

К ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОПОЛИСА

- © **Р.В. Кунакова**,
доктор химических наук,
Уфимский государственный нефтяной
технический университет,
ул. Чернышевского, 145,
450078, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: 5599032@mail.ru
- © **Р.А. Зайнуллин**,
доктор химических наук,
Уфимский государственный нефтяной
технический университет,
ул. Чернышевского, 145,
450078, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: 5599032@mail.ru
- © **Э.К. Хуснутдинова**,
доктор биологических наук,
Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
проспект Октября, 71,
450054, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: bulat.yalaev.osmurn@gmail.com
- © **Б.И. Ялаев**,
аспирант,
Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
пр. Октября, 71,
450054, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: bulat.yalaev.osmurn@gmail.com
- © **В.Н. Одинокоев**,
доктор химических наук,
Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141,
450075, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: ilgizphd@mail.ru
- © **И.В. Галляутдинов**,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник,
Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141,
450075, г. Уфа, Российская Федерация,
эл. почта: ilgizphd@mail.ru

Визитными карточками Республики Башкортостан, придающей ей уникальность и своеобразие, являются бортничество и мед дикой бурзянской пчелы. По словам исследователя П.И. Рычкова, участника Оренбургской экспедиции 60-х гг. XVIII в., система использования пчел у башкир сводилась к отбору меда из борти, а после гибели пчел, оставшихся без корма, борти хранили до следующего сезона. Сохранение в течение длительного времени бортевой формы пчеловодства было связано с кочевым образом жизни башкир, междоусобицами и частыми набегами соседних племен. В таких условиях башкирским племенам было целесообразно содержать пчел рассредоточенными глубоко в лесах, для предотвращения разграбления. С началом XIX в. начался постепенный переход к пасечному пчеловодству и использованию колодных ульев. Пасечное пчеловодство создало предпосылки для сбора уже не только меда, но и побочных продуктов пчеловодства, поскольку упростился доступ к внутреннему содержимому колоды, и появилась возможность ухода за колодой и самими пчелами, что и позволило собирать прополис. Видимо к этому периоду и относятся первые упоминания о применении прополиса в народной медицине башкир.

Изучение биологической активности компонентов прополиса проводится во всем мире уже давно, об этом свидетельствуют многочисленные публикации в научных журналах. В настоящее время крупнейшим импортером прополиса является Япония – ежегодно она ввозит около 60 т прополиса на 20 млн. долларов. Основными рынками в Европе для прополиса являются Германия и Италия, а также Швейцария и Франция.

Прополис в Японии, Китае, европейских странах и США продается в виде таблеток, настоек, а также применяется как биологически активный ингредиент парфюмерно-косметических товаров.

В статье рассмотрены и обобщены литературные данные последних двадцати лет о биологически активных компонентах прополиса и их воздействии на различные биологические системы.

Ключевые слова: прополис, экстракт, химический состав, свойства, биологическая активность, флавоноиды, кофейная кислота, антибиотики, функциональное питание

© R.V. Kunakova¹, R.A. Zaynullin¹, E.K. Khusnutdinova²,
B.I. Yalaev², V.N. Odinkov³, I.V. Galyautdinov³

THE HISTORY OF STUDYING THE COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROPOLIS

¹ Ufa State Petroleum Technical University,
145, ulitsa Chernyshevskogo,
450078, Ufa, Russian Federation,
e-mail: 5599032@mail.ru

² Institute of Biochemistry and Genetics,
71, prospekt Oktyabrya,
450054, Ufa, Russian Federation,
e-mail: bulat.yalaev.osmurn@gmail.com

³ Institute of Petrochemistry and Catalysis,
Russian Academy of Sciences,
141, prospekt Oktyabrya,
450075, Ufa, Russian Federation,
e-mail: ilgizphd@mail.ru

