



Шинээр гарган авсан пиперлонгуминины хүчлийн өөх-тосны эсрэг идэвхийн судалгаа

Д.Мөнгөннاران¹, Gereltu Borjihan², Б.Баярмаа^{3*}

¹-Хими, химийн технологийн хүрээлэн, ШУА, Улаанбаатар, Монгол Улс

²-Монгол эм, химийн хүрээлэн, Өвөр Монголын их сургууль, Хөххот, ӨМӨЗО, БНХАУ

³-Хөдөө аж ахуйн их сургууль, Улаанбаатар, Монгол Улс

*Холбоо барих хаяг: bayarmaa_iao@muls.edu.mn

ХУРААНГУЙ

Өөх-тосны солилцооны эмгэгийн үед судасны хатуурал буюу атеросклероз өвчин үүсдэг бөгөөд энэ үед өндөр нягттай липопротеидын цусанд агуулагдах хэмжээ буурч, бага нягттай липопротеины хэмжээ өсдөг. Бид энэхүү судалгаагаар цусан дахь өөх-тосны хэмжээг бууруулах идэвхтэй шинэ нэгдлийг гарган авах зорилгоор хүнс болон уламжлалт анагаах ухаанд өргөн ашигладаг хар чинжүү буюу бивлэн (*Piper longum*)-ийн пиперин алкалоидоос пиперлонгуминины хүчлийг нийлэгжүүлэн гарган авч, өөх-тосны солилцоонд үйлчлэх үйлдлийг *in vivo* нөхцөлд туршилтын хулгана дээр судлав. Судалгааны дүнд шинээр нийлэгжүүлэн гарган авсан пиперлонгуминины хүчил нийт холестерин, триглицерид, бага нягттай липопротеины хэмжээг 4.93 мм/л, 1.15 мм/л, 1.11 мм/л хэмжээгээр тус тус бууруулж, их нягттай липопротеины хэмжээг 0.19 мм/л-ээс 0.26 мм/л болтол өсгөж байгаа нь цусан дахь өөх-тосны хэмжээг бууруулах өндөр идэвхтэй болох ба судас хатуурах өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх бэлдмэл болгон ашиглах боломжтойг харуулж байна.

ТҮЛХҮҮР ҮГ: Пиперин, *Piper longum*, холестерин, атеросклероз, нийлэгжүүлэлт

ОРШИЛ

Хүн, амьтны биед хамгийн их хэмжээтэй байдаг стероид нэгдлийн нэг болох холестерин нь хүний биеийн физиологийн хэвийн үйл ажиллагаанд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг ч түүний хэмжээ илүүдэхэд судас хатуурах өвчин үүсдэг. Судасны хатуурал буюу атеросклерозын үед судасны хананд цусны өөх-тос, тромбо (бүлхэрсэн буюу өтгөрсөн цус), холбогч эд зэрэг нь тунадас байдлаар цугларч судсаар гүйх цусан хангамжийг багасгаж, улмаар судсууд хатуурч, судасны хана хөшиж хатуу болдог [1,2]. Атеросклероз өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэх үйлдэлтэй эмийн бэлдмэлүүдийг илрүүлэх судалгааг эрчимтэй явуулснаар цусан дахь өөх-тосны хэмжээг тохируулах үйлчилгээтэй 40 гаруй төрлийн

эмийг нийлэгжүүлэн гарган авсан байдгаас [2,3] хамгийн өргөн хэрэглэгддэг эмийн тоонд симвастатин тооцогддог [4,5]. Ургамлын гаралтай биологийн зарим нэгдлүүд, ялангуяа алкалоидууд цусан дахь өөх-тосны хэмжээг бууруулах идэвхтэй байдаг [6]. Тухайлбал, уламжлалт анагаах ухаанд өргөн хэрэглэгддэг чинжүүнд пиперин, чавицин, пиперамин зэрэг алкалоидууд агуулагддаг бөгөөд эдгээр нь хүний биеийн өөх-тосны хэмжээг бууруулах үйлдэлтэй болохыг судалгаагаар тогтоосон байна [7]. Дэлхий дээр олон төрлийн чинжүү ургадгаас анхилуун үнэртэй чинжүүг бивлэн /Монгол нэр/ гэх ба *Piperaceae* овгийн *Piper longum* зүйлийн ургамал бөгөөд 5-9 см урт, 5 см өргөнтэй зүрх хэлбэрийн навчтай, жижиг

цэцэгтэй, жимс нь 2.5-3.5 см урт, 5 мм зузаан, гонзгой хэлбэртэй, хар ногоон өнгөтэй байх ба Энэтхэг-Малайн бүсэд өргөн тархсан бөгөөд чийглэг дулаан орчинд ургадаг байна. Түүний жимсийг нь хатаан хүнсэнд болон уламжлалт анагаах ухаанд өргөн ашигладаг [8]. Бивлэн нь хавдар, үрэвсэл, таргалалт, зүрх судасны өвчин, нян, мөөгөнцрийн үйлчилгээтэй бөгөөд элэг хамгаалах, дархлааг тэтгэх, өвчин намдаах, цусан дахь өөх-тос бууруулах идэвхтэй юм [5,8]. Тухайлбал Jin ба бусад нарын [5] судалгаагаар *P. longum L.* жимсний этанолын

