Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн нейрофармакологийн зарим судалгаа

Х.Билэгдэмбэрэл[1], М.Гандорж[1], Ц.Чимгээ[1], Ч.Ерөөлт[1], Г.Энхмаа[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Эм судлалын тэнхим
Цахим шуудан: bilegdemberel31@gmail.com, Утас: 88810947

Түлхүүр үг:
Тайвшруулах
Таталтын эсрэг
Нээлттэй талбайн сорил
Пентилентетразол (PTZ)

Товч утга: Сэтгэл түгшилт нь түгээмэл тохиолддог сэтгэцийн эмгэг бөгөөд амьдралын чанарыг бууруулах сөрөг үр дагавартай. ДЭМБ-ын судалгаагаар (2019) дэлхий дээр 50 сая орчим хүн эпилепси өвчинтэй амьдарч байна. Өнөө үед эпилепси, сэтгэл түгшилтийн тохиолдол их байгаа төдийгүй эдгээр эмгэгүүдийн цаашдын үр дагавар нь эрүүл мэнд, нийгэм эдийн засгийн хувьд гарз хохирол дагуулдаг учир эмчилгээг сайжруулах, хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх аргыг өргөжүүлэх шаардлагатай байгаа ба эдгээр эмгэгийг эмчлэх ургамлын гаралтай бэлдмэл хомс байна. Бид ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн тайвшруулах болон таталтын эсрэг үйлдлийн судалгааг C57BL/6 үүлдрийн шугаман хулгана дээр явуулав. Эмийн бамбайн (*Valeriana officinalis* L.) үндэс болон Хотойн (*Leonurus sibiricus* L.) өвсний 70% этанолын ханднаас 30:70 харьцаатайгаар нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, судалгаанд ашигласан. Тайвшруулах үйлдлийн судалгааг нээлттэй талбайн сорил, таталтын эсрэг үйлдлийн судалгааг PTZ-оор үүсгэсэн таталтын загвар дээр судалсан. Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 750 мг/кг, 1000 мг/кг тунгаар нийт туулсан дөрвөлжингийн тоо, босоо зогсох тоог тус тус бууруулсан ба туршилтын амьтныг PTZ-оор үүсгэсэн таталтаас хамгаалж байв. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл нь тайвшруулах, таталтын эсрэг үйлдэл үзүүлж байна.

Үндэслэл: Сэтгэл түгшилт нь хамгийн түгээмэл сэтгэцийн эмгэгүүдийн нэг бөгөөд ДЭМБ-ын судалгаагаар (2017) 264 сая хүн сэтгэл түгших эмгэгтэй байгаа нь дэлхийн нийт хүн амын 3.6%-ийг эзэлж байна.[1] ДЭМБ-ын судалгаагаар (2019) дэлхий дээр 50 сая орчим хүн эпилепси өвчинтэй амьдарч байна. Жил бүр 5 сая хүн шинээр оношлогддог ба үүнээс хөгжингүй орнуудад 100 000 хүн амд 49, бага, дунд орлоготой орнуудад 100 000 хүн амд 139 хүн жил бүр оношлогдож, бага болон дунд орлоготой улс оронд амьдарч буй эпилепситэй хүмүүсийн 3/4 нь шаардлагатай эмчилгээг авч чаддаггүй байна.[2] Монгол улсад эпилепси өвчин насанд хүрсэн эрэгтэйчүүдэд 100 000 хүн амд 2.73, эмэгтэйчүүдэд 2.28 тохиолддог байна (М.Үүрийнтуяа, 2007).

Эпилепси, сэтгэл түгшилтийн тохиолдол их байгаа төдийгүй эдгээр эмгэгүүдийн цаашдын үр дагавар нь эрүүл мэнд, нийгэм эдийн засгийн хувьд гарз хохирол дагуулдаг учир эмчилгээг сайжруулах, хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх аргыг өргөжүүлэх шаардлагатай байгаа ба эдгээр эмгэгийг эмчлэх ургамлын гаралтай бэлдмэл хомс байгаа нь бидний судалгааны ажлын үндэслэл боллоо. Монгол орны эмийн ургамлын арвин баялаг нөөц, уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж ирсэн уламжлал зэргийг харгалзан Эмийн бамбай (*Valeriana officinalis* L.) ба Хотойн (*Leonurus sibiricus* L.) өвсийг сонгон авч эмийн үйлдлийн хүчийг нэмэгдүүлэх, эмчилгээний хүрээг тэлэх зорилгоор нийлмэл найрлагатай бэлдмэл бэлтгэж, нейрофармакологийн зарим үйлдлийг судалсан.

