

Т. Г. ЯРНИХ, Г. Б. ЮР'ЄВА, О. А. РУХМАКОВА, М. В. БУРЯК, І. В. ГЕРАСИМОВА

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

## ЕВОЛЮЦІЯ МЕТОДІВ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРОПОЛІСУ

Продукти бджільництва, зокрема прополіс, з давніх часів становили певний інтерес в якості доступного джерела сировини для виробництва ефективних біологічно активних препаратів. Упродовж багатьох років в дослідженнях учених різних країн і даних народної медицини була підтверджена висока, різнобічна фармакологічна активність прополісу (протизапальна, антимікробна, противірусна тощо). Проте відсутність до 80-х років 20 століття об'єктивних фармакопейних методів стандартизації прополісу гальмувала створення і впровадження у фармацевтичне виробництво і наукову медицину лікарських препаратів на його основі. Хоча в цей період апітерапія (наука про лікування людей продуктами бджільництва) все більше переходила на наукову основу.

**Метою роботи** був ретроспективний аналітичний огляд еволюції методів стандартизації прополісу, зокрема вивчення наукових розробок у галузі стандартизації прополісу і нормативної документації, що визначає його якість.

**Матеріали та методи.** Аналіз нормативної документації зі стандартизації прополісу, а також підходів до розробки методів аналізу біологічно активних речовин прополісу.

**Результати та їх обговорення.** У запропонованій статті представлено огляд наукових досліджень з вивчення хімічного складу і фізико-хімічних властивостей прополісу. У більшому об'ємі він висвітлює результати роботи Тихонова Олександра Івановича – лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, заслуженого діяча науки і техніки України, заслуженого винахідника СРСР, академіка Української АН, доктора фармацевтичних наук, заслуженого професора Національного фармацевтичного університету. О. І. Тихонов з його любов'ю до бджільництва став ініціатором створення громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерапевтів», президентом якої він був впродовж 20 років, а також був віце-президентом Спілки пасічників України, членом редакційної колегії всеукраїнського журналу «Бджола, здоров'я, апітерапія».

**Висновки.** Проведено ретроспективний огляд еволюції методів стандартизації прополісу. Визначені фізико-хімічні властивості прополісу, методи ідентифікації, кількісного аналізу біологічно активних речовин у прополісі-сирці. Наведені результати досліджень з розробки методик стандартизації прополісу і нормативної документації, що нормує якість лікарських препаратів, виконаних під керівництвом О. І. Тихонова в Національному фармацевтичному університеті.

**Ключові слова:** прополіс; стандартизація; методи аналізу; біологічно активні сполуки; флавоноїди

**T. Yarnykh, G. Yuryeva, O. Rukhmakova, M. Buryak, I. Herasymova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

### Evolution of propolis standardization methods

**Topicality.** Bee products, in particular propolis, have been of particular interest as an available source of raw materials for the preparation of effective biologically active drugs. For many years, by researches of scientists from different countries and traditional medicine has shown high, versatile pharmacological activity of propolis (anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, etc.). However, the absence of objective pharmacopoeia standardization methods for propolis up to the 1980s hindered the creation and introduction of propolis containing drugs to pharmaceutical production and scientific medicine. Although, in this period apitherapy (the science of treating people with bee products) increasingly shifted to a scientific basis.

**Aim.** To make a retrospective analytical review of the evolution of propolis standardization methods, including the study of scientific developments in the field of propolis standardization and regulatory documentation that determines its quality.

**Materials and methods.** Analysis of propolis standardization documentation and approaches to the development of methods for the analysis of propolis biologically active substances.

**Results and discussion.** This article provides an overview of the research on the chemical composition and physico-chemical properties of propolis. To a greater extent, it covers the work of Olexander Tykhonov – laureate of the State Prize of Ukraine in the field of science and technology, honoured worker of science and technology of Ukraine, honoured inventor of the USSR, academician of the Ukrainian Academy of Sciences, Doctor of Pharmaceutical Sciences, honoured professor of the National University of Pharmacy. The love of Olexander Tykhonov to beekeeping was the basis for the creation of the public organization "All-Ukrainian Association of Apitherapists", whose president he was 20 years, as well as vice-president of the Union of Beekeepers of Ukraine, member of the editorial board of the All-Ukrainian Journal "Bee, Health, Apitherapy".

**Conclusions.** A retrospective review of the evolution of propolis standardization methods has been conducted. The physicochemical properties of propolis, methods of identification, quantitative analysis of biologically active substances in propolis-curd have been determined. The results of the researches on the development of propolis standardization methods and normative documentation normalizing the quality of medicines, performed under the guidance of Olexander Tykhonov at the National University of Pharmacy have been represented.

**Key words:** propolis; standardization; methods of analysis; biologically active compounds; flavonoids

Т. Г. Ярних, А. Б. Юрєва, О. А. Рухмакова, М. В. Буряк, И. В. Герасимова

Національний фармацевтичний університет, Україна

### Эволюция методов стандартизации прополиса

Продукты пчеловодства, в частности прополис, с давних времен представляли определенный интерес в качестве доступного источника сырья для производства эффективных биологически активных препаратов. На протяжении многих лет результаты исследований ученых разных стран и данные народной медицины подтвердили высокую, разностороннюю фармакологическую активность прополиса (противовоспалительную, антимикробную, противовирусную и т. д.). Однако, отсутствие до 80-х годов 20 ст. объективных фармакопейных методов стандартизации прополиса затрудняло создание и внедрение в фармацевтическое производство и научную медицину лекарственных препаратов на его основе. Хотя в этот период период апитерапия (наука о лечении людей продуктами пчеловодства) все больше переходила на научную основу.

**Целью работы** был ретроспективный аналитический обзор эволюции методов стандартизации прополиса, в частности изучение научных разработок в области стандартизации прополиса и нормативной документации, определяющей его качество.

**Материалы и методы.** Анализ нормативной документации по стандартизации прополиса, а также подходов к разработке методов анализа биологически активных веществ прополиса.

**Результаты и их обсуждение.** В данной статье представлен обзор научных исследований по изучению химического состава и физико-химических свойств прополиса. В большем объеме в нем освещены результаты работы Тихонова Александра Ивановича – лауреата Государственной премии Украины в сфере науки и техники, заслуженного деятеля науки и техники Украины, заслуженного изобретателя СССР, академика Украинской АН, доктора фармацевтических наук, заслуженного профессора Национального фармацевтического университета. А. И. Тихонов с его самоотверженной любовью к пчеловодству был инициатором создания общественной организации «Всеукраинская ассоциация апитерапевтов», президентом которой он был в течение 20 лет, а также вице-президентом Союза пасечников Украины, членом редакционной коллегии всеукраинского журнала «Пчела, здоровье, апитерапия».

**Выводы.** Проведен ретроспективный обзор эволюции методов стандартизации прополиса. Определены физико-химические свойства прополиса, методы идентификации, количественного анализа биологически активных веществ в прополисе-сырце. Приведены результаты исследований по разработке методик стандартизации прополиса и нормативной документации, нормирующей качество лекарственных препаратов, выполненных под руководством А. И. Тихонова в Национальном фармацевтическом университете.

