Хүдрийн заарын түүхий эдийн стандартчиллын судалгааны дүн

У.Мядагбадам[1,2], Ч.Эрдэнэчимэг[2], С.Пүрэвсүрэн[1], Ч.Чимэдрагчаа[2]

[1]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль
[2]Уламжлалт Анагаах Ухаан Технологийн Хүрээлэн
Цахим шуудан: Myadagaa_0422@yahoo.com, Утас: 91115184

Түлхүүр үг:

Мускон
Баданга хүдэр
ӨИШХ
Чанарын үзүүлэлт

Товч утга: Хүдрийн заар нь Сибирь хүдрийн бэлгийн өмнөх булчирхайд боловсрох хурц үнэртэй шүүрэл юм. Хүдрийн заарыг голдуу нян өвчин, хижиг, хорхойт өвчин, судлын өвчин, саа өвчин зэргийг засахад хэрэглэсээр ирсэн хүдрийн заарын түүхий эдийн чанарын шалгуур үзүүлэлтийг тогтоох, түүний үйлдвэрлэгчийн фармакопейн өгүүллийг боловсруулах шаардлагатай байгаа бөгөөд бид энэ удаагийн судалгаандаа түүнд агуулагдах биологийн идэвхт бодисыг илрүүлэх зорилго тавин ажиллаа. Энэхүү судалгаанд Уламжлалт Анагаах Ухаан Технологийн Хүрээлэнгийн “Хүдэр үржүүлэх эрдэм шинжилгээний станц”-ын гаршуулсан хүдрээс сааж авсан хүдрийн заарыг авч ашиглав. Түүхий эдийн чанар, аюулгүй байдлын үзүүлэлтүүдийг Монгол улсын үндэсний фармакопейн аргачлалын дагуу, хүдрийн заарны биологийн идэвхт бодисын тоон агууламжийг өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар тодорхойлов. Хүдрийн заарын түүхий эдэд мусконыг Өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар тодорхойлоход мускony агууламж 0.235±0.12% байна. Хүдрийн заарын чийглэг 24.88±0.85%, үнслэг 2.62±0.32% тодорхойлогдов. Микробиологийн шинжилгээгээр агаартан нян, хөгц мөөгөнцөр илрээгүй. Судалгааны үр дүнд хүдрийн заарын түүхий эдийн чанар, аюулгүй байдлын үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж үйлдвэрлэгчийн фармакопейн өгүүлэлийн төслийг боловсруулж батлуулав.

Үндэслэл: Амьтны гаралтай түүхий эд болох хүдрийн заарыг Монголын уламжлалт анагаах ухаанд тархины судасны бүлэн, тархинд цус харвах, хэл яриа саажих, мэдрэхүй алдагдах хам шинж, сарын тэмдгийн хямрал, артерийн даралт ихсэх болон үе мөчний өвчин, неврит зэргийг засахад хэрэглэдэг байна[1,2].

Эрдэмтэн Б. Болдсайхан (1993) нарын судалгаагаар Монголын уламжлалт анагаах ухааны 4000 жороос 573-д нь хүдрийн заар орж, жоронд орох давтамжаараа 3-рт ордог[3] бөгөөд Гарди-5, Гарди-13, Барагшун-9, Агар-35, Бонтаг-25, Манагчэнмо, Сүгмэл-10, Сэндэн-25, Зачун-13, Гүргэм-13, Сарийчун, Сампилноров, Ноцог-6 зэрэг жорыг өнөө үед эмчилгээнд бусад жортой харьцуулахад түлхүү хэрэглэж байна[4,5].

