ТУРШИЛТЫН АМЬТАНД ЦУУНЫ ХҮЧЛЭЭР ҮҮСГЭСЭН ӨВДӨЛТИЙН ҮЕД АСНЕ ФЕРМЕНТ, LTB4 МЕДИАТОРТ БАДАНГА ХҮДРИЙН ЗААР (MOSCHUS MOSCHIFERUS L)-ЫН ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ

Ч.Чимэдрагчаа[1], Б.Дэжидмаа[1], А.Ану[1], Ц.Мөнхтуул[1], Б.Дагвацэрэн[1], Ц.Лхагвасүрэн[2]

[1]Уламжлалт анагаах ухаан, технологийн хүрээлэн
[2]Монголын анагаах ухааны академи
ch.chimedragchaa@yahoo.com

Түлхүүр үг:
Баданга хүдэр, захын гаралтай өвдөлт, үрэвсэл, цууны хүчил

Товч утга: ДЭМБ-аас гаргасан уриалгад уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж буй эм тан, эмчилгээний аргуудыг нотолгоожуулах зайлшгүй шаардлагатай бөгөөд бид Монголын уламжлалт анагаах ухаанд түгээмэл хэрэглэж ирсэн эмийн түүхий эд болох Баданга хүдрийн заарын өвдөлт намдаах үйлдлийг судлан тодорхойлохыг зорилоо. Захын гаралтай өвдөлтийн эмгэг загварыг лабораторын цагаан хулганы хэвлийн хөндийд 1%-ийн цууны хүчлийн уусмалыг тарьж (0.1мл/10г) өвдөлт үүсгэн түүний гадаад илрэл болох “эвхрэлт”-ийн тоог 20 минутын турш тоолж үнэлэн, тархины эдийн LTB4 медиатор, сийвэнгийн AChE ферментийг ELISA аргаар тодорхойлсон. Хүдрийн заар 118 мг/кг тундаа 36%-аар ($p<0.01$), Хүдрийн заар 236 мг/кг тундаа 27.9%-аар ($p<0.05$), Хүдрийн заар 590 мг/кг тундаа 41.2%-аар ($p<0.01$) өвдөлтийн хариу урвалын тоо бууруулсан. LTB4 медиаторын хэмжээнд хүдрийн заар 118 мг/кг тундаа 33.4%-аар ($p<0.05$), хүдрийн заар 236 мг/кг тундаа 22.1%-аар ($p>0.05$), хүдрийн заар 590 мг/кг 45.3%-аар ($p<0.01$) бууруулсан байна. Мөн AChE ферментийн хэмжээнд хүдрийн заар 118 мг/кг тунд 19.9%-аар ($p<0.05$), хүдрийн заар 590 мг/кг 17.8%-аар ($p<0.05$) нэмэгдүүлсэн байна. Баданга хүдрийн заар (Moschus moschiferus L) нь LTB4 медиаторын хэмжээг бууруулж өвдөлт намдаах, үрэвсэл дарах нөлөө үзүүлж байна.

Үндэслэл: Анагаах ухааны чиг хандлага сүүлийн жилүүдэд байгалийн гаралтай эмийн эмчилгээ рүү чиглэх болсон бөгөөд сүүлийн үед нийлэг чанартай эмийн хэрэглээ 2.1 – 2. 5%-иар ихсэж байхад байгалийн гаралтай эмийн хэрэглээ 3.5- 4.8 %-иар нэмэгдсэн байна[1]. Дэлхийн олонх улс оронд байгалийн гаралтай эмийн бэлдмэлүүдэд ихээхэн ач холбогдол өгч үүнийг Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-аас сайшаан дэмжсэн бодлого явуулж байгаа билээ.

Б.Болдсайхан нарын 1993 онд хэрэгжүүлсэн Монгол эм эмнэлэг төсөлт ажлын судалгааны үр дүнгээр уламжлалт анагаах ухааны эх сурвалжид тэмдэглэгдсэн 4000 жорын 573-т нь хүдрийн заар хэмээх эмийн түүхий эд орсон байна[2].

Судалгаагаар хүдрийн заарын үндсэн үйлчлэгч бодис мускон нь тархины хаванг бууруулах, мэдрэлийн эсийн гипоксид тэсвэртэй байдлыг нэмэгдүүлэх, тархины цусан хангамжийг сайжруулах, зүрхний булчингийн шигдээсийн эсрэг, тромбоцитийн агрегацийг саатуулах, тромбоз үүсэхээс сэргийлэх, тархи, нугас, захын мэдрэлийн миелен бүрхүүлийн өсөлт хуваагдлыг дэмжих, умайг цочроох, өвдөлт намдаах, үрэвслийн эсрэг зэрэг олон талын үйлдэлтэй байна[3,4].

