

УДК 615.324



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И ПЧЕЛИНОГО ЯДА

С.Г. Марданлы^{1,2}, В.В. Помазанов^{1,2}, В.А. Киселева¹, Я.Б. Нескородов²

¹ ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет»,
142600 Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22.

² ЗАО «ЭКОлаб». 142530. Московская обл., Электрогорск, ул. Будённого, д. 1.
E-mail: NeskorodovYB@gmail.com

Как сами продукты пчеловодства, так и их комбинации, широко представлены на отечественном фармацевтическом рынке, однако, современных экспериментальных исследований биологической активности этих соединений мало, а во многих имеющихся публикациях авторы описывают чрезвычайно широкий и противоречивый спектр терапевтических эффектов. **Цель исследования** – провести анализ экспериментальных работ по исследованию биологической активности продуктов пчеловодства. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных (Российская государственная библиотека, Центральная научная сельскохозяйственная библиотека). В обозначенных базах данных проводился поиск публикаций по таким терминам как «биологическая активность», «пчелиное маточное молочко» и т.д. Глубина поиска не ограничивалась. **Результаты и обсуждение.** Анализ опубликованных работ показывает, что экспериментально подтвержденной биологической активностью обладают такие субстанции, как пчелиный яд и пчелиное маточное молочко. Как в одном, так и другом случае были описаны действующие вещества и проведён обзор их известной биологической активности. Авторы предполагают, что при отработке метода лабораторного синтеза деценовых кислот, станет возможным их масштабное доклиническое исследование, которое может стать основой в создании какого-либо лекарственного средства с избирательным действием.

Ключевые слова: биологическая активность, яд пчелиный, пчелиное маточное молочко, деценовые кислоты

BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPONENTS OF ROYAL JELLY AND BEE VENOM

SS.G. Mardanly^{1,2}, V.V. Pomazanov^{1,2}, V.A. Kiseleva¹, Ya.B. Neskorodov²

¹ State University of Humanities and Technology,
22, Zelenaya Str., Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russia, 142600

² CJSC "Ecolab". 1, Budenny Str, Elektrogorsk, Moscow region, Russia, 142530
E-mail: NeskorodovYB@gmail.com

Both bee products themselves and their combinations are widely represented in the domestic pharmaceutical market, however, modern experimental studies of the biological activity of these compounds are few, and in many of the existing publications the authors describe an extremely wide and controversial range of therapeutic effects. **The aim** of the study is to analyze the experimental works on the study of biological activity of bee products. **Materials and methods.** The study was conducted using search and information (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) and library databases (Russian State Library, Central Scientific Agricultural Library). In the designated databases, publications were searched by such terms as "biological activity", "royal jelly", etc. The depth of the search was not limited. **Results and discussion.** The analysis of the published works shows that such substances as bee venom and royal jelly have experimentally confirmed their biological activity. In both cases, the active substances have been

Для цитирования:

С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева,
Я.Б. Нескородов
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ
ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА
И ПЧЕЛИНОГО ЯДА
Фармация и фармакология. 2018;6(5):419-439
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-419-439
© С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева,
Я.Б. Нескородов, 2018

For citation:

S.G. Mardanly, V.V. Pomazanov, V.A. Kiseleva,
Ya.B. Neskorodov
BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPONENTS
OF ROYAL JELLY AND BEE VENOM. REVIEW.
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5): 419-439 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-419-439

described and a review of their detected biological activity has been carried out. **Conclusion.** The authors suggest that when developing the method of laboratory synthesis of decene acids, it can be possible to carry out their large-scale preclinical research, which may become the basis for the creation of a drug with a selective effect.

Keywords: biological activity, bee venom, royal jelly, decene acids

ВВЕДЕНИЕ. Поиск и анализ биологически активных веществ является важной и сложной задачей. Существует множество подходов к её реализации, которые базируются на использовании отдельных молекулярных компонентов клеток, самих клеток различного типа и взрослых организмов [1].

Эффективность такого поиска при простом переборе остаётся очень низкой [2]. Накопленный опыт эмпирической медицины (*Medicina gentilitia*) может быть хорошим ориентиром при проведении подобного рода исследований, позволяя значительно сузить спектр первоначальной выборки молекул. В этом контексте чрезвычайно интересными выглядят апипрепараты, производители которых информируют население о том, что их препараты обладают антимикробной активностью, способны снижать кровяное давление, расширять кровеносные сосуды, повышать устойчивость организма к инфекциям, повышать иммунитет и т.п. [3], однако, в подавляющем большинстве случаев остаются неясными источники данных об описываемых эффектах. Более того, при чтении современных отечественных публикаций по данной тематике, обращает на себя внимание максимальная размытость описанных биологических эффектов и отсутствие в них негативного спектра, что может указывать на недостаточность экспериментальных исследований в этой области.

Список продуктов пчеловодства достаточно обширен и включает в себя такие сложные смеси веществ, как воск, маточное молочко, мёд, перга, пчелиная обножка, прополис, пчелиный подмор, пчелиный яд, личиночный гомогенат и т.д. Практически все продукты пчеловодства пользуются высоким доверием у населения, которое наделяет их различными терапевтическими свойствами. С одной стороны, такое отношение базируется на традиции, а с другой – поддерживается рекламными компаниями, в рамках которых продукты пчеловодства позиционируются исключительно с положительной стороны.

Из всего спектра продуктов пчеловодства наиболее изученными являются пчелиный яд и маточное молочко (маточное молочко зарегистрировано в России как фармацевтическая субстанция (апилак лиофилизированный) и выпускается в лиофилизированном виде с 1973 года).

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора является анализ опубликованных экспериментальных данных, описывающих биологическую активность компонентов пчелиного маточного молочка и пчелиного яда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных систем (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных (Российская государственная библиотека, Центральная научная сельскохозяйственная библиотека). В обозна-

ченных базах данных проводился поиск публикаций по таким терминам как «биологическая активность», «пчелиное маточное молочко» и т.д. Глубина поиска не ограничивалась: авторы планировали охватить максимальное количество работ по данной тематике. При проведении анализа биологической активности какой-либо группы веществ учитывалось, что в определённых условиях такую активность могут демонстрировать даже благородные газы [4], что создаёт необходимость учитывать условия, при которых осуществлялось изучение воздействия того или иного вещества. При отборе статей для настоящего обзора авторы учитывали этот факт, и использовали только те статьи, в которых были описаны методики экспериментальной работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Биологическая активность пчелиного маточного молочка (ПММ) была описана достаточно давно [5], но экспериментально эти наблюдения были подтверждены значительно позднее [6, 7]. Маточное молочко пчёл имеет сложный многокомпонентный состав, который изменяется при хранении [8, 9] и его фракции обладают различной биологической активностью.

Антибактериальная активность

Антибактериальная активность маточного молочка была экспериментально подтверждена ещё в 1939 году – оно ингибировало рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, однако, в отношении грамположительных бактерий воздействие оказалось эффективнее в два раза [10]. Установлено также, что антибактериальная активность маточного молочка уменьшается пропорционально времени его хранения [11].

Впервые предположение о том, что именно жирные кислоты могут отвечать за наличие антибактериальных свойств маточного молочка, было высказано в работе 1945 года [12], в которой авторы описали ингибирующее действие этих соединений на рост стрептококков и стафилококков в концентрации 1/1000. Предположительно, дальнейшее исследование антибактериальных компонентов продуктов маточного молочка позволит в будущем разработать новые консерванты для пищевых продуктов.

Другой группой исследователей в 1959 году было доказано, что антибактериальным эффектом обладает 10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота [13], которая является основным компонентом жировой фракции маточного молочка. Эксперимент показал, что это вещество в четыре раза уступает пенициллину по активности в отношении *Micrococcus pyogenes* и в пять раз слабее, чем хлортетрациклин при воздействии на *Escherichia coli* [14]. Авторы установили, что 10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота замедляет рост гриба *Neurospora sitophila*, при этом отмечено, что соли

этой кислоты обладают пониженной активностью в сравнении с самим веществом.

В 1957 году исследователи А. Butenandt и Н. Rembold описали жирную кислоту (Таблица 1, №1) и подтвердили её антибактериальные свойства [15]. В 1959 году описана структура этого соедине-

ния [16]. Авторы отметили, что антибактериальные свойства проявляют и другие жирные кислоты [17]: капроновая ($C_6H_{11}COOH$) [18], каприловая ($C_7H_{13}COOH$) [19], каприновая ($C_9H_{19}COOH$) [20], причём капроновая кислота оказывает наиболее выраженное воздействие на *Salmonella enterica*.

Таблица 1 – Биологически активные кислоты пчелиного маточного молочка

№	Название соединения	Ссылка
1	10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота [21]	[14, 15, 25]
2	10-гидрокси-деценовая кислота [22]	[8]
3	9-оксо-2Е-деценовой кислоты [23]	[20]
4	9-карбокси-2Е-нониленовая кислота	[8]
5	3,10-дигидроксидекановая кислота [51]	[8, 24]
6	3,12-дигидроксидекановая кислота [25]	[8]
7	3-гидроксидекановая кислота [26]	[8]
8	Себациновая кислота [27]	[8]

Выявлена противомикробная активность 9-оксо-2Е-деценовой кислоты (Таблица 1). В качестве экспериментальной модели авторы работы выбрали мастит коров, исходя из данных о том, что 80% маститов имеют микробную этиологию [28]. Результаты работы показали, что в паренхимном молоке происходит динамическое снижение концентрации *Streptococcus agalactiae* по сравнению с исходными данными. В процессе эксперимента проводили сравнение действия 0,3%-ной мази 9-оксо-2Е-деценовой кислоты с такими препаратами как эритромицин [29] и Мастаэрозоль (суспензия антибиотиков: бензилпенициллина натриевая соль [30], стрептомицина сульфат [31], норсульфазол [32]). Из результатов исследования следует, что через пять дней лечения с применением 0,3%-ной мази 9-оксо-2Е-деценовой кислоты наблюдалось снижение количества *Streptococcus agalactiae* как на мясо-пептонном агаре, так и в мазках из паренхимного молока, а уже через десять дней данный микроорганизм перестал выделяться. Эритромицин и Мастаэрозоль не показали такого результата и через 30 дней применения.

Противоопухолевая активность

В 1959 году были опубликованы результаты исследования биологической активности маточного молочка в условиях экспериментальной лейкемии и асцитических опухолей [33, 34]. В работе были использованы такие клеточные линии, как 6СЗНED (линия клеток лимфосаркомы), ТАЗ (линия клеток опухоли молочной железы), линия клеток карциномы Эрлиха. Популяции изолированных клеток смешивали с маточным молочком и вводили подкожно мышам породы АКР. В эксперименте использовали различные фракции маточного молочка, а в качестве контроля были использованы растворы лимонной кислоты и стандартный фосфатный буфер. В качестве критерия эффективности в данном эксперименте учитывалась выживаемость животных: контрольные мыши гибли от опухолей через 14 дней. Мышей экспериментальной серии наблюдали ещё 90 дней после гибели контрольных животных, затем умертвляли и

проводили некропсию. Результаты эксперимента достоверно показали наличие ингибирующего эффекта, который оказывало маточное молочко на популяцию опухолевых клеток в концентрации 30 и 40 мг/мл. Аналогичным по эффективности ингибирующим эффектом обладала фракция эфирорастворимых кислот. Авторы исследования отметили, что ингибирующим действием на популяции опухолевых клеток обладала 10-гидрокси-2-деценовая кислота (Таблица 1) при низких значениях pH (5,6–4,2). Интересно, что при нейтральном pH 10,2 ГДК, даже при двукратном повышении концентрации, совершенно не проявляла ингибирующий эффект.

