

Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн мутаци үүсгэх, ген хордуулах нөлөөллийн аюулгүй байдлын судалгаа

Б.Батдаваа^{1,2}, М.Туяацэцэг², А.Уянгамаа², О.Уранзаяа², Г.Баттөгс², С.Батзаяа³,
Г.Марал-Эрдэнэ², Ц.Чимгээ², Ч.Ерөөлт², Г.Энхмаа²

¹ШШЕГ, Шүүх анагаах ухааны шинжилгээний газар

²АШУУИС, Био-Анагаахын сургууль, Эм судлалын тэнхим

³АШУУИС, Анагаах ухааны сургууль, Эмнэлзүйн лабораторийн тэнхим
Цахим шуудан: enkhmaa.g@mnu.edu.mn, Утас: 99040662

Түлхүүр үг:

OECD, *Salmonella typhimurium* TA100, TA98, микронуклеус, хулгана

Товч утга:

Үндэслэл: Ген хордуулах чадварыг тодорхойлсноор хавдар үүсгэх эрсдэлийг бууруулах, шинээр үйлдвэрлэж байгаа эмийн бэлдмэл, эрүүл мэндийн нэмэлт бүтээгдэхүүний аюулгүй байдлыг үнэлэх нь хүний эрүүл мэндийг хамгаалах чухал ач холбогдолтой. Иймээс Монгол улсад үйлдвэрлэж буй эмийн бэлдмэл, байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн, уламжлалт эмийн аюулгүй байдлыг Олон улсын стандартын дагуу шинжлэх ухааны үндэслэлтэйгээр судлан тогтоох, улсын хэмжээнд бодлого, стандарт боловсруулж хэрэгжүүлэх, арга зүйг нэвтрүүлэх, нутагшуулах, хүний эрүүл мэндийг хамгаалах, хорт хавдар болон удамшлын өвчин, урт хугацааны сөрөг нөлөөнөөс урьдчилан сэргийлэх, эмийн зохистой хэрэглээг төлөвшүүлэх шаардлагатай байна. **Зорилго:** Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн мутаци үүсгэх шинж чанарыг *in vitro*, ген хордуулах үйлдлийг *in vivo* нөхцөлд судлах. **Арга, аргачлал:** *Dasiphora fruticosa* L, *Cynara scolymus* L, *Rosa acicularis* L зэрэг ургамлаас ханд бэлтгэж, тодорхой харьцаатайгаар нийлмэл бэлдмэл бэлтгэсэн. Мутаген шинж чанарыг OECD-471 (Bacterial Reverse Mutation Test) удирдамжийн дагуу *Salmonella typhimurium* TA100 омогт, S9(-) уусмалгүй болон S9(+) уусмалтай нөхцөлд, Muta-chromoplate™ цомгийг ашиглан, нийлмэл бэлдмэлийг 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.1562 мг/мл тунгаар, 96 нүхэнд хийж, урвуу мутацид орсон бактерийн колонийг ягаанаас шар өнгө рүү хувирсан нүхний тоогоор, *Salmonella typhimurium* TA100, TA98 омогт, S9(-) уусмалгүй болон S9(+) уусмалтай нөхцөлд, IPHASE Biosciences-н цомгийг ашиглан, бэлдмэлийн 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.1562 мг/плате тунгуудад өсгөвөрлөсний дараа үүссэн бактерийн колонийг тоолж, эерэг хяналтын бүлэгтэй харьцуулан судалсан. Ген хордуулах үйлдлийг OECD-474 удирдамжийн дагуу (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) Balb/c үүлдрийн хулганын ясны чөмгөнд агуулагдах полихроматик эритроцит (PCE), нормохроматик эритроцит (NCE) болон микронуклеус агуулсан полихроматик эритроцитын тоог үнэлсэн. **Үр дүн:** Muta-chromoplate™ цомгийг ашигласан судалгаагаар ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн 5.0-0.1562 мг/мл тунд бактерийн колони ургасан боловч эерэг хяналтын (Aminoanthracene) бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай бага бактерийн колони ургасан ($p < 0.05$) байсан. IPHASE Biosciences-н цомог ашигласан судалгаагаар уг бэлдмэлийн 5.0-0.156 мг/плате тунгийн бүлгүүдэд *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 омогт S9 (-/+) нөхцөлд 30-154 бактерийн колони ургасан ба эерэг хяналтын бүлгүүдтэй харьцуулахад 3 дахин бага байсан. Эерэг хяналт буюу циклофосфамидыг хэрэглэсэн бүлэгт микронуклеус агуулсан полихроматик эритроцит эсийн тоо нэмэгдсэн байна. **Дүгнэлт:** Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл нь *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 омогт, S9 (-/+) нөхцөлд мутаци илрүүлэх дээрх 2 сорилоор мутаген шинж чанаргүй ба микронуклеус сорилоор ген хордуулах үйлдэлгүй байна.

