

Sastavnice propolisa i njegova imunoadjuvatna svojstva

Kralj, Mateja

Undergraduate thesis / Završni rad

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:023820>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

**SASTAVNICE PROPOLISA I NJEGOVA IMUNOADJUVATNA
SVOJSTVA**
**PROPOLIS CONSTITUENTS AND ITS IMMUNOADJUVANT
PROPERTIES**

SEMINARSKI RAD

Mateja Kralj

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2009.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
2. KEMIJSKI SASTAV PROPOLISA.....	2
3. IMUNOLOŠKA SVOJSTVA.....	6
3.1. IMUNOMODULACIJA.....	6
3.2. IMUNOSTIMULACIJA.....	6
3.3. IMUNOSUPRESIJA.....	8
4. LITERATURA.....	10
5. SAŽETAK.....	12
6.SUMMARY.....	12

1.UVOD

Propolis je pčelinji proizvod koji pčele koriste za zatvaranje pukotina i rupa na košnici, sterilizaciju te cjelokupno učvršćivanje strukture košnice, kao i za svojevrsno balzamiranje ubijenih uljeza koje ne mogu iznijeti iz košnice [3]. Također, propolis zbog svojih svojstava održava nižu razinu bakterija i plijesni u košnici od one u vanjskoj atmosferi. Zbog svoje ljepljive smolaste strukture naziva se još i pčelinje ljepilo. Ime propolis potječe od grčkih riječi 'pro'- prije ili ispred i 'polis'- grad zbog njegove upotrebe pri izgradnji i regulaciji ulaza u košnicu. Postoji i mišljenje kako naziv potječe od grčke ili latinske riječi 'propoliso' što znači zamazivati, zaglađivati.

Zbog svojih ljekovitih svojstava i široke primjene, tokom povijesti koristio se u narodnoj medicini u različitim kulturama. Poznat je još od antičkih vremena, Aristotel ga spominje u svom 'Govoru životinja' gdje spominje koristi propolisa u svrhu liječenja kožnih povreda, rana i infekcija. Za vrijeme Burskih ratova (1899 - 1902) u Južnoj Africi propolis je uvelike upotrebljavan kod zacjeljivanja rana. Danas je poznato njegovo antiseptičko, antimikotičko, antibakterijsko, anestetičko, protuupalno, imunomodulirajuće, antivirusno i antikancerogeno djelovanje. U ovom radu kratko je opisan njegov sastav i imunomodulirajuće djelovanje.

2.KEMIJSKI SASTAV PROPOLISA

Kemijski sastav propolisa poznat je tek u novije vrijeme i on bitno ovisi o njegovom porijeklu. To je smolasta tvar koju pojedine pčele radilice kada postanu izletnice (od 21. dana života) sakupljaju s raznih biljaka, pupoljaka i kore drveća. Upravo zbog različitih izvora sakupljanja čiji je konačni proizvod propolis, on nema botanički naziv za razliku od ostalih materijala koje pčele sakupljaju, kao što su primjerice nektar ili polen. Sadrži mnoge prirodne spojeve kao što su voskovi, masne kiseline, flavonoidi, aminokiseline, terpeni, aromatske kiseline i esteri.

Ovisno o sastavu, odnosno izvoru prikupljanja i sezoni prikupljanja može biti žut, zelen ili smeđ [3]. Botaničko porijeklo propolisa može se analizirati mikroskopskim i histološkim metodama ili kromatografijom. Konačan sastav propolisa nastaje mješanjem takozvanog originalnog propolisa kojeg su pčele prikupile, s pčelinjim voskom i β -glukozidazom koju izlučuju tijekom prikupljanja propolisa.

Unatoč spomenutim razlikama u sastavu, udjeli pojedinih sastavnica većine uzoraka propolisa različitog porijekla kreću se oko približno jednakih postotaka. Općenito, propolis sadrži oko 50% smole sastavljene od flavonoida i sličnih polifenola, 30% voska, 10% esencijalnih ulja, 5% polena i 5% raznih organskih komponenti.

