



زنبوردرمانی با زهر زنبورعسل

مانی جباری^{*۱}

۱- کارشناس ارشد علوم و مهندسی باغبانی گرایش گیاهان دارویی، دانشگاه بیرجند

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۷/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۵

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22034/HBSJ.2024.367340.1178

رایانامه: mani.jabbari.mp@gmail.com



چکیده:

مطالعات اخیر شناسایی کلاس‌های مختلف آنزیم‌ها در زهر زنبورعسل، از جمله استرازاها، پروتئازها و پپتیدازها، مهارکننده‌های پروتئاز و دیگر آنزیم‌های مهم درگیر در متابولیسم کربوهیدرات را گزارش کرده‌اند. کاربردهای درمانی زهر زنبورعسل، شامل فعالیت‌های ضد التهابی، ضد درد، ضد میکروبی، ضد ویروسی، محافظت‌کننده عصبی، ضد آرتريت و ضد سرطان است. علاوه بر این، زهر زنبورعسل مزایای امیدوارکننده‌ای را در برابر انواع مختلف سرطان و همچنین فعالیت ضد ویروسی، حتی در برابر

زهر زنبورعسل دارای طیف وسیعی از پتانسیل زیستی است و استفاده از آن در زنبورداری به سرعت در حال افزایش است. محصولات زنبورعسل، پتانسیل قابل توجهی برای تقویت سیستم ایمنی و بهبود سلامت انسان دارند. زهر زنبورعسل، حاوی پپتیدهای آمفی پاتیک مانند ملیتین و آپامین، آنزیم‌هایی مانند فسفولیپاز A2 و بیوآمین‌هایی از جمله هیستامین و کاتکول آمین‌ها است. همچنین،





ویروس چالش برانگیز ایدز (HIV) نشان داده است. خواص ایمنی زهر زنبور عسل، تحقیقات مداوم را برای کاهش واکنش‌های آلرژیک، تضمین استفاده ایمن و موثر در عمل پزشکی ضروری می‌کند.

کلمات کلیدی: آپامین، پروتئین، ضد سرطان، ملیتین.

مقدمه

زهر زنبور عسل، برای درمان بسیاری از بیماری‌های انسانی مفید است (Ahmed *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2018; Wehbe *et al.*, 2019; Carpena *et al.*, 2020). اثرات درمانی عسل و سایر فرآورده‌های زنبور عسل در کتب مختلف دینی بیان شده است (El-Banby, 1994; Mraz, 1995). خداوند سبحان در قرآن کریم می‌فرماید: «وَأَوْحِي رَبِّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنْ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ» (۶۸) «ثُمَّ كُلِي مِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ» (۶۹) سوره نحل. استفاده دارویی از زهر زنبور عسل به مصر و یونان باستان بر می‌گردد و از ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ سال پیش در چین استفاده می‌شد (Rose, 1994). پزشک یونان باستان بقراط، از زهر زنبور عسل برای اهداف درمانی استفاده می‌کرد (Bogdanov, 2016).

درمان‌های مبتنی بر ترکیبات طبیعی می‌تواند مکمل موثری برای درمان‌های مرسوم برای بسیاری از بیماری‌ها باشد. پیشرفت‌ها در خالص‌سازی، جداسازی و سنتز ترکیبات طبیعی، تحقیقات علمی را در مورد اثربخشی درمانی آنها تشدید می‌کند. یکی از این درمان‌ها، درمان با زهر زنبور عسل، است که از زهر زنبور عسل در درمان بیماری‌های مختلف استفاده می‌کند (Khalil *et al.*, 2021). زهر زنبور عسل، حاوی مجموعه‌ای غنی از ترکیبات فعال

دارویی است که اثرات چندگانه بر بدن انسان دارد. یکی از انواع آن، طب زهر درمانی (Apipuncture) است که شامل استفاده از زهر زنبور عسل برای تحریک نقاط طب سوزنی در بدن بیمار است. این روش‌های سنتی، طب سوزنی را با فواید دارویی زهر زنبور عسل ادغام می‌کند. زهر به طور مستقیم به نقاط خاص طب سوزنی که بر اساس طب سنتی چینی یا سایر سیستم‌های پزشکی مبتنی بر طب سوزنی انتخاب شده‌اند، تجویز می‌شود. هنگامی که زهر زنبور به این نقاط اعمال می‌شود، آنها تحریک می‌شوند تا بر جریان انرژی بدن و عملکردهای فیزیولوژیکی تأثیر بگذارند (Sung and Lee, 2021). در مقابل، درمان نیش زنبور زنده، شامل وارد کردن عمدی، زهر زنبور به بدن از طریق نیش زنبور زنده است. در طول عمل، یک زنبور زنده روی پوست بیمار قرار می‌گیرد تا نیش را تحریک کند. سپس زهر به پوست تزریق می‌شود و اثرات آن تقریباً بلافاصله شروع می‌شود. این درمان مستلزم نظارت دقیق توسط یک متخصص واجد شرایط است که می‌تواند واکنش‌های آلرژیک بالقوه را مدیریت کند و ایمنی بیمار را با توجه به خطرات ذاتی موجود تضمین کند. با وجود این ملاحظات، درمان نیش زنبور زنده، بطور فزاینده‌ای به عنوان جایگزینی برای درمان‌های مرسوم مورد توجه قرار می‌گیرد (Ruëff *et al.*, 2023). تزریق زهر زنبور عسل^۲، شامل تزریق مستقیم زهر زنبور عسل به بیمار با استفاده از سوزن است (شکل ۱). این روش درمانی توسط یک درمانگر واجد شرایط انجام می‌شود که بطور دقیق محل و عمق تزریق سم را تعیین می‌کند. دوز و دفعات تزریق با توجه به نیازهای خاص بیمار و ماهیت بیماری تحت درمان تنظیم می‌شود. تزریق زهر زنبور عسل یک رویکرد درمانی کاملاً تعریف شده و تحت نظارت دقیق در رابطه با استفاده از زهر زنبور عسل را نشان می‌دهد (Wehbe *et al.*, 2019).

1-Bee stings

2-Injection therapy





شکل ۱- تزریق مستقیم زهر زنبور عسل به بیمار با استفاده از سوزن

منتقل می‌شود. هدف اصلی این تحریک الکتریکی تسهیل جذب زهر زنبور عسل در بافت‌ها، ترویج گردش خون و بطور بالقوه تقویت اثرات درمانی ترکیبات زیست فعال موجود در زهر است. اعتقاد بر این است که این رویکرد ترکیبی با بهبود جریان خون موضعی، کاهش التهاب، تعدیل درک درد و بطور بالقوه تسریع فرآیندهای ترمیم بافت، نتایج درمان را بطور هم افزایی افزایش می‌دهد (Turillazzi *et al.*, 2022; Er-Rouassi *et al.*, 2023).