В контрольные группы клеточных суспензий не добавляли 10,2 ГДК, но понижали pH до низких уровней. Такая процедура не влияла на клеточные культуры, и их инъекция приводила к гибели животных через 14 дней. Это исследование позволило сделать заключение о том, что только недиссоциированная 10-гидрокси-2-деценовая кислота проявляет описанную активность. Устойчивое ингибирующее действие 10-гидрокси-2-деценовой кислоты (10,2 ГДК) наблюдалось при концентрации 1 мг/мл. Механизм действия 10-гидрокси-2-деценовой кислоты на популяцию опухолевых клеток в настоящее время не известен. Было показано, что период воздействия 10-гидрокси-2-деценовой кислоты занимает от 3 до 6 минут. Промывание ингибированных клеток буферным раствором с нейтральным pH не восстанавливает пролиферативную активность клеток. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что либо кислота проникает внутрь клетки, либо чрезвычайно прочно связывается с её поверхностью, однако, методов для более детального исследования в тот момент не было [34].

Несколько позже, в продолжение противоопухолевой активности компонентов пчелиного маточного молочка авторы [35] предприняли попытку выяснить взаимосвязь между структурой жирных кислот и их противоопухолевой активностью. С этой целью были отобраны эфиры ряда моно- и дикарбоновых кислот,

а также соединения, структурно похожие на 10-гидрокси-2-деценовую кислоту. В эксперименте были использованы клетки лейкемии мышей. Результаты работы показали, что наибольшей активностью в отношении клеток лейкемии мышей обладают эфиры дикарбоновых кислот, содержащих от 9 до 11 атомов углерода, а эфиры монокарбоновых кислот проявляли максимальную активность при наличии в их структуре углеродной цепи от 8 до 10 атомов углерода.

При исследовании родственных 10-гидрокси-2-деценовой кислоте соединений было показано, что введение в структуру молекулы кето- или амидной группы либо значительно уменьшает, либо полностью устраняет противоопухолевую активность. Авторы особо отмечают тот факт, что этиловый эфир 9-оксидеценовой кислоты не проявляет активности. Это может быть важным наблюдением в свете того, что 9-оксидеценовая кислота (Таблица 1) является основным компонентом, секретлируемым пчелиной маткой. Результаты работы позволили сделать вывод о том, что такие малотоксичные соединения, как карбоновые кислоты способны подавлять рост суспензии клеток лейкемии мышей в концентрациях 0,1 мг на мл [35].

Позже, в условиях *in vitro*, была показана противоопухолевая активность десяти жирных ненасыщенных кислот, которые были способны полностью ингибировать рост клеток опухоли Эрлиха при pH 4.0. Авторы выделили следующие соединения: сорбиновая, 2-ноненовая, 2-деценовая, 9-деценовая, 10-ундеценовая, линолевая и линоленовая кислоты. Аналогичные результаты были получены при использовании клеток лимфосаркомы Гарднера и ТА3 [36]. Результаты эксперимента показали зависимость эффективности воздействия кислоты на клетки от концентрации веществ и pH среды.

Гормоноподобный эффект пчелиного маточного молочка

Пчелиное маточное молочко способно оказывать гормоноподобное воздействие на организм млекопитающих. В настоящее время этот эффект до конца ещё не ясен и активно изучается различными научными группами. Эффект воздействия маточного молочка или его компонентов зависит от пола животного. Добавление маточного молочка (в дозе 200, 400 или 800 мг на один килограмм массы тела животного) в рацион кроликов, вызвало повышение уровня тестостерона у самцов, увеличило размер семенников и подвижность сперматозоидов [37]. В то же время, при введении маточного молочка в рацион крыс-самок с удалёнными яичниками была показана его эстрогенная активность [38].

Зависимость от концентрации маточного молочка в рационе животных и уровня свободного тестостерона была показана экспериментально в условиях длительного кормления (12 недель). Результаты работы показали, что введение в рацион ПММ ингибирует возрастные изменения функций семенников [39].

Позже результаты длительного воздействия ма-

точного молочка на организм млекопитающих были изучены подробнее [40]. Необходимость такого исследования авторы работы объяснили тем, что информации о возможном негативном влиянии этого продукта на репродуктивную систему млекопитающих чрезвычайно мало, в то время как экзогенные эстрогены способны вызывать такие осложнения, как крипторхизм и структурные аномалии в семенниках [38].

Было обнаружено, что в группе крыс, получавших большое количество маточного молочка, произошло изменение взвешивающих коэффициентов для тканей и органов, а именно: значительно снизился коэффициент для таких органов как гипофиз и семенники. Также было отмечено, что у этих животных снижалась концентрация сперматозоидов в семенной жидкости. Уровень лютропина и фоллитропина в сыворотке крови экспериментальной группы значительно уменьшился в сравнении с контрольной группой, однако концентрация эстрадиола выросла и зависела от дозы вводимого пчелиного маточного молочка.

Применяя метод оценки количества сперматозоидов, являющийся одним из самых чувствительных при изучении факторов, влияющих на сперматогенез, были проведены исследования по выявлению характера воздействия маточного молочка на организм мышей [41]. На количественные показатели этого метода существенным образом влияют синтетические анаболические стероиды. В рамках предложенной экспериментальной модели, мыши были разделены на группы: первая группа – это контрольные мыши, которым в течение 30 дней внутрь через желудочный зонд вводили 0,1 мл физиологического раствора; вторая группа – животные, получающие только оксиметалон в дозе 5 мг/кг в течение 30 дней; третья группа получала только маточное молочко перорально в дозе 100 мг/кг в течение 30 дней. Четвёртая группа – мыши, которым в течение 30 дней вводили оксиметалон и маточное молочко в дозе 5 мг/кг и 100 мг/кг соответственно.

Оксиметалон [42] является синтетическим производным тестостерона и способен достоверно снижать интенсивность сперматогенеза у крыс [43]. В данном эксперименте было показано, что количество сперматозоидов значительно уменьшилось в группе, которая получала оксиметалон и немного увеличилось в группе, которая получала маточное молочко и оксиметалон. Различий в жизнеспособности сперматозоидов между двумя этими группами выявлено не было.

Такой важный показатель, как подвижность сперматозоидов, был выше в группе мышей, которая получала оксиметалон и маточное молочко, однако группа, которая получала только маточное молочко практически не отличалась по этому параметру от контрольной.

Показатель медленного прогрессивного движения вперёд не отличался между контрольной группой и группой, получающей маточное молочко, однако,

группа, получающая оксиметалон, показала более высокие значения в сравнении с контрольной группой. Интересно, что группа, получавшая оксиметалон и маточное молочко, была хуже всех остальных по данному показателю.

Показатель остаточного движения был практически одинаков у всех групп, но группа, получавшая оксиметалон и маточное молочко, незначительно превосходила по данному параметру все остальные группы, включая контрольную.

Показатель неподвижности сперматозоидов был практически одинаков в группах, получавших только оксиметалон и у животных, получавших оксиметалон с маточным молочком. Показатель обеих этих групп был выше, чем в контрольной группе и в группе, получавшей исключительно маточное молочко.

Уровень тестостерона снизился в группе, получавшей оксиметалон по сравнению с контрольной группой, однако в группе, получавшей маточное молочко, уровень тестостерона превосходил показатели контрольной группы.

Оксиметалон обладает способностью значительно увеличивать у животных долю остановившихся в развитии эмбрионов. В другом исследовании было показано антагонистическое действие маточного молочка к данному препарату [44]. Авторы показали, что внутримышечное или пероральное введение маточного молочка активировало реакции эструса и увеличило частоту наступления беременности.

Анализируя результаты экспериментов с оксиметалоном можно предположить, что маточное молочко должно обладать выраженным эстрогеноподобным эффектом, однако дополнительные эксперименты не подтверждают эту гипотезу. В 2004 году группа исследователей изучала данный вопрос, используя в качестве вещества сравнения бисфенол А [45]. Это соединение активно используется в химической промышленности и даже при низких концентрациях способно проявлять выраженную эстрогеноподобную активность, провоцируя развитие заболеваний яичников и другие отклонения [46]. Бисфенол А способен вызывать пролиферацию клеток MCF-7 (клетки рака молочной железы) и влияет на эти клетки дозозависимо: т.е. при увеличении концентрации Бисфенола А происходит увеличение пролиферации клеток [47]. Авторы исследования предположили, что эффект воздействия маточного молочка на клетки линии MCF-7 будет сходен с тем, какой оказывает Бисфенол А. Однако, результаты эксперимента показали, что маточное молочко незначительно ингибирует пролиферацию клеток MCF-7. Наблюдаемый эффект авторы объяснили вариативностью состава маточного молочка, являющегося природным сырьём. Отмечено, что при совместном внесении маточного молочка и Бисфенола А в питательную среду клеток MCF-7 происходит выраженное ингибирование пролиферации. Эффект ингибирования наблюдался даже в том случае, если маточное молочко предварительно подвергалось нагреву с целью разрушения термоста-

бильных компонентов смеси. Это позволило сделать вывод о термостабильности ингибирующего компонента, а причиной ингибирования пролиферации клеток является наличие в маточном молочке 10-гидрокси-2-деценовой кислоты, однако эта идея была опровергнута экспериментально.

Показано, что 10-гидрокси-2-деценовая кислота способна ингибировать активность матриксных металлопротеиназ: коллагеназы 1 и стромелизина 1 [48]. Высказано мнение, что наблюдаемое ингибирование может быть связано со структурной схожестью некоторых участков 10-гидрокси-2-деценовой кислоты с молекулами эстрогенов. После применения 9-оксидеценовой кислоты во всех опытных группах животных отмечалось увеличение концентрации сперматозоидов в 1 мл ($P > 0,05$) [49, 50].

Интересные данные были получены при исследовании влияния пчелиного маточного молочка на крыс с индуцированным сахарным диабетом. Известно, что масса семенников, количество спермы и подвижность сперматозоидов значительно снижается у пациентов с сахарным диабетом [51, 52]. Также происходит снижение уровня тестостерона и отмечается вакуолизация в сперматогониях и сперматоцитах. Происходит увеличение толщины стенки семенных канальцев, истощение зародышевых клеток. При сахарном диабете биопсия показывает наличие вакуолизации клеток Сертоли яичек как у человека [53], так и у больных сахарным диабетом крыс [54].

В описываемой работе исследователи индуцировали сахарный диабет у крыс с помощью стрептозоцина [55], который вводили внутрибрюшинно в концентрации 60 мг/кг веса животного [56]. Согласно экспериментальному плану, крысы мужского пола были случайным образом разделены на 3 группы: первая группа была контролем, вторая группа – крысы с индуцированным стрептозоцином сахарным диабетом, а в третью вошли крысы, которые в дополнение к стрептозоцину ежедневно получали с пищей пчелиное маточное молочко в концентрации 400 мг/кг веса животного. Установлено, что при отмеченном снижении веса животных во второй и третьей группах, в третьей группе, где животные получали пчелиное маточное молочко, снижение веса было достоверно ниже.

При анализе гистологических срезов выявлено, что у крыс с индуцированным диабетом отмечалась дегенерация семенных канальцев. У животных второй и третьей группы отмечалось уменьшение числа Йонсена [57], однако, у крыс, получающих пчелиное маточное молочко, число Йонсена было выше. Уровень тестостерона в экспериментальных группах был ниже, чем в контрольной группе. Если в контрольной группе концентрация тестостерона составила $2,39 \pm 0,4$ нг/мл, то в экспериментальной группе – $0,036 \pm 0,01$ нг/мл, а в группе животных, получавших пчелиное маточное молочко – $0,046 \pm 0,01$ нг/мл.

Уровень апоптоза в семенных канальцах определяли через подсчёт каспазы-3-позитивных клеток.

Исследователи показали, что уровень апоптоза был значительно выше в группах с индуцированным диабетом, однако при сравнении третьей и второй группы между собой удалось выявить то, что в группе крыс, которые получали пчелиное маточное молочко, уровень апоптоза был ниже, чем в группе с экспериментальным сахарным диабетом.

