

Толбот арзаахай ургамлын пептидын хорон чанарын судалгааны дүн

Ananda^{1,3}, Su Xiulan³, Ш.Оюунгэрэл¹, С.Энхтунгалаг¹, Д.Цэнд-Аюуш^{1,2}, Н.Сайханаа²

¹АШУУИС, МАУОУС, Уламжлалт жор судлалын тэнхим

²АШУУИС, Монгол уламжлалт анагаах ухааны хүрээлэн

³Өвөр Монголын Анагаах ухааны их сургууль

Цахим шуудан: saikhanaa@mnus.edu.mn, Утас: 88995551

Түлхүүр үг:

Силибумын пептид
АлАТ ферментийн
идэвх
Элэгний цочмог
гэмтэл
Элэг хамгаалах
идэвх
Хорон чанар

Товч утга:

Үндэслэл: Толбот арзаахай (*Silybum marianum*) ургамлын гол найрлага нь элэг хамгаалах силимарин болон флавонолигнаныуд бөгөөд хамгийн идэвхтэй бүрэлдэхүүн хэсэг нь силибин (silybin) юм. Сорил туршилт, эмнэлзүйн олон тооны судалгаагаар силимарин болон түүний флавонолигнаныуд нь өндөр антиоксидант, үрэвслийн эсрэг, апоптозыг дэмжих шинж чанартай болохыг тогтоосон. Силибум ургамлын пептидын хорон чанарыг тогтоосон судалгааны ажил хараахан хийгдээгүй байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** *Silybum marianum* ургамлаас ялгасан пептидын хорон чанарыг тогтоох. **Арга, аргачлал:** 20 толгой нас бие гүйцсэн эр хүйсийн C57BL/6 үүлдрийн хулганыг судалгаанд ашигласан. Хулгануудыг силибум ургамлын (SLB) болон хяналтын бүлэгт хуваасан. SLB бүлгийн хулгануудад 200 мг/кг тунгаар *Silybum marianum* пептидыг амаар 14 өдрийн турш хяналтын бүлгийн хулгануудад ижил хэмжээний физиологийн уусмалыг амаар өгсөн. *Silybum marianum* пептид уулгасан хулганын биеийн жин болон цусан дахь глюкозод үзүүлэх нөлөө, элэг, дэлүүний жинг хэмжиж, элэгний болон дэлүүний индекс, АлАТ ферментийн идэвхийг колориметрийн аргаар тодорхойлсон. **Үр дүн:** *Silybum marianum* пептидын хортой нөлөөг тодорхойлохын тулд туршилтын амьтны биеийн жин, цусан дахь глюкозын түвшнийг хэмжсэн. Туршилтын хугацаанд амьтны гадаад төрх, авир төрх, ялагдас болон бусад үзүүлэлтэд ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт ажиглагдаагүй бөгөөд туршилтын төгсгөлд нэг ч хулгана үхээгүй болно. Туршилтын 1-13 дахь хоногуудад *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн бүлэг болон хяналтын бүлгийн хулганы биеийн жин болон цусан дахь глюкозын түвшинд мэдэгдэхүйц ялгаа гараагүй. Туршилтын төгсгөлд *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн болон хяналтын бүлгийн хулгануудын элэгний эдийн бүтцийн тогтвортой байдал хэвийн байсан. Элэг нь тодорхой харагдах элэгний бөөмийн бүтэцтэй, хэвийн гадаргуутай, гөлгөр ирмэгтэй, зөөлөн бүтэцтэй, эрүүл улаан өнгөтэй байсан. Дэлүү болон элэгний жинд ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт ажиглагдаагүй. *Silybum marianum* пептид нь элэг, дэлүүний нойтон жинд мэдэгдэхүйц нөлөө үзүүлээгүй. *Silybum marianum* пептидын хулганын цусан дахь АлАТ ферментийн идэвхэд үзүүлэх нөлөөг судлахад *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн бүлэг болон хяналтын бүлгийн хооронд АлАТ ферментийн идэвхийн мэдэгдэхүйц ялгаа ажиглагдаагүй. **Дүгнэлт:** *Silybum marianum* ургамлын пептид нь хорон чанар багатайг тогтоосон.

