

DOI 10.7251/VETJSR2001163K

UDK 615.281:[615.324:638.16/17

Originalni naučni rad

ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE PROPOLISA NA ODABRANE REFERENTNE SOJEVE BAKTERIJA

Vesna KALABA^{1*}, Bojan GOLIC¹, Tanja ILIĆ¹,
Dragana KALABA², Nina ZRNIC¹

¹ Javna ustanova Veterinarski institut Republike Srpske "Dr Vaso Butozan" Banja Luka, Bosna i Hercegovina

² Benu apoteka, Novi Sad, Republika Srbija

* Korespondentni autor: Vesna Kalaba, e-mail: vesna.kalaba@virs-vb.com

Kratak sadržaj: Alkoholna tinktura propolisa je najčešće korišten proizvod od propolisa na tržištu za liječenje slabijih infekcija u usnoj šupljini, angine, nekih kožnih oboljenja i slično. Zbog toga što je propolis još uvijek neoficijalan lek u apotekama, ispitali smo njegovu antimikrobnu aktivnost primjenom disk-difuzionog testa na šest referentnih bakterijskih sojeva *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030, *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032, *Escherichia coli* WDCM 00013 i *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024. Cilj ovoga rada je bio da se ispitaju antibakterijska svojstva alkoholnog rastvora propolisa na referentne bakterijske kulture, kao i da se odredi tip djelovanja. Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da su bakterijski sojevi *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030, *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032 i *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024, jako osjetljivi na djelovanje alkoholne tinkture propolisa.

Ključne riječi: propolis, referentni sojevi bakterija, antimikrobno djelovanje

UVOD

Propolis je proizvod pčela, smolaste konzistencije, žute do tamnosmeđe boje, slabog mirisa, koji pčele medarice sakupljaju sa pupoljaka i kore drveća. Riječ propolis je grčkog porijekla, izvedena iz reči „pro“ – ispred i „polis“ – grad, što znači „ispred grada“ i savršeno opisuje samu ulogu propolisa u košnicama, a to je zatvaranje otvora košnica i ima zaštitnu ulogu pčelinje kolonije (Ghisaberti, 1979; Marcucci, 1995; Torres i sar., 2008; Boonsai i sar., 2014). Propolis je poznat od davnina i u Egiptu se koristio kao ljepilo. Grčki filozof Aristotel je pisao o smolastoj materiji koju su pčele razmazivale na ulazu u svoje košnice, a upotrebljavao se kao lijek za modrice i čireve (Crane, 1999). Grci su koristili propolis kao glavni sastojak u izradi parfema, dok su ga drevni Jevreji smatrali prirodnim lijekom. Rimski naučnik Plinius (23-79 p.n.e) bio je uvjeren da propolis potiče iz raznih pupova različitih stabala poput vrba, topola, brijesta, trske i drugih biljaka (Fearnley, 2001).

Hipokrat (460-377. p.n.e) je prvi upotrijebio propolis za liječenje čireva, što se do danas smatra prvom upotrebom propolisa kao lijeka koja je zabilježena (Najafi, 2007).

Propolis se smatra univerzalnim lijekom sa mnoštvom terapijskih osobina koje su klinički dokazane. Antiinflamatorno djelovanje propolisa omogućuje epitelizaciju rana te pozitivno utiče na zaštitu imuniteta organizma. Propolis je nezamjenjiv kod akutnih i hroničnih upala kao što su: rinitis, sinusitis, bronhitis, laringitis i dr. Eksperimentalnim istraživanjima je dokazano antiinflamatorno djelovanje kod pacova oboljelih od artritisa, gdje je alkoholna tinktura propolisa imala antiupalno djelovanje i pri akutnim i pri hroničnim upalama (Park i Kahng, 1999; Boonsai i sar., 2014). Hemijski sastav propolisa nije u potpunosti ispitan, ali je poznato da su glavni sastojci propolisa prirodni flavonoidi (galangin, kvercetin, krizin, kempferol, apigenin, pinocembrin, pinobaksin), od kojih najvećim dijelom potiču ljekovita svojstva. Postoji dovoljno dokaza da propolis ima antibakterijsko djelovanje, odnosno da usporava rast bakterija (Kalogeropoulos i sar., 2009; Petrova i sar., 2010; Boonsai i sar., 2014).

