



TẠP CHÍ KHOA HỌC ĐẠI HỌC ĐỒNG THÁP

Dong Thap University Journal of Science

Số Đặc biệt Hội nghị Khoa học tự nhiên

Đồng bằng sông Cửu Long lần IV

ISSN 0866-7675 | e-ISSN 2815-567X



DOI: <https://doi.org/10.52714/dthu.14.04S.2025.1586>

KHẢO SÁT HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA CÁC HỢP CHẤT WELLS-DAWSON POLYOXOMETALATE

Lương Thị Kim Nga* và Nguyễn Thị Ngọc Trân

Bộ môn Hoá học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

*Tác giả liên hệ, Email: ltknga@ctu.edu.vn

Lịch sử bài báo

Ngày nhận: 29/5/2025; Ngày nhận chỉnh sửa: 19/7/2025; Ngày duyệt đăng: 27/7/2025

Tóm tắt

Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của 8 hợp chất Wells-Dawson polyoxometalate (POM) bao gồm α - $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ và β - $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 19H_2O$ (P_2W_{18}), $K_{10}[\alpha_2-K_6P_2W_{17}O_{61}] \cdot 20H_2O$ (P_2W_{17}), $K_{15}H[Ce^{IV}(\alpha_2-P_2W_{17}O_{61})_2] \cdot 25H_2O$ ($Ce^{IV}WD$ 1:2), $K_{15}H[Zr(\alpha_2-P_2W_{17}O_{61})_2] \cdot 25H_2O$ ($ZrWD$ 1:2), $Na_{14}[Zr_4(P_2W_{16}O_{59})_2(\mu_3-O)_2(OH)_2(H_2O)_4] \cdot 57H_2O$ ($ZrWD$ 4:2), $\alpha_2-K_8P_2W_{17}O_{61}(Co^{II} \cdot H_2O) \cdot 16H_2O$ ($CoWD$ 1:1), $\alpha_2-K_8P_2W_{17}O_{61}(Ni^{II} \cdot H_2O) \cdot 17H_2O$ ($NiWD$ 1:1) và $\alpha_2-K_8P_2W_{17}O_{61}(Cu^{II} \cdot H_2O) \cdot 16H_2O$ ($CuWD$ 1:1) đối với 05 dòng vi khuẩn bao gồm *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*. Hoạt tính kháng khuẩn của tất cả 8 hợp chất Wells-Dawson POM được khảo sát bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch và/ hoặc phương pháp pha loãng liên tục 2 lần. Kết quả thực nghiệm cho thấy đối với 3 dòng vi khuẩn là *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, tất cả 8 hợp chất WD-POM đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn. Trong đó P_2W_{18} thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt nhất với cả 3 dòng vi khuẩn này và giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định đều là 0,1875 mM, thấp hơn tương ứng lần lượt là 6, 3, 6 lần so với giá trị MIC của đối chứng dương tetracycline. Đối với dòng vi khuẩn *Escherichia coli*, chỉ có P_2W_{18} có khả năng kháng khuẩn với vùng ức chế khuẩn trung bình là $7,33 \pm 0,58$, nhỏ hơn khoảng 4 lần so với đối chứng dương tetracycline. Riêng đối với dòng vi khuẩn *Salmonella* spp., tất cả 8 hợp chất Wells-Dawson POM đều không thể hiện khả năng kháng khuẩn.

Từ khóa: Kháng khuẩn, Wells-Dawson polyoxometalates, phương pháp khuếch tán giếng thạch, phương pháp pha loãng liên tục 2 lần

Trích dẫn: Lương, T. K. N., & Nguyễn, T. N. T. (2025). Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất Wells-Dawson polyoxometalate. *Tạp chí Khoa học Đại học Đồng Tháp*, 14(04S), 269-282. <https://doi.org/10.52714/dthu.14.04S.2025.1586>

Copyright © 2025 The author(s). This work is licensed under a CC BY-NC 4.0 License.

INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF WELLS-DAWSON POLYOXOMETALATES

Luong Thi Kim Nga* and Nguyen Thi Ngoc Tran

Chemistry Department, College of Natural Sciences, Can Tho University, Vietnam

**Corresponding author, Email: lknga@ctu.edu.vn*

Article history

Received: 29/5/2025; Received in revised form: 19/7/2025; Accepted: 27/7/2025

Abstract

*The study aimed to investigate the antibacterial activity of 8 Wells-Dawson polyoxometalate (POM) compounds including α -K₆P₂W₁₈O₆₂.14H₂O and β -K₆P₂W₁₈O₆₂.19H₂O (P₂W₁₈), K₁₀[α -K₆P₂W₁₇O₆₁].20H₂O (P₂W₁₇), K₁₅H[Ce^{IV}(α -P₂W₁₇O₆₁)₂].25H₂O (Ce^{IV}WD 1:2), K₁₅H[Zr(α -P₂W₁₇O₆₁)₂].25H₂O (ZrWD 1:2), Na₁₄[Zr₄(P₂W₁₆O₅₉)₂ (μ -O)₂(OH)₂(H₂O)₄].57H₂O (ZrWD 4:2), α -K₈P₂W₁₇O₆₁(Co^{II}.H₂O).16H₂O (CoWD 1:1), α -K₈P₂W₁₇O₆₁(Ni^{II}.H₂O).17H₂O (NiWD 1:1) and α -K₈P₂W₁₇O₆₁(Cu^{II}.H₂O).16H₂O (CuWD 1:1) against 5 bacterial strains including *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. The antibacterial activity of all 8 Wells-Dawson POM compounds was examined by the agar well diffusion method and/or the 2-fold serial dilution method. The results showed that for 3 bacterial species, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*, all 8 WD-POM compounds showed antibacterial activity. Among them, P₂W₁₈ showed the best antibacterial activity against all 3 bacterial strains and the minimum inhibitory concentration (MIC) values were determined to be 0.1875 mM, 6, 3, and 6 times lower than the MIC values of the tetracycline positive control, respectively. For *Escherichia coli*, only P₂W₁₈ showed antibacterial ability with an average inhibition zone of 7.33±0.58 mm, about 4 times smaller than that of the tetracycline positive control. For *Salmonella* spp., all 8 Wells-Dawson POM compounds did not show antibacterial ability.*

Keywords: *Antibacterial activity, Wells-Dawson polyoxometalates, agar well diffusion method, 2-fold continuous dilution method.*

1. Giới thiệu

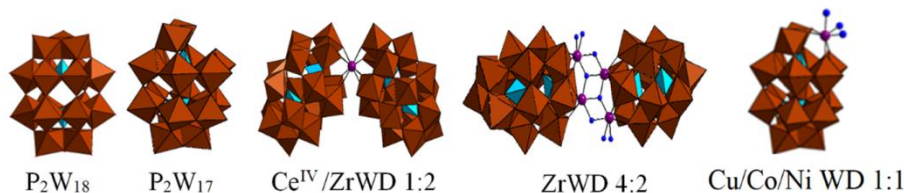
Các loại bệnh do các dòng vi khuẩn gây ra thường rất nguy hại cho sức khỏe của con người. Vi khuẩn *Escherichia coli* (*E. coli*) gây ra các bệnh ở người như nhiễm trùng đường tiêu, đường ruột hoặc xâm lấn, nhiễm trùng tại các cơ quan khác. *Salmonella* spp. gây nhiễm trùng thực phẩm và dòng vi khuẩn này có thể được tìm thấy trong nhiều loại thực phẩm. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) tuy là vi khuẩn gây bệnh cơ hội nhưng nó cũng có độc lực khá cao, khi vi khuẩn đã xâm nhập vào cơ thể sẽ gây ra nhiễm khuẩn (Bush & Perez, 2022). *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) là dòng vi khuẩn được xem là lợi khuẩn tuy nhiên khi chúng tồn tại trong một số loại thực phẩm như bột, bánh mì và có thể gây biến đổi quá trình sinh học trong các thực phẩm này (Nakano & Zuber, 1998). Vi khuẩn *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gây ra các vụ ngộ độc thực phẩm với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng và các triệu chứng thường xảy ra nhanh (Bush & Perez, 2022).

