

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.256.4:638.138.1

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО НА СТАТЕВУ ПОВЕДІНКУ САМЦІВ ЩУРІВ

Л.І.Щебликіна, А.І.Гладкова, О.І.Тихонов

Національна фармацевтична академія України  
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського

Проведені дослідження з вивчення впливу ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) на статеву поведінку самців щурів. Встановлено, що ЛЕОБ стимулює статеву активність самців щурів та ефект більш виразний у тварин із зниженим рівнем статевої поведінки та затримкою еякуляції.

Регуляція статевої поведінки досить складна, а тому її коригування у разі необхідності є важкою задачею. Крім відповідних нейромедіаторів для повноцінного статевого акту перш за все необхідні андрогени [13], а саме: тестостерон [8, 12], який впливає на статевий потяг, і дигідротестостерон (ДГТ) [7], який переважно підсилює еякуляції, зокрема скорочує їх латентний період. Потрібна також наявність окситоцину, тиреоїдних гормонів, інсуліну. І навпаки, високий рівень пролактину, кортикостероїдів пригнічує статеву поведінку у чоловіків.

Крім названих вище гормонів статеву поведінку регулюється на центральному рівні нейротрансмітерами, до яких належать серотонін, дофамін, норадреналін, ацетилхолін,  $\beta$ -ендорфіни з різноспрямованою дією на окремі елементи статевої поведінки [11].

В якості лікувальних заходів при первинному гіпогонадізмі використовують препарати тестостерону, в тому числі пероральні (андріол), а іноді ДГТ (провірон). При вторинному гіпогонадізмі застосовують гонадотропіни. Якщо причиною статевої розлади є гіперпролактинемія [2, 9, 10], добрі результати дає агоніст дофаміну бромкриптин (парлодел). Втручання у нейротрансмітерну ланку обмежене через відсутність надійних засобів відповідної діагностики.

Апіпродукти у теперішній час знайшли широке застосування завдяки позитивному впливу на імунні процеси, кровопостачання, ферментативну активність [4, 6].

У деяких клінічних спостереженнях повідомляється про позитивні наслідки лікування статевої розлади у чоловіків після призначення апітерапії

[3, 6]. Також у клінічній літературі іноді з'являються відомості про використання продуктів бджільництва в сексологічній практиці, ефективність апітерапії при імпотенції, простатиті, але вони носять емпіричний характер без наведення даних про результати експериментального чи клінічного вивчення.

**Експериментальна частина**

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) сприяє збільшенню маси передміхурової залози у кастрованих щурів, тобто має дію, подібну до андрогенів і зокрема ДГТ [5, 14]. На цій підставі ми вважали доцільним перевірити вплив ЛЕОБ на статеву поведінку.

Метою виконаного дослідження було вивчення в експерименті ефективності ЛЕОБ на тваринах з різним рівнем сексуальної активності і встановлення на цій підставі можливих показань для застосування субстанції у медичній практиці [1].

Статеву поведінку самців щурів вивчали шляхом візуального спостереження у парному тесті з оваріектомованими самицями, у яких стимулювали рецептивність послідовним введенням естрадіолу і прогестерону. У самиць стан рецептивності викликався послідовним введенням олійних розчинів естрадіолдипропіонату (10 мкг/щура) за 48 годин до початку тесту та прогестерону (500 мкг/щура) за 4-5 годин до тесту. Тестування відбувалося у присмерковий час з врахуванням циркадного ритму статевої активності щурів. Тварини тестувалися по двоє протягом 15 хвилин. Самець підсаджувався до самиці після адаптаційного періоду, який становив дві хвилини.

З метою набуття щурами стереотипних статевої реакції та сексуального досвіду були проведені неодноразові поведінкові тести з рецептивними самками з інтервалом 5-7 днів.

Як нами було встановлено раніше, інтенсивність статевої поведінки підвищується з набуванням статевого досвіду, стабільність вивчених показників фіксується після трьох тестувань. Через це для оцінки статевої активності тварин аналізували результати, отримані після 4-го поведінкового тесту.