Antibakterijska aktivnost propolisa je ispitivana na širokom spektru aerobnih i anaerobnih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Dokazano je da je propolis aktivniji prema Gram-pozitivnim bakterijama, ali ipak pokazuje i inhibitorna svojstva i prema nekim Gram-negativnim bakterijama (*Klebsiella pneumoniae*) (Meresta, 1997; Park i sar., 2005; Boonsai i sar., 2014; Bogdanov, 2017). Antimikrobna aktivnost sirovog propolisa uglavnom opada sa njegovim produženim stajanjem i dužim skladištenjem. Nasuprot ovome, potvrđeno je da etanolni ekstrakt propolisa, čuvan 10 do 15 godina, pokazuje povećanu antibakterijsku aktivnost (Meresta, 1997). Stepanović i sar. (2003) su ispitivali antimikrobnu aktivnost ekstrakata propolisa koji je dobijen sa područja Republike Srbije prema odabranim mikroorganizmima, kao i sinergijski efekat propolisa i izabranih antibiotika. Dobijeni rezultati ovog istraživanja su pokazali snažan antimikrobni efekat etanolnog ekstrakta propolisa prema Gram-pozitivnih bakterija, pojedinačno i u kombinaciji sa komercijalnim antibioticima.

Propolis posjeduje jako baktericidno djelovanje, uništava određene bakterije i najjači je prirodni dezinficijens. Zbog sadržaja mnogih farmakološki aktivnih supstanci, propolis poseduje lokalno anestezirajuće, hepatoprotektivno, antitumorno i imunostimulirajuće dejstvo (Burdock, 1998; Ito J i sar., 2001; Toreti, 2013).

Propolis djeluje bakteriostatski na bakterije tako što oštećuje njihovu citoplazmu, ćelijsku membranu, izaziva djelimičnu bakteriolizu i inhibira sintezu proteina. Antibakterijske materije u propolisu su termostabilne, ne oštećuju normalnu crijevnu floru, nisu toksične i ne izazivaju rezistencije u organizmu. Ako se propolis koristi u kombinaciji sa standardnim antimikrobnim lijekovima (streptomycin, ampicilin, gentamicin, tetraciklin, cefalosporin), može potencirati njihovo dejstvo i do 100 puta. Propolis umjereno povećava antibakterijsku aktivnost hloramfenikola, ceftriaksona i vankomicina, dok na eritromicin nema nikakvog efekta. Fungicidno djelovanje propolisa je dokazano za izazivače kožnih bolesti nogu kao što su psorijaza, alopecija, neurodermatitis i dr., što znači da propolis može pomoći u liječenju ovih oboljenja (Ota i sar., 2001; Gekker i sar., 2005; Dota i sar., 2011).

Neka istraživanja su pokazala da konzumacija propolisa ne samo da sprječava nastajanje tumora, nego zaustavlja rast tumorskih ćelija i metastaziranja (raka dojke, debelog crijeva, bubrega, jetre, materice, želuca, pluća, kože, krvi) (Aga i sar., 1999; Orsolčić i sar., 2004; Kalogeropoulos i sar., 2009; Valente i sar., 2011).

Zbog svih bioloških karakteristika, propolis se smatra jako funkcionalnim sastojkom koji je bitan za zdravlje, te se dodaje u hranu i kozmetičke preparate, a koristi se i u medicinske svrhe s ciljem poboljšanja zdravlja i sprečavanje raznih bolesti (IFIC, 2009).

Antivirusno dejstvo propolisa je direktno na neke viruse (*Herpes simplex*, *Influenza*, *Herpes genitalis*, *Herpes zoster* i dr.) tako što sprečava njihovu replikaciju, odnosno razmnožavanje unutar ćelije i smanjuje DNK sintezu, što nosi sa sobom smanjenje virusne aktivnosti. Kod nekih onkogenih virusa sprečava pretvaranje zdravih u kancerske ćelije tako da razgrađuje njihovu DNK a istovremeno pokreće mehanizam apoptoze. Rezultati testiranja (*in vitro*) infekcija uzrokovanih sa virusom tipa HIV 1 sa 66,6 µg/ml etanolne tinkture propolisa su pokazala supresiju prema više vrsta HIV1 virusa kojima su bili inficirani CD4 limfociti i mikroglia ćelije (supresija od 85-98%) (Gekker et al., 2005; Diaz-Carballo et al., 2010).