Хүдрийн зааранд ууралг, өөх тосны зүйл холестерин, стероид (тестостерон, андростерон) бүтэц бүхий нэгдлүүд, эрдэс давс, өнгөгүй хурц үнэртэй мускон ($C_{16}H_{30}O$) зэрэг бодис агуулагддаг[6]. Манай оронд 1989 оноос эхлэн Баданга хүдэр (*Moschus moschiferus* L)-ийг гаршуулан тэжээж эхлэн хүдэр судлал, заар саах аргын талаар судалгааны ажил түлхүү хийгдсэн ч гаршуулсан хүдрийн заарын түүхий эдийн стандартчиллын судалгаа хийгдээгүй байна[7]. Иймд уламжлалт эмийн олон нийлмэл жорын найрлаганд ордог энэхүү хүдрийн заарын түүхий эдийн стандартыг боловсруулах шаардлагатай юм.

Зорилго: Хүдрийн заарын түүхий эдийн чанарын үнэлгээний үзүүлэлтүүдийг тогтоох

Зорилт:

1. Хүдрийн заарын түүхий эдийн биологийн идэвхт бодисыг ӨИШХ-ийн аргаар илрүүлж, тоон агууламжийг тодорхойлох
2. Хүдрийн заарын түүхий эдийн стандартчилах үзүүлэлтийг тогтоох

Арга, аргачлал: Судалгаанд Баянзүрх дүүргийн Гацуурт тосгоны Бугатын дааванд байрлах УАУТХ-ийн “Хүдэр үржүүлэх эрдэм шинжилгээний станц”-ийн Баданга хүдрийн заарыг авч ашиглав. Судалгааны ажлыг

УАУТХ-ийн ЭШТ-ийн Хими, технологийн лаборатори болон БНХАУ-ын ӨМӨЗО-ны Хөх хотын АУИС-ийн эрдэм шинжилгээний лабораторид явуулав. Хүдрийн заарын түүхий эдийн ерөнхий тоон үзүүлэлтүүдийг МУҮФ-н аргачлалын дагуу[6], үйлчлэгч бодисын чанарын болон тооны шинжилгээг ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлов.

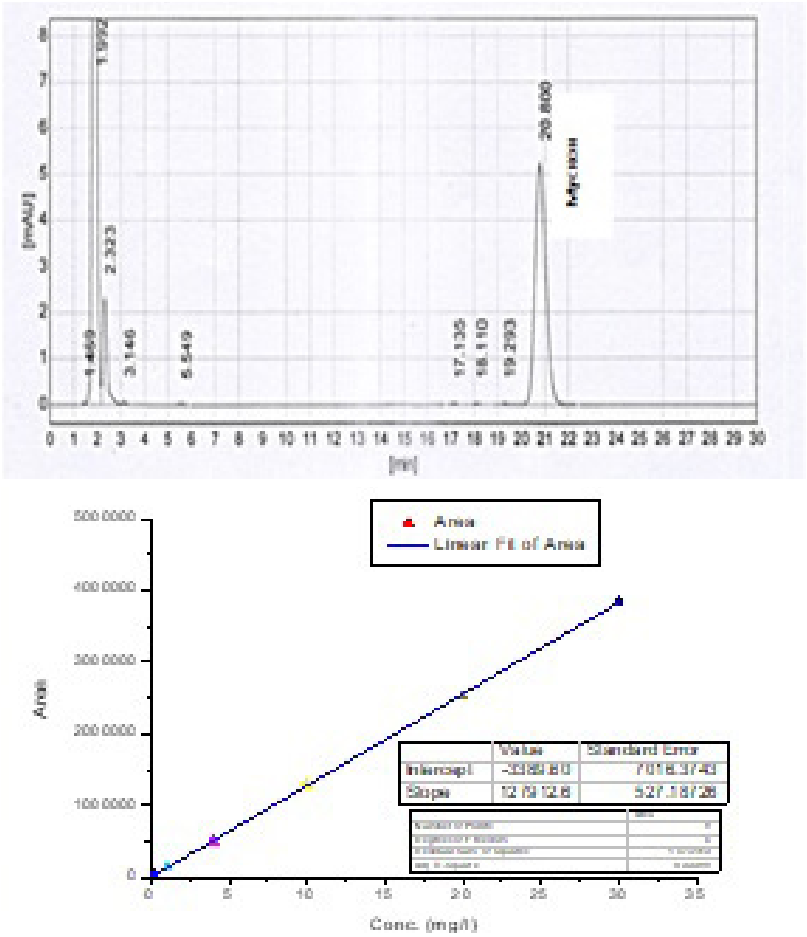
Хроматографийн нөхцөл: Alltima C_{18} 5µ, 4.6x250 мм; хөдөлгөөнт фаз:ацетонитрил-ус (90:10) урсах хурд: 1.0 мл/мин; баганын дулаан: 30˚C; хэмжилтийн долгионы урт: 365nm; сорьц оруулах хэмжээ: 20µ