Уровень пролиферации клеток в семенных канальцах был значительно ниже у групп с индуцированным диабетом в сравнении с контрольной группой. Однако у группы крыс, получавших пчелиное маточное молочко, уровень пролиферации был выше, чем у экспериментальной группы без этой добавки.

Авторы, исследуя крыс с удалёнными яичниками, обратили внимание на то, что изменение массы тела и органов животных, получающих маточное молочко, происходит по другой схеме, чем это наблюдается при обычной овариэктоми. Так, если в стандартном варианте операция вызывала увеличение общей массы животных, происходила атрофия матки и развивался остеопороз, то при введении в рацион маточного молочка происходило ингибирование потери костной массы [58]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что маточное молочко способствует накоплению кальция в костной ткани.

Изучение молекулярных механизмов эстрогеноподобного воздействия нескольких жирных кислот 10,2 ГДК, себациновой кислоты и 3,10-дигидроксидекановой кислоты [59] из ПММ [60]. Показано, что анализируемые жирные кислоты способны вступать во взаимодействие как с α , так и с β -рецептором эстрогена, оказывая воздействие на систему регуляции генов, вовлечённых в процесс ответа при воздействии эстрадиола.

Сопоставляя полученные экспериментальные данные и результаты моделирования взаимодействия исследованных веществ *in silico*, авторы выдвинули предположение о том, что перечисленные жирные кислоты маточного молочка способны к связыванию с карманом лиганда, конкурируя с эстрадиолом. Рассчитанные энергии взаимодействия между лигандами и рецептором показали, что анализируемые вещества удачно контактируют с рецептором эстрогена, располагаясь в кармане лиганда.

Антиоксидантная активность маточного молочка

Для изучения антиоксидантной активности маточного молочка применяли экспериментальную модель, в рамках которой животных (самцы крыс альбиносов Wistar) подвергали гамма-облучению. Для оценки воздействия маточного молочка на организм животных проводили гематологическое, биохимическое и гистологическое исследования. Установлено, что маточное молочко положительно влияет на многие показатели в условиях гамма-облучения. Так, например, в опытной группе, получавшей маточное молочко, происходило заметное снижение концентрации соединений тиобарбитуровой группы, которые являются индикаторами перекисного окисления

липидов [61]. При сравнении облучённых крыс и крыс, которые получали маточное молочко в условиях γ -облучения, установлено, что на фоне приёма маточного молочка происходит заметное улучшение всех гематологических показателей. Также было показано, что у группы, получавшей маточное молочко, происходит улучшение в структуре сердечной мышцы и нормализация функций капилляров эндотелия. Авторы сделали заключение о том, что наблюдаемый эффект был связан с антиоксидантной активностью маточного молочка [62].

Биологическая активность яда пчелы

Яд пчелы представляет собой сложную смесь белков и пептидов, которая оказывает разноплановое воздействие на организм. Основным компонентом пчелиного яда является мелиттин [63], который при высоких концентрациях вызывает лизис клеточных мембран, а при сублитических – образует ионные каналы в липидном бислое клетки, демонстрируя каналоформерную активность [64]. Другими компонентами пчелиного яда являются апамин (PubChem Compound Database; CID=90684471) [65], мастопаран (PubChem Compound Database; CID=6324633) [66] и фосфолипаза А2.

Перечисленные компоненты обладают выраженной фармакологической активностью: показана способность тина снижать количество маркеров повреждения печени при экспериментальном холангите и билиарном фиброзе [67], а внутрибрюшинное введение фосфолипазы А2 (КФ 3.1.1.4) способно снижать тепловую и механическую аллодинию у крыс в условиях экспериментального введения оксалиплатина [68]. Авторы работы считают, что механизм воздействия фосфолипазы А2 базируется на активации норадренергической системы регуляции.

В условиях экспериментального фиброза почек у мышей было показано, что при внутрибрюшинном введении пчелиного яда наблюдалось снижение количества белка TNF- α и интерлейкина 1, которые являются маркерами развития индуцированного фиброза почек после односторонней обструкции мочеточника [69]. Установлено также, что у экспериментальных мышей происходит значительное ингибирование экспрессии TGF- β 1 и фибронектина. Авторы исследования сделали заключение о том, что инъекции пчелиного яда способны снижать интенсивность развития фиброза почек.

Современному пониманию механизмов противовоспалительных свойств пчелиного яда и его компонентов при лечении фиброза печени, атеросклероза и болезней кожи посвящён обзор литературы, опубликованный группой авторов из университетов Тэгу и Сиднея [70].

В обзоре, посвящённом возможности применения пчелиного и осинового ядов для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, группа авторов рассмотрела подходы применения пчелиного яда к возможности лечения таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия

лепсия, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз [71]. Отмечено, что возможность использования яда пчёл для лечения этих заболеваний только начинает изучаться, однако предварительные результаты позволяют им испытывать осторожный оптимизм.

Опубликован обзор о терапевтических эффектах и механизмах воздействия пчелиного яда при лечении иммунологических и неврологических заболеваний [72]. Авторы полагают, что пчелиный яд обладает сильными иммуномодулирующими свойствами, способен оказывать воздействие на глиальные клетки и нейроны центральной нервной системы, при этом отмечают, что многие механизмы воздействия ещё только предстоит установить. Отдельно отмечается тот факт, что пчелиный яд является «обоюдоострым оружием», который проявляет как ноцицептивные, так и анти-ноцицептивные свойства и, в тоже время, является сильным аллергеном.

Выраженная биологическая активность пчелиного яда чрезвычайно привлекательна и является причиной многочисленных попыток его использования в медицине и ветеринарии. Например, была предложена стратегия повышения иммунитета свиней в условиях экспериментального заражения вирусом репродуктивно-респираторного синдрома [73].

Несмотря на то, что экспериментально была выявлена способность пчелиного яда снижать кровяное давление [74], путем воздействия на интерорецепторы сердца и сосудов [75], повышением проницаемости их стенок и вызывать гистаминергический эффект [76], лечение этим продуктом не является устоявшимся в медицинской практике. Главной причиной этому является неустойчивое и мало предсказуемое действие пчелиного яда на организм человека [75]. Например, в условиях недостаточности функции сердечнососудистой системы, введение пчелиного яда может приводить к подъему артериального давления и увеличению сердечного выброса [77].

Такое положение дел позволяет более осторожно оценить перспективы в создании какого-либо препарата направленного действия на основе пчелиного яда. Ситуация осложняется тем, что состав этого продукта непостоянен и зависит от многих переменных [78], сбор пчелиного яда сложен, а ресурсная база ограничена и подвержена сокращению [79]. За десятилетия его исследований было открыто множество механизмов и процессов ответа организма на воздействие пчелиного яда, что, безусловно, положительным образом отразилось на общем понимании многих биологических закономерностей. Однако достаточно скромные достижения в области создания медицинских препаратов на его основе позволяют выдвинуть предположение о том, что и в дальнейшем пчелиный яд будет выступать в роли лабораторного стресс-теста, аналогичного гипербарической оксигенации, которая, кстати, также применяется в медицинской практике.

В сравнении с пчелиным ядом, перспективы раз-

работки препарата направленного действия на основе пчелиного маточного молочка выглядят более оптимистическими. Этому способствует то, что к настоящему моменту из ПММ уже были выделены соединения, обладающие выраженным фармакологическим действием.

Представленные в таблице 1 кислоты обладают относительно простой структурой, что позволило разработать технологию лабораторного синтеза некоторых из них [80–83]. Возможность химического производства активных компонентов пчелиного маточного молочка открывает путь к созданию лекарственного средства и избавляет производителя от необходимости ориентироваться на природные источники первоначальной субстанции. С этой точки зрения пчелиное маточное молочко выгодно отличается от пчелиного яда, у которого действующими компонентами являются ферменты со сложной трёхмерной структурой, синтез которых чрезвычайно сложен.

Несомненным преимуществом 10,2 ГДК и 9-оксо-2Е-деценовой кислоты (9-ОДК) является то, что к настоящему моменту уже существуют представления об их потенциальной мишени: α и β -рецепторы эстрогена. Ориентируясь на структуру этих кислот можно провести поиск лигандов, которые с максимальной эффективностью будут связываться с выбранными мишенями, а последующая химическая модификация этих молекул позволит отобрать тот тип структур, который наибольшим образом будет соответствовать поставленной задаче.

В своем обзоре мы оставили без внимания другие продукты пчеловодства (воск, мёд, пергу, пчелиную обножку, прополис, пчелиный подмор, личиночный гомогенат) и такому избирательному подходу есть причины.

Наличие биологической активности у сложных природных смесей (например, таких, как пчелиный яд) базируется на длительном эволюционном пути, который определяется их функциональностью. Это означает, что как пчелиное маточное молочко, так и пчелиный яд прошли множество стадии эволюционной модификации, результатом которых стала именно наблюдаемая биологическая активность, предназначенная в одном случае служить для защиты, а в другом – регулировать процесс личиночного морфогенеза [84, 85]. Как в первом, так и во втором варианте – это сложные биологические функции, выполнение которых не обеспечивается каким-то одним компонентом. В настоящем обзоре чрезвычайно мало было уделено внимания белковому составу пчелиного маточного молочка, некоторые компоненты которого обладают своей выраженной биологической активностью. Детально данный вопрос был рассмотрен в обзоре 2018 года [86].

Интересно отметить, что практически все продукты пчеловодства пользуются популярностью и доверием у населения (включая самих мёртвых насекомых – так называемый «пчелиный подмор»). Уровень этого положительного восприятия столь велик, что оно рас-

пространяется даже на смежные продукты. Например, в продаже можно увидеть экскременты большой восковой моли (*Galleria mellonella*), которые без всякого экспериментального обоснования также наделяются обширными фармакологическими свойствами. Подобное положение создаёт порочный круг, в котором производители препаратов эксплуатируют в коммерческих целях высокое доверие населения к продуктам пчеловодства, а население получает подтверждение наличия мнимых фармакологических свойств, опираясь в своих суждениях на рекламные послылы производителей. Такая ситуация серьёзным образом компрометирует всё направление апитерапии, создавая даже в научных кругах специфическую атмосферу восторженности продуктами пчеловодства.

Анализ публикаций по данной теме показывает, что подавляющее большинство исследователей не подвергают сомнению сам факт наличия фармакологических свойств у апипрепаратов. Более того, описание биологической активности продуктов пчеловодства ведётся с позиции их позитивного влияния и только изредка, и вскользь упоминаются негативные факты (наиболее часто – развитие аллергической реакции). Такой подход ставит под сомнение существования какой-либо определённой биологической активности, так как это сильно контрастирует с экспериментальными данными, полученными для других веществ. Например, если основываясь на публикациях, провести отбор продуктов пчеловодства, которые предлагается использовать в медицине (мед, пыльца, перга, прополис) и сравнить описание их ак-

тивности с такими природными биологически активными веществами, как, например, витамины А и С, то можно обнаружить, что для витаминов существует как минимальная, так максимальная допустимая доза, определены симптомы авитаминоза и гипервитаминоза как у животных, так и у людей, проведена возрастная градация допустимости суточной нормы и многое другое, что прямо следует из экспериментально определённой биологической активности этих веществ. Однако для таких продуктов как прополис, перга и т.д. таких работ проведено не было, хотя исследования в этом направлении проводятся уже многие годы и некоторые из этих веществ предлагаются для использования в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведённого исследования показали, что дальнейшее изучение выявленных биологически активных компонентов (деценовых кислот) маточного молочка пчёл представляется чрезвычайно перспективным.

Деценовые кислоты демонстрируют выраженную биологическую активность сложного спектра: антибактериальную, антипролиферативную, гормоноподобную, антиоксидантную. Эти эффекты были показаны на различных животных моделях: мышах, крысах, кроликах и овцах.

