Arg-1 уургийн агууламжид хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөө

Г.Раднаа[1,2], Н.Оюунцэцэг[1], Л.Энхсайхан[3], Ж.Бат-Эрдэнэ[4], Ч.Чимэдрагчаа[4]

[1]АШУҮИС. Монгол Анагаах Ухааны Олон Улсын Сургууль
[2]Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг
[3]АШУҮИС. Био-Анагаахын Сургууль
[4]Уламжлалт АнагаахУхаан, Технологийн Хүрээлэн

Түлхүүр үг:
Arg-1
Хүдрийн заар
Тархины цус тасалдах харвалт

Товч утга: Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд дэлхий дахинд болон манай орны хэмжээнд тархины судасны эмгэг ихээхэн нэмэгдэх хадлагатай байгаа бөгөөд нас баралтын шалтгаанаар 2-р байрыг эзэлдэг үзүүлэлттэй байна. Үүнээс үндэслэн монголын уламжлалт анагаах ухаанд нэн эртнээс хэрэглэгдэж ирсэн эмийн түүхий эд болох хүдрийн заарыг мэдрэлийн эсийг хамгаалах, нейрогенезийг дэмжих байдлыг орчин үеийн молекул биологийн аргаар тодорхойлж, тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсгэн Монгол орны Баданга хүдрийн заарын үзүүлэх үйлдлийн нөлөөг судлах нь бидний гол зорилго болно. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** Судалгаанд Вистар үүлдрийн 180-220 грамм жинтэй, 120 толгой, эр хархыг авч эрүүл, хуурамч мэс засал, эмгэг загвар, хүдрийн заар 50 мг/кг, хүдрийн заар 100 мг/кг, нимодипин 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд хуваан эрүүлээс бусад бүлэгт Longa EZ (1989) нарын аргачлалаар тархины дунд артерийг 90 минут бөглөх замаар шигдээс-реперфузи үүсгээд туршилтын бүлэг тус бүрт эмийг 7 хоног уулган үр дүнг 1, 3, 7 дахь өдрүүдэд хархны тархины эдэд агуулагдах Arg-1 уургийн агууламжийг иммунофлюресцент гистохимийн аргаар судаллаа. **Үр дүн:** Тархины шигдээс-реперфузи (MCAO/R) үүсгэсэн туршилтын амьтанд хүдрийн заарын 50 мг/кг, 100 мг/кг тун нь хархны тархины эдэд агуулагдах Arg-1 уургийн агууламжийг үнэний магадтай ($p<0.001$) ихэсгэсэн үр дүн гарлаа. **Дүгнэлт:** Тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсгэсэн туршилтын амьтанд хүдрийн заарын 50 мг/кг, 100 мг/кг тунд Arg-1 уургийн агууламжийг нэмэгдүүлэх замаар мэдрэлийн эсийг хамгаалах, нейрогенезийг дэмжих, шигдээсийн талбайг бууруулах үйлдэл үзүүлж байна.

ӨГҮҮЛЭЛ

Үндэслэл: Тархины харвалт нь дэлхий дахинд өвчлөл, нас баралтын тэргүүлэгч шалтгаан болж байгаа бөгөөд монгол орны хүн амын дунд жилд гарах харвалтын давтамж дунджаар 100.000 хүн амд 290 тохиолдол бүртгэгдэж байна.[1,2,3] Тархины харвалт 20-р зууны хоёрдугаар хагас, 21-р зууны эхээс эхлэн дэлхийн хүн амын дунд тархалт нь ихсэж буй эмгэг билээ.[4,5,6] АНУ-ын Харвалтын нийгэмлэгээс гаргасан судалгаагаар тархины харвалтын үед эмчлэгдээгүй минут тутамд 1,9 сая мэдрэлийн эс үхдэгээс хөдөлмөрийн чадвар алдагдах, хэл ярианы өөрчлөлт болон танин мэдэхүйн алдагдал үүсэх гол шалтгаан болдог.

