

WACŁAW BANASZKIEWICZ, MICHAŁ DROBNIK

NIEKTÓRE WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE WODY
„MARYSIEŃKA” ZE ŹRÓDŁA W CIEPLICACH – ZDROJU

SOME PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF THE HEALING WATER
„MARYSIEŃKA” FROM THE SPRING IN CIEPLICE – ZDRÓJ

Zakład Tworzyw Uzdrawiskowych, Państwowy Zakład Higieny
60-821 Poznań, ul. Słowackiego 8/10
Kierownik: dr T. Latour

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach prześledzono niektóre właściwości farmakodynamiczne wody leczniczej „Marysieńka”. Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono istotne czynniki biologiczne badanej wody na gospodarkę lipidową i mineralną ustroju.

Wodę leczniczą „Marysieńka” ze źródła w Cieplicach – Zdroju na podstawie analizy jej składu fizyko-chemicznego należy sklasyfikować jako wodę ciepliczą 0,06% fluorowo – siarczanowo – wodorowęglanowo – sodową. Woda „Marysieńka” w lecznictwie balneologicznym w postaci kuracji pitnych stosowana jest od dawna. Szczególnie korzystne jej efekty kliniczne obserwowano w infekcyjnych chorobach nerek i dróg moczowych [1, 2, 4, 5, 6], w skazie moczanowej [3] oraz w profilaktyce próchnicy zębów [8].

Kuracje pitne tą wodą budziły jednak i budzą nadal wiele kontrowersji odnośnie jej stosowania terapeutycznego. Przyczyną rozbieżności poglądów o leczniczym stosowaniu wody „Marysieńka” w formie kuracji pitnej jest duża zawartość fluoru w jej składzie chemicznym (11 mg/l), która to wartość przewyższa kilkakrotnie (3 – 5 razy) dopuszczalne maksymalne stężenia (1,725 mg/l) tego pierwiastka w wodach pitnych [7].

Obserwacje kliniczne nie potwierdziły jednak działania toksycznego wód fluorkowych, z którymi codzienne spożycie fluoru waha się w granicach 4–5 mg, gdyż cała zawartość tego pierwiastka ma być wydalona przez nerki [9].

Śledząc dostępne piśmiennictwo dotyczące biologicznego działania wody „Marysieńka” przy zastosowaniu jej *per os*, autorzy tych prac w ostatecznym wyniku wiążą jej oddziaływanie na ustrój z zawartym w jej składzie fluorem. Analizując jednak skład chemiczny wody „Marysieńka” należy stwierdzić, iż fluorki występują tutaj w otoczeniu innych jonów, znajdujących się w znacznych ilościach i o znanej aktywności biologicznej (sód, potas, wapń, chlorki, siarczyny, wodorowęglany, krzemiany). Uwzględniając zdolność fluoru do kompleksowania wielu pierwiastków, należy przyjąć możliwość jego interakcji z wspomnianymi wyżej jonami, co prowadzić może do zmiany siły i kierunku jego działania (synergizm, antagonizm?).

Powyższe wątpliwości skłoniły nas do przesłедzenia w warunkach doświadczalnych, jakie właściwości farmakodynamiczne posiada woda „Marysieńka”, zastosowana w formie kuracji pitnej, w porównaniu z analogicznymi badaniami nad biologicznym działaniem czystego fluorku sodu (badania w toku). Uzyskane wyniki badań pozwolą na dokładniejszą interpretację zależności działania biologicznego fluorku w kompleksie jonów zawartych w badanej wodzie, a fluorem w postaci czystej soli sodowej stosowanej w lecznictwie. Umożliwi to poznanie jego działania biologicznego i uściślenie wskazań i przeciwwskazań do kuracji pitnej wodą „Marysieńka”.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania żółciopędne przeprowadzono na świnkach morskich szczepu laboratoryjnego, o masie około 350 g. Ilość żółci wypływającej z przewodu żółciowego odczytywano co 15 minut w ciągu 1 godziny przed podaniem badanej wody. Następnie zwierzętom podawano dożołądkowo badaną wodę w ilości 10,7 i 21,4 cm³/kg m.c. (masy ciała) i nadal mierzono ilość wydalanej żółci co 15 minut w ciągu 2 godzin. Grupę kontrolną stanowiły świnki morskie otrzymujące wodę wodociągową w tych samych dawkach jak zwierzęta badane.

