Зүрхний титэм судасны дутагдлын үед эсийн гэмтлийг тодорхойлох зарим үзүүлэлтийг судалсан дүн

М.Жигжиднoров[1], С.Мөнхбаяр[1], Б.Саранцэцэг[1], Ц.Мөнхтуяа[1], М.Амбага[1]

[1]Шинэ Анагаах Ухаан Их Сургууль
Цахим хаяг: Jigjidnorov@ncm.edu.mn, Утас: 98868623

Түлхүүр үг:
Сиалын хүчил
Апоптоз
Антиоксидант
Фенолт нэгдэл

Товч утга: Дэлхий нийтэд зүрхний ишеми өвчин ихсэх хандлагатай байна. Уламжлалт Анагаах Ухааны стратегийн зорилтын хүрээнд ургамлын гаралтай шинэ эмийг бүтээх суурь судалгааны аргачлал боловсруулахын тулд туршилтын амьтанд зүрхний титэм судасны дутагдлын эмгэг загварыг хүрээнд Вистар үүлдрийн 200-250±20 гр жинтэй, эрүүл цагаан харханд А.Х.Коган, М.Амбага (1979) нарын аргачлалаар үүсгэж, зүрхний эсийн үйл ажиллагааны алдагдал болон үхжил, сөнөрөлийг харуулах уураг, ферментүүд ийлдэсний орчинд ихсэх нь зүрхний эмгэг загвар үүсгэсэнг харуулж байсан. Сиалын хүчлийн агууламжийг цусан орчинд тодорхойлох нь артрит, полиартрит, ревматоидын артрит болон цусны бичил эргэлтийн алдагдал, ишеми, гипоксийн үед эсийн мембраны бүрэн бүтэн байдал, үрэвслийн идэвхжлийг харуулдаг оношлогооны ач холбогдолтой тестэд багтдаг. Харин бидний хийсэн судалгаагаар Антишемин бэлдмэлийн нөлөөгөөр ийлдэсний орчинд агуулагдах сиалын хүчлийг туршилтын хоногуудад 17%-34.3%-иар ($p \leq 0.05$) бууруулж байсан нь мембраны бүтцийн хэсгүүд алдагдахаас сэргийлдэг, түүний энэ үйлдэл нь бэлдмэлийн найрлагад агуулагдах флавоноид, фенолт нэгдлийн антиоксидант идэвхиэр нөхцөлдөж болох нь тогтоогдлоо.

Үндэслэл: Зүрх судасны өвчний гаралтай нас баралт бол дэлхийн хүн амын нас баралтын шалтгааны нэгдүгээрт бичигддэг, оношлогоо эмчилгээндээ асар их зардал шаардагддаг өвчин болоод байна. 2016 онд 17.9 сая хүн зүрх судасны өвчнөөр нас барсан нь дэлхийн нийт нас баралтын 31%-ийг, харин үүний 3/4 нь ядуу буурай болон хөгжингүй орных эзэлж байна.[1]

2030 он гэхэд энэ тоо 22.2 сая болж нэмэгдэх ба 70-аас доош насны хүмүүсийн нас баралт нийт тохиолдлын 1/3 нь байна гэсэн тооцоолол байдаг.[2] Хамгийн харамсалтай нь дийлэнх хүмүүс ЗСӨ-ний эрсдэлийг таниагүй хэвээр л байна. Ялангуяа таргалалт, жин нэмэх, цусны даралт өндөрсөх, цусан дах глюкоз өөх тосны хэмжээ нэмэгдэх гэх мэт өндөр эрсдэлтэй явсаар байна. Зүрх судасны өвчний (ЗСӨ) эмгэг жамын механизм, эмийн бодисын үйлдлийн талаарх судалгаа маш эрчимтэй хөгжиж байгаа хирнээ өвчлөл, нас баралт өндөр хэвээрээ байна.[3] Миокардын реперфузийн ишемийн үед кардиомиоцит эсүүдийн үхэл некроз, апоптоз, аутофагийн механизмаар явагддаг байна.[4,5] Кардиомиоцитын некроз үхжил нь эсийн плазмын мембран гэмтэж, дотор талаас цитозолийн компонентууд гадагшлан, ишеми-реперфузийн гэмтлийн үндсэн гол механизм болох үрэвслийн хариу урвал явагдсанаар тодорхойлогддог.[6,7] Харин хор гаж нөлөө багатай, биошингэц сайтай, зарим ургамлын гаралтай бэлдмэлийг уламжлалт анагаах ухааны эх сурвалжаас хайж, тэдгээрийн үйлдлийг судлах нь их ач холбогдолтой байгаа юм.[8] Иймээс бидний судалгаа ажил өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэх нөлөөтэй шинэ эмийн бэлдмэлийн үйлдлийг тогтоох, зарим үр дүнг тооцоход суурь судалгаа, судалгааны аргачлал болгон ашиглах боломжийг бий болгож байгаа нь манай судалгааны ажлын үндэслэл болж байна.