Зорилго: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн нейрофармакологийн зарим үйлдлийг судлах

Зорилт:

1. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн тайвшруулах үйлдлийг судлах
2. PTZ-ээр үүсгэсэн таталтын үед ургамлын

гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн үзүүлэх нөлөөг судлах

Арга, аргачлал: Бэлдмэл бэлтгэх арга зүй: Эмийн бамбайн (*Valeriana officinalis* L.) үндэс ба Хотойн (*Leonurus sibiricus* L.) өвсний 70%-ийн этанолын ханд бэлтгэж, спиртийг ууршуулж, усыг гүн хөлдөөгч аппаратаар (freeze dryer Biobase) хуурайшуулж, хуурай ханд гарган авч, 30:70 харьцаатайгаар нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, фармакологийн туршилт судалгаанд ашигласан.

Туршилтын амьтан: АШУҮИС-ийн Цөм лабораторит үржүүлж байгаа C57BL/6 үүлдрийн шугаман хулганыг ашигласан. Туршилтын хугацаанд хулгануудыг Эм судлалын тэнхимийн лабораторийн виварт, тасалгааны температурт ердийн тэжээл усаар хооллосон.

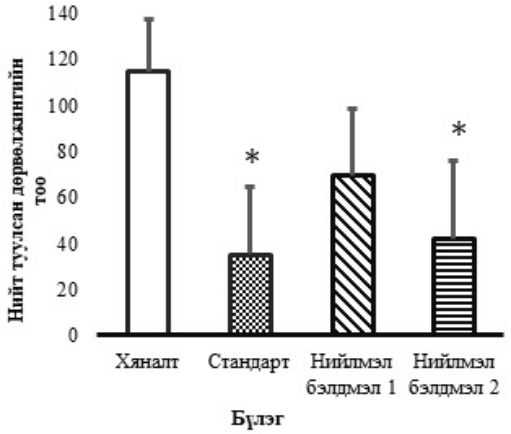
Судалгааны ёс зүй: АШУҮИС-ын Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны №2020/3-05 хурлын шийдвэрээр туршилт судалгааг хийх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан.

Тайвшруулах үйлдлийн судалгаа: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн тайвшруулах үйлдлийн судалгааг нээлттэй талбайн сорилыг (Open field test) ашиглан Wang Yeqiao нарын аргаар (2003) хийж гүйцэтгэлээ. Энэ сорил нь туршилтын амьтныг ханаар хүрээлэгдсэн шинэ орчинд оруулахад гаргаж буй хөдөлгөөний идэвх болон зан төрхийг үнэлдэг. Туршилтыг бүрэнхий, гадны чимээгүй орчинд явуулав.[3] Судалгааны нэг бүлэгт 6 амьтан байхаар хяналтын (нэрмэл ус 10 мл/кг) болон стандарт (диазепам 1 мг/кг), туршилтын 1, 2-р бүлэг (ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 750 мг/кг, 1000 мг/кг) гэсэн нийт 4 бүлэгт хувааж, эмийн бэлдмэлүүдийг хэрэглэснээс 1 цагийн дараа бүлэг тус бүрийн хулганыг нээлттэй талбайн сорилын аппаратын төвийн хэсэгт байрлуулан, 5 минутын турш ажиглаж, нийт туулсан дөрвөлжингийн тоо, босоо зогссон тоог тодорхойлов.

Таталтын эсрэг үйлдлийн судалгаа: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн PTZ-оор үүсгэсэн таталтын эсрэг үйлдлийн судалгааг Swinyard нарын (1985) аргаар хийж гүйцэтгэлээ.[4] Судалгааны нэг бүлэгт 6 амьтан байхаар хяналтын (нэрмэл ус 10 мл/кг) болон стандарт (диазепам 2 мг/кг), туршилтын 1, 2-р бүлэг (ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 750 мг/кг, 1000 мг/кг) гэсэн нийт 4 бүлэгт хувааж, PTZ-ыг 70 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд тарьж, 30 минутын туршид миоклоник таталт эхэлсэн болон үргэлжилсэн хугацаа, тоник клоник таталт эхэлсэн болон үргэлжилсэн хугацаа, нийт үхлийн тоо зэргийг ажиглаж тодорхойлов.