زهر زنبور عسل، شامل پپتیدهای چند کاتیونی آمفی پاتیک مانند ملیتین (یک پپتید سمی محلول در آب) و آپامین، آنزیم‌هایی مانند فسفولیپاز A2 و ترکیبات با وزن مولکولی کم از جمله آمین‌های بیوژنیک فعال (معرف یک گروه از ترکیبات آلی هستند که در همه ارگانیسم‌ها یافت می‌شوند و در طول متابولیسم طبیعی حیوانات گیاهان و میکروارگانیسم‌ها تشکیل یا تخریب می‌گردند) مانند هیستامین و کاتکول آمین‌ها است (Lee and Bae, 2016). زهر زنبور عسل، یک شکل عالی از بیوتراپی است که دارای خواص مختلفی از جمله ضد جهش‌زا، ضد درد، ضد کبدی، آنتی اکسیدان، ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد التهابی، محافظت کننده عصبی، ضد آرتروز، ضد متاستاتیک و اثرات ضد سرطانی است (Choi *et al.*, 2019; Małek *et al.*, 2023; Gajski *et al.*, 2024). زهر زنبور عسل، می‌تواند به مبارزه با التهاب کمک و از تخریب بافت همبند جلوگیری کند و همچنین فعالیت و تحرک را بازگرداند و از دفاع طبیعی بدن حمایت کند (Hauser *et al.*, 2004; Rho *et al.*, 2009). علاوه بر این، زهر زنبور عسل ممکن است عوارض جانبی داروهای معمولی را کاهش دهد (Kim *et al.*, 2014; Abd)

استفاده موضعی^۳ از زهر زنبور عسل، شامل استفاده مستقیم از زهر زنبور عسل بر روی سطح پوست است. این روش از خواص درمانی زهر زنبور عسل بدون نیاز به تزریق استفاده می‌کند. زهر زنبور عسل را می‌توان به شکل کرم، پماد یا ژل تجویز کرد که مستقیماً ناحیه آسیب دیده پوست را هدف قرار می‌دهد. این رویکرد جایگزینی کمتر تهاجمی برای تزریقات ارائه می‌کند، به افرادی که ترجیح می‌دهند از سوزن‌ها اجتناب کنند یا در مواردی که جذب سیستمیک غیرضروری است، ارائه می‌کند (Ullah *et al.*, 2023). استفاده موضعی از زهر زنبور عسل برای کاهش درد و التهاب و بهبود شرایط پوستی مختلف شناخته شده است. مهم است که زهر زنبور عسل را به صورت موضعی تحت نظارت یک متخصص مراقبت‌های بهداشتی واجد شرایط استفاده کنید. این امر نظارت دقیق برای هرگونه واکنش نامطلوب بالقوه را تضمین می‌کند، بویژه در افرادی که آلرژی به محصولات زنبور عسل دارند (Kurek-Górecka *et al.*, 2020). الکتروتراپی زهر زنبور عسل، شامل ادغام مزایای درمانی زهر زنبور عسل^۴ با تحریک الکتریکی برای افزایش کارایی آن در درمان بیماری‌های مختلف است. مشابه روش‌های سنتی درمان با زهر زنبور عسل، زهر زنبور عسل یا به صورت موضعی روی پوست مالیده می‌شود یا در نقاط خاصی از بدن تزریق می‌شود. با این حال، در الکتروتراپی زهر زنبور عسل، الکترودها نیز بر روی پوست نزدیک محل تزریق قرار می‌گیرند (Bava *et al.*, 2023). پس از قرار گرفتن در محل، یک جریان الکتریکی با شدت کم از طریق این الکترودها

3-Topical application

4-Electrotherapy with bee venom





مانند اختلالات خودایمنی (آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و غیره)، اختلالات عصبی، التهاب‌های مزمن، درد، بیماری‌های پوستی و عفونت‌های میکروبی را دارد (NIH, 1995; Bogdanov, 2016).

خواص فیزیکی، شیمی و فارماکولوژی زهر زنبور عسل

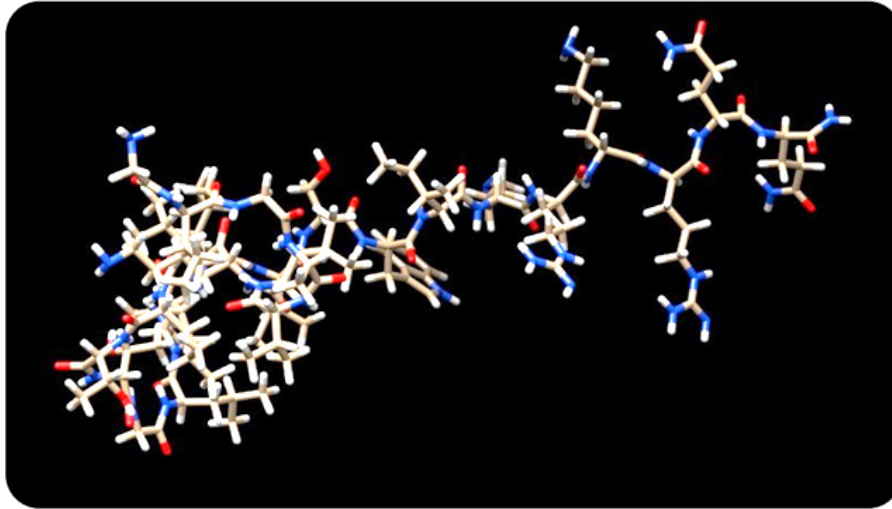
زهر زنبور که اغلب آپیتوکسین^۵ نامیده می‌شود، ماده پیچیده‌ای است که توسط غده سم زنبور عسل ترشح می‌شود و در حفره شکمی زنبورها قرار دارد و با استفاده از نیش تزریق می‌شود. زهر زنبور عسل، مایعی شفاف با طعم تلخ، معطر، وزن مخصوص ۱/۱۳ و pH ۴/۵-۵/۵ است (Bhalotia et al., 2016; Szabat et al., 2019). هنگامی که زهر زنبور عسل با هوا تماس پیدا می‌کند، به سرعت خشک و متبلور می‌شود (Kolayli and Keskin, 2020). زهر خشک شده به رنگ زرد روشن تبدیل می‌شود و محلول در آب و نامحلول در الکل و سولفات آمونیوم است. زهر زنبور عسل حاوی تعدادی ترکیبات بسیار فرار است که به راحتی در طی جمع‌آوری از بین می‌روند (Ali, 2012). ماده اصلی تشکیل‌دهنده زهر زنبور عسل ملیتین^۶ (شکل ۱) است که از ۲۶ اسید آمینه تشکیل شده و ۴۰ تا ۵۰ درصد از سم خشک را تشکیل می‌دهد (Oršolic, 2012; Bogdanov, 2016; Bad-awi, 2021).

El-Rahim et al., 2018; Hassan et al., 2021; Lee et al., 2021). استفاده درمانی از زهر زنبور عسل، بطور کلی نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود. با این حال، حاوی چندین ترکیب قوی آلرژی‌زا از جمله ملیتین، فسفولیپاز A2 و هیالورونیداز است. در بیشتر موارد، نیش زنبور، یک پاسخ فیزیولوژیکی خفیف ایجاد می‌کند که معمولاً شامل درد موضعی و ادم پوستی جزئی است. با این وجود، زیرمجموعه‌ای از افراد ممکن است یک واکنش حساسیت مفرط شدید را تجربه کنند که به طور بالقوه منجر به التهاب قابل توجه و شوک آنافیلاکتیک می‌شود (Burzyn'ska and Piasecka-Kwiatkowska, 2021).