**Ключевые слова:** прополис; стандартизация; методы анализа; биологически активные соединения; флавоноиды

### ВСТУП

Прополис (бджолина або воскова смола) є продуктом життєдіяльності бджіл і є особливого роду клеєм гіркого смаку з приємним запахом берези або бруньок тополі [1]. Відносно походження прополісу існує декілька теорій: екзогенна, ендогенна та змішана, якої дотримується ряд авторів [2-6].

З початку 20 століття і до 60-х років проводилися дослідження з вивчення хімічного складу і терапевтичного застосування прополісу. У 1911 році Дітріх (*Dietrich K.*) ідентифікував ванілін у прополісі, Кюстенмахер (*Küstenmacher M.*) – коричну кислоту і коричний спирт [7, 8]. У 1926 році Жобер (*Jaubert GF*) виявив пігментний хризин, невеликі кількості вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С та Е; нікотинову і пантотенову кислоти виявили вчені США [9, 10]. У 1957 р. Ушкалова В. Н. довела наявність чотирьох типів воску у прополісі [11].

**Мета** – ретроспективний аналітичний огляд еволюції методів стандартизації прополісу, зокрема вивчення наукових розробок в галузі стандартизації прополісу і нормативної документації, що визначає його якість.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз нормативної документації зі стандартизації прополісу, а також підходів до розробки методів аналізу біологічно активних речовин прополісу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз публікацій впродовж 60-х і 70-х років свідчить про те, що вивченню хімічного складу і фізико-хімічних властивостей прополісу приділялася значна увага вчених різних країн [12-16]. Французькі вчені виділили з екстрактів прополісу флавонол галангін, Чижмарик (*Cizmarik*) і Матель (*Matell*) ідентифікували 3,4-дигідроксицианамінову та 4-гідрокси-3-метоксицианамінову кислоти [17]. Особливий вклад у вирішення цього питання внесли роботи учених інституту біоорганічної хімії АН Росії, НДІ бджільництва Росії, Ташкентського фармацевтичного інституту, Запорізького медичного інституту, НДІ бджільництва України та ін. [18-22]. На основі хімічних методів дослідження було доведено наявність у прополісі більше 50 речовин. Усі вони за спільністю деяких властивостей були об'єднані в 4 групи: смоли, бальзами, ефірні олії та віск [23, 24].

Смоли складаються головним чином з органічних кислот, серед яких корична, кавова, ферулова та ін. Містять вони і коричний спирт. Бальзами є складними продуктами, до складу яких входять ефірні олії, дубильні речовини, терпеноїди, ароматичні альдегіди. Ефірні олії обумовлюють аромат і частково смак прополісу. Вони є сумою речовин напівтвердої консистенції світло-жовтого кольору з сильним специфічним запахом і гірким смаком. Віск прополісу зазви-

Таблиця 1

### ХІМІЧНИЙ СКЛАД ОСНОВНИХ КЛАСІВ РЕЧОВИН ПРОПОЛІСУ-СИРЦЮ

Найменування речовин	Наявність речовин у прополісі*
Віск	++
Смоло-бальзамічні речовини	++
Дубильні речовини	+
Механічні домішки	+
Флавоноли	++
Флавоноли	++
Оксикумарини	++
Полісахариди	+
Глікозиди	+
Фенолокарбонові кислоти	++
Амінокислоти	+
Жирні кислоти	+
Вільна галова кислота	+

Примітка: \* - ++ - помірний вміст; + - незначний вміст (сліди).

чай м'якої консистенції світлого кольору. У його складі виявлено: вільні вуглеводні (10 %), жирні кислоти (15 %), складні ефіри (75 %) [25, 26].

У результаті спектрального аналізу у прополісі виявлена значна кількість макро- та мікроелементів, а саме калій, алюміній, магній, кремній, мідь, марганець, цинк, кобальт та ін. У прополісі також є й невелика кількість азотистих речовин, а саме: білки, аміді, аміни, амінокислоти. Загальна кількість азоту не перевищує 0,7 %. В його складі виявлено 17 амінокислот (аспарагінова, глутамінова, триптофан, фенілаланін, лейцин, цистин, метіонін, валін, серин, глікокол, гістидин, аргінін, пролін, тирозин, треонін, аланін, лізин) [1, 27-29].

Хімічний склад основних класів речовин прополісу-сирцю наведено у табл. 1 [1].

Дослідження вчених Поправка С. О., Литвиненко В. І., Тихонова О. І., Вахоніної Т. В. та ін. показали, що до складу прополісу входять:

- флавоноли (хризин, гектохризин, лютеолін, апігенін тощо);
- флавоноли (кверцетин, кемпферол, галантин, рамноцитрин);
- флавоноли (піноцембрин, піностробін та ін.);
- фенолокислоти (транс-кавова, транс-кумарова, транс-ферулова, корична, ванілінова та ін.);
- терпеноїди (ацетоксибетуленол, бісабол, ароматичний альдегід ізованіліну, бензойна кислота) [1, 3, 21-24].

Виділені також складні ефіри вищезгаданих кислот з коніфероловим, коричним, *n*-кумаровим і іншими спиртами.

Встановлено, що з усіх компонентів прополісу більше 25 % складають флавоноїди, які обумовлюють полівалентність його терапевтичної дії [25-30].

Відомо, що важливе значення для стандартизації сировини природного походження мають її фізико-хімічні характеристики. Аналіз публікацій 1980-х і 1990-х років свідчить про наукові дослідження, які були спрямовані на розробку показників якості прополісу і нормативно-технічної документації.

У цьому напрямку слід відзначити роботи Тихонова О. І., виконані в Національному фармацевтичному університеті. Так, для 40 зразків прополісу-сирцю та їх 1 % спиртових витяжок різних географічних і кліматичних зон Європи, Азії та Африки ним були визначені фізико-хімічні показники, а саме: питома електропровідність, показник заломлення, поверхневий натяг, рН, кислотне число, йодне число, перекисне число, число омилення, окиснюваність [1, 5, 31].

Показники питомої електропровідності для аналізованих зразків прополісу суттєво не відрізнялися і знаходилися в межах  $9,30 \pm 0,98 \times 10^{-3} \text{ Ом}^{-1} \times \text{м}^{-1}$ , що характеризувало відносну ідентичність хімічного складу всіх зразків.

Середнє значення показника заломлення для 40 зразків спиртових витяжок прополісу склало  $1,3648 \pm 0,0019$ , а показник заломлення для спирту етилового – 1,3635. Очевидно, що підвищення значень даного показника свідчить про наявність екстрактивних речовин у всіх спиртових витяжках прополісу. Отримані результати мали велике значення для встановлення взаємозв'язку між природою розчинника і складом екстрактивних речовин, що є необхідною умовою при створенні рідких лікарських форм на основі прополісу [1, 5, 32].

