

ЭМИЙН ЗАРИМ УРГАМЛЫН ҮРЭВСЛИЙНЭСРЭГ ҮЙЛДЛИЙГ ЛИПОПОЛИСАХАРИДААР ӨДӨӨГДСӨН RAW-264.7 МАКРОФАГ ЭС ДЭЭР СУДАЛСАН ДҮН

Anti-Inflammatory Effects Of Some Medicinal Plants In LPS Stimulated Raw264.7 Macrophages

Б.Оюунчимэг^{1,2,3}, Д.Хандмаа¹, Р.Лхаасүрэн¹, Л.Хүрэлбаатар¹, Ким Хае Вон^{2,3}

¹Эм судлалын хүрээлэн, Монос групп, Монгол Улс

²Эдийн инженерчлэлийн хүрээлэн, Данкүүк Их Сургууль, БНСУ

³Нанобиоанагаахын сургууль, Данкүүк Их сургууль, БНСУ

e-mail: oyunchimeg.b@gmail.com

Abstract

Introduction: Medicinal herbs have been used in traditional medicine to treat systemic inflammatory disease for many years. For instance, *Rhodiola rosea* L. extracts are used to enhance behavioural stresses for improving fatigue and depression. *Saposhnikovia divaricata* notified to support function of musculoskeletal tissue and to enhance tissue regeneration by its anti-inflammatory effect. The aim of this study was to investigate therapeutic potential of four different types of medicinal plants (*Rhodiola rosea* L, *Rhodiola quadrifida* (Pall) Fisch, *Saposhnikovia divaricate* (Turcz) Schischk and *Salsola laricifolia* Turcz.ex Litv).

Materials and methods: Anti-inflammatory effects of each extracts were evaluated separately using chemically induced inflammatory model (RAW 264.7 macrophages). iNOS, IL-1 β , IL-6 relative expression was determined real-time reverse transcription-PCR.

Results: No cytotoxicity was observed with a concentration of herbal extract. LPS treated macrophages were released cytokines at higher level and it was downregulated when plant extracts were treated. Herbal extract treatment suppressed the production of iNOS, IL-1b and IL-6 from Raw264.7 cells after LPS.

Conclusion: These results demonstrate that herbal extracts exerts anti-inflammatory effects, which results decreasing production of iNOS and pro-inflammatory cytokines and allowed us to screen future therapeutic possibility.

Keywords: inflammation, cytokines, iNOS, IL-1b, IL-6

Үндэслэл

Үрэвсэл нь эмгэг төрүүлэгч бичил биетүүд, гэмтсэн эсүүд, хортой нэгдлүүд, цацраг туяа зэргээр үүсгэгдсэн эмгэг цочролд үзүүлэх дархлаа зохицуулах хариу урвал бөгөөд бие махбодын нэн чухал хамгаалалтын механизм юм. Цочмог үрэвслийн үед ихэвчлэн эсийн болон молекулын түвшинд хариу урвал явагдаж, болзошгүй гэмтэл, халдварыг багасгадаг боловч зарим тохиолдолд даамжран архаг өвчлөлийг үүсгэх боломжтой байдаг¹. Тухайлбал харшлын ринитийн үед хамрын хөндийн салст үрэвсэх ба энэ үед дархлааны эсүүд гистамин, протеаза, цистейнил лейкотриенүүд, простагландин ба цитокинуудыг ялгаруулдаг. Эдгээр молекулын зарим нь харшлын эхний шинж тэмдгүүдийг үүсгэдэг бол зарим нь хамрын салст бүрхүүл, нэвчдэсийг нэмэгдүүлж

