

*Bogdan Kędzia, Elżbieta Hołderna-Kędzia

Działanie propolisu na serce i naczynia krwionośne w świetle badań farmakologicznych. Część 1

Propolis effect on the heart and blood vessels in the light of pharmacological studies. Part I

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu
Dyrektor Instytutu: dr n. ekon. Robert Sobków

SUMMARY

Diseases of the heart and blood vessels are one of the most serious (significant) problems of modern medicine (healthcare). Many synthetic drugs have low therapeutic efficiency and are also characterized by numerous side effects. This generates the search for natural preparations helpful in the treatment of diseases of the heart and blood vessels. One of them is propolis. The presented pharmacological tests clearly indicate the beneficial effects of propolis extracts on the heart and blood vessel. These extracts and the caffeic acid phenylethyl ester (CAPE) present (located) therein are characterized by multidirectional effects on the cardiovascular system. Numerous publications indicate direct beneficial impact of propolis extracts on the heart, as well as the anti-ischemic activity, diastolic blood vessel activity, preventing hypertrophy of vessels, inhibiting blood capillary permeability, reducing arterial blood pressure, preventing cardiomyopathy and hypolipemia. On the basis of above mentioned effects, it can be assumed that the described properties of propolis extracts and the CAPE isolated from them will contribute to the use of these products in the therapy of heart and blood vessel diseases.

Keywords: propolis, CAPE, heart, blood vessels, pharmacological studies

STRESZCZENIE

Choroby serca i naczyń krwionośnych stanowią jeden z najpoważniejszych problemów współczesnego leczenia. Wiele leków syntetycznych wykazuje niską skuteczność terapeutyczną, a poza tym odznacza się licznymi działaniami ubocznymi. Stąd poszukiwania preparatów naturalnych pomocnych w leczeniu chorób serca i naczyń krwionośnych. Jednym z nich jest propolis. Przedstawione badania farmakologiczne wyraźnie wskazują na korzystne oddziaływanie ekstraktów propolisowych na serce i naczynia krwionośne. Ekstrakty te oraz obecny w nich ester fenyletylowy kwasu kawowego (CAPE) charakteryzują się wielokierunkowym działaniem na układ sercowo-naczyniowy. Liczne publikacje wskazują na ich bezpośrednie oddziaływanie na serce, a także działanie przeciwniedokrwiennie, rozkurczające naczynia krwionośne, zapobiegające ich przerostowi, hamujące przepuszczalność naczyń włosowatych, obniżające ciśnienie tętnicze krwi, zapobiegające kardiomiopatii oraz hipolipemiczne. Na tej podstawie można przypuszczać, że opisane właściwości ekstraktów propolisowych oraz wyizolowany z nich CAPE przyczynią się do wykorzystania tych produktów w terapii chorób serca i naczyń krwionośnych.

Słowa kluczowe: propolis, CAPE, serce, naczynia krwionośne, badania farmakologiczne

Wstęp

Badania na zwierzętach doświadczalnych dowodzą, że ekstrakty propolisowe i obecne w nich składniki oddziałują zarówno na serce, jak i na naczynia krwionośne.

Poza bezpośrednim wpływem na serce, ekstrakty propolisowe i obecne w nich składniki działają przeciwniedokrwiennie, rozkurczają naczynia, zapobiegają ich przerostowi, hamują przepuszczalność naczyń włosowatych, obniżają ciśnienie

krwi, zapobiegają kardiomiopatii, działają hipolipemicznie.

Warto zatem przeanalizować wymienione właściwości biologiczne, ponieważ z dużym prawdopodobieństwem mogą one odnosić się także do organizmu człowieka. Może to posłużyć do zastosowania propolisu w terapii chorób serca i naczyń krwionośnych.

Działanie na serce

Badania Todorova i wsp. (1, 2) wykazały, że umieszczenie izolowanego serca żaby w płynie odżywczym zawierającym ekstrakt etanolowy z propolisu (WEP) powodowało zmniejszenie siły skurczu serca, a przy odpowiednio wysokich dawkach nawet zatrzymanie jego akcji w rozkurczu. Z kolei badania Kędzi i wsp. (3) wykazały, że ekstrakt etanolowy z propolisu (EEP) wprowadzony sondą do żołądka szczura zwiększał amplitudę skurczów serca. Na tej podstawie można sądzić, że zależnie od użytego ekstraktu i drogi podania mamy do czynienia z działaniem inotropowym dodatnim lub ujemnym. Ze względu na to, że propolis w chorobach wewnętrznych podaje się zazwyczaj w postaci EEP, można przyjąć, że jego działanie na serce prowadzi do zwiększenia kurczliwości mięśnia sercowego i tym samym wzmożenia akcji serca.

Potwierdzeniem tego założenia mogą być badania prowadzone przez Todorova i wsp. (1, 2) na izolowanym lub odsłoniętym sercu żaby z użyciem flawonoidów występujących w ekstraktach propolisowych. I tak na przykład kwercetyna, kemferol i ramnetyna pobudzają akcję tego narządu, wskazując w ten sposób działanie inotropowe dodatnie. Podwyższają one mianowicie amplitudę skurczów serca oraz jego pojemność wyrzutową. Działanie to ujawniło się także po zatruciu mięśnia sercowego za pomocą chloroformu, chininy i uretanu lub zatrzymaniu jego akcji w rozkurczu. Wymienione flawonoidy przywracały czynność skurczową serca, pełniąc rolę koenzymów dehydrogenazy mleczanowej (LDH), enzymu istotnego dla prawidłowej pracy tego narządu.

Na takiej samej zasadzie flawonoidy występujące w ekstraktach propolisowych zapobiegały uszkodzeniom serca u zwierząt doświadczalnych, którym podawano surowicę końską. Ponadto wykazano, że kwercetyna i inne flawonoidy obecne w ekstraktach propolisowych podwyższają inotropowo dodatnie działanie glukozydów nasercowych, w tym lanatozydów C i strofantyny G (4).

Działanie przeciwniedokrwienne

W sytuacjach, kiedy dochodzi do zablokowania tętnic wieńcowych czy obwodowych, następuje niedokrwienie tkanek i narządów. Powoduje to uszkodzenia,

które pogłębia jeszcze powrotny przepływ krwi w tętnicach, ponieważ dochodzi do doprowadzenia do niedokrwionych komórek dużych ilości tlenu. Prowadzi to do powstawania rodników ponadtlenkowych, toksycznych dla niedokrwionych tkanek i narządów. Miarą ich uszkodzenia przez te rodniki jest poziom aldehydu dimalonowego (MDA), powstającego podczas działania wolnych rodników na błony lipoproteinowe i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a także egzogenne enzymy eliminujące wolne rodniki z organizmu: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) i katalaza (CAT).