Tree beekeeping and honey of the Burzhan wild bee are the hallmarks of Bashkortostan and impart the aura of uniqueness and originality to the republic. According to Pyotr Rychkov, a member of the Orenburg Expedition in 1860s, the system of beekeeping among Bashkirs implied harvesting all honey from wild hives and leaving them «to rest» after bee deaths until the next season. The long-term existence of wild-hive beekeeping was associated with the nomadic lifestyle of the Bashkirs, internecine conflicts and frequent raids made by neighbouring tribes. Under such circumstances, it was better for Bashkirs to keep bees deep in the forest against honey robberies. Beginning with the 19th century, one can see a gradual transition towards the use of man-made log hives. Bee-farming gave a chance to collect not only honey, but also its byproducts, since a simpler access to the hive interior made it possible to take care of the log and the bees themselves and gather propolis. Perhaps, this is the time that propolis was first mentioned as a curative remedy in Bashkir traditional medicine.

Investigations into the biological activity of propolis components are underway worldwide, and this is evidenced by numerous publications in scientific journals. Japan is currently the largest propolis importer, and each year it brings in about 60 tons of propolis at a cost of \$20 million. The main markets in Europe for propolis are Germany and Italy, and also Switzerland and France.

In Japan, China, European countries and the United States propolis is sold in the form of tablets or tinctures and also used as a biologically active component in perfumes and cosmetics.

The article examines and summarizes literature data of the past two decades concerning biologically active components of propolis and their effects on various biological systems.

Key words: propolis extract, chemical composition, properties, biological activity, flavonoids, caffeic acid, antibiotics, functional food

Прополис – это липкое смолоподобное вещество природного происхождения, собираемое пчелами на различных частях растений (чаще всего древесных): почках, соцветиях и экссудатах. Прополис по цвету варьирует от темно-зеленого до темно-желтого в зависимости от источника и возраста. Для пчел прополис необходим в качестве средства защиты от вредоносных организмов, герметизации трещин, заглаживания стен, поддер-

жания влажности и температуры в улье на стабильном уровне в течение круглого года [1–2]. Прополис издревле используется как лечебное средство во многих регионах мира для профилактики и лечения простудных заболеваний, ран или язв, ревматизма, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, кариеса и некоторых других заболеваний благодаря своим разнообразным биологическим свойствам, среди которых наибо-

лее известными являются противовоспалительные, антимикробные, антиоксидантные, противоопухолевые, противоязвенные [1–2].

На протяжении всей истории прополис играет важную роль в ветеринарии, поскольку многие столетия человек использует прополис для лечения животных [3].

В подавляющем большинстве случаев прополис на 50% состоит из растительной смолы, 30% воска, 10% ароматических масел, 5% пыльцы, 5% других органических соединений. К настоящему времени в прополисе идентифицировано большое количество химических соединений, среди которых преобладающими являются полифенолы (флавоноиды, феноловые кислоты и их эфиры), терпеноиды, стероиды и аминокислоты [4].

Состав прополиса зависит от видового состава растений в местах сбора. Сообщается, что, в основном, прополис вырабатывается из смолы почек тополя (например, *Populus fremontii* S. Watson., *Populus nigra* L.), хвойных деревьев, березы, сосны, ольхи, ивы, *Vaccaria dracunculifolia*, далешампии (*Dalechampia spp.*), растений рода клузия (*Clusia spp.*) и рода дальбергия (*Dalbergia spp.*) [2; 5].

Из-за различного географического происхождения образцы прополиса из Европы,

Южной Америки и Азии имеют значительно различающийся химический состав. В свою очередь, различия в химическом составе приводят к различной биологической активности прополисов из различных географических зон. К примеру, Миатака и его группа [1] сообщают, что особенностью бразильского прополиса является его способность ингибировать гиалуронидазу и приводить к высвобождению гистамина в перинатальных тучных клетках. Хегази и его группа [1] нашли, что прополис из Германии обладает высокой антимикробной активностью против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а австралийский прополис показал высокую активность против *Candida albicans*. Banskota et al. сообщают, что метанольный экстракт прополиса из Нидерландов и Китая обладает сильнейшей цитотоксичностью по отношению к мышинным клеткам карциномы толстой кишки [6]. В образцах, собранных в разных областях Турции, было обнаружено высокое содержание кофейной кислоты и сесквитерпенов [1; 4; 7–9].