Uprkos razlikama u hemijskom sastavu između različitih tipova propolisa uslovljenim različitim botaničkim i geografskim porijeklom, propolis ispoljava snažno antimikrobno dejstvo. Ispitivanja hemijskih i mikrobioloških osobina propolisa su značajna u pogledu primjene propolisa kao prirodnog konzervansa u prehrambenoj industriji.

Cilj ovoga rada je određivanje antimikrobne aktivnosti alkoholne tinkture propolisa na odabrane referentne bakterijske sojeve.

MATERIJALI I METODE

Istraživanje je rađeno sa 20% alkoholnom tinkturom propolisa, koja je prethodno napravljena sa 200 g propolisa koji je otopljen u 1000 ml 96 % etilnom alkoholu. Nakon prelijevanja propolisa s etilnim alkoholom, propolis treba da odstoji u tamnoj boci, uz povremeno potresanje, minimalno tri nedelje. Nakon toga, propolis se profiltrira kroz filter papir da bi se dobila alkoholna tinktura propolisa koja je spremna za dalju upotrebu.

Za ispitivanje antimikrobne aktivnosti alkoholne tinkture propolisa korišćeni su referentni sojevi *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030, *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032, *Escherichia coli* WDCM 00013, *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024 (BCCM™/LMG BACTERIA COLLECTION, Belgium). Kulture su zasijane u hranjivom bujonu i inkubirana na 37°C tokom 18h. Petri ploče sa odgovarajućom podlogom (Müller-Hinton agaru) su zasijane sa 0,1 ml bakterijske suspenzije, čija je koncentracija 10⁷ cfu/ml.

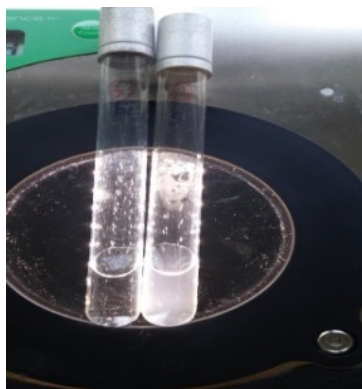
Za ispitivanje dejstva alkoholne tinkture propolisa na rast referentnih bakterijskih sojeva *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030, *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032, *Escherichia coli* WDCM 00013 i *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024, korišćena je agar difuziona metoda na čvrstoj sterilnoj hranjivoj podlozi (Müller-Hinton- agaru). Metalni cilindri

prečnika 9 mm su postavljeni na površinu čvrste hranjive podloge na koju je prethodno zasijana određena čista bakterijska kultura. U cilindre je mikropipetom nakapano 10 μ l alkoholne tinkture propolisa. Kao kontrola, u cilindar je nakapano 10 μ l 96% alkohol.

Princip ove metode se zasniva na tome da antimikrobni agens difunduje u podlogu i radijalno se širi. Ukoliko je bakterija osjetljiva na delovanje testiranog antimikrobnog agensa, ona neće porasti u zoni njegovog delovanja. Stoga se, nakon inkubacije, oko cilindra uočavaju zone odsustva rasta, tzv. zone inhibicije. Milimetarskim lenjirom su izmjerene zone inhibicije rasta, na osnovu kojih je utvrđena osjetljivost bakterijskog soja na ispitivanu alkoholnu tinkturu propolisa.

Petri ploče su inkubirane 24h na temperaturi od 37°C. Za svaku bakterijsku kulturu su rađena po tri ponavljanja i izračunavana je srednja vrijednost za svaku bakterijsku kulturu.

