

ХМЕЛЬНИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет технологій і дизайну
Кафедра хімії та хімічної інженерії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОПОЛІСУ НА ЯКІСТЬ
ВИРОБНИЦТВА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК

Галузь знань 16 – «Хімічна та біоінженерія»

Спеціальність 161 – «Хімічні технології та інженерія»

Освітня програма – «Хімічна технологія та інженерія»

ДРХТІ. 2021125.00.00.00

Виконав: здобувач 2 курсу група ХТІм-21-1

Оксана НАСТАЦУК

Керівник

15.12.2022

Ольга ПАРАСКА

Нормоконтролер

18.12.2022

Олександр СТРЕМЕЦЬКИЙ

До захисту допускаю:

22.12.2022

Ольга ПАРАСКА

Зав. кафедри хімії та хімічної інженерії

22.12.2022 р.

Хмельницький 2022

ХМЕЛЬНИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет Технологій і дизайну
Кафедра Хімії та хімічної інженерії
Освітній рівень Магістр
Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія
Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія
Спеціалізація Хімічні технології та інженерія
Освітня програма Хімічна технологія та інженерія

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
д. т. н., доц. Ольга ПАРАСКА

1 липня 2022 р.

ЗАВДАННЯ НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ

Настащук Оксани Олександрівни

Прізвище, ім'я, по батькові

1. Тема роботи Визначення впливу властивостей прополісу на якість виробництва біологічно активних добавок

Керівник роботи д. т. н., проф. Параска Ольга Анатоліївна

Прізвище, ім'я, по батькові

Затверджено наказом ректора університету від 1 липня 2022 р. № 83

2. Термін подання здобувачем роботи на кафедру 22 грудня 2022 р.

3. Вихідні дані до роботи Звіт з переддипломної практики. Методичні рекомендації щодо підготовки та виконання кваліфікаційної роботи магістра студентами спеціальностей 102 «Хімія» і 161 «Хімічні технології та інженерія». Стандарти ХНУ Текстові документи. Загальні вимоги СОУ 201.01:2017, СОУ 202.02:2017.

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити)

Сучасні тенденції виробництва біологічно активних добавок. Основні властивості продуктів бджільництва та прополісу. Вплив властивостей прополісу на якість розчинів біологічно активних добавок.

5. Перелік графічного матеріалу (із зазначенням обов'язкових креслень) 11 слайдів програми презентації Power Point

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота на тему: Визначення впливу властивостей прополісу на якість виробництва біологічно активних добавок

Автор роботи – здобувач гр. ХТІм –21–1

Оксана НАСТАЦУК

Керівник роботи – д. т. н, професор

Ольга ПАРАСКА

Обсяг магістерської роботи 77 сторінок, 16 таблиць, 7 рисунків, 43 джерел посилань, графічної частини 11 слайдів виконаних у програмі презентації.

Ключові слова: прополіс, апіпродукція, біологічно активні добавки, бджільництво.

Мета роботи: аналіз властивостей прополісу у виробництві біологічно активних добавок на його основі. Об'єкт дослідження – виробництво біологічно активних добавок на основі прополісу. Предмет дослідження – властивості прополісу.

Проаналізовано результати досліджень властивостей прополісу-сирцю, відповідно до вимог нормативної документації. Наведено властивості допоміжних речовин, які використовуються при створенні БАД на основі продуктів бджільництва.

Проведено комплекс досліджень з визначення фізико-хімічних, колоїдних властивостей водного витягу прополісу, а саме: питомої електропровідності, рН, поверхневого натягу, показника заломлення, на підставі яких визначено ККМ.

Досліджено протибактеріальну активність водного витягу прополісу відносно мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*

Здобувачка групи ХТІм –21–1

Оксана НАСТАЦУК

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОПОЛІСУ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ.....	10
1.1 Глобальне виробництво прополісу та тенденції його застосування у виробництві БАД.....	10
1.2 Характеристика та перспективи застосування продуктів бджільництва в медицині і фармації.....	13
1.3 Особливості виробництва та застосування БАД в Україні.....	21
2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1 Характеристика об'єктів дослідження.....	28
2.2 Методики визначення властивостей прополісу та водного витягу прополісу.....	30
2.3 Визначення масової частки флавоноїдних та інших фенольних сполук.....	32
2.4 Визначення протимікробних властивостей.....	36
2.5 Методики визначення фізико-хімічних властивостей водного витягу прополісу.....	39
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ, МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОПОЛІСУ.....	42
3.1 Особливості технології виробництва БАД на основі водного витягу прополісу.....	42
3.2 Механізм біологічної дії фенольних сполук і перспективи їх застосування при створенні ефективних БАД.....	46
3.3 Характеристика та перспективи застосування прополісу в рецептурах сучасних БАД.....	50
3.4 Дослідження показників якості прополісу.....	53
3.5 Визначення колоїдно-хімічних властивостей водного витягу прополісу.....	58

3.6 Оцінка ефективності протимікробної дії біологічно активних препаратів на основі водного витягу прополісу.....	63
3.7 Аналіз фізико-хімічних властивостей водного витягу прополісу	68
ВИСНОВКИ.....	73
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	74

ВСТУП

На сучасному етапі бджільництво, як галузь, займається не лише розведенням бджолиних сімей і отриманням продуктів власного походження, а й використанням бджіл на запиленні ентомофільних сільськогосподарських культур. Бджільництво є давнім ремеслом народів і лише на початку ХІХ століття воно стало галуззю сільського господарства [1, 2].

Україна – країна інтенсивного землеробства, в якій майже половина посівів сільськогосподарських культур потребує перехресногозапилення. Від бджіл люди отримують мед, віск, квітковий пилок, маточне молочко, прополіс, бджолину отруту, гомогенат трутневих личинок. Крім того останнім часом у медицині використовується бджолиний підмор [3, 4].

Використовуючи медоносні ресурси, від однієї бджолиної сім'ї можливо отримати до 100 кг меду. Основний продукт бджільництва – мед, відрізняється від цукру приємним смаком і лікарськими властивостями. Поширюється застосування в медицині бджолиної отрути, маточного молочка та прополісу [5]. До двох третин отриманого від бджіл воску використовують на виготовлення вощини, решту частину воску використовують у парфумерії, медицині та інших галузях.

Україна має потужну кормову базу, яка ще не повністю використовується. Медозбори нестабільні, продуктивність праці пасічників залишається низькою, на більшості пасік відсутня механізація трудомістких виробничих процесів. Провідна роль у збільшенні рентабельності галузі належить спеціалістам господарств. Медоносна бджола здавна була і залишається дотепер предметом зацікавленості людей у пізнанні доладного способу життя та діяльності у формі сім'ї, що досягла високого рівня інтеграції живої природи.

Бджільництво з давніх давен є одним з улюблених промислів українського народу. В жодній іншій державі бджільництво так не поширене, як в Україні [6, 7]. Україна – густонаселена держава з добре розвиненим рослинництвом, що потребує запилення. Бджоли дають цінні поживні та лікувальні продукти,

сировину для промисловості та медицини. Розведення бджіл є захоплюючим заняттям. Не випадково елементи бджільництва знайшли своє відображення в народній творчості та художніх творах.

В інших країнах бджоли були магічними символами. На Сході її зображували на амулетах, коронах, у Німеччині бджолину матку називають королева, єгипетським фараонам, які особливо відзначалися в бою, присвоювали титул повелителя бджіл. У Київській Русі одним з основних занять слов'ян було бджільництво. Добування меду з дупл дерев, у яких жили бджоли, було основним видом полювання. Дупла позначували, а згодом почали перевозити ближче до поселень.

Першим знайомством з бджолами вважають доісторичний період – 7 тисяч років до нашої ери (наскельні малюнки в Іспанії). Бджільництво є важливою галуззю сільського господарства. На відміну від більшості сільськогосподарських тварин, бджоли не лише збирають їжу для себе в природі, а й перероблюють її для тривалого зберігання, енергійно охороняють від шкідників та ворогів, самі регулюють її споживання влітку та взимку. Бджолині сім'ї можуть жити та розмножуватися в дуплах дерев без втручання людини. До 1500 року бджоли були відомі лише в Європі, Африці та Азії. У 1530 році їх завезли до Бразилії та Америки, у 1822 році до Австралії, у 1842 році – до Нової Зеландії. Кліматичні умови сприяли швидкому розмноженню бджіл по всій Європі. Бджолиним промислом людина займалася протягом багатьох століть. Організація пасіки і розведення бджіл у традиціях українського народу вважається ознакою доброго господаря.

Від бджіл отримують цінний дієтичний та лікувальний продукт – мед і сировину для промисловості – віск. Окрім основних продуктів, від бджіл отримують маточне молочко, квітковий пилок, прополіс, гомогенат трутневих личинок, бджолину отруту, що застосовується в медицині та ветеринарії. Прополіс містить багато дезінфікуючих речовин, завдяки яким у вуликах комах підтримується природна чистота і навіть стерильність. Потужні бактерицидні властивості прополісу здавна помічені людьми [9]. Саме цей продукт

бджільництва, здатний швидко знищувати шкідливі мікроорганізми. Прополіс широко використовується для зміцнення імунної системи, оскільки він містить антиоксиданти, анестетики та ранозагоювальні властивості.

Розширення інтересу до прополісу в секторах медичних послуг і медицини, а також розвиток обізнаності про його терапевтичні властивості вважаються основними рушійними силами ринку прополісу. Очікується, що ці фактори відіграватимуть значну роль у зростанні та розвитку промисловості прополісу в найближчі роки [10]. Основні виробники пропонують продукти на основі прополісу для задоволення конкретних потреб здоров'я споживачів. Як результат, різноманітні медичні переваги, на додаток до легкого доступу до продуктів, що містять екстракти прополісу, є одним із головних факторів, що стимулюють інтерес до прополісу в Україні та світі.

Таким чином, визначення впливу властивостей прополісу на якість виробництва біологічно активних добавок (БАД) є актуальним, сприяє збільшенню тривалості життя українців і відповідає Загальнонаціональній програмі «Здорова Україна», започаткованої Президентом В. Зеленським у 2021 році.

Тому метою кваліфікаційної роботи є аналіз властивостей прополісу у виробництві біологічно активних добавок на його основі. Для досягнення поставленої мети необхідно виконати такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити сучасні дані літературних джерел щодо основних напрямків застосування прополісу в медичній та фармакологічній практиці;
- провести аналіз виробництва біологічно активних добавок на основі прополісу;
- обґрунтувати та вибрати оптимальні властивості прополісу для виробництва біодобавок високої якості.

Об'єкт дослідження – виробництво біологічно активних добавок на основі прополісу.

Предмет дослідження – властивості прополісу.

Наукова новизна результатів дослідження полягає у теоретичному

обґрунтованні впливу фізико-хімічних властивостей прополісу для виробництва біологічно активних добавок, які володіють комплексом цінних біохімічних властивостей.

Практична цінність результатів дослідження – на підставі проведених фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень, визначено та узагальнено основні властивості прополісу, як основи для створення нових біологічно активних добавок.

Таким чином, висока фізіологічна активність, багатогранний спектр терапевтичної дії, біологічна доступність, дозволяють розглядати природні лікарські субстанції на основі продуктів бджільництва в аспекті актуального розширення багатосерійного виробництва готових нових біологічно активних добавок. Це є одним із важливих завдань фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я для збільшення виробництва та підвищення якості вітчизняних біологічно активних добавок, що дозволить покращити лікарське забезпечення населення України.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОПОЛІСУ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ

1.1 Глобальне виробництво прополісу та тенденції його застосування у виробництві БАД

Прополіс – це природний захисний каркас, створений бджолами для захисту свого вулика від зараження. Він функціонує як захисний будівельний матеріал, який тримає під контролем розвиток мікробів у вулику. Завдяки широким антибактеріальним, протигрибковим, противірусним, цитотоксичним, заспокійливим і профілактичним властивостям прополісу, він широко використовується в галузі особистої гігієни, фармацевтичній промисловості, а також у виробництві харчових продуктів і напоїв.

Дослідження виробництва і застосування прополісу, Data Bridge [10] показує, що ринок прополісу оцінювався в 829,23 мільйона доларів США в 2021 році та, як очікується, досягне значення в 1352,91 мільйона доларів США до 2029 року при середньорічному темпі зростання 6,31% протягом прогнозованого періоду з 2022 по 2029 рік. Результати дослідження наведено на рисунку 1.1.



Рисунок 1.1 – Світовий прогноз виробництва і застосування прополісу з 2022 по 2029 рік

Розширення інтересу до прополісу в секторах медичних послуг і медицини, а також розвиток обізнаності про його терапевтичні властивості вважаються основними рушійними силами ринку прополісу. Очікується, що ці фактори відіграватимуть значну роль у зростанні та розвитку промисловості прополісу в найближчі роки. Основні виробники пропонують продукти на основі прополісу для задоволення конкретних потреб здоров'я. Як результат, різноманітні медичні переваги, на додаток до легкого доступу до продуктів, що містять екстракти прополісу, є одним із головних факторів, що стимулюють інтерес до прополісу на світовому ринку.

Високий рівень смертності від коронавірусної хвороби COVID-19 і відсутність противірусного лікування сприяють розвитку досліджень і розробці натуральних препаратів, які підвищують імунітет [11]. Прополіс має високий вміст антиоксидантів і біологічно активних сполук, а також має антимікробні, бактерицидні, противірусні, протизапальні та імуномодулюючі властивості, які сприяють зростанню його застосування у виробництві БАД [8, 9]. Крім того, провідні виробники пропонують безліч варіантів продуктів на основі прополісу для задоволення різноманітних медичних потреб. Щоб зберегти конкурентоспроможність і розширити асортимент продукції, виробники постійно інвестують у вдосконалення рецептур та обізнаність населення про нові продукти (рекламні кампанії).

Випуск нових БАД і розширення асортименту продукції сприятимуть різноманітним можливостям, які стимулюватимуть зростання виробництва прополісу в прогнозований період. Із зростаючим інтересом до прополісу на світовому ринку та його розвитком очікується, що учасники світового ринку отримають вигоду від цінних можливостей розвитку в майбутньому.

Всесвітня пандемія COVID-19 по-різному вплинула на сегмент ринку прополісу. Через повне обмеження основні складальні організації та постачальники сировини зазнали величезних збитків, що безпосередньо вплинуло на сировину для виробництва БАД. Підраховуючи власників медоносних бджіл у всьому світі, вирішуючи проблеми переміщення бджолиних ящиків з одного

місця в інше в широкому та глобальному масштабі, що заважало зберігання запасів для клієнтів. Загалом на загальні запаси прополісу вплинув карантин через коронавірус, який загальмував розвиток ринку. Однак у міру покращення ситуації очікується, що найближчим часом ринок прополісу буде розширюватися швидкими темпами.

Comvita Ltd оголосила про стратегічне партнерство з Caravan у 2021 році, а також про створення спільного підприємства з агентством розваг і спорту Creative Artists Agency (CAA). Нова співпраця з Caravan допоможе підвищити обізнаність споживачів про переваги меду Mnuca та прополісу шляхом створення бренду стилю життя, що підтримується знаменитостями, який використовуватиме природні цілющі властивості меду Mnuca та прополісу для місцевого застосування [5, 12].

У 2021 році компанія Innovations in Nutrition + Wellness (INW) оголосила про придбання компанії Bee Health, провідного розробника та виробника харчових добавок у Великобританії. Надзвичайно взаємодоповнюючі продуктові можливості та географічний охоплення INW і Bee Health ще більше покращать послуги, що надаються партнерам бренду.

У досліджуваних країнах [10]: США, Канада та Мексика в Північній Америці, Німеччина, Швеція, Польща, Данія, Франція, Великобританія, Нідерланди, Швейцарія, Бельгія, росія, Італія, Іспанія, Туреччина, решта Європи в Європі, Китай, Японія, Індія, Південна Корея, Сінгапур, Малайзія, Австралія, Таїланд, Індонезія, Філіппіни, решта країн Азіатсько-Тихоокеанського регіону, Саудівська Аравія, ОАЕ, Південна Африка, Єгипет, Ізраїль, Решта Близького Сходу та Африки як частина Близького Сходу та Африки, Бразилія, Аргентина та решта Південної Америки як частина Південної Америки, існують регіональні особливості розміру ринку, тенденції за країною, типом продукції, категоріями, каналами розподілу, застосуванням.

Відповідно до регіонального аналізу, рисунок 1.1., Північна Америка домінувала на ринку прополісу та, як очікується, збереже своє домінування протягом усього прогнозованого періоду завдяки високим угодам звичайних ліків

та окремих товарів у регіоні. Проте очікується, що ринок в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні матиме найвищий рівень протягом розрахункового періоду часу через перехід ринку бджільництва від хаотичного до координованого. Крім того, легка доступність універсальності продуктів бджільництва з різних квіткових джерел, приваблює різних гравців ринку на територіальний ринок, який покладається на стимулювання розвитку бізнесу прополісу в регіоні.

