

Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн архагдуу хорон чанар болон тайвшруулах үйлдлийн судалгаа

Г.Марал-Эрдэнэ^{1,2}, Б.Батдаваа^{1,3}, Ц.Чимгээ¹, Ч.Ерөөлт¹, Г.Энхмаа¹

¹АШУУИС, Био-АС, Эм судлалын тэнхим

²Эмгэг судлалын үндэсний төв

³ШШНЕТ, Шүүх Анагаах Ухааны Шинжилгээний Хэлтэс

Цахим шуудан: fbm24e004@gt.mnuns.edu.mn, Утас: 99530216

Түлхүүр үг:

Эмийн бамбай
Сибирь хотой
Биохимийн
үзүүлэлт
Гистопатологи
Нүхтэй тавцангийн
сорил

Товч утга:

Үндэслэл: Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-ын мэдээлснээр уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж ирсэн 365 орчим ургамал, амьтан болон эрдсийн гаралтай бэлдмэлийг хөгжиж буй орнуудын 70-95% нь эмчилгээндээ хэрэглэж байна. Байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн нь олон тооны биологийн идэвхт нэгдлүүдээс бүрддэг бөгөөд өвчин үүсгэгчийн эмгэг жамд нөлөөлдөг тул орчин үеийн эмийн бэлдмэлийн 25 орчим хувь нь ургамлын гаралтай бүтээгдэхүүн байна. Ургамал нь төрөл бүрийн метаболитуудын нэгдэл учир хүний биед эмчилгээний үйлдлээс гадна гаж нөлөө, хордлого үүсгэдэг. Бид Монгол, Төвөдийн анагаах ухаанд тайвшруулах зорилгоор хэрэглэж ирсэн Эмийн бамбай, Сибирь хотой ургамлуудыг сонгон авч, орчин үеийн анагаах ухааны практикт сэтгэл гутрал, сэтгэл түгшилтийг эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх эсвэл үндсэн эмчилгээтэй хавсран хэрэглэх боломжтой шинэ эмийн бэлдмэл бий болгох зорилгоор дээрх ургамлуудаас нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, бэлдмэлийн архагдуу хорон чанар болон тайвшруулах үйлдлийг судлах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон. **Зорилго:** Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн архагдуу хорон чанар болон тайвшруулах үйлдлийг судлах. **Арга, аргачлал:** Эмийн бамбайн үндэс, Сибирь хотойн газрын дээрх хэсгээс 70%-ийн этанолын ханднаас 30:70 харьцаатайгаар авч, нийлмэл бэлдмэл бэлтгэж, архагдуу хорон чанарын судалгааг Wistar үүлдрийн (180-250 гр жинтэй) харханд Эдийн засгийн хамтын ажиллагааг хөгжүүлэх байгууллагын (OECD) 407 дугаар удирдамжийн дагуу хийж гүйцэтгэсэн. Бэлдмэлийн тайвшруулах үйлдлийн судалгааг C57BL/6 ба BALB/c үүлдрийн хулгана дээр Takao K-н аргаар харанхуй болон гэрэлтэй талбайн шилжилтийн сорил, Hiroshi

Takeda-н аргаар нүхтэй тавцангийн сорилоор тус тус туршсан. **Үр дүн:** Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарын судалгаагаар хархны АЛАТ, АСАТ, креатинин, мочевиный хэмжээ, элэг, бөөр, зүрхний гистопатологийн шинжилгээ нь хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай өөрчлөлт илрээгүй. Нийлмэл бэлдмэл нь 1000 мг/кг тундаа харанхуй болон гэрэлтэй талбайн шилжилтийн сорилоор хулганы харанхуй талбайд байх хугацааг уртасган, гэрэлтэй талбайд байх хугацаа, хоёр талбайд шилжих тоог бууруулсан, мөн нүхтэй тавцангийн сорилоор хулганы нүх рүү толгойгоо хийх тоог бууруулсан. **Дүгнэлт:** Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 28 хоногийн турш 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар уулгахад биохими, гистопатологийн шинжилгээнд өөрчлөлт илрээгүй, хорон чанар багатай байна. Мөн уг бэлдмэл нь 1000 мг/кг тундаа тайвшруулах үйлдэлтэй байгаа нь тогтоогдлоо.