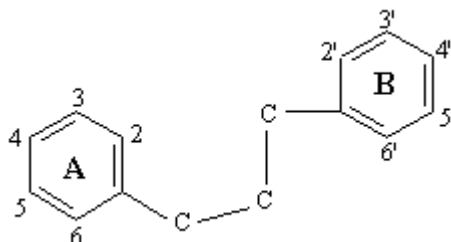
Propolis se ne koristi u krutom stanju, već se procesom ekstrakcije s određenim otapalom pročišćava. Na taj način uklanja se netopivi materijal, a polifenolna frakcija ostaje očuvana. Uzastopnim ekstrakcijama s etanolom moguće je dobiti ekstrakt propolisa koji je oslobođen voska, a bogat polifenolnim sastavnicama.

Zbog svog širokog spektra upotrebe, odnosno brojnih fizioloških aktivnosti, vrlo je važan njegov točan sastav, posebice za standardizaciju pri upotrebi propolisa koji se koristi za razne farmaceutske proizvode te za daljnja istraživanja njegove aktivnosti. U tu svrhu potrebno je koristiti primjerene metode koje uključuju pripremu uzorka (ekstrakcija) i analitičko odvajanje i kvantifikacija. Etanol je uobičajeno korišteno otapalo kod ekstrakcije propolisa (najčešće 70 %-tne i 80 %-tne koncentracije). Neka druga otapala, kao što su metanol, heksan i aceton, i kloroform također su korišteni za ekstrakciju propolisa. Spektrofotometrijske metode smatraju se posebno korisnima za brze kvantifikacije fenolnih sastavnica u uzorcima propolisa. HPLC (engl. high performance liquid chromatography) je trenutno najpopularnija i najpouzdanija analitička tehnika za kvantitativnu i kvalitativnu analizu fenola [12]. Uz HPLC kromatografiju najčešće korištena tehnika za kemijsku analizu uzoraka propolisa je GC–MS (engl. gas chromatography–mass spectrometry) [2].

Sastavnice koje uvelike pridonose ljekovitim svojstvima propolisa su flavonoidi. Flavonoidi su skupina polifenolnih spojeva izoliranih iz biljaka, a nalaze se u gotovo svim biljnim vrstama i u svim dijelovima biljke (listu, cvijetu, plodu, kori, korijenu) [8]. Pretpostavlja se da je njihova uloga u biljkama pigmentacijska. Naime, oni daju boju cvijeću koja privlači kukce i time osiguravaju oplodnju. Osim u pigmentaciji cvijeća flavonoidi sudjeluju i u pigmentaciji plodova, zaštiti od nametnika, odbijanju drugih biljaka i kao fungicidi.

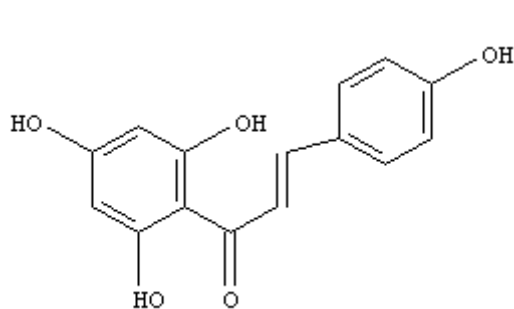
Flavonoidi sadrže dvije benzenske jezgre povezane lancem od tri ugljika, dakle C6-C3-C6. Osnovna kemijska struktura flavonoida temeljena je na kosturu sastavljenom od

kromanskog prstena i sekundarnog aromatskog prstena koji se nalazi u položajima na 2, 3 ili 4 atomu ugljika na kromanskom prstenu. Danas je utvrđeno više od 8 000 flavonoida [8].