Для стимулювання та розвитку ринку прополісу в Україні [6, 7], необхідні детальні дослідження окремих факторів впливу на виробництво продуктів бджільництва, зміни в ринковому регулюванні. Також необхідно враховувати свідовий досвід глобальних брендів і проблеми, з якими вони стикаються через велику або слабку конкуренцію з боку місцевих і вітчизняних брендів; нові ринкові ініціативи, глобальну присутність, виробничі майданчики та потужності.

В даний час, основними виробниками прополісної продукції в світі є Ariário Polenectar (Бразилія), Sunyata Pon Lee (Бразилія), Apis Flora (Бразилія), Bee Health Limited (Великобританія), Zhifengtang (Китай), Laprell's Beehive Products, Inc. (Канада), Comvita Limited та її дочірні компанії (Нова Зеландія), Wax Green (Бразилія), Manuka Health New Zealand (Нова Зеландія).

Виробництво БАД на основі прополісу сегментоване за типом продукції, категорії, каналів розподілу, застосування.

1.2 Характеристика та перспективи застосування продуктів бджільництва в медицині і фармації

Продукти бджільництва, до яких відносяться мед, віск, бджолине обніжжя, квітковий пилок, прополіс, бджолина отрута, гомогенат трутневих личинок, підмор, утворюються в результаті життєдіяльності бджолиних сімей [6, 7]. Застосовуючи технологічні процеси обробки і переробки сировини, ці продукти стають придатними для тривалого зберігання. Особливостями технології продуктів бджільництва є їх походження та шляхи використання. Бджола –

особлива комаха. Серед усієї безлічі комах вона єдина, яка дає людині корисні продукти. Тому бджіл оберігають та спеціально розводять в господарствах [13, 14]. Бджоли харчуються тільки нектаром та пилом квітів і несе в собі великий енергетичний потенціал цих продуктів. Тому не дивно, що будь-які продукти бджільництва, цілюще впливають на людину.

Серед усього різноманіття натуральних харчових продуктів, бджолині посідають особливе місце через надзвичайно високий вміст як поживних, так і біологічно-активних речовин. Ці речовини збалансовані природою і поєднані в комплекси, що добре засвоюються організмом людини. Усі продукти бджільництва дуже концентровані, тому їх рекомендовано вживати у невеликих кількостях.

Ваажають, що продукти бджільництва – апіпродукція – це продукція для хорошого самопочуття і відновлення органів та систем організму. Апіпродукція з доісторичних часів приваблює людей своїми цілющими властивостями для лікувального та профілактичного застосування. Продукти бджільництва мають широкий спектр фармакологічної дії і не шкідливі для організму. Мед, маточне молочко, перга, прополіс, бджолина отрута, віск і бджолине обніжжя належать до геронтологічних засобів, які сприяють продовженню життя людини.

Апітерапія –це напрям медицини, який протягом останніх десятиліть успішно розвивається [15, 16]. Вагомий внесок у розвиток апіпродукції в Україні мають дослідження доктора біологічних наук, біохіміка, радіобіолога О. Ф. Протаса та кандидата біологічних наук Н. О. Мулявко.

Раціон харчування визначає розвиток людського організму, працездатність і здоров'я в цілому. Основною з причин захворювання сучасної людини є недостатній рівень вживання нутрієнтів – вітамінів, мікроелементів, ненасичених жирних кислот та інших органічних складових. Цю проблему вирішують продукти бджільництва як натуральне, живе харчування, яке дарує нам природа. Продукти бджільництва – це жива, природна, високоенергетична їжа, яка відповідає вимогам раціонального харчування. Розглянемо коротко, дані продукти.

Мед – це основний продукт пасіки. Мед визнано цінним харчовим продуктом, який належить до рідкісних продуктів з багатим комплексом різноманітних речовин і мінеральних елементів (близько 300 назв). Науково доведено і обґрунтовано, що мед має антибактеріальну, антигрибкову і антипротозойну дію. Мед живить і водночас лікує організм, даючи позитивні результати при багатьох захворюваннях. В більшості випадків, медові біодобавки – це натуральний мед, збагачений витяжками активних речовин з лікарських рослин, квіткового пилку, прополісу, маточного молочка.

Пилок – один з найбагатших на поживні речовини продукт. Це маса мікроскопічних зерен, кожна з яких містить під двошаровою оболонкою дві або три чоловічі статеві клітини рослин з концентратом повноцінних білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних та інших біологічно активних речовин.

Перга – кінцевий продукт пилку рослин, багатший за складом, ніж у стані обніжжя. На ринку і в апітерапії вона є ціннішою. Закладаючи для зберігання в комірки стільників, бджоли не тільки збагачують пилок корисними речовинами, а й сприяють інверсії сахарози, перетворенню складних речовин в простіші.

Маточне молочко – це корм для бджолої матки, який визначається високою біологічною активністю та поживністю. Містить в собі білки, жири, мінеральні солі, вуглеводи, вітаміни групи В, РР, Е, ферменти, гормони та інші компоненти здатні активізувати життєві процеси.

Всі ці продукти збалансовані природою і ідеально засвоюються організмом людини. Це харчування, а точніше біологічно-активні продукти, які мають оздоровчий ефект на функції органів людини, збагачують енергією. Споживати їх потрібно в незначних кількостях, але бажано регулярно.

Прополіс відомий здавна. Його виробляють бджоли зі смолистих речовин органічної і мінеральної природи рослинного походження з додаванням виділень верхньощелепних залоз. У прополісі виявлено багато біологічно активних сполук, а саме 4 органічні кислоти, 6 вітамінів, 14 мінеральних елементів, 19 флавононів та їхніх похідних. Флавоноїдні сполуки (галангін, піноцембрин), ферулова кислота та ефірні олії виявляють антимікробну дію. Крім того, ефірні олії зумовлюють

знеболювальну дію, флавоноїдні сполуки – антиоксидантні властивості, ферулова кислота – терпкий смак прополісу.

Профілактично-відновлювальні препарати – це препарати, які діють на метаболічні процеси в тканинах і органах, підтримують фізіологічні реакції і процеси організму. Продукти бджільництва підтримують гомеостаз в організмі людини. Гомеостаз – головна умова існування клітин і їх нормального функціонування. Завдяки гомеостазу зберігається стабільність і узгоджена робота клітин, тканин, органів і систем органів організму, як єдиного цілого. Таким чином, вони підвищують рівень здоров'я, знижують захворюваність і подовжують життя людини.

Бальзами на основі прополісу ("Галерин", "Бджолич", "Бджолиний бальзам", "Густа витяжка прополісу") – це вітамінні екстракти, де в концентрованому виді міститься сила рослин і енергія витяжок бджолоїної продукції.

Фітосиропи з медом – це поєднання сиропу з екстракту лікарських рослин і меду, що дозволяє організму повністю засвоїти всі активні речовини цілющих трав і ягід. Фітосиропи з медом призначені для приготування корисних напоїв, які добре втамовують спрагу, мають загальнооздоровчий ефект на організм і сприяють профілактиці конкретних захворювань.

Космоцевтика та медове мило – це унікальні формули рецептів із натуральних ефірних олій, апі- і фітокомпонентів. Доведено, що використання мила чи кремів з ефірними маслами призводить до швидкого їх проникнення в кров, позитивного впливу на обмін речовин і відновлення гармонії. Бджолиний віск, який знаходиться в кожному продукті – кращий антибактеріальний, протизапальний і пом'якшувальний засіб, який відновлює та регенерує шкіру, зберігаючи баланс вологи.

Ефективність апіпрепаратів, БАДів на основі продуктів бджільництва підтверджено клінічними дослідженнями. Засвоюваність продуктів бджільництва організмом складає до 98% [3-5].

Прополіс є одним із основних продуктів бджільництва. Це смолиста клейка

речовина темно-зеленого кольору і гіркою смаку, яку збирають медоносні бджоли з бруньок різних рослин. Легко скачується в грудочки та має приємний специфічний запах, що нагадує запах берези [17, 18]. Згодом прополіс набуває темнішого, навіть чорного забарвлення і стає щільнішим, втрачаючи запах. Прополіс, ще називають бджолиним клеєм, оскільки він виробляється бджолами для замазування щілин, регулювання прохідності льотка, дезінфекції осередків сот перед засівом яєць маткою, а також ізоляції сторонніх предметів у вулику.

Прополіс являє собою суміш різних речовин, серед яких переважають зібрані з бруньок (берези, тополі, вільхи, верби, каштану), стебел і листків рослин смоли та бальзами. Бджоли приносять клейку масу в пилкових кошиках задніх ніг. У вулику до них домішуються віск, квітковий пилко або бальзамисті оболонки пилкових зерен, а також виділення верхньощелепних залоз бджіл. При добуванні з гнізда в прополіс потрапляють часточки деревини, утеплювальних матеріалів, тіла бджіл. Прополіс бджоли використовують як будівельний матеріал для полірування воскових комірок, склеювання рамок, корпусів, замазування щілин, звуження льоткових отворів, просмолювання внутрішньої поверхні вулика тощо. Завдяки специфічній дії його на мікроорганізми підтримується належний санітарний стан гнізда [9, 13].

Щодо походження прополісу немає єдиної думки. Відповідно до теорії внутрішнього походження – прополіс є смолистим залишком від першої фази перетравлення бджолами квіткового пилку, є підтвердження рослинного походження прополісу ідентичності хімічного складу його та екстрактів бруньок берези бородавчастої, тополі чорної та інших рослин. Німецький вчений, медик-бджоляр Макс Кюстенмахер автор ряду важливих науково-практичних робіт, що розширили науковий базис бджолярства, зокрема «Die Bienkrankheiten nach den neuesten Forschungen» (1911), та «Der aufbau des bienenkörpers und dessen funktionen» (1921), відзначив факт, що максимальний збір і виробництво прополісу бджолами збігаються у часі з найбільшим взятком квіткового пилку, і що бджоли збирають клей у тих районах, де немає деревної рослинності, і що кількість бджіл, що відвідують смолисті деревні бруньки, невелика. Тобто,

відповідно до Кюстенмахера, прополіс має внутрішнє походження як смолистий залишок від першої фази перетравлювання бджолами квіткового пилку. У ХХІ столітті взяла гору думка про те, що прополіс є продуктом змінного хімічного складу і що існує багато типів прополісів, що визначаються їх ботанічним походженням [9, 13].

Збирають прополіс протягом усього сезону, зскрібаючи стамескою або іншим інструментом під час огляду бджолиних сімей. Найбільше його отримують у кінці літа, коли бджоли готують гнізда до зимівлі. Порівняно багато прополісу бджоли відкладають біля льотків з внутрішньої сторони вулика.

Прополіс – це смолистий продукт, який виробляють медоносні бджоли з різних частин рослин, бруньок і ексудатів. Також це клейкі речовини, які бджоли збирають з весняних бруньок дерев (тополя, вільха, береза та ін.) і модифікують своїми ферментами. Пилок, віск, ефірні олії, флавоноїди та фенольні кислоти, а також різні хімічні речовини, такі як цукри, стероїди, вітаміни, кетони, лактони, бензойна кислота та ефіри жирних кислот зазвичай містяться в ньому. Він твердий, крихкий і ліпофільний, але при нагріванні розм'якшується, стає гнучким, клейким і липким. Він має приємний і характерний ароматний аромат і варіює колір від жовто-зеленого до темно-коричневого залежно від віку та походження. Прополіс широко використовується для зміцнення імунної системи, оскільки він містить антиоксиданти, анестетики та ранозагоювальні властивості.

Прополіс має добре задокументовані фармакологічні властивості, включаючи протимікробні, антиоксидантні, протизапальні, імуномодулюючі та кардіозахисні ефекти. Відповідні дослідження були проведені при Кафедрі педіатрії і підліткової медицини Гонконзького університету в 2013 році [19].

Дослідженнями, проведеними в 2016 році при Дослідницькому центрі біоінформатики та медичної інформатики при Державному університеті Сан-Дієго, Каліфорнія, США, були також підтверджені протимікробні, протизапальні та імуномодулюючі ефекти та встановлено, що прополіс має антиракові властивості [20].

У 2017 році була підготовлена комплексна рецензія, що базується на

результатах 115 незалежних досліджень, в якій була підтверджена і задокументована клінічна ефективність застосування прополісу при лікуванні ряду захворювань і розладів (лікування ран, педіатрія, лікування виразок, різних видів рефлюксу і гастриту, запалення ротової порожнини, кардіологічних розладів і онкологічних патологій) [5, 21].

З прополісу виготовляють спиртові настої, спиртові емульсії, прополісне молоко, прополісне вершкове масло, ефірний екстракт тощо. Прополіс має сильну антимікробну, і стимулюючу дію. Використовують його також для інгаляції. З лікувальною метою препарати прополісу застосовують тільки під наглядом лікаря.

У народній медицині прополіс здавна використовують як лікувальний засіб при лікуванні ран [3, 4]. З давнини прополіс, ціна якого зовсім невисока в даний час, відомий як анестетик місцевої дії. В сучасності були виявлені в ньому речовини, які за силою знеболення перевершують новокаїн – майже в 5 разів. Має сильно виражену місцеву знеболювальну дію. Наприклад, знеболювальна сила 0,25 % спиртового розчину прополісу перевершує дію новокаїну в 3,5 рази. Знеболювальна властивість прополісу відбувається на ферментному рівні, також даний продукт знижує підвищену температуру.

Болгарський професор Христо Мемерські пропонує застосовувати прополіс від простудних захворювань та грипу, а також шлунково-кишкових захворювань. Він рекомендує від 20 до 30 крапель настоянки прополісу розводити у 50 мл води та пити двічі на день [22].

Потужна антисептична дія прополісу захищає організм від патогенних бактерій і вірусів. Важливо, що на відміну від синтетичних антибіотиків, до прополісу у бактерій не виробляється стійкість. Це має велике значення в терапії інфекційних захворювань. Крім того, лікувальні властивості прополісу включають активізацію вироблення імунних клітин [9, 23].

Оскільки прополіс сприяє швидкій регенерації, препарати з нього з успіхом використовуються при лікуванні трофічних виразок, ран, що довго не загоюються, екзем, дерматозів. Прискорюється епітелізація слизових під впливом

лікарських речовин прополісу, запалення тканин змінюється відновленням.

Цілющий бджолиний продукт прополіс допомагає боротися з найважчими недугами. Він швидко відновлює сили, забезпечує нормальне живлення клітин, корисний при анемії, володіє також радіозахисними властивостями. При протираковій терапії прополіс, ціна якого набагато нижча від більшості аптечних ліків, вживають після хіміо- та променевої терапії – він допомагає легше перенести реабілітацію. Ефективне лікування прополісом виразки шлунка і 12-палої кишки в період ремісії.

Відомо, що побічні ефекти прополісу викликають чутливість у невеликого відсотка населення, чутливого до продуктів бджільництва. Зростання випадків підвищеної чутливості в результаті використання прополісу може перешкоджати зростанню ринку прополісу в попередньо визначені терміни. Відсутність єдиної системи стандартизації в різних брендах, які виготовляють апіпродукцію, є серйозною проблемою в розвитку біологічно-активних речовин на основі прополісу.

Багато людей вважають себе алергиками, а мед та іншу апіпродукцію алергенами. Але істинна алергія на продукти харчування з задіяними всіма імунними механізмами зустрічається не часто. Питанням алергії займаються багато дослідників, наприклад лабораторія доктора Каріни Вентер з Портсмутського університету. Вентер з колегами провели достатньо прості дослідження: зібрали велику групу людей, які вважали себе алергиками, і за допомогою сучасних технологій виявили у кого це захворювання є в дійсності. За результатами лабораторних тестів отримали, що їх всього 2 %. У всіх інших була харчова нестерпність. Причин її виникнення багато: недостатнє вироблення ферментів підшлункової залози, велика кількість гістаміна чи його аналогів в продуктах тощо. Всі ці проблеми можна прибрати правильним способом життя, в тому числі харчуванням – 66 % хвороб лікують збалансовані харчові добавки. Тому рекомендовано [8, 15, 16]:

- перед кожним прийомом апіпродуктів необхідно випити невелику кількість води (всі обмінні процеси в організмі людини проходять за участю води;

- починати прийом препаратів необхідно завжди з мікродоз, поступово збільшуючи до рекомендованої.

Біологічно-активні добавки на основі прополісу випускають у вигляді капсул, таблеток, спрею, екстракту та інші. Розрізняють апіпродукцію на основі спирту та без алкоголю. Розповсюджують апіпродукти у спеціалізованих магазинах, відділах супермаркетів, міні-маркетів, маркетплейсах та інтернет магазинах [11].

1.3 Особливості виробництва та застосування БАД в Україні

Біологічно активні добавки – препарати, що складаються з натуральних чи ідентичних до натуральних речовин, призначені для безпосереднього споживання або введення до складу харчових продуктів з метою збагачення харчового раціону людини біологічно активними речовинами чи їх комплексами [25, 26]. БАД – препарати, розроблені на основі величезного досвіду науки фітотерапії, а також основних аспектів дієтології та сучасних прогресивних технологій виробництва. В даний час в Україні БАДи широко застосовують для профілактичного, дієтичного та лікувального харчування.

Ринок БАД в Україні активно почав розвиватися з 1996 р. з прийняттям Закону України «Про лікарські засоби». Незважаючи на те, що БАДи не є лікарськими засобами, вони використовуються для проведення профілактики, підтримки функціонального стану організму та врегулювання порушених функцій окремих органів й систем і належать до категорії парафармацевтичної продукції, що підлягає без рецептурному відпуску з аптеки.