Sự gia tăng của các dòng vi khuẩn kháng thuốc, bao gồm *S. aureus* kháng methicillin (MRSA), được xác định là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh (Samia & cs., 2022), *P. aeruginosa* và *Salmonella* spp., đang đặt ra thách thức lớn đối với y học. Việc sử dụng các thuốc kháng khuẩn tổng hợp để điều trị các loại bệnh do các dòng vi khuẩn này gây ra có thể gây tác dụng phụ ảnh hưởng đến sức khỏe con người (Mandell & cs., 2001). Ngoài ra việc dùng các loại thuốc kháng khuẩn có thể dẫn đến hiện tượng quen thuốc, kháng thuốc (Safitri, 2023). Vì vậy, trong những năm gần đây việc nghiên cứu để tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn nhưng ít độc hại rất được quan tâm.

Gần đây, nhiều hợp chất polyoxometalate (POM) là những hợp chất có chứa các cụm anion chứa oxy và các nguyên tố kim loại chuyển tiếp như V, Nb, Ta, Mo và W ở trạng thái số oxy hóa cao của chúng đã được tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn (Bijelic & cs., 2018). Các hợp chất POM, đặc biệt là nhóm cấu trúc Wells-Dawson, đã thu hút sự quan tâm đáng kể nhờ vào cấu trúc hóa học độc đáo và tiềm năng sinh học đa dạng. Cấu trúc Wells-Dawson điển hình như $[P_2W_{18}O_{62}]^{6-}$ đã được chứng minh có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn Gram dương như *S. aureus* (Yamase, 2005). Hợp chất antimony(III)-containing polyoxometalate được công bố có tính kháng khuẩn đối với cả vi khuẩn Gram-âm và Gram-dương (Barsukova-Stuckart & cs., 2012; Yang & cs., 2015, 2016). Một số polyoxometalate bão hòa như $H_4[SiW_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ và $Na_3[PW_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ cũng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn (Grama & cs., 2014). Gần đây nhất, hợp chất polyoxometalate-based bạc (I) phenylethyne cũng đã được chứng minh là có hoạt tính kháng khuẩn (Hu & cs., 2017). Nghiên cứu của Lương Thị Kim Nga và cộng sự đã tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất Wells-Dawson POM (WD-POM) đối với các dòng vi khuẩn *Aeromonas hydrophila* gây bệnh xuất huyết trên cá da trơn và *Vibrio parahaemolyticus* gây bệnh hoại tử gan tụy cấp tính trên tôm, cho thấy tiềm năng ứng dụng của các hợp chất này trong lĩnh vực nuôi thủy sản (Lương & cs., 2021).

Trong nghiên cứu này, 8 hợp chất WD-POM bao gồm α - $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ và β - $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 19H_2O$ (P_2W_{18}), $K_{10}[\alpha_2-K_6P_2W_{17}O_{61}] \cdot 20H_2O$ (P_2W_{17}), $K_{15}H[Ce^{IV}(\alpha_2-P_2W_{17}O_{61})_2] \cdot 25H_2O$ ($Ce^{IV}WD$ 1:2), $K_{15}H[Zr(\alpha_2-P_2W_{17}O_{61})_2] \cdot 25H_2O$ ($ZrWD$ 1:2), $Na_{14}[Zr_4(P_2W_{16}O_{59})_2(\mu_3-O)_2(OH)_2(H_2O)_4] \cdot 57H_2O$ ($ZrWD$ 4:2), α_2 - $K_8P_2W_{17}O_{61}(Co^{II} \cdot H_2O) \cdot 16H_2O$ ($CoWD$ 1:1), α_2 - $K_8P_2W_{17}O_{61}(Ni^{II} \cdot H_2O) \cdot 17H_2O$ ($NiWD$ 1:1), và α_2 - $K_8P_2W_{17}O_{61}(Cu^{II} \cdot H_2O) \cdot 16H_2O$ ($CuWD$ 1:1) (Hình 1) với các cấu trúc khác nhau hoặc ion kim loại tạo phức khác nhau được sử dụng để khảo sát hoạt tính kháng khuẩn đối với các dòng vi khuẩn *E. coli*, *Salmonella* spp., *P. Aeruginosa* (Gram âm) và *B. subtilis*, *S. aureus* (Gram dương). Trong số các hợp chất WD-POM, $Ce^{IV}WD$ 1:2, $ZrWD$ 1:2 và $ZrWD$ 4:2

được tổng hợp trong nghiên cứu này, các hợp chất WD-POM bao gồm P_2W_{18} , P_2W_{17} , CoWD 1:1, NiWD 1:1 và CuWD 1:1 được cung cấp bởi phòng thí nghiệm Hóa vô cơ, bộ môn Hóa học, Đại học Cần Thơ. Mục tiêu của nghiên cứu là nhằm khám phá hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất này để phát hiện khả năng ứng dụng tiềm năng trong việc phát triển các chất diệt/ kháng khuẩn mới phục vụ trong các lĩnh vực y học và công nghiệp.



Hình 1: Cấu trúc của các hợp chất WD-POM được sử dụng trong nghiên cứu

Các nhóm WO_6 được tượng trưng bằng các bát diện màu nâu, các nhóm PO_4 bên trong được tượng trưng bằng các tứ diện màu xanh da trời. Ce^{IV} , Zr^{IV} , $Cu^{II}/Co^{II}/Ni^{II}$ được tượng trưng bằng hình cầu màu tím, các nguyên tử oxy của các phân tử nước và các nhóm OH được tượng trưng bằng các hình cầu màu xanh dương.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu và phương tiện nghiên cứu

Thiết bị: Cân phân tích bốn số lẻ KERN ABJ220- 4NM (Philippines), máy ly tâm OHAUS FC5706 (Đức), tủ sấy JELO TECH ON-02G (Hàn Quốc), máy khuấy từ gia nhiệt SCIOLOGEX MS7-H550-Pro (Mỹ), tủ cấy vô trùng Class II BSC, Esco (Indonesia), nồi hấp khử trùng autoclave HVE-50, Hirayama (Nhật), máy đo mật độ quang UV-VIS Jasco - V730 (Nhật).

Hóa chất: Hóa chất sử dụng để tổng hợp các hợp chất WD-POM có xuất xứ từ Trung Quốc, Đức được sử dụng trực tiếp và không cần tinh chế lại gồm: $KClO_4$ (Trung Quốc), $NaClO_4 \cdot H_2O$ (Trung Quốc), $LiClO_4$ (Trung Quốc), $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (Đức), $ZrCl_4$ (Đức), $(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 4H_2O$ (Trung Quốc). Các hóa chất sử dụng trong khảo sát hoạt tính kháng khuẩn: độ đục chuẩn 0,5 McFarland (tự chuẩn bị bằng cách pha trộn 0,5 mL dung dịch $BaCl_2$ 1% với 99,5 mL dung dịch H_2SO_4 1%, được đậy kín để tránh bay hơi và bảo quản trong bóng tối), cao nấm men và peptone có nguồn gốc từ Ấn Độ.