За последние 40 лет было проведено большое количество исследований, описывающих биологические свойства прополиса, оцененные, как на клеточном, так и на организменном уровне (см. табл. №1).

Таблица №1. Биологические свойства прополиса

Эффекты	Соединение или класс соединений, ассоциированные с соответствующим эффектом	Литература
Антибактериальные	Различные флавононы, флавоны, фенольные кислоты и их эфиры, прениловые эфиры р-кумариновой кислоты, лабдановые дитерпены	[9–13]
Антивирусные	Полифенолы, фенил-карбоксильные кислоты, эфиры замещенных циннамовых кислот, кофейная кислота, кверцетин, лютеолин, фисетин, квертегетин	[9–13]
Противогрибковые	Пиноцембрин, галангин, бензойная кислота, салициловая кислота, ванилин	[9–13]
Противопаразитарные	Флавоноиды, фенольные кислоты, бензопираны	[14–19]
Противоязвенные	Полифенолы, флавоноиды, кофейная кислота	[20–24]

Эффекты	Соединение или класс соединений, ассоциированные с соответствующим эффектом	Литература
Антиоксидантные	Флавоноиды и их эфиры	[9–11]
Антирадиационные	Различные прениловые эфиры р-кумариновой кислоты, флавоноиды	[8; 25; 26–28]
Гепатопротекторные	Различные флавоноиды, феруловая кислота, кофейная кислота, различные прениловые эфиры р-кумариновой кислоты, флавоноиды, лигнаны	[11; 29–31]
Противоопухолевые	Кофейная кислота, фенэтиловые эфиры кофеиновой кислоты, апигенин, кверцетин, генистеин, рутин, р-кумариновая кислота, феруловая кислота, кемпферол, нарингенин, артипеллин-С	[8–10; 32–36]
Противовоспалительные	Флавононы, флавоны, фенольные кислоты и их эфиры, артипеллин-С	[31; 37–44]
Антидиабетические	Различные флавоноиды, феруловая кислота, кофейная кислота, различные прениловые эфиры р-кумариновой кислоты, флавоноиды, лигнаны	[13; 45–51]
Кардиопротекторные	Фениловые эфиры кофеиновой кислоты, акацетин, хризин, кверцетин	[11; 21; 24; 52–55]

На сегодняшний день в большинстве стран использование прополиса в сфере медицины и пищевых добавок не регламентировано. В некоторых странах, например, в Австрии, Франции, Испании, Японии, Тайвани, Корее, США и Бразилии прополис считается пищевой добавкой, а также продуктом пчеловодства наряду с пчелиной пыльцой, медом и маточным молоком. В других странах, таких как Швейцария и Германия, прополис является регламентированным ле-

карственным препаратом. Благодаря широкому диапазону биологических свойств и сильной вариации фармакологических эффектов, применение прополиса является проблематичным для внедрения в качестве препарата с целевыми свойствами. Наиболее перспективным считается активное внедрение прополиса в качестве пищевой добавки в различные продукты для расширения возможностей и инновации в сфере производства функциональных продуктов питания [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakayama T., Kumazawa S., Hamasaka T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins // Food Chemistry. 2003. No. 84. P. 329–339.
2. Shuai Huang, Cui-Ping Zhang, Kai Wang, George Q. Li, Fu-Liang Hu. Recent advances in the chemical composition of propolis // Molecules. 2014. Vol. 19. P. 19610–19632.
3. Conrad R. Processing propolis Pt. 2. URL: <http://www.beeeculture.com/processing-propolis-part-ii/>. (Дата обращения: 24.03.2017).
4. Burdock G.A. Review of the Biological Properties and toxicity of bee propolis // Food and Chemical Toxicology. 1998. Vol. 36. P. 347–363.
5. Marcucci M. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity // Apidologie. 1995. Vol. 26. No.2. P. 83–99.
6. Bogdanov S. Bee hexagon. URL: <http://www.bee-hexagon.net/>. (Дата обращения: 24.03.2017).
7. Ross P.B. The effects of propolis fractions on cells in tissue culture. 1990. M. Phil. Thesis, University of Wales College of Cardiff, U.K. 193 p.
8. Orsolic N. A review of propolis antitumour action in vivo and in vitro // Java Authentication and Authorization Service. 2010. Vol. 2. No.1. P. 1–20.
9. Marcucci M.C. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity // Apidologie. 1995. Vol. 26. P. 83–99.