У ст. 1 Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» № 191 – IV від 24.10.2002 р. біологічно активна добавка трактується як спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей, для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій

організму людини.

Виробництво БАД здійснюється на підприємствах харчової, фармацевтичної та біотехнологічної промисловості. Біологічно активні добавки як вітчизняного, так і іноземного виробництва підлягають обов'язковій санітарно - епідеміологічній експертизі, проведення якої здійснюється згідно з «Тимчасовим порядком проведення державної санітарно-гігієнічної експертизи»: Наказ МОЗ України № 247 від 9.11.2000 р.

В харчуванні БАД використовують [27]:

- для поповнення недостатнього надходження з раціоном білка та окремих незамінних амінокислот, ліпідів та окремих жирних кислот, вуглеводів та цукрів, вітамінів та вітаміноподібних речовин, макро- та мікроелементів, харчових волокон, біофлавоноїдів, ефірних масел тощо;
- для зменшення калорійності раціону, регулювання апетиту та маси тіла;
- для профілактики порушення обмінних процесів та виникнення у зв'язку з цим хронічних захворювань;
- для підвищення неспецифічної резистентності організму до дії несприятливих факторів навколишнього середовища;
- для відновлення послабленої імунної системи;
- для здійснення у фізіологічних межах регуляції функцій організму;
- для зв'язування в шлунково-кишковому тракті та виведення сторонніх речовин;
- для підтримки нормального складу та функціональної активності кишкової мікрофлори.

За ступенем технологічної модифікації БАД поділяють на [25, 26]:

- природні концентрати харчових речовин – самостійні харчові продукти та добавки до їжі (вода мінеральних джерел, солі, продукти бджільництва, мумійо, водорості, ікра та печінка риби);

- традиційні для кухні багатьох народів придатні для тривалого зберігання харчові концентрати, смакові добавки, трави, суміші для виготовлення чаїв (сухофрукти, соління, продукти бродіння);

- витяжки, екстракти, настоянки; суміші екстрактів у вигляді сиропів, паст, брикетів, бальзамів;

- висококонцентровані та чисті екстракти, штучні та синтетичні вітамінні препарати, фосфоліпідні, поліпептидні та глікопротеїдні комплексні препарати, які використовуються у фармакології;

- препарати, які поєднують переваги всіх вище названих, вітамінізовані продукти харчування, збагачені елітними штамами молочнокислих бактерій (кефір та йогурт);

- продукти, одержані з використанням біоінженерії, орієнтовані на максимальне наближення до індивідуальних потреб людини.

За походженням основних компонентів БАД поділяють на:

- рослинні екстракти, цілющі чаї рослин;
- продукти бджільництва;
- морепродукти;
- тваринні витяжки;
- мінеральні компоненти;
- продукти ферментації;
- продукти біотехнології;
- синтетичні аналоги природних харчових речовин.

Отже, одну з лідируючих позицій у виробництві БАД займають продукти бджільництва [3-5].

За функціональною роллю БАД поділяють на:

- нутріцевтики;
- парафармацевтики;
- пробіотики (еубіотики).

БАД з лікарської рослинної сировини – це продукти рослинного походження, які вживають із метою надання раціону лікувальних або лікувально-профілактичних властивостей.

За формою випуску біологічно-активні добавки до їжі розділяють на дві групи: класичні харчові форми – льодяники, желе, пасти, концентрати, бальзами, чаї, сиропи; форми, аналогічні лікувальним, – капсули, пігулки, настоянки, порошки, гранули та ін.

За результатами проведення аналізу літературних джерел, інформаційного пошуку, щодо видів та форм прополісвмісної біологічно-активної продукції встановлено, що в Україні переважають спиртові настойки прополісу, прополіс в аерозолі, супозиторії [8, 15, 16, 28].

Серед безалкогольних БАД на основі прополісу зустрічається водний екстракт, який містить очищений від механічних сумішей і воску прополіс, шунгітові вода, збагачена іонами срібла, виробництва Апіпродукт, Україна [15].

Щодо прополісу в інших випускних формах, зустрічається інформація щодо капсул іноземних виробників, які можуть бути як монопрепаратом прополіса (екстракт прополіса 500 мг), так і комплексними БАД, де прополіс поєднується із іншими речовинами. Склад деяких композицій БАД на основі прополісу наведено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Склад композицій БАД на основі прополісу

Форма випуску	Склад
капсули	прополіс 500 мг та кальцій карбонат 148 мг
порошок	порошок з екстракту бджолиного прополісу 5:1 (еквівалент 1500 мг бджолиного прополісу, 300 мг пилку)
капсули	прополіс 180 мг, бджолиний пилок 20 мг
капсули	прополіс 50 мг, вітамін С, натрій, екстракт ехінацеї, екстракт бузини

Як видно з таблиці 1.1, біологічно-активні добавки на основі прополісу містять у своєму продукті продукти бджільництва та природні екстракти. Склад таких БАД непостійний та може змінюватися, залежно від особливостей застосування в певній галузі.

Щодо косметичного аспекту, українські виробники [15, 28] пропонують бальзами для губ, мило з медом, морська сіль з прополісом, прополісний бальзам; суміші різних продуктів бджільництва (різновид джему або варення медова композиція), що містять трутневе молочко (гомогенат трутневих личинок), маточне молочко (королівське желе), перга – консервовані фацелієвим медом та інші добавки. Також зустрічається інформація про лінійку доглядової косметики для волосся що містить прополіс (Натюрель бутік).

У пікові періоди поширення вірусів особливу роль слід приділяти заходам профілактики та за потреби вживати препарати для підвищення імунітету, аби випередити захворювання й не заліковувати наслідки. Крім того, лікарі рекомендують приймати ліки для підвищення імунітету, якщо людина складно переносить хвороби, якщо є ускладнення після інфекційних недугів або якщо їхній перебіг надто тривалий та ін.

БАД, дія яких спрямована на підвищення і покращення імунної системи, діляться на [25-27]:

- вітаміни (підвищення імунітету, а також загальне зміцнення організму);
- рослинні препарати (протимікробний ефект, антивірусний). Здебільшого ліки для підвищення імунітету такого типу зроблені на основі ехінацеї;
- бактеріальні (подібні до вакцин, адже заселяють в організм невелику кількість ослаблених бактерій і тим самим стимулюють вироблення антитіл);
- біогенні стимулятори (пришвидшення клітинного обміну і регенерації тканин тощо).

БАДи – це препарати, які може приймати й дитина, і дорослий. Цим зокрема і пояснюється їхнє розмаїття. Також в Україні широко розповсюджені препарати

американського, угорського, вітчизняного виробництва. З метою покращення імунного стану організму, головне дотримуватися професійних порад медичних фахівців.

Хороший препарат для підвищення імунітету повинен мати сертифікат якості, чітку інструкцію, описаний принцип дії тощо. На ринку є чимало підробок, які можуть не лише не допомогти, а й часом нашкодити, оскільки невідомо, що знаходиться в препаратах під виглядом корисних компонентів.

БАДи для імунітету можна підібрати як для дорослого, так і для дітей, адже вони не є агресивними, не викликають залежність, а спектр побічної дії обмежений. Однак варто пам'ятати: такі препарати підвищують імунітет, якщо пропити курс, однак якщо приймати їх із перервою, не рекомендують. Крім того, не протрібно вживати БАД для імунітету, якщо в них немає нагальної потреби. Інакше це може спричинити дисбаланс в організмі, який доведеться лікувати окремо. Наприклад, якщо привчити організм, що препарати для імунітету постійно стимулюватимуть вироблення лейкоцитів, він звикне до цього й вже не вироблятиме їх у достатній кількості самотужки. Незважаючи на те, що БАД продаються без лікарського рецепта, при прийманні, варто проконсультуватися з медичним фахівцем. Адже лише професіонал знає особливості роботи організму та вплив на нього препаратів для підвищення імунітету.

В Україні проведені дослідження у медичній сфері з використанням прополісу в комплексному лікуванні та догляді, де визначена доволі висока його ефективність, роботи П. Ковалик (1982), О. Пасечник (2017). Однак в цих роботах проведені дослідження для профілактики захворювань ротової порожнини.

В ННЦ «Інституті бджільництва ім.П.І. Прокоповича» проводять дослідження ефективності продуктів бджільництва у ветеринарній медицині та тваринництві [31, 32]. Незважаючи на те, що цілющі властивості прополісу відомі з давніх часів, на сьогодні відсутні науково-обгрунтовані дослідження застосування БАД на основі прополісу для організму людини. Враховуючи виняткові фізико-хімічні, мікробіологічні властивості прополісу, асортимент

продукції та застосування БАД на його основі для профілактики та лікування буде зростати [5, 10, 8, 9].

Проаналізувавши літературно-інформаційні джерела, виробництва та існуючих на ринку продуктів з прополісом, можемо зробити висновок, що ця сфера недостатньо розвинена в Україні. Хоча попит на таку продукцію дуже великий, як в Україні так, і в більшості країн світу [6, 7, 10]. Слід зазначити, що особливу увагу споживачі надають продукції з додатками *healthy, eco, vegan*.

Світовим і резонансним трендом в даний час є – *made in Ukraine*. Особливо це важливо для розвитку і повоєнного відновлення України. Бо український продукт залишається в Україні та допомагає її розвивати. Отже, важливим та актуальним завданням є визначення впливу властивостей прополісу на якість виробництва біологічно активних добавок. Реалізація даного завдання сприятиме розвитку хімічної, фармакологічної, біотехнологічної, медичної галузей в Україні. В глобальному соціальному аспекті – дозволить зберегти та зміцнити здоров'я нації.

2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Препарати на основі природної сировини широко застосовують в медицині та фармації. Для їх виробництва використовують як індивідуальні речовини, виділені із сировини, так і комплекс сполук – сумарні субстанції.

В експериментальних дослідженнях використано прополіс та водний витяг прополісу вітчизняного виробництва [35, 36]. Характеристику наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Характеристика об'єктів дослідження

Назва речовини	Характеристика	Рекомендації застосування
 Прополіс, ТУ 4662:2006	Темно-коричнева смолиста речовина з бактерицидними властивостями, яку бджоли збирають з бруньок дерев, переробляють та використовують як будівельний та дезинфікувальний засіб.	Для промислової переробки, в харчовій і косметичній промисловості, для виготовлення лікарських та фармацевтичних препаратів.
 Водний витяг прополісу, ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків	Золотаво-коричнева рідина з ароматом прополісу, має протизапальну та антимікробну дію.	Біологічно активний продукт в технології лікарських форм промислового виробництва та аптечного виготовлення.

Зазвичай прополіс має частіше коричневе, зеленувате, буре або сіре забарвлення. Запах специфічний, смолистий, дуже стійкий, зберігається протягом багатьох років. Залежно від місць збору вираженість і стійкість аромату різна. Смак переважно гіркий, терпкий, деколи пекучий. Консистенція змінюється залежно від температури. В прохолодному місці нижче 15 °С перебуває в твердому стані і здатний кришитись; в бджолиному гнізді при температурі вище 30 °С – м'який і клейкий. При підігріві від 64 до 70 °С стає текучим, а від 80 до 104 °С – плавиться. Густина прополісу від 1,11 до 1,27 г/см³. Добре екстрагує в рослинних оліях і тваринних маслах (при температурі від 80 до 100 °С), вазеліні, слабо в воді, молоці, оцтовій кислоті. Вихід продукції від однієї бджолиної сім'ї може становити від 50 до 100 г (буває і 200 г). Висока прополісопродуктивність властива сірим гірським кавказьким бджолам [3, 4].

Хімічний склад прополісу досить складний, його досі досліджують вчені, регулярно відкриваючи все нові й нові можливості продукту [5, 8, 9]. На сьогодні в прополісі виявлені десятки ефірних і бальзамних сполук, флавоноїди та флавоноїди, продукти коричневої кислоти, найцінніші прополісні фітонциди, рослинні смоли, віск. Знайдено багато мікроелементів, таких як калій, манган, кремній, ферум, купрум, хлор, натрій, сульфур та інші. Хімічний склад прополісу наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Хімічний склад прополісу

Компонент	Вміст, %
Рослинні смоли	від 55 до 60
Бальзами, у вигляді складних сумішей ефірних олій	8
Дубильні речовини, ароматичні альдегіди, фенолокислоти	8
Віск	22
Квітковий пилок	від 5 до 11
Механічні домішки (тільця бджіл, мікрочасточки рослин, квітів)	до 100

В прополісі є велика кількість мінеральних елементів, містяться вітаміни та інші речовини. До групи біоактивних сполук відносяться флавоноїди, які мають антибактеріальні властивості.

2.2 Методики визначення властивостей прополісу та водного витягу прополісу

Для оцінки властивостей водного витягу прополісу на якість БАД використовували наступні методи:

- візуальний метод визначення прозорості і ступеню забарвлення розчину, контролю на механічні вклучення;
- спектрофотометричний для ідентифікації;
- якісні реакції ідентифікації фенольних сполук, натрію, хлоридів;
- потенціометричний метод визначення рН розчину;
- мікробіологічний метод для визначення стерильності;
- біологічний метод визначення ефективності;
- метод абсорбційної спектрофотометрії визначення кількісного вмісту фенольних сполук.

Вхідний контроль прополісу-сирцю проводили відповідно до вимог ТУ У 4662:2006 «Прополіс» [35]. Відбір проб з кожної відібраної пакувальної одиниці беруть 5-6 точкових проб. Маса об'єднаної проби повинна бути не менше 25,0 г. Об'єднану пробу охолоджують за температури мінус 10 °С, подрібнюють та перемішують. Далі об'єднану пробу ділять на дві частини, вміщують в чисті сухі банки, одну з яких передають для випробування, а другу запечатують та зберігають на випадок повторного випробування до закінчення терміну дії документа про якість. На запечатані банки наклеюють етикетку з позначенням: дати та місця відбору проби; підпису особи, що відбирала пробу; позначення документу про якість.

Відбір проб для мікробіологічного контролю – згідно ГОСТ 26668, підготовка проб для визначення мікробіологічних показників – згідно з ГОСТ

26669, методи культивування мікроорганізмів – ГОСТ 26670, мікробіологічні аналізи згідно табл. 3.4. Підготовку проб для визначення вмісту токсичних елементів проводять згідно з ГОСТ 26929.

Зовнішній вигляд, колір, запах, смак, структуру прополісу визначали органолептично.

Для визначення щільності прополісу з прополісу-сирцю формують кульку з гладкою поверхнею масою від 300 до 400 мг та зважують. Далі його наколюють на голку, занурюють в стакан з водою очищеною та зважують. На поверхні наважки не повинно бути повітряних бульбашок. Точно вимірюють температуру води очищеної, за якої проводилось випробування. Щільність прополісу D , г/см³ за температури випробування розраховують за формулою:

$$D = P_1 / (P_1 + P_2 - P_3) \cdot d \quad (2.1)$$

де P_1 – вага наважки прополісу, мг;

P_2 – вага голки у воді очищеній, мг;

P_3 – вага голки з наважкою прополісу у воді очищеній, мг;

d – щільність води за температури випробування

Щільність прополісу D_{20} , г/см³ за температури 20 °С визначають за формулою:

$$D_{20} = D + (t + 20) \cdot 0,001 \quad (2.2),$$

де t – температура води очищеної під час випробування.

Допустима розбіжність між двома випробуваннями не повинна перевищувати 0,5 %.

Для визначення масової частки механічних домішок та воску 1,0 г прополісу, зваженого з точністю до 0,001 г, вміщують в конічну колбу ємністю 100 мл, додають 50 мл етилового спирту та нагрівають, перемішуючи до кипіння і повного розчинення прополісу. Гарячу колбу з розчином прополісу вміщують в гарячу шафу-термостат за температури від 80 до 100 °С. Далі гарячий розчин прополісу фільтрують в другу гарячу конічну колбу крізь попередньо зважений

фільтрувальний папір, вміщений на гарячій скляній лійці. Осад на фільтрі промивають тричі в 20 мл гарячого етилового спирту. Фільтр з осадом висушують за кімнатної температури протягом 10 годин та зважують для визначення масової частки механічних домішок. Фільтрат, що залишився після відокремлення механічних домішок, охолоджують за температури до мінус 5 °С та фільтрують крізь попередньо зважений фільтрувальний папір. Осад на фільтрі висушують за кімнатної температури протягом 10 годин та зважують для визначення масової частки воску. Масову частку механічних домішок (X_1), % розраховують за формулою:

$$X_1 = (m_2/m) - 100 \quad (2.3)$$

де, m_2 – маса нерозчинного осаду, г;

m – маса наважки прополісу, г.

Масову частку воску (X_2), % обчислюють за формулою:

$$X_2 = (m_2 / m) \cdot 100 \quad (2.4)$$

де, m_2 – маса осаду воску, г.

Допустима розбіжність між двома випробуваннями не повинна перевищувати 1 %.