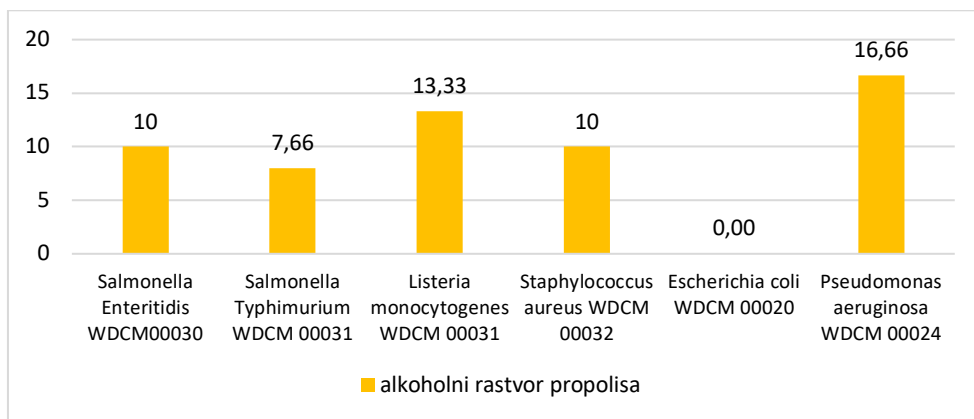
Pored navedenog, određivan je i tip djelovanja alkoholne tinkture propolisa. Da bi se vidjelo da li propolis ima baktericidnu ili bakteriostatsku aktivnost, sa zona inhibicije je uziman mali komadić agara i dodavan u hranjivi bujon. Inkubacija je vršena na 37°C tokom 24h. Ukoliko je nakon inkubacije došlo do замуćenja bujona, smatra se da je propolis djelovalo bakteriostatski, odnosno ukoliko je nakon inkubacije bujon ostao bistar, dejstvo propolisa je baktericidno.



Slika 1. Disk-difuzioni metoda; **Slika 2.** Baktericidno i bakteriostatsko dejstvo propolisa

REZULTATI I DISKUSIJA

Antibakterijsko dejstvo alkoholnog ekstrakta propolisa je ispitivano na referentnim sojevima *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030, *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032, *Escherichia coli* WDCM 00013 i *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024. Dobijeni rezultati su prikazani na grafikonu 1.



Grafikon 1. Antibakterijsko djelovanje alkoholne tinkture propolisa na odabrane referentne sojeve (zone inhibicije su izražene u mm)

Na osnovu rezultata prikazanih na grafikonu 1., može se uočiti da su na antimikrobno dejstvo alkoholne tinkture propolisa najveću osetljivost pokazale bakterije kao što su *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032 i *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030. Najveći antimikrobni efekat ispitivanog uzoraka je uočen kod sojeva *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024, sa zonom inhibicije od 16,66 mm i *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, sa zonom inhibicije od 13,33 mm. Nakon njih slede *Staphylococcus aureus* WDCM 00032 (11,33mm), *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030 (10,33mm) i *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031 (7,66 mm). Alkoholna tinktura propolisa nije pokazala inhibitorni efekat na rast *Escherichia coli* WDCM 00013.

U literaturi postoji veliki broj publikacija koje se odnose na antimikrobnu aktivnost propolisa na *E. coli*. Istraživanja koja su rađena na alkoholnim tinkturama propolisa iz različitih regiona Turske pokazala su da je zona inhibicije za *Escherichia coli* iznosila >12 mm, dok su kod *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis* pokazali daleko manju osjetljivost (Katircioglu i sar., 2006). Popova i sar. (2005) smatraju da bi fenolni gliceridi i diterpeni mogli biti odgovorni za aktivnost prema *Escherichia coli*. Stepanović i sar. (2003) su ispitivali antimikrobne aktivnosti trinaest tinktura propolisa i, gdje su najveće zone inhibicije su dobijene kod bakterija *Staphylococcus aureus* (9-12 mm), *Listeria monocytogenes* (10-13 mm) i *Bacillus subtilis* (9-13 mm), dok su za sojeve *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia marcescens* dobijene zone inhibicije od 0 do 2 mm.