үрэвслийг даамжруулна. Үүний үр дүнд харшлын ринитийн хамт хавсарсан эмгэгүүд буюу багтраа, хамрын полипоз, дунд чихний үрэвсэл гэх зэрэг эмгэгүүд архаг байдлаар даамжирна. Харшлын ринит өвчний үед антигистаминуудыг хэрэглэх нь гистамины Н1 рецепторт хориг үүсгэж бие махбодод гистамины үзүүлэх сөрөг нөлөөг багасгана. Ингэснээр хялгасан судасны нэвчимтгий чанарыг багасахын зэрэгцээ гистамины шалтгаант хаван үүсэх, артерийн даралт буурах үзэгдлийг бууруулснаар гистамины нөлөөгөөр үүсэх харшлын аливаа шинж тэмдгүүдийг арилгадаг. Гэвч энэ нь харшлын шалтгаант үрэвслийг бүрэн эмчлэхэд төдийлөн нөлөөлдөггүй². Харшлын ринитийн үед эмийн эмчилгээ, дархлаа эмчилгээ, мэс засал гэх мэт олон төрлийн эмчилгээ хийх боломжтой хэдий ч эмчилгээг зогсоосны дараа гаж нөлөө

үүсэхээс гадна харшил дахих магадлал өндөр байдаг. Тиймээс эмчилгээний тогтвортой байдлыг сайжруулахад дархлааны тэнцвэртэй байдлыг хадгалах нь чухал юм. Дархлаа зүгшрүүлэх байдлаар харшлын ринитийг эмчлэхэд чиглэсэн ургамлын гаралтай эмийн судалгаа олноор хийгдэж байгаа бөгөөд үүний ихэнх нь уламжлалт анагаах ухаанд суурилсан байдаг³. Тиймээс бид зарим эмийн ургамлыг харшлын эмчилгээнд хэрэглэх зорилт тавин, үрэвслийн эсрэг болон дархлаа зүгшрүүлэх үйлдлийг тандан судлав.

Монгол орны эмийн ургамал дотроос уламжлалт анагаах ухааны жорын найрлагад орох давтамжаараа түгээмэл ашиглагддаг ургамлын нэг бол Дөрвөлсөн мүгээ (*Rhodiola quadrida* Pall. Fisch) юм. Эмнэлгийн практикт тус ургамлын газрын доорх хэсгээс бэлдсэн спиртэн хандыг мэдрэлийн ядаргаа, ажиллах чадвар буурах, мэдрэлийн тогтолцооны үйл ажиллагааны өөрчлөлт, цус алдалтыг зогсоох, ханиад томуунд, бие тамиржуулах, тэнхрүүлэх, эмэгтэйчүүдийн өвчний үед хэрэглэдэг⁴. Тус ургамлын газрын доод хэсэгт кемпферол, кверцетин, салидрозид, галлын хүчил, идээлэгч бодис зэрэг биологийн идэвхт нэгдлүүд агуулагддаг. Харшлын ринитийн үед галлын хүчил эмчилгээний үйлдэлтэй болохыг тогтоосон судалгаа байгаа нь энэхүү ургамлыг уг өвчлөлийн үед ашиглах боломжтой юм⁵. Харшлын ринитийн үед дархлааны тогтолцоонд дархлааг зүгшрүүлэх нь чухал. Ягаан мүгээ (*Rhodiola rosea* L), Дэрэвгэр жиргэрүү (*Saposhnikovia divaricata* (Tuscz) Schischk) болон Шинэсэрхүү бударгана (*Salsola laricifolia* Turcz.ex Litv) ургамлууд нь дархлаа тогтолцоонд чухал нөлөө үзүүлдэг. Ягаан мүгээ (*Rhodiola rosea* L) болон Дэрэвгэр жиргэрүү ургамал газрын доод хэсэгтээ кумарин, полисахаридууд, флавоноидууд агуулдаг бөгөөд дорнын анагаах ухаанд Дэрэвгэр жиргэрүү ургамлын үндсийг уушгины үрэвслийн үед халуун болон толгойн өвчин намдаах, хөлөргөх, үений үрэвсэл, булчингийн үрэвсэл, саа зэрэгт, Шинэсэрхүү бударганы газрын дээд хэсгийг