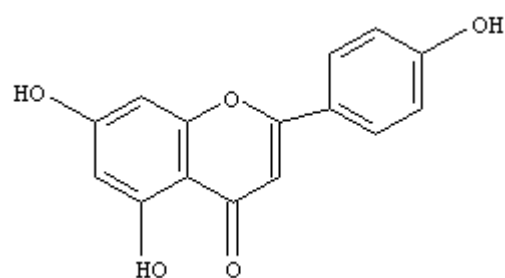


Slika 1. Osnovna kemijska struktura flavonoida [8]

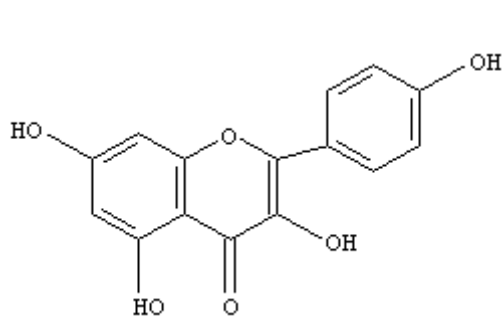
S obzirom na strukturu postoji nekoliko osnovnih grupa flavonoidnih spojeva. To su kalkoni, flavoni, flavonoli, flavanoni, antocijanini i izoflavonoidi.



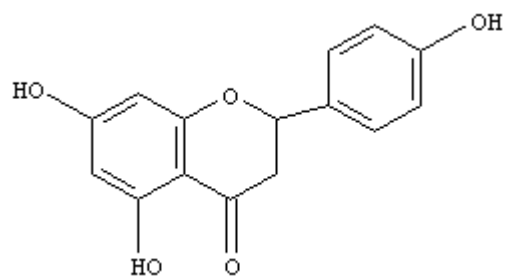
a)



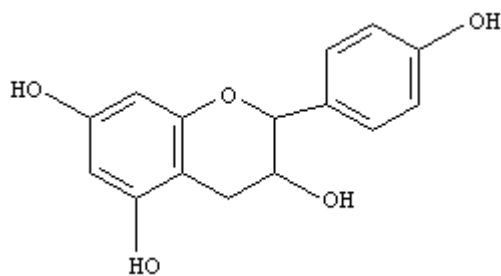
b)



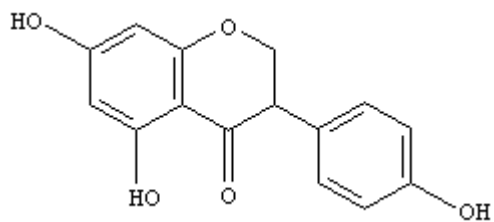
c)



d)



e)



f)

Slika 2. Osnovne grupe flavonoidnih spojeva: a) kalkoni, b) flavoni, c) flavonoli, d) flavononi, e) antocijanini, f) izoflavonoidi [8].

Istraživanja na tropskom i subtropskom propolisu potvrdila su da su flavonoidi važne sastavnice ovih uzoraka. Zanimljivo je da je u posljednjih sedam godina, osim flavona, flavonola i kalkona, nađen i određen broj izoflavonoida i neoflavonoida u propolisu. Izoflavonoidi su izolirani iz kubanskog crvenog propolisa, od toga dva izoflavona, tri izoflavana i šest pterokarpna. Dvije od ovih sastavnica nađene su i u brazilskom crvenom propolisu: izosativan i medikarpin. Izoflavonoidi su izolirani i iz nepalskog propolisa u kojem su ujedno identificirani i neoflavonoidi [1].

Kemijski sastav propolisa razlikuje se ovisno o geografskom, odnosno botaničkom podrijetlu. Usporedba uzoraka propolisa iz različitih geografskih regija obzirom na njihov kemijski sastav, na neki je način jednaka uspoređivanju ekstrakata iz biljaka koje pripadaju različitim rodovima [12]. Propolis iz Europe, Sjeverne Amerike i netropskih regija Azije karakteriziraju fenoli koji uključuju flavonoid aglikon, aromatske kiseline i njihove estere [12]. Propolis ovih područja potječe uglavnom od pupova jablana (*Populus species*) [9]. Karakteristične sastavnice brazilskog zelenog propolisa, koje nisu utvrđene u propolisu iz drugih geografskih regija su derivati *p*-kumarinske kiseline i *o*-hidroksi-acetofenona. Također, pronađeni su flavonoidi, različiti od onih u europskom propolisu i diterpeni i lignani. Brazilski zeleni propolis potječe od biljke *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae). Crveni propolis porijeklom od biljke *Clusia nemorosa* (Clusiaceae) karakterističan za Kubu drugačiji je i od europskog i od brazilskog propolisa. Tipična sastavnica ovog propolisa su benzofenoni. Do sada je utvrđeno više od 300 sastavnica propolisa iz različitih geografskih regija uključujući fenolske kiseline, flavonoide, terpene, lignani, aminokiseline, masne kiseline, vitamine i minerale [12].

