

ХАРХАНД ЛИМОНЫ ХҮЧЛЭЭР ҮҮСГЭСЭН ХУУРАЙ ХАНИАЛГЫН ҮЕД ЗАРИМ СИРОП ЭМИЙН НӨЛӨӨЛӨХ ИДЭВХ

Мөнх-Эрдэнэ Р¹, Даваасамбуу Т¹, Бат-Оюун Ү¹, Ахшолпан Б¹, Бадамцэцэг С¹,
Лхаасүрэн Р¹, Хүрэлбаатар Л²

¹Эм Судлалын хүрээлэн

²Монос Групп

munkherdene.r@monos.mn

EFFECTS OF SOME SYRUPS ON CITRIC ACID INDUCED COUGH IN RAT

Munkh-Erdene R¹, Davaasambu T¹, Bat-Oyun U¹, Ahsholpan B¹, Badamtsetseg S¹,
Lkhaasuren R¹, Hurelbaatar L²

¹Drug Research institute

²Monos Group

munkherdene.r@monos.mn

Abstract

In Mongolia, flu and flu-like diseases affect many people, and pneumonia is a public health concern. Therefore, we have an urgent need to research and develop a new medicinal syrup to replace imported products using raw materials grown in Mongolia and to compare it with similar products. There are imported cough syrup products on the pharmaceutical market of Mongolia, but there are domestic pharmaceutical products. Moreover, there is limited research data on cough relief. The main goal of the research team is to compare the experimentally obtained syrup containing *Plantago asiatica* L., *Malva Sylvestris* L. and syrup containing *Plantago major* L. Juice, honey that produced by Monos Pharm LLC which the cough relieving drug Gerbion syrup.

Material and methods: The vivarium of the pharmacology laboratory, Drug research institute, TPC7062Ti mark IVC system (Shanghai Pretty Industries Co.,Ltd, China) in a special environment with one care and one feeding regimen (Lab Mice Diet, Constant Formula Balanced Nutrition, Jiangsu Xietong Pharmaceutical Bio- Engineering Co., LTD, China, www.jsxtsw.com) used 64 non-WISTAR white rats weighing 180-218 g. Experimental rats were smoked with an aerosol of 17% citric acid aqueous solution for 5 minutes. The statistical processing of the research results was done using the One-Way ANOVA/Multiple comparisons data of the GraphPad Prism 8 program.

Results and conclusion: Expressing the number of coughs produced in the experimental rats as a percentage (%), the control group showed 3.95% cough relief, and the experimental group-1 by 48.4%, experimental group-2 by 71.1%, comparison group by 74.6%, respectively has reduced. Experimental group -2 and comparison group for dry cough caused by citric acid 17%, it affects the cough receptors in the mucous membrane of the respiratory tract and relaxes the bronchial muscles (A and C fiber).

Keyword: Cough, *Malva sylvestris* L, *Plantago asiatica* L, Influenza, Respiratory disease