Тархины судас гэмтэх нь артерийн аль нэг салааг заавал хамардаг учир тархины дунд артерийн салаануудыг тархины харвалтын артер гэж нэрлэдэг.[7] Тархины шигдээс ихэвчлэн тархины дунд артерийн бүсэд (75%), цөөн давтамжаар нуруу суурийн артерийн бүсэд (20%) тохиолддог байна.[3] Харин Монгол оронд тархины цус тасалдах харвалт болон тархины цус харвалтын харьцаа 1:1,2 байгаа нь артерийн даралт ихсэх, атеросклерозын шалтгаан зэргээс урьдчилан сэргийлэх, нас баралтыг бууруулах, харвалтын дараах үйл ажиллагааны өөрчлөлтүүдийг нөхөн сэргээх үйл ажиллагаа төдийлөн дорвитой үр дүнд хүрэхгүй, хяналт хангалтгүй болохыг харуулж байна.[8-10]

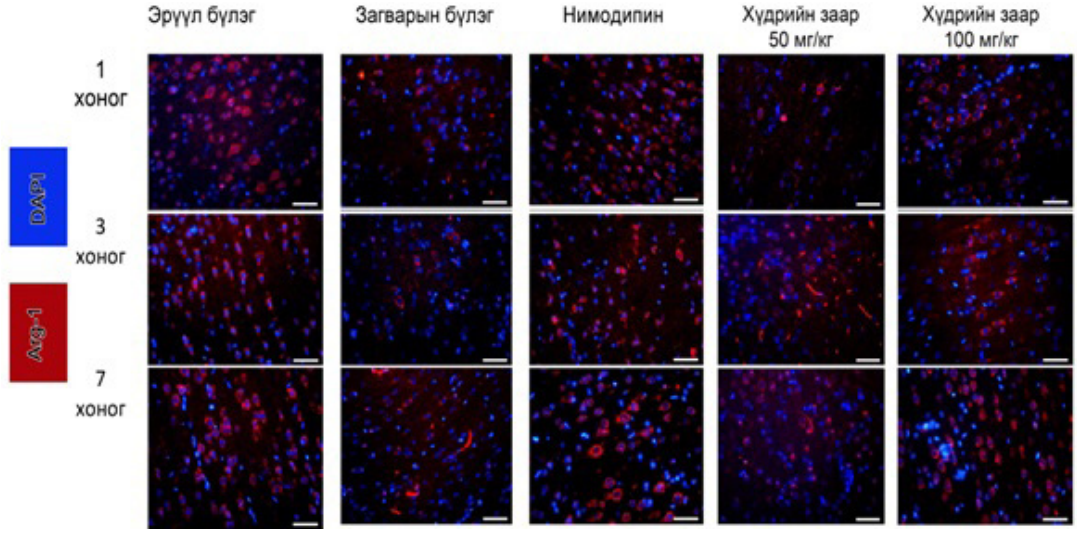
Тархины харвалт өвчнийг уламжлалт анагаах ухааны онолоор тархины хар судас доргиж, цагаан судсанд буусан хүнд явцтай, ихэвчлэн идэр наснаас дээш хүмүүст тохиолддог тал биеэ чирэх, нүдний судас илрэх, хэлгийрэх, ам хазгай болох зэрэг шинжээр илэрдэг гэж дурдсан байдаг. Энэ нь цус, шар, бадган арвидаж хямралдан хийгээр хөөрч үүсэх ба тархины судасны эмгэг юм.[11,12] Манай оронд монголын уламжлалт анагаах ухаанд нэн эртнээс хэрэглэгдэж ирсэн эмийн түүхий эд болох хүдрийн заарыг мэдрэлийн болон зүрх судасны өвчнийг эмчлэх, толгойн өвдөлт,

оюун ухааныг сайжруулах зорилгоор 300 гаруй эмийн жорын найрлагад оруулан өргөн хэрэглэдэг байсан.[13] Харин Зүүн өмнөд Азийн орнуудад 5000 жилийн тэртээгээс хүдрийн заарыг дангаар нь болон эмийн найрлагад хэрэглэж иржээ. Тухайлбал мэдрэлийн үйл ажиллагааг сэргээх, тайвшруулах, зүрхний үйл ажиллагааг эрчимжүүлэх, оюун санааг сайжруулах үйлдэл бүхий жорын найрлагад оруулсан байдаг.[14-16]

Зорилго: Хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг туршилтын амьтанд үүсгэсэн тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсгэн судлах.

Судалгааны материал, арга зүй: Судалгаанд Вистар үүлдрийн 180-220 грамм жинтэй, 120 толгой, эр хархыг авч эрүүл, хуурамч мэс засал, эмгэг загвар, хүдрийн заар 50 мг/кг, хүдрийн заар 100 мг/кг, нимодипин 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд хуваан эрүүлээс бусад бүлэгт Longa EZ (1989) нарын аргачлалаар тархины дунд артерийг 90 минут бөглөх замаар шигдээс-реперфузи үүсгээд туршилтын бүлэг тус бүрт эмийг 7 хоног амаар өгч үр дүнг 1, 3, 7 дахь өдрүүдэд хархны тархины эдэд агуулагдах Arg–1 уургийн агууламжийг иммунофлюресцент гистохимийн аргаар судаллаа.