дархлаа дутмагшил, дархлалын урвалын хэвийн зохицуулалтыг эрчимжүүлэн дархлаа зүгшрүүлэх үйлдэлтэйг тогтоосон байна⁶. Тухайлбал Шинэсэрхүү бударганы газрын дээд хэсгээс дархлааны эсийн гэмтэл, хорт хавдар, дархлал дутмагшлын улмаас үүдэлтэй өвчнөөс сэргийлэх зорилгоор газрын хэсгээс биеийн ерөнхий дархлаа тэтгэх Салимон эмийг тус тус гарган авсан байна. Шинэсэрхүү бударганы 7-гидроксикумарины уламжлалын скополетин болон изофраксидин кумаринууд нь хавдрын эсрэг үйлдэлтэй болох нь мөн тогтоогдсон байдаг^{6,7, 8,9,10}.

Материал, арга зүй

Судалгааны дээж:

Судалгаанд хэрэглэгдсэн Дэрэвгэр жиргэрүү ургамлын дээжийг Хэнтий аймгийн Хэрлэнбаян-Улаан сум, Ягаан мүгэсийг Завхан аймгийн Нөмрөг сум, Дөрвөлсөн мүгэсийг Баян-Өлгий аймгийн Цэнгэл сум, Шинэсэрхүү бударганыг Өмнөговь аймгийн Номгон сумаас 2020 оны 9 сард тус тус түүж бэлтгэв. Ургамлын зүйлийг Эм судлалын хүрээлэнгийн зөвлөх, ангилал зүйч, профессор Ш.Даариймаа тодорхойлов.

Ханд бэлтгэх: Ургамлын хуурай хандыг гарган авахдаа Дөрвөлсөн мүгэсийг усанд, Дэрэвгэр жиргэрүү ургамлыг 70%, Шинэсэрхүү бударгана ургамлыг 30%, Ягаан мүгээ ургамлыг 40%-ийн спиртэнд тус тус хандлан спиртийг нэрж, өтгөрүүлэн, тоосруулан хатаах багажаар хуурайшуулж Эм судлалын хүрээлэнгийн Технологийн секторт гарган авав.

Үрэвслийн эсрэг үйлдлийг тогтоох арга зүй: Үрэвслийн эсрэг үйлдлийг тогтоох судалгааг БНСУ-ын Данкүүк их сургууль дахь Нанобиоанагаахын сургуулийн Эсийн лабораторид хулганы RAW 264.7 (ATCC TIB-71) хулганы макрофаг шугаман эсийн өсгөвөр дээр хийсэн. RAW 264.7 эсийг 10%-ийн тугалын цусны ийлдэс (Corning® Fetal Bovine Serum, Premium, United States Origin) болон 1%-ийн пенициллин-стрептомицин (Pen Strep, Gibco by Life Technologies) агуулсан DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Welgene, Liquid, High Glucose) эсийн тэжээлт орчинд 5%-ийн CO2 бүхий инкубаторт 370C хэмд

өсгөвөрлөсөн. Эмийн ургамлын хуурай хандыг эсийн өсгөвөрт ашиглахын өмнө этилен диоксидийн хийгээр урьдчилан ариутгасны дараа 1мг/мл концентрацаар 10%-ийн тугалын цусны ийлдэс болон 1%-ийн пенициллин-стрептомицин агуулсан DMEM тэжээлт орчинд 24 цагийн турш уусгаж, шүүж бэлдсэн. Ургамал тус бүрийн хандыг эсийн тэжээлт орчинд 24 цаг байлгаж, уг хандаар макрофаг эсэд үйлчилж, дахин 24 цаг инкубаторт өсгөвөрлөсний дараа эсийг цуглуулан авч комплементар ДНХ гарган авч туршилтыг гүйцэтгэсэн ба үрэвслийн үед нийлэгждэг генийн экспрессд нөлөөлөх үйлдлийг бодит хугацааны полизмеразийн гинжин урвалын (RT-PCR) аргаар судлав¹¹.