ханданд өөх-тосны эсрэг үйлчилгээтэй пиперлонгуминин, пиперин, пиперноалин зэрэг нэгдэл байдгийг тогтоосон байна. Манай улсын эмийн бүртгэлд шинээр бүртгэгдсэн эмийн жагсаалтад үндэсний үйлдвэрийн уламжлалт Бивлэн-3 [9], Дарлава-35, Сорогзонноров [10] эмийн найрлагад бивлэн ордог байна. Иймд бид бивлэн (*Piper longum*)-ээс алкалоидыг цэврээр ялган авч, түүнээс холестеринийг бууруулах үйлдэлтэй шинэ нэгдлийг нийлэгжүүлэн, түүний өөх-тосны эсрэг идэвхийг судлах зорилт тавин ажиллав.

СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН, АРГА ЗҮЙ

Пиперлонгуминины нийлэгжүүлэлт

Пиперин алкалоидыг *P. longum L.*-ээс уламжлалт давс байдлаар ялгах аргаар гарган авав. Үүнд, ургамлын дээжийг 95%-ийн этилийн спиртээр 3 удаа хандалж, вакуум ууршуулагчаар өтгөрүүлэн вакуум хатаагчид 24 цаг хатаана. Хатаасан хандыг дахин этилийн спиртэд уусгаж, усан баннд халаан бага зэрэг хэмжээтэй идэвхжүүлсэн нүүрс хийж шүүнэ. Шүүгдсийг 3-4 удаа этилийн спиртээр талстжуулан пиперинийг цэврээр гарган авав. Пиперинээс гидролизын аргаар гарган авсан пипер хүчлийг усгүй диметилформамид (DMF)-д уусган үүссэн уусмалыг нэг цаг орчим хөргөж, гексафлуорофосфатын фосфоний (BOP) болон этилендиамид (DIEA)-г дуслаар нэмж тасалгааны хэмд 24 цагийн турш тогтмол хутгалттай урвалыг явуулна. Урвалыг зогсоож DMF-ийг ууршуулж, үлдэгдлийг этилацетатад уусгаж, ханасан NaCl уусмал, 5%-н нимбэгний хүчил, 5%-н NaOH, нэрмэл ус зэргээр тус тус угааж, цэвршүүлнэ. Үүний дараа этилацетатыг ууршуулж, үлдсэн шар өнгийн хатуу биетийг хатаан улмаар метанолд уусгаж, натрийн метоксид нэмэн урвалыг тасалгааны хэмд 24 цагийн турш байнгын хутгалтайгаар азотын хийн орчинд явуулах бөгөөд урвал дуусмагц метанолыг ууршуулж, хатуу биетийг NaHCO₃ уусмалд уусгаж, дихлорметанаар зайлж, 30%-н HCl-оор тундасжуулж, тундасыг нэрмэл усаар хэд хэдэн удаа угаана. Этилийн спиртээр дахин

хүчлийн

талсжуулж, пиперлонгуминины хүчлийг цэвр байдлаар гарган авав.

Шинээр гарган авсан бодисын химийн анализ

Гарган авсан шинэ нэгдэл болох пиперлонгуминины хүчлийн цэвр төлөв байдлыг өндөр мэдрэмжит шингэний хроматографи (Ultra Performance Liquid Chromatography), бүтэц, байгууламжийг цөмийн соронзон резонанс (Nuclear magnetic resonance) болон ESI-масс спектр (Electrospray Ionization mass spectrometry)-н аргуудаар тус тус тодорхойлов.

Өөх-тос бууруулах идэвхийн судалгаа

Цэврээр гарган авсан пиперлонгуминины хүчлийн өөх тос бууруулах идэвхийг 190±10г биеийн жинтэй туршилтын “Wistar” үүлдэрийн эрэгчин 50 цагаан хулгана дээр БНХАУ-ын Өвөр Монголын Их Сургуулийн Монгол эм судлалын хүрээлэнгийн Фармакологийн тасагт “Амьтанд туршилт хийх биоанагаахын ёс зүй”-н удирдамжийн дагуу ёс зүйн хэм хэмжээг баримтлан батлагдсан арга зүйн дагуу тодорхойлов.

Туршилтын хулгануудыг адил нөхцөлд өдөр бүр 20 г тэжээл өгч туршилт явуулах тохиромжтой нөхцлийг бүрдүүлэн нийт амьтдыг тус бүр 10 толгойгоор 5 бүлэгт хувааж, бүлэг бүрийг янз бүрийн байдлаар тэжээн хооллож, эмийн бэлдмэлийг биеийн жинд тооцолон амаар олгож, шинэ нэгдлийн эмчилгээний үйлдлийг тодорхойлов (хүснэгт 1).

