



## اثرات زهر زنبور عسل بر روی بیماری پارکینسون

۳۲

الهام هادی پور<sup>۱\*</sup>، مریم ائنی عشری<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲- بخش تحقیقات بیوتکنولوژی، موسسه تحقیقات علوم دامی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

تاریخ دریافت: دی ماه ۱۴۰۱ / تاریخ پذیرش: اردیبهشت ماه ۱۴۰۲

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22034/HBSJ.2023.129653

رایانامه: hadipour\_e@guilan.ac.ir



### چکیده

می‌باشد که از هسته‌های خاصی در مغز به نام جسم سیاه تولید می‌شوند. پیام‌های حاصل از این ماده‌ی شیمیایی از مغز به ماهیچه‌های حرکتی ارسال می‌گردد. بنابراین با ابتلای فرد به بیماری پارکینسون به صورت مرحله به مرحله از میزان آزاد سازی دوپامین کاسته می‌شود و ما شاهد مشکلات حرکتی بی شماری در فرد مورد نظر خواهیم بود. از آنجائیکه روند وخیم شدن این بیماری به کندی صورت می‌گیرد، بنابراین استفاده از یک روند درمانی مناسب کمک زیادی به فرد بیمار برای داشتن

زهر زنبور عسل به عنوان دارویی شفا بخش از دوران باستان مورد توجه بوده است. در واقع زنبور درمانی (درمان با فراورده‌های حاصل از زنبور عسل) اصطلاحی رایج در تمدن‌های گذشته بوده است. پارکینسون در دسته‌ی بیماری‌های پیش رونده‌ی عصبی به شمار می‌رود. از دلایل آسیب‌شناسی این بیماری عصبی تخریب سلول‌های عصبی حاوی نوعی ماده‌ی شیمیایی به نام دوپامین





استراحت، کم تحرکی یا بی حرکتی، سخت شدن عضلات اسکلتی و ناتوانی در هنگام حرکت اشاره کرد (۲). در حدود ۵ درصد از افراد مبتلا به این بیماری، به صورت ارثی از آن رنج می‌برند اما بخش عمده‌ی از افراد در طول مراحل مختلف زندگی به خصوص با افزایش سن و کیفیت زندگی که تجربه کرده‌اند، به آن مبتلا شده و درگیر این بیماری می‌گردند (۳). مهم‌ترین دلیل ایجاد این بیماری تخریب سلول‌های عصبی حاوی انتقال دهنده‌ی عصبی دوپامین از بخش متراکم جسم سیاه است. به طوری که در افراد مبتلا به این بیماری تعداد سلول‌های عصبی موجود در جسم سیاه به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد (۴). روش‌های درمانی برای کاهش پیشرفت این بیماری مبتنی بر تولید دوپامین از طریق افزایش پیش سازهای این ماده می‌باشد. در سال‌های اخیر استفاده از مواد طبیعی که عوارض جانبی و سمیت کمتری برای بدن فرد بیمار ایجاد کند، به صورت روز افزونی مورد توجه بوده است. زهر زنبور عسل حاوی ترکیبات متنوع و مختلفی از جمله پروتئین، پپتید و ترکیبات فعال زیستی با وزن مولکولی پایین می‌باشد (۵) (جدول یک).

یک زندگی حداقل طبیعی خواهد کرد. در مطالعات متعدد، اثرات درمانی بی‌شماری برای زهر زنبور عسل در ارتباط با آرتروز، بیماری‌های عصبی، قلبی، پوستی و سرطان‌ها بیان شده است. بنابراین با توجه به اثرات کاهنده‌ی که زهر زنبور عسل در علائم مربوط به بیماری‌های عصبی از جمله پارکینسون داشته است، ما بر آن شدیم که مطالعات صورت گرفته درباره اثرات بالقوه‌ی زهر زنبور عسل بر روی بیماری پارکینسون را مورد بررسی قرار دهیم.