Результати експериментальних досліджень значень поверхневого натягу ( $23,85 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ Н/м}$ ) свідчили про наявність у сировині поверхнево-активних речовин і високомолекулярних сполук.

Показник активності іонів водню перебував в інтервалі від  $5,74 \pm 0,04$  до  $6,49 \pm 0,04$ .

Наступними дослідженнями з визначення показників стандартності прополісу було встановлено, що його кислотне число становило  $50,10 \pm 3,68 \text{ мг КОН}$ , йодне число –  $33,36 \pm 3,74 \text{ J}_2$ , число омилення –  $186,08 \pm 13,79 \text{ мг КОН}$ , перекисне число –  $0,043 \pm 0,019 \text{ J}_2$ . Отримані результати корелювали з даними зарубіжної літератури і в подальшому були використані для стандартизації прополісу [33-36].

Слід зазначити, що досягнення хроматографічних аналітичних методів (колонкової хроматографії, тонкошарової хроматографії), а згодом і газової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії дозволили вченим підняти вивчення хімічного складу прополісу на більш високий рівень.

Ряд авторів здійснював комплекс досліджень з ідентифікації речовин у спиртових витяжках прополісу шляхом проведення якісних реакцій, аналізу продуктів кислотного та лужного гідролізу деяких індивідуальних компонентів, виділених шляхом пре-

паративної хроматографії, а також одновимірної і двовимірної хроматографії на папері в порівнянні з достовірними зразками [27, 30, 37].

У результаті експериментальних досліджень О.І. Тихоновим з колегами у 40 зразках спиртових витяжок прополісу було виявлено від 29 до 40 ідентичних сполук фенольної природи, а саме: флавонів – від 12 до 19, фенолкарбонових кислот – від 4 до 9, оксикумаринів – від 2 до 8 речовин і флавонолів – від 4 до 10 речовин [1, 5, 38, 39].

Отримані результати кількісного вмісту фенолів, полісахаридів, смоло-бальзамічного комплексу, восків, механічних домішок і сухого залишку в 40 зразках прополісу свідчили, що його якість не залежить від часу збору, породи бджіл і кліматичних зон [1, 5]. Це твердження в деяких аспектах розходиться з думкою зарубіжних учених [40, 41].

Наведений комплекс експериментальних досліджень став важливим обґрунтуванням взаємозв'язку між складом, хімічною будовою і терапевтичною дією біологічно активних сполук прополісу [42-49].

В цей же період проводилися дослідження по встановленню показників якості прополісу і розробці нормативної документації для використання у бджільництві [50-51]. Були розроблені методики кількісного визначення воску, механічних домішок, а також запропоновані деякі модифікації класичних методів визначення кислотного та окисного чисел у прополісі, швидкості окиснення прополісу і його екстрактів. Останній показник дозволяв контролювати якість прополісу як сировини і встановлювати його ідентичність. Дані методики були включені в нормативно-технічну документацію РТУ УРСР 2115-62, РТУ УРСР 1078-66, РТУ РРФСР 8028-64, МРТУ Латв. РСР 3959-71, РСТ РРФСР 317-73. Однак ці методики стандартизації дещо поверхнево відображали якісний склад прополісу і включали в себе наступні органолептичні і фізико-хімічні показники: зовнішній вигляд, колір, запах, смак, структура, консистенція, окиснюваність, механічні домішки, йодне число, кислотне число, число омилення, якісні реакції на фенольні сполуки. Істотним недоліком згаданої вище нормативної документації була відсутність розділу «Кількісне визначення діючих речовин».

Пізніше були запропоновані фотоколориметричний (400 нм) і спектрофотометричний (290 нм) методи визначення масової частки флавоноїдних та інших фенольних сполук прополісу (%), які регламентували якість прополісу і були внесені до ГОСТ 28886-90 «Прополіс. Технічні умови» [52]. Основні показники якості прополісу наведені в табл. 2.

Основою практичної фармації є фундаментальні теоретичні дослідження в цій галузі. Це стосується перш за все ідентифікації біологічно активних компонентів прополісу. Численні дослідження, проведені в цей період, встановили, що біологічна активність прополісу взаємопов'язана з активністю ідентифіко-

Таблиця 2

### ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ПРОПОЛІСУ ЗА ГОСТ 28886-90 «ПРОПОЛІС. ТЕХНІЧНІ УМОВИ»

Зовнішній вигляд	Грудки, крихти або брикети
Колір	Темно-зелений, бурий або сірий з зеленуватим, жовтим або коричневим відтінком
Запах	Характерний – смолистий (суміш запахів меду, запашних трав, хвої, тополі)
Смак	Гіркий, злегка пекучий
Структура	Щільна, на зламі неоднорідна
Консистенція	В'язка – при 20-40 °С, тверда – нижче 20 °С
Показник окиснюваності, с	не більше 22,0
Масова частка воску, %	не більше 25,0
Масова частка механічних домішок, %	не більше 20,0
Масова частка флавоноїдних та інших фенольних сполук, %	не менше 25,0
Йодне число, %	не менше 35,0
Кількість речовин, що окиснюються в 1 мл розчину окиснювача на 1 мг прополісу, мл	не менше 0,6

ваних в ньому сполук (флавоїди, флавоноїди), тому система стандартизації повинна бути заснована на їх тестуванні [17, 20, 21, 24, 27]. Це стало наступним етапом наукових досліджень (1980-1990 роки), який характеризується розробкою методик якісного та кількісного аналізу прополісу саме з даного класу сполук.

Результати попередніх експериментальних досліджень з вивчення фізико-хімічних властивостей прополісу також були теоретичною передумовою для розробки фармакопейних методів кількісного аналізу діючих речовин прополісу.

В цьому напрямку О.І. Тихоновим зі співавторами була запропонована методика спектрофотометричного визначення фенольних сполук за феруловою кислотою, а також ваговий метод кількісного аналізу прополісу [1, 5, 53, 54].

Методика визначення вмісту суми фенольних сполук за феруловою кислотою полягала у вимірюванні оптичної щільності при довжині хвилі 330 нм з подальшим використанням калібрувального графіка розчину ферулової кислоти. Вміст фенольних сполук прополісу нормувався в межах 25-30 % в перерахунку на ферулову кислоту.