ДЭМБ-аас гаргасан уриалгад уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж буй эм тан, эмчилгээний аргуудыг нотолгоожуулах зайлшгүй шаардлагатайг заажээ. Иймээс бид Монголын уламжлалт анагаах ухаанд түгээмэл хэрэглэж ирсэн эмийн түүхий эд болох Баданга хүдрийн заарын өвдөлт намдаах үйлдлийг судлахыг зорилоо.

Судалгааны арга, аргачлал: Судалгааны ажлыг УАУТХ-ийн Эрдэм Шинжилгээний Төвийн эм судлалын лабораторийг түшиглэн явуулсан. Судалгааны дээжээр Гачууртын Шар хоолойн аманд байрлах УАУТХ-ийн харьяа Хүдрийн эрдэм шинжилгээний станцад үржүүлж буй гирээнээс заарыг саах аргаар авч хатаасан. Үүний дараа хатаасан хүдрийн заар, 96%-ийн спирт, ямааны хатаасан элэг 1:5:49 харьцаатай найруулж судалгааны дээжийг бэлтгэсэн.

Туршилтын амьтан: Туршилтанд УАУТХ-ийн виварт үржүүлж буй харьцангуй эрүүл 20-20 гр жинтэй 30 толгой лабораторийн цагаан хулгана ашигласан. Туршилтын хугацаанд амьтдыг виварын хэвийн нөхцөлд (20 ± 2^0C) байлгаж, ердийн тэжээлээр хооллоно.

Цууны хүчлээр үүсгэсэн захын гаралтай өвдөлтийн эмгэг загвар үүсгэх арга зүй: Бид Naveed Muhammad (2014)[5] нарын арга зүйн дагуу 20-25 грамм жинтэй эр, эм тэнцүү 30 толгой лабораторийн цагаан хулгана авч хяналт болон харьцуулах, туршилт I,II,III гэсэн 5 бүлэгт хуваан хяналтын бүлэгт нэрмэл ус, харьцуулах бүлэгт Диклоденк 25 мг/кг, туршилтын I бүлэгт хүдрийн заар 118 мг/кг, туршилтын II бүлэгт хүдрийн заар 236 мг/кг, туршилтын III бүлэгт хүдрийн заар 590 мг/кг тунгаар амаар өгнө. Уг эмгэгийг үүсгэхдээ хулганы хэвлийн хөндийд 1%-ийн цууны хүчлийн уусмалыг тарьж (0.1мл/10г) өвдөлт үүсгэн түүний гадаад илрэл болох "эвхрэлт"-ийн тоог 20 минутын турш тоолж туршилт, хяналт, харьцуулах бүлгүүдийг хооронд нь харьцуулан эвхрэлтийн тооны бууралтаар өвдөлт намдаах идэвхийг тооцоолон гаргасан. Тархины эдэд LTB4 медиатор, сийвэнд AChE ферментийн хэмжээг ELISA аргаар тодорхойлсон.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны ажлын үр дүнг биостатистикийн үндсэн аргуудаар арифметик дундаж (M), стандарт хазайлт (δ), стандарт алдаа (m), итгэмжлэх хязгаар (95%) тооцож дундаж тооны ялгааны үнэн магадлалыг T-test, One way ANOVA тестээр шалган боловсруулалтыг GraphPad Prism 5.0 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Цууны хүчлээр үүсгэсэн захын гаралтай өвдөлтийн эмгэг загварт хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө Диклоденк 25 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлгийн амьтад өвдөлтийн хариу урвалын тоог 63.3%-аар (Диклоденк 25 мг/кг тунгаар уулгасан бүлгийн амьтад 26.2±8.2; хяналтын бүлгийн амьтад 71.5±9.9; p<0.01) бууруулсан байна.