Үр дүн: Туршилтын харханд үүсгэсэн шигдээс-реперфузи (MCAO/R) эмгэг загварын үед хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг иммунофлюресценцийн аргаар тархины эдэд Arg-1 уургийн илрэлийг эрүүл, эмгэг загварын, харьцуулсан (Нимодипин), хүдрийн заарын бага, их тун гэсэн бүлэгт судлахад дараах үр дүн гарлаа (Зураг 1).



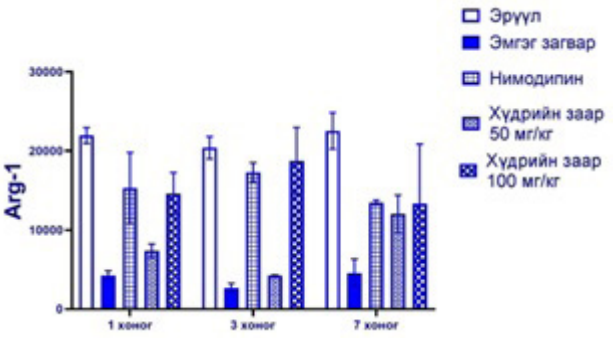
Зураг 1. Хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг иммунофлюресценцийн аргаар тархины эдэд Arg-1 уургийн илрэлийг 1, 3, 7 дахь хоногоор үзүүлсэн үр дүн

Дээрх зурагт Arg-1 илрэлийг улаан өнгөөр, эсийн бөөмийн DAPI будагдалтыг хөх өнгөөр тус тус харуулсан болно. Япон улсын "Olympus" фирмийн DP73 хэмээх микроскопоор харагдах уургийн илрэлийг үзүүлсэн дүн.

Эмгэг загварын бүлгийн хархны тархины эдэд агуулагдах Arg-1 уургийн илрэл 1 дэх хоногт (4226.03±582.55), 3 дахь хоногт 2645.92±598.17, 7 хоногт 4504.66±1805.75 байсан бөгөөд эрүүл бүлгийн 1, 3, 7 дахь хоногийн үзүүлэлттэй харьцуулахад Arg-1 уургийн илрэл хэмжээ бүх хоногт статистикийн үнэн магадтай буурсан ($p<0.001$) байв. Энэ нь тархины дунд артерийг бөглөх замаар шигдээс-реперфузи (MCAO/R)-ийн эмгэг загвар үүсгэх үед Arg-1 уургийн агууламж эрс багасаж байгаа нь мэдрэлийн эсийн гэмтэл, үрэвсэл хүчтэй өрнөж буйг илтгэж байна.

Харин эмгэг загвар үүссэнээс хойш 7 хоногийн турш нимодипиныг 10 мг/кг тунгаар уулгахад 1 ба 7 дахь хоногт Arg-1 уургийн илрэл статистикийн үнэн магадлалтайгаар ихэссэн бол ($p<0.01$) 3 дахь хоногт өндөр ихсэлттэй байлаа ($p<0.001$).

Эмгэг загвар үүссэнээс хойш 7 хоногийн турш хүдрийн заарыг 50 мг/кг тунгаар уулган Arg-1 уургийг хэмжихэд 1 ба 3 дахь хоногт эмгэг загвар ба туршилтын бүлэгт ялгаа илрээгүй ($p>0.05$), харин 7 дахь хоногт Arg-1 уургийн илрэл статистикийн үнэн магадлалтайгаар ихэссэн үр дүн гарлаа ($p<0.05$). Сонирхолтой нь эмгэг загвар үүссэн бүлэгтэй харьцуулахад хүдрийн заарыг 100 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт Arg-1 уургийн илрэл 1, 3, 7 дахь хоногт статистикийн үнэн магадлалтайгаар ихэссэн үр дүн гарсан ($p<0.001$) байна (Зураг 2).



Зураг 2. Хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг тархины эдэд Arg-1 уургийн илрэлийг 1,3, 7 дахь хоногоор үзүүлсэн үр дүн