Zagadnienie to zostanie omówione na podstawie dwóch publikacji: jedna z nich dotyczy niedokrwienia i powrotnego przepływu krwi w jelitach szczura, druga rdzenia kręgowego u królików.

Badania przeprowadzone przez Koltuksuza i wsp. (5) dotyczyły wpływu estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE), związku występującego w krajowych ekstraktach propolisowych, na uszkodzenia jelit u szczurów wskutek niedokrwienia i powrotnego przepływu krwi w tętnicach jelitowych. CAPE w ilości 10 $\mu\text{mol/kg}$ podawano zwierzętom na 30 min przed zabiegiem podwiązania tętnic jelitowych doprowadzających krew do tego organu (prawej tętnicy okrężniczej, tętnic jelita czczego i tętnicy kręzkowej górnej). Po 30 min podwiązania usuwano i przez 60 min prowadzono powrotny przepływ krwi przez tętnice. Następnie w jelitach oznaczono poziom określonych wcześniej parametrów biochemicznych i wykonywano badania histologiczne.

Wyniki badań zebrane w tabeli 1 wskazują, że poziom MDA w tkance jelitowej poddanej procesowi niedokrwienia (CI) i w tkance poddanej powrotnemu przepływowi krwi (CR) po uprzedniej ochronie za pomocą CAPE były zbliżone. Wzrost poziomu tego wskaźnika po procesie powrotnego przepływu krwi przez tętnice jelitowe był niewielki w porównaniu do tkanki poddanej niedokrwieniu i wynosił zaledwie 1,7%. W przypadku tkanki jelitowej nieochronianej przez CAPE (SI i SR) wzrost ten wynosił 40,5%. Również aktywność SOD i CAT w jelitach ochronianych przez CAPE (CI i CR) była bardziej stabilna (różnice pomiędzy niedokrwieniem i powrotnym przepływem krwi wynosiły odpowiednio: 26,1 i 42,6%) w porównaniu do jelit nieochronianych CAPE (różnice pomiędzy niedokrwieniem i powrotnym przepływem krwi wynosiły odpowiednio: 51,6 i 61,1%).

Potwierdzeniem ochraniającego działania CAPE na tkankę jelitową poddaną skutkom niedokrwienia i powrotnego przepływu krwi w tętnicach jelitowych są badania histologiczne (tab. 2). W przypadku ochraniającego działania CAPE uszkodzenia błony śluzowej jelit na skutek niedokrwienia i powrotnego przepływu

Tab. 1. Wpływ estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na parametry biochemiczne tkanki jelitowej szczura poddanej niedokrwieniu i powrotnemu przepływowi krwi (wg 5)

Grupy zwierząt	Parametry biochemiczne jelita szczura		
	MDA	SOD	CAT
Kontrola (SH)	90,1	0,23	12,7
Niedokrwienie (NaCl) (SI)	93,1	0,64	29,3
Powrotny przepływ krwi (NaCl) (SR)	130,7	0,31	11,4
Niedokrwienie (CAPE) (CI)	120,2	0,46	22,3
Powrotny przepływ krwi (CAPE) (CR)	122,3	0,34	12,8

MDA – aldehyd dimalonowy (nmol/g tkanki); SOD – dysmutaza ponadtlenkowa ($\mu\text{g}/\text{mg}$ białka); CAT – katalaza ($\mu\text{g}/\text{mg}$ białka)

Tab. 2. Wpływ estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na stopień uszkodzenia tkanki jelitowej szczura poddanej niedokrwieniu i powrotnemu przepływowi krwi (wg 5)

Grupy zwierząt	Stopień uszkodzenia błony śluzowej jelita szczura na podstawie badań histologicznych
Kontrola (SH)	0,6
Niedokrwienie (NaCl) (SI)	3,2
Powrotny przepływ krwi (NaCl) (SR)	4,0
Niedokrwienie (CAPE) (CI)	3,2
Powrotny przepływ krwi (CAPE) (CR)	3,1

krwi (CI i CR) było mniejsze i wynosiło 3,15 punktu, podczas gdy w tkance nieochranianej (SI i SR) uszkodzenie to określano na 3,60 punktu.

Na podstawie powyższych badań można przyjąć, że zapobiegawcze podanie CAPE w warunkach niedokrwienia chroni przed uszkodzeniami, jakie przynosi powrotny przepływ krwi przez tętnice, eliminując rodniki ponadtlenkowe. W związku z powyższym CAPE może być użyteczne w walce z chorobami wywołanymi pod wpływem stresu tlenowego.

Podobne badania przeprowadzili Ilhan i wsp. (6) z użyciem CAPE, jako środkiem zapobiegającym skutkom niedokrwienia i powrotnego przepływu krwi w rdzeniu kręgowym królików. CAPE podawano zwierzętom dootrzewnowo w dawce $10 \mu\text{mol}/\text{kg}$ m.c. na 30 min przed podwiązaniem tętnicy brzusznej zaopatrującej w krew rdzeń kręgowy. Jako substancję leczniczą, podawaną w takich przypadkach w praktyce medycznej, podano tą samą drogą zwierzętom metyloprednizol (MP) w dawce $30 \text{ mg}/\text{kg}$ m.c. Zaciski

blokujące dopływ krwi do tętnicy brzusznej usuwano po 21 min i badania biochemiczne i neurologiczne prowadzono po 48 godz. od momentu powrotnego przepływu krwi w rdzeniu kręgowym.

Wyniki badań przedstawione w tabeli 3 pokazują, że zapobiegawcze podanie CAPE zmniejszało poziom MDA w rdzeniu kręgowym o 54,3% w porównaniu do zwierząt poddanych niedokrwieniu i powrotnemu przepływowi krwi bez osłony farmakologicznej. W przypadku MP działanie zapobiegawcze było nieznaczne (13,3%).

Autorzy podają także dane odnośnie wpływu powyższego procesu na stan neurologiczny królików. W skali punktowej, oceniającej status neurologiczny zwierząt od 0 (brak samodzielnego poruszania się) do 5 (pełna sprawność ruchowa), zapobiegawcze podanie CAPE dawało wartość 3,91 punktu, podczas gdy u zwierząt, które nie otrzymały żadnego środka zapobiegawczego, wartość punktowa kształtowała się na poziomie 2,91.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że CAPE może być środkiem osłaniającym rdzeń kręgowy przed niedokrwieniem i późniejszym powrotnym przepływem krwi w tym ważnym dla życia organizmu układzie fizjologicznym.

