

Експериментальні дослідження

The Experimental Researches

УДК 615.322:582.998.16

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539217>

**ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАСТОЯНКИ ПРОПОЛІСУ
ТА ВОСКОВОЇ МОЛІ В ЯКОСТІ ФІТОЗАСОБУ З
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИМИ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ
ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**Еберле^{1,2} Л.В., Нефьодов¹ О.О., Цісак¹ А.О., Улізко² І.В.,
Александрова¹ О.І., Радаєва¹ І.М., Устянська¹ О.В., Сахарова¹ Т.С.,
Безрук¹ І.В.**

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
lidaeberle@gmail.com

**PHARMACOLOGICAL STUDY OF TINCTURE OF PROPOLIS AND
WAX MOTH AS A PHYTOREMEDIAL AGENT WITH
HEPATOPROTECTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES.**

**Eberle^{1,2} L.V., Nefodov¹ O.O., Tsisak¹ A.O., Ulizko² I.V., Aleksandrova¹ O.I.,
Radaieva¹ I.M., Ustianska¹ O.V., Sakharova¹ T.S., Bezruk¹ I.V.**

¹Odesa National University named after I.I. Mechnikova, Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
lidaeberle@gmail.com

Summary/Резюме

Propolis and wax moth extract have been known for their medicinal properties and wide spectrum of action for many centuries. The selected objects of research have not lost their relevance and popularity even now, when most consumers prefer products based on natural components with minimal side effects of domestic production.

It is known from literary sources that propolis and wax moth contain a whole complex of biologically active substances, amino acids and trace elements, which indicates the value and necessity of further in-depth study and detailed research of them in vivo.

The aim of the work was to study the hepatoprotective effect of wax moth and propolis on the model of “alcoholic hepatitis” in rats and to establish the anti-inflammatory activity of the selected objects on the trypsin model of inflammation.

According to the results of the experiment, it was shown that on the “alcoholic hepatitis” model, the introduction of experimental samples of wax moth and propolis contributed to the reduction of the negative effect of alcohol on the functional state of the liver, which was confirmed by the results of biochemical indicators of blood serum and the duration of hexenal sleep in experimental animals. The obtained results indicate the existence of a hepatoprotective effect of the selected research samples.

However, it should be noted that the combined use of propolis and wax moth stimulated more pronounced hepatoprotective properties than monotherapy with individual research samples. The combined introduction of natural components ensured the strengthening of the detoxifying function of the liver, which later became a barrier when drinking alcohol. Positive dynamics were observed both when studying the duration of hexenal sleep

and when studying the activity of liver enzymes, where the indicators were within the physiological norm and did not significantly differ from the indicators of the intact group.

Using the trypsin inflammation model, it was established that oral administration of wax moth and propolis can reduce the focus of inflammation caused by phlogogen injection. The analysis of the results of the study showed that the effective reduction of the volume and thickness of the affected limbs of the animals was noted already from the third hour of the experiment, with returns to the initial values by the 24th hour of the study. The use of individual samples or their combination did not significantly differ in effectiveness among themselves, all selected samples showed the same anti-inflammatory properties with similar results in reducing the morphological indicators of the affected limbs of animals.

Key words: *hepatitis, inflammation, propolis, wax moth, biochemical indicators of blood, detoxifying effect, hepatoprotective effect, anti-inflammatory activity.*

Екстракт прополісу та воскової молі відомі своїми лікувальними властивостями та широким спектром дії впродовж багатьох століть. Не втратили своєї актуальності та популярності обрані об'єкти дослідження і в нинішній час, де більшість споживачів надають перевагу саме засобам вітчизняного виробництва на основі природних компонентів з мінімальними побічними проявами. З літературних джерел відомо, що прополіс та воскова моль містять цілий комплекс біологічно активних речовин, амінокислоти та мікроелементи, що свідчить про цінність та необхідність подальшого поглибленого вивчення та детального дослідження їх *in vivo*.

Метою роботи було дослідження гепатопротекторної дії воскової молі та прополісу на моделі «алкогольного гепатиту» у щурів та встановлення протизапальної активності обраних об'єктів на трипсиновій моделі запалення.