Badania moczopędne przeprowadzono na grupach szczurów po 12 sztuk w każdej. Przed badaniem zwierzęta głodzono przez 12 godzin (dostęp do wody *ad libitum*), a następnie zwierzętom poszczególnych grup podawano sondą dożołądkowo badaną wodę w jednorazowych dawkach 3,6 i 10,7 cm³/kg m.c. Grupę kontrolną stanowiły szczury otrzymujące wodę wodociągową w tych samych dawkach. Wydalanie moczu mierzono objętościowo co godzinę przez okres 5 godzin.

Badania biochemiczne przeprowadzono na szczurach rasy *Wistar*, samcach, o masie ciała 200 ± 10 g. Zwierzęta karmiono dietą bezfluorową.

Przed badaniem zwierzęta podzielono na następujące grupy:

- I – grupę doświadczalną, w której zwierzętom podawano sondą dożołądkowo badaną wodę w jednorazowej dawce dziennej 14,3 cm³/kg m.c., przez okres 20 i 40 dni,
- II – grupę doświadczalną, w której zwierzęta miały dostęp tylko do badanej wody, która stanowiła wodę pitną w ilości *ad libitum* przez okres 20 i 40 dni,
- III – grupę zwierząt kontrolnych, otrzymujących wodę wodociągową w tych samych dawkach i okresie czasu jak w grupie badanej.

Każda grupa zwierząt obejmowała 2 podgrupy liczące po 15 sztuk w każdej. W trakcie trwania doświadczeń obserwowano zachowanie się zwierząt oraz kontrolowano 1 raz w tygodniu przyrosty masy ciała.

Krew do badań biochemicznych pobierano z serca szczurów, po ich uprzednim uspieniu pentobarbitem sodowym.

Oznaczenia gazometryczne wykonano za pomocą analizatora równowagi kwasowo-zasadowej typu 206 firmy Plastomed.

Sód i potas oznaczano za pomocą mikroanalizatora biologicznego zasad typu OP-206/1.

Białko całkowite oznaczano metodą biuretową, frakcje białkowe metodą elektroforezy żel-agaroza, a odczytu dokonywano densytometrem DS-1 firmy Cormay.

Poza tym oznaczano poziom: cholesterolu całkowitego, frakcji HDL cholesterolu, lipidów całkowitych, trójglicerydów, glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego, elektrolitów (wapń, magnez) oraz morfologię i rozmaz krwi obwodowej. Badania te wykonano metodami powszechnie stosowanymi w tego typu oznaczeniach.

Uzyskane wyniki badań opracowano statystycznie, posługując się testem *t-Studenta*. Jako znamienność statystyczną przyjęto prawdopodobieństwo hipotezy zerowej $P \leq 0,05$.

WYNIKI

Wpływ na zachowanie się zwierząt i ich przyrosty masy ciała

Zarówno u szczurów otrzymujących badaną wodę „Marysieńka” dożołądkowo w jednorazowej dawce dziennej $14,3 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c., jak i u zwierząt otrzymujących do picia *ad libitum* tylko tę wodę, w trakcie 40-dniowej obserwacji nie stwierdzano zmian w ich zachowaniu, ruchliwości, wyglądzie zewnętrznym oraz w przyroście masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną zwierząt.

Wpływ na wydalanie moczu

Badana woda lecznicza „Marysieńka” podana szczurom dożołądkowo w jednorazowej dawce $3,6$ i $10,7 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c. nie powodowała istotnych zmian w ilości wydalonego moczu w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej, otrzymującymi wodę wodociągową w takich samych dawkach.

Wpływ na wydalanie żółci

Badana woda lecznicza podana dożołądkowo świnkom morskim w jednorazowej dawce $10,7$ i $21,4 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c., nie powodowała istotnych różnic w ilości wydalonej żółci w porównaniu z grupą kontrolną zwierząt otrzymujących wodę wodociągową w takich samych dawkach.

