

Review Paper:

The Therapeutic Effects of Bioactive Compounds in Honeybee Products



Sepideh Hesami<sup>1,2</sup>, \*Hossein Khadem Haghighian<sup>1,2</sup>

1. Department of Public Health in Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.  
2. Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.



**Citation** Hesami S, Khadem Haghighian H. The Therapeutic Effects of Bioactive Compounds in Honeybee Products. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 22(6):190-203. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.22.6.190>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JQUMS.22.6.190>



Received: 6 Mar 2018

Accepted: 14 Aug 2018

Available Online: 01 Feb 2019

**Keywords:**

Honey, Propolis, Royal jelly, Bee pollen

**ABSTRACT**

Honey, royal jelly, propolis, and bee pollen are potentially beneficial to humans due to their bioactive agents. Different molecules of these honeybee products have been extracted and pharmacologically characterized. Phenolic acid, Major Royal Jelly Proteins (MRJPs), and oligosaccharides are major bioactive substances of these products. Propolis, especially Brazilian type, contains caffeic acid phenethyl ester and artemillin C, with immunomodulatory, anti-inflammatory, and anticarcinogenic effects. Bee pollen has antioxidant and anti-inflammatory properties due to vitamins and plant phenols. Additionally, flavonoids, unsaturated fatty acids, and sterols contribute in antiatherosclerotic, antidiabetic, and hypoglycemic properties of bee pollen. In the royal jelly, there are MRJPs and hydroxy-decanoic acid derivatives, especially 10-Hydroxy-2-Decanoic Acid (10-HDA). This review study was conducted in 2016-2017 with the aim of investigating the therapeutic effects of honeybee products by searching the databases of PubMed, Scopus, ScienceDirect, IranMedex and Google Scholar using the keywords "honey, propolis, royal jelly, bee pollen, anti-inflammatory, and antioxidant". In this study, we observed that the anti-inflammatory activity, immunomodulation, nerve regulation, and the prevention of metabolic syndrome are attributed to these factors. Given the importance of discovering and access to herbal medicines, this review provided a comprehensive overview of the bioactive compounds detected in the honeybee products as well as the therapeutic effects and biological side effects of them.

**Extended Abstract**

**1. Introduction**

**H**oney is the main product of bees, derived from the digestive process of making nectar from flowers, stored in honeycomb cells. In general, honey is marketed due to its nutrition. In the past, it was used as a local treat-

ment; while, it has been introduced as an auxiliary medicine in the recent years [4].

It is composed of at least 181 components and is basically a solution supersaturated in sugars. Fructose (38%) and glucose (31%) are the most important components of it. The moisture content consists about 17.7% of it, total acidity 0.08%, and ashes constitute 0.18% of honey. In addition, it contains a great variety of minor components, including phenolic acids and flavonoids, glucose oxidase and cata-

**\* Corresponding Author:**

Hossein Khadem Haghighian, PhD.

Address: Department of Public Health in Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Tel: +98 (914) 8375283

E-Mail: khademnut@yahoo.com

lase, ascorbic acid, carotenoids, organic acids, amino acids, proteins, and  $\alpha$ -tocopherol [15]. The actual composition of honey varies, depending on many factors such as the pollen source, climate, environmental conditions, and the processing it undergoes [33].

Honey is a natural substance with many medicinal effects such as antibacterial, hepatoprotective, hypoglycemic, reproductive, antihypertensive and antioxidant properties. This review study presents findings that indicate honey may ameliorate oxidative stress in the Gastrointestinal Tract (GIT), liver, pancreas, kidney, reproductive organs and plasma/serum [47]. Furthermore, this review highlights data that demonstrate the synergistic antioxidant effect of honey and antidiabetic drugs in the pancreas, kidney, and the serum of diabetic rats. These data suggest that honey, administered alone or in combination with conventional therapy, might be a novel antioxidant in the management of chronic diseases commonly associated with oxidative stress. In view of the fact that the majority of these data emanate from animal studies, there is an urgent need to investigate this antioxidant effect of honey in human subjects with chronic or degenerative diseases [34].

The recognized pharmaceutical properties of the compounds and molecules extracted from the honeycomb products emphasize the importance of honey products in the discovery of herbal medicines. Considering the importance of this field of research in modern medications on suspected diseases, this study aimed to provide a comprehensive overview of the bioactive compounds known in the products of the crop and the effects of curative or biological complications.

## 2. Methods and Materials

This review study was conducted in 2016-2017 by searching the databases of PubMed, Scopus, ScienceDirect, IranMedex and Google Scholar using the keywords "Honey, Propolis, Royal Jelly, Pollen, Anti-inflammatory, Antioxidant." We investigated the therapeutic effects of bee products. Articles presented in conferences, theses, and the abstracts of articles were excluded. In the initial search, 113 articles were screened, and 22 articles were reviewed and criticized by removing duplicate articles or those without full text access.

## 3. Results

Honey is produced by bees collecting the nectar of flowers and through repeated digestion and vomiting. Acidic pH of the stomach, together with the enzymatic activity of amylase, diastase, and invertase, result in the formation of

an over saturated aqueous solution of 80% sugar, mainly fructose and glucose, with the minor amounts of sucrose, maltose and other complex sugars [22]. Organic acids, in particular, gluconic acid, are created by the activity of glucose oxidase and acidic acid. The average pH of honey is 3.9. Additionally, vitamins, especially vitamin B family, are induced by pollen grains, and ascorbic acid is low in honey. The amount of minerals in honey varies from 0.2 to 0.4, which reflects the number of soil minerals in honey nectar plants. Approximately one-third of honey is consisted of potassium [19].

