

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phùng Thị Ánh Tuyết

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH PARABEN VÀ DẪN XUẤT CỦA
CHỨNG TRONG CÁ BIỂN VÀ ĐỘNG VẬT HAI MẢNH VỎ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ NGÀNH HÓA PHÂN TÍCH

Hà Nội – 2023

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phùng Thị Ánh Tuyết

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH PARABEN VÀ DẪN XUẤT CỦA
CHỨNG TRONG CÁ BIỂN VÀ ĐỘNG VẬT HAI MẢNH VỎ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ NGÀNH HÓA PHÂN TÍCH
Mã số: 8440118

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:
TS. BÙI QUANG MINH

Hà Nội – 2023

Lời cam đoan

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu dưới sự hướng dẫn của TS. Bùi Quang Minh. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn chịu trách nhiệm trước pháp luật.

Hà Nội, ngày 09 tháng 11 năm 2023

Học viên



Phùng Thị Ánh Tuyết

Lời cảm ơn

Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất tới *TS. Bùi Quang Minh* – Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, người thầy đã giao đề tài, tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất giúp tôi hoàn thành luận văn thạc sĩ này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo, các thầy cô khoa Hóa học, cùng toàn thể các anh chị – Học viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã quan tâm giúp đỡ, truyền dạy cho tôi những kiến thức quý giá và giải đáp mọi thắc mắc trong thời gian học tập tại Học viện.

Tôi xin chân thành cảm ơn *TS. Đào Hải Yến* - Trưởng phòng Phòng thí nghiệm liên kết nghiên cứu- đào tạo Hóa sinh môi trường, *Ths. Trần Lâm Thanh Thiện* và toàn thể anh chị em cán bộ Phòng thí nghiệm liên kết nghiên cứu- đào tạo Hóa sinh môi trường, Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện giúp đỡ và nhiệt tình chỉ dạy tôi trong suốt quá trình làm luận văn tốt nghiệp này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài “*Nghiên cứu sự chuyển hóa một số chất độc trong quá trình chế biến thực phẩm biển*”, mã số: TĐĐTĐB0.05/21-23 đã giúp tôi hoàn thành luận văn cao học này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới các anh chị, các bạn bè cùng khóa 2021B đã luôn đồng hành, chia sẻ những khó khăn trong suốt quãng thời gian học tập và thực hiện luận văn.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc nhất đến gia đình, những người luôn ủng hộ tôi vô điều kiện. Con xin cảm ơn ông bà, bố mẹ và các thành viên trong gia đình đã luôn yêu thương, động viên, ủng hộ mọi mặt về tinh thần và kinh tế để con có thể hoàn thành khóa học một cách tốt nhất.

Hà Nội, ngày 09 tháng 11 năm 2023

Học viên



Phùng Thị Ánh Tuyết

Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt

Từ viết tắt	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
3,4-DHB	3,4-dihydroxy benzoic acid	Axit 3,4-dihydroxy benzoic
4-HB	p-hydroxy benzoic acid	Axit p-hydroxy benzoic
BuP	Butyl paraben	Butyl paraben
BzP	Benzyl paraben	Benzyl paraben
EtP	Ethyl paraben	Ethyl paraben
HeP	Heptyl paraben	Heptyl paraben
iPrP	Iso-propyl paraben	Iso-propyl paraben
MeP	Methyl paraben	Methyl paraben
m-PB	Metabolite of parabens	Chất chuyển hóa của paraben
OH-EtP	Ethyl protocatechuate	Ethyl protocatechuate
OH-MeP	Methyl protocatechuate	Methyl protocatechuate
PB	Paraben	Paraben
PrP	Propyl paraben	Propyl paraben
AA	Acetic Acid	Axit acetic
ACN	Acetonitrile	Acetonitril
EtOH	Ethanol	Etanol
MeOH	Methanol	Metanol
UPW	Ultrapure Water	Nước siêu sạch (Nước cất loại ion)
BM	Indian Mackerel	Cá Bạc má
BN	Indian Halibut	Cá Bơn ngộ

CT	Silver Pomfret	Cá Chim trắng
CV	Yellowstripe Scad	Cá Chỉ vàng
H	Largehead Hairtail	Cá Hố
N	Clam	Ngao
ADI	Acceptable Daily Intake	Lượng tiêu thụ hàng ngày được chấp nhận
EDI	Estimated Daily Intake	Lượng tiêu thụ hàng ngày được ước tính
HI	Hazard Index	Chỉ số độc tổng cộng
HQ	Hazard Quotient	Giá trị chỉ số độc tố
IDL	Instrumental Detection Limit	Giới hạn phát hiện của thiết bị
IQL	Instrumental Quantification Limit	Giới hạn định lượng của thiết bị
MDL	Method Detection Limit	Giới hạn phát hiện của phương pháp
MQL	Method Quantification Limit	Giới hạn định lượng của phương pháp
LOQ	Limit of Quantification	Giới hạn định lượng
RSD	Relative Standard Deviation	Độ lệch chuẩn tương đối
RSDr	Relative Standard Deviation of Repeatability	Độ lệch chuẩn của độ lặp lại
RSDwr	Relative Standard Deviation of Within-laboratory Reproducibility	Độ lệch chuẩn của độ tái lập
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn

EFSA	European Food Safety Authority	Cơ quan An toàn Thực phẩm Châu Âu
FDA	Food and Drug Administration	Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
EMR	Enhanced Matrix Removal	
PSA	Primary Secondary Amine	
SPE	Solid Phase Extraction	Chiết pha rắn
MRM	Multiple Reaction Monitoring	
PRM	Pararell Reaction Monitoring	
QuEChERS	Quick – Easy – Cheap – Effective – Rugged – Safe	Nhanh – Dễ – Rẻ – Hiệu quả – Ổn định – An toàn
CE	Capillary Electrophoresis	Điện di mao quản
GC-MS/MS	Gas Chromatography – Tandem Mass Spectrometry	Sắc ký khí ghép nối hai lần đầu dò khối phổ
LC-MS/MS	Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry	Sắc ký lỏng ghép nối hai lần đầu dò khối phổ
UHPLC-HRMS	Ultra-High-Performance Liquid Chromatography - High-Resolution Mass Spectrometry	Sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép nối khối phổ phân giải cao
UPLC-MS/MS	Ultra-peformane Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry	Sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép nối hai lần đầu dò khối phổ

Danh mục các bảng

Hình 1.1: Công thức cấu tạo chung của PB	3
Hình 1.2: Sơ đồ chuyển hóa có thể xảy ra của các PB	6
Hình 1.3: Giao diện hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng Thermo Liquid Ultimate 3000 RS UHPLC (Dionex) ghép nối đầu dò khối phổ Q Exactive™ Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ (Thermo Scientific).....	16
Hình 1.4: Cấu tạo hệ Q Exactive Focus	17
Hình 1.5: Cột sắc ký Acquity HSS T3	18
Hình 1.6: Quá trình xử lý mẫu bằng kỹ thuật chiết pha rắn (SPE).....	20
Hình 1.7: Cấu trúc vật liệu PSA.....	21
Hình 2.1: Quy trình xử lý mẫu sinh vật biển	31
Hình 3.1: Kết quả tối ưu điều kiện dung môi chiết.....	40
Hình 3.2: Kết quả tối ưu vật liệu hấp phụ.....	42
Hình 3.3: Kết quả tối ưu điều kiện bay hơi dung môi	44
Hình 3.4: Tổng hàm lượng PB được phát hiện trong 6 nền mẫu khác nhau ..	53
Hình 3.5: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng PB so với hàm lượng tổng PB của các nền mẫu.	54
Hình 3.6: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng hợp chất chuyển hóa của PB so với hàm lượng tổng của các nền mẫu.....	55
Hình 3.7: Kết quả phân tích thành phần chính của các hợp chất PB	56
Hình 3.8: Kết quả phân tích thành phần chính của các m-PB	57
Hình 3.9: Kết quả so sánh sự khác biệt của PB giữa các vùng miền tại Việt Nam.....	58
Hình 3.10: Kết quả so sánh sự khác biệt của m-PB giữa các vùng miền tại Việt Nam.....	58

Danh mục các hình vẽ, đồ thị

Hình 1.1: Công thức cấu tạo chung của PB	3
Hình 1.2: Sơ đồ chuyển hóa có thể xảy ra của các PB	6
Hình 1.3: Giao diện hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng Thermo Liquid Ultimate 3000 RS UHPLC (Dionex) ghép nối đầu dò khối phổ Q Exactive™ Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ (Thermo Scientific).....	16
Hình 1.4: Cấu tạo hệ Q Exactive Focus	17
Hình 1.5: Cột sắc ký Acquity HSS T3	18
Hình 1.6: Quá trình xử lý mẫu bằng kỹ thuật chiết pha rắn (SPE).....	20
Hình 1.7: Cấu trúc vật liệu PSA.....	21
Hình 2.1: Quy trình xử lý mẫu sinh vật biển	31
Hình 3.1: Kết quả tối ưu điều kiện dung môi chiết.....	40
Hình 3.2: Kết quả tối ưu vật liệu hấp phụ.....	42
Hình 3.3: Kết quả tối ưu điều kiện bay hơi dung môi	44
Hình 3.4: Tổng hàm lượng PB được phát hiện trong 6 nền mẫu khác nhau ..	53
Hình 3.5: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng PB so với hàm lượng tổng PB của các nền mẫu.	54
Hình 3.6: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng hợp chất chuyển hóa của PB so với hàm lượng tổng của các nền mẫu.....	55
Hình 3.7: Kết quả phân tích thành phần chính của các hợp chất PB	56
Hình 3.8: Kết quả phân tích thành phần chính của các m-PB	57
Hình 3.9: Kết quả so sánh sự khác biệt của PB giữa các vùng miền tại Việt Nam.....	58
Hình 3.10: Kết quả so sánh sự khác biệt của m-PB giữa các vùng tại Việt Nam.....	58

MỤC LỤC

Trang

Lời cam đoan.....	i
Lời cảm ơn	ii
Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt	iii
Danh mục các bảng	vi
Danh mục các hình vẽ, đồ thị.....	vii
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về paraben và hợp chất chuyển hóa của chúng.....	3
1.1.1. Giới thiệu về paraben.....	3
1.1.2. Giới thiệu về hợp chất chuyển hóa – dẫn xuất của paraben	6
1.1.3. Tác dụng kháng khuẩn của paraben.....	8
1.1.4. Ảnh hưởng của hợp chất paraben đến con người	9
1.1.5. Ảnh hưởng của hợp chất paraben đến môi trường và sinh vật biển	10
1.1.6. Nguyên nhân và thực trạng ô nhiễm paraben ở thủy hải sản.....	11
1.1.7. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước.....	12
1.2. Phương pháp phân tích hợp chất paraben và dẫn xuất của chúng	13
1.2.1. Hệ thống sắc ký lỏng.....	17
1.2.2. Hệ thống khối phổ.....	17
1.3. Phương pháp xử lý mẫu	19
1.3.1. Phương pháp xử lý mẫu QuEChERS.....	19
1.3.2. Phương pháp xử lý mẫu SPE	20
1.3.2.1. Vật liệu Primary Secondary Amine (PSA).....	21
1.3.2.2. Vật liệu Enhanced Matrix Removal (EMR).....	22
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	23
2.1. Đối tượng, mục tiêu và nội dung nghiên cứu.....	23

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	23
2.1.2. Mục tiêu nghiên cứu	23
2.1.3. Nội dung nghiên cứu.....	23
2.2. Thiết bị, dụng cụ, hóa chất.....	23
2.2.1. Thiết bị, dụng cụ.....	23
2.2.2. Hóa chất.....	24
2.3. Chuẩn bị hóa chất, dung môi pha động.....	26
2.3.1. Chuẩn bị pha động	26
2.3.2. Chuẩn bị hóa chất.....	26
2.3.3. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn	27
2.3.3.1. Chuẩn gốc (C_0).....	27
2.3.3.2. Chuẩn trung gian (C_{mix} 50 mg/L).....	27
2.3.3.3. Chuẩn trung gian (C_{mix} 1 mg/L).....	27
2.3.3.4. Dãy chuẩn làm việc	28
2.4. Nội dung nghiên cứu	28
2.4.1. Phương pháp thu thập, xử lý sơ bộ và bảo quản mẫu.....	28
2.4.2. Điều kiện thiết bị phân tích.....	30
2.4.3. Xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp	30
2.4.4. Nghiên cứu quy trình xử lý mẫu.....	30
2.4.4.1. Quy trình xử lý mẫu.....	30
2.4.4.2. Khảo sát dung môi chiết	32
2.4.4.3. Khảo sát vật liệu hấp phụ trong quá trình chiết SPE.....	32
2.4.4.4. Khảo sát điều kiện hóa hơi dung môi	33
2.4.5. Phương pháp xử lý số liệu	33
2.4.5.1. Xác định hàm lượng PB và m-PB trong mẫu.....	33
2.4.5.2. Phân tích thống kê	34
2.4.6. Đánh giá rủi ro sức khỏe.....	34
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	36

MỞ ĐẦU

Paraben là tên gọi chung của một nhóm chất bảo quản hóa học được sử dụng phổ biến trong công nghiệp, đặc biệt trong dược phẩm, sản phẩm chăm sóc cá nhân và thực phẩm [1]. Đây được coi là một nhóm chất bảo quản lý tưởng bởi khả năng kháng khuẩn tốt, tính ổn định cao trong các môi trường pH khác nhau và giá thành rẻ [2]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy paraben có tác động xấu đến môi trường và sức khỏe con người. Chúng được liệt kê vào nhóm hợp chất gây rối loạn nội tiết do có những tác động liên quan đến quá trình gây vô sinh ở nam giới, lão hóa da, có mối liên hệ với bệnh ung thư vú, ...

Các quy định hiện hành về sử dụng paraben sẽ khác nhau theo từng khu vực. Đối với khu vực ASEAN, Cục Quản lý Dược đã đưa ra quy định, trong các sản phẩm chăm sóc cá nhân, các hợp chất paraben có hàm lượng không vượt quá 0.8% (tính theo axit) theo công văn số 6577/QLD-MP. Đối với thực phẩm, Việt Nam chưa có những quy định cụ thể về ngưỡng cho phép của các hợp chất paraben. Vì vậy, việc phân tích, đánh giá khả năng tích lũy hàm lượng paraben trong mẫu thực phẩm là điều cần thiết để kiểm soát chất lượng vệ sinh an toàn thực phẩm cũng như sức khỏe của người tiêu dùng.

Sự phổ biến của paraben trong các sản phẩm tiêu dùng cùng với hiện tượng xả rác bừa bãi đã khiến paraben xuất hiện trong nhiều môi trường khác nhau [3, 4]. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy sự hiện diện của một số paraben trong môi trường nước [5-8], không khí [9-13], đất và trầm tích [14-17], trong thực phẩm biển [18-20].

Việt Nam là đất nước có bờ biển dài, chạy dọc từ Bắc vào Nam với nguồn thủy hải sản đa dạng, phong phú khiến cho hoạt động đánh bắt gần/xa bờ trở thành thu nhập chủ yếu với ngư dân Việt Nam. Hơn nữa, lượng tiêu thụ các sản phẩm từ thủy hải sản vô cùng lớn, là mặt hàng xuất khẩu quan trọng. Vì vậy, việc kiểm soát chất lượng thủy hải sản, cụ thể là hàm lượng paraben do ảnh hưởng từ môi trường sống, nguồn thức ăn; là điều cần thiết để đảm bảo được nguồn cung dồi dào trong nước và ngoài nước cũng như đảm bảo sức khỏe con người.

Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành thực hiện luận văn với tiêu đề: **“Nghiên cứu phân tích paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ”** với mục tiêu:

1. Xây dựng phương pháp phân tích phù hợp để xác định 7 hợp chất paraben và 4 dẫn xuất là các hợp chất chuyển hóa của chúng.

2. Áp dụng phương pháp xây dựng để xác định chất phân tích trong mẫu cá biển và động vật hai mảnh vỏ tại một số ngư trường trải dài 3 miền của Việt Nam.

3. Đánh giá rủi ro sức khỏe đối với con người của nhóm chất phân tích này.

Nội dung nghiên cứu bao gồm:

1. Nghiên cứu quy trình xử lý mẫu bao gồm khảo sát dung môi chiết, vật liệu hấp phụ trong quá trình chiết SPE và điều kiện hóa hơi dung môi.

2. Xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp.

3. Áp dụng phương pháp phân tích đã nghiên cứu vào phân tích 111 mẫu cá biển và động vật hai mảnh vỏ được thu thập tại các tỉnh thành ở ba miền Việt Nam.

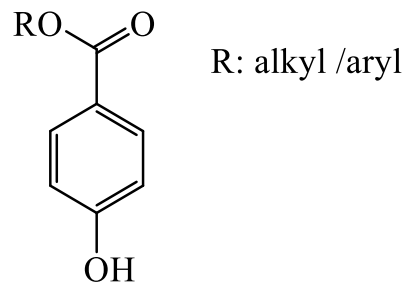
4. Xử lý số liệu và đánh giá rủi ro sức khỏe đối với con người từ bộ số liệu thu được.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ PARABEN VÀ HỢP CHẤT CHUYỂN HÓA CỦA CHÚNG

1.1.1. Giới thiệu về paraben

Paraben (PB) hay 4-hydroxybenzoates là este của axit 4-hydroxybenzoic, một nhóm chất bảo quản hóa học được sử dụng phổ biến trong công nghiệp, đặc biệt là trong dược phẩm, sản phẩm chăm sóc cá nhân và thực phẩm. Một số loại có thể được tìm thấy trong tự nhiên, nhưng hầu hết các sản phẩm PB thương mại hiện nay đều được sản xuất dựa trên quá trình este hóa của axit 4-hydroxybenzoic và alcohol tương ứng trong điều kiện thích hợp. PB có công thức cấu tạo chung như sau:



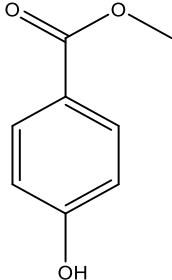
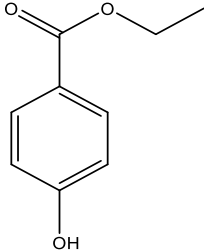
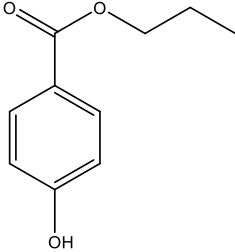
Hình 1.1: Công thức cấu tạo chung của PB

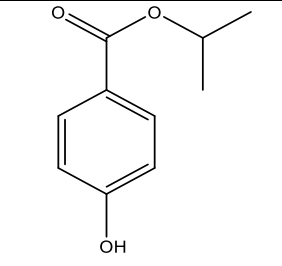
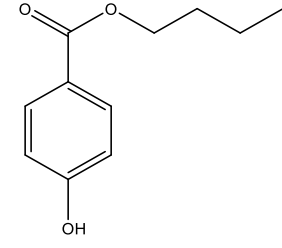
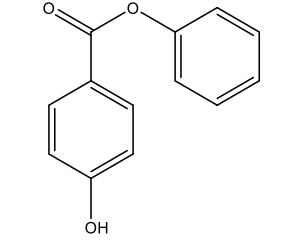
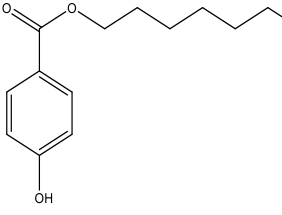
PB được phân loại thành PB mạch ngắn, ví dụ như methyl paraben và ethyl paraben và PB mạch dài, bao gồm propyl paraben, butyl paraben và benzyl paraben, dựa trên độ dài của chuỗi este của chúng [3].

Trong điều kiện bình thường, PB tồn tại dưới dạng những tinh thể màu trắng hoặc không màu, không mùi, và không vị. PB tan tốt trong các dung môi phân cực như methanol (MeOH), ethanol (EtOH), glycerol, propylene glycol, và tan ít hoặc gần như không tan trong nước. Tuy nhiên, hàm lượng này vẫn đủ để tạo được nồng độ và tác dụng mong muốn.

Trong môi trường acid thì PB ổn định, nhưng trong môi trường môi trường kiềm PB được thủy phân thành axit hydroxybenzoic và alcohol tương ứng. Khi chiều dài chuỗi alkyl của PB tăng lên, khả năng kháng thủy phân và hoạt tính kháng khuẩn tăng, nhưng khả năng hòa tan trong nước giảm [21]. Trong nghiên cứu này 7 hợp chất PB được tiến hành nghiên cứu, các tính chất hóa lý của 7 hợp chất này được trình bày trong Bảng 1.1.

Bảng 1.1: Tính chất của một số PB [6, 22, 23]

STT	Tên hóa chất	CTPT	Khối lượng phân tử (g/mol)	V _p (mmHg) (25°C)	Log K _{ow}	pKa	Độ tan (mg/l) (25°C)	CTCT
1	Methyl paraben (MeP)	C ₈ H ₈ O ₃	152,15	$2,37 \times 10^{-4}$	1,96	8,50	5981,0	
2	Ethyl paraben (EtP)	C ₁₀ H ₉ O ₃	166,17	$9,29 \times 10^{-5}$	2,49	8,34	1894,0	
3	Propyl paraben (PrP)	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	180,2	$5,55 \times 10^{-4}$	3,04	8,50	529,3	

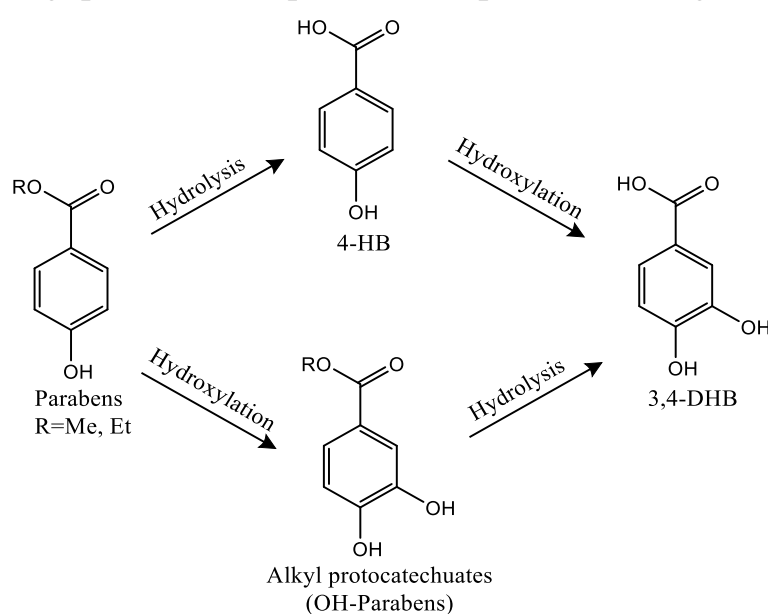
4	Iso-propyl paraben (iPrP)	$C_{10}H_{12}O_3$	180,2	$1,00 \times 10^{-3}$	2,80	8,40	–	
5	Butyl paraben (BuP)	$C_{11}H_{14}O_3$	194,2	$1,86 \times 10^{-4}$	3,47	8,47	159,0	
6	Benzyl paraben (BzP)	$C_{14}H_{12}O_3$	228,2	$3,76 \times 10^{-6}$	3,60	8,50	107,8	
7	Heptyl paraben (HeP)	$C_{14}H_{20}O_3$	236,3	$9,57 \times 10^{-6}$	4,80	8,23	–	

1.1.2. Giới thiệu về hợp chất chuyển hóa – dẫn xuất của paraben

PB được coi là chất bảo quản khá ổn định nhưng chúng có thể bị chuyển hóa [24] theo sơ đồ như trong Hình 1.2. Sau khi được hấp thụ, PB dễ dàng được chuyển hóa bởi các esterase trong gan và chất chuyển hóa chính là axit p-hydroxybenzoic (4-HB) [25]. Tuy nhiên, thông tin về việc tiếp xúc với các chất chuyển hóa của paraben (m-PB) ở người còn hạn chế [26]. Trong số các m-PB, methyl protocatechuate (OH-MeP) và ethyl protocatechuate (OH-EtP) tương ứng đặc trưng cho phơi nhiễm MeP và EtP; ngược lại, 4-HB và 3,4-dihydroxy benzoic acid (3,4-DHB) là những chất chuyển hóa không đặc trưng, vì chúng có nguồn gốc từ nhiều nguồn khác nhau [27].

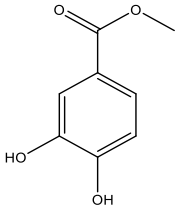
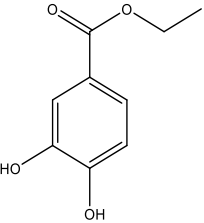
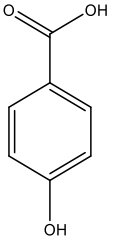
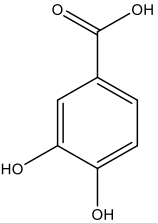
Phản ứng xảy ra trong điều kiện kiềm vừa phải, đặc biệt khi $\text{pH} \geq 8$ [28]. Phản ứng này khá phổ biến trong môi trường do phạm vi pH của nước thải sinh hoạt là 6–9 [29] và sự tồn tại phổ biến của PB trong các sản phẩm chăm sóc cá nhân. Khi các sản phẩm chăm sóc cá nhân có chứa PB được thải ra hệ thống nước thải, chúng sẽ tiếp xúc với môi trường nơi $\text{pH} \geq 8$ và quá trình thủy phân xúc tác bazơ của PB xảy ra sau đó, tạo thành 4-HB.

Do đó, bốn chất chuyển hóa 4-HB, 3,4-DHB, OH-MeP, và OH-EtP cũng được phân tích trong nghiên cứu này như các sản phẩm phụ PB có thể được tạo ra trong quá trình bảo quản các sản phẩm tiêu dùng.



Hình 1.2: Sơ đồ chuyển hóa có thể xảy ra của các PB

Bảng 1.2: Tính chất các chất chuyển hóa của PB

STT	Tên hóa chất	Công thức phân tử	Khối lượng phân tử (g/mol)	V _p (mmHg) (25 °C)	Log K _{ow}	pKa	Độ tan (mg/l) (25 °C)	Công thức cấu tạo
1	Methyl protocatechuate (OH-MeP)	C ₈ H ₈ O ₄	168.04	4.99 × 10 ⁻⁵	0.87	8.19	43300	
2	Ethyl protocatechuate (OH-EtP)	C ₁₀ H ₉ O ₄	182.17	1.66 × 10 ⁻⁵	1.36	8.56	14120	
3	4-Hydroxybenzoic acid (4-HB)	C ₇ H ₆ O ₃	138.12	1.9 × 10 ⁻⁷	1.39	4.54	14500	
4	3,4-Dihydroxybenzoic acid (3,4-DHB)	C ₇ H ₆ O ₄	154.12	2.1 × 10 ⁻⁶	0.91	4.26	50980	

1.1.3. Tác dụng kháng khuẩn của paraben

Các PB có tác dụng tiêu diệt nhiều loại vi khuẩn, nấm mốc nên được sử dụng như chất bảo quản lý tưởng. Cơ chế hoạt động của các PB hiện vẫn chưa được xác định rõ ràng. Chúng được cho là phá vỡ quá trình vận chuyển chất qua màng hoặc ức chế tổng hợp ADN và ARN hay một số enzyme quan trọng [30].

Steinberg Doron và cộng sự [30] đã nghiên cứu khả năng kháng khuẩn của bốn PB phổ biến MeP, EtP, PrP và BuP đối với vi khuẩn *Streptococcus sobrinus* gây ra bệnh sâu răng. Kết quả thu được cho thấy, khả năng kháng khuẩn của PB tăng dần theo chiều tăng của chuỗi alkyl. Tuy nhiên, khả năng tan trong nước của PB lại giảm dần khi tăng chiều dài chuỗi alkyl, trong khi, môi trường nước là môi trường lý tưởng để vi khuẩn phát triển. Do đó, các PB với chuỗi alkyl ngắn thường được lựa chọn sử dụng với mục đích bảo quản.

Để tăng hiệu quả trong bảo quản, một số paraben được sử dụng kết hợp với nhau. Thông thường, hai PB trở lên được kết hợp với nhau để tăng khả năng kháng khuẩn.

Bảng 1.3: Một số sản phẩm sử dụng hỗn hợp PB làm chất bảo quản [31]

Sản phẩm	Paraben	Hàm lượng
Nước ngọt	MeP : PrP (2:1)	0.03% – 0.05%
Dưa muối	MeP : PrP (2:1)	0.1%
Sorbitol	MeP : PrP (2:1)	0.07%
Sản phẩm lên men	MeP : PrP (2:1)	0.05%
Sản phẩm trái cây	MeP : PrP (2:1) + sodium benzoate	0.05%
Mứt	MeP : PrP (2:1)	0.07%
Rượu	MeP : PrP (2:1)	0.1%

Khoảng nồng độ PB cần thiết để ức chế hoàn toàn một số loại nấm khác nhau được trình bày trong bảng 1.4.

Bảng 1.4: Khoảng nồng độ PB cần thiết để ức chế các loài nấm khác nhau [31]

Nấm	Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)				
	MeP	EtP	PrP	BuP	HeP
Aspergillus niger	1000	400–500	200–250	125–200	—
Candida albicans	1000	500–1000	125–250	125	—
Penicillium digitatum	500	250	63	<32	—
Penicillium chrysogenum	500	250	125–200	63	—
Saccharomyces cerevisiae	1000	500	125–200	32–200	25–100
Torula utilis	—	—	200	—	25

1.1.4. Ảnh hưởng của hợp chất paraben đến con người

PB trong lịch sử được coi là an toàn, nhưng nghiên cứu được thực hiện bởi Darbre và cộng sự. đã làm sáng tỏ mối liên hệ tiềm tàng giữa PB và bệnh ung thư vú [32]. Nghiên cứu này đã thu hút được sự chú ý đáng kể và làm dấy lên mối lo ngại về độc tính của PB.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng PB có khả năng gây rối nội tiết, như ảnh hưởng đến hoạt động của hormon estrogen trong cơ thể con người. Hormon này quan trọng trong quá trình phát triển và duy trì cơ quan sinh dục, và bất kỳ sự can thiệp nào vào hoạt động của nó có thể gây ra sự rối loạn nội tiết. Ngoài ra, PB còn có khả năng cản trở quá trình hô hấp của ty thể ở các

sinh vật khác nhau, gây ra sự kích hoạt các tế bào nội tiết thông qua cơ chế estrogen, có thể gây ra vô sinh ở nam giới [33-38].