Үндэслэл: Эмийн ургамлууд нь байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн бөгөөд хэдэн арван жилийн турш анагаах ухаанд өргөнөөр хэрэглэгдэж ирсэн. Ургамал нь биологийн идэвхтэй нэгдлүүдээр баялаг тул дэлхий нийтэд эмийн үйлдвэрлэлийн салбарт дөч гаруй мянган ургамлын зүйлийг эмчилгээний зорилгоор эмийн бэлдмэл болгон үйлдвэрлэж байна.¹

Сүүлийн жилүүдэд эмийн ургамал, ургамлын гаралтай бэлдмэлийн хэрэглээ дэлхий даяар нэмэгдэж байгаа боловч “Байгалийн гаралтай” гэдэг нь заавал аюулгүй гэсэн үг биш болохыг судлаачид онцолсон. Ургамлын химийн найрлагад агуулагдах зарим нэгдэл нь фармакологийн идэвхтэй үйлдлээс гадна метаболизмын дараа идэвхжиж, ДНХ-тэй харилцан үйлчилж, мутаци үүсгэх боломжтой байдаг.¹

Мутаген чанар гэдэг нь тухайн бодис амьд организмын ДНХ-д мутаци үүсгэх чадварыг хэлдэг. Энэ нь хорт хавдар, цистик фиброз, Хантингтоны өвчин, хадуур эст цус багадалт, гемохроматоз зэрэг удамшлын өвчинд хүргэж болзошгүй байдаг.² Иймээс эмийн ургамлууд мутаген чанартай байж болзошгүй тул тэдгээрийн аюулгүй эсэхийг үнэлэхийн тулд *in vitro* болон *in vivo* нөхцөлд бактерийн урвуу мутацийн арга, сүүлт одны сорил, микронуклеус сорилыг хийдэг.³⁻⁶

Бразилын эрдэмтэн Dantas (2020) нар 111 овогт хамаарах 478 зүйл ургамлын мутаген шинж чанарыг тодорхойлсон судалгааны үр дүнг нэгтгэн дүгнэж, тойм өгүүлэл бичсэн. Нийт судлагдсан ургамлын 81% (388/478) нь мутаген шинжгүй байсан бол 18% (90/478) нь мутаген шинжтэй байсан. Мөн мутаген шинж чанаргүй ургамлын 23% (83/388) нь антимутаген шинжтэй ялангуяа *Lamiaceae* овгийн ургамлууд нь антимутаген идэвх харьцангуй өндөртэй байсан нь зарим ургамал мутаген нөлөөг дарангуйлах боломжтойг харуулжээ. Мутаген илэрсэн ургамлын 54% нь S9 метаболик идэвхжүүлэгчтэй болон идэвхжүүлэгчгүй нөхцөлд мутаген шинжтэй байсан нь зарим нэгдэл шууд болон метаболизмын дараа ч мутаген шинжтэй байж болохыг илрүүлсэн. *S.typhimurium* TA98, TA100 бактерийн омгууд нь 93%-ийн мэдрэг байсан нь тул энэ омог нь Амес тестийн шинжилгээнд чухал ач холбогдолтойг баталжээ.⁷

Судлаач Yin, XJ (1991) нар Хятадын уламжлалт анагаах ухаанд өргөн хэрэглэдэг 102 эмийн түүхий эдэд Амес тест болон *in vivo* нөхцөлд микронуклеус сорил, сүүлт одны сорилын шинжилгээг хийсэн. *Astragalus mongholicus* Bunge S9(+) нөхцөлд, *Sophora japonica* S9(-/+) нөхцөлд, *Eucommia ulmoides* Oliv-г S9(-/+) тэй нөхцөлд *S. typhimurium* TA98, TA100 омогт мутаген шинж чанарыг тодорхойлоход гистидинээр үүсгэгдсэн

урвуу мутацийг мэдэгдэхүйц нэмэгдүүлж байсан. Мөн эдгээр ургамлаас гадна *Datura metel* L, *Artemisia capillaris* Thunb, *Carthamus tinctorius* L, *Forsythia suspensa* Thunb, *Rehmannia glutinosa* f. *Hueichingensis*, *Paeonia suffruticosa* Andr, *Platycodon grandiflorum* Jacq. DC, *Cinnamomum mairei* Levl, *Notopterygium incisum* Ting, *Sophora flavescens* зэрэг ургамлын ханданд микронуклеус болон сүүлт одны шинж илэрсэн болохыг тогтоосон байна.⁸

Манай улсад ургамлын гаралтай эмийн бэлдмэл, уламжлалт тан, эрүүл мэндийн нэмэлт бүтээгдэхүүнүүдийг өргөн хэрэглэж байгаа ч эсийн болон молекулын түвшинд нөлөөлөх урт хугацааны аюулгүй байдлын судалгаа бүрэн хийгдээгүй байна.

Удамшлын материал хордуулах шинж чанарын судалгаа нь эм, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг зах зээлд нэвтрүүлэхэд шаардлагатай клиникийн өмнөх аюулгүй байдлын гол судалгааны нэг юм.⁹ Манай судалгааны баг эмийн ургамлын арвин баялаг нөөц, уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж ирсэн туршлага дээр үндэслэн антиоксидант үйлдэлтэй бодис агуулсан Сөөгөн боролзгоно (*Dasiphora fruticosa* L.), Артишок (*Cynara scolymus* L.), Өргөст нохойн хошуу (*Rosa acicularis* L.)¹⁰⁻¹² зэрэг ургамлаас нийлмэл бэлдмэл гарган авч, фитохимийн болон бөөр хамгаалах, бактерийн эсрэг үйлдэл, технологийн судалгааг хийсэн.¹³⁻¹⁸ Цаашид уг бэлдмэлийн хөгжүүлэлт, нэмэлт мэдээлэлд аюулгүй байдлын судалгаа болох мутаци үүсгэх, ген хордуулах үйлдлийг тодорхойлох шаардлагатай байна.