Ургамлын хандны эсэд нөлөөлөх хорон чанарыг тогтоох арга: Эсийн орчинд ургамлын хандны эс хордуулах хорон чанарыг эсийн дегидрогеназа ферментийн идэвхэд суурилсан Cell Counting Kit-8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., Rockville, MD, USA) оношлуурыг ашиглан тодорхойлов. RAW264.7 макрофаг эсийг 96 үүртэй өсгөврийн хавтанд, үүр тус бүрт 1х10⁴ эс/мл байхаар тооцож 24 цаг DMEM тэжээлт орчинд ургуулсны дараа ургамлын хандны 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 мкг/мл концентрацтай 1 мл дээжийг нэмэх ба 24 цагийн дараа эс дээр CCK-8 оношлуурыг нэмж 2 цагийн турш 370C-д байлгасны дараа макрофаг эсийн дегидрогеназын идэвхийг

450нм-т хэмжиж тодорхойлов¹¹.

Генийн экспрессийг тодорхойлох арга:

Генийн экспрессийн шинжилгээг 24 үүртэй өсгөврийн хавтанд, үүр тус бүрт 1х10⁵ эс/мл байхаар тооцож 24 цагийн турш DMEM тэжээлт орчинд ургуулсны дараа ургамлын хандыг 50-200 мкг/мл хэмжээгээр нэмж дахин 24 цаг байлгав. Ургамлын хандаар үйлчилсэн эс дээр 100 нг/мл липополисахарид нэмж 12 цаг өдөөсний дараа Quigen RNeasy kit (Quigen; Hilden, Germany) ашиглан нийт РНХ-г ялгасан ба комплементар ДНХ-г нийлэгжүүлэхдээ Oligo-dT болон Random Hexamer-ийг праймер болгож Superscript kit (Invitrogen)-ийг ашиглав. Полимеразийн гинжин урвалыг β-актин генээр нормчлон (house keeping gene) Sensimix plus SYBR Master Mix (Quantace) ашиглан гүйцэтгэв¹¹.

Судалгааны үр дүн

RAW 264.7 макрофаг эсийн амьдрах чадварт эмийн ургамлын нөлөөг судалсан дүн: Ягаан мугээ, Шинэсэрхүү бударгана, Дэрэвгэр жиргэрүү, Дөрвөлсөн мугээ ургамлын хуурай хандны эсэд үзүүлэх хорон чанарыг RAW 264.7 макрофаг эс дээр CCK-8 шинжилгээний арга ашиглан тодорхойлов. Судалгааны дүнд ургамлуудын 50-400мкг/мл концентрацтай ханд нь эсэд хорон чанаргүй, эсийн ургалтанд сөрөг нөлөөгүй байв. (Зураг 1).

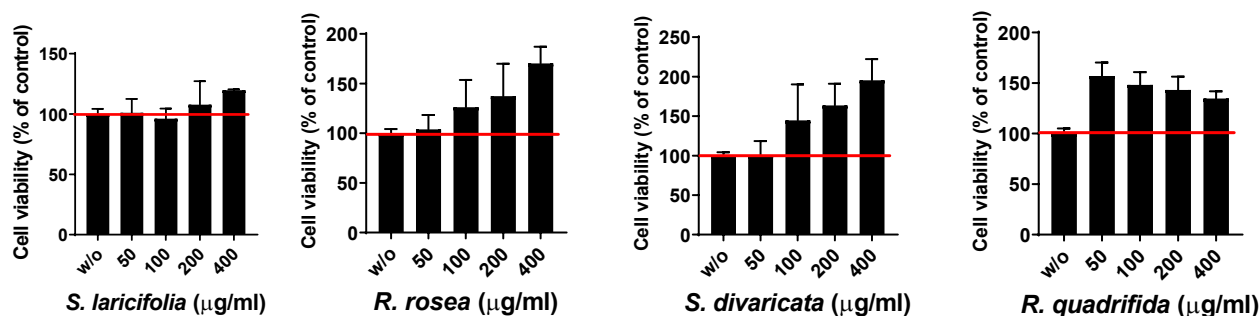


Figure 1. Effect of dry extracts of medicinal plants on RAW 264.7 macrophage cell viability