Việc con người tiêu thụ PB có thể xảy ra thông qua nhiều con đường khác nhau, bao gồm chế độ ăn uống, hô hấp và hấp thụ qua da, do sự phổ biến của các sản phẩm chăm sóc cá nhân và sự hiện diện của các hợp chất này trong môi trường xung quanh [39, 40]. Do đó, PB đã được phát hiện trong các mẫu sinh học khác nhau của con người, bao gồm huyết thanh, nước tiểu, nhau thai và mô khối u vú [32, 41, 42]. Để đối phó với tác động bất lợi của PB đối với sức khỏe con người, nhiều quốc gia đã thực hiện các biện pháp quản lý và giới hạn để giảm thiểu các mối nguy tiềm ẩn liên quan đến các chất này. Ví dụ, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan An toàn Thực phẩm Châu Âu (EFSA) đã thiết lập các ngưỡng quy định đối với PB trong các sản phẩm thực phẩm dành cho người [43, 44]. Tương tự, Trung Quốc đã thực hiện các quy định liên quan đến PB trong các sản phẩm thực phẩm, như được nêu trong quy định GB 2760-2014 [45].

1.1.5. Ảnh hưởng của hợp chất paraben đến môi trường và sinh vật biển

Bên cạnh các rủi ro mà hợp chất PB có thể gây ra cho con người, môi trường và sinh vật biển cũng là những đối tượng chịu ảnh hưởng đáng kể.

- Khả năng tích tụ trong môi trường: PB có thể tích tụ trong môi trường nước và đất do khả năng hòa tan trong nước và bị tách ra từ sản phẩm chứa PB. Điều này có thể dẫn đến sự tích tụ dài hạn của PB trong môi trường tự nhiên. [7]
- Ảnh hưởng đến sinh vật biển: PB có thể ảnh hưởng đến sinh vật biển khi chúng tiếp xúc với nước biển và môi trường nước. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận sự tồn tại của PB trong môi trường nước biển và các loại sinh vật biển như cá, tảo, và động vật biển nhỏ. [18, 46-48]
- Khả năng gây rối nội tiết: Không chỉ ở người, PB cũng có khả năng gây rối nội tiết ở sinh vật biển và có thể ảnh hưởng đến quá trình sinh sản và phát triển của chúng. Nó có khả năng tương tự ở loài cá và các sinh vật biển khác như tảo biển và ngao.

Tác giả Oishi [49] đã thử nghiệm tác dụng của PrP ở liều 0%; 0,01%; 0,1% và 1% ở chuột. Sau 4 tuần thử nghiệm, các bộ phận sinh sản của chuột được tiến hành phân tích. Trọng lượng của các cơ quan này không thay đổi tuy nhiên lại ghi nhận sự giảm ở nồng độ và trữ lượng tinh trùng khi tăng liều PrP. Bên cạnh đó, lượng hormone testosterone cũng giảm khi liều lượng PrP được tăng lên.

- Vận chuyển vào chuỗi thức ăn: PB có thể được vận chuyển từ môi trường vào chuỗi thức ăn thông qua các loại thực phẩm biển. Điều này có thể ảnh hưởng đến người tiêu dùng khi họ tiêu thụ các sản phẩm từ biển.

1.1.6. Nguyên nhân và thực trạng ô nhiễm paraben ở thủy hải sản

Một số nghiên cứu đã xác nhận sự hiện diện của PB trong các mặt hàng thực phẩm khác nhau, đặc biệt tập trung vào các sản phẩm có nguồn gốc từ biển [48, 50]. Điều đáng chú ý là cá và hải sản nói chung dường như là loại thực phẩm chính dễ bị nhiễm PB [46].

Do hệ số Log Kow trải dài từ thấp đến trung bình, trạng thái không tích điện của chất này có thể dễ dàng đi qua màng phospholipid và tích lũy sinh học trong các sinh vật [51]. Mặc dù đã có báo cáo về các PB được tìm thấy trong các mô của động vật có vú ở biển [47], việc nghiên cứu các hợp chất m-PB trong cá biển chưa được phổ biến. 4-HB được công nhận rộng rãi là chất chuyển hóa cuối cùng của PB trong cơ thể sống [52]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng có các chất chuyển hóa bổ sung của PB đã được xác định, cụ thể là 3,4-DHB, OH-MeP và OH-EtP [25]. Các chất chuyển hóa này cũng được phân loại là các hóa chất gây rối loạn nội tiết mới nổi. Mặc dù đã có các nghiên cứu chứng minh sự hiện diện của PB và m-PB trong sinh vật biển [18, 48, 53], hiểu biết của chúng ta về sự tích lũy sinh học và mối tương quan giữa PB và m-PB trong sinh vật biển vẫn còn hạn chế.

Việt Nam có bờ biển trải dài khoảng 3260 km, đóng vai trò quan trọng đối với hoạt động kinh tế và phát triển của đất nước. Du lịch biển đã được biết đến như một đóng góp quan trọng cho sự tăng trưởng kinh tế của quốc gia trong những năm gần đây. Các hoạt động du lịch biển, cùng với các hoạt động do người dân địa phương thực hiện, có khả năng tạo ra ô nhiễm có thể ảnh

hưởng đến sức khỏe con người thông qua việc tiêu thụ hải sản, đặc biệt là do sự hiện diện của các hóa chất gây rối loạn nội tiết trong sinh vật biển.

1.1.7. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

Trên thế giới, các nghiên cứu về nhóm chất PB và dẫn xuất của chúng trong nền mẫu sinh vật biển chưa nhiều, chưa đa dạng về giống loài và khu vực.

Chunyang Liao và cộng sự [53] đã nghiên cứu về hàm lượng của sáu PB (MeP, EtP, PrP, BuP, BzP, và HeP) cùng năm hợp chất m-PB (4-HB, 3,4-DHB, OH-MeP, OH-EtP, và BA) trong 186 mẫu nhuyễn thể được thu nhập tại vịnh Bột Hải, Trung Quốc từ 2006 đến 2015. Các mẫu nhuyễn thể được xử lý bằng phương pháp chiết SPE sau đó được tiến hành phân tích trên hệ thống LC-ESI-MS/MS với chế độ MRM ion hóa âm (Multiple reaction monitoring). Cột phân tích được sử dụng là sự kết hợp của cột bảo vệ Javelin (Betasil C18, 2,1 mm × 20 mm, 5 μm) và cột phân tích Zorbax SB-Aq (2,1 mm × 150 mm, 3,5 μm). Pha động được sử dụng là MeOH và dung dịch HCOOH 0,1%. Kết quả cho thấy MeP và 4-HB là các hợp chất được phát hiện với hàm lượng lớn nhất trong các PB và m-PB. Hàm lượng MeP dao động trong khoảng 1,38 – 298 ng/g dw, nhỏ hơn rất nhiều lần so với hàm lượng của 4-HB (dao động trong khoảng 978 – 161000 ng/g dw). Nghiên cứu cũng chỉ ra có tồn tại mối tương quan dương giữa hai hợp chất này.

Tương tự, Xiaohong Xue và cộng sự [48] cũng đã sử dụng phương pháp chiết mẫu SPE và phương pháp phân tích LC-ESI-MS/MS với chế độ MRM ion hóa âm (Multiple reaction monitoring) để phân tích PB và m-PB trong các mẫu sinh vật biển. Cụ thể, các PB và m-PB được tiến hành phân tích trong 167 mẫu mô của 35 loại cá khác nhau thu thập tại Florida từ 2015 – 2016. Cột phân tích được sử dụng là sự kết hợp của cột bảo vệ Javelin (Betasil C18, 2,1 mm × 20 mm, 5 μm) và cột phân tích Zorbax SB-Aq (2,1 mm × 150 mm, 3,5 μm). Pha động là MeOH và dung dịch CH₃COOH 0,4%. Kết quả cho thấy, MeP, và EtP là các hợp chất PB phổ biến nhất trong các mẫu cá. Bên cạnh đó, 4-HB và 3,4-DHB cũng là chất m-PB được phát hiện

với nồng độ cao nhất. MeP và 4-HB trong nghiên cứu này cũng được phát hiện có mối tương quan dương với nhau.

Luca Maria Chiesa và cộng sự [18] đã nghiên cứu về hàm lượng của năm hợp chất PB (MeP, EtP, PrP, BuP và BzP) và chất chuyển hóa 4-HB trong mẫu cá được thu thập tại chợ ở Milan. Nghiên cứu sử dụng phương pháp chiết lỏng – lỏng kết hợp phân tích trên hệ thống LC-Q-Orbitrap HRMS. Độ thu hồi nằm trong khoảng 77% đến 118%. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) của phương pháp lần lượt đạt 0,65 – 3,5 và 2,15 – 117,7 ng/g. Kết quả cho thấy, MeP là PB duy nhất định lượng được với hàm lượng dao động từ 0,8 – 32 ng/g, hàm lượng trung bình đạt 6,4 ng/g. MeP là chất tan nhiều nhất trong nước, do đó là PB được phát hiện được trong mẫu cá với hàm lượng cao nhất. 4-HB là chất được phát hiện với hàm lượng dao động từ 0,3 – 35660 ng/g. Tuy nhiên, 4-HB không chỉ được tạo ra qua quá trình chuyển hóa của PB, 4-HB còn tồn tại sẵn trong thực vật. Do đó, hàm lượng 4-HB vẫn thể hiện sự khác biệt theo loài và khu vực sinh sống.

Ở Việt Nam hiện nay, gần như chưa có nghiên cứu về sự có mặt của nhóm chất PB và dẫn xuất của chúng trong đối tượng sinh vật biển. Các nghiên cứu về nhóm chất PB tại Việt Nam thường tập trung vào các môi trường xung quanh như môi trường không khí, bụi, đất, nước, mỹ phẩm và thực phẩm chức năng [12, 13, 54, 55]. Các nghiên cứu về dẫn xuất của PB gần như chưa xuất hiện trong các môi trường xung quanh và nền mẫu thực phẩm.

1.2. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HỢP CHẤT PARABEN VÀ DẪN XUẤT CỦA CHÚNG

Trong tình hình sử dụng PB và những tác động tiêu cực của của PB đối với sức khỏe của con người, thì việc kiểm soát hàm lượng PB có trong các sản phẩm thương mại cũng như trong môi trường đã được chú trọng và thực hiện nghiêm ngặt. Cho đến hiện nay, một số các phương pháp có thể định tính, định lượng PB và dẫn xuất của chúng trong các nền mẫu khác nhau đã được đưa ra trong các báo cáo.

Nhiều nghiên cứu đã sử dụng các phương pháp phân tích khác nhau để xác định PB trong các mẫu thực phẩm như phương pháp điện di mao quản (CE), phương pháp sắc ký khí (GC), phương pháp sắc ký lỏng (LC),...

Nhóm nghiên cứu của tác giả Usama A. [56] đã sử dụng phương pháp CE để phân tích bốn PB phổ biến là MeP, EtP, PrP và BuP trong sữa mẹ và một số mẫu thực phẩm khác. Mẫu được chiết tách sử dụng phương pháp vi lượng lỏng – lỏng phân tán (DLLME), sau đó bơm vào máy điện di mao quản với detector UV-Vis tại bước sóng 298 nm. Giới hạn phát hiện (LOD) của phương pháp dao động từ 0,9 $\mu\text{g/mL}$ (với EtP) đến giá trị cao nhất là 2,1 $\mu\text{g/mL}$ (với MeP). Phương pháp điện di mao quản có ưu điểm tiết kiệm hóa chất và có thể phân tích được nhiều nhóm chất khác nhau. Tuy nhiên, đối với nhóm chất PB và m-PB, phương pháp này có một số nhược điểm như: Độ tin cậy, độ ổn định chưa tốt; Khả năng phân giải của thiết bị không đủ để phân tách các chất phân tích có cấu trúc tương tự nhau.

Nhóm nghiên cứu của tác giả Abdelmonaim Azzouz [57] đã sử dụng phương pháp GC-MS/MS để xác định các hợp chất gây rối loạn nội tiết trong đó có bảy PB phổ biến (MeP, EtP, PrP, iPrP, BuP, iBuP và BzP) trong mẫu hải sản tại chợ khu vực Bắc Phi. Mẫu được chiết sử dụng phương pháp chiết hỗ trợ siêu âm và chiết pha rắn trước khi tiêm vào hệ thống GC-MS. Giới hạn phát hiện của phương pháp đạt 0,5 – 20,0 ng/kg, độ thu hồi nằm trong khoảng từ 84 đến 105%.

Nhóm nghiên cứu của tác giả Jinling Yang [58] đã sử dụng phương pháp phân tích HPLC-UV kết hợp với phương pháp chiết phân tán pha lỏng (MLPDE) để phân tích các hợp chất MeP, EtP, PrP, BuP, iPrP và iBuP trong một số mẫu thực phẩm rắn khác nhau. Quá trình phân tích được tiến hành trên cột sắc ký lỏng ODS-SP ($4,6 \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$) ở 35°C . Detector UV-Vis được cài đặt ở 254nm, thể tích bơm mẫu ở 10 μL . Pha động là hỗn hợp dung môi MeOH : UPW (v/v, 70/30). Thời gian phân tích mẫu kéo dài 7 phút. Kết quả phân tích cho thấy, ở điều kiện tối ưu, độ thu hồi của các chất phân tích đạt từ 93,7 đến 107,9%. Độ lặp lại và độ tái lặp lần lượt có RSD nhỏ hơn 5,16% và 5,22%. Giới hạn phát hiện (LOD) đạt từ 0,285 đến 1,122 mg/kg. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với đầu dò UV-Vis có nhược điểm là giới hạn phát

hiện cao, có thể có sự chồng chéo của các pic khi phân tích các nền mẫu phức tạp.

Phương pháp UPLC-MS/MS đã được một nhóm tác giả Trung Quốc [59] phát triển và xác nhận để xác định đồng thời các PB gồm: MeP, EtP, PrP và BuP trong mẫu nước tương đậu nành. Sau khi mẫu được chiết tách sử dụng phương pháp chiết pha rắn, các PB được tách ra khỏi nhau trên cột BEH C18 (100 mm × 2,1 mm × 1,7 μm) ở tốc độ 0,4 mL/phút. Pha động là dung dịch HCOOH 0,05% và MeOH. Các hợp chất này đã được phân tích thông qua quá trình ion hóa ESI ở chế độ ion hóa âm. Hiệu suất thu hồi của phương pháp đạt trên 83% với RSD nhỏ hơn 8,78%. Giới hạn phát hiện (MDL) và giới hạn định lượng (MQL) của phương pháp đạt lần lượt 0,55 – 2,08 ng/mL và 1,84 – 6,92 ng/mL.

Nhóm tác giả Yue Zhao và cộng sự [60] đã tiến hành phân tích PrP và chất chuyển hóa 4-HB trong mẫu máu chuột bằng cách sử dụng phương pháp phân tích LC-MS/MS với cột sắc ký lỏng ACQUITY UPLC HSS T3 ở chế độ ion hóa âm. Phương pháp cho độ nhạy, độ chính xác, độ chọn lọc cao.

Nhóm tác giả E.Wielogorska và cộng sự [61] đã tiến hành phân tích bốn PB (MeP, EtP, PrP, BuP) và các hợp chất rối loạn nội tiết khác trong mẫu sữa. Phương pháp UHPLC-MS/MS sử dụng cột sắc ký lỏng ACQUITY UPLC HSS T3 được sử dụng để phát triển và xác nhận giá trị sử dụng theo 2002/657/EC cho phép đồng thời chiết tách, định tính và định lượng 19 hợp chất rối loạn nội tiết này. Khoảng tuyến tính được xây dựng trong khoảng 0,5 – 20,0 μg/kg với hệ số tương quan trên 0,99. Độ lặp lại và độ tái lặp được xác định là 4,7% và 23,4%.

Các phương pháp trên có nhiều ưu điểm khi được áp dụng để phân tích PB, tuy nhiên gặp nhiều khó khăn khi ứng dụng với các hợp chất chuyển hóa của chúng. Đặc trưng của các PB và m-PB là có cấu trúc hợp chất đơn giản, tương tự nhau (ít nhóm chức hóa học), và có tính phân cực. Từ đó, gây khó khăn trong việc lựa chọn thiết bị phân tích có độ nhạy, độ ổn định và độ chính xác cao.

Dựa theo tài liệu tham khảo, chất phân tích và điều kiện thực tế tại phòng thí nghiệm, chúng tôi lựa chọn phương pháp UHPLC – Q Orbitrap

HRMS để phân tích các hợp chất PB và m-PB. Việc sử dụng đầu dò khối phổ phân giải cao (HRMS) cho phép xác định được khối lượng chính xác của các ion phân tử, làm tăng hiệu quả phân tích do độ chọn lọc, độ đặc hiệu và độ phân giải cao.

Trong nghiên cứu này, quy trình xác định hàm lượng PB và m-PB được tiến hành khảo sát trên cột sắc ký lỏng Acquity UPLC HSS T3 (100 × 2,1 mm i.d., 1,8 μm) ghép nối với cột bảo vệ Acquity UPLC HSS T3 VanGuard (5 × 2,1 mm i.d., 1,8 μm) (Waters) và hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng Thermo Liquid Ultimate 3000 RS UHPLC (Dionex) ghép nối đầu dò khối phổ Q Exactive™ Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ (Thermo Scientific).

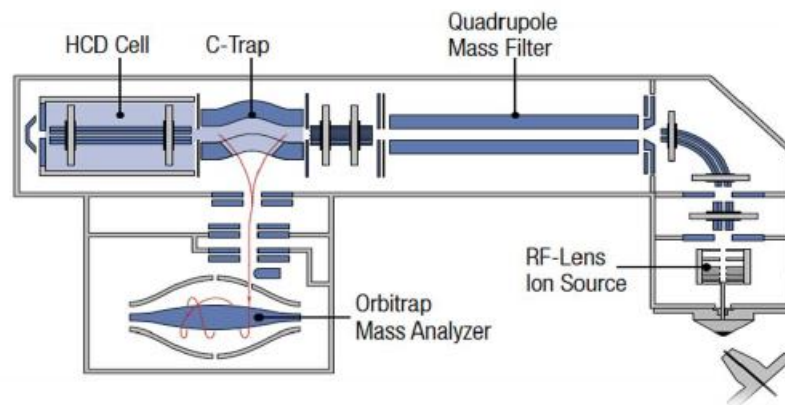


Hình 1.3: Giao diện hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng Thermo Liquid Ultimate 3000 RS UHPLC (Dionex) ghép nối đầu dò khối phổ Q Exactive™ Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ (Thermo Scientific).

1.2.1. Hệ thống sắc ký lỏng

Với sự tiến bộ không ngừng của khoa học và công nghệ, đã xuất hiện nhiều hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao trên thị trường. Các hệ thống tiên tiến đã được phát triển để khắc phục nhiều hạn chế của các thiết bị thế hệ trước, bao gồm độ trễ dung môi, áp suất hoạt động ngày càng cao, và việc rút ngắn thời gian phân tích. Trong nghiên cứu này, hệ thống UHPLC sử dụng là hệ thống sắc ký lỏng siêu hiệu năng Thermo Liquid UltiMate 3000 RS UHPLC (Dionex) với hai bơm dung môi.

1.2.2. Hệ thống khối phổ



Hình 1.4: Cấu tạo hệ Q Exactive Focus

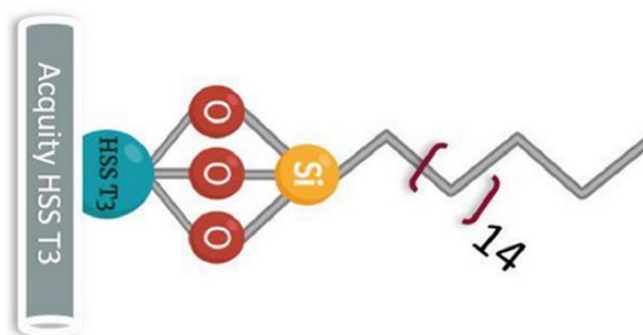
Hệ thống phân tích khối phổ Q Exactive Focus sử dụng cấu trúc kết hợp giữa tứ cực và bộ phân tích khối Orbitrap. Đây là một sự khác biệt lớn so với các hệ thống phân tích khối ba tứ cực thông thường. Đối với hệ ghép nối này, cường độ ion sẽ được tăng lên đáng kể do được bẫy tín hiệu tại bộ phân tích khối Orbitrap. Sơ đồ cấu tạo của hệ thống Q Exactive Focus được thể hiện ở hình 1.4.

Trong hệ thống này, sau khi chất phân tích được ion hóa, dung dịch chất lỏng được phun sương từ ống capillary bằng áp suất rất cao. Các hạt sương khi rời khỏi đầu capillary có kích thước nhỏ và được tích điện trên bề mặt. Dưới tác động của sự chênh lệch áp suất giữa buồng ion hóa và bộ phân tích khối ở áp suất chân không, các hạt sương nhỏ sẽ di chuyển theo transfer

tube đến bộ phận S-len. Transfer tube có vai trò dẫn truyền hạt sương từ buồng ion hóa đến bộ phận tách khối tứ cực và đồng thời tạo điều kiện để hạt sương hóa hơi. S-lens, là một lá thép mỏng có tính dẫn điện cao, ổn định dòng ion và định hướng chúng vào bộ phận tách khối tứ cực.

Tại bộ phận tứ cực, dựa vào điện từ có thể điều chỉnh, ion vừa di chuyển vừa xoay. Điều này cho phép chọn lựa m/z mong muốn và loại bỏ các ion không mong muốn. Bằng cách sử dụng hệ thống C-trap và Orbitrap, ion được bẫy lại trong một khoảng thời gian xác định để tăng độ tín hiệu. Orbitrap, với cấu trúc hình thoi độc đáo, tạo điều kiện cho việc phân tích khối phổ với độ chính xác cao. Ion sau khi được bẫy lại ở C-trap di chuyển đồng loạt đến Orbitrap, nơi lực hấp dẫn tĩnh điện giữ chúng trong quỹ đạo xoắn ốc, tạo điều kiện cho việc phân tích chính xác dựa trên m/z . Từ đó, do khác biệt về m/z giữa các ion, dẫn đến sự khác nhau giữa các góc quay ω nên có thể phân tích khối phổ với độ chính xác cực kì cao.

Dựa vào độ chính xác cao của khối phổ Q Exactive Focus, không cần trải qua quá trình bắn phá tạo ion con cho việc định danh và định lượng, nên hệ thống khối phổ này phù hợp để có thể phân tích các hợp chất có cấu trúc tương tự nhau như PB và m-PB. Do đó, chúng tôi sử dụng hệ thống khối phổ Q Exactive Focus trong nghiên cứu này.



Hình 1.5: Cột sắc ký Acquity HSS T3

Cột sắc ký được sử dụng trong nghiên cứu này là cột sắc ký Acquity HSS T3. Cột sắc ký lỏng HSS T3 (High Strength Silica, Type C3) là một loại

cột được sử dụng trong phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng (HPLC) và siêu hiệu năng (UHPLC) để tách và phân tích hợp chất hữu cơ. Cột HSS T3 thường được sử dụng cho phân tích các hợp chất có tính chất phân cực và chúng được dựa vào tương tác pha tĩnh-chất phân tích.

Cấu trúc của cột HSS T3 dựa trên vật liệu pha tĩnh là silica gel có đặc tính cao cấp, được chức năng hóa để tạo ra sự phân cực và tương tác với các chất có tính chất phân cực. Sự chức năng hóa của silica gel trên cột này tạo ra khả năng tách biệt và phân tách hiệu quả đối với các hợp chất hữu cơ.

Cột HSS T3 thường được sử dụng trong các ứng dụng phân tích phức tạp như phân tích dược phẩm, hóa dược, và nhiều ứng dụng khác. Đặc điểm chung của cột HSS T3 bao gồm khả năng tách biệt các hợp chất có độ phân cực khác nhau và khả năng giữ một tương tác mạnh với các chất phân tích.

1.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ MẪU

1.3.1. Phương pháp xử lý mẫu QuEChERS

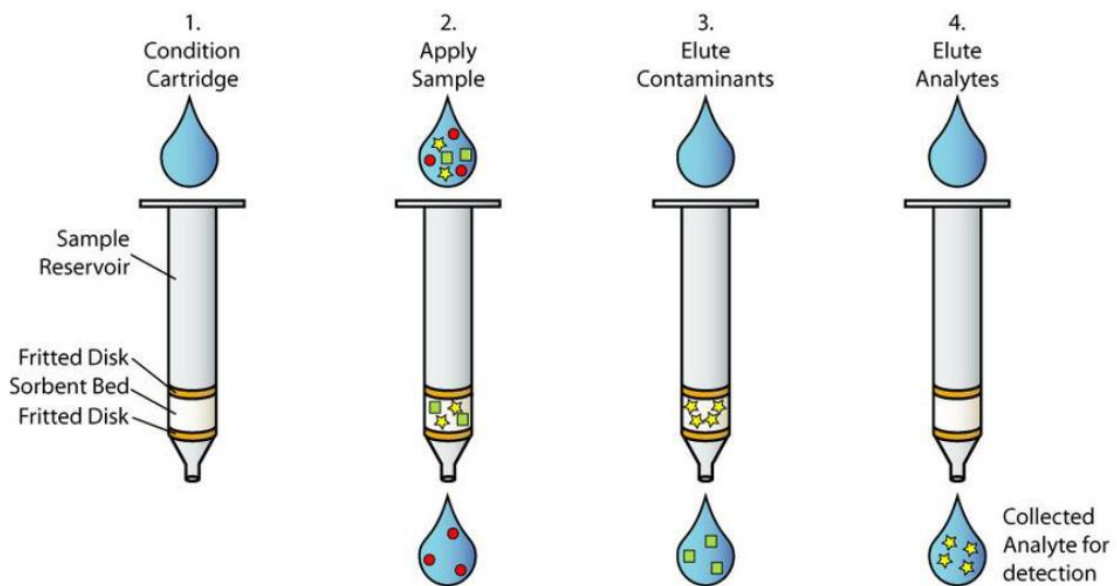
QuEChERS là tên viết tắt của cụm từ Quick – Easy – Cheap – Effective – Rugged - Safe. Tiêu chí của phương pháp là Nhanh - Dễ - Rẻ - Hiệu quả - Ổn định – An toàn.

Phương pháp chiết này được phát triển đầu tiên bởi Michelangelo Anastassiades và Steven J Lehotay tại USDA/ARS-ERRC ở Wyndmoor/Pennsylvania, Mỹ. Kể từ khi ra đời vào năm 2003, phương pháp này đã được cải tiến liên tục, tăng hiệu suất chiết và khả năng ứng dụng trên các nền mẫu khác nhau. Các phương pháp tiêu chuẩn Châu Âu EN 15662.2008 và AOAC 2007.01 đã được phát triển một phần từ phương pháp này. Phương pháp sử dụng rất ít mẫu, hợp chất độc hại, năng lượng và tạo ra ít chất thải. Ưu điểm của phương pháp là nhờ tính linh hoạt cao, bởi nó có thể thay đổi để phù hợp với đặc tính của chất phân tích, thành phần nền mẫu, thiết bị và kỹ thuật phân tích có sẵn trong phòng thí nghiệm. Đó là lý do tại sao phương pháp QuEChERS đặc biệt phổ biến trong việc xác định nhiều loại hợp chất hữu cơ từ các nền mẫu khác nhau chẳng hạn như rau củ, nước trái cây, cá, mật ong, thuốc lá, rượu vang, trứng, sữa, sữa chua, thịt bò, nước, trầm

tích và đất [62]. QuEChERS đã được chấp nhận trên toàn cầu như là một phương pháp xử lý mẫu đáng tin cậy để phân tích mẫu sinh vật.

Nhìn chung các nghiên cứu thường tối ưu hóa các bước như hydrate hóa mẫu, kích thước mẫu, dung môi chiết và thể tích dung môi, khối lượng NaCl và $MgSO_4$ và việc sử dụng các chất hấp phụ khác nhau trong bước d-SPE.

1.3.2. Phương pháp xử lý mẫu SPE



Hình 1.6: Quá trình xử lý mẫu bằng kỹ thuật chiết pha rắn (SPE)

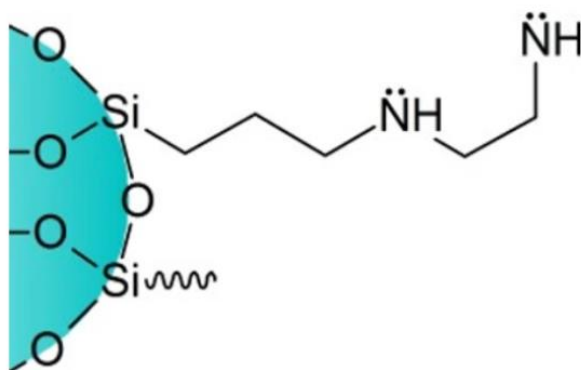
SPE là một trong những phương pháp phổ biến được sử dụng để tách và làm giàu các hợp chất hữu cơ trong mẫu nước hoặc thực phẩm, đồng thời loại bỏ các thành phần gây nhiễu. Kỹ thuật này được ưa chuộng bởi tính đơn giản, tốc độ thực hiện nhanh chóng và khả năng tập trung chất phân tích một cách hiệu quả. Có hai hướng chính khi sử dụng SPE: lựa chọn pha tĩnh giúp lưu giữ chọn lọc chất phân tích, hoặc lựa chọn pha tĩnh có khả năng lưu giữ chặt nền mẫu.