10. Banskota A.H., Tezuka Y., Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis // *Phytotherapy Research*. 2001. Vol. 15. No. 7. P. 561–571.
11. Farooqui A., Farooqui T. Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: A critical review // *Curr. Nutr. Food Sci.* 2010. Vol. 6. P. 188–199.
12. Kujimgiev A., Tsvetcova I., Serkedjiev A., Bankova V. S., Christov R., Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin // *Journal of Ethnopharmacology*. 1999. Vol. 64. No. 3. P. 235–240.
13. Sforcin J.M., Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? // *J. Ethnopharmacol.* 2011. Vol. 133. P. 253–260.
14. Alday-Provenio S., Diaz G., Pascon L., Quintero J., Alday E., Robles-Zepeda R., Garibay-Escobar A., Astiazaran H., Hernandez J., Velazquez C. Sonoran propolis and some of its chemical constituents inhibit in vitro growth of *Giardia lamblia* Trophozoites // *Planta Med.* 2015. Vol. 81. No. 9. P. 742–747.
15. De Castro S.L., Higashi K.O. Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi* // *Journal of Ethnopharmacology*. 1995. Vol. 110. No. 3. P. 55–58.
16. Duran G., Duran N., Culha G., Ozcan B., Oztas H., Ozer B. In vitro antileishmanial activity of Adana propolis samples on *Leishmania tropica*: A preliminary study // *Parasitology Research*. 2008. Vol. 102. No. 6. P. 1217–1225.
17. Ozbilge H., Kaya E.G., Albayrak S., Silici S. Antileishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis // *African Journal of Microbiology Research*. 2010. Vol. 4. No. 7. P. 556–560.
18. Pontin K., Filho A.A.D.S., Santos F.F., Silva M.L.A.E., Cunha W.R., Nanayakkara N.P.D., Bastos J.K., De Albuquerque S. In vitro and in vivo antileishmanial activities of a Brazilian green propolis extract // *Parasitology Research*. 2008. Vol. 103. No. 3. P. 487–492.
19. Torres D., Hollands I., Palaios E. Effect of alcoholic extract of propolis on the in vitro growth of *Giardia lamblia* // *Revista Cubana de Ciencias Veterinarias*. 1990. Vol. 21. No. 1. P. 15–19.
20. Barbosa A.P.M., Gregio A.M.T., Lima A.A.S., Ribas M.O., Pereria A.C.P., Marques F.P. Effect of propolis in buccal ulcers of rats // *Journal of Dental Research*. 2003. Vol. 22. No. 3. P. 318–322.
21. Chen Y.J., Huang A.C., Chang H.H., Liao H.F., Jiang C.M., Lai L.Y., Chan J.T., Chen Y.Y., Chiang J. Antiplatelet activity of caffeic acid phenethyl ester is mediated through a cyclic GMP-dependent pathway in human platelets // *Chinese Journal of Physiology*. 2007. Vol. 50. No. 3. P. 121–126.
22. De Barros M.P., Lemos M., Maistro E.L., Leite M.F., Sousa J.P.B., Bastos J.K., De Andrade S.F. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian green propolis // *Journal of Ethnopharmacology*. 2008. Vol. 120. No. 3. P. 372–377.