**کلمات کلیدی:** زهر زنبور عسل، اضمحلال عصبی، بیماری پارکینسون، دوپامین

### مقدمه

از مهم‌ترین دلایل بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی مرگ و میر سلول‌های عصبی می‌باشد و پارکینسون از رایج‌ترین آن‌ها می‌باشد (۱). گسترش آن در حدود یک تا دو درصد در افراد بالای ۵۰ سال تخمین زده شده است (۲). از علائم و نشانه‌های آن می‌توان به لرزش در حالت

جدول ۱- ترکیبات متنوع موجود در زهر زنبور عسل

ترکیبات فعال زیستی با وزن مولکولی پایین	پلی پپتید	پروتئین
آمینو اسیدها	ملیتین	فسفولیپاز A2
کانکولامین	آپامین	هیالورونیداز
قند	پپتید MCD	فسفاتاز B
مواد معدنی	سکاپید	آلفا-گلوکوسیداز
-	پامین	فسفولیپاز B
-	ترتیاپید	-
-	کاردیوپپ	-
-	ملیتین F	-
-	مینیمین	-
-	آدولاپین	-
-	پروکامین A و B	-
-	مهارکننده پروتئاز	-





سلول های تولید کننده دوپامین و حفاظت از این سلول ها می گردد (۱۴). گزارشی حاکی از این است که تزریق داخل صفاقی زهر زنبور عسل به میزان یک میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن موش های کوچک که دچار مشکلات حرکتی ناشی از تزریق یک و نیم میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن روتنون شده بودند، موجب احیای قدرت و هماهنگی حرکات می گردد. همچنین زهر زنبور عسل به میزان زیادی موجب میزان عوامل التهابی می گردد. بعلاوه زهر زنبور عسل موجب حفاظت از سلول های عصبی موجود در بخش دندانیه هیپوکمپ می گردد. البته در اینجا هیچگونه تغییراتی از نظر بافت شناسی مشاهده نگردید. بعلاوه زهر زنبور عسل تجزیه ی سلول های عصبی در بخشی از قشر مغز، هیپوکپ و ناحیه ی کانونی جسم مخطط را محدود می کند (۱۵). بعلاوه تزریق زیر پوستی زهر زنبور عسل در موش های کوچک که توسط 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) دچار سمیت شده اند، موجب افزایش تعداد سلول های تولید کننده ی آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز برای ساخت دوپامین به میزان ۷۰ تا ۷۸ درصد شد. همچنین در این بررسی شاهد کاهش بیان نشانگرهای التهابی از جمله نیتریک اکساید سنتاز القایی در بخش متراکم جسم سیاه بوده اند (۱۶).

بعلاوه در مدل موش هایی که با MPTP دچار سمیت شده اند، تیمار با زهر زنبور عسل موجب کاهش فعال سازی سلول های ستاره ی شکل عصبی کشت شده می گردد. التهاب عصبی با درگیر کردن سلول های محافظت کننده ی عصبی و سلول های ستاره ی شکل عصبی موجب ایجاد بیماری پارکینسون می گردد و به این ترتیب اثرات محافظت عصبی از سلول های تولید کننده ی دوپامین گزارش شد (۱۷). گزارش شده که تیمار موش های کوچک که قبلا توسط MPTP دچار سمیت شده اند، با ۰/۰۲ میلی لیتر زهر زنبور عسل به صورت طب سوزنی به مدت دو هفته موجب محافظت عصبی سلول های تولید کننده ی دوپامین از طریق افزایش سلول های تولید کننده ی آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در جسم سیاه می گردد و احتمالا سازوکار این محافظت از طریق کاهش فسفریله کردن مسیرهای پیام رسانی وابسته به کیناز است (۱۸). به صورت جالب توجه ای نشان داده شده که زهر زنبور عسل توانایی جلوگیری از کاهش دوپامین بعد از استفاده از روتنون را دارد. بعلاوه بعد از درمان با زنبور عسل بهبود در فعالیت های حرکتی مشاهده می گردد. به نظر می رسد که تیمار موش های کوچک با