Хүснэгт 1

Туршилтад амьтдыг хамруулсан байдал		
Д/д	Бүлгийн нэр	Туршилт явуулсан нөхцөл
1	Хяналтын бүлэг /Хян./	энгийн хоол+H ₂ O
2	Эмгэг загвар үүсгэсэн бүлэг /Заг./	тэжээл (холестерин 3%, гахайн тос 10%, холестерин хүчлийн натри 0.5%, гурил 20%, эрдэнэшил 20% буудайн хальс 25%, буурцаг 20%, ясны нунтаг 20%, загасны тос 2%, витамин 0.1%)+ H ₂ O
3	Туршилтын бүлэг /Сим./	тэжээл+симвастатин (10мг/кг)
4	Туршилтын бүлэг /GBO/	тэжээл+пиперин (10мг/кг)
5	Туршилтын бүлэг /GBO- COOH/	тэжээл+пиперлонгуминины хүчил (10мг/кг)

Туршилтыг нийт 15 хоногийн турш явуулж, өдөр бүр хулганы биеийн жинг хэмжин 14 дэхь өдөр тэжээлийг зогсоон зөвхөн цэвэр ус өгч, 16 цагийн дараа цусны дээж авч, сийвэнг ялган нийт холестерин (ТС), триглицерид (ТГ), их нягттай липопротеин (HDL-C), бага

нягттай липопротеин (LDL-C)-ны хэмжээг биохимийн цомог (BioSan Biotechnology and Science INC.) ашиглан тус тус тодорхойлов.

Тоон шинжилгээ

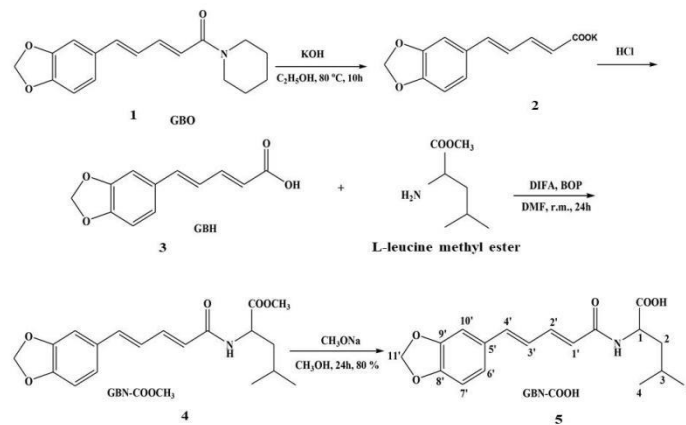
Тоон шинжилгээг ANOVA, Стьюдентын шалгуураар тооцолов.

СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

Пиперлонгуминины хүчлийг

нийлэгжүүлэлт ба химийн дүн шинжилгээ
Бивлэнгийн дээжийг 75⁰С-н хэмд 95%-ийн этилийн спиртээр 3 удаа тус тус хандлан вакуум ууршуулагчаар өтгөрүүлэн 50⁰С-н хэмд 24 цагийн турш хатаав. Пиперинийг цэврээр гарган авахын тулд түүний хатаасан хандыг этилийн спиртэд уусгаж, усан баннд халаан дээр нь бага зэрэг хэмжээтэй идэвхжүүлсэн нүүрс хийж халуунаар нь шүүн шүүгдсээ 3-4 удаа спиртээр талстжуулан хатаав. Пипериний гарцыг тодорхойлоход ургамлын хуурай жингийн 0.64%-г эзэлж байв. Пипериний захын пиперидин бүлгийг карбоксил бүлгээр орлуулж, пипериний уламжлалт шинэ нэгдэл болох пиперлонгуминины хүчлийг гаргаж авах химийн нийлэгжүүлэлтийн урвалыг дараах байдлаар явуулав. Үүнд, пиперинийг хүчил/шүлтийн гидролизэд оруулж, пипер хүчлийг гарган авав. Пипер хүчил (0.218 гр) дээр L-лейцин (0.181 г)-г нэмж, 3 мл усгүй диметилформамидад сайтар уусгаж, үүссэн уусмалыг мөстэй банн дээр нэг цаг орчим хөргөв. Дараагаар нь 0.221 г гексафлуофосфатын фосфоний, 0.5 мл этилендиамидыг /дуслаар/ тус тус нэмж,