За результатами експерименту показано, що на моделі «алкогольний гепатит» введення дослідних зразків воскової молі та прополісу сприяло зменшенню негативного впливу алкоголю на функціональний стан печінки, що підтверджено результатами біохімічних показників сироватки крові та тривалості гексеналового сну у піддослідних тварин. Отримані результати свідчать про наявність гепатопротекторної дії обраних зразків дослідження. Однак, слід відмітити, що комбіноване застосування прополісу та воскової молі стимулювало більш виразні гепатозахисні властивості, ніж монотерапія окремими зразками дослідження. Комбіноване введення природних компонентів забезпечувало посилення детоксикуючої функції печінки, що в подальшому було бар'єром при введенні алкоголю. Позитивна динаміка спостерігалась, як при дослідженні тривалості гексеналового сну, так і при дослідженні активності печінкових ферментів, де показники знаходились в межах фізіологічної норми та суттєво не відрізнялись від показників інтактної групи.

На моделі трипсинового запалення було встановлено, що пероральне введення воскової молі та прополісу здатні зменшувати осередок запалення викликаного ін'єкцією флогогену. Аналіз результатів дослідження свідчив про ефективне зменшення об'єму та товщини уражених кінцівок тварин відзначалось вже з третьої години експерименту з повернення до меж вихідних значень на 24 годину дослідження. Застосування окремо зразків, чи їх комбінування суттєво не відрізнялось за ефективністю по між собою, усі обрані зразки проявляли однакові протизапальні властивості із аналогічними результатами зменшення морфологічних показників уражених кінцівок тварин.

Ключові слова: *гепатит, запалення, прополіс, воскова моль, біохімічні показники крові, детоксикуюча дія, гепатопротекторна дія, протизапальна активність.*

Вступ

Останніми роками на тлі зростання занепокоєння щодо резистентності та обмежень терапії синтетичними засобами, які мають ряд побічних проявів та проти-показань, відновився інтерес до вивчення альтернативних засобів із природних джерел, а зокрема рослинного та тваринного походження.

Перспективними кандидатами для профілактичних і терапевтичних заходів багатьох патологічних станів є прополіс бджолиний зібраний комахами з різних рослинних джерел та екстракт воскової молі, який є побічним продуктом життєдіяльності личинок воскової молі. Саме ці натуральні природні продукти, відомі в народній медицині світу своїми потенційними терапевтичними властивостями для лікування широкого спектру захворювань.

У давні часи прополіс широко використовувався людьми для лікування різних захворювань. Єгиптяни використовували бджолиний клей для збереження своїх трупів, визнаючи його здатність запобігати гниттю. Інки використовували прополіс як жарознижувальний засіб. Грецькі та римські медики застосовували його як засіб для полоскання рота та антисептик, використовували для загоєння ран на шкірі та слизових оболонках. Завдяки своїм антибактеріальним властивостям прополіс набув широкої популярності в Європі з XVII по XX століття [1 - 5].

Прополіс містить більше 50 різних біологічно активних сполук. До його складу входять рослинні смоли з органічними кислотами, дубильні речовини, ефірні олії, ароматичні альдегіди, флавоноїди, такі як хризин, піноцембрін, апігенін, рутин, лютеолін, галангін, кемпферол, мірицетин, катехін, нарингенін, кверцетин, тектохризин, акацетин та інші [6, 7]. Крім того, в прополісу були ідентифіковані такі механічні домішки, як зольні елементи, кальцій, калій, марганець, цинк, алюміній, натрій, фосфор, залізо, магній, мідь, кобальт, ванадій, кремній та стронцій [7, 8].

З літературних джерел відомо, що

використання личинок воскової молі в лікарських настоянках як панацеї від різних недуг бере свій початок з давніх часів, а саме в цивілізаціях Стародавнього Єгипту та Греції. Люди в цих суспільствах вірили, що ці личинки володіють цілющими властивостями і використовувались як ліки від різних захворювань [5, 8].

Настоянка воскової молі виділяється своїм унікальним складом, це багате джерело ферментів, мікроелементів (мідь, калій, марганець, магній, селен, цинк, залізо, хром, молібден і кобальт), високомолекулярних білків, нуклеотидів і вітамінів, яке перевершує багато звичайних медичних препаратів. Настоянка містить 20 з 28 незамінних і замінних амінокислот, необхідних для здорового і повноцінного життя людини [8].