23. De Barros M.P., Sousa J.P.B., Bastos J.K., De Andrade S.F. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats // *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. Vol. 110. No. 3. P. 567–571.
24. Hsiao G., Lee J.J., Lin K.H., Shen C.H., Fong T.H., T.H., Chou D.S., Sheu J.R. Characterization of a novel and potent collagen antagonist, caffeic acid phenethyl ester, in human platelets: In vitro and in vivo studies // *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 75. No. 4. P. 782–792.
25. Benkovic V., Knezevic A.H., Orsolcic N., Basic I., Ramic S., Viculin T., Knezevic F., Kopjar N. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: In vitro study on human white blood cells // *Phytotherapy Research*. 2009. Vol. 23. No. 8. P. 1159–1168.
26. Benkovic V., Kopjar N., Knezevic A.H., Dikic D., Basic I., Ramic S., Viculin T., Knezevic F., Orsolcic N. Evaluation of radioprotective effects of propolis and quercetin on human white blood cells in vitro // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2008. Vol. 31. No. 9. P. 1778–1785.
27. Fonseca Y.M., Marquele-Oliveira F., Vicentini F., Furtado N.A.J.C., Sousa J.P.B., Lucisano-Yalim Y.M., Fonseca M.J.V. Evaluation of the potential of Brazilian propolis against UV-induced oxidative stress // *eCam*. 2001. P. 1–8.
28. Spigoti G., Tsursumi S., Bertolini P., Opkazaki K. Protective effect of propolis on radiation-induced chromosomal damage on Chinese hamster ovary cells. International Nuclear Atlantic Conference ABEN. Rio-de-Janeiro. October 29, 2009.
29. Banskota A.H., Tezuka Y., Adnyana I.K., Ishii E., Midorikawa K., Matsushige K., Kadota S. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis // *Phytomedicine*. 2001. Vol. 8. P. 16–23.
30. Banskota A.H., Tezuka Y., Adnyana I.K., Midorikawa W.A., Matsushige K., Message D., Huertas A.A. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China // *Journal of Ethnopharmacology*. 2000. Vol. 72. No. 1–2. P. 239–246.
31. Banskota A.H., Tezuka Y., Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis // *Phytotherapy Research*. 2001. Vol. 15. No. 7. P. 561–571.
32. Aitmouse H., Tilaoui M., Jaafari A., Aitmbarek L., Aboutfatima R., Chait A., Zyad A. Evolution of the in vitro and in vivo anticancer properties of Moroccan propolis extracts // *Revista Brasileira de Farmacognosia – Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012. Vol. 22. No. 3. P. 558–567.
33. Chen C.N., Hsiao C.J., Lee S., Guh J.H., Chiang P.C., Huang C.C., Huang W.J. Chemical modification and anticancer effect of prenylated flavanones from