Зорилго: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэлийн мутаци үүсгэх шинж чанарыг *in vitro*, ген хордуулах үйлдлийг *in vivo* нөхцөлд тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Өргөст нохойн хошууны үр жимсийг нэрмэл усаар, Сөөгөн боролзгонын цэцэг, Артишокийн өвсийг 70% этанолаар хандалж, идээшмэл болон этанолын ханд бэлтгэж, спиртийг вакум ууршуулагчаар ууршуулан, өтгөн ханд тус бүрийн усыг гүн хөлдөөгч аппаратаар хуурайшуулж, хуурай ханд гарган авч, нийлмэл найрлагатай бэлдмэл бэлтгэсэн.

Мутаген шинж чанарыг *S.typhimurium* TA100 омогт S9(-/+)тэй нөхцөлд бактерийн урвуу мутацийг тодорхойлох судалгааг OECD 471 (Bacterial reversion mutation) удирдамжид суурилсан^{4,19} EBPI's (environmental bio-detection products) Орчны биологийн илрүүлгийн бүтээгдэхүүнүүдийн нэг Muta-Chromoplate™ цомгийг ашигласан. Уг цомог нь мутаген идэвх болон хүрээлэн буй орчны ус, агаар, тунадас түүнчлэн хүнсний болон гоо сайхны бүтээгдэхүүн, биологийн шингэн зэрэгт агуулагдах мутаци үүсгэх шинжийг өнгөний хувирлаар илрүүлэх арга юм.²⁰ Нийлмэл

бэлдмэлийг 5 мг/мл, 2.5 мг/мл, 1.25 мг/мл, 0.625 мг/мл, 0.3125 мг/мл ба 0.15625 мг/мл тунгуудаар 24 нүхний загвар ашиглан, 3 удаагийн давталтаар хийж, эерэг, сөрөг ба ариун хяналттай харьцуулан туршилтыг хийсэн. Урвуу мутацид орсон (ягаан өнгөнөөс шар өнгө рүү хувирах) нүхийг тоолж, эерэг хяналтын бүлэгт ургасан колонийн тоотой харьцуулж үр дүнг тооцсон.

Мөн мутаци үүсгэх шинжийг *S. typhimurium* TA98, *S.typhimurium* TA100, омогт S9(-/+)-тэй нөхцөлд IPHASE bioscience компанийн цомгийг ашиглан, 1.5%-ийн глюкоз агуулсан суурь агарыг чанаж бэлтгэн, 90 мм-ийн петрийн аяганд царцааж, 37°C-д 24 цаг байлгаж, түүн дээр дээд агар, нийлмэл бэлдмэл, S9(+) уусмал, бактерийн холимог зэргийг нэмж, 37°C-д 72 цаг өсгөвөрлөж, бактерийн колонийг тоолж, эерэг хяналттай харьцуулан судаллаа.

Ген хордуулах үйлдлийн судалгааг OECD-474 удирдамжийн (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) дагуу⁵, 6–10 долоо хоногтой, Balb/c үүлдрийн хулганыг ашиглаж, эрүүл бүлэгт нэрмэл усыг 10 мл/кг, туршилтын бүлэгт нийлмэл бэлдмэлийг 5000 мг/кг тунгаар уулгаж, эерэг хяналтын бүлэгт циклофосфамидыг 60 мг/кг тунгаар хулганын хэвлийн хөндийд тарьсан. 48 цагийн дараа хулганын захын цус болон дунд чөмгөний яснаас эсийн түрхэц бэлтгэн May–Grünwald–Giemsa-р будаж гэрлийн микроскопоор (OLYMPUS BX41) 100× өсгөлтөөр харж, ясны чөмгөнд агуулагдах полихроматик эритроцит (PCE), нормохроматик эритроцит (NCE) болон микронуклеус агуулсан полихроматик эритроцитыг үнэлсэн.

Үр дүн: Нийлмэл бэлдмэлийн 5 мг/мл, 2.5 мг/мл, 1.25 мг/мл, 0.625 мг/мл, 0.3125 мг/мл ба 0.15625 мг/мл тунгуудад *S. typhimurium* TA100 омогт S9(-/+)-тэй нөхцөлд Muta-chromoplate цомгийг ашиглан, шар өнгө үзүүлсэн бактерийн колонийг тоолж, үр дүнг харьцуулан судаллаа.