Trong trường hợp sử dụng pha tĩnh nhằm mục đích lưu giữ chất phân tích, pha tĩnh có đặc tính chọn lọc hợp chất cần phân tích và sau đó được nhồi vào cột chiết pha rắn. Quá trình hoạt hóa pha tĩnh bằng dung môi phù hợp đảm bảo rằng chỉ có các hợp chất phân tích sẽ tương tác và bám vào pha tĩnh

trong quá trình tải mẫu qua cột. Điều này đảm bảo rằng không có mất mẫu xảy ra trong quá trình xử lý. Trong suốt quá trình chiết pha rắn, dung dịch mẫu được tải qua cột khi vật liệu pha tĩnh đã trải qua giai đoạn hoạt hóa với dung môi thích hợp dưới tác động của trọng lực hoặc dùng áp suất thấp. Lúc này, chất phân tích và một phần nền mẫu sẽ được lưu giữ trên vật liệu pha tĩnh. Sau quá trình tải mẫu qua cột, chất cản nhiễu cần được loại bỏ thông qua quá trình rửa tạp bằng cách sử dụng dung môi thích hợp để rửa cột. Cuối cùng chất phân tích được rửa giải bằng dung môi thích hợp và được tiến hành phân tích.

Trong trường hợp thứ hai, mục tiêu là lưu giữ tạp chất của nền mẫu. Quá trình hoạt hóa pha tĩnh trước khi tải mẫu qua cột chiết pha rắn là quan trọng. Sau khi dung dịch mẫu được tải qua cột, nền mẫu và một phần chất phân tích sẽ bị lưu giữ trên pha tĩnh. Lượng chất phân tích còn lại sau quá trình này sẽ được rửa giải bằng dung môi thích hợp để đảm bảo thu hồi hoàn toàn chất phân tích và tối thiểu nền mẫu được rửa giải. Trong trường hợp này, việc chọn pha tĩnh rất quan trọng. Pha tĩnh cần có khả năng tương tác mạnh với các thành phần của nền mẫu, giúp lưu giữ chúng trên pha tĩnh. Tuy nhiên, pha tĩnh không nên lưu giữ hoặc lưu giữ rất yếu chất phân tích, để đảm bảo rằng chất phân tích được rửa giải hiệu quả và thu hồi đầy đủ.

1.3.2.1. Vật liệu Primary Secondary Amine (PSA)



Hình 1.7: Cấu trúc vật liệu PSA

Vật liệu hấp phụ PSA tương tự vật liệu hấp phụ NH₂, cung cấp cả cơ chế lưu giữ trao đổi anion và pha thông thường. Do có sự tồn tại của các

nhóm amin bậc một và bậc hai (có giá trị pKa lần lượt là 10,1 và 10,9), PSA có khả năng trao đổi ion cao hơn và liên kết hydro mạnh hơn. Ngoài ra, PSA có thể tạo phức chelate với một số ion kim loại và do đó có thể được sử dụng để làm giàu chúng. Do PSA có số lượng cacbon nhiều hơn đáng kể so với hầu hết các chất hấp thụ có nhóm chức amin, do đó là sự lựa chọn tốt hơn cho các hợp chất phân cực như PB và m-PB.

1.3.2.2. Vật liệu Enhanced Matrix Removal (EMR)

Captiva EMR-Lipid của Agilent là một bước tiến trong lĩnh vực xử lý mẫu, thay thế cho các loại QuEChERS d-SPE truyền thống trong việc loại bỏ lipid ra khỏi nền mẫu, từ đó cải thiện độ lặp lại, độ tin cậy của kết quả phân tích cũng như tăng tuổi thọ của máy sắc ký.

Captiva EMR-Lipid có khả năng loại bỏ lipid một cách chọn lọc, không làm thất thoát chất phân tích. Công nghệ chế tạo chất hấp phụ EMR-Lipid tiên tiến với sự kết hợp giữa: Đặc tính loại trừ kích thước giúp chất hấp phụ không giữ lại chất phân tích; Tương tác kỵ nước giữa chất hấp phụ với các chuỗi lipid giúp giữ lại hoàn toàn lipid.

Cơ chế kép độc đáo này tối ưu hóa quá trình loại bỏ lipid và thu hồi chất phân tích, đặc biệt đối với các nền mẫu phức tạp. Vì vậy, Captiva EMR-Lipid được sử dụng rộng rãi trong quá trình xử lý dịch chiết mẫu giàu tạp béo (thực phẩm, thức ăn chăn nuôi...).

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG, MỤC TIÊU VÀ NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện trên các đối tượng bao gồm 5 loài cá phổ biến và 1 loài động vật hai mảnh vỏ được thu thập từ chợ cá địa phương tại các tỉnh thành ở các vùng miền khác nhau của Việt Nam, bao gồm Hải Phòng, Quảng Ninh, Nam Định, Đà Nẵng, Bình Định, Phú Yên, Khánh Hòa, Bà Rịa-Vũng Tàu, Thành phố Hồ Chí Minh và Tiền Giang.

2.1.2. Mục tiêu nghiên cứu

Nghiên cứu và phân tích đồng thời 7 hợp chất PB và 4 dẫn xuất là các chất chuyển hóa của chúng trong các loài sinh vật biển được thu thập tại các tỉnh thành khác nhau dọc vùng biển Việt Nam bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép nối khối phổ phân giải cao UHPLC-HRMS.

2.1.3. Nội dung nghiên cứu

- Nghiên cứu quy trình xử lý mẫu
- Xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp
- Áp dụng phương pháp đã nghiên cứu vào phân tích mẫu cá và động vật hai mảnh vỏ
- Xử lý và đánh giá bộ số liệu thu được

2.2. THIẾT BỊ, DỤNG CỤ, HÓA CHẤT

2.2.1. Thiết bị, dụng cụ

- ❖ Hệ thống UHPLC-Q-Orbitrap HRMS bao gồm:
 - Hệ thống Ultimate 3000+ UHPLC
 - Bơm UltiMate 3000 RS pump
 - Bộ tiêm mẫu tự động UltiMate Autosampler
 - Hệ điều nhiệt UltiMate column compartment
 - Đầu dò khối phổ Q Exactive Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap
 - Cột sắc ký lỏng Water Acquity UPLC HSS T3 (100 × 2,1 mm i.d., 1,8 μm) (Waters) ghép nối với cột bảo vệ Water Acquity UPLC HSS T3 VanGuard (5 × 2,1 mm i.d., 1,8 μm)
- ❖ Thiết bị xử lý mẫu

- Máy vortex (VELP Scientifica, MB, Italy)
- Máy ly tâm (UNIVERSAL 320, Hettich, Đức)
- Bể siêu âm (Elma S300H, Singen, Đức)
- Bộ thổi khí Nitrogen (Eyela, Tokyo, Nhật Bản)
- Bộ chiết pha rắn Agilent (CA, USA)
- Tủ sấy (Mettler, Đức)
- Bơm hút áp suất
- Cân phân tích miligram, chính xác đến 0.0001g (Sartorius, Đức)
- Micropipet, loại 5 – 50 μL , 20 – 200 μL , 10 – 1000 μL , 100 μL và 500 μL (Isolab, Wertheim, Đức)
- Ống ly tâm 15 mL, 50 mL chịu được dung môi (Isolab, Wertheim, Đức)
- Vial thủy tinh 1,5 mL (Agilent Technologies, USA)

❖ Dụng cụ

- Pipet 1 mL, 2 mL, 5 mL và 10 mL
- Bình định mức 1 mL, 2 mL, 25 mL, 50 mL và 100 mL
- SPE tube adapter
- Màng lọc polytetrafluoroethylene (PTFE) 0,22 μm (CNW, Trung Quốc)
- Màng lọc cellulose acetate 0,45 μm (Sartorius Stedim Biotech, Goettingen, Đức)

2.2.2. Hóa chất

Thông tin về các loại chất chuẩn gốc được sử dụng để thực hiện luận văn được trình bày trong bảng 2.2.

Bảng 2.1: Thông tin các chất chuẩn và nội chuẩn

STT	Tên hóa chất	Độ tinh khiết	Hãng sản xuất
Chất chuẩn			
1	Methylparaben (MeP)	>98%	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
2	Ethylparaben (EtP)		
3	Propylparaben (PrP)		
4	Iso-propylparaben (iPrP)		
5	Butylparaben (BuP)		
6	Benzylparaben (BzP)		
7	Heptylparaben (HeP)		
8	Methyl protocatechuate (OH-MeP)		
9	Ethyl protocatechuate (OH-EtP)		
10	4-hydroxybenzoic acid (4-HB)		
11	3,4-dihydroxybenzoic acid (3,4-DHB)		
Nội chuẩn			
12	¹³ C Methylparaben (¹³ C-MeP)	>98%	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA
13	¹³ C Butylparaben (¹³ C-BuP)		
14	¹³ C 4-hydroxybenzoic acid (¹³ C-4-HB)		

Các hóa chất khác:

- Methanol (MeOH) (>99%, Merck, Darmstadt, Đức)
- Acetonitrile (ACN) (>99%, Merck, Darmstadt, Đức)
- Toluene (>99%, Merck, Darmstadt, Đức)
- Acid acetic băng (AA, >99.5%, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)

- Natri clorua (NaCl) (>99.0%, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
- Magie sulfat khan (MgSO₄) (>99.5%, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
- Cột chiết pha rắn Captiva EMR-Lipid (EMR, 600 mg, 6 mL) (Agilent, California, USA)
- Cột chiết pha rắn Bond Elut PSA (PSA, 500 mg, 6 mL) (Agilent, California, USA)
- Nước cất loại ion (UPW) được lọc từ hệ thống Milli-Q Integral (Merck Millipore, Đức) dùng để chuẩn bị pha động và hỗn hợp dung môi pha chuẩn.

2.3. CHUẨN BỊ HÓA CHẤT, DUNG MÔI PHA ĐỘNG

2.3.1. Chuẩn bị pha động

– Pha động A: UPW + 5% ACN + 0,05% AA. Lấy khoảng 500 mL nước cất loại ion vào bình định mức 1000 mL. Dùng pipet thủy tinh hút 50 mL ACN và micropipet hút 500 μ L acid acetic đậm đặc vào bình định mức. Định mức bằng nước loại ion đến vạch 1000 mL, lắc đều. Sử dụng bộ lọc dung môi với màng lọc cellulose acetate 0,45 μ m để lọc dung dịch vừa pha, chuyển dung dịch vừa lọc sang bình chứa pha động sạch, đậy nắp hờ, rung siêu âm dung dịch trong 30 phút.

– Pha động B: ACN + 5% UPW. Lấy khoảng 500 mL ACN vào bình định mức 1000 mL. Dùng pipet thủy tinh hút 50 mL UPW vào bình định mức. Định mức bằng ACN đến vạch 1000 mL, lắc đều. Sử dụng bộ lọc dung môi với màng lọc cellulose acetate 0,45 μ m để lọc dung dịch vừa pha, chuyển dung dịch vừa lọc sang bình chứa pha động sạch, đậy nắp hờ, rung siêu âm dung dịch 30 phút.

2.3.2. Chuẩn bị hóa chất

– Dung dịch ACN (1% AA): Lấy khoảng 500 mL ACN vào bình định mức 1000 mL. Dùng pipet thủy tinh hút 10 mL acid acetic đậm đặc cho vào bình định mức. Định mức bằng ACN đến vạch 1000 mL, lắc đều.

- Hỗn hợp muối 4g MgSO₄, 1g NaCl: sử dụng cân phân tích 4 số cân 4g MgSO₄ và 1g NaCl cho vào ống ly tâm 50 mL, lắc đều.

2.3.3. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn

Các dung dịch chuẩn làm việc được chuẩn bị từ dung dịch chuẩn gốc với dung môi pha loãng là MeOH. Các dung dịch chuẩn để dựng đường chuẩn được chuẩn bị từ các dung dịch chuẩn làm việc và MeOH : UPW (1:1, v:v), các dung dịch này được pha và bảo quản trực tiếp trong vial thủy tinh trong tủ lạnh -20°C, thể tích của các dung dịch thành phần và dung môi được tính toán là lấy chính xác bằng micropipet. Dung dịch chất chuẩn đánh dấu đồng vị ¹³C₁₂ 1 mg/L dùng để làm chất đồng hành được pha trong bình định mức 10 mL. Cách chuẩn bị các dung dịch chuẩn được trình bày dưới đây:

2.3.3.1. Chuẩn gốc (C₀)

Các dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 1000 mg/L được pha trong dung môi MeOH: cân chính xác 10.0 mg chất rắn của 11 chất (MeP, EtP, PrP, iPrP, BuP, HeP, BzP, OH-MeP, OH-EtP, 4-HB, 3,4-DHB) hòa tan và định mức 10 mL bằng MeOH. Lắc đều để hòa tan chuẩn.

Chuẩn được bảo quản trong lọ tối màu, quấn kỹ bằng parafilm tránh bay hơi dung môi và ở -20°C.

2.3.3.2. Chuẩn trung gian (C_{mix} 50 mg/L)

Dung dịch chuẩn trung gian C_{mix} 50 mg/L chứa 11 chất PB có nồng độ 50 mg/L được pha trong dung môi MeOH: Rút 500 µL dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 1000 mg/L của mỗi chất cho vào bình định mức 10 mL chứa sẵn một ít MeOH, sau đó định mức lên chính xác 10 mL bằng MeOH. Đậy nắp, lắc đều.

Chuẩn được bảo quản trong lọ tối màu, quấn kỹ bằng parafilm tránh bay hơi dung môi và ở -20°C.

2.3.3.3. Chuẩn trung gian (C_{mix} 1 mg/L)

Dung dịch chuẩn trung gian C_{mix} 1 mg/L chứa 11 chất PB có nồng độ 1 mg/L được pha trong dung môi MeOH: Rút 200 µL dung dịch chuẩn gốc có

nồng độ 50 mg/L của mỗi chất cho vào bình định mức 10 mL chứa sẵn một ít MeOH, sau đó định mức lên chính xác 10 mL bằng MeOH, đậy nắp và lắc đều.

Chuẩn được bảo quản trong lọ tối màu, quấn kỹ bằng parafilm tránh bay hơi dung môi và ở -20°C.

2.3.3.4. Dãy chuẩn làm việc

Xây dựng đường chuẩn dung môi với 7 điểm chuẩn có nồng độ trong khoảng 1 – 100 µg/L. Chuẩn làm việc được pha trong dung môi là MeOH : H₂O (1:1, v:v). Cách pha dung dịch chuẩn làm việc được trình bày như bảng 2.3:

Bảng 2.2: Chuẩn bị dung dịch chuẩn làm việc

Chuẩn làm việc	Nồng độ chuẩn làm việc (µg/L)	Chuẩn dùng để pha	V _{hút} (µL)	V _{định mức} (µL)
C ₁	100	C _{mix} 1 mg/L	100	1000
C ₂	50		50	
C ₃	20		20	
C ₄	10	C ₃	500	
C ₅	5		250	
C ₆	2		100	
C ₇	1		50	

2.4. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.4.1. Phương pháp thu thập, xử lý sơ bộ và bảo quản mẫu

Nghiên cứu này được thực hiện trên bộ dữ liệu bao gồm 111 mẫu sinh vật biển. Các mẫu bao gồm các loài khác nhau, cụ thể là cá bon ngô (*Psettodes erumei*, BN, n = 19), cá bạc má (*Rastrelliger kanagurta*, BM, n = 19), cá hổ (*Trichiurus lepturus*, H, n = 16), cá chỉ vàng (*Selaroides leptolepis*, CV, n = 19), cá chim trắng (*Pampus argenteus*, CT, n = 19), và ngao (*Meretrix lyrata*, N, n=19). Các mẫu sinh vật được thu thập từ các chợ cá ở

các vùng khác nhau của Việt Nam, bao gồm Hải Phòng, Quảng Ninh, Nam Định, Đà Nẵng, Bình Định, Phú Yên, Khánh Hòa, Bà Rịa-Vũng Tàu, Thành phố Hồ Chí Minh và Tiền Giang. Quá trình thu thập mẫu được diễn ra vào tháng 8 năm 2022. Chi tiết cụ thể về vị trí lấy mẫu có thể được tìm thấy trong Bảng 2.1.

Bảng 2.3: Thông tin chi tiết vị trí lấy mẫu

Vùng	Tỉnh	Địa điểm	Vị trí tọa độ
Bắc	Hải Phòng	Chợ hải sản 1	20°49'27" N, 106°42'41" E
		Chợ hải sản 2	20°55'16" N, 106°40'45" E
	Quảng Ninh	Chợ hải sản 3	20°58'09" N, 107°04'27" E
		Chợ hải sản 4	20°57'00" N, 107°04'55" E
	Nam Định	Chợ hải sản 5	20°13'40" N, 106°27'38" E
		Chợ hải sản 6	20°01'24" N, 106°12'48" E
Trung	Đà Nẵng	Chợ hải sản 7	16°05'50" N, 108°14'24" E
		Chợ hải sản 8	16°04'22" N, 108°10'52" E
	Bình Định	Chợ hải sản 9	13°45'57" N, 109°13'30" E
		Chợ hải sản 10	13°45'56" N, 109°12'58" E
	Phú Yên	Chợ hải sản 11	13°10'11" N, 109°17'23" E
	Khánh Hòa	Chợ hải sản 12	12°20'06" N, 109°12'15" E
		Chợ hải sản 13	12°12'05" N, 109°12'03" E
	Nam	Bà Rịa – Vũng Tàu	Chợ hải sản 14
Chợ hải sản 15			10°25'08" N, 107°17'08" E
TP. Hồ Chí Minh		Chợ hải sản 16	10°42'04" N, 106°36'35" E
		Chợ hải sản 17	10°23'14" N, 106°55'14" E
Tiền Giang		Chợ hải sản 18	10°24'49" N, 106°46'25" E
		Chợ hải sản 19	10°21'03" N, 106°22'43" E

Mẫu được tách từ phần dày nhất của phần lườn cá và phần thịt ngao, đảm bảo loại bỏ các phần xương hoặc da. Mẫu được bảo quản trong bình giữ nhiệt có túi đá lạnh trước khi chuyển đến phòng thí nghiệm và sau đó được

làm khô với hệ thống đông khô Buchi L-300 (BUCHI Sarl, Pháp) cho đến khi khối lượng không đổi. Mẫu đông khô sau đó được nghiền thành bột và rây để đạt được kích thước hạt 0,5 mm. Mẫu được bảo quản ở -20°C cho đến khi tiến hành phân tích.

2.4.2. Điều kiện thiết bị phân tích

Dựa vào tài liệu và thực nghiệm khảo sát để lựa chọn thành phần pha động, chương trình gradient dung môi, thể tích bơm mẫu xây dựng phương pháp UHPLC để các hợp chất tách tốt trên cột sắc kí. Tối ưu hóa các thông số hệ thống đầu dò khối phổ Q Exactive Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap để đạt độ chọn lọc và độ nhạy tối đa.

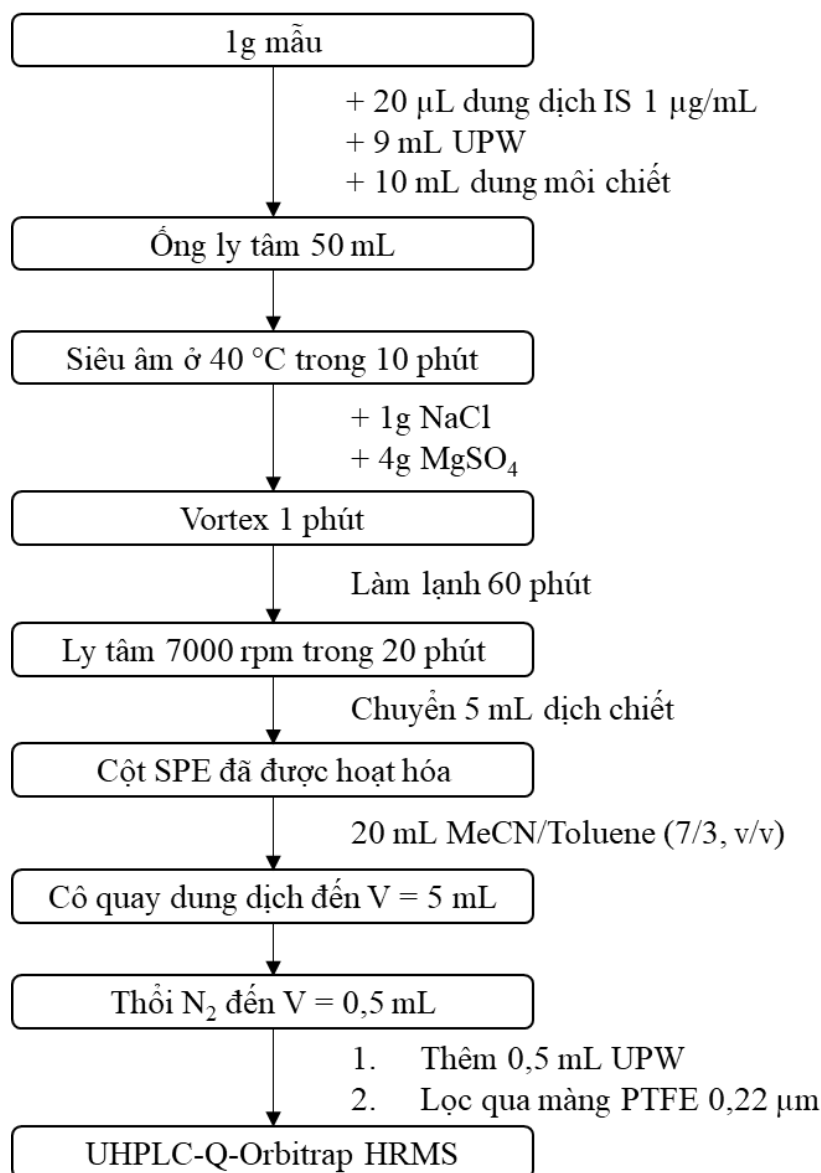
2.4.3. Xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp

Việc xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp phân tích được tiến hành tuân thủ theo các nguyên tắc do Ủy ban Châu Âu đưa ra (SANTE/11312/2021). Các chỉ tiêu cần xác nhận giá trị sử dụng bao gồm: giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng, khoảng tuyến tính, độ lặp lại, độ tái lặp, và hiệu suất thu hồi.

2.4.4. Nghiên cứu quy trình xử lý mẫu

2.4.4.1. Quy trình xử lý mẫu

Phương pháp chuẩn bị mẫu được sử dụng trong nghiên cứu này được xây dựng từ nghiên cứu của Thanh Thiện [63], với một số điều chỉnh phù hợp với chất phân tích và đối tượng mẫu sinh vật. Mẫu sinh vật được làm sạch và làm giàu bằng cách kết hợp kỹ thuật chiết QuEChERS và kỹ thuật chiết SPE. Quy trình xử lý mẫu sinh vật biển được trình bày trong hình 2.1.



Hình 2.1: Quy trình xử lý mẫu sinh vật biển

- Bước 1: Cân 1g mẫu sinh vật đã đồng nhất, chuyển vào ống ly tâm có thể tích 50mL. Thêm 20 µL dung dịch nội chuẩn nồng độ 1 µg/mL vào ống ly tâm, để cân bằng trong 30 phút.
- Bước 2: Thêm hỗn hợp dung môi gồm 9 mL UPW và 10 mL dung môi ACN 1% AA vào ống ly tâm. Lắc mạnh bằng tay và siêu âm ở 40 °C trong 10 phút.
- Bước 3: Thêm hỗn hợp muối gồm 1g NaCl và 4g MgSO₄, vortex hỗn hợp trong 1 phút. Sau đó, tiến hành đông lạnh mẫu ở -4 °C trong 60 phút.

- Bước 4: Mẫu được ly tâm với tốc độ 7000 vòng/phút trong 20 phút. Kết thúc quá trình ly tâm, 5 mL của dịch chiết phía trên được chuyển vào hệ thống SPE đã được hoạt hóa.
- Bước 5: Hoạt hóa cột SPE với 5 mL MeOH và 5 mL ACN chứa 1% AA. Tiến hành nạp mẫu vào hệ thống SPE ở tốc độ 2,0 mL/phút.
- Bước 6: Tiến hành rửa giải với 20 mL hỗn hợp dung môi ACN/Toluene (7/3, v/v).
- Bước 7: Tiến hành cô quay hỗn hợp dung dịch rửa giải với hệ thống cô quay đến thể tích $V = 5$ mL.
- Bước 8: Dung dịch rửa giải tiếp tục được làm khô đến $V = 0,5$ mL bằng cách sử dụng khí N_2 ở điều kiện 1 °C.
- Bước 9: Dung dịch được điều chỉnh đến $V = 1$ mL bằng UPW. Vortex trong 1 phút. Tiến hành lọc mẫu qua màng PTFE $0,22$ μ m vào vial.
- Bước 10: Tiến hành phân tích mẫu trên hệ thống UHPLC-Q-Orbitrap HRMS.

2.4.4.2. Khảo sát dung môi chiết

Ảnh hưởng của dung môi chiết đến quá trình chiết QuEChERs được tiến hành bằng hai thí nghiệm sau:

Thí nghiệm A1: dung môi chiết ACN

Thêm 100 μ L dung dịch chuẩn C_{mix} 1 mg/L vào ống ly tâm 50 mL. Thêm dung dịch IS, UPW và dung môi chiết ACN. Quy trình sau đó được tiến hành theo quy trình trong hình 2.1.

Thí nghiệm A2: dung môi chiết ACN 1% AA

Tiến hành tương tự thí nghiệm A1 với dung môi chiết được sử dụng là ACN 1% AA.

2.4.4.3. Khảo sát vật liệu hấp phụ trong quá trình chiết SPE

Trong nghiên cứu này, vật liệu hấp phụ đã được khảo sát là vật liệu hấp phụ Primary Secondary Amine (PSA), vật liệu Enhanced Matrix Removal (EMR) và sự kết hợp của hai vật liệu này.

Thí nghiệm B1: Vật liệu PSA

Thêm 100 μL dung dịch chuẩn $C_{mix} 1 \text{ mg/L}$ vào ống ly tâm 50 mL. Quy trình sau đó được tiến hành theo quy trình trong hình 2.1. Trong đó vật liệu hấp phụ trong cột chiết được sử dụng là 200mg PSA.

Thí nghiệm B2: Vật liệu EMR

Tiến hành tương tự thí nghiệm B1 với vật liệu hấp phụ được sử dụng trong cột chiết là 200 mg EMR.

Thí nghiệm B3: Vật liệu PSA và EMR

Tiến hành tương tự thí nghiệm B1 với vật liệu hấp phụ là 100mg PSA và 100mg EMR được kết nối với nhau thông qua adapter.

2.4.4.4. Khảo sát điều kiện hóa hơi dung môi

Ảnh hưởng của điều kiện hóa hơi dung môi bằng khí nitrogen được khảo sát qua hai thí nghiệm sau:

Thí nghiệm C1: thổi khí nitrogen với tốc độ 5 mL/phút đến $V = 0,5 \text{ mL}$ ở nhiệt độ phòng (30°C)

Thêm 100 μL dung dịch chuẩn $C_{mix} 1 \text{ mg/L}$ vào ống ly tâm 50 mL. Quy trình sau đó được tiến hành theo quy trình trong hình 2.1. Trong đó, điều kiện thổi khí N_2 là điều kiện phòng (30°C)

Thí nghiệm C2: thổi khí nitrogen với tốc độ 5 mL/phút đến $V = 0,5 \text{ mL}$ ở nhiệt độ 1°C

Tiến hành tương tự thí nghiệm C1, tuy nhiên, trong quá trình thổi khô dung môi, mẫu được đặt trong hệ thống làm lạnh với nhiệt độ được cài đặt là 1°C .

2.4.5. Phương pháp xử lý số liệu

2.4.5.1. Xác định hàm lượng PB và m-PB trong mẫu

Các hợp chất phân tích PB và m-PB được định lượng bằng phương pháp đường chuẩn được xây dựng trong khoảng nồng độ của mỗi chất từ 1 đến 100 ($\mu\text{g/L}$) với hệ số tương quan R^2 lớn hơn 0,99. Hàm lượng các PB và m-PB trong mẫu sinh vật biển được tính theo công thức (1):

$$\text{Hàm lượng PBs (mPBs)} = \frac{C \times V_{dm}}{m \times k \times H\%} \text{ (ng/g)}(1)$$

Trong đó:

C: nồng độ chất phân tích đo được trên thiết bị (ng/mL)

V_{dm} : thể tích mẫu mang đi đo (mL)

m: khối lượng mẫu ban đầu (g)

k: hệ số làm giàu mẫu

H%: Hiệu suất thu hồi

2.4.5.2. Phân tích thống kê

Các phép phân tích thống kê trong luận văn này được thực hiện sử dụng phần mềm Excel và ngôn ngữ lập trình R.

2.4.6. Đánh giá rủi ro sức khỏe

Theo dữ liệu về sự hiện diện của PB và m-PB trong sinh vật biển, có thể thấy con đường chính mà các hợp chất này bị phơi nhiễm là qua con đường ăn uống. Do đó, việc đánh giá rủi ro sức khỏe mà PB và m-PB có thể gây ra cho sức khỏe con người là cần thiết.

Lượng tiêu thụ ước tính hàng ngày (EDI, $\text{mg kg}^{-1} \text{ ngày}^{-1}$) được tính theo phương trình 2 [64]:

$$EDI = \frac{C_i \times IR_{food}}{BW} \quad (2)$$

Trong đó:

C_i [mg kg^{-1}]: nồng độ PB và m-PB trong mẫu bao gồm nồng độ ở phân vị thứ 95 và nồng độ trung bình

IR_{food} : Tốc độ tiêu hóa thức ăn. Với độ ẩm giả định của cá là 75%, ước tính tốc độ tiêu hóa thức ăn của một cá thể là khoảng 0,055 kg khối lượng ướt (ww) mỗi ngày hoặc 0,0138 kg khối lượng khô (dw) mỗi ngày [64]

BW: Trọng lượng cơ thể trung bình. Ước tính trọng lượng cơ thể trung bình của người lớn là 60 kg; trọng lượng cơ thể trung bình của trẻ em là 15 kg

Giá trị chỉ số độc tố (HQ, %) là chỉ số được sử dụng để đánh giá nguy cơ của từng chất, là công cụ hữu ích để xác định tiềm năng gây hại cho con người của chất đó. Chỉ số HQ được tính bằng công thức 3:

$$HQ (\%) = \frac{EDI}{RfD} \times 100 (\%) \quad (3)$$

Với hàm lượng tham chiếu (RfD) được xác định dựa trên hàm lượng tác động ở mức không quan sát thấy tác dụng phụ (NOAEL). Giá trị này có thể thu được bằng cách truy cập Cơ sở dữ liệu thông tin hóa chất quốc tế

(IUCLID) (EC, 1907/2006). Nếu $HQ > 100\%$, chất này được xác định có nguy cơ gây hại cho con người.