Шинжлэх уусмал бэлтгэх: 100 мг хүдрийн заар 0,0001 нарийвчлалтай жинлэн 10 мл-ийн хэмжээст колбонд авч 2,4-динитрофенилгидразины уусмалаас 9 мл хэмжин хийж хэт авианы хандлагчид 40 минут хандалсны дараа усанхалаагуур/65°C/дээр30минутхалаанурвалыгявуулж хөргөөд хэмжээс хүртэл 2,4-динитрофенилгидразины уусмалаас хийж, хурилтуурт хийн 13000 эрг/мин хурдтайгаар 10 минут хурилтуурдав. Энэ уусмалыг 0.45 мкл мембранан шүүлтүүрээр шүүж, өндөр идэвхт шингэний хроматографийн багажид тарив.

2,4-динитрофенилгидразины уусмал бэлтгэх: 20 мг 2,4-динитрофенилгидразинаас нарийвчлалтайгаар жигнэн 10 мл хэмжээст колбонд авч этанол-концентрацитай хлортустөрөгчийн хүчил (98.75:1.25 мл/мл)–ийн холимгоос хэмжээс хүртэл хийж, хэт авиан хандлагчид 5 минутын турш бүрэн уусгав.

Стандарт бодисоор жиших муруй байгуулах: 20 мг мускон хэмжин авч, 1 мл этанолын уусмалыг нэмж сайтар сэгсэрч бүрэн уусгав. Уг уусмалаас 250мкл хэмжин авч 5 мл хэмжээст колбонд авч хэмжээс хүртэл этанол хийнэ. Энэнь1мг/млконцентрацитаймусконыстандартбодисын уусмал болно. Уг уусмалаас 20мкл, 40мкл, 80мкл, 100мкл хэмжин авч 5мл-ийн хэмжээст колбонд хийн тус бүр 4 мл 2мг/мл концентрацитай 2,4-динитрофенилгидразины уусмал хийн сайтар таглан парафинтай цаасаар ороон, 65°C-д халаасан усан халаагуур дээр 30 минутын турш урвалыг явуулж,хөргөсний дараа хэмжээс хүртэл 2,4-динитрофенилгидразины уусмал нэмж, хурилтуурт хийн 13000 эрг/мин хурдтайгаар 10 минут хурилтуурдав[8].

Үр дүн: *Хүдрийн заарын түүхий эдэд мускон тодорхойлсон дүн:* Хүдрийн заарын түүхий эдэд агуулагдах мусконыг ӨИШХ-ийн аргаар илрүүлэх тохиромжтой нөхцөл нь ус-ацетонитрил (10:90) уусгагчийн систем, 365 нм долгионы урт, 1 мл/мин урсах хурд байв. Дээрх нөхцөлд стандарт бодис мусконы илрүүлсэн үр дүнг доорх зургаар харуулав.