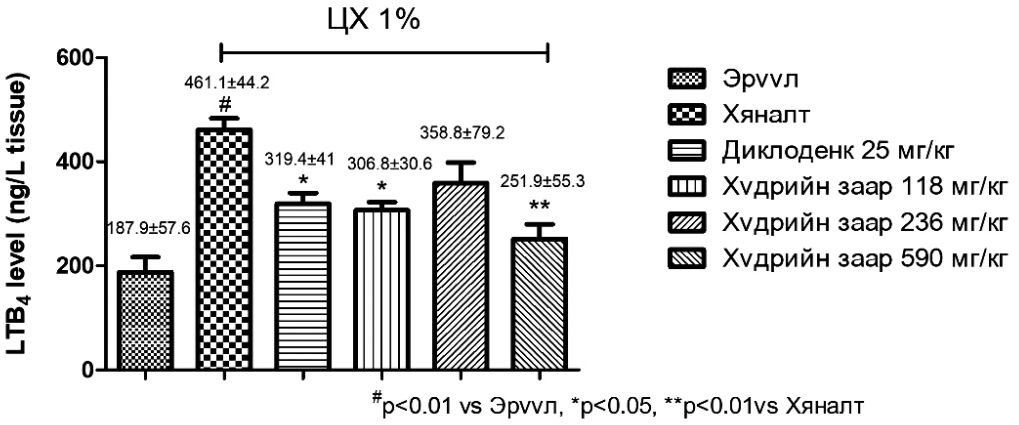
Хүснэгт 1. Хүдрийн заарын захын гаралтай өвдөлт намдаах үйлдлийг тодорхойлсон дүн

	Амьтны бүлэг (n=5)				
	Хяналт	Диклоденк 25 мг/кг	Хүдрийн заар 118 мг/кг	Хүдрийн заар 236 мг/кг	Хүдрийн заар 590 мг/кг
Өвдөлтийн хариу урвалын тоо (20 мин)	71.5±9.9	26.2±8.2**	45.7±4.5**	51.5±6.95*	42.0±6.37**
Өвдөлт бууруулсан хувь	0	63.3%	36%	27.9%	41.2%

***p<0.01, *p<0.05 vs Хяналт, One-way ANOVA*

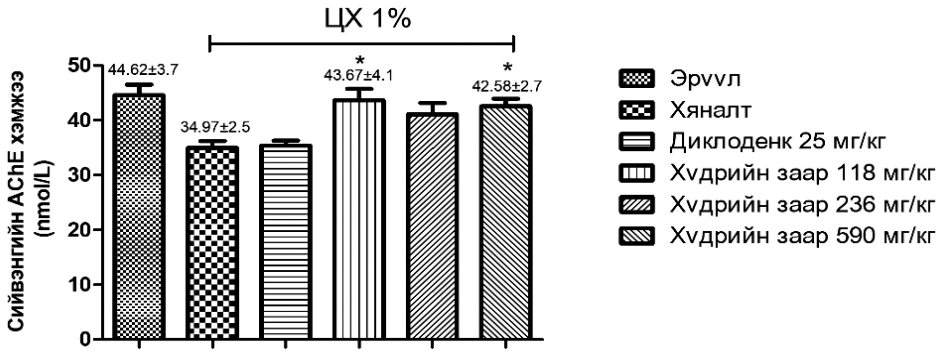
Хүдрийн заар 118 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад өвдөлтийн хариу урвалын тоог 36%-аар (p<0.01), Хүдрийн заар 236 мг/кг тундаа 27.9%-аар (p<0.05), Хүдрийн заар 590 мг/кг тундаа 41.2%-аар (p<0.01) тус тус бууруулжээ (Хүснэгт 1). Эдгээр үр дүнгээс харахад Хүдрийн заар нь бүх тундаа захын гаралтай өвдөлтийг намдаах нөлөөтэй байна.

Лабораторийн цагаан хулганы тархины эдийн LTB4 медиатор, сийвэнгийн ацетилхолинэстераза ферментийн хэмжээнд хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө Бид цууны хүчлээр үүсгэсэн захын гаралтай өвдөлтийн эмгэг загварт лабораторийн цагаан хулганы тархины эдэд LTB4 медиатор, сийвэнгийн ацетилхолинэстераза ферментийн хэмжээг ELISA аргаар тодорхойлж дараах үр дүн гарлаа.



Зураг 2. Лабораторын цагаан хулганы тархины эдийн LTB4 медиаторт хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Зургаас харахад 1%-ийн цууны хүчил тарьсан хяналтын бүлгийн амьтдын LTB_4 хэмжээ эрүүл бүлгийн амьтадтай харьцуулахад 59.2%-аар ихэссэн байна (p<0.01). Диклоденк 25 мг/кг тунгаар өгсөн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтадтай харьцуулахад 30.7%-аар (p<0.05), хүдрийн заар 118 мг/кг тундаа 33.4%-аар (p<0.05), хүдрийн заар 236 мг/кг тундаа 22.1%-аар (p>0.05), хүдрийн заар 590 мг/кг 45.3%-аар (p<0.01) тус тус бууруулсан байна.