Хэлцэмж: Тархины судасны өвчний эмчилгээ, сэргийлэлт анагаах ухааны төдийгүй нийгэм эдийн засгийн тулгамдсан нэн чухал асуудал болоод байгаа өнөө үед Баданга хүдрийн заар нь тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загварын үед макрофаг, микрогли эсийг зохицуулах, мэдрэлийн эсийн өсөлтийн хүчин зүйлсийг дэмжих замаар эмчилгээний нөлөө үзүүлж байгаа нь бидний судалгааны үр дүнгийн илрэл юм. Хятадын уламжлалт анагаах ухаанд Шинжиан Тоншуан үрэл эмийн найрлагад хүдрийн заар, гүргэм, хүн орхоодой зэрэг түүхий эдүүд оруулан судасны тромбозыг бууруулах, тромбоцитын агрегацийг саатуулах, тархины цусан хангамжийг сайжруулах чиглэлээр эмнэлзүйн судалгааг хийжээ. Бидний судалгаанаас харахад хүдрийн заарын бэлдмэл нь тархины шигдээсийн талбайг бууруулж, үйл ажиллагааны чадварыг нэмэгдүүлсэн дүнтэй төстэй байлаа[13]. Li L, Wang N (2017) нарын судалгаагаар Tong-Qiao-Huo- Xue Decoction (TQHXD) бэлдмэл нь хятадын уламжлалт анагаах ухаанд өргөн хэрэглэгддэг сонгодог жорын нэг. Энэ жорын найрлагад хүдрийн заарын гол үйлчлэгч болох мускон ордог бөгөөд үүнийг тархины цус тасалдах харвалтын үед хэрэглэхэд тархины цусны бөглөрлийг саатуулж, нейропротектив нөлөө үзүүлсэн байна. Үүнээс харахад бидний судалгааны нейропротектор нөлөө үзүүлж мэдрэлийн эсийг хамгаалах, нейрогенезийг дэмжих, мэдрэлийн эдийн нөхөн сэргэлт нэмэгдүүлэх нөлөөтэй ижил болох нь тогтоогдлоо.[17]

Шигдээс-реперфузи (MCAO/R) эмгэг загвар үүсгэснээс 3,5-12 цагийн дараа Iba1 илрүүлэгч микрогли эс, 24-48 цагийн дараа Iba1+ED1+ илрүүлэгч M1 хэлбэрийн микрогли эсүүд ишемийн голомтонд ихэсдэг. M1 хэлбэрийн микрогли эс идэвхжин TNFα, IL-1β, IL-18, IL-6 зэрэг үрэвслийг өдөөгч цитокин, CCL2 хемокин, INOS, Iba1 молекулыг ялгаруулдаг.[18] Нөгөө талаас тархины ишеми үүссэнээс хойш бие махбодид үрэвслийн урвалыг бууруулах, мэдрэлийн эсийг хамгаалах зорилгоор M2 хэлбэрийн микроглии эс альтернатив замаар идэвхжин IL-10, TGF-β цитокин ялгаруулан, Arg1 уургийн хэмжээ нэмэгдэн мэдрэлийн эсийг хамгаалах, апоптозоос сэргийлэх урвал өрнөж эхэлдэг болохыг судлаачид тэмдэглэсэн байна.[19,20]

Мэдрэлийн эсийн апоптоз нь тархины шигдээс-реперфузийн дараа явагдах эсийн хоёрдогч гэмтэл ба эс агших, хроматин богиносох, ДНХ гэмтэл ба задрал, эсийн апоптоз хуваагдлын шинжээр илэрнэ. BCL-2 нь апоптозын урьдал эс бөгөөд апоптоз болох процессыг дарангуйлдаг байна. Энэ нь митохондрын мембран дээр байрладаг байна. Сонирхолтой нь эмгэг загвар үүссэн бүлэгтэй харьцуулахад хүдрийн заарыг 100 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт Arg-1 уургийн илрэл 1, 3, 7 дахь хоногт статистикийн үнэн магадлалтайгаар ихэссэн үр дүн гарсан ($p<0.001$) нь сонирхол татаж байна. Энэ нь хүдрийн заарын нөлөөгөөр тархины эдэд үрэвслийн эсрэг нейротроп үйлдэлтэй, мэдрэлийн эсийг хамгаалагч нөлөө үзүүлдэг M2 фенотипийн макрофаг эсээс ялгардаг Arg-1 уургийн агууламж ихсэж буйг илтгэж байна.

Дүгнэлт: Тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсгэсэн туршилтын амьтанд хүдрийн заарын 50мг/кг, 100 мг/кг тун нь Arg-1 уургийн агууламжийг нэмэгдүүлэх замаар мэдрэлийн эсийг хамгаалах, нейрогенезийг дэмжих, шигдээсийн талбайг бууруулах үйлдэл үзүүлж байна.