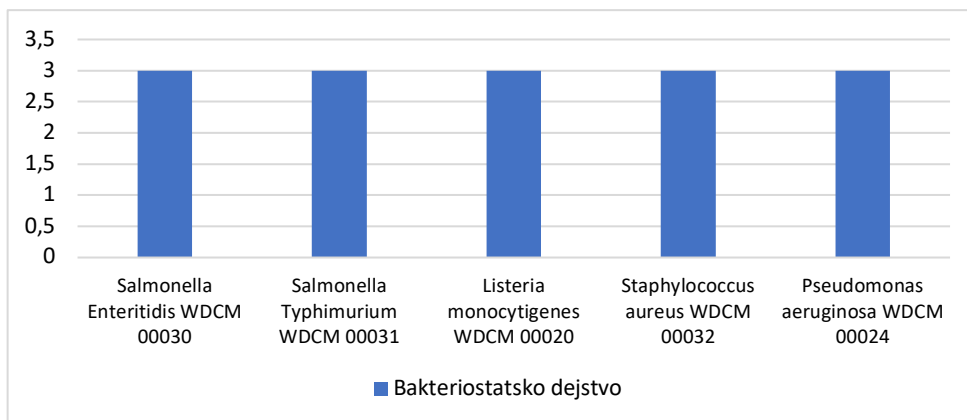
Varijacije u antibakterijskoj aktivnosti alkoholne tinkture propolisa su u skladu sa rezultatima objavljenim u literaturi i vjerovatno zavise od geografskog područja sa koga su pčele sakupljale med (Stepanović i sar., 2003; Fernandes Junior i sar., 2006; Adewumi i sar., 2011; Boonsai i sar., 2014; Wolska i sar., 2016). Mnoge studije su pokazale da sadržaj flavonoida i polifenila utiče na antimikrobnu aktivnost propolisa (Pepeljnjak i sar., 2004; Mercen i sar., 2006; Boonsai i sar., 2014). Takođe, na aktivnost propolisa utiče način

čuvanja, vrijeme proizvodnje, udio sastojaka i način primjene (Haynes i Callaghan, 2011; Tasleem i sar. 2011; Boonsai i sar., 2014; Wolska i sar., 2016).

Rezultati ovoga rada su u skladu sa rezultatima drugih istraživača koji su se bavili ovom tematikom (Gatto i sar., 2002; Stepanović i sar., 2003; Kosalec i sar., 2005; Park i sar., 2005; Rushdi i sar., 2013; Wojtyczka i sar., 2013; Boonsai i sar., 2014; Kalaba i sar., 2019).

Razlike u osetljivosti na antimikrobne agense koje se uočavaju između Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija najvjerojatnije potiču od razlika u strukturi i hemijskom sastavu bakterijskog zida. Čelijski zid Gram-negativnih bakterija je višeslojan i prisustvo dvoslojne spoljašnje membrane predstavlja prirodnu barijeru za prodiranje antibiotika i drugih stranih materija u unutrašnjost ćelije. Sa druge strane, Gram-pozitivne bakterije imaju jednoslojan čelijski zid i osjetljivije su na delovanje antimikrobnih agenasa (Gatto i sar., 2002; Pepeljnjak i sar., 2004). Prema drugim autorima, spoljašnja membrana može samo da uspori ulazak lipofilnih materija u bakterijsku ćeliju. Za otpornost prema propolisu odgovorne su pumpe u čelijskoj membrani koje sprečavaju ulazak konstituenata propolisa ili ih aktivno izbacuju iz ćelije (Gatto i sar., 2002). Radovi nekih istraživača su pokazali da propolis sprečava rast mikroorganizama, bilo da se radi o čistim ili miješanim kulturama. Takođe, upotreba alkoholnog rastvora propolisa, samog ili u kombinaciji sa drugim antibakterijskim sredstvima, može se koristiti u razvoju alternativnih proizvoda za liječenje meticilin rezistentnih stafilokoka (MRSA). Studije obavještavaju o sinergističkoj aktivnosti između alkoholnog rastvora propolisa i antibakterijskih lijekova protiv meticilin rezistentnih stafilokoka (MRSA) (Noori i sar., 2012; Wojtyczka, 2013; Ali Saddiq i Abouward, 2016).

Da bi se vidjelo da li propolis ima baktericidno ili bakteriostatsko dejstvo, sa zona inhibicije je uziman mali komadić agara i dodavan u hranjivi bujon. Nakon inkubacije od 24h na 37°C, došlo je do zamućenja bujona, odnosno alkoholni rastvor propolis je imao bakteriostatsko dejstvo prema svim ispitivanim sojevima. Dobijeni rezultati su prikazani na grafikonu 2.



Grafikon 2. Grafički prikaz djelovanja alkoholnog rastvora propolisa na odabrane referentne sojeve

Rezultati ovog rada potvrđuju bakteriostatsko dejstvo alkoholne tinkture propolisa, što je u skladu sa istraživanjima koja su radili drugi istraživači (Bonvehi i sar., 1994; Salas i sar., 2014).