Үндэслэл

Монгол Улсын хэмжээнд амьсгалын замын халдварт өвчний дэгдэлт богино хугацаанд олон хүнийг хамран өвчлүүлж, ноцтой хүндрэл, ялангуяа уушгины үрэвсэлд хүргэдгээрээ нийгмийн эрүүл мэндийн анхаарал татсан асуудал болдог. Амьсгалын замын халдварт өвчний дэгдэлтийн үед гарах эндэгдэл нь бага насны хүүхэд, өндөр настан, зүрх судас, уушги, бөөр, бодисын солилцооны архаг хууч өвчтэй, дархлааны дутагдалтай хүмүүст голчлон тохиолддог¹. 2022 оны 11-р сарын байдлаар амьсгалын замын халдварт өвчний 5152 тохиолдол бүртгэгдэж, нийт халдварт өвчний 1.6%-ийг эзэлсэн бол 2022 оны 12-р сарын байдлаар 6142 тохиолдол бүртгэгдэж, нийт халдварт өвчний 1.9%-ийг эзэлсэн байна². Иймд Амьсгалын замын халдварт өвчний эмчилгээ, эмчилгээний стратегийг боловсруулах, Амьтан, ургамал, эрдсийн гаралтай, сөрөг нөлөө баратай шинэ эмийг гарган авах шинжлэх ухааны судалгаа, шинжилгээ эрчимжиж байна. Мөн уг өвчлөлийн үед хэрэглэх Монгол оронд ургасан түүхий эд ашиглан импортын бүтээгдэхүүнийг орлох сироп эмийн хөгжүүлэлт хийж үйлдлийг ижил төрлийн бүтээгдэхүүнтэй харьцуулан нарийвчлан судлах зайлшгүй шаардлагатай юм. Монгол Улсын эмийн зах зээл дээр ханиалга намдаах импортын сироп хэлбэртэй бүтээгдэхүүн байдаг боловч дотоодын эмийн үйлдвэрт үйлдвэрлэгдсэн ханиалга намдаах сироп эмүүд харьцангуй цөөн байна. Мөн ханиалга намдаах үйлдэл судалсан судалгааны мэдээлэл хязгаарлагдмал байна. Эдгээр төрлийн эм, бэлдмэл, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүний найрлаганд Уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэгддэг түүхий эдүүд голлох байр эзэлж байна. Уламжлалт анагаах ухааны зарим судар бичигт Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.) ургамлын ханд нь өвдөлт намдаах,

ходоод хамгаалах, цэр ховхлох, шээс хөөх, халуун бууруулах, үрэвслийн эсрэг үйлдэлтэй бол Азийн таван салаа (*Plantago asiatica* L.) нь уушгины багтраа буюу астма, амьсгалын замын өвчлөл, ханиад томуу, үрэвслийн эсрэг үйлдэлтэй хэмээн тодорхойлон бичжээ^{4,5}. Иймд Эм судлалын хүрээлэнд туршилтаар гарган авсан Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.), Азийн таван салаа (*Plantago asiatica* L.) ургамлын найрлага бүхий сироп эм болон зах зээлд худалдаалагдаж байгаа “Зөгийн бал таван салааны шүүс” эмийг Монгол Улсын зах зээл дээр борлуулагддаг ханиалга намдаах үйлдэлтэй Гербион сироп эмтэй харьцуулан хуурай ханиалгын үед нөлөөлөх идэвхийг судлан тогтоох үндсэн зорилго тавин ажилласан.

Судалгааны зорилго

Азийн Таван Салаа (*Plantago asiatica* L.), Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.) агуулсан туршилтын сироп эм болон “Зөгийн бал таван салааны шүүс” эмийн хуурай ханиалганд нөлөөлөх идэвхийг тодорхойлох

Судалгааны зорилт

- Туршилтын амьтдын лимоны хүчилд мэдрэг эсэхийг тодорхойлох
- Туршилтын амьтдад ханиалга намдаах үйлдлийг тодорхойлох

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн, арга аргачлал

Амьтан: Эм судлалын хүрээлэнгийн Фармакологийн секторын виварийн IVC system бүхий TPC7062Ti маркийн (Shanghai Pretty Industries Co., Ltd, China) тусгай орчинд нэг арчилгаа маллагаа, нэг тэжээлийн горим (Lab Mice Diet, Constant Formula Balanced Nutrition, Jiangsu Xietong Pharmaceutical Bio-Engineering Co., LTD, China, www.jsxsw.com) -оор тэжээгдсэн 180-218 гр жинтэй 64 толгой “WISTAR” шугамын бус цагаан хархан дээр туршилтыг гүйцэтгэсэн.

Дээж: Туршилт судалгаанд Эм судлалын хүрээлэнгийн Технологийн секторт туршилтаар гарган авсан Азийн таван салаа (*Plantago asiatica* L.) болон Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.) агуулсан сироп, Монос Фарм ХХК-д үйлдвэрлэсэн L20160317AO05425 дугаар бүхий Зөгийн бал, таван салааны шүүс, Z94363 серийн дугаар бүхий гербион сироп (KRKa d.,D Novo Mesto) зэрэг сироп эмүүд орно.