Можно надеяться на то, что при отработке метода лабораторного синтеза этих соединений, станет возможным их масштабное доклиническое исследование, которое может стать основой при создании какого-либо лекарственного средства с избирательным действием.

INTRODUCTION. Search and analysis of biologically active substances is an important and challenging task. There are many approaches to its implementation, which are based on the use of individual molecular components of cells, the cells themselves of various types and adult organisms [1]. The efficiency of such a search on the basis of a simple search remains very low [2]. The accumulated experience of empirical medicine (*Medicina gentilitia*) can be a good reference point for conducting this kind of research, allowing us to significantly narrow the spectrum of the initial sample of molecules. In this context, as the manufacturers inform the public, the aпиpreparations having antimicrobial activity, can lower blood pressure, dilate blood vessels, increase the body's resistance to infections, improve immunity, etc., appear to be very interesting. [3]. However, in the overwhelming majority of cases, the sources of data on the described effects remain unclear. Moreover, when reading modern domestic publications on this subject, the attention is drawn to the maximum grey area of the described biological effects and the absence of a negative spectrum in them, which may indicate a lack of experimental research in this area.

The list of honey products is quite broad-gauge and includes such complex mixtures of substances as wax, royal jelly, honey, beebread, bee pollen, propolis, «pчelinij podmor» (dead bees), bee venom, brood homoge-

nate, etc. Almost all bee products are highly trusted by the population, which endues them with various therapeutic properties. On the one hand, this attitude is based on tradition, and on the other hand, it is supported by advertising campaigns, in which bee products are positioned exclusively from the point of the silver lining.

From the whole spectrum of honey products, bee venom and royal jelly are the most studied. Royal jelly is registered in Russia as a pharmaceutical substance (apilak lyophilized) and has been produced in the lyophilized form since 1973.

THE AIM of this review is to analyze the published experimental data describing the biological activity of the components of royal jelly and bee venom.

MATERIALS AND METHODS. The study has been conducted using search and information systems (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) and library databases (Russian State Library, Central Scientific Agricultural Library). In the designated databases, publications were searched by such terms as “biological activity”, “bee royal jelly”, etc. The depth of the search was not limited: the authors planned to cover the maximum amount of works on this topic.

When analyzing the biological activity of any group of substances, it was taken into account that under certain conditions even noble gases can demonstrate such an activity [4], which makes it necessary to take into account

the conditions under which the effects of a particular substance were studied. When selecting articles for this review, the authors took this fact into account and used only the articles in which experimental work methods were described.

RESULTS AND DISCUSSION. The biological activity of royal jelly (RJ) was described quite long ago [5], but experimentally these observations were confirmed much later [6, 7]. Royal jelly has a complex multicomponent composition, which changes during storage [8, 9] and its fractions have different biological activity.

Antibacterial activity

The antibacterial activity of royal jelly was experimentally confirmed as far back as 1939 [10]: it inhibited the growth of both gram-positive and gram-negative bacteria, however, with respect to gram-positive bacteria, the effect was twice as effective. It was also established that the antibacterial activity of royal jelly decreases proportionally to its storage time [11].

For the first time the assumption that it is fatty acids that can be responsible for the presence of Royal jelly antibacterial properties, was made in 1945 [12]. Then the authors described the inhibitory effect of these compounds on the growth of streptococci and staphylococci in the

concentration of 1/1000. The authors suggested that further research of antibacterial components of Royal jelly products would make it possible to develop new preservatives for food products in the future.

In 1959 another group of researchers proved that the antibacterial effect is provided by 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid [13], which is the main component of the fat fraction of royal jelly. The experiment showed that this substance is four times less effective than penicillin in activity against *Micrococcus pyogenes* and five times weaker than chlortetracycline when exposed to *Escherichia coli* [14]. The authors found out that 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid slows down the growth of the fungus *Neurospora sitophila*, and hereby the authors note that the salts of this acid have a reduced activity compared to the substance itself.

In 1957, researchers A. Butenandt and H. Rembold described a fatty acid (Table 1, No 1) and confirmed its antibacterial properties [15]. In 1959, the structure of this compound was described [16]. The authors noted that other fatty acids also exhibit antibacterial properties [17]: caproic ($C_6H_{11}COOH$) [18], caprylic ($C_7H_{13}COOH$) [19], capric ($C_8H_{15}COOH$) ones [20], hereby caproic acid has the most pronounced effect on *Salmonella enterica*.

Table 1 – Biologically active acids of royal jelly

No	The name of compound	Link
1	10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid [21]	[14, 15, 25]
3	9-oxo-2E-decenoic acid [23]	[20]
4	9- carboxy-2E-nonylenic acid	[8]
5	3,10-dihydroxydecanoic acid [51]	[8, 24]
6	3,12-dihydroxydecanoic acid [25]	[8]
7	3-hydroxydecanoic acid [26]	[8]
8	Sebic acid [27]	[8]

The antimicrobial activity of 9-oxo-2E-decenoic acid was detected (Table 1). As an experimental model, the authors chose cow mastitis, based on the data that 80% of mastitis have a microbial etiology [28]. The results showed that in the parenchymal milk there is a dynamic decrease in the concentration of Streptococcus agalactiae in comparison with the initial data. During the experiment, the effect of 0.3% ointment of 9-oxo-2E-decenoic acid was compared with such drugs as erythromycin [29] and Mastaerosol (suspension of antibiotics: benzylpenicillin sodium salt [30], streptomycin sulfate [31], norsulfazole [32]).

From the results of the study it follows that after five days of treatment with the use of 0.3% ointment of 9-oxo-2E-decenoic acid, a decrease in the amount of Streptococcus agalactiae was observed both on meat-peptone agar and in smears from parenchymal milk, and after ten days this microorganism ceased to discharge. Erythromycin and Mastaerosol did not show such a result even after 30 days of use.

Antitumoral activity

In 1959, the results of the study of royal jelly biological activity under the conditions of experimental leuke-

mia and ascitic tumors were published [33, 34]. Such cell lines as 6C3HED (lymphosarcoma cell line), TA3 (breast tumor cell line), Ehrlich carcinoma cell line were used. Populations of the isolated cells were mixed with royal jelly and injected subcutaneously into AKR mice. Various fractions of royal jelly were used in the experiment, and citric acid solutions and standard phosphate buffer were used as controls. As a criterion of effectiveness, in this experiment the survival of animals was taken into account: control mice died from tumors after 14 days. Mice of the experimental series were observed for 90 more days after the death of the control animals, then they were killed and necropsy was performed. The experimental results reliably showed the presence of an inhibitory effect, which royal jelly had on the population of tumor cells at the concentration of 30 and 40 mg / ml. The fraction of ester-soluble acids had the same action on the inhibitory effect. The research authors noted that 10-hydroxy-2-decenoic acid had the inhibitory effect on tumor cell populations (Table 1) at low pH values pH (5.6–4.2). It is noteworthy that at neutral pH of 10.2, 10-hydroxy-2-decenoic acid even with a twofold increase in concentration, did not show an inhibitory effect at all.

No 10-hydroxy-2-decenoic acid was not added to the control groups of cell suspensions, but the pH was reduced to low levels. This procedure did not affect cell cultures, and their injection resulted in the death of animals after 14 days. This study led to the conclusion that only undissociated 10-hydroxy-2-decenoic acid exhibits the described activity. A sustained inhibitory effect of 10-hydroxy-2-decenoic acid (10.2 10-hydroxy-2-decenoic acid) was observed at the concentration of 1 mg/ml. Nowadays, the mechanism of 10-hydroxy-2-decenoic acid action on the population of tumor cells is not known. It was shown that the efficacy period of 10-hydroxy-2-decenoic acid takes from 3 to 6 minutes. Washing the inhibited cells with a neutral pH buffer solution does not restore the proliferative activity of the cells. This allowed the researchers to conclude that either the acid penetrates the cell or it is extremely tightly bound to its surface, however, there were no methods for a more detailed research at that time [34].

Somewhat later, in continuation of the antitumoral activity of the components of royal jelly, the authors [35] attempted to clarify the relationship between the structure of fatty acids and their antitumoral activity. For this purpose, esters of a number of mono- and dicarboxylic acids, as well as compounds structurally similar to 10-hydroxy-2-decenoic acid, were selected. In the experiment, mouse leukemia cells were used. The results showed that the esters of dicarboxylic acids containing from 9 to 11 carbon atoms have the highest activity against leukemia cells of mice, and the esters of monocarboxylic acids showed the highest activity when there is a carbon chain in their structure from 8 to 10 carbon atoms.

In the study of related 10-hydroxy-2-decenoic acid compounds it was shown that the introduction of a keto- or amide group into the structure of a molecule either significantly reduces or completely eliminates the antitumoral activity. The authors emphasize the fact that 9-oxydecenoic acid ethyl ester is not active. This can be an important observation in the light of the fact that 9-oxydecenoic acid (Table 1) is the main component secreted by the queen-bee. The results of the study led to the conclusion that low-toxic compounds such as carboxylic acids are capable of suppressing the growth of mouse leukemia cells at concentrations of 0.1 mg per ml of cell suspension.

Later, *in vitro*, the antitumoral activity of ten unsaturated fatty acids was shown. They were able to completely inhibit the growth of Ehrlich tumor cells [36] at pH 4.0. The authors identified the following compounds: sorbic, 2-nonenoic, 2-decenoic, 9-decenoic, 10-undecenoic, linoleic and linolenic acids. The similar results were obtained using Gardner's and TA3 lymphosarcoma cells. The experimental results showed the dependence of the effectiveness of the acid on the cells on the concentration of the substances and pH of the medium.

Hormone-like effect of royal jelly

Royal jelly is able to exert a hormone-like effect on the mammalian organism. At present, this effect is not yet completely clear and is being actively studied by various

scientific groups. The effect of royal jelly or its components depends on the gender of the animal. Adding royal jelly (at the dose of 200, 400 or 800 mg per kilogram of the animal body weight) to the diet of rabbits, caused an increase in testosterone levels in males, increased the size of the testes and sperm motility [37]. At the same time, with the introduction of royal jelly into the diet of female rats with ovaries removed, its estrogenic activity was shown [38].

The dependence on the concentration of royal jelly in the diet of animals and the level of free testosterone was shown experimentally under the conditions of prolonged feeding (12 weeks). The results showed that the introduction of RJ into the diet inhibited age-related changes in the functions of the testes [39].

Later, the results of the prolonged exposure of the mammalian organism to royal jelly were studied in more detail [40]. The need for such a study was attributed by the authors to the fact that there is very little information about the possible negative effect of this product on the reproductive system of mammals, while exogenous estrogens can cause complications such as cryptorchidism and structural anomalies in the testes [38].

It was found out that in the group of rats that received royal jelly in large quantities, there was a change in the weighting factors for tissues and organs, i.e.: the coefficient for such organs as the pituitary gland and testicles significantly decreased. It was also notified that the concentration of spermatozoa in seminal fluid decreased in these animals. The level of lutropin and follitropin in the blood serum of the experimental group significantly decreased in comparison with the control group; however, the concentration of estradiol increased and depended on the dose of injected royal jelly.

Using the method of estimating the number of spermatozoa, which is one of the most sensitive in the study of factors affecting spermatogenesis, the studies have been conducted to identify the effect of royal jelly on the organism of mice [41]. The quantitative indicators of this method are significantly affected by synthetic anabolic steroids. In the framework of the proposed experimental model, the mice were divided into groups: the first group was control mice, which were injected with oral saline within 30 days via a stomach tube; the second group were the animals receiving only oxymetolon at the dose of 5 mg/kg for 30 days; the third group received only royal jelly orally at the dose of 100 mg/kg for 30 days. The fourth group consisted of the mice, which were administered oxymetolon and royal jelly at the dose of 5 mg/kg and 100 mg/kg, respectively, for 30 days.