Згідно, вище зазначеного, обрані об'єкти дослідження є перспективними зразками для подальшого фармакологічного вивчення та встановлення профілактичного і терапевтичного їх потенціалу при окремих патологічних станах *in vivo*.

Мета дослідження – встановити гепатопротекторну дію настоянок воскової молі та прополісу при експериментальному алкогольному гепатиті у щурів та дослідити їх протизапальну активність на моделі трипсинового запалення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на статевозрілих білих щурах чоловічої статі, згідно держбюджетної науково-дослідної теми кафедри фармакології та технології ліків ОНУ імені І.І. Мечникова: «Фармакологічна корекція змодельованих патологічних станів шляхом застосування розроблених лікарських засобів» (№0122U200545).

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримані вимоги нормативних документів з до клінічного вивчення потенційних лікарських засобів, біоетики відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001 р.),

положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Закону України від 21.02.2006 №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [9].

Модель «алкогольного гепатиту» відтворювали шляхом введення 40 % розчину етанолу в дозі 7 мл/кг маси внутрішньошлунково впродовж одного тижня [10].

В якості об'єктів дослідження було обрано настоянку воскової молі від торгової марки «Мед карпати» та настоянку прополісу, яка була виготовлена на кафедрі фармакології та технології ліків шляхом настоювання подрібненого прополісу у 15 % водно-етанольній сумішші при співвідношенні сировини до розчинника 1:3 впродовж одного місяця.

Для експерименту було відібрано 5 груп тварин по 10 особин в кожній групі. Перша група тварин була інтактна, друга група контрольна – гепатит без терапії. Третя група – гепатит та терапія восковою молю (в дозі 0,2 мл), четверта група – гепатит та прополіс (в дозі 0,2 мл, четверта). П'ята група – гепатит та комбінована терапія двома дослідними зразками (екстракт воскової молі (0,1 мл) та прополісу (0,1 мл) в сумарній дозі 0,2 мл).

Прополіс та воскову моль вводили щодоби через 1 год після надходження етанолу. Через 72 год після останнього введення гепатотоксину досліджували біохімічні і функціональні показники стану печінки (детоксикуючу дію).

Оцінку детоксикуючої дії печінки у піддослідних тварин визначали введенням внутрішньоочеревинно 1,5 % розчину гексеналу з розрахунку 50 мг/кг маси тіла та фіксуючі тривалість бічного положення під дією наркозу [11].

Біохімічні показники сироватки крові щурів досліджували використовуючи стандартну тест-систему виробництва науково-виробничого підприємства «Філісіт-Діагностика».

Модель трипсинового запалення викликали субплантарним введенням 0,1 мл 0,5 % водного розчину трипсину в задню праву кінцівку щурів. Спостереження за станом щурів проводили впродовж 24 годин після введення запального агента. В якості референс-препарату використовували ібупрофен [11, 12].

Оцінку результатів експериментального дослідження проводили на підставі динаміки зміни товщини та об'єму уражених кінцівок дослідних щурів. Значення товщини ураженої кінцівки вимірювали за допомогою електронного штангеля циркуля та виражали у відсотках відносно вихідних даних [13].

Приріст об'єму (ПО) кінцівки щурів реєстрували механічним плетизмометром та розраховували за формулою:

$$ПО = \left(\frac{O - I}{I} \right) * 100$$

(формула 1)

O – величина об'єму лапи після введення індуктора запалення;

I – величина об'єму лапи до введення індуктора запалення.

Антиексудативну активність (АА) розраховували за формулою:

$$АА = 100 - \left(\frac{O - I}{I} (д) : \frac{O - I}{I} (к) \right) * 100$$

(формула 2)

O – величина об'єму лапи після введення індуктора запалення;

I – величина об'єму лапи до введення індуктора запалення.

д – дослідна група;

к – контрольна група.

Статистичну обробку даних робили з використанням програми STATISTICA 8. При порівняльному аналізі результатів досліджень використовували параметричний критерій Стюдента. Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважа-

ли відмінності $p < 0,05$ (95%) [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Основною та головною функцією печінки є її здатність до метаболізму шкідливих та токсичних речовин, що потрапили до організму, а тому детоксикуюча функція печінки є першочерговим показником гепатозахисної дії дослідних зразків екстрактів прополісу та воскової молі.