Ёс зүйн баримтлал: Эрүүл мэндийн сайдын 2007 оны 8 дугаар сарын 16-ны өдрийн 223 тоот тушаалын гуравдугаар хавсралт болох “Эрүүл мэндийн яам-Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороо”-ноос гаргасан “Амьтанд туршилт хийх биоанагаахын судалгааны ёс зүйн удирдамж”-ийн дагуу ёс зүйн хэм хэмжээг баримтлан ажилласан⁶.

Судалгааны аргачлал: Туршилтын хархнуудыг тусгайлан бэлтгэсэн саванд тус тусад нь байрлуулж судалгаа эхлэхээс өмнө 14-16 цагийн турш хоолыг сойно. Дараа нь хархнуудыг 5 минутын турш тусгай төхөөрөмжийн тусламжтайгаар (хэт авианы болон амьсгалын компрессор) 17%-ийн лимоны хүчил (Citric acid)-ийн усан уусмалын аэрозолиор утна. Судалгааг үндсэн хоёр шатлалаар явуулна. Эхний шатанд судалж буй бэлдмэлийг туршилтын амьтанд хэрэглэхээс нэг өдрийн өмнө амьтан тус бүрийн лимоны хүчилд мэдрэг чанарыг тодорхойлно. Туршилтанд эрчимтэй ханиалгаж буй амьтдыг (30 минутын турш ажиглахад дунджаар 10-30 удаа ханиалгаж байгаа) сонгож авна.

Дараагийн шатанд, судалж буй сиропнуудын ханиалгын эсрэг үйлдлийг тогтооно. Судалгааны сиропуудын зааварт заасан тунгаар ханиалга үүсгэхээс 30 минутын өмнө амаар уулгана. Уулгасны дараа хархыг лимоны хүчил (Citric acid)-ийн 17%-ийн уусмалаар

аэрозоль байдлаар 5 минутын турш дахин утна. Дараагийн 15-20 минутын турш ажиглалт хийж, ханиалгасан тоог тоолох ба эмчилгээгүй хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан⁷. Судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг Graph-Pad Prism 8 программын One Way ANOVA/ Multiple comparisons өгөгдлөөр судалгааны бүлэг хоорондын статистик хамаарлыг t утга, Студентийн критерээр тооцоолж, графикаар илэрхийлсэн.

Судалгааны бүлгүүд:

1. Эмгэг хяналтын бүлэг: Ханиалга үүсгэсэн (n=6)
2. Туршилтын бүлэг-1: Азийн таван салаа (*Plantago asiatica* L.) болон Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.) агуулсан сироп эм уулгасан бүлэг (n=6, 4.9 мл/кг)
3. Туршилтын бүлэг-2: “Зөгийн бал, таван салааны шүүс” сироп эм уулгасан бүлэг (n=6, 4.9 мл/кг)
4. Харьцуулах бэлдмэл буюу “Гербион” сироп уулгасан бүлэг (n=6, 4.9 мл/кг) гэж нийт 4 бүлэгт хуваасан.

Судалгааны үр дүн

Судалгааны үндсэн зорилгын хүрээнд лимоны хүчилд мэдрэг бус (30 минутанд 10-с доош ханиаж буй) болон хэт мэдрэг (30 минутанд 30-с дээш ханиаж буй) чанарыг тодорхойлов. Судалгаанд нийт 64 толгой хархыг санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон авч Лимоны хүчлийн 17%-ийн уусмалаар утаж идэвхтэй ханиаж буй 24 толгой хархыг сонгон авсан. Сонгож авсан 24 толгой хархыг арга зүй хэсэгт өгүүлсэн 4 бүлэгт хуваан судалгааны сироп эмүүдийг зохих тунгаар, амаар уулгаж хуурай ханиалга намдаах үйлдлийг тодорхойлсон. Судалгааны бэлдмэлүүдийн үр дүнгүүдийг эмгэг хяналтын үр дүнтэй харьцуулан тогтоож зураг 1-ээр харуулав.