Działanie rozkurczające naczyń krwionośne

Ciucala i wsp. (7) przebadali wpływ estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na tętnicę piersiową szczura poddaną skurczowi za pomocą fenyloefryny (PE) i chlorku potasu (KCl). Autorzy pozyskiwali tętnicę piersiową od szczurów w sposób zabezpieczający ją przed uszkodzeniem nabłonka, cięto na kawałki o długości ok. 3 mm, umieszczano w płynie odżywczym Krebsa i podłączano do urządzenia

Tab. 3. Wpływ estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na poziom aldehydu dimalonowego (MDA) w rdzeniu kręgowym królika poddanym niedokrwieniu i powrotnemu przepływowi krwi (wg 6)

Grupy zwierząt	Poziom aldehydu dimalonowego (MDA) w rdzeniu kręgowym (nmol/g tkanki)	
	Wartość	Obniżenie (%)
Kontrola	41,9	0
Niedokrwienie + powrotny przepływ krwi	124,2	100,0
CAPE + niedokrwienie + powrotny przepływ krwi	56,8	54,3
MP + niedokrwienie + powrotny przepływ krwi	107,7	13,3

CAPE podawano dootrzewnowo na 30 min przed procesem podwiązania żył w dawce 10 $\mu\text{mol/kg}$ m.c., MP (metyloprednizol) podawano w ten sam sposób w dawce 30 mg/kg m.c.

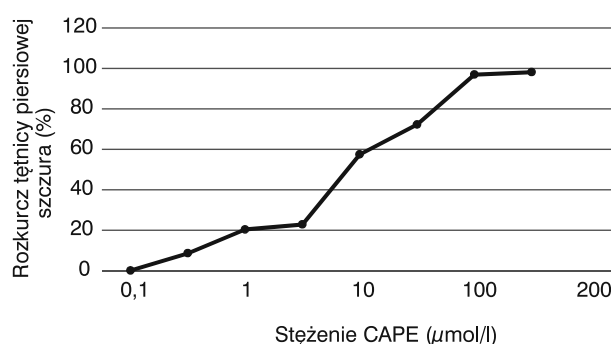
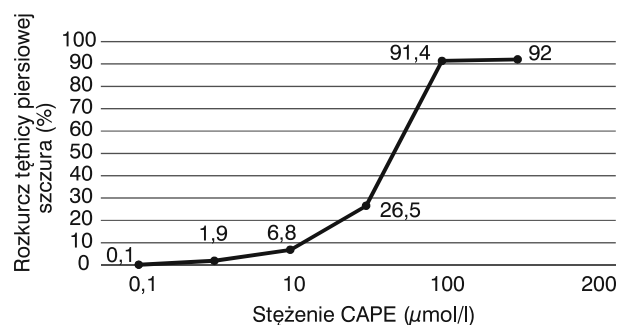
mierzącego napięcie mięśni naczyniowych. Następnie do płynu odżywczego wprowadzano PE w stężeniu 1 $\mu\text{mol/l}$ lub KCl w stężeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ i po 60 min do płynu odżywczego dodawano wzrastające stężenia CAPE (od 0,1 do 150 $\mu\text{mol/l}$).

Wyniki badań zamieszczone na rycinie 1 wskazują, że już małe stężenia CAPE (0,5-5 $\mu\text{mol/l}$) powodują rozkurcz naczyń poddanego działaniu PE w granicach 8,6-22,8%. CAPE w stężeniu 10 $\mu\text{mol/l}$ rozkurczało tętnicę piersiową szczura w 57,4%, a w stężeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ w 96,9%. Natomiast w przypadku tętnicy skurczonej za pomocą KCl (ryc. 2) do jej rozkurczu wymagane były stężenia CAPE w granicach 5-50 $\mu\text{mol/l}$. Powodowały one rozkurcz naczyń w zakresie od 1,9 do 26,5%. W stężeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ CAPE rozkurczało naczynie w 91,4%.

Przedstawione powyżej dane wskazują na dużą zdolność CAPE, składnika występującego w krajowych ekstraktach propolisowych, do rozkurczania tętnic poddanych działaniu silnych środków kurczących naczyń krwionośne, takich jak fenyloefryna i KCl. Badania te uzasadniają również obniżanie ciśnienia tętniczego krwi pod wpływem ekstraktów propolisowych.

Działanie zapobiegające przerostowi naczyń krwionośnych

Maffia i wsp. (8) przeprowadzili badania na szczurach mające na celu wyjaśnienie, czy ester fenyloetylowy kwasu kawowego (CAPE) przeciwdziała przerostowi błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej po zabiegu angioplastyki balonikowej. Zabieg ten stosowany jest dość często w terapii poszerzenia światła tętnicy wieńcowej. W celu udrożnienia światła tętnicy wieńcowej wprowadza się do niej przezskórnie cewnik z balonikiem na końcu. Po nadmuchiowaniu go następuje poszerzenie zwężonego naczynia i jego udrożnienie.

**Ryc. 1.** Wpływ ekstraktu fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na tętnicę piersiową szczura skurczonej za pomocą fenyloefryny (PE) (wg 7)**Ryc. 2.** Wpływ ekstraktu fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na tętnicę piersiową szczura skurczonej za pomocą chlorku potasu (wg 7)

Istnieje jednak pewien problem związany z tą techniką udrażniania naczyń krwionośnych, a mianowicie na skutek uszkodzenia zarówno nabłonka wyściełającego naczynia krwionośne, jak i przyśrodkowej warstwy mięśni gładkich, u 30-40% pacjentów w ciągu 3-4 miesięcy dochodzi do powtórznego zwężenia światła naczynia (tzw. restenozy) na skutek przerostu błony wewnętrznej uszkodzonego naczynia.

Przytoczeni powyżej autorzy (8) w celu przeciwdziałania temu procesowi zastosowali CAPE. U szczurów przeprowadzili angioplastykę balonikową prawej tętnicy szyjnej, a następnie przez 14 dni podawano zwierzętom drogą pokarmową CAPE w dawkach: 3, 10 i 30 mg/kg m.c. Wyniki badań zebrane w tabeli 4 pokazują, że przerost błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej szczura po 14 dniach od zabiegu zajmował powierzchnię 220 μm^2 . Podawanie CAPE zwierzętom w dawce 3 mg/kg m.c. nie wpłynęło na zmianę powierzchni przerostu. Jednak wyższe dawki 10 i 30 mg/kg m.c. zmniejszały przerost błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej szczura odpowiednio o 16 i 42%. Na tej podstawie można przyjąć, że CAPE odznacza się działaniem zapobiegającym zwężaniu naczyń krwionośnych po angioplastyce balonikowej i może być zastosowany w terapii zapobiegania restenozie naczyń krwionośnych.