Үндэслэл: Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-ын мэдээлснээр уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж ирсэн 365 орчим ургамал, амьтан болон эрдсийн гаралтай эмийн бэлдмэлийг хөгжиж буй орнуудын 70-95% нь эмчилгээндээ хэрэглэж байна.¹ Хүн төрөлхтний дунд бүртгэгдсэн өвчин эмгэгийн

гуравны нэг нь эмийн үйлдлээр шинж тэмдгийг дарах эмчилгээнүүд хийгдэж байна. Байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн нь олон тооны биологийн идэвхт нэгдлүүдээс бүрддэг бөгөөд аливаа өвчин эмгэгийн үүсгэгч, эмгэг жамд нөлөөлдөг учраас орчин үеийн эмийн бэлдмэлийн 25 орчим хувь нь ургамлын гаралтай

бүтээгдэхүүн байдаг.^{2,3} Ургамал нь төрөл бүрийн метаболитуудын нэгдэл учир хүний биед эмчилгээний үйлдлээс гадна гаж нөлөө, хордлого үүсгэдэг.^{4,5} Эмийн бэлдмэлийн аюулгүй байдлыг хангахын тулд ургамлыг хэрэглэхээсээ өмнө хорон чанарын судалгааг зайлшгүй хийх ёстойг судлаачид онцлон тэмдэглэсэн байна.⁶

2021 оны байдлаар манай улсад зонхилон тохиолдох сэтгэцийн эмгэгүүдийн тархалтыг судлахад 62.2% нь архаг сульдлын хамшинжтэй, 55% нь сэтгэл түгших хам шинжтэй, 48.5% нь биеших эмгэгтэй, 39.6% нь сэтгэл гутрах хамшинжтэй байсан. Үүнээс эмэгтэйчүүдэд архаг ядаргаа 66.8%, сэтгэл түгших хамшинж 60.4%, биеших эмгэг 54.6% зэрэг эрэгтэйчүүдээс илүү хувьтай тохиолдсон байна.⁷ Монгол улсын хүн амын дунд амиа хорлож нас барсан тохиолдлын түвшин 100000 хүн амд 2019 оны байдлаар 17.9% байсан нь дэлхийн дундаж (9.2)-аас 8.7-оор өндөр буюу Номхон далайн баруун бүсийн орнуудын дунд 2 дахь өндөр тархалттай орон болж байна.⁸ Сэтгэцийн эмгэгийн үр дүнтэй эмчилгээ хэдийгээр цөөнгүй байдаг боловч дэлхийн нийт хүн амын 75-90% нь шаардлагатай эмчилгээ авч чадаагүй болохыг судалгаануудад дурдсан байна.⁹

Иймд Монгол Төвөдийн уламжлалт анагаах ухаанд тайвшруулах зорилгоор хэрэглэж ирсэн Эмийн бамбай, Сибирь хотой ургамлуудыг сонгон авч, орчин үеийн анагаах ухааны практикт сэтгэл гутрал, сэтгэл түгшилтийг эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх, үндсэн эмчилгээтэй хавсран хэрэглэх боломжтой шинэ эмийн бэлдмэл бий болгох зорилгоор дээрх ургамлуудаас нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, бэлдмэлийн архагдуу хорон чанар болон тайвшруулах үйлдлийг судлах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн архагдуу хорон чанар болон тайвшруулах үйлдлийг судлах.

Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааны ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар (хурлын тэмдэглэл №/Д2024/3-04) хэлэлцүүлж, судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан.

Ургамал тус бүрээс хуурай ханд гарган авах арга зүй: Эмийн бамбайн (*Valeriana officinalis* L.) үндэс ба Сибирь хотойн (*Leonurus sibiricus* L.) газрын дээд хэсгээс 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.