Ургамлын ханднуудын үрэвслийн эсрэг үйлдлийг судалсан дүн:

Эс хордуулах хорон чанарын туршилтын дүнд үндэслэн 100мкг/мл концентрацтай

дээжийг сонгон, үрэвслийн үед идэвхждэг голлох фермент болох азотын ислийг өдөөгч синтаза (iNOS), интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6) цитокинийг хариуцдаг

генийн үйл ажиллагаанд хэрхэн нөлөөлж буйг судлав (Зураг 2). iNOS, IL-1 β , IL-6 цитокинүүд нь бие махбодын үрэвслийн хариу урвалд чухал үүрэгтэйгээр оролцдог. Нарийвчилбал, iNOS нь үрэвслийн хариу урвалын үед азотын дан исэл үүсэлтийг эрчимжүүлдэг энзим бөгөөд үндсэн хэлбэрийн NOS-уудаас ялгаатай нь зөвхөн үрэвслийн үед сонгомол оролцдог. IL-1 β нь бусад үрэвслийн эсрэг цитокинуудын нийлэгжлийг дэмжиж, дархлааны эсүүдийн эндотелийн наалдацыг сайжруулж, цочмог үе шатны хариу урвалын нэг хэсэг болох халууралтыг өдөөдөг. IL-6 нь олон үйлдэлт цитокин бөгөөд дархлааны хариу урвал болон цус төлжилтийн аль алинд

чихал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд Т эс, В эс, макрофаг, эндотель эс зэрэг олон эсүүдээр үүсгэгдэж үрэвсэлийн процессын үед үрэвсэл идэвхжүүлэх болон үрэвслийн эсрэг аль аль үйлдлийг үзүүлдэг. Энэ нь цочмог үе шатны хариу урвалын үед В эсийн ялгаран хөгжлийг идэвхжүүлж, Т эсийн үйл ажиллагаанд мөн нөлөөлдөг. iNOS, IL-1 β , IL-6 цитокинууд нь дархлаа, үрэвслийн хариу урвалд уялдаа холбоотойгоор оролцдог ч зохицуулалт нь алдагдах буюу хэт их нийлэгжих нь архаг үрэвсэл, аутоиммуны өвчнүүд, ревматоид артрит, сепсис, гэдэсний үрэвсэл зэрэг эмгэгүүдэд хүргэдэг байна^{12,13}.