Hamowanie przepuszczalności naczyń włosowatych

Naczynia włosowate są drobnymi naczyniami krwionośnymi o średnicy ok. 8 μm i długości ok. 50 μm . Oplatają one wszystkie tkanki i przebiegają w pobliżu każdej komórki ustroju, łącząc tętnice z żyłami. Ściany naczyń włosowatych zbudowane są z pojedynczej warstwy komórek śródbłonkowych o grubości ok. 0,5 μm . Naczynia otoczone są płynem tkankowym o konsystencji żelu. W ścianach komórek śródbłonkowych występują liczne kanaliki o średnicy ok. 3 nm. Tkanka śródbłonka naczyń jest w ten sposób łatwo przepuszczalna dla wody i rozpuszczonych w niej niebiałkowych substancji odżywczych, takich jak: jony

Tab. 4. Wpływ estru fenyloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na przerost błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej szczura po zabiegu angioplastyki balonikowej (wg 8)

Grupy zwierząt	Przerost błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej szczura	
	Powierzchnia (μm^2)	Stopień przerostu (%)
Kontrolna (nieoperowana)	0	0
Operowana	220	100
Operowana + CAPE (mg/kg m.c.)		
3	220	100
10	185	84
30	128	58

metali, cukry proste, witaminy, aminokwasy i lipidy. Przez naczynia włosowate przenikają także enzymy i niektóre hormony. Nie są one natomiast przepuszczalne dla większych cząsteczek białka.

Jeśli zatem w pewnych sytuacjach patologicznych (np. zaczopowanie naczyń krwionośnych powodujące gwałtowny wzrost ciśnienia) czy fizjologicznych (miejscowe podwyższenie temperatury, niedotlenienie) dochodzi do uszkodzenia śródbłonka naczyń włosowatych, to prowadzi to do nadmiernej przepuszczalności i ich pęknięcia. Stan taki powoduje poważne zaburzenia metaboliczne, w wyniku których powstają obrzęki i wybroczyny wewnątrztkankowe.

Derevici (9) wykazała, że ekstrakty etanolowe z propolisu rumuńskiego podawane zwierzętom doświadczalnym zmniejszały przepuszczalność i nadmierną kruchość naczyń włosowatych. Jest to w dużym stopniu związane z występowaniem w ekstraktach propolisowych związków flawonoidowych. Dla przykładu akacetyna podawana wraz z pożywieniem myszom w dawce 25-100 mg/kg m.c. wyraźnie obniżała kruchość naczyń włosowatych. Kwercetyna podawana w tych samych dawkach powodowała ponadto znaczne obniżenie przepuszczalności tych naczyń.

Ledón i wsp. (10) oceniali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu hiszpańskiego (EEP) na przepuszczalność naczyń włosowatych jamy otrzewnowej u szczurów. Zwierzęta otrzymywały drogą pokarmową EEP w dawce 10 i 50 mg/kg m.c. lub indometacynę w dawce 3 mg/kg m.c. i po 6 godz. dootrzewnowo 0,1 ml kwasu octowego i 0,1 ml 1% roztworu błękitu Evansa. Po 25 min od zwierząt pobierano płyn otrzewnowy i po odwirowaniu określano jego absorbancję przy długości fali $\lambda = 690 \text{ nm}$. Z wyników badań zebranych w tabeli 5 wynika, że EEP podany szczurom w dawce 10 mg/kg m.c. hamował przepuszczalność naczyń włosowatych w 20,7%, a w dawce

Tab. 5. Hamowanie przepuszczalności naczyń włosowatych jamy otrzewnowej u szczurów pod wpływem ekstraktu etanolowego z propolisu hiszpańskiego (wg 10)

Podawane substancje	Absorbancja ($\lambda = 690 \text{ nm}$)	Hamowanie przepuszczalności naczyń włosowatych (%)
Kontrola	0,29	0
EEP (10 mg/kg m.c.)	0,23	20,7
EEP (50 mg/kg m.c.)	0,11	62,1
Indometacyna (3 mg/kg m.c.)	0,12	58,6

50 mg/kg m.c. w 62,1%. Indometacyna hamowała przepuszczalność naczyń włosowatych jamy brzusznej szczura na poziomie 58,6%.

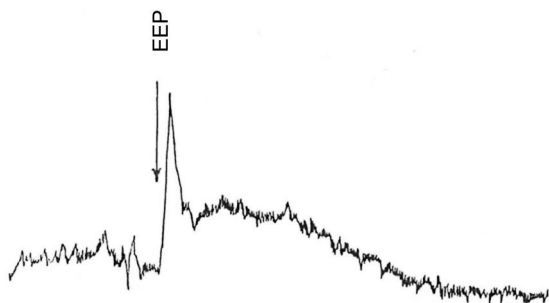
Przedstawione badania wskazują na wyraźne właściwości przeciwwysiękowe ekstraktu etanolowego z propolisu, co w dużym stopniu łączy się także z jego działaniem przeciwzapalnym.

Działanie obniżające ciśnienie krwi

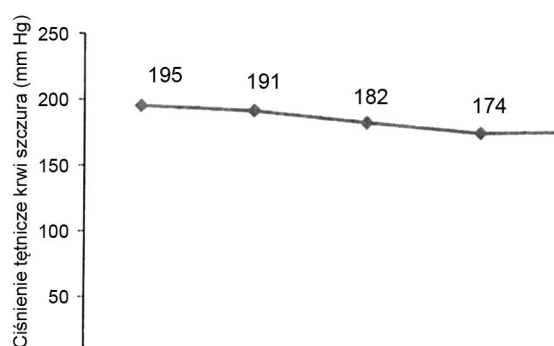
Pionierskie badania dotyczące tego zagadnienia przeprowadzili Todorov i wsp. (1). Podawali oni ekstrakt wodny z propolisu bułgarskiego (WEP) kotom drogą dożylną w dawkach 0,02-0,04 ml/kg m.c. i stwierdzili, że obniżał on ciśnienie zwierząt o 20 mm Hg. Efekt pojawił się po 1-1,5 min od podania WEP. Jeżeli WEP podawano po atropinie, to nie stwierdzono jego wpływu na ciśnienie krwi, natomiast podawanie go po acetylocholynie powodowało dalsze obniżenie ciśnienia krwi. Wskazuje to na bezpośrednie (obwodowe) działanie WEP na naczynia krwionośne, powodujące ich rozszerzenie.

Przeprowadzone następnie przez Kędzię i wsp. (3) badania na szczurach wykazały, że podany dożylnie ekstrakt etanolowy z propolisu polskiego (EEP) w dawce 100 mg/kg m.c. powodował krótkotrwały (11-17-minutowy) wzrost ciśnienia tętniczego krwi (ryc. 3) średnio o 15 mm Hg, a następnie obniżenie ciśnienia krwi średnio o 17 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowej. Z kolei codzienne jednorazowe podawanie drogą pokarmową EEP w dawce 100 mg/kg m.c. powodowało po 5 dniach u szczurów obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w granicach 20-30 mm Hg (ryc. 4).

