

## МИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛИНОЙ СЕМЬИ

Н. А. СПИРИДОНОВ

В. Ф. БАКАНЕВА

А. А. НАРИМАНОВ

В. В. АРХИПОВ

СССР

Продукты пчеловодства находят широкое применение в медицине. Многие из них являются сырьем для производства лекарственных препаратов. В связи с этим большое значение приобретают исследования их биологических эффектов на клеточном и органном уровне. В настоящее время довольно хорошо изучен химический состав продуктов пчелиной семьи, значительное внимание уделялось антимикробному действию меда, прополиса и их компонентов (1,13). Существенно менее подробно исследован спектр биологической активности этих продуктов в организме млекопитающих и человека. В отдельных работах было показано миотоническое действие водного экстракта прополиса (7) и токсическое влияние прополиса на клетки млекопитающих (12,14). Предметом настоящей работы явилось сравнительное исследование миотропного действия и цитотоксичности меда, прополиса, маточного молочка, цветочной пыльцы, перги и неочищенного пчелиного воска.

### Материалы и методы

В работе использованы образцы меда, маточного молочка, прополиса, перги (цветочная пыльца, перерабатываемая и запасаемая пчелами) и неочищенного пчелиного воска (восковая сушь), полученные с пасек Серпуховского района Московской области, а также коммерческий образец полифлорной цветочной пыльцы-обножки (Латв. ССР). Экстракцию биологически активных веществ из сухих продуктов проводили 96%, 40% этиловым спиртом и водой (1:5, вес:объем) при комнатной температуре в течение суток, маточное молочко и мед растворяли непосредственно в инкубационных средах.

Исследование миотропной активности проводили на миографии половозрелых крыс-самок линии Вистар весом 200—220 г по описанной ранее методике (2). Для подавления спонтанной активности мышц матки животным за 24 часа до начала измерений вводили диэтилстильбестрол (0,2—0,3 мл 3% масляного препарата на 100 г веса). Животных наркотизировали смесью эфира с хлороформом (1:2). Изолированный препарат рога матки помещали в термостатируемую камеру, содержащую физиологический раствор Де Жалона. Измерения проводили в изометрическом режиме при температуре 29°C. Миотропную активность испытуемых образцов выражали в процентах по отношению к максимальному сократительному ответу миографии, вызываемому  $5 \cdot 10^{-7}$  М серотонина.

Исследование цитотоксичности проводили с использованием в качестве тест-системы культуры лимфобластоидных клеток человека линии Raji. Клетки Raji выращивали на среде DMEM („Serva“, ФРГ) в присутствии 10% эмбриональной сыворотки коров, как описано ранее (4). Начальная клеточная плотность во всех экспериментах составляла около 200 тыс. клеток/мл. Исследуемые вещества вносили в среду культивирования одновременно с посевом клеток. Конечную клеточную плотность определяли в гемоцитометре через 3 суток культивирования, когда кривая клеточного роста достигала стационарной фазы.

### Результаты и обсуждение

Все исследованные продукты пчелиной семьи обладали миотропным действием, вызывая сокращение гладкомышечных препаратов матки крысы. Типичные результаты экспериментов представлены на рисунке 1. Наибольшую миотропную активность проявлял этанольный (96%) экстракт перги (максимальный ответ наблюдался при разведении экстракта 1 : 2000). Значительный сократительный ответ вызывали также водный и этанольный (96%) экстракты прополиса (максимальный ответ при разведении экстрактов 1 : 100 и 1 : 50, соответственно), этанольный (96%) экстракт цветочной пыльцы (1 : 80), этанольный (40%) экстракт восковой суши (1 : 50), мед и маточное молочко (разведения 1 : 80 и 1 : 50 соответственно). Водорастворимые фракции перги и цветочной пыльцы не вызывали сокращения миометрия.

Миотропное действие маточного молочка и меда, по-видимому, обусловлено содержащимся в этих продуктах ацетилхолином (11,17), являющимся эндогенным стимулятором сокращения матки у млекопитающих (5). Имеющиеся литературные данные по составу перги, цветочной пыльцы и прополиса не позволяют нам высказать определенных предположений о химической природе факторов, определяющих их миотропную активность. Нерастворимость активных факторов перги и цветочной пыльцы в воде, по-видимому, свидетельствует о том, что миотропное действие этих продуктов обусловлено не ацетилхолином, а иными химическими соединениями.