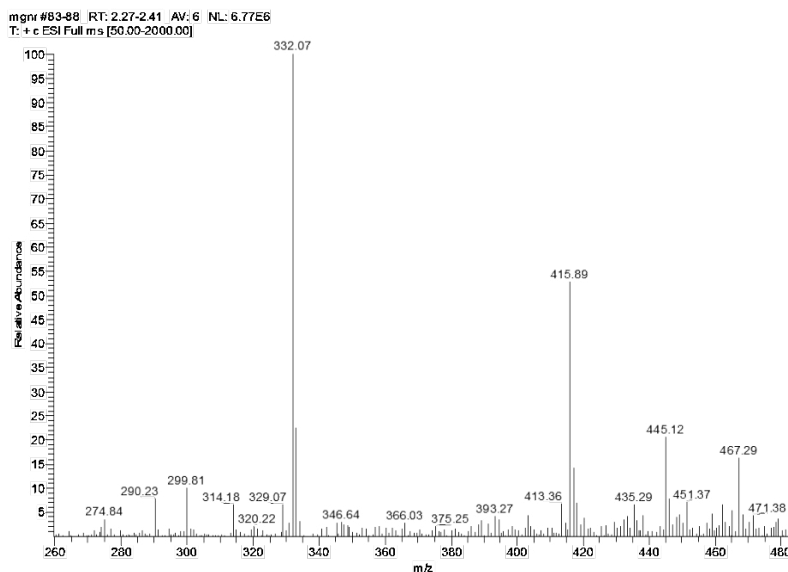
тасалгааны хэмд 24 цагийн турш тогтмол хутгалттайгаар урвалыг явуулав. Урвалыг зогсоон диметилформамидыг ууршуулж, үлдэгдлийг 150 мл этилацетатад уусгаж, уусмалыг ханасан натрийн хлоридийн уусмал, 5%-н нимбэгний хүчил, 5%-н натрийн гидроксид, нэрмэл ус зэргээр тус тус угааж, шар өнгийн хатуу биетийг гарган авав. Түүнийг 50⁰С-н хэмд вакуум хатаагчид хатаан 0.191 гр бүхий бодисыг ялгаж, дээжийг метанолд уусгаж, натрийн метоксидыг нэмэн урвалыг дахин тасалгааны хэмд 24 цагийн турш тогтмол хутгалттайгаар азотын хийн орчинд урвалыг явуулав. Урвал явагдаж дуусмагц метанолаыг ууршуулж, хатуу биетийг 5%-н 60 мл натрийн бикарбонатын уусмалд уусгаж, дихлорметанаар 3 удаа зайлж, 30%-н давсны хүчлээр тундасжуулан тундасыг нэрмэл усаар хэд хэдэн удаа угаан 50⁰С-д хэмд вакуум хатаагчид хатаав. Пиперлонгуминины хүчлийг дахин этилийн спиртээр талсжуулж, цэвэр байдлаар гарган авахад гарц нь 0.153 гр буюу 80.1% байв. Пиперлонгуминины хүчил нийлэгжүүлэн гарган авсан химийн урвалыг зураг 2-оор харуулав.



1-р зураг. Пиперлонгуминины хүчил нийлэгжүүлэн гарган бүдүүвч

Уламжлалт анагаах ухааны түүхий эд болох бивлэнгийн голлох алкалоид пиперин (GBO)-г ялган, түүнээс шинэ нэгдэл болох пиперлонгуминины хүчлийг нийлэгжүүлэн гарган авч, химийн цэвэр төлөв байдлыг өндөр мэдрэмжит шингэний хроматографи, бүтэц, байгууламжийг цөмийн соронзон резонанс болон ESI-масс спектр аргуудаар

тус тус тодорхойлов. Пиперлонгуминины хүчлийн өндөр мэдрэмжит шингэний хроматографийн аргаар тодорхойлоход ацетонитрил/усны 75:35 хөдөлгөөнт фазад баганаан дундуур урсах уусмалын хурд 1мин/мл-д бодисын детекторт баригдах хугацаа 0.728 минут байв.



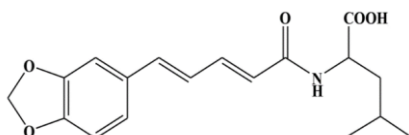
2-р зураг. Пиперлонгуминины хүчлийн масс спектрийн дүн

ESI (+) масс спектрометрийн аргаар тодорхойлоход молекул масс нь m/z 332,07[M+H] болох нь тогтоогдож, устөрөгч, нүүрстөрөгчийн атомын тоо, харилцан үйлчлэлийг тогтоох зорилгоор ^1H ба ^{13}C соронзон цөмийн резонансаар тодорхойлов. ^1H СЦР-ын спектрийн судалгаагаар нэг протоны 2 сэт ба 2 протоны 1 сэт илэрч, d , 4.32, 1.63 ба 1.54-д дохио илэрсэн нь Н-1, Н-3

ба Н-2 байрлалд тус тус байв. Мөн $J=5.6$ Hz герцийн d , 0.90 ба 0.85-д 2 дуплет дохио илэрсэнийг Н-5 ба Н-4 гэж тогтоов. Н-1 ба Н-2, Н-5 ба Н-4 болон Н-3, Н-1 ба NH, Н-1' ба Н-2', Н-2' ба Н-3' хооронд давхар холбоо илэрсэнийг ^1H - ^1H COSY анализар тодорхойлов. Н-1'-ээс С-3 ба =C=O, Н-2'-оос С-4' ба =C=O, Н-4'-ээс С-10', С-6', С-5' ба С-2', Н-10'-аас С-6', С-4' ба С-9' хоорондын