Szadujkis-Sadurski (11) badał wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu polskiego (EEP) na ciśnienie tętnicze krwi szczura wywołane noradrenaliną (NOR). Badania wykazały, że EEP wyraźnie obniża ciśnienie krwi mierzone w tętnicy ogonowej



Ryc. 3. Wpływ jednorazowego podania ekstraktu etanolowego z propolisu polskiego (EEP) drogą dożylną w dawce 100 mg/kg m.c. na ciśnienie tętnicze krwi szczura (wg 3)



Ryc. 4. Wpływ wielokrotnego podawania ekstraktu etanolowego z propolisu polskiego (EEP) drogą pokarmową w dawce 100 mg/kg m.c. na ciśnienie tętnicze krwi szczura (wg 3)

Tab. 6. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu polskiego (EEP) na ciśnienie tętnicze krwi szczura wywołane noradrenaliną (wg 11)

Stężenie badanych substancji podawanych do tętnicy ogonowej szczura w postaci iniekcji	Ciśnienie tętnicze krwi szczura w postaci iniekcji (mm Hg)
NOR (0,03 mmol/l)	210
EEP (50 µg/ml) + NOR (0,03 mmol/l)	181
EEP (500 µg/ml) + NOR (0,03 mmol/l)	93

szczura (tab. 6). Podanie samej NOR w dawce 0,03 mmol/l powodowało wzrost ciśnienia tętniczego do poziomu 210 mm Hg, natomiast równoczesne podanie EEP w postaci iniekcji dożylniej, w dawce 50 µg/ml, spowodowało obniżenie ciśnienia do wartości 181 mm Hg, a w dawce 500 µg/ml obniżyło ciśnienie tętnicze krwi szczura do wartości 93 mm Hg.

Eltahir i wsp. (12) podają, że ekstrakt etanolowy z propolisu (EEP) wprowadzony dożylnie zarówno szczurom, jak i królikom w dawce 2,5-10 mg/kg m.c. obniżał ich ciśnienie tętnicze krwi w granicach 10-15 mm Hg.

Badania Mishimy i wsp. (13) potwierdziły wcześniejsze doniesienia odnośnie obniżenia ciśnienia tętniczego krwi przez ekstrakty propolisowe u zwierząt doświadczalnych. Dane przedstawione w tabeli 7 wskazują, że ekstrakt wodny z propolisu brazylijskiego (WEP) po podaniu drogą pokarmową w dawce 100 mg/kg m.c. powodował obniżenie ciśnienia tętniczego u szczurów po 2 godz. od podania o 8,1 mm Hg. Po 4 godz. od podania WEP ciśnienie było niższe od początkowego o 6,0, a po 6 godz. było jeszcze niższe od początkowego o 2,3 mm Hg. W przypadku EEP (otrzymanego za

Tab. 7. Wpływ jednorazowego podania ekstraktu wodnego (WEP) i etanolowego (EEP) z propolisu brazylijskiego na ciśnienie tętnicze krwi u szczurów (wg 13)

Badane ekstrakty	Czas działania ekstraktu (godz.)	Ciśnienie tętnicze krwi u szczurów (mm Hg)	
		Wartość	Obniżenie
WEP (100 mg/kg m.c.)*	0	195,0	0
	2	186,9	8,1
	4	189,0	6,0
	6	192,7	2,3
EEP (100 mg/kg m.c.)*	0	195,0	0
	2	176,6	19,4
	4	181,3	15,6
	6	183,1	14,3

*Ekstrakty podawano drogą pokarmową

pomocą 25% etanolu), który podano zwierzętom drogą pokarmową w dawce 100 mg/kg m.c., po 2 godz. od momentu podania ciśnienie tętnicze u szczurów obniżyło się o 19,4 mm Hg. Po 4 godz. od podania było niższe o 15,6 mm Hg, a po 6 godz. jeszcze o 14,3 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowej. Na tej podstawie można przyjąć, że oba ekstrakty podane jednorazowo drogą pokarmową obniżały ciśnienie tętnicze krwi u szczurów, z tym, że EEP obniżał je na przestrzeni 6 godz. w granicach 11,9-18,4 mm Hg, a WEP na przestrzeni 6 godz. w granicach 2,3-8,1 mm Hg, tj. prawie 3-krotnie słabiej.

W innym doświadczeniu ci sami autorzy (13) jednej grupie szczurów podawali EEP (otrzymany za pomocą 25% etanolu) drogą pokarmową 2 razy dziennie w ilości 5 mg/kg m.c. przez 28 dni. Druga grupa zwierząt stanowiła kontrolę (nie otrzymywały one EEP). Po zakończeniu doświadczenia okazało się, że ciśnienie tętnicze krwi u zwierząt otrzymujących EEP minimalnie obniżało się, natomiast u zwierząt kontrolnych, w miarę wzrostu i przybierania na wadze, wyraźnie wzrastało. Po 28 dniach w grupie badanej obniżyło się ono o 5,5 mm Hg, a w grupie kontrolnej wzrosło o 20,6 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowej. W sumie różnica ciśnienia tętniczego krwi po 28 dniach doświadczenia wynosiła 26,1 mm Hg. Badania te wskazują wyraźnie na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u zwierząt doświadczalnych przy systematycznym podawaniu im niewielkich dawek EEP drogą pokarmową.

Mechanizm krótkotrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi u zwierząt doświadczalnych po podaniu

ekstraktu propolisowego (13) nie został do tej pory wyjaśniony. Być może jest on spowodowany pobudzeniem przez substancje obecne w ekstrakcie aktywności enzymu angiotensyny, która zwęża naczynia krwionośne i powoduje znaczny wzrost ciśnienia krwi.

Natomiast efekt obniżenia pod wpływem ekstraktów propolisowych ciśnienia tętniczego krwi (działanie hipotensyjne) u szczurów, myszy, kotów i królików związany jest z całą pewnością z występowaniem w tym produkcie związków flawonoidowych i kwasów aromatycznych.

Z grupy flawonoidów zaliczyć do nich można kwercetynę, kemferol i chryzynę (14).

Mechanizm tego procesu polega na blokowaniu przez flawonoidy transportu jonów wapnia przez błony komórkowe do cytoplazmy, co w rezultacie prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych (12). Flawonoidy te zachowują się więc tak samo jak weraipamil i nifedypina, które blokują kanał wapniowy i zaliczane są do jednych z najlepszych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym.