Архагдуу хорон чанарын судалгааны арга зүй: Судалгааг Wistar үүлдрийн 180-250 гр жинтэй харханд OECD-407 удирдамжийн дагуу хийж гүйцэтгэсэн.¹⁰ Хяналтын болон туршилтын (1, 2) бүлэг тус бүрд 6 хархыг санамсаргүй байдлаар сонгож, хяналтын бүлэгт нэрмэл усыг 10 мл/кг, туршилтын бүлэгт ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар 28 хоногийн турш уулгасан. Туршилт судалгааны 29 дэх хоногт хархыг кетамин гидроклоридоор мэдээгүйжүүлж, зүрхнээс хатгалт хийн 10 мл цус авч, ийлдсийг ялан, аспартаминотрансфераза (АСАТ), аланинаминотрансфераза (АЛАТ), мочеви́н, креатининий хэмжээг IUBIO-iChem-520 бүрэн автомат анализатор ашиглан тодорхойлсон. Гистопатологийн шинжилгээг туршилтын амьтдын элэг, бөөр, зүрхийг авч, 10%-ийн формалины уусмалд 24 цаг бэхжүүлэн, парафинд цутгаж, 3 μm-ээр зүсэж, гематоксилин-эозиноор будаж, Olympus BX41 гэрлийн микроскопоор үнэлсэн.

Тайвшруулах үйлдлийн судалгааны арга зүй: Судалгааг C57BL/6, BALB/c үүлдрийн 24-27 гр жинтэй хулганад, нэг бүлэгт 6 амьтан байхаар хяналт, стандарт, туршилтын гэсэн гурван бүлэгт хувааж, хяналтын бүлэгт нэрмэл усыг 10 мл/кг, туршилтын бүлэгт ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар уулгаснаас хойш 1 цагийн дараа, стандарт бүлэгт диазепамыг 2, 3 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд тарьснаас хойш 30 минутын дараа туршилтын амьтныг Такао К нарын аргаар харанхуй болон гэрэлтэй талбайн шилжилтийн сорил, Takeda Н нарын аргаар нүхтэй тавцангийн сорилын аппаратад оруулан тус бүр 5 минут ажигласан.^{11,12}

Судалгааны үр дүнг SPSS-26.0 программыг ашиглаж, үрдүнгийн дундаж, стандарт хазайлт ($M \pm SD$)-ыг тооцож гаргав. Бүлэг хоорондын харьцуулалтыг Tukey t test ашиглан, $p < 0.05$ утгыг статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай гэж үзэв.

Үр дүн:

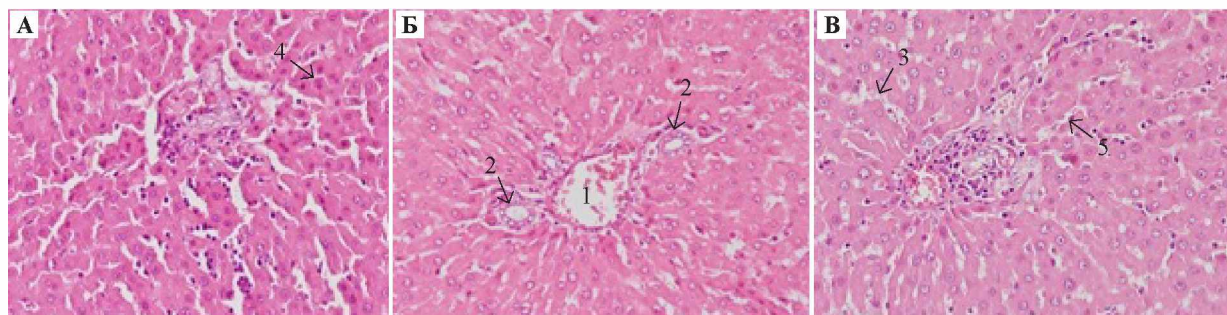
Архагдуу хорон чанарын судалгааны биохимийн шинжилгээний үр дүн: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000, 1500 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны АЛАТ, АСАТ, мочеви́н, креатининий хэмжээг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол ($p > 0.05$) бүхий ялгаагүй байгаа нь уг бэлдмэл элэг, бөөрийг хордуулах нөлөө үзүүлээгүй болохыг илтгэж байна (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг хэрэглэсэн хархны биохимийн шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Бүлэг	АЛАТ (U/L)	АСАТ (U/L)	Мочевин (mmol/L)	Креатинин (umol/L)
Хяналтын бүлэг		62.61±3.18	115.60±6.84	7.17±1.35	45.95±2.59
Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1000 мг/кг		62.19±5.21	115.58±3.38	8.11±1.76	44.32±2.38
Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1500 мг/кг		64.56±1.45	114.99±1.66	7.82±0.93	44.33±3.96

