Цус тасалдах харвалтын эмгэг загварын үед үрэвслийн цитокины ялгаралтанд хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөө

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

[1]АШУҮИС. Монгол Анагаах Ухааны Олон Улсын Сургууль
[2]Улсын гуравдугаар төв эмнэлэг
[3]Уламжлалт Анагаах Ухаан, Технологийн Хүрээлэн
Email: radnaa_2004@yahoo.com, Утас: 99167267

Түлхүүр үг:

Харх
Цитокин
Үрэвсэл
Хүдрийн заар

Товч утга: Дэлхий дахинд болон манай оронд цусны эргэлтийн тогтолцооны өвчин хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болсон хэвээр байгаа бөгөөд 2018 онд цусны эргэлтийн тогтолцооны өвчлөлийн шалтгаант нас баралт 10000 хүн амд өмнөх оны мөн үетэй харьцуулахад 1.7- оор нэмэгдэж, нийт нас баралтын 28.8 хувийг эзэлж байна. Уламжлалт анагаах ухаанд хүдрийн заарыг нянгаар үүсгэгдсэн өвчнүүд, гараг адын саа өвчний үед хэрэглэж иржээ. Иймд харханд үүсгэсэн цус тасалдах харвалтын эмгэг загварын үед үрэвслийн цитокины ялгаралтанд хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг судаллаа. **Арга аргачлал:** Туршилтанд Вистар үүлдрийн 180-220 грамм жинтэй, 180 толгой хархыг авч эрүүл, хуурамч мэс заслын, эмгэг загварын, хүдрийн заар 50 мг/кг, хүдрийн заар 100 мг/кг, нимодипин 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд хуваан эрүүлээс бусад бүлэгт тархины дунд артерийг бөглөх замаар шигдээс-реперфузи үүсгээд туршилтын бүлэг тус бүрт эмийг 7 хоног амаар өгсөн ба үр дүнг 1, 3, 7 дахь хоногуудад сийвэнд IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10 цитокины хэмжээг фермент холбоот урвалаар тодорхойлсон. **Үр дүн:** Хархны тархины дунд артерийг бөглөх замаар үүсгэсэн тархины шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед үрэвслийн цитокины хэмжээг тодорхойлоход хүдрийн заарын 50, 100 мг/кг тунд 3, 7 дахь хоногуудад хархны сийвэнд агуулагдах үрэвсэл өдөөгч IL-1β, TNF-α, IL-6 цитокиныг бууруулах (*p<0.05), үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины хэмжээг нэмэгдүүлэх (*p<0.05) нөлөө үзүүлж байгаа нь тогтоогдлоо. **Дүгнэлт:** Хүдрийн заар 50, 100 мг/кг тундаа тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загварын үед хархны цусны сийвэнд агуулагдах үрэвслийг өдөөгч IL-1β, IL-6, TNF-α цитокиныг бууруулан, үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокиныг нэмэгдүүлэх замаар үрэвслийг бууруулж байна.

Үндэслэл: Уламжлалт анагаах ухаанд хүдрийн заарыг нянгаар үүсгэгдсэн өвчнүүд, гараг адын саа өвчний үед хэрэглэж иржээ.

Манай оронд 1989 оноос эхлэн Баданга хүдэр (Moschus moschiferus L)-ийг гаршуулан тэжээж эхэлсэн бөгөөд хүдэр судлал, заар саах аргын талаар судалгааны ажил түлхүү хийгдсэн байна. Иймд бид тархины судасны гаралтай өвчин нэмэгдэх хандлагатай, эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх асуудал тулгамдаж байгаа тул гараг адын саа өвчний үед өргөн хэрэглэгдэж ирсэн эмийн үнэт түүхий эд болох Хүдрийн заарын үрэвслийн эсрэг нөлөөг туршилтын амьтанд шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэн (Middle Cerebral Artery Occlusion/ Reperfusion–MCAO/R) судаллаа.