Зорилго: Цус шингэлэх, хий цусны халуунаар толгой өвдөх, даралт ихсэхийг эмчлэх үйлчилгээтэй шаталсан найрлагатай уламжлалт эмийн фармакологийн судалгааг цусны бүлэгнүүлэх - үл бүлэгнүүлэх тогтолцооны алдагдлыг тэнцвэржүүлэх, титэм судасны дутмагшлыг эмчлэх үйлдэлтэй "Антишемин" шинэ эм судлан тогтоох зорилгын хүрээнд дараах зорилтыг тавьж байна.

Зорилт: Туршилтын амьтанд үүсгэсэн зүрхний ишемийн эмгэг загварын үед зүрхний эсийн үхжил, энерги хангамж, сөнөрлийн байдал зэрэгт Антишемин бэлдмэлийн үзүүлэх нөлөөг сиалын хүчлийн (SA) үзүүлэлтээр төлөөлүүлэн судлах,

Судалгааны ажлын ёс зүйн асуудал: Уг судалгааны ажлын арга зүйг ЭМЯ-ны Био-Анагаахын Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны 2018 оны 04 дүгээр сарын 18-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн зохих зөвшөөрлийг авч судалгааг эмнэлэг биологийн судалгааг явуулахад хамаарагдах олон улсын (Хельсинкийн тунхаглал) болон Монгол Улсад баримталдаг ёс зүйн зарчмыг баримтлан явуулсан.

Арга аргачлал: Судалгааны ажлыг бид 2018-2019 онд "Шинэ Анагаах Ухаан" Их Сургуулийн дэргэдэх Эрдэм шинжилгээ-Инновацийн төв, Био-загварчлалын лаборатори, Хулж-Боржигон эмнэлгийн Elisa лабораторийг түшиглэн явуулсан. Судалгаанд Хөдөө Аж Ахуйн Их сургууль (ХААИС), Мал эмнэлгийн хүрээлэн, Уламжлалт Анагаах Ухаан технологийн хүрээлэн (УАУТХ) виварийн ариун байдал, ижил нөхцөлд өсгөж үржүүлж, тохирсон орц технологийн дагууд хооллож буй Вистар үүлдрийн 200-250±20 гр жинтэй, эрүүл хархыг ашигласан ба туршилтын амьтантай харьцах ёс зүйн хорооны дүрэм журмын дагуу явуулсан болно. А.Х.Коган, М.Амбага (1979) нарын аргачлалаар туршилтын амьтанд зүрхний титэм судасны дутагдлын эмгэг загварыг үүсгэв.[9] Хяналтын бүлэгт ус, харьцуулах бүлэгт Атенолол 1 мг/кг, туршилтын бүлэгт Антишемин 100 мг/кг тунгаар 21 хоногийн турш уулгана. Туршилтын 1, 3, 7, 14, 21 дэх хоногуудад амьтдыг кетамин гидрохлоридоор унтуулан зүрхнээс цус авлаа. Цусны сийвэнгийн сиалын хүчлийн (SA) хэмжээг ELISA кит ашиглан тодорхойлов. Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 24 программаар хийж гүйцэтгэв.