Үндэслэл: Силибум буюу Толбот арзаахай нь *Asteraceae* овогт хамаарах ургамал бөгөөд эрт үеэс элэгний төрөл бүрийн өвчин болон цөсний замын эмгэгийг эмчлэхэд ашиглагдаж ирсэн эмийн ургамал юм. Эртний

Грект силибумыг элэгний өвчнийг анагаахад хэрэглэж байсан. Судалгаагаар силибумыг Энэтхэг болон Хятадын уламжлалт анагаах ухаанд элэг болон цөсний өвчнийг эмчлэхэд хэрэглэдэг байсныг судлаачид

тогтоожээ.^{1,2} Тус ургамлын элэг хамгаалах үйлдэл нь судлаачдын судалгааны ажлуудаар тогтоогдсон байна.³⁻⁵ Эрдэмтдийн олон талт, өндөр түвшний судалгааны дүнд үндэслэн силимариныг ДЭМБ-аас 1970 онд албан ёсоор элэг хамгаалах үйлдэлтэй бодис гэж хүлээн зөвшөөрсөн.⁶ Силимарин нь Толбот арзаахайгаас ялган авдаг идэвхт нэгдэл бөгөөд түүний гол найрлага нь флавонолигнаны бөгөөд хамгийн идэвхтэй бүрэлдэхүүн хэсэг нь *силибин* (silybin) зэргийн өргөн хүрээний эмнэлзүйн өмнөх болон эмнэлзүйн судалгаануудаар тэдгээр нь өндөр антиоксидант, үрэвслийн эсрэг, апоптозыг дэмжих шинж чанартай болохыг тогтоосон. Эдгээр шинж чанарууд нь элэг хамгаалах, мэдрэл хамгаалах, чихрийн шижингийн эсрэг, хавдрын эсрэг, зүрх судсыг хамгаалах, хэт ягаан туяанаас хамгаалах болон дархлааны системийг зохицуулах зэрэг биологийн болон эмнэлзүйн өргөн хүрээний идэвхийг нөхцөлдүүлдэг.

АНУ-д силимарин зэрэг ургамлын гаралтай нэгдлүүдийг эмийн ангилалд оруулдаггүй тул чанарын хяналт болон зохицуулалт дутмаг бөгөөд АНУ-ын Хүнс, эмийн хяналтын газраас (FDA) хийгддэг чанарын хяналт, зохицуулалтад хамрагддаггүй байна. Гэсэн хэдий ч силимарин нь хүнсний нэмэлт байдлаар өргөн хэрэглэгддэг бүтээгдэхүүн бөгөөд зах зээлд ойролцоогоор 75 орчим брэндийн шахмал, капсул, сироп зэрэг олон төрлийн бүтээгдэхүүн хэлбэрээр худалдаалагдаж байна. Алдартай брэндүүдэд Livergol, Silipide, Carsil шахмал, Legalon капсул, Alrin-B сироп зэрэг ордог.⁷⁻⁹ “Силимарин” (Silymarin) эмийн харилцан үйлчлэл бага бөгөөд тодорхой эмчилгээний бодистой хослуулахад элэгний задралаас сэргийлснээр био идэвхийг нь нэмэгдүүлж болзошгүй тухай судалгааны тайлангууд байдаг. Үүнд, амитриптилин, диазепам, цефексидин зэрэг эмүүд орно. Силимарин нь цитохром P-450 ферментэд мэдэгдэхүйц нөлөө үзүүлдэггүй тул түүний аюулгүй байдлыг үнэлэх нь чухал юм. Судалгаагаар силимарин дангаар туршилтын амьтан дээр мэдэгдэхүйц хордлогын шинж тэмдэггүй болохыг тогтоосон. Гэсэн хэдий ч, бодисын солилцооны ферментүүдийн оролцоотойгоор *Salmonella typhimurium* бактерийн зарим омогт мутаци үүсгэдэг болох нь тогтоогдсон. 100 μM-ийн концентраци дээр силибин (silybin) болон силимарин нь эсийн хортой үйлчлэл болон гений гэмтэл үзүүлэхгүй болохыг судалгаагаар баталжээ.¹⁰⁻¹¹ Силимарин нь молекулын олон төрлийн байтай харилцан үйлчилдэг. Үүнд, транскрипцийн хүчин зүйлс, үрэвслийн медиаторууд, уургийн киназууд, рецепторууд, ферментүүд ордог нь шууд болон шууд бус замаар нөлөөлж, биологийн болон эмчилгээний өндөр ач холбогдолтой болохыг харуулдаг.¹¹⁻¹³