S9 уусмалтай болон S9 уусмалгүй нөхцөлд эерэг хяналтын бүлэгт (sodium azide

(NaN₃), 2-Aminoanthracene) ургасан колонийн тоо ариун, сөрөг хяналт болон туршилтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай их ($p<0.05$) байсан (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Нийлмэл бэлдмэлийн мутаци үүсгэх шинжийг өнгөний хувирлаар судалсан дүн

Хяналтын бүлэг	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100 омог	
	S9 (-)	S9 (+)
Ариун хяналт	0±0*	0±0*
Сөрөг хяналт (-) (Ариутгасан нэрмэл ус)	2±1*	2.3±0.57*
Эерэг хяналт (+) (Sodium azide (NaN ₃), 2-Aminoanthracene 2-AA)	21±1	21.3±0.57
Нийлмэл бэлдмэл		
5 мг/мл	0±0*	14.6±0.57*
2.5 мг/мл	0±0*	10.6±2.08*
1.25 мг/мл	6±2*	11±3*
0.625 мг/мл	5±1*	9±1*
0.312 мг/мл	6.3±1.52*	8±1*
0.156 мг/мл	1.6±0.57*	7±1*

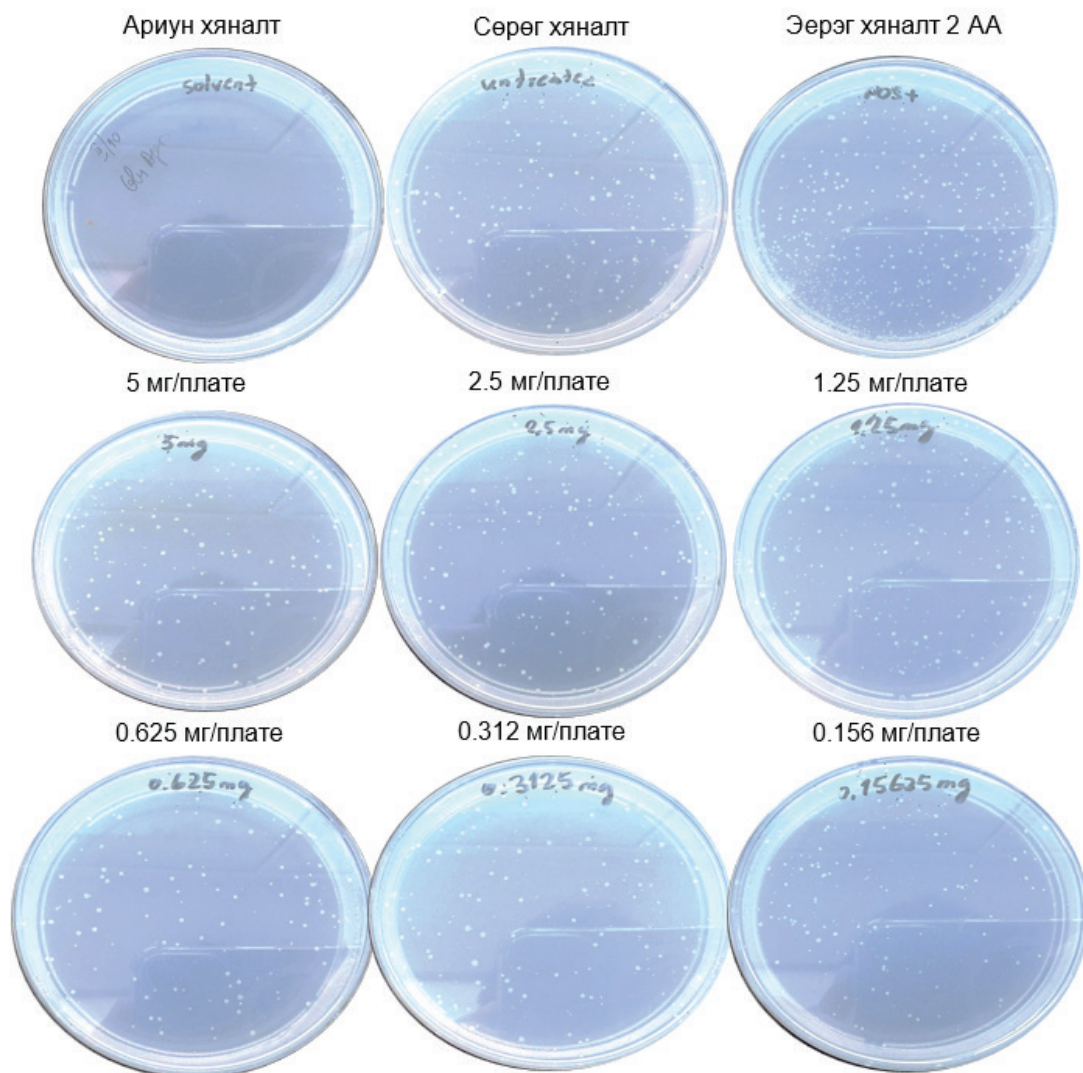
Тайлбар: *Эерэг хяналтыг ариун, сөрөг хяналт болон туршилтын бүлгүүдтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол ($p<0.05$) бүхий ялгаатай их байв.

Нийлмэл бэлдмэлийн 5 мг/плате, 2.5 мг/плате, 1.25 мг/плате, 0.625 мг/плате, 0.3125 мг/плате ба 0.15625 мг/плате тунгуудад *S.typhimurium* TA100,TA98 омогт S9(-/+)-тэй нөхцөлд, IPHASE bioscience компанийн цомгийг ашиглан, бактерийн колонийг тоолж, үр дүнг харьцуулан судаллаа (Зураг 1).