Chỉ số độc tổng cộng (HI, %) là một chỉ số xác định nguy cơ ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe do tiếp xúc với nhiều chất độc hại có thể có trong môi trường cụ thể. HI được xác định bằng tổng giá trị chỉ số độc của từng hợp chất cụ thể, bằng cách sử dụng phương trình 4:

$$HI (\%) = \sum HQ_i (\%) \quad (4)$$

Khi HI vượt quá 100%, nó cho thấy sự tồn tại tiềm tàng của các tác động bất lợi đối với sức khỏe con người. Do đó, cần phải thực hiện các biện pháp giảm thiểu phù hợp để giải quyết tình trạng này.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. ĐIỀU KIỆN THIẾT BỊ PHÂN TÍCH

3.1.1. Hệ thống sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UHPLC)

Tham khảo các công trình nghiên cứu đã công bố trên thế giới kết hợp cùng khảo sát sơ bộ đã chọn được các điều kiện tốt nhất cho hệ sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UHPLC) bao gồm các thông số sau:

- Thể tích tiêm: 3 μ L
- Nhiệt độ cột: 40°C
- Tốc độ dòng: 0,3 mL/phút
- Đệm: A: ACN : H₂O = 5 : 95 + CH₃COOH 0.05%
B: ACN : H₂O = 95 : 5

Bảng 3.1: Chương trình gradient dung môi

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)
0	98	2
2	98	2
8	80	20
15	20	80
20	5	95
22	5	95
22.5	98	2
25	98	2

Với những điều kiện trên, ta thu được bảng dữ liệu thời gian lưu của các chất trong Bảng 3.2.

Bảng 3.2: Thời gian lưu và Log K_{ow} của các chất

Chất	Thời gian lưu t _R (phút)	Log K _{ow}	IS
MeP	8,56	1,96	¹³ C-MeP
EtP	9,42	2,49	¹³ C-MeP
PrP	12,84	3,04	¹³ C-MeP

iPrP	12,19	2,80	¹³ C-MeP
BuP	14,63	3,47	¹³ C-BuP
BzP	16,14	3,60	¹³ C-BuP
HeP	19,11	4,80	¹³ C-BuP
OH-MeP	3,01	8,19	¹³ C-4-HB
OH-EtP	4,77	8,56	¹³ C-4-HB
4-HB	5,63	4,54	¹³ C-4-HB
3,4-DHB	4,75	4,26	¹³ C-4-HB
¹³ C-MeP	8,56		
¹³ C-BuP	14,63		
¹³ C-4-HB	5,63		

Thời gian lưu của các hợp chất PB ghi nhận được trong Bảng 3.2 tương đối phù hợp với lý thuyết khi dựa vào giá trị Log Kow. Các hợp chất MeP, EtP, iPrP, PrP, BuP, BzP và HeP có log Kow tăng dần tương ứng với độ phân cực giảm dần. Pha tĩnh của cột phân tích sử dụng có cấu trúc là các hạt silica không phân cực, do đó, các hợp chất này cũng được rửa giải theo thứ tự độ phân cực giảm dần. Các hợp chất có độ phân cực trung bình và thấp có khả năng tương tác mạnh với pha tĩnh không phân cực nên có thời gian rửa giải dài hơn.

3.1.2. Hệ thống khối phổ phân giải cao (HRMS)

Sau khi có các thông số tối ưu như Bảng 3.1 và 3.2, đầu dò khối phổ sẽ được thiết lập chế độ quét PRM để ghi nhận tín hiệu dựa trên thời gian lưu và thông số m/z được trình bày ở Bảng 3.4.

Bảng 3.3: Các thông số hoạt động tối ưu của đầu dò khối phổ

Thông số	
Ion source type	H-ESI
Negative ion (V)	3500
Sheath gas (Abr)	30
Auxiliary gas (Abr)	12

Sweep gas (Abr)	5
Ion transfer tube temperature (°C)	320
Vaporizer temperature (°C)	300
Automatic gain control (AGC)	105
Lens radio frequency (RF)	50

Bảng 3.4: Thông số bộ phận phân tích khối phổ

Chất	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)		Collision Energy (V)
		m/z	Fragmentation	
MeP	151,1	136,9	Q	12
		92,1	C	21
EtP	165,1	136,9	Q	15
		92,1	C	22
PrP	179,1	136,9	Q	16
		92,1	C	22
iPrP	179,1	136,9	Q	16
		92,1	C	22
BuP	193,1	136,9	Q	18
		92,1	C	25
BzP	227,1	136,9	Q	16
		92,1	C	25
HeP	235,1	136,1	Q	18
		92,1	C	25
OH-MeP	167,1	108,1	Q	8
		92,1	C	18
OH-EtP	181,1	108,1	Q	10
		92,1	C	18
4-HB	137,1	93,1	Q	16
		119,1	C	10
3,4-DHB	153,1	109,1	Q	12

		92,1	C	15
¹³ C-MeP	157,1	142,1	Q	12
		98,1	C	21
¹³ C-BuP	199,1	142,1	Q	18
		98,1	C	25
¹³ C-4-HB	144,1	99,1	Q	18
		126,1	C	16

Với Q: mảnh định lượng, C: mảnh định danh

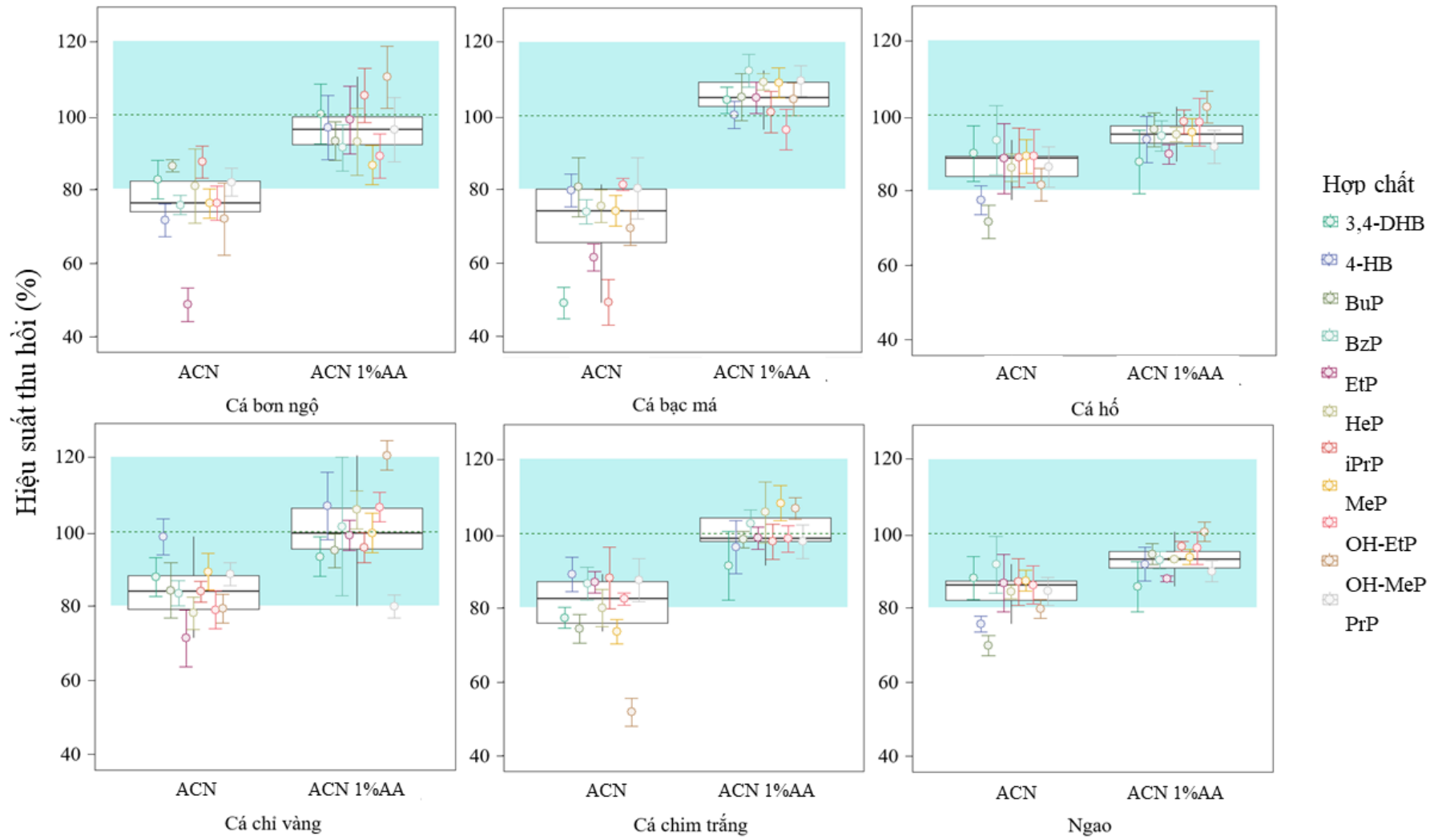
3.2. KẾT QUẢ KHẢO SÁT ĐIỀU KIỆN XỬ LÝ MẪU

Phương pháp xử lý mẫu sinh vật để xác định các hợp chất hữu cơ phân cực nói chung hay PB nói riêng đã được nghiên cứu nhiều nơi trên thế giới. Trong nghiên cứu của tác giả Thanh Thiện [63], phương pháp xử lý mẫu kết hợp giữa kỹ thuật QuEChERS và kỹ thuật SPE đã cho hiệu suất thu hồi tốt ở các hợp chất pesticide và có độ ổn định cao. Do tính chất hóa học có sự tương đồng giữa pesticide và hợp chất phân tích PB, chúng tôi đã lựa chọn phương pháp xử lý mẫu kết hợp này trong nghiên cứu này với một số sửa đổi để phù hợp với chất phân tích và nền mẫu phân tích.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành tối ưu các điều kiện trong kỹ thuật chiết QuEChERS và SPE nhằm đạt được độ thu hồi cao, loại bỏ nhiễu nền và đảm bảo độ lặp lại của phương pháp. Việc tối ưu hóa phương pháp được tiến hành trên các nền mẫu đại diện cho sáu loài sinh vật biển khác nhau, trong đó hàm lượng lipid của các nền mẫu này thay đổi trong khoảng từ 1,1% đến 14,8% trọng lượng ướt (ww). Quá trình tối ưu hóa bao gồm lựa chọn dung môi chiết mẫu, lựa chọn vật liệu hấp phụ để chiết pha rắn (SPE) và lựa chọn các điều kiện để hóa hơi dung môi.

3.2.1. Kết quả khảo sát dung môi chiết

Trong quá trình chiết mẫu, dung môi chiết được khảo sát là ACN và ACN + 1% AA. Kết quả khảo sát được trình bày trong hình 3.1.



Hình 3.1: Kết quả tối ưu điều kiện dung môi chiết

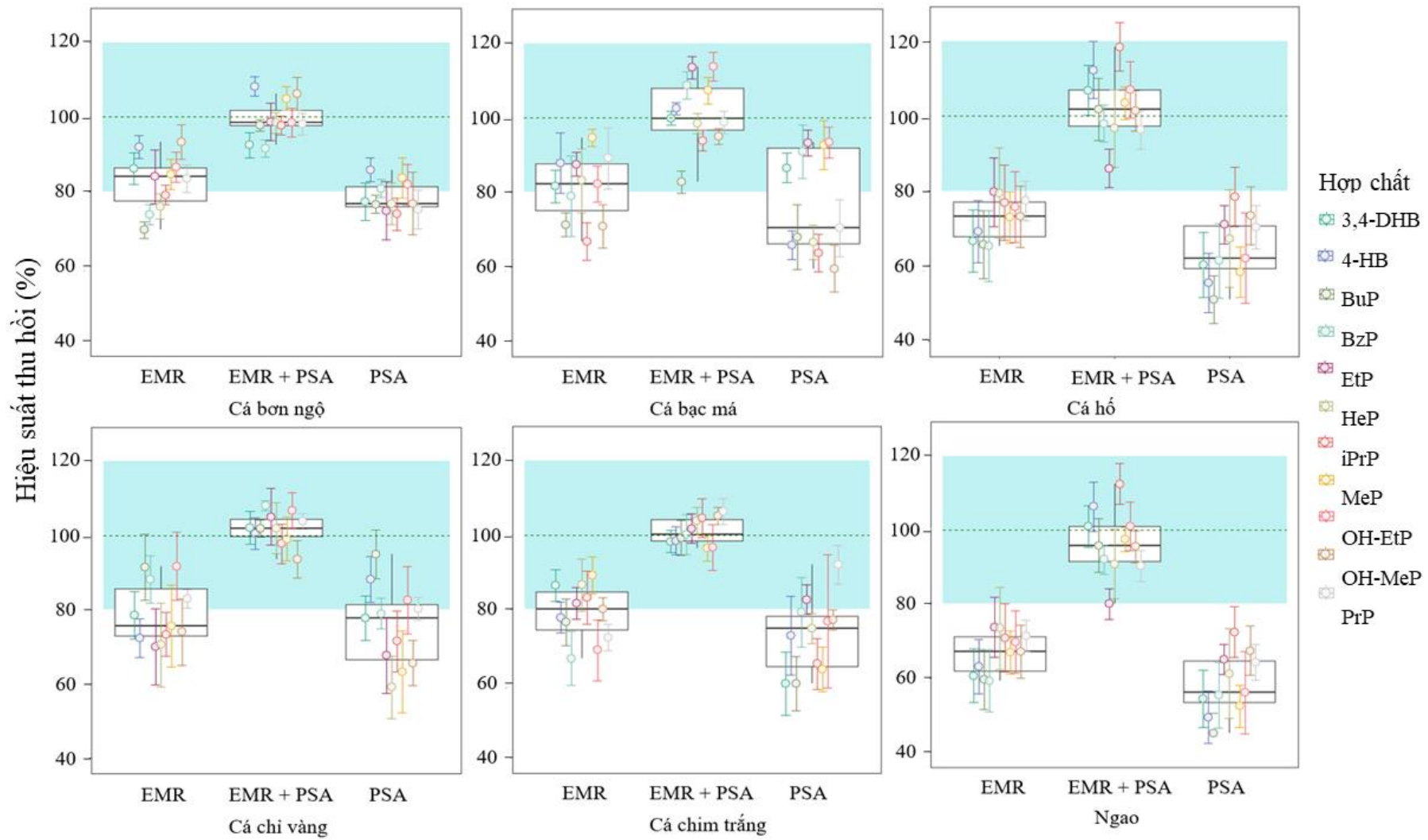
Dung môi ACN được lựa chọn để khảo sát do khả năng giảm thiểu khả năng gây nhiễu trong các mẫu sinh học [63, 65]. Trong nghiên cứu này, kết quả khảo sát cho thấy rằng việc sử dụng ACN làm dung môi chiết thu được hiệu suất thu hồi các hợp chất từ 42% đến 99%. Điều này có thể do hàm lượng protein và lipid cao của nền mẫu sinh vật biển. Các loài sinh vật biển như ngao, cá bơn ngộ hay cá hổ có hàm lượng béo thấp, dao động từ 1% đến 3%, cho hiệu suất thu hồi cao hơn, chủ yếu nằm trong khoảng 70 – 100%. Các loài cá khác, với hàm lượng béo cao hơn, có hiệu suất thu hồi không cao và không đồng đều giữa các hợp chất.

Ngược lại, quá trình axit hóa ACN với nồng độ AA 1% đã dẫn đến sự cải thiện đáng kể trong hiệu suất thu hồi các chất phân tích, với các giá trị nằm trong khoảng từ 80% đến 120%. Quá trình axit hóa dung môi chiết đã thúc đẩy quá trình kết tủa protein từ các mô phức hợp trong nền mẫu sinh vật, do đó giúp giảm thiểu các tác nhân gây nhiễu có thể có. Từ kết quả trong hình 3.1, ta thấy hiệu suất thu hồi đã cải thiện đáng kể ở các loại cá có hàm lượng béo cao, bao gồm cá chỉ vàng, cá bạc má hay cá chim trắng. Ngoài ra, các chất phân tích đều có các giá trị pK_a , dao động từ 4,26 đến 8,56, do đó, việc sử dụng dung môi ACN được axit hóa nhằm tăng cường tính ổn định của các hợp chất trong quy trình chiết [22], điều này phù hợp với các nền mẫu có hàm lượng béo cao [66].

Hơn nữa, sự kết hợp của AA vào dung môi chiết đã tăng cường khả năng chọn lọc và khả năng phát hiện khi sử dụng chế độ ion hóa âm trong phép đo khối phổ [67]. Do đó, việc lựa chọn ACN với nồng độ AA 1% làm dung môi chiết được thực hiện để đạt được hiệu quả chiết cao.

3.2.2. Kết quả khảo sát vật liệu hấp phụ

Trong quá trình chiết mẫu, vật liệu hấp phụ được khảo sát là Primary Secondary Amine (PSA), vật liệu Enhanced Matrix Removal (EMR) và sự kết hợp của hai vật liệu này. Kết quả khảo sát được trình bày trong hình 3.2.

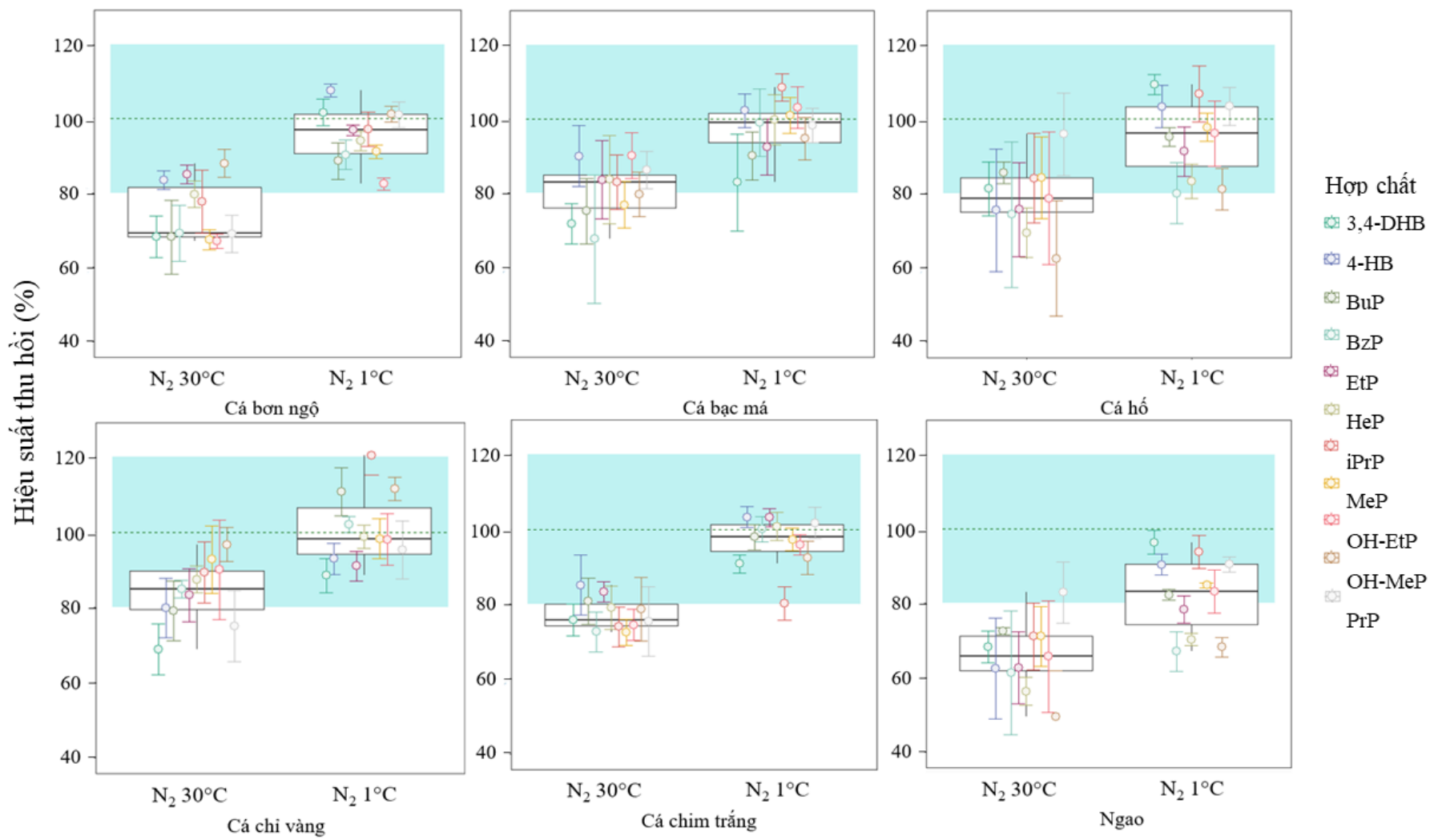


Hình 3.2: Kết quả tối ưu vật liệu hấp phụ

Việc lựa chọn các vật liệu hấp phụ phù hợp sẽ giảm thiểu ảnh hưởng của nền mẫu đối với việc thu hồi các chất phân tích. Hiệu suất thu hồi của các chất trong các thí nghiệm sử dụng PSA và EMR riêng lẻ thay đổi lần lượt trong khoảng từ 51% đến 95% và từ 65% đến 95%. Nghiên cứu tập trung vào việc định lượng các hợp chất thể hiện khả năng thu hồi từ 80% đến 120% trong 6 chất nền khác nhau. Việc sử dụng PSA cho kết quả 4 hợp chất có độ thu hồi nằm trong khoảng 80 – 120% ở mẫu cá bơn ngộ, 5 hợp chất ở mẫu cá bạc má, không có hợp chất nào trong mẫu cá hổ, 4 hợp chất ở mẫu cá chỉ vàng và 2 hợp chất trong mẫu cá chim trắng. Ngược lại, khi sử dụng EMR, tổng cộng 7 hợp chất được phát hiện có độ thu hồi từ 80% đến 120% trong mẫu cá bơn ngộ, 7 hợp chất trong mẫu cá bạc má, không có hợp chất nào trong mẫu cá hổ, 4 hợp chất trong mẫu cá chỉ vàng và 5 hợp chất trong mẫu cá chim trắng. Các kết quả này cho thấy thành phần của nền mẫu ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình thu hồi các chất phân tích. Tuy nhiên, việc sử dụng kết hợp PSA và EMR làm vật liệu hấp phụ dẫn đến sự cải thiện đáng kể trong việc thu hồi các chất phân tích, thể hiện ở mức tăng đáng kể trong hiệu suất thu hồi từ 83% đến 118% trong cả sáu nền mẫu. Hơn nữa, hiệu suất thu hồi của tất cả các chất phân tích nằm trong khoảng từ 80 – 120% trên tất cả sáu nền mẫu. Hiệu quả trong khả năng hấp phụ của các vật liệu khi kết hợp với nhau phụ thuộc vào tính chất hóa học tương ứng của chúng. Chất hấp phụ EMR sử dụng sự kết hợp giữa tương tác kỵ nước và cơ chế loại trừ kích thước để hấp phụ lipid và protein trong dịch chiết [66, 68]. Chất hấp phụ PSA thể hiện ái lực mạnh với carbohydrate, phân tử axit béo và sắc tố màu [63, 69]. Ngoài ra, màu của sắc tố trong dịch chiết giảm rõ rệt khi sử dụng vật liệu PSA. Do đó, việc áp dụng các vật liệu hấp phụ PSA và EMR trong nghiên cứu này được cho là phù hợp với mục đích chiết tách các chất phân tích, chúng thể hiện hệ số $\log K_{ow}$ nằm trong khoảng từ 0,87 đến 4,80 trên sáu nền mẫu.

3.2.3. Kết quả khảo sát điều kiện hóa hơi dung môi

Để nâng cao độ nhạy phân tích, dịch chiết cần được cô đặc thông qua quá trình làm bay hơi dung môi. Tuy nhiên, việc lựa chọn kỹ thuật hóa hơi dung môi có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng thu hồi chất phân tích.



Hình 3.3: Kết quả tối ưu điều kiện bay hơi dung môi

Trong quá trình chiết mẫu, điều kiện hóa hơi dung môi được khảo sát là thổi khí nitơ ở nhiệt độ phòng (30°C) và thổi khí nitơ ở 1°C. Kết quả khảo sát được trình bày trong hình 3.3.

Việc sử dụng kỹ thuật thổi khí nitơ ở nhiệt độ 1°C đã dẫn đến việc thu hồi thành công tất cả các chất phân tích với độ thu hồi nằm trong phạm vi chấp nhận được (từ 80 đến 120%). Trong khi đó, khi thổi khí nitơ ở nhiệt độ phòng, hiệu suất thu hồi ở tất cả các mẫu dao động trong khoảng 50 – 90%.

Việc sử dụng dòng nitơ mang lại kết quả thu hồi vượt trội, tuy nhiên, việc sử dụng khí nitơ trên bề mặt dung môi làm giảm áp suất trong ống mẫu, do đó tạo điều kiện cho sự xâm nhập của oxy từ môi trường xung quanh. Dòng oxy này có thể oxy hóa chất phân tích, dẫn đến giảm nồng độ chất phân tích trong dịch chiết [70]. Hơn nữa, điều quan trọng cần lưu ý là hiện tượng bay hơi là hiện tượng thu nhiệt, do đó, khi tăng nhiệt độ, quá trình bay hơi tăng cường, dẫn đến hiện tượng đồng bay hơi xảy ra nhiều hơn. Do đó, dung môi được làm bay hơi ở nhiệt độ thấp phục vụ mục đích kép là giảm đồng bay hơi và ngăn chặn sự phân hủy của chất phân tích [70]. Việc sử dụng phương pháp này đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu trước đây, đặc biệt liên quan đến các chất dễ bay hơi như hydrocacbon thơm đa vòng (PAHs) [71], PCBs [64], và thuốc trừ sâu [63].

3.3. KẾT QUẢ XÁC NHẬN GIÁ TRỊ SỬ DỤNG CỦA PHƯƠNG PHÁP

Các thông số được đánh giá trong nghiên cứu này bao gồm: giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng, khoảng tuyến tính, hiệu suất thu hồi, độ lặp lại và độ tái lặp.

3.3.1. Kết quả giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của thiết bị

❖ Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của thiết bị

Giới hạn phát hiện của thiết bị (IDL) là nồng độ chất phân tích nhỏ nhất cần thiết để thiết bị phân tích có thể tạo ra được tín hiệu mà có thể phân biệt được với tín hiệu nhiễu nền với độ tin cậy lớn hơn 99% về mặt thống kê.

Trong nghiên cứu này, IDL được xác định bằng cách đo lặp lại 7 lần các dung dịch chuẩn có nồng độ 0,5 ng/g, 1,0 ng/g, 2,0 ng/g.

IDL được tính toán theo công thức sau:

$$IDL_{\text{tín hiệu}} = t_{0,01,n-1} \times SD$$

Hoặc

$$IDL_{\text{nồng độ}} = t_{0,01,n-1} \times \frac{RSD}{100\%} \times C$$

Trong đó:

- IDL là giới hạn phát hiện của thiết bị tính theo tín hiệu đo ($IDL_{\text{tín hiệu}}$) hoặc theo nồng độ chất phân tích ($IDL_{\text{nồng độ}}$)
- $t_{0,01,n-1}$ là hằng số Student với mức tin cậy 99%
- n là số lần đo lặp
- SD: độ lệch chuẩn của tín hiệu đo
- RSD: độ lệch chuẩn tương đối của tín hiệu đo
- C: nồng độ được khảo sát

Song song đó, giới hạn định lượng của thiết bị (IQL) được tính theo công thức:

$$IQL = IDL \times 3,3$$

Kết quả thu được cho thấy IDL của thiết bị là khoảng 0,03 ng/g và IQL khoảng 0,10 ng/g. Điều này cho thấy độ nhạy của thiết bị phân tích là rất cao cho phép phân tích lượng vết của các hóa chất PB và m-PB.

3.3.2. Kết quả khoảng tuyến tính

Khoảng tuyến tính là khoảng giới hạn nồng độ chất phân tích mà trong đó, tương quan giữa tín hiệu và nồng độ của chất phân tích tuân theo quy luật tuyến tính. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn khoảng tuyến tính của các hợp chất ở 7 điểm chuẩn khác nhau là 1, 2, 5, 10, 20, 50, và 100 ng/g. Hệ số tương quan giữa tín hiệu và nồng độ của chất phân tích đều $> 0,995$. Điều

này chứng tỏ rằng có sự phụ thuộc tuyến tính giữa diện tích peak và nồng độ của các chất phân tích trong khoảng nồng độ được lựa chọn. Kết quả khảo sát thu được như bảng 3.5.