хоёр хэмжээст НМВС (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) спектрийн хамаарал нь пента-1',3'-диенамидын бүлэг C-5' байрлалд холбогдсон, мөн хүчлийн СООН бүлэг d, 175.3-д бүртгэгдсэн болохыг дүн шинжилгээгээр тогтоов. Ийнхүү

пиперлонгуминины хүчлийн GBN-COON молекул томьёо C₁₈H₂₁O₅N болохыг тогтоож, түүний өмнөх нэгдлээс ялгарах онцлог нь 3-метил бамбайн хүчил амид бүлэгт суусан байна (зураг 3).

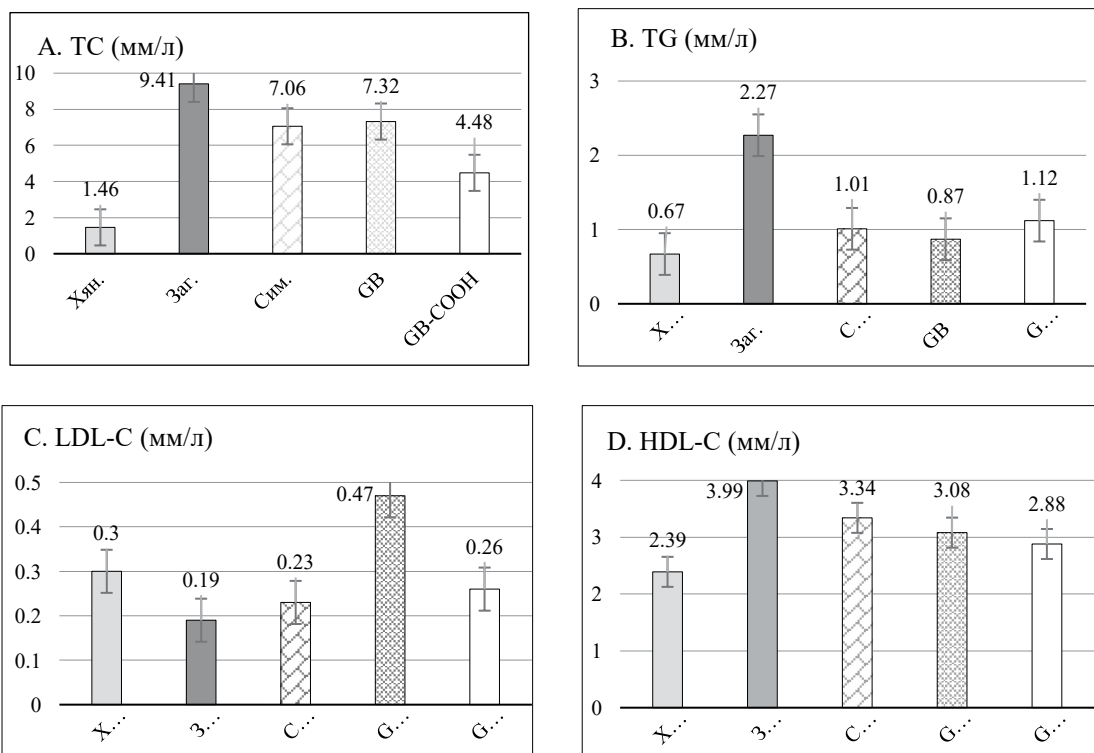


3-р зураг. Пиперлонгуминины хүчлийн томьёо

Өөх-тосны эсрэг идэвхийн судалгаа

Гарган авсан пиперлонгуминины хүчлийн өөх-тос бууруулах идэвхийг тодорхойлох туршилтыг Өвөр Монголын Их Сургуулийн Монгол эм судлалын хүрээлэнгийн фармакологийн тасагт “Wistar” үүлдэрийн эрэгчн цагаан хулганууд дээр “Амьтанд туршилт хийх биоанагаахын ёс зүй”-н удирдамжийн хүрээнд батлагдсан арга зүйн дагуу хийж гүйцэтгэв. Туршилтын хулгануудыг 5 бүлэгт хуваан адил нөхцөлд өдөр бүр 20 г янз бүрийн идэш тэжээлээр хооллож, симвастатин, пиперин болон

шинээр гарган авсан эмийн бэлдмэлийг биеийн жинд тооцолон амаар олгож, туршилтыг нийт 15 хоногийн турш явуулав. Өдөр бүр хулганы биеийн жинг хэмжин 14 дэхь өдөр идэш тэжээлийг зогсоож, цэвэр ус өгсний дараагаар цусны дээж авч, сийвэнд нийт холестерин (TC), триглицерид (TG), бага нягттай липопротеин (LDL-C) болон их нягттай липопротеин (HDL-C)-ны хэмжээг биохимийн цомог (BioSan Biotechnology and Science INC.) ашиглан багажийн тусламжтайгаар тус тус тодорхойлов. Үр дүнг зураг 4-д тус тус харуулав.



