



А.А. Коберник¹, И.А. Кравченко^{1,2}, В.Б. Ларионов², Н.В. Овчаренко², А.И. Александрова¹,
Е.Г. Пыхтеева³, Д.В. Большой³

Биофармацевтическое и фармакологическое изучение образцов рапы Куяльницкого лимана

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,

²Физико-химический институт имени А.В. Богатского НАН Украины, г. Одесса,

³Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

Ключові слова: протизапальна дія, рапа Куяльницького лиману, каррагінановий набряк.

Ключевые слова: противовоспалительное действие, рапа Куяльницкого лимана, каррагинановый отек.

Key words: anti-inflammatory activity, Kuyalnic Liman saline, model of carrageenan edema.

Показано, що рапа Куяльницького лиману може бути відновлена із сухих зразків. Запропонований метод дозволяє стандартизувати вміст солей у відновленій рапі, незважаючи на коливання вмісту солей у її нативній формі. Аплікації з нативної та відновленої рапи Куяльницького лиману сприяють скороченню часу лікування. На моделі каррагінанового набряку встановлено, що рапа Куяльницького лиману проявляє помірну протизапальну дію.

Показано, что рапа Куяльницкого лимана может быть восстановлена из высушенных образцов. Предложенный метод позволяет стандартизировать содержание солей в восстановленной рапе, несмотря на колебания содержания солей в ее нативной форме. Аппликации из нативной и восстановленной рапы Куяльницкого лимана способствуют сокращению сроков лечения. На модели каррагинанового отека установлено, что рапа Куяльницкого лимана проявляет умеренное противовоспалительное действие.

Was shown that Kuyalnic Liman saline can be restore from the dry salt. This method allows to standardize the content of salts in restoring saline. Applique of native and restored Kuyalnic Liman saline can use for reduction of chronic inflammatory processes. Was shown that Kuyalnic Liman saline has anti-inflammatory activity on the model of carrageenan edema.

В течение последних нескольких десятков лет, в связи с коренным пересмотром базисной медикаментозной терапии, в результате наличия побочных эффектов, отмеченных во многих крупномасштабных исследованиях в Украине и за рубежом, внимание ученых все больше привлекают препараты естественного происхождения, которые обладают терапевтическим эффектом. Научно-технический прогресс в области медицины несколько не уменьшает использования сегодня издревле известных естественных факторов: лечебных пелоидов, солей, минеральных вод [1,2].

Рапа, как и пелоид, широко используется с лечебной целью, чаще всего, в виде общих и местных целевых ванн. Рапа – сложный, высококонцентрированный, обычно насыщенный различными солями раствор, который покрывает пелоидные отложения.

На Куяльницком курорте как ведущий лечебный фактор используется лиманная рапа. По химическому составу Куяльницкая рапа относится к хлоридно-магниевого группы минеральных вод. Кроме того, в них определяются соединения железа, серы, марганца, фосфора, азота, а также такие микроэлементы, как йод, бром, свинец, молибден и др. Они существенно влияют на биологическую активность рапы [3,4].

Одним из факторов, обуславливающих лечебное действие рапы, является ее большая теплопроводность, в сравнении с обычной водой. Тепло, которое поглощается, приводит к расширению поверхностных сосудов кожи и увеличивает кровоток. Существенную

роль в формировании гиперемии играют биологически активные вещества, которые содержатся в рапе. В ваннах из рапы существенно снижена теплоотдача путем испарения [5,6].

При воздействии рапы возникают деформации термочувствительных структур кожи, в них улучшается отток крови и поступление жидкости в капиллярное русло, активируются факторы противосвертывающей системы крови и уменьшаются тромбообразующие реакции тромбоцитов. Снижение количества антител в крови приводит к активации процессов иммунитета. Указанные процессы, вместе со стимуляцией регенерации, способствуют быстрому рассасыванию воспалительного очага. К непрямої реакції організму відноситься покращення окислювальних процесів в життєво важливих органах, зменшується набряк тканин [6,7].

Одним из параметров, позволяющих оценить высокую терапевтическую активность солевых растворов и перспективность их использования в практической медицине, является биологическая активность [8].

Во время лечебных процедур с использованием рапы в организме человека активируется каскад специфических адаптивных реакций, которые характеризуются неодинаковыми сдвигами в активности гуморально-регулируемых систем.

Минеральный состав рапы, упомянутый выше, также играет важную роль в обеспечении лечебного эффекта, т. к. при проведении бальнеопроцедур ионы различных неорганических веществ диффундируют из солевого

раствора к поверхности тела больного. При этом на патологический процесс реагируют все физиологические системы [3,8].