2.3 Визначення масової частки флавоноїдних та інших фенольних сполук

Для проведення випробування 0,050 г прополісу, зваженого з точністю до 0,001 г, вміщують в конічну колбу ємністю 100 мл, додають 20 мл етилового спирту та перемішують на магнітній мішалці 10 хвилин. Розчин прополісу фільтрують в мірну колбу ємністю 50 мл, фільтр промивають 10 мл етилового спирту та доводять об'єм колби етиловим спиртом до позначки. Вимірюють оптичну густину розчину прополісу на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 400 нм. Як рочин порівняння використовують етиловий спирт в кюветі товщиною 10 мм. Масову частку флавоноїдних сполук $W_{\text{ф}}$, % обчислюють за формулою:

$$W_{\Phi} = (D \cdot 50) \cdot 100 / 8,36 \cdot m \quad (2.5)$$

де, D – оптична густина розчину прополісу;

50 – розведення, мл;

$8,36$ – коефіцієнт пропорційності оптичної густини і концентрації флавоноїдних сполук при довжині хвилі 400 нм;

m – маса наважки, г.

Допустима похибка випробувань. За кінцевий результат приймають середнє арифметичне результатів двох випробувань. Допустима розбіжність між двома випробуваннями не повинна перевищувати 1% .

Визначення об'єму окислених речовин на 1 мг прополісу. Для приготування розведеного розчину калію марганцевокислого в мірну колбу ємністю 100 мл наливають 70 мл гарячої води, вносять $0,32$ г, зваженого з точністю $0,001$ г, калію марганцевокислого та перемішують до повного його розчинення. Розчин охолоджують та доводять водою до позначки. Після фільтрування розчин переливають в склянку з темного скла з притертою пробкою та витримують від 10 до 15 днів. Отриманий розчин (10 мл) переносять в мірну колбу ємністю 100 мл розчиняють в невеликій кількості води та доводять до позначки. Термін зберігання розчину становить 3 місяці.

Для приготування розчину сульфатної кислоти в мірну колбу ємністю 1000 мл наливають 700 мл води та приливають невеликими порціями 124 мл сульфатної кислоти. Після охолодження розчин доводять водою до позначки.

Для приготування розчину оцтової кислоти в мірну колбу ємністю 100 мл наливають 70 мл води та 10 мл льодяної оцтової кислоти, перемішують та доводять водою до позначки.

Для приготування розчину солі Мора в мірну колбу ємністю 100 мл наливають 70 мл води вносять $3,906$ г, зваженої з точністю $0,001$ г, солі Мора та додають 5 мл концентрованої сульфатної кислоти. Розчин витримують 2 години на теплій водяній бані. Після охолодження розчин доводять водою до позначки.

Отриманий розчин (10 мл) переносять в мірну колбу ємністю 100 мл та доводять водою до позначки.

Для приготування розчину бензидину в мірну колбу ємністю 100 мл наливають 70 мл розчину оцтової кислоти з масовою часткою 10 %, додають 1 г бензидину солянокислого, перемішують до розчинення та доводять до позначки розчином оцтової кислоти. Термін зберігання розчину становить 3 місяці.

При визначенні об'єму окислених речовин, 0,20 г прополісу, зваженого з точністю до 0,001 г, вміщують в конічну колбу, доливають 5 мл етилового спирту та витримують 1 годину, періодично розчин збовтують. Далі додають 100 мл води, розчин ретельно перемішують і фільтрують крізь фільтрувальний папір. До 10 мл отриманого розчину в конічній колбі, доливають 90 мл води та перемішують (стандартний розчин). До 5 мл стандартного розчину в конічній колбі, додають 10 мл води, 10 мл розчину сульфатної кислоти, 2 мл розчину калію марганцевокислого та залишають на 10 хвилин. В другу конічну колбу наливають 15 мл води, 10 мл розчину сульфатної кислоти та 2 мл розчину калію марганцевокислого. Розчин порівняння витримують 10 хвилин, після чого розчини титрують розчином солі Мора до світлорожевого забарвлення, потім додають 5 крапель розчину бензидину і титрують далі до знебарвлення. Об'єм окислених речовин (V_o), см/мг прополісу обчислюють за формулою:

$$V_o = a - b \quad (2.6)$$

де, a – об'єм розчину солі Мора, що витрачений на титрування розчину порівняння, мл;

b – об'єм розчину солі Мора, що витрачений на титрування розчину прополісу, мл.

За кінцевий результат приймають середнє арифметичне результатів двох випробувань. Допустима розбіжність між двома випробуваннями не повинна перевищувати 0,1 мл.

Для визначення йодного числа здійснюють підготовчі приготування. Для приготування розчину калію йодиду в мірну колбу ємністю 100 мл наливають 70 мл води, додають 10 г калію йодиду, зваженого з точністю 0,001 г, перемішують та доводять об'єм водою до позначки.

Для приготування розчину натрію сульфату в мірну колбу ємністю 1000 мл наливають 700 мл води, додають 25 г натрію сульфату та 0,1 г натрію карбонату безводного, зважених з точністю 0,001 г. Розчин перемішують, доводять водою до позначки, переливають в склянку із темного скла та витримують 10 діб. Термін зберігання розчину становить 1 рік.

Для приготування розчину крохмалю 0,4 г розчинного крохмалю, зваженого з точністю 0,001, розтирають в невеликому об'ємі води і вливають в колбу, в якій міститься 100 мл киплячої води. Після охолодження використовують верхню частину розчину. Термін зберігання розчину становить 1 місяць.

Для приготування суміші бром-йоду в мірну колбу ємністю 1000 мл з притертою пробкою вміщують 13,2 г кристалічного йоду, зваженого з точністю 0,001 г, порціями додають 150 мл оцтової льодяної кислоти і розчиняють на водяній бані за температури 70 °С. Розчин охолоджують, додають 3 мл бром та доводять до позначки оцтовою льодяною кислотою. Розчин зберігають в склянці із темного скла з притертою пробкою.

Для визначення йодного числа в 2 конічні колби з притертими пробками наливають по 2,5 мл хлороформу, 6,25 мл суміші бром-йоду. В одну з колб додають 0,050 г прополісу, зваженого з точністю 0,001 г. Колби закривають пробками, змоченими розчином калію йодиду та залишають на 1 годину в темному місці. Далі в колби додають 5 мл розчину калію йодиду, 50 мл води, 6 крапель розчину крохмалю. Розчини в колбах перемішують та титрують розчином натрію сульфату до знебарвлення. Йодне число (Йч), % обчислюють за формулою:

$$\text{Йч} = (a-b) 0,01269 - 100/m \quad (2.7)$$

де, а – об'єм розчину натрію сульфату, що витрачений на титрування контрольного зразка, мл;

б – об'єм розчину натрію сульфату, що витрачений на титрування розчину прополісу, мл;

m – маса наважки прополісу, г;

За кінцевий результат приймають середнє арифметичне результатів двох випробувань. Допустима розбіжність між двома випробуваннями не повинна перевищувати 2 %.

2.4 Визначення протимікробних властивостей

Для визначення протимікробної здатності 2 г подрібненого прополісу, зваженого з точністю до 0,001 г, кількісно переносять в пробірку з притертою пробкою і заливають 20 мл етилового спирту. Прополіс настоюють протягом 6 годин при періодичному збовтуванні розчину, а потім фільтрують. Отриманий спиртовий розчин (10 мл) переносять в стерильну мірну колбу ємністю 50 мл та доливають, при збовтуванні, 6 мл води для ін'єкцій. Далі розчин в колбі доводять до позначки, доливаючи і збовтуючи невеликі порції води для ін'єкцій. Готують сім послідовних розведень прополісу (20 мг/мл, 10 мг/мл, 5,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 1,25 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,3 мг/мл). Використовують сім стерильних пробірок. В першу та другу пробірки наливають по 1 мл водного розчину прополісу та додають в кожен пробірку, починаючи з другої, по 1 мл стерильного м'ясо-пептонного бульйону. З другої пробірки відбирають 1 мл розчину і переносять його в третю пробірку, з третьої пробірки 1 мл розчину переносять в четверту пробірку і т.д. до сьомої пробірки. З сьомої пробірки 1 мл розчину виливають для забезпечення рівного об'єму рідини у всіх пробірках. Бактеріальну суспензію отримують шляхом змиву 24-годинної агарової культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 стерильним фізіологічним розчином і розведенням до мікробного навантаження 10^6 в 1 мл. В кожен пробірку з послідовними розведеннями прополісу додають по 0,1 мл приготованої бактеріальної суспензії, вміщують їх в

термостат на 24 години за температури 35 °С. У восьму та дев'яту стерильні пробірки наливають по 2 мл м'ясо-пептонного бульону та вносять по 0,1 мл бактеріальної культури (контроль на ріст бактерій в досліджуваних пробірках з м'ясо-пептонним бульоном без прополісу). В десяту та одинадцяті стерильні пробірки наливають по 2 мл м'ясо-пептонного бульону (контроль на стерильність). Контрольні пробірки витримують в термостаті 24 години за температури 35 °С. Далі візуально визначають наявність росту бактерій в досліджуваних та контрольних пробірках за помутнінням м'ясо-пептонного бульону і за наявністю осаду. В першій пробірці контроль на ріст бактерій у водному розчині прополісу. Росту бактерій не повинно бути. В десятій та одинадцятій пробірці росту бактерій не повинно бути.

Протимікробна дія визначається найменшою концентрацією прополісу, що повністю пригнічує ріст культури золотистого стафілококу.

У мікробіологічних дослідженнях водного витягу прополісу використано стандартні поживні середовища. Всі середовища готували у відповідності до вимог виробника (кількість порошку на 1 л, рН середовища, умови автоклавування та ін). Кожне середовище, що використовувалось у ході експерименту, перевірялось на ростові якості відповідно до нормативних документів.

Для проведення випробувань водного витягу прополісу на мікробіологічну чистоту використовували тіогліколеве напіврідинне середовище, рідке середовище Сабуро, тверді поживні середовища: поживний агар, середовище Сабуро.

Для ідентифікації патогенного стафілокока, синьо-гнійної палички та різних видів ентеробактерій – середовище Чистовича, кров'яний агар на основі поживного агару з додаванням дефібринованої крові або еритроцитарної маси, середовище Ендо.

Перед проведенням дослідження на мікробіологічну чистоту проводили випробування на відповідність ростових властивостей поживних середовищ. Поживні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів

мікроорганізмів (10-102 колонієутворюючих одиниць на мл середовища – КУО/мл). Ріст тест-культури мікроорганізму на даному середовищі через 20 год підтверджує його придатність для дослідної роботи. На середовище Сабуро засівали *Candida albicans*. На поживний агар – *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis*, на середовище Чистовича – *Staphylococcus aureus*, на середовище Ендо – *Escherichia coli*. Тіогліколеве середовище витримували в термостаті при температурі 35 °С впродовж трьох діб [38]. Ростові властивості поживних середовищ при інокуляції тест-мікроорганізмів перед випробуванням на мікробіологічну чистоту наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами	Умови культивування			
	Поживні середовища	Температура, °С	Тривалість культивування, год	Результати
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Чистовича	35	від 24 до 72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Ендо	35	від 24 до 72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Поживний агар	35	від 24 до 72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Поживний агар	35	від 24 до 72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	Сабуро	25	від 24 до 120	Морфологія колоній та клітин типова
Мікроорганізми не засівали	Тіогліколеве для контролю стерильності	35	від 24 до 72	Ріст штамів відсутній

Всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному визначенню штамів, а морфологія колоній при культивуванні на середовищах та морфологія клітин при мікроскопії була типовою. Тіогліколеве середовище відповідало вимогам на стерильність – ріст мікроорганізмів відсутній, середовище прозоре.

Визначення об'єму окислених речовин на 1 мг прополісу, йодного числа, антимікробної активності проводиться за вимогою споживача. Періодичність перевірки показників безпеки встановлюється у відповідності з МР 4.4.4–108. Контроль на наявність патогенних мікроорганізмів здійснюється органами держсанепідемнагляду в порядку державного санітарного нагляду згідно з методами, затвердженими МОЗ України. За незадовільних результатах випробувань хоча б за одним показником, проводять повторні випробування на виборці, взятій з тієї ж партії продукції. Результати повторних випробувань розповсюджуються на всю партію.

2.5 Методики визначення фізико-хімічних властивостей водного витягу прополісу

Водний витяг прополісу оцінювали за наступними фізико-хімічними показниками: прозорість, ступінь забарвлення, рН розчину, питома електропровідність, поверхневий натяг, механічні включення: невидимі та видимі частки, кількісне визначення.

Визначення ступеня забарвлення в ряду коричневий жовтий-червоний проводили візуально шляхом порівняння з відповідними еталонами у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок на білому фоні [37].

Визначення прозорості і ступеня каламутності водного витягу прополісу проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0 [37]. Розчин повинен бути прозорим у порівнянні з водою для ін'єкцій.

Визначення рН водного витягу прополісу проводили потенціометрично за допомогою рН-метру.

Показник заломлення (індекс рефракції) в експериментальних зразках водного витягу прополісу визначено при температурі 20 °С при довжині хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda = 589,3$ нм). Для проведення даного аналізу одержаний розчин водного витягу прополісу охолоджували до температури 20 °С і регомогенізували, після чого поверхню призми рефрактометра рівномірно покривали випробовуваним зразком і вимірювали показник заломлення через 2 хв використовуючи середнє значення двох вимірювань. Випробування проводили за допомогою рефрактометра ІРФ-22.

Питому електропровідність (к) зразків водного витягу прополісу характеризували значенням показника заломлення, відповідне вмісту води у субстанції, наведеному довіднику.

Визначення густини водного витягу прополісу проводили згідно з ДФУ 2.0 [37].

Визначення невидимих механічних включень у розчині проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0 [37]. Вміст зразків однієї вибірки після збовтування переливали спочатку в циліндр для визначення загального об'єму, а потім – в стакан приладу для забору проб. При необхідності, загальний об'єм аналізованого розчину доводили водою, вільною від часток. Для видалення бульбашок газу розчин витримували 3 хвилини, потім включали мішалку і аналізували послідовно три-чотири проби по 10 мл кожна. Результат першої проби відкидали. Потім підраховували кількість часток розміром ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм, ≥ 25 мкм, що приходяться на 1 мл досліджуваного розчину. Критерії оцінки водного витягу прополісу на вміст механічних включень методом світло блокування наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Критерії оцінки водного витягу прополісу на вміст механічних включень

Розмір механічних включень, мкм	≥ 10	≥ 25
Допустима кількість механічних включень в 1 мл	50	5

Для проведення одного вимірювання кількості невидимих механічних включень використовували 2 мл досліджуваного розчину. Результат аналізу обчислювали як середній з п'яти паралельних вимірювань.

Визначення видимих часток у водному витягу прополіса проводили візуально згідно з ДФУ 2.0 [37]. Розчини водного витягу прополісу не повині містити видимих механічних включень.

Отже, враховуючи теоретичні відомості, доступні в науковій літературі, хімічний склад водного витягу прополісу та аналізуючи вплив технологічних факторів на вихід фенольних сполук з прополісу-сирцю при отриманні БАД методом фракційно-диференційного екстрагування, встановлено такі закономірності [34-35]:

- значущий вплив на якість отриманих БАД має процес очищення від восків та смол, які є присутніми в прополісі-сирці;
- гідрофільними розчинниками екстрагується сума фенольних сполук, яка однакова у БАД і у водному витягу;
- при екстракції прополісу-сирця водою досягається необхідна ступінь його очищення від восків і смол.

Також існує можливість виробництва високоякісних БАД на основі прополісу шляхом виключення технологічних стадій осадження і сушіння та скорочення кількості екстрагентів.

Інтерпретація результатів фізико-хімічних досліджень з визначення електропровідності, рН, поверхневого натягу, адсорбції водного витягу прополісу, критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) і суми фенольних сполук у водному витягу прополісу, визначає якість водного витягу прополісу і відповідно БАД на його основі.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ, МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОПОЛІСУ

Розширення асортименту БАД на основі продуктів бджільництва є одним з пріоритетних завдань медицини та фармації. Саме розробка нових вітчизняних БАД належної якості може не тільки скоротити кількість експортованих препаратів на фармацевтичному ринку України, але й збільшити кількість імпортованої вітчизняної продукції. Технологія апіпрепаратів на основі прополісу-сирцю є досить складною, а для отримання субстанцій у більшості випадків – багатостадійною. Найбільш поширеними є процеси екстрагування прополісу для методів мацерації, фракційно-диференційного екстрагування та кріотехнології. При цьому технологічні властивості прополісу та фактори сильно впливають на процес екстракції фенольних сполук прополісу. Тому важливо досліджувати різні види екстрагентів при отриманні гідрофобної і гідрофільної фракції прополісу, їх хімічний склад [34-35].

3.1 Особливості технології виробництва БАД на основі водного витягу прополісу

Для одержання високоякісних БАД на основі прополісу, необхідно розраховувати раціональну кількість водного витягу прополісу та допоміжних речовин, а саме:

- концентрацію водного витягу прополісу (на підставі фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень);
- допоміжні речовини та їх концентрацію для одержання стабільного розчину (на підставі фізико-хімічних досліджень та розрахунків ізотонічної концентрації).