Oxymetolon [42] is a synthetic derivative of testosterone and is able to significantly reduce the intensity of spermatogenesis in rats [43]. In this experiment it was shown that the sperm count decreased significantly in the group that received oxymetolon and increased slightly in the group that received royal jelly and oxymetolon. The differences in the viability of sperm between these two groups have been identified.

Such an important indicator as sperm motility, was higher in the group of mice that received oxymetolon and

royal jelly, however, the group that received only royal jelly practically did not differ in this parameter from the control one.

The rate of a slow progressive advance did not differ between the control group and the group receiving royal jelly, however, the group receiving the oxymetolon showed higher values in comparison with the control group. It is noteworthy, that the group that received both oxymetolon and royal jelly was worse than all the others according to this indicator.

The rate of residual motion was practically the same in all the groups, but the group receiving oxymetolon and royal jelly significantly exceeded all other groups including the control one in this parameter.

The sperm immobility index was almost the same in the groups receiving only oxymetolon and in the animals receiving oxymetolon with royal jelly. The rate of the both groups was higher than in the control group and in the group that received exclusively royal jelly.

Testosterone levels decreased in the oxymetolon group compared with the control group; however, in the royal jelly group, testosterone levels exceeded those of the control group.

Oxymetolon has the ability to significantly increase the proportion of animals staying in the embryo development. In another study, an antagonistic effect of royal jelly on that drug was shown [44]. The authors showed that intramuscular or oral administration of royal jelly activated estrus reactions and increased the incidence of pregnancy.

Analyzing the results of the experiments with oxymetolon, we can assume that royal jelly should have a pronounced estrogen-like effect, however, additional experiments do not support this hypothesis. In 2004, a group of researchers studied this problem using bisphenol A as a comparison substance [45]. This compound is actively used in the chemical industry and even at low concentrations it is able to show a pronounced estrogen-like activity, causing the development of ovarian diseases and other abnormalities [46]. Bisphenol A is capable of causing proliferation of MCF-7 cells (breast cancer cells) and affects these cells in a dose-dependent manner, i.e. an increase in cell proliferation occurs with an increase in the concentration of Bisphenol A [47]. The authors of the study suggested that the effect of royal jelly on MCF-7 cells would be similar to that of Bisphenol A. However, the experimental results showed that royal jelly slightly inhibits the proliferation of MCF-7 cells. The authors explained the observed effect by the variability of the composition of royal jelly, which is a natural raw material. It is noted that the joint introduction of royal jelly and Bisphenol A into the nutrient medium of MCF-7 cells leads to a pronounced inhibition of proliferation. The effect of inhibition was observed even if the royal jelly had been previously heated to destroy the thermo-dependent components of the mixture. This led to the conclusion that the inhibitory component is thermally stable, and the reason for the inhibition of cell proliferation is the presence of 10-hydroxy-2-decenoic acid in royal jelly, but this idea was refuted experimentally.

It has been shown that 10-hydroxy-2-decenoic acid is able to inhibit the activity of matrix metalloproteinases: collagenase 1 and stromelysin 1 [48]. It has been suggested that the observed inhibition may be associated with the structural similarity of some sections of 10-hydroxy-2-decenoic acid with estrogen molecules. After the use of 9-oxydecenoic acid in all the experimental groups of animals, an increase in the concentration of spermatozoa in 1 ml ($P > 0.05$) was observed [49, 50].

Interesting data were obtained in the study of the effect of royal jelly on rats with induced diabetes. It is known that testicular mass, sperm count and sperm motility are significantly reduced in patients with diabetes mellitus [51, 52]. There is also a decrease in testosterone levels and vacuolation is observed in spermatogonia and spermatocytes. There is an increase in the wall thickness of the seminiferous tubules, the depletion of germ cells. In case of diabetes mellitus, a biopsy shows the presence of testicular Sertoli cells in vacuoles in both humans [53] and diabetic rats [54].

In this paper, researchers induced diabetes mellitus in rats using streptozocin [55], which was administered intraperitoneally at the concentration of 60 mg/kg animal weight [56]. According to the experimental plan, male rats were randomly divided into 3 groups: the first group was the control one, the second group was represented by rats with streptozocin-induced diabetes mellitus, and the third group included rats, which, in addition to streptozocin, received daily royal jelly in the concentration of 400 mg/kg of the animal weight. It was established that with a marked decrease in the weight of animals in the second and third groups, in the third group, where the animals received royal jelly, the weight reduction was significantly lower.

The analysis of histological sections revealed that degradation of the seminiferous tubules was observed in rats with induced diabetes. In animals of the second and third groups, there was a decrease in the number of Johnsen [57], however, in rats receiving bee royal jelly, the number of Johnsen was higher. Testosterone levels in the experimental groups were lower than in the control group. If in the control group, the concentration of testosterone was 2.39 ± 0.4 ng/ml, in the experimental group it was 0.036 ± 0.01 ng/ml, and in the group of animals that received royal jelly it was 0.046 ± 0.01 ng/ml.

The level of apoptosis in the seminiferous tubule was determined by counting caspase-3-positive cells. The researches showed that the level of apoptosis was significantly higher in the groups with induced diabetes, however, when comparing the third and the second groups, it was possible to reveal that in the group of rats that received royal jelly, the level of apoptosis was lower than in the group with experimental sugar diabetes.

The level of cell proliferation in the seminiferous tubules was significantly lower in the diabetes-induced groups compared with the control group. However, in the group of rats treated with royal jelly, the level of proliferation was higher than in the experimental group without this supplement.

The authors, exploring rats with ovaries removed, no-

ticed that the change in body weight and organs of the animals receiving royal jelly occurs according to a different pattern than is observed in normal ovariectomy. So, if in the standard version the operation caused an increase in the total weight of the animals, uterine atrophy occurred and osteoporosis developed, then bone loss was inhibited when royal jelly was introduced into their diet [58]. Additional *in vitro* studies have shown that royal jelly promotes the accumulation of calcium in the bone tissue.

The study of the molecular mechanisms of estrogen-like effects of several fatty acids – 10-hydroxy-2-decenoic acid, cebacic acid and 3,10-dihydroxidecanoic acid [59] from royal jelly [60] shows that the analyzed fatty acids are able to interact with both the α - and β -receptor of estrogen, affecting the system of regulation of genes involved in the response process when exposed to estradiol.

Comparing the obtained experimental data and the results of modeling the interaction of the studied substances *in silico*, the authors suggested that the listed fatty acids of royal jelly are capable of binding to the ligand pocket, competing with estradiol. The calculated interaction energies between the ligands and the receptor have shown that the analytes are successfully in contact with the estrogen receptor, located in the pocket of the ligand.

Antioxidant activity of royal jelly

To study the antioxidant activity of royal jelly, an experimental model was used in which animals (male Wistar albino rats) were subjected to gamma irradiation. To assess the impact of royal jelly on the animal organism, hematological, biochemical and histological studies were performed. It has been established that royal jelly has a positive effect on many indicators in terms of gamma irradiation. For example, in the experimental group receiving royal jelly, there was a noticeable decrease in the concentration of compounds of the thiobarbituric group, which are indicators of lipid peroxidation [61]. When comparing irradiated rats and rats that received royal jelly under γ -irradiation conditions, it was found out that, against the background of royal jelly, there is a noticeable improvement in all hematological parameters. It was also shown that the group that received royal jelly improves the structure of the heart muscle and normalizes the function of the endothelium capillaries. The authors concluded that the observed effect was associated with the antioxidant activity of royal jelly [62].

Biological activity of bee venom

Bee venom is a complex mixture of proteins and peptides, which has a diverse effect on the body. The main component of bee venom is melittin [63], which at high concentrations causes lysis of cell membranes, and at sublethal ones it forms ion channels in the lipid bilayer cells, demonstrating canal-former activity [64]. Other components of bee venom are apamin (PubChem Compound Database; CID = 90684471) [65], mastoparan (PubChem Compound Database; CID = 6324633) [66] and phospholipase A2.

These components have a pronounced pharmacological activity: melittin shows the ability of to reduce the number of markers of liver damage in experimental

cholangitis and biliary fibrosis [67], and intraperitoneal administration of phospholipase A2 (EC 3.1.1.4) can reduce thermal and mechanical allodynia in rats under conditions of experimental administration of oxaliplatin [68]. The authors believe that the mechanism of action of phospholipase A2 is based on the activation of the noradrenergic regulation system.

Under the conditions of experimental kidney fibrosis in mice it was shown that intraperitoneal administration of bee venom decreased the amount of TNF- α protein and interleukin 1, which are markers of the development of induced kidney fibrosis after unilateral obstruction of the ureter [69]. It was also found out that in the experimental mice, a significant inhibition of TGF- β 1 expression and fibronectin occurs. The authors of the study concluded that injections of bee venom can reduce the intensity of the development of kidney fibrosis.

A review of the literature published by a group of authors from the universities of Daegu and Sydney [70] is devoted to modern understanding of the mechanisms of anti-inflammatory properties of bee venom and its components in the treatment of liver fibrosis, atherosclerosis and skin diseases.

In the review on the possibility of using bee and wasp poisons for treating and preventing neurodegenerative diseases, the group of authors reviewed the approaches of using bee venom to the possibility of treating diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis [71]. It was noted that the possibility of using bee venom to treat these diseases is just beginning to be studied, however, preliminary results allow the authors to experience cautious optimism.

A review on the therapeutic effects and mechanisms of exposure to bee venom in the treatment of immunological and neurological diseases has been published [72]. The authors believe that bee venom has strong immunomodulatory properties, it is able to affect the glial cells and neurons of the central nervous system, while noting that many of the mechanisms of its action are to be established. The fact that bee venom is a "double-edged weapon", which exhibits both nociceptive and anti-nociceptive properties and, at the same time, is a strong allergen, has been noted separately.

The pronounced biological activity of bee venom is extremely attractive and is the cause of numerous attempts to use it in medicine and veterinary medicine. For example, a strategy was proposed to increase the immunity of pigs in conditions of experimental infection with the virus of the reproductive-respiratory syndrome [73].

Although the ability of bee venom to lower blood pressure [74] by acting on the interoreceptors of the heart and blood vessels [75] increasing the permeability of their walls and causing a histaminergic effect [76] was experimentally revealed, the treatment with this product has not been well established in medical practice. The main reason for this is the unstable and unpredictable effect of bee venom on the human body [75].

For example, in conditions of insufficiency of the cardiovascular system, the introduction of bee venom can lead to the increase of blood pressure and the increase in cardiac output [77].

This state of affairs makes it possible to more cautiously assess the prospects for creating a target drug based on bee venom. The situation is complicated by the fact that the composition of this product is not constant and depends on many variables [78], the collection of bee venom is complicated, and the resource base is limited and subjected to reduction [79]. Over the decades of its research, many mechanisms and processes of the body's response to the effects of bee venom have been discovered. It certainly has a positive effect on the general understanding of many biological laws. However, rather modest achievements in the field of creating medical preparations based on it allow us to put forward the assumption that in the future bee venom will act as a laboratory stress-test similar to hyperbaric oxygenation, which, by the way, is also used in medical practice.

In comparison with bee venom, the prospects for developing a target drug based on royal jelly look more optimistic. This is facilitated by the fact that, to date, the compounds with a pronounced pharmacological action have already been isolated from royal jelly.

The acids presented in Table 1 have a relatively simple structure, which made it possible to develop a technology for the laboratory synthesis of some of them [80-83]. The possibility of chemical production of royal jelly active components opens the way to the creation of a medicinal product and eliminates the manufacturer from having to focus on the natural sources of the original substance. From this point of view, royal jelly favorably differs from bee venom, in which the active components are enzymes with a complex three-dimensional structure, the synthesis of which is extremely complex.