Bảng 3.5: Phương trình đường chuẩn của các hợp chất PB và m-PB

Hợp chất	Phương trình hồi quy	R ²
MeP	$y = 45961x + 11051$	0,9992
EtP	$y = 55089x + 1024,3$	0,9997
PrP	$y = 4439,3x + 8489$	0,9990
iPrP	$y = 3314,4x + 10270$	0,9993
BuP	$y = 37213x - 28624$	0,9993
BzP	$y = 30123x + 18022$	0,9995
HeP	$y = 29390x - 13576$	0,9999
OH-MeP	$y = 39658x - 4275,9$	0,9995
OH-EtP	$y = 35192x - 1951,4$	0,9998
4-HB	$y = 42230x - 2341,7$	0,9998
3,4-DHB	$y = 45888x - 41600$	0,9994

3.3.3. Kết quả hiệu suất thu hồi, độ lặp lại và độ tái lập

Hiệu suất thu hồi, độ lặp lại và độ tái lập của các chất phân tích được đánh giá bằng việc khảo sát hiệu suất thu hồi của mẫu nước cất loại ion thêm chuẩn ở nồng độ 1,0 ng/g, 50,0 ng/g và 100,0 ng/g trong hai ngày liên tiếp, mỗi ngày 6 mẫu. Hiệu suất thu hồi của chất phân tích được tính toán dựa trên chuẩn trong dung môi. RSD_r được xác định như độ lặp của hiệu suất thu hồi trong 6 lần đo mẫu/ngày. RSD_{wr} được xác định như độ lặp lại của hiệu suất thu hồi của 12 mẫu khảo sát trong 2 ngày. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.6 và bảng 3.7.

Bảng 3.6: Hiệu suất thu hồi của các chất ở 3 nồng độ thêm chuẩn khác nhau

Hợp chất	Hiệu suất thu hồi (%)		
	1 (ng/g)	50 (ng/g)	100 (ng/g)
MeP	102,6	98,8	102,6

EtP	96,6	91,2	93,8
PrP	88,1	99,3	90,2
iPrP	100,9	99,6	102,4
BuP	102,7	96,3	100,2
BzP	90,8	91,3	93,7
HeP	99,1	95,8	99,9
OH-MeP	102,7	95,8	99,9
OH-EtP	95,4	93,2	95,3
4-HB	89,7	94,6	92,5
3,4-DHB	98,1	100,3	92,9

Bảng 3.7: Độ lặp lại và độ tái lập ở ba hàm lượng khác nhau

Hợp chất	%RSD _r			%RSD _{wr}		
	1 ng/g	50 ng/g	100 ng/g	1 ng/g	50 ng/g	100 ng/g
MeP	11,6	6,1	9,7	7,9	5,2	5,7
EtP	5,8	10,0	6,7	8,2	7,4	10,1
PrP	12,0	6,5	14,8	8,1	7,3	11,0
iPrP	12,7	12,7	6,3	12,0	8,7	10,7
BuP	10,7	14,8	12,5	11,4	11,8	6,8
BzP	9,8	8,6	13,9	7,4	11,0	9,5
HeP	11,6	14,0	13,8	4,0	11,1	5,3
OH-MeP	11,0	10,5	7,3	7,7	4,4	8,0
OH-EtP	8,1	13,4	11,2	8,7	7,0	6,1
4-HB	13,9	9,8	12,1	6,4	6,2	4,9
3,4-DHB	13,1	14,7	8,8	6,2	6,1	7,6

Từ bảng 3.6 và bảng 3.7, cho thấy nồng độ thêm chuẩn 1, 50 và 100 ở 11 hợp chất khảo sát có hiệu suất thu hồi dao động trong khoảng 80 – 120%, độ lặp lại và độ tái lập $\leq 20\%$.

3.3.4. Kết quả giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp

Giới hạn phát hiện của phương pháp (MDL) là hàm lượng nhỏ nhất của chất phân tích có trong mẫu mà phương pháp có thể phát hiện với độ tin cậy lớn hơn 99% về mặt thống kê.

Trong nghiên cứu này, MDL được xác định bằng cách đo lặp lại 14 lần mẫu cá thêm chuẩn, mỗi ngày 7 lần, khảo sát ở 3 nồng độ thêm chuẩn là 0,5 ng/g, 1,0 ng/g, 2,0 ng/g.

MDL được tính toán theo công thức sau:

$$MDL = t_{0,01,n-1} \times SD$$

Trong đó:

- MDL là giới hạn phát hiện của phương pháp (ng/g)
- $t_{0,01,n-1}$ là hằng số Student với mức tin cậy 99%
- n là số lần đo lặp
- SD: độ lệch chuẩn của tín hiệu đo

Song song đó, giới hạn định lượng của phương pháp (MQL) được tính theo công thức:

$$MQL = MDL \times 3,3$$

Theo SANTE/11312/2021, MQL là nồng độ thêm chuẩn nhỏ nhất mà phương pháp có thể xác định với độ lặp lại (RSD_r), độ tái lặp (RSD_{wr}) nhỏ hơn 20%, hiệu suất thu hồi đạt trong khoảng 70 – 120%.

Kết quả giá trị MDL và MQL được trình bày trong bảng 3.8.

Bảng 3.8: Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp

Hợp chất	MDL (ng/g)	MQL (ng/g)
MeP	0,18	0,59
EtP	0,13	0,43
PrP	0,15	0,50
iPrP	0,16	0,53
BuP	0,13	0,43

BzP	0,14	0,46
HeP	0,17	0,56
OH-MeP	0,13	0,43
OH-EtP	0,19	0,63
4-HB	0,23	0,76
3,4-DHB	0,21	0,69

Bảng 3.8 cho thấy giới hạn phát hiện nhỏ nhất của thiết bị là khoảng 0,13 ng/g. Điều này cho thấy độ nhạy của thiết bị phân tích là rất cao cho phép phân tích lượng vết của các hóa chất PB và m-PB. Trong các phép định lượng tiếp theo, nghiên cứu chọn khoảng nồng độ từ 1 ng/g đến 100 ng/g làm khoảng tuyến tính.

3.4. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH HÀM LƯỢNG PARABEN TRONG MỘT SỐ NỀN MẪU SINH VẬT BIỂN

Hàm lượng của từng hợp chất PB và m-PB và tổng hàm lượng các hợp chất này trong 6 loại sinh vật biển (tổng số mẫu là 111 mẫu) (tính theo ng/g khối lượng khô (ng/g dw)) được thu thập và phân tích theo quy trình đã tối ưu. Kết quả phân tích được tổng hợp trong Bảng 3.9. Các mẫu không phát hiện được kí hiệu là <MDL.

Bảng 3.9: Hàm lượng PB và m-PB trong các mẫu sinh vật biển (ng/g dw)

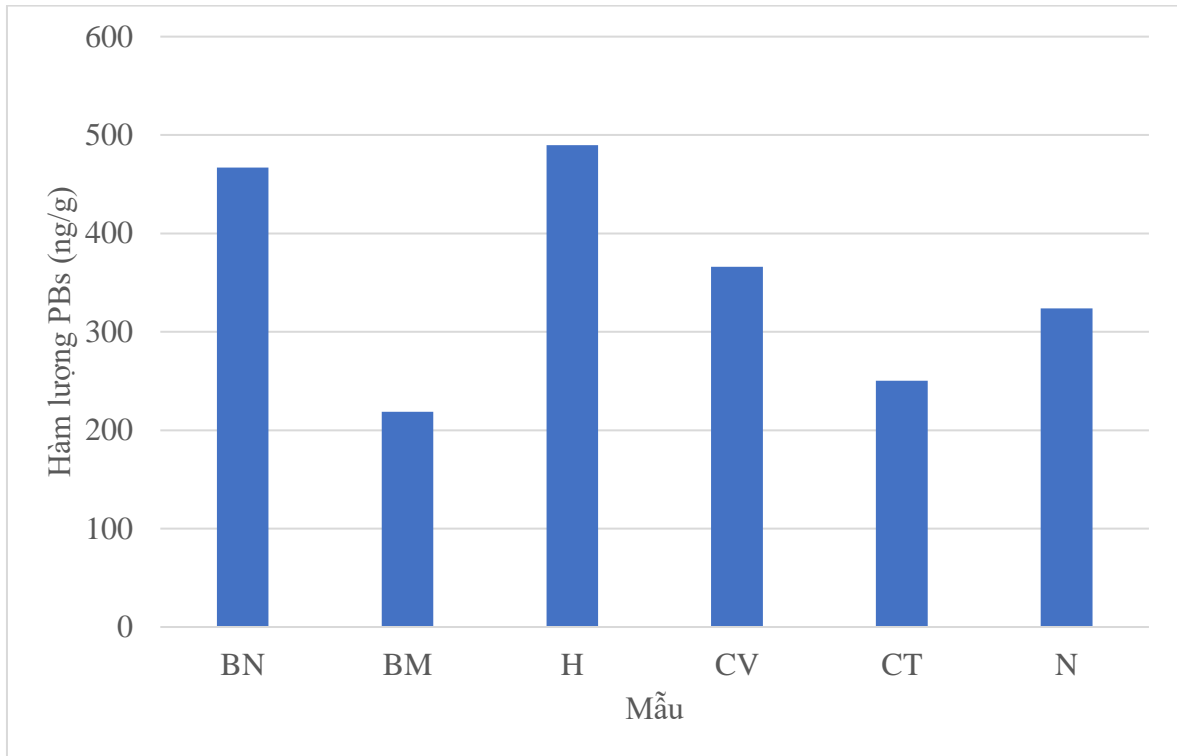
Hợp chất	Cá bơn ngộ (n=19)		Cá bạc má (n=19)		Cá hô (n=16)		Cá chỉ vàng (n=19)		Cá chim trắng (n=19)		Ngao (n=19)	
	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)	DF	Khoảng nồng độ (Trung bình)
MeP	100	4,5 - 29,1 (13,2)	74	1,0 - 15,1 (7,3)	84	6,1 - 32,8 (19,5)	95	2,8 - 25,4 (11,3)	100	1,7 - 29,1 (7,8)	100	3,1 - 16,4 (10,4)
EtP	95	1,2 - 20,3 (9,6)	74	0,5 - 19,6 (6,4)	74	0,5 - 20,8 (11,3)	74	2,9 - 14,8 (9,4)	84	1,4 - 16,2 (5,1)	89	0,6 - 10,4 (7,0)
iPrP	26	0,3 - 1,2 (0,8)	21	0,3 - 1,8 (1,2)	16	0,6 - 0,9 (0,7)	26	0,1 - 1,0 (0,6)	16	0,2 - 0,6 (0,4)	16	0,3 - 0,4 (0,4)
PrP	32	0,1 - 4,5 (2,0)	21	0,2 - 3,4 (1,6)	21	1,0 - 2,0 (1,3)	16	1,7 - 3,7 (2,6)	32	0,1 - 1,9 (1,3)	21	0,5 - 1,0 (0,7)
BuP	42	0,9 - 1,6 (1,2)	21	0,8 - 1,9 (1,3)	11	1,0 - 1,7 (1,4)	<MDL		21	0,4 - 1,8 (1,0)	11	0,5 - 0,9 (0,7)
BzP	37	0,1 - 3,6 (1,7)	26	0,5 - 2,5 (1,5)	21	0,5 - 2,6 (1,6)	42	1,1 - 3,6 (2,2)	16	0,5 - 2,8 (1,4)	16	0,3 - 1,0 (0,6)
HeP	32	0,4 - 1,2 (0,7)	21	0,3 - 1,5 (0,9)	11	1,1 - 1,2 (1,1)	21	0,5 - 1,2 (0,8)	16	0,2 - 1,6 (1,1)	5	0,6
OH-MeP	58	0,1 - 16,4 (8,1)	63	1,7 - 19,4 (11,8)	58	0,1 - 21,2 (5,9)	89	0,1 - 29,0 (10,6)	79	0,1 - 21,4 (9,0)	74	0,5 - 10,6 (4,0)
OH-EtP	26	2,7 - 6,0 (3,9)	<MDL		32	1,1 - 8,1 (4,8)	32	1,1 - 6,1 (2,6)	5	1,1 - 6,0 (1,1)	47	0,6 - 4,1 (2,6)
4-HB	100	13,1 - 4906,8 (1193,8)	100	21,2 - 614,4 (179,1)	84	77,6 - 8822,0 (2030,4)	100	17,3 CV-2846,4 (1019,6)	100	14,8 - 4497,5 (307,9)	100	38,8 - 4411,0 (1227,8)
3,4-DHB	100	3,8 - 264,9 (104,5)	100	5,0 - 736,0 (236,9)	84	13,8 - 3490,8 (294,1)	100	2,6 - 777,8 (189,2)	100	4,1 - 987,8 (218,3)	100	8,9 - 1745,4 (228,8)

DF (Detect frequency): Tần suất phát hiện (%)

Nhìn chung, 6 nền mẫu sinh vật biển đều phát hiện được 2 hợp chất PB trở lên. Hàm lượng PB trong các mẫu cá được phát hiện theo thứ tự giảm dần $\text{MeP} > \text{EtP} > \text{PrP} \approx \text{BzP} > \text{iPrP} \approx \text{BuP} \approx \text{HeP}$.

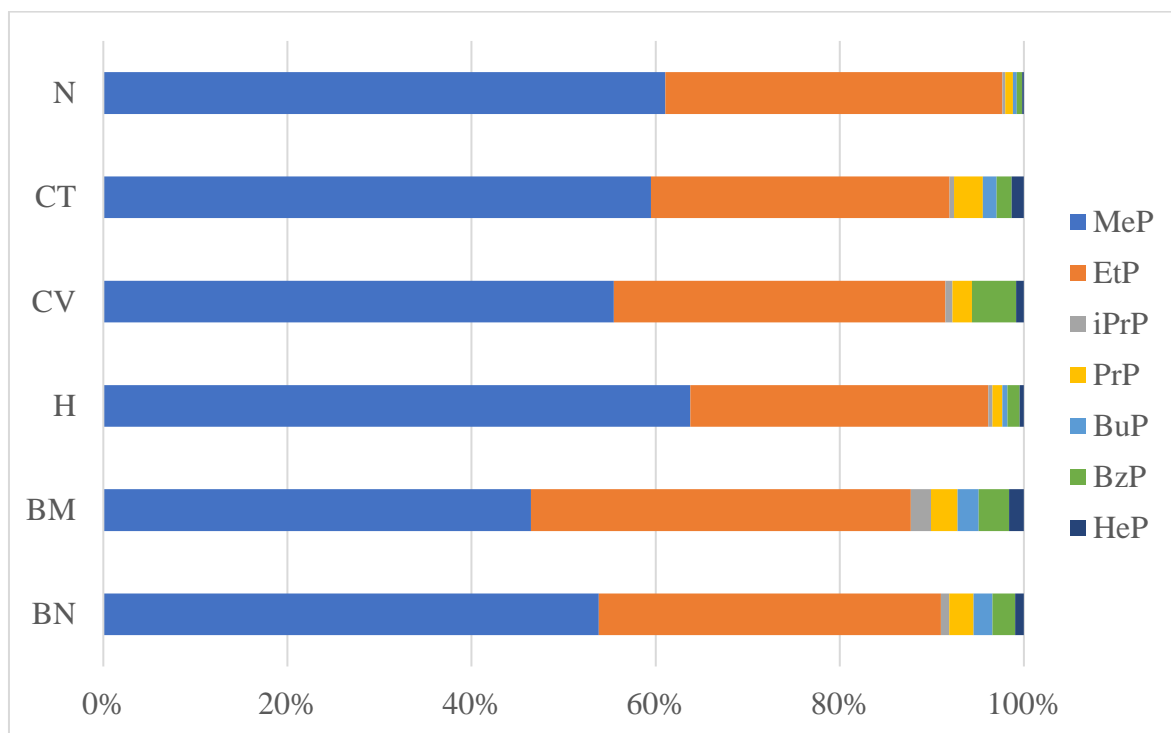
Trong 7 hợp chất PB được phân tích, MeP được phát hiện ở 105 trong số 111 mẫu, chiếm tỷ lệ xuất hiện trên 95%. Trong đó, MeP xuất hiện với tần suất 100% ở 3 nền mẫu cá bơn ngộ, cá chim trắng và ngao. Nồng độ MeP cao nhất được tìm thấy trong mẫu cá hổ, 32,8 ng/g dw và hàm lượng trung bình là 19,5 ng/g dw. Nồng độ MeP ở mẫu cá bạc má được cho là thấp nhất với hàm lượng trung bình là 7,3 ng/g dw. Hợp chất được phát hiện phổ biến thứ hai là EtP. Với sự xuất hiện trong 93 trong số 111 mẫu, EtP chiếm tỷ lệ xuất hiện đến 85%. Tương tự MeP, nồng độ EtP cao nhất được tìm thấy trong mẫu cá hổ, 20,8 ng/g dw và hàm lượng trung bình là 11,3 ng/g dw. Hàm lượng EtP thấp nhất được tìm thấy ở mẫu ngao với hàm lượng trung bình là 7,0 ng/g dw. Xuất hiện phổ biến thứ ba là hai hợp chất PrP và BzP. Hai hợp chất này lần lượt xuất hiện trong 30 và 27 mẫu, chiếm tỉ lệ tương ứng là 27% và 24%. Đây cũng là các hợp chất được tìm thấy với nồng độ cao thứ 3 trong số các PB phân tích. Hàm lượng cao nhất của PrP và BzP đều được phát hiện trong mẫu cá chỉ vàng với hàm lượng trung bình lần lượt là 2,6 ng/g dw và 2,2 ng/g dw. Các PB còn lại iPrP, BuP, HeP được phát hiện với tỷ lệ xuất hiện không cao (<20%) và hàm lượng phát hiện đều nhỏ hơn 2,0 ng/g dw.

Với các hợp chất m-PB, tần suất xuất hiện và hàm lượng phát hiện đều lớn hơn rất nhiều so với hợp chất PB. Cả 4-HB và 3,4-DHB đều được phát hiện trong tất cả các mẫu, với mẫu cá hổ có nồng độ cao nhất tương ứng là 8822,0 ng/g dw và 3490,8 ng/g dw. Hơn nữa, OH-MeP được phát hiện trong hơn 72% mẫu và nồng độ cao nhất là 29,0 ng/g dw được quan sát thấy trong mẫu cá chỉ vàng. Cuối cùng, OH-EtP thể hiện tỷ lệ xuất hiện và nồng độ thấp nhất, được phát hiện trong ít hơn 20% mẫu được phân tích.



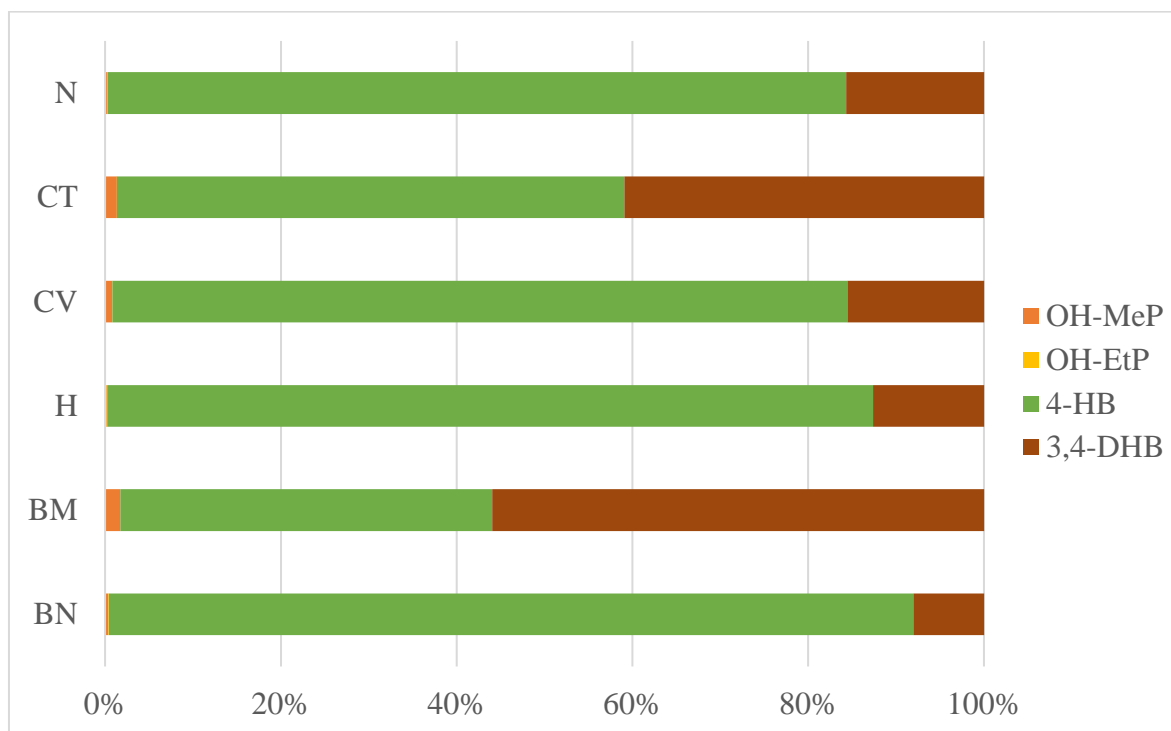
Hình 3.4: Tổng hàm lượng PB được phát hiện trong 6 nền mẫu khác nhau

Tổng hàm lượng PB được phát hiện trong 6 nền mẫu khác nhau được trình bày trong Hình 3.4. Tổng hàm lượng PB trong mẫu cá hổ là lớn nhất khoảng 490 ng/g dw. Tổng hàm lượng PB trong các mẫu cá được phát hiện theo thứ tự giảm dần cá hổ > cá bơn ngộ > cá chỉ vàng > ngao > cá chim trắng > cá bạc má. Mức độ phân bố PB trong sinh vật biển phụ thuộc vào nhiều yếu tố như môi trường sống, chế độ dinh dưỡng, thời gian tiếp xúc... Với kết quả đã phát hiện được trong nghiên cứu, hàm lượng của PB trong các mẫu cá có thể được giải thích bằng bậc dinh dưỡng hay chỉ số TF (trophic level). TF là chỉ số để mô tả vị trí của loài đó trong chuỗi thức ăn. Cá hổ và cá bơn ngộ là loài cá có TF lớn nhất trong số các loài được nghiên cứu với giá trị TF = 4,4. Tiếp theo là cá chỉ vàng với TF = 3,8; cá chim trắng với TF = 3,3; cá bạc má với giá trị TF = 3,2. Tổng hàm lượng PB ghi nhận được cũng tuân theo thứ tự này. Bên cạnh đó, ngao là loài động vật có chỉ số TF thấp, khoảng 1,0; tuy nhiên, lượng thức ăn chính của ngao bao gồm các sinh vật phù du, chất hữu cơ tồn tại trong môi trường nước. Do đó, thay vì có bậc dinh dưỡng cao, ngao lại dễ dàng bị phơi nhiễm với các hợp chất PB thông qua môi trường sống.



Hình 3.5: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng PB so với hàm lượng tổng PB của các nền mẫu.

Sự hiện diện phổ biến của các hợp chất MeP và EtP trong các mẫu sinh vật có thể được giải thích do độ hòa tan cao trong nước (giá trị log K_{OW} tương ứng lần lượt là 1,96 và 2,49). Với tính chất này, chúng được sử dụng rộng rãi làm chất bảo quản trong các sản phẩm chăm sóc cá nhân [72]. Độ hòa tan của các hợp chất PB có xu hướng giảm khi độ dài của chuỗi alkyl (ví dụ: PrP, BuP, v.v.) tăng lên, do đó đặt ra những thách thức cho việc phân tán chúng trong pha nước. Ngoài ra, sự hấp thụ của PB phụ thuộc vào độ dài của chuỗi este và công thức công tạo. Hơn nữa, tốc độ hấp thụ PB vào da được quan sát có sự sụt giảm khi chiều dài chuỗi tăng lên [25]. Do đó, các nghiên cứu đã chứng minh rằng các hợp chất có tính ưa nước làm tăng hiệu quả hấp thụ trong quá trình tiêu hóa đồng thời làm giảm sự bài tiết của chúng vào môi trường xung quanh của sinh vật [73, 74]. Mặt khác, các hợp chất có giá trị log K_{OW} cao hơn có những trở ngại trong việc đi qua màng sinh học do cản trở của chọn lọc lập thể, dẫn đến giảm tốc độ hấp thụ. [75, 76]. Do đó, tần suất của các hợp chất BuP, BzP và HeP được quan sát thấy trong nghiên cứu này là thấp, phù hợp với các nghiên cứu trước đây.

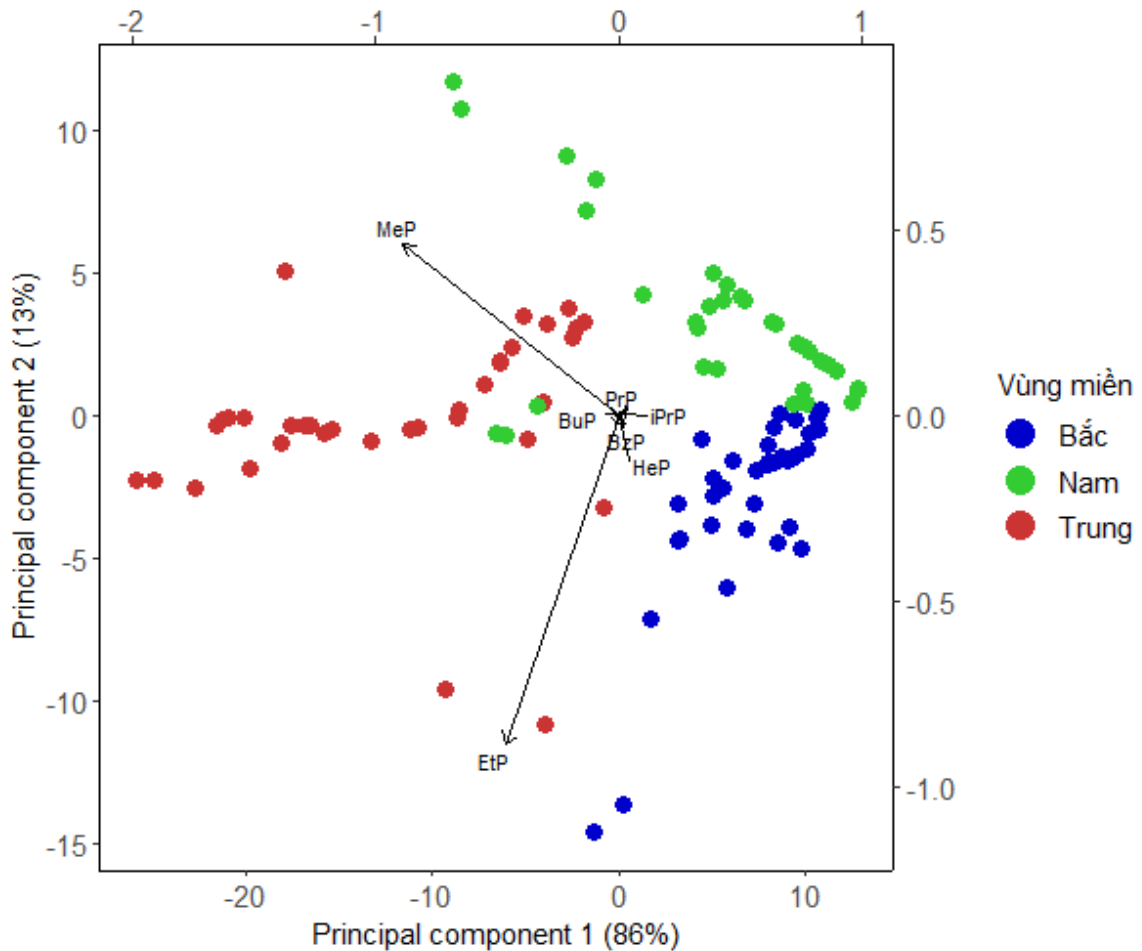


Hình 3.6: Tỷ lệ phân bố về hàm lượng từng hợp chất chuyển hóa của PB so với hàm lượng tổng của các nền mẫu.

Nghiên cứu về m-PB, cụ thể là OH-MeP và OH-EtP trong môi trường biển ít được thực hiện trong các nghiên cứu trước đây [48]. Hợp chất được phát hiện có nồng độ cao nhất được xác định trong nghiên cứu này là 4-HB, tiếp theo là 3,4-DHB. Ngược lại, kết quả cho thấy rằng hàm lượng OH-MeP và OH-EtP là không đáng kể. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng các sinh vật biển thể hiện xu hướng tích lũy các hợp chất m-PB. Các hợp chất 4-HB và 3,4-DHB đều bắt nguồn từ nước thải và công nghiệp. Ngoài ra, 4-HB có mặt trong nhiều loại sản phẩm tiêu dùng và đã được khoa học chứng minh là xuất hiện tự nhiên trong các loài thực vật khác nhau [77]. Do đó, sự hiện diện của m-PB không chỉ được quy cho sự chuyển hóa của PB mà còn được tìm thấy trong các loài thực vật khác nhau. Điều này có thể đưa ra lời giải thích về việc nồng độ m-PB cao hơn rất nhiều lần so với các hợp chất PB gốc trong môi trường xung quanh [78].