До моделювання експерименту у всіх групах піддослідних тварин були проведенні вихідні дослідження показників функціонування печінки в залежності від тривалості гексеналового сну. Фіксований час сну був в діапазоні від 52,4 хвилин до 54 хвилин, а введений наркоз не викликав у тварин жодних подразнень та побічних проявів.

Проведення дослідження та інтоксикація 40 % алкоголем впродовж 7 діб експериментальних тварин призвела до збільшення тривалості гексеналового сну та тривалому перебуванні щурів у бічною положенні у порівнянні з вихідними показниками. В інтактній групі тварин показники перебування тварин в стані сну практично не змінилися і становили в середньому 52,8 хвилин.

В другій групі тварин, які не отримували жодної терапії на тлі введення 40 % етанолу тривалість сну збільшилась на 13 % у порівнянні з вихідними значеннями.

В третій групі тварин сон під дією наркозу збільшився на 6 %, в четвертій –

збільшився майже на 4 %. В п'ятій групі збільшення тривалості сну були менше однієї хвилини (1,5 %), що свідчить про ефективний вплив комбінованих препаратів на стан печінки, а саме посилення її детоксикуючої функції внаслідок активації мікосомних оксигеназ, метаболізуючих гексеналом.

Для розуміння змодельованої патології та ефективності застосування терапії подальшим етапом було вивчення біохімічних маркерів в сироватці крові експериментальних тварин, а саме: вміст загального білку та активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансфераза (АсАТ).

Аналіз вмісту загального білку свідчив, що до початку експерименту даний показник знаходився в межах фізіологічної норми та в середньому становив 71,06 г/л. Розвиток алкогольного гепатиту здатний певним чином впливати на вміст загального білку, що є результатом порушення функціонування печінки.

В другій групі тварин, які не отримували жодного лікування показники загального вмісту білку збільшились з 72,4 до 78,1 г/л, тобто майже на 8 % у порівнянні з вихідними даними. В третій та четвертій групі тварин, які отримували воскову моль та прополіс, також відзначалось збільшення вмісту білку, проте у порівнянні з другою групою показники були нижче та становили 73,4 та 72,8 г/л, відповідно. Що у відсотках дорівнює 5,6 % (3 група) та 1,9 % (4 група) (рис.1).

Однак, найменші зміни з боку вмісту загального білку відзначались в п'ятій групі тварин за умов комбінованої терапії прополісом та восковою молью.

Протягом всього дослідження показники АсАТ та АлАТ у інтактній групі (без терапії) залишались в

Таблиця 1
Дослідження детоксикуючої функції печінки на моделі «алкогольного гепатиту»

№	Групи тварин	Тривалість гексеналового сну (хв)	
		До початку експерименту	Після експерименту (8 доба)
1	Перша група (Інтактна група)	53±2,5	52,7±2,8
2	Друга група (гепатит)	52,4±3,4	59,3±6,7
3	Третя група (гепатит + воскова моль)	54±6,2	57,2±6,5
4	Четверта група (гепатит + прополіс)	53,7±4,7	55,8±3,6
5	П'ята група (гепатит + воскова моль + прополіс)	52,8±3,3	53,6±2,8

межах фізіологічної норми (рис 2, 3).

В другій групі експериментальних тварин моделювання алкогольного гепатиту призводило до підвищення активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в середньому на 12,5 % та 10 % ($p < 0,05$), відповідно.

В групах тварин, які отримували в якості терапії природні компоненти активність печінкових ферментів збільшувався в меншій мірі, ніж у тварин контрольної групи. В групі тварин, які отримували воскову моль активність АсАТ та АлАТ збільшувалась на 8 % та 9,5 %, відповідно.

Найменші зміни з боку активності печінкових ферментів відзначалось в групі тварин, які отримували прополіс. Показники АсАТ на 8 добу експерименту становили 90,2 Од/л, що збільшилось лише на 4 %, а АлАТ 28,6 Од/л, що збільшилось на 5 % по відношенню до вихідних значень (рис. 2, 3).