Для забезпечення високої якості БАД на основі прополісу необхідне дотримання наступного алгоритму:

- визначення найбільш значущих аспектів, які необхідно контролювати при виробництві;

- визначення меж, в яких можливо змінювати параметри технологічного процесу;

- гарантування того, що БАД на основі прополісу будуть виготовлятися у промислових і аптечних умовах, матимуть відповідну якість;

- встановлення критеріїв якості отриманого препарату за допомогою фізикохімічних, фармако-технологічних та мікробіологічних методів дослідження;

- вибір пакування та дослідження стабільності апіпрепарату, обґрунтування його терміну придатності та умов зберігання.

В якості допоміжних компонентів у технологіях виробництва БАД на основі прополісу застосовують речовини дозволені до застосування у складі готових лікарських засобів згідно з наказами МОЗ України. Наведемо деякі з них.

Поліетиленгліколь-400 (ПЕГ-400, Macrogola) являють собою суміш полімерів із загальною формулою $\text{H}-(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, де n – середня кількість оксіетиленових груп. Структурна формула: $\text{H}-(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $n = 8-10$. Молекулярна маса від 375 до 450. Прозора, в'язка, безбарвна, або майже безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою, легко розчинний в ацетоні, етанолі (96 %) і метиленхлориді, практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах.

Натрію хлорид (NaCl Natrii chloridum, Sodium Chloride) Кристалічний порошок білого або майже білого кольору; або безбарвні кристали, крупинки білого або майже білого кольору. Легко розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі. Молекулярна маса 58,44.

Вода очищена (Aqua purificata) – це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу. Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Хімічна формула – H_2O . Молекулярна маса – 18,02, рН від 5,0 до 7,0 (потенціометрично). Нітрати – не більше 0,00002 % (0,2 ppm);

алюміній – не більше 0,000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу; важкі метали– не більше 0,00001 % (0,1 ppm); бактеріальні ендотоксини– менше 0,25 МО/мл, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів. Використовується як розчинник та зв'язувальна речовина.

В таблиці 3.1 наведено склад та основні компоненти сучасних БАД [25-27].

Таблиця 3.1 – Сучасний склад та компоненти БАД

Дозволені	Заборонені
Харчові речовини	Рослини, що містять сильнодіючі, наркотичні або отруйні речовини
Міnorні компоненти (мікронутрієнти)	Речовини, не властиві їжі, харчовим і лікарським рослинам
Еубіотики і пребіотики	Неприродні синтетичні речовини
Рослини (харчові та лікарські)	Антибіотики
Продукти бджільництва	Гормони
Вуглеводи і продукти їх переробки	Потенційно небезпечні тканини тварин, їх екстракти і продукти
Мінеральні речовини	Тканини та органи людини

Згідно табличних даних, продукти бджільництва відносяться до дозволених компонентів, які входять до складу БАД, тому є перспективними для дослідження.

Прополіс – клейка смолиста речовина з приємним запахом. Це продукт переробки бджолами смолистих речовин рослинного походження. Бджоли збирають смолисті виділення бруньок, листів, стебел рослин, додають до них секрет травних залоз, віск, оболонки пилкових зерен. У результаті такої переробки одержують прополіс, який використовують для обладнання гнізда,

полірування воскових комірок, склеювання рамок, корпусів, замащування щілин, підтримування санітарного стану вулика завдяки його бактерицидній дії [3, 4, 9].

Хімічний склад прополісу залежить від виду рослин, з яких він зібраний. Найякіснішим вважається прополіс без сторонніх домішок, що має смолисту масу з блискучою поверхнею та характерний запах, що нагадує запах бруньок дерев. За органолептичними ознаками прополіс відрізняється від воску та інших продуктів бджільництва [3, 4]. Вимоги до якості прополісу наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Якісні показники прополісу

Показник	Характеристика
Зовнішній вигляд	Грудки або дрібняк різного розміру
Колір	Коричневий, зелений, бурий, сірий, темно-коричневий, темно-зелений
Запах	Своєрідний – смолистий, приємний, ароматний (суміш запаху меду, духмяних трав, хвої, бруньок тополі)
Смак	Гіркувато-приємний
Структура	Щільна, на зламі неоднорідна
Консистенція	В'язка, клейка (за температури від 20 до 40 °С, тверда, крихка (за температури 15 °С і нижче)
Густина, г/см ³	від 1,120 до 1,187
Вміст воску, %	не більше 15
Механічних домішок (деревина, тіла бджіл), %	5
Бактерицидний титр за <i>Staphylococcus pyogenes aureus</i> 209 мг/мл	не більше 0,2
Якісні реакції на наявність флавоноїдних сполук	Позитивні

Як видно з таблиці, колір прополісу залежить від складових частин і частіше буває коричневим, бурим, зеленим, сірим з різноманітними відтінками. Запах прополісу стійкий і не втрачається протягом кількох років – нагадує прянощі. На смак – гіркуватий, терпкий. Консистенція його змінюється за температурою: при температурі менше 15 °С він твердий і легко кришиться; в бджолиному гнізді, де температура більше 30 °С, – м'який, пластичний; при підігріванні до 70 °С розплющується; за температури 80 °С – плавиться.

Прополіс добре розчиняється в етиловому і метиловому спиртах, бензині, скипидарі, ефірі і ацетоні. Екстрагується в рослинних і тваринних жирах за температури від 80 до 100 °С. До складу прополісу входять органічні кислоти, рослинні смоли, бальзами, дубильні речовини, ефірні масла, віск, квітковий пилок, механічні домішки, зольні елементи, флавоноїди [5, 8, 9].

Кількість прополісу в гнізді залежить від породи бджіл, природно-кліматичних умов і сезону року. Багато збирають прополісу кавказькі, поліські, менше – українські і карпатські породи бджіл. У природі в готовому вигляді прополісу не має. Через збільшення потреби в прополісі наприкінці літа, бджоли інколи приносять у вулик деякий сурогат, наприклад, мазут, гудрон та інші клейкі речовини, що погіршують його якість [3, 4]. Тому для виготовлення високоякісних БАД на основі прополісу, важливим є забезпечення певних фізико-хімічних, мікробіологічних властивостей прополісу.

3.2 Механізм біологічної дії фенольних сполук і перспективи їх застосування при створенні ефективних БАД

Підвищена проникність, крихкість капілярів, наявність запальних процесів, зниження тонусу функціонування тих чи інших органів, є досить поширеними симптомами переважної більшості інфекційних, вірусних, токсичних уражень, а при ряді хвороб і патологічних станів грають істотну патогенетичну роль [8, 9, 39]. Широкий діапазон, ефективність дії, економічність технології виділення природних фенолів, зокрема, що проявляють і капіляророзміцнювальну активність,

прогнозують значні можливості їх використання в медичній практиці. Чималу роль якісної терапії фенольних сполук при токсичних впливах можуть зіграти і стимуляція знешкоджуючої функції печінки, секреції шлункового соку, жовчі, а також утворення відповідних комплексів з іонами важких металів і багатьма токсинами.

Механізм біологічної дії природних фенолів різнобічний. Прояв активності даної групи речовин, функціональний взаємозв'язок з аскорбіновою кислотою, свідчать про безпосередню їх участь у процесі обміну речовин. Наприклад, перехід аскорбінової кислоти в дегідроформу під впливом цитохромоксидаз відбувається при наявності фенолів. У той же час утилізація організмом даного класу сполук і аскорбінової кислоти здійснюється за обов'язкової участі гормонів кори надниркових залоз. З огляду на те, що природні феноли збільшують міцність кровоносних капілярів і зменшують їх проникність, будучи природними синергістами аскорбінової кислоти, існує думка про біологічний ефект Р-вітамінних препаратів, обумовлений стабілізацією аскорбінової кислоти, як антиоксидантом від процесу окислення. Доведено, що природні феноли стабілізують адреналін в крові, а такі представники як натрію галлат, комплекс катехінів чаю, кверцетин, рутин та ін., мають власну симпатоміметичну дію [40].

Порівняно добре вивчена протизапальна активність флавоноїдів, здатність їх мобілізувати в живому організмі власні процеси гомеостазу [8, 9, 30]. Капіляррозміцнювальний і протизапальний ефекти природних фенолів вже в даний час знаходять досить широке застосування в клінічних умовах при лікуванні ревматизму, діабету, гіпертонічної хвороби, при геморагічних синдромах різної етіології, токсикозах вагітності, бактеріальних інфекціях, ретинопатіях, поліомієліті, вірусному гепатиті, нефриті, хворобах шкіри та ін.

Поєднання місцевої заспокійливої, протизапальної, антимікробної, в'язучої дії на слизову і спазмолітичну активність, обумовлює противиразковий характер флавоноїдів, фенолкарбонових кислот, кумаринів, як в експерименті, так і в клініці, що підтверджується даними в досліджах з рутином; з флавоноїдами солодки; з кумаринами і хромоном; з флавоноїдами і фенолкарбоновими

кислотами. Що ж стосується десенсибілізуючої дії препаратів вітаміну Р, то, мабуть, в основі його механізму, поряд зі здатністю ущільнювати мембрани і пригнічувати гіалуронідазу, лежить наявність ефекту зниження реактивності периферичних рецепторів по відношенню до гістаміну.

Можна також вважати встановленим існування антистатичної дії природних фенольних сполук, що характеризується ущільненням судинно-тканинних бар'єрів і стимуляцією детоксичної функції печінки [39, 40]. Дослідження біологічної дії природних фенолів – рутину, кверцетину, госсиполу і харчових антиокислювачів – пропілгалату і іонолу показали, що більшість з них гальмує протікання різних біосинтетичних процесів і проявляє радіозахисну і протипухлинну дію. При цьому вдалося в ряді випадків показати безпосередній зв'язок між біологічною дією, фізико-хімічними властивостями і будовою досліджуваних сполук.

Розглядаючи активність речовин в ряду флавонола в порядку збільшення кількості гідроксильних груп в кільці А і В слід зазначити, що прояв протівірусної активності спостерігається у з'єднань, що мають гідроксильні групи в кільці А (апигенін, акацетин, лютеолін). Наявність додаткових гідроксильних груп в положенні 6 і 8 кільця А призводить до різкого зниження лікувального ефекту. При аналізі найбільш активних компонентів виявлений флюороглюциновий фрагмент молекули, що обумовлює специфічність дії. Поряд з цим встановлено зв'язок вірусоінгібуючої активності в залежності від ступеня окислення кільця С і, навпаки, його відновлення до флавонона, призводить до зниження біологічної дії, а окислення до флавонола – повної втрати активності (нарінгенін-апигенін-кемпферол) [41, 42].

Різне зниження вірусоінгібуючих властивостей глікозидованих флавононів пояснюється зменшенням агліконової частини молекули глікозиду, з одного боку; і блокуванням гідроксильної групи в 7 положенні, з іншого боку. (О-глікозиди), так як С-глікозиди проявляють при цьому порівняно більш виражену активність (апигенін – 7-тікозид сапонаретін). Результати дослідження показують, що вільна гідроксильна група в 7 положенні похідних гамма-пірона має основне

значення і вірусоінгібуючу дію проявляє не глікозид, а аглікон після його гідролізу в організмі або культурі клітин [40].

На сьогодні доведено, що фенольні сполуки прополісу визначають полівалентність його лікувальної дії. Так було вивчено антивірусну активність водного витягу прополісу по відношенню до аденовірусів, коронавірусів і вірусів візикулярного стоматиту. Було доведено, що препарат прополісу знижує в 4-8 разів титр гемаглютининів коронавірусу. Встановлено максимально переносиму концентрацію для культури клітин людського і тваринного походження, яка складає – 1 % [41, 42].

Дослідженнями з порівняльної біологічної активності ряду індивідуальних і сумарних фенольних сполук з солодки голої, каштана кінського і цмину піщого доведено, що сумарні препарати флавоноїдів «Флавазид» і «Ліквіритон» при лікуванні запальних набряків є більш ефективними, ніж виділені з них індивідуальні сполуки – кемпферол, ліквіритин, ліквіритигенін, лікуразид. Аналогічні співвідношення активності характерні для спазмолітичної і противовиразкової дії флавоноїдів з солодки [40, 41]. Різнобічну біологічну активність мають і кумарини, які також відносяться до класу фенолів. Наприклад, ескулетин, ескулін надають Р-вітамінну дію; а фурукумарини – пейцеданін, атаманін, ксантотоксин, бергаптен, ізопімпіnellін і інші знижують кров'яний тиск, не надаючи при цьому істотного впливу на діяльність серця.

Деякі фурукумарини є і протипухлинними лікарськими засобами. Природні кумарини мають і широкий спектр антимікробної дії. Доведена їх виражена антикоагулянтна активність. Схильність до легкої віддачі електрона і протона (наявність в молекулі системи сполучених С–С, С–О зв'язків і С=О групи) роблять феноли ефективними нейтралізаторами вільних радикалів. Окиснення фенольних речовин протікає по двох напрямках: шляхом додаткового гідроксилювання бензольного кільця з наступною його деструкцією, або шляхом утворення феноксильних радикалів і окисненням в хінони, димеризацією і полімеризацією. Зазначені реакції каталізуються певними групами ферментів але можливо і самоокисненням фенолів атмосферним киснем без їх участі [41,42].

Біологічна дія фенолів, залежить не тільки від реакції з їх тіоловими групами білків, але і комплексоутворенням з іонами мікроелементів, що входять до складу активних центрів більшості окислювально-відновних ферментів. Періодично змінюючи свою валентність, ці іони виступають в якості донорів і як акцептори протонів або електронів, сприяють їх перерозподілу по дихальному ланцюгу, проявляючи, таким чином, участь в процесах тканинного дихання. Крім того фенольні сполуки мають властивості широких інгібіторів ферментів з конкурентною, оборотною в умовах *in vivo* нетривалою дією, чим, очевидно, і пояснюється їх дуже низька токсичність, фактор який є досить значущим з урахуванням сучасних вимог при створенні нових високоефективних БАД у різних випускних формах.

3.3 Характеристика та перспективи застосування прополісу в рецептурах сучасних БАД

В останні роки в Україні, як і у багатьох країнах світу (Канаді, Франції, Німеччині, Італії, США, Швеції, Польщі, Болгарії, Румунії та ін.), спостерігається підвищений інтерес практичної медицини та фармації до апітерапії. Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили, що продукти бджільництва (мед, прополіс, маточне молочко та ін.) містять значну кількість біологічно активних речовин, які проявляють лікувальні властивості і з давніх часів використовуються як унікальні природні лікарські засоби [5, 9, 23].

Пріоритет в області технологічних та фізико-хімічних досліджень продуктів бджільництва, зокрема в одержанні біологічно активних стандартизованих субстанцій та створенні на їх основі нових лікарських апіпрепаратів, розробці монографій до Державної фармакопеї, Державних стандартів та технічних умов і технологічних регламентів, в Україні належить науковій школі академіка Української АН, Лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки – О. Тихонова [33, 34].

Проявляючи фармакологічну дію та широкий спектр протизапальних, протипухлинних, імуномодулюючих, регенеруючих та ін. властивостей, продукти бджільництва з успіхом використовуються у традиційній і народній медицині, косметології, харчовій промисловості та інших галузях економіки. Відомі лікарські засоби, що містять біологічно активні стандартизовані субстанції продуктів бджільництва, а саме фенольний гідрофобний препарат прополісу (Praeparatum Propolis phenohydrophobum, РП UA/4505/01/01, Наказ № 730 від 19.07.2016 р.), мед порошкоподібний (МП) (ТУ У 10.8-39834691- 001:2015) та ін., мають значний попит у споживачів у зв'язку з їх високою терапевтичною активністю та відсутністю побічних дій.

Проблемі вивчення біологічної доступності і специфічної активності прополісу та препаратів на його основі, що застосовуються в медицині і фармації присвячено ряд наукових публікацій [39-42]. Цей напрямок став актуальним для більшості наукових лабораторій і науково-дослідних інститутів, які працюють в галузі пошуку нових лікарських засобів на основі природної лікарської сировини. Ці дослідження потребують глибокого і всебічного аналізу різних шкіл науковців для створення новітніх технологій і складів високоефективних нетоксичних та доступних препаратів, до складу яких входять продукти бджільництва, зокрема прополіс. Тому, їх піддавали глибоким доклінічним фармакологічним дослідженням. Зокрема, гостру і хронічну токсичність прополісу та його препаратів (водні та спиртові екстракти) визначали відповідно до методичних рекомендацій [41, 42]. Встановлено, що при разовому введенні (гостра токсичність) препаратів всередину; підшкірно в дозах 1 мл на 20 г маси тварини і внутрішньочеревно в дозах 0,5 – 10 мл/кг для білих мишей, а для кроликів 10 – 40 мл/кг і при внутрішньовенному – в дозах 0,005-1 мл/кг не спостерігалось явищ інтоксикації. Водні екстракти прополісу виявилися нетоксичними при внутрішньовенному введенні. Максимально переносима доза спиртового розчину прополісу при внутрішньовенному введенні склала 5 мл/кг, при внутрішньочеревному – від 25 до 30 мл/кг. У всіх випадках токсичність спирту етилового (контроль) і 20 % спиртового розчину прополісу була ідентичною, що

вказує на залежність властивостей токсичності спиртового розчину прополісу від наявності у його складі спирту, а не від самого прополісу.