برای هر یک از ترکیبات موجود در زنبور عسل اثرات درمانی بسیاری مشاهده شده است. به طوریکه پلی پتیدهایی همچون ملیتین، مهار کننده های آنزیم تجزیه کننده ی پروتئین موجب کاهش عوامل التهابی می گردد (۶ و ۷). فسفولیپاز A موجب حفاظت سلول های عصبی شده و بقای سلولی را افزایش می دهد (۸). ترکیبی همچون آپامین موجب افزایش تحریک پذیری سلول های عصبی می گردد. آدولاپین با مهار سیکلواکسیژنازها که تبدیل آرشیدونیک اسید به پروستاگلاندین را وساطت می کنند، موجب کاهش التهاب می گردد (۹). با توجه به آنچه عنوان شد، شواهد و مطالعات قابل ملاحظه ای وجود دارد که احتمالا استفاده از زهر زنبور عسل می تواند با اثر بر روی افزایش بقا و زیست پذیری سلول های عصبی حاوی دوپامین و کاهش التهاب عصبی، پتانسیل بالقوه ای در درمان و کاهش علائم ناشی از بیماری پارکینسون داشته باشد.

### مطالعات بالینی زهر زنبور عسل و بیماری پارکینسون

پتانسیل بالاتر زهر زنبور عسل در جلوگیری و کاهش تولید عوامل التهابی به دو ترکیب اصلی موجود در آن یعنی فسفولیپاز A2 و ملیتین بر می گردد (۱۰). در واقع زهر زنبور عسل به عنوان یک عامل ضد التهابی بر روی سلول های محافظت کننده ی عصبی از طریق مسیرهای زیر شناخته می شود: ۱- هدف قرار دادن مسیرهای پیام رسانی مرتبط به التهاب ۲- کاهش بیان عوامل التهابی از جمله اینترلوکین شش، اینتر لوکین یک بتا، عامل نکروز تومور آلفا، سیکلواکسیژناز دو ۳- مهار فعال سازی عوامل القا شده توسط لیپوبلی ساکارد ۴- تضعیف انتقال عامل نکروزی تومور کاپا B (۱۱). همچنین زهر زنبور عسل و ترکیبات فعال موجود در آن انتقال پیام رسانی الکتریکی بین سلول های عصبی را از طریق تعدیل کردن بین فعالیت پمپ ها و کانال های یونی تغییر می دهند (۱۲ و ۱۳). همچنین در تیمار موش های صحرائی با زهر زنبور عسل افزایش قابل توجهی در میزان عامل رشد مشتق مغزی مشاهده شد که عاملی است که در پلاتیسیته ی سیناپس، بقای سلولی و تکثیر سلولی از طریق اتصال به گیرنده ی تریومیزین کیناز B از طریق مسیر های پیام رسانی وابسته به کیناز و در نهایت افزایش بیان پروتئین متصل شونده به عامل واکنش دهنده به آدنوزین مونوفسفات نقش دارد، در نتیجه موجب بازسازی





از نوع تنظیمی ۳- کاهش تجمع سلول‌های ایمنی و تجمع پروتئین آلفا-سینوکلئین در طناب نخاعی (۲۲ و ۲۳). ملیتین ۵۰ درصد وزن خشک زهر زنبور عسل را تشکیل می‌دهد و با انتقال دوپامین بین جسم سیاه و جسم مخطط در ارتباط است و با کاهش عوامل التهابی ممکن است، موجب افزایش فعالیت سلول‌های عصبی حاوی دوپامین شود. گزارش شده که تیمار با زهر عسل به میزان یک دهم در هر کیلوگرم وزن بدن موش‌های کوچکی که دچار آسیب حرکتی ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در داخل جسم مخطط شده اند، افزایش قابل توجهی در میانگین بقا جسم‌های سلولی نورون‌های تولیدکننده‌ی دوپامین و سلول‌های ستاره شکل عصبی مشاهده شد و موجب بهبود در علائم حرکتی در موش‌ها گردید.