Z kwasów fenolowych wyraźne działanie obniżające ciśnienie krwi zwierząt doświadczalnych wykazywały kwasy di- i trikawoilochinowe (14). Podawane w ilości 10 mg/kg m.c. obniżały u szczurów ciśnienie tętnicze krwi w granicach 9,5-14,7 mm Hg. Najsilniej działał kwas 3,5-dikawoilochinowy. Z powyższego wynika, że zarówno flawonoidy, jak i kwasy fenolowe odznaczają się działaniem hipotensyjnym i w dużym stopniu odpowiedzialne są za obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu ekstraktów propolisowych. Działanie to zachodzi zarówno po podaniu ekstraktów dożylnie, jak i drogą pokarmową.

Działanie przeciwkardiomiopatyczne

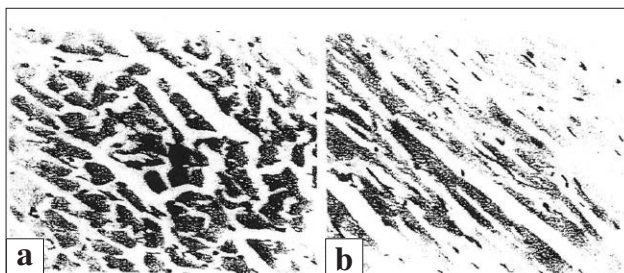
Dokсорubicyna jest lekiem przeciwnowotworowym o szerokim spektrum aktywności w odniesieniu do nowotworów złośliwych płuc, tarczycy, piersi i jajników. Jednakże lek ten wywołuje u chorych kardiomiopatie, stąd użycie go w praktyce onkologicznej jest obciążone dużym ryzykiem.

Kardiomiopatia jest następstwem postępującego włóknienia oraz zaniku włókien mięśniowych serca. Choroba przebiega ze spadkiem elastyczności i relaksacji mięśnia sercowego i rozkurczowego wypełnienia komór.

Chopra i wsp. (14) oceniali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu indyjskiego (EEP) u szczurów z doświadczalnie wywołaną kardiomiopatią. Zwierzęta przez 5 dni otrzymywały dootrzewnowo EEP w dawce 100 mg/kg m.c. oraz 5. dnia podawano im także dokсорubicynę dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. Szósteego dnia doświadczenia zwierzęta usypiano i pobierano od nich krew do badań biochemicznych oraz izolowano serca do badań patomorfologicznych.

Wyniki badań histologicznych serca przedstawione na rycinie 5a, b pokazują, że podanie dokсорubicyny (DOX) szczurom wywoływało u nich znaczne zmiany zwyrodnieniowe. Zapobiegawcze podawanie EEP w dużym stopniu ochraniało tkankę sercową przed szkodliwym działaniem DOX.

Dane zebrane w tabeli 8 także wskazują na znaczną ochronę tkanki sercowej ze strony EEP przed



Ryc. 5a, b. Obraz histologiczny zmian zwyrodnieniowych włókien sercowych u szczurów (wg 14): a – dokсорubicyna, b – dokсорubicyna + ekstrakt etanolowy z propolisu (EEP)

zmianami zwyrodnieniowymi wywołwanymi podaniem DOX. O ile po podaniu DOX liczba zwierząt ze zmianami zwyrodnieniowymi wynosiła 100,0%, a stopień tych zmian osiągał wartość 2,75 w 5-stopniowej skali oceny, to wcześniejsze podawanie EEP zmniejszało liczbę zwierząt ze zmianami zwyrodnieniowymi do 50%, a stopień tych zmian u zwierząt osiągał zaledwie wartość 1,0.

Charakter zmian w tkance sercowej zwierząt otrzymujących DOX miał wyraźne podłoże zapalne, wywołane przez reaktywne formy tlenu. Wskazują na to parametry biochemiczne oznaczone zarówno w surowicy krwi, jak i tkance sercowej badanych zwierząt, a mianowicie wysokie poziomy fosfokinazy kreatyninowej (CK), aminotransferazy asparaginianowej (AST), substancji redukujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i glutationu zredukowanego (GSH).

Tab. 8. Działanie ochraniające ekstraktu etanolowego z propolisu indyjskiego (EEP) przed skutkami kardiomiopatii u szczurów otrzymujących dokсорubicynę (DOX) (wg 14)

Parametry biochemiczne i morfologiczne	Grupy zwierząt			
	Kontrola	DOX	EEP + DOX	Obniżenie po EEP (%)
Fosfokinaza kreatyninowa (CK) (U/l)	108	201	122	39,3
Aminotransferaza asparaginianowa (AST) (U/l)	19,4	43,1	23,2	46,2
Substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) ($\mu\text{mol MDA/mg białka}$)	0,34	0,99	0,58	41,4
Glutation zredukowany (GSH)				
surowica krwi (mg/100g)	1,09	1,76	1,31	25,6
serce ($\mu\text{mol/g tkanki}$)	1,89	2,46	2,01	18,3
Morfologiczna ocena serca				
liczba zwierząt ze zmianami zwyrodnieniowymi (%)	0	100,0	50,0	50,0
stopień zmian zwyrodnieniowych	0	2,75	1,0	63,6

MDA – aldehyd dimalonowy

Wcześniejsze podawanie EEP spowodowało u zwierząt, które otrzymywały następnie DOX, zmniejszenie poziomu CK o 39,3%, AST o 46,2%, TBARS o 41,4% i GSH o 25,6% w surowicy krwi i GSH o 18,3% w tkance sercowej, w porównaniu do zwierząt otrzymujących tylko DOX.

Przeprowadzone badania wskazują na wyraźne ochronne działanie ekstraktu etanolowego z propolisu przed kardiomiopatią wywoływaną przez doksorubicynę. Badania te dają podstawę do przeprowadzenia badań klinicznych z chorymi na nowotwory i leczonymi doksorubicyną.

Działanie hipolipemiczne

Jako jedni z pierwszych działanie hipolipemiczne ekstraktu etanolowego z krajowego propolisu (EEP) badali Kędzia i wsp. (15). Podawali oni zdrowym szczurom EEP otrzymany z propolisu polskiego drogą pokarmową w dawce 500 mg/kg m.c. przez 7 dni. Następnie w surowicy krwi zwierząt określano zawartość cholesterolu całkowitego i lipidów całkowitych. Stwierdzono, że po tygodniowym podawaniu EEP zdrowym szczurom zarówno poziom cholesterolu całkowitego, jak i lipidów całkowitych wzrósł znacznie w ich surowicy krwi (odpowiednio o 9,2 i 4,3%) w porównaniu do zwierząt kontrolnych (tab. 9).

Said i wsp. (16) zdrowym szczurom podawali drogą pokarmową ekstrakt z propolisu egipskiego (EP) w dawkach 150 i 1500 mg/kg m.c. przez 8 tyg. i oceniali następnie w surowicy krwi zwierząt poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i triglicerydów.

