



Turba maddelerinin insan derisinden geçirgenliğinin in vitro olarak değerlendirilmesi André-M. Beer

a,c, HE Junginger b, , J. Lukanov c,d, P. Sagorchev

CD

^A Naturopati Bölümü, Blankenstein Hastanesi, Hattingen, Almanya b Farmasötik Teknoloji Bölümü, Gorlaeus Laboratories, Leiden/Amsterdam İlaç Araştırma Merkezi, Leiden Üniversitesi, PO Box 9502, 2300 RA Leiden, Hollanda Bad Kissingen Institute for Medical Hydrology eV, Bad Kissingen, Almanya Biyofizik Bölümü, Tıp Fakültesi, Plovdiv Üniversitesi, Plovdiv, Bulgaristan

18 Mart 2002'de alındı; revize edilmiş şekliyle 11 Haziran 2002'de alındı; 16 Aralık 2002'de kabul edildi

Soyut

Turba ve çeşitli turba özleri, çeşitli klinik endikasyonlar için başarıyla uygulanmıştır. Fiziko-termal etkilerinden oldukça ayrı olarak, yeni çalışmalar, turba içeren maddelerin sözde "kimyasal etkilerine" işaret etmektedir. Bu etkiler, düz kas (SM) dokusunun spontan kasılma aktivitesinin (SCA) uyarıcı bir tepkisini içerir. Ancak etkiler, turbanın doğal olarak oluşan bileşenleri olarak farmakolojik olarak aktif maddelerin olası geçirgenliğine bağlıdır. Turba, çeşitli ürünlerin bir karışımı olduğundan, SM dokusu üzerindeki biyolojik aktivitelerine dayalı olarak çeşitli turba tiplerini incelemek gereklidir. Kutanöz turba tedavisinin farmakolojik aktivitesini tartışmasız bir şekilde kanıtlamak için, bu aktif maddelerin eksizye edilmiş insan derisi boyunca in vitro permeasyon ölçümleri kullanılabilir.

HPLC analizi, sulu turba özlerinin fulvik ve ulmik asitlerin suda çözünür bileşiklerinin 18 fraksiyonuna kadar içerdiğini ortaya çıkardı. Bu bileşiklerin, SM dokusunun kasılma aktivitesi üzerinde uyarıcı bir tepkiye sahip olduğu bulunmuştur. İn vitro difüzyon çalışmaları, bu maddelerin tam kalınlıktaki insan derisi (kalınlık: 200 µm-1) boyunca geçirgenliğinin oldukça seçici olduğunu ve ortaya çıkan uyarıcı aktivitenin, nüfuz edilen fraksiyona bağlı olduğunu göstermiştir. Özellikle, HPLC fraksiyonları 7-11 ve 14, insan derisine nüfuz edebilmektedir. 7-11. Fraksiyonlar, SCA'nın SM üzerinde 90 dakikadan fazla orta derecede uyarıcı bir etki gösterirken, 14. fraksiyon en güçlü uyarıcı etkiyi gösterir, ancak 87 dakika sonra bastırılır. Bu sonuçlar, turba tedavisi ile deri tedavisinin, klinik uygulamada turba tedavisinin ilave "kimyasal" etkisini açıklayan biyolojik olarak aktif fulvik ve ulmik asit türevlerinin transkutanöz permeasyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. © 2003 Elsevier Science BV Tüm hakları saklıdır.

Anahtar Kelimeler: Turba; Düz kaslar; Geçirgenlik; Fulvik asit; Ulmik asit

1. Giriş

Turba ve çeşitli turba müstahzarları, klinik tıbbın balneolojik pratiğinde başarıyla kullanılmıştır (Beer, 1998). Termal etkiler (fiziksel

turbanın etkileri) iyi incelenmiştir ve açıkça kanıtlanmış faydalı klinik etkiler göstermektedir (Kleinschmidt ve diğerleri, 1985).

Bununla birlikte, bir kimyasal bileşenin de deri turba tedavisinin klinik başarısına katkıda bulunabileceğine dair pek çok gösterge vardır çünkü iyi bilinen fiziko-termal etkilere katkıda bulunamayan çeşitli farmakolojik etkiler bulunmuştur. Bu kimyasal etkiler antibac gösterir

Sorumlu yazar. Tel.: +31-71-527-4308; faks: +31-71-527-4565.