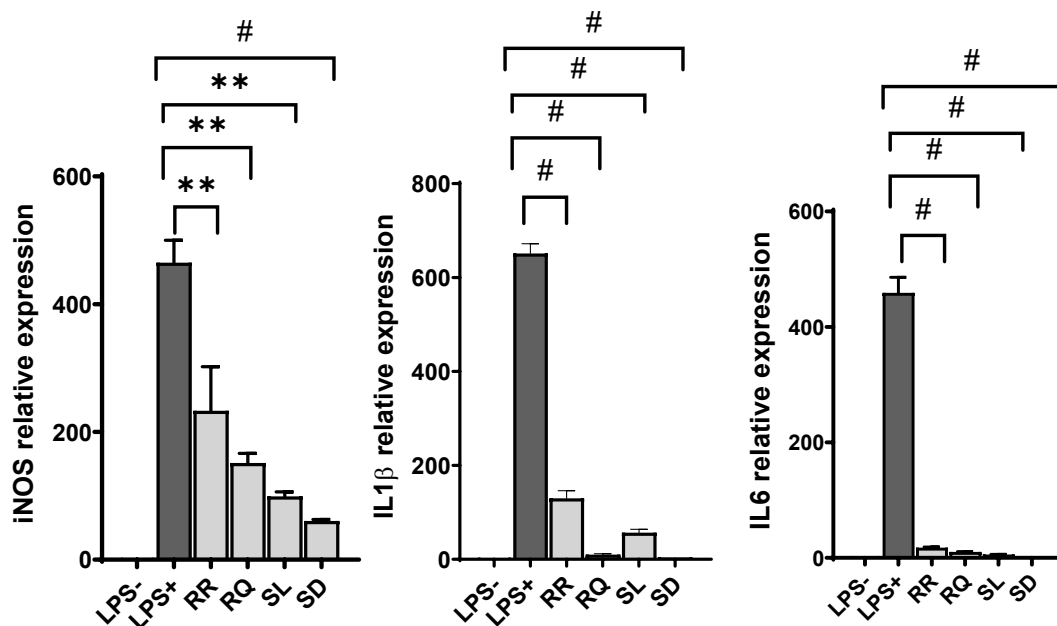


Figure 2. Effect of plants dry extracts on inflammatory markers caused by lipopolysaccharide RAW264.7 macrophage cells (**p < 0.05 & #p < 0.01, n=3).

Туршилтын дүнгээс харвал макрофаг эсийг липополисахаридаар өдөөхөд iNOS, IL-1 β , IL-6 цитокинуудыг хариуцдаг генийн экспресс 600-800 дахин нэмэгдсэн бөгөөд iNOS цитокиний генийн экспрессийг Дэрэвгэр жиргэрүү хамгийн ихээр буюу 100 хүртэл; IL 1 β генийн экспрессийг Дөрвөлсөн мугээ, Дэрэвгэр жиргэрүү 20 ба 10 хүртэл, IL-6 генийн экспрессийг Ягаан мугээ, Дөрвөлсөн мугээ, Шинэсэрхүү бударгана, Дэрвэгэр жиргэрүү 25 – 20 – 10 – 0 хүртэл тус тус бууруулсан байна.

Хэлцэмж

Бид энэхүү судалгаагаар Дөрвөлсөн
мүгэзийн үндэсний усан ханд, Ягаан мүгээ,
Шинэсэрхүү бударгана, Дэрэвгэр жиргэрүү
ургамлын үндэсний спиртэн хандыг
тоосруулан хатаах аргаар хуурайшуулсан
хандны үрэвслийн эсрэг үйлдлийг эсийн
орчинд судаллаа. Эмийн ургамлын ханданд
үрэвслийн эсрэг үйлдэлтэй олон төрлийн
биологийн идэвхт нэгдлүүд агуулагддаг
талаар судалгааны ажлууд хийгдсэн байдаг.