4-р зураг. Пиперлонгуминины хүчлийн цусан дахь нийт холестерин (A), триглицерид (B), бага нягттай липопротеин (C) ба өндөр нягттай липопротеин (D)-ны хэмжээнд нөлөөлж буй байдал

Туршилтын амьтдыг (II бүлэг) 14 хоногийн турш өөх-тосоор баялаг тэжээлээр тэжээхэд хяналтын амьтадтай харьцуулахад (I бүлэг) цусан дахь холестерин, триглицерид ба бага нягттай липопротеины хэмжээ хэт өссөн бол их нягттай липопротеины хэмжээ буурсан байгаа нь эмгэг загвар бүхий хулганад өөх-тосны илүүдэл амжилттай бий болсон болохыг харуулж байна. Өөх-тосны илүүдэл бүхий туршилтын амьтанд өөх-тосны хэмжээг бууруулах үйлдэлтэй симвастатин эмийг (III бүлэг) олгоход эмгэг загварын

ШҮҮН ХЭЛЭЛЦЭХҮЙ

Өөх-тос нь триглицерид болон холестерол гэсэн ханасан болон ханаагүй өөх тосны хэлбэрээр орших усанд уусдаггүй, нийлмэл бүтэц бөгөөд ойролцоогоор хүний биеийн бодисын солилцоонд шаардлагатай энергийн 38%-ийг хангадаг [11]. Тэгвэл өөх-тосны солилцооны эмгэгийн үед илрэх нэг өвчин бол судасны хатуурал буюу атеросклероз бөгөөд түүний үүсэх гол шалтгаан нь холестеринийг зайлуулагч үүрэг бүхий өндөр нягттай липопротеины цусанд агуулагдах хэмжээ буурч, холестеринийг зөөвөрлөдөг бага нягттай липопротеины хэмжээ өсөх үзэгдэл юм [1,2,12]. Бид энэхүү судалгаагаар өөх-тосны солилцоонд оролцож, түүний хэмжээг бууруулах үйлдэлтэй шинэ нэгдлийг нийлэгжүүлэх гарган авах зорилгоор хүнс болон уламжлалт анагаах ухаанд өргөн ашигладаг ургамал болох чинжүү буюу бивлэнгээс ялгасан пиперины уламжлалт пиперингуминины хүчлийг нийлэгжүүлэн гарган авлаа. Бивлэн буюу *P. longum* нь хавдар, үрэвсэл, таргалалт, зүрх судасны өвчин, нян, мөөгөнцрийн эсрэг шинж чанартай бөгөөд элэг хамгаалах, дархлааг тэтгэх, өвчин намдаах, цусан дахь өөх-тос бууруулах идэвхтэй ургамал юм [15]. Пиперин нь бивлэнд агуулагдах идэвхтэй үндсэн нэгдэл бөгөөд Монгол ардын анагаах ухаанд өөх-тосны солилцоог хянах, зүрхний цусан хангамжийн дутагдал буюу ишеми өвчний үед өргөн хэрэглэдэг байна [4]. Ургамлаас алкалоидыг давс хэлбэрээр ба чөлөөт суурийн байдлаар ялгах хоёр үндсэн арга байдаг. Бид давс байдлаар ялгах

амьтантай харьцуулахад цусан дахь TG хэмжээг 2 дахин, TC ба LDL-C хэмжээг тодорхой түвшинд бууруулсан ($p < 0.005$) байна. Шинээр нийлэгжүүлэн гарган авсан GB-COON нэгдэл (V бүлэг) нь эмгэг загварын бүлгийн туршилтын амьтдынхтай харьцуулахад TC, TG ба LDL-C-г ач холбогдол бүхий 4.93, 1.15 ба 1.11 мм/л хэмжээгээр тус тус буулгасан бол HDL-C хэмжээ 0.07 мм/л ($p < 0.005$)-ээр өссөн үр дүн үзүүлсэн байна.

уламжлалт аргыг хэрэглэн пиперинийг ялгаж, улмаар химийн урвалд оруулж, пиперлонгуминины хүчлийг гарган авав. Гарган авсан тухайн бодисын молекул жинг ESI-масс спектрийн аргаар тодорхойлоход m/z : 332.07 [M+H]⁺, бүтэц, байгууламжийг СЦР-ын аргаар тодорхойлоход C₁₈H₂₁O₅N молекул томъёотой ба түүний спектр пиперлонгумининтэй, GBN [5,6] төстэй боловч молекул бүтцийн хувьд GBN-ээс ялгарах нь 3-метил бамбайн хүчлийг амид бүлэгт холбосон юм.