E-posta adresi: junginge@chem.leidenuniv.nl (HE Junginger).

terial özellikler (Naglitsch, 1983), antiviral özellikler (Klöcking ve diğerleri, 2000), prostaglandin sentezi üzerinde bir etki ve düz kas (SM) dokusunun spontan kasılma aktivitesi (SCA) üzerindeki uyarıcı etkiler (Kauffels, 1990; Sagorchev ve diğerleri) diğerleri, 1999; Beer ve Lukanov, 1998; Beer ve diğerleri, 2000a,b). Sulu turba ekstraktlarının SM dokusunun kontraktilitesi üzerindeki uyarıcı etkilerinin incelenmesi, uyarıcı özelliklerden düşük moleküler ağırlıklı maddelerin (<1000 Da) sorumlu olduğunu göstermiştir. Turbadan izole edilen fulvik, ulmik ve hümik asitlerin turbanın biyolojik etkileri düşünüldüğünde özel bir öneme sahip olduğu bulunmuştur (Beer ve diğerleri, 2000a). Bu organik asitlerin (türevlerinin) 2 adreno ve D2 dopamin reseptörü üzerinde etkili olduğu gösterilebilir (Beer ve ark. 2000b).

Bulunan ek terapötik etkilerden sorumlu kimyasal maddeleri tanımladıktan sonra, bu aktif hidrofilik maddelerin insan derisinden nüfuz etmesinin mümkün olup olmadığı ve bu ek etkilerin açıklaması olabileceği kanıtlanmalıdır. Bununla birlikte, genel olarak turba bileşiminin çok karmaşık olduğu ve ayrıca turbadan gelen kaynağa bağlı olarak farklılık gösterdiği iyi bilinmektedir. Ek olarak, turbaların kalitesi ve bileşimi, menşe yeri, menşe bitkilerinin birincil türleri ve tüm çevresel faktörler yelpazesi gibi birçok farklı faktöre bağlıdır. Ayrıca, birçok bileşiğin tam yapı aydınlatması, ekstraksiyon işlemi sırasında oksitlendikleri ve çoğu durumda yüksek ve düşük moleküler bileşiklerin çok bileşenli ekstraktları analiz edildiğinden engellenir. Turba bileşimleri üzerine mevcut literatür ayrıca gallik, vanilik ve protokateşik asit türevlerinin, aynı zamanda farmakolojik olarak aktif miktarlarda insan derisine nüfuz edebilen sulu turba özlerinde de bulunduğunu gösterir (Tuschen, 1994; Tuschen ve Beer, 1995).

Sulu turba ekstraktları hakkında daha sonra yapılan çalışmalar, ağırlıklı olarak hem HPLC hem de farklı farmakolojik etkileri ile karakterize edilebilen fulvik ve ulmik asit türevlerinden oluştuğunu göstermektedir (Beer ve diğerleri, 2002).

Bu çalışmanın amacı, izole edilmiş tam kalınlıktaki insan derisinde in vitro difüzyon çalışmaları için sulu turba özü olarak elde edilen HPLC karakterli fulvik ve ulmik asit türevlerini kullanmak ve elüatların insan derisine difüzyondan sonraki farmakolojik etkilerini, orijinal özü.

2. Materyal ve yöntemler

2.1. örnek hazırlama

100 g taze turbaya (kaynak: Wulfes Neudorf- Platendorf, Almanya) 20 g bi-distile su eklendi. Bu karışım 25 °C'de 24 saat saklandı . Bu süspansiyonun bir gramı daha sonra 25°C'de 3000 x g'de 20 dakika santrifüjlendi (laboratuar santrifüjü 400R, Heraeus Instruments, Hanau, Almanya) .

Üst faz tortudan ayrıldı ve 0.45 M-11806-047N Filtreden (Sartorius, Göttingen, Almanya) süzüldü. Ortaya çıkan fraksiyon, oda sıcaklığında birkaç hafta bekletildikten sonra herhangi bir tortu oluşturmayan berrak, kahverengimsi bir sıvıydı. Ayrıca, birkaç gün boyunca +2 °C sıcaklığa kadar soğutulduktan sonra tortu oluşmaz.

görülen.

Fulvik ve ulmik asitlerin suda çözünür bileşenlerinin ekstraksiyonu, literatürde açıklanan yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir (Beer ve diğerleri, 2000a).

2.2. HPLC analizi

Doğal turba ekstraktındaki fulvik ve ulmik asitlerin suda çözünür bileşenlerinin ve insan stratum corneum'da difüzyon çalışmalarından sonra elüatların HPLC analizi, Bölüm 2.1'de açıklandığı gibi yapıldı. Perkin-Elmer'in HPLC Sistemi (Arcade, NY, ABD): Otomatik Örnekleyici ISS 200; Diodenarray dedektör Diyot Dizisi LC 235C; Quaterner pompası Seri 200 LC, Perkin-Elmer; Colonethermostat LC Fırın 101 CC5904762; astar üzerinde gaz giderme ekipmanı Seri 200 gaz giderici; numune toplayıcı (FC 203B; Gilson, ABD); Arayüz 600 Bağlantısı, Perkin-Elmer. Kolon: Bir alitik kolon Supelcosil RP C18 250 mm×4,6 mm, 5m; Supelco, ABD Mobil Fazlar: Mobil Faz A: %99,95 asetonitril (Merck, Darmstadt, Almanya) + %0,05 trifloroasetik asit (TFA) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, ABD). Mobil Faz C: %99,95 su + %0,05 TFA.