Зураг 3. Лабораторын цагаан хулганы сийвэнгийн AChE хэмжээнд хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Дээрх зургаас харахад 1%-ийн цууны хүчил тарьсан хяналтын бүлгийн амьтдын сийвэнгийн AChE хэмжээ эрүүл бүлгийн амьтадтай харьцуулахад 21.7%-аар бууруулсан байна ($p<0.05$). Диклоденк 25 мг/кг болон хүдрийн заар 236 мг/кг тунгаар өгсөн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтадтай харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй байна ($p>0.05$). Харин хүдрийн заар 118 мг/кг тунгаар өгсөн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтадтай харцуулахад 19.9%-аар ($p<0.05$), хүдрийн заар 590 мг/кг 17.8%-аар ($p<0.05$) тус тус нэмэгдүүлсэн байна.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар бид туршилтын амьтны хэвлийн хөндийд цууны хүчил тарих аргаар захын гаралтай өвдөлт үүсгэж хүдрийн заарын нөлөөг судаллаа. Цууны хүчлээр хэвлийн өвдөлт үүсгэх арга хэт мэдрэмтгий байдал нь хариу үйлдэл хийснээс болж захын өвдөлт намдаах үйл ажиллагааг үнэлэхэд өргөн хэрэглэгддэг6. Бидний судалгаанд хэвлийн хөндийд цууны хүчлээр үүсгэсэн захын гаралтай өвдөлтөнд хүдрийн заар аль ч тундаа өвдөлтийн хариу урвалын тоог статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай бууруулжээ. Мөн тархины эдийн LTB4 медиаторийн агууламжийг тодорхойлсон бөгөөд хяналтын бүлгийн амьтдын LTB4 агууламж эрүүл бүлгийн амьтадтай харьцуулахад ихэссэн байгаа нь нейтрофилийг идэвхжүүлж хэвлийн хурц үрэвсэл үүсгэснийг илтгэж байна. Харин бидний судалж буй хүдрийн заар 118 мг/кг, 590 мг/кг тундаа LTB4 хэмжээг статистик магадлалтай бууруулсан бөгөөд энэ нь хурц үрэвслийн үед хүдрийн заарын нөлөөгөөр үрэвслийг өдөөгч нейтрофиль эсийн идэвхжил буурч өвдөлт намдаах, үрэвсэл дарах нөлөөтэй нь харагдаж байна7,8. Ana T. G. Guerrero, Waldiceu A. Verri (2007) нарын судалгааны ажлаас үзэхэд зимосанаар үүсгэсэн үений үрэвслийн үед LTB4 хэмжээ ихсэх ба түүнээс шалтгаалж үенд нейтрофилын бөөгнөрөл, гиперноцицептив байдал үүссэнийг уг медиаторын антагонист болон нейтрофилын эсрэг биеэр эмчлэхэд засрал өгсөн бөгөөд түүний нийлэгжилтийг зохицуулах нь өвдөлт намдаах, үрэвслийн эсрэг шинэ эм бүтээх чиглэл байж болохыг тодорхойлжээ9. Харин Shin-Ichi (1987) нарын судалгаагаар хүдрийн заарыг хулганад 100 мг/кг тунгаар амаар өгөхөд цууны хүчлээр үүсгэсэн өвдөлтийн үед үүсэх нумралтын тоог статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай бууруулсан боловч дулааны үйлчлэлээр үүсгэсэн өвдөлтийг бууруулаагүй байна10.

Мөн бид туршилтын амьтдын сийвэн дэхь Ацетилхолинэстераза (AChE) ферментийн хэмжээг ELISA аргаар тодорхойлсон. AChE нь холинергик мэдрэлийн дамжуулалтад оролцдог фермент юм[11]. Хүдрийн заар 118 мг/кг, 590 мг/кг тундаа AChE хэмжээг тус тус нэмэгдүүлсэн бөгөөд хүдрийн заар нь холинидэвхт синапст ацетилхолинэстеразын хэмжээг нэмэгдүүлэх байдлаар нөлөөлөх буюу холинолитик нөлөө үзүүлж байна гэж үзэх боломжтой юм. Өөрөөр хэлбэл холинидэвхт синапсын завсарт орших ацетилхолиныг задалдаг уг ферментын хэмжээ ихэссэнээр ацетилхолин хурдан задарч холинорецепторт богино хугацаагаар үйлчилснээр уг ширхэгээр ирж буй сэрэл бага дамжиж холинолитик үйлдэл үзүүлнэ[12]. Ингэснээр хүдрийн заар нь холинидэвхт синапс буюу парасимпатик мэдрэлээр дамжих сэрлийг дарангуйлах улмаар симпатик мэдрэлийг идэвхжүүлэх дам нөлөөтэй байгаа юм.