3.Imunološka svojstva

Imunološki sustav vrlo je važan za održavanje homeostaze u organizmu [11]. Čine ga stanice, tkiva i organi koji koriste razne mehanizme u obrani organizma napadnutog nekim stranim tijelom ili bolešću. Imunološki sustav vrlo je učinkovit, može prepoznati milijune različitih mikroorganizama i reagirati na svakog od njih. Jačanje imunološkog sustava moguće je postići putem posebnog režima prehrane, primjerice unosom namirnica bogatih vitaminima i raznih dodataka prehrani [6].

3.1. Imunomodulacija

Stoljećima se propolis spominje kao sredstvo za regulaciju imunološkog sustava. Novija istraživanja ukazuju na istinitost takvih tradicionalnih iskustava. Rezultati ukazuju da ne samo regulira imunološke mehanizme kojima se suprostavlja uzročniku bolesti i sprječava njeno napredovanje već djeluje i preventivno. Stručno se takav učinak definira kao imunomodulacijsko ili imunoregulacijsko djelovanje. Imunomodulacija je proces koji može regulirati imunološki sustav putem sastavnica koje aktiviraju ili blokiraju njegove funkcije. Ovisno o botaničkom porijeklu, odnosno kemijskom sastavu propolisa imunomodulacija će djelovati na jedan ili drugi način. Također, metode ekstrakcije bioaktivnih komponenti propolisa mogu utjecati na mehanizme djelovanja, tj. stimuliranje i blokiranje određenih funkcija imunološkog sustava. Naime, vrsta otapala i korišteni protokol mogu rezultirati većom ili manjom učinkovitošću ekstrakcije pojedinih sastavnica kao što su primjerice fenoli. Još jedan faktor o kojem bi mogao ovisiti učinak propolisa na imunološki sustav je i način njegove primjene i sinergija s drugim tvarima [5].

3.2. Imunostimulacija

Jedan od načina imunostimulacije propolisom je putem makrofaga. Makrofagi su stanice imunološkog sustava koje imaju važnu ulogu u obrani organizma. U procesu fagocitoze makrofag obuhvati patogen i zatvori ga u fagosom koji se zatim spoji s lizosomom. Tada enzimi iz lizosoma unište patogen. Makrofagi često izbace ostatke patogena natrag u tkiva kao bi signalizirali drugim stanicama imunološkog sustava da je infekcija u tijeku. Na taj način nastaje upalni proces.

Stanje makrofaga ovisi o tipu i jačini aktivacijskog signala kojeg dobije. Ako makrofagi prime direktan signal od patogena (lipopolisaharid na površini gram-negativnih bakterija ili manoza na površini mnogih čestih patogena), doći će do njihove hiperaktivacije. Oni tada prestanu proliferirati, postanu veći i usredotoče se na uklanjanje patogena. U tu svrhu povećaju broj lizosoma i proizvodnju reaktivnih oksida kao što je hidrogen peroksid. Takvi hiperaktivirani makrofagi, osim što povećaju stopu fagocitoze, mogu fagocitirati patogene veličine jednostaničnih parazita.

Djelovanje propolisa bi se moglo usporediti s hiperaktivacijom makrofaga direktnim signalom od strane patogena. Dakle, rezultat djelovanja propolisa na makrofage je povećanje kapaciteta fagocitoze patogena i općenito povećanje njihove funkcionalne aktivnosti [5].