Для з'ясування питання переносимості прополісу тваринами при систематичному тривалому застосуванні (хронічна токсичність), кроликам обох статей масою від 1,5 до 4 кг вводили 20 % спиртовий розчин в розведенні (1: 2) 3 рази на день протягом місяця. У всіх серіях дослідів не спостерігалось змін загального стану тварин та зменшення в масі. При розтині не виявлені закономірні зміни ставлення маси органів тварин до маси тіла. Під час гістологічного дослідження внутрішніх органів не було відзначено будь-яких специфічних відхилень. Поряд з цим кожні 5 днів проводився аналіз крові з підсвіткою лейкоцитів, еритроцитів, лейкоцитарної формули і колориметричних змін кількості гемоглобіну; визначався час згортання крові (метод Базанова) і протромбіновий індекс по Квіну. Результати дослідів показали, що введення спиртового розчину прополісу в зазначених дозах не змінює морфологічний склад крові, кількість гемоглобіну, часу згортання крові та протромбінового індексу.

Паралельні досліді на білих мишах дали аналогічні результати. При контрольному гістологічному дослідженні внутрішніх органів не було виявлено будь-яких патоморфологічних змін і особливостей. Таким чином, доведена відсутність вираженої гострої і хронічної токсичності препаратів прополісу. Разом з тим, за останнє десятиліття виявлена і побічна дія деяких препаратів, які містять прополісу, що виявляється в уповільненні дихання, збільшенні ритму серцевої діяльності, зниження кров'яного тиску, а також алергічних реакціях.

Враховуючи особливості фізико-хімічних, технологічних і біологічних властивостей фенольних сполук прополісу, одним з головних завдань при виробництві високоефективних БАД є умови переробки даного продукту бджільництва з метою отримання економічно доступної полівалентної фракції.

Технологія приготування БАД в аптечних умовах являється є доволі складною, оскільки не завжди можливо виконати основні вимоги, запропоновані до даної конкретних випускних форм – стерильність, стійкість при зберіганні,

ізотонічність, відсутність механічних домішок, випуск в сучасній зручній для прийому упаковці.

Відомо декілька способів отримання біологічно-активних поліфенольних сполук з прополісу, які мають принципові відмінності. У технологіях виробництва водного витягу прополісу важливо враховувати фізико-хімічні, мікробіологічні властивості як лікарської сировини, для одержання високоякісних БАД.

3.4 Дослідження показників якості прополісу

Показники якості прополісу регламентуються Національним Стандартом України – технічними умовами 4662:2006 «Прополіс», розробленими в Національному фармацевтичному університеті, м. Харків [35]. Згідно ТУ 4662:2006 «Прополіс» за органолептичними показниками прополіс-сирець має відповідати вимогам, зазначеним в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Органолептичні показники прополісу

Назва показника	Характеристика
Зовнішній вигляд	Грудки, крихти або брикети
Колір	Темно-зелений, коричневий, зеленувато-коричневий, бурий, сірий з зеленуватим, жовтим або коричневим відтінком
Запах	Смолистий (суміш запахів меду, хвої, тополі)
Смак	Гіркий, дещо пекучий, терпкуватий
Структура	Щільна, на зламі неоднорідна

За фізико-хімічними властивостями прополіс має відповідати нормам, зазначеним в таблиці 3.4.

Слід зазначити, що при очищенні прополісу від механічних домішок не допускається термічна обробка.

Таблиця 3.4 – Фізико-хімічні властивості прополісу

Назва показника	Норма	Точність методу, %	Метод контролю
Густина за температури 20 °С	від 1,120 до 1,187	0,5	10.3
Масова частка механічних домішок, %	Не більше 15	1	10.4
Масова частка воску, %	Не більше 15	1	10.4
Масова частка флавоноїдних та інших фенольних сполук, %	Не менше 25	1	10.5
Об'єм окислених речовин на 1 мг прополісу, см ³	Не менше 0,6	2	10.6
Йодне число, %	Не менше 35	2	10.7
Антимікробна активність, мг/см ³	Не більше 5,0	–	10.8

Вміст токсичних елементів, пестицидів та радіонуклідів в прополісі повинен відповідати вимогам відповідних нормативних документів і не перевищувати допустимі показники, що зазначені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Допустимі показники безпеки прополісу

Назва показника	Допустимі рівні
1	2
Токсичні елементи, мг/кг	
Свинець	не більше 1
Кадмій	не більше 0,05
Миш'як	не більше 0,5

Кінець таблиці 3.5

1	2
Пестициди (у перерахуванні на суху речовину), мг/кг	
ДДТ (сума ізомерів)	не більше 0,005
Гексахлоран (сума ізомерів)	не більше 0,005
Радіонукліди, Бк/кг	
137 Cs	не більше 600
90 Sr	не більше 200

За мікробіологічними показниками прополіс повинен відповідати вимогам, зазначеним в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Мікробіологічні показники прополісу

Назва показника	Норма
Загальна кількість мезофільних аеробних і факультативних мікроорганізмів, КУО в 1 г	не більше $2,5 \cdot 10^4$
Плісневі гриби, КУО в 1 г	не більше 100
Патогенні мікроорганізми, в т.ч. бактерії роду Сальмонела, в 50 г	Не допускаються
Бактерії групи кишкових паличок (коліформи) в 0,1 г	Не допускаються

Вміст суми фенольних сполук має бути не менше 25 %.

Прополіс-сирець, та водний витяг прополісу, що відповідають встановленим вимогам використовували для проведення досліджень.

Відомо декілька технологій отримання гідрофільних фенольних сполук прополісу.

Технологія 1: охолодження прополісу-сирцю, його подрібнення до порошкоподібного стану, обробка прополісу-сирцю водою при масовому співвідношенні порошкоподібного прополісу та води 1:10, поступове підвищення

температури суміші, з наступним охолодженням та зніманням з поверхні воскових компонентів, які сплили та застигли, фільтрування.

Операції обробки водою, нагрівання суміші, охолодження та знімання застиглих воскових компонентів проводять до 5 разів, отримані витяжки об'єднують, випарюють на роторному випарнику до вмісту 2 % фенольних сполук в розчині.

Технологія 2: із застосуванням органічних розчинників полягає у послідовній багаторазовій обробці прополісу-сирцю петролейним ефіром, хлороформом, абсолютним спиртом, спиртові витягнення упарюють у вакуумі, а одержаний залишок розчиняють у безводному ацетоні, додаючи згодом дистильовану воду, водно-ацетонові розчини випарюють та багаторазово обробляють етилацетатом, зневоднюють, розводять хлороформом і осаджують цільовий продукт петролейним ефіром. Отриманий порошкоподібний препарат, який являє собою сипучий продукт жовтого кольору, розчинний у воді та спирті і інших органічних розчинниках із запахом польових квітів. Не розчиняється у петролейному ефірі.

Технологія 3: зі зміною екстрагенту та температурних режимів. Для отримання біологічно-активних поліфенольних сполук використовують воду очищену та фільтрувальні мембрани. Отримана рідина полівалентної фармакологічної активності, стабільна в процесі зберігання при різних температурних режимах (від 0 до 25 °C). Мутно-опалесцентна рідина темно-сірого кольору із зеленувато-коричневим відтінком і запахом прополісу.

У результаті використання технології 2, одержують порошок, який для виробництва рідких БАД, потрібно розчинити у воді для створення розчину заданої концентрації (0,5 %), його профільтрувати, розфасувати та простерилізувати.

Використання технології 3 дозволяє отримати стандартизовану рідину, яку необхідно стерильно профільтрувати та розфасувати. Водний витяг прополісу, отриманий за цією технологією включає в себе необхідну кількість гідрофільних фенольних сполук прополісу. Використання технології 3 дозволяє економніше та

ефективніше використовувати сировину – прополіс. При проведенні технології за 3 присутня безпека виробництва.

З точки зору безпеки виробництва та охорони праці технологія 2 пов'язана з використанням легкозаймистих та небезпечних для організму людини речовин. Петролейний ефір, ацетон, етилацетат та етанол відносяться до легкозаймистих речовин та прекурсорів. Для їх зберігання та використання необхідно дотримуватися певних правил. При роботі слід застосовувати індивідуальні засоби захисту (костюм бавовняний, черевики шкіряні, рукавиці, окуляри захисні; на зовнішніх роботах взимку – додатково куртку і штани ватяні). При перевищенні гранично допустимої концентрації розчинника в повітрі робочої зони застосовують протигаз фільтруючий, або ізолюючий відповідно до типових норм.

При роботі з етилацетатом повинні застосовуватися герметичні апарати та обладнання. Важливо використовуватися індивідуальні захисні засоби (рукавички, окуляри, фільтруючий промисловий протигаз марки А). В приміщеннях для зберігання і застосування забороняється поведіння з відкритим вогнем; штучне освітлення має бути у вибухонебезпечному виконанні. Усі роботи по розкриттю бочок і резервуарів повинні проводитися інструментами, що не дають при ударі іскру, а саме з мідним покриттям або виготовленими з кольорового металу. Забороняється злив і перекачування за допомогою стиснутого повітря. Обладнання, змішувачі, комунікації, насосні агрегати повинні бути герметичними, що виключають потрапляння продукту в робоче приміщення. Приміщення, в якому проводять роботи, повинні бути обладнані припливновитяжною вентиляцією. Окрім того, петролейний ефір, ацетон і хлороформ (прекурсори) є токсичними для організму людини, працювати з ними необхідно з обережністю у добре провітрюваних приміщеннях і у захисному одязі.

Крім того, необхідно враховувати, що оплата працівників на виробництві із шкідливими умовами праці повинні виплачуватися з певною надбавкою. Законодавством передбачені надбавки від 4 до 12 % в залежності від ступеню

небезпеки та шкідливості речовин, які застосовуються у виробництві. У випадку з петролейним ефіром надбавка може бути у межах від 8 до 12 %. Крім того, додаткових видатків потребує створення безпечних умов праці, контроль вмісту шкідливих речовин у повітрі робочих зон, забезпечення працівників захисним одягом та спеціальними засобами тощо.

Також на якість кінцевої продукції БАД на основі прополісу будуть впливати фізико-хімічні властивості водного витягу прополісу. Тому визначали питому електропровідність, рН, поверхневий натяг, показник заломлення, які у подальшому можуть слугувати критерієм оцінки впливу критичних технологічних параметрів на його якість. Одержані дані використали для визначення критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) у водному розчині прополісу і встановлення оптимальної концентрації фенольних сполук.

3.5 Визначення колоїдно-хімічних властивостей водного витягу прополісу

Рухливість іонів гідрофільної фенольної фракції (суми фенольних сполук) у водному витягу прополісу визначалася ступенем електропровідності, як одного з критеріїв оцінки її проникаючої здатності через слизові оболонки. Поряд з цим також вивчали залежність величин еквівалентної ν і питомої χ електропровідностей розчинів в залежності від концентрації фенольних сполук (таблиця 3.7). Потрібні концентрації суми фенольних сполук у водному витягу прополісу досягали шляхом розведення концентрованого розчину водою у межах від 0,005 % до 2 %, що відповідає вмісту від $0,16 \cdot 10^{-3}$ моль/л до $66 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

З наведених даних в таблиці 3.7 видно, що питома електропровідність розчинів зі збільшенням концентрації фенольних сполук прополісу підвищується і відповідно зменшується показник еквівалентної електропровідності.

Таблиця 3.7 – Залежність електропровідності розчинів водного витягу прополісу від концентрації суми фенольних сполук

С, моль/л, 10^{-3}	С, %	Опір розчинів, R, ом	Питома електропровідність, $\chi, 10^2 \text{ ом}^{-1} \text{ м}^{-1}, 10^{-3}$	Еквівалентна електропровідність, $\nu, 10^2, \text{ ом}^{-1} \text{ м}^2 \text{ г/екв}^{-1}$
0,16	0,005	11520	4,2	244
0,33	0,01	6202	7,01	205
0,66	0,02	5824	8,26	121
1,6	0,05	5020	9,58	56,5
3,3	0,1	4484	1,1	31,9
6,6	0,2	3850	1,3	18,2
16,0	0,5	2291	2	12,1
33	1	1572	2,96	9
66	2	1122	4,2	6,1

Залежність значення рН водного витягу прополісу від концентрації суми фенольних сполук представлено на рисунку 3.1.

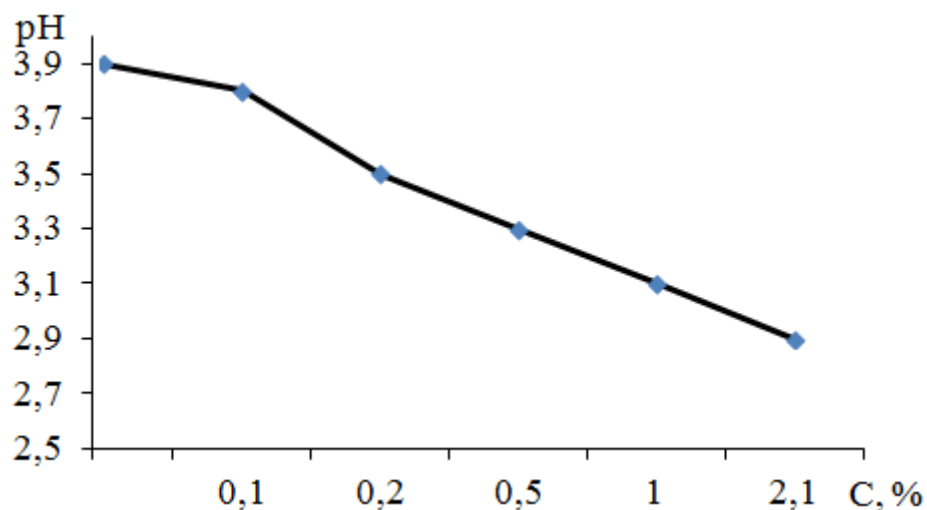


Рисунок 3.1 – Залежність рН розчинів водного витягу прополісу від концентрації суми фенольних сполук

Відповідно до рисунку 3.1 водний витяг прополісу має кисле середовище, причому кислотність розчину зростає прямопропорційно концентрації суми фенольних сполук.

Поверхневий натяг розчинів є одним з критеріїв, за яким можна оцінювати ступінь всмоктування препарату в тканинах організму при будь-яких методах його введення. Результати вимірювання поверхневого натягу наведено на рисунку 3.2.

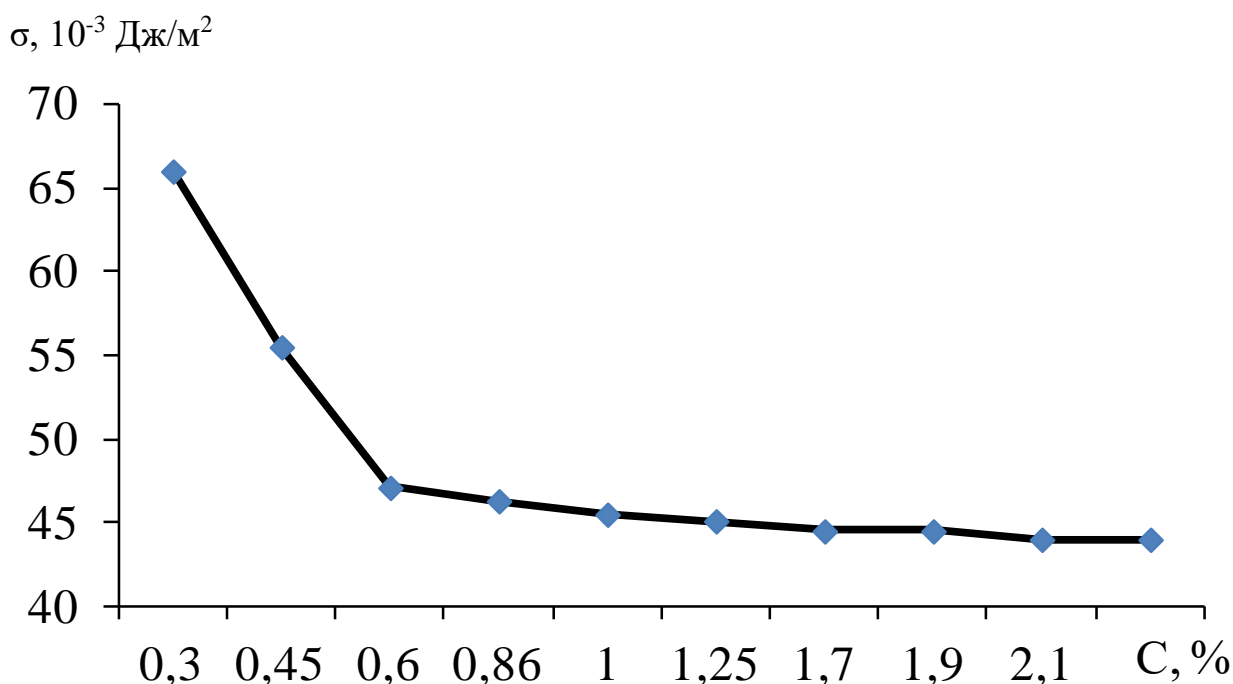


Рисунок 3.2 – Залежність поверхневого натягу σ , 10^{-3} Дж/м² розчинів водного витягу прополісу від концентрації

Одержані результати на рисунку 3.2 дозволяють стверджувати, що комплекс фенольних сполук, які входять до складу водного витягу прополісу, мають високу адсорбційну здатність. Судячи з концентраційної залежності поверхневого натягу досліджуваних розчинів водного витягу прополісу, фенольні сполуки, що входять до складу витягу, мають досить високу поверхневу активність, і внаслідок цього будуть добре адсорбуватись на поверхні розділу фаз.