- Taiwanese propolis // *Natural Product Research*. 2012. Vol. 26. No.2. P. 116–124.
34. Diaz-Carballo D., Malak S., Bardenheur W., Freistuehler M., Reusch H.P. The contribution of plukenetione A to the anti-tumoral activity of Cuban propolis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 23. P. 9635–9643.
 35. Popolo A., Piccinelli L.A., Morello S., Cuesta-Rubio O., Sorrentino R., Rastrelli L., Pinto A. Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells. *Natural Product Communications*, 2009, vol. 4, No.12, P. 1711–1716.
 36. Weing M.S., Liao C.H., Chen C.N., WU C.L., Lin J.K. Propolin H from Taiwanese propolis induces G1 arrest in human lung carcinoma cells // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007. Vol. 55. No.13. P. 5289–5298.
 37. Almedia E.C.D., Menezes H. Anti-inflammatory activity of propolis extracts: A review // *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2002. Vol. 8. No.2. P. 191–212.
 38. Hori J.I., Zamoni D.S., Carrao D.B., Goldman G.H., Berretta A.A. The inhibition of inflammasome by Brazilian propolis (EPP-AF) // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. P. 1–11.
 39. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., El-Khatib A.S. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract // *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 1993. Vol. 17. No.1. P. 197–203.
 40. Park E.H., Kim S.H., Park S.S. Anti-inflammatory activity of propolis // *Archives of Pharmacal Research*. 1996. Vol. 19. No.5. P. 337–341.
 41. Paulino N., Abreu S.R.L., Uto Y., Koyama D., Nagasawa H., Hori H., Dirsch V.M., Vollmar A.M., Scremin A., Bretz W.A. Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, Artepillin C, in Brazilian propolis // *European Journal of Pharmacology*. 2008. Vol. 587. No.1–3. P. 296–301.
 42. Rossi A., Longo R., Russo A., Borrelli F., Sautebin L. The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis // *Fitoterapia*. 2002. P. 30–37.
 43. Song Y.S., Park E.H., Jung K.J., Jin C.B. Inhibition of angiogenesis by propolis // *Archives of Pharmacal Research*. 2002. Vol. 25. No.4. P. 500–504.
 44. Wu Z., Zhu A.Q., Takayama F., Okada R., Liu Y., Harada Y., Wu S.Z., Nakanishi H. Brazilian green propolis suppresses the hypoxia-induced neuroinflammatory responses by inhibiting NF-kappa B activation in microglia // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013. P. 1–10.
 45. Abo-Salem O.M., EL Edel R.H., Harisa G.E., EL Halawany N., Ghonaim M.M. Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: Effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 22. No.2. P. 205–210.
 46. Aoi W., Hosogi S., Niisato N., Yokoyama N., Hayata H., Miyazaki H., Kusuzaki K., Fukuda T., Fukui M., Nakamura N., Marunaka Y. Improvement of insulin resistance, blood pressure and interstitial pH in early developmental stage of insulin resistance in OLETF rats by intake of propolis extracts // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. Vol. 432. P. 650–653.
 47. Ikeda R., Yanagisawa M., Takahashi N., Kawada T., Kumazawa S., Yamaotsu N., Nakagome I., Hirono S., Tsuda T. Brazilian propolis-derived components inhibit TNF-alpha-mediated downregulation of adiponectin expression via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes // *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*. 2011. Vol. 1810. No.7. P. 695–703.
 48. Kang L.J., Lee H.B., Bae H.J., Lee S.G. Antidiabetic effect of propolis: Reduction of expression of glucose-6-phosphatase through inhibition of Y279 and Y216 autophosphorylation of GSK-3 alpha/beta in HepG2 cells // *Phytotherapy Research*. 2010. Vol. 24. No.10. P. 1554–1561.
 49. Matsui T., Ebuchi S., Fujise T., Abesnudara K., Doi S., Yamada H., Matsumoto K. Strong Antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-Tri-O-caffeoylquinic acid // *Biol. Pharm.* 2004. Vol. 27. P. 1797–1803.
 50. Zamami Y., Fujiwara H., Hosoda M., Hino H., Hirai K., Okamoto K., Jin X., Takatori S., Doi-Takaki S., Kawasaki H. Ameliorative effect of propolis on insulin resistance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats // *Yakugaku Zasshi – Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2010. Vol. 130. No.6. P. 833–840.
 51. Zhu W., Chen M., Shu Q., Li Y., Hu F. Biological activities of Chinese propolis and Brazilian propolis on streptozotocin-induced type 1 Diabetes mellitus in rats // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. P. 1–8.
 52. Chopra S., Pillai K.K., Husain S.Z., Giri D.K. Propolis protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats // *Experimental and Molecular Pathology*. 1995. Vol. 62. No.3. P. 190–198.
 53. Huang S.S., Liu S.M., Lin S.M., Liao P.H., Lin R.H., Chen Y.C., Chih C.L., Tsai S.K. Antiarrhythmic effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats // *Clinical Biochemistry*. 2005. Vol. 38. No.10. P. 943–947.
 54. Mishima S., Yoshida C., Akino S., Sakamoto T. Antihypertensive effects of Brazilian propolis: Identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the hypotension in spontaneously hypertensive rats // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2005. Vol. 28. No.10. P. 1909–1914.