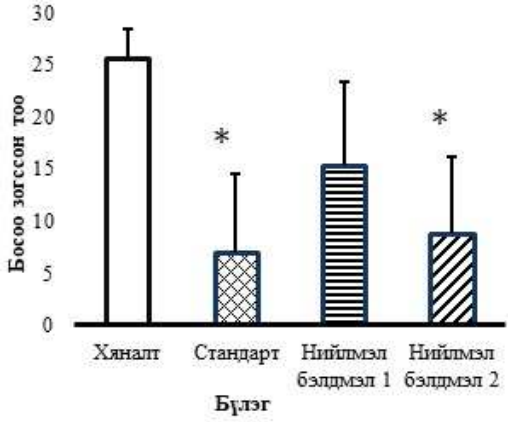
Статистик боловсруулалт: Судалгааны үр дүнг STATA-14 программыг ашиглаж, бүлэг хоорондын харьцуулалтыг one way ANOVA, Kruskal-Wallis ашиглан, $p<0.05$ утгыг статистикийн ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Үр дүн: Тайвшруулах үйлдлийн судалгааны үр дүн: Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд туршилтын амьтны нийт туулсан дөрвөлжингийн тоог хяналтын бүлэгтэй (114.5±22.8) харьцуулахад стандарт бүлэгт (35.66±29.16) 3.2 дахин, туршилтын 1-р бүлэгт (69.66±29.07) 1.6 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (42.33±33.67) 2.7 дахин тус тус буурсан ($p<0.05$) (Зураг 1).



Зураг 1. Нийт туулсан дөрвөлжингийн тоо
Тайлбар: Хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан утга *$p<0.05$

Босоо зогссон тоог хяналтын бүлэгтэй (25.5±3.01) харьцуулахад стандарт бүлэгт (7±7.48) 3.6 дахин, туршилтын 1-р бүлэгт (15.33±7.96) 1.6 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (8.83±7.35) 2.8 дахин тус тус буурсан байна ($p<0.05$) (Зураг 2).



Зураг 2. Босоо зогссон тоо
Тайлбар: Хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан

Таталтын эсрэг үйлдлийн судалгааны үр дүн: Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд миоклоник таталтын эхлэх хугацааг хяналтын бүлэгтэй (80.83±3.27 сек) харьцуулахад туршилтын 1-р бүлэгт (95.33±4.21 сек) 1.1 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (104.66±4.38сек) 1.3 дахин тус тус уртассан ($p<0.05$). Миоклоник таталтын үргэлжлэх хугацааг хяналтын бүлэгтэй (69.66±3.78сек) харьцуулахад туршилтын 1-р бүлэгт (44.83±4.64сек) 1.5 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (21.50±3.19сек) 3.2 дахин тус тус богиносон ($p<0.05$) байна (Хүснэгт 1). Тоник клоник таталтын эхлэх хугацааг хяналтын бүлэгтэй (88.83±3.65сек) харьцуулахад туршилтын 1-р бүлэгт (163.50±22.35сек) 1.8 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (977.50±367.84сек) 11 дахин тус тус уртассан ($p<0.05$). Тоник клоник таталтын үргэлжлэх хугацааг хяналтын бүлэгтэй (94.66±5.8 сек) харьцуулахад туршилтын 1-р бүлэгт (36.50±5.32сек) 2.6 дахин, туршилтын 2-р бүлэгт (11.33±5.99сек) 8.5 дахин тус тус богиносон ($p<0.05$) байна (Хүснэгт 2). Стандарт бүлгийг хяналтай бүлэгтэй харьцуулахад миоклоник болон тоник клоник таталт өгөөгүй ($p<0.05$).

Хүснэгт1. Миоклоник таталтанд нийлмэл бэлдмэлийн үзүүлсэн нөлөө

Бүлэг	Тун	Миоклоник таталт эхэлсэн хугацаа (сек)	Миоклоник таталт үргэлжилсэн хугацаа (сек)
		Mean±SD	
Хяналт (Нэрмэл ус)	10 мл/кг	80.83±3.27	69.66±3.78
Стандарт (Диазепам)	2 мг/кг	1800.00±00*	0.00±0.00*
Нийлмэл бэлдмэл 1	750 мг/кг	95.33±4.21*	44.83±4.64*
Нийлмэл бэлдмэл 2	1000 мг/кг	104.66±4.38*	21.50±3.19*