Зорилго: Туршилтын харханд үүсгэсэн тархины цус тасалдах харвалтын эмгэг загварын үед үрэвслийн цитокины ялгаралтанд хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг судлах

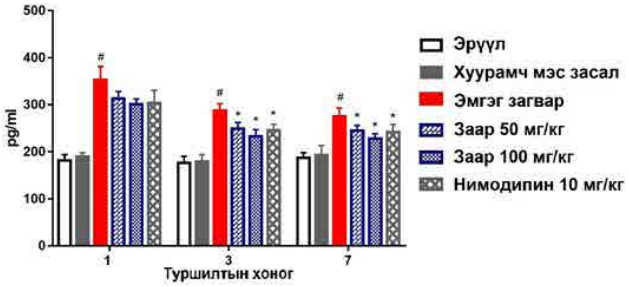
Зорилт: Тархины шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэсэн хархны цусны сийвэн дэх үрэвслийн цитокины хэмжээнд хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг судлах

Арга аргачлал: Судалгааны дээжээр Гачууртын Шар хоолойн аманд байрлах Уламжлалт Анагаах Ухаан Технологийн Хүрээлэнгийн харъяа Хүдрийн эрдэм шинжилгээний станцид үржүүлж буй гирээнээс заарыг саах аргаар авч хатаасан хүдрийн заар, 96 хувийн спирт, ямааны хатаасан элэг (1:5:49) харьцаатай найруулж судалгааны дээжийг хөвмөл бэлтгэн судалгаанд хэрэглэв. Туршилтанд 180-220 гр жинтэй, 180 толгой, Вистар үүлдрийн эр харх авч ашигласан. Туршилтын хугацаанд амьтдыг виварын хэвийн нөхцөлд (20±20C) байгалийн гэрэлтүүлэгтэй (12 цаг гэрэлтэй, 12 цаг харанхуй) орчинд зориулалтын цэвэр саванд байлган, ердийн тэжээлээр хооллон усыг чөлөөтэй өгч байв. Бэлтгэсэн Хүдрийн заарыг карбоксиметилцеллюлоз натрийн (CMC-Na) 1%-ийн уусмалд хийж хөвмөл бэлтгэн туршилт хархыг авч эрүүл, хуурамч мэс заслын, эмгэг загварын, хүдрийн заар 50 мг/кг, хүдрийн заар 100 мг/кг, нимодипин 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд

хуваан эрүүлээс бусад бүлэгт тархины дунд артерийг бөглөх замаар шигдээс-реперфузи үүсгээд туршилтын бүлэг тус бүрт эмийг 7 хоног амаар өгсөн ба үр дүнг 1, 3, 7 дахь хоногуудад сийвэнд IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10 цитокины хэмжээг фермент холбоот урвалаар тодорхойлсон.

Үр дүн: Хархны тархины дунд артерийг бөглөх замаар үүсгэсэн шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед сийвэнд агуулагдах IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10 цитокины хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг судлахад дараах үр дүн гарлаа.

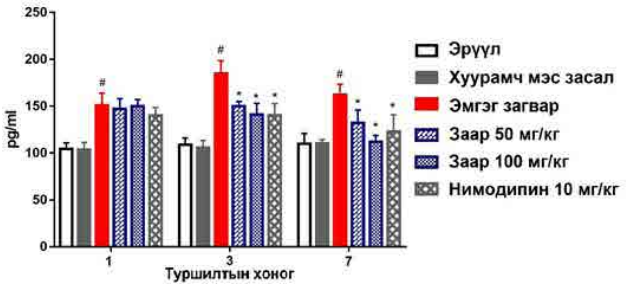
Туршилтын 1 дэх хоногт эмгэг загвар ба туршилтын бүлгүүдийн TNF-α хэмжээнд статистик магадлал бүхий ялгаа илрээгүй. Харин туршилтын бүлгүүдийн 3, 7 хоног дахь сийвэнгийн TNF-α цитокины хэмжээг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад Заар 50 мг/кг тундаа 12 – 14 хувь, 100 мг/кг тундаа 15 – 19 хувь статистик ялгаатайгаар (*p<0.05) бууруулсан байв (Зураг 1). Харин харьцуулах бүлэгт сонгон авсан Нимодипин эм 10 мг/кг тундаа туршилтын 3, 7 дахь хоногт 10 мг/кг тундаа сийвэнгийн TNF-α цитокины хэмжээг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад 13 – 15 хувь бууруулжээ (*p<0.05).