Jako kontrolę pozytywną zastosowali oni klofibrat w dawce 180 mg/kg m.c. dziennie, także podawany drogą pokarmową. Wyniki badań przedstawione w tabeli 10 wskazują, że po 8 tyg. podawania EP poziom cholesterolu w surowicy krwi zdrowych szczurów obniżył się po dawce 150 mg/kg m.c. o 21,7%, a po dawce 1500 mg/kg m.c. o 26,5%. Podawanie klofibratu spowodowało obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego o 29,0%. Obniżeniu uległ także poziom triglicerydów odpowiednio o 6,2; 9,2 i 14,2%. Natomiast poziom cholesterolu HDL po podawaniu mniejszej dawki EP obniżył się o 6,8%, wyższej dawki wzrósł o 2,5%, a przy podawaniu klofibratu obniżył się zaledwie o 0,9%.

Büfalo i wsp. (17) podawali zdrowym szczurom drogą pokarmową 200 mg/kg m.c. ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP) przez 28 dni. Wyniki badań wskazują (tab. 11), że poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL w surowicy krwi szczurów kształtował się na przestrzeni tego czasu średnio poniżej wartości początkowej (o 2,4 i 11,6%). Natomiast poziom triglicerydów był przez ten czas wyższy średnio o 17,9%.

Z kolei Eraslan i wsp. (18) badali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu tureckiego (EEP) na poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy krwi zdrowych szczurów. EEP podano drogą pokarmową w dawce 250 mg/kg m.c. i po 24 godz. oznaczano poziom wymienionych parametrów. Stwierdzono (tab. 12), że po podaniu EEP poziom cholesterolu całkowitego obniżył się w surowicy krwi o 10,9%, a poziom triglicerydów o 9,7%.

Tab. 9. Działanie hipolipemiczne ekstraktu etanolowego z propolisu krajowego (EEP) u zdrowych szczurów (wg 15)

Parametry biochemiczne	Grupy zwierząt		
	Kontrolna	Badana	Wzrost po podaniu EEP
Cholesterol całkowity (mg/100 ml)	98	107	9,2
Lipidy całkowite (mg/100 ml)	324	338	4,3

Tab. 10. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu egipskiego (EP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi zdrowych szczurów (wg 16)

Parametry biochemiczne	Zmiana parametrów lipemicznych w surowicy krwi zdrowych szczurów (%)		
	Klofibrat (kontrola)	EP (150 mg/kg m.c.)	EP (1.500 mg/kg m.c.)
Cholesterol całkowity	29,0↓	21,7↓	26,5↓
Cholesterol HDL	0,9↓	6,8↓	2,5↑
Triglicerydy	14,2↓	6,2↓	9,2↓

↓ Obniżenie; ↑ Wzrost

Tab. 11. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi zdrowych szczurów (wg 17)

Czas podawania EEP (dni)	Parametry biochemiczne		
	Cholesterol całkowity (mg/100 ml)	Cholesterol HDL (mg/100 ml)	Triglicerydy (mg/100 ml)
0	95,3	44,0	134,0
7	84,7	37,3	150,0
14	107,1	41,8	156,4
21	105,9	38,4	159,6
28	74,1	37,9	166,0
Średnia (28 dni bez wartości wyjściowej)	93,0	38,9	158,0

Tab. 12. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu tureckiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi zdrowych szczurów (wg 18)

Parametry lipemiczne	Grupy zwierząt		
	Kontrola	EEP	Obniżenie po podaniu EEP (%)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	82,9	73,9	10,9
Triglicerydy (mg/dl)	94,6	85,4	9,7

Przedstawione powyżej badania nie wskazują jednoznacznie na oddziaływanie ekstraktów propolisowych na parametry lipemiczne w organizmach zdrowych zwierząt doświadczalnych. Jedne doświadczenia wykazują ich wzrost, inne obniżenie, a jeszcze inne różne zachowanie się poszczególnych parametrów lipemicznych. Jest to prawdopodobnie związane z pochodzeniem badanych ekstraktów, ich dawkowaniem i czasem podawania. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, że ekstrakty propolisowe nie wywierają określonego działania na metabolizm lipidowy zdrowych zwierząt doświadczalnych.

Inaczej kształtują się natomiast badania dotyczące wpływu ekstraktów etanolowych z propolisu na parametry lipemiczne zwierząt doświadczalnych poddanych działaniu substancji szkodliwych dla organizmu.

Büfalo i wsp. (17) badali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu streptozotocyny (STZ). STZ podawano zwierzętom jednorazowo drogą dożylną w dawce 40 mg/kg m.c. Następnie przez 28 dni podawano im raz dziennie drogą pokarmową EEP w dawce 200 mg/kg m.c. Stwierdzono (tab. 13), że przez cały okres doświadczenia poziom cholesterolu praktycznie utrzymywał się w ich surowicy krwi na niezmiennym poziomie. Natomiast poziom cholesterolu HDL w tym czasie był wyższy średnio o 6,8%, a poziom triglicerydów był niższy średnio o 34,2% w porównaniu do zwierząt kontrolnych.

Abo-Salem i wsp. (19) również badali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP)

Tab. 13. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu streptozotocyny (STZ) (wg 17)

Parametry lipemiczne	Grupy zwierząt		
	STZ	STZ + EEP	Zmiana po podawaniu EEP (%)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	72,5	73,5	1,4↑
Cholesterol HDL (mg/dl)	33,7	36,0	6,8↑
Triglicerydy (mg/dl)	241,1	165,2	34,2↓

↓ Obniżenie; ↑ Wzrost

na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych streptozotocynie (STZ). STZ podawano dootrzewnowo w dawce 60 mg/kg m.c. przez 3 kolejne dni, a następnie zwierzęta otrzymywały przez 40 dni raz dziennie EEP drogą pokarmową w dawce 300 mg/kg m.c. Oznaczenia wykonane po 40 dniach doświadczenia wskazują (tab. 14), że poziom cholesterolu całkowitego w surowicy krwi szczurów obniżył się o 51,3%, cholesterolu LDL o 57,9% i triglicerydów o 30,1% w porównaniu do kontroli (STZ). Natomiast poziom cholesterolu HDL w tym czasie wzrósł w surowicy krwi szczurów po podaniu EEP o 299,3% w porównaniu do zwierząt nieleczonych.

Bhaduria i wsp. (20) oceniali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu indyjskiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy szczurów poddanych działaniu CCl_4 . CCl_4 podawano zwierzętom drogą pokarmową w ilości 0,5 ml/kg m.c. przez 3 kolejne dni,

a następnie tą samą drogą podawano im przez 3 dni EEP w dawce 400 mg/kg. Badania wykazały (tab. 15), że EEP obniżał poziom cholesterolu całkowitego o 51,1%, a triglicerydów o 24,8% w odniesieniu do kontroli (CCl_4).