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da su referentni bakterijski sojevi *Pseudomonas aeruginosa* WDCM 00024, *Listeria monocytogenes* WDCM 00020, *Staphylococcus aureus* WDCM 00032, *Salmonella* Enteritidis WDCM 00030 i *Salmonella* Typhimurium WDCM 00031 osetljivi na djelovanje alkoholne tinkture propolisa.

Alkoholna tinktura propolisa nije pokazala inhibitorni efekat na rast *Escherichia coli* WDCM 00013.

Zbog pojave sve većeg broja rezistentnih mikroorganizama na određene konvencionalne antimikrobne lijekove, ovaj rad predstavlja uvod u buduća laboratorijska ispitivanja i podstrek vraćanju primjene biljnih preparata u liječenju različitih oboljenja ljudi i životinja.

LITERATURA

- Adewumi A. A., Ogunjinmi A. A. (2011): The healing potential of honey and propolis lotion on septic wounds. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(1):55-57.
- Al-Waili N., Al-Ghamdi A., Ansari M. J., Al-Attal Y., Salom K. (2012): Synergistic Effects of Honey and Propolis toward Drug Multi-Resistant *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli* and *Candida Albicans* Isolates in Single and Polymicrobial Cultures. *International Journal of Medical Sciences*, 9(9):793-800.
- Bogdanov S. (2017): Propolis: Composition, Health, Medicine. *Bee Product Science*, 1-44.
- Bonvehí J. S., Coll F. V., Jordà R. E. (1994): The composition, active components and bacteriostatic activity of propolis in dietetics. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 71(5):529-532.
- Boonsai P., Preecha P., Chanpen C. (2014): Antibacterial Activity of a Cardanol from Thai *Apis mellifera* Propolis. *International Journal of Medical Sciences*, 11:327-336.
- Burdock G. A. (1998): Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36(4):347-363.
- Crane E. (1999): *The World History of Beekeeping and Honey Hunting*. Gerald Duckworth & Co Ltd, 545-553.
- Diaz-Carballo D., Ueberla K., Kleff V., Ergun S., Malak S., Freistuehler M. (2010): Antiretroviral activity of two polyisoprenylated acylphloroglucinols, 7-epinemorosone and plukenetione A, isolated from Caribbean propolis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48(10):670-677.
-

- Dota K. F., Consolaro M. E., Svidzinski T. I., Brushi M. L. (2011): Antifungal activity of Brazilian propolis microparticles against yeasts isolated from Vulvovaginal candidiasis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1):1-8.
- Fearnley J. (2001): *Bee propolis: natural healing from the hive*. Souvenir Press, 172.
- Fernandes Júnior A., Lopes M. M. R., Colombari V., Monteiro A. C. M., Vieira E. P. (2006): Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil. *Ciência Rural*, 36(1):294-297.
- Gatto M. T., Falcocchio S., Grippa E., Mazzanti G., Battinelli L., Nicolosi G., Lambusta D., Saso L. (2002): Antimicrobial and Anti-Lipase Activity of Quercetin and its C2-C16 3-O-acylestere. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(2):269-272.
- Ghisaberti E. L. (1979): Propolis: a review. *Bee World*, 60(2):59-84.
- Gekker G., Hu S., Spivak M., Lokensgard J. R., Peterson P. K. (2005): Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+lymphocyte and microglial cell cultures, *Journal of Ethnopharmacology*, 102(2):158-163.
- Ito J., Chang F. R., Wang H. K., Park Y. K., Ikegaki M., Kilgore N. (2001): Anti HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferon-related triterpenoid isolated from Brazilian propolis. *Journal of Natural Products*, 64(10):1278-1281.
- IFIC. (2009): *Functional Foods*. International Food Information Council Foundation. Available at: <http://www.ific.org/nutrition/funtional/index.cfm> Accessed 28.11.2017.
- Kalogeropoulos N., Konteles S. J., Troullidou E., Mourtzinou I., Karathanos V. T. (2009): Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial properties of propolis extracts from Greece and Cyprus, *Food Chemistry*, 116(2):452-461.
- Kalaba V., Ilić T., Kalaba D., Sladojević Ž., Golić B. (2019) Antibacterial activity of propolis extracts from Greece and Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina). In IX International Scientific Agriculture Symposium „AGROSYM 2019“, *Book of Proceeding*, 334.
- Katircioglu H., Mercan N. (2006): Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different region. *African Journal of Biotechnology*, 5(11):1151-1153.
- Kosalec I., Pepeljnjak S., Bakmaz M., Vladimir-Knežević S. (2005): Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. *Acta Pharmaceutica*, 55(4):423-430.
- Marcucci M. C. (1995): Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 26(2):83-99.
- Meresta T. (1997): Changes in the antibacterial activity pattern of propolis extracts during long storage. *Medycyna weterynaryjna*, 53(5):277-278.
-