The apparent advantage of 10-hydroxy-2-decenoic acid and 9-oxo-2E-decenoic acid is that by now there already exist ideas about their potential target: α - and β -estrogen receptors. Focusing on the structure of these acids, scientists can search for ligands that will be associated with the selected targets with maximum efficiency, and the subsequent chemical modification of these molecules will make it possible to select the type of structures that will fit the task best.

In our review, we ignored other bee products (wax, honey, beebread, bee pollen, propolis, bee subsurface, brood homogenate) and there are reasons for this selective approach.

The presence of biological activity in complex natural mixtures (for example, such as bee venom) is based on a long evolutionary path, which is determined by their functionality. This means that both royal jelly and bee venom have gone through many stages of evolutionary modification, the result of which was precisely observed biological activity, intended in one case to protect, and in another to regulate the process of larval morphogenesis [84, 85]. In the both versions, these are complex biological functions the execution of which is cannot be provided by a single component. In this review very little

attention was paid to the protein composition of royal jelly, some components of which have their pronounced biological activity. This problem was considered in detail in the 2018 survey [86].

It is interesting to note that almost all honey products are popular and trusted by the population (including the dead insects themselves – the so-called “pchelinyj podmor” (dead bees). The level of this positive perception is so great that it extends even to related products. For example, on sale you can see excrements of a greater wax moth (*Galleria mellonella*), which, without any experimental justification, is also endowed with extensive pharmacological properties. This state of affairs creates a vicious circle in which drug manufacturers exploit high public confidence in bee products for commercial purposes, and people receives confirmation of the presence of imaginary pharmacological properties, relying in their judgments on the advertising messages of manufacturers. Such a situation seriously compromises the entire sphere of apitherapy, creating a specific atmosphere of enthusiasm for beekeeping products even in scientific circles.

The analysis of publications on this topic shows that the vast majority of researchers do not question the very fact of the presence of pharmacological properties in apipreparations. Moreover, the description of the biological activity of bee products is carried out from the standpoint of their positive influence, and only occasionally negative facts are mentioned in passing (most often concerning the development of an allergic reaction).

Such an approach casts doubt on the existence of any particular biological activity, since it contrasts strongly with experimental data obtained for other substances. For example, if, basing on publications, to select bee products that are proposed for use in medicine (honey, pollen, beebread, propolis) and compare the description of their activity with such natural biologically active substances as, for example, vitamins A and C, you can find that for vitamins there is both a minimum and maximum permissible dose, the symptoms of avitaminosis and hypervitaminosis in both animals and humans are determined, the age gradation of the daily allowance is carried out and, much more that is right, follows from the experimentally determined biological activity of these substances.

CONCLUSION. The results of the study showed that further investigation of the identified biologically active components (decene acids) of royal jelly seems extremely promising.

Decenoic acids demonstrate a pronounced biological activity of a complex spectrum: antibacterial, antiproliferative, hormone-like, antioxidant. These effects have been shown in various animal models: mice, rats, rabbits and sheep.

One can hope that when developing the method of laboratory synthesis of these compounds, their large-scale preclinical research will be possible, which may become the basis for the creation of any drug with a selective effect.

Библиографический список

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective // *Science*. – 2000. – Vol. 287. № 5460. – P. 1960–1964. DOI: 10.1126/science.287.5460.1960.
2. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества: Новые принципы поиска. – М.: Наука. 1986. – 362 с.
3. Уроженко О.А. Апитерапия – лечение продуктами пчеловодства. – М.: ДеЛи принт, 2003. – 6 с.
4. Рылова А.В., Лубнин А.Ю. Влияние анестезии ксеноном на кислородный статус и метаболизм головного мозга у нейрохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2011. № 4. – С. 17–21.
5. Adolf von Planta A. Ueber den Futtersaft der Bienen // *Zeitschrift für physiologische Chemie*. – 1888. – Т. 12. № 4. – P. 327–354.
6. Johansson T.S.K. Royal jelly // *Bee World*. – 1955. – Vol. 36. № 2. – P. 21–32.
7. Townsend G.F., Lucas C.C. The chemical nature of royal jelly // *Biochemical Journal*. – 1940. – Vol. 34. № 8–9. – P. 1155.
8. Lercker G., Capella P., Conte L.S., Ruini F., Giordani G. Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids // *Lipids*. – 1981. – Vol. 16. №12. – P. 912–919.
9. Noda N., Umebayashi K., Nakatani T., Miyahara K., Ishiyama K. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*) // *Lipids*. – 2005. – Vol. 40. № 8. – P. 833–838. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1445-6>.
10. McCleskey C.S., Melampy R.M. Bactericidal properties of royal jelly of the honeybee // *Journal of Economic Entomology*. – 1939. – Vol. 32. – № 4. – P. 581–587.
11. Krasikova V.I. Bactericidal properties of brood food // *Pchelovodstvo*. – 1955. – Vol. 32. № 8. – С. 50–53.
12. Abbott O.D., French R.D. Chemical composition and physiological properties of royal jelly. Agricultural experiment station. Annual report. University of Florida. 1945 June 30; P. 69. <http://ufdc.ufl.edu/UF00027385/00031/1x>.
13. Blum M.S., Novak A.F., Taber S. 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid, an antibiotic found in royal jelly // *Science*. – 1959. – Vol. 130. №3373. – P. 452–453.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280963, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280963> (accessed Nov. 9, 2016).
15. Butenandt A., Rembold H. Über den Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene I. Isolierung, Konstitutionsermittlung und Vorkommen der 10-Hydroxy- Δ^2 -decensäure // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. – 1957. – Vol. 308, № 1. – P. 284–289.
16. Barker S.A., Foster A.B., Lamb D.C. Identification of 10-Hydroxy-Delta2-decenoic Acid in Royal Jelly // *Nature*. – 1959. – Vol. 183, – P. 996–997.
17. Immerseel F.V., Buck J.D., Boyen F., Bohez L., Pasmans F., Volf J., Sevcik M., Rychlik I., Haesebrouck F., Ducatelle R. Medium-chain fatty acids decrease colonization and invasion through hlaA suppression shortly after infection of chickens with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 3582–3587. DOI: 10.1128/AEM.70.6.3582-3587.2004.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=8892, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8892> (accessed Nov. 15, 2016).
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/379> (accessed Nov. 15, 2016).
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2969, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2969> (accessed Nov. 15, 2016).
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5312738, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5312738> (accessed Nov. 14, 2016).
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=74300, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/74300> (accessed Nov. 25, 2016).
23. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1713086, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1713086> (accessed Nov. 14, 2016).
24. Kodai T., Nakatani T., Noda N. The absolute configurations of hydroxy fatty acids from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*) // *Lipids*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 263–270. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3497-x>.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=18408222, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18408222> (accessed Nov. 14, 2016).
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=26612, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26612> (accessed Nov. 14, 2016).
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5192> (accessed Nov. 14, 2016).
28. Белов А.Е., Исмагилова А.Ф. Эффективность применения 9-оксо-2Е-деценовой кислоты для лечения мастита у коров и получения молока высокого санитарного качества // *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. – 2012. – С. 20–21.

29. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12560, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560> (accessed Nov. 25, 2016).
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5904, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904> (accessed Nov. 25, 2016).
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5999, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5999> (accessed Nov. 25, 2016).
32. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5340, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5340> (accessed Nov. 25, 2016).
33. Townsend G.F., Morgan J.F., Hazlett B. Activity of 10-hydroxydecanoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumours // *Nature*. – 1959. – Vol. 183, № 4670. – P. 1270–1271.
34. Townsend G.F., Morgan J.F., Tolnai S., Hazlett B., Morton H.J., Shuel R.W. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids I. 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly // *Cancer research*. – 1960. – Vol. 20, № 4. – P. 503–510.
35. Townsend G.F., William H.B., Felauer E.E., Barbara H. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: IV. The esters of acids closely related to 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly against transplantable mouse leukemia // *Canadian journal of Biochemistry and Physiology*. – 1961. – Vol. 39, № 11. – P. 1765–1770.
36. Tolnai S., Morgan J. F. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: v. Unsaturated acids // *Canadian journal of biochemistry and physiology*. – 1962. – Vol. 40, № 7. – P. 869–875.
37. Elnagar S. A. Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility" // *Animal reproduction science*. – 2010. – Vol. 121, №1. – P. 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.05.008>.
38. Mishima S., Suzuki K.M., Isohama Y., Kuratsu N., Araki Y., Inoue M., Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo* // *Journal of ethnopharmacology*. – 2005. – Vol. 101, №1. – P. 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>.
39. Kohguchi M., Inoue S., Ushio S., Kurimoto M. Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters // *Food science and technology research*. – 2004. – Vol. 10. – № 4. – P. 420–423. <https://doi.org/10.3136/fstr.10.420>.
40. Yang A., Zhou M., Zhang L., Xie G., Chen H., Liu Z., Ma W. Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats // *Food and chemical toxicology*. – 2012. – Vol. 50. – № 6. – P. 1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.098>.
41. Zahmatkesh E., Najafi G., Nejati V., Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone // *Avicenna journal of phytomedicine*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 43.
42. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5281034, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281034> (accessed Nov. 17, 2016).
43. Kind F.A., Maqueo M., Dorfman R.I. Influence of various steroids on testes and accessory sex organs in the rat // *Acta endocrinologica*. – 1965. – Vol. 49, № 1. – P. 145–154. DOI: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0490145>.
44. Zahmatkesh E., Najafi G., Nejati V. Protective effect of royal jelly on *in vitro* fertilization (ivf) in male mice treated with oxymetholone // *Cell Journal (Yakhteh)*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 569. doi:10.22074/cellj.2015.19.
45. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6623, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623> (accessed Nov. 24, 2016).
46. Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezuki Y., Takai Y., Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction // *Endocrine journal*. – 2004. – Vol. 51, № 2. – P. 165–169. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>.
47. Nakaya M., Onda H., Sasaki K., Yukiyoishi A., Tachibana H., Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2007. – Vol. 71, № 1. – P. 253–255. <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.
48. Yang X.Y., Yang D.S., Wei-Zhang, Wang J.M., Li C.Y., Hui-Ye, Lei K.F., Chen X.F., Shen N.H., Jin L.Q., Wang J.G. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA // *Journal of ethnopharmacology*. – 2010. – Vol. 128, № 2. – P. 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.055>.
49. Исмаилова А.Ф., Белов А.Е. Влияние синтетического препарата 9-ОДК на качество спермы хряков // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2012. – С. 210.
50. Крылова Е.В., Потемкина Т.Е., Корягин А.С., Нестеров Г.Д. Профилактическое действие маточного молочка пчел на показатели сперматогенеза крыс при остром тепловом стрессе // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. – 2011. – Т. 6, – №1. – С. 138–142.
51. Kanter M., Aktas C., Erbogga M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats // *Molecular nutrition & food research*. – 2013. – Vol. 57. – № 9. – P. 1578–1585.
52. Seethalakshmi L., Menon M., Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat // *The Journal of urology*. – 1987. – Vol. 138. – № 1. – P. 190–194. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)43042-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)43042-4).