В п'ятій групі тварин, яким вводили перорально воскову моль та прополіс активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази на початку дослідження становили 87,1 та 27,7 Од/л, а через 8 діб на тлі алкогольної інтоксикації 91,3 та 29,1 Од/л, що в середньому для двох показників становило 5 % по відношенню до вихідних показників.

Таким чином, показано, що введення до раціону тварин екстрактів воскової молі та прополісу, як окремо та і при сумісній комбінації,

сприяло зменшенню рівня негативного впливу 40 % етанолу на цілісність та фун-

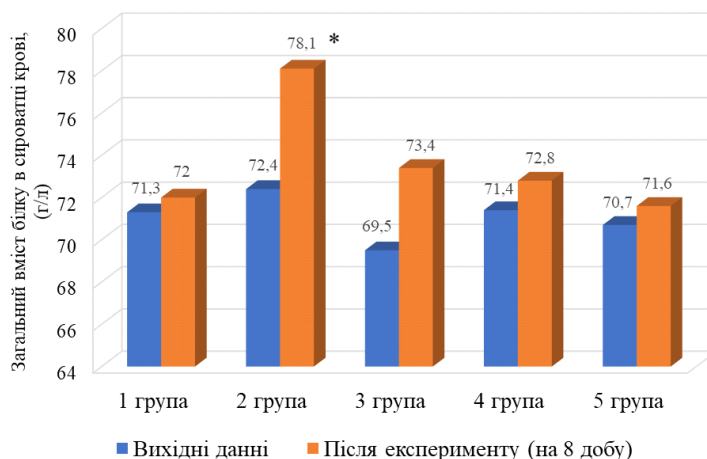


Рис. 1. Вміст загального білка в сироватці крові щурів за умов моделювання алкогольного гепатиту
Примітка: * - статистично значуща різниця у порівнянні з інтактною групою ($p < 0,05$).

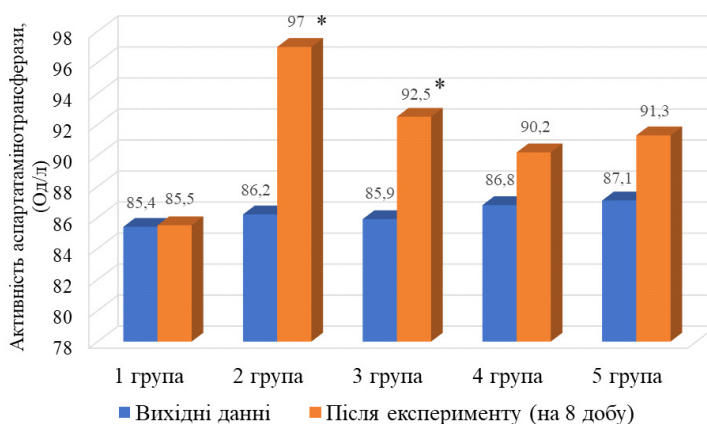


Рис. 2. Активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові щурів за умов моделювання алкогольного гепатиту
Примітка: * - статистично значуща різниця у порівнянні з інтактною групою ($p < 0,05$).

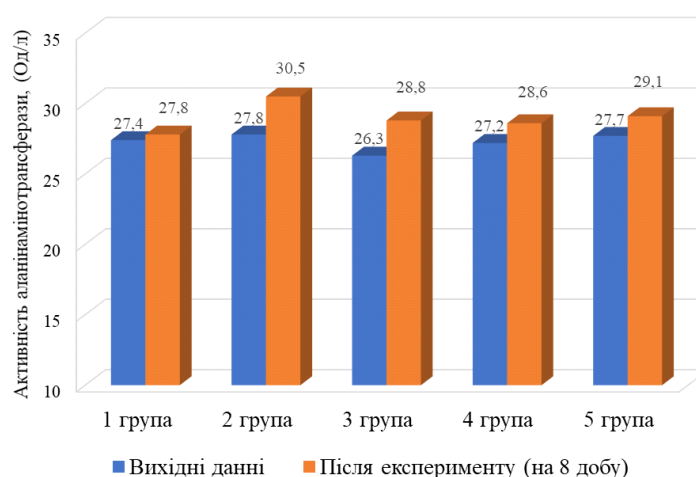


Рис. 3. Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові щурів за умов моделювання алкогольного гепатиту

кціювання печінки, та проявляли виражені гепатопротекторні властивості.