Таблиця 1

## Статева поведінка самців щурів групи 1

№ п\п	Умови експерименту	Статистичні показники	Кількість наближень	Садки		Інтромісії		Садки/Інтромісії	Еякуляції		PEI, с	Кількість інтромісій перед 1 еякуляцією
				кількість за тест	латентний період, с	кількість за тест	латентний період, с		кількість за тест	латентний період, с		
1	Вихідні показники	p	8	8	6	8	7	8	8	8	7	8
		$\bar{x}$	16,00	7,50	10,17	12,78	8,43	0,69	1,38	236,88	502,57	10,13
		Sx	3,19	1,32	3,19	2,39	1,46	0,16	0,13	28,46	45,99	1,86
2	Через тиждень після введення ЛЕОБ	p	5	5	5	6	5	6	5	5	5	5
		$\bar{x}$	42,80	5,20	51,80	9,30	55,60	0,74	1,80	195,80	379,4	5,80
		Sx	6,89	1,72	22,96	1,06	28,54	0,33	0,21	47,64	67,38	1,29
		P1-2	<0,02									
3	Через 2 тижні після введення ЛЕОБ	p	5	5	4	6	6	6	6	6	6	6
		$\bar{x}$	26,80	2,80	20,25	12,33	29,83	0,60	1,83	205,60	337,80	8,33
		Sx	6,87	0,64	6,74	2,30	12,41	0,09	0,18	49,14	69,96	1,24
		P1-3	<0,01						<0,1		<0,01	

Реєструвалися показники "залицької" поведінки, які полягали у наближенні щурів протилежної статі одне до одного, обнюванні тіла та ано-генітальної зони; крім того, реєструвалися показники власне спарювальної поведінки: кількість садок, інтромісій та еякуляцій, а також їх латентний період.

За рівнем сексуальної активності всі тварини були розподілені на дві групи. За даними рецептивної поведінки, а також кількості садок та інтромісій групи не відрізняються, однак латентні періоди цих показників та еякуляцій були значно довшими, а кількість еякуляцій менше у тварин другої дослідної групи. Тому тварини цієї групи становили природну модель зниженої сексуальної

активності із затримкою еякуляції. Також слід підкреслити, що у тварин другої експериментальної групи (на відміну від першої) за весь час тестування спостерігався лише один еякуляторний тур.

Тваринам обох груп вводився ЛЕОБ у вигляді 1% олійного розчину (робоча концентрація, яку обрали після дослідів з вивчення андрогенної активності) по 0,5 мл per os щодня.

Таким чином, дія ЛЕОБ вивчалась на двох моделях — тваринах з нормальним та з низьким рівнями статевої активності.