انواع مختلفی از آنزیم‌ها در زهر زنبور عسل وجود دارد که در میان آنها فسفولیپاز A2، به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. فسفولیپاز A2، تا ۱۲ درصد از محتویات زهر زنبور عسل را تشکیل می‌دهد. با تجزیه فسفولیپیدها (جزء اصلی غشای سلولی)، سلول‌ها را از بین می‌برد، در حالی که فسفولیپاز B سلول‌های خون را تجزیه می‌کند. بنابراین، هیالورونیداز (۳٪) با تجزیه اسید هیالورونیک، پلی‌ساکاریدی که در مایع بین‌بافتی یافت می‌شود وجود دارد و اسید فسفاتاز یک محرک قوی برای آزادسازی هیستامین از بازوفیل‌های حساس شده انسانی است، به عنوان یک عامل انتشار عمل می‌کند و α -گلوکوزیداز در تولید عسل نقش دارند (Shimpi et al., 2016). گزارش‌ها نشان داده‌اند که فسفولیپاز A2 دارای اثرات محافظتی در برابر طیف وسیعی از بیماری‌ها، از جمله آرتریت، آسم، بیماری پارکینسون و التهاب اندام ناشی از دارو دارد (Landucci et al., 2000; Sun et al., 2004; Chung et al., 2015; Park et al., 2015). زهر زنبور عسل شامل ۸۸ درصد آب است. ۱۲ درصد باقیمانده شامل آنزیم‌ها، پپتیدها، فسفولیپیدها، آمین‌های بیوژنیک، اسیدهای آمینه، قندها، مواد فرار و مواد معدنی است. ۵۵ آنزیم در زهر زنبور عسل، وجود دارد (Bousquet et al., 1979). که شامل پنج نوع اصلی آنزیم است: فسفولیپاز A2، فسفولیپاز B، هیالورونیداز، اسید فسفاتاز و α -گلوکوزیداز. فسفولیپاز B در مقدار بسیار کمی وجود دارد (Hossen et al., 2017).

در طب، از سم زنبور عسل و سموم مشتق شده از زنبور عسل برای درمان اختلالات التهابی مزمن استفاده می‌شود، زیرا دارای اثرات متفاوتی مانند قدرت ضد آرتریت، ضد سرطان و ضد درد دارد (Raghuraman and Chattopadhyay, 2007; Gajski and Garaj-Vrhovac, 2013; Im et al., 2016). تزریق زهر زنبور عسل، توانایی درمان بیماری‌های مختلف





شکل ۱- ساختار سه بعدی ملیتین (Pandey et al., 2023)

عسل، معمولاً برای کاهش درد، عمدتاً از طریق تزریق در نقاط طب سوزنی، استفاده می‌شود (Li et al., 2020). در سال‌های اخیر، زهر زنبور عسل و اجزای اصلی آن، از جمله ملیتین و فسفولیپاز A2، برای کاهش درد با منشاء مختلف، مانند درد نوروپاتیک مرتبط با بیماری‌های دژنراتیو مفصل، سوختگی، و غیره گزارش شده است (Huh et al., 2018; Woo et al., 2019; Lee et al., 2020; Kang et al., 2021). مطالعات نشان داده شده است که طب سوزنی با زهر زنبور عسل به کاهش علائم درد و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی کمک می‌کند (Seo et al., 2013). به طور مشابه، در مطالعه دیگری تزریق زهر زنبور عسل علائم درد را با مهار فرآیندهای التهابی در مفاصل کاهش می‌دهد (Park et al., 2004; Jang et al., 2009; Han et al., 2007; Lee et al., 2009). در مورد بیماری‌های پوستی، زهر زنبور عسل، درماتیت آتوپیک، شایع‌ترین بیماری التهابی مزمن پوستی آلرژیک را کاهش می‌دهد (Ong and Leung, 2016).

روماتیسم مفصلی

آرتریت روماتوئید، یک بیماری خودایمنی شدید است که تقریباً ۰.۵٪ از جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. آرتریت روماتوئید منجر به تخریب غیرقابل برگشت مفاصل و استخوان می‌شود که باعث درد مفاصل، ناتوانی شدید و حتی مرگ زودرس می‌شود (Bessis and Boissier, 2006). علاوه بر دارو درمانی مرسوم و توانبخشی، اشکال مختلف درمان جایگزین برای آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود،

زهر زنبور عسل دارای اثرات دارویی متنوعی مانند ضد جهش‌زایی، ضد درد، محافظ رادیواکتیو (Cornara et al., 2017)، ضد کبدی (Hassan et al., 2021)، اثرات ضد میکروبی، ضد ویروسی، محافظت‌کننده عصبی (Carpena et al., 2020)، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدان (Carpena et al., 2020; Hassan et al., 2021)، ضد آرتروز (Ahmed et al., 2020)، ضد استاتیک و ضد تومور (Oršolic, 2012). با در نظر گرفتن طیف گسترده‌ای از خواص بیولوژیکی زهر زنبور عسل، تعجب آور نیست که استفاده از آن بتواند به اهداف درمانی برای بیماری‌های انسانی برسد.

اثر ضد درد و ضد التهابی زهر زنبور عسل

التهاب، یک فرآیند محافظتی برای بدن در پاسخ به محرک‌های مضر است. التهاب مزمن، می‌تواند منجر به ایجاد چندین بیماری مانند آرتریت روماتوئید، دیابت، بیماری قلبی عروقی، چاقی، آسم و بیماری‌های پوستی شود (Glass et al., 2010). ملیتین، زمانی که در دوزهای بالا تجویز شود، باعث درد، خارش و التهاب موضعی می‌شود. با این حال، دوزهای پایین این ترکیب، می‌تواند اثرات ضد التهابی گسترده‌ای ایجاد کند. بسیاری از گزارش‌ها مکانیسم‌های ضد التهابی ملیتین را در بیماری‌های مختلف بیان کردند (Park et al., 2004; Khalil and Khalil, 2017).

اثر بخشی درمان با زهر زنبور عسل، در درجه اول از خواص ضد درد و ضد التهابی آن ناشی می‌شود. زهر زنبور





از جمله درمان با زهر زنبور عسل. چانگ و بیلیون^۷ (۱۹۷۹) اولین کسانی بودند که ثابت کردند تزریق زیر جلدی زهر زنبور عسل می‌تواند ادم پنجه را در موش‌ها و آرتریت را کاهش دهد. علاوه بر این، مطالعات بالینی نشان داده است که تجویز زهر زنبور عسل به بیماران آرتریت روماتوئید باعث کاهش درد، تورم و سفتی صبحگاهی مفاصل آسیب‌دیده می‌شود (Lee et al., 2014). لیو^۸ و همکاران (۲۰۰۸) مشاهده کرد که درمان ترکیبی با زهر زنبور عسل و سایر داروهای مورد استفاده در بیماران آرتریت روماتوئید موثرتر از تک درمانی است. مهمتر از همه، مطالعه آنها نشان داد که استفاده از زهر زنبور عسل باعث کاهش دوز داروهای ضد روماتیسمی و کاهش دفعات عود می‌شود.