S.typhimurium TA100 омогт S9(-/+)-тэй нөхцөлд эерэг хяналтын бүлэгт (2-Aminoanthracene), *S.typhimurium* TA98 омогт S9(-/+)-тэй нөхцөлд эерэг хяналтын бүлэгт (fenaminosulf, Methyl methanesulfonate) ургасан бактерийн колонийн тоо сөрөг хяналт болон нийлмэл бэлдмэл хэрэглэсэн бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай их ($p<0.05$) байв (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Мутаци үүсгэх шинжийг бактерийн колони тоолох аргаар судалсан дүн

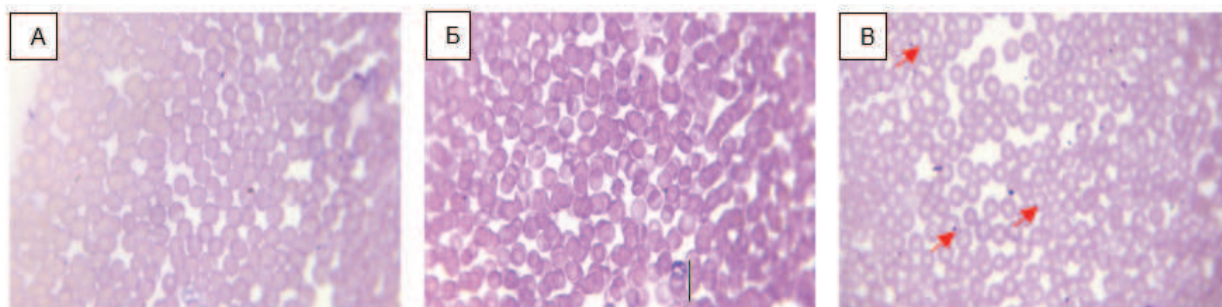
Хяналтын бүлэг	<i>S.typhimurium</i> TA100		<i>S.typhimurium</i> TA98	
	S9 (-)	S9 (+)	S9 (-)	S9 (+)
Сөрөг хяналт (-) (Ариутгасан нэрмэл ус)	100±20*	82.6±67.68*	30±10*	83.3±35.11*
Эерэг хяналт (+) (Fenaminosulf, Methyl methanesulfonate, 2-Aminoanthracene)	363.3±96.09	350±62.4	340±72.11	283.3±85.04
Нийлмэл бэлдмэл				
5 мг/плате	26.6±28.8*	146.6±30.5*	18.3±12.58*	60±36.05*
2.5 мг/плате	120±98.4*	93.3±32.14*	43.3±30.41*	23.3±20.81*
1.25 мг/плате	166.6±75.7*	136.6±15.27*	36.6±20.50*	86.6±55.07*
0.625 мг/плате	173.3±47.2*	130±26.45*	33.3±30.55*	46.6±20.81*
0.312 мг/плате	126.6±50.3*	113.3±15.27*	23.3±15.27*	43.3±25.16*
0.156 мг/плате	120±52.9*	103.3±5.7*	11.66±7.63*	26.6±15.27*



Зураг 1. *S. typhimurium* TA 100 омогт S 9(+) нөхцөлд бактерийн колони ургасан байдал.

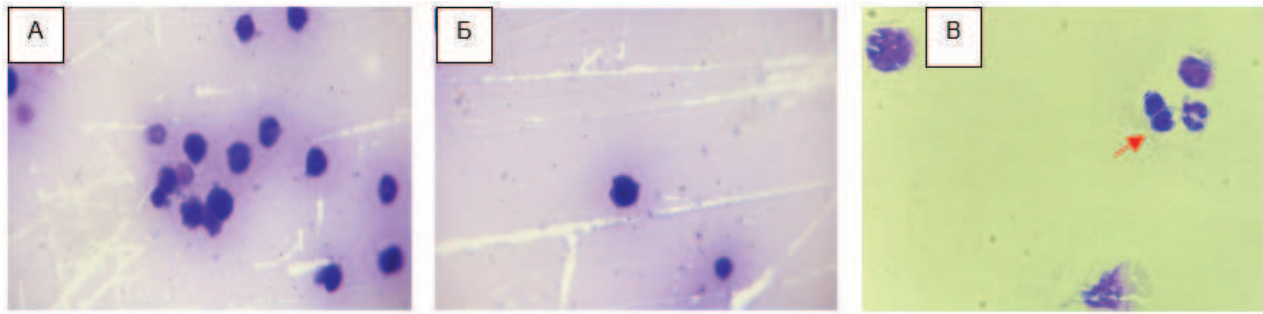
Ген хордуулах үйлдлийг хулганын захын цусанд болон ясны чөмгөнд микронуклеус сорилоор үнэлэхэд эерэг хяналт буюу циклофосфамидыг хэрэглэсэн бүлэгт микронуклеус агуулсан PCE

тоо эрүүл болон нийлмэл бэлдмэлийг 5000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгтэй харьцуулахад их байсан (Зураг 2, 3).



Зураг 2. Захын цусанд микронуклеус тодорхойлсон байдал.

Будаг May–Grünwald–Giemsa. x100, А. Эрүүл бүлэг Б. Нийлмэл бэлдмэл В. Циклофосфамид
 Micronucleus агуулсан улаан эс



Зураг 3. Ясны чөмгөнд микронуклеус тодорхойлсон байдал.