Үр дүн: Туршилтын харханд зүрхний титэм судасны дутмагшлын эмгэг загвар үүсгэсэн үед цусан орчинд үүсэх сиалын хүчлийн агууламж өвчин архагших тутам нэмэгдэх хандлагатай болох нь ажиглагдлаа.

Хүснэгт 1. Туршилтын харханд үүсгэсэн зүрхний титэм судасны дутмагшлын эмгэг загварын 1, 3, 7, 14, 21 дэх хоногт сийвэнгийн сиалын хүчлийн (SA) хэмжээ, түүнд Антишемин бэлдмэлийн үзүүлсэн нөлөө

№	Туршилтын хоногууд	Сийвэнгийн SA ng/L			
		Эрүүл бүлэг n=6	Хяналтын бүлэг n=8	Антишемин -100 мг/кг n=8	Атенолол-1 мг/кг n=8
1	1 хоног	18.51±0.27	22.68±0.23*	18.82±0.27**	20.33±0.30
2	3 хоног	17.8±0.351	21.94±1.18*	18.05±0.39**	11.54±0.355**
3	7 хоног	18.31±0.52	29.87±1.01*	21.78±0.38**	20.74±0.634**
4	14 хоног	17.04±0.2	33.98±0.55*	27.35±0.54**	27.99±0.329**
5	21 хоног	18.26±0.31	31.44±2.19*	20.65±1.014**	23.33±1.833**

*- хяналтын бүлгийн үзүүлэлтийг эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад P≤ 0.05, P≤ 0.001
**- эмчилгээний бүлгийн үзүүлэлтийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад P≤ 0.05, P≤ 0.001

Туршилтын эхний 1 дэх хоногт эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад 18.38%-иар (эрүүл бүлэгт 18.51±0.27 ng/L, хяналтын бүлэгт 22.68±0.23ng/L, P<0.05), 3 дах хоногт 18.86%-иар (эрүүл бүлэгт 17.8±0.35 ng/L, хяналтын бүлэгт 21.94±1.18 ng/L, P<0.05), 7 дах хоногт 38.7%-иар (эрүүл бүлэгт 18.31±0.52 ng/L, хяналтын бүлэгт 29.87±1.01 ng/L, P<0.001), 14 дэх хоногт 49.8%-иар (эрүүл бүлэгт 17.04±0.2 ng/L, хяналтын бүлэгт 33.98±0.55 ng/L, P<0.001), харин 21 дэх хоногт 41.9%-иар (эрүүл бүлэгт 18.26±0.31 ng/L, хяналтын бүлэгт 31.44±2.19 ng/L, P<0.001) тус тус ихэссэн байсан. Харин Антишемин нийлмэл бэлдмэлийг 100 мг/кг тунгаар уулгаж хэрэглэсэн амьтдад сиалын хүчлийн концентраци сорил туршилтын 1 дэх хоногт 17%-иар (хяналтын бүлэгт 22.68±0.23 ng/L, Антишемин бэлдмэлийн бүлэгт 18.82±0.27 ng/L, P<0.05), 3 дах хоногт 17.7%-иар (хяналтын бүлэгт 21.94±1.18 ng/L, Антишемин бэлдмэлийн бүлэгт 18.05±0.39 ng/L, P<0.05), 7 дах хоногт 27%-иар (хяналтын бүлэгт 29.87±1.01 ng/L, Антишемин бэлдмэлийн бүлэгт 21.78±0.38 ng/L, P<0.001), 14 дэх хоногт 20%-иар (хяналтын бүлэгт 33.98±0.55, Антишемин бэлдмэлийн бүлэгт 27.35±0.54 ng/L, P<0.05), 21 дэх хоногт 34.3%-иар (хяналтын бүлэгт 31.44±2.19 ng/L, Антишемин бэлдмэлийн бүлэгт 20.65±1.014 ng/L, P<0.001) багасгаж, мембраны бүтцийн хэсгүүд алдагдахаас сэргийлдэг, Антишемин эмийн үйлдэл нь бэлдмэлийн найрлагад агуулагдах флавоноид, фенолт нэгдлийн антиоксидант идэвхиэр нөхцөлдөж байгааг харуулж байна. (Хүснэгт 1)