55. Okutan H., Ozcelik N., Yilmaz H.R., UZ E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart // *Clinical Biochemistry*. 2005. Vol. 38. No. 2. P. 191–196.
56. Кунакова Р.В., Зайнуллин Р.А., Хуснутдинова Э.К., Ялаев Б.И. Здоровое питание XXI века: функциональные продукты питания и нутригеномика // *Вестник Академии наук Республики Башкортостан*. 2016. Т. 21. №3. С. 5–14.

R E F E R E N C E S

1. Nakayama T., Kumazawa S., Hamasaka T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*, 2003, No. 84, pp. 329–339.
2. Shuai Huang, Cui-Ping Zhang, Kai Wang, George Q. Li, Fu-Liang Hu. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 2014, vol. 19, pp. 19610–19632.
3. Conrad R. Processing propolis, Pt. 2. Available at: <http://www.bee-culture.com/processing-propolis-part-ii/> (accessed March 24, 2017).
4. Burdock G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 1998, vol. 36, pp. 347–363.
5. Marcucci M. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 1995, vol. 26, No. 2, pp. 83–99.
6. Bogdanov S. Bee hexagon. Available at: <http://www.bee-hexagon.net> (accessed March 23, 2017).
7. Ross P.B. The effects of propolis fractions on cells in tissue culture. 1990. M. Phil. Thesis, University of Wales College of Cardiff, U.K. 193 p.
8. Orsolich N. A review of propolis antitumour action in vivo and in vitro. *Java Authentication and Authorization Service*, 2010, vol. 2, No. 1, pp. 1–20.
9. Marcucci M.C. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 1995, vol. 26, pp. 83–99.
10. Banskota A. H., Tezuka Y., Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 2001, vol. 15, No. 7, pp. 561–571.
11. Farooqui A., Farooqui T. Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: A critical review // *Curr. Nutr. Food Sci*, 2010, vol. 6, pp. 188–199.
12. Kujimgiev A., Tsvetcova I., Serkedjiev A., Bankova V.S., Christov R., Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, vol. 64, no. 3, pp. 235–240.
13. Sforcin J.M., Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *J. Ethnopharmacol.*, 2011, vol. 133, pp. 253–260.
14. Alday-Provenio S., Diaz G., Pascon L., Quintero J., Alday E., Robles-Zepeda R., Garibay-Escobar A., Astiazaran H., Hernandez J., Velazquez C. Sonoran propolis and some of its chemical constituents inhibit in vitro growth of *Giardia lamblia* Trophozoites. *Planta Med.*, 2015, vol. 81, No. 9, pp. 742–747.
15. De Castro S.L., Higashi K.O. Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, vol. 110, No. 3, pp. 55–58.
16. Duran G., Duran N., Culha G., Ozcan B., Oztas H., Ozer B. In vitro antileishmanial activity of Adana propolis samples on *Leishmania tropica*: A preliminary study. *Parasitology Research*, 2008, vol. 102, No. 6, pp. 1217–1225.
17. Ozbilge H., Kaya E. G., Albayrak S., Silici S. Anti-leishmanial activities of ethanolic extract of Kayseri propolis. *African Journal of Microbiology Research*, 2010, vol. 4, No. 7, pp. 556–560.
18. Pontin K., Filho A.A.D.S., Santos F.F., Silva M.L.A.E., Cunha W.R., Nanayakkara N.P.D., Bastos J.K., De Albuquerque S. In vitro and in vivo antileishmanial activities of a Brazilian green propolis extract. *Parasitology Research*, 2008, vol. 103, No. 3, pp. 487–492.
19. Torres D., Hollands I., Palaios E. Effect of analcoholic extract of propolis on the in vitro growth of *Giardia lamblia*. *Revista Cubana de Ciencias Veterinarias*, 1990, vol. 21, No. 1, pp. 15–19.
20. Barbosa A.P.M., Gregio A.M.T., Lima A.A.S., Ribas M.O., Pereria A.C.P., Marques F.P. Effect of propolis in buccal ulcers of rats. *Journal of Dental Research*, 2003, vol. 22, No. 3, pp. 318–322.
21. Chen Y.J., Huang A.C., Chang H.H., Liao H.F., Jiang C.M., Lai L.Y., Chan J.T., Chen Y.Y., Chiang J. Anti-platelet activity of caffeic acid phenethyl ester is mediated through a cyclic GMP-dependent pathway in human platelets. *Chinese Journal of Physiology*, 2007, vol. 50, No. 3, pp. 121–126.
22. De Barros MP, Lemos M., Maistro E.L., Leite MF, Sousa J.P.B., Bastos J.K., De Andrade S.F. Evaluation of anti-ulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian green propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, vol. 120, No. 3, pp. 372–377.
23. De Barros MP, Sousa J.P.B., Bastos J.K., De Andrade S.F. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, vol. 110, No. 3, pp. 567–571.
24. Hsiao G., Lee J.J., Lin K.H., Shen C.H., Fong T.H., T.H., Chou D.S., Sheu J.R. Characterization of a novel and potent collagen antagonist, caffeic acid phenethyl ester, in human platelets: In vitro and in vivo studies. *Cardiovascular Research*, 2007, vol. 75, No. 4, pp. 782–792.
25. Benkovic V., Knezevic A.H., Orsolich N., Basic I., Ramic S., Viculin T., Knezevic F., Kopjar N. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid cn-