در شرایط التهابی ایجاد شده توسط تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین، افزایش عوامل التهابی همچون عامل نکروز تومور آلفا، اینترلوکین شش و اینترلوکین یک بتا دیده می‌شود. ملیتین موجود در زهر زنبور عسل بیان تیتریک اکساید، تریک اکساید سنتاز القایی و تولید عوامل التهابی را در سلول‌های محافظت‌کننده‌ی عصبی مهار می‌کند. همچنین با مهار سیکلوآکسیژناز موجب مهار پروستاگلاندین‌ها می‌شود. بعلاوه زهر زنبور عسل موجب افزایش بیان عامل ضد التهابی اینترلوکین ده که بر روی سلول‌های عصبی دارای گیرنده است، می‌گردد (۲۴). در یک مطالعه‌ی به بررسی اثرات زهر زنبور عسل و نانو ذرات حاوی دوپامین در یک مدل حیوانی (موش‌های صحرایی) که با رزپین دچار پارکینسون شده بود، پرداختند. نتایج حاصل جالب توجه بود به این صورت که مشاهده شد که این درمان‌ها موجب احیای مونوآمین‌ها، تعادل میزان بین انتقال دهنده‌ی مهاری گابا با انتقال دهنده‌ی تحریکی گلوتامات، توقف قطعه قطعه شدن DNA، کاهش عوامل پیش التهابی همچون اینترلوکین یک بتا، عامل نکروز تومور آلفا و افزایش واسطه‌های ضد التهابی همچون پاراکسوناز یک و میزان عامل رشد در مقایسه با درمان‌های مرسوم برای بیمار پارکینسون می‌گردند.

موضوع جالب توجه اینکه اثرات درمانی زهر زنبور عسل حتی از نانو ذرات حاوی دوپامین بیشتر بود (۲۵). ترکیب دیگر موجود در زهر زنبور عسل آپامین می‌باشد که ۲ تا ۳ درصد وزن خشک زهر زنبور عسل را در بر می‌گیرد. تزریق داخل صفاقی زهر زنبور عسل درون جسم سیاه و تیمار سلول‌های عصبی تولیدکننده‌ی دوپامین جدا شده از مغز

زهر زنبور عسل آسیب‌های ایجاد شده در DNA را سرکوب کرده و بیان ژن‌های مربوط به مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلولی در مغز آنها کاهش می‌دهد. این یافته‌ها بیانگر این موضوع است که زهر زنبور عسل اغلب نشانگرهای التهابی و مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلولی را خنثی می‌کند و شیمی مغز را بعد از آسیب توسط روتنون احیا می‌کند (۱۹). همان طور که اشاره شد، یکی از ترکیبات پروتئینی موجود در زهر زنبور عسل فسفولیپاز A2 می‌باشد که دارای اثرات ضد التهابی از طریق القای فعال کردن سلول‌های لنفوسیت T از نوع تنظیمی می‌باشد و به این ترتیب اثرات حفاظت‌کننده‌ی عصبی دارد و شواهد حاکی از نقش این ترکیب در بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی می‌باشد. در مطالعه‌ی به بررسی سازوکارهای اثرات حفاظتی این ماده‌ی جدا شده از زهر زنبور عسل بر روی موش‌های کوچک که دچار سمیت با MPTP شده اند، پرداخته اند. به صورت جالب توجهی مشاهده نمودند که عصاره‌ی حاوی ترکیب فسفولیپاز A2 در زهر زنبور عسل موجب بهبود عملکردهای حرکتی می‌گردد و در ادامه حفاظت عصبی در برابر سمیت ناشی از MPTP ایجاد می‌کند.

همچنین به صورت وابسته به غلظت فسفولیپاز A2 موجب افزایش در سلول‌های لنفوسیت T و کاهش در سلول‌های تیروزین هیدروکسیلاز در موش‌های کوچک پارکینسونی می‌گردد. به صورت ویژه سلول‌های لنفوسیت T به دلیل خاصیت‌های ضد التهابی، تضعیف فعالیت سلول‌های محافظت‌کننده‌ی عصبی و افزایش زیست‌پذیری عصبی در آسیب عصبی ناشی از پارکینسون توجه بسیاری را به خود جلب کرده اند. ترکیب دیگر موجود در زهر زنبور عسل ملیتین می‌باشد که دارای ویژگی‌های ضد التهابی، ضد سرطانی و ضد میکروبی می‌باشد. بعلاوه در مطالعه‌ی فوق گزارش شده که ملیتین دارای اثرات درمانی محدودی بر روی موش‌های کوچک پارکینسونی می‌باشد. عصاره‌ی زهر زنبور عسل مورد استفاده در بررسی فوق، حاوی ۷۸ درصد فسفولیپاز A2 و ۱۵ درصد ملیتین می‌باشد، شاید بتوان این طور نتیجه‌گیری کرد که اثرات درمانی مشاهده شده توسط فسفولیپاز A2 به همراه ملیتین افزایش می‌یابد (۲۰ و ۲۱). فسفولیپاز A2 از چند طریق اثرات ضد پارکینسونی دارد: ۱- مهار مرگ برنامه ریزی شده در سلول‌های تولیدکننده‌ی دوپامین و محافظت در برابر سمیت عصبی ناشی از گلوتامات ۲- تقویت زیست‌پذیری سلول‌های عصبی تولیدکننده‌ی دوپامین از طریق بیان بیش از اندازه لنفوسیت T