Z kolei Eraslan i wsp. (18) określali wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu tureckiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu cypermetryny (CYP). CYP podawano zwierzętom drogą pokarmową w ilości 125 mg/kg m.c. Zwierzęta te po 30 min otrzymywały tą samą drogą EEP w ilości 250 mg/kg m.c. Po 24 godz. od podania EEP zwierzęta usypiano i oznaczano w ich surowicy krwi parametry lipemiczne (tab. 16). Odnotowano, że EEP zmniejszyła poziom cholesterolu całkowitego w surowicy krwi szczurów o 17,7%, a triglicerydów o 9,7% w porównaniu do kontroli (CYP).

Tab. 14. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu brazylijskiego (EEP) na parametry lipemiczne krwi szczurów poddanych działaniu streptozotocyny (STZ) (wg 19)

Parametry lipemiczne	Grupy zwierząt		
	STZ	STZ + EEP	Zmiana po podaniu EEP (%)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	184,5	89,8	51,3↓
Cholesterol LDL (mg/dl)	89,3	37,6	57,9↓
Cholesterol HDL (mg/dl)	14,2	42,5	299,3↑
Triglicerydy (mg/dl)	129,5	90,5	30,1↓

↓ Obniżenie; ↑ Wzrost

Tab. 15. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu indyjskiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu CCl_4 (wg 20)

Parametry lipemiczne	Grupy zwierząt		
	CCl_4	CCl_4 + EEP	Zmiany po podaniu EEP (%)
Cholesterol całkowity (IU/dl)	5,58	2,73	51,1↓
Triglicerydy (IU/dl)	29,8	22,4	24,8↓

↓ Obniżenie; ↑ Wzrost

Tab. 16. Wpływ ekstraktu etanolowego z propolisu tureckiego (EEP) na parametry lipemiczne w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu cypermetryny (CYP) (wg 18)

Parametry lipemiczne	Grupy zwierząt		
	CYP	CYP + EEP	Zmiany po podaniu EEP (%)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	89,7	73,8	17,7↓
Triglicerydy (mg/dl)	94,6	85,4	9,7↓

↓ Obniżenie; ↑ Wzrost

Z przedstawionych powyżej publikacji wynika, że etanolowe ekstrakty propolisowe wyraźnie obniżają poziom szkodliwych dla organizmu zwierząt parametrów lipidycznych, takich jak: cholesterol całkowity, cholesterol LDL i triglicerydy, podwyższając równocześnie

korzystny dla organizmu poziom cholesterolu HDL. Na tej podstawie możemy przyjąć, że w stanach patologicznych, przebiegających z zaburzeniami gospodarki lipidowej, ekstrakty propolisowe przywracają w organizmie zwierząt normalny metabolizm tłuszczowy.

Piśmiennictwo

1. Todorov V, Drenovski S, Vasiliev V. K'm farmakodinamijata na propolisa. Farmacija (Sofia) 1968; (5):23-31.
2. Todorov V, Drenovski S, Vasiliev V. K'm farmakodinamijata na propolisa. Pčelarstvo (Sofia) 1986; (8):25-7.
3. Kędzia B, Geppert B, Iwaszkiewicz J. Pharmacological investigations of ethanolic extract of propolis. Rev Phytother Pratique 1990; (3):7-10.
4. Bühm K. Die Flavonoide. 8. Mitteilung. Arzheim-Forsch 1960; 10:547-54.
5. Koltuksuz V, Özen S, Uz E i wsp. Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. J Pediatr Surg 1999; 34:1458-62.
6. Ilhan A, Koltuksuz U, Özen S i wsp. The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16:458-63.
7. Ciucala C, Morello S, Iorio C i wsp. Vascular effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on isolated rat thoracic aorta. Life Sci 2003; 73:73-80.
8. Maffia P, Ianaro A, Pisano B i wsp. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury. Brit J Pharmacol 2002; 136:353-60.
9. Derevici A. Rezultaty issledowanija propolisa. [In:] Cennyj product pčelowodstwa: propolis (ed. V. Harnaj). Izd Apimondia, Bucharest 1987; 63-81.
10. Ledón N, Casacó A, González R i wsp. Efectos antipsoriaico, antiinflamatorio y analgesic del propoleo rojo colectado en Cuba. Rev Cubana Farm 1996; (1):36-42.
11. Szadujkis-Sadurski L. Wpływ propolisu na naczynio-kurczące działanie alfadrenergicznych agonistów. [W:] Kubiak S (red.). Zagadnienia apiterapii w wybranych pracach klinicznych. Wyd. Woj Zw Pszczel we Włocławku i Pszczeln Tow Nauk, Ciechocinek 1987; 78-88.
12. Eltahir KE, El-Sarag MS, Ageel AM. Pharmacology of honey bee products. Part 1. Actions of propolis on rat arterial blood pressure, respiratory system and some smooth muscles. Saudi Pharm J 1996; 4:157-64.
13. Mishima S, Yoshida C, Akino S i wsp. Antihypertensive effects of Brazilian propolis: Identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the type hypotension in spontaneously hypertensive rats. Biol Pharm Bull 2005; 190:9-14.
14. Chopra S, Pillai KK, Husain SZ i wsp. Propolis protects against doxorubicin-induced myocardial injury in rats. Exper Molec Pathol 1995; 62:190-8.
15. Kędzia B, Iwaszkiewicz J, Geppert B. Badania farmakologiczne etanolowego wyciągu z propolisu. Herba Pol 1988; 34:243-53.
16. Said MM, Salem HM, Abdel-Rahim EA i wsp. Some biological aspects of propolis (bee glue). Part 1. Propolis as hypolipemic agent. J Drug Egypt 1990; 19:237-42.
17. Büfalo MC, Pacheco-Barreiro D, Sartori DRS i wsp. Absence of propolis effect on plasma glycaemic control and lipid metabolism in a diabetic rat model. J Api Prod Api Med Sci 2009; 1:51-5.
18. Eraslan G, Kanbur M, Silici S i wsp. Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: the protective role of propolis. Exp Anim 2008; 57:453-60.
19. Abo-Salem OM, El-Edel RH, Harisa GLI i wsp. Experimental diabetic nephropathy can be prevented by propolis: effect on metabolic disturbances and renal oxidative parameters. Pak J Pharm Sci 2009; 22:205-10.
20. Bhadauria M, Nirala SK, Shukla S. Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats. Food Chem Toxicol 2008; 46:2703-12.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 17.11.2017

zaakceptowano/accepted: 29.12.2017

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia
Instytut Włókien Naturalnych i Roslin Zielarskich
ul. Wojska Polskiego 71B, 60-630 Poznań
tel.: +48 (61) 845-58-67
e-mail: bogdan.kedzia@iwnirz.pl