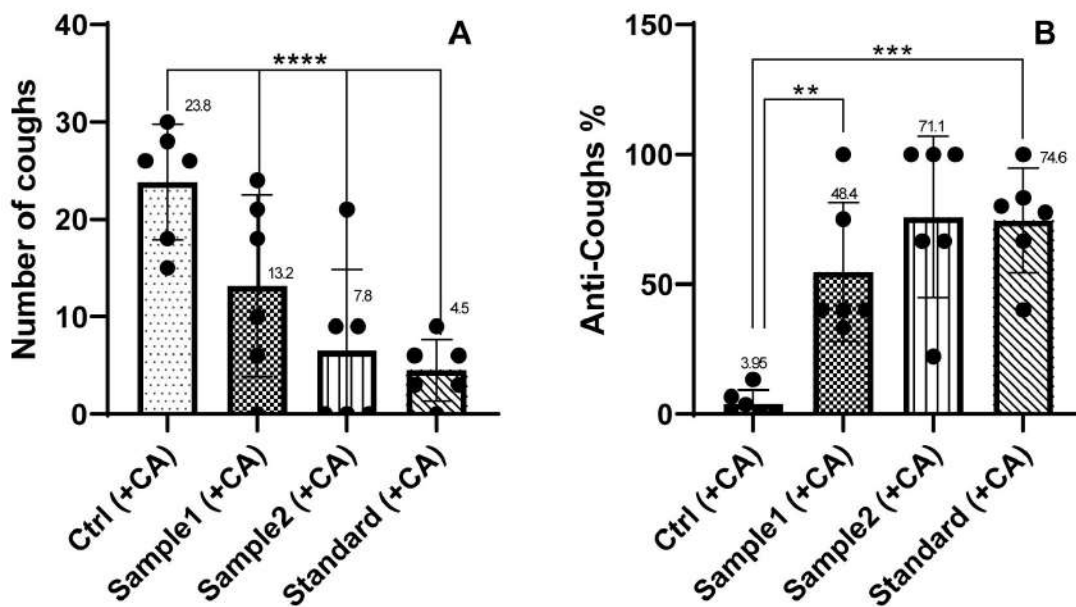


Fig 1. Effects of research preparations on cough in experimental rats with a pathological model of cough (A: Number of coughs, B: Anti-Coughs per-cent, %)

Судалгааны үр дүнг статистик боловсруулалтын тооцооллыг гүйцэтгэж үр дүнг тооцоход харьцуулах бүлэг нь ханиалгын тоог бусад судалгааны бүлгүүдээс 5.4 болон 8.7-р бууруулсан байна ($p < 0.0001$). Туршилтын бүлгүүдийг хооронд нь харьцуулахад туршилтын бүлэг-2 нь ханиалгын тоог туршилтын бүлэг-1 -с 5.4-р бууруулсан ($p < 0.0001$) байна (Fig 1A).

Туршилтын үр дүнгээс харахад лимоны хүчил (Citric acid, 17%)-ээр утсаны дараах үеийн ханиалгын тоо нь судалгааны бүлгүүдэд 22.5-25.2 удаа ханиалгасан буюу туршилтын хархнуудад нэгэн жигд ханиалга үүссэн байна. Судалгааны бэлдмэлүүдийг уулгасны дараа судалгааны бүлгүүдийн ханиалгын тоог эмгэг хяналтын бүлэг (23.8 ± 2.4)-тэй харьцуулахад туршилтын бүлэг-1 нь 10.6, туршилтын бүлэг-2 нь 16.0, харьцуулах бүлэг нь 19.3-р тус тус бууруулсан үзүүлэлттэй байна.

Туршилтын хархнуудад үүсгэсэн ханиалгын тоог хувиар (%) илэрхийлж тооцоход эмгэг хяналтын бүлэг нь ханиалга намдаах

үйлдлийг 3.95%, туршилтын бүлэг- агуулсан сироп, 4.9 мл/кг) нь 48.4%-иар, туршилтын бүлэг-2 нь 71.1%, харьцуулах бүлэг нь 74.6%-иар тус тус бууруулсан үзүүлэлтэй байна. Судалгааны бүлгүүдийг эмгэг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад туршилтын бүлэг-1 нь 44.4%-иар, туршилтын бүлэг-2 нь 67.2%-иар, харьцуулах бүлэг нь 70.7%-иар тус тус статистик хамааралтайгаар туршилтын амьтдад үүсгэсэн ханиалгын тоог бууруулсан үзүүлэлттэй байна (Fig 1B).