Теоретичною основою вагового методу кількісного визначення прополісу стала здатність фенольних сполук сорбуватися оксидами або солями важких металів завдяки своїм функціональним гідроксильним групам. Вміст фенольних сполук за цим методом в перерахунку на вихідну сировину нормувався

Таблиця 3

## ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ПРОПОЛІСУ ЗА ФС 42У-34-18-95

Опис	Темно-сіра із зеленкуватим, жовтуватим або коричневим відтінком маса, неоднорідна на зламі зі специфічним запахом
Розчинність	Порошок препарату практично не розчинний у воді, спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні
Достовірність:	
з розчином свинцю(II) ацетату	випадає жовтий осад (фенольні сполуки)
з розчином заліза(III) хлориду	з'являється буро-зелене забарвлення (фенольні сполуки)
з порошком магнію і кислотою хлористоводневою конц.	розчин забарвлюється від помаранчевого до червоного кольору (флавоноїди)
Втрата в масі при висушуванні, %	не повинна перевищувати 3 %
Механічні домішки, %	не більше 15 %
Віск, %	не більше 20 %
Екстрактивні речовини, %	не більше 35 %
Антимікробна активність	препарат повинен пригнічувати ріст тест-мікроорганізму в концентрації не більше 0,08 %
Мікробіологічна чистота	допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів, в т.ч. грибів в 1 г препарату. Не допускається наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Фенольні сполуки, %	Вміст суми фенольних сполук повинен бути не менше 25 %

ся в кількості не менше 25 % [1].

Дані методики кількісного визначення відрізнялися простотою і високою точністю, проте вони не були включені до фармакопейної статті на прополіс. У цей період існувала необхідність у розробці сучасних високочутливих методів аналізу прополісу і препаратів на його основі.

Одним з таких методів є спектрофотометрія в УФ-області, яка була внесена до ТФС 42-1084-81. Для кількісного визначення фенольних сполук прополісу за даною методикою авторами цієї статті був обчислений коефіцієнт пропорційності оптичної щільності розчину від концентрації суми фенольних сполук (510) при довжині хвилі 290 нм. Цей метод передбачав визначення активних хромофорних угруповань флавоноїдів і ненасичених ароматичних кислот [55].

Як доведено авторами, найбільша оптична густина в спиртових розчинах прополісу (10 %) спостерігалася в області довжини хвилі від 220 до 390 нм, максимум поглинання був добре виражений в області 290-320 нм. Відомо, що флавоноли сильно абсорбують в області 370 нм, а після додавання 0,1 н розчину алюмінію хлориду – в області 400-425 нм [1, 5].

Однак використовувати ці максимуми для кількісного визначення не представлялося можливим через низьку концентрацію даних речовин у прополісі. Найбільш оптимальним для кількісного визначення суми фенольних сполук є максимум при довжині хвилі 290 нм, так як у присутності комплексоутворювача спостерігається його батохромне зміщення на 10 нм, властиве флавоноїдам, ароматичним кислотам, що містять фенольні групи [1, 5, 32].

Далі з метою врахування інструментальної поправки реєструючого приладу замість коефіцієнта перерахунку було запропоновано використовувати

в якості стандартного зразка розчин калію біхромату, для якого була доведена лінійна залежність оптичної щільності від концентрації [1].

Ця методика і результати комплексу проведених досліджень були включені до фармакопейної статті ФС 42У-34-18-95 «Прополіс», яка широко використовувалася у фармацевтичній промисловості для визначення якості прополісу (табл. 3) [56].

Отримані результати покладені в основу розробки методів кількісного визначення фенольних сполук у гідрофобній (ТФС 42-1870-88, ФС 42У-34-20-95) та гідрофільній (ТФС 42-2024-90, ФС 42У-34/42-112-96) фракціях прополісу, які були одержані О. І. Тихоновою [57-63].

Розроблені фармакопейні статті містили такі розділи: опис, розчинність, достовірність, сульфатна зола, важкі метали, втрата в масі при висушуванні, вміст фенольних сполук, мікробіологічна чистота, упаковка, маркування, зберігання. Вміст суми фенольних сполук у фенольному гідрофобному препараті становив не менше 50 %, а в гідрофільному – не менше 25 %.

Згодом колективом учених під керівництвом Тихонова О. І. була розроблена нормативно-технічна документація (ТФС, ФС, ТУ) для стандартизації близько 40 лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва (фенольний гідрофобний препарат, настойка прополісу, супозиторії «Прополіс», аерозоль «Пропомізол», капсули «Апіпрост», очні краплі «Пропомікс» та ін.), деякі з них були впроваджені у виробництво провідних фармацевтичних підприємств України [52, 56, 60, 61, 64-75].

## ВИСНОВКИ

1. Проведено ретроспективний огляд еволюції методів стандартизації прополісу. Дослідженнями

вчених різних країн доведена наявність у прополісі цілого комплексу біологічно активних сполук (фенольні сполуки, мікроелементи, вітаміни тощо).

2. Наведені фізико-хімічні властивості прополісу, методи ідентифікації і кількісного аналізу біологічно активних речовин у прополісі-сирці. Показано, що для стандартизації прополісу існує нормативно-технічна документація для використання

у бджільництві (ГОСТ, ОСТ, ТУ) і фармакопейній статті для контролю його якості у фармацевтичній галузі.