Силимарин нь олон төрлийн нэгдлүүд болох силибин А ба В (silybin A and B), исосилибин А ба В, силихристин, силидианин зэрэг бодисуудаас бүрддэг холимог найрлага. Хийгдсэн судалгаанууд

голчлон силибин дээр төвлөрч, бусад найрлагыг гүйцэд судлаагүй тул шинжлэх ухааны үүднээс тус ургамлын талаар нэгдмэл үр дүнд хүрэхэд дутагдалтай байна. Толбот арзаахай ургамлын пептидын чанарыг тогтоосон судалгааны ажил хараахан хийгдээгүй байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: *Silybum marianum* ургамлаас ялгасан пептидын хорон чанарыг тогтоох.

Арга, аргачлал: Vital River лабораториос 20 толгой бие гүйцсэн (8 долоо хоногтой), эр хүйсийн C57BL/6 хулгана судалгаанд ашигласан. Туршилтын хулгануудыг 2 долоо хоногийн турш дасан зохицох хугацаатайгаар виварт байлгасан. Туршилтын амьтдыг дараах шалгуураар үнэлсэн: хоолны дуршил сайтай байх, нүд нь гялалзсан, хариу үйлдэл хурдан байх, үс нь толигор, булчин нь сайн хөгжсөн, хөдөлгөөн идэвхтэй байх, шархгүй, сүүл нь шулуун, физиологийн сүвнүүд нь эмгэг ялгадасгүй, ямар нэгэн гаж хөгжилгүй байх, өтгөн нь бараан өнгөтэй, хоргосолсон бүтэцтэй байх. Хулгануудыг силибум ургамлын (SLB) бүлэг болон хяналтын бүлэгт хуваасан. SLB бүлгийн хулгануудад 200 мг/кг тунгаар *Silybum marianum* пептидыг амаар 14 өдрийн турш өгч, дараа нь нойрсуулж унтуулах замаар егүүтгэсэн. Хяналтын бүлгийн хулгануудад ижил хэмжээний физиологийн уусмалыг амаар өгч, 14 хоногийн дараа мөн адил эвтанази хийсэн.

Цусны глюкоз, биеийн жин, элэг, дэлүүний нойтон жин, элэгний болон дэлүүний индексийг хэмжих: Хулгануудын биеийн жинг өдөр бүр хэмжиж, цусан дахь глюкозын түвшнийг тодорхойлсон бөгөөд хулганын сүүлний үзүүрээс 1-2 мм хэсгийг зүсэж, эхний дуслыг хаяж, хоёр дахь дуслыг шинжилгээнд ашигласан. Сорил туршилтын үйл явцыг хянуур хийж гүйцэтгэн, хулгануудын стрессээс үүдэлтэй глюкозын өсөлтөөс сэргийлж байсан.

Үр дүнг 13 өдрийн турш бүртгэсэн. Уг судалгааны ажил нь АШУҮИС-ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлын 2022/3-05 тоот шийдвэрээр зөвшөөрөл авсан. Биеийн жинг хэмжсэний дараа биоанагаахын ёсзүйн дүрэм журмыг баримтлан хулгануудыг изофлуран ашиглан нойрсуулж, эвтанази хийсэн. Дараа нь нүдний ухархайгаас вакум хоолой ашиглан цус авсан. Элэг, дэлүүний нойтон жинг нь хэмжсэн. Хулгануудыг өлөн үед нь өглөө цус авч, шинжилгээний зөрүү гарахаас сэргийлэхийн тулд бүх хулгануудын цусыг богино хугацаанд нэгэн зэрэг цуглуулсан. Цусны дээжийг шинэ үед нь буюу тухайн өдөр шинжилсэн.