Дүгнэлт: Баданга хүдрийн заар (*Moschus moschiferus* L) нь LTB_4 медиаторын хэмжээг бууруулж өвдөлт намдаах, үрэвсэл дарах нөлөө үзүүлж байсан.

Ном зүй:

1. *Чулуунцэцэг Д. Дэлхийн эрүүл мэндийн салбарын шинэ зууны сорилт ба азийн боломж. Монголын анагаах ухаан сэтгүүл. 2009; (3)149. 20-24.*
2. *Boldsaikhan B, Oyuntsetseg Ts. Food and drug nobility constitution dictionary: Tibet-Latin-Mongolia-Russia: Sogoo Nuur Ltd 2000; 188*
3. *Chen WK, Huang YF, Wang HD. An experimental study on distribution of musk into the brain through blood brain barrier. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2004 Jul;2(4):288-91.*
4. *You-Ping Zhu. Chinese Materia Medica: Chemistry, Pharmacology and Applications. CRC press. USA 1998. p537-540*
5. *Naveed Muhammad. 2014. In-Vivo Models for Management of Pain. Pharmacology & Pharmacy. 5, 92-96*
6. *Yin, Z. Y., Li, L., Chu, S. S., Sun, Q., Ma, Z. L., & Gu, X. P. Antinociceptive effects of dehydrocorydaline in mouse models of inflammatory pain involve the opioid receptor and inflammatory cytokines. 2016. Scientific reports, 6, 27129.*
7. *Kolhe AM, Kale A. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic activity of leukotriene receptor antagonist-*

montelukast: An experimental study. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2017. 7 (1)

8. *Aley O, Levine JD. Contribution of 5- and 12-lipoxygenase products to mechanical hyperalgesia induced by prostaglandin E(2) and epinephrine in the rat. Exp Brain Res. 2003;148(4):482-7.*
9. *Ana T G Guerrero, Waldiceu A Verri Jr, Thiago M Cunha, Tarcilia A Silva, Ieda R S Schivo, et al. Involvement of LTB4 in zymosan-induced joint nociception in mice: participation of neutrophils and PGE2. J Leukoc Biol. 2008 Jan;83(1):122-30.*
10. *Shin-Ichi Morishita, Yasuhiro Mishima, Masamichi Shoji. Pharmacological properties of musk. General Pharmacology: The Vascular System. 1987.18(3): 253-261*
11. *Pohanka, M., Hrabinova, M., Kuca, K., & Simonato, J. P. (2011). Assessment of acetylcholinesterase activity using indoxylacetate and comparison with the standard Ellman's method. International journal of molecular sciences, 12(4), 2631–2640.*
12. *Paul V. Naser, Rohini Kuner. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain.* Neuroscience Volume 387*, 1 September 2018, Pages 135-148.*

ANALGESIC EFFECT OF MUSK ON ACETIC ACID INDUCED PAINFUL IN MICE

Chimedragchaa Ch[1], Dejidmaa B, Anu A, Monkhtuul Ts, Dagvatseren B, Lkhagvasuren Ts[2]

[1]Institute of traditional medicine and technology
[2]Mongolian Academy of Medicine
ch.chimedragchaa@yahoo.com

Introduction: The World Health Organization (WHO) calls for evidence of drugs and treatments used in traditional medicine. We aim to study the analgesic effect of musk deer, a raw material used in traditional Mongolian medicine.

Method: Nociception was induced by an intraperitoneal (i.p.) injection of 0.1 mL/10 g acetic acid solution (1%). The number of abdominal constrictions i.e. writhes were counted for each group of mice starting from 5 minutes after the injection of acetic acid up to 20 minutes and expressed as percent protection. The analgesic effect was assessed estimation of brain tissue LTB4 mediator and plasma AChE enzyme was determined by ELISA.

Results: Treatment with musk deer (118, 236, 590 mg/kg) significantly inhibited the numbers of acetic acid-induced writhing response ($p<0.05$). In addition, LTB4 level in the musk deer (118, 236, 590 mg/kg) significant ($p<0.05$) decreasing in acetic acid-induced writhing response. Production of AChE was increased significantly ($p<0.05$) in the musk deer (118 and 590 mg/kg) to compered with the acetic acid induced group.

Conclusion: The Musk deer (*Moschus moschiferus* L) reduces LTB4 levels and has analgesic and anti-inflammatory effects.