Будаг May–Grünwald–Giemsa. x100, А.Эрүүл бүлэг Б.Нийлмэл бэлдмэл В.Циклофосфамид

➔ Micronucleus агуулсан полихроматик эс

Хэлцэмж: Эмийн ургамлууд нь эмчилгээний үйлдэл үзүүлдэг олон фитохимийн нэгдлүүд агуулдаг хэдий ч тэдгээр нь мутаген чанартай байх эрсдэлтэй ба мутаген чанарт нөлөөлдөг олон хүчин зүйл байдаг. Эдгээр нийтлэг хүчин зүйлсэд хандлахад ашигласан уусгагч бодисын төрөл, ургамлын хэсэг, туршилтын төрөл, ургамал ургасан нөхцөл, газарзүйн ялгаа, тариалалт, боловсруулалт, бэлтгэх арга, тун, хугацаа зэрэг орно. Иймээс эмийн ургамлыг клиникт нэвтрүүлэхээс өмнө тэдгээрийн мутаген шинж чанарыг судалж, мутаген шинж чанартай ургамлын бэлдмэлийг хэрэглэхээс урьдчилан сэргийлэх, бууруулах бодлого баримтлах нь чухал юм.²¹

Зарим химийн бодисууд бактери эсвэл хүний генетикийн материалд (ДНХ) мутаци үүсгэх чадвартай болохыг хэд хэдэн судалгаагаар баталсан байна.^{7,8}

Амес тестийн мэдрэг байдал нь химийн бодисын бүтцээс хамааран харилцан адилгүй байдаг. Brusik нар Амес тест нь мэрэгч амьтдын хорт хавдар үүсэх эрсдэлийг 80 хүртэлх хувийн нарийвчлалтай урьдчилан таамаглах боломжтой гэж мэдээлсэн бөгөөд уг аргыг туршилтын бодисуудыг анхан шатны шинжилгээнд туршихад тохиромжтой болгож боловсруулсан.²²

Бид нийлмэл бэлдмэлийн мутаци үүсгэх шинж чанарыг *S.typhimurium* TA100 омогт S9(-/+) нөхцөлд 5 мг/мл-0.15625 мг/мл тунд, *S.typhimurium* TA100,TA98 омогт S9(-/+) нөхцөлд, 5 мг/плате-0.15625 мг/плате тунгуудад бактерийн урвуу мутацийн шинжилгээгээр тодорхойлсон.

Сөөгөн боролзгоно (*Dasiphora fruticosa* L.), Артишок (*Cynara scolymus* L.), Нохойн хошуу (*Rosa acicularis* L.) зэрэг ургамлаас тогтсон нийлмэл найрлагатай бэлдмэлийн мутаци үүсгэх шинж чанарын судалгаа хийгдээгүй. Иймээс бид уг бэлдмэлд орсон ургамал тус бүрийн мутаци үүсгэх шинж чанарыг тодорхойлсон судалгаатай харьцууллаа.

Zan M.A (2013) нар Артишокийн навчны хандны 500 мг/кг, 1000 мг/кг ба 2000 мг/кг тунгаар хулганад микронуклеус болон сүүлт

одны шинжилгээг хийж, 2000 мг/кг тунд ясны чөмөгт ДНХ-ийн гэмтэл байгаа нь сүүлт одны шинжилгээгээр илэрсэн болохыг тогтоосон.²³

Laura Vicedo Jacociunas (2013) нарын судалгаагаар Хятад үхэр зусгийн өндгөвчний эсэд этилметнесульфатаар ДНХ-ийн гэмтэл үүсгэсэн эмгэг загварт Артишокийн навчны хандны 0.62 мг/мл тун нь хамгаалах үйлдэл үзүүлж байсан.²⁴

Olga V. Goryacha нарын судалгаагаар *D. fruticosa* ургамлын газрын дээрх хэсэгт хортой элементүүд хуримтлагдахаас сэргийлдэг хамгаалалтын механизмууд оршдог болох нь тогтоогдсон бөгөөд мутаци үүсэхээс хамгаалах үйлдэлтэй байх магадлалтай гэж үзсэн байна.²⁵

Судлаач Tsvetelina Gerasimova (2022) нар *Rosa damascena* Mill. болон *Rosa alba* L.-н усан ханданд микронуклеус сорил болон хромосомын гажгийн шинжилгээ хийхэд удамшлын материал хордуулах шинж чанар багатай болохыг тогтоосон.²⁵

Нийлмэл бэлдмэлд флавоноид, цинарин, алкалоид, гликозид, кверцетин, рутин, лютеолин ба витамин С зэрэг биологийн идэвхтэй бодисуудыг агуулагддаг бөгөөд эдгээр бодисуудын удамшлын материал хордуулах үйлдлийг тодруулах судалгааг дараах судлаачид хийсэн байна.

Zamani E (2025) нарын судалгаагаар кверцетин, кемпферол нь микронуклеус болон сүүлт одны шинжилгээгээр ДНХ-ийн гэмтлийг бууруулж байсан.²⁶

Alcaraz M (2021) нар флавоноидыг хэт ягаан туяанд өртсөн хулганад микронуклеус сорилоор флавоноидын химийн бүтэц нь хэт ягаан туяагаар үүссэн удамшлын материалын гэмтлээс хамгаалж байгааг тогтоосон.²⁷

Судлаач Erikel E (2019) нар цинариныг *in vitro* нөхцөлд микронуклеус, хромосомын гажиг илрүүлэх болон сүүлт одны шинжилгээгээр судлахад удамшлын материал хордуулах үйлдэл үзүүлээгүй болохыг баталсан.²⁸

Эмийн ургамлын гаралтай шинэ бэлдмэлүүдийг хөгжүүлэх үйл явцад аюулгүй байдлын үнэлгээ нь клиникийн өмнөх судалгаанд

зайлшгүй шаардлагатай байдаг. Манай судалгаагаар нийлмэл бэлдмэлийн *in vitro*, *in vivo* нөхцөлд мутаци үүсгэх, ген хордуулах үйлдлийн судалгааг хийхэд уг бэлдмэл аюулгүй болох нь тогтоогдлоо.