Хэмжилтийн тооцоолол:

- Элэгний индекс = (Элэгний нойтон жин (г) / Биеийн жин (г)) × 100%
- Дэлүүний индекс = (Дэлүүний нойтон жин (г) / Биеийн жин (г)) × 100%

Хүснэгт 1. Судалгааны хэрэглэгдэхүүн урвалж бодисууд

Урвалж бодис	Үйлдвэрлэгч (Каталогийн дугаар)
Аланин аминотрансферазын идэвхт кит (Ala-nine Aminotransferase Activity Assay Kit)	Elabscience
Давсны уусмал (Saline Solution)	Sinopharm
Изопропанол (Isopropanol)	China National Pharmaceutical Group Corporation Chemical Reagent Co., Ltd.
Primer Synthesis	Shanghai Jierui Biological Engineering Co., Ltd.
ДНХ нийлэгжилт багц (First Strand DNA Synthesis Kit)	Beijing ComWin Biotech Co., Ltd. (P118-100)

Хүснэгт 2. Үндсэн тоног төхөөрөмж

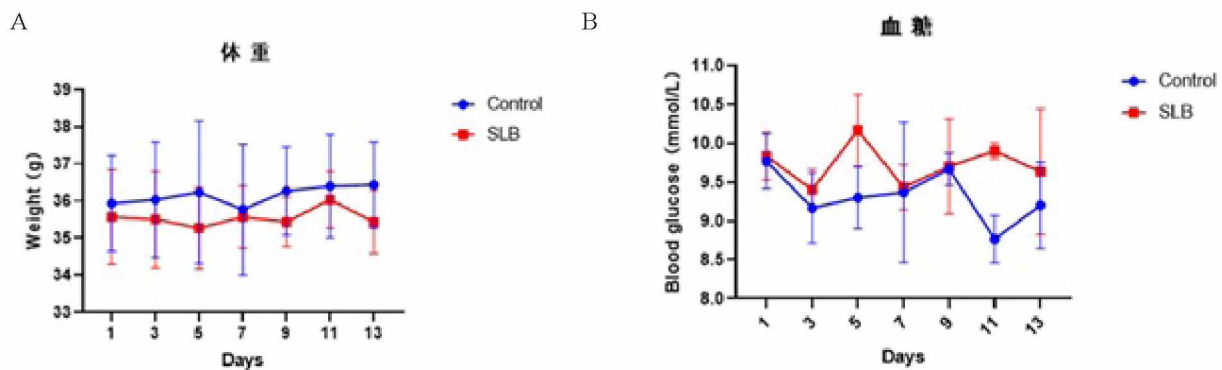
Тоног төхөөрөмж	Үйлдвэрлэгч (Каталогийн дугаар)
Центрифуг (IGL-16K)	Hunan Xiangy Laboratory Instrument Development Co., Ltd. (TGL-16K)
Пипеткүүд	Dalong Xingchuang Experimental Instrument Co., Ltd.
Microplate	Quawell
Спектрофотометр	
Центрифуг тавцан	SCILOGEX
Microplate Reader	MD

АлАТ ферментийн идэвхийг колориметрийн аргаар тодорхойлох: АлАТ ферментийн идэвхийг өнгөний өөрчлөлтөөр тодорхойлох (колориметрийн) аргаар хэмжив. Хулгануудын цусны дээжийг вакуум хоолой ашиглан авч, байгалийн замаар бүлэгнүүлсний дараа центрифугт оруулсан. Центрифугийн хурдыг $1000\times g$ дээр 20 минут тохируулж, дээжийн дээд давхаргыг (супернатант) шинжилгээнд ашигласан. Цус цуглуулсны дараа дээжийг 2 цагийн дотор хаалттай нөхцөлд хадгалж, дараа нь центрифугдэж, хөргүүрт хадгалсан. Дээжүүдийг -20°C эсвэл -80°C температурт хадгалсан. АлАТ ферментийн үйлчлэл: АлАТ нь аланин болон альфа-кетоглутаратыг пируват болон глутамат болгон хувиргах урвалыг катализатор (хурдасгагч) болдог. Үүссэн пируват нь 2,4-динитрофенилгидразинтай урвалд орж, пируват-динитрофенилгидразон үүсгэдэг. Энэ нэгдэл шүлтлэг орчинд бор-улаан өнгөтэй болно. Энэхүү өнгөний эрчим нь концентрацаас хамаарах ба Беерийн хуулийг баримталдаг. Өнгөний хамгийн их шингээлт (absorbance) нь 520 нм долгионы урт дээр хэмжигдсэн. АлАТ ферментийн идэвхийг өнгөний өөрчлөлт дээр тулгуурлан тооцоолсон. Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 22.0 программ ашиглан