Результаты экспериментов по исследованию цитотоксичности продуктов пчелиной семьи представлены на рисунке 2. Из рисунка видно, что мед, маточное молочко и цветочная пыльца оказались нетоксичны для клеток Raji, а экстракты перги и восковой суши оказывали умеренное ингибирующее влияние на рост клеток. Наиболее выраженным цитотоксическим действием обладал прополис. Водный экстракт, содержащий в основном ароматические кислоты и сахара, в меньшей степени подавлял рост клеток, чем этанольные экстракты, содержащие флавоноиды. Этанольный (96%) экстракт прополиса проявлял меньшую токсичность, чем этанольный (40%) экстракт, вероятно, вследствие слабой растворимости агликонов флавоноидов прополиса в воде.

Полученные нами данные о цитотоксическом действии прополиса на культуру клеток Raji близки к результатам других авторов, изучавших влияние прополиса на клетки линий HeLa и KB (12,14). Предполагается, что токсичность прополиса для клеток млекопитающих

(12), как и его антимикробное действие (13), обусловлена фенольными соединениями. Из сопоставления собственных и литературных данных видно, что цитотоксическое действие этанольных экстрактов прополиса проявляется в более низких концентрациях (50—500 мкг/мл),

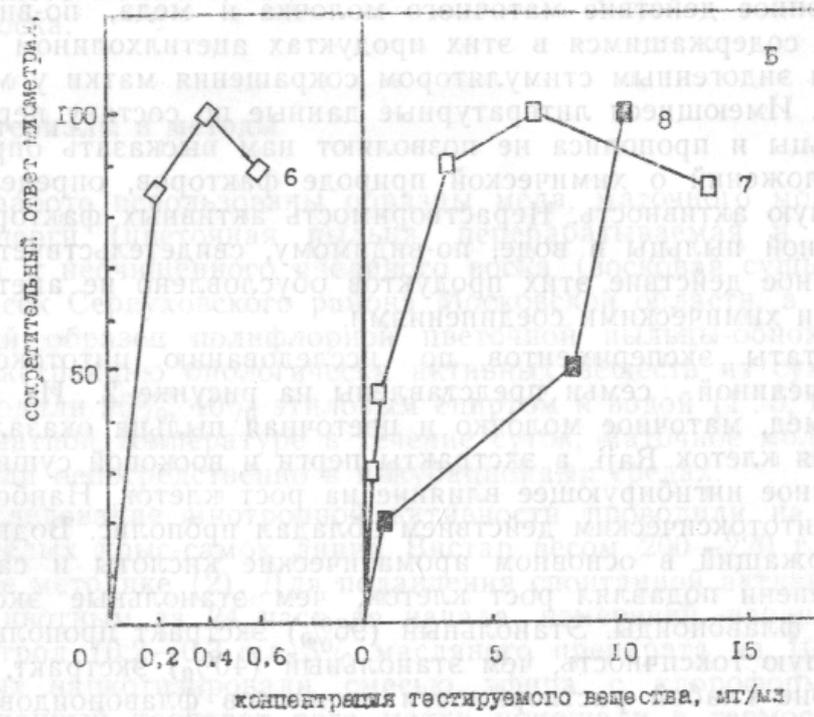
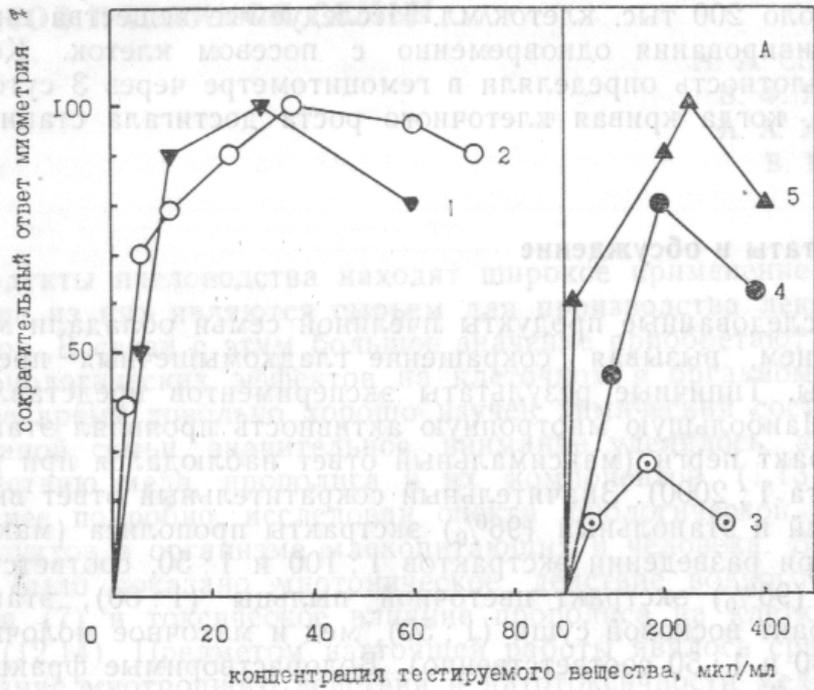