Wpływ na niektóre wykładniki gospodarki tłuszczowej

Uzyskane wartości liczbowe oznaczanych wskaźników gospodarki tłuszczowej zestawiono w tabeli I. Jak wynika z powyższego zestawienia, badana woda „Marysieńka” podawana szczurom dożołądkowo przez okres 20 i 40 dni, w jednorazowej dawce dziennej $14,3 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c. oraz w grupach zwierząt otrzymujących badaną wodę jako wodę pitną w ilości *ad libitum*, powodowała statystycznie znamienne spadki cholesterolu całkowitego, lipidów całkowitych i trójglicerydów oraz wzrost frakcji HDL cholesterolu całkowitego. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w uzyskanych wartościach w zależności od czasu i sposobu stosowania badanej wody.

Tabela I. Poziom tłuszczów w surowicy krwi szczurów eksponowanych na wodę „Marysieńka” (wartości średnie i odchylenia standardowe)
Level of lipids in the blood serum of rats exposed to the water „Marysieńka” (mean values and standard deviations)

Grupa	Cholesterol całkowity mmol/l	HDL mmol/l	Lipidy całkowite g/l	Trójglicerydy mmol/l
Kontrolna	$2,08 \pm 0,22$	$0,58 \pm 0,20$	$10,3 \pm 1,2$	$1,08 \pm 0,28$
20 dni $14,3 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c.	$1,53^* \pm 0,13$	$1,08^* \pm 0,22$	$5,7^* \pm 1,2$	$0,55^* \pm 0,13$
20 dni <i>ad libitum</i>	$1,54 \pm 0,20$	$1,04^* \pm 0,12$	$5,6^* \pm 1,1$	$0,57^* \pm 0,14$
40 dni $14,3 \text{ cm}^3/\text{kg}$ m.c.	$1,40^* \pm 0,13$	$1,10^* \pm 0,19$	$6,1^* \pm 1,3$	$0,59^* \pm 0,17$
40 dni <i>ad libitum</i>	$1,56^* \pm 0,16$	$1,33^* \pm 0,13$	$6,5^* \pm 0,6$	$0,62^* \pm 0,20$

* różnice statystycznie znamienne dla $P \leq 0,05$

Wpływ na niektóre wykładniki gospodarki białkowej

Badana woda lecznicza podawana szczurom w sposób, dawkach i czasie jak wyżej, nie wywierała istotnego wpływu na poziom białka całkowitego oraz frakcji albuminowo-globulinowych w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej.

Wpływ na niektóre wykładniki gospodarki węglowodanowej

W oznaczeniach poziomu glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami grup badanych, a kontrolną.

Wpływ na wybrane wykładniki gospodarki elektrolitowej

W surowicy krwi szczurów eksponowanych na badaną wodę, po 20 dniach jej stosowania, obserwowano statystycznie znamienne spadki poziomu wapnia oraz wyraźne tendencje spadkowe sodu i magnezu oraz wzrostowe potasu. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w uzyskanych wartościach oznaczanych elektrolitów w zależności od czasu i sposobu stosowania badanej wody.

Wpływ na równowagę kwasowo-zasadową

Woda lecznicza „Marysieńka” podawana szczurom dożołądkowo w jednorazowej dawce dziennej 14,3 cm³/kg m.c. oraz u zwierząt otrzymujących do picia *ad libitum* tylko tę wodę nie powodowała, poza nieznaczną tendencją do spadku, istotnych zmian w zachowaniu się pH krwi szczurów. Uległy natomiast istotnym zmianom pozostałe wskaźniki równowagi kwasowo-zasadowej.

Po 20 dniach stosowania badanej wody obserwowano statystycznie znamienne spadki prężności dwutlenku węgla (pCO₂), stężenia wodorowęglanów (HCO₃⁻), nadmiaru zasad (BE), standardowego nadmiaru zasad (SBE), nadmiaru zasad osocza (BEp), zasad buforowych osocza (BBp), saturacji tlenem (O₂SAT), całkowitej zawartości tlenu (O₂CT) oraz całkowitego dwutlenku węgla (TCO₂). Zaznaczyć należy, iż wspomniane wyżej zmiany były wyraźniej nasilone w grupie zwierząt otrzymujących badaną wodę do picia *ad libitum*.