Тайлбар: *Хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан утга *p<0.05*

Хүснэгт 2. Тоник клоник таталтанд нийлмэл бэлдмэлийн үзүүлсэн нөлөө

Бүлэг	Тун	Тоник клоник таталт эхэлсэн хугацаа	Тоник клоник таталт үргэлжилсэн хугацаа	Таталтаас хамгаалах хувь (%)	Үхлээс хамгаалах хувь (%)
		Mean±SD			
Хяналт (Нэрмэл ус)	10 мл/кг	88.83±3.65	94.66±5.8	6/6 (0)	6/6 (0)
Стандарт (Диазепам)	2 мг/кг	1800.00±00*	0.00±0.00*	0/6 (100)	0/6 (100)
Нийлмэл бэлдмэл 1	750 мг/кг	163.50±22.35*	36.5±5.32*	0/6 (100)	0/6 (100)
Нийлмэл бэлдмэл 2	1000 мг/кг	977.5±367.84*	11.35±5.99*	4/6 (33.33)	0/6 (100)

Тайлбар: *Хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан утга *p<0.05*

Хэлцэмж: Бид судалгаандаа эмийн ургамлууд болох Эмийн бамбай (*Valeriana officinalis* L.*)* болон Хотой өвснөөс (*Leonurus sibiricus* L.) нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, түүний таталтын эсрэг, тайвшруулах үйлдлийг судалсан. Эдгээр ургамлуудад агуулагдах биологийн идэвхт бодисын фармакологийн үйлдлийн талаар гадаад оронд хийгдсэн судалгааны материал, өгүүлэлүүд хангалттай байна. Харин Монгол улсад эдгээр ургамлуудын фармакологийн үйлдлийн судалгаа хомс байна.

Терпен буюу изопреноид нь байгальд элбэг тохиолддог, өргөн тархсан нэгдэл юм. Ялангуяа ургамлын эфирийн тосны гол бүрэлдэхүүн хэсэг бөгөөд эмчилгээний чухал ач холбогдолтой нэгдэл юм.[5] Терпенүүд нь үрэвсэл намдаах, антиоксидант, таталтын эсрэг, халдварын эсрэг үйлдэл үзүүлэхээс гадна хавдар, чихрийн шижингийн эмчилгээнд хэрэглэдэг. Таталтын эсрэг үйлдэл үзүүлдэг терпенүүд нь линалүүл болон бета-окцимен зэрэг бодис болохыг судлаачид тогтоожээ. Бидний судалгаанд ашиглаж буй Эмийн бамбай болон Хотой өвсөнд терпен нь дитерпен, тритерпен хэлбэрээр агуулагддаг байна. Эмийн бамбайд агуулагдах валерианы хүчил нь хагас цагирагт терпений нэгдэл бөгөөд энэ нь төв мэдрэлийн системийн ГАМК-А рецептортой холбогдож, ГАМК-ын үйлдлийг дэмжсэнээр таталтын эсрэг, тайвшруулах, нойрсуулах үйлдэл үзүүлж байгааг эрдэмтэд тогтоожээ.[6-8]

Судлаач Dietmar Benke нарын (2009) судалгаагаар Эмийн бамбайд агуулагдах валерианы хүчил болон валерионол нь ГАМК-А рецептортой холбогдсоноор тайвшруулах үйлдэл үзүүлсэн.[9] Түүнчлэн Rauwald .Н нарын (2013) судлаачид Хотойн зүйл ургамлууд нь ГАМК-ын солилцоонд оролцсоноор тайвшруулах, сэтгэл гутралын эсрэг, нойрсуулах үйлдэлтэй болохыг тогтоосон.[10] Судлаач Torres hernandez (2015) Эмийн бамбайн хандыг уулгасан туршилтын загасны бүлэг нь пентилентетразолоор үүсгэсэн таталтанд тэсвэртэй болохыг судалж, энэ ургамлын гаралтай бэлдмэлийг эпилепсийн уналт таталтын эмчилгээнд хэрэглэж болохыг зөвлөсөн. Мөн тэдний судалгаагаар Эмийн бамбай нь клоназепам, фенитоин зэрэг таталтын эсрэг үйлдэлтэй эмүүдийн үйлдлийг дэмжиж байсан.[11] Судлаач Rui-Han Zhang нар (2018) Хотойн зүйлийн ургамалд агуулагдах леонурин нь ГАМК-А рецептортой холбогдож таталтын эсрэг үйлдэл үзүүлэх төдийгүй антиоксидант үйлдлийг дэмжиж, апоптозийг дарангуйлснаар мэдрэлийн эсийг хамгаалах үйлдэл үзүүлдэг болохыг судалсан.[12] Дээрх судлаачид Эмийн бамбай (*Valeriana officinalis* L.) болон Хотой өвс (*Leonurus sibiricus* L.) нь таталтын эсрэг, тайвшруулах үйлдэлтэй болохыг тогтоосон нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйцэж байна.