زنبور عسل اثرات قابل ملاحظه‌ای بر روی میانگین فرکانس تخلیه‌ی الکتریکی ندارد (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که تزریق ۱۰۰ میکروگرم زهر زنبور عسل به افراد مبتلا به بیماری پارکینسون در مقایسه با دارونما به مدت ۱۱ ماه، قبل و بعد از تزریق در فواصل ۶۰ دقیقه‌ای، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در علائم حرکتی مربوط به بیماری در افراد دو گروه وجود نداشت.

بنابراین به نظر می‌رسد که استفاده‌ی مکرر (دفعات تجویز بیشتر) از زهر زنبور عسل و غلظت‌های بالاتر آن ممکن است پتانسیل درمان بیماری پارکینسون را داشته باشد، چون همان طور که قبلاً توضیح داده شده زهر زنبور عسل دارای ترکیبی به آپامین است که مهارکننده‌ی کانال پتاسیمی فعال شده با کلسیم می‌باشد (۲۶). بعلاوه مشاهده شد که تیمار موش‌های کوچک آزمایشگاهی با غلظت‌های مختلفی از زهر زنبور عسل به تنهایی و هم در ترکیب با ال-دوپا (ترکیب حدوسط در ساخت دوپامین) موجب بهبود عملکرد حرکتی و همچنین مهار عوامل اکسیدکننده‌ی ناشی از تزریق روتنون می‌گردد. به این ترتیب که کاهش در نیتریک اکساید همراه با افزایش گلو تاتیون و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام دیده شد. بعلاوه زهر زنبور عسل موجب کاهش بیان عوامل التهابی و عوامل مربوط به مرگ برنامه ریزی شده سلولی همچون پروتئینی به نام کاسپاز ۳ و افزایش میزان دوپامین گردید. بر اساس آنچه در مطالعات فوق مطرح شد احتمالاً اثرات ضد پارکینسونی موجود در زهر زنبور عسل به دلیل ترکیبات فعال آن همچون فسفولیپاز A2، میتیلین و آپامین می‌باشد (۲۷). در نهایت دو مطالعه‌ی بالینی بر روی افرادی که دارای بیماری پارکینسون ناشناخته بودند نیز مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب مشاهده شد که استفاده از زهر زنبور عسل به صورت طب سوزنی در ۱۱ بیمار مبتلا به پارکینسون ناشناخته به مدت ۱۲ هفته موجب بهبود علائم حرکتی می‌گردد (۲۸). در مطالعه‌ی مشابه‌ی هم گزارش شد که در ۴۳ بیمار با بیماری پارکینسون ناشناخته، که زهر زنبور عسل را به صورت طب سوزنی دریافت می‌کردند، بهبودی معنی‌داری در علائم ناشی از بیماری مشاهده شد. بنابراین به نظر می‌رسد با استفاده از درمان‌های کمکی (طب سوزنی + زهر زنبور عسل) پتانسیل بهبودی بیشتری مشاهده خواهد شد (۲۹). احتمالاً بخشی از دوپامین (جز ترکیبات فعال زیستی با وزن مولکولی پایین) از طریق زهر زنبور عسل وارد بدن بیمار شده و مستقیماً در درمان تاثیرگذار است می‌شود.