- Mercan N., Kivrak I., Duru M. E., Katircioglu H., Gulcan S., Malci S. (2006): Chemical composition effects onto antimicrobial and antioxidant activities of propolis collected from different regions of Turkey. *Annals of Microbiology*, 56(4):373-378.
- Najafi M. F., Vahedy F., Seyyedin M., Jomehzadehh H. R., Bozary K. (2007): Effect of the water extracts of propolis on stimulation and inhibition of different cells. *Cytotechnology*, 54(1):49-56.
- Orsolc N, Basic I. (2004): Honey as a cancer-preventive agent. *Periodicum Biologorum*, 106(4):397-401.
- Ota C., Unterkircher C., Fantinato V., Shimizu M. T. (2001): Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses*, 44(9-10):375-378.
- Park E. H., Kahng J. H. (1999): Suppressive effects of propolis in rat adjuvant arthritis. *Archives of Pharmacal Research*, 22(6):554-558.
- Park Y. K., Alencar S. M., Aguiar C. L. (2005): Botanical Origin and Chemical Composition of Brazilian Propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9):2502-2506.
- Petrova A. Popova M., Kuzmanova C., Tsvetkova I., Naydenski H., Muli E. (2010): New biologically active compounds from Kenyan propolis. *Fitoterapia*, 81(6):509-514.
- Pepeljnjak S., Kosalec I. (2004): Galangin expresses bactericidal activity against multipleresistant bacteria: MRSA, *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology Letters*, 240(1):111-116.
- Popova M., Silici S., Kaftanoglu O., Bankova V. (2005): Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 12(3): 221-228.
- Rushdi A. I., Adgaba N., Bayaqoob N., Al-Ghamdi A. A., Simoneit B., El-Mubarak A. (2014): Characteristics and chemical compositions of propolis from Ethiopia. *SpringerPlus*, 3(1):253.
- Saddiq A. A., Abouwarda A. M. (2016): Effect of propolis extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Main Group Chemistry*, 15(1):75-86.
- Salas A. L., Ordoñez R. M., Silva C., Maldonado L., Bedascarrasbure E., Isla M. (2014): Antibacterial activity of Argentinean propolis against *Staphylococcus* isolated of canine otitis. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 2(2):197-207.
- Stepanović S., Antić A., Dakić I., Švabić-Vlahović M. (2003): In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs, *Microbiological Research*, 158(4):353-357.
- Stephen-Haynes J. A. J., Callaghan R. (2011): Properties of honey: It's mode of action and clinical outcomes. *Wounds UK*, 7(1):50-57.
-

- Tasleem S, Naqvi S. B., Khan S. A., Hashimi K. (2011): Honey ointment: a natural remedy of skin wound infections. *Journal of Ayub Medical College: Abbottabad*, 23(2):26-31.
- Toreti V. C., Sato H. H., Pastore G. M., Park Y. K. (2013): Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:1-13.
- Torres R. N. S., Lopes J. A. D, Neto J. M. M., Citó A. M. G. L. (2008): Constituintes voláteis de própolis piauiense. *Química Nova*, 31(3):479-485.
- Valente M. J. Baltazar A. F., Henriqe R., Estenvinho L., Carvalho M. (2011): Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1):86-92.
- Wojtyczka R. D., Dziedzic A., Idzik D., Kepa M., Kubina R., Kabala-Dzik A. (2013): Susceptibility of *Staphylococcus aureus* clinical isolates to propolis extract alone or in combination with antimicrobial drugs. *Molecules*, 18(8):9623-9640.
- Wolska K., Górska A., Adamiak A. (2016): Antibacterial properties of propolis. *Postepy Mikrobiologii*, 55(4):343-350.

Rad primljen: 30.12.2019.
Rad prihvaćen: 16.04.2020.