The flavonoid content of Italian honey extract (containing flavonoids, epinephrine, genistein, luteolin, kaempferol, and quercetin, as the main components) inhibits the release of proinflammatory agents such as TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  from LPS-stimulated N13 microglial cells. Referring to the role of neuronal inflammation in neurodegenerative diseases, the use of honey flavonoids may have the potential to cope with diseases such as Alzheimer's and Parkinson's [13].

Phenols are the most important antioxidant capacity elements of honey, and the phenol composition is very different from plant sources. Honey is expected to exhibit a wide range of antioxidant activity. In a study with 13 samples of honey collected from 9 different species of bee, 26 phenolic compounds were extracted from honey. Salicylic acid, p-coumaric acid, naringenin, and taxophilic were extracted from its major phenolic compounds. In addition, caffeic acid and rosemary acid were first observed in honey samples [62].

The effects of honey on controlling various cancer types have been studied in animal and laboratory models. Polyphenols have protective properties against various chemicals, and on the basis of more phenolic honey, they are more potent in preventing the proliferation of cancer [10].

## 4. Conclusion

The pharmaceutical and clinical use of honeycomb products are increasing. Clinical research studies have been conducted on the effects of honey on wound healing and diabetes, the effect of royal jelly on diabetes and rheumatoid arthritis, and the impact of an overdose on disinfection and gingivitis. Due to the complexity and diversity of these compounds, standardization is necessary before the clinical predictions of its safety and efficacy [15]. The therapeutic use of certain compounds of honeycomb products remains unapproved.

In this review study, some compounds and their effects on biochemical pathways, cells, organs, and their potential use as medications were presented. In addition, based on clinical studies, some of the factors present in these prod-

ucts are likely to be MRJP, 10-HDA, CAPE, arthylpin-C, malathion, and atomic analogues of standard medications. However, none of those has been reported in the clinical database records, with the exception of CAPE2, which is not used as a specific medication [3]. There are different reasons to explain the gap between the clinical exploitation of honeycomb products and their constituents, including the toxicity of biologically active agent.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

There was no ethical considerations to be considered in this research.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Authors contributions

All authors contributed in designing, running, and writing all parts of the research.

### Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the Department of Public Health in Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences.

## مروری بر اثرات درمانی مواد زیست‌فعال در محصولات زنبوری

سپیده حسامی<sup>۱،۲</sup>، \* حسین خادم حقیقیان<sup>۱،۲</sup>

۱- گروه علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین، قزوین، ایران.  
۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین، قزوین، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۵ اسفند ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۲۳ مرداد ۱۳۹۷

تاریخ انتشار: ۱۲ بهمن ۱۳۹۷

عسل، ژل رویال، برهموم و گرده زنبور عسل به دلیل داشتن مواد زیست‌فعال بالقوه برای انسان‌ها سودمند هستند و مولکول‌های مختلفی از آن‌ها استخراج و از لحاظ دارویی مشخص شده‌اند. فنولیک اسید، پروتئین‌های ژل رویال (MRJP) و الیگوساکاریدها، عمده مواد زیست‌فعال این محصولات هستند. برهموم متشکل از کافئیک اسید فنتیل استر و آرتیبیلین-C، به‌ویژه در نوع برزیلی است که اثرات تعدیل ایمنی، ضدالتهابی، و ضدسرطانی دارد. گرده زنبور عسل به دلیل ماهیت ویتامینی و فنولیک‌های گیاهی خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد. همچنین فلاونوئیدها، اسیدهای چرب غیراشباع و استرول‌ها به گرده زنبور عسل خواص ضدآترواسکلروز، ضددیابت و کاهنده قندخون می‌بخشند. در ژل رویال، پروتئین‌های ژل رویال، مشتقات هیدروکسی دکانوئیک اسید به‌ویژه ۱۰-هیدروکسی-۲-دکانوئیک اسید (HDA) وجود دارد. این مطالعه مروری در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ با جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ساینس ایندکس، اسکوپوس، پابمد، ایران مدکس، گوگل اسکالر و با استفاده از کلیدواژه‌های عسل، برهموم، ژل رویال، گرده زنبور عسل، ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان با هدف بررسی اثرات درمانی محصولات زنبور انجام شد. در جست‌وجوی اولیه ۱۱۳ مقاله یافت شد که در نهایت ۲۲ مقاله بررسی و نقد شد. در این مطالعه مشاهده شد عملکردهای ضدالتهابی، تعدیل ایمنی، تنظیم عصبی و پیشگیری از سندرم متابولیک را به عوامل زیست‌فعال عسل نسبت می‌دهند. با توجه به اهمیت کشف و دسترسی به داروهایی با منشأ گیاهی، این بررسی مروری ارائه جامعی از ترکیبات زیست‌فعال تشخیص‌داده‌شده در محصولات زنبوری و اثرات درمانی و اثرات جانبی بیولوژیکی آن‌ها خواهد داشت.

### کلیدواژه‌ها:

عسل، برهموم، ژل رویال، گرده زنبور عسل

### مقدمه

عسل، اصلی‌ترین و گسترده‌ترین محصول زنبورهای عسل است که از پردازش گوارشی شهد تهیه‌شده از گل‌ها حاصل و در سلول‌های لانه‌زنبوری ذخیره می‌شود. به طور کلی عسل به دلیل مغذی بودن به بازار عرضه می‌شود. در زمان قدیم به عنوان یک درمان محلی استفاده می‌شد، در حالی که در سال‌های اخیر به عنوان داروی کمکی و بالینی معرفی شده است [۱].

دیگر محصولات حاصل از ترشحات با پایه گیاهی متفاوت از زنبور عسل، به‌تنهایی یا به طور مخلوط با یکدیگر، به دست می‌آیند که می