مغز میانی با آپامین در موش‌های کوچک که با probenecid/MPTP دچار پارکینسون شده‌اند، نشان دادند که زهر زنبور عسل یک محافظت پیوسته در مدل حیوانی فراهم می‌کند اما آپامین اثرات محافظتی جزئی تری را نسبت به زهر زنبور عسل نشان می‌دهد و نتیجه حاصل از این مطالعه این بود که به نظر می‌رسد، اثرات محافظتی مشاهده شده مربوط به دیگر ترکیبات موجود در زهر زنبور عسل است. البته قابل ذکر است که اثرات محافظت عصبی آپامین احتمالاً به دلیل اثرات ضد التهابی نمی‌باشد. بعلاوه به نظر می‌رسد که اثرات محافظتی بالاتر زهر زنبور عسل نسبت به تیمار با آپامین به دلیل میتیلین موجود در زهر زنبور عسل است که فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم را مهار می‌کند. اما سازوکار اثرات محافظتی جزئی آپامین به این ترتیب است که آپامین موجب مهار کانال‌های پتاسیمی فعال شده با کلسیم می‌گردد. این کانال‌ها توزیع گسترده‌ای در هسته‌های قاعده‌ای که حاوی جسم سیاه است، دارند. مهار این کانال‌ها، از طریق بستن کانال‌های کلسیمی از نوع L از ایجاد آبشار مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. بعلاوه موجب بهبود فعالیت حرکتی می‌گردد. افزایش و بهبود در فعالیت حرکتی ممکن است در ارتباط با افزایش آزادسازی آدرنالین/نورآدرنالین القا شده توسط کانال‌های فوق در هسته‌ی مغزی لوکوس سرولئوس و بخش قشری غده‌ی فوق کلیه باشد. همچنین افزایش آزادسازی انتقال دهنده‌ی عصبی دیگری همچون استیل کولین نیز در این مدل‌های حیوانی تیمار شده با آپامین دیده می‌شود (۱۰). در مطالعه‌ی مشابه‌ی مشاهده شد که تیمار با زهر زنبور عسل در موش‌های صحرایی که با ۶-هیدروکسی دوپامین پارکینسونی شده‌اند، به صورت قابل توجهی بی حرکتی اندام جلویی طرف مقابل و چرخش‌های ناشی از آپومورفین را کاهش می‌دهد. در ادامه مشاهده شد که استفاده از آپامین جدا شده از زهر زنبور عسل نیز از سلول‌های عصبی جدا شده از مغز میانی در محیط کشت در مقابل سمیت سلولی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین محافظت کرده و از اثرات سمی آن می‌کاهد و در واقع اثرات استفاده از تیمار با زهر زنبور عسل را تقلید می‌کند.

همان طور که اشاره شد آپامین یک مهارکننده‌ی کانال‌های پتاسیمی فعال شده با کلسیم می‌باشد، بطوریکه مهار آپامین توسط ترکیبی به نام CyPPA از اثرات حفاظتی آپامین می‌کاهد. در بخش بعدی کار از هسته‌ی جسم سیاه ثبت الکتریکی گرفته شد و مشاهده گردید که زهر





## نتیجه گیری:

طبیعی در مسیر جسم سیاه به هسته ی مخطط ۵-احتمال اثر بخشی مستقیم دوپامین در زهر زنبور عسل.

## ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی نویسندگان انجام شده است.

## تضاد منافع

این مقاله تضاد منافع ندارد.

مطالعات تجربی و بالینی گردآوری شده نشان داد که تیمار با زهر زنبور عسل می تواند یک درمان کمکی موثر در کاهش پیشرفت علائم مربوط به بیماری پارکینسون باشد. براساس مطالعات می توان چندین سازوکار برای پتانسیل درمانی بالقوه زهر زنبور عسل است ذکر کرد: ۱- کاهش التهاب عصبی ۲- مهار مرگ برنامه ریزی شده ی سلولی در سلول های عصبی تولیدکننده ی دوپامین ۳- محافظت در برابر سمیت ناشی از گلوتامات ۴- احیای دوپامین به مقدار