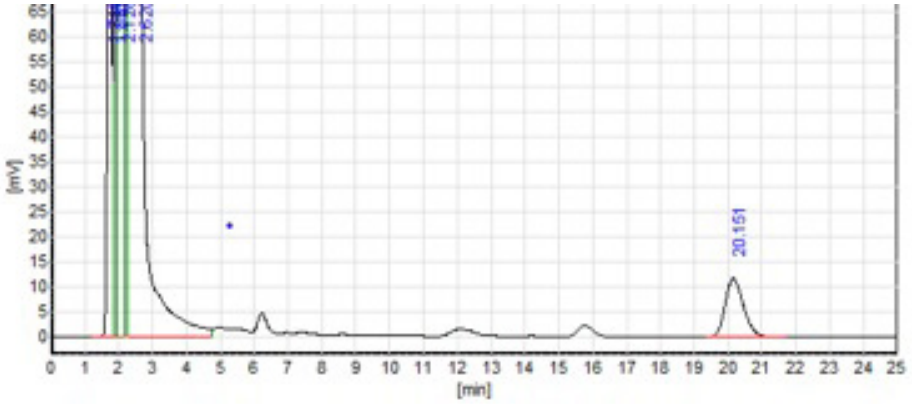
Зураг 1.Стандарт бодис мусконы өндөр идэвхт шингэний хроматограм ба жиших тахирмаг

Мусконы стандарт бодисын баригдах хугацаа 20.5±0.055 минут байсан ба 4-30мкг/мл концентрацитай уусмал бэлтгэн жиших тахирмаг байгуулсан үр дүнг дээрх зургаар харуулав. Мусконы стандарт бодисын шулууны тэгшитгэл $Y=1.279\times10^5X-3.389\times10^3$, $R^2=0.999$ байв (Зураг 1). Хүдрийн заарын түүхий эдийн мусконы

баригдах хугацаа 20.15 минут байгаа нь дээрх стандарт бодистой тохирч байна (Зураг 2). Хүдрийн заарын түүхий эдэд агуулагдах мусконыг стандарт бодистой харьцуулан танихад баригдах хугацаа нь тохирч байсан ба мусконы агууламж 0.235±0.12% байна (Хүснэгт 1). Хүдрийн заарын түүхий эдэд дээрх нөхцөлд ӨИШХ-аар мускон илрүүлсэн үр дүнг 1-р хүснэгт болон зураг 2-т харуулав.

Хүснэгт 1. Хүдрийн заарын түүхий эдийн мусконы агууламж

№	Баригдах хугацаа, минут	Талбай	Агууламж,%
1	20.593	2557839	0.32
2	20.562	1453655	0.151
3	20.077	1454056	0.152
4	20.498	2503150	0.313
5	20.041	1454461	0.152
6	20.562	2557845	0.321
Дундаж	20.345±0.26		0.235±12



Зураг 2. Хүдрийн заарын түүхий эдийн ӨИШ-ний хроматограмм

Дээрх судалгааны үр дүнгээс Хүдрийн заарын түүхий эдэд тавигдах чанарын үзүүлэлт болон түүний зөвшөөрөгдөх хэмжээг тодорхойлсон ба тэдгээрийг нэгтгэн доорх хүснэгтээр харуулав.