53. Cameron D.F., Murray F.T., Drylie D.D. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men // *The Anatomical Record*. – 1985. – Vol. 213. – № 1. – P. 53–62. <https://doi.org/10.1002/ar.1092130108>.
54. Sadik N.A.H., El-Seweidy M.M., Shaker O.G. The antiapoptotic effects of sulphurous mineral water and sodium hydrosulphide on diabetic rat testes // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2011. – Vol. 28. – № 5. – P. 887–898. <https://doi.org/10.1159/000335803>.
55. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=29327, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/29327> (accessed Nov. 18, 2016).
56. Karaca T., Demirtaş S., Karaboğa İ., Ayvazz S. Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats // *Turkish journal of medical sciences*. – 2015. – Vol. 45, – №1. – P. 27–32. doi:10.3906/sag-1311-103.
57. Johnsen S.G. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males // *Hormone Research in Paediatrics*. – 1970. – Vol. 1, – №1. – P. 2–25. <https://doi.org/10.1159/000178170>.
58. S. Hidaka, Y. Okamoto, S. Uchiyama, A. Nakatsuma, K. Hashimoto, S.T. Ohnishi, M. Yamaguchi. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model // *Evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2006. – Vol. 3, – № 3. – P. 339–348. <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel019>.
59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9859090, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9859090> (accessed Nov. 14, 2016).
60. Moutsatsou P., Papoutsi Z., Kassi E., Heldring N., Zhao C., Tsiapara A., Melliou E., Chrousos G.P., Chinou I., Karshikoff A., Nilsson L., Dahlman-Wright K. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, – № 12. – P. e15594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015594>.
61. Feldman E. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay // *AMDCC Protocols, Version*. – 2004. – Vol. 1. – P. 1–3.
62. Azab K.S., Bashandy M., Salem M., Osama A., Tawfik Z., Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats // *North American journal of medical sciences*. – 2011. – Vol. 3, – №6. – P. 268. doi:10.4297/najms.2011.3268.
63. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16133648, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648> (accessed Dec 5, 2016).
64. Moreno M., Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 4. – P. 1126–1150. doi:10.3390/toxins7041126.
65. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=90684471, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90684471> (accessed Dec 5, 2016).
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6324633, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6324633> (accessed Dec 5, 2016).
67. Kim K.H., Sung H.J., Lee W.R., An H.J., Kim J.Y., Pak S.C., Han S.M., Park K.K. Effects of melittin treatment in cholangitis and biliary fibrosis in a model of xenobiotic-induced cholestasis in mice // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 9. – P. 3372–3387. doi:10.3390/toxins7093372.
68. Li D., Lee Y., Kim W., Lee K., Bae H., Kim S.K. Analgesic effects of bee venom derived phospholipase A2 in a mouse model of oxaliplatin-induced neuropathic pain // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 7. – P. 2422–2434. <https://doi.org/10.3390/toxins7072422>.
69. Hyun J.A., Kyung H.K., Lee W.R., Kim J.Y., Lee S.J., Pak S.K., Han S.M., Park K.K. Anti-fibrotic effect of natural toxin bee venom on animal model of unilateral ureteral obstruction // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – №6. – P. 1917–1928. doi:10.3390/toxins7061917.
70. Lee W.R., Pak S.C., Park K.K. The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 11. – P. 4758–4772. doi:10.3390/toxins7114758.
71. Silva J., Monge-Fuentes V., Gomes F., Lopes K., Anjos L., Campos G., Arenas C., Biolchi A., Gonçalves J., Galante P., Campos L., Mortari M. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: Wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 8. – P. 3179–3209. doi:10.3390/toxins7083179.
72. Hwang D.S., Kim S.K., Bae H. Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 7. – P. 2413–2421. <https://doi.org/10.3390/toxins7072413>.
73. Lee J.A., Kim Y.M., Hyun P.M., Jeon J.W., Park J.K., Suh G.H., Jung B.G., Lee B.J. Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of th1-specific immune responses // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 5. – P. 1837–1853. doi:10.3390/toxins7051837.
74. Артемов Н.М., Зевеке А.В. Физиологический анализ гипотензивного действия пчелиного яда // *Уч. зап. Горьк. ун-та. Сер. биол. Горький*. – 1967. – № 82. – С. 25–47.

75. Корнева Н.В. Физиологический анализ рефлекторного действия некоторых животных ядов. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук, Горький, 1970, 20 с.
76. Крылов В.Н. Физиологическое обоснование применения пчелиного яда в апитерапии // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского Серия Биология. – 1999. №1. – С. 66–71.
77. Сабурцев С.А., Бобылева О.А., Крылов В.Н. Анализ гипертензивного эффекта пчелиного яда // Вестник Нижегородского гос. университета. 1995. С. 12–14.
78. Крылов В.Н. Пчелиный яд. Свойства, получение, применение. – Н. Новгород: Изд. Нижегородского университета, 1995. – 134 с.
79. Лебедев В.И., Докукин Ю.В., Прокофьева Л.В. Состояние и перспективы отечественного пчеловодства // Пчеловодство. – 2015. – №5. – С. 3–5.
80. Ишмуратов Г.Ю., Выдрин В.А., Насибуллина Г.В., Толстикова Г.А. Синтез 9-оксо-2Е-деценивой кислоты – многофункционального феромона медоносных пчел *Apis mellifera* L // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Vol. 13, – № 3.
81. Ebert G.W. A Two-Step Synthesis of the “Queen Substance” of the Honey Bee // Synthetic communications. – 1991. – Vol. 21, – № 14. – P. 1527–1531. <https://doi.org/10.1080/00397919108016427>.
82. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Botsman L.P., Ishmuratova N.M., Muslukhov R.R., Khambalova G.V., Tolstikov G.A. Synthesis of a multifunctional pheromone of the honeybee *Apis mellifera* via condensation of 7-oxooctanal with malonic acid // Chemistry of natural compounds. – 2003. – Vol. 39, – № 1. – P. 28–30. DOI <https://doi.org/10.1023/A:1024172327822>.
83. Heppell J.T., Boon W.C., Al-Rawi J.M.A. Synthesis of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid ethyl ester via a one-pot tandem oxidation-Wittig process // Organic Communications. – 2018. – Vol. 11, – № 3.
84. Pirk C. W. W. Honeybee Evolution: Royal Jelly Proteins Help Queen Larvae to Stay on Top // Current Biology. – 2018. – Vol. 28, – №8. – P. 350–351.
85. Tian W., Li M., Guo H., Peng W., Xue X., Hu Y., Chen Z. Architecture of the native major royal jelly protein 1 oligomer // Nature communications. – 2018. – Vol. 9, – № 1. – P. 3373.
86. Jayakumaran R.A., Ramanathana K.G., Nair A.J., Sugunan V.S. Review on Royal Jelly proteins and peptides // Journal of functional foods. – 2018. – Vol. 44, – P. 255–264.

References

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. 2000; 287(5460):1960–64. DOI: 10.1126/science.287.5460.1960.
2. Barenbojm GM, Malenkov AG. *Biologicheski aktivnye veshchestva: Noveye principy poiska*. [Biologically active substances: New principles of search]. Moscow: Science; 1986. Russian.
3. Urozhenko OA. *Apiterapiya-lechenie produktami pchelovodstva*. [Apitherapy – treatment with bee products]. Moscow: DeLi print; 2003. Russian.
4. Rylova AV, Lubnin AYu. Vliyaniye anestezii ksenonom na kislorodnyy status i metabolizm golovnogogo mozga u neirohirurgicheskikh bol'nyh [Effect of xenon anesthesia on the oxygen status and brain metabolism in neurosurgical patients. *Anesthesiology and Resuscitation*.] 2011; 61(4):17–21. Russian.
5. Adolf von Planta A. Ueber den Futtersaft der Bienen. *Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1888; 12(4):327–54.
6. Johansson TSK. Royal jelly. *Bee World*. 1955; 36 (2):21–32.
7. Townsend GF, Lucas CC. The chemical nature of royal jelly. *Biochemical Journal*. 1940; 34(8–9): 1155.
8. Lercker G, Capella P, Conte LS, Ruini F, Giordani G. Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids. *Lipids*. 1981; (12):912–19.
9. Noda N, Umebayashi K, Nakatani T, Miyahara K, Ishiyama K. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Lipids*. 2005; 40(8):833–38. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1445-6>.
10. McCleskey CS, Melampy R. M. Bactericidal properties of royal jelly of the honeybee. *Journal of Economic Entomology*. 1939; 32(4):581–87.
11. Krasikova VI. Bactericidal properties of brood food. *Pchelovodstvo*. 1955; 32(8):50–53. Russian.
12. Abbot OD, French RD. Chemical composition and physiological properties of royal jelly. Agricultural experiment station. Annual report. University of Florida. 1945 June 30; p. 69. <http://ufdc.ufl.edu/UF00027385/00031/1x>.
13. Blum MS, Novak AF, Taber S. 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid, an antibiotic found in royal jelly. *Science*. 1959; 130(3373):452–53.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280963, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280963> (accessed Nov. 9, 2016).
15. Butenandt A, Rembold H. Über den Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene I. Isolierung, Konstitutionsermittlung und Vorkommen der 10-Hydroxy- Δ^2 -decensäure. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1957; 308(1):284–289.

16. Barker SA, Foster AB, Lamb DC. Identification of 10-Hydroxy-Delta2-decenoic Acid in Royal Jelly. *Nature*. 1959 Apr 4; 183(4666):996–7.
17. Immerseel FV, Buck JD, Boyen F, Bohez L, Pasmans F, Volf J, Sevcik M, Rychlik I, Haesebrouck F, Ducatelle R. Medium-chain fatty acids decrease colonization and invasion through hliA suppression shortly after infection of chickens with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70 (6):3582–87. DOI: 10.1128/AEM.70.6.3582-3587.2004.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=8892, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8892> (accessed Nov. 15, 2016).
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/379> (accessed Nov. 15, 2016).
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2969, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2969> (accessed Nov. 15, 2016).
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5312738, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5312738> (accessed Nov. 14, 2016).
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=74300, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/74300> (accessed Nov. 25, 2016).
23. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1713086, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1713086> (accessed Nov. 14, 2016).
24. Kodai T, Nakatani T, Noda N. The absolute configurations of hydroxy fatty acids from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Lipids*. 2011; 46 (3):263–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3497-x>.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=18408222, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18408222> (accessed Nov. 14, 2016).
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=26612, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26612> (accessed Nov. 14, 2016).
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5192> (accessed Nov. 14, 2016).
28. Belov AE, Ismagilova AF. Effektivnost' primeneniya 9-okso-2E-decenovoj kisloty dlya lecheniya mastita u korov i polucheniya moloka vysokogo sanitarnogo kachestva [Efficiency of using 9-oxo-2E-decenoic acid for treating mastitis in cows and obtaining milk of high sanitary quality. Bashkir State Agrarian University]. 2012; 2012(2):20–21. Russian.
29. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12560, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560> (accessed Nov. 25, 2016).
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5904, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904> (accessed Nov. 25, 2016).
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5999, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5999> (accessed Nov. 25, 2016).
32. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5340, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5340> (accessed Nov. 25, 2016).
33. Townsend GF, Morgan JF, Hazlett B. Activity of 10-hydroxydecenoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumours. *Nature*. 1959; 183 (4670):1270–71.
34. Townsend GF, Morgan JF, Tolnai S, Hazlett B, Morton HJ, Shuel RW. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids I. 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly. *Cancer research*. 1960; 20(4):503–10.
35. Townsend GF, William HB, Felauer EE, Barbara H. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: IV. The esters of acids closely related to 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly against transplantable mouse leukemia. *Canadian journal of Biochemistry and Physiology*. 1961; 39 (11): 1765–70.
36. Tolnai S, Morgan JF. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: v. Unsaturated acids. *Canadian journal of biochemistry and physiology*. 1962; 40(7): 869–75.
37. Elnagar SA. Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility". *Animal reproduction science*. 2010; 121(1): 174–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.05.008>.
38. Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo*. *Journal of ethnopharmacology*. 2005; 101(1):215–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>.
39. Kohguchi M, Inoue S, Ushio S, Kurimoto M. Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters. *Food science and technology research*. 2004; 10(4):420–23. DOI: <https://doi.org/10.3136/fstr.10.420>.
40. Yang A, Zhou M, Zhang L, Xie G, Chen H, Liu Z, Ma W. Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats. *Food and chemical toxicology*. 2012; 50(6):1834–1840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.098>.
41. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V, Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testos-