Odmienne obrazy zmian obserwowano po 40 dniach stosowania badanej wody, zwłaszcza w grupie zwierząt otrzymujących do picia *ad libitum* tylko tę wodę. pH krwi wykazywało tendencje wzrostowe. Poza tym obserwowano statystycznie znamienne wzrost prężności dwutlenku węgla, stężenia wodorowęglanów, nadmiaru zasad, standardowego nadmiaru zasad, nadmiaru zasad osocza, zasad buforowych osocza oraz całkowitego dwutlenku węgla.

Wpływ na morfologię i rozmaz krwi obwodowej

Badana woda lecznicza stosowana u szczurów dożołądkowo przez okres 40 dni w jednorazowej dawce dziennej 14,3 cm³/kg m.c. oraz grupie zwierząt otrzymujących do picia *ad libitum* tylko tę wodę w takim samym okresie czasu, nie wpływała w sposób istotny na obraz krwi obwodowej i jej rozmaz.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań należy stwierdzić, że woda „Marysieńka” stosowana u szczurów dożołądkowo przez okres 40 dni w jednorazowej dawce dziennej 14,3 cm³/kg m.c. (co w przeliczeniu odpowiada podaniu dorosłemu człowiekowi o masie 70 kg jednorazowo 1000 cm³ badanej wody), jak i u zwierząt otrzymujących do picia w tym samym okresie czasu tylko tę wodę w ilości *ad libitum*,

nie wywierała ona istotnego wpływu na zachowanie, ruchliwość, wygląd zewnętrzny oraz przyrosty masy ciała szczurów w porównaniu z grupą kontrolną zwierząt.

Badana woda wpływała natomiast w sposób istotny na oznaczane parametry gospodarki lipidowej. Już po 20 dniach jej stosowania w sposób i dawce jak wspomniano wyżej, obserwowano statystycznie znamienne spadki poziomu cholesterolu całkowitego, lipidów całkowitych, trójglicerydów oraz wzrost frakcji HDL cholesterolu. Fakt powyższy wskazuje na korzystny wpływ wody „Marysieńka” na metabolizm gospodarki tłuszczowej. Zaobserwowane zjawisko, potwierdzone badaniami klinicznymi, mogłoby stać się przyczynkiem do stosowania badanej wody jako środka wspomagającego w leczeniu zaburzeń gospodarki tłuszczowej takich jak: hipercholesterolemia, hiperlipemia, hipertrójglicydemia. Obserwowany wzrost frakcji HDL cholesterolu może mieć także pewne znaczenie kliniczne w praktyce jako czynnik przeciwmiażdżycotwórczy.

Śledząc oznaczane wskaźniki gospodarki elektrolitowej stwierdzono, że badana woda powoduje statystycznie znamienne spadki poziomu wapnia w surowicy krwi badanych szczurów. Zjawisko to można by tłumaczyć znanym powszechnie faktem zwiększonej penetracji jonu wapniowego do wnętrza komórek pod wpływem fluoru zawartego w tej wodzie i intensywniejszego wykorzystania go do procesów kościotwórczych.

Analizując uzyskane wartości wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej należy stwierdzić, iż badana woda już po 20 dniach jej stosowania prowadzić może do powstania wyrównanej kwasicy metabolicznej. Długotrwała ekspozycja szczurów na badaną wodę (40 dni), zwłaszcza w grupie zwierząt otrzymujących do picia *ad libitum* tylko tę wodę, prowadzić może do odmiennego zjawiska tj. do wyrównanej zasadowicy metabolicznej. Mechanizm powstania tych zmian jest zapewne procesem złożonym, a zarazem trudnym do interpretacji. Zaburzenia te są zapewne procesem niekorzystnym. Zarówno kwasica jak i zasadowica mogą wywierać niekorzystny wpływ na aktywność wielu enzymów, co może prowadzić do zaburzeń metabolicznych.

Nie obserwowano wpływu badanej wody na oznaczane parametry gospodarki białkowej, węglowodanowej, a także na skład morfologiczny krwi obwodowej i jej rozmaz. Badana woda nie wykazuje również działania żółciopędnego u świnek morskich i moczopędnego u szczurów.

WNIOSKI

1. Woda lecznicza „Marysieńka” podawana szczurom przez okres 40 dni, nie wpływała w sposób istotny na zachowanie, ruchliwość, wygląd zewnętrzny oraz przyrosty masy ciała zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Badana woda „Marysieńka” powodowała statystycznie znamienne spadki poziomu cholesterolu całkowitego, lipidów całkowitych, trójglicerydów, wapnia oraz wzrost frakcji HDL cholesterolu w surowicy krwi szczurów.
3. Badana woda „Marysieńka”, po 20 dniach jej stosowania prowadzić może do powstania wyrównanej kwasicy metabolicznej. Długotrwała ekspozycja szczurów (40 dni) na tę wodę powodować może powstanie wyrównanej zasadowicy metabolicznej.
4. Badana woda nie wpływa w sposób istotny na śledzone wskaźniki gospodarki białkowej. Nie wykazuje również działania żółciopędnego u świnek morskich i moczopędnego u szczurów.

W. Banasziewicz, M. Drobnik

SOME PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF THE HEALING WATER
„MARYSIEŃKA” FROM THE SPRING IN CIEPLICE – ZDRÓJ

Summary

On the ground of the performed experimental investigations it has been shown that the „Marysieńka” water, given to rats intragastrically in a single daily dose of 14,3 cm³/kg body weight for the spans of 20 and 40 days and in the some spans of time as drinking water *ad libitum*, causes a statistically significant decrease of the levels of total cholesterol, total lipids, triglycerides, and an increase of the HDL fraction of cholesterol. Within the range of the investigated parameters of electrolytic economy a statistically significant fall of the level of calcium and decrease tendencies of sodium, magnesium and increase tendencies of potassium in the blood serum of the examined animals could be observed.

After 20 days of the administration of the investigated water both intragastrically in a single daily dose of 14,3 cm³/kg body weight and in the animals that were receiving that water as drinking water *ad libitum* a marked compensated metabolic acidosis was observed. A long-lasting exposition of the rats (40 days) to that water may lead to the rise of compensated metabolic alkalosis.

No essential influence of the studied water on the indicators of protein and carbohydrate metabolism and on the morphological composition of the peripheral blood and its smear was noted. The studied water shows no cholagogic effect in guinea-pigs, nor any diuretic effect in rats.

PIŚMIENICTWO

1. Dobrzęcki W.: Wpływ wody ze źródła „Marysieńka” w Cieplicach na kamicę nerkową, zakażenie i przewlekłą niewydolność nerek. Praca doktorska, Wrocław 1960.
2. Koziół A., Marut A.: Wyniki leczenia chorych z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek kuracją pitną (woda mineralna „Marysieńka”). Baln. Pol. 1974, 19, 1, 57.
3. Koziół A., Marut A., Skiba W.: Wpływ wody ze źródła „Marysieńka” na gospodarkę kwasu moczowego u chorych na szakę moczową. Baln. Pol. 1975, 20, 1–2, 155.
4. Koziół A., Marut A.: Wpływ wody ze źródła „Marysieńka” na zachowanie się bakteriurii i chorych z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Baln. Pol. 1975, 20, 1–2, 159.
5. Lorenz J., Otręba J., Stolarczyk J.: Wpływ kuracji pitnej wody „Marysieńka” na florę bakteryjną dróg moczowych. Baln. Pol. 1973, 4, 491.
6. Samsonowicz J., Szewczyk Z.: Próby leczenia uzdrowskiego pyelonephritis. Sympozjum Nefrologiczne. Zeszyt Streszczeń Zjazdu, Wrocław 1961.
7. Wigdorowicz-Makowerowa N.: Fluor w stomatologii. PZWL, Warszawa 1955.
8. Wigdorowicz-Makowerowa N.: Profilaktyka fluorkowa próchnicy zębów. PZWL, Warszawa 1979.
9. Wiktor Z.: Zagadnienie fluoru w balneologii. Materiał sesji naukowej 2 lutego 1966, Wrocław 1968.

Otrzymano: 1997.04.30