При збільшенні концентрації фенольних сполук істотно знижується поверхневий натяг розчинника (води) від $68,96 \cdot 10^{-3}$ Дж/м² до $44,6 \cdot 10^{-3}$ Дж/м² відповідно.

Відомо [43], що показник заломлення залежить від природи, густини і концентрації речовини, типу розчинника, температури та інших факторів і являє собою дуже корисну фізико-хімічну характеристику. У зв'язку з цим була вивчена залежність показника заломлення від концентрації водного витягу прополісу n , в широкому інтервалі концентрацій.

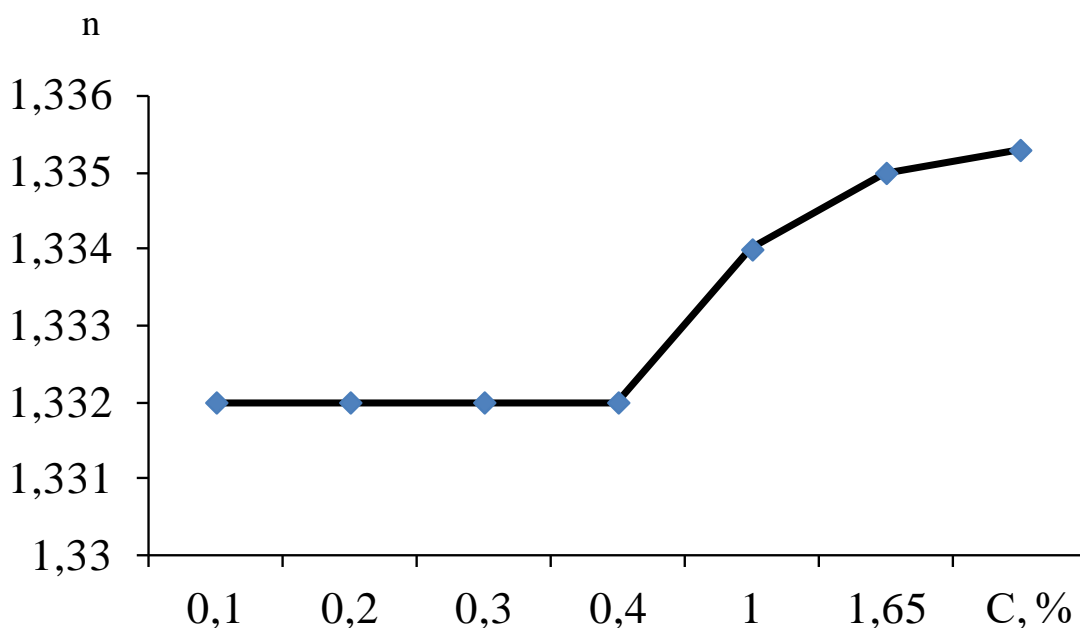


Рисунок 3.3 – Залежність показника заломлення n , розчинів водного витягу прополісу від концентрації

Відповідно до рисунку 3.3, із зростанням концентрації C , % водного витягу прополісу показник заломлення n , збільшується. Показник заломлення, зокрема, зв'язаний пропорційною залежністю з концентрацією речовин у розчині і це широко використовують у фармації для кількісного аналізу лікарських форм.

Під час експериментальних досліджень спостерігалось випадіння осаду у розчинах водного витягу прополісу з концентрацією понад 1 %, що передбачає утворення дисперсної системи. Тому подальші дослідження проводили з концентрацією розчинів від 0,1 % до 1 %.

Концентрація, що відповідає появі у розчині міцел, називається критичною концентрацією міцелоутворення (ККМ) і є найважливішим параметром, що характеризує властивості розчинів, особливо при приготуванні стабільних рідких лікарських форм.

Досліджені концентраційні залежності фізико-хімічних, колоїдних властивостей водного розчину прополісу (рисунки 3.2, 3.3) дозволили визначити критичну ККМ для речовин, які входять до складу водного витягу прополісу. На рисунку 3.4 наведено залежність поверхневого натягу σ від логарифму концентрації водних розчинів прополісу. Подібні залежності одержано для показника заломлення n для водних розчинів прополісу.

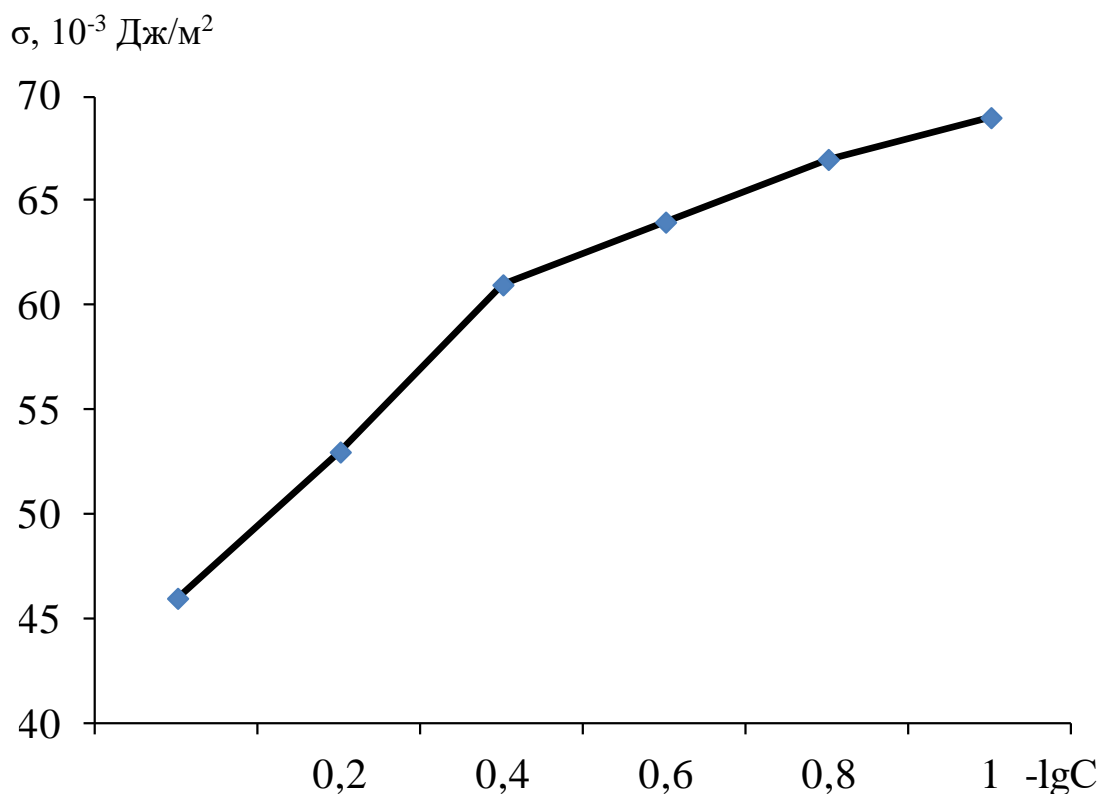


Рисунок 3.4 – Залежність поверхневого натягу σ від логарифму концентрації водних розчинів прополісу

Наявність різких зламів на кривій $\sigma = f(-\lg C)$, в інтервалі концентрацій від 0,45 до 0,5 % пов'язана із зміною стану компонентів системи (рисунки 3.2 та 3.3).

При концентраціях менших 0,5 % маємо істиний розчин, в якому значення ККМ відповідає істинній розчинності речовин, котрі входять до водного витягу прополісу, а при більш високих концентраціях ніж 0,5 % утворюється міцелярна колоїдна система. Фізико-хімічні властивості водних розчинів прополісу змінюються стрибком в області, яка відповідає утворенню міцел. Одержані експериментальні дані добре узгоджуються із фазовою теорією міцелоутворення, згідно із якою вважається, що при міцелоутворенні виникає нова фаза із граничною дисперсністю [43].

Крім того, експериментально встановлено випадання осадів у розчинах з масовою долею прополісу понад 0,5 %. Це підтверджує утворення термодинамічно нестійкої системи, що також узгоджується із сучасною теорією дисперсних систем.

Таким чином, на підставі отриманих даних, у розчинах водного витягу прополісу відбувається процес міцелоутворення фенольних сполук в межах від 0,45 до 0,5 %. Критична концентрація міцелоутворення водних розчинів прополісу склала 0,5 % (відносна помилка фізико-хімічних вимірювань $\pm 10\%$).

Дана концентрація може бути граничною при виробництві БАД в рідкій формі на основі прополісу. Враховуючи економічну доцільність отримання гідрофільної фракції прополісу у вигляді водного витягу прополісу при комплексній переробці прополісу-сирцю, із застосуванням новітніх технологій, дану концентрацію можливо застосовувати при створенні стандартизованих біологічно активних засобів вітчизняного виробництва.

3.6 Оцінка ефективності протимікробної дії біологічно активних препаратів на основі водного витягу прополісу

Мікробіологічним показником якості препаратів на основі водного витягу прополісу є стерильність. Однак при розкритті упаковок, стерильність порушується. Для дотримання мінімально допустимого рівня мікробного забруднення після розкриття первинної упаковки, до складу біологічно активних

засобів в багатодозових контейнерах вводять протимікробні консерванти. Вони разом з основним призначенням (ефективність протимікробної дії) повинні бути хімічно стабільними в розчині, сумісними із компонентами БАД. Якщо сам препарат володіє протимікробними властивостями то протимікробні консерванти не вводять до складу.

На етапі створення БАД, необхідно проводити дослідження мікробіологічної чистоти, яка забезпечує захист від небажаних ефектів, що можуть виникнути в результаті мікробного забруднення препарату або росту в ньому числа життєздатних мікроорганізмів у процесі використання та зберігання [25-27].

Критерієм оцінки протимікробної дії біологічно активних препаратів на основі водного витягу прополісу є зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у зразках за визначений період часу після їх інокуляції. Відповідно до вимог ДФУ [38], для безпечного застосування препаратів на основі водного витягу прополісу існує два критерії оцінки протимікробної дії – критерій А та критерій В.

За критерієм А логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через 6 год, повинен складати не менше 2; через 24 год. – не менше 3; через 28 діб – не повинен визначатися. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів через 7 діб повинен складати не менше 2. Далі число життєздатних клітин не повинне збільшуватися. Критерій А відповідає ефективності, що рекомендують. В тому випадку, якщо критерій А не може бути досягнутим, наприклад, через підвищення ризику несприятливих впливів, біологічно активний препарат повинен задовольняти критерій В. За критерієм В логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через 24 год, повинен складати не менше 1; через 7 діб – не менше 3; через 28 діб – число життєздатних клітин не повинне збільшуватися. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів через 14 діб повинен складати не менше 1. Далі число життєздатних клітин не повинне збільшуватися. Для визначення протимікробної дії препаратів досліджували

розчини водного витягу прополісу. Результати експериментальних досліджень представлені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Протимікробня дія розчинів водного витягу прополісу

Експозиція	Вимоги ДФУ, (Log зменшення)		Число мікроорганізмів, КУО/мл (Log зменшення)			
	Число бактерій КУО/мл	Число грибів КУО/мл	S. aureus АТСС 6538	P. aeruginosa АТСС 9027	C. albicans АТСС 885- 653	A. niger АТСС 16404
Вихідне навантаження	$1 \cdot 10^5 -$ $1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^5 -$ $1 \cdot 10^6$	$4,5 \cdot 10^5$	$4,5 \cdot 10^5$	$3,4 \cdot 10^5$	$5,5 \cdot 10^5$
6 годин	2/–	–	1,7	Життєздатні клітини тест- мікроорганізмів в не виявлені	–	–
24 години	3/1	–	Життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені		0,67	0,22
7 діб	–/3	2/–	Життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені			
14 діб	–	–/1	Життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені			
28 діб	Число життєздатних клітин не збільшується		Життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені			

Слід зазначити, що життєздатні клітини бактерій не визначалися через 24 години та при наступних висівах. Життєздатні клітини грибів не визначалися через 7 діб та при наступних висівах.

За результатами таблиці 3.8, ефективність протимікробної дії розчину водного витягу прополісу знаходилась на рівні критерію А. Найменша ефективність спостерігалася за відношенням *S. aureus*, для якого логарифм зменшення числа життєздатних клітин через 6 годин після контамінації складав гранично припустиме значення 2.

Для оцінки протибактеріальної активності водного витягу прополісу використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Метод дифузії препарату в агар проводили колодязями. Визначення активності протибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використовували голодні не засіяні середовища (агар-агар, воду, солі). Нижній шар являє собою підкладку висотою 10 мм на яку горизонтально встановлювали від 3 до 6 тонкостінних циліндрів із нержавіючої сталі діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складається з живильного агаризованого середовища, розплавленого і охолодженого до 40 °С, в який вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікробу. Попередньо, верхній шар добре перемішували до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри витягували і у лунки, що утворилися, поміщали досліджуваний розчин з урахуванням його об'єму (0,3 мл). Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували протягом 40 хв при кімнатній температурі і ставили в термостат від 18 до 24 годин.

При оцінці протибактеріальної дії водного витягу прополісу застосовували такі критерії:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм не є чутливим до внесеного в лунку препарату;

- зони затримки росту діаметром від 10 мм до 15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антибактеріальної речовини;

- зони затримки росту діаметром від 15мм до 25 мм оцінюються, як показник чутливості мікроорганізму до дослідної біологічно-активної речовини;

- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного препарату.

Дані результатів дослідження протибактеріальної активності досліджуваних зразків водного витягу прополісу представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Протибактеріальна активність зразків водного витягу прополісу

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту, мм				
	Розчин 1	Розчин 2	Розчин 3	Розчин 4	Розчин 5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	16	17	16	17	16
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15	14	14	15	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	17	16	16	16	17
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	13	14	13	14	13

Як видно з експериментальних даних таблиці 3.9, всі зразки виявляли протибактеріальні властивості відносно мікроорганізмів роду *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Bacillus subtilis* ATCC 6633, та слабку активність щодо мікроорганізмів роду *Candida albicans* ATCC 653/885.

3.7 Аналіз фізико-хімічних властивостей водного витягу прополісу

Для оцінки властивостей водного витягу прополісу на якість БАД використовували наступні методи які наведено у розділі 2:

- візуальний метод визначення прозорості і ступеню забарвлення розчину, контролю на механічні вклучення;
- спектрофотометричний для ідентифікації;
- якісні реакції ідентифікації фенольних сполук, натрію, хлоридів;
- потенціометричний метод визначення рН розчину;
- мікробіологічний метод для визначення стерильності;
- біологічний метод визначення ефективності;
- метод абсорбційної спектрофотометрії визначення кількісного вмісту фенольних сполук.

На підставі комплексних фізико-хімічних досліджень кваліфікаційної роботи, було визначено фізико-хімічні показники водного витягу прополісу. Результати досліджень наведено в таблиці 3.10.

За даними таблиці 3.10 видно, що від значення усіх показників серії розчинів водного витягу прополісу співставні. Це дає можливість стверджувати, що розчини водного витягу прополісу доцільно застосовувати у виробництві біологічно активних речовин у технологічних процесах.

Таблиця 3.10 – Результати дослідження фізико-хімічних, колоїдних властивостей водного витягу прополісу

Показник	Розчин 1	Розчин 2	Розчин 3	Розчин 4	Розчин 5
pH	4,1	4,2	4	4,01	4,1
Питома електропровідність, ξ , 10^{-4} ом ⁻¹ м ⁻¹	14,1	16,3	14	13,9	15,7
Поверхневий натяг, σ , 10^{-2} Н/м	57,7	57,2	57,4	56,8	57,5
Густина, г/см ³	1,132	1,131	1,130	1,128	1,127
Показник заломлення, n	1,3340	1,3341	1,3340	1,3342	1,3341
Забарвлення	Золотаво-коричневий				
Прозорість	+	+	+	+	+

Одним з важливих критеріїв контролю якості БАД є також показник кількісного вмісту діючих речовин в їх складі. Тому кількісне визначення фенольних сполук у водному витягу прополісу проводили за методикою, яку застосовують для аналізу фенольних гідрофільних розчинів прополісу [34, 35].