## منبع ها:

- 1- Wolozin, B. and Behl, C., 2000. Mechanisms of neurodegenerative disorders: Part 1: protein aggregates Arch Neurol, 57(6), pp.793-796.
2. Jankovic, J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79(4), pp.368-376.
3. Abeliovich, A. and Flint Beal, M., 2006. Parkinsonism genes: culprits and clues. J Neurochem, 99(4), pp.1062-1072.
4. Mosley, R.L., Benner, E.J., Kadiu, I., Thomas, M., Boska, M.D., Hasan, K., Laurie, C. and Gendelman, H.E., 2006. Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson's disease. Clin Neurosci Res, 6(5), pp.261-281.
5. Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J.M. and Fajloun, Z., 2019. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. Molecules, 24(16), p.2997.
6. Chen, J., Guan, S.M., Sun, W. and Fu, H., 2016. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. Neurosci Bull, 32(3), pp.265-272.
7. Hanson, J.M., Morley, J. and Soria-Herrera, C., 1974. Anti-inflammatory property of 401 (MCD-peptide), a peptide from the venom of the bee *Apis mellifera* (L.). Br J Pharmacol, 50(3), p.383.
8. Samel, M., Vija, H., Kurvet, I., Künnis-Beres, K., Trummal, K., Subbi, J., Kahru, A. and Siigur, J., 2013. Interactions of PLA2-s from *Vipera lebetina*, *Vipera berus berus* and *Naja naja oxiana* venom with platelets, bacterial and cancer cells. Toxins, 5(2), pp.203-223.
9. Son, D.J., Lee, J.W., Lee, Y.H., Song, H.S., Lee, C.K. and Hong, J.T., 2007. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. Pharmacol Ther, 115(2), pp.246-270.
10. Alvarez-Fischer, D., Noelker, C., Vulinović, F., Grünewald, A., Chevarin, C., Klein, C., Oertel, W.H., Hirsch, E.C., Michel, P.P. and Hartmann, A., 2013. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. Plos one, 8(4), p.e61700.
11. Im, E.J., Kim, S.J., Hong, S.B., Park, J.K. and Rhee, M.H., 2016. Anti-inflammatory activity of bee venom in BV2 microglial cells: mediation of MyD88-dependent NF-κB signaling pathway. Evid based Complement Altern Med, 2016.
12. Maurice, N., Deltheil, T., Melon, C., Degos, B., Mourre, C., Amalric, M. and Kerkerian-Le Goff, L., 2015. Bee venom alleviates motor deficits and modulates the transfer of cortical information through the basal ganglia in rat models of Parkinson's disease. PLoS One, 10(11), p.e0142838.
13. Yang, S. and Carrasquer, G., 1997. Effect of melittin on ion transport across cell membranes. Zhongguo yao





li xue bao= Acta Pharmacologica Sinica, 18(1), pp.3-5.

14. Yamada, K., Mizuno, M. and Nabeshima, T., 2002. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life sciences*, 70(7), pp.735-744.

15. Rakha, M.K., Tawfiq, R.A., Sadek, M.M., Anwer, M.A., Salama, S.M., Mohamed, A.F., El-Hendy, M.G., El-Said, S.E., Ahmed, N.M., Mekawi, K.S. and Abd El-Aziz, A.M., 2018. Neurotherapeutic effects of bee venom in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurophysiology*, 50(6), pp.445-455.

16. Kim, J.I., Yang, E.J., Lee, M.S., Kim, Y.S., Huh, Y., Cho, I.H., Kang, S. and Koh, H.K., 2011. Bee venom reduces neuroinflammation in the MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 121(4), pp.209-217.

17. Kim, M.E., Lee, J.Y., Lee, K.M., Park, H.R., Lee, E., Lee, Y., Lee, J.S. and Lee, J., 2016. Neuroprotective effect of bee venom is mediated by reduced astrocyte activation in a subchronic MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Arch Pharm Res*, 39(8), pp.1160-1170.

18. Doo, A.R., Kim, S.T., Kim, S.N., Moon, W., Yin, C.S., Chae, Y., Park, H.K., Lee, H. and Park, H.J., 2010. Neuroprotective effects of bee venom pharmaceutical acupuncture in acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurol Res*, 32(sup1), pp.88-91.

19. Khalil, W.K., Assaf, N., ElShebiny, S.A. and Salem, N.A., 2015. Neuroprotective effects of bee venom acupuncture therapy against rotenone-induced oxidative stress and apoptosis. *Neurochem Int*, 80, pp.79-86.

20. Yue, H.Y., Fujita, T. and Kumamoto, E., 2005. Phospholipase A2 activation by melittin enhances spontaneous glutamatergic excitatory transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience*, 135(2), pp.485-495.

21. Chung, E.S., Kim, H., Lee, G., Park, S., Kim, H. and Bae, H., 2012. Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: role of regulatory T cells. *Brain Behav Immun*, 26(8), pp.1322-1330.