2.3. Numunelerin preanalitik hazırlıkları

Beş paralel numune (her biri 25 ml) , 1 °C sıcaklıkta 8 saat 0,63 mbar (63 N/m²) basınçta buharlaştırılarak konsantre edildi. Daha sonra örnekler 25 °C ve 3000xg'de santrifüj edildi.

10 dakikalık bir süre Tortu materyal, 0.45 m gözenek boyutuna sahip bir membran filtreden süzüldü ve ardından 1.5 ml'lik küçük şişelere dolduruldu. Analiz bir otomatik örnekleyici (Interface 600 Link ile ISS 200, Perkin-Elmer) tarafından yapılmıştır. Analiz sis başına enjekte edilen numune: 160 l. Diodarray Dedektörlerinin (Diode Array LC 235C, Perkin-Elmer) çalışma parametreleri, yukarıda belirtilen yazılım paketi Turbochrom 4.0'a (PE Nelson) göre ayarlandı. Karşılık gelen dalga boyuna sahip iki yönlü bir kanal UV tespiti gerçekleştirildi (Kanal A: $\lambda = 205 \pm 5$ nm; Kanal B: $\lambda = 270 \pm 25$ nm). Fraksiyonlar, 5 ml hacme sahip 25 standardize şişedeki bir numune toplayıcıda toplandı. Fraksiyonların toplanması, numunenin HPLC kolonlarına enjekte edilmesinden hemen sonra başlatıldı. Fraksiyon şişeleri, her dakika 2 ml mobil faz içeren otomatik olarak değiştirildi.

2.4. Düz kasların SCA'sının ölçümü (SM) kas liflerinin hazırlanması

Deneyler için kullanılan SM numunesi, yaklaşık 350-450 g ağırlığındaki kobayların midesinden alınmıştır. Midenin korpus ve antrum kısmından 12-14 mm uzunluğunda ve 1-2 mm genişliğindeki kas lifleri alındı.

Hazırlama, liflerin akışına göre mümkün olduğu kadar dairesel yönde gerçekleştirildi. Tüm hayvan deneyleri Plovdiv Üniversitesi (Bulgaristan) Tıp Fakültesi Etik Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

2.5. Çözümler

Deney için aşağıdaki bileşime sahip bir solüsyon kullanıldı (mmol/l): Na+ 143; K+ 5.8; Ca2+ 3.7; Cl- 156.2. Turba banyoları, aşağıdaki bileşime (mmol/l) sahip Krebs solüsyonları içeriyordu: Na+ 143; K+ 5.94; Mg2+ 1.19; Ca2+ 2.5; Cl- 133; HCO- 16.7; PO4 11.9 ve glikoz 11.5. %97 oksijen ve %3 karbondioksit ile 25 ml/sanlık bir hızla gazlandırıldı. solüsyonu 35 °C sıcaklıkta tutuldu. SM liflerinin SCA'sı ve turba maddelerinin neden olduğu etkiler, [Golenhofen'in \(1976\)](#) standardize edilmiş yöntemine göre direnç transdüserleri vasıtasıyla izometrik koşullar altında ölçülmüştür.

Ölçülen stimülasyon, 10⁻⁵ M asetil kolinin (ACH) etkisi altındaki düz kas liflerinin maksimum kasılma aktivitesinin yüzdesi olarak doz-etki eğrilerini gösteren bir diyagramda ([Şekil 3](#)) çizilmiştir.

2.6. Tam kalınlıkta insan deri örneklerinin hazırlanması ve difüzyon çalışmaları

Cerrahi operasyonla elde edilen insan meme derisi, ameliyat günü varışta hemen işlendi. Cilt altı yağ dokusu uzaklaştırıldıktan sonra elektrikli dermatome (Padgett Dermatome, Kansas City, ABD) kullanılarak yaklaşık 200 µm-1 kalınlığında dermatomlandı. Deri tabakasının yüzeyi, Millipore ile saflaştırılmış suyla ıslatılmış bir kağıt mendil kullanılarak silinerek temizlendi. Akış hücreleri, [Tanojo ve diğerleri tarafından tarif edildiği gibi kullanıldı. \(1997\).](#)