Osim na makrofage, propolis može djelovati i na NK (natural killer) stanice. Propolis može izravno ili neizravno povećati aktivnost NK stanica, i to putem IL-12 kojeg proizvode aktivirani makrofagi, a NK stanice potiče na proizvodnju citokina IFN- γ , koji pak aktivira nove makrofage [5]. Obrada propolisom (10%) tokom tri dana je kod mišjeg limfoma povećao citotoksičnu aktivnost NK stanica [13]. Dakle, upotreba propolisa vodi do povećanog imunološkog odgovora stanica urođenog imunološkog sustava.

Učinci propolisa mogu se uočiti putem povećanja staničnog i humoralnog odgovora. Primjerice, brazilski zeleni propolis pokazao se učinkovitim u povećanju staničnog odgovora na inaktivirani svinjski virus herpesa tipa 1 (SuHV-1) inokuliranog u miša. Taj se odgovor očitovao u povećanju ekspresije mRNA gama interferona (IFN- γ) [4]. IFN- γ je signalna molekula kojom stanice međusobno komuniciraju. Njeni signali mogu aktivirati mirujući makrofag. IFN- γ primarno izlučuju T stanice i NK stanice. Dakle, ovaj način primjene propolisa uzrokovao je stanični odgovor, ali nije stimulirao humoralni odgovor. Ipak, povezivanjem ekstrakta propolisa s antigenom (SuHV-1) i aluminijevim hidroksidom došlo je do povećanja i staničnog i humoralnog odgovora u usporedbi s obradom u kojem je SuHV-1 primjenjen samo sa aluminijevim hidroksidom [4]. Također, ovaj adjuvantni učinak propolisa potvrdilo je i povećanje postotka životinja zaštićenih od zaraze sa SuHV-1 nakon što su primile vakcinu uz dodatak etanalskog ekstrakta propolisa, čak i u slučaju kada način primjene nije uzrokovao povećanje humoralnog odgovora. Povećanje samo staničnog odgovora bilo je dovoljno za povećanje postotka zaštićenih životinja. Objašnjenje zašto u jednom slučaju dolazi do povećanja samo staničnog, a ne i humoralnog odgovora je to što je propolis nespecifičan adjuvant i njegova aktivnost ovisi o povezivanju sa specifičnim

adjuvantom. Nespecifični adjuvanti se ne udružuju s antigenima, pa ih stanice imunološkog sustava brzo procesuiraju, a rezultat toga je slab humoralni odgovor. S druge strane, kada je antigen adsorbiran na specifični adjuvant kao što je aluminijev hidroksid, olakšano je djelovanje antigen prezentirajućih stanica, čime je omogućeno sporo otpuštanje antigena. S duljim vremenom izloženosti antigena stanicama imunološkog sustava, odgovor se povećava. Na taj način se može objasniti povećanje humoralnog odgovora na SuHV-1 u životinja imuniziranih propolisom udruženim sa aluminijevim hidroksidom [5].

3.3. Imunosupresija

U nekim slučajevima kao što su autoimune bolesti i transplantacija organa, kada reakcija imunološkog sustava može dovesti do odbacivanja organa, nameće se potreba za imunosupresijom. Jedan od načina supresije imunološkog sustava pomoću propolisa vezan je za inhibiciju nuklearnog faktora kappa B (NF- κ B) odgovornog za razne imunološke odgovore. U svojoj inaktivnoj formi NF- κ B je vezan za protein inhibitor I κ B u citoplazmi. Kada se I κ B fosforilira, kompleks I κ B/NF- κ B se razdvaja, čime se NF- κ B aktivira. Tada putuje u jezgru gdje se veže za razne promotorske regije, uzrokujući povećanje ekspresije ciljanih gena [5]. Važnost ovog transkripcijskog faktora se očituje u velikom broju gena koje regulira. NF- κ B igra važnu ulogu u rastu stanice, diferencijaciji, apoptozi, upalama, odgovoru na stres i u mnogim drugim procesima [10]. Primjerice, poticanje apoptoze aktiviranih stanica imunološkog sustava ograničava opseg i trajanje upalnog procesa. Osim toga, mnogi geni regulirani NF- κ B doprinose stečenoj imunosti tako što kontroliraju ekspresiju raznih upalnih citokina MHC-a. Poremećena regulacija ovog faktora i o njemu ovisnih gena se povezuje sa raznim patologijama, uključujući akutne upalne procese, virusne infekcije, rak [5].