22. Kim, K.H., Lee, S.Y., Shin, J., Hwang, J.T., Jeon, H.N. and Bae, H., 2019. Dose-dependent neuroprotective effect of standardized bee venom phospholipase A2 against MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *Front. Aging Neurosci*, 11, p.80.

23. Soltan-Alinejad, P., Alipour, H., Meharabani, D. and Azizi, K., 2022. Therapeutic Potential of Bee and Scorpion Venom Phospholipase A2 (PLA2): A Narrative Review. *Iran J Med Sci*, 47(4), p.300.

24. Dantas, C.G., da Paixão, A.O., Nunes, T.L., Silva, I.J., dos S. Lima, B., Araújo, A.A., de Albuquerque-Junior, R.L., Gramacho, K.P., Padilha, F.F., da Costa, L.P. and Severino, P., 2022. Africanized Bee Venom (*Apis mellifera* Linnaeus): Neuroprotective Effects in a Parkinson's Disease Mouse Model Induced by 6-hydroxydopamine. *Toxics*, 10(10), p.583.

25. Ahmed-Farid, O.A., Taha, M., Bakeer, R.M., Radwan, O.K., Hendawy, H.A., Soliman, A.S. and Yousef, E., 2021. Effects of bee venom and dopamine-loaded nanoparticles on reserpine-induced Parkinson's disease rat model. *Sci Rep*, 11(1), pp.1-10.

26. Hartmann, A., Müllner, J., Meier, N., Hesekamp, H., Van Meerbeeck, P., Habert, M.O., Kas, A., Tanguy, M.L., Mazmanian, M., Oya, H. and Abuaf, N., 2016. Bee venom for the treatment of Parkinson disease—a randomized controlled clinical trial. *PloS one*, 11(7), p.e0158235.

27. Badawi, H.M., Abdelsalam, R.M., Abdel-Salam, O.M., Youness, E.R., Shaffie, N.M. and Ezz-El Din, S.E., 2020. Bee venom attenuates neurodegeneration and motor impairment and modulates the response to L-dopa or rasagiline in a mice model of Parkinson's disease. *Iran J Basic Med Sci*, 23(12), p.1628.

28. Doo, K.H., Lee, J.H., Cho, S.Y., Jung, W.S., Moon, S.K., Park, J.M., Ko, C.N., Kim, H., Park, H.J. and Park, S.U., 2015. A prospective open-label study of combined treatment for idiopathic Parkinson's disease using acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment. *J Altern Complement Med*, 21(10), pp.598-603.

29. Cho, S.Y., Shim, S.R., Rhee, H.Y., Park, H.J., Jung, W.S., Moon, S.K., Park, J.M., Ko, C.N., Cho, K.H. and Park, S.U., 2012. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Park Relat Disord*, 18(8), pp.948-952.





## Effects of bee venom on Parkinson's disease



**E. Hadipour<sup>1\*</sup>, M. Asnaashari<sup>2</sup>**

1. Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

2. Department of Biotechnology, Animal Science Research Institute of Iran (ASRI), Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

**DOI:** 10.22034/HBSJ.2023.129653

### Abstract

Bee venom has been considered as a healing medicine since ancient times. In fact, bee therapy (treatment with bee products) has been a common term in past civilizations. Parkinson's disease is one of the progressive neurological disorder. One of the pathological reasons for this neurological disease is the destruction of nerve cells that contain a chemical substance called dopamine, which is produced from certain nuclei in the brain called the substantia nigra. The messages from this chemical are sent from the brain to the motor muscles. Therefore, when a person suffers from Parkinson's disease, the amount of dopamine release decreases step by step and we will see numerous movement problems in the person. Since the worsening process of this disease takes place slowly, therefore, using a suitable treatment process will greatly help the sick person to have a minimal normal life. In numerous studies, countless therapeutic effects of bee venom have been stated in relation to arthritis, neurological, heart, skin and cancer diseases. Therefore, according to the reduction effects that bee venom had on the symptoms of neurological diseases including Parkinson's, we decided to review the studies done on the potential effects of bee venom on Parkinson's disease.

**Key words:** Bee venom, neurodegeneration, Parkinson's disease, dopamine

**Corresponding Author:** E. Hadipour

**Email:** hadipour\_e@guilan.ac.ir