Lü ба бусад, 2009; Solanki ба Jain, 2010; Wang ба бусад, 2010; Lin ба бусад, 2011 [4] нарын судалгаанаас харахад 14 хоногийн турш өөх-тосоор баялаг тэжээлээр тэжээсэн хархны цусан дахь өөх-тосны илүүдлийн үндсэн биомаркер болох TC, TG and LDL-C өссөн байхад HDL-C хэмжээ буурсан байдаг. Иймд липидын солилцооны эстроген дааврын нөлөөнөөс зайлсхийхийн тулд уг судалгаанд эрэгчин хулганыг ашиглан [13] туршилтын амьтдыг өөх-тосоор баялаг тэжээлээр тэжээж, цусан дахь липидын хэмжээг өсгөн туршилтын загвар болгов. Өөх-тосны солилцооны өөрчлөлтийг засах эмчилгээнд статины бүлгийн симвастатин, ловастатин, правастатин зэрэг эмүүдийг ууж хэрэглэдэг. Эдгээрээс симвастатинийг өргөн хэрэглэх ба энэ нь 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза ферментийг идэвхгүйжүүлэх үүрэгтэй өөх-тосны илүүдлийг бууруулах үйлчилгээтэй эмийн бэлдмэл юм. Энэхүү ГМГ-КоА-редуктаза фермент нь холестерин болон бусад

изопреноидын нийлэгжилтэд оролцдог мевалоны хүчлийн урвалын катализатор болдог. Симвастиныг 10 мг/кг биеийн жинд тооцон 14 хоногийн турш амаар олгоход TC and LDL-C хэмжээг бууруулж байсан бол TG and HDL-C хэмжээнд нөлөөлөл үзүүлээгүй байна [4]. Бидний судалгаагаар симвастатин нь мөн холестерин, триглицерид, бага нягттай липопротеины хэмжээг бууруулж байсан бол өндөр нягттай липопротеины хэмжээ өссөн байна. Шинээр нийлэгжүүлэн гарган авсан нэгдэл болох пиперлонгуминины хүчил GBCOON нь бусад бүлгүүдээс хамгийн өндөр идэвх үзүүлсэн буюу нийт холестерин (TC)-ы хэмжээг 4.93 мм/л, триглицерид (TG)-н хэмжээг 1.15 мм/л, бага нягттай липопротеин (LDL)-г 1.11 мм/л хэмжээгээр тус тус бууруулсан бол их нягттай липопротеины (HDL)-н хэмжээ 0.19 мм/л-ээс 0.26 мм/л болтлоо өссөн дүн үзүүлсэн нь бусад судлаачдын үр дүнтэй дүж байгаа болно. Ургамлын өөрийх нь өвөрмөц чанар түүнийг хүн ба мал эмнэлэгт өргөн хэрэглэх боломжийг олгох ба өндөр тунгаар хэрэглэсэн тохиолдолд үхэлд хүргэдэггүй бөгөөд хоруу чанаргүй байна. Биеийн

жингийн 3 гр/кг-аар тооцон амаар нэг удаа олгох болон архаг хоруу чанарыг 90 хоногийн турш судлахад ямар нэг сөрөг нөлөө үзүүлээгүй. Иймээс цочмог хоруу чанарын судалгаагаар 3-5 г/кг-аар олгоход ямар нэг үхэлд хүргээгүй болохыг судалгаагаар тогтоосон байна [14]. Гэсэн хэдий ч, түүний жимс нь туршилтын загварт үр тогтохоос сэргийлэх идэвх үзүүлсэн тул хээлтэй буюу жирэмсэн болон лактацийн үед хэрэглэхээс зайлсхийх шаардлагатай [15]. Бидний судалгаагаар эмгэг загвар үүсгэсэн бүлгийг туршилтын бусад бүлгүүдтэй харьцуулахад өөх-тосны хэмжээ тодорхой ач холбогдол бүхий хэмжээгээр буурсан ба ялангуяа пиперлонгуминины хүчил нь өөх-тосны илүүдэлтэй туршилтын хулганы цусан дахь нийт холестерин, триглицеридын хэмжээг хоёр дахин, бага нягттай липопротеины хэмжээг 1.3 дахин тус тус бууруулж, өндөр нягттай липопротеины хэмжээ 1.3 дахин өссөн дүн үзүүлсэн нь гиперлипидемийн эсрэг өндөр идэвхитэй функциональ нэгдэл болох пиперлонгуминины хүчлийг GB-COON нийлэгжүүлэн гарган авсан байна.

ДҮГНЭЛТ

Пиперины уламжлалт нэгдэл пиперлонгуминины хүчил (GBN-COON)-г нийлэгжүүлэн гарган авч, бүтэц, байгууламжийг ^{13}C ба ^1H СЦР болон ES масс спектрометрийн аргаар тус тус тодорхойлов. Пиперлонгуминины хүчил цусан дахь нийт

холестерин, триглицерид, бага нягттай липопротеины хэмжээг бууруулж, их нягттай липопротеиныг ихэсгэж байгаа нь түүнийг гиперлипидемийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэж болох нэгдэл болохыг харуулж байна.