Для цього 50 мл водного витягу прополісу кількісно переносили в ділільну воронку на 250 мл. Препарат обробляли оцтовоетиловим ефіром до 7 разів по 20 мл. Отримані зразки об'єднували, зневоднювали натрію сульфатом, фільтрували у попередньо зважену колбу і випарювали у вакуумі насуху. Точну наважку залишку розчиняли в 30 мл суміші розчинників ацетон-хлороформ 2:1 та проводили кількісний аналіз. Вміст фенольних сполук у водному витягу прополісу P, % обчислювали за формулою:

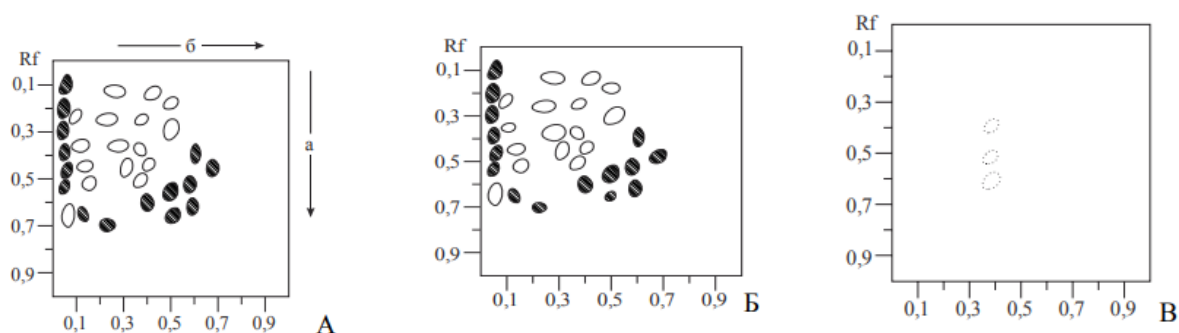
$$P = \frac{A - B}{V} \cdot 100$$

де А – маса фільтра після сорбції фенольних сполук алюмінію оксидом, г;

В – маса фільтра з алюмінію оксидом в г;

V – об'єм водного витягу прополісу, мл.

Достовірність отриманих результатів контролювали методом хроматографії на папері з метою встановлення відповідності якісного складу гідрофільної фенольної фракції прополісу в процесі всього ходу аналізу. Схеми хроматограф наведено на рисунку 3.5.



система розчинників а – нбутанол – оцтова кислота – вода 4:1:2; б – 15 % оцтова кислота. А – водний витяг прополісу; Б – сухий залишок після екстракції етилацетатом; В – випарений фільтрат після сорбції фенольних сполук водного витягу прополісу

Рисунок 3.5 – Схема хроматограм постадійного контролю кількісного вмісту фенольних сполук водного витягу прополісу

Як видно з рисунку 3.5, на якісний склад водного витягу прополісу не впливають фактори екстракції. За результатами досліджень, процес сорбції фенольних сполук водного витягу прополісу алюміній оксидом протікає повністю. Порівняння отриманих хроматограм з літературними даними щодо розробки методу кількісного визначення фенольних сполук в гідрофільної фракції прополісу вказувала на їх ідентичність [41, 42].

Кількісне визначення суми фенольних сполук проводили у водному витягу прополісу методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області.

Ультрафіолетовий спектр поглинання водного витягу прополісу представлено на рисунку 3.6.

Як видно з рисунку 3.6, УФ-спектр поглинання водного витягу прополісу приготованого для кількісного визначення, в області від 220 нм до 320 нм має максимум при довжині хвилі 290 нм, яка відповідає фенольним сполукам.

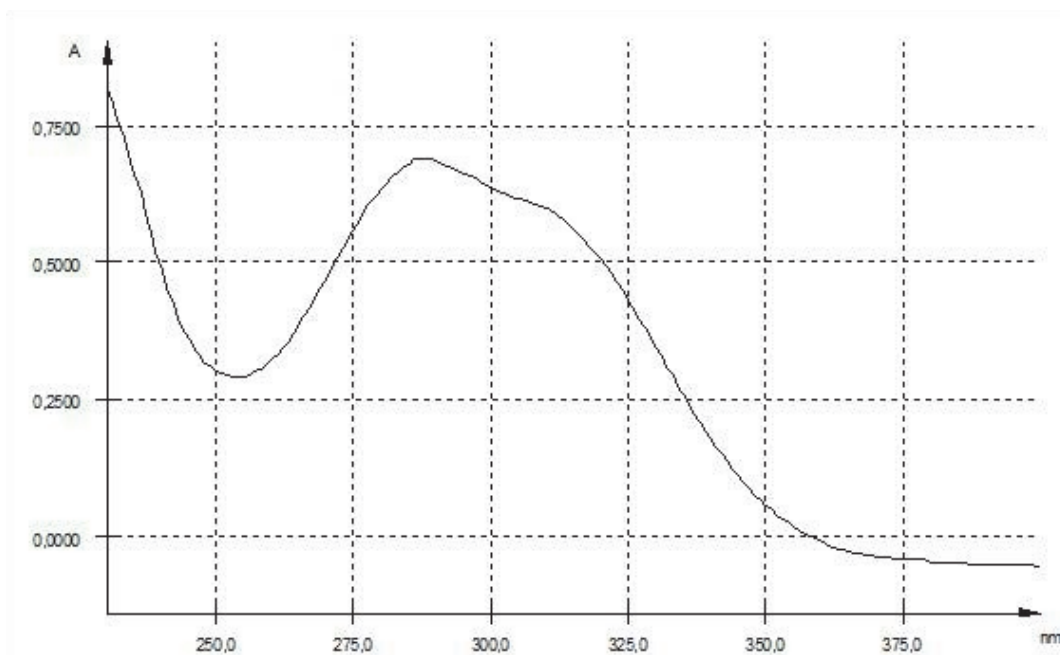


Рисунок 3.6 – УФ-спектр оптичної густини водного витягу прополісу

Для визначення вмісту суми фенольних сполук у водному витягу прополісу залишок в чашці після визначення сухого залишку розчиняють в 96 % етанолі і кількісно, за допомогою 70 мл 96 % етанолу, переносять в мірну колбу ємністю 100 мл, доводять об'єм розчину 96 % етанолу до мітки і перемішують. Отриманий розчин (1мл) поміщають в мірну колбу ємністю 50 мл, доводять об'єм розчину 96 % етанолом до мітки перемішують.

Вимірюють оптичну густину досліджуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 290 нм, в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи в якості компенсаційного розчину 96% етанол.

Паралельно вимірюють оптичну густина розчину порівняння, використовуючи в якості компенсаційного розчину воду. Вміст суми фенольних сполук у водному витягу прополісу X , %, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 0,1715}{A_0}$$

де, A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки калію дихромату в розчині порівняння, г;

0,1715 – коефіцієнт перерахунку калію дихромату на одиницю фенольних сполук при довжині хвилі 290 нм.

Вміст суми фенольних сполук у водному витягу прополісу має бути не менше 0,50 % [33, 34].

Результати кількісного визначення фенольних сполук у серіях розчинів водного витягу прополісу наведено у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Результати кількісного вмісту фенольних сполук у водному витягу прополісу

Показник	Розчин 1	Розчин 2	Розчин 3	Розчин 4	Розчин 5
Кількісний вміст фенольних сполук Р, %	0,55	0,53	0,56	0,57	0,56

За даними таблиці 3.11, вміст фенольних сполук у розчинах водного витягу прополісу складає від 0,53 % до 0,57 %, що більше 0,50 %, томо відповідає нормативним документам щодо БАД на основі прополісу.

Таким чином, в розділі досліджено залежності якості БАД, від фізико-хімічних, колоїдних, мікробіологічних властивостей водного витягу прополісу. Обґрунтовано методики створення БАД на основі водного витягу прополісу, що дозволяє об'єктивно оцінити технологічну та фармакотерапевтичну якість препаратів вітчизняного виробництва.

ВИСНОВКИ

Від бджіл отримують цінний дієтичний та лікувальний продукт – мед і сировину для промисловості – віск. Окрім основних продуктів, від бджіл отримують маточне молочко, квітковий пилок, прополіс, гомогенат трутневих личинок, бджолину отруту, що застосовується в медицині та ветеринарії. Прополіс містить багато дезінфікуючих речовин, завдяки яким у вуликах комах підтримується природна чистота і навіть стерильність. Потужні бактерицидні властивості прополісу здавна помічені людьми. Саме цей продукт бджільництва, здатний швидко знищувати шкідливі мікроорганізми. Прополіс широко використовується для зміцнення імунної системи, оскільки він містить антиоксиданти, анестетики та ранозагоювальні властивості.

Проаналізовано результати досліджень властивостей прополісу-сирцю, відповідно до вимог нормативної документації. Наведено властивості допоміжних речовин, які використовуються при створенні БАД на основі продуктів бджільництва.

Проведено комплекс досліджень з визначення фізико-хімічних, колоїдних властивостей водного витягу прополісу, а саме: питомої електропровідності, рН, поверхневого натягу, показника заломлення, на підставі яких визначено ККМ. Для хімічного контролю основних компонентів розчинів водного витягу прополісу наведені методики їх визначення якісного складу і кількісного вмісту.

Отримані дані дали можливість визначити граничну концентрацію водного витягу прополісу для виготовлення БАД високої якості, що дорівнює 0,5 %.

Досліджено протибактеріальну активність водного витягу прополісу відносно мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Надано рекомендації, щодо підвищення ефективності виробництва БАД на основі водного витягу прополісу.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Поліщук В. П. Бджільництво: підручник /В. П. Поліщук – К., 2001 – 296 с.
2. Галімов С. М. Технологія виробництва продукції бджільництва : курс лекцій / С. М. Галімов. – Миколаїв : МНАУ, 2019 – 107 с.
3. Разанова О. П., Скоромна О. І. Технологія виробництва продукції бджільництва: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. / О. П. Разанова, О. І. Скоромна. – Вінниця, 2020. – 408 с
4. Іванова В. Д. Технологія виробництва продуктів бджільництва : курс лекції. / В. Д. Іванова. – Миколаїв, 2009. – 295 с.
5. Броварський В. Д., Лосєв О. М., Головецький І. І. Технологія виробництва продукції бджільництва: навчальний посібник. / В. Д. Броварський, О. М. Лосєв, І. І. Головецький. – НУБіП, 2013. – 156 с.
6. Котова Г. Н. Промислове бджільництво /Г. Н. Котова– К.: Вища школа, 1998. – 33 с.
7. Бондаренко О. М., Усачова В. Є. Технологія виробництва продукції бджільництва: практикум. / О. М. Бондаренко, В. Є. Усачова – Полтава, 2018. – 180 с.
8. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/985/propolis-abo-uza>. (дата звернення: 28.10.2022 р.).
9. Коваленко В. Л. Бактерицидні властивості прополісу в препараті "Мастилін" / В. Л. Коваленко, Т. В. Бойко // Бджільництво України. – 2015. – Вип. 1. – С. 46-50.
10. Global Propolis Market [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.databridgemarketresearch.com/> (дата звернення: 20.10.2022 р.).
11. Witoo Dilokthornsakul, Ramanya Kosiyaporn, Rattanamanee Wuttipongwaragon, Piyameth Dilokthornsakul. / Potential effects of propolis and honey in COVID-19 prevention and treatment: A systematic review of *in silico* and clinical

studies // Journal of Integrative Medicine. 2022. – Vol. 20, Issue 2 – P. 114-125.
<https://doi.org/10.1016/j.joim.2022.01.008>.

12. Manuka Honey [Електронний ресурс]. Режим доступу:
<https://www.comvita.com/> (дата звернення: 8.09.2022 р.).

13. Разанов С. Ф., Недашківський В. М., Разанов О. С. Основи технології виробництва продукції бджільництва. / С.Ф. Разанов, В. М. Недашківський, О. С. Разанов. – К.: Нілан, 2018. – 195 с.

14. Разанов С. Ф., Безпалій І. Ф., Бала В. І., Донченко Т. А. Технологія виробництва продукції бджільництва: навчальний посібник. / С. Ф. Разанов, І. Ф. Безпалій, В. І. Бала, Т. А. Донченко. – Київ: Аграрна освіта, 2010. – 276 с.

15. Апіпродукція [Електронний ресурс]. Режим доступу:
<https://www.apiprodukt.com.ua/> (дата звернення: 28.10.2022 р.).

16. Фролов В. М., Романюк Б. П., Щуліпенко І. М. Продукти бджільництва та фітопрепарати в оздоровленні й лікуванні. / В. М. Фролов, Б.П. Романюк, І. М. Щуліпенко. – 4 Вид. – Луганськ, 2004. – 218 с.

17. Jelena Šuran, Ivica Ceranec, Tomislav Mašek, Božo Radić, Saša Radić, Ivana Tlak Gajger, Josipa Vlanić. Propolis extract and its bioactive compounds – from traditional to modern extraction technologies // *Molecules*. – 2021. – 26 (10), P. 2930.
<https://doi.org/10.3390/molecules26102930>.

18. Ahangari Z., Naseri M., Vatandoost F. Propolis: Chemical Composition and Its Applications in Endodontics. // *Iran. Endod. J.* – 2018. – 13 – P. 285–292.

19. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2013.

20. Emerging adjuvant therapy for cancer: Propolis and its Constituents. // *Journal of Dietary Supplements*. – 2016.

21. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. – 2017.

22. Ефективність прополісу [Електронний ресурс]. Режим доступу:
<https://styler.rbc.ua/wellness/bolgarskiy-genetik-produkty-1490857906.html> (дата звернення: 10.09. 2022 р.).

23. Nadzirah Zulkiflee, Hussein Taha, Anwar Usman. Propolis: its role and efficacy in human health and diseases // *Molecules* – 2022. – 27(18), 6120. <https://doi.org/10.3390/molecules27186120>.

24. Алергія на продукти бджільництва [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://life-lyuks.com.ua/apiproduktsiya/> (дата звернення: 10.09.2022 р.).

25. Нутриціологія: навч. посіб. / під ред. Н. В. Дуденко – Х.: Світ книг, 2013 – 560 с.

26. Біологічна хімія / Марінцова Н. Г., Половкович С. В., Новіков В. П. // Підручник. – Львів. Навч. вид. – НУЛП. – 2013. – 336 с.

27. Гігієна харчування з основами нутриціології: Підручник. У 2-х кн. – Кн. 1. / За ред. проф. В. І. Ципріяна. – К.: Медицина, 2007. – 528 с.

28. Бджолопродукт [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pcheloproduct.com/> (дата звернення: 2.11. 2022 р.).

29. Ковалик П. В. Прополіс у лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Тернопіль – 1982. – 22 с.

30. Пасечник О. В.. Обґрунтування сполученого застосування озонотерапії і мукозального гелю для лікування і профілактики ускладнень дентальної імплантації : (клін.-експерим. дослідж.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / О. В. Пасечник ; Ін-т стоматології НАМН України, Одес. нац. мед. ун-т. – О. 2016. – 20 с.

31. Постоєнко В. О. Наукові основи біотехнології та використання апіфітопрепаратів ветеринарного призначення : Автореф. дис... д-ра с.-г. наук : 03.00.20 / В. О. Постоєнко; Ін-т агроєкології та біотехнології УААН. – К., 2005. – 41 с.

32. Постоєнко В. О. Антимікробні властивості апіфітопрепаратів у формі мазей / В. О. Постоєнко, Н. А. Сенчугова, О. М. Постоєнко, В. П. Патика // *Мікробіол. журн.* – 2004. – 66, № 6. – С. 53-57.

33. Постоєнко В. О. Терапія респіраторних захворювань тварин із використанням лікувальних засобів на основі продуктів бджільництва / В. О.

Постоєнко, Д. А. Засєкін // Вісн. Полтав. держ. аграр. акад. – 2004. – № 1. – С. 27-28.

34. Технологія ліків : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О. І. Тихонов та ін. ; за ред. О. І. Тихонова. Харків : НФаУ ; Оригінал, 2009. – 432 с.

35. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / за ред. О. І. Тихонова. Вид. 4-те, випр. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

36. Прополіс : ТУ У 4662:2006 / Держспоживстандарт України. К., 2006. 22 с.

37. Специфікація СПЦ-СР-95 (Версія 02) / розроб.: Національний фармацевтичний університет; ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я». Х., 2017. – 7 с.

38. Бактеріологічний контроль поживних середовищ : інформ. лист № 05.4.1/1670/ МОЗ України; Український центр державного санітарноепідеміологічного нагляду. К. – 2001. – 12 с.

39. Tikhonov A. I., Shpnychak O. S., Skrypnik-Tikhonov R. I., Konoshevich L. V., Bobro S. G., Bogdan N. S., Kudruk B. T. Current status of the apipreparation the National University of Pharmacy // Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology. Lviv : Lviv polytechnic publishing house, 2015. – P. 190-195.

40. Фармакологія : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів / І. С. Чекман та ін. Вінниця : Нова Книга, 2014. – 432 с.

41. Valero Da Silva M., Gomes De Moura N., Motoyama A. B., Ferreira V. M. A Review of the Potential therapeutic and cosmetic use of propolis in topical formulations ARTICLE INFO. // J. Appl. Pharm. Sci. – 2019 – P. 1-11. doi:10.7324/JAPS.2018.8801.

42. Коношевич Л. В., Тихонов О. І. Мікробіологічні дослідження водного розчину прополісу (Код СПЦ-95, Версія 01, 15.02.2007). Вісник фармації. 2013. – № 1 (73). – С. 74–76.

43. Костржицький А. І., Калінков О. Ю., Тіщенко В. М., Берегова О. М. Фізична та колоїдна хімія. Навч. пос. – К.: Центр учбової літератури, 2008. – 496 с.