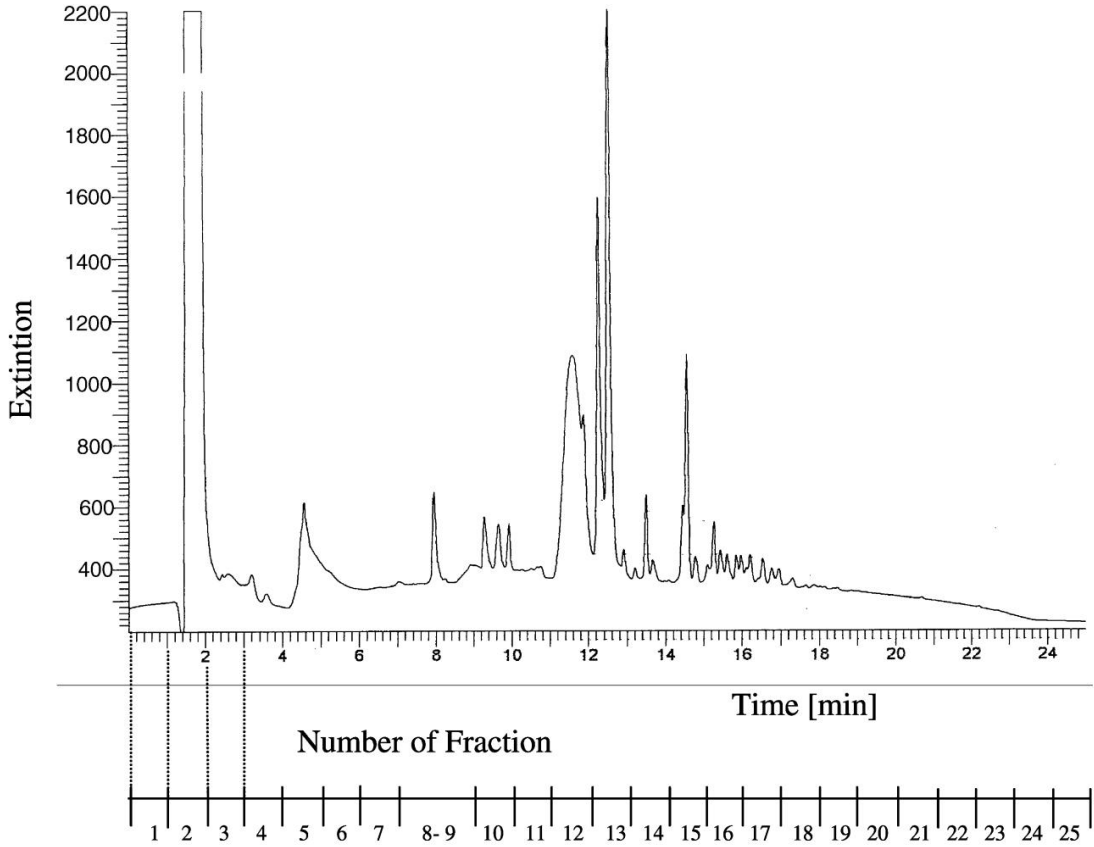
Difüzyon deneyleri için altı hücre, destekleyici zar ve tam kalınlıkta insan derisi olarak diyaliz zarı ile donatıldı. Bileşiklerin geçirgenliği üzerinde diyaliz zarının hiçbir etkisi bulunmadı. Tüm difüzyon hücrelerinin alıcı odaları, 0.7 ml sulu turba özütü ile dolduruldu.

Alıcı faz PBS solüsyonu olarak pH 7.4 (16 gr NaCl, 2.8 gr Na2HPO4.2H2O, 0.4 gr KCl, 0.4 gr KH2PO4, 2 gr NaN3 ve 10 ml standart streptomisin veya 100 ml'lik penisilin solüsyonu) kullanıldı. Akseptör fazı boyunca akış 4 ml/sa idi. Difüzyon hücresinin sıcaklığı 32 °C'de tutuldu.

3. Sonuçlar

[Şekil 1](#), 205 nm'de ölçülen in vitro (numune 7) sulu bir turba özütünün (APE) tam kalınlıkta insan derisi boyunca difüzyonundan sonra transelüatlarda bulunan bileşiklerin temsili bir HPLC-kromatogramını gösterir. Sonuç, nüfuz eden maddelerin varlığını kanıtlayan ve insan derisi boyunca yayılmadan önce APE'de bulunanlarla aynı olan 1-18 fraksiyonlarına karşılık gelen iyi ayrılmış bir dizi tepe noktasıdır (HPLC diyagramı gösterilmemiştir).

[Şekil 2](#), kobay midesinin korpusunun SM'nin SCA'sı üzerinde in vitro olarak insan derisi boyunca nüfuz ettikten sonra birkaç HPLC fraksiyonunun tipik etkilerini göstermektedir. Kesirlerin etkili olduğu görülebilir.