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون، یک اختلال عصبی است که با انحطاط پیش‌رونده نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه متراکم، مخطط و قشر مغز مشخص می‌شود. این از دست دادن نورون، منجر به کمبود دوپامین می‌شود که با فعالیت بیش از حد نورون‌های گلوتاماترژیک همراه است که فعالیت تالاموس را مهار می‌کند (Oertel and Ellgring, 1995). علائم بیماری پارکینسون با طول مدت بیماری بدتر می‌شود، در ابتدا شامل کندی حرکت و مشکلات نوشتن، و به دنبال آن سفتی عضلانی، لرزش، بی‌ثباتی وضعیتی و کاهش حجم و وضوح گفتار است (Thor, 2007). مطالعات قبلی، پتانسیل درمانی اجزای زهر زنبور عسل را در درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی، از جمله بیماری پارکینسون نشان می‌دهد (Doo et al., 2010; Cho et al., 2012). در یک مدل موش، بیماری پارکینسون، درمان زهر زنبور از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه و مخطط جلوگیری کرد و سطح دوپامین را افزایش داد (Alvarez-Fischer et al., 2013).

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر، شایع‌ترین، پیش‌رونده و غیرقابل درمان، تخریب‌کننده عصبی است که منجر به مرگ بیمار می‌شود و عمدتاً افراد بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علامت

مشخصه آن اختلال عملکرد شناختی است که با اختلالات حافظه و مشکل در حفظ اطلاعات جدید مشخص می‌شود. تحقیقات کنونی نشان می‌دهد که بیماری آلزایمر ناشی از تأثیر متقابل پیچیده عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی است که منجر به تغییرات عصبی غیرقابل برگشت، مرگ نورون‌ها و از دست دادن ارتباطات درون عصبی می‌شود. دلایل دقیق این بیماری هنوز مشخص نیست، اما بیشتر فرضیه‌ها بر عملکرد نادرست پروتئین‌ها دلالت دارند که عملکرد طبیعی سلول‌های مغز را مختل می‌کنند و در نهایت منجر به نابودی آنها می‌شود. بیماری آلزایمر ارتباط نزدیکی با تجمع پروتئین‌های بتا-آمیلوئید و تاو^۹ در مغز دارد (Berchtold and Cotman, 1998). پروتئین تاو، که بطور معمول در انتقال مواد مغذی درون سلول‌های عصبی نقش دارد، در بیماری آلزایمر دچار تغییرات ساختاری می‌شود و در هم تنیده‌های نوروفیبریلاری را تشکیل می‌دهد که انتقال سلولی را مختل کرده و اثرات سمی ایجاد می‌کند (Bloom, 2014). در بیماری آلزایمر، رایج‌ترین داروهای مورد استفاده مهارکننده‌های استیل کولین استراز هستند (Sobów and Kłoszewska, 2007). در حال حاضر، سه مهارکننده استیل کولین استراز دونیزیل، گالانتامین و ریواستیگمین-از نظر بالینی برای بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط استفاده می‌شوند (Hyde et al., 2013). آپامین، جزئی از زهر زنبور عسل، می‌تواند مورفولوژی دندریتیک را در هیپوکامپ بهبود بخشد و تحریک پذیری عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی را در هیپوکامپ موش‌های مسن‌تر افزایش دهد (Romero-Cu-riel et al., 2011). این یافته‌ها نشان می‌دهد که زهر زنبور عسل، می‌تواند با مهار التهاب در سیستم عصبی از سلول‌های عصبی در برابر آسیب محافظت کند (Ye et al., 2016).

فیبروز کبد

فیبروز کبدی، یک بیماری پیش‌رونده است که در اثر قرار گرفتن در معرض عوامل مخرب مانند الکل، داروها و عوامل التهابی ایجاد می‌شود. این عوامل منجر به جایگزینی سلول‌های طبیعی کبد با بافت فیبری، اختلال در جریان خون و در نتیجه اختلال در عملکرد متابولیک کبد، از جمله انسداد جریان صفرا و فشار خون بالا می‌شود. آسیب

7-Chang and Bliven

8-Liu

9-Amyloid- β and tau



ملیتین، یک حساس کننده بالقوه سلول‌های سرطانی به رادیوتراپی باشد (El Bakary *et al.*, 2020). مطالعات تایید کردند که ملیتین می‌تواند یک عامل درمانی بالقوه برای سرطان کبد باشد و می‌تواند متاستاز سلول‌های سرطانی را مهار کند (Liu *et al.*, 2008). همچنین، ملیتین در صورت ترکیب با تاموکسیفن، هسپریدین و پیپرین، اثر ضد توموری سینرژستی را در سلول‌های سرطان سینه نشان می‌دهد (Khamis *et al.*, 2018). زهر زنبور عسل و ترکیب اصلی آن، ملیتین، اثرات مهارتی بر رشد سلول‌های سرطانی در سرطان پروستات دارد (Pahl, 1999; Park *et al.*, 2011). بطور قابل توجهی، زهر زنبور عسل و ملیتین فعالیت‌های ضد توموری را علیه رده‌های سلولی سرطانی مختلف از جمله پستان، کبد، سرطان خون، ریه، ملانوم و سرطان پروستات و غیره نشان داده‌اند (Liu *et al.*, 2002; Saidenberg *et al.*, 2011; Oršolic, 2012; Jung *et al.*, 2018; Hong *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2020; Duffy *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2021; Hassani *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2021; Yaacoub *et al.*, 2021; Badr-Eldin *et al.*, 2021; Chang *et al.*, 2022; Saghi *et al.*, 2022; Luo *et al.*, 2023).

خواص ضد ویروسی و ضد باکتریایی

زهر زنبور عسل و دو جزء اصلی آن ملیتین و فسفولیپاز A2، فعالیت‌های ضد میکروبی دارند و می‌توانند به عنوان عوامل ضدباکتری مکمل استفاده شوند (Perumal Samy *et al.*, 2007; Hegazi *et al.*, 2014; Zolfagharian and Baie, 2016; Socarras *et al.*, 2017). این ترکیبات با القای منافذ از طریق غشاهایشان که منجر به جدا شدن و سپس تجزیه می‌شود، اثرات خود را بر باکتری‌ها اعمال می‌کنند (Leandro *et al.*, 2015). مطالعات نشان داد که زهر زنبور عسل و ملیتین دارای اثرات ضدویروسی قابل توجهی در برابر ویروس‌های پوششی متعدد (ویروس استوماتیت تاولی، ویروس آنفولانزای A، ویروس هرپس سیمپلکس و غیره) و ویروس‌های بدون پوشش (انتروویروس و ویروس کوکساکسی) در شرایط آزمایشگاهی داشتند (Uddin *et al.*, 2016). علاوه بر این، زهر زنبور عسل و اجزای آن می‌توانند اینترفرون نوع I را تحریک و در نتیجه تکثیر ویروس را در سلول میزبان سرکوب کنند (Bachis *et al.*, 2010).