Архагдуу хорон чанарын судалгааны гистопатологийн шинжилгээний үр дүн: Элэгний эдийн гистопатологийн шинжилгээнд эрүүл (Зураг 1А) болон ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 1500 мг/

кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт (Зураг 1Б, 1В) элэгний эсэд үхжилгүй, өөхөн хувиралгүй, үрэвсэлгүй, фиброз байхгүй байв.

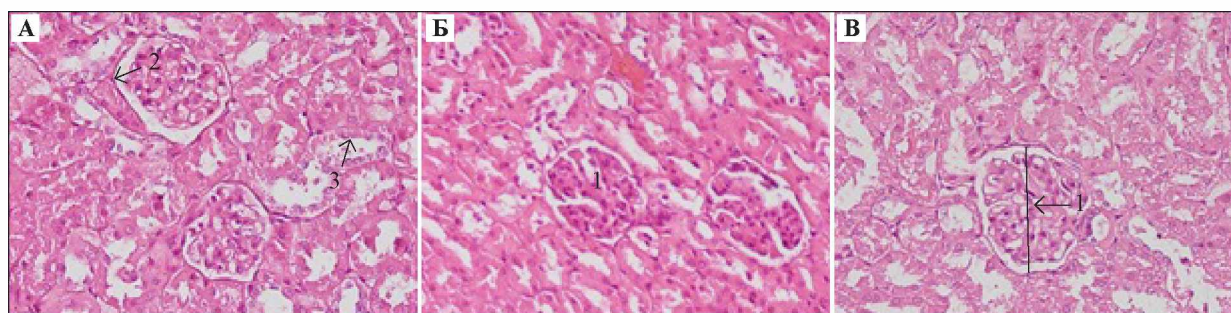


Зураг 1. Хархны элэгний эдийн бичил бүтэц.

Будаг Г-Э. х40 А. Эрүүл бүлэг Б. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1000 мг/кг
В. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1500 мг/кг 1-үүдэн вен, 2-цөсний цорго, 3-синусоид хялгасан судас, 4-гепатоцит эс, 5-эндотели эс

Бөөрний эдийн шинжилгээнд эрүүл (Зураг 2А) болон ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт (Зураг 2Б,

2В) бөөрний түүдгэнцэр хэвийн, ойрын болон холын сувганцарт голомтот болон тархмал үхжилгүй байлаа.

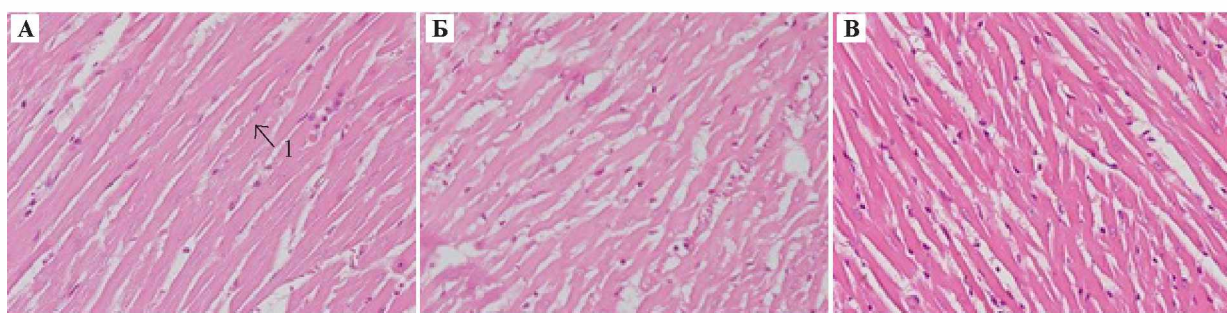


Зураг 2. Хархны бөөрний эдийн бичил бүтэц.