Хүснэгт 2. Хүдрийн заарын түүхий эдийн чанарын үзүүлэлтүүд

№	Үзүүлэлтийн нэр	Шинжилгээний арга	Зөвшөөрөгдөх хэмжээ	Үр дүн
1	Гадна байдал	Мэдрэхүйн арга	Эмх замбараагүй бөөрөнхий буюу мөхлөг хэлбэртэй, гадна тал нь ихэвчлэн боровтор хар өнгөтэй, тослог мөртлөө гялгар, өвөрмөц хурц үнэртэй. Өчүүхэн халуун, бага гашуун, давслаг амттай.	Эмх замбараагүй бөөрөнхий хэлбэртэй боровтор хар өнгөтэй, өвөрмөц хурц үнэртэй. халуун, бага гашуун, давслаг амттай.
2	Таних арга	ӨИШХ	Мусконы баригдах хугацаа	20.5±0.055 мин
3	Гадны хольц	Жингийн арга	Байх ёсгүй	Байхгүй
4	Чийглэг	Жингийн арга	35%-иас ихгүй	24.88±0.85%
5	Ерөнхий үнслэг	Жингийн арга	6.5%-иас ихгүй	2.62±0.32%
6	Мусконы хэмжээ	Өндөр идэвхт шингэний хроматографийн арга	0.1%-иас багагүй	0.235±12%
7	Агаартан нянгийн нийт тоо тодорхойлох	Микробиологийн арга	1 мл дээжинд 10^7 КҮН/мл-с ихгүй	Илрээгүй
8	Хөгц, мөөгөнцрийн нийт тоо тодорхойлох	Микробиологийн арга	1 мл дээжинд 10^5 КҮН/мл-с ихгүй	Илрээгүй
9	*Escherichia coli* нянгийн тоо тодорхойлох	Микробиологийн арга	1 мл дээжинд 10^2 КҮН/мл-с ихгүй	Илрээгүй
10	*Salmonella* нян илрүүлэх	Микробиологийн арга	10 г эсвэл 10 мл дээжинд илрэхгүй.	Илрээгүй

Хүдрийн заарын түүхий эдийн чанар болон аюулгүй байдлын шалгуур үзүүлэлтийг дээрх байдлаар тодорхойлсон.

Хэлцэмж: Уламжлалт эмийн найрлагад байгалийн гаралтай олон эмт бодис ордог бөгөөд тэдгээрийн аюулгүй байдал, эмчилгээний идэвх, чанарыг судлан

тогтоож, баталгаажуулах шаардлага тулгарч байна. Тэдгээр түүхий эдийн 1 болох хүдрийн заарыг уламжлалт эмнэлэгт өргөн хэрэглэсээр байна. Хүдрийн заарын үндсэн бүрэлдэхүүн нь уураг, өөх тосны зүйл холестерин, стероид (тестостерон, андростерон) бүтэц бүхий нэгдлүүд, эрдэс давс, макроцикл кетонууд юм. Стериод бүтэц бүхий нэгдэлд холестанол, холестерол, 5α- Андростан-3,17-дион, 5β-Андростан-3, 17-дион, 3α-Гидрокси-5α-андростан-17-он, 3β-Гидрокси-андрост-5-ен-17-он, 3α-Гидрокси-5β-андростан-17-он, Androst-4-ene-3,17-dione, Андроста-4, 6-диен-3,17-дион, 5α-Андростан-3β,17α-диол, 5β-Андростан-3α,17β-диол, 5β-Андростан-3α,17α-диол, 17β-гидроксиандрост-4-ен-3-он (тестестерон), макроцикл кетон бүхий нэгдэлд мускон, 3-метилциклотридеканон, циклотетрадеканон, мускол (3-methylcyclopentadecanol) нормускон зэрэг нэгдлүүд агуулагддаг[9,10]. Түүний гол биологийн идэвхт үйлчлэгч бодис нь мускон юм. Мускон нь нэг төрлийн байгалийн кетон бөгөөд дэгдэмхий шинж чанартай учраас хэт ягаан туяаг шингээх чадвар муутай тул өргөн хэрэглэдэг UV детектертэй ӨИШХ-ийн аргыг ашиглан мусконыг шууд тодорхойлох боломжгүй байдаг[11]. Тиймээс байгалийн хүдрийн зааран дахь мусконы тоон шинжилгээг ихэвчлэн хийн хроматограф (GC) болон хийн хроматографи - масс спектрометрээр (GC-MS) хийдэг ба БНХАУ-ын фармакопейд хүдрийн заарын түүхий эдийн мусконы агууламжийг хийн хроматографийн аргаар тодорхойлж стандартчилсан байдаг[12]. Манай орны хувьд хийн хроматографийн багажаар тодорхойлоход тоног төхөөрөмжийн өртөг өндөр, хэрэглээ бага учраас DNPH-ийн илрүүлэгч урвалжийн тусламжтайгаар практикт өргөн ашигладаг өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар тодорхойлох аргачлалыг боловсруулсан бөгөөд арга зүйн дэлгэрэнгүй судалгаагаар холбогдох техникийн шаардлагад хүрсэн юм. Хүдрийн заарын мусконы агууламжийг ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлоход 0.235±0.12% байв. БНХАУ-ын фармакопейд мусконы агууламж 2%-иас багагүй байна[12] гэж заасан байдаг ба манай орны хүдрийн заарын мусконы агууламж бага байгаа нь өөр багаж, өөр аргачлал, байгаль газарзүйн орчин ялгаатай байгаатай холбоотой юм.