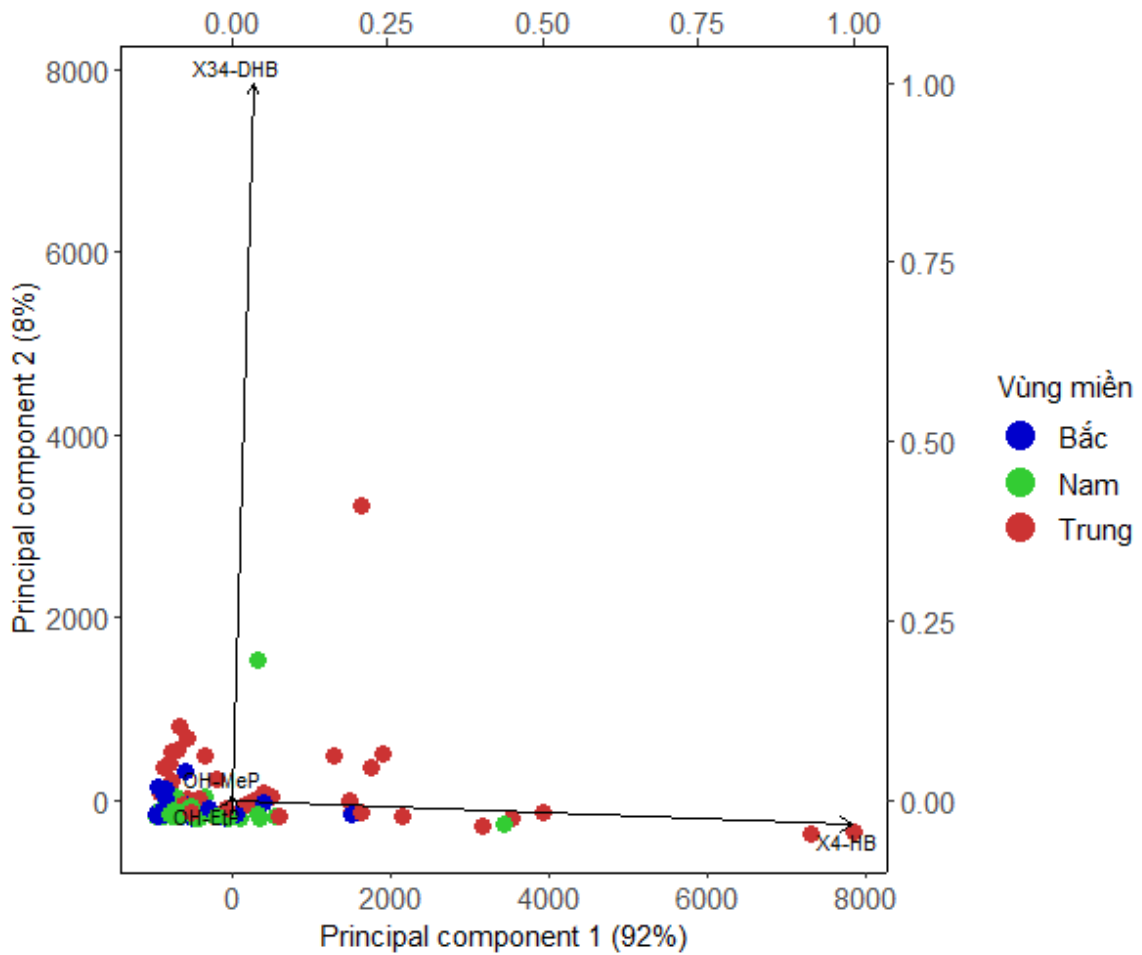
Phân tích thành phần chính (PCA) là một phương pháp thống kê được sử dụng để xác định các mẫu và sự phụ thuộc lẫn nhau giữa các biến trong

một tập dữ liệu nhất định. Áp dụng phương pháp thống kê này vào kết quả phân tích được, kết quả được trình bày trong Hình 3.7 và Hình 3.8.



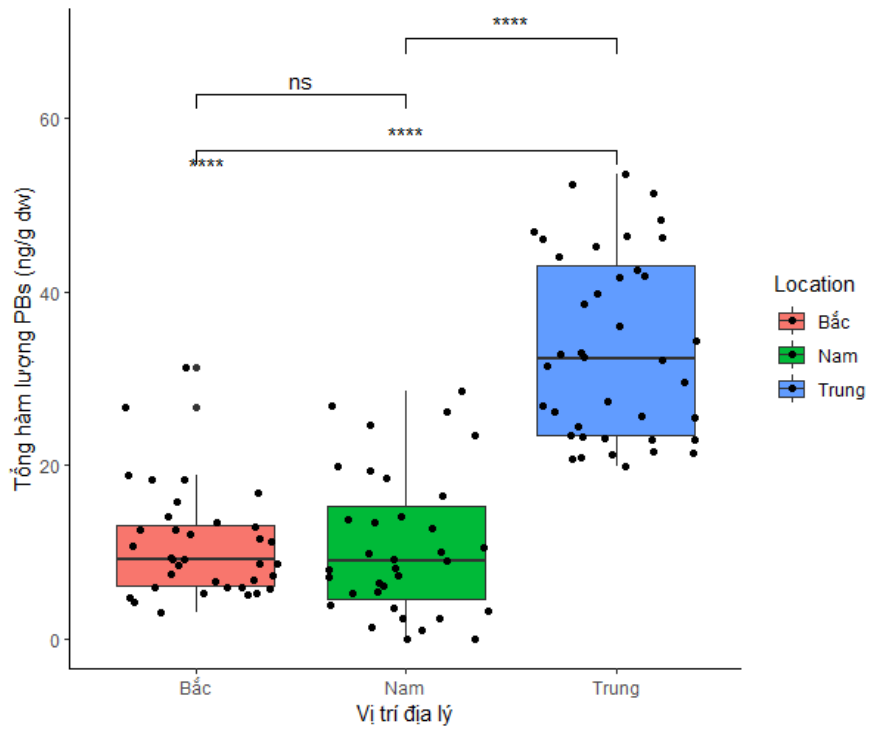
Hình 3.7: Kết quả phân tích thành phần chính của các hợp chất PB

Kết quả cho thấy là nồng độ của EtP và MeP trong các mẫu cá được thu thập từ khu vực miền Trung thể hiện sự khác biệt khi so sánh với nồng độ quan sát được ở hai khu vực còn lại. Hàm lượng PB trong các mẫu cá ở miền Trung chủ yếu phân bố ở hợp chất MeP và EtP. Hàm lượng mẫu ở miền Nam chủ yếu chịu tác động từ MeP. EtP cũng là thành phần đóng góp chủ yếu trong hàm lượng của miền Bắc. Sự hiện diện của HeP và iPrP cũng có tác động đến các mẫu cá từ khu vực phía Bắc. Nói chung, cả MeP và EtP đều có ảnh hưởng đến sự hiện diện của PB trong các mẫu được quan sát trong biểu đồ PCA.



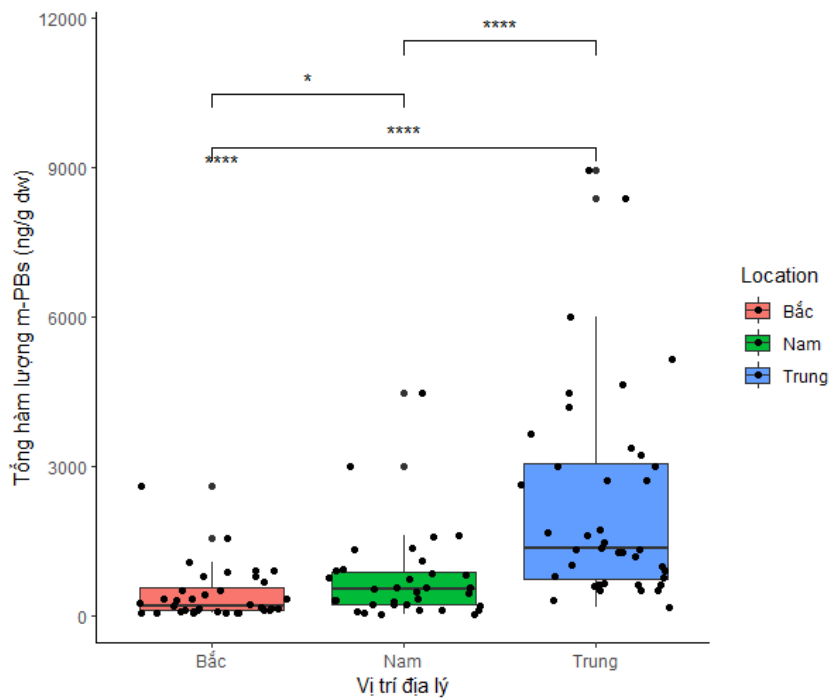
Hình 3.8: Kết quả phân tích thành phần chính của các m-PB

Tương tự với m-PB, PCA cho thấy các chất chuyển hóa 4-HB và 3,4-DHB có tác động đáng kể đến các mẫu từ khu vực miền Trung. Trong khi đó, mẫu từ khu vực miền Bắc và miền Nam chịu tác động từ cả 4 hợp chất chuyển hóa.



Hình 3.9: Kết quả so sánh sự khác biệt của PB giữa các vùng miền tại Việt

Nam



Hình 3.10: Kết quả so sánh sự khác biệt của m-PB giữa các vùng miền tại

Việt Nam

Dựa trên dữ liệu được trình bày phía trên, có thể nhận thấy rằng có sự khác biệt về hàm lượng của PB và m-PB giữa các vùng địa lý khác nhau. Các mẫu cá lấy từ khu vực miền Trung có hàm lượng MeP và EtP tăng cao rõ rệt so với các mẫu cá lấy từ hai vùng còn lại. Hàm lượng của các hợp chất này được phát hiện có thể là do việc sản xuất và sử dụng lượng lớn PB cũng như việc xả thải bừa bãi nước thải chưa qua xử lý ra bờ biển ở Việt Nam. Việt Nam có đường bờ biển dài khoảng 3260 km, do đó, biển đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao phúc lợi của người dân và thúc đẩy phát triển kinh tế trong khu vực [79]. Đặc biệt, miền Trung có nhiều điểm du lịch nổi tiếng gắn liền với du lịch biển. Do đó, cơ cấu kinh tế hiện tại ở khu vực này được đặc trưng bởi ngành dịch vụ, đặc biệt là du lịch [80]. Việc thoa kem chống nắng trong khi tắm biển có khả năng giải phóng các thành phần chống tia cực tím và PB vào hệ sinh thái biển [81]. Mặc dù số lượng nghiên cứu về PB trong môi trường biển Việt Nam còn hạn chế, nhưng sự hiện diện và phân tán của các hợp chất này trong hệ sinh thái biển dường như bị ảnh hưởng bởi đặc điểm kinh tế của các quốc gia trên toàn cầu. Cụ thể, nghiên cứu của Kim [20] đã tiến hành đo nồng độ MeP và PrP trong các mẫu cá được thu thập từ Vịnh Manila, Philippines. Nồng độ MeP được ghi nhận nằm trong khoảng từ 605 đến 3450 ng/g lw, trong khi nồng độ của PrP dao động từ 46 đến 1140 ng/g lw. Có thể thấy rằng các hoạt động du lịch biển ở mỗi khu vực có tác động đến sự xuất hiện và các loại PB được tìm thấy trong cá ở khu vực cụ thể đó. Do đó, khía cạnh này có thể cần được nghiên cứu thêm tại Việt Nam.

3.5. ĐÁNH GIÁ RỦI RO SỨC KHỎE

Việc xác định PB và m-PB trong cá biển ở Việt Nam dẫn đến sự cần thiết phải đánh giá toàn diện các nguy cơ sức khỏe tiềm ẩn đối với con người. Bảng 3.10 trình bày các giá trị EDI và HQs và HI của PB và m-PB do việc tiêu thụ cá biển ở người lớn và trẻ em.

Bảng 3.10: Kết quả đánh giá rủi ro gây hại sức khỏe của các PB và m-PB

Hợp chất	RfD (mg/kg, ngày)	Ci (mg/kg)		EDI (mg/kg, ngày)				HQ (%)			
				Trẻ em		Người lớn		Trẻ em		Người lớn	
		95 th	Trung bình	95 th	Trung bình	95 th	Trung bình	95 th	Trung bình	95 th	Trung bình
MeP	1,00E+03	2,94E-02	1,16E-02	2,71E-05	1,06E-05	6,77E-06	2,66E-06	2,71E-06	1,06E-06	6,77E-07	2,66E-07
EtP	1,00E+03	1,91E-02	8,11E-03	1,75E-05	7,46E-06	4,39E-06	1,86E-06	1,75E-06	7,46E-07	4,39E-07	1,86E-07
iPrP	2,50E+02	1,36E-03	7,02E-04	1,25E-06	6,46E-07	3,13E-07	1,61E-07	5,02E-07	2,58E-07	1,25E-07	6,46E-08
PrP	1,00E+03	3,85E-03	1,56E-03	3,54E-06	1,44E-06	8,85E-07	3,59E-07	3,54E-07	1,44E-07	8,85E-08	3,59E-08
BuP	9,00E+02	1,81E-03	1,13E-03	1,67E-06	1,04E-06	4,17E-07	2,60E-07	1,85E-07	1,15E-07	4,63E-08	2,88E-08
BzP	1,60E-01	3,20E-03	1,63E-03	2,94E-06	1,50E-06	7,36E-07	3,75E-07	1,84E-03	9,37E-04	4,60E-04	2,34E-04
4-HB	1,00E+03	4,28E+00	9,65E-01	3,94E-03	8,88E-04	9,84E-04	2,22E-04	3,94E-04	8,88E-05	9,84E-05	2,22E-05
3,4-DHB	1,00E+02	7,57E-01	2,10E-01	6,96E-04	1,93E-04	1,74E-04	4,82E-05	6,96E-04	1,93E-04	1,74E-04	4,82E-05
HI (%)				4,69E-03	1,10E-03	1,17E-03	2,76E-04	2,94E-03	1,22E-03	7,34E-04	3,05E-04

Kết quả cho thấy tổng EDI trung bình ở trẻ em là $1,10E-03$ mg/kg.ngày và $4,69E-03$ mg/kg.ngày ở giá trị tại phân vị thứ 95 của bộ dữ liệu. Đối với người lớn, các giá trị được đề cập trước đó lần lượt là $2,76E-04$ mg/kg.ngày và $1,17E-3$ mg/kg.ngày. Dữ liệu cho thấy rằng mức độ tiếp xúc PB và m-PB ở người lớn cao hơn 2,5 lần so với lượng hấp thụ hàng ngày có thể chấp nhận được (ADI) được quan sát thấy ở trẻ em. Những hợp chất đóng góp chính cho EDI của PB là MeP và EtP. Mặt khác, 4-HB và 3,4-DHB được xác định là những chất đóng góp chính cho EDI của m-PB. Trong nghiên cứu này, tổng nồng độ EDI của PB ở cả hai nhóm được phát hiện là thấp hơn nhiều so với hàm lượng ADI quy định là 10 mg/kg.ngày, được thiết lập bởi FAO/WHO. Tuy nhiên, không có giá trị ADI được đề xuất nào cho 4-HB, 3,4-DHB, OH-MeP hoặc OH-EtP. Do đó, việc đánh giá EDI của các hợp chất m-PB là một thách thức lớn.

Bên cạnh đó, các giá trị HI ở cả hai nhóm đều có tỷ lệ phần trăm dưới 100%. Do đó, xác suất tiêu thụ thủy sản ở Việt Nam có nguy cơ trực tiếp đối với sức khỏe con người là thấp. Mặc dù các nguy cơ sức khỏe liên quan đến PB và m-PB có thể được coi là nhỏ, nhưng những nguy cơ có thể phát sinh do tiếp xúc với các chất này trong thời gian dài là điều không thể tránh khỏi.

CHƯƠNG 4. KẾT LUẬN

Qua quá trình nghiên cứu, tiến hành thí nghiệm, xử lý và đánh giá các kết quả thu được, chúng tôi đã đạt được những kết quả sau:

1. Nghiên cứu thành công phương pháp phân tích lượng vết (cỡ ng/g) 11 hợp chất PB và m-PB trong đối tượng mẫu sinh vật biển trên thiết bị UHPLC-HRMS với độ chính xác và độ lặp lại tốt. Giới hạn phát hiện của phương pháp khoảng 0,13 ng/g. Hiệu suất thu hồi nằm trong khoảng từ 88,1% đến 102,7%, RSD_r từ 5,8% đến 14,8% và RSD_{wr} từ 4,4 đến 11,8%. Khoảng nồng độ xây dựng phương trình đường chuẩn trong khoảng 1-100 ng/g với hệ số hồi quy tuyến tính $R^2 > 0.99$.

2. Áp dụng quy trình để xác định hàm lượng của các PB và m-PB trong 111 mẫu thuộc 6 loài sinh vật biển khác nhau. Mẫu được thu thập từ 19 chợ cá địa phương của 10 tỉnh thành dọc bờ biển Việt Nam. Kết quả phân tích cho thấy trong tất cả các mẫu sinh vật biển đều phát hiện sự có mặt của PB và m-PB. Hàm lượng tổng PB trong các mẫu nằm trong khoảng từ 219,8 ng/g đến 489,9 ng/g. Trong đó thành phần chủ yếu là EtP và MeP điều này phù hợp với đặc tính tích lũy sinh học của các hợp chất này. Các m-PB phổ biến trong các mẫu là 4-HB và 3,4-DHB; phù hợp với sự tồn tại của các hợp chất này trong tự nhiên.

3. Thực hiện các đánh giá liên quan đến sự phân bố PB trong cá theo vùng miền. Các hợp chất PB trong mẫu cá phổ biến tại miền Trung là MeP và EtP; miền Bắc là EtP; và miền nam là MeP. Sự phân bố này phù hợp với đặc tính kinh tế của địa phương. Các hợp chất m-PB phổ biến trong mẫu cá tại khu vực miền Trung bao gồm 4-HB và 3,4-DHB; trong khi đó, cả 4 hợp chất m-PB đều phổ biến ở khu vực miền Bắc và miền Nam. Nghiên cứu cũng đã đánh giá rủi ro đối với sức khỏe của con người mà các hợp chất PB và m-PB có thể gây ra. Tuy kết quả cho thấy rủi ro này là tương đối nhỏ, nhưng những nguy cơ có thể phát sinh do tiếp xúc với các chất này trong thời gian dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lincho, João, Rui C. Martins, and João Gomes, 2021, Paraben Compounds—Part I: An Overview of Their Characteristics, Detection, and Impacts, 11 (5), pp. 2307.
2. Błędzka, Dorota, Jolanta Gromadzińska, and Wojciech Wąsowicz, 2014, Parabens. From environmental studies to human health, *Environment International*, 67, pp. 27-42.
3. Haman, C., X. Dauchy, C. Rosin, and J. F. Munoz, 2015, Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review, *Water Res*, 68, pp. 1-11.
4. Chen, Mei-Hong, Bo Yu, Zi-Feng Zhang, and Wan-Li Ma, 2021, Occurrence of parabens in outdoor environments: Implications for human exposure assessment, *Environmental Pollution*, 282, pp. 117058.
5. Ramaswamy, Babu Rajendran, Govindaraj Shanmugam, Geetha Velu, Bhuvaneshwari Rengarajan, and D. G. Joakim Larsson, 2011, GC–MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers, *Journal of Hazardous Materials*, 186 (2), pp. 1586-1593.
6. Marta-Sanchez, Ana Victoria, Sergiane Souza Caldas, Antunielle Schneider, Sônia Maria Vaz Sanches Cardoso, and Ednei Gilberto Primel, 2018, Trace analysis of parabens preservatives in drinking water treatment sludge, treated, and mineral water samples, *Environmental Science and Pollution Research*, 25 (15), pp. 14460-14470.
7. Albero, Beatriz, Rosa Ana Pérez, Consuelo Sánchez-Brunete, and José Luis Tadeo, 2012, Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain), *Journal of Hazardous Materials*, 239-240, pp. 48-55.
8. Li, Wenhui, Lihong Gao, Yali Shi, Yuan Wang, Jiemin Liu, et al., 2016, Spatial distribution, temporal variation and risks of parabens and their chlorinated derivatives in urban surface water in Beijing, China, *Science of The Total Environment*, 539, pp. 262-270.
9. Rudel, Ruthann A. and Laura J. Perovich, 2009, Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air, *Atmospheric Environment*, 43 (1), pp. 170-181.
10. Rudel, Ruthann A., David E. Camann, John D. Spengler, Leo R. Korn, and Julia G. Brody, 2003, Phthalates, Alkylphenols, Pesticides, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Other Endocrine-Disrupting Compounds in Indoor Air and Dust, *Environmental Science & Technology*, 37 (20), pp. 4543-4553.

11. Rabhi, Lyes, Abdelkader Lemou, Angelo Cecinato, Catia Balducci, Nabila Cherifi, et al., 2018, Polycyclic aromatic hydrocarbons, phthalates, parabens and other environmental contaminants in dust and suspended particulates of Algiers, Algeria, *Environmental Science and Pollution Research*, 25 (24), pp. 24253-24265.
12. Tran, Tri Manh, Tu Binh Minh, Taha A. Kumosani, and Kurunthachalam Kannan, 2016, Occurrence of phthalate diesters (phthalates), p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and their derivatives in indoor dust from Vietnam: Implications for exposure, *Chemosphere*, 144, pp. 1553-1559.
13. Tran, Tri Manh, Thanh-Thien Tran-Lam, Hang Hong Thi Mai, Lan Hong Thi Bach, Ha My Nu Nguyen, et al., 2021, Parabens in personal care products and indoor dust from Hanoi, Vietnam: Temporal trends, emission sources, and non-dietary exposure through dust ingestion, *Science of The Total Environment*, 761, pp. 143274.
14. Liao, Chunyang, Sunggyu Lee, Hyo-Bang Moon, Nobuyoshi Yamashita, and Kurunthachalam Kannan, 2013, Parabens in Sediment and Sewage Sludge from the United States, Japan, and Korea: Spatial Distribution and Temporal Trends, *Environmental Science & Technology*, 47 (19), pp. 10895-10902.
15. Ferreira, Ana María Casas, Monika Möder, and M. E. Fernández Laespada, 2011, Stir bar sorptive extraction of parabens, triclosan and methyl triclosan from soil, sediment and sludge with in situ derivatization and determination by gas chromatography–mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1218 (25), pp. 3837-3844.
16. Núñez, L., J. L. Tadeo, A. I. García-Valcárcel, and E. Turiel, 2008, Determination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1214 (1), pp. 178-182.
17. Pérez, R. A., B. Albero, E. Miguel, and C. Sánchez-Brunete, 2012, Determination of parabens and endocrine-disrupting alkylphenols in soil by gas chromatography–mass spectrometry following matrix solid-phase dispersion or in-column microwave-assisted extraction: a comparative study, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402 (7), pp. 2347-2357.
18. Chiesa, Luca Maria, Radmila Pavlovic, Sara Panseri, and Francesco Arioli, 2018, Evaluation of parabens and their metabolites in fish and

- fish products: a comprehensive analytical approach using LC-HRMS, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 35 (12), pp. 2400-2413.
19. Wang, Ning, Xing Hu, Shaoyou Lu, Shengtao Ma, Li Kang, et al., 2019, Interrelationship of anthropogenic activity and parabens in fish from Taihu Lake during 2009–2017, *Environmental Pollution*, 252, pp. 1002-1009.
 20. Kim, Joon-Woo, Babu Rajendran Ramaswamy, Kwang-Hyeon Chang, Tomohiko Isobe, and Shinsuke Tanabe, 2011, Multiresidue analytical method for the determination of antimicrobials, preservatives, benzotriazole UV stabilizers, flame retardants and plasticizers in fish using ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1218 (22), pp. 3511-3520.
 21. Soni, M. G., I. G. Carabin, and G. A. Burdock, 2005, Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), *Food Chem Toxicol*, 43 (7), pp. 985-1015.
 22. Thuy, Quan Cam, Pham Thi Phuong, Tran Lam Thanh Thien, and Bui Quang Minh, 2022, Determination of seven parabens in surface water samples by UHPLC-MS/MS and solid-phase extraction, *Vietnam Journal of Chemistry*, 60 (6), pp. 738-743.
 23. USEPA, *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11 or insert version used*. 2023, United States Environmental Protection Agency: Washington, DC, USA.
 24. Kolatorova, Lucie, Jana Vitku, Richard Hampl, Karolina Adamcova, Tereza Skodova, et al., 2018, Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes, *Environmental Research*, 163, pp. 115-122.
 25. Boberg, Julie, Camilla Taxvig, Sofie Christiansen, and Ulla Hass, 2010, Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites, *Reproductive Toxicology*, 30 (2), pp. 301-312.
 26. Wang, Lei, Yinghong Wu, Wei Zhang, and Kurunthachalam Kannan, 2013, Characteristic Profiles of Urinary p-Hydroxybenzoic Acid and its Esters (Parabens) in Children and Adults from the United States and China, *Environmental Science & Technology*, 47 (4), pp. 2069-2076.
 27. Karthikraj, Rajendiran, Sonali Borkar, Sunmi Lee, and Kurunthachalam Kannan, 2018, Parabens and Their Metabolites in Pet Food and Urine from New York State, United States, *Environmental Science & Technology*, 52 (6), pp. 3727-3737.
 28. Mao, Q., F. Ji, W. Wang, Q. Wang, Z. Hu, et al., 2016, Chlorination of parabens: reaction kinetics and transformation product identification, *Environ Sci Pollut Res Int*, 23 (22), pp. 23081-23091.

29. Mandal, Harashit Kumar %J Int. J. Environ. Res. Dev, 2014, Influence of wastewater pH on turbidity, 4 (2), pp. 105-114.
30. Doron, Steinberg, Michael Friedman, Maher Falach, Ester Sadovnic, and Hirschfeld Zvia, 2001, Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*, *International journal of antimicrobial agents*, 18, pp. 575-8.
31. Davidson, P Michael, *Parabens*, in *Antimicrobials in food*. 2020, CRC Press, pp. 405-420.
32. Darbre, P. D., A. Aljarrah, W. R. Miller, N. G. Coldham, M. J. Sauer, et al., 2004, Concentrations of parabens in human breast tumours, *Journal of Applied Toxicology*, 24 (1), pp. 5-13.
33. Nakagawa, Yoshio and Peter Moldéus, 1998, Mechanism of p-Hydroxybenzoate Ester-induced Mitochondrial Dysfunction and Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes, *Biochemical Pharmacology*, 55 (11), pp. 1907-1914.
34. Shaw, Jordan and Denys deCatanzaro, 2009, Estrogenicity of parabens revisited: Impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice, *Reproductive Toxicology*, 28 (1), pp. 26-31.
35. van Meeuwen, J. A., O. van Son, A. H. Piersma, P. C. de Jong, and M. van den Berg, 2008, Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230 (3), pp. 372-382.
36. Ishida, Hirotaka and Alfred King-yin Lam, 2022, Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 172, pp. 103648.
37. Adoamnei, Evdochia, Jaime Mendiola, Miriam Moñino-García, Fernando Vela-Soria, Luz M. Iribarne-Durán, et al., 2018, Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men, *Science of The Total Environment*, 621, pp. 201-209.
38. Ding, Keke, Xiaotian Kong, Jingpeng Wang, Liping Lu, Wenfang Zhou, et al., 2017, Side Chains of Parabens Modulate Antiandrogenic Activity: In Vitro and Molecular Docking Studies, *Environmental Science & Technology*, 51 (11), pp. 6452-6460.
39. Liao, Chunyang and Kurunthachalam Kannan, 2014, Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes, *Science of The Total Environment*, 475, pp. 8-15.
40. Wang, Lei, Chunyang Liao, Fang Liu, Qian Wu, Ying Guo, et al., 2012, Occurrence and Human Exposure of p-Hydroxybenzoic Acid

- Esters (Parabens), Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE), and Their Hydrolysis Products in Indoor Dust from the United States and Three East Asian Countries, *Environmental Science & Technology*, 46 (21), pp. 11584-11593.
41. Vela-Soria, F., M. E. Gallardo-Torres, O. Ballesteros, C. Díaz, J. Pérez, et al., 2017, Assessment of parabens and ultraviolet filters in human placenta tissue by ultrasound-assisted extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1487, pp. 153-161.
 42. Wang, Lei, Tianzhen Liu, Fang Liu, Junjie Zhang, Yinghong Wu, et al., 2015, Occurrence and Profile Characteristics of the Pesticide Imidacloprid, Preservative Parabens, and Their Metabolites in Human Urine from Rural and Urban China, *Environmental Science & Technology*, 49 (24), pp. 14633-14640.
 43. USFDA. *Food additive status list*. 2023 July 26, 2023]; Available from: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/food-additive-status-list>.
 44. EFSA. *EFSA advises on the safety of paraben usage in food*. 2004 July 26, 2023]; Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/efsa-advises-safety-paraben-usage-food>.
 45. M. Meador and M. Jie, *National Food Safety Standard for Use of Food Additives*, in *National Food Safety Standard*. 2013, China's National Health and Family Planning Commission.
 46. Ramaswamy, Babu Rajendran, Joon-Woo Kim, Tomohiko Isobe, Kwang-Hyeon Chang, Atsuko Amano, et al., 2011, Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure, *Journal of Hazardous Materials*, 192 (3), pp. 1739-1745.
 47. Xue, Jingchuan, Nozomi Sasaki, Madhavan Elangovan, Guthrie Diamond, and Kurunthachalam Kannan, 2015, Elevated Accumulation of Parabens and their Metabolites in Marine Mammals from the United States Coastal Waters, *Environmental Science & Technology*, 49 (20), pp. 12071-12079.
 48. Xue, Xiaohong, Jingchuan Xue, Wenbin Liu, Douglas H. Adams, and Kurunthachalam Kannan, 2017, Trophic Magnification of Parabens and Their Metabolites in a Subtropical Marine Food Web, *Environmental Science & Technology*, 51 (2), pp. 780-789.
 49. Oishi, S., 2002, Effects of propyl paraben on the male reproductive system, *Food and Chemical Toxicology*, 40 (12), pp. 1807-1813.