Các dòng vi khuẩn *E. Coli*, *Salmonella* sp., *P. Aeruginosa*, *B. Subtilis* và *S. aureus*. được cung cấp từ Bộ môn Sinh học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tổng hợp các hợp chất WD-POM

a. Tổng hợp $Na_{14}[Zr_4(P_2W_{16}O_{59})_2 - (\mu_3-O)_2(OH)_2(H_2O)_4] \cdot 57H_2O$ (ZrWD 4:2)

Tổng hợp $Na_{12}[B-\alpha-P_2W_{15}O_{56}] \cdot 24H_2O$: Hòa tan 12,8 g P_2W_{18} trong 42 mL nước cất trong một cốc thủy tinh, và thêm vào 11,6 g $NaClO_4 \cdot H_2O$. Sau khi khuấy mạnh 20 phút, làm lạnh hỗn hợp trong chậu đá khoảng 3 giờ, muối $KClO_4$ được loại bỏ bằng cách lọc. Dung dịch chứa 3,5 g Na_2CO_3 trong 100 mL nước cất được thêm vào dịch lọc. Kết tủa màu trắng mịn xuất hiện ngay lập tức và được gạn sau đó được lọc trên máy lọc áp suất thấp khoảng 4 giờ. Rửa kết tủa trong 1 đến 2 phút với một dung dịch chứa 1,33 g $NaCl$ được hòa tan trong 8,3 mL nước cất, sau đó lọc và rửa lại khoảng 3 phút với 8,3 mL methanol (2 lần). Lọc sản phẩm qua máy lọc áp suất thấp khoảng 1 giờ và cuối cùng làm khô trong không khí 3 ngày rồi bảo quản trong bình hút ẩm (Ginsberg, 1990).

Tổng hợp ZrWD 4:2: Hòa tan 0,38 g ZrCl_4 trong 100 mL nước cất và khuấy mạnh trong 30 phút, 3,6 g $\text{Na}_{12}[\text{B}-\alpha\text{-P}_2\text{W}_{15}\text{O}_{56}]\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ được thêm vào dung dịch đó và tiếp tục khuấy mạnh thêm 45 phút nữa. Dung dịch vẫn đục được làm trong bằng cách thêm vào 1,04 g LiClO_4 , tiếp tục khuấy bằng máy khuấy từ trong 30 phút. Làm bay hơi dung dịch trong bể dầu ở 95 °C để làm thể tích dung dịch giảm xuống khoảng 50 mL. Thêm 5 g NaCl vào dung dịch không màu này và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch được bảo quản trong tủ lạnh một ngày. Bột màu trắng xuất hiện được thu trên phễu lọc của hệ thống lọc áp suất thấp và rửa với methanol (3×15 mL) và diethyl ether (3×15 mL) cuối cùng làm khô trong chân không 2 giờ và cuối cùng làm khô trong không khí 3 ngày rồi bảo quản trong bình hút ẩm (Gaunt & cs., 2003).

b. Tổng hợp $\text{K}_{15}\text{H}[\text{Ce}(\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]\cdot 25\text{H}_2\text{O}$ ($\text{CeW}^{\text{IV}}\text{D 1:2}$)

0,4 g $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ được hòa tan trong 60 mL nước cất và dung dịch được khuấy trong 15 phút ở 90 °C. Thu được một dung dịch màu vàng nhạt, 6,14 g P_2W_{17} được thêm vào khi khuấy mạnh dung dịch, tiếp tục khuấy thêm 30 phút ở 90 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng dung dịch được lọc qua giấy lọc và dịch lọc được thêm vào 150 mL methanol và khuấy mạnh. Kết tủa màu vàng được tạo thành. Sau một giờ khuấy mạnh, kết tủa được tách ra bằng cách ly tâm và rửa với methanol (3×50 mL) và diethyl ether (3×50 mL). Làm khô trong không khí 5 ngày (Kato & cs., 2006).

c. Tổng hợp $\text{K}_{15}\text{H}[\text{Zr}(\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]\cdot 25\text{H}_2\text{O}$ (ZrWD 1:2)

0,2 g $\text{ZrOCl}_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ được hòa tan trong 30 mL nước cất và dung dịch được khuấy trong 15 phút ở 90 °C. Thu được một dung dịch trong suốt không màu, 3,07 g P_2W_{17} được thêm vào khi khuấy mạnh dung dịch, tiếp tục khuấy thêm 30 phút ở 90 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng dung dịch được lọc qua giấy lọc và dịch lọc được thêm vào 150 mL methanol dưới sự khuấy mạnh. Kết tủa màu trắng được tạo thành. Sau một giờ khuấy mạnh, kết tủa được tách ra bằng cách ly tâm và rửa với methanol (3×25 mL) và diethyl ether (3×25 mL). Làm khô trong không khí 5 ngày (Kato & cs., 2006).

2.2.2 Khảo sát tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch

Trước tiên chuẩn bị huyền dịch vi khuẩn bằng cách nuôi tăng sinh các dòng vi khuẩn thử nghiệm trong môi trường Luria-Bertani (LB) 24 giờ (Sezonov & cs., 2007) (có thể ủ hoặc sử dụng máy lắc khuẩn) như sau: chuẩn bị ống nghiệm có chứa 5 mL dung dịch môi trường LB lỏng đã được hấp khử trùng, dùng que cấy vi sinh lấy một ít khuẩn lạc từ đĩa khuẩn cấy vào ống nghiệm đã chuẩn bị. Lắc ống nghiệm theo chiều ngang bằng máy lắc khuẩn qua đêm. Trước khi tiến hành các thí nghiệm, cần chuẩn bị huyền dịch vi khuẩn có nồng độ 10^8 CFU/ mL theo nguyên tắc đo độ đục của huyền dịch vi khuẩn ở nồng độ này giống với độ đục chuẩn 0,5 McFaland ở bước sóng 625 nm có OD=0,08-0,1. Sau đó pha loãng 100 lần huyền dịch có nồng độ 10^8 CFU/ mL bằng cách lấy 20 μL huyền dịch này cho vào 1980 μL nước muối sinh lý được huyền dịch nồng độ 10^6 CFU/ mL để cấy vào giếng thạch LB agar.

Thí nghiệm khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp giếng thạch được tiến hành trong tủ vô trùng như sau: Môi trường LB agar được chuẩn bị và hấp diệt trùng 20 phút. Đổ vào mỗi đĩa petri (90×15 mm) 20 mL môi trường và để bề mặt đĩa LB khô. Sau đó trải nhẹ nhàng trên bề mặt của LB 100 μL huyền dịch vi khuẩn nồng độ 10^6 CFU/ mL. Dùng bộ đục lỗ đường kính 9 mm đục 3 giếng trống trên mỗi đĩa môi trường LB agar. Bơm 50 μL dung dịch của mỗi WD-POM 6 mM vào mỗi giếng. Sau đó các

đĩa được dán bằng màng polyetylen và ủ ở 37 °C. Sau 24 giờ, đường kính vùng ức chế khuẩn được ghi nhận. Sử dụng 50 µL tetracycline với nồng độ tương tự nồng độ các hợp chất WD-POM cho vào mỗi giếng để làm đối chứng dương và 50 µL nước tiệt trùng cho vào mỗi giếng để làm đối chứng âm.