Успешное целенаправленное применение природных морских и лиманных ванн возможно лишь в условиях санаторно-курортного режима [3,9].

Цель работы

С целью расширения круга потребителей и возможности использования солевых процедур в амбулаторных и домашних условиях, изучить возможность получения сухой самовосстанавливающейся рапы и осуществить ее восстановление из высушенных образцов, а также провести сравнительное изучение нативного и восстановленного солевого раствора по физико-химическим свойствам и противоотечному воздействию на модели каррагинан-индуцированного отека.

Материалы и методы исследования

Для получения сухого концентрата рапы Куяльницкого лимана ее нативная форма подвергается высушиванию в специальных выпаривательных чашках в сушильном шкафу при $t=60^{\circ}\text{C}$ или 120°C до постоянного веса.

Плотность рапы определяли гравиметрическим методом после взвешивания отмеренного объема анализируемой жидкости [10].

Определение содержания катионов кальция и магния в анализируемых образцах проводили титриметрическим методом (комплексометрическое титрование), используя в качестве титранта раствор Трилона Б [10].

Общее содержание осаждаемых нитратом серебра анионов определяли по методу Мора [10].

Содержание восстанавливающих примесей определяли титрованием раствором перманганата калия в кислой среде [10].

Тяжелые металлы определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на многоканальном атомно-эмиссионном спектрометре типа ЭМАС-200 ССД. Рассчитывали средние показатели из 5 определений.

Для изучения противовоспалительного и противоотечного действия лиманной рапы на модели каррагинанового отека [11] измеряли объем (в см^3) и ширину (см) отека задней конечности животных (через 24 часа после введения раствора б-каррагинана). После этого проводили соответствующую обработку конечности в течение 20 мин: на пораженную конечность на-

кладывали марлевую повязку (несколько слоев), предварительно смоченную нативной или восстановленной рапой, подогретой до 37 и 42°C , и фиксировали снаружи полиэтиленовой или резиновой пленкой.

Результаты и их обсуждение

Для анализа получено несколько образцов рапы с различным содержанием солей. В большинстве проб содержание солей колебалось в диапазоне от 20 до 35%, в зависимости от времени года.

Рапа высушена при 60 и 120°C . Восстановление рапы осуществляли путем получения раствора соответствующей концентрации солей в дистиллированной воде. Сравнительные результаты представлены в *табл. 1*.

Как видно из приведенных данных, при восстановлении рапы из высушенных при разной температуре образцов получены растворы, которые соответствуют исходной рапе по показателям плотности, pH, количеству восстанавливающих примесей. В восстановленных образцах содержание хлоридов, фосфатов и магния практически не отличалось от нативной рапы или же различия между значениями находились в пределах ошибки эксперимента. Следует отметить, что количество определяемого кальция, тем не менее, резко уменьшается при выпаривании рапы. Это обусловлено тем, что в нативной рапе кальций представлен преимущественно в виде $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, который при нагревании (50°C и более) образует нерастворимый осадок CaCO_3 .

Полученные результаты свидетельствуют о возможности восстановления рапы из высушенных образцов.

Таким образом, для восстановления нативной рапы из высушенных образцов, с целью восстановления минерального состава рапы, возможно использование солей, высушенных как при 60°C , так и при 120°C . Но, вместе с тем, следует отметить, что данные образцы внешне отличались: концентрат рапы, полученный путем высушивания при 120°C , имеет желтовато-серый цвет, причиной этому, по всей видимости, служит наличие в рапе органических веществ, которые при 120°C подвергаются сжиганию; соль же, полученная путем высушивания при 60°C , белого цвета и имеет более привлекательный вид. Поэтому для дальнейших исследований использовали соль, полученную при 60°C , чтобы восстановленная рапа и по минеральному, и по органическому составу была идентична нативной.

Таблица 1

Содержание основных катионов, анионов и восстанавливающих примесей в образцах рапы

Содержание солей	pH	Плотность, г/см ³	Восстанавливающие примеси, (мг*экв/г соли)	Хлориды/фосфаты, (мг/г соли)	Ca ²⁺ , (мг/г соли)	Mg ²⁺ , (мг/г соли)
В нативной рапе	7,2	1,1576 ± 0,0010	0,054± 0,003	548,45± 0,48	8,28± 0,015	103,68± 0,08
В восстановленной рапе(высушенной при 60°C)	7,18	1,1581 ± 0,0020	0,052± 0,002	543,04± 0,36	3,56± 0,004	99,36± 0,09
В восстановленной рапе (высушенной при 120°C)	7,21	1,1573 ± 0,0012	0,0506± 0,009	535,45± 0,14	3,84± 0,07	86,40± 0,1