Тухайлбал, Hemavathy нарын судлаачид, хүний макрофаг эсэд липолисахаридаар өдөөгдсөн үрэвслийн үед *Phyllanthus amarus* ургамлын спиртэн ханданд агуулагдах филлантин, галлын хүчил, нирантин, геранин зэрэг биологийн идэвхт бодисууд эсийн дотоод бодисын солилцооны PI3K-Akt эмгэг жамд нөлөөлөх замаар TNF α , IL-1 β , COX-2 цитокинуудын нийлэгжлийг илэрхий бууруулж байгааг судалж тогтоожээ¹⁴. Мөн Chiu-Yuan Chen нарын судалгаагаар ургамлын флавоноид - лютеолин нь хулганы макрофаг эсэд липополисахаридаар үүсгэсэн үрэвслийн үед NF-kB ба AP-1 уургуудын идэвхжлийг дарангуйлах замаар TNF α , IL-6, IL-1 β болон COX-2 генүүдийн нийлэгжлийг бууруулсан байна¹⁵. Үрэвслийн үед ялгардаг цитокинууд (TNF α , IL-6, IL-1 β) болон энзимүүд (iNOS, COX-2) нь бие махбодын дархлааны системийн зохицуулалтаар үүсдэг. Бидний судалсан эмийн ургамлууд нь эдгээр цитокинууд болон энзимүүдийн идэвхийг илэрхий бууруулж байв. Бидний судалгааны үр дүнгээр Ягаан мүгээ болон Дөрвөлсөн мугээ ургамлын ханднууд IL-6 болон IL-1 β генийн экспрессийг статистик ач холбогдолтойгоор дарангуйлсан сонирхолтой үр дүн үзүүлсэн. Энэ нь эдгээр ургамлуудад агуулагдах фенолын гликозид салидрозидоос гадна фенолт нэгдэл болох галлын хүчил нь харшлын гаралтай үрэвслийн үед дархлааны зохицуулгын үүрэгтэй оролцдог байх магадлалтайг харуулж байна. Энэ төрлийн үйлдэл дээрх ургамалд байгааг гадны судалгаанд мөн тэмдэглэсэн байна^{16,17}. Харин Шинэсэрхүү бударгана, Дэрвэгэр жиргэрүү ургамалд агуулагдах полисахаридууд, кумарин, хромоны уламжлалт нэгдлүүд нь дархлаа зүгшрүүлэг болон харшлын эсрэг үйлдэл үзүүлэх боломжтой юм. Тухайлбал Дэрвэгэр жиргэрүү ургамал дахь хромоны уламжлалт нэгдлүүд нь харшлын урвалын явцад үрэвслийн медиаторуудын нийлэгжлийг дарангуйлах үйлдэлтэйг тогтоосон судалгаанууд байна^{18,19}.

Дүгнэлт

Судалгааны үр дүнд Дэрвэгэр жиргэрүү, Ягаан мугээ, Дөрвөлсөн мугээ, Шинэсэрхүү бударгана эмийн ургамал нь 200мг/кг хүртэл тундаа эсийн орчинд хортой нөлөөгүй бөгөөд, үрэвслийн үед ялгардаг цитокинууд (TNF α , IL-6, IL-1 β) болон энзимүүдийн (iNOS, COX-2) идэвхийг бууруулах нөлөөтэй. Ялангуяа Дэрвэгэр жиргэрүү, Дөрвөлсөн мугээ ургамлын хуурайшуулсан ханднууд IL-6, IL-1 β цитокинуудын идэвхийг илэрхий бууруулж үрэвслийн эсрэг үйлдэл үзүүлж байгааг тогтоолоо.

Ном зүй

1. Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui, Jing Fang, Zhicai Zuo, Junliang Deng, Yinglun Li, Xun Wang, and Ling Zhao. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018 Jan 23; 9(6): 7204–7218.
2. Larry Borish. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):1021-31.
3. Yong-Seok Im, Bina Lee, Eun-Young Kim, Ju-Hee Min, Dea-Uk Song, Jeong-Min Lim, Ji Whan Eom, Hyun Joo Cho, Young Joo Sohn, Hyuk-Sang Jung. Antiallergic effect of Gami-hyunggyeyeongyotang on ovalbumin-induced allergic rhinitis in mouse and human mast cells. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016; 79: 185-194.
4. Ж.Ирэхбаяр, С.Шатар, Ш.Алтанцэцэг. Монгол орны Ягаан мугээ (*Rhodiola rosea* L.) ургамлын эфирийн тосны химийн бүрэлдэхүүн, исэлдэлт ба хавдрын эсрэг идэвхийн судалгаа. ШУА-ийн Хими, химийн технологийн хүрээлэн ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ БҮТЭЭЛ 2018; №6: 87-91.
5. Anna Stepanova, Maria Malunova, Svetlana Salamaikina, Renat Selimov and Aleksandra Solov'eva. Establishment of *Rhodiola quadrifida* Hairy Roots and Callus