Будаг Г-Э. х40 А. Эрүүл бүлэг Б. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1000 мг/кг
В. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1500 мг/кг 1-бөөрний түүдгэнцэр, 2-Боумены капсул, 3-Ойрын тахир сувганцар

Зүрхний эдийн гистопатологийн шинжилгээнд эрүүл (Зураг 3А) болон ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн

бүлэгт (Зураг 3Б, 3В) миокардийн давхаргад кардиомиоцит эсүүд үхжилгүй, үрэвслийн эсийн нэвчдэсгүй, өөхөн хувиралгүй байв.



Зураг 3. Хархны зүрхний эдийн бичил бүтэц.

Будаг Г-Э. х40 А. Эрүүл бүлэг Б. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1000 мг/кг
В. Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл 1500 мг/кг 1-кардиомиоцит

Харанхуй болон гэрэлтэй талбайн шилжилтийн сорилын үр дүн: Туршилтын амьтны харанхуй талбайд байсан хугацааг хяналтын бүлэгтэй (227 ± 2.5 сек) харьцуулахад стандарт бүлэгт (300 ± 0 сек) 32.1%, ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт 23.3%-иар (280.1 ± 2.4 сек) тус тус ($p < 0.05$) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай уртассан байв. Туршилтын амьтны гэрэлтэй талбайд байсан хугацааг хяналтын бүлэгтэй (73 ± 2.5

сек) харьцуулахад стандарт бүлэгт 100% (0.0 ± 0 сек), ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт 72.8%-иар (19.8 ± 2.4 сек) тус тус ($p < 0.05$) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай богиноссон байв. Туршилтын амьтны нүхээр нийт шилжсэн тоог хяналтын бүлэгтэй (10.2 ± 1.48) харьцуулахад стандарт бүлэгт 100% (0.0 ± 0), ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт 93.43%-иар (0.67 ± 0.5) тус тус ($p < 0.05$)

статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай багассан байв. Нүхтэй тавцангийн сорилын үр дүн: Туршилтын амьтны нүхтэй тавцангийн сорилын аппарат дээрх нүх рүү толгойгоо хийсэн тоог хяналтын бүлэгтэй (42.8 ± 8.04) харьцуулахад стандарт бүлэгт 88.7% (4.8 ± 0.8), нийлмэл бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар уулгасан бүлэгт 66.3% -иар (14.4 ± 3.2) тус тус ($p < 0.05$) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурсан байгаа нь тодорхойлогдлоо.

Хэлцэмж: Орчин үед шинжлэх ухаан хөгжихийн хэрээр аливаа эмийн ургамлын хорон чанарыг тогтоох, биологийн идэвхт бага молекулт нэгдлийг цэвэршүүлэн ялгах, молекулын бүтэц байгууламжийг тогтоох, мөн тэдгээрийн биологи болон фармакологийн идэвхийг тодорхойлох зэрэг судалгааны арга, технологи байнга шинэчлэгдэж, сайжирч байна.¹³ Нийлэг аргаар гаргаж авсан эмийн бэлдмэлүүдийн үйлдвэрлэл эрс хөгжиж байгаа ч үнэ өртөг өндөр, эрхтэн тогтолцоонд үзүүлэх гаж нөлөө, хордлого зэрэг нь тулгамдсан асуудал хэвээр байгаа учраас хүн төрөлхтөн ургамлын гаралтай эм бэлдмэл хэрэглэхийг илүүд үзэх болсон хэдий ч ургамлын гаралтай бэлдмэлийн хорон чанарын судалгааг зайлшгүй хийх шаардлагатайг судлаачид онцлон тэмдэглэсэн байна.⁹