Дүгнэлт: Ургамлын гаралтай нийлмэл бэлдмэл нь *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 омогт S9 (-/+) нөхцөлд мутаци илрүүлэх дээрх 2 сорилоор

мутаген шинж чанаргүй ба микронуклеус сорилоор ген хордуулах үйлдэлгүй байна.

Талархал: “Эмийн бэлдмэл, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүний мутаген шинж чанарыг тодорхойлох арга зүйг нэвтрүүлэх” сэдэвт төслийг санхүүжүүлсэн АШУУИС-ийн Шинжлэх ухаан технологийг дэмжих санд талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

- Victoria Fasiku, Doreen Kyagaba, Atlehang Hlalele, Ayodeji Adegoke, Ochuko L Erukainure, Mamello Sekhoacha, A perspective review on factors that influence mutagenicity in medicinal plants and their health implications, *Toxicological Sciences*, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 121–142, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf004>
- Banoon, Shaima Rabeea, Talal S. Salihi, and Abdolmajid Ghasemian. “Genetic mutations and major human disorders: A review.” *Egyptian Journal of Chemistry* 65.2 (2022): 571-589.
- Escobar, P. A., et al. “Bacterial mutagenicity screening in the pharmaceutical industry.” *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 752.2 (2013): 99-118.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). OECD guidelines for the testing of chemicals, Guideline 471. Bacterial Reverse Mutation test, adopted 26 June 2020, Paris. World Health Organisation, 2005. URL: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/en/index.html>.
- OECD (2023), Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.
- OECD (2016), Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264649-en>.
- Dantas, Fabiana Gomes da Silva et al. “Mutagenic potential of medicinal plants evaluated by the Ames Salmonella/microsome assay: A systematic review.” *Mutation research* vol. 786 (2020): 108338. doi:10.1016/j.mrrev.2020.108338
- Yin XJ, Liu DX, Wang HC, Zhou Y. A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine. *Mutat Res*. 1991;260(1):73-82.
- Singh N, Vayer P, Tanwar S, Poyet J-L, Tsaioun K, and Villoutreix BO (2023) Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Front. Drug Discov.* 3:1201419. doi: 10.3389/fddsv.2023.1201419
- Демина Т.Г. Содержание флавоновых веществ в кустарниках Горного Алтая II Растительные ресурсы Сибири, Урала и Дальнего Востока. Новосибирск.
- Володя Ц, Цэрэнбалжир Д, Ламжав Ц. Монгол орны эмийн ургамал. 2008.
- Санчир Ч, Батхүү Ж, Комацу К, Фушима Х, Болдсайхан Б. Монгол орны ашигт ургамлын зурагт лавлах. УБ. 1985, 122.
- Буяндэлгэр П. Артишок (*Scoytus cynara* L.)-н идээшмэлийн фармакологийн зарим үйлдлийн судалгаа. Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл 2019 он.
- Kraft, K. “Artichoke leaf extract - Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts.” *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology* vol. 4,4 (1997): 369-78. doi:10.1016/S0944-7113(97)80049-9
- Ганцолмон Ц. Ургамлын гаралтай нийлмэл найрлагатай бэлдмэлийн фитохими ба фармакологийн зарим судалгаа. 2020
- Энхцог И. Бөөр хамгаалах шинэ бэлдмэлийн фармакологийн зарим судалгаа. 2021
- Ануужин И. “Фитонепфро-САН” бөөр хамгаалах үйлдэлтэй бэлдмэл гарган авах технологийн судалгаа. 2023
- Батдаваа Б. Фитонепфро-САН бэлдмэлийн фармакологийн зарим судалгаа. 2023
- Ames, B.N., McCann, J. and Yamasaki, E. (1975). Methods for Detecting Carcinogens and Mutagens with the Salmonella/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test. *Mutation Res.*, 31, 347-364.
- B. N. Ames. In *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*. Vol. 1. A. Hollaender (Ed.). New York, NY. Plenum Press. 1971. Ch. 9. 267–282p.
- Verschaeve L. 2015. Genotoxicity and antigenotoxicity studies of traditional medicinal plants: how informative and accurate are the results? *Nat Prod Commun.* 10:1489–1493.
- Y. F. Sasaki, K. Sekihashi, F. Izumiya, et al. *Critical Review of Toxicology*. 30 (6): (2000) 629–799p.
- Zan, M.A., Ferraz, A.B.F., Richter, M.F., Picada, J.N., de Andrade, H.H.R., Lehmann, M., Dohl, R.R., Nunes, E., Semedo, J. and Da Silva, J. (2013), In Vivo Genotoxicity Evaluation of an Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Aqueous Extract. *Journal of Food Science*, 78: T367-T371. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12034>
- Laura Vicedo Jacociunas, Heloisa Helena Rodrigues de Andrade, Mauricio Lehmann, Larissa Wölfe Pedersini, Alexandre de Barros Falcão Ferraz, Juliana da Silva, Rafael Rodrigues Dohl. Protective activity of *Cynara scolymus* L. Leaf extract against chemically induced complex genomic alterations in CHO cells. *Phytomedicine*. Volume 20, Issue 12, 15 September 2013, Pages 1131-1134.
- Tsvetelina Gerasimova, Gabriele Jovtchev, Svetla Gateva, Margarita Topashka-Ancheva, Alexander Stankov, Tsveta Angelova, Ana Dobрева, Milka Mileva. Study on Cytotoxic and Genotoxic Potential of Bulgarian *Rosa damascena* Mill. And *Rosa alba* L. Hydro-sols—In Vivo and In Vitro. *Life(Basel)*. 2022 Sep 19;12(9):1452.
- Zamani E, Evazalipour M, Vaez Salehy M, Kunter I, Nahavandi Ghaffarkandi Z. The protective effects of kaempferol and quercetin on cisplatin-induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. *Res J Pharmacogn.* 2025; 12(3): 1–11.
- Alcaraz M, Olivares A, Achel DG, García-Gamuz JA, Castillo J, Alcaraz-Saura M. Genoprotective Effect of Some Flavonoids against Genotoxic Damage Induced by X-rays In Vivo: Relationship between Structure and Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 30;11(1):94. doi: 10.3390/antiox11010094. PMID: 35052599; PMCID: PMC8773379.
- Erikel E, Yuzbasioglu D, Unal F. In vitro genotoxic and antigenotoxic effects of cynarin. *J Ethnopharmacol.* 2019 Jun 12;237:171-181. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.036. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890359.