Рис. 1 — Миотропное действие продуктов пчелиной семьи на миометрий крысы.

1 — этанольный (96%) экстракт перги; 2 — водный экстракт прополиса; 3 — этанольный (40%) экстракт прополиса; 4 — этанольный (96%) экстракт прополиса; 5 — этанольный (96%) экстракт цветочной пыльцы; 6 — этанольный (40%) экстракт восковой суши; 7 — маточное молочко; 8 — мед.

чем их антимикробное действие : 150 мкг/мл для *Trichomonas vaginalis* (16), 160 мкг/мл для стрептококков (8), 0,5—15 мг/мл для стафилококков (8, 9, 10), 3 мг/мл и более для *Candida* и *Saccharomyces* (15), 5 мг/мл и более для *Escherichia coli* (8). Таким образом, прополис не

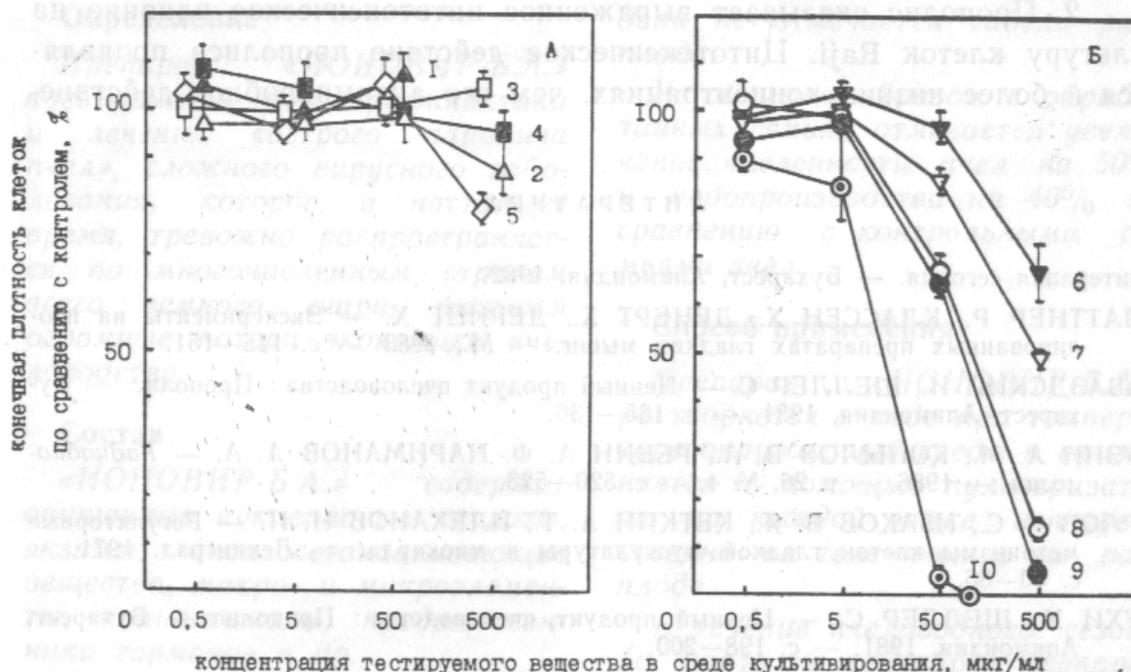


Рис. 2 — Влияние продуктов пчелиной семьи на рост культуры лимфобластоидных клеток человека линии Raji.