Aktivacija NF- κ B koja može biti inducirana raznim upalnim agensima, može u potpunosti biti blokirana jednom od sastavnica propolisa, esterom kafeinske kiseline (CAPE). Unatoč tome što put inhibicije NF- κ B CAPE-om nije u potpunosti razjašnjen, najvjerojatnije je da se inhibira reaktivnost intermedijarnog oksida, što se podudara sa antioksidativnim djelovanjem ove fenolne sastavnice propolisa. Učinak propolisa u ovom slučaju može se uočiti u smanjenju broja T stanica. Kada su aktivirane, T stanice potiču ekspresiju transkripcijskih faktora, kao što je NF- κ B, stimulirajući tako ekspresiju upalnih citokina i molekula iz MHC-a. CAPE, koji se smatra specifičnim inhibitorom za NF- κ B, sprečava interakciju NF- κ B s DNA limfocita i inhibirajući gensku ekspresiju, inhibira odgovor

limfocita u smislu njihove proliferacije. Osim NF- κ B, CAPE može inhibirati i nuklearni faktor aktiviranih T stanica (NFAT), što na kraju rezultira inhibicijom proliferacije T stanica i transkripcije IL-2 gena [5]. Ovaj citokin, poznat i kao faktor rasta T stanica, ima razne uloge u nekoliko razina upalnog i imunosnog odgovora.

Flavonoidi u propolisu također mogu djelovati supresijski. Ustanovljeno je da inhibiraju proliferaciju limfocita miševa u uvjetima *in vitro*. Brazilski propolis je uspio aktivirati makrofage *in vivo*, potaknuvši produkciju IFN- γ i NO, i kao posljedicu toga reducirati proliferaciju limfocita. Visoke količine IFN- γ preko aktiviranih makrofaga stimuliraju aktivnost iNOS, proizvodeći koncentracije NO koje umanjuju proliferaciju T stanica. Zbog ovog se razloga NO smatra glavnim faktorom imunosupresijske aktivnosti makrofaga. Prema tome, bioaktivne tvari propolisa, kao što su flavonoidi, mogu se koristiti u kombinaciji ili kao zamjena imunosupresijskih lijekova kao što su kortikosteroidi. Mehanizmi djelovanja propolisa su u ovom slučaju slični djelovanju tih lijekova, a to su inhibicija NF- κ B, stimulacija proizvodnje NO ili promjena ekspresije gena za citokine, bez štetnih posljedica [5].

4.Literatura

1. Bankova V., Trusheva B., Popova M. 2008. New developments in propolis chemical diversity studies (since 2000). Transworld research network, scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine. *Ethnopharmacology- Review Book*, Research Signpost, India pp. 1--14.
2. Bankova V. 2005. Recent trends and important developments in propolis research. Oxford University Press. *eCAM*, 2(1):29–32.
3. Bankova V., De Castro S.L., Marcucci M.C. 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31: 3–15.
4. Chia-Nan Chen, Meng-Shih Weng, Chia-Li Wu, Jen-Kun Lin, 2004. Comparison of radical scavenging activity, cytotoxic effects and apoptosis induction in human melanoma cells by taiwanese propolis from different sources. *Evidenced-based complementary and alternative medicine*, 1(2): 175-185.
5. Fischer G., Vidor T. 2007. Propolis as an immune system modulator substance. *Ethnopharmacology- Review Book*, Research Signpost, India pp. 133-148.
6. Galvao J., Abreu J.A., Cruz T., Machado G.A.S., Niraldo P., Dausch A., Moraes C.S., Fort P., Park Y. K. 2007. Biological therapy using propolis as nutrional supplement in cancer treatment. *International journal of cancer research* 3(1): 45-53.
7. Hegazi A. G., Abd El Hady F. K., 2008. Egyptian propolis. Transworld research network, scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine, *Ethnopharmacology- Review Book*, Research Signpost, India pp.79-120.
8. Kosalec I., Sanković K., Zovko M., Oršolić N., Bakmaz M., Kalodera Z., Pepeljnjak S., 2008. Antimicrobial and antioxidant activity of propolis from Croatia and Brazil: a comparative study. Scientific evidence of the use of propolis in ehtnomedicine. *Ethnopharmacology- Review Book*, Research Signpost, India, pp. 175-194.
9. Marcucci M.C., Sawaya A., Custodio A.R., Paulino N., Eberlin M.N. 2008. HPLC and ESI-MS typification: New approaches for natural therapy with Brazilian propolis. Transworld research network, Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine, pp. 33-54.
10. Oršolić N., Horvat-Knežević A., Benković V., Bašić I., 2008. Benefits of use of propolis and related flavonoids against the toxicity of chemotherapeutic agents. Transworld research network, Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine, pp. 195-222.