2.2.3 Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các hợp chất WD-POM

Giá trị MIC của các hợp chất WD-POM được khảo sát bằng hai phương pháp gồm phương pháp khuếch tán giếng thạch để phân tích định tính khoảng giá trị của MIC và phương pháp pha loãng liên tục hai lần để xác định chính xác giá trị của MIC.

a. Phương pháp khuếch tán giếng thạch

Thí nghiệm xác định MIC bằng phương pháp giếng thạch được tiến hành theo phương pháp đề nghị bởi Kirby-Bauer (Bauer & cs., 1966) có hiệu chỉnh. Đổ vào mỗi đĩa petri (90 × 15 mm) 20 mL môi trường và để môi trường khô. Dùng bộ đục lỗ đường kính 9 mm tạo 4 giếng trống trên mỗi đĩa môi trường LB agar. Bơm 50 µL dung dịch của mỗi hợp chất WD-POM ở các nồng độ 3 mM, 1,5 mM, 0,75 mM và 0,0375 mM vào mỗi giếng. Sau đó các đĩa được dán bằng màng polyetylen và ủ ở 37 °C. Sau 24 giờ, ghi nhận đường kính của vùng ức chế khuẩn. Sử dụng tetracycline với các nồng độ tương tự các nồng độ của hợp chất WD-POM để làm đối chứng dương và các đĩa không thêm các hợp chất WD-POM làm đối chứng âm.

b. Phương pháp pha loãng liên tục 2 lần

Thí nghiệm xác định MIC bằng phương pháp pha loãng liên tục 2 lần được tiến hành trong tủ vô trùng được đo dựa theo phương pháp của Wikler (Wikler MA, 2009) với một số hiệu chỉnh. Chuẩn bị 2 dãy môi trường LB chứa hợp chất WD-POM với nồng độ giảm dần (từ 3 mM đến 0,1875 mM và từ 2 mM đến 0,125 mM, riêng đối chứng dương là tetracycline thì từ 2 mM đến 0,015 mM) trong eppendorf 2 mL. Tiếp theo, 10 µL huyền dịch vi khuẩn nồng độ $2,5 \times 10^7$ CFU/ mL được thêm vào mỗi eppendorf. Tất cả các eppendorf được ủ ở 37 °C trong 24 giờ. Sau khi ủ, dung dịch từ trong suốt chuyển sang đục là dấu hiệu có sự phát triển của vi khuẩn. MIC được xác định là nồng độ thấp nhất mà ở nồng độ đó không có sự phát triển của vi khuẩn. Tất cả các thí nghiệm xác định giá trị MIC đều được tiến hành ba lần lặp lại.

2.2.4 Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các ion kim loại dùng tạo phức với POMs bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch

Thí nghiệm này được tiến hành nhằm khảo sát tính kháng khuẩn của các ion kim loại trung tâm (Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Zr^{4+} , Ce^{4+}) hiện diện trong các hợp chất WD-POM để so sánh hoạt tính kháng khuẩn của chúng với hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM. Thí nghiệm được tiến hành tương tự với thí nghiệm khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch (Bauer & cs., 1966) và được tiến hành trong tủ vô trùng. Dung dịch các ion kim loại được dùng có nồng độ 6 mM và được bơm vào mỗi giếng.

2.2.5 Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích và xử lý thống kê bằng phần mềm Minitab 16.0 và phần mềm Microsoft Excel 2010.

3. Kết quả và thảo luận

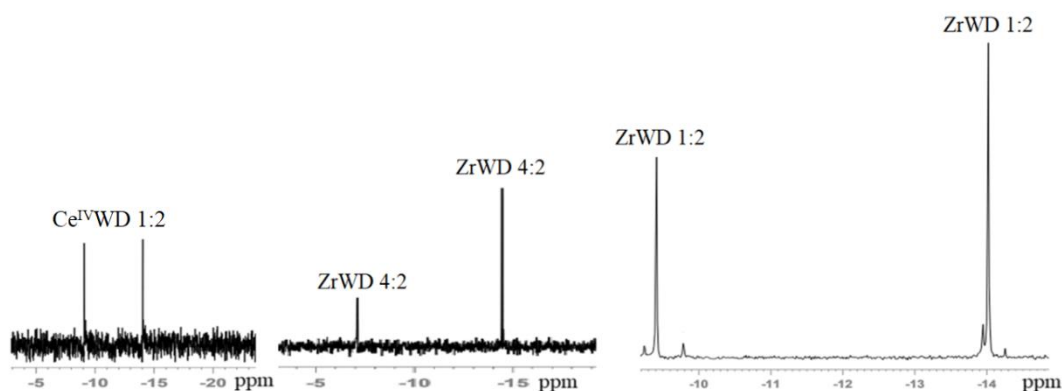
3.1. Tổng hợp các hợp chất WD-POM

Các hợp chất WD-POM bao gồm ZrWD 1:2, ZrWD 4:2 và Ce^{IV} WD 1:2 đã được tổng

hợp và xác định đúng cấu trúc bằng phổ ^{31}P NMR (Hình 2) đo trên máy NMR 500MHz (Bruker) tại Viện Hàn lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam. Khối lượng, hiệu suất và độ dịch chuyển hóa học của các tín hiệu ^{31}P trên phổ NMR của các hợp chất WD-POM được tổng kết trong Bảng 1. Bảng 1 cho thấy độ dịch chuyển hóa học của các tín hiệu ^{31}P của các hợp chất WD-POM có sai số nhỏ so với tài liệu tham khảo nhưng khoảng cách giữa 2 tín hiệu ^{31}P trong mỗi hợp chất WD-POM giống nhau nên các hợp chất WD-POM đã được tổng hợp đúng cấu trúc.

Bảng 1. Khối lượng, hiệu suất và độ dịch chuyển hóa học của các tín hiệu ^{31}P trên phổ NMR của các hợp chất WD-POM

Hợp chất WD-POM	Khối lượng (g)	Hiệu suất (%)	Tổng hợp		Tham khảo	
			$^{31}\text{P}_1$ (ppm)	$^{31}\text{P}_2$ (ppm)	$^{31}\text{P}_1$ (ppm)	$^{31}\text{P}_2$ (ppm)
ZrWD 1:2	0,75	28,3	-9,41	-14,02	-9.20 (Kato & cs., 2006)	-13.81(Kato & cs., 2006)
Ce ^{IV} WD 1:2	4,45	68,3	-9,09	-14,05	-9,11 (Kato & cs., 2006)	-14,10 (Kato & cs., 2006)
ZrWD 4:2	1,36	37,8	-7,10	-14,46	-7,17 (Gaunt & cs., 2003)	-14,42 (Gaunt & cs., 2003)



Hình 2. Phổ ^{31}P NMR của hợp chất WD-POM từ trái sang phải: CeW^{IV}D 1:2, ZrWD 4:2 và ZrWD 1:2.

Điều kiện đo: nồng độ WD-POM lần lượt: 0,5 mM, 3 mM, 3 mM, dung môi: D₂O, 500 MHz, 303 °K, NS lần lượt là NS = 32, 256 và 256.