کبدی در فیروز غیر قابل برگشت است، اما پیشرفت فیروز را می‌توان کاهش داد (Nishikawa and Osaki, 2015). کیم و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که زهر زنبور از پیشرفت فیروز کبدی در مدل موش ناشی از تراکلریدکربن جلوگیری می‌کند. نتایج مشابهی در موش‌های مبتلا به آسیب کبدی ناشی از استامینوفن مشاهده شد (Kim *et al.*, 2014). این یافته‌ها نشان می‌دهد که زهر زنبور عسل، ممکن است فرآیندهای التهابی مشاهده شده در فیروز کبد را مهار کند. نتایج مشابهی در موش‌های مبتلا به نارسایی حاد کبدی به دست آمد (Park *et al.*, 2012).

اثرات ضد سرطانی

مرگ و میر ناشی از سرطان در سرتاسر جهان آنقدر بالاست که یافتن راهبردهای مدیریتی مؤثر حیاتی است (Hanahan, 2022). این بیوتوکسین‌ها، دارای اثرات سمی و دارویی هستند و توسط موجودات زنده به عنوان دفاعی در برابر شکارچیان ایجاد می‌شوند (Abdulraziq, 2020). مطالعات اپیدمیولوژیک که علل مرگ و میر زنبورداران را از سال ۱۹۴۹ تا ۱۹۷۸ تجزیه و تحلیل می‌کردند، میزان بروز سرطان‌ها، به‌ویژه سرطان ریه، را در مقایسه با جمعیت عمومی به‌طور قابل توجهی کمتر نشان داد (McDon-ald *et al.*, 1979). سلول‌های سرطانی با قرار گرفتن در معرض قابل توجهی از فسفولیپیدهای آنیونی، در درجه اول فسفاتیدیل سرین، در سطح بیرونی غشای سلولی مشخص می‌شوند (HAVAS, 1950). این امر اتصال آسان ملیتین به سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند (Fadeel *et al.*, 1999). ملیتین، می‌تواند با سرکوب کالمودولین که یون‌های کلسیم را به هم متصل می‌کند، به شدت از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کند. در نتیجه، ملیتین، فعال شدن کیناز وابسته به سیکلین، سازماندهی مجدد کروموزوم، سنتز DNA و سیتوکینز را مهار می‌کند. بنابراین، کاربرد ملیتین منجر به مهار رشد آزمایشگاهی و کلونزایی سلول‌های لوسمی انسانی و موش شد (Hait *et al.*, 1985). همچنین مهار رشد در سلول‌های گلیوما به دنبال درمان با ملیتین مشاهده شد (Lee and Hait, 1985). علاوه بر این، ترکیب بلئومایسین و ملیتین، باعث افزایش مرگ و میر سلول‌های تومور تخمدان و همچنین سلول‌های غیر توموری، از جمله گرانولوسیت‌های انسانی، ماکروفاژها و سلول‌های پیش‌ساز اریترئوئید شد (Lazo *et al.*, 1986). به نظر می‌رسد که





نتیجه‌گیری

زهر زنبور عسل و اجزای آن دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی هستند. استفاده از زهر زنبور عسل برای کاربردهای پزشکی را می‌توان هزاران سال پیش جستجو کرد. ترکیبات شیمیایی زهر زنبور عسل، به ویژه ملیتین، آپامین، فسفولیپاز A2، و بیوآمین‌هایی مانند هیستامین و کاتکول آمین‌ها، به مجموعه وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی نشان داده شده توسط درمان با زهر زنبور عسل کمک می‌کنند. اینها شامل خواص ضد التهابی، ضد درد، ضد میکروبی، ضد ویروسی، محافظت‌کننده عصبی، ضد آرتروز و ضد سرطان است. علیرغم مزایای

درمانی مشهود درمان با زهر زنبور عسل، یک نگرانی مهم ایمنی‌زایی زهر زنبور عسل است که کاربرد ایمن آن را با چالش مواجه می‌کند. تحقیقات بیشتر با هدف کاهش حضور پروتئین‌های آلرژی‌زا برای افزایش ایمنی درمان و حفظ اثربخشی درمانی آن ضروری است. در نتیجه، درمان با زنبور درمانی به عنوان یک روش درمانی تکمیلی، نوید قابل توجهی دارد، اما تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی ایمنی و اثربخشی آن ضروری است. این تلاش‌ها پتانسیل گسترش استفاده از زهر زنبور عسل، در عمل پزشکی را دارند و گزینه‌های درمانی جدیدی را برای بیماران متعدد ارائه می‌دهند.



Abd El-Rahim, A.H., Abd-El-Moneim, O.M., Abd El-Kader, H.A. and Abd El Raouf, A. 2018. Inhibitory effect of bee venom against potassium bromate causing genetic toxicity and biochemical alterations in mice. *Journal of the Arab Society for Medical Research*. 13, 89–98.

Abdulraziq, N. 2020. *Bee Venom and Its Potential to Treat Cancer*; Libyan International Medical University: Benghazi, Libia.

Ahmed, O., Fahim, H., Mahmoud, A. and Eman Ahmed, E.A. 2017. Bee venom and hesperidin effectively mitigate complete Freund's adjuvant-induced arthritis via immunomodulation and enhancement of antioxidant defense system. *Archives of Rheumatology*. 33, 198–212.

Ali, M.A.M. 2012. Studies on bee venom and its medical uses. *International Journal of Advanced Research and Technology*. 1, 1–15.

Alvarez-Fischer, D., Noelker, C., Vulinovic', F., Grünwald, 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, e61700.

Bachis, A., Cruz, M.I. and Mocchetti, I. 2010. M-tropic HIV envelope protein gp120 exhibits a different neuropathological profile than T-tropic gp120 in rat striatum. *European Journal of Neuroscience*. 32.

Badawi, J.K. 2021. Bee Venom Components as Therapeutic Tools against Prostate Cancer. *Toxins* 13, 337.

Badr-Eldin, S.M., Alhakamy, N.A., Fahmy, U.A., Ahmed, O.A., Asfour, H.Z., Althagafi, A.A., Aldawsari, H.M., Rizg, W.Y., Mahdi, W.A. and Caruso, G. 2021. Cytotoxic and proapoptotic effects of a sub-toxic concentration of fluvastatin on OVCAR3 ovarian cancer cells after its optimized formulation to melittin nano-conjugates. *Frontiers in Pharmacology*. 11, 642171.

Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E. and Britti, D. 2023. Therapeutic Use of Bee Venom and Potential Applications in Veterinary Medicine. *Veterinary Sciences*. 10, 119.

Berchtold, N.C. and Cotman, C.W. 1998. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of Aging*. 19, 173–189.

Bessis, N. and Boissier, M.C. 2006. Gene therapy for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 73, 169–176.

Bhalotia, S., Kumar, N.R., Kaur, J. and Devi, A. 2016. Honey bee venom and its composition: Focusing on different apis species—A review. *Journal of Basic and Applied Engineering Research*. 3, 96–98.

Bloom, G.S. 2014. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*. 71, 505–508.

Bogdanov, S. 2016. Biological and Therapeutic Properties of Bee Venom. In *The Bee Venom Book; Bee Product Science*: Bern, Switzerland, pp. 1–23.

Bousquet, J., Marty, J.P., Clauss, C. and Michel, F.B. 1979. Enzymes of bee venom, sac and whole body. *Annals of Allergy*, 43, 110–114.