Судлаач Bao H нар Sprague–Dawley үүлдрийн харханд Эмийн бамбайн үндэсний усан хандыг 3.5, 7, 14 г/кг тунгаар 90 хоногийн турш уулгаж архагдуу хорон чанарын судалгааг хийхэд биеийн жин, эрхтнүүдийн туйлын, харьцангуй жин болон цусны шинжилгээнд тун хамааралт өөрчлөлт гараагүй, хорон чанар багатай болохыг тогтоосон байна.¹⁴ Alagöz G нарын судлаачид Бамбайн этанолын хандыг 400–600 мг/кг тунгаар 45 хоногийн турш хархны хэвлийд нь тарьж, биеийн жин, цус, шээсний шинжилгээг хийхэд өөрчлөлт илрээгүй, хорон чанар багатай болохыг тогтоосон.¹⁵

Судлаач Nan нар F344 үүлдрийн харханд Япон хотой (*Leonurus japonicus* L.) ургамлын хуурай хандыг 125, 250, 500, 1000, 2000 мг/кг тунгаар 13 долоо хоногийн турш уулгаж архагдуу хорон чанарын судалгааг хийхэд 2000 мг/кг тунгийн бүлэгт гистопатологийн шинжилгээгээр ходоодны дээд хэсэгт хавтгай хучуурын хэт үржил ажиглагдсан бол бусад тунд биохими, цусны дэлгэрэнгүй, гистопатологийн шинжилгээнүүдээр ялгаатай өөрчлөлт илрээгүй, хорон чанар багатайг тогтоосон.¹⁶ Lu Xiaojing нарын судлаачид Сибирь хотойгоос ялган авсан леонурин алкалоидыг эмчилгээний тунгаар (10, 20, 30 мг/кг) харханд уулгахад туршилтын амьтдын зүрх, элэг, бөөрөнд эд, эсийн хордлого илрээгүй бөгөөд хорон чанар багатай болохыг баталсан.¹⁷

Судлаач Chua H.P нар Сибирь хотойн хуурай хандыг Sprague–Dawley үүлдрийн харханд 0.5 г/кг (бага), 5 г/кг (дунд), 25 (өндөр) г/кг тунгаар 90 хоногийн турш уулгаж, биохими ба гистопатологийн шинжилгээ хийхэд бага тунгаар уулгасан бүлэгт хорон чанар багатай болохыг тогтоосон. Харин дунд, өндөр тунгаар хэрэглэсэн бүлгийг хяналтын болон бага тунгийн бүлэгтэй харьцуулахад биохимийн шинжилгээнд

АЛАТ, креатининий хэмжээ ихэссэн, гистопатологийн шинжилгээнд дунд болон өндөр тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт бөөрний түүдгэнцрийг гэмтээж, элэгний үхжил илэрсэн байна.¹⁸ *kasangma* (*Leonurus sibiricus* L.).¹⁹

Бидний судалгаагаар Эмийн бамбайн үндэс, Сибирь хотойгоос гарган авсан нийлмэл найрлагатай бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар 28 хоногийн турш уулгаж, архагдуу хорон чанарыг судлахад биохими, гистопатологийн шинжилгээнд өөрчлөлтгүй, хорон чанар бага байсан нь хоёр ургамлыг дангаар судалсан судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байна.

Koshovyi O нарын судлаачид Эгэл хотой (*Leonurus cardiaca* L.) ургамлыг аргинин, валин, фенилаланин зэрэг амин хүчлүүдтэй нэгтгэн нийлмэл бэлдмэл бэлдэж, задгай талбайн сорил болон өргөгдсөн “нэмэх хэлбэрт” замын сорилыг ашиглан судлахад тайвшруулах үйлдэлтэй болохыг тогтоосон.²⁰ Almeida нарын судлаачид Swiss үүлдрийн цагаан хулганад Эмийн бамбайн этанолын хандыг 50, 100, 200 мг/кг тунгаар уулган, нүхтэй тавцангийн сорил болон өргөгдсөн “Нэмэх хэлбэрт” замын сорилоор зан төрхөд нөлөөлөх үйлдлийг судалж, тайвшруулах үйлдэлтэй болохыг тогтоосон байна.²¹

Бидний судалгаагаар Эмийн бамбайн үндэс, Сибирь хотойгоос гарган авсан нийлмэл найрлагатай бэлдмэл 1000 мг/кг тундаа тайвшруулах үйлдэлтэй байсан нь дээрх судлаачдын үр дүнтэй дүйж байна.