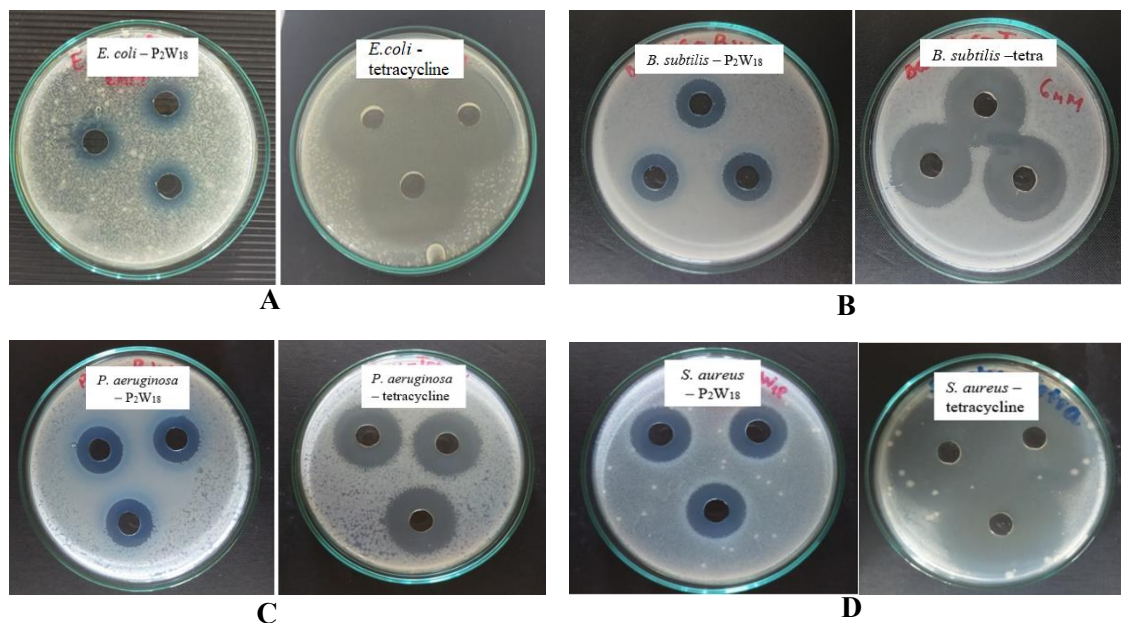
3.2. Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch

Kết quả khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM đối với khuẩn *E. Coli*, *B. subtilis*, *Salmonella* spp., *P. aeruginosa* và *S. aureus* bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch được trình bày trong Bảng 2 và Hình 3. Bảng 2 cho thấy chỉ có 4 hợp chất WD-POM là P₂W₁₈, P₂W₁₇, ZrWD 1:2 và CoWD 1:1 thể hiện hoạt tính kháng khuẩn đối với

khuẩn *E. coli* với các vùng ức chế trung bình lần lượt là $7,33 \pm 0,58$ mm, $3,00 \pm 0,00$ mm, $6,33 \pm 0,58$ mm và $6,00 \pm 0,00$ mm. Trong 4 hợp chất WD-POM này chỉ có P_2W_{18} có vùng ức chế khuẩn hoàn toàn (kháng khuẩn mạnh) còn 3 hợp chất WD-POM còn lại chỉ có vùng ức chế khuẩn không hoàn toàn (vùng này chỉ có giảm mật độ khuẩn). Đối chứng dương tetracycline kháng khuẩn *E. Coli* với vùng ức chế khuẩn trung bình là $30,0 \pm 0,00$ mm. Vậy P_2W_{18} là hợp chất có khả năng kháng khuẩn *E. Coli* tốt nhất trong các hợp chất WD-POM nghiên cứu, thấp hơn khả năng kháng khuẩn *E. Coli* của tetracycline khoảng 4 lần.

Tất cả 8 loại hợp chất WD-POM đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn đối với vi khuẩn *B. subtilis* nhưng đều không thể hiện hoạt tính đối với khuẩn *Salmonella* spp.. P_2W_{18} và $Ce^{IV}WD$ 1:2 là 2 hợp chất WD-POM thể hiện hoạt tính kháng khuẩn *B. subtilis* tốt nhất và tốt thứ 2 với vùng ức chế khuẩn trung bình lần lượt là $9,67 \pm 1,16$ mm và $8,00 \pm 0,00$ mm. Vậy P_2W_{18} là hợp chất có khả năng kháng *B. subtilis* tốt nhất trong các hợp chất WD-POM và chỉ thấp hơn khoảng 2,3 lần so với đối chứng dương tetracycline.

Đối với các loài khuẩn *P. aeruginosa* và *S. aureus*, tất cả 8 hợp chất WD-POM đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn. P_2W_{18} là hợp chất thể hiện hoạt tính kháng tốt với cả 2 loài khuẩn này với vùng ức chế khuẩn trung bình tương ứng là $10,0 \pm 0,00$ mm và $14,6 \pm 0,58$ mm, thấp hơn 1,9 lần và 1,4 lần so với đối chứng dương tetracycline. Hợp chất có khả năng kháng khuẩn *P. aeruginosa* tốt thứ hai sau P_2W_{18} là $Ce^{IV}WD$ 1:2 với vùng ức chế khuẩn trung bình là $9,17 \pm 0,29$ mm. Hai hợp chất P_2W_{17} và $Ce^{IV}WD$ 1:2 có khả năng kháng khuẩn *S. aureus* như nhau và đứng thứ hai sau P_2W_{18} với vùng ức chế khuẩn trung bình đều là $13,67 \pm 0,58$ mm.



Hình 3. Vùng ức chế vi khuẩn của P_2W_{18} 6 mM (trái) và tetracycline 6 mM (phải) đối với: A: *E. coli*, B: *B. subtilis*, C: *P. Aeruginosa* c và D: *S. aureus*.

Kết quả khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch cho thấy tất cả các hợp chất WD-POM trong nghiên cứu này đều có khả năng kháng khuẩn đối với các dòng vi khuẩn *B. subtilis*, *P. aeruginosa* và *S. aureus*. Vì thế trong thí nghiệm tiếp theo việc xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các hợp chất WD-POM được tiến hành đối với 3 dòng vi khuẩn này.

Bảng 2. Kết quả khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM ở nồng độ 6 mM

	Vùng ức chế vi khuẩn trung bình (mm)			
	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
P ₂ W ₁₈	7,33±0,58 ^B	9,67±1,16 ^B	10,00±0,00 ^B	14,67±0,58 ^B
P ₂ W ₁₇	3,00±0,00 ^{D*}	3,00±0,00 ^F	6,00±0,00 ^F	13,67±0,58 ^{BC}
ZrWD 1:2	6,33±0,58 ^{C*}	6,00±0,00 ^{DE}	8,00±0,00 ^D	13,00±0,00 ^{CD}
ZrWD 4:2	0,00±0,00 ^E	5,67±0,58 ^{DE}	7,00±0,00 ^E	11,00±0,00 ^{EF}
CoWD 1:1	6,00±0,00 ^{C*}	7,00±0,00 ^{CD}	7,00±0,00 ^E	12,00±0,00 ^{DE}
NiWD 1:1	0,00±0,00 ^E	6,33±0,58 ^{DE}	6,00±0,00 ^F	10,67±0,58 ^F
Ce ^{IV} WD 1:2	0,00±0,00 ^E	8,00±0,00 ^C	9,17±0,29 ^C	13,67±0,58 ^{BC}
CuWD 1:1	0,00±0,00 ^E	5,00±0,00 ^E	7,67±0,29 ^D	11,00±0,00 ^{EF}
Tetracycline	30,00±0,00 ^A	22,00±0,00 ^A	19,00±0,00 ^A	21,00±0,00 ^A

Chú ý: - Các giá trị thống kê có các chữ cái theo sau trong cùng một cột khác nhau thì sẽ khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê ở mức 5%

- *: Vùng ức chế khuẩn không hoàn toàn

3.3. Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các hợp chất WD-POM

3.3.1. Phương pháp khuếch tán giếng thạch

Bảng 3. Giá trị MIC (x) của các hợp chất WD-POM đối với khuẩn *B. subtilis*, *P. aeruginosa* và *S. aureus* được xác định bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch

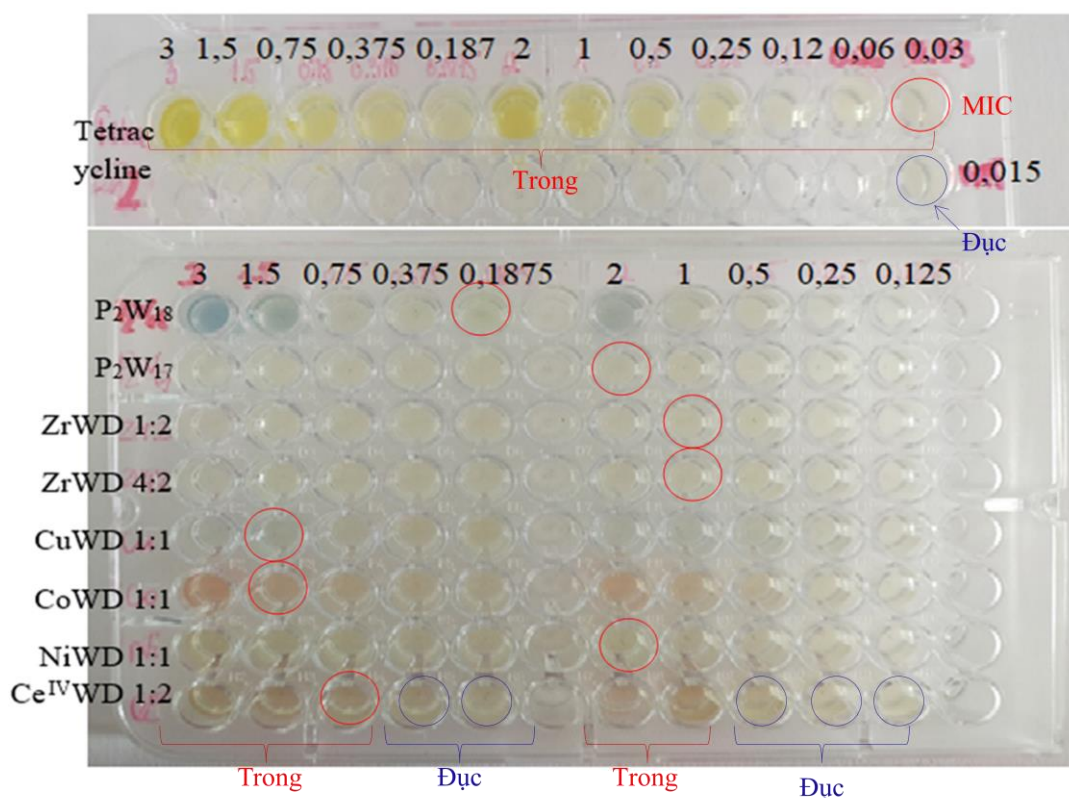
POMs	Giá trị MIC (mM)		
	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
P ₂ W ₁₈	x < 0,375	x < 0,375	x < 0,375
P ₂ W ₁₇	1,5 < x < 3	0,75 < x < 1,5	x < 0,375
ZrWD 1:2	0,75 < x < 1,5	0,375 < x < 0,75	0,75 < x < 1,5
ZrWD 4:2	0,75 < x < 1,5	0,75 < x < 1,5	0,75 < x < 1,5
CoWD 1:1	0,75 < x < 1,5	0,75 < x < 1,5	0,75 < x < 1,5
NiWD 1:1	1,5 < x < 3	1,5 < x < 3	0,75 < x < 1,5
Ce ^{IV} WD 1:2	0,375 < x < 0,75	0,375 < x < 0,75	0,75 < x < 1,5
CuWD 1:1	0,75 < x < 1,5	0,75 < x < 1,5	1,5 < x < 3
Tetracycline	x < 0,375	x < 0,375	x < 0,375

Kết quả xác định khoảng giá trị MIC của các hợp chất WD-POM đối với khuẩn *B. Subtilis*, *P. aeruginosa* và *S. Aureus* bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch được trình

bày trong Bảng 3. Khi thực hiện thí nghiệm với dãy nồng độ đã chuẩn bị như đã trình bày ở phần Thực nghiệm, nếu tại nồng độ thấp nhất trong dãy vẫn còn xuất hiện vùng kháng khuẩn thì giá trị MIC được dự đoán nhỏ hơn nồng độ này. Nếu trong khoảng nồng độ khảo sát không xuất hiện vùng ức chế khuẩn tại một nồng độ nào đó thì giá trị MIC được dự đoán ở khoảng giữa nồng độ này và nồng độ kế cao hơn. Bảng 3 cho thấy đối với khuẩn *B. subtilis*, P_2W_{18} và tetracycline có giá trị MIC nhỏ hơn 0,375 mM, hợp chất $Ce^{IV}WD$ 1:2 có giá trị MIC ở trong khoảng 0,375 mM và 0,75 mM còn các hợp chất WD-POM còn lại đều có giá trị MIC lớn hơn 0,75 mM. Đối với khuẩn *P. aeruginosa*, P_2W_{18} có giá trị MIC thấp hơn 0,375 mM. Hai hợp chất $Ce^{IV}WD$ 1:2 và ZrWD 1:2 có giá trị MIC trong khoảng 0,375 mM và 0,75 mM. Các hợp chất WD-POM còn lại có giá trị MIC lớn hơn 0,75 mM. Đối với *S. aureus*, hai hợp chất P_2W_{18} và P_2W_{17} có giá trị MIC nhỏ hơn 0,375 mM còn các hợp chất WD-POM còn lại đều có giá trị MIC lớn hơn 0,75 mM.

3.3.2. Phương pháp pha loãng liên tục 2 lần

Giá trị MIC của các hợp chất WD-POM đối với *B. subtilis*, *P. aeruginosa* và *S. Aureus* xác định bằng phương pháp pha loãng liên tục 2 lần được trình bày trong Hình 4 và Bảng 4.



Hình 4. Thí nghiệm xác định giá trị MIC của các hợp chất WD-POM đối với *B. subtilis*.

Vòng tròn màu đỏ chỉ giá trị MIC của hợp chất WD-POM/tetracycline. Giá trị MIC được xác định là nồng độ nhỏ nhất mà ở nồng độ đó không có sự phát triển của vi khuẩn. Ví dụ, đối với tetracycline từ nồng độ 3 mM đến 0,03 mM dung dịch trong suốt (không có sự phát triển của vi khuẩn), nồng độ 0,015 mM dung dịch đục (có sự phát triển của vi khuẩn) nên giá trị MIC của tetracycline là 0,03 mM. Ghi nhận giá trị MIC của các hợp chất WD-POM tương tự.

Bảng 4. Bảng giá trị MIC của các hợp chất WD-POM đối với 3 dòng vi khuẩn được xác định bằng phương pháp pha loãng liên tục 2 lần

POMs	Giá trị MIC (mM)		
	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
P ₂ W ₁₈	0,1875	0,1875	0,1875
P ₂ W ₁₇	2	1	0,375
ZrWD 1:2	1	0,75	1
ZrWD 4:2	1	1	1
CoWD 1:1	1,5	1	1,5
NiWD 1:1	2	1,5	1,5
Ce ^{IV} WD 1:2	0,75	0,5	1
CuWD 1:1	1,5	1	1,5
Tetracycline	0,03	0,06	0,03

Kết quả từ Bảng 4 cho thấy, đối với *B. subtilis* giá trị MIC của P₂W₁₈ và Ce^{IV}WD 1:2 lần lượt là 0,1875 mM và 0,75 mM, nhỏ nhất trong các giá trị MIC của các hợp chất WD-POM tổng hợp được. Với *P. aeruginosa*, hai hợp chất có giá trị MIC nhỏ nhất cũng là P₂W₁₈ và Ce^{IV}WD 1:2 với giá trị lần lượt là 0,1875 mM và 0,5 mM. Đối với *S. aureus*, P₂W₁₈ và P₂W₁₇ là hai hợp chất có giá trị MIC thấp nhất lần lượt là 0,1875 mM và 0,375 mM.