Дүгнэлт:

1. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл нь тайвшруулах үйлдэл үзүүлж байна.
2. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл нь PTZ-оор үүсгэсэн таталтын эсрэг үйлдэл үзүүлж байна. Ялангуяа тоник клоник таталтыг илүү бууруулж байна.

Ном зүй:

1. *World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. 2017:10-11*
2. *World Health Organization. Epilepsy; https://www.who.int/. Accessed Nov 23, 2019.*
3. *Wang YQ, Zhu CY, Wei EQ (2003): A new model for evaluating locomotor activity and central depressive drugs in different strain mice. Bull Sci Technol 19: 292–296.*
4. *Swinyard EA, Kupferberg HJ. Antiepileptic drugs: detection, quantification, and evaluation. Fed Proc. 1985 Jul;44(10):2629-33.*
5. *Nirmal Joshee, Sadanand A. Dhekney, and Prahlad Parajuli.*

Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. Medicinal Plants. 2019 Nov 12:333–359

6. *Kubacka M, Librowski T, Czarnecki R, Frackowiak B, Lochyński S. Anticonvulsant and antidepressant activity of the selected terpene GABA derivatives in experimental tests in mice. Pharmacol Rep. 2006 Nov-Dec;58(6):936-43.*
7. *Introduction to Terpenes (2019). https://www.medicaljane.com/ Accessed Aug 7, 2020*
8. *Fonsêca DV, Silva Maia Bezerra Filho C, Lima TC, Almeida RN, Sousa DP. Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. Biomolecules. 2019;9(12):835.*
9. *Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, Rudolph U, Möhler H. GABA-A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. Neuropharmacology. 2009 Jan;56(1):174-81.*
10. *Rauwald HW, Savtschenko A, Merten A, Rusch C, Appel K, Kuchta K. GABA-A Receptor Binding Assays of Standardized Leonurus cardiaca and Leonurus japonicus Extracts as Well as Their Isolated Constituents. Planta Med. 2015 Aug;81(12-13):1103-10*
11. *Torres-Hernández BA, Del Valle-Mojica LM, Ortíz JG. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). BMC Complement Altern Med 2015;15:228*
12. *Zhang RH, Liu ZK, Yang DS, Zhang XJ, Sun HD, Xiao WL. Phytochemistry and pharmacology of the genus Leonurus: The herb to benefit the mothers and more. Phytochemistry. 2018 Mar;147:167-183.*

Some neuropharmacological activity of the herbal complex preparation

Bilegdemberel Kh[1], Gandorj M[1], Chimgee Ts[1], Yeruult Ch[1], Enkhmaa G[1]

[1]Department of Pharmacology, School of Biomedicine, MNUMS
E-mail: bilegdemberel31@gmail.com, Tel: +976 88810947

Introduction: Anxiety disorders are highly prevalent and often result in poor quality of life. According to the WHO report (2019), around 50 million people worldwide living with epilepsy. The main objective of the researchers is to study the pharmacological activity and components of several commonly used medicinal plants of traditional Mongolian-Tibetan medicine. Furthermore, enrich the natural pharmacological agents and produce herbal compounds for neurological disorders.

Materials and Methods: This study investigated the sedative and anticonvulsant effect of the herbal complex preparation in mice. The herbal complex preparation was prepared from the 70% ethanol extract of radix *Valeriana officinalis* L. and leaves of *Leonurus sibiricus* L., ratio was 30:70. The sedative activity was evaluated with mice by open field test. The study of the anticonvulsant effect of herbal complex preparation in PTZ induced seizures performed in mice.

Results: The result showed that the herbal complex preparation (750 mg/kg,1000 mg/kg) caused a significant dose-dependent decrease in locomotion and rearing. In addition, the ethanol extract (750 mg/kg,1000 mg/kg) protected mice against PTZ induced seizure.

Conclusion: Herbal complex preparation exhibits anticonvulsant and sedative activity.

Keywords: Sedative, anticonvulsant, open field test, pentylenetetrazol (PTZ)