Şekil 1. Sulu bir turba ekstraktının HPLC-kromatogram fraksiyonları. 205 nm'de numunelerin transelütlerinin absorpsiyonunun saptanması.

SM'nin SCA'sı farklı şekillerde. Diyagramda gösterildiği gibi, 10. fraksiyonun SM'nin SCA'sı üzerinde 87 dakikaya kadar değişmeden kalan uyarıcı bir etkisi vardır. Ayrıca 7-9 ve 11. fraksiyonlar, SM'nin SCA'sını 87 dakika sonra bile değişmeden bırakır. Bununla birlikte, 87 dakika sonra, fraksiyon 14'ün gösterdiği diğer tüm fraksiyonların aksine, başlangıçta SM'nin SCA'sı üzerinde önemli bir uyarıcı etki sergileyen uyarıcı etkinin bastırıldığı görülebilir.

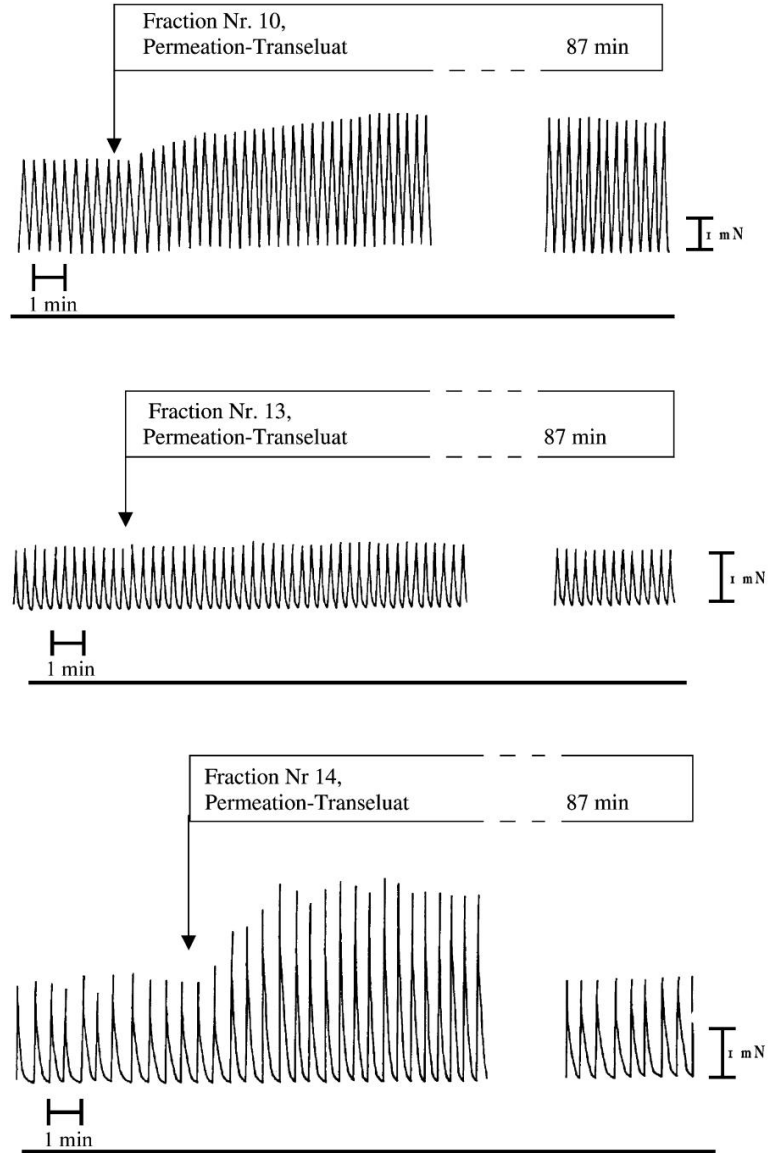
Şekil 3, hem deneyin başlangıcında (3 dakika sonra) hem de inkübasyonun 87 dakikasından sonra, hem APE'nin aktif ekstraktlarının hem de transelütlerin tüm fraksiyonlarının SM'nin SCA'sı üzerindeki etkilerinin bir genel bakışını gösterir. Bireysel fraksiyonlar, fulvik ve ulmik asitlerin ayrılmış fraksiyonlarının SM'nin SCA'sı üzerindeki bireysel etkisi üzerinde incelenmiştir. Şekil 3'ten görülebileceği gibi, birkaç transelüt kobay mide korpusunun SM'sinin SCA'sını etkiler. Özellikle, etkileri

nüfuz eden fraksiyonlar 7-11 ve 14, uyarıcı bir etki gösterir.