Như vậy, từ kết quả xác định giá trị MIC của các hợp chất WD-POM đối với 3 dòng vi khuẩn *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* bằng phương pháp pha loãng liên tục 2 lần cho thấy P₂W₁₈ thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt nhất trong các hợp chất WD-POM trong nghiên cứu này đối với cả 3 loài khuẩn và đều có giá trị MIC = 0,1875 mM. P₂W₁₈ có giá trị MIC thấp hơn của tetracycline 3,1 lần đối với khuẩn *P. aeruginosa* và thấp hơn của tetracycline 6,25 lần đối với hai loài khuẩn *B. subtilis* và *S. aureus*. Nhìn chung, bằng phương pháp pha loãng liên tục 2 lần đã xác định được các giá trị MIC của các hợp chất WD-POM và các giá trị này phù hợp với kết quả khảo sát giá trị MIC của các hợp chất WD-POM bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch.

3.4. Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của các ion kim loại dùng tạo phức với POMs bằng phương pháp khuếch tán giếng thạch

Trong thí nghiệm này khả năng kháng khuẩn của các ion kim loại hiện diện trong các hợp chất WD-POM bao gồm Ni²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Zr⁴⁺, Ce⁴⁺ được tiến hành dưới dạng muối tan của chúng đối với vi khuẩn *B. subtilis*, *P. aeruginosa* và *S. aureus*. Đối với *B. subtilis*, chỉ có các kim loại Ni²⁺ và Cu²⁺ thể hiện hoạt tính kháng khuẩn với vùng ức chế khuẩn lần lượt là 6,00±0,00 mm và 4,00±0,00 mm nhỏ hơn so với hợp chất WD-POM tương ứng lần lượt là 6,33±0,50 mm và 5,00±0,00 mm. Với khuẩn *P. aeruginosa* cũng chỉ có các kim loại Ni²⁺ và Cu²⁺ thể hiện hoạt tính kháng khuẩn với vùng ức chế khuẩn đều là 5,00±0,00 mm nhỏ hơn so với các hợp chất WD-POM của cùng kim loại lần lượt là 6,00±0,00 mm và 7,67±0,25 mm. Vùng ức chế khuẩn *S. aureus* của 3 ion kim loại Ni²⁺, Co²⁺ và Cu²⁺ lần lượt là 8,00±0,00 mm, 9,00±0,00 mm và 3,00±0,00 mm đều nhỏ hơn vùng ức chế khuẩn của các hợp chất WD-POM tương ứng lần lượt là 10,6±0,00 mm, 12,0±0,00 mm và 11,0±0,00 mm. Các ion kim loại Zr⁴⁺, Ce⁴⁺ không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trong khi các hợp chất WD-POM có ion trung tâm tạo phức là 2 kim loại này lại có hoạt tính kháng khuẩn khá tốt. Các ion kim loại không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn hoặc thể hiện khả năng kháng khuẩn kém hơn các

hợp chất WD-POM có chứa kim loại tương ứng có thể là do các hợp chất WD-POM làm bền các ion kim loại trong cấu trúc của chúng, trong khi các ion kim loại hiện diện trong các muối tan khi cho vào trong nước tạo phức hydroxo nên các ion kim loại đã bị kết tủa trong dung dịch.

Về cơ chế kháng khuẩn của các hợp chất WD-POM đối với các dòng vi khuẩn trong nghiên cứu này chưa được hiểu một cách đầy đủ. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu trước đây, các tương tác polyoxometalate-protein và polyoxometalate-enzyme được đề nghị là đóng vai trò quan trọng trong việc tạo trung gian hoạt động để diệt khuẩn (Paul & cs., 2018). Polyoxometalate có thể tạo ra tương tác cộng hóa trị với các đại phân tử sinh học và gây ảnh hưởng đến chức năng bình thường của chúng nên polyoxometalate có thể can thiệp vào nhiều chức năng khác nhau của protein và enzyme, vốn không thể thiếu cho sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn (Bijelic & cs., 2018). Đặc biệt, một số polyoxometalate có thể thực hiện hoạt động phosphatase (Luong & cs., 2014, 2015, 2017; Luong & cs., 2016a; Luong & cs., 2016b; Luong & cs., 2016c) cho thấy sự đa dạng của các tương tác giữa các phân tử sinh học và polyoxometalate dẫn đến việc kháng hoặc diệt khuẩn. Hợp chất ZrWD 1:2 đã được chứng minh là có khả năng xúc tác cho phản ứng thủy phân hợp chất bis-4-nitrophenyl phosphate (Vanhaecht & cs., 2012) là một chất nền kiểu mẫu của DNA. Điều này ủng hộ thêm cho việc khẳng định là hợp chất POM có thể đóng vai trò như các phosphatase, dẫn đến sự ức chế hoặc diệt vi khuẩn.

5. Kết luận

Trong số các hợp chất WD-POM nghiên cứu thì P_2W_{18} thể hiện khả năng kháng khuẩn tốt nhất đối với cả 4 dòng vi khuẩn là *E. Coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. P_2W_{17} , $Ce^{IV}WD$ 1:2 là 2 hợp chất thể hiện hoạt tính kháng khuẩn đứng thứ hai sau P_2W_{18} và các hợp chất còn lại có hoạt tính kháng khuẩn tương đương nhau. Riêng đối với dòng vi khuẩn *Salmonella* spp., các hợp chất WD-POM không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn. Hợp chất P_2W_{18} có khả năng ức chế khuẩn ở nồng độ tối thiểu là 0,1875 mM đối với tất cả loài khuẩn nghiên cứu. Đối với các hợp chất còn lại nồng độ ức chế khuẩn tối thiểu cũng được xác định và các giá trị MIC của các hợp chất này thường nhỏ hơn 2 mM. Kết quả trong nghiên cứu này chỉ ra rằng hoạt tính kháng khuẩn của các WD-POM phụ thuộc vào cấu trúc, điện tích của WD-POM và ion kim loại trung tâm hiện diện trong các WD-POM cũng như phụ thuộc vào vi khuẩn thuộc Gram âm hay Gram dương. P_2W_{18} kích thước nhỏ và có điện tích âm nhỏ nhất nên sự tương tác với màng tế bào vi khuẩn là tốt nhất nên có hoạt tính kháng khuẩn tốt nhất.

Tài liệu tham khảo

- Barsukova-Stuckart, M., Piedra-Garza, L. F., Gautam, B., Alfaro-Espinoza, G., Izarova, N. V., Banerjee, A., Bassil, B. S., Ullrich, M. S., Breunig, H. J., Silvestru, C., & Kortz, U. (2012). Synthesis and Biological Activity of Organoantimony(III)-Containing Heteropolytungstates. *Inorganic Chemistry*, 51(21), 12015–12022. <https://doi.org/10.1021/ic301892s>
- Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., & Turck, M. (1966). Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45(4_ts), 493–496. https://doi.org/10.1093/ajcp/45.4_ts.493
- Bijelic, A., Aureliano, M., & Rompel, A. (2018). The antibacterial activity of polyoxometalates: Structures, antibiotic effects and future perspectives. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 54(10), 1153–1169. <https://doi.org/10.1039/c7cc07549a>
- Gaunt, A. J., May, I., Collison, D., Travis Holman, K., & Pope, M. T. (2003). Polyoxometal cations within polyoxometalate anions. Seven-coordinate uranium and zirconium