Атенололоор эмчилсэн бүлгийн амьтдад хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад туршилтын 1 дэх хоногт 10.36%-иар, 3 дах хоногт 47.4%-иар (хяналтын бүлэгт 21.94±1.18 ng/L, Атенололын бүлэгт 11.54±0.35 ng/L, P<0.001), 7 дах хоногт 30.56%-иар (хяналтын бүлэгт 29.87±1.01 ng/L, Атенололын бүлэгт 20.74±0.63 ng/L, P<0.001), 14 дэх хоногт 17.6%-иар (хяналтын бүлэгт 33.98±0.55 ng/L, Атенололын бүлэгт 27.99±0.32 ng/L, P<0.05), харин 21 дэх хоногт 23.8%-иар (хяналтын бүлэгт 31.44±2.19 ng/L, Атенололын бүлэгт 20.65±1.01

ng/L, P<0.001) тус бууруулсан байгаа нь Атенолол ч гэсэн зүрхний эсийн мембраны бүтцийг хэт исэлдэлтийн өртөлтөөс хамгаалж, сиалын хүчил алдагдахаас давхар хамгаалах үйлдэлтэй гэж үзэхээр байна. Ерөнхийдөө сиалын хүчлийн эсийнхээ дотоод бүтцээс тасарч алдагдахаас хамгаалах идэвхи Антишемин бэлдмэлийн хувьд Атенололоос ялимгүй илүү ч байж болохоор үр дүн ажиглагдсан болно.

Хэлцэмж: Сиалын хүчлийн агууламжийг цусан орчинд тодорхойлох нь артрит, полиартрит, ревматоидын артрит болон цусны бичил эргэлтийн алдагдал, ишеми, гипоксийн үед эсийн мембраны бүрэн бүтэн байдал, үрэвслийн идэвхжлийг харуулдаг оношлогооны ач холбогдолтой тестэд багтдаг. Hay M., Hay S., Tutt P, зэрэг эрдэмтдийн хийсэн судалгаагаар зүрхний шигдээсийн үед Сиалын хүчил, С-реактив уураг, α-1 антихимотрин, α-2 макроглобулин, α-1- гликопротейн зэрэг ийлдэсний орчинд ихэсдэг болохыг харуулсан бол бидний судалгаа мөн баталсан юм. Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд зүрхний титэм судасны дутмагшлын үед зүрхний эд эсэд ишеми, гипоксигоор нөхцөлдсөн бичил эргэлтийн орчинд эмгэг үзэгдэл хүчтэй явагдаж, мембраны бүтцийн зарим хэсгүүд задарч, ялангуяа сиалын хүчил зэрэг гликопротейдын хэсгүүд тасарч гадагшаа ихээр алдагддаг болохыг харуулж байсан бол зүрхний цусан хангамжийн дутагдлыг багасгах үйлчилгээтэй Антишемин эмийн нөлөөгөөр сиалын хүчлийн хэмжээ ийдэсний орчинд буурч байсан нь Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rendeiro, C., Spencer, J.P. эрдэмтдийн туршилтын амьтан болон хүн дээр явуулсан туршилтаар эмэнд агуулагдах вогонин, түүний уламжлалын глюкуронид болох байкалин, вогонозид флавоноидууд нь богино болон урт хугацааны ой санамжийг дэмжих, зүрхний цусан хангамжийг сайжруулдаг гэсэн үр дүнтэй тохирч байгаа нь бидний судалгааг бататгаж байна.

Дүгнэлт: Антишемин бэлдмэлийг хэрэглэсэн амьтдад сийвэнгийн орчинд сиалын хүчлийн хэмжээ буурч байсан нь бэлдмэлийн найрлагад агуулагдах флавоноид, фенольт нэгдлээр голлосон антиоксидант бодисуудын нөлөөгөөр зүрхний эсийн үхжил задрал, үйл ажиллагааны алдагдал, ажиллах чадамжийг сэргээдэг болох нь тогтоогдлоо.