ТАЛАРХАЛ

Энэхүү судалгааны ажлыг Өвөр Монголын их сургуулийн Монгол эм судлалын хүрээлэнд БНХАУ-ын Байгалийн шинжлэх ухааны

сангийн (2009ZX0913-103) санхүүжилтээр хийж гүйцэтгэв.

АШИГЛАСАН БҮТЭЭЛИЙН ЖАГСААЛТ

[1] World Health Organization. (2013). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/

[2] Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. (2005). Cholesterol treatment trialists (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:

- Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 366(9493), 1267-1278.
- [3] Bai Y. and Sun, Q. (2016). Fine particulate matter air pollution and atherosclerosis: mechanistic insights. *Biochim. Biophys. Acta*. 1860 (12), 2863–2868.
- [4] Lidao B., Shimin B. and Borijihan G. (2012). Hypolipidemic effects of a new piperine derivative GB-N from *Piper longum* in high-fat diet-fed rats. *Pharmaceutical Biology*. 50:8, 962-967 doi: 10.3109/13880209.2012.654395
- [5] Jin Z., Borjihan G., Zhao R.G. and Sun Z., Hammond G.B. and Uryu T. (2009). Antihyperlipidemic compounds from the fruit of *Piper longum* L. *Phytotherapy research*, 23 (8), 1194-1196
- [6] Wu S., Sun C., Pei S., Lu Y. and Pan Y. (2004). Preparative isolation and purification of amides from the fruits of *Piper longum* L. by upright counter-current chromatography and reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 1040(2), 193-204.
- [7] Liu J., Bi Y., Luo R. and Wu X. (2011). Simultaneous UFLC–ESI–MS/MS determination of piperine and piperlonguminine in rat plasma after oral administration of alkaloids from *Piper longum* L.: Application to pharmacokinetic studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 879(27), 2885-2890. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.08.018.
- [8] National Medicinal Plants Board. *Agrotechniques of Selected Medicinal Plants*. (2014). Global Print & Pack, New Delhi, India vol. II, pp. 71-74.
- [9] Монгол улсын эмийн бүртгэлд шинээр бүртгэгдсэн эмийн жагсаалт, 2013
- [10] Монгол улсын эмийн бүртгэлд шинээр бүртгэгдсэн эмийн жагсаалт, 2015
- [11] Н.Эрдэнэхүү. (2008). Судас Хатуурал ба Липидийн Солилцооны Эмгэг. *Инноваци - Шинэ Санаа, Шинэ Нээлт*, 3, 5-3
- [12] Г.Наранцэцэг, Ц.Хайдав, А.Өлзийхутаг. (1992). Туршлагын амьтдад загварчилж үүсгэсэн атеросклерозын үед өөх тосны солилцоо алдагдах байдал, түүнд хөдөөгийн бираагийн бэлдмэлийн үзүүлэх идэвх. *Монголын анагаах ухаан*, 1, 79
- [13] Tikkanen M.J. (1996). Estrogens, progestins and lipid metabolism. *Maturitas*, 23 Suppl, S51–S55.
- [14] Chanda D., Shanker K., Pal A., Lugman S., Bawankule D.U., Mani D., et al. (2009). Safety evaluation of Trikatu, a generic Ayurvedic medicine in Charles foster rats. *J Toxicol Sci*. 34, 99–108.
- [15] Suresh K., Jitpal K., Suman, Sunil S. (2011). Overview for various aspects of the Health benefits of *Piper Longum* Linn. fruit. *J Acupunct Meridian Stud*. 4(2), 134–140.

Antihyperlipidemic activity of newly synthesized piperlonguminine acid

Mungunnaran D.¹, Gereltu B.², Bayarmaa B.^{3*}

¹-Institute of Chemistry and Chemical Technology, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

²-Institute of Mongolian Medicine Chemistry, Inner Mongolia University, China

³-Mongolian University of Life Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

*Corresponding author: bayarmaa_iao@muls.edu.mn

ABSTRACT

Abnormalities in lipid metabolism cause many diseases, including atherosclerosis. By this study, we proposed to synthesize a novel derivative from piperine and identify its hypolipidemic effect. For this, piperlonguminine acid (GBN-COOH) was synthesized as a piperine derivative from Piper longum Linn. successfully. The molecular structure of the GBN-COOH was confirmed by ¹³C and ¹H NMR, ES-MS methods and it was administered orally to high-fat diet fed rats. Compared with model rats, oral administration of GB-COOH at dose of 10 mg/kg to hyperlipidemic rats could significantly decrease the levels of serum TC, TG, and LDL-C by the amount of 4.93 mm/L, 1.15 mm/L, and 1.11 mm/L, respectively, with increase of HDL-C level from 0.19 mm/L to 0.26 mm/L. Thus, the synthesized piperlonguminine acid could be a useful candidate in the treatment of anti-hyperlipidemia.

KEY WORDS: piperin, piper longum, cholesterol, atherosclerosis, syntesis