3. Представлені результати досліджень з розробки методик стандартизації прополісу і нормативної документації, що нормують якість лікарських препаратів, виконаних під керівництвом О. І. Тихонова в Національному фармацевтичному університеті.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / A. I. Tichonow, T. G. Jarnych, W. P. Czernych et al. ; pod redakcja akademika A. I. Tichonowa. – Polska, Krakow, drukarnia "Marka", 2005. – 274 p.
2. Поправко, С. А. Происхождение прополиса : гипотезы и факты / С. А. Поправко // Пчеловодство. – 1976. – № 12. – С. 28–30.
3. Поправко, С. А. Химический состав, происхождение и вопросы стандартизации прополиса / С. А. Поправко // Ценный продукт пчеловодства – прополиса. – Бухарест, 1975. – С. 17–20.
4. Поправко, С. А. Химико-таксономическое изучение прополиса / С. А. Поправко // Пчеловодство, 1977. – № 2. – С. 27–29.
5. Тихонов, А. И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Дис. ... д-ра фармац. фармац. наук. – Х., 1983. – 394 с.
6. Кривцов, И. М. Получение и использование продуктов пчеловодства / И. М. Кривцов, В. И. Лебедев. – М. : Нива России, 1993. – 285 с.
7. Dietrich, K. Further contributions to the knowledge of bee resin (propolis) / K. Dietrich // Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland. – 1911. – Vol. 52. – P. 1019–1027.
8. Küstenmacher, M. Propolis / M. Küstenmacher // Berichte der Deutschen Pharmacologischen Gesellschaft. – 1911. – Vol. 21 – P. 65–92.
9. Jaubert, G. F. Origin of the colour of beeswax and the composition of propolis / G. F. Jaubert // Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. – 1926. – Vol. 184. – P. 1134–1136.
10. Haydak, M. H. Royal jelly and beebread as sources of vitamin B1, B2, B6, C, nicotinic and panthothenic acid / M. H. Haydak, L. S. Palmer / J. of Economic Entomol. – 1942. – Vol. 35. – P. 319. <https://doi.org/10.1093/jee/35.3.319>
11. Ushkalova, V. N. Examination of waxes of propolis / V. N. Ushkalova, O. V. Topolova // Pchelovodstvo. – 1973. – Vol. 93 (6). – P. 31.
12. Les flavonoides de la propolis. Isolement d'une nouvelle substance bacteriostatique: la pinocembrine / V. R. Villanueva, M. Barbier, M. Gonnet, P. Lavie // Annales de l'Institut Pasteur. – 1970. – Vol. 118. – P. 84–87.
13. Lindenfelser, L. A. Antimicrobial activity of propolis / L. A. Lindenfelser // American Bee J. – 1967. – Vol. 107. – P. 90–92.
14. Derevici, A. Propolis (cleul de albina, clara, neagra) / A. Derevici, R. Joanitv, S. Lescinski // Farmacia. – 1966. – № 5. – P. 257–262.
15. Derevici, A. Proprietati biologiceale Propolicului / A. Derevici, A. Popescu, N. Popescu // Apicultura. – 1964. – № 12. – P. 14–15.
16. Klemarewski, J. Propolis-cenny produkt pasieczny / J. Klemarewski // Pszczelarstwo. – 1977. – Vol. 28 (5). – P. 14–15.
17. Cizmarik, J. Examination of the chemical composition of propolis 2. Isolation and identification of 4-hydroxy-3-methoxy-cinnamic acid (ferulic acid) from propolis / J. Cizmarik, I. Matel // J. of Apicultural Res. – 1973. – Vol. 12. – P. 52–54. <https://doi.org/10.1080/00218839.1973.11099729>
18. Вахонина, Т. В. Качество прополиса / Т. В. Вахонина, Е. С. Лушкова // Пчеловодство. – 1975. – № 1. – С. 42–43.
19. О стандартизации прополиса / А. И. Тихонов, Д. П. Сало, О. Р. Прякин, В. И. Гриценко // Хим.-фармац. журн. – 1977. – С. 113–118.
20. Палмбаха, С. Е. Химический состав и антимикробная активность прополиса / С. Е. Палмбаха, С. А. Поправко. – Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест, 1975. – С. 20–21.
21. Поправко, С. А. Химическая и биологическая природа прополиса / С. А. Поправко // Пчеловодство. – 1976. – № 5. – С. 39–41.
22. Тихонов, А. И. Лечебные свойства фракций прополиса / А. И. Тихонов // Пчеловодство. – 1979. – № 3. – С. 30.
23. Кирьянов, Ю. Н. Технология производства и стандартизация продуктов пчеловодства / Ю. Н. Кирьянов, Т. М. Русакова. – М. : Колос, 1998. – 160 с.
24. Popravko, S. A. Chemical composition of propolis, its origin and standardization / S. A. Popravko // A Remarkable Hive Product : PROPOLIS. – Bucharest, Romania : Apimondia Publishing House, 1978. – P. 15–18.
25. Ghisalberti, E. L. Propolis-review / E. L. Ghisalberti // Bee World. – 1979. – Vol. 60. – P. 59–84. <https://doi.org/10.1080/0005772x.1979.11097738>
26. Symposium Flavonoideae / P. Athanasiu, E. Predescu, H. Popescu, C. Polinicencu. – Romania : 1984 – Juny/01/1984. – P. 10.
27. Bankova, V. Propolis, chemical composition and standardization / V. Bankova, N. Marekov // Farmazija. – 1984. – Vol. 34 (21). – P. 8–18. Bulgaria.
28. Bankova, V. S. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization / V. Bankova // J. of Ethnopharmacol. – 2005. – № 100. – P. 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.004>
29. Bankova, V. Chemical profiles of different propolis types in relation to their biological activity / V. Bankova, B. Trusheva, T. Farooki, A. Farooki Eds. Beneficial effects of propolis on human health and chronic diseases. – NOVA Science Publishers, New York, 2013.
30. Поправко, С. А. Выделение и идентификация основных компонентов прополиса / С. А. Поправко. – XXII Международный конгресс по пчеловодству. – Бухарест, 1969. – С. 231–237.
31. Тихонов, А. И. Исследование прополиса / А. И. Тихонов, С. В. Явтушенко // Пчеловодство. – 1984. – № 5. – С. 22–24.
32. Ярных, Т. Г. Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса и их исследование: дис. ... д-ра фармац. фармац. наук. – Х., 1992.
33. Krbavcic, A. Comparison of propolis and Peruvian Balsam by TLC / A. Krbavcic // III International symposium on apitherapy. Portoroz. – 1978. – P. 59.
34. Тихонов, А. И. Компоненты водорастворимого полифенольного препарата прополиса / А. И. Тихонов, Л. И. Драник, В. И. Литвиненко // Химия природ. соединений. – 1977. – № 3. – С. 416–417.
35. A Novel Caffeic Acid Derivative and Other Constituents of Populus Bud Excretion and Propolis (Bee Glue) / E. Wollenweber, Y. Asacawa, D. Schillo et al. // Z. Naturforsch. C: Biosci. – 1987. – Bd. 42C, № 9–10. – P. 1030–1034. <https://doi.org/10.1515/znc-1987-9-1004>

