồng Vân

Email: hypocrateyk88@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.6.2022

Ngày duyệt bài: 22.6.2022

A cross-sectional study was conducted about a dietary survey on 448 children who study at Hai Luu kindergarten in 2021 with the aim of describing the nutritional status and semi-boarding diets of children at kindergarten in Hai Luu commune, Song Lo district, Vinh Phuc province in 2021. The method of assessing nutritional status is based on the WHO growth standards in 2007 and the assessment of children's diets according to the nutritional needs recommended for Vietnamese people by the Institute of Nutrition in 2016. Research results show that the overall rate of malnutrition in children is 4,0%, of which underweight is 2,0%, stunting is 3,3%, emaciation is 0,0% and there were no cases of overweight or obese children. The average energy in a child's diet at school is 555,7 kcal. The percentage of energy provided by Protein, Lipid, and Glucid all meet the recommended needs. Thus, the rate of malnutrition among preschool children is low compared to the national average, and the children's semi-boarding diets at school have provided a relatively sufficient amount of energy according to the children's needs.

Keywords: Children, nutritional status, dietary intake, preschool.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo UNICEF năm 2016, trên thế giới có khoảng 154,8 triệu (22,9%) trẻ em dưới 5 tuổi bị thấp còi; 52 triệu trẻ dưới 5 tuổi bị gầy còm (7,7%); 40,6 triệu trẻ em dưới 5 tuổi bị thừa cân (6,0%) [1]. Dinh dưỡng có vai trò quan trọng đối với trẻ em, dinh dưỡng không chỉ ảnh hưởng ở hiện tại mà còn tác động lâu dài đến sức khỏe của trẻ. Đặc biệt trong 1000 ngày đầu đời, dinh dưỡng rất quan trọng trong sự phát triển não bộ [2].

Tại Việt Nam, với sự thay đổi nhanh chóng những thói quen dinh dưỡng, chúng ta đang đối