- terone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2014; 4(1): 43.
42. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5281034, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281034> (accessed Nov. 17, 2016).
 43. Kind FA, Maqueo M, Dorfman RI. Influence of various steroids on testes and accessory sex organs in the rat. *Acta endocrinologica*. 1965; 49(1):145–154. DOI: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0490145>.
 44. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V. Protective effect of royal jelly on *in vitro* fertilization (ivf) in male mice treated with oxymetholone. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2015; 17(3):569. DOI:10.22074/cellj.2015.19.
 45. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6623, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623> (accessed Nov. 24, 2016).
 46. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004; 51(2): 165–69. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>.
 47. Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoishi A, Tachibana H, Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2007; 71(1): 253–55. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.
 48. Yang XY, Yang DS, Wei-Zhang, Wang JM, Li CY, Hui-Ye, Lei KF, Chen XF, Shen NH, Jin LQ, Wang JG. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA. *Journal of ethnopharmacology*. 2010; 128(2): 314–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.055>.
 49. Ismagilova AF, Belov AE. Vliyanie sinteticheskogo preparata 9-ODK na kachestvo spermy hryakov [Influence of the synthetic drug 9-ODK on the quality of boar semen]. *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine Bauman*. 2012, p. 210. Russian.
 50. Krylova EV, Potemkina TE, Koryagin AS, Nesterov GD. Profilakticheskoe dejstvie matochnogo molochka pchel na pokazateli spermatogeneza krysa pri ostrom teplovom stresse [The prophylactic effect of royal jelly on the indicators of rat spermatogenesis under acute heat stress]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. NO Lobachevsky*. 2011; 6(1): 138–43. Russian.
 51. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecular nutrition & food research*. 2013; 57 (9):1578–85.
 52. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. *The Journal of urology*. 1987; 138(1): 190–94.
 53. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *The Anatomical Record*. 1985; 213(1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1092130108>.
 54. Sadik NA, El-Seweidy MM, Shaker OG. The antiapoptotic effects of sulphurous mineral water and sodium hydrosulphide on diabetic rat testes. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2011; 28(5): 887–98. DOI: <https://doi.org/10.1159/000335803>.
 55. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=29327, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/29327> (accessed Nov. 18, 2016).
 56. Karaca T, Demirtaş S, Karaboğa İ, Ayvazz S. Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish journal of medical sciences*. 2015; 45(1): 27–32. DOI: 10.3906/sag-1311–103.
 57. Johnsen SG. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone Research in Paediatrics*. 1970; 1(1): 2–25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000178170>.
 58. Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, Yamaguchi M. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2006; 3(3):339–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel019>.
 59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9859090, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9859090> (accessed Nov. 14, 2016).
 60. Moutsatsou P, Papoutsis Z, Kassi E, Heldring N, Zhao C, Tsiapara A, Melliou E, Chrousos GP, Chinou I, Karshikoff A, Nilsson L, Dahlman-Wright K. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions. *PLoS One*. 2010; 5(12):155–94. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015594>.
 61. Feldman E. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay. *AMDCC Protocols*, Version. 2004; (1):1–3.
 62. Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats. *North American journal of medical sciences*. 2011; 3(6):268. DOI:10.4297/najms.2011.3268.
 63. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16133648, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648> (accessed Dec 5, 2016).
 64. Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*. 2015; 7(4):1126–50. DOI:10.3390/toxins7041126.

65. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=90684471, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90684471> (accessed Dec 5, 2016).
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6324633, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6324633> (accessed Dec 5, 2016).
67. Kim KH, Sung HJ, Lee WR, An HJ, Kim JY, Pak SC, Han SM, Park KK. Effects of melittin treatment in cholangitis and biliary fibrosis in a model of xenobiotic-induced cholestasis in mice. *Toxins*. 2015; 7(9): 3372–87. DOI:10.3390/toxins7093372.
68. Li D, Lee Y, Kim W, Lee K, Bae H, Kim SK. Analgesic effects of bee venom derived phospholipase A2 in a mouse model of oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Toxins*. 2015; 7(7):2422–34. DOI:<https://doi.org/10.3390/toxins7072422>.
69. Hyun JA, Kyung HK, Lee WR, Kim JY, Lee SJ, Pak SK, Han SM, Park KK. Anti-fibrotic effect of natural toxin bee venom on animal model of unilateral ureteral obstruction. *Toxins*. 2015; 7(6):1917–28. DOI:10.3390/toxins7061917.
70. Lee WR, Pak SC, Park KK. The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*. 2015; 7(11):4758–72. DOI:10.3390/toxins7114758.
71. Silva J, Monge-Fuentes V, Gomes F, Lopes K, Anjos L, Campos G, Arenas C, Biolchi A, Gonçalves J, Galante P, Campos L, Mortari M. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: Wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools. *Toxins*. 2015; 7(8): 3179–3209. DOI:10.3390/toxins7083179.
72. Hwang DS, Kim SK, Bae H. Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases. *Toxins*. 2015; 7(7):2413–21. DOI:<https://doi.org/10.3390/toxins7072413>.
73. Lee JA, Kim YM, Hyun PM, Jeon JW, Park JK, Suh GH, Jung BG, Lee BJ. Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of th1-specific immune responses. *Toxins*. 2015; 7(5):1837–53. DOI:10.3390/toxins7051837.
74. Artemov NM, Zeveke AV. Fiziologicheskij analiz gipotenzivnogo dejstviya pchelinoogo yada [Physiological analysis of the hypotensive effect of bee venom]. *Scient. not. Bitter un-that. Ser. biol. Bitter*. 1967; (82):25–47. Russian.
75. Korneva NV. Fiziologicheskij analiz reflektornogo dejstviya nekotoryh zhivotnyh yadov [Physiological analysis of the reflex action of some animal poisons]. *Gorky*. 1970; p. 20. Russian.
76. Krylov VN. Fiziologicheskoe obosnovanie primeneniya pchelinoogo yada v apiterapii [Physiological substantiation of the use of bee venom in apitherapy]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. NO Lobachevsky Biology Series*. 1999; (1):66–71. Russian.
77. Saburcev SA, Bobyleva OA, Krylov VN. Analiz gipertenzivnogo efekta pchelinoogo yada [Analysis of the hypertensive effect of bee venom]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod State. University* 1995; p. 12–14. Russian.
78. Krylov VN. Pchelinyj yad. Svoystva, poluchenie, primenenie [Bee sting. Properties, obtaining, application]. 1995. Russian.
79. Lebedev VI, Dokukin YuV, Prokof'eva LV. Sostoyanie i perspektivy otechestvennogo pchelovodstva [The state and prospects of domestic beekeeping]. *Beekeeping*. 2015; (5):3–5. Russian.
80. Ishmuratov GYu, Vydrina VA, Nasibullina GV, Tolstikov GA. Sintez 9-okso-2E-decenoovoj kisloty-mnogofunkcional'nogo feromona medonosnyh pchel *Apis mellifera* L [Synthesis of 9-oxo-2E-decenoic acid-multifunctional pheromone of honey bees *Apis mellifera* L]. *Bulletin of Bashkir University*. 2008; 13 (3). Russian.
81. Ebert GW. A Two-Step Synthesis of the “Queen Substance” of the Honey Bee. *Synthetic communications*. 1991; 21(14):1527–31. DOI:<https://doi.org/10.1080/00397919108016427>.
82. Ishmuratov GYu, Yakovleva MP, Botsman LP, Ishmuratova NM, Muslukhov RR, Khambalova GV, Tolstikov GA. Synthesis of a multifunctional pheromone of the honeybee *Apis mellifera* via condensation of 7-oxooctanal with malonic acid. *Chemistry of natural compounds*. 2003; 39(1): 28–30. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1024172327822>. Russian.
83. Heppell JT, Boon WC, Al-Rawi JM. A. Synthesis of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid ethyl ester via a one-pot tandem oxidation-Wittig process. *Organic Communications*. 2018; 11(3):168–72. DOI: <http://doi.org/10.25135/acg.oc.48.18.06.106>
84. Pirk CWW. Honeybee Evolution: Royal Jelly Proteins Help Queen Larvae to Stay on Top. *Current Biology*. 2018; 28(8):350–51.
85. Tian W, Li M, Guo H, Peng W, Xue X, Hu Y, Chen Z. Architecture of the native major royal jelly protein 1 oligomer. *Nature communications*. 2018; 9(1): 3373.
86. Jayakumaran RA, KG Ramanathana, Nair AJ, Sugunan VS. Review on Royal Jelly proteins and peptides. *Journal of functional foods*. 2018; 44:255–64. DOI: 10.1016/j.jff.2018.03.008.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

10,2 ГДК – 10-гидрокси-2-деценная кислота,
9-ОДК – 9-оксо-2Е-деценная кислота,
ПММ – пчелиное маточное молочко.

List of abbreviations

10.2 HDA – 10-hydroxy-2-decenoic acid
9-OEDA – 9-oxo-2E-decenoic acid
RJ – royal jelly

Авторы

Марданлы Сейфаддин Гашимович – профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктор медицинских наук, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: разработка современных методов и форм химического образования специалистов медико-биологического и фармацевтического профиля. *orcid.org/0000-0002-4556-135X*, SPIN-код: 8284-0411, AuthorID: 772550. E-mail: *ekolab-president@mail.ru*

Помазанов Владимир Васильевич – доктор технических наук, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет». Президент Ассоциации хроматографистов им. М.С.Цвета, специалист в области физико-химических методов анализа сложных смесей природного и искусственного происхождения. Область научных интересов: проблемы хромато-спектральной идентификации органических соединений, хемометрика. SPIN-код: 3200-2407, AuthorID: 603793. E-mail: *alliya2005@yandex.ru*

Кисилева Валентина Алексеевна – декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», кандидат медицинских наук. Область научных интересов: разработка современных методов и форм химического образования специалистов медико-биологического и фармацевтического профиля. SPIN-код: 3412-2916, AuthorID: 342898. E-mail: *fammgogi@mail.ru*

Нескородов Ярослав Борисович – кандидат биологических наук. Научный сотрудник компании ЗАО «ЭКОлаб». Область научных интересов: биологическая активность, высокопродуктивный скрининг, биологический скрининг. SPIN-код: 4104-2520, AuthorID: 630791. E-mail: *neskorodovyb@gmail.com*

Authors

Mardanly Seyfaddin Gashimovich – Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines, State Humanitarian University of Technology, Doctor of Medicine, Honored Employee of Health of the Russian Federation. Research interests: the development of modern methods and forms of chemistry education of specialists in biomedical and pharmaceutical profile. E-mail: *ekolab-president@mail.ru*; ORCID.ORG/0000-0002-4556-135X, SPIN-code: 8284-0411, AuthorID: 772550

Pomazanov Vladimir Vasilyevich – Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines of the State Humanitarian-Technological University. President of the Association of chromatographers n.a. MS Tsvet, an expert in the field of physico-chemical methods for analyzing complex mixtures of natural and artificial origin. Research interests: problems of chromato-spectral identification of organic compounds, chemometrics. E-mail: *alliya2005@yandex.ru*; SPIN-code: 3200-2407, AuthorID: 603793

Kisileva Valentina Alekseevna – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines, State Educational Institution of Higher Education of the Moscow Region, State Humanitarian-Technological University, Dean of the Faculty of Pharmacy. Research interests: the development of modern methods and forms of chemical education of specialists in biomedical and pharmaceutical profile. E-mail: *fammgogi@mail.ru*; SPIN-code: 3412-2916, AuthorID: 342898

Borisovich Neskorodov Yaroslav – Candidate of Sciences (Biology). Researcher of the company ECO Lab. Research interests: biological activity, high-yield screening, biological screening. E-mail: *neskorodovyb@gmail.com*; SPIN-code: 4104-2520, AuthorID: 630791

Поступила в редакцию: 22.09.2018
Отправлена на доработку: 12.10.2018
Принята к печати: 19.10.2018

Received: 22.09.2018
Sent back for revision: 12.10.2018
Accepted for publication: 19.10.2018