11. Oršolić N., Bašić I. 2006. Cancer chemoprevention by propolis and its polyphenolic compounds in experimental animals. *Phytochemistry and Pharmacology III, Recent Progress in Medicinal Plants* 17: 55-113.
12. Rusak G. 2008. Bioactive Constituents of Propolis. *Ethnopharmacology- Review Book, Research Signpost, India* pp. 15-32.
13. Sforcin J.M. 2007. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology* 113: 1-14.

5.Sažetak

Propolis ili pčelinje ljepilo koje pčele koriste za zatvaranje pukotina na svojim košnicama prepoznat je kao ljekovito sredstvo još od antičkih vremena. Zbog svog kemijskog sastava, tj. bioaktivnih sastavnica posjeduje mnoga pozitivna svojstva.

Kemijski sastav propolisa je raznolik, i uglavnom ovisi o njegovom porijeklu. Do danas je utvrđeno preko 300 različitih sastavnica, od kojih važno mjesto u istraživanjima ljekovitih svojstava propolisa imaju flavonoidi.

Iako još nisu u potpunosti razjašnjeni mehanizmi njegova djelovanja, temeljem dosadašnjih istraživanja i iskustava propolis se smatra sigurnim i učinkovitim suučesnikom u imunomodulaciji. Njegovo imunomodulacijsko djelovanje ovisi o njegovom sastavu, metodi ekstrakcije i načinu primjene. Imunostimulacijska aktivnost propolisa se očituje u aktivnosti makrofaga i NK stanica, te staničnom i humoralnom odgovoru imunološkog sustava. Također, u slučajevima autoimunih bolesti i transplantacije organa, zbog učinka sličnog imunosupresijskim lijekovima, propolis bi se mogao koristiti u kombinaciji s njima ili kao njihova zamjena.

Brojna istraživanja provedena u laboratorijima diljem svijeta kao i klinička iskustva stečena kod brojnih bolesti, upućuju na široki terapijski potencijal propolisa. Daljnja istraživanja mogla bi razjasnit načine njegova djelovanja i time omogućiti njegovu širu upotrebu u prevenciji i liječenju bolesti.

6.Summary

Propolis or bee glue that bees use as a sealant for unwanted open spaces in the hive has been recognized as a healing agent since ancient times. Because of its chemical composition, that is bioactive constituents, it possesses many positive characteristics.

Chemical composition of propolis varies, and mainly depends of its origin. Over 300 different constituents have been determined to this day, of which flavonoids have an important place in propolis's healing agents research.

Although the mechanism of its acting is not yet cleared, on grounds of researches conducted so far, propolis is considered a safe and efficient accomplice in

immunomodulation. Its immunomodulation effect depends of its composition, method of extraction and the way of application. Immunostimulative activity of propolis can be observed through activity of macrofages and NK cells, and through the cellular and humoral responses of immune system. Also, propolis has an effect similar to immunosupresor drugs, so, in cases like auto immune diseases and organ transplant, it could be used in synergy with them or as their substitute.

Many researches conducted around the world as well as clinical experiences obtained from many diseases, indicate a wide therapeutical potential of propolis. Further researches could clear the mechanisms of its doing and therefore provide a wider usage in prevention and curing diseases.