36. Брэйлиану, К. Исследование некоторых фармацевтических препаратов с прополисом (I) / К. Брэйлиану, А. Георгиу, А. Попеску // Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест, 1981. – С. 205–209.
37. Bankova, V. S. High performance liquid chromatographic analysis of flavonoids from propolis / V. S. Bankova, S. S. Popov, N. L. Marekov // J. of Chromatography. – 1982. – Bulgaria. – Vol. 242 (1). – P. 135–143. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)87255-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)87255-6)
38. Мамонтова, Н. С. Химический состав фенольно-полисахаридного препарата прополиса / Н. С. Мамонтова, А. И. Тихонов, С. А. Тихонова // Химия природ. соединений. – 1988. – № 6. – С. 877–878.
39. Хроматографический метод оценки качества настоек прополиса / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. В. Явтушенко, Л. Д. Грицан // Вестн. Харьк. ун-та. – 1987. – С. 93–96.
40. Bohrisch, P. Propolis and its characteristic constituents / P. Bohrisch // Pharm. Zentralhalle. – 1908. – Vol. 48. – P. 929–934.
41. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction / D. Devequi-Nunes, B. A. S. Machado, G. D. A. Barreto et al. // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207676>
42. Иванов Д. Ф. Препарат прополиса и его применение в клинике / Д. Ф. Иванов, А. И. Тихонов, П. Е. Кривенчук // Офтальмол. журн. – 1973. – № 2. – С. 104–107.
43. Прополис, его антимикробные, иммуностимулирующие и лечебные свойства: монография / Р. Г. Госманов, А. К. Галиуллин, А. Х. Волков и др. – Казань, 2014. – 236 с.
44. Тихонов, А. И. Использование продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, Л. Н. Заикина, Т. Г. Ярних. – М.: Би., 1990. – 30 с.
45. Тихонов, А. И. Прополис – новый источник биологически активных препаратов / А. И. Тихонов, Н. Н. Круглицкий // Фармация. – К., 1975. – Вып. 2. – С. 33–36.
46. Омаров, Ш. М. Апитерапия: продукты пчеловодства в мире медицины / Ш. М. Омаров. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2009. – 351 с.
47. Ценный продукт пчеловодства: прополис / под рук. В. Харнажа. – 4-е изд., перераб. и доп. – Бухарест: Изд-во Апимондия, 1981 – 248 с.
48. Тихонов, А. И. Лечебные свойства прополиса / А. И. Тихонов, Д. П. Сало. – К.: Здоров'я, 1977. – 72 с.
49. Янеш, К. К вопросу о составе прополиса / К. Янеш, В. Бумба. – Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест, 1981 – С. 40–42.
50. Определение качества прополиса: информ. письмо / А. И. Тихонов, С. В. Явтушенко, Т. Г. Ярних, О. М. Грубник. – К., 1985. – Вып. 9. – 5 с.
51. Тихонов, А. И. Повышение качества продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, Т. М. Русакова. – М.: Би., 1998. – 56 с.
52. ГОСТ 28886-90 «Прополис. Технічні умови». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/gost-28886-90>
53. К вопросу о применении фенольных соединений прополиса / А. И. Тихонов, И. А. Дадешидзе, В. Н. Левковский и др. // Пути повышения эффективности фарм. науки и практики: сб. науч. тр. Запорожского мед. ин-та. – Запорожье, 1991. – С. 163–165.
54. Количественное определение фенолов в прополисе: информ. письмо / А. И. Тихонов, А. А. Гендролис, С. В. Явтушенко. – К., 1984. – Вып. 9. – 5 с.
55. Берштейн, И. Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / И. Я. Берштейн, Ю. П. Каминский. – Л.: Химия, 1975. – 230 с.
56. ФС 42У-34-18-95 «Прополис».
57. Тихонов, О. І. Розробка технології і дослідження ліофілизованого фенольно-полісахаридного препарату прополісу / О. І. Тихонов, Н. С. Мамонтова // Фармац. журн. – 1987. – № 3. – С. 67–68.
58. Тихонов, О. І. Дослідження водних розчинів ліофільного поліфенольного препарату прополісу / О. І. Тихонов, Д. П. Сало // Фармац. журн. – 1976. – № 6. – С. 40–44.
59. Фізико-хімічне, мікробіологічне дослідження і кількісне визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу / О. І. Тихонов, Д. П. Сало, Д. П. Коломієць, Н. Г. Рибалко // Фармац. журн. – 1975. – № 3. – С. 42–48.
60. Фенольный гидрофобный препарат прополісу (ФС 42У-34-20-95).
61. Фенольный гидрофильный препарат прополісу (ФС 42У-34/42-112-95).
62. Пат. 484871 Российская Федерация, МКИ<sup>3</sup> А61К 17/00. Способ получения биологически активных полифенольных соединений из прополиса / Тихонов А. И. – 2010178/28-13; заявл. 27.03.74; опубл. 25.09.75, Бюл. № 35.
63. Пат. 856075 Российская Федерация, МКИ<sup>3</sup> А61К 35/64. Способ получения прополисного экстракта, обладающего противолучевым действием / Тихонов А. И., Барабой В. А., Маршук М. И. – № 2697559; заявл. 18.12.78; зарегистр. 14.04.81.
64. ДСТУ 4662:2006. Прополис (бджолиний клей). Технічні умови / Л. Боднарчук; Н. Мулякко, Хусточка, Н. Вакуленко; О. Тихонов – К.: ДЕРЖСПОЖИВСТАНДАРТ УКРАЇНИ. – 2007. – 14 с.
65. ФС 42У-34/42-113-96. Очні краплі «Пропомікс».
66. ТУ 2010936-004-96. Крем косметичний гідратуючий з фенольним гідрофільним препаратом прополісу.
67. Лікарські препарати продуктів бджільництва / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. С. Смирнова та ін. // Фармац. журн. – 1991. – № 3. – С. 50–55.
68. Інноваційні підходи в апитерапії: метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, К. І. Бодня та ін.; за ред. О. І. Тихонова. – Вид. 2-ге, доп. та переробл. – К., 2015. – 55 с. (Узгоджено Департаментом медичної допомоги МОЗ України від 25.03.2015 р.).
69. Determination of active substances of the “Propolis-Derma” pharmaceutical compositions by reverse-phase high-performance liquid chromatographic method / O. I. Tykhonov, O. S. Shpychak, M. Y. Blazheyevskiy et al. // International J. of Green Pharmacy. – 2017. – Vol. 11, Issue 4. – P. 259–267.
70. Koval, V. N. Experimental basis of the bee products standard substances composition safety for the treatment of the urogenital system / V. M. Koval, O. I. Tykhonov, O. S. Shpychak // Asian J. of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11, Issue 3. – P. 510–516.
71. Апитерапія: погляд у майбутнє: матер. II з'їзду апитерапевтів України (31 жовт. – 1 листоп. 2002 р., м. Харків) / редкол.: В. П. Черних, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. – 424 с.
72. Апитерапія: досягнення та перспективи розвитку: матер. III з'їзду апитерапевтів України (28-30 верес. 2006 р., м. Харків) / редкол.: В. П. Черних, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. – 448 с.
73. Апитерапія: сьогодення та майбутнє фармації: матер. IV з'їзду апитерапевтів України (12-13 трав. 2011 р., м. Київ) / редкол.: Л. І. Боднарчук, В. П. Черних, О. І. Тихонов. – Х.: Оригінал, 2011. – 416 с.
74. Апитерапія України: матер. V з'їзду апитерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України за міжнар. участю спеціалістів у галузях медицини, фармації, апитерапії, бджільництва, косметології та харч. пром-сті (15-16 жовт. 2015 р., м. Київ) / редкол.: О. І. Тихонов. – Х.: Оригінал, 2015. – 497 с.
75. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування у фармації, медицині та косметології: метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова та ін.; за ред. О. І. Тихонова. – Х., 2016. – 75 с.