50. Molognoni, Luciano, Heitor Daguer, Leandro Antunes de Sá Ploêncio, and Juliano De Dea Lindner, 2018, A multi-purpose tool for food inspection: Simultaneous determination of various classes of preservatives and biogenic amines in meat and fish products by LC-MS, *Talanta*, 178, pp. 1053-1066.
51. Carnevali, O., V. Notarstefano, I. Olivotto, M. Graziano, P. Gallo, et al., 2017, Dietary administration of EDC mixtures: A focus on fish lipid metabolism, *Aquatic Toxicology*, 185, pp. 95-104.
52. Abbas, Suzanne, H el ene Greige-Gerges, Nancy Karam, Marie-H el ene Piet, Patrick Netter, et al., 2010, Metabolism of Parabens (4-Hydroxybenzoic Acid Esters) by Hepatic Esterases and UDP-Glucuronosyltransferases in Man, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 25 (6), pp. 568-577.
53. Liao, Chunyang and Kurunthachalam Kannan, 2018, Temporal Trends of Parabens and Their Metabolites in Mollusks from the Chinese Bohai Sea during 2006–2015: Species-Specific Accumulation and Implications for Human Exposure, *Environmental Science & Technology*, 52 (16), pp. 9045-9055.
54. Anh, Hoang Quoc, Keidai Tomioka, Nguyen Minh Tue, Go Suzuki, Tu Binh Minh, et al., 2019, Comprehensive analysis of 942 organic micro-pollutants in settled dusts from northern Vietnam: pollution status and implications for human exposure, *Journal of Material Cycles and Waste Management*, 21 (1), pp. 57-66.
55. Le, Thuy Minh, Phuong Thi Pham, Truong Quang Nguyen, Trung Quang Nguyen, Minh Quang Bui, et al., 2022, A survey of parabens in aquatic environments in Hanoi, Vietnam and its implications for human exposure and ecological risk, *Environmental Science and Pollution Research*, 29 (31), pp. 46767-46777.
56. Alshana, U., N. Ertaş, and N. G. G oger, 2015, Determination of parabens in human milk and other food samples by capillary electrophoresis after dispersive liquid-liquid microextraction with back-extraction, *Food Chem*, 181, pp. 1-8.
57. Azzouz, Abdelmonaim, Laura Palacios Col n, Badredine Souhail, and Evaristo Ballesteros, 2019, A multi-residue method for GC-MS determination of selected endocrine disrupting chemicals in fish and seafood from European and North African markets, *Environmental Research*, 178, pp. 108727.
58. Yang, Jinling, Yongxin Li, Weilei Gong, Changqin Wang, Bencheng Liu, et al., 2014, Simultaneous Determination of Six Parabens in Foods by Matrix Liquid-Phase Dispersion Extraction Combined with High-

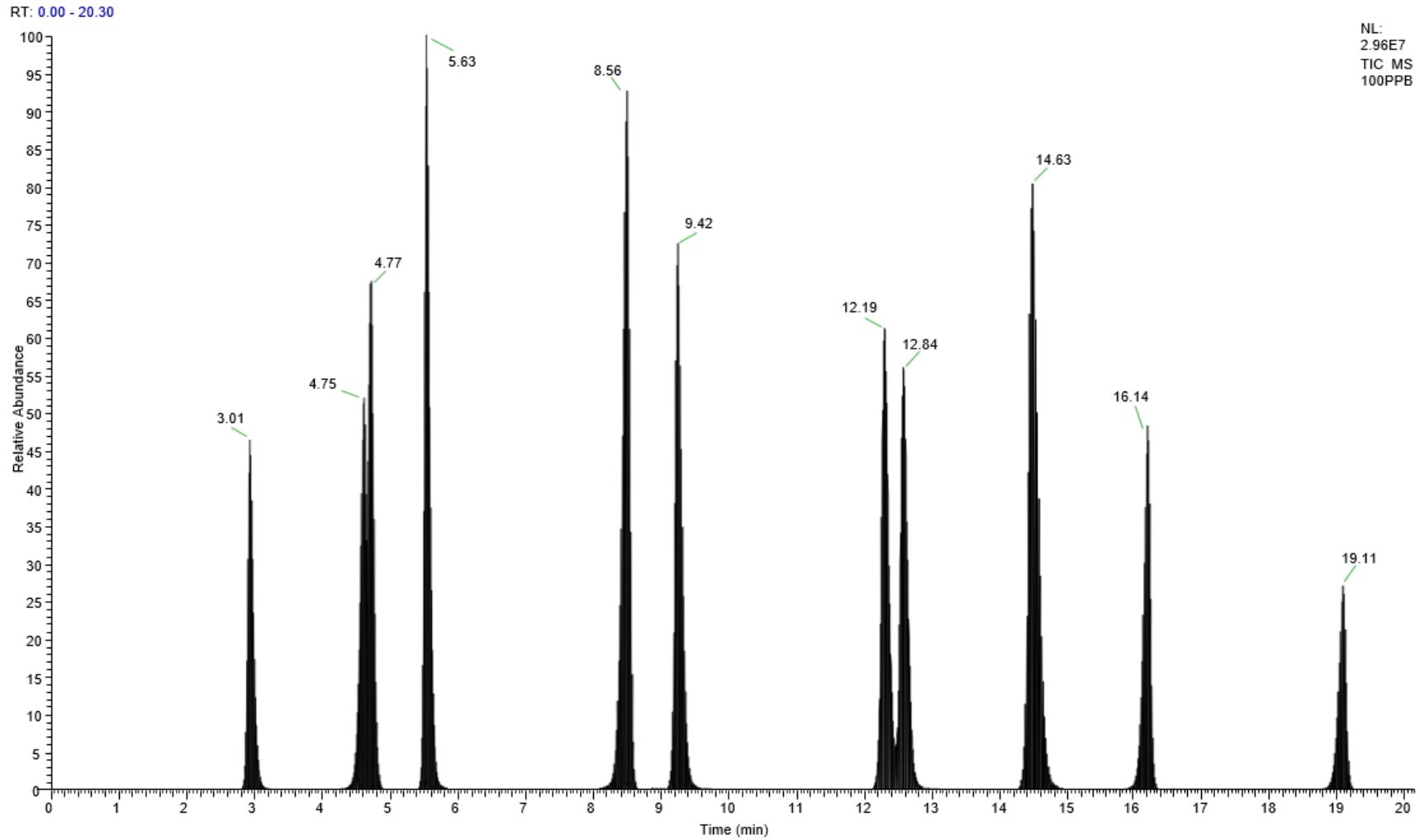
- Performance Liquid Chromatography, *Food Analytical Methods*, 7 (8), pp. 1693-1702.
59. Zhang, Jun-Xian, Ming-Ming Miao, Xue-Mei Niu, Jin-Zhu Li, Yi Han, et al., 2014, Simultaneous Quantitative Determination of Four Kinds of Parabens in Soy Sauce by UPLC-MS/MS, *Asian Journal of Chemistry*, 26 (16), pp. 5082-5086.
 60. Zhao, Yue, Guowen Liu, Hongwu Shen, Jim X. Shen, Anne-Françoise Aubry, et al., 2014, Bioanalysis of propylparaben and p-hydroxybenzoic acid, and their sulfate conjugates in rat plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, 947-948, pp. 68-74.
 61. Wielogórska, E., C. T. Elliott, M. Danaher, O. Chevallier, and L. Connolly, 2015, Validation of an ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for detection and quantitation of 19 endocrine disruptors in milk, *Food Control*, 48, pp. 48-55.
 62. Michel, M. and K. Pszczolinska, 2016, The QuEChERS Approach for the Determination of Pesticide Residues in Soil Samples: An Overview, *JAOAC Int*, pp.
 63. Tran-Lam, Thanh-Thien, Minh Q. Bui, Hoa Q. Nguyen, Yen H. Dao, and Giang T. Le, *A Combination of Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Systems (UPLC-MS/MS and GC-MS/MS), Modified QuEChERS Extraction and Mixed-Mode SPE Clean-Up Method for the Analysis of 656 Pesticide Residues in Rice*, in *Foods*. 2021.
 64. Tran-Lam, Thanh-Thien, Thuy Cam Quan, Phuong Thi Pham, Anh-Tuyet Thi Phung, Minh Quang Bui, et al., 2023, Occurrence, distribution, and risk assessment of halogenated organic pollutants (HOPs) in marine fish muscle: The case study of Vietnam, *Marine Pollution Bulletin*, 192, pp. 114986.
 65. Anastassiades, Michelangelo, Steven J. Lehotay, Darinka Štajnbaher, and Frank J. Schenck, 2003, Fast and Easy Multiresidue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and “Dispersive Solid-Phase Extraction” for the Determination of Pesticide Residues in Produce, *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 86 (2), pp. 412-431.
 66. Yin, Zhiya, Bo Yuan, Weiting Lyu, Qingrong Huang, James E. Simon, et al., 2022, Method development and validation for analysis of phenolic compounds in fatty complex matrices using enhanced matrix removal (EMR) lipid cleanup and UHPLC-QqQ-MS/MS, *Food Chemistry*, 373, pp. 131096.
 67. Wu, Zengru, Wenqing Gao, Mitch A. Phelps, Di Wu, Duane D. Miller, et al., 2004, Favorable Effects of Weak Acids on Negative-Ion

- Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry*, 76 (3), pp. 839-847.
68. Huang, Yousheng, Chang Li, Huiyu Hu, Yuting Wang, Mingyue Shen, et al., 2019, Simultaneous Determination of Acrylamide and 5-Hydroxymethylfurfural in Heat-Processed Foods Employing Enhanced Matrix Removal—Lipid as a New Dispersive Solid-Phase Extraction Sorbent Followed by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67 (17), pp. 5017-5025.
 69. Lehotay, Steven J., Kyung Ae Son, Hyeyoung Kwon, Urairat Koesukwiwat, Wusheng Fu, et al., 2010, Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables, *Journal of Chromatography A*, 1217 (16), pp. 2548-2560.
 70. Union, European, *Guidelines for residues monitoring in the European Union, 2nd ed. 1999/2000. SANCO/3103/2000 in Prepared on behalf of the European Commission by Alan Hill (UK) and the organizing committee.* 2000.
 71. Tran-Lam, Thanh-Thien, Yen Hai Dao, Lien Kim Thi Nguyen, Hoi Kim Ma, Hai Nguyen Tran, et al., *Simultaneous Determination of 18 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Daily Foods (Hanoi Metropolitan Area) by Gas Chromatography–Tandem Mass Spectrometry*, in *Foods*. 2018.
 72. Cowan-Ellsberry, Christina E. and Steven H. Robison, 2009, Refining Aggregate Exposure: Example using Parabens, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55 (3), pp. 321-329.
 73. Gobas, Frank A. P. C., John B. Wilcockson, Ronald W. Russell, and G. Douglas Haffner, 1999, Mechanism of Biomagnification in Fish under Laboratory and Field Conditions, *Environmental Science & Technology*, 33 (1), pp. 133-141.
 74. Kelly, Barry C., Michael G. Ikonomou, Joel D. Blair, and Frank A. P. C. Gobas, 2008, Bioaccumulation behaviour of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in a Canadian Arctic marine food web, *Science of The Total Environment*, 401 (1), pp. 60-72.
 75. Fisk, Aaron T., Ross J. Norstrom, Chris D. Cymbalisky, and Derek C. G. Muir, 1998, Dietary accumulation and depuration of hydrophobic organochlorines: Bioaccumulation parameters and their relationship with the octanol/water partition coefficient, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17 (5), pp. 951-961.
 76. Zhou, Shanshan, Hongbin Zhu, Shaorong Huang, Jiayi Zhou, Shenwei Zhang, et al., 2019, Biomagnification and risk assessment of

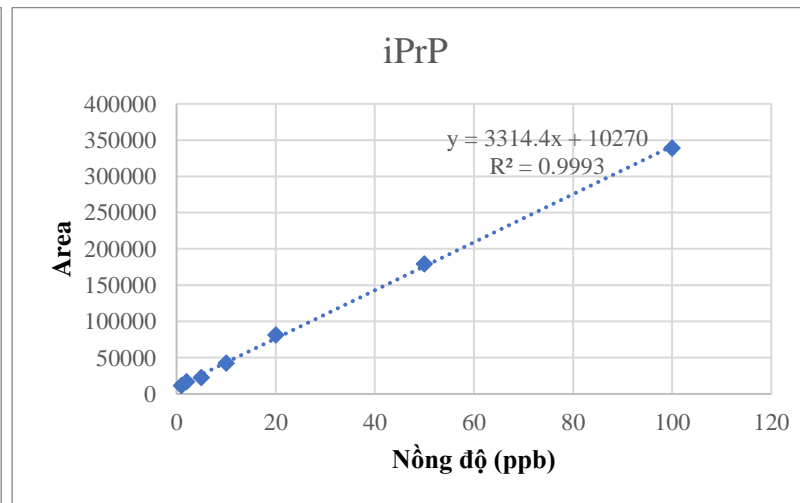
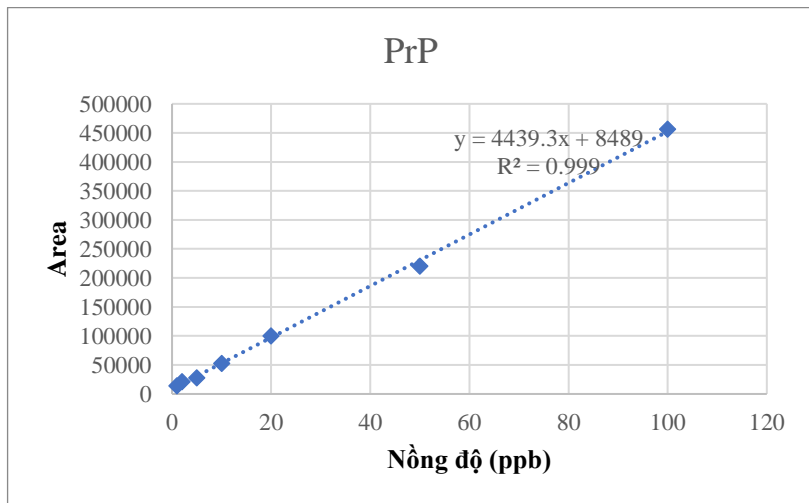
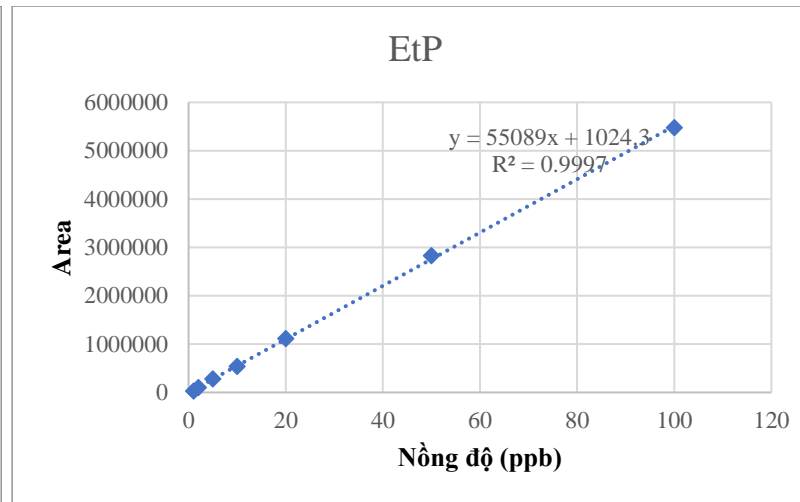
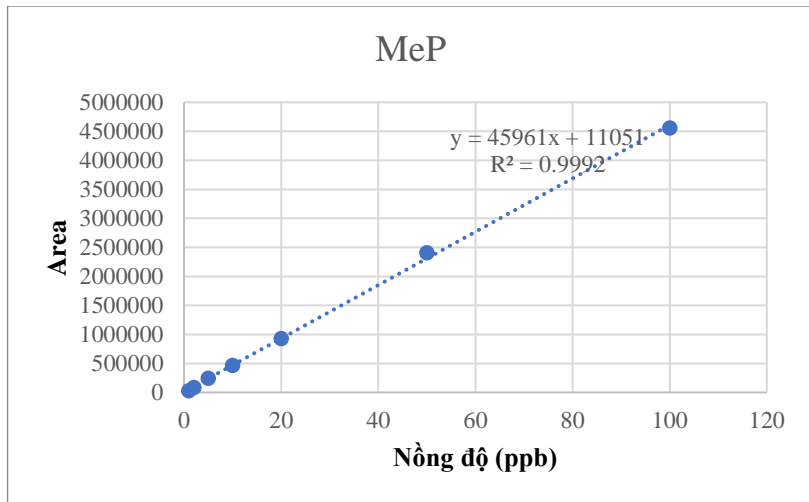
- polychlorinated biphenyls in food web components from Zhoushan fishing ground, China, *Marine Pollution Bulletin*, 142, pp. 613-619.
77. Wang, Wei and Kurunthachalam Kannan, 2016, Fate of Parabens and Their Metabolites in Two Wastewater Treatment Plants in New York State, United States, *Environmental Science & Technology*, 50 (3), pp. 1174-1181.
 78. Ma, Wan-Li, Xue Zhao, Zi-Feng Zhang, Tie-Fu Xu, Fu-Jie Zhu, et al., 2018, Concentrations and fate of parabens and their metabolites in two typical wastewater treatment plants in northeastern China, *Science of The Total Environment*, 644, pp. 754-761.
 79. Hattam, Caroline, Jonathan P. Atkins, Nicola Beaumont, Tobias Börger, Anne Böhnke-Henrichs, et al., 2015, Marine ecosystem services: Linking indicators to their classification, *Ecological Indicators*, 49, pp. 61-75.
 80. Tseng, Ming-Lang, Kuo-Jui Wu, Chia-Hao Lee, Ming K. Lim, Tat-Dat Bui, et al., 2018, Assessing sustainable tourism in Vietnam: A hierarchical structure approach, *Journal of Cleaner Production*, 195, pp. 406-417.
 81. Sánchez Rodríguez, A., M. Rodrigo Sanz, and J. R. Betancort Rodríguez, 2015, Occurrence of eight UV filters in beaches of Gran Canaria (Canary Islands). An approach to environmental risk assessment, *Chemosphere*, 131, pp. 85-90.

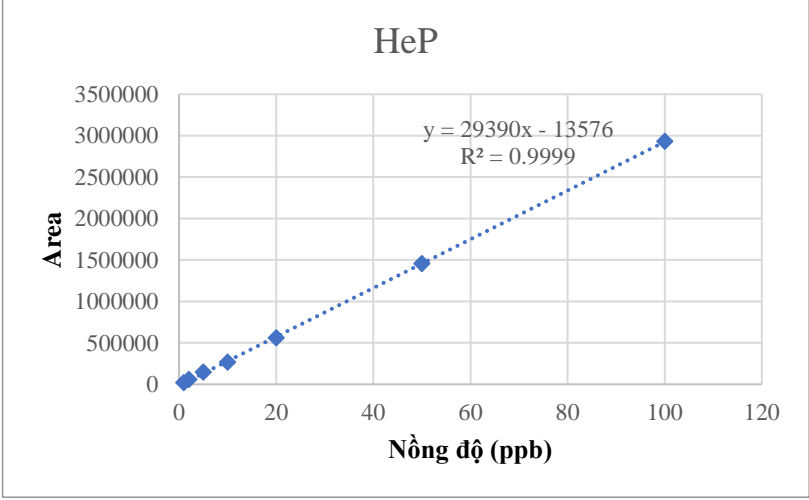
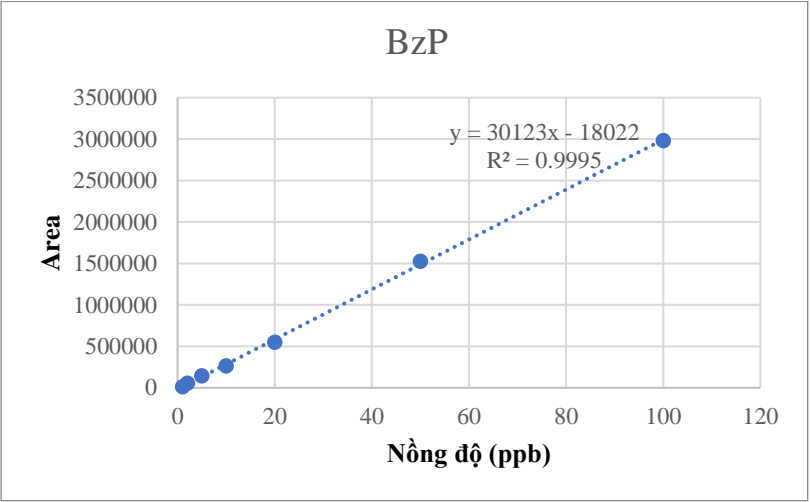
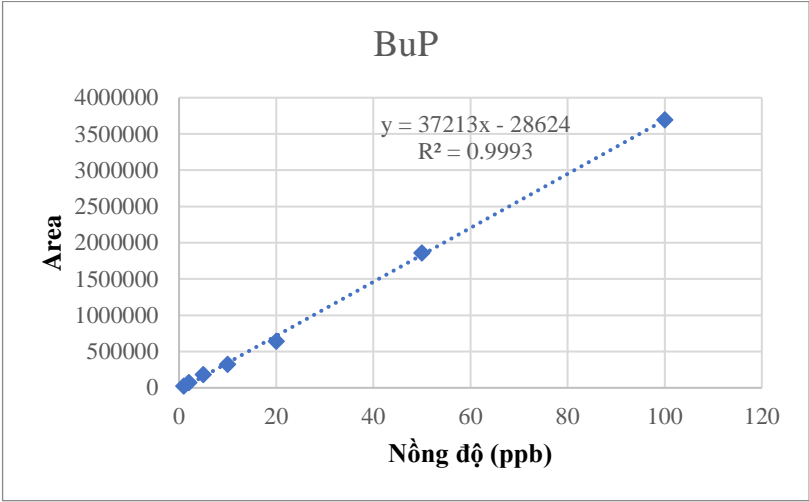
PHỤ LỤC

Hình PL – 1: Sắc ký đồ của chất chuẩn

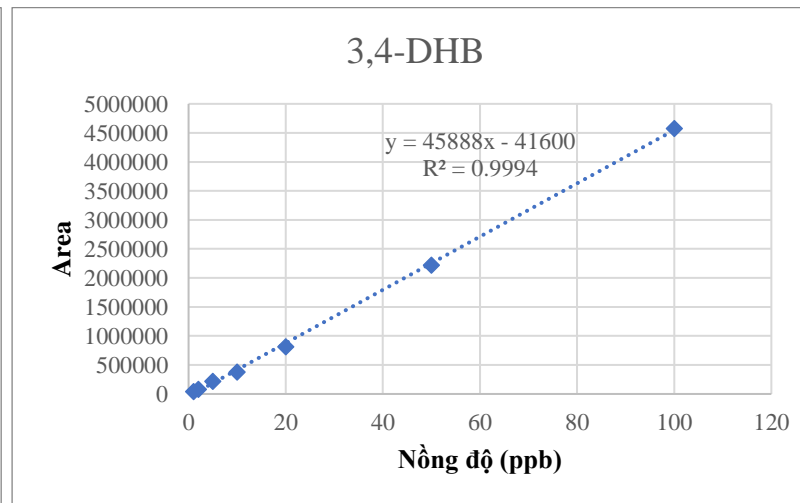
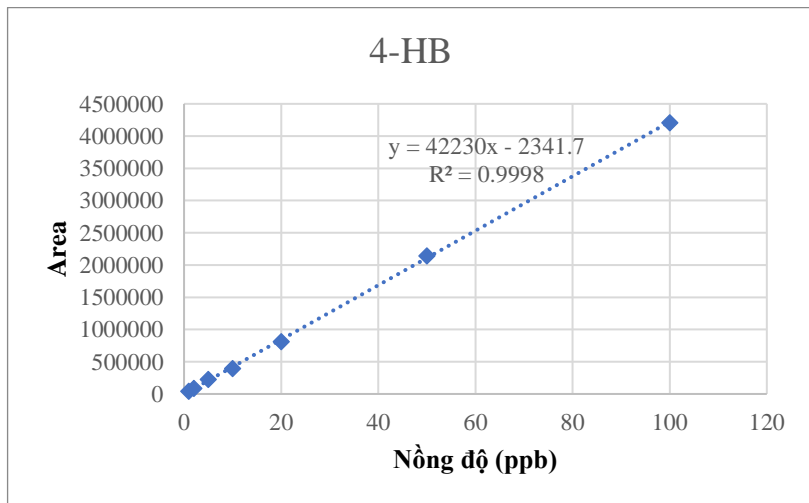
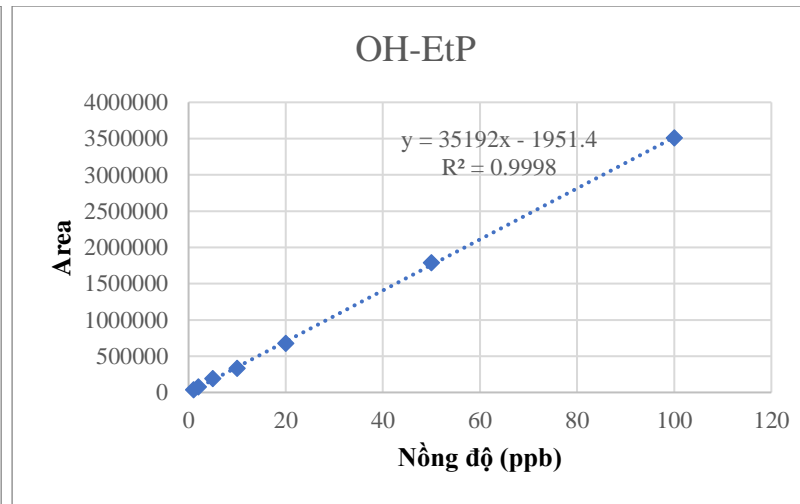
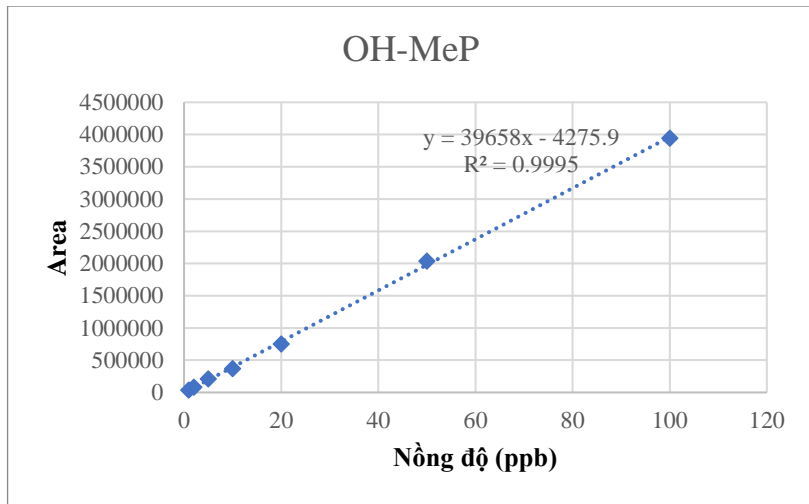


Hình PL – 2: Đường chuẩn của các hợp chất PB





Hình PL – 3: Đường chuẩn của các hợp chất m-PB



Bảng PL – 1: Chi tiết về mẫu sinh vật biển được nghiên cứu

Loài	Tên khoa học	Kí hiệu	Vùng	Số lượng mẫu	Hàm lượng ậ̉m (%)	Hàm lượng lipid (%)
Cá bon ngộ (n=19)	<i>Psettodes erumei</i>	BN	Bắc	6	68,3 – 74,3	1,5 – 3,8
			Trung	7		
			Nam	6		
Cá bạc má (n=19)	<i>Rastrelliger kanagurta</i>	BM	Bắc	6	69,3 – 73,2	10,5 – 14,8
			Trung	7		
			Nam	6		
Cá hó (n=16)	<i>Trichiurus lepturus</i>	H	Bắc	5	68,8 – 72,9	1,1 – 3,2
			Trung	6		
			Nam	5		
Cá chỉ vàng (n=19)	<i>Selaroides leptolepis</i>	CV	Bắc	6	70,3 – 75,7	4,2 – 6,6
			Trung	7		
			Nam	6		
Cá chim trắng (n=19)	<i>Pampus argenteus</i>	CT	Bắc	6	67,9 – 72,1	1,6 – 4,8
			Trung	7		
			Nam	6		
Ngao (n=19)	<i>Meretrix lyrata</i>	N	Bắc	6	70,4 – 80,7	1,1 – 2,3
			Trung	7		
			Nam	6		

Bảng PL – 2: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng dung môi chiết ACN

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	75,99	48,58	81,75	87,26	86,24	75,58	80,76	71,77	76,07	71,45	82,44
	SD	3,96	4,54	3,82	4,40	1,62	2,65	10,11	9,76	4,61	4,52	5,18
BM	R (%)	74,17	61,50	80,29	49,35	80,58	73,95	75,42	69,51	81,32	79,73	49,11
	SD	4,21	3,62	8,35	6,16	8,00	3,29	4,43	4,79	1,61	4,43	4,26
H	R (%)	89,02	88,41	86,19	88,68	71,47	93,35	85,95	81,40	89,15	77,31	89,74
	SD	4,52	9,40	5,46	8,00	4,43	9,31	3,62	4,27	7,16	3,83	7,53
CV	R (%)	89,16	71,25	88,56	83,84	84,15	83,41	78,03	79,32	78,91	98,53	87,82
	SD	4,91	7,63	3,11	2,83	7,41	3,37	4,35	3,87	5,17	4,81	5,26
CT	R (%)	73,46	86,72	87,38	87,99	74,28	86,43	79,83	51,69	82,29	88,92	77,19
	SD	3,30	2,91	5,85	8,35	3,87	4,43	5,09	3,76	1,61	4,65	2,80
N	R (%)	87,32	86,71	84,49	86,98	69,77	91,65	84,25	79,70	86,15	75,61	88,04
	SD	2,82	7,70	3,76	6,30	2,73	7,61	1,92	2,57	5,16	2,13	5,83

Bảng PL – 3: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng dung môi chiết ACN + AA 1%

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	86,40	98,62	95,96	105,21	92,94	91,10	92,78	110,24	88,86	96,59	100,32
	SD	5,27	9,16	8,68	7,34	5,27	6,22	9,10	8,48	6,07	8,63	8,13
BM	R (%)	108,95	104,80	109,40	100,97	105,00	112,18	109,15	104,46	96,18	100,28	104,23
	SD	4,09	4,26	4,19	5,52	6,38	4,50	2,25	4,45	5,52	3,65	3,55
H	R (%)	95,39	89,55	91,51	98,25	96,12	94,47	94,81	102,16	98,06	93,47	87,43
	SD	3,68	2,53	4,48	3,11	4,49	4,01	1,96	4,26	6,38	6,20	8,50
CV	R (%)	99,59	98,99	79,88	95,65	94,85	101,38	105,89	120,54	106,58	106,89	93,25
	SD	5,30	4,11	3,09	4,05	4,53	18,69	5,12	3,91	4,01	9,17	5,38
CT	R (%)	108,14	98,72	97,77	97,76	98,36	102,74	105,67	106,69	98,53	96,26	91,28
	SD	4,71	2,95	4,51	4,79	2,25	3,50	8,19	2,93	3,55	7,22	9,27
N	R (%)	93,69	87,85	89,81	96,55	94,42	92,77	93,11	100,46	96,06	91,77	85,73
	SD	1,98	0,83	2,78	1,41	2,79	2,31	0,26	2,56	4,38	4,50	6,80