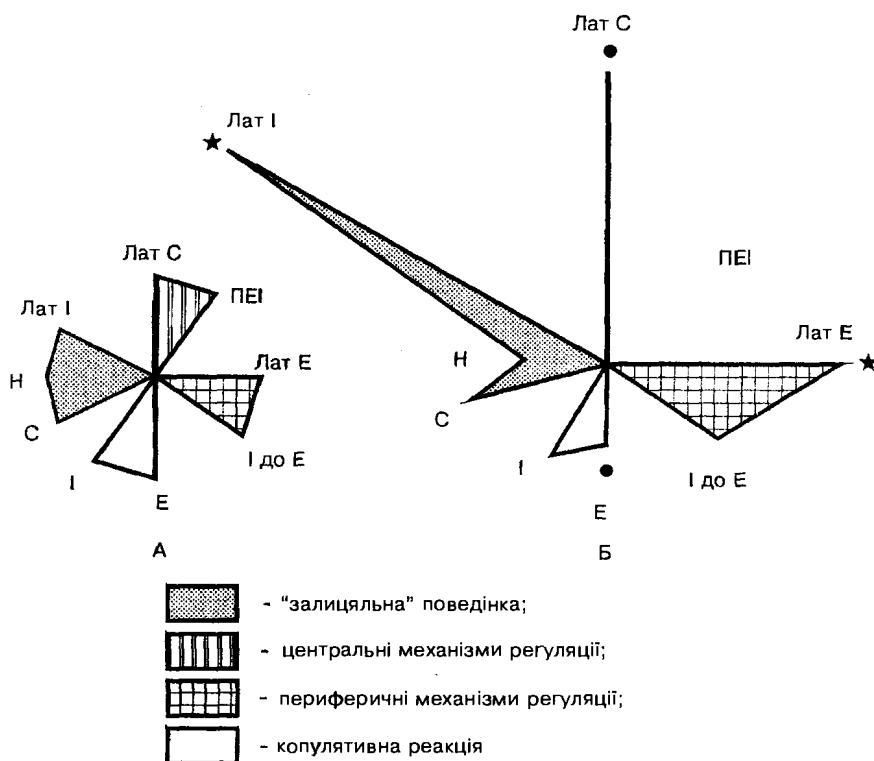
**Результати та їх обговорення**

Для виявлення змін показників статевої поведінки самців щурів були простежені обидві гру-

Таблиця 2

## Статева поведінка самців щурів групи 2

№ п\п	Умови експерименту	Статистичні показники	Кількість наближень	Садки		Інтромісії		Садки/Інтромісії	Еякуляції		PEI, с	Кількість інтромісій перед 1 еякуляцією	
				кількість за тест	латентний період, с	кількість за тест	латентний період, с		кількість за тест	латентний період, с			
1	Вихідні показники	p	8	8	7	8	7	8	8	8	>900	8	
		$\bar{x}$	12,25	10,63	33,29	14,00	42,14	0,72	1,00	612,13		14,13	
		Sx	2,53	2,66	7,87	1,99	7,72	0,14	0,00	30,59		1,99	
2	Через тиждень після введення ЛЕОБ	p	7	7	7	6	6	7	4	4	>900	4	
		$\bar{x}$	23,00	10,43	141,14	17,00	25,83	1,44	1,00	686,75		19,25	
		Sx	6,35	3,18	68,08	5,67	9,75	0,71	0,00	128,93		8,99	
		P1-2											
3	Через 2 тижні після введення ЛЕОБ	p	7	6	6	7	6	7	6	6	4	7	
		$\bar{x}$	11,70	5,33	62,50	10,71	32,00	0,50	1,50	437,33		376,00	8,43
		Sx	3,32	1,42	37,23	1,06	13,12	0,22	0,17	92,20		37,64	1,21
		P1-3							<0,02	<0,1			



- 1. ● - достовірність відхилення,  $P < 0,02$ ;
- 2. ★ - достовірність відхилення,  $P < 0,001$ .

Рис. 1. Діаграма початкової статевої активності щурів 2 групи відносно першої групи тварин, де: А — вихідні показники 1 групи тварин; Б — вихідні показники 2 групи тварин.