Burzyn'ska, M. and Piasecka-Kwiatkowska, D. 2021. A Review of Honeybee Venom Allergens and Allergenicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 22, 8371.

Carpaena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A. and Simal-Gandara, J. 2020. Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. *Nutrients*, 12, 3360.

Chang, S.N., Kim, S.H., Kim, H.J., Jeong, Y.J. and Lee, K.C. 2022. In Vitro and In Vivo Investigation





of the Radiation-Sensitizing Effects of Melittin in Breast Cancer Cells. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 28, 8.

Chang, Y.H. and Bliven, M.L. 1979. Anti-arthritic effect of bee venom. *Agents Actions* 9, 205–211.

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. *Parkinsonism & Related Disorders*. 18, 948–952.

Choi, S., Chae, H.K., Heo, H., Hahm, D.H., Kim, W. and Kim, S.K. 2019. Analgesic Effect of Melittin on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats. *Toxins*, 11, 396.

Chung, E.S., Lee, G., Lee, C., Ye, M., Chung, H.S., Kim, H., Sung-joo, S.B., Hwang, D.S. and Bae, H. 2015. Bee venom phospholipase a2, a novel foxp3+ regulatory t cell inducer, protects dopaminergic neurons by modulating neuroinflammatory responses in a mouse model of parkinson's disease. *Journal of Immunology*. 195, 4853–4860.

Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J. and Burlando, B. 2017. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in Pharmacology*. 8, 412.

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. *Neurological Research*. 32 (Suppl. S1), 88–91.

Duffy, C., Sorolla, A., Wang, E., Golden, E., Woodward, E., Davern, K., Ho, D., Johnstone, E., Pflieger, K. and Redfern, A. 2020. Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. *NPJ Precis. Oncology*. 4, 24.

El Bakary, N.M., Alsharkawy, A.Z., Shouaib, Z.A. and Barakat, E.M.S. 2020. Role of Bee Venom and Melittin on Restraining Angiogenesis and Metastasis in γ -Irradiated Solid Ehrlich Carcinoma-Bearing Mice. *Integrative Cancer Therapies*. 19, 1534735420944476.

El-Banby, M.A. 1994. Honeybees in the Koran and in Medicine; Al-Ahram Centre for Translation and Publication: Cairo, Egypt, p. 268. (In Arabic).

Er-Rouassi, H., Bakour, M., Touzani, S., Vilas-Boas, M., Falcão, S., Vidal, C. and Lyoussi, B. 2023. Beneficial Effect of Bee Venom and Its Major Components on Facial Nerve Injury Induced in Mice. *Biomolecules*, 13, 680.

Fadeel, B., Gleiss, B., Högstrand, K., Chandra, J., Wiedmer, T., Sims, P.J., Henter, J.I., Orrenius, S. and Samali, A. 1999. Phosphatidylserine exposure during apoptosis is a cell-type-specific event and does not correlate with plasma membrane phospholipid scramblase expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 266, 504–511.

Gajski, G. and Garaj-Vrhovac, V. 2013. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 36, 697–705.

Gajski, G., Leonova, E. and Sjakste, N. 2024. Bee Venom: Composition and Anticancer Properties. *Toxins*, 16, 117.

Glass, C.K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M.C. and Gage, F.H. 2010. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, 140, 918–934.

Hait, W.N., Grais, L., Benz, C. and Cadman, E.C. 1985. Inhibition of growth of leukemic cells by inhibitors of calmodulin: Phenothiazines and melittin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 14, 202–205.

Han, S., Lee, K., Yeo, J., Kweon, H., Woo, S., Lee, M., Baek, H., Kim, S. and Park, K. 2007. Effect





of honey bee venom on microglial cells nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production stimulated by LPS. *Journal of Ethnopharmacology*. 111, 176–181.

Hanahan, D. 2022. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 12, 31–46.

Hassan, S.A., Alazragi, R.S. and Salem, N.A. 2021. Potential Therapeutic effect of Bee Venom on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 33, 200–210.

Hassani, Z.M., Nabiuni, M., Parivar, K., Abdirad, S. and Karimzadeh, L. 2021. Melittin inhibits the expression of key genes involved in tumor microenvironment formation by suppressing HIF-1 α signaling in breast cancer cells. *Medical Oncology*. 38, 77.

Hauser, R.A., Daguio, M., Wester, D., Hauser, M., Kirchman, A. and Skinkis, C. 2004. Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis: A clinical trial. *Altern. Complementary Ther*. 7, 37.

Havas, L.J. 1050. Effect of bee venom on colchicine-induced tumours. *Nature*, 166, 567–568.

Hegazi, A., Abdou, A.M., EI-Moez, S.I. and Abd Allah, F. 2014. Evaluation of the antibacterial activity of bee venom from different sources. *World Applied Sciences Journal*. 30, 266–270.

Hong, J., Lu, X., Deng, Z., Xiao, S., Yuan, B. and Yang, X. 2019. How Melittin inserts into cell membrane: Conformational changes, inter-peptide cooperation, and disturbance on the membrane. *Molecules*, 24, 1775.

Hossen, Md. Sakib., Ummay Mahfuza Shapla, Siew Hua Gan, and Md. Ibrahim Khalil. 2017. Impact of Bee Venom Enzymes on Diseases and Immune Responses, Review. *Molecules*, 22, 25.

Huang, J.Y., Peng, S.F., Chueh, F.S., Chen, P.Y., Huang, Y.P., Huang, W.W. and Chung, J.G. 2021. Melittin suppresses epithelial–mesenchymal transition and metastasis in human gastric cancer AGS cells via regulating Wnt/BMP-associated pathways. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 85, 2250–2262.

Huh, J.E., Seo, B.K., Lee, J.W., Park, Y.C. and Baek, Y.H. 2018. Analgesic Effects of Diluted Bee Venom Acupuncture Mediated by δ -Opioid and α 2-Adrenergic Receptors in Osteoarthritic Rats. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 24, 28–35.

Hyde, C., Peters, J., Bond, M., Rogers, G., Hoyle, M., Anderson, R., Jeffreys, M., Davis, S., Thokala, P. and Moxham, T. 2013. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. *Age and Ageing*, 42, 14–20.

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-6B signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016, 3704764.

Jang, H.S., Kim, S.K., Han, J.B., Ahn, H.J., Bae, H. and Min, B.I. 2005. Effects of bee venom on the pro-inflammatory responses in RAW264.7 macrophage cell line. *Journal of Ethnopharmacology*. 99, 157–160.

Jung, G.B., Huh, J.E., Lee, H.J., Kim, D., Lee, G.J., Park, H.K. and Lee, J.D. 2018. Anti-cancer effect of bee venom on human MDA-MB-231 breast cancer cells using Raman spectroscopy. *Biomedical Optics Express*, 9, 5703–5718.

Kang, D.W., Choi, J.G., Kim, J., Park, J.B., Lee, J.H. and Kim, H.W. 2021. Bee venom reduces burn-induced pain via the suppression of peripheral and central substance P expression in mice. *Journal of Veterinary Science*. 22, e9.

Khalil, A., Elesawy, B.H., Ali, T.M. and Ahmed, O.M. 2021. Bee Venom: From Venom to Drug. *Molecules*, 26, 4941.