хийсэн. Хэвийн тархалттай тоон өгөгдлийг дундаж $\pm$ стандарт хазайлтаар (mean $\pm$ SD) илэрхийлсэн. Хоёр бүлгийг харьцуулахдаа бие даасан t-шийдэл тест (independent samples t-test) ашигласан. Хэвийн тархалт хангаагүй өгөгдөлд медиан (P25, P75) утгыг хэрэглэж, Mann-Whitney U тестийг ашигласан. Статистик ач холбогдлыг $P < 0.05$ гэж үзсэн.

Үр дүн:

Silybum marianum ургамлын пептидын бүлгийн хулганын биеийн жин болон цусан дахь глюкозод үзүүлэх нөлөө: *Silybum marianum* ургамлаас ялгасан пептидын хортой нөлөөг тодорхойлохын тулд туршилтын явцад биеийн жин ба цусан дахь глюкозын түвшнийг ажигласан. Туршилтын хугацаанд гадаад төрх, зан байдал, ялгадас болон биед ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт ажиглагдаагүй. Туршилтын төгсгөлд нэг ч хулгана үхээгүй. 1-ээс 13 дахь өдөр хүртэл *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн бүлэг болон хяналтын бүлгийн биеийн жин болон цусан дахь глюкозын түвшинд мэдэгдэхүйц ялгаа гараагүй. *Silybum marianum* пептид нь хулганын биеийн жин болон цусан дахь глюкозын түвшинд нөлөөлөхгүй болохыг харууллаа. (Зураг 1)

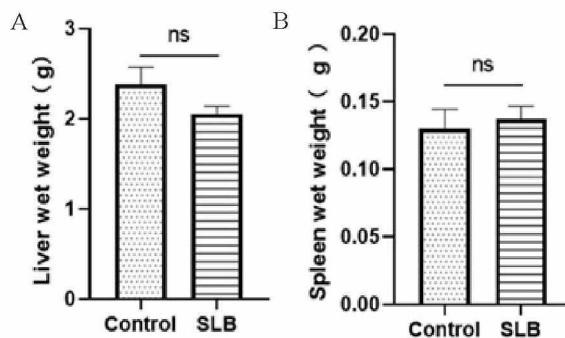


Зураг 1. Хулгануудын биеийн жин ба цусан дахь сахрын өөрчлөлт

А: Биеийн жингийн өөрчлөлт (n=8)

В: Цусан дахь сахрын түвшний өөрчлөлт (n=8)

Silybum marianum пептидын хулганын элэг болон дэлүүний нойтон жинд үзүүлэх нөлөө: Туршилтын төгсгөлд *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн болон хяналтын бүлгийн хулгануудын элэг 6 хэсэгт хуваагдаж, элэгний бүтцийн тогтвортой байдал хэвийн байсан. Элэг нь тодорхой харагдах элэгний бөөмийн бүтэцтэй, хэвийн гадаргуутай, гөлгөр ирмэгтэй, зөөлөн бүтэцтэй, эрүүл улаан өнгөтэй байсан. Дэлүү болон элэгний нойтон жингийн шинжилгээнд ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт ажиглагдаагүй. *Silybum marianum* пептид нь элэг, дэлүүний нойтон жинд мэдэгдэхүйц нөлөө үзүүлээгүй. (Зураг 2)

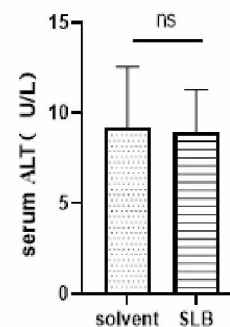


Зураг 2. Хулгануудын элэг, дэлүүний нойтон жингийн харьцуулалт

А: Хулгануудын элэгний нойтон жин (n=8)