Дүгнэлт

Туршилтын бүлэг-2 (“Зөгийн бал, таван салааны шүүс” сироп, 4.9 мл/кг) болон харьцуулах бүлэг (“Гербион” сироп, 4.9 мл/кг) нь лимоны хүчил (Citric Acid, 17%)-ээр үүсгэгдсэн хуурай ханиалгын үед амьсгалын замын салст бүрхүүлд байх ханиалгын рецепторуудад нөлөөлж, гуурсан хоолойн булчингийн эдийн агчлыг тавиулж (A and C ширхгүүд) ханиалга намдаах үйлдэлтэйг тогтоов.

Хэлцэмж

Механик болон химийн гаралтай цочроогч

хүчин зүйлүүд амьсгалын замын салст бүрхэвчинд байх уушгины рецепторуудад (ханиалгын рецептор) нөлөөлснөөр ханиалга үүсгэдэг. Ханиалгын физиологийн гол үүрэг нь амьсгалын замд хуримтлагдаж буй ханиалгын рецепторыг цочроож байгаа гадны хүчин зүйлүүдийг уушгинд хүрч өвчлөл үүсгэхээс өмнө амьсгалын замаас гадагшлуулах юм. Ханиалгах рефлекс нь мэдрэлийн А бүлгийн мэдрэмтгий (афферент) болон хөдөлгөөний (эфферент) ширхгүүдийн аль алинд нөлөөлдөг. Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад туршилтын амьтанд хуурай ханиалгын эмгэг загвар лимоны хүчлээр үүсгэх арга зүй нь олон улсад өргөн хэрэглэгдэж буй батлагдсан арга зүй болох нь тогтоогдсон^{8,9,10}. Лимоны хүчил нь цагаан мөгөөрсөн хоолойн мэдрэлийн А бүлгийн ширхгүүдэд (Delta fibers) нөлөөлөхөөс гадна миелин бүрхэвчгүй, химийн бодист мэдрэг С ширхгүүдийг механикаар цочроож ханиалга үүсгэдэг. Лимоны хүчлээр утах арга нь хамрын хөндийгөөс эхлээд мөгөөрсөн хоолой хүртэл амьсгалын системийг бүхэлд нь цочроогоод зогсохгүй ханиалганаас гадна найтаах үйлдэл үзүүлнэ. Иймд бид хуурай ханиалга үүсгэх эмгэг загварыг лимоны хүчил (Citric acid)-ээр үүсгэх аргачлалыг сонгон хэрэглэсэн. Судалгааны дээжийн гол ургамал болох Жамбацэцэг (*Malva sylvestris* L.) нь ханиалгах, суулгалт, цусны даралт ихсэх, арьсны өвчин, нянгийн эсрэг, антиноцицептив, элэг хамгаалах, шарх эдгээх, хорт хавдрын эсрэг, үрэвслийн эсрэг идэвхт үйлдэлтэй болохыг баталсан^{11,12}. Таван салааны *Plantago asiatica* L., *Plantago major* L., *Plantago lanceolata* L., зэрэг төрөл зүйлүүдэд агуулагдах иридиод бүлгийн аукубин биологийн идэвхт бодис нь амьсгалын замын өвчлөл, үрэвслийн эсрэг, нянгийн эсрэг үйлдэлтэй болох нь батлагдсан бөгөөд судлаач Г. Бямбадулам болон Г. Баттулга нар таван салааны навчинд