Зураг 1. Сийвэнгийн TNF-α хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Тайлбар: #p<0.05 vs Эрүүл; *p<0.05 vs Эмгэг загвар: Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

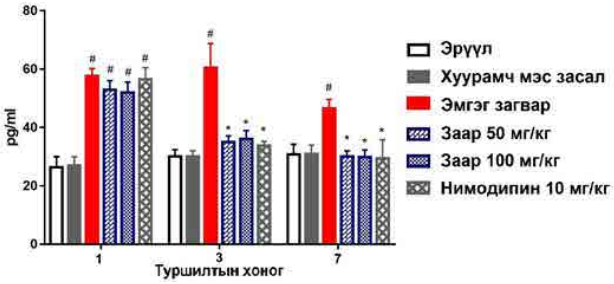
Тархины шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед сийвэнгийн IL-6 цитокины хэмжээг Хүдрийн заар 50 мг/кг тундаа 3 дахь хоногт 19 хувь, 7 дахь хоногт 20 хувь, Хүдрийн заар 100 мг/кг тундаа 3 дахь хоногт 24 хувь, 7 дахь хоногт 31 хувь, Нимодипин 10 мг/кг бүлэгт 3 болон 7 дахь хоногт 25 хувь статистикийн хувьд ялгаатай (*p<0.05) бууруулсан үр дүн гарлаа. Түүнчлэн Хүдрийн заар 100 мг/кг ба Нимодипин 10 мг/кг бүлгүүдийн сийвэнгийн IL-6 цитокины хэмжээ туршилтын 7 дахь хоногт эрүүл бүлгийн үзүүлэлттэй ойролцоо байв (Зураг 2).



Зураг 2. Сийвэнгийн IL-6 хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Тайлбар: #p<0.05 vs Эрүүл; *p<0.05 vs Эмгэг загвар: Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

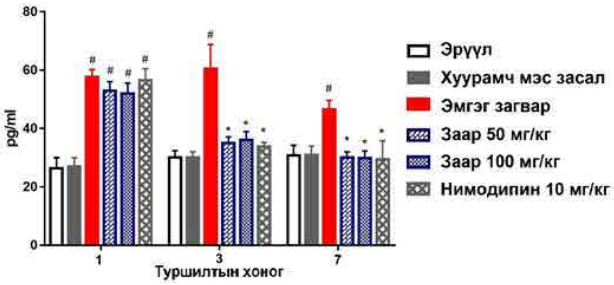
Түүнчлэн сийвэнгийн IL-1β цитокины хэмжээнд туршилтын бүлгүүдийн үзүүлсэн үр дүнгээс харахад Хүдрийн заар 50, 100 мг/кг болон Нимодипин 10 мг/кг бүлгүүдийн үзүүлэлт туршилтын 3, 7 дахь хоногт эмгэг загвараас илт (*p<0.05) бага бөгөөд эрүүл ба хуурамч мэс заслын бүлэгтэй адилхан болж буурсан байв.



Зураг 3. Сийвэнгийн IL-1β хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Тайлбар: #p<0.05 vs Эрүүл; *p<0.05 vs Эмгэг загвар: Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

Харин үрэвслийн эсрэг цитокин болох IL-10 хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлсэн үр дүнг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад туршилтын 1 дэх хоногт статистик магадлалтай ялгаа илрээгүй. Туршилт судалгааны 3 дахь хоногт сийвэнгийн IL-10 хэмжээг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад Хүдрийн заар нь 50 мг/кг тундаа 49 хувь, 100 мг/кг тундаа 48 хувь, Нимодипин 10 мг/кг тундаа 36 хувь статистик ялгаатай (*p<0.05) нэмэгдүүлсэн (Зураг 4).