Талархал: Судалгааг явуулахад тусалсан эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх АШУ-ны доктор, профессор М.Амбага, эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч АШУ-ны доктор, профессор Б.Саранцэцэг, эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч АУ-ны доктор Ц.Мөнхтуяа багш нарт талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Cardiovascular diseases (CVDs): health Topics; Updated May 2017. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Accessed 24 June 2020. 2020.05.01*
2. *WHO library cataloguing-in-publication data: hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/hearts/Hearts_package.pdf. Accessed September 3, 2020. 2020.05.01*
3. *Kim BM. The role of Saikosaponins in therapeutic strategies for age-related diseases. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:8275256. doi:10.1155/2018/8275256 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] 2020.05.02*
4. *Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Евтушенко А.В. и др. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кар- диохирургии // Сиб. мед. жур. (Томск). – 2010. – Т. 25, № 2, Вып. 2. – С. 4–12. 2020.05.02*
5. *Lyu M, Wang YF, Fan GW, Wang XY, Xu SY, Zhu Y. Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating gut microbiota. Front Microbiol. 2017;8(1):2146. doi:10.3389/fmicb.2017.02146 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] 2020.05.02*
6. *Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Евтушенко А.В. и др. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кар-диохирургии // Сиб. мед. жур. (Томск). – 2010. – Т. 25, № 2, Вып. 2. – С. 4–12. 2020.05.03*
7. *Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise. signalling cascades, important mediators and concomitant immune response // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1757. – P. 1371–1387./. 2020.05.03*
8. *Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири // Сиб. мед. жур. (Томск). – 2010. – Т. 25, № 2, Вып. 1. С. 44–48., 2020.05.04*
9. *Амбага М, Коган А.Х, Кудрин А.Н., Фармакотерапевтическое действие кардиоселективных блокаторов я1-адренорецепторов (ОФ4647 и атенолола), Астрагала пестрого, их комбинации и Антиоксиданта-дибунола при инфаркте миокарда, вызванном постоянной и транзиторной коронарокклюзионной ишемией (экспериментальное исследование). Москва; 14.00.25. 1984. 2020.05.04*

Results from a study of some indicators of cell damage in coronary heart disease

Jigjidnorov M[1], Munkhbayr S[1], Munkhtuya Ts[1], Sarantsetseg B[1], Ambaga M[1]

[1] "New Medicine" Medical University
Email: Jigjidnorov@ncm.edu.mn, Tel: 98868623

Summary: Throughout the world, number of incidences of Ischemic heart disease is increasing. In order to develop a basic research methodology for the development of new herbal medicines within the framework of the Traditional Medicine Strategy, a pathological model of coronary heart disease in experimental animals was developed by A.K. Kogan and M. Ambaga (1979). Therefore, this methodology showed that increased levels of proteins and enzymes that reveal cardiac cell loss and necrosis led to heart disease patterns. Determination of sialic acid content in the blood is an important diagnostic test to show arthritis, polyarthritis, rheumatoid arthritis and loss of microcirculation, ischemia, cell membrane integrity during hypoxia and inflammatory activity. However, our study showed that the reduction of serum sialic acid in the test days under the influence of antishemin prevents the loss of membrane components, which may be due to the antioxidant activity of flavonoids and phenolic compounds in the composition of the pharmaceutical preparations.
Materials and methods: Adult male Wistar rats, weighting approximately 200 to 250±20 gram, used for the experiment. We did coronary occlusion induced myocardial ischemia by Kogan A.K., Ambaga M. (1979) s method. Water was given to the control group, 1 mg/kg Athenolol to the comparison group, and 100 mg/kg of Antishemin to the experimental group for 21 days. Plasma sialic acid was determined on days 1, 3, 7, 14, 21 levels of the test using the rat ELISA.
Results: It has been identified that during the test days antishemin reduced serum acid content by 17% -34.3% ($p \leq 0.05$) which prevents the loss of membrane components.
Conclusion: As a result of this study, we conclude that decreased plasma levels of sialic acid in animals treated with antishemin indicate that cardiac cell necrosis, loss of function, and recovery of function are restored due to the presence of flavonoids and phenolic-based antioxidants in the pharmaceutical preparations.

Keywords: Sialic acid, apoptosis, antioxidants, phenolic compounds