В: Хулгануудын дэлүүний нойтон жин (n=8)

Silybum marianum пептидын хулганын АлАТ ферментийн идэвхэд үзүүлэх нөлөө: *Silybum marianum* пептидын хулганын цусандахь аланинаминотрансфераз (АлАТ) ферментийн идэвхэд үзүүлэх нөлөөг судаллаа. Судалгааны үр дүнд *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн бүлэг болон хяналтын бүлгийн хооронд АлАТ ферментийн идэвхийн мэдэгдэхүйц ялгаа ажиглагдаагүй. (Зураг 3)



Зураг 3. Хулгануудын АлАТ ферментийн идэвх (n=8)

Хэлцэмж:

Silybum marianum болон түүний элэг хамгаалах нөлөө: *Silymarin* нь флавонолигнан, олигосахарид болон бусад полифенол нэгдлүүдийг агуулдаг бөгөөд элэг хамгаалах олон төрлийн антиоксидант, өөх тосыг бууруулах нөлөөтэй болох нь мэдэгдэж байсан. Энэ нь NAFLD (элэгний өөхлөлтийн өвчин)-ийн эмчилгээнд боломжит үр ашигтай гэж тооцогддог.^{16,17} Гэсэн хэдий ч клиник судалгаануудад элэгний үйл ажиллагаа болон фиброзын сайжруулалт бага зэрэг илэрч байсан бөгөөд үр дүн нь сорьцын хэмжээ, эмчилгээний хугацаанаас хамаарч зөрүүтэй гарсан байдаг. Маш том сорьцын хэмжээ, бие махбод дахь шингэний шимэгдэл муу байх нь эмийн тунгийн нөлөөг тодорхойлоход хүндрэл үүсгэдэг.

Амьтан (~0.73%) болон хүн (~1%) дээр судалгаа хийхэд шаардлагатай тунг хүргэхэд хэцүү байгааг тогтоосон. Энэхүү асуудлыг шийдэхийн тулд бид өөрсдийн гаргаж авсан *Silybum marianum* пептидыг 2 долоо хоногийн турш хулганад өгч, түүний боломжит хортой нөлөөг судалсан.

Хулганы бодисын солилцооны үзүүлэлтүүдийн шинжилгээ: Биеийн жин ба цусан дахь глюкозын түвшин: Хоол хүнсний ердийн нөхцөлд нүүрс ус нь цусан дахь глюкоз болж хувирдаг. Өлсөх үед элгэнд хадгалагдсан гликоген цусан дахь глюкозыг тэнцвэржүүлэхэд тусалдаг. Урт хугацааны өлсгөлөн нь гликогены нөөцийг шавхаж, бие гадаад эх үүсвэргүй бол өөрийн глицерин зэрэг нэгдлүүдийг задалж энерги гаргаж авдаг. Элэгний үүрэг: Элэг нь хүний хамгийн том эрхтэн бөгөөд бодисын солилцоо, биотрансформаци, дааврын зохицуулалт зэрэг чухал

үүрэг гүйцэтгэдэг. Гэвч элэг нь янз бүрийн гаднын хүчин зүйлүүдийн нөлөөнд амархан өртөж, үрэвсэл, гэмтэлд ордог. Элэгний гэмтлийн гол үзүүлэлтүүдийн нэг бол АЛАТ фермент юм.^{14,15}

АЛАТ фермент ба элэгний гэмтэл: АЛАТ фермент нь элэг, зүрх, араг ясны булчинд байдаг. Элэгний эс гэмтэх эсвэл үхжих үед АЛАТ нь цусанд ялгарч, түүний түвшин нэмэгддэг. Ердийн нөхцөлд элэгний эсийн мембраны нэвчимхий чанар өөрчлөгдөх үед АЛАТ бага хэмжээгээр ялгарч болно. Элэгний 1% үхжил явагдах үед АЛАТ түвшин хоёр дахин ихсэж болзошгүй. Манай судалгаагаар *Silybum marianum* пептид хэрэглэсэн бүлэг болон хяналтын бүлэгт АЛАТ ферментийн идэвх мэдэгдэхүйц өөрчлөгдөөгүй болохыг тогтоолоо. Энэ нь *Silybum marianum* пептид нь элэгний эсийн гэмтэлд нөлөөлдөггүй болохыг харуулж байна. Бидний судалгаа нь эрүүл хулганад амаар өгсөн *Silybum marianum* пептидын хортой нөлөөг тодорхойлох зорилготой байсан.