- heteroatom groups in $[(\text{UO}_2)_{12}(\mu_3\text{-O})_4(\mu_2\text{-H}_2\text{O})_{12}(\text{P}_2\text{W}_{15}\text{O}_{56})_4]^{32-}$ and $[\text{Zr}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4(\text{P}_2\text{W}_{16}\text{O}_{59})_2]^{14-}$. *Journal of Molecular Structure*, 656(1–3), 101–106. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860\(03\)00272-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860(03)00272-2)
- Ginsberg, A. P. (1990). *Inorganic syntheses* (Vol. 27). John Wiley & Sons.
- Hu, T., Li, Y.-H., Kuang, X.-F., & Lu, C.-Z. (2017). Synthesis and characterization of polyoxometalate-based silver(i) phenylethyne compounds with antibacterial and antifungal activities. *CrystEngComm*, 19(25), 3445–3454. <https://doi.org/10.1039/C7CE00180K>
- Kato, C. N., Shinohara, A., Hayashi, K., & Nomiya, K. (2006). Syntheses and X-ray crystal structures of zirconium(IV) and hafnium(IV) complexes containing monovacant wells-Dawson and Keggin polyoxotungstates. *Inorganic Chemistry*, 45(20), 8108–8119. <https://doi.org/10.1021/ic060656e>
- Sezonov, G., Joseleau-Petit, D., & D'Ari, R. (2007). *Escherichia coli* Physiology in Luria-Bertani Broth. *Journal of Bacteriology*, 189(23), 8746–8749. <https://doi.org/10.1128/jb.01368-07>
- Bush, L. M. & Perez, M. T. (2022). Nhiễm khuẩn do *Escherichia coli*. *Cẩm Nang MSD dành Cho Chuyên Gia*. <https://www.msmanuals.com/vi/professional/b%E1%BB%87nh-truy%E1%BB%81n-nhi%E1%BB%85m/tr%E1%BB%B1c-khu%E1%BA%A9n-gram-%C3%A2m/nhi%E1%BB%85m-khu%E1%BA%A9n-do-escherichia-coli>
- Grama, L., Man, A., Muntean, D., Andrei, Ș., Florea, G., Boda, F. & Curticăpean, A. (2014). Antibacterial activity of some saturated polyoxotungstates. *Romanian Review of Laboratory Medicine, Volume 22*(1), 111–118. <https://doi.org/10.2478/rrlm-2014-0007>
- Luong, T. K. N., Absillis, G., Shestakova, P., & Parac-Vogt, T. N. (2014). Solution Speciation of the Dinuclear Zr^{IV} -Substituted Keggin Polyoxometalate $[\{\alpha\text{-PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zr}(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{8-}$ and Its Reactivity towards DNA-Model Phosphodiester Hydrolysis. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014(31), 5276–5284. <https://doi.org/10.1002/ejic.201402735>
- Luong, T. K. N., Absillis, G., Shestakova, P., & Parac-Vogt, T. N. (2015). Hydrolysis of the RNA model substrate catalyzed by a binuclear $\text{Zr}(\text{IV})$ -substituted Keggin polyoxometalate. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, 44(35), 15690–15696. <https://doi.org/10.1039/c5dt02077h>
- Luong, T. K. N., Govaerts, I., Robben, J., Shestakova, P., & Parac-Vogt, T. N. (2017). Polyoxometalates as artificial nucleases: Hydrolytic cleavage of DNA promoted by a highly negatively charged Zr^{IV} -substituted Keggin polyanion. *Chemical Communications*, 53(3), 617–620. <https://doi.org/10.1039/C6CC08555E>
- Luong, T. K. N., Shestakova, P., Absillis, G., & Parac-Vogt, T. N. (2016a). Detailed Mechanism of Phosphoanhydride Bond Hydrolysis Promoted by a Binuclear $\text{Zr}(\text{IV})$ -Substituted Keggin Polyoxometalate Elucidated by a Combination of ^{31}P , ^{31}P DOSY, and ^{31}P EXSY NMR Spectroscopy. *Inorganic Chemistry*, 55(10), 4864–4873. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b00385>
- Luong, T. K. N., Shestakova, P., & Parac-Vogt, T. N. (2016b). Kinetic studies of phosphoester hydrolysis promoted by a dimeric tetrazirconium(iv) Wells-Dawson polyoxometalate. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, 45(30), 12174–12180. <https://doi.org/10.1039/c6dt02211a>
- Luong, T. K. N., Mihaylov, T. T., Absillis, G., Shestakova, P., Pierloot, K., & Parac-Vogt, T. N. (2016c). Phosphate Ester Bond Hydrolysis Promoted by Lanthanide-Substituted Keggin-type Polyoxometalates Studied by a Combined Experimental and Density

- Functional Theory Approach. *Inorganic Chemistry*, 55(19), 9898–9911. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01802>
- Luong, T. K. N., Triệu, P. H., Phan, T. T., & Vandebroek, L. (2021). Hoạt tính kháng nấm và kháng khuẩn của các hợp chất Wells-Dawson polyoxometalate. *Tạp Chí Khoa Học Trường Đại Học Cần Thơ*, 57(2A), 49–57. <https://doi.org/DOI:10.22144/ctu.jvn.2021.037>
- Mandell, L. A., Ball, P., & Tillotson, G. (2001). Antimicrobial Safety and Tolerability: Differences and Dilemmas. *Clinical Infectious Diseases*, 32(Supplement_1), S72–S79. <https://doi.org/10.1086/319379>
- Nakano, M. M., & Zuber, P. (1998). Anaerobic Growth of a “Strict Aerobe” (*Bacillus subtilis*). *Annual Review of Microbiology*, 52(Volume 52, 1998), 165–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.52.1.165>
- Paul, T. J., Parac-Vogt, T. N., Quiñero, D., & Prabhakar, R. (2018). Investigating Polyoxometalate–Protein Interactions at Chemically Distinct Binding Sites. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(29), 7219–7232. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.8b02931>
- Safitri, W. N. (2023). The Study of Resistance Aeromonas Hydrophila to Antibiotics from Aquaculture Systems in Banten Province, Indonesia. *International Journal of Research Publication and Reviews*, 4(5).
- Samia, N. I., Robicsek, A., Heesterbeek, H., & Peterson, L. R. (2022). Methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial infection has a distinct epidemiological position and acts as a marker for overall hospital-acquired infection trends. *Scientific Reports*, 12(1), 17007. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21300-6>
- Vanhaecht, S., Absillis, G., & Parac-Vogt, T. N. (2012). Hydrolysis of DNA model substrates catalyzed by metal-substituted Wells-Dawson polyoxometalates. *Dalton Transactions*, 41(33), 10028–10034. <https://doi.org/10.1039/c2dt30588g>
- Wikler MA, C. F. (2009). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard–Eighth edition. *Clinical and Laboratory Standards Institute*.
- Yamase, T. (2005). Anti-tumor, -viral, and -bacterial activities of polyoxometalates for realizing an inorganic drug. *Journal of Materials Chemistry*, 15(45), 4773–4782. <https://doi.org/10.1039/B504585A>
- Yang, P., Bassil, B. S., Lin, Z., Haider, A., Alfaro-Espinoza, G., Ullrich, M. S., Silvestru, C., & Kortz, U. (2015). Organoantimony(III)-Containing Tungstoarsenates(III): From Controlled Assembly to Biological Activity. *Chemistry: A European Journal*, 21(44), 15600–15606. <https://doi.org/10.1002/chem.201502398>
- Yang, P., Lin, Z., Alfaro-Espinoza, G., Ullrich, M. S., Raț, C. I., Silvestru, C., & Kortz, U. (2016). 19-Tungstodiarsenate(III) Functionalized by Organoantimony(III) Groups: Tuning the Structure–Bioactivity Relationship. *Inorganic Chemistry*, 55(1), 251–258. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02189>