Дүгнэлт: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийг 28 хоногийн турш 1000 мг/кг, 1500 мг/кг тунгаар уулгахад биохими, гистопатологийн шинжилгээнд өөрчлөлт илрээгүй, хорон чанар багатай байна. Мөн уг бэлдмэл нь 1000 мг/кг тундаа тайвшруулах үйлдэлтэй байгаа нь тогтоогдлоо.

Ном зүй:

1. Nooreen Z, Rai VK, Yadav NP. Phytopharmaceuticals: A new class of drug in India. *Ann Phytomedicine Int J*. 2018;7(1). doi:10.21276/ap.2018.7.1.4
2. Wangchuk P. Therapeutic Applications of Natural Products in Herbal Medicines, Biodiscovery Programs, and Biomedicine. *J Biol Act Prod Nat*. 2018;8(1):1-20. doi:10.1080/22311866.2018.1426495
3. Rates SMK. Plants as source of drugs. *Toxicol*. 2001;39(5):603-613. doi:10.1016/S0041-0101(00)00154-9
4. Sharif HB, Mukhtar MD, Mustapha Y, Baba G, Lawal AO. Acute and Subchronic Toxicity Profile of *Euphorbia pulcherrima* Methanol Extract on Wistar Albino Rats. *Adv Pharm*. 2015; 2015:1-9. doi:10.1155/2015/539646
5. Kale OE, Awodele O, Akindele AJ. Subacute and subchronic oral toxicity assessments of *Acridocarpus smeathmannii* (DC.) Guill. & Perr. root in Wistar rats. *Toxicol Rep*. 2019; 6:161-175. doi:10.1016/j.toxrep.2019.01.005
6. Da Silva Moreira S, Tamashiro LK, Jorge BC, et al. Toxicological safety evaluation in acute and 28-day studies of aqueous extract from *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) leaves in rats. *J Ethnopharmacol*. 2019;231:197-204. doi:10.1016/j.jep.2018.11.024
7. World Health Statistics. Published online 2023. <https://www.who.int/data/gho/whs-annex>
8. Эрүүл Мэндийн Үзүүлэлт.; 2023.
9. De Luca V, Salim V, Atsumi SM, Yu F. Mining the Biodiversity of Plants: A Revolution in the Making. *Science*. 2012;336(6089):1658-1661. doi:10.1126/science.1217410
10. OECD. Test No. 407: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents. OECD; 2008. doi:10.1787/9789264070684-en

11. Takao K, Miyakawa T. Light/dark transition test for mice. *J Vis Exp JoVE*. 2006;(1):104. doi:10.3791/104
12. Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur J Pharmacol*. 1998;350(1):21-29. doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00223-4
13. Г.Одонтуяа. Монгол орны эмийн зарим ургамлын хоёрдогч метаболитууд: Бүтэц байгууламж, ашиглах шинжлэх ухааны үндэслэл. Химийн ШУ Докторын Зэрэг Горилсон Нэг Сэдэвт Бүтээл. Published online 2021.
14. Bao H, Pan X, Tao Q, et al. Safety evaluation of aqueous extract from *Valeriana officinalis* L. roots: Genotoxicity, acute, subchronic and teratology toxicity. *J Ethnopharmacol*. 2024; 335:118687. doi.org/10.1016/j.jep.2024.118687
15. ALAGÖZ G, ÖZCAN M. Medicinal Effects Of *Valeriana Officinalis* Extract on Living Organisms. *Recent Appl Biol Act Aquac Agric*. Published online 2024; 79.
16. Han SR, Han HY, Lee BS, et al. Toxicity assessment of *Leonuri Herba* aqueous extract orally administered to rats for 13 consecutive weeks. *J Ethnopharmacol*. 2013;149(1):371-376. doi:10.1016/j.jep.2013.06.053
17. Lu Xiaojing, Chen Jialiang, Zhao Lijie, Shi Yongjia, Guo Yupeng, Jia Pengfei & Yang Fei. Application of marker combination detection in the evaluation of nephrotoxicity of motherwort. *J Shanghai Univ Tradit Chin Med*. 2019;((06)):63-69+75. doi:10.16306/j.1008-861x.2019.06.012.
18. Chua H.P, M. Murungaiyah. Effect of kacangma herb (*Leonurus sibiricus*) intake on blood chemistry, clinical pathology, body and organ weight. *J Trop Agric Fd Sci*. 2013;(35(2)): 221-230.
19. PIN C, Marimuthu M. Toxicological Evaluation of Dried Kacangma Herb (*Leonurus sibiricus*) in Rats. *Sains Malays*. 2009;38.
20. Koshovyi O, Raal A, Kireyev I, et al. Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*. 2021;10(2):230. doi:10.3390/plants10020230
21. Almeida, Edvaldo & Hernández, Hugo & Silva, Aluizio & Chaves, Thais & Aragão-Neto, Adelmo. Evaluation Potential of Valerian Roots Extract and Valepotriates on Behavioral Tests in Mice. *Int Res J Pharm*. 2011;2.:164\