Судалгааны гол үр дүн: Биеийн жин, цусан дахь глюкозын түвшинд нөлөөлөөгүй. Элэг, дэлүүний нойтон жинд өөрчлөлт ороогүй. АЛАТ ферментийн идэвх хэвийн байсан. Эдгээр үр дүн нь *Silybum marianum* пептидыг клиникийн хэрэглээнд аюулгүй хэрэглэх онолын үндэс болох боломжтойг харуулж байна.

Дүгнэлт: *Silybum marianum* ургамлын пептидыг харьцангуй удаан хугацаагаар хэрэглэхэд туршилтын амьтны биеийн жин, цусан дахь глюкозын түвшинд нөлөөлөөгүй. Элэг, дэлүүний нойтон жинд өөрчлөлт ороогүй болон АЛАТ ферментийн идэвх хэвийн байсан зэрэг нь тухайн пептид нь хорон чанар багатайг илэрхийлж байна.

Ном зүй:

1. Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA, Karimi G. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review[J]. *Phytother Res.* 2019;33(6):1627-1638. Doi:10.1002/ptr.6361
2. Sharma A., Puri V., Kakkar V., Singh I. Formulation and Evaluation of Silymarin-Loaded Chitosan-Montmorillonite Microbeads for the Potential Treatment of Gastric Ulcers[J]. *J. Funct. Biomater.* 2018;9:52. doi: 10.3390/jfb9030052.
3. Chang L.W., Hou M.L., Tsai T.H. Silymarin in Liposomes and Ethosomes: Pharmacokinetics and Tissue Distribution in Free-Moving Rats by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Agric Food Chem.* 2014;62:11657-11665. Doi:10.1021/jf504139g.
4. Abenavoli L., Izzo A.A., Milic N., Cicala C., Santini A., Capasso R. Milk Thistle (*Silybum marianum*): A Concise Overview on its Chemistry, Pharmacological, and Nutraceutical Uses in Liver Diseases. *Phyther. Res.* 2018;2202-2213. Doi:10.1002/ptr.6171.
5. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)-Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules.* 2017;22:1942. Doi:10.3390/molecules22111942.
6. Dixit N., Baboota S., Kohli K., Ahmad S., Ali J. Silymarin: A Review of Pharmacological Aspects and Bioavailability Enhancement Approaches]. *Indian J. Pharmacol.* 2007;29 172-479, doi:10.04103/0253-7613.36534
7. Zhang Z., Li X., Sang S., McClements D.J., Chen L., Long J., Jao A., Wang J., Sin Z., Qiu G. A Review of Nanostructured Delivery Systems for the Encapsulation, Protection, and Delivery of Silymarin: An Emerging Nutraceutical[J]. *Food. Res. Int.* 2022;156:111314. doi:10.1016/j.foodres.2022.111314.
8. Wadhwa K., Kadian V., Puri V., Bhardwaj B.Y., Sharma A., Pahuja R., Rao R., Gupta M., Singh New Insights into Quercetin Nanoformulations for Topical Delivery[J]. *Phytomedicine Plus* 2022;2:100257. doi: 10.1016/j.phyplu. 2022.100257.
9. Saini V., Singh A., Shukla R., Jain K., Yadav A.K. Silymarin-Encapsulated Xanthan Gum-stabilized Selenium Nanocarriers for Enhanced Activity against Amyloid Fibril Cytotoxicity[J]. *AAPS PharmSciTech.* 2022;23:125. doi: 10.1208/812249-022-02274-0.
10. Elfaky M.A., Sirwi A., Ismail S.H., Awad H.H., Gad S.S. Hepatoprotective Effect of Silver Nanoparticles at Two Different Particle Sizes: Comparative Study with and without Simvastatin[J]. *Issues Mol. Biol.* 2022;44:2923-2938. doi: 10.3390/cimb44070202.
11. Abdullah A.S., El Sayed I.E.T., El-Torgoman A.M.A., Kalam A., Wageh S., Kamel M.A. Green Synthesis of Silymarin-Chitosan Nanoparticles as a New Nano Formulation with Enhanced Anti-Fibrotic Effects against Liver Fibrosis[J]. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:5420. doi:10.3390/ijms23105420.
12. Patel P., Raval M., Manvar A., Airao V., Bhatt V., Shah P. Lung Cancer Targeting Efficiency of Silibinin Loaded Poly Caprolactone/Phuronic F68 Inhalable Nanoparticles: In Vitro and In Vivo Study[J]. *PLOS ONE.* 2022;17:e0267257. doi: 10.1371/journal.pone.0267257.
13. Neha, Jaggi A., Singh N. *Advances in Experimental Medicine and Biology. Volume 929.* Springer; Berlin/Hamburg, Germany: 2016(JJ. Silymarin and Its Role in Chronic Diseases; pp. 25-44.
14. Palit P., Mukhopadhyay A., Chattopadhyay D. Phyto-Pharmacological Perspective of Silymarin: A Potential Prophylactic or Therapeutic Agent for COVID-19, Based on Its Promising Immunomodulatory, Anti-Coagulant and Anti-Viral Property[J]. *Phyther. Res.* 2021;35:4246-4257. Doi:10.1002/ptr.7084
15. 张永州, 吴先闻, 刘瑜新等, 水飞蓟素缓解四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的机制[J]. 中国药理学杂志 2023, 38(02):64-68.
16. 思同. 新型水飞蓟素纳米药物对急性肝损伤的作用及机制研究[J]. 浙江大学 2023. DOI:10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003913
17. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice[J]. *Lab Anim.* 2015 Apr;49(1 Suppl):4-11.