Khalil, W.S. and Khalil, E.A.G. 2017. Immune response modifying effects of bee venom protein [Melittin]/Autoclaved, *L. donovani* complex in CD1 Mice: The search for new vaccine adjuvants. *J. Vaccines Vaccin*, 8, 2.

Khamis, A.A.A., Ali, E.M.M., El-Moneim, M.A.A., Abd-Alhaseeb, M.M., El-Magd, M.A. and Salim, E.I. 2018. Hesperidin, piperine and bee venom synergistically potentiate the anticancer effect of tamoxifen against breast cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 105, 1335–1343.

Kim, D.H., Lee, H.W., Park, H.W., Lee, H.W. and Chun, K.H. 2020. Bee venom inhibits the proliferation and migration of cervical-cancer cells in an HPV E6/E7-dependent manner. *BMB Reports*. 53, 419.

Kim, H., Keum, D.J., Kwak, J., Chung, H.S. and Bae, H. 2014. Bee venom phospholipase A2 protects against acetaminophen-induced acute liver injury by modulating regulatory T cells and IL-10 in mice. *PLoS ONE* 9, e114726.

Kim, S.J., Park, J.H., Kim, K.H., Lee, W.R., Chang, Y.C., Park, K.K., Lee, K.G., Han, S.M., Yeo, J.H. and Pak, S.C. 2010. Bee venom inhibits hepatic fibrosis through suppression of pro-fibrogenic cytokine expression. *The American Journal of Chinese Medicine*. 38, 921–935.

Kolayli, S. and Keskin, M. 2020. Natural bee products and their apitherapeutic applications. *Stud. Nat. Prod. Chem*. 66, 175–196.

Kurek-Górecka, A., Komosinska-Vassev, K., Rzepecka-Stojko, A. and Olczyk, P. 2020. Bee Venom in Wound Healing. *Molecules*, 26, 148.

Landucci, E.C., Toyama, M., Marangoni, S., Oliveira, B., Cirino, G., Antunes, E. and de Nucci, G. 2000. Effect of crotapotin and heparin on the rat paw oedema induced by different secretory phospholipases A2. *Toxicon* 38, 199–208.

Lazo, J.S., Chen, D.L., Gallicchio, V.S. and Hait, W.N. 1986. Increased lethality of calmodulin antagonists and bleomycin to human bone marrow and bleomycin-resistant malignant cells. *Cancer Research*. 46, 2236–2240.

Leandro, L.F., Mendes, C.A., Casemiro, L.A., Vinholis, A.H., Cunha, W.R., De Almeida, R. and Martins, C.H. 2015. Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A2 of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 87, 147–155.

Lee, G. and Bae, H. 2016. Anti-Inflammatory Applications of Melittin, a Major Component of Bee Venom: Detailed Mechanism of Action and Adverse Effects. *Molecules* 21, 616.

Lee, G.L. and Hait, W.N. 1985. Inhibition of growth of C6 astrocytoma cells by inhibitors of calmodulin. *Life Sciences*. 36, 347–354.

Lee, H.S., Kim, Y.S., Lee, K.S., Seo, H.S., Lee, C.Y. and Kim, K.K. 2021. Detoxification of Bee Venom Increases Its Anti-inflammatory Activity and Decreases Its Cytotoxicity and Allergenic Activity. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 193, 4068–4082.

Lee, J.A., Son, M.J., Choi, J., Jun, J.H., Kim, J.I. and Lee, M.S. 2014. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: A systematic review of randomised clinical trials. *BMJ Open*, 4, e006140.

Lee, J.H., Gang, J., Yang, E., Kim, W. and Jin, Y.H. 2020. Bee Venom Acupuncture Attenuates Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain by Modulating Action Potential Threshold in A-Fiber Dorsal Root Ganglia Neurons. *Toxins*, 12, 737.

Lee, K.G., Cho, H.J., Bae, Y.S., Park, K.K., Choe, J.Y., Chung, I.K., Kim, M., Yeo, J.H., Park, K.H. and Lee, Y.S. 2009. Bee venom suppresses LPS-mediated NO/iNOS induction through inhibition of PKC- α expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 123, 15–21.





Li, D., Chung, G. and Kim, S.K. 2020. The Involvement of Central Noradrenergic Pathway in the Analgesic Effect of Bee Venom Acupuncture on Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Rats. *Toxins*, 12, 775.

Liu, S., Yu, M., He, Y., Xiao, L., Wang, F., Song, C., Sun, S., Ling, C. and Xu, Z. 2008. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology*, 47, 1964–1973.

Liu, X., Chen, D., Xie, L., Zhang, R. 2002. Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in-vitro and growth of murine B16 melanomas in-vivo. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54, 1083–1089.

Luo, Y., Xu, C.M., Luo, B., Liang, G. and Zhang, Q. 2023. Melittin treatment prevents colorectal cancer from progressing in mice through ER stress-mediated apoptosis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 75, 645–654.

Małek, A., Strzemski, M. and Kurzepa, J. 2023. Can Bee Venom Be Used as Anticancer Agent in Modern Medicine? *Cancers*, 15, 3714.

Mansour, G.H., El-Magd, M.A., Mahfouz, D.H., Abdelhamid, I.A., Mohamed, M.F., Ibrahim, N.S., Wahab, A.H.A.A. and Elzayat, E.M. 2021. Bee venom and its active component Melittin synergistically potentiate the anticancer effect of Sorafenib against HepG2 cells. *Bioorganic Chemistry*, 116, 105329.

McDonald, J.A., Li, F.P. and Mehta, C.R. 1979. Cancer mortality among beekeepers. *Journal of Occupational Medicine*. 21, 811–813.

Mraz, C. 1995. *Health and the Honeybee*; Queen City Publications: Burlington, VT, USA, 1995.

NIH. *Apitherapy, Alternative Medicine: Expanding Medical Horizons*; NIH Pub.: Bethesda, MD, USA, pp. 172–175.

Nishikawa, H. and Osaki, Y. 2015. *Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. Mediators of Inflammation*. 2015, 872152.

Oertel, W.H. and Ellgring, H. 1995. Parkinson's disease medical education and psychosocial aspects. *Patient Education and Counseling*. 26, 71–79.

Ong, P.Y. and Leung, D.Y.M. 2016. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 51, 329–337.

Oršolic', N. 2012. Bee venom in cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*. 31, 173–194.

Pahl, H.L. 1999. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene*, 18, 6853–6866.

Pandey, P., Khan, F., Khan, M.A., Kumar, R. and Upadhyay, T.K. 2023. An Updated Review Summarizing the Anticancer Efficacy of Melittin from Bee Venom in Several Models of Human Cancers. *Nutrients* 15, 3111.

Park, H.J., Lee, S.H., Son, D.J., Oh, K.W., Kim, K.H., Song, H.S., Kim, G.J., Oh, G.T., Yoon, D.Y. and Hong, J.T. 2004. Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit. *Arthritis & Rheumatology*. 50, 3504–3515.

Park, J.H., Kim, K.H., Lee, W.R., Han, S.M. and Park, K.K. 2012. Protective effect of melittin on inflammation and apoptosis in acute liver failure. *Apoptosis*, 17, 61–69.