## REFERENCES

1. Tichonov, A. I., Jarnych, T. G., Czernych, W. P., Zupanec, I. A., Tichonova, S. A. (2005). *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych*. Khrakiv : Drukarnia „Marka”, 274.
2. Popravko, S. A. (1976). *Pchelovodstvo*, 12, 28–30.
3. Popravko, S. A. (1975). *Khimicheskii sostav, proiskhozhdenie i voprosy standartizatsii propolisa. Tcennyi produkt pchelovodstva – propolisa*. Bukharest, 17–20.
4. Popravko, S. A. (1977). *Pchelovodstvo*, 2, 27–29.
5. Tykhonov, O. I. (1983). Razrabotka tekhnologi i issledovanie lekarstvennykh form s fenolnym soedineniem propolisa. *Doctor's thesis*. Kharkiv, 394.
6. Krivtsov, I. M., Lebedev, V. I. (1993). *Poluchenie i ispolzovanie produktov pchelovodstva*. Moscow: Niva Rossii, 285.
7. Dietrich, K. (1911). Further contributions to the knowledge of bee resin (propolis). *Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland*, 52, 1019–1027.
8. Küstenmacher, M. (1911). Propolis. *Berichte der Deutschen Pharmacologischen Gesellschaft*, 21, 65–92.
9. Jaubert, G. F. (1926). Origin of the colour of beeswax and the composition of propolis. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, 184, 1134–1136.
10. Haydak, M. H., & Palmer, L. S. (1942). Royal Jelly and Bee Bread as Sources of Vitamins B1, B2, B6, C, and Nicotinic and Pantothenic Acids. *Journal of Economic Entomology*, 35 (3), 319–320. <https://doi.org/10.1093/jee/35.3.319>
11. Ushkalova, V. N., Topolova, O. V. (1973). Examination of waxes of propolis. *Pchelovodstvo*, 93 (6), 31.
12. Villanueva, V. R., Barbier, M., Gonnet, M., Lavie, P. (1970). Les flavonoïdes de la propolis. Isolement d'une nouvelle substance bacteriostatique: la pinocembrine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 118, 84–87.
13. Lindenfelder, L. A. (1967). Antimicrobial activity of propolis. *American Bee Journal*, 107, 90–92.
14. Derevici, A., Joantiv, R., Lescinski, S. (1966). Propolisual (cleu de albine, clara, neagra). *Farmacia*, 5, 257–262.
15. Derevici, A., Popescu, A., Popescu, N. (1964). Proprietati biologicele Propolicului. *Apicultura*, 12, 14–15.
16. Klemarewski, J. (1977). Propolis-cenny produkt pasieczny. *Pszczelarstwo*, 28 (5), 14–15.
17. Cizmarik, J., Matel, I. (1973). Examination of the chemical composition of propolis 2. Isolation and identification of 4-hydroxy-3-methoxy-cinnamic acid (ferulic acid) from propolis. *Journal of Apicultural Research*, 12, 52–54. <https://doi.org/10.1080/00218839.1973.11099729>
18. Vakhonina, T. V., Lushkova E. S. (1975). *Pchelovodstvo*, 1, 42–43.
19. Tikhonov, A. I., Salo, D. P., Priakhin, O. R., Gritchenko, V. I. (1977). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 113–118.
20. Palmbakha, S. E., Popravko, S. A. (1975). *Khimicheskii sostav i antimikrobnaiia aktivnost propolisa. Tcennyi produkt pchelovodstva – propolis*. Bukharest, 20–21.
21. Popravko, S. A. (1976). *Pchelovodstvo*, 5, 39–41.
22. Tikhonov, A. I. (1979). *Pchelovodstvo*, 3, 30.
23. Kirianov, Iu. N., Rusakova, T. M. (1998). *Tekhnologiya proizvodstva i standartizatsiia produktov pchelovodstva*. Moscow: Kolos, 160.
24. Popravko, S. A. (1978). *Chemical composition of propolis, its origin and standardization. A Remarkable Hive Product: PROPOLIS*. Bucharest, Romania: Apimondia Publishing House, 15–18.
25. Ghisalberti, E. L. (1979). Propolis: A Review. *Bee World*, 60 (2), 59–84. <https://doi.org/10.1080/0005772x.1979.11097738>
26. Athanasiu, P., Predescu, E., Popescu, H., Polinicencu, C. (1984). *Symposium Flavonoidae*. Romania, 10.
27. Bankova, V., Marekov, N. (1984). Propolis, chemical composition and standardization. *Farmazija*, 34 (21), 8–18. Bulgaria.
28. Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, 100 (1-2), 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.004>
29. Bankova, V., Trusheva, B., Farooki, T., Farooki, A. (Eds.). (2013). *Chemical profiles of different propolis types in relation to their biological activity. Beneficial effects of propolis on human health and chronic diseases*. NOVA Science Publishers, New York.
30. Popravko, S. A. (1969). *Vydelenie i identifikatsiia osnovnykh komponentov propolisa. XXII Mezhdunarodnyi kongress po pchelovodstvu*. Bukharest, 231–237.
31. Tikhonov, A. I., Iavtushenko, S. V. (1984). *Pchelovodstvo*, 5, 22–24.
32. Iarnykh, T. G. (1992). Sozdanie sostavov, razrabotka tekhnologii lekarstvennykh preparatov propolisa i ikh issledovanie. *Doctor's thesis*. Kharkiv.
33. Krbavcic, A. (1978). Comparison of propolis and Peruvian Balsam by TLC. III International symposium on apitherapy. *Portoroz*, 59.
34. Tikhonov, A. I., Dranik, L. I., Litvinenko, V. I. (1977). *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 3, 416–417.
35. Wollenweber, E., Asakawa, Y., Schillo, D., Lehmann, U., & Weigel, H. (1987). A Novel Caffeic Acid Derivative and Other Constituents of Populus Bud Excretion and Propolis (Bee-Glue). *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 42 (9-10), 1030–1034. <https://doi.org/10.1515/znc-1987-9-1004>
36. Breilianu, K., Georgiu, A., Popescu, A. (1981). *Issledovanie nekotorykh farmatsevticheskikh preparatov s propolisom (I). Tcennyi produkt pchelovodstva – propolis*. Bukharest, 205–209.
37. Bankova, V. S., Popov, S. S., Marekov, N. L. (1982). High performance liquid chromatographic analysis of flavonoids from propolis. *Journal of chromatography*, 242(1), 135–143. Bulgaria. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)87255-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)87255-6)
38. Mamontova, N. S., Tikhonov, A. I., Tikhonova, S. A. (1988). *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 6, 877–878.
39. Tikhonov, A. I., Iarnykh, T. G., Iavtushenko, S. V., Gritcan, L. D. (1987). Khromatograficheskii metod otenki kachestva nastoek propolisa. *Vestnik Kharkovskogo universiteta*, 93–96.
40. Bohrisch, P. (1908). Propolis and its characteristic constituents. *Pharm. Zentralhalle*, 48, 929–934.
41. Devequi-Nunes, D., Machado, B. A. S., Barreto, G. de A., Rebouças Silva, J., da Silva, D. F., da Rocha, J. L. C., ... Umsza-Guez, M. A. (2018). Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLOS ONE*, 13 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207676>
42. Ivanov, D. F., Tikhonov, A. I., Krivenchuk, P. E. (1973). *Oftalmologicheskii zhurnal*, 2, 104–107.
43. Gosmanov, P. G., Galiullin, A. K., Volkov, A. Kh., Barskov, A. A., Kivalkina, V. P., Ibragimova, A. I. (2014). *Propolis, ego antimikrobye, immunostimuliruiushchie i lechebnye svoistva. Monografiia*. Kazan, 236.
44. Tikhonov, A. I., Zaikina, L. N., Iarnykh, T. G. (1990) *Ispolzovanie produktov pchelovodstva*. Moscow: B.i., 30.
45. Tikhonov, A. I., Kruglitckii, N. N. (1975). *Farmatsiia*, 2, 33–36. Kyiv.
46. Omarov, Sh. M. (2009). *Apiterapiia: produkty pchelovodstva v mire meditsiny*. Rostov-on-Don: Feniks, 351.
47. Kharnazha, V. (1981). *Tcennyi produkt pchelovodstva: propolis (4-edition)*. Bukharest: Izd-vo Apimondii, 248.