Зураг 4. Сийвэнгийн IL-10 хэмжээнд Хүдрийн заарын үзүүлсэн нөлөө

Тайлбар: #p<0.05 vs Эрүүл; *p<0.05 vs Эмгэг загвар: Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

Түүнчлэн 7 дахь хоногт Хүдрийн заар ба Нимодипин бүлгийн хархны сийвэнгийн IL-10 цитокины хэмжээг эмгэг загварын бүлгээс статистикийн хувьд ялгаатай 30 – 42 хувь нэмэгдэж эрүүл бүлэгтэй ойролцоо болсон байна.

Хэлцэмж: Туршилтын амьтанд үүсгэсэн тархины шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед хархны тархины TNF-α цитокины мРНХ экпресс 12-24 цагт дээд хэмжээнд хүрч нейропротектив эсвэл нейртоксик нөлөө үзүүлдэг бол IL-1β цитокины мРНХ экпресс 6-18 цагт дээд хэмжээнд хүрч нейротоксик нөлөө, IL-6 цитокины мРНХ экпресс 12-18 цагт дээд хэмжээндээ хүрч нейротоксик нөлөө тус тус үзүүлэх

ба сийвэнгийн цитокины хэмжээ тархинд явагдсан үрэвлийн процесстэй шууд хамааралтэй нэмэгдэж байжээ. Харин үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины мРНХ экрпесс 12 цагийн дараа доод хэмжээндээ хүрэх ба 2-3 дахь өдрөөс нэмэгдэж нейропротектив нөлөө үзүүлдэг болох нь тогтоогджээ.[1,2]

УАУТХ дээр хийгдсэн судалгаагаар хүдрийн заарын гол үйлчлэгч бодис мусконыг ялган "Нейромускон" тарилгын шингэн гарган авч химийн судалгаа хийсэн ба мэдрэлийн эсэд үзүүлэх нөлөөг тогтоосон байна.[3]

Бидний судалгааны үр дүнд үрэвслийн цитокины хэмжээг тодорхойлоход хүдрийн заарын 50, 100 мг/кг тунд 3, 7 дахь хоногуудад хархны сийвэнд агуулагдах үрэвсэл өдөөгч IL-1β, TNF-α, IL-6 цитокиныг бууруулах (*p<0.05), үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины хэмжээг нэмэгдүүлэх (*p<0.05) нөлөө үзүүлж байгаа нь тогтоогдлоо. Дээрх үр дүн нь туршилтын амьтны тархины дунд артерийг бөглөх (MCAO/R) замаар шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсч, тархины эдэд үрэвсэл явагдаж буйг баталж байна. Түүнчлэн энэ үзүүлэлт сийвэнгийн цитокины хэмжээтэй шууд хамааралтай байсан.

Тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загварын үед Хүдрийн заарын үзүүлсэн дээрх үрэвслийн эсрэг үйлдлийг түүний усанд уусдаг фракцын простагландин E ба F хэмжээг бууруулах, арахидоны хүчлийн нийлэгжилтээс үүсэх лейкотрин B4 (LTB4), лизоцими болон 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) медиаторыг хориглох, супероксид анионы нийлэгжилтийг нэмэгдүүлэх, бетта-глюкуронидазын ялгаралтыг бууруулах үйлдэл болон заарын гол үйлчлэгч бодис болох мусконы IL-1β-аар өдөөсөн эсийн гаднах signal-regulated kinases ½ (ERKs), c-Jun N-terminal kinase (JNKs) эмгэг жамын фосфоржих урвалыг тунгийн хамааралтай хориглох, мөн IL-1β, TNF-α үрэвслийн медиаторуудын нийлэгжилтийг бууруулах, SOD болон судасны эндотелийн өсөлтийн фактор (VEGF)-ийн нийлэгжилтийг ихэсгэж, MDA хэмжээ бууруулах үйлдлийн механизмтай хамааруулан тайлбарлаж болох юм.[4-8]

Дүгнэлт: Хүдрийн заар 50, 100 мг/кг тундаа тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загварын үед хархны сийвэнд агуулагдах үрэвслийг өдөөгч IL-1β, IL-6, TNF-α цитокиныг бууруулан, үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокиныг нэмэгдүүлэх замаар үрэвслийг бууруулж байна.