İncelenen tüm materyallerden, SM'nin SCA'sı üzerinde en büyük uyarıcı etkiyi gösteren, ACH (10⁻⁵ M) ile kaydedilebilen maksimum temasın neredeyse %25'ine ulaşan fraksiyon 14'tür. Ancak 87 dakikalık bir süreden sonra bu uyarıcı etki neredeyse ortadan kalkmaktadır. Diğer fraksiyonlar 7-11, uyarıcı etkileri 90 dakikalık bir süre içinde değiştirmeden bırakır.

4. Tartışma

Şekil 2'de gösterilen sonuçlar, sulu turba özütlerinde bulunan maddelerin, kesin farmakolojik etkilere sahip miktarlarda insan tam kalınlıktaki derisine nüfuz edebildiğini göstermektedir. Sulu turba özlerinin uyarıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilebilir.

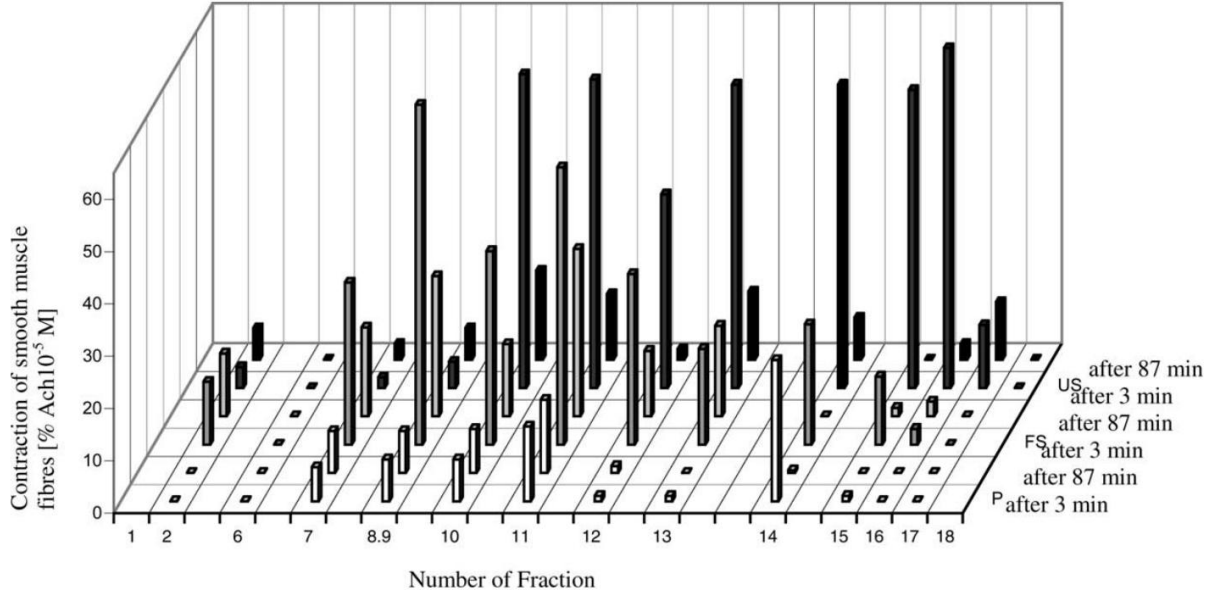


Şekil 2. Sulu turba ekstraktlarından transluatların HPLC fraksiyonlarının düz kas (SM) dokusunun spontan kasılma aktivitesi (SCA) üzerindeki etkileri.

SM'nin SCA'sında. Turba içeren maddelerin bu uyarıcı etkileri, 2 adrenerjik reseptör ve D2 dopamin reseptörlerinin aktivasyonuna bağlanabilir (Beer ve diğerleri, 2000b). APE'deki bu biyolojik olarak aktif maddeler, fulvik ve ülmik asitlerin suda çözünür bileşenleridir.

Şekil 3, insan derisinin turba içeren maddeler için seçici bir geçirgenliğe sahip olduğunu açıkça göstermektedir. Eğer biri

permeatlanmış maddelerin SM'nin SCA'sı üzerindeki etkilerini ülmik asidin HPLC fraksiyonlarının 16 ve 17 fraksiyonlarınıninkilerle karşılaştırır, bu etkilerin ilgili permeatlanmış fraksiyonlarda bulunamadığı görülebilir. Aynı ifade, HPLC fraksiyonları 12, 13 ve 15'teki fulvik asit için de yapılabilir. Karşılık gelen geçirgen fraksiyonların SM'nin SCA'sı üzerinde ihmal edilebilir etkileri vardır.



Şekil 3. Fülvik (FS) ve ulmik asidin (US) permeasyon-elüatlarının (P) HPLC fraksiyonlarının, her ikisi de başlangıç aşamasında düz kas (SM) liflerinin spontan kasılma aktivitesi (SCA) üzerindeki etkileri deney (3 dakika, 1. sütun) ve 87 dakikalık bir zaman aralığından sonra (2. sütun).