Ном зүй:

1. *Баасанжав Д. Улаанбаатар хотын хүн амын дундах тархины харвалтын эпидмиологи судалгааны дүн: сүүлийн 30 жилийн хандлага. 2004.*
2. *Цагаанхүү Г. Эмнэлзүйн мэдрэл судлал. 2019*
3. *Тархины цус хомсрох харвалтын оношилгоо, эмчилгээний менежмент.Үндэсний 4 дүгээр конференци. Улаанбаатар. 2017.*
4. *Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. The Lancet Neurology. 2009;8(4):355-369.*
5. *Дэлгэрмаа Ц, Цагаанхүү Г, Түвшинжаргал Д, Өлзийбаяр Д, Гончигсүрэн Д. Залуу хүмүүст тохиолдох тархины шигдээсийн судалгаа: F 09120123 - Мэдрэлийн өвчин судлал. - Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. УБ.: Эрхэс; 2018.*
6. *Andrew NE, Kilkenny M, Naylor R, et al. Understanding long-term unmet needs in A ustralian survivors of stroke. International Journal of Stroke. 2014;9:106-112*
7. *Jenkins DB, Hollinshead WH. Functional anatomy of the limbs and back. Saunders Elsevier; 2009.*
8. *Murray CJ, Lopez AD. Mortality by Cause For eigth regions of the world: Global burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349:1269-1276.*
9. *Valery L Feigin, Mohammad H Forouzanfar, Rita Krishnamurthi, George A Mensah, MylesConnor, Derrick A Bennett et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 Lancet. 2014 January 18; 383(9913): 245–254.*
10. *Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet. 1992; 339:342-344*
11. *Тумбаа.Х. Анагаах ухааны дөрвөн үндэс. 1991.*
12. *Сээсрэгдорж С, Чимэдрагчаа Ч, Хишигжаргал С, Цэрэндагва Д, Чулуунчимэг Б. Монголын уламжлалт анагаах ухааны өвчнийг анагаах увдис. 2005.*
13. *Чимэдрагчаа Ч. Хүдэр, хүдрийн заар судлал. 2019.*
14. *Хайдав Ц. Ардын эмнэлэгт хэрэглэгдэж байсан амьтны гаралтай эм. Улаанбаатар1982.*
15. *Монгол эмийг зөв таних толь. Хөх хот: Өвөрмонголын ардын хэвлэлийн хороо; 1998.*
16. *Данзанпунцаг. Эмийн хэргүй болор эрх. Өвөрмонголын шинжлэх ухаан, техник мэргэжлийн хэвлэлийн хороо: Хөх хот; 2001.*
17. *Li L, Wang N, Jin Q, Wu Q, Liu Y, Wang Y. Protection of Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction against Cerebral Ischemic Injury through Reduction Blood–Brain Barrier Permeability. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2017;65(11):1004-1010.*
18. *Hu X, Li P, Guo Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. Stroke. 2012;43(11):3063-3070.*
19. *Takeshima Y, Nakamura M, Miyake H, et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. Neurosurgery. 2011;68(5):1334-1341.*
20. *Zhang J, Geula C, Lu C, Koziel H, Hatcher LM, Roisen FJ. Neurotrophins regulate proliferation and survival of two microglial cell lines in vitro. Experimental neurology. 2003;183(2):469-481.*

ӨГҮҮЛЭЛ

Effect of musk on *Arg-1* protein content

Radnaa G[1,2], Oyuntsetseg N[1], Enkhsaikhan L[3], Bat-Erdene J[4], Chimedragchaa Ch[4]

[1]International School of Mongolian Medicine, MNUMS
[2]Third State Central Hospital,
[3]School of Biomedicine, MNUMS
[4]Institute of Traditional Medicine and Technology

Introduction: In recent years, there has been a significant increase in cerebrovascular disease in the world and in Mongolia, which is the second leading cause of death. The current study aimed to investigate the effect of musk on neurological function due to cerebral ischemia/reperfusion in rats.
Materials and methods: Cerebral middle cerebral artery occlusion was established in male rat (90-minute occlusion followed by 24-hour reperfusion). Rats were divided following groups: control group, ischemia (cerebral ischemia and reperfusion), nimodipine (cerebral ischemia and reperfusion + every day treatment of nimodipine), musk 50 mg/kg (cerebral ischemia and reperfusion + every day treatment of musk doses of 50 mg/kg), musk 100 mg/kg (cerebral ischemia and reperfusion every day treatment of musk doses of 50 mg/kg for 7 days). The expression level of Arg-1 was detected using immunofluorescence staining.
Results: Treatment with 50 mg/kg and 100 mg/kg for 1, 3, 7 days significantly improved neurological function, and increased the expression levels of Arg-1 in the ischemic hemisphere of brain in rats.
Conclusion: The mechanisms of musk are associated with increasing the expression levels of Arg-1, and subsequently stimulating neurogenesis and reduced ischemic zone.

Keywords: Arg-1, musk, ischemic stroke, cerebral ischemic-reperfusion, middle cerebral artery occlusion, rat model