Park, M.H., Choi, M.S., Kwak, D.H., Oh, K.W., Yoon, D.Y., Han, S.B., Song, H.S., Song, M.J. and Hong, J.T. 2011. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF- κ B. *Prostate*, 71, 801–812.





Park, S., Baek, H., Jung, K.H., Lee, G., Lee, H., Kang, G.H., Lee, G. and Bae, H. 2015. Bee venom phospholipase a2 suppresses allergic airway inflammation in an ovalbumin-induced asthma model through the induction of regulatory t cells. *Immunity, Inflammation and Disease*. 3, 386–397.

Perumal Samy, R., Gopalakrishnakone, P., Thwin, M.M., Chow, T.K., Bow, H., Yap, E.H. and Thong, T.W. 2007. Antibacterial activity of snake, scorpion and bee venoms: A comparison with purified venom phospholipase A2 enzymes. *Journal of Applied Microbiology*. 102, 650–659.

Raghuraman, H. and Chattopadhyay, A. 2007. Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience Reports*. 27, 189S–223S.

Rho, Y.H., Woo, J.H., Choi, S.J., Lee, Y.H., Ji, J.D. and Song, G.G. 2009. A new onset of systemic lupus erythematosus developed after bee venom therapy. *Korean journal of internal medicine*. 24, 283–285.

Romero-Curiel, A., López-Carpinteyro, D., Gamboa, C., De la Cruz, F., Zamudio, S. and Flores, G. 2011. Apamin induces plastic changes in hippocampal neurons in senile Sprague-Dawley rats. *Synapse*, 65, 1062–1072.

Rose, A. 1994. *Bees in Balance*; Starpoint Enterprises, Ltd.: Bethesda, MD, USA.

Ruëff, F., Bauer, A., Becker, S., Brehler, R., Brockow, K., Chaker, A.M., Darsow, U., Fischer, J., Fuchs, T. and Gerstlauer, M. 2023. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), German Respiratory Society (DGP), and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI). *Allergol. Select*, 7, 154–190.

Saghi, H., Mirzavi, F., Afshari, A.R., Jalili-Nik, M., Mashkani, B. and Soukhtanloo, M. 2022. Bee venom induces antitumor effects in HT-29 colon cancer cells through regulation of cell proliferation and apoptosis. *Biologia*, 77, 3595–3602.

Saidenberg, D.M., Baptista-Saidenberg, N.B. and Palma, M.S. 2011. Chemometric analysis of Hymenoptera toxins and defensins: A model for predicting the biological activity of novel peptides from venoms and hemolymph. *Peptides*, 32, 1924–1933.

Seo, B.K., Lee, J.H., Sung, W.S., Song, E.M. and Jo, D.J. 2013. Bee venom acupuncture for the treatment of chronic low back pain: Study protocol for a randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Trials*, 14, 16.

Shimpi, R., Chaudhari, P., Deshmukh, R., Devare, S., Bagad, Y. and Bhurat, M. 2016. A Review: Pharmacotherapeutics of Bee Venom. *WJPPS* 5, 656–667.

Sobów, T. and Kłoszewska, I. 2007. Inhibitory cholinesterazy jako leki naczyniowe. *Postępy Psychiatr. Neurol*, 16, 75–79.

Socarras, K.M.T., Theophilus, P.A.S., Torres, J.P., Gupta, K. and Sapi, E. 2017. Antimicrobial Activity of Bee Venom and Melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics*. (Basel) 6.

Sun, G.Y., Xu, J., Jensen, M.D. and Simonyi, A. 2004. Phospholipase a2 in the central nervous system implications for neurodegenerative diseases. *Journal of Lipid Research*. 45, 205–213.

Sung, S.H. and Lee, G. 2021. Bee Venom Acupuncture Effects on Pain and Its Mechanisms: An Updated Review. *Toxins*, 13, 608.





Szabat, P., Poleszak, J., Szabat, M., Boren'ski, G., Wójcik, M. and Milanowska, J. 2019. Apitherapy—The medical use of bee products. *Journal of Education, Health and Sport*, 9, 384–396.

Thor, P. 2007. *Podstawy Patofizjologii Człowieka*; Fundacja Zdrowia Publicznego Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne: Kraków, Poland, p. 439.

Turillazzi, F., Pieraccini, G., Turillazzi, S., Orsi Battaglini, N. and Severino, M. 2022. Venom Collection by Electrical Stimulation in the Invasive Species *Polistes dominula* Reared Using a Vespiculture Regime. *Molecules*, 27, 8821.

Uddin, M.B., Lee, B.H., Nikapitiya, C., Kim, J.H., Kim, T.H., Lee, H.C., Kim, C.G., Lee, J.S. and Kim, C.J. 2016. Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology*. 54, 853–866.

Ullah, A., Aldakheel, F.M., Anjum, S.I., Raza, G., Khan, S.A. and Tlak Gajger, I. 2023. Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 31, 96–109.

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, 2997.

Woo, S., Chung, G., Bae, H. and Kim, S.K. 2019. Suppressive Effects of Bee Venom-Derived Phospholipase A2 on Mechanical Allodynia in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Toxins*, 11, 477.

Yaacoub, C., Rifi, M., El-Obeid, D., Mawlawi, H., Sabatier, J.M., Coutard, B. and Fajloun, Z. 2021. The cytotoxic effect of *Apis mellifera* venom with a synergistic potential of its two main components—Melittin and PLA2—On colon cancer HCT116 cell lines. *Molecules*, 26, 2264.

Ye, M., Chung, H.S., Lee, C., Yoon, M.S., Yu, A.R., Kim, J.S., Hwang, D.S., Shim, I. and Bae, H. 2016. Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 13, 10.

Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X.R., Lin, L.T., Xiao, L.Y., Zhou, P., Shi, G.X. and Liu, C.Z. 2018. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*, 148, 64–73.

Zolfagharian, H. and Babaie, M. 2016. Antimicrobial activity of bee venom and Melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Pharmacopuncture*. 19, 225–230.





Apitherapy with bee venom

۵۵



Mani Jabari^{1*}

1- Department of Horticultural Science, College of Agriculture, University of Birjan.

DOI: 10.22034/HBSJ.2024.367340.1178

Abstract

Bee venom has a wide range of biological potential and its use in beekeeping is increasing rapidly. Bee products have a significant potential to strengthen the immune system and improve human health. Bee venom contains amphipathic peptides such as melittin and apamin, enzymes such as phospholipase A2 and bioamines including histamine and catecholamines. Also, recent studies have reported the identification of different classes of enzymes in bee venom, including esterases, proteases and peptidases, protease inhibitors and other important enzymes involved in carbohydrate metabolism. The therapeutic uses of bee venom include anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial, antiviral, neuroprotective, anti-arthritis and anti-cancer activities. Additionally, bee venom has shown promising benefits against various types of cancer as well as antiviral activity, even against the challenging human immunodeficiency virus (HIV). The immunological properties of bee venom warrant ongoing research to reduce allergic reactions, ensuring safe and effective use in medical practice.

Key words: Apamin, Protein, Anticancer, Melittin.

Corresponding Author: Mani Jabari

Email: mani.jabbari.mp@gmail.com