Талархал: Уг судалгааг "Монгол-Хятад хүдрийн үржил генетикийн харьцуулсан судалгаа" төслийн хүрээнд ШУТС-ийн санхүүжилтээр хийж гүйцэтгэв. Судалгааг дэмжин ажилласан УАУТХ-ийн Эрдэм Шинжилгээний Төв, ӨМӨЗО-ны Өвөр Монголын Үндэстний Их Сургуулийн хамт олонд талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. Aging Dis. 2014;5(5):294–306. Published 2014 Oct 1. doi:10.14336/AD.2014.0500294*
2. *Grade S, Weng YC, Snapyan M, Kriz J, Malva JO, Saghatelyan A. Brain-derived neurotrophic factor promotes vasculature-associated migration of neuronal precursors toward the ischemic striatum. PLoS One. ;8(1): e55039. doi: 10.1371/journal.pone.0055039*
3. *"Хүдрийн заарын бэлдмэлийн судалгаа" төсөлт ажлын тайлан, УАУШУТУК, 2006 он*
4. *Kee Chang Huang. The pharmacology of Chinese herbs: Second edition. CRC press. USA. 1999 (p.112-113)*
5. *Cheng G. Pharmacological activities of musk. IV. Effects of musk on arachidonic acid metabolism in leukocytes from rat inflammatory exudate. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 1992 Oct;14(5):346-50.*
6. *Wang W, Bai J, Cheng G, Zhu X. Effects of the glucoprotein component of musk on the functions of rat polymorphonuclear leukocytes activated by fMLP in vitro. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 1997 Jun;19(3):222-6.*
7. *Liang QQ, Zhang M, Zhou Q, Shi Q, Wang YJ. Muscone protects vertebral end-plate degeneration by anti-inflammatory property. Clin Orthop Relat Res. 2010 Jun;468(6):1600-10. doi: 10.1007/s11999-009-1079-0. Epub 2009 Sep*
8. *Kailiang Z, Yihui Z, Dingsheng L, Xianyao T. Effects of Muscone on Random Skin Flap Survival in Rats. J Reconstr Microsurg. 2016 Mar;32(3):200-7. doi: 10.1055/s-0035-1565264. Epub 2015 Oct 16.*

Anti-inflammatory effect of deer musk in ischemic stroke rat model

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

[1]International School of Mongolian Medicine, MNUMS
[2]Third State Central Hospital
[3]Institute of Traditional Medicine and Technology
Email: radnaa_2004@yahoo.com

Both in the world and in our country, blood circulatory disorder is still leading cause of death. In 2018, mortality caused by circulatory system increased by 1.7 per in 10000 population and 28.8 percent of the total deaths. In traditional medicine, deer musk has been widely used to relieve a pain and in inflammatory disorders. We investigated inflammatory effect of deer musk using an ischemic stroke rat model.

Methods: In our experiment, we used 180 whore meal breed rats which weigh 180-220 g and divided these rats into 50 mg/kg of musk, 100 mg/kg of musk, 10 mg/kg of nimodipine, the ischemic-reperfusion groups by filling the midriff of the brain and take the drugs for 7 days in each group. The results were analyzed by ELISA, determining amount of IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-10 cytokines in 1, 3 and 7 days.

Result: Based on the above results of inflammatory cytokines, it is determined that, deer musk (50, 100 mg/kg) in the 3 and 7th days in ischemic stroke model MCAO/R had an effect on reducing inflammatory cytokines IL-1β, TNF-α, IL-6 (*$p < 0.05$) and increasing of anti-inflammatory cytokine IL-10 (* $p < 0.05$).

Conclusions: 50% and 100 mg/kg doses of musk leads to reduce inflammation by reducing IL-1β, IL-6, TNF-α cytokines and increasing anti-inflammatory IL-10 cytokine in ischemic-reperfusion rat model.

Key words: rat, cytokine, inflammation, musk