Farmakolojik olarak aktif HPLC fraksiyonları, etki yöntemlerine göre iki gruba ayrılabilir: Birinci grup, SM'nin SCA'sının 90 dakika sonra değişmeden kalan uyarıcı bir tepkisini gösteren 7-11 fraksiyonlarını içerirken karşılık gelen fulvik ve Ulmik asit fraksiyonları bu zaman aralığında uyarıcı etkilerde azalma gösterir.

Fraksiyon 14, farklı farmakolojik etkisi nedeniyle ikinci bir gruba ait olduğu söylenebilecek tek fraksiyondur. Diğer tüm fraksiyonlardan, yalnızca ACH (10⁻⁵ M) ile ölçülebilen maksimum imum kontraktilitenin neredeyse %25'i olan SM'nin SCA'sı üzerinde çok güçlü bir uyarıcı etki gösteren sadece 14. fraksiyondur. Ancak bu uyarıcı etki 90 dakikadan sonra önemsiz hale gelmektedir. Bu farmakolojik tepki modeli, fulvik asit içeren sulu turba özütünün 14. fraksiyonununkine benzer. Bu bileşik için, 2 adrenerjik reseptör ve D2 dopamin reseptörü üzerinde kısmi agonist etkilere sahip olduğu zaten gösterilebilir (Beer ve diğerleri, 2000a).

Bu fenomenler, 2 adrenerjik reseptörlerin özel özelliklerine atfedilebilir. Agonistlerin reseptörlere bağlanması, reseptörlerin konformasyonel değişikliklerine yol açar. Bu seviyelerinde bir düşüşe neden olur.

sırayla düz kas hücrelerinin kasılmasına yol açan dögüsel AMP (Zhang ve diğerleri, 1990). Konformasyon değişikliği, reseptörlerin polipeptit zincirinin fosforilasyonuna neden olan bir kinaz tarafından da tanınır. Agonist daha sonra reseptöre bağlanamaz (Robert, 1998; Ulrik ve Brian, 1998). Bu formda, kompleks endositoz yoluyla hücre zarından hücreye geçebilir (Robert, 1998).

Adrenerjik agonistlerin efektör hücre üzerindeki sürekli etkisi, reseptör yoğunluğu ve afinitesi ile ilgili olarak değişikliklere yol açar; bu, reseptörün fizyolojik reaksiyonlarının azalmasıyla bağlantılıdır; bu etki "taşifilaksi" veya "hiposensitizasyon" olarak da adlandırılır. (Lansberg ve Young, 1998).

İzole edilmiş insan derisi boyunca nüfuz eden fraksiyonların, geçirgen olmayan sulu fraksiyondaki fulvik ve ulmik asitlerin suda çözünür bileşenlerinin konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha düşük biyolojik olarak aktif madde konsantrasyonlarına sahip olma olasılığı çok yüksektir (beklenebileceği gibi) (Şekil 3).). Bu, SM'nin SCA üzerindeki uyarıcı etkileri fulvik ve ulmik asit fraksiyonlarınıninkilerle karşılaştırıldığında doğrulanabilir. Burada aktivitede üç ila altı kat fark gözlemlenebilir. önemli ölçüde daha düşük kullanarak

agonist konsantrasyonlarında, reseptörün tarif edilen kendi kendini engelleme etkisi, en azından bu deneyler için kullanılan 90 dakikalık zaman aralığında gerçekleşemez. Bu bakımdan, fraksiyonların SM'nin SCA'sı üzerindeki uyarıcı etkisi değişmeden kalır.

5. Sonuç

Sonuç olarak, aşağıdaki üç açıklama yapılabilir: Birincisi, suda çözünür turba maddelerin transdermal pasif nüfuzunun gerçekleştiği ve bunun bir sonucu olarak farmakolojik olarak aktif maddelerin organizmaya miktarlarda girebildiği gösterilebilir. biyolojik etkilere neden olmak için yeterlidir. İkinci olarak, insan derisinin turba özü olarak izole edilen suda çözünür fulmik ve ülmik asitler ve türevleri fraksiyonu için seçici bir geçirgenliğe sahip olduğu açıktır. Ve üçüncü olarak, turbanın deriye uygulanmasının, klinik uygulamada kullanıldığında yararlı terapötik etkiler açısından neden önemli bir rol oynadığına dair iyi bir açıklama bulunmuştur.