- Culture to Produce Bioactive Compounds. *Phyton*, 2021; vol.90: 2-3.
6. Лигаа У, Даваасүрэн Б, Нинжил Н. Монгол орны эмийн ургамлыг өрнө дорнын анагаах ухаанд хэрэглэхүй. Улаанбаатар 2006; х103,180,250.
 7. Г.Батзаяа, Ж.Аззаяа, П.Чимгээ, Х.Санчир. ЗАРИМ ЭМИЙН УРГАМЛЫН ХОЁРДОГЧ НЭГДЛИЙН УЛИРЛЫН ХӨДЛӨЛЗҮЙН СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГЭЭС ШУА, Ерөнхий болон Сорилын Биологийн Хүрээлэн Эрдэм шинжилгээний бүтээл 2017; (33): 15-18.
 8. У.Лигаа, Б.Даваасүрэн, Н.Нинжил. Монгол орны эмийн ургамлыг өрнө дорнын анагаах ухаанд хэрэглэхүй. Улаанбаатар хот 2006; (103): 25-30.
 9. Yungeree Oyunbileg. Tserendagva Munkhtsetseg, Shimada Takiko. Shoot induced by organogenic callus of *Salsola laricifolia* turcz. Ex. Litv. Project: "Biotechnological application in conservation genomics of some Mongolian medicinal plants" January 2011; 2.
 10. Oyunchimeg Bayaraa, Khandmaa Dashnyam, Rajendra K Singh, Nandin Mandakhbayar, Jun Hee Lee, Jong-Tae Park, Jung-Hwan Lee, Hae-Won Kim. Nanoceria-GO-intercalated multicellular spheroids revascularize and salvage critical ischemic limbs through anti-apoptotic and pro-angiogenic functions. *Biomaterials*. 2023 Jan;292:121914
 11. Shinwan Kany, Jan Tilmann Vollrath, and Borna Relja. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec; 20(23): 6008.
 12. Xinxin Chen, Chengyong Zhang, Xiao Wang & Shousong Huo. Juglanin inhibits IL-1 β -induced inflammation in human chondrocytes. *Artificial Cells, Nanomedicine, And Biotechnology* 2019, VOL. 47, NO. 1, 3614–3620
 13. Д.Төртүших. Шинэсэрхүү бударгана (*Salsola laricifolia* Turcz) ургамлын хавдрын эсрэг идэвхийн судалгаа. Эм зүйн ухааны магистрын зэрэг горилсон нэгэн сэдэвт бүтээл. 2013; 3.
 14. Hemavathy H, Ibrahim J, Md Areeful H and Endang K. Antiinflammatory effects of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thon. Through inhibition of NF-kB, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in LPS-induced human macrophages. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018; 18-224.
 15. Chiu-Yuan Chen, Wen-Huang Peng. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF-kB and AP-1 activation pathways in mouse alveolar macrophages. *Life Sciences* 81; 2007; 1602-1614.
 16. ChouLinSS, ChinLW, ChaoPC, et al. In vivo Th1 and Th2 cytokine modulation effects of *Rhodiola rosea* standardised solution and its major constituent, salidroside. *Phytother Res*. 2011;25(11):1604–1611.
 17. Xiang Fei, In-Gyu Je, Tae-Yong Shin, Sang-Hyun Kim and Seung-Yong Seo, Synthesis of Gallic Acid Analogs as Histamine and Pro-Inflammatory Cytokine Inhibitors for Treatment of Mast Cell-Mediated Allergic Inflammation. *Molecules*. *Molecules*. 2017 May 29;22(6):898.
 18. B. Y. Xue, W. Li, L. Li, and Y. Q. Xiao, "A pharmacodynamic research on chromone glucosides of fangfeng," *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2000; vol. 25, no. 5, 297–299.
 19. Jiajia Sun, Xiangyi Su, Zhe zhang, Dexiang Hu, Guige Hou, Feng Zhao, Jufeng Sun, Wei Cong, Chunhua Wang, Hongjuan Li, "Separation of three chromones from *Saposhnikovia divaricata* using macroporous resins followed by preparative high-performance liquid chromatography" *J Sep Sci* 2021 Sep;44(17):3287-3294.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
АУ-ы доктор, профессор З.Ариунаа