Safety study on the mutagenic and genotoxic effects of a herbal combination preparation

Batdavaa B^{1,2}, M.Tuyatsetseg M², Uyangamaa A², Urantzaya O², Battugs G², Batzaya S³, Maral-Erdene G², Ts.Chimgee Ts², Yeruult Ch², Enkhmaa G²

¹Department of forensic medicine, National Forensic Agency

²Department of pharmacology, School of biomedicine, MNUMS

³Department of clinical laboratory, School of medicine, MNUMS

E-mail: enkhmaa.g@mnum.s.edu.mn, Tel: +976-99040662

Keywords:

OECD, *Salmonella typhimurium* TA100, TA98, micronucleus, mice

Background: Evaluation of genotoxic potential is essential for reducing carcinogenic risk and for assessing the safety of newly developed pharmaceutical products, traditional herbal medicines, and health supplements. Such evaluation plays an important role in protecting human health. Therefore, in Mongolia, it is necessary to investigate the safety of domestically produced pharmaceutical preparations, natural products, and traditional medicines on a scientific basis in accordance with international standards; to develop and implement national policies and standards; to introduce and localize appropriate methodologies; to protect human health; to prevent cancer, hereditary diseases, and long-term adverse effects; and to promote the rational use of medicines.

Aim: To investigate the mutagenic properties of an herbal combination preparation *in vitro* and its genotoxic effects *in vivo*. **Materials and**

Methods: Extracts were prepared from *Dasiphora fruticosa*, *Cynara scolymus*, and *Rosa acicularis*, and a herbal combination preparation was formulated in specific proportions. Mutagenicity was evaluated according to OECD Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) using the *Salmonella typhimurium* TA100 strain under both S9 (-) and S9 (+) conditions with the Muta-Chromoplate™ assay. The combination preparation was tested at concentrations of 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, and 0.1562 mg/mL in 96 wells, and reverse-mutated bacterial colonies were assessed by counting the number of wells that changed color from purple to yellow. In addition, using the IPHASE Biosciences kit, the preparation was tested at doses of 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, and 0.1562 mg/plate on *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98 strains under both S9 (-) and S9 (+) conditions. After incubation, the number of bacterial colonies formed was counted and compared with that of the positive control group. Genotoxicity was assessed according to OECD Guideline 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) by evaluating the numbers of polychromatic erythrocytes (PCEs), normochromatic erythrocytes (NCEs), and micronucleated polychromatic erythrocytes in the bone marrow of BALB/c mice. **Results:** In the study using the Muta-Chromoplate™ assay, bacterial colonies were observed at doses ranging from 5.0 to 0.1562 mg/mL of the herbal combination preparation. However, compared with the positive control group (aminoanthracene), the number of bacterial colonies was significantly lower ($p < 0.05$). In the study using the IPHASE Biosciences kit, 30–154 bacterial colonies were observed in *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 strains under S9 (-/+) conditions at doses ranging from 5.0 to 0.156 mg/plate, which was approximately threefold lower than that observed in the positive control groups. In the positive control group treated with cyclophosphamide, the number of micronucleated polychromatic erythrocytes was increased. **Conclusion:** The herbal combination preparation showed no mutagenic activity in either of the two mutation detection assays using *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 strains under S9 (-/+) conditions. In addition, it showed no genotoxic effect in the micronucleus assay.





АШУУИС

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль

1942

НИЙГМИЙГ ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН САЛБАР ХУРАЛДААН

ЭРДМИЙН ЧУУЛГАН 68

АШУУИС



АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