Таблица 2

Содержание тяжелых металлов (мг/кг)

Металлы	Zn	Cd	Fe	Pb	Mn	Cu	Ni	Cr	Hg
В соли Куяльницкого лимана	0,413	0,0052	17,402	0,806	0,174	1,05	0,696	0,0004	0,06241
Возможный диапазон колебания	10-300	0,01-0,7	7000-550000	2-200	100-4000	2-100	10-1000	5-3000	0,01-0,3

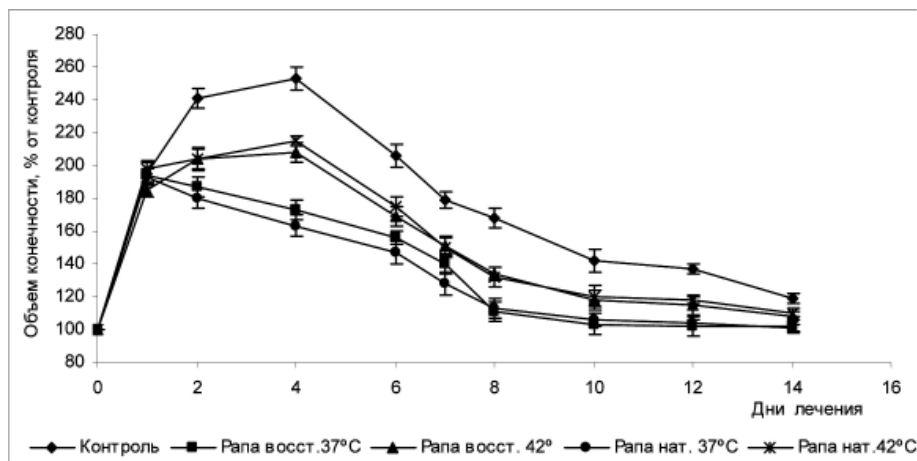


Рис. 1. Сравнительное влияние образцов рапы на изменение объема задних лап крыс при каррагинановом воспалении (см³).

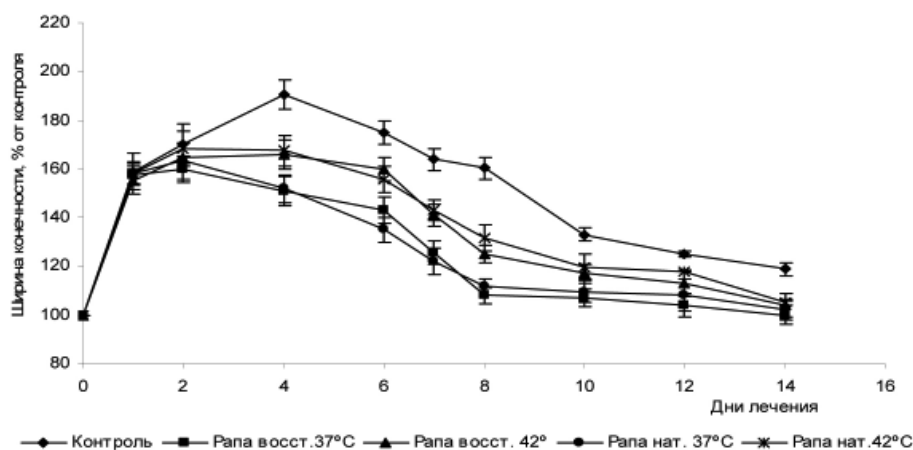


Рис. 2. Сравнительное влияние образцов рапы на изменение диаметра отека задних лап крыс при каррагинановом воспалении (см).

Для определения антропогенного воздействия на отложения пелоида и состав рапы в частности, методом атомно-эмиссионной спектрометрии изучено содержание в ней тяжелых металлов (табл. 2).

Показано, что в соли Куяльницкого лимана концентрация всех ионов металлов находится в пределах допустимого диапазона [12].

Исследование противовоспалительной активности нативной и восстановленной рапы проведено на модели каррагинанового отека.

Использовали природную и восстановленную из сухой соли рапу с концентрацией солей 30% (исходя из концентрации нативной рапы). Растворы использовали для аппликаций в 2 температурных режимах – 37°C и 42°C.

Из полученных результатов следует, что действие восстановленной рапы по противовоспалительному эффекту достоверно не уступает нативной. Установлено, что солевые аппликации более эффективны при температуре 37°C, так как в этом температурном режиме и нативная, и восстановленная рапа показала достоверно лучший противовоспалительный эффект (рис. 1, 2).

В ходе эксперимента установлено, что в контрольной группе животных воспалительная реакция достигла своего пика на 4 сутки после введения флогенного агента и сохранялась на достаточно высоком уровне вплоть до 12 опытного дня, в то время как у групп животных, которые подвергались лечебным процедурам природной и восстановленной рапой степень воспалительной реакции начала постепенно снижаться уже на вторые (аппликации при температуре 37°C) и четвертые сутки

(аппликации при температуре 42°C), и к концу срока лечения она практически отсутствовала (рис. 1, 2).

Таким образом, применение рапы в качестве самостоятельного лечебного фактора позволяет к 8–10 дню наблюдения практически восстановить исходный объем пораженной конечности, а противовоспалительный эффект при использовании восстановленной рапы не отличается от воздействия такового природной.

Исходя из полученных результатов, можно прийти к выводу о целесообразности использования природной и восстановленной рапы в качестве противовоспалительного и противоотечного средства.

Выводы

Получен препарат сухой рапы из нативной рапы Ку-

яльницкого лимана и изучен его состав. Сушка рапы возможна в условиях не более 60°C, так как полученная соль обеспечивает при восстановлении рапу, идентичную нативной как по минеральному, так и по органическому составу. При повышении температуры высушивания состав солей существенно не изменяется, чего нельзя сказать об органической составляющей. Применение нативной и восстановленной рапы в качестве самостоятельного лечебного фактора позволяет практически восстановить исходный объем пораженной конечности в течении 8–10 дней лечения, а противовоспалительный эффект при использовании восстановленной рапы не отличается от такового природной. Температурный оптимум солевых компрессов равен 37°C.

Литература

1. Трапезникова Н.К. Препараты из лечебной грязи и рапы / Н.К. Трапезникова, Л.П. Орлова. – Томск, 1983. – С. 93–96.
2. Холопов А.П. Исцеляющая грязь / Холопов А.П., Аванесов В.Н., Плохое В.В. – Краснодар, 1998. – 312 с.
3. Холопов А.П. Новые грязевые препараты и современные методы грязелечения / А.П.Холопов // Сан.-кур. лечение и отдых в Анапе. – 1998. – №2. – С. 28–30.
4. Золотарева Т.А. О роли химического фактора в биологическом действии лечебной грязи / Т.А. Золотарева // Вопр. курортол. – 1988. – №2. – С. 50–52.
5. Царфис П.Г. Лечебные грязи и другие природные теплоносители / П.Г. Царфис, В.Б. Киселев. – М., 1990. – 127 с.
6. Вайсфельд Д.Н. Лечебное применение грязей / Д.Н. Вайсфельд, Т.Д. Голуб – К., 1980.
7. Лещинский А.Ф. Лечение воспалительных заболеваний (пеллоидотерапия, противовоспалительные препараты и их сочетания) / А.Ф. Лещинский, З.И. Зуза. – К., 1976. – 112 с.
8. Ушаков В.Г. Определение коэффициентов диффузии в лечебной грязи / В.Г. Ушаков // Изв. Сев.-Кав. научного центра высшей школы. Технические науки. – 1985. – №3. – С. 35–38.
9. Самутин Н.М. Актуальные проблемы пеллоидотерапии / Н.М. Самутин, Н.Г. Кривобоков // Вопр. курортол. – 1997. – №3. – С. 33–35.
10. Цитович И.К. Курс аналитической химии / Цитович И.К. – М., 1994.
11. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / Morris C.J. // Methods Mol. Biol. – 2003. – V. 225. – P. 115–121.
12. Алексеев Ю.В. Тяжелые металлы в почвах и растениях / Ю.В. Алексеев. – М., 1987.

Сведения об авторах:

Коберник А.А., аспирант каф. фармацевтической химии ОНУ имени И.И. Мечникова.
Кравченко И.А., д. биол. н., профессор каф. фармацевтической химии ОНУ имени И.И. Мечникова.
Ларионов В.Б., к. биол. н., м. н. с. отдела физико-химической фармакологии ФХИ имени О.В. Богатского.
Овчаренко Н.В., к. биол. н., м. н. с. отдела физико-химической фармакологии ФХИ имени О.В. Богатского.
Александрова А.И., к. биол. н., доцент каф. фармацевтической химии ОНУ имени И.И. Мечникова.
Большой Д.В., к. биол. н., ведущий н. с. отдела гигиены и токсикологии Украинского НИИ медицины и транспорта.
Пыхтеева Е. Г., к. хим. н., ведущий н. с. отдела гигиены и токсикологии Украинского НИИ медицины и транспорта.

Адрес для переписки:

Коберник Алена Александровна. 65058, г. Одесса, ул. Довженко, 9а.
Тел.: (096) 367 01 89.
E-mail: koberni@mail.ru