1 — этанольный (96%) экстракт цветочной пыльцы; 2 — водный экстракт цветочной пыльцы; 3 — маточное молочко; 4 — мед; 5 — этанольный (40%) экстракт восковой суши; 6 — этанольный (96%) экстракт перги; 7 — водный экстракт перги; 8 — водный экстракт прополиса; 9 — этанольный (96%) экстракт прополиса; 10 — этанольный (40%) экстракт прополиса

обладает специфически антимикробным действием и в большей степени токсичен для клеток млекопитающих, чем для микроорганизмов. Можно полагать, что с цитотоксичностью непосредственно связаны эпителизирующие и ранозаживляющие свойства прополиса. Обработка прополисом, помимо дезинфекции раневой поверхности, способствует гибели поврежденных клеток и замещению их клетками эпителия, устойчивыми к повреждающим и токсическим агентам. Вместе с тем, прополис не проявляет высокой токсичности при пероральном введении (13, 15), что, по-видимому, объясняется расщеплением его фенольных компонентов в желудочно-кишечном тракте.

В последние годы этанольный экстракт прополиса находит применение в гинекологии при лечении воспалительных процессов и послеоперационных осложнений (3, 6). Основанием для этого являются антимикробные и эпителизирующие свойства экстракта. Очевидно, что при назначении такого лечения следует принимать во внимание влияние экстракта на сократительную функцию матки. Учитывая миотропное действие прополиса, применение его препаратов противопоказано в период беременности.

## Выводы

1. Все исследованные продукты пчелиной семьи оказывают миотропное действие на миокард крысы, из них наибольшей активностью обладают перга и прополис.

2. Прополис оказывает выраженное цитотоксическое влияние на культуру клеток Raji. Цитотоксическое действие прополиса проявляется в более низких концентрациях, чем его антимикробное действие.

## ЛИТЕРАТУРА

- Апитерапия сегодня. — Бухарест, Азимондия, 1982.
- БЛАТТНЕР Р., КЛАССЕН Х., ДЕНЕРТ Х., ДЕРИНГ Х. — Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. — М., 1983 — с. 145—151.
- ЗАВАЗДСКИЙ И., ШЕЛЛЕР С. — Ценный продукт пчеловодства: Прополис. — Бухарест, Азимондия, 1981. — с. 135—136.
- КУЗИН А. М., КОПЫЛОВ В. А., РЕВИН А. Ф., НАРИМАНОВ А. А. — *Радиобиология*. — 1986. — т. 26, № 4. — с. 520—523.
- ОРЛОВ Р. С., ИЗАКОВ В. Я., КЕТКИН А. Т., ПЛЕХАНОВ И. П. — Регуляторные механизмы клеток гладкой мускулатуры и миокарда. — Ленинград. 1971. — с. 60—86.
- СУХИ Х., ШЕЛЛЕР С. — Ценный продукт пчеловодства: Прополис — Бухарест, Азимондия, 1981. — с. 198—200.
- ХРАМОВ А. В. — *Ветеринария*. — 1984. — № 2. — с. 52—53.
- ЧЕРНЯК Н. Ф. — *Антибиотики*. — 1973. т. 18, № 3. — с. 259—261.
- ШЕЛЛЕР С., ТУСТАНОВСКИЙ Ж., ПАРАДОВСКИЙ З. — Ценный продукт пчеловодства: Прополис. — Бухарест, Азимондия, 1981. — с. 97—99.
- ШУБ Т. А., КАГРАМАНОВА К. А., ВОРОПАЕВА С. Д., КИВМАН Г. Я. — *Антибиотики*. — 1981. — т. 26, № 4 — с. 268—271.
- ABDEL-WANAB S. M., SELIM M. A., SHEHATA M. M., MOHAMED T. R. — *Egypt. J. Pharm. Sci.* — 1979. — V. 20. — P. 353—363.
- BAN J., POPOVIC S., MAYSINGER D. — *Acta Pharm. Jugosl.* — 1983. — V. 33, No 3—4. — P. 245—255.
- GHISALBERTI E. L. — *Bee World*. — 1979. — Vol. 60, No 2. — P. 59—84.
- HLADON B., BULKA W., ELLNAIN-WOJTASZEK M. et al. — *Arzneim.-Forsch.* — 1980. — Bd. 30, No 11. — S. 1847—1848.
- METZNER J., SCHNEIDEWIND E. M., FRIEDRICH E. — *Pharmazie*. — 1977. — Bd. 32, No. 11. — S. 730.
- STARZYK J., SCHELLER S., SZAFIARSKI J. et al. — *Arzneim.-Forsch.* — 1977. — Bd. 27, No 6. — S. 1198—1199.
- VALENTE D., MARGUES L.A.C., MENDES E. G. — *Comp. Biochem. Physiol.* — 1981. — Vol. 69C, No 1. — P. 161—164.