Хүдрийн зааранд агуулагдах мускон нь PGE2, 6-кето PGF1-α, IL-1β, TNF-α үрэвслийн медиаторуудын нийлэгжилтийг бууруулах замаар үений мөгөөрсний бүтцийн өөрчлөлтөөс хамгаалах үйлдэл үзүүлсэн байна[13]. Ч.Чимэдрагчаа нарын судалгаагаар Баданга хүдрийн заар нь захын болон төвийн гаралтай өвдөлт намдаах, халуун бууруулах, үрэвслийн эсрэг үйлдэлтэй болохыг тогтоосон бөгөөд мөн туршилтын амьтанд үүсгэсэн тархины шигдээсний эмгэг загварын үед хүдрийн заар нь тархины шигдээсний талбайг бууруулан, цусан хангамжийг сайжруулан, хөдөлгөөний идэвхийг нэмэгдүүлж, мэдрэлийн эрүүл эдийг үүсгэж, мэдрэл хамгаалах нөлөө үзүүлжээ[14].

Амьтан ургамлын гаралтай эмийн түүхий эдүүдийн чанарын үзүүлэлт болох чийглэг, үнслэгийн хэмжээг тодорхойлсноор Хүдрийн заарын түүхий эдийн эмийн фармакопейн өгүүллийг боловсруулах боломжийг нэмэгдүүллээ.

Хүдрийн заарын түүхий эд нь микробиологийн цэвэршилтийг тодорхойлоход уг түүхий эд нь ДЭМБ-ийн зөвлөмж болон Монгол Улсын Үндэсний Фармакопейн шаардлагыг хангаж байна[15].

Дүгнэлт:

1. Хүдрийн заарын түүхий эдэд мусконыг ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлоход мусконы агууламж 0.235±0.12% байна.
2. Хүдрийн заарын түүхий эдийн чанар, аюулгүй байдлын үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж үйлдвэрлэгчийн фармакопейн өгүүллийн төслийг боловсруулж батлуулав.