48. Tikhonov, A. I., Salo, D. P. (1977). *Lechebnye svoystva propolisa*. Kyiv: Zdorovia, 72.
49. Ianes, K. K., Bumba, V. (1981). *K voprosu o sostave propolisa – Tsennyi produkt pchelovodstva-propolisa*. Bukharest, 40–42.
50. Tikhonov, A. I., Iavtushenko, S. V., Iarnykh, T. G., Grubnik, O. M. (1985). *Opreделение kachestva propolisa : Informatsionnoe pismo*. Kyiv, 9, 5.
51. Tikhonov, A. I., Rusakova, T. M. (1998). *Povyshenie kachestva produktov pchelovodstva*. Moscow, 56.
52. GOST 28886-90 "Propolis. Tekhnichni umovi". (n.d.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/gost-28886-90>
53. Tikhonov, A. I., Dadeshidze, I. A., Levkovskii, V. N., Lao Sovetkhi, Maravina, I. N., Iarnikh, T. G. (1991). *Puti povysheniia effektivnosti farm. nauki i praktiki: Sb. nauch. tr. Zaporozhskogo med. in-ta. Zaporozhe*, 163–165.
54. Tikhonov, A. I., Gendrolis, A. A., Iavtushenko, S. V. (1984). *Kolichestvennoe opredelenie fenolov v propolise: Informatsionnoe pismo*, 9, 5. Kyiv.
55. Bershtein, I. Ia., Kaminskii, Iu. P. (1975). *Spektrifotometricheskii analiz v organicheskoi khimii*. Leningrad: Khimiia, 230.
56. FS 42U-34-18-95 «Propolis». (n.d.).
57. Tikhonov, O. I., Mamontova, N. S. (1987). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 3, 67–68.
58. Tikhonov, O. I., Salo, D. P. (1974). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 6, 40–44.
59. Tikhonov, O. I., Salo, D. P., Kolomietc, D. P., Ribalko, N. G. (1975). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 3, 42–48.
60. *Fenolnii gidrofobnii preparat propolisu (FS 42U-34-20-95)*. (n.d.).
61. *Fenolnii gidrofilnii preparat propolisu (FS 42U-34/42-112-95)*. (n.d.).
62. Tikhonov, A. I. (1975). *Pat. 484871 Rossiiskoi Federatsii, MKI3 A 61 K 17/00. Sposob polucheniia biologicheskii aktivnykh polifenolnykh soedinenii iz propolisa*.
63. Tikhonov A. I., Baraboi V. A., Marshuk M. I. (1978). *Pat. 856075 Rossiiskaia Federatsiia, MKI3 A 61 K 35/64. Sposob polucheniia propolisnogo ekstrakta, obladaiushchego protivoluchevym deistviem*.
64. Bodnarchuk, L., Muliavko, N., Khustochka, N. Vakulenko, O., Tikhonov, O. (2007). *DSTU 4662:2006. Propolis (bdzholinii klei). Tekhnichni umovi*. Kyiv: Derzhspozhivstandart Ukraini, 14.
65. FS 42U-34/42-113-96. (n.d.). *Ochni krapli «Propomiks»*.
66. TU 2010936-004-96. (n.d.). *Krem kosmetichnii gidratuiuchii z fenolnim gidrofilnim preparatom propolisu*.
67. Tykhonov, O. I., YarnLykh, T. H., Smyrnova, O. S., Merkur'ieva, H. Yu., Budnikova, T. M., Kotenko, O. M., Bohutska, O. Ye., ... Martyniuk, T. V. (1991). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 50–55.
68. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Bodnia, K. I., Tykhonova, S. O., Bondarenko, L. O., Harnyk, T. P., Peklina, H. P., Shpychak, O. S., Soloviov, Yu. H., Solodenko, Yu. M., Skrypnik-Tykhonov, R. I., Zdybskyi, V. I. (2015). *Innovatsiini pidkhody v apiterapii : metodychni rekomendatsii*. Kyiv, 55.
69. Tykhonov, O. I. Shpychak, O. S., Blazheyevskiy, M. Y., Frolova, O. E., Gudzenko, A. P. (2017). Determination of active substances of the "Propolis-Derma" pharmaceutical compositions by reverse-phase high-performance liquid chromatographic method. *International Journal of Green Pharmacy*, 11 (4), 259–267.
70. Koval, V. N., Tykhonov, O. I. Shpychak, O. S. (2017). Experimental basis of the bee products standard substances composition safety for the treatment of the urogenital system. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (3), 510–516.
71. Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I., Jarnykh, T. H. (2002). *Apiterapiia: pohliad u maibutnie: Materialy II zizdu apiterapevtiv Ukrainy* (31.10-1.11. 2002). Kharkiv: NFAU: Zoloti storinky, 424.
72. Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I., Jarnykh, T. H. (2006). *Apiterapija: dosjaghnennja ta perspektyv yrozyvtku: materialy III z'izdu apiterapevtiv Ukrainy* (28-30. 09. 2006). Kharkiv: NFAU: Zoloti storinky, 448.
73. Bodnarchuk, L. I., Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I. (2011). *Apiterapiia: sohodennia ta maibutnie farmatsii: Materialy IV z'izdu apiterapevtiv Ukrainy* (12-13. 05. 2011). Kharkiv: Oryhinal, 416.
74. Tykhonov, O. I. (2015). *Apiterapiia Ukrainy: Materialy V zizdu apiterapevtiv i apikonsultantiv-bdzholiariv Ukrainy z mizhnar. uchastiu spetsialistiv v haluziakh medytsyny, farmatsii, apiterapii, bdzhilnytstva, kosmetolohii ta kharch. prom-sti* (15-16. 10. 2015). Kharkiv: Oryhinal, 497.
75. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Tykhonova, S. O., Bashura, O. H., Shpychak, O. S., Bondarenko, L. O., Syrota, P. S., ... Kudryk, B. T. (2016). *Vyhotovlennia ekstemporalnykh likarskykh apipreparativ i yikh zastosuvannia v farmatsii, medytsyni ta kosmetolohii: metodychni rekomendatsii*. Kharkiv, 75.

**Відомості про авторів:**

Ярних Т. Г., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Юр'єва Г. Б., канд. фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9719-2122>

Рухмакова О. А., докторка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

Буряк М. В., канд. фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Герасимова І. В., канд. фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

**Information about authors:**

Yarnych T., Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Yuryeva G., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9719-2122>

Rukhmakova O., Doctor of Pharmacy, Associate Professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

Buryak M., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Herasymova I., Ph.D in Pharmacy, Associate Professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

**Сведения об авторах:**

Ярных Т. Г., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Юрьева А. Б., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9719-2122>

Рухмакова О. А., доктор фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

Буряк М. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Герасимова И. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Надійшла до редакції 20.12.2019 р.