Bu yazıda, aktif turba ajanlarının insan derisine nüfuz etmesinin bir gerçek olduğunu göstermeyi amaçlıyoruz. Gelecekte, özellikle fraksiyon 14'ü HPLC ile daha detaylı araştırmayı planlıyoruz çünkü farmakolojik etkiden sorumlu en önemli fraksiyon gibi görünüyor. Ortaya çıkan maddeler (özellikle 6-8 fraksiyonları) daha sonra kütle spektrometresi ile tanımlanacaktır. Bu, aktif turba maddeleri ve insan derisi tarafından gösterildiği gibi geçirgenlik modülasyonu hakkında daha fazla tartışmaya izin verecektir.

teşekkürler

Bay PEH Roemele'nin in vitro difüzyon çalışmalarını ustaca gerçekleştirme konusundaki teknik yardımı çok takdir edilmektedir.

Referanslar

Bira, A.-M., 1998. Jinekoloji ve obstetrikte naturopati. Tedavi-Rehabilitasyon-Önleme. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.

- Beer, A.-M., Lukanov, J., 1998. Sulu turba fraksiyonlarının düz kas kasılma aktivitesi üzerindeki etkisi. Araştırma Tamamlayıcı Med. 5, 115-120.
- Beer, A.-M., Lukanov, J., Sagorchev, P., 2000a. Turbadan elde edilen fulvik ve ulmik asitlerin düz kasların spontan kasılma aktivitesi üzerindeki etkisi. Bitki ilacı 7, 407-415.
- Beer, A.-M., Lukanov, J., Sagorchev, P., 2000b. Sulu turba ekstraktının düz kasın spontan kasılma aktivitesi üzerindeki etki mekanizması. araştırma Klass Naturheilkd 7, 237-241 ile tamamlayıcıdır.
- Beer, A.-M., Lukanov, J., Sagorchev, P., 2002. Turbadan fulvik ve ulmik asitlerin suda çözünür bileşenlerinden biyolojik olarak aktif fraksiyonların izolasyonu. Bitki ilacı 9, 653-666.
- Golenhofen, K., 1976. Memeli düz kasının spontan aktivitesi ve fonksiyonel sınıflandırması. İçinde: Bulbring, E., Schuba, MF (Eds.), Düz Kas Fizyolojisi. Raven Press, New York, s. 91-97.
- Kauffels, W., 1990. Moor bileşenlerinin ("hümkik maddeler") tubal kasların kontraktilesine etkisi üzerine çalışmalar. İnsan fallop tüpleri üzerinde in vitro bir çalışma. Yüksek Lisans Tezi, Hannover Üniversitesi, Almanya.
- Kleinschmidt, JG, Kleinschmidt, JT, Erdl, R, Brunner, L, 1985. Peloidlerle ısı tedavisi. Z.Phys. Med Baln. Tıbbi iklim 14, 365-373.
- Klöcking, R., Helbig, B., Wutzler, P., 2000. Polianyonik turba bileşenlerinin in vitro ve in vivo antiviral aktivitesi üzerine çalışmalar. obstetrik jinekoloji 60, 192.
- Lansberg, L., Young, JB, 1998. Otonom Sinir Sisteminin Fizyolojisi ve Farmakolojisi. Harrison'ın İç Hastalıkları İlkeleri, 14. baskı. New York, McGraw-Hill.
- Naglitsch, F., 1983. Yıkanma Turbasının Antibakteriyel Etkisi ve Yeniden Kullanımı. Z. Fizyoterapist. 35, 39-44.
- Robert, JL, 1998. G proteinine bağlı reseptörler. J. Biol. kimya 273, 18677-18680.
- Sagorchev, P., Beer, A.-M., Lukanov, J., 1999. Belirli bir moleküler ağırlığa sahip sulu ekstraktların kobayın mide düz kaslarının spontan kasılma aktivitesi üzerindeki etkisi. Fol. İle. 42, 37-42.
- Tanojo, H., Roemele, PEH, van Veen, GH, Stieltjes, H., Junginger, HE, Bodde, HE, 1997. Biyolojik bariyerler boyunca in vitro geçirgenlik çalışmalarını incelemek için yeni tasarım. J. Kontrol. Yayın 45, 41-47.
- Tuschen, E., 1994. Moor bileşenlerinin deriden geçişi ve düz kaslar üzerindeki biyolojik etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Würzburg Üniversitesi, Almanya.
- Tuschen, E., Beer, A.-M., 1995. Organik maddelerin insan derisinden geçişi üzerine. Acta Medica Empirica 9, 572-576.
- Ulrik, G., Brian, K., 1998. G-protein-bağlı reseptörler. J. Biol. kimya 273, 177979-177982.
- Zhang, L., Jensen, RT, Maton, PN, 1990. Gine domuzu midisinden alınan düz kas hücreleri üzerindeki beta-adrenoreseptörlerin karakterizasyonu. Am. J. Physiol. 259 (3 Puan 1), 436-442.