Талархал: Уг бүтээлийг туурвихад эрдэм шинжилгээ, сургалт, мэргэжлийн мэдлэг, туршлага, цаг заваа харамгүй зориулан судалгаанд хамтарсан ӨМӨЗО-ны Хөх хотын АУИС-ийн эрдэм шинжилгээний лабораторийн багш Menggen-dalai болон “Монгол-Хятад улсын хүдрийн үржил, генетикийн харьцуулсан судалгаа” гадаадтай хамтарсан төслийн санхүүжүүлэгч байгууллага, төслийн багийн хамт олонд гүнээ талархаж байгаагаа илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Ютигёндонгомбо. Анагаах ухааны дөрвөн үндэс. Улаанбаатар:1991.*
2. *Хайдав Ц. Ардын эмнэлэгт хэрэглэгдэж байсан амьтны гаралтай эм. Улаанбаатар: 1982.*
3. *Болдсайхан Б, Оюунцэцэг Б. Хүнс эмийн язгуур махбодийн нэрийн толь бичиг. Төвөд-Латин-Монгол-Орос. Улаанбаатар: Согоо нуур ХХК; 2000.*
4. *Олдох С, Цэрэнцоо Ц, Батхуяг П. Монгол Эмийн Судлал. Улаанбаатар: Хөх Монгол ХХК; 2013.х.360*
5. *Чимэдрагчаа Ч, Дагвацэрэн Б, Хишигжаргал Л. Уламжлалт Эмт Бодис, Жорын Хяналтын Лавламж. Улаанбаатар: Жиком Пресс; 2015.х.627*
6. *Цэнджав Д. Монгол орны баданга худэр. Улаанбаатар: 2002.*
7. *Хүдэр төсөлт ажлын эрдэм шинжилгээний жилийн ажлын тайлан. Улаанбаатар: УАУТҮК; 2005.*
8. *Myadagbadam U, Meng G, Wang Y, Hasi S, Erdenechimeg C, Chimedragchaa C. HPLC Method for Determination and Optimization of 2, 4-DNPH Pre-Column Derivatization Effect of Reaction Conditions for Muscone in Natural Musk. Nat Prod Chem Res. 2019;7:364.*
9. *Liu K, Xie L, Deng M, Zhang X, Luo J, Li X. Zoology, chemical composition, pharmacology, quality control and future perspective of Musk (Moschus): a review. Chinese Medicine. 2021;16(1):1-21.*
10. *Lv S, Lei Z, Yan G, Shah SA, Ahmed S, Sun T. Chemical compositions and pharmacological activities of natural musk (Moschus) and artificial musk: A review. Journal of Ethnopharmacology. 2022;284:114799.*
11. *Jin C, Yan C, Luo Y, Li B, He J, Xiao X. Fast and direct quantification of underivatized muscone by ultra performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection. J Sep Sci. 2013;36(11):1762-1767.*
12. *Pharmacopoeia of the people's republic of China. Vol 1. People's Medical Publishing House. 2005.*
13. *Liang QQ, Zhang M, Zhou Q, Shi Q, Wang YJ. Muscone protects vertebral end-plate degeneration by antiinflammatory property. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(6):1600-1610.*
14. *Чимэдрагчаа Ч. Хүдрийн заар, заар агуулсан эм бэлдмэлийн туршилт, судалгааны үр дүн [Анагаахын Шинжлэх Ухааны доктор (Sc.D)-ын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл]. Улаанбаатар: S07.28.00-Уламжлалт Анагаах Ухаан. Монголын Анагаах Ухааны Академи; 2021.*
15. *Монгол Улсын Үндэсний Фармакопей. Анхдугаар хэвлэл. Улаанбаатар: 2011.*

Results of standardization study of the Musk raw material

Myadagbadam U[1,2], Erdenechimeg CH[2], Purevsuren S[1], Chimedragchaa CH[2]

[1]School of Pharmacy, MNUMS
[2]Institute of Traditional Medicine and Technology
E-mail: Myadagaa_0422@yahoo.com, Tel: 91115184

The musk, a biological secretion with unique odor, is produced by the Siberian musk deer (*Moschus Moschiferus* Linnaeus). Although in Traditional Mongolian Medicine, the musk was used to treat bacterial infectious diseases, it has not been conducted as standardized research till now. The aim of this study was to conduct standardization study and determine quality and safety parameters of Musk. The musk extracted from the musk deer domesticated in the "Musk deer breeding center of ITMT" was used for this study. Quality parameters (moisture, total ash) and safety parameters were determined by Mongolian National First Pharmacopoeia methods. The content of main biologically active compounds in the natural musk was determined by HPLC methods. Suitable condition of HPLC to reveal muscone in Natural Musk were defined and the content of muscone in Natural Musk was determined as 0.235±0.12%. Some quality and safety parameters of Natural Musk determined as: moisture 24.88±0.85%, total ash 2.62±0.32%, aerobic microbial, yeast and mould were not in the Musk. The standardization indicators of Natural Musk were defined and Mongolian national pharmacopoeia monograph's draft for Natural Musk was developed.

Keywords: *Moschus Moschiferus* L, muscone, HPLC, quality parameter