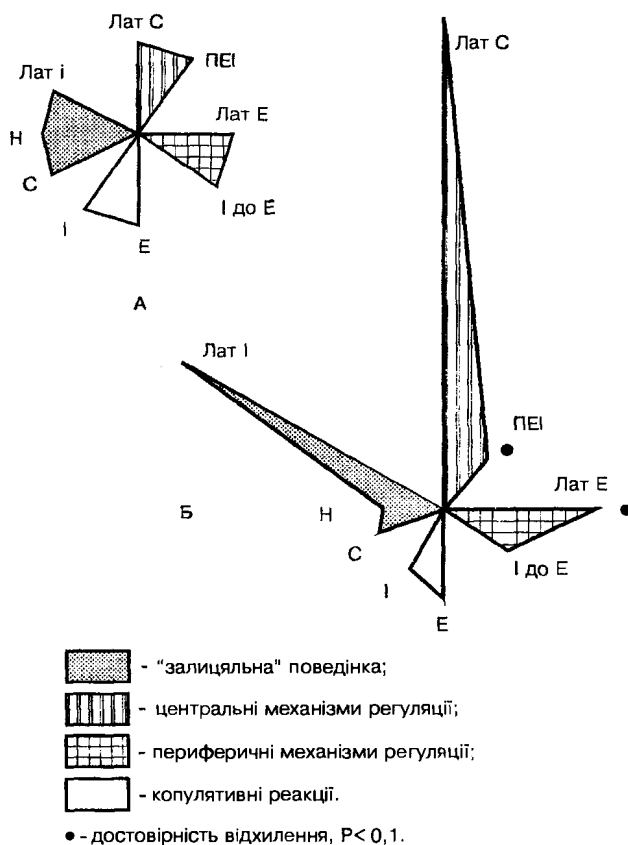


Рис.2. Діаграма змін статевої активності тварин 2 групи через два тижні прийому ЛЕОБ, де: А — вихідні показники 1 групи тварин; Б — показники 2 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ.

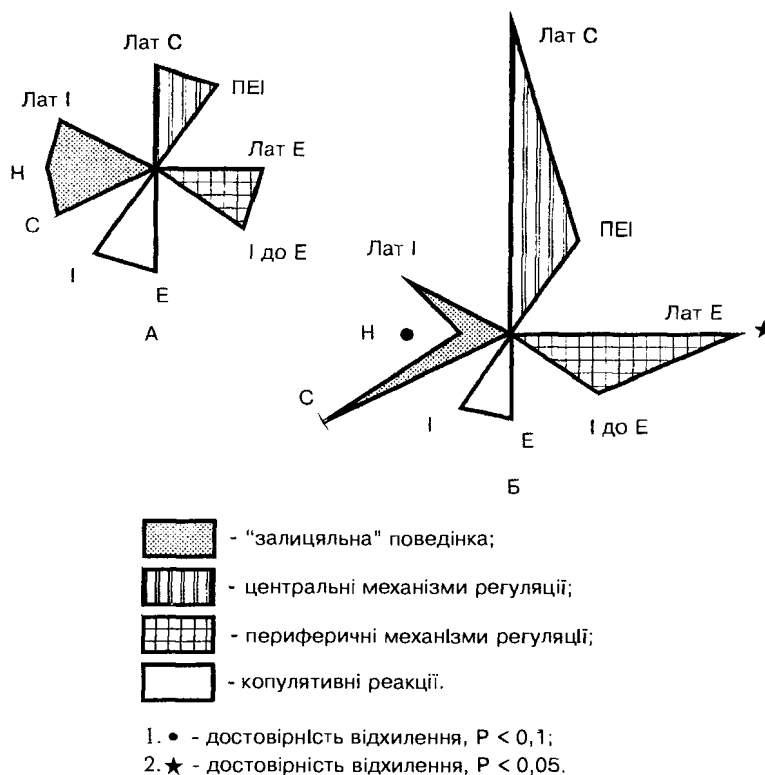


Рис.3. Діаграма змін статевої активності тварин 2 групи через два тижні прийому ЛЕОБ, де: А — показники 1 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ; Б — показники 2 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ.

пи тварин у динаміці. Показники статевої поведінки реєстрували через 1 тиждень та через 2 тижні після початку прийому ЛЕОБ тваринами 1 та 2 групи. Результати відображені у табл. 1 та 2.

Отримані дані свідчать про позитивну дію ЛЕОБ на статево активність самців шурів обох груп. Але прояви призначення ЛЕОБ різнилися в досліджуваних групах. Виразнішою була зміна показників статевої поведінки після двотижневого приймання ЛЕОБ, порівнюючи із результатами, отриманими після одотижневого прийому ЛЕОБ. Підтвердженням цього є результати, наведені в табл. 1 та 2.