Bảng PL – 4: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng vật liệu chiết EMR

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	84,62	83,92	83,43	79,05	69,62	73,74	75,93	93,32	86,56	92,00	86,14
	SD	4,11	7,20	3,64	2,65	2,24	2,76	3,35	4,71	4,02	3,11	4,31
BM	R (%)	94,62	87,46	89,10	66,75	71,23	78,94	83,10	70,84	82,22	87,83	81,55
	SD	2,26	3,19	8,14	5,00	3,20	10,89	8,67	5,79	4,83	8,05	4,35
H	R (%)	72,91	79,70	77,39	76,88	65,62	65,26	79,46	73,12	75,73	69,11	66,59
	SD	6,85	9,19	5,26	10,11	9,10	9,47	12,12	8,17	9,48	8,32	8,28
CV	R (%)	75,56	69,91	82,94	73,32	91,45	88,20	70,47	74,00	91,70	72,31	78,52
	SD	11,11	10,26	2,48	5,87	8,83	6,40	11,34	9,01	9,15	5,20	6,40
CT	R (%)	89,04	81,57	72,38	83,10	76,45	66,75	86,50	79,95	68,95	77,76	86,35
	SD	5,04	4,32	3,58	7,20	6,30	7,19	7,09	3,10	8,22	4,10	4,26
N	R (%)	66,91	73,70	71,39	70,88	59,62	59,26	73,46	67,12	69,73	63,11	60,59
	SD	5,85	8,19	4,26	9,11	8,10	8,47	11,12	7,17	8,48	7,32	7,28

Bảng PL-5: Kết quả quá trình sử dụng vật liệu PSA

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	83,61	74,83	75,18	73,89	76,53	80,81	76,73	76,73	81,82	85,83	77,19
	SD	5,35	7,91	5,20	4,29	2,42	2,43	5,60	8,46	5,46	3,16	5,01
BM	R (%)	92,66	93,19	70,34	63,62	67,84	90,97	66,52	59,44	93,37	65,72	86,54
	SD	6,55	3,53	7,70	4,99	8,73	7,13	4,71	6,26	4,19	3,86	3,91
H	R (%)	58,34	70,98	70,29	78,42	51,03	61,33	67,22	73,40	62,00	55,38	60,28
	SD	6,76	5,13	5,83	7,84	6,38	9,97	13,05	7,74	12,10	8,01	8,74
CV	R (%)	63,13	67,59	80,24	71,47	94,99	78,96	59,08	65,56	82,49	88,19	77,70
	SD	11,05	10,11	3,04	8,24	6,56	4,14	8,39	6,09	9,05	6,23	6,04
CT	R (%)	63,70	82,63	92,01	65,27	59,92	79,16	74,80	77,08	76,68	72,82	59,93
	SD	5,98	4,04	5,20	6,83	7,36	9,46	4,14	2,67	18,03	10,65	8,47
N	R (%)	52,34	64,98	64,29	72,42	45,03	55,33	61,22	67,40	56,00	49,38	54,28
	SD	5,76	4,13	4,83	6,84	5,38	8,97	12,05	6,74	11,10	7,01	7,74

Bảng PL – 6: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng vật liệu EMR+PSA

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	104,97	98,71	98,11	97,77	97,79	91,55	98,43	106,27	98,58	108,29	92,43
	SD	3,18	5,10	2,96	2,52	1,50	2,38	2,89	4,41	3,90	2,53	3,34
BM	R (%)	107,30	113,48	98,78	93,87	82,73	108,70	98,48	94,99	113,70	102,50	99,86
	SD	3,58	2,99	3,00	2,84	2,98	3,66	2,79	2,17	3,88	1,63	1,83
H	R (%)	103,52	86,04	96,31	118,46	101,81	98,04	96,78	101,48	107,01	112,34	106,94
	SD	4,33	5,13	5,16	6,48	8,28	4,98	10,36	5,38	7,52	7,70	6,64
CV	R (%)	99,03	105,06	103,82	97,75	101,85	108,05	101,91	93,51	106,77	100,44	102,10
	SD	5,91	7,60	2,07	5,38	2,30	1,41	6,87	5,04	4,79	4,26	4,47
CT	R (%)	96,39	101,74	106,38	104,61	99,25	100,14	103,89	105,20	96,61	98,47	98,24
	SD	3,36	3,93	3,51	5,29	4,81	5,33	3,63	2,37	6,13	3,72	2,99
N	R (%)	97,52	80,04	90,31	112,46	95,81	92,04	90,78	95,48	101,01	106,34	100,94
	SD	3,33	4,13	4,16	5,48	7,28	3,98	9,36	4,38	6,52	6,70	5,64

Bảng PL – 7: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng điều kiện hóa hơi Nitrogen 30°C

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	67,41	84,96	68,88	77,64	68,06	69,15	79,65	87,98	67,03	83,43	68,16
	SD	2,71	2,50	5,05	8,56	9,88	7,56	3,57	3,75	1,90	2,58	5,57
BM	R (%)	76,88	83,66	86,33	83,02	75,20	67,61	83,68	79,74	90,13	90,02	71,80
	SD	6,24	10,47	5,01	7,31	8,80	17,27	11,94	6,01	6,26	8,26	5,35
H	R (%)	84,16	75,63	95,94	84,12	85,56	74,29	69,37	62,45	78,68	75,43	81,27
	SD	11,03	12,73	11,19	12,01	2,97	19,60	6,69	15,51	17,96	16,54	7,26
CV	R (%)	92,70	83,23	75,01	89,36	79,06	84,92	87,42	96,74	89,99	79,82	68,86
	SD	9,00	7,11	9,51	8,09	7,96	2,34	3,58	4,57	13,23	7,88	6,77
CT	R (%)	72,46	83,25	75,41	73,94	80,81	72,60	79,04	78,68	74,44	85,09	75,79
	SD	3,50	2,75	9,27	5,25	6,22	5,37	5,73	8,45	4,15	8,02	4,24
N	R (%)	71,16	62,63	82,94	71,12	72,56	61,29	56,37	49,45	65,68	62,43	68,27
	SD	8,03	9,73	8,19	9,01	1,03	16,60	3,69	12,51	14,96	13,54	4,26

Bảng PL – 8: Kết quả quá trình khảo sát sử dụng điều kiện hóa hơi Nitrogen 1°C

Loài		MeP	EtP	PrP	iPrP	BuP	BzP	HeP	OH-MeP	OH-EtP	4-HB	3,4-DHB
BN	R (%)	91,09	96,93	101,06	97,17	88,65	90,28	94,06	101,25	82,38	107,66	101,66
	SD	1,77	1,44	3,48	4,73	4,94	3,90	2,61	2,20	1,57	1,71	3,59
BM	R (%)	100,95	92,42	98,34	108,51	90,13	99,06	99,86	94,76	103,06	102,27	82,98
	SD	4,88	7,53	4,64	3,71	6,47	9,04	6,78	5,72	5,64	4,49	13,06
H	R (%)	97,84	91,32	103,49	106,83	95,28	80,05	83,28	81,19	96,14	103,43	109,36
	SD	3,71	6,70	5,06	7,51	2,49	8,27	4,62	5,62	8,76	5,76	2,68
CV	R (%)	98,28	90,96	95,30	120,53	110,82	102,15	98,79	111,49	98,10	92,92	88,50
	SD	5,29	3,99	7,80	5,22	6,37	2,14	3,09	3,09	6,78	4,15	4,54
CT	R (%)	97,26	103,18	101,77	80,24	97,98	100,07	100,79	92,39	95,88	103,32	90,79
	SD	2,99	2,37	4,23	4,49	3,40	3,36	3,82	4,38	2,68	2,86	2,38
N	R (%)	84,84	78,32	90,49	93,83	82,28	67,05	70,28	68,19	83,14	90,43	96,36
	SD	0,71	3,70	2,06	4,51	1,51	5,27	1,62	2,62	5,76	2,76	3,20

Số: 1068 /QĐ-HVKHCN

Hà Nội, ngày 25 tháng 9 năm 2023

QUYẾT ĐỊNH
Về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ
GIÁM ĐỐC
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Căn cứ Quyết định số 303/QĐ-VHL ngày 01/3/2023 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 15/2014/TT-BGDĐT ngày 15/5/2014 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;

Căn cứ Quyết định số 775/QĐ-HVKHCN ngày 21/11/2016 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;

Căn cứ Quyết định số 1488/QĐ-HVKHCN ngày 01/11/2021 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận học viên cao học trúng tuyển đợt 2 năm 2022;

Căn cứ Quyết định số 165/QĐ-HVKHCN ngày 03/3/2023 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận đề tài và cử người hướng dẫn luận văn thạc sĩ;

Xét đề nghị của Trưởng khoa Khoa Hóa học, Trưởng phòng Đào tạo.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ cho học viên Phùng Thị Ánh Tuyết với đề tài: **“Nghiên cứu phân tích Paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ”**

Ngành: Hóa phân tích Mã số: 8 44 01 18

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận văn kèm theo Quyết định này.

Điều 2. Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận văn thạc sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ. Quyết định này có hiệu lực trong thời hạn tối đa 60 ngày làm việc kể từ ngày ký và phải đảm bảo thời hạn đào tạo theo quy định của Học viện.

Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

Điều 3. Trưởng phòng Tổ chức – Hành chính và Truyền thông, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, Trưởng khoa Khoa Hóa học, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và học viên cao học có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này. /.

Nơi nhận:

- Như Điều 3;
- Lưu hồ sơ học viên;
- Lưu: VT, ĐT, TN.14.



GIÁM ĐỐC

***GS.TS. Vũ Đình Lâm**

DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ

(Kèm theo Quyết định số 1068/QĐ-HVKHCN ngày 25/9/2023
của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)



Chợ luận văn của học viên: Phùng Thị Ánh Tuyết

* Tên đề tài: “Nghiên cứu phân tích Paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ”.

Ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8 44 01 18

Người hướng dẫn: TS. Bùi Quang Minh – Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

TT	Họ và tên, học hàm, học vị	Chuyên ngành	Cơ quan công tác	Trách nhiệm trong Hội đồng
1.	GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền	Hóa hữu cơ	Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm KHCNVN	Chủ tịch
2.	TS. Nguyễn Thị Phương Mai	Hóa môi trường	Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội	Phản biện 1
3.	TS. Nguyễn Thị Thu Phương	Hóa phân tích	Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội, Bộ Công Thương	Phản biện 2
4.	TS. Dương Thị Hạnh	Hóa phân tích	Viện Công nghệ môi trường, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên
5.	TS. Trịnh Thu Hà	Hóa phân tích	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên- Thư ký

Hội đồng gồm 05 thành viên./.

Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2023

BIÊN BẢN HỌP HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ

Thực hiện Quyết định số 1068/QĐ-HVKHCN ký ngày 25 tháng 9 năm 2023 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ của học viên Phùng Thị Ánh Tuyết.

Tên đề tài luận văn: *“Nghiên cứu phân tích Paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật 2 mảnh vỏ”*.

Chuyên ngành: Hoá phân tích

Mã số: 8 44 01 18.

Người hướng dẫn: TS. Bùi Quang Minh

Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao Công nghệ.

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hôm nay ngày 27/10/2023, Hội đồng đã họp tại phòng họp 1705, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào lúc 9^h 00'. Hội đồng gồm 05 thành viên:

TT	Họ và tên	Chức danh
1.	GS.TS. Nguyễn Văn Tuyến	Chủ tịch
2.	TS. Nguyễn Thị Phương Mai	Phản biện 1
3.	TS. Nguyễn Thị Thu Phương	Phản biện 2
4.	TS. Dương Thị Hạnh	Ủy viên
5.	TS. Trịnh Thu Hà	Uy viên - Thư ký

Thành viên vắng mặt: 0

NỘI DUNG LÀM VIỆC

- Đại diện cơ sở đào tạo CV. Nguyễn Thị Ngân tuyên bố lý do, đọc quyết định của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá Luận văn và đề nghị Chủ tịch Hội đồng điều khiển phiên họp.
- Chủ tịch Hội đồng GS.TS. Nguyễn Văn Tuyến điều khiển phiên họp, công bố danh sách thành viên có mặt và thông qua chương trình buổi bảo vệ.
- TS. Trịnh Thu Hà thư ký Hội đồng đọc lý lịch khoa học và bảng điểm của học viên.



Các thành viên Hội đồng và những người tham dự đều đồng ý về lý lịch khoa học và quá trình đào tạo của học viên Phùng Thị Ánh Tuyết.

4. Học viên Phùng Thị Ánh Tuyết trình bày nội dung luận văn trong thời gian 30 phút.

5. Phản biện 1: TS. Nguyễn Thị Phương Mai đọc nhận xét (có văn bản kèm theo) và đưa ra một số góp ý và câu hỏi như sau:

- Cần Việt hóa các thuật ngữ (ví dụ: chuyển hóa chuỗi thức ăn... áp suất kém
- Chương 2:

Hình vẽ mờ, đơn vị trục tung, trục hoành, dấu ,)

Câu hỏi 1: Mục đích của đông khô là gì?

Câu hỏi 2: Sử dụng nước siêu tinh khiết là gì?

Học viên trả lời câu hỏi 1: Mục đích của việc đông khô mẫu nhằm mục đích là khô mẫu (sau đó đông nhất mẫu), mà không bị mất các chất cần phân tích do quá trình làm khô mẫu bởi nhiệt.

Học viên trả lời câu hỏi 2: Nước siêu tinh khiết lấy từ hệ thống lọc nước MilliQ (Merck, Đức) tại phòng thí nghiệm.

6. Phản biện 2: TS. Nguyễn Thị Thu Phương đọc nhận xét (có văn bản kèm theo) và đưa ra một số góp ý và câu hỏi như sau:

- Lỗi in ấn
- In màu các hình vẽ để dễ theo dõi
- Bổ sung thêm tài liệu tham khảo về paraben trong thực phẩm.
- Nên chuyển từ tối ưu sang từ khảo sát.
- Số liệu bảng 3.5; 3.6
- Chú ý về làm tròn số, (phần LOD, LOQ), dấu (.) chuyển thành (,)
- Bảng 3.10 nên chuyển sang vẽ hình vẽ.

Câu hỏi: Khoảng tuyến tính trong đường chuẩn có đơn vị là gì?

Học viên trả lời: Khoảng tuyến tính có đơn vị là ng/mL.

7. Các thành viên khác trong Hội đồng đưa ra ý kiến nhận xét và đặt câu hỏi

TS. Dương Thị Hạnh đọc bản nhận xét (có văn bản kèm theo) và có ý kiến góp ý:

- Lời cảm ơn nên theo mẫu Học viện Khoa học công nghệ
- Sắp xếp tài liệu trong bảng chữ viết tắt theo thứ tự A-Z.
- Kí hiệu các hóa chất theo các nghiên cứu đã công bố (acetonitrile: ACN....)
- Thêm nội dung nghiên cứu vào mục cuối cùng của mở đầu.
- Trích dẫn tài liệu tham khảo phần độc tính của PB.

- Lấy mẫu: Tài liệu tham khảo cần trích dẫn
- Bảng đặc tính mẫu, nên bổ sung chi tiết từng địa điểm và chuyển vào phụ lục.
- Cụ thể điều kiện của bảo quản mẫu
- Nêu tính chất của cột chiết tách mẫu.
- Tối ưu hóa điều kiện thiết bị; Nên đưa thêm điều kiện chuẩn của thiết bị, để thấy được luận văn tối ưu cái gì.
- Giá trị HI nên bỏ từ ‘cực kỳ’
- Viết cô đọng lại phân kết luận
- Chương 3, trích dẫn tài liệu tham khảo về các dung môi, tại sao lại chọn 2 dung môi này

Câu hỏi 1: Tại sao cần có 1 gam mẫu? Độ chính xác như thế nào?

Câu hỏi 2: Kiểm soát nhiệt độ của bình siêu âm?

Học viên trả lời câu hỏi 1: Mẫu đã được làm khô, nghiền nhỏ và đồng nhất kỹ nên chỉ lấy khối lượng 1g để phù hợp với quy trình chiết.

Học viên trả lời câu hỏi 2: Nhiệt độ bể siêu âm dao động 40 ± 5 °C. Được kiểm soát bằng cách mở nắp bình và thêm nước lạnh khi nhiệt độ trong bể siêu âm tăng.

TS. Trịnh Thu Hà, thư ký, đọc bản nhận xét (có văn bản kèm theo).

GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền, chủ tịch Hội đồng, nhận xét và góp ý:

8. Hội đồng họp kín và cho điểm

- Hội đồng bầu Ban kiểm phiếu gồm 3 thành viên

Trưởng ban: TS. Nguyễn Thị Phương Mai

Ủy viên: TS. Dương Thị Hạnh

Ủy viên: TS. Trịnh Thu Hà

Kết quả kiểm phiếu như sau:

Số phiếu phát ra: 05

Số phiếu thu về: 05

Tổng số điểm: 44,3

Điểm trung bình: 8,86

Điểm thưởng công trình công bố: 1

Tổng điểm đánh giá luận văn và thưởng công trình công bố: 9,86

- Kết luận của Hội đồng: Luận văn đạt yêu cầu.
- Tính không trùng lặp nội dung và đề tài với các công bố:



Đề tài luận văn không trùng lặp với các công trình khoa học đã công bố ở trong và ngoài nước. Nội dung luận văn phù hợp với mã số của chuyên ngành Hóa Phân tích. Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ và trung thực. Các phương pháp đề tài sử dụng là phù hợp, hiện đại và tin cậy. Nội dung nghiên cứu rõ ràng, phù hợp với mục tiêu của đề tài. Kết quả nghiên cứu đạt được mục tiêu của đề tài luận văn. Kết quả nghiên cứu của luận văn có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

9. Trưởng ban kiểm phiếu TS. Nguyễn Thị Phương Mai công bố kết quả điểm của luận văn.

10. Chủ tịch Hội đồng GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên công bố kết quả, yêu cầu học viên chỉnh sửa luận văn với các nội dung sau:

- Hoàn thiện luận văn theo những góp ý của các phản biện và các thành viên trong Hội đồng.

- Chỉnh sửa lỗi chính tả và in ấn.

Chủ tịch Hội đồng GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên tuyên bố Hội đồng đã hoàn thành nhiệm vụ và trao lại quyền điều khiển cho Cơ sở đào tạo.

Buổi họp đã kết thúc vào 11^h 30'' ngày 27/10/2023.

Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2023

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG

TS. Trịnh Thu Hà

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**




Nguyễn Thị Trung

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Nguyễn Thị Phương Mai

Học hàm, học vị: Tiến sĩ

Chuyên ngành: Hóa học môi trường

Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Họ và tên học viên: Phùng Thị Ánh Tuyết

Tên đề tài: Nghiên cứu phân tích paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8 44 01 18

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn:

Paraben là tên gọi chung của một nhóm chất bảo quản hóa học được sử dụng phổ biến trong công nghiệp, đặc biệt trong dược phẩm, sản phẩm chăm sóc cá nhân và thực phẩm. Paraben có tác động xấu đến môi trường và sức khỏe con người do nhóm hợp chất này gây rối loạn nội tiết, có những tác động liên quan đến quá trình gây vô sinh ở nam giới, lão hóa da, có mối liên hệ với bệnh ung thư vú. Paraben tìm thấy trong các sản phẩm tiêu dùng và rác thải, vì vậy sinh vật sống dưới nước có thể bị phơi nhiễm paraben do sống trong môi trường ô nhiễm. Vì vậy, việc kiểm soát chất lượng thủy hải sản, cụ thể là hàm lượng paraben do ảnh hưởng từ môi trường sống, nguồn thức ăn là cần thiết để đảm bảo chất lượng an toàn thực phẩm.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo:

Luận văn không trùng lặp về số liệu, nhận xét cũng như kết luận so với các công trình, luận văn và luận án đã công bố ở trong và ngoài nước. Trích dẫn tài liệu rõ ràng, đầy đủ và trung thực.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo:

Tên đề tài và những nội dung của luận văn phù hợp với chuyên ngành hóa phân tích, mã số 8440118

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn:

Tác giả sử dụng thiết bị sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối khối phổ phân giải cao (UHPLC-HRMS) với độ chính xác và độ lặp lại tốt, các hóa chất thí nghiệm, chất chuẩn sử dụng trong phân tích là hóa chất tinh khiết, đảm bảo kết quả thu được có độ tin cậy và chính xác cao. Phương pháp lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu theo quy chuẩn quốc tế và Việt Nam

5. Kết quả nghiên cứu của luận văn:

- Đã xây dựng được phương pháp phân tích lượng vết paraben và hợp chất chuyển hóa của chúng trong cá biển bằng thiết bị sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối khối phổ phân giải cao (UHPLC-HRMS)
- Đã đưa ra được các giá trị sử dụng của phương pháp (hiệu suất thu hồi, giới hạn định lượng, giới hạn phát hiện, độ lệch chuẩn...)
- Hàm lượng tổng paraben trong các mẫu nằm trong khoảng từ 219,8 ng/g đến 489,9 ng/g. Trong đó thành phần chủ yếu là EtP và MeP điều này phù hợp với đặc tính tích lũy sinh học của các hợp chất này. Các m-PB phổ biến trong các mẫu là 4-HB và 3,4-DHB; phù hợp với sự tồn tại của các hợp chất này trong tự nhiên.
- Đánh giá rủi ro đối với sức khỏe con người cho thấy nguy cơ ảnh hưởng sức khỏe của hợp chất PB và m-PB đối với người là không đáng kể

6. Đóng góp mới của luận văn:

- Đã xây dựng được quy trình xác định paraben và hợp chất chuyển hóa của chúng bằng thiết bị sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối khối phổ phân giải cao (UHPLC-HRMS).
- Đã đưa ra bộ số lượng hực hàm lượng paraben và dẫn xuất của chúng trong cá ở một số vùng biển Việt Nam. Bước đầu cho thấy hàm lượng paraben trong cá không gây ảnh hưởng đến sức khỏe con người

7. Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức:

Luận văn được bố cục hợp lý, tuy nhiên còn một số lỗi cần được bổ sung để luận văn được tốt hơn:

Tổng quan: nhiều từ dùng chưa chính xác như chuyển giao vào chuỗi thức ăn, phương pháp điện di mao quản có ưu điểm là tiết kiệm (tiết kiệm cái gì?), áp suất kém -> áp suất thấp;

Chương 2: tối ưu vật liệu tinh sạch -> tối ưu vật liệu (tr 32),

Chương 3: Đánh giá sức khỏe: kiểm tra lại đơn vị HQ, có % hay không?

Hình vẽ mờ, không có đơn vị trục tung

Trang 45: đun sôi độc quyền trên bề mặt chất lỏng?

Chỉnh sửa các lỗi chính tả: trang 7, 13, 15, ...

Bổ sung danh mục viết tắt: dw

Câu hỏi:

Mục đích của đông khô là gì?

Dựa vào đâu để xác định tiêu chuẩn nước siêu tinh khiết?

Tại sao lại làm lạnh ở 60 phút?

Giá trị $t_{0,01, n-1}$ là bao nhiêu ?

8. Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế hay không?

Các số liệu có độ tin cậy cao, học viên có thể viết bài đăng trên tạp chí khoa học chuyên ngành

9. Kết luận chung (khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Thạc sĩ được hay không?):

Luận văn giải quyết được vấn đề đặt ra có tính cấp thiết, mục tiêu rõ ràng, ý nghĩa khoa học và thực tiễn, đáp ứng được các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ. Đề nghị đưa luận văn ra bảo vệ để học viên có thể nhận được học vị Thạc sĩ.

Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2023

Xác nhận của cơ quan công tác

Người phản biện

(Ký, ghi rõ họ tên)



Nguyễn Thị Phương Mai

Lưu ý:

- Nhận xét được làm thành 02 bản, có chữ ký của người nhận xét và gửi về phòng Đào tạo 02 ngày trước buổi bảo vệ.
- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Ngân phòng Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội. ĐT: 0989322368

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Nguyễn Thị Thu Phương

Học hàm, học vị: Tiến sĩ

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Cơ quan công tác: Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

Họ và tên học viên: Phùng Thị Ánh Tuyết

Tên đề tài: *Nghiên cứu phân tích paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ*

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8440118

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn:

Paraben là tên gọi chung của một nhóm chất bảo quản hóa học được sử dụng phổ biến trong công nghiệp, một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy paraben có tác động xấu đến môi trường và sức khỏe con người. Đối với thực phẩm, Việt Nam chưa có những quy định cụ thể về ngưỡng cho phép của các hợp chất paraben. Vì vậy, việc phân tích, đánh giá khả năng tích lũy hàm lượng paraben trong mẫu thực phẩm là điều cần thiết, có tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn để kiểm soát chất lượng vệ sinh an toàn thực phẩm cũng như sức khỏe của người tiêu dùng.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo:

Nội dung đề tài không trùng lặp so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; có tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo:

Giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo Hóa phân tích hoàn toàn có sự phù hợp.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn:

Các phương pháp nghiên cứu hóa lý sử dụng trong luận văn như phương pháp chiết pha rắn SPE, phương pháp sắc ký lỏng UHPLC có tính hiện đại nên kết quả phân tích có độ tin cậy cao.

5. Kết quả nghiên cứu của luận văn:

- Đã xây dựng được phương pháp phân tích phù hợp để xác định 7 hợp chất paraben và 4 hợp chất chuyển hóa của chúng trong mẫu thủy hải sản.
- Đã áp dụng được phương pháp xây dựng để xác định chất phân tích trong mẫu cá biển và động vật hai mảnh vỏ tại một số chợ tại 3 miền của Việt Nam.
- Đã đánh giá được khả năng tích lũy và rủi ro sức khỏe đối với con người của nhóm hợp chất paraben

6. Đóng góp mới của luận văn:

- Đã xây dựng được phương pháp xây dựng để xác định 7 hợp chất paraben và 4 hợp chất chuyển hóa của chúng trong mẫu thủy hải sản; đánh giá được khả năng tích lũy và rủi ro sức khỏe đối với con người của nhóm hợp chất paraben.

7. Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức:

- Mục 1.1.7, nên bổ sung thêm các nghiên cứu về paraben trong thực phẩm, mỹ phẩm ở Việt Nam.
- Xem xét lại cách đặt tên chương 2
- Phần xử lý mẫu và phân tích mẫu nên chuyển sang sau phần xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp.
- Các nội dung về “tối ưu hóa....” nên thay bằng “Khảo sát....” do các thí nghiệm chưa đủ để tính toán tối ưu
- Số liệu bảng 3.5, 3.6 không nên trình bày theo bảng vì số liệu lặp lại, xem lại cách làm tròn số của MDL, MQL
- Mục kết luận nên viết ngắn gọn, xúc tích hơn.
- Nên bổ sung một số sắc ký đồ phân tích mẫu vào phần phụ lục.

- Căn chỉnh lại format ở trang 4, 23, 30, chỉnh sửa format các công thức ở trang 34, 35, 46, Chuyển các số liệu từ dấu chấm sang dấu phẩy (theo tiếng Việt), một số hình vẽ nên in màu để dễ theo dõi

Câu hỏi: Giải thích tại sao có nhiều mẫu có hàm lượng nhỏ hơn MDL trong bảng 3.10 trang 52?

8. Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế hay không?

Nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế.

9. Kết luận chung (khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Thạc sĩ được hay không?):

Đề tài đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Thạc sĩ.

Hà Nội, ngày tháng 10 năm 2023

Người phản biện

(Ký, ghi rõ họ tên)



Nguyễn Thị Thu Phương

**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA LUẬN VĂN
THEO KẾT LUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ**

Họ tên học viên: Phùng Thị Ánh Tuyết

Lớp: 2021B

Tên đề tài luận văn: Nghiên cứu phân tích Paraben và dẫn xuất của chúng trong cá biển và động vật hai mảnh vỏ

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8440118

Người hướng dẫn khoa học: TS. Bùi Quang Minh

Ngày bảo vệ luận văn: 27/10/2023

Căn cứ biên Bản họp Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ, học viên đã chỉnh sửa luận văn như sau:

STT	Nội dung đề nghị bổ sung, chỉnh sửa	Nội dung đã bổ sung, chỉnh sửa
1	Sắp xếp danh mục viết tắt theo thứ tự alphabet	Đã sắp xếp lại danh mục viết tắt theo thứ tự alphabet tại trang iii-v
2	Bổ sung nội dung nghiên cứu trong phần Mở đầu	Phần nội dung nghiên cứu được bổ sung trong phần Mở đầu trang 2
3	Thay đổi thứ tự danh mục và đổi tên danh mục	Thứ tự và tên danh mục đã được thay đổi trong chương 2 và chương 3
4	Bổ sung thông tin về vật liệu sử dụng	Thông tin và đặc tính của các vật liệu sử dụng được bổ sung vào các mục 1.3.2.1 và 1.3.2.2 trang 23
5	Bổ sung tài liệu tham khảo	Đã bổ sung tài liệu tham khảo trong các mục 1.1.5 và 1.1.7



6	Rút gọn kết luận	Đã rút gọn chương 4: Kết luận và bổ sung phân kiến nghị
7	Bổ sung sắc ký đồ mẫu	Một số sắc ký đồ của mẫu đã được bổ sung trong phần phụ lục
8	Sửa lỗi chính tả, lỗi in ấn	Đã sửa lỗi chính tả xuyên suốt luận văn
9	Căn chỉnh lại bảng, hình, công thức	Đã căn chỉnh lại bảng, công thức và độ phân giải của hình vẽ xuyên suốt luận văn

Hà Nội, ngày 09 tháng 11 năm 2023

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

HỌC VIÊN



GS.TS Nguyễn Văn Tuyên



TS. Bùi Quang Minh



Phùng Thị Ánh Tuyết

XÁC NHẬN CỦA HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
KT.GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC



Nguyễn Thị Trung