Наступним етапом дослідження було встановлення протизапальної активності екстрактів воскової молі та прополісу на моделі трипсинового запалення. Субплантарне введення трипсинового флогогену в плантарний апоневроз експериментальних тварин призводить до активації протеїна-зактивуючих 2-рецепторів, що в подальшому стимулювало синтез циклооксигенази-2 та розвиток запального процесу з подальшим збільшенням морфологічних показників уражених кінцівок.

За десять днів до початку експерименту усі тварини перорально натще отримували екстракт прополісу (0,2 мл), екстракт воскової молі (0,2 мл) та комбіновану терапію прополісом та восковою молю (0,2 мл).

Введення флогогену протягом перших трьох годин дослідження у всіх групах тварин стимулювало збільшення уражених кінцівок тварин. В середньому на першу годину дослідження приріст об'єму в групах тварин становив 33,6 %, а на третю годину він зріс в середньому на 50,5 % по відношенню до вихідних значень (табл. 2).

На шосту годину дослідження в групах тварин, які отримували терапію, відзначались перші прояви протизапальної активності виразність яких збільшувалась на 24 годину.

В групі тварин, що отримували екстракт воскової молі, на 24 годину досл-

Таблиця 2

Протизапальна активність дослідних зразків воскової молі та прополісу за умов попереднього введення

Дослідні групи	Час спостереження (год)			
	1	3	6	24
Приріст об'єму, у % до вихідних значень				
Контроль	30,4±3,3	49,5±4,1	44,7±4,2	29,8±2,6
Воскова моль	32,3±2,7	48,7±4,5	32,3±3,1*	17,4±1,9
Прополіс	35,2±3,6	53,1±3,9	36,4±3,8	21,7±1,4*
Воскова моль + прополіс	36,6±4,2	50,6±4,1	31,5±2,5*	18,3±2,9
Антиексудативна активність в % до контролю				
Воскова моль	-	-	18,7±1,5	36,7±3,3
Прополіс	-	-	16,4±1,3	32,4±3,1
Воскова моль + прополіс	-	-	20,2±2,6	34,8±2,7

Примітка: * - статистично значуща різниця у порівнянні з контрольною групою (p < 0,05).

Таблиця 3

Протизапальна активність дослідних зразків воскової молі та прополісу (товщина уражених кінцівок щурів, у % до інтактних).

Дослідні групи	Час спостереження (год)			
	1	3	6	24
Контроль	136±8,2	157±9,7	152±5,9	143±11,3
Воскова моль	139±8,4	155±12,7	136±14,9	112±9,5*
Прополіс	144±10,2	154±11,7	134±8,8*	114±10,1*
Воскова моль + прополіс	145±12,8	152±12,4	131±13,7*	110±12,4*

Примітка: * - статистично значуща різниця у порівнянні з контрольною групою (p < 0,05).

ідження антиексудативна активність становила 36,7 %, в групі, яка отримувала прополіс – 32,4 %, при терапії комплексом з воскової молі та прополісу протизапальна активність становила 34,8 % по відношенню до контролю.

Схожа тенденція відзначалась при замірі товщини уражених кінцівок у піддослідних тварин на тлі розвитку осередку запалення (табл. 3).

Максимальне збільшення товщини кінцівок тварин реєстрували на третю годину експерименту, розпочинаючи з шостої години в групах тварин, які отримували терапію впродовж десяти діб відзначалась тенденція до зменшення вогнища запалення.

У всіх групах тварин, що отримували екстракти прополісу, воскової молі та комплекс екстрактів з воскової молі і прополісу відзначалась динаміка до поступового зменшення товщини кінцівок з наближенням до фізіологічної норми на 24 годину.

Результати дослідження свідчать про ефективність застосування природ-

них зразків дослідження на трипсиновій моделі та наявність антиексудативної активності за умов профілактичного застосування в результаті накопичення біологічно активних речовин в живому організмі.