Через два тижні відбувалися певні зміни показників статевої поведінки шурів. Результати тесту, проведеного на тваринах з низькою статевою активністю свідчать, що ефект від введення ЛЕОБ у них був більш значим, ніж у тварин першої групи. Так, відмічається певний ріст кількості еякуляцій (на 50%) у другій групі тварин. Скорочення латентного періоду у другій групі відбувалося на 29%, у той час як у першій він зменшився лише на 13%. Таким чином, у групі тварин з більш високою статевою активністю ЛЕОБ не викликав суттєвих змін; крім підвищення залицяльної поведінки ( $P < 0,02$ ) та тенденції до активації еякуляцій, інші вірогідні зміни не реєструвалися. Тобто в умовах нормальної статевої поведінки негативних наслідків прийому ЛЕОБ не було, що свідчить про безпечність прийому останнього. Деяка активація статевої поведінки у шурів цієї групи супроводжувалася значними коливаннями

вивчених показників, які не виходили за межі таких, притаманних цьому виду тварин.

Інші результати були отримані на тваринах другої групи (табл. 2), в якій у вихідному стані була подовженою латентність садок, інтромісії, еякуляцій та їх кількості. Встановлено, що другий тур еякуляції, який не спостерігався у самців другої групи, за даними четвертого поведінкового тесту з'являється у цій групі тварин. Його тривалість у тварин дослідних груп приблизно однакова ( $376 \pm 37,64$ , с — 2 група;  $337 \pm 69,96$ , с — 1 група), тобто відбувається нормалізація цього показника. Характерно, що позитивні наслідки у статевій поведінці тварин 2 групи виявилися лише після двотижневого призначення ЛЕОБ.

Вищенаведене свідчить на користь більш виразного ефекту ЛЕОБ на сексуальну активність тварин з її початковим зниженим рівнем. Тому якщо прийняти за одиницю рівень сексуальної поведінки тварин 1 групи після 4-го поведінкового тесту, то можна спостерігати за зміною у статевій поведінці самців шурів 2 групи до та після вживання ЛЕОБ.

Для поліпшення наочності отримані дані були скомпановані та відображені на рис. 1 та рис. 2 за такими показниками:

— “залицяльної поведінки” (латентний період інтромісії — Лат І, кількість наблизень — Н та кількість садок — С);

— центральних механізмів регуляції статевої поведінки (латентний період садок — Лат С та післяеякуляторний інтервал — ПЕІ);

— периферійних механізмів регуляції (латентний період еякуляції — Лат Е та кількість інтромісій до еякуляції — І до Е);

— копулятивних реакцій (інтромісії — І та еякуляції Е).

З рис. 1 видно, як розрізняються показники початкового стану тварин групи 2 відносно тих же показників самців щурів групи 1 з вірогідністю  $P < 0,02$ . Меншою була кількість еякуляцій за тест у тварин 2 групи, латентний період садки у щурів групи 2 більше ніж у 3 рази перевищує цей показник 1 дослідної групи. Із більшою достовірністю ( $P < 0,001$ ) відмінні латентний період інтромісій та латентний період еякуляцій.

На рис. 2 представлені дані, що відображають зміну статевої поведінки щурів із початковим низьким рівнем сексуальної активності після двотижневого прийому ЛЕОБ.

Спостерігаємо суттєву різницю: по-перше, на рис. 2 можна відмітити тенденцію ( $P < 0,1$ ) до появи післяеякуляторного інтервалу. Тепер маємо сформований кут, що відображає периферійні механізми регуляції статевої поведінки. По-друге, за значеннями післяеякуляторний інтервал ( $P < 0,1$ ) скорочується і це скорочення становить 25%.

Якщо порівняти зміни статевої активності тварин групи 2 через два тижні прийому ЛЕОБ від-

носно показників 1 групи (рис. 3), маємо відносно зменшення радіуса показників, що також вказує на більш виразні зміни статевої активності у щурів з початковим низьким її рівнем. Все вищевикладене підкреслює позитивний вплив ЛЕОБ на самців щурів групи 2 із низьким рівнем статевої поведінки.