48. Kang L.J., Lee H.B., Bae H.J., Lee S.G. Antidiabetic effect of propolis: Reduction of expression of glucose-6-phosphatase through inhibition of Y279 and Y216 autophosphorylation of GSK-3 alpha/betain HepG2 cells. *Phytotherapy Research*, 2010, vol. 24, No. 10, pp. 1554–1561.
49. Matsui T., Ebuchi S., Fujise T., Abesnudara K., Doi S., Yamada H., Matsumoto K. Strong antihyperglycemic effects of water-soluble Fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-Tri-O-caffeoylquinic acid. *Biol. Pharm.*, 2004, vol. 27, pp. 1797–1803.
50. Zamami Y., Fujiwara H., Hosoda M., Hino H., Hirai K., Okamoto K., Jin X., Takatori S., Doi-Takaki S., Kawasaki H. Ameliorative effect of propolis on insulin resistance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Yakugaku Zasshi – Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2010, vol. 130, No. 6, pp. 833–840.
51. Zhu W., Chen M., Shu Q., Li Y., Hu F. Biological activities of Chinese propolis and Brazilian propolis on streptozotocin-induced type 1 Diabetes mellitus in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, pp. 1–8.
52. Chopra S., Pillai K.K., Husain S.Z., Giri D.K. Propolis protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 1995, vol. 62, No. 3, pp. 190–198.
53. Huang S.S., Liu S.M., Lin S.M., Liao P.H., Lin R.H., Chen Y.C., Chih C.L., Tsai S.K. Antiarrhythmic effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Clinical Biochemistry*, 2005, vol. 38, No. 10, pp. 943–947.
54. Mishima S., Yoshida C., Akino S., Sakamoto T. Antihypertensive effects of Brazilian propolis: Identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the hypotension in spontaneously hypertensive rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, vol. 28, pp. 1909–1914.
55. Okutan H., Ozelik N., Yilmaz H.R., UZ E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clinical Biochemistry*. 2005, vol. 38, No.2, pp. 191–196.
56. Kunakova R.V., Zaynullin R.A., Khusnutdinova E.K., Yalaev B.I. Zdorovoe pitanie XXI veka: funktsionalnye produkty pitaniya i nutrigenomika [Functional food and nutrigenomics as the basis of healthy food of the 21st century]. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan – Herald of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan*, 2016, vol. 21, No. 3, pp. 5–14.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 17-43-020483\17 (Поволжье)