Subchronic toxicity and sedative activity studies of herbal complex preparations

Maral-Erdene G^{1,2}, Batdavaa B^{1,3}, Chingee Ts¹, Yeruult Ch¹, Enkhmaa G¹

¹Department of Pharmacology, School of Biomedicine, MNUMS

²National Center for Pathology

³Department of Forensic Medicine, NFAM

E-mail: fbm24e004@gt.mnms.edu.mn, Tel: +976-99530216

Background: According to the World Health Organization (WHO), approximately 70-95% of developing countries rely on traditional medicine, which includes around 365 plant, animal, and mineral-based preparations. Natural products consist of numerous biologically active compounds that exert effects against pathogens, making up about 25% of modern pharmaceuticals derived from plants. Since plants are a combination of various metabolites, they can have therapeutic effects, side effects, and toxicity in the human body. Based on the traditional use of medicinal herbs in Mongolian and Tibetan medicine for their sedative properties, we selected the medicinal herbs *Valeriana officinalis* L. and *Leonurus sibiricus* L.. The objective is to develop new medicinal preparations that can be utilized in modern medical practice to treat, prevent, or supplement the treatment of depression and anxiety. Consequently, it is necessary to prepare a herbal complex from these selected plants and conduct studies to investigate their subchronic toxicity and sedative activities.

Aim: To study subchronic and sedative activity of herbal complex preparations.

Materials and Methods: The herbal complex preparation was prepared from the 70% ethanol extract of the roots of *Valeriana officinalis* L. and the aerial parts of *Leonurus sibiricus* L., and a compound preparation was made in a 30:70 ratio. Subchronic toxicity study was conducted on Wistar rats weighing 180-250 g according to the OECD-407 guidelines. The sedative activity of herbal complex preparation was studied on C57BL/6 and BALB/c mice using the dark/light transition test according to Takao K., and the hole-board test according to Hiroshi Takeda.

Results: In the sub-chronic toxicity study of the herbal complex preparation, biochemical analysis of the serum (including ALT, AST, creatinine, and urea) and histopathological examination of the liver, kidney, and heart showed no statistically significant changes when comparing the experimental groups to the control group. The herbal complex preparation at a dose of 1000 mg/kg increased the time spent in the dark area, decreased the time spent in the light area, and the number of transitions between the two areas of mice in the dark/light transition test, and reduced the number of head-dipping into the holes of mice in the hole-board test.

Conclusion: The herbal complex preparation exhibited low toxicity at doses of 1000 mg/kg and 1500 mg/kg based on biochemical and histopathological examinations in the subchronic toxicity study. Furthermore, the preparation demonstrated sedative effects at a dose of 1000 mg/kg.

Keywords: *Valeriana officinalis* L., *Leonurus sibiricus* L., Biochemical parameters, Histopathology, Hole-board test