The toxicity effects of silybum marianum peptides

Ananda^{1,3}, Su Xiular³, Oyungerei Sh¹, Enkhtungalag S¹, Tsend-Ayush D^{1,2}, Saikhanaa N²

¹Department of Traditional Prescriptionology, International School of Mongolian Medicine, MNUMS

²Institute of Mongolian Traditional Medicine, MNUMS

³Inner Mongolia Medical University, IMMU

E-mail: saikhanaa@mnumns.edu.mn, Tel: +976-88995551

Background: Silybum marianum, as well as known milk thistle, has long been recognized for its hepatoprotective effects, primarily attributed to its active flavonolignan complex, silymarin (an extract from water hyacinth fruit). While the pharmacological effects of silymarin have been studied, research on bioactive peptides derived from Silybum marianum remains limited.

Aim: To evaluate the toxicity effects of silybum marianum peptides

Materials and Methods: This study aimed to evaluate the potential toxicity of Silybum marianum peptide in mice through a 14-day oral administration experiment. Twenty adult male C57BL/6 mice were divided into two groups: the experimental group received 200 mg/kg of Silybum marianum peptide daily, while the control group received an equivalent volume of saline solution. Physiological and biochemical parameters, including body weight, fasting blood glucose levels, liver and spleen wet weights, as well as alanine aminotransferase (ALT) enzyme activity, were assessed to determine potential toxic effects. This exploration aims to shed light on the toxicological effects of silybum marianum peptide in mice, providing insights into its potential benefits and challenges.

Results: Results indicated no significant differences between the experimental and control groups in terms of body weight, blood glucose levels, or major organ wet weights. Additionally, ALT enzyme activity remained unaffected, suggesting no detectable liver toxicity. Throughout the study, no abnormal behaviors, physical changes, or mortality were observed in the test subjects. Mice in both the silybum marianum peptide and control groups exhibited shiny and soft fur, normal activity, and regular food consumption. These findings indicate that Silybum marianum peptide exhibits good safety and low biological toxicity under the tested conditions, supporting its potential use as a safe dietary supplement or therapeutic agent.

Conclusion: At the designated dosage, silybum marianum peptide demonstrated good safety and low biological toxicity.

Keywords: Silybum marianum peptide, ALT enzyme activity, ALI, Hepatoprotection, Toxicity