Висновки

1. Встановлено, що обрані зразки екстрактів прополісу та воскової молі, як за умов монотерапії так і за умов їхнього комбінування, проявляють виражену гепатопротекторну дію на моделі алкогольного гепатиту у щурів.
2. Екстракти прополісу та воскової молі ефективно впливають на стан печінки, посилюючи її детоксикуючу функцію, інгібуючи активацію мітосомних оксигеназ, спричинених введенням наркозу, і тим самим зменшуючи тривалість гексаналового сну.
3. Гепатозахисні властивості екстрактів прополісу та воскової молі були підтверджені результатами біохімічних маркерів в сироватці крові щурів та свідчили про доцільність подальшого дослідження обраних зразків в якості комбінованого засобу для подальшого встановлення їх профілактичного і терапевтичного потенціалу.
4. Доведено, що пероральне введення екстрактів прополісу та воскової молі має протизапальні властивості на моделі трипсинового запалення зменшуючи осередок запалення та повертаючи морфологічні показники уражених кінцівок тварин до меж фізіологічної норми на 24 годину експерименту.

Література

1. Ewa Rojczyk, Agnieszka Klama-Baryia, Wojciech Labus, Katarzyna Wilemska-Kucharczywska, Marek Kucharczywski. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *Ethnopharmacol.* 2020. 152(62). P. 113-159.
2. Rajib Hossain, Cristina Quispe, Rasel Ahmed Khan, Abu Saim Mohammad Saikat, Pranta Ray et al. Propolis: an update on its chemistry and pharmacological applications. *Chin Med.* 2022. 17(1). P. 100.
3. Sharifah Nur Amalina Syed Salleh, Nur Ayuni

Mohd Hanapiah, Wan Lutfi Wan Johari., Hafandi Ahmad, Nurul Huda Osman. Analysis of bioactive compounds and chemical composition of Malaysian stingless bee propolis water extracts. *Saudi J Biol Sci.* 2021. 28(12). P.6705-6710.

4. Sanja Stojanovic, Stevo J. Najman, Biljana Bogdanova Popov, Svetozar S. Najman. Propolis: chemical composition, biological and pharmacological activity. *Acta Medica Mediana.* 2020. 59(2). P.108-113.
5. Rajashri Naik, Ashok Shakya, Ghaleb Oriquat, Shankar Katekhaye, Anant Paradkar, Hugo Fearnley, James Fearnley. Fatty acid analysis, chemical constituents, biological activity and pesticide residues screening in jordanian propolis. *Molecules.* 2021. 26(16). P. 50-76.
6. Vanessa Paula, Letícia Estevinho, Susana Cardoso, Lúis Dias. Comparative methods to evaluate the antioxidant capacity of propolis: an attempt to explain the differences. *Molecules.* 2023. 28(12). P. 47-48.
7. Patricia Ruiz-Bustos, Efrain Alday, Adriana Garibay-Escobar, Jose Mauricio Sforcin, Yulia Lipovka, Javier Hernandez, Carlos Velazquez. Propolis: antineoplastic activity, constituents and mechanisms of action. *Curr Top Med Chem.* 2023. 23(18). P. 1753-1764.
8. Россіхін В.В., Яковенко М.Г., Корнієнко О.М., Кривецька І.А. Воскова моль і її лікувальні властивості. VII Міжнародна наукова конференція: «Біорізноманіття та роль тварин в екосистемах». Дніпропетровськ, Україна, 22–25 жовтня 2013 р. С. 20-21.
9. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21.02.2006 No 3447-IV. ВВР. 2006. No 27. ст. 230.; European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe Eur. Treaty Series. No 123. 11 с.
10. Стефанова О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: підручник. К.: Авіцена, 2001. С. 307-320.
11. Нефьодов О. О., Еберле Л. В., Цісак А. О., Грицук О. І., Александрова О. І., Гузенко О. М., Шкодовська А. М., Бурера І. Ю. Оцінка антиноцицептивної та антиексудативної дії комплексного фітопрепарату в терапії соматичного болю та запалення різного ґенезу. *Світ Медицини та Біології.* №3(85). 2023. С. 224-229.
12. Еберле Л.В., Цісак А.О., Грицук О.І., Радаєва І.М., Устянська О.В., Александрова О.І. Фармакологічне дослідження екстракту *Acorus calamus* L. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023. №4 (74). С. 98-105.
13. Kravchenko I.A., Eberle L.V., Kobernik A.O.,