агуулагдах аукубин биологийн идэвхт бодисыг тодорхойлж үзэхэд 3.44%-ийн агууламжтай гарсан байна¹³. БНХАУ-ын судлаачид Азийн таван салаа (*Plantago asiatica* L.) ургамлын найрлага бүхий Qing-Fei-Shen-Shi (QFSS) бэлдмэлийг амьсгалын замын үрэвсэлт өвчлөлийн үед нөлөөлөх идэвхийг тогтооход 386.82±58.01-с 285.59±41.02 хүртэл бууруулж, амьсгалын замын үйл ажиллагааг мэдэгдэхүйц сайжруулсан байна¹⁴. Иран улсын судлаач Фарах Фарохи болон Фереште Ханеши нарын судалгаагаар *Plantago major* L., ургамал нь амьсгалын замын үрэвсэл (астма)-д шигүү мөхлөгт эсийн задралыг дарангуйлдаг болохыг тогтоосон байна¹⁵. Иймд гадаад болон дотоодын судлаачдын судалгааны үр дүнгүүдээс харахад судалгааны бэлдмэлийн гол ургамлууд нь хуурай ханиалгын үед эмчилгээний өндөр идэвхи үзүүлдэг болох нь бидний судалгааны үр дүнтэй нийцэж байна.

Ном зүй

1. <https://moh.gov.mn/uploads/files/778402c-05caaec65a8efbc95450dfa03dcd98b57.pdf>
2. http://flu.mn/upload/files/6_%202019_11_29_%20%D0%A2%D0%A2%D3%A8.pdf
3. Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв, Статистик мэдээлэл 2022 он
4. <https://www.urgamal.com/product/high-mallow-flowers-and-leaf.html>
5. https://en.wikipedia.org/wiki/Plantago_asiat-ca
6. Б. Бурмаажав. “Анагаах ухааны ёс зүй”, Улаанбаатар. 2011. х.73.
7. Ucelay M., Labeaga L., Orjales A., Zubiaur L., Quintana A. Evaluation of bronchospasmodic, antiallergic, anti-inflammatory, mucolytic and antitussive activities of decasilate in experimental models. *Arzneimittelforschung*. 41(5),1991, p.528-532.
8. Xu X., Chen Q., Qiu Z., Shi C., Ding H., Wang L., Lv H., Yu L. Association of cough hyper-

- sensitivity with tracheal TRPV1 activation and neurogenic inflammation in a novel guinea pig model of citric acid-induced chronic cough. *J Int Med Res.* 46(7), 2018,p.2913-2924.
9. Wex E., Bouyssou T. Olodaterol Attenuates Citric Acid-Induced Cough in Naïve and Ovalbumin-Sensitized and Challenged Guinea Pigs. *PLoS ONE*, 10(3), 2015.
 10. Tanaka M., Kawamoto S., Maruyama K. Coughing model by microinjection of citric acid into the larynx in guinea pig. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2002, p.237-243.
 11. Mousavi SM., Hashemi SA., Behbudi G., Mazraedoost S., Omidifar N., Gholami A., Chiang WH., Babapoor A., Pynadathu Rumjit N. A Review on Health Benefits of *Malva sylvestris* L. Nutritional Compounds for Metabolites, Antioxidants, and Anti-Inflammatory, Anticancer, and Antimicrobial Applications. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021.
 12. Batiha G.ES., Tene ST., Teibo JO et al. The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of *malva sylvestris*: A review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 396, 2023.p.421–440.
 13. Бямбадулам Г ба бусад. “Их таван салааны навчны ханднаас биологийн идэвхит бодисыг илрүүлэх зарим судалгааны дүнгээс” *Монголын эм зүй, Эм судал Сэтгүүл*, 2015, х.19-20.
 14. Haibo Hu., Guojing Zhao., Kun Wang., Ping Han., Haiyan Ye., et al. “Study on the Mechanism of Qing-Fei-Shen-Shi Decoction on Asthma Based on Integrated 16S rRNA Sequencing and Untargeted Metabolomics”, 2015.
 15. Farokhi F., Khaneshi F., Histopathologic changes of lung in asthmatic male rats treated with hydro-alcoholic extract of *Plantago major* and theophylline. *Avicenna J Phytomed*, 3(2). 2013, p.143-51.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:

ЭЗУ-ы доктор Б.Рэнцэн