На підставі отриманих даних можна припустити, що дія ЛЕОБ реалізується головним чином на периферійному рівні, оскільки найбільшою мірою стимулюються еякуляції. Ці результати узгоджуються з наслідками біологічного тестування, яке довело на прикладі передміхурової залози наявність андрогенного ефекту ЛЕОБ.

#### ВИСНОВКИ

1. Ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного стимулює статево активність щурів.

2. Ефект від застосування ЛЕОБ залежить від початкової активності. У тварин зі зниженим рівнем статевої поведінки та затримкою еякуляції він більш виразний, ніж у тварин з нормальним рівнем статевої активності, що дає підставу рекомендувати ЛЕОБ як біологічно активну речовину для лікування статевих уражень, пов'язаних з андрогенною недостатністю, а саме — з ускладненнями в еякуляціях як однією з головних складових копуляторного акту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 1504663, G 09 B 23/28. Способ моделирования эякуляции у животных (А.И.Гладкова, Н.А.Карпенко, СССР). — №4258639/28-14. — Заявл.: 9.06.87. Опубл.: 30.08.89. — Бюл. №32.
2. Гладкова А.И. // Физиол. журн. — 1986. — 32, №3. — С. 309-314.
3. Гринчук В.А. // Актуальные вопросы сексопатологии: Тез. докл. I Всесоюз. конф. сексопатологии. — М., 1986. — С. 57-58.
4. Кайяс А. Пыльца (сбор — свойства — применение). — Бухарест: Апимондия, 1983. — 83 с.
5. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Щеблыкина Л.И. и др. // В междунар. сб.: Лекарства — человеку. — Том II. — Х., 1996. — С. 319-325.
6. Френкель М.М. Апитерапия сексуальных расстройств. — Апитерапия и пчеловодство. — Вильнюс, 1993. — С. 81-83.
7. Butera P., Czaja J.A. // *Physiol. and Behav.* — 1985. — Vol. 34, №2. — P. 319-321.
8. Cunningham G.R., Mizschowith M., Korenman S.G., Karacan Y. // *J. clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 70, №3. — P. 792-797.
9. Darbra S., Sanz C., Garau A. et al. // *Neuroendocrinol.* — 1990. — Vol. 52, Suppl. №1. — P. 61.
10. Doherty P.C., Wu D.E., Matt K.S. // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 47, №2. — P. 141-148.
11. Dorner G. // *Exp. clin. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 94, №1/2. — P. 4-22.
12. Schiavi R.C., White D., Mandeli J., Levine A.C. // *Arch. Sex. Behav.* — 1997. — Jun., 26(3). — P. 231-241.
13. Shervin B. // *Psychobiology.* — 1988. — Vol. 16, №4. — P. 416-425.
14. Zolotukhina V., Tikhonov A., Shcheblykina L. // *Abstr. of Second National Congress of Andrology with International Participation.* — Sofia, Bulgaria, 1999. — P. 92-93.

УДК 615.256.4:638.138.1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ КРЫС

Л.И.Щеблыкина, А.И.Гладкова, А.И.Тихонов

Проведены исследования по изучению влияния липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП) на половое поведение самцов крыс. Установлено, что ЛЭОП стимулирует половое поведение самцов крыс, а полученный эффект более выражен у животных с пониженным уровнем половой активности и задержкой эякуляции.

UDC 615.256.4:638.138.1

EXPERIMENTAL STUDY OF THE POLLEN LIPOPHILIC EXTRACT INFLUENCE ON MALE RATS SEXUAL BEHAVIOR

L.I.Shcheblykina, A.I.Gladkova, A.I.Tikhonov

Researches of the influence of the pollen lipophilic extract (PLE) on male rats sexual behavior were carried out. It has been established that the PLE stimulates male rats sexual behavior and the effect received is more expressive in the animals with decreased sexual activity and retarded ejaculation.