- Nesterkina M.V. Anti-inflammatory and analgesic activity of ointment based on dense ginger extract (*Zingiber officinale*). Journal of Herbmед Pharmacology. 2019. №8 (2). С. 126-132.
14. Трухачева Н. В. Математична статистика в медико-біологічних дослідженнях з використання пакету Statistica. Київ: Медицина. 2013. 177-367 с.
- ### References
1. Ewa Rojczyk, Agnieszka Klama-Baryia, Wojciech Labus, Katarzyna Wilemska-Kucharzewska, Marek Kucharzewski. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *Ethnopharmacol.* 2020. 152(62). P. 113-159.
 2. Rajib Hossain, Cristina Quispe, Rasel Ahmed Khan, Abu Saim Mohammad Saikat, Pranta Ray et al. Propolis: an update on its chemistry and pharmacological applications. *Chin Med.* 2022. 17(1). P. 100.
 3. Sharifah Nur Amalina Syed Salleh, Nur Ayuni Mohd Hanapiah, Wan Lutfi Wan Johari., Hafandi Ahmad, Nurul Huda Osman. Analysis of bioactive compounds and chemical composition of Malaysian stingless bee propolis water extracts. *Saudi J Biol Sci.* 2021. 28(12). P.6705-6710.
 4. Sanja Stojanovic, Stevo J. Najman, Biljana Bogdanova Popov, Svetozar S. Najman. Propolis: chemical composition, biological and pharmacological activity. *Acta Medica Medianae.* 2020. 59(2). P.108-113.
 5. Rajashri Naik, Ashok Shakya, Ghaleb Oriquat, Shankar Katekhaye, Anant Paradkar, Hugo Fearnley, James Fearnley. Fatty acid analysis, chemical constituents, biological activity and pesticide residues screening in Jordanian propolis. *Molecules.* 2021. 26(16). P. 50-76.
 6. Vanessa Paula, Letícia Estevinho, Susana Cardoso, Lúis Dias. Comparative methods to evaluate the antioxidant capacity of propolis: an attempt to explain the differences. *Molecules.* 2023. 28(12). P. 47-48.
 7. Patricia Ruiz-Bustos, Efrain Alday, Adriana Garibay-Escobar, Jose Mauricio Sforzin, Yulia Lipovka, Javier Hernandez, Carlos Velazquez. Propolis: antineoplastic activity, constituents and mechanisms of action. *Curr Top Med Chem.* 2023. 23(18). P. 1753-1764.
 8. Rossikhin V.V., Yakovenko M.G., Kornienko O.M., Kryvytska I.A. Wax moth and its medicinal properties. VII International Scientific Conference: "Biodiversity and the role of animals in ecosystems". Dnipropetrovsk, Ukraine, October 22–25, 2013. P. 20-21.
 9. On the protection of animals from cruelty: Law of Ukraine dated 21.02.2006 No. 3447-IV. VVR. 2006. No. 27. Art. 230.; European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe Eur. Treaty Series. No. 123. 11 c.
 10. Stefanova O. V. Preclinical studies of medicinal products: a textbook. K.: Avicenna, 2001. P. 307-320.
 11. Nefyodov O. O., Eberle L. V., Tsisak A. O., Hrytsuk O. I., Aleksandrova O. I., Guzenko O. M., Shkodovska A. M., Burega I. Yu. Evaluation of the antinociceptive and antiexudative effects of a complex herbal preparation in the treatment of somatic pain and inflammation of various genesis. *World of Medicine and Biology.* No. 3(85). 2023. P. 224-229.
 12. Eberle L.V., Tsisak A.O., Hrytsuk O.I., Radayeva I.M., Ustyanska O.V., Aleksandrova O.I. Pharmacological study of *Acorus calamus* L. extract. Current problems of transport medicine. 2023. No. 4 (74). P. 98-105.13. Kravchenko I.A., Eberle L.V., Kobernik A.O., Nesterkina M.V. Anti-inflammatory and analgesic activity of ointment based on dense ginger extract (*Zingiber officinale*). Journal of Herbmед Pharmacology. 2019. №8 (2). С. 126-132.
 14. Трухачева Н. В. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Kyiv: Medicine. 2013. 177-367 p.

Вперше надійшла до редакції 29.07.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування