

УДК: 615.07:582.272.462

І. М. Владими́рова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов*

*Національний фармацевтичний університет***Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*

ЛАМІНАРІЇ СЛАНІ, ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ

У статті наведена загальна характеристика роду ламінарія, морфологічні особливості різних видів ламінарії, хімічний склад, фармакологічна активність, препарати та особливості застосування сланей ламінарії в медицині. Обґрунтована необхідність удосконалення існуючої та створення сучасної нормативної бази, стандартизації сировини та розробки національної монографії, яка б відповідала сучасним вимогам та була гармонізована з Європейською фармакопеєю

Ключові слова: стандартизація; ламінарія; фармакологічні властивості, застосування; препарати

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Створення єдиної державної законодавчої бази з контролю якості лікарської рослинної сировини є важливим завданням сьогодні. Оскільки Україна взяла курс на інтеграцію в Європейський Союз, Державна фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Актуальним завданням на даному етапі є розробка і введення монографій на лікарську рослину сировину у відповідності з сучасними вимогами Європейської Фармакопеї.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Рід ламінарія (*Laminaria*) нараховує близька 30 видів, причому тільки 3 з них зростають у південній півкулі: 2 види — біля берегів Бразилії на великій глибині (70–80 м), 1 вид — у південних берегів Африки. Решта видів поширена у північній півкулі; більше всього видів ламінарій у Тихому океані. Отруйних рослин серед них немає, проте більшість з них в їжу не вживається через незвичний смак та грубу консистенцію. Різні види ламінарії дещо відрізняються за складом, що обумовлено різноманітністю якісного складу та кількісного вмісту речовин морської води, її температури, а також різних умов освітленості. На сьогодні на фармацевтичному ринку можна зустріти декілька різновидів ламінарії. У продаж для харчових і кормових цілей найчастіше надходять: ламінарії японська і цукриста. З інших видів ламінарієвих лікарською і технічною сировиною є

кучерява ламінарія, вузька ламінарія, пальчато-розсічена і північна ламінарія [1, 9, 11, 20, 28].

Ці види мають загальні морфологічні ознаки: основна частина слані (талому) ламінарії — непоцленовані пластини ременеподібної, лінійної чи широколанцетної форми, довжиною 100–120 см, шириною 10–35 см, товщиною не менше 0,03 см. Пластина щільна, слизиста, м'яка, з хвилястими краями. Поверхня шкіряста, гладка чи зморшкувата, вкрита білим шершавим нальотом солей. Помітна темна серединна смуга, що складає половину ширини пластини і відмежована найчастіше двома подовжніми рядами складок. Можливі розриви пластинки по краях і посередині. Подекуди на обох поверхнях пластини помітні темні, однакові в обрисі і співпадаючі за розташуванням плями — вмістища спор. Біля основи пластинка звужується у стовбур довжиною 3–70 см, який не містить слизових каналів і закінчується коренеподібними ризоїдами [1, 9, 15].

Здобувають та використовують тільки дворічну ламінарію, оскільки вона більша за розмірами, накопичує максимум біологічно активних речовин (БАР) і містить менше води. Водорості збирають, виловлюючи їх за допомогою спеціальних жердин з вилоподібною пружиною на кінці, на яку намотують слані. Крім того, також заготовляють свіжі слані, винесені на берег приливами. Слані промивають від піску та мулу, сушать на сонці, викладаючи тонким шаром на тканині, брезенті або картоні.

Запаси дворічної (промислової) ламінарії в різні роки складали від 520 до 760 тис. т, з

© І. М. Владими́рова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов, 2011

них біля берегової зони Японського моря — 200–350 тис. т, біля південного узбережжя Сахаліну — 20–60 тис. т, біля Малої Курильської гряди — 300–350 тис. т сирих водоростей. Обсяги заготівлі можуть складати 100–150 та 250–300 тис. т відповідно, тобто всього близько 500 тис. т сирової або 60–70 тис. т повітряно-сухої ламінарії. Як маточник слід залишати у кожному районі не менше 10 % запасу дворічних сланей ламінарії. Оптимальний термін заготівлі — червень-липень [1, 19, 22].

Розроблена біотехнологія культивування ламінарії в прибережних водах Примор'я (Японське море) у дво — та однорічному циклах. Середній врожай — 50–60 т/га сирової водорості або 6–12 т/га повітряно-сухої ламінарії щорічно при однорічному циклі вирощування або один чи два рази на рік — при дворічному циклі. Крім того, у Примор'ї діють кілька водоростевих господарств з вирощування ламінарії [5–7].

У медицині використовують слані ламінарії (*Thalli Laminariae*). Готова сировина має вигляд щільних шкірястих пластин із **хвилястими** (ламінарія цукриста), рівними (ламінарія японська) або хвилясто-рваними (ламінарія пальчаторозсічена і ламінарія Клоустона) краями. Висушена ламінарія, як правило, яскраво-оливкового, зеленувато-бурого, червоно-бурого або чорнувато-зеленого кольору. Поверхня сланей при висиханні покривається солодкуватим білим нальотом [3].

Лікувальна дія ламінарії насамперед обумовлена сполуками йоду, що містяться у водорості, оскільки він є важливим компонентом тироксину, виявляє лікувальний ефект при порушенні функції щитоподібної залози, спричиненому нестачею йоду, а також тимчасово пригнічує посилений обмін речовин, обумовлений гіперфункцією щитоподібної залози.

Йод входить до складу гормонів щитоподібної залози, що прискорює тканинне окиснення. У фізіологічних концентраціях тироксин покращує асиміляцію білка, засвоєння фосфору, кальцію і заліза, активує деякі ферменти. Йод морської капусти регулює менструальний цикл, діяльність яєчників і щитоподібної залози, зменшує патологічні прояви преклімаксу, зменшує в'язкість крові, знижує тиск судин і артеріальний тиск. В експериментах на щурах зі штучно викликаним гіпотиреозом застосування морської капусти супроводжувалось зворотним розвитком захворювання, причому дія препаратів морської капусти була ефективнішою, ніж для неорганічних препаратів йоду [2, 10, 18, 25, 27, 29].

Одними з найбільш поширених БАР водоростей є полісахариди, що характеризуються широким спектром фармакологічної дії та ши-

роко застосовуються у фармацевтичній, харчовій промисловостях та різних галузях народного господарства.

Основним полісахаридом ламінарії є альгінова кислота, що являє собою лінійний полімер, що складається із залишків зв'язаних β -(1 → 4)-глікозидними зв'язками D-мануронової та α -(1 → 4)-глікозидними зв'язками L-гулурунової кислот (мол. м. 200 кДа). Вміст L-гулурунової кислоти в молекулі складає 30–60 %.

Альгінова кислота є гетерогенною речовиною, співвідношення між мануроновою та гулуруновою кислотами в різних її фракціях коливається від 3:1 до 1:1. У молекулах альгінової кислоти містяться фрагменти з почергово зв'язаних мануронової та гулурунової кислот і блоки, що містять тільки мануронову і тільки гулурунову кислоти. Останні компоненти є відносно стійкими до гідролітичних впливів, що дозволяє шляхом поєднання гідролізу і фракціонування збагачувати фракцію альгінової кислоти L-гулурунідом. В результаті такого збагачення утворюється продукт, який, як поліелектроліт, має виражену здатність вибірково зв'язувати двовалентні іони [2, 8].

Альгінова кислота є міжклітинною речовиною і одним з компонентів клітинних стінок водоростей. За своїми функціями вона нагадує пектин, що міститься в ягодах і фруктах квіткових рослин. При екстрагуванні зазвичай у розчин переходить в основному полімануронова кислота, а полігулурунонова залишається в клітинних стінках і маскується целюлозою. У водоростях альгінова кислота міститься у вигляді солей — альгінатів у кількості до 30 % сухої маси. Вона слабо розчинна у воді, при цьому утворює в'язкий колоїдний розчин. Альгінова кислота здатна поглинати 200–300-кратну кількість води (за масою), що обумовлює широке застосування альгінатів у промисловості.

Найбільш продуктивними продуцентами альгінової кислоти є *L. saccharina* (L.) Lamour, *L. digitata* (Hunds.) Lamour і *L. cloustoni* Edm. (*L. hyperborea*). Вміст альгінової кислоти у сланях ламінарії витримує сезонні коливання. Так, у *L. digitata* (Hunds.) Lamour, що зростає поблизу Іспанії, вміст альгінатів досягає максимуму в травні (26,1 %), а у серпні й січні зменшується до 14 %.

У ламінаріях міститься до 21 % полісахариду ламінарину (ламінарану), що складається із залишків β -D-глюкопіранозів зі зв'язками 1 → 3 (рідше — 1 → 6) у лінійних ланцюгах і 1 → 6 — у розгалужених. При неповному гідролізі ламінарину утворюється дисахарид ламінарибіоза [2, 9, 16, 24].

Крім альгінової кислоти і ламінарину, в ламінарії знайдені й інші полісахариди. Так, *L. saccharina* (L.) Lamour і *L. digitata* (Hunds.) Lamour містить целюлозу — 5,7 % і 3,7 % відповідно. У сланях *L. religiosa* міститься сульфатований полісахарид фукоїдан. При кислотному гідролізі фукоїдану утворюється фуеоза (до 60 %), хронові кислоти, галактоза (4 %) та близько 1,5 % ксилози.

З ламінарії вузької *L. angustata* Kjellm., а потім і з інших видів ламінарій (*L. japonica* Aresch., *L. fragilis*, *L. diabolica*) отримана нова амінокислота алкалоїдного типу — ламінін (триметил-(5-аміно-5-карбоксил)-амоній діоксалат) [2, 9].

У ламінарії цукрової містяться стерини, вміст яких складає 0,2 %. У складі стеринів переважає фукостерин (87 %), присутні також 24-метилхолестерин (11 %), холестерин (0,05 %), 24-кетохолестерин (0,05 %) та сарингостерин (1,8 %).

У різних видах ламінарії, зокрема в ламінарії цукрової, знайдені оксиліпіни — моногідроксиненасичені жирні кислоти та 13(S)-гідроксигексадекатетраєнова кислота, в *L. sinclairii* — дивінілові ефіри жирних кислот. Це свідчить про присутність у водоростях активних ліпоксигеназ з ω-6-специфічністю. Ліпіди ламінарієвих представлені кількома класами: нейтральні, глікозилдіацилгліцериди (гліколіпіди) та фосfolіпіди, які різняться за структурою та виконують різні функції в рослинах [14].

Водорості мають здатність вилучати з морської води та акумулювати різні елементи. Так, концентрація магнію в ламінарієвих водоростях перевищує таку у морській воді в 9–10 разів, сірки — в 17 разів, бром — в 13 разів. За кількістю деяких хімічних елементів водорості значно переважають наземні рослини, а кількість йоду (0,15-0,54 %) в ламінарієвих у декілька тисяч разів більша, ніж в наземній флорі [2, 9, 25]. Більша частина йоду знаходиться у вигляді йодидів, йодатів, а також йодоорганічних сполук (моноіодотирозину, дийодотирозину тощо). Встановлено, що вміст йоду в ламінарії, яка зростає у північних регіонах, більший, ніж у ламінарії, яка зростає південніше. В 1 кг ламінарії міститься стільки йоду, скільки його розчинено у 100000 л морської води. Вміст йоду в мурманській *L. digitata* (Hunds.) Lamour досягає 1,5 % сухої сировини [9, 18].

Вміст йоду коливається залежно від місця зростання водоростей, пори року, періоду заготівлі та аналізу рослин на вміст йоду, а також від того, яка частина рослини була використана для визначення йоду. Вважається, що вміст йоду

збільшується з віком ламінарії. Старі водорості містять зазвичай більше йоду, ніж молоді. Причому максимальний вміст йоду морськими водоростями спостерігається у червні.

Крім того, ламінарії містять вітаміни С (до 111 мг%), B₁₂ (0,04-0,05 мкг/г сухої сировини), B₁, B₂, D, каротин, віолаксантин, а також бурі пігменти — фукоксантин, неоксантин, неофукоксантин тощо, які маскують хлорофіл. У бурих водоростях міститься, крім хлорофілу А, хлорофунин (хлорофіл С, або γ-хлорофіл) [2, 9, 10].

Фітогормони та вітаміни, що містяться в ламінарії, стимулюють репарацію слизових оболонок носа, порожнини рота, кишечника, жіночих статевих органів [2, 13].

При експериментальному дослідженні порошку ламінарії встановлена проносна дія препарату, яка обумовлена здатністю полісахаридів набрякати в шлунково-кишковому тракті. Збільшуючись в об'ємі, вони викликають подразнення рецепторів слизової оболонки кишечника, що приводить до посилення перистальтики і сприяє його спорожненню. Окремі дані свідчать про вміст у сланях ламінарії водорозчинної речовини (або речовин), здатної безпосередньо збуджувати моторику кишечника [2, 9, 17].

Антисклеротичний ефект ламінарій пояснюється не лише високим вмістом йоду. В них присутній антагоніст холестерину — бетаситостерин. Він сприяє виведенню атеросклеротичних утворень на внутрішніх стінках судин. Крім того, БАВ водоростей активізують ферментні системи організму, що теж сприяє очищенню судин. Зниження змісту холестерину в крові великою мірою пояснюється і наявністю в ламінарії поліненасичених жирних кислот типу омега-3 [4, 10, 26].

Морська капуста має й антикоагулянтні властивості, тобто перешкоджає підвищеному згортанню крові і знижує ризик утворення тромбів. У зниженні протромбінового індексу (один з найважливіших лабораторних показників, що дозволяє контролювати схильність до тромбоутворення) важливу роль відіграють вітаміни B₆, С, ніотинова кислота та інші, що містяться в морській капусті [2, 10].

У реалізації протипухлинного ефекту ламінарії задіяні декілька механізмів. Волокна водорості, які не перетравлюються в шлунково-кишковому тракті, прискорюють проходження фекальних мас по кишечнику, а її полісахариди завдяки сорбційним властивостям зв'язують і перешкоджають всмоктуванню канцерогенів і радіонуклідів. Крім того, (1→3) — β-глюкан блокує ферментативну активність кишкової

флори (яка відіграє важливу роль у метаболічній активації канцерогенів) і стимулює імунну відповідь організму. Альгінати і ламінарин гальмують мутагенний вплив ксенобіотиків на генетичний апарат клітини. БАР ламінарії пригнічують метаболізм стеролів в організмі, сприяють підтримці фізіологічного мікробіоценозу кишечника.

Протипоказань до вживання морської капусти та застосування препаратів з неї небагато: підвищена чутливість до йоду, гострі захворювання органів травлення та нирок, туберкульоз легень, фурункульоз, вугрові висипання, хронічна піодермія, геморагічні діатези, кропивниця [2, 10, 23].

Завдяки різноманітному складу БАР з різною фармакологічною активністю препарати морських водоростей з успіхом можуть бути використані для створення лікувальних та профілактичних засобів у різних сферах медицини [12, 13, 21]. **Слані ламінарії мають різноманітну фармакологічну дію і широко застосовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва лікарських засобів проносної, антисклеротичної («Слані ламінарії», «Ламінарид»), протизапальної, антацидної, радіопротекторної, репаративної, гемостимулювальної («Альгігель»), детоксикаційної («Альгісорб»), кровоспинної («Альгіпор», «Альгімаф»), протимікробної («Альгофін») дії, а також засобів, що регулюють обмінні процеси в організмі («Др. Тайсс Нова фігура») [10].**

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Слід наголосити, що розширення арсеналу лікарських засобів на основі рослинної сировини, підвищення вимог до якості фітопрепаратів вимагає і нових підходів до їх аналізу і стандартизації. Всі ці аспекти обґрунтовують необхідність удосконалення методів стандартизації та контролю якості й вихідної лікарської рослинної сировини.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи на даному етапі було обґрунтування вибору рослинного об'єкта — сланей ламінарії для підтвердження необхідності та важливості розробки нормативної аналітичної документації, яка б відповідала сучасним вимогам до якості лікарської рослинної сировини.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Враховуючи різноманітний склад БАР, слані ламінарії і на сьогодні залишаються перспек-

тивною сировиною для розробки лікарських засобів. Проведений аналіз препаратів ламінарії, що представлені на фармацевтичному ринку України, свідчить про відсутність лікарських засобів тиреотропної дії, хоча здавна відомий цей вид фармакологічної активності для йодовмісних сполук ламінарії.

2. З метою створення лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань щитоподібної залози, враховуючи сучасні вимоги до якості лікарської рослинної сировини, обґрунтована необхідність удосконалення нормативної бази, стандартизації сировини та розробки національної монографії, яка б відповідала сучасним вимогам та була гармонізована з Європейською фармакопеєю.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Атлас лекарственных растений России / под общ. ред. акад. РАМИ и РАСХН, проф. В. А. Быкова — М., 2006. — 345 с.
2. Биологически активные вещества и другие природные соединения морских водорослей / А. И. Азарашвили — Тбилиси, 1980. — 334 с.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе биологически активных веществ / под ред. В. Г. Беспалова и В. Б. Некрасовой. — СПб.: Эскулап, 2000. — 468 с.
5. Инструкция по биотехнике культивирования ламинарии сахаристой в двухгодичном цикле в условиях Белого моря / В. Н. Макаров. — Мурманск: СевПИПРО, 1982. — 59 с.
6. Инструкция по биотехнологии культивирования ламинарии японской в двухгодичном цикле у берегов Приморья / Т. Н. Крупнова. — Владивосток: ТИНРО, 1984. — 37 с.
7. Инструкция по биотехнологии культивирования ламинарии японской в одногодичном цикле у берегов Приморья / Т. Н. Крупнова. — Владивосток: ТИНРО, 1984. — 33 с.
8. Исследование состава бурых водорослей Белого моря с целью дальнейшей переработки / Н. В. Коровкина // Химия растительного сырья. — 2007. — № 1. — С. 59–64.
9. Ламинария сахаристая (син. Морская капуста) *Laminaria saccharina* (L.) Lamour (Аналитический обзор) / Б. М. Зузук // Провизор. — 2004. — № 8. — С. 26–30.
10. Ламинария сахаристая (син. Морская капуста) *Laminaria saccharina* (L.) Lamour (Анали-

- тический обзор) / Б. М. Зюзук // Провизор. — 2004. — № 9. — С. 25–31.
11. Ламинария японская. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Ю. Е. Петров. — М. : Изд-во ГУГК, 1976. — 255 с.
 12. Лекарственные растения в народной медицине / В. П. Махлаюк. — Саратов, 1991. — 357 с.
 13. Лечебные препараты водорослевого происхождения / Л. К. Добродеева. — Архангельск, 1997. — 24 с.
 14. Липиды двух видов бурых водорослей рода *Laminaria* / С. В. Хотимченко // Химия природных соединений. — 1999. — № 1. — С. 22-26.
 15. Определитель бурых водорослей северных морей СССР / А. Д. Зинова. — М.-Л. : Изд-во АН СССР, 1953. — 115 С.
 16. Подкорытова А. В. Обоснование и разработка ионозависимых полисахаридов при комплексной переработке морских водорослей : автореф. дис. ... докт. техн. наук. — М., 1996. — 46 с.
 17. Практическая фитотерапия / Т. А. Виноградова. — М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб. : Издат. дом «Нева», «Валерии СПД», 1998. — 640 с.
 18. Пути предупреждения патологии щитовидной железы при действии радиации и эндемии / В. Н. Корзун // Межд. журнал радиационной медицины. — 2001. — № 1–2. — С. 214.
 19. Распределение и количественные показатели промысловых водорослей сублиторали Мурмана (Баренцево море) / Е. И. Блинова // Растительные ресурсы. — 1965. — Т.1, Вып. 4. — С. 583–590.
 20. Систематика некоторых дальневосточных видов рода *Laminaria* Lamour. Новости систематики низших растений / Ю. Е. Петров. — Л. : Наука, 1972. — 475 с.
 21. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л. А. Хоменко. — К. : Книга плюс, 2001. — 207 с.
 22. Состояние и перспективы развития марикультуры водорослей / Е. И. Блинова // Рыбное хозяйство. — 1984. — № 8. — С. 33–37.
 23. Фитотерапия и фитотерапевтика : руководство для врачей / Соколов С. Я. — М. : Медицинское информационное агентство, 2000. — 976 с.
 24. Функциональные свойства альгинатов и их использование в лечебно-профилактическом питании / А. В. Подкорытова // Вопросы питания. — 1998. — № 3. — С. 26–29.
 25. Харчування в умовах широкомасштабної аварії та її наслідків / В. Н. Корзун // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 11-12. — С. 99–105.
 26. Целебный дар моря / Л. А. Зубов. — Архангельск : АОВК, 1997. — 154 с.
 27. Щитовидная железа у детей : последствия Чернобыля / Л. Н. Астахова — Минск, 1996. — 214 с.
 28. Estimation of dietary iodine and bromine intakes of Ukrainians / K. Shiraishi // J. of Radio-analytical and Nuclear Chemistry. — 1999. — № 1, Vol. 242. — P. 199-202.
 29. Seaweed Resources in Europe: Uses and Potentials / J. Wiley // Guiry&Blunden (eds.). — 1991. — 432 p.

УДК: 615.07:582.272.462

**ЛАМИНАРИИ СЛОЕВИЩА, ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА
ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ**

Владимирова И. Н., Георгиянц В. А., Котов А. Г.

В статье представлена общая характеристика рода ламинария, морфологические особенности различных видов ламинарии, химический состав, фармакологическая активность, препараты и особенности применения слоевищ ламинарии в медицине. Обоснована необходимость усовершенствования существующей и создание современной нормативной базы, стандартизации сырья и разработки национальной монографии, которая соответствовала бы современным требованиям и была гармонизированной с Европейской фармакопеей.

Ключевые слова: стандартизация; ламинария; фармакологические свойства; применение; препараты

UDK: 615.07:582.272.462

**THALLI OF LAMINARIA, SUBSTANTIATION OF CHOICE FOR
THE FARMACOPICIAL STANDARDIZATION**

Vladimirova I. N., Georgiyanc V. A., Kotov A. G.

In the article a general description of family laminaria, morphological features of different types of laminaria, chemical composition, pharmacological activity, preparations and features of application of thallies laminaria in medicine were presented. The necessity of improvement existing and creation of modern normative base, standardizations of raw material and development of national monograph, proper modern requirements and will be harmonized with the European pharmacopoeia is substantiated.

Key words: standardization; laminaria; pharmacological properties; application; drugs

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17,
Кафедра якості, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ НФаУ
Тел. (057) 731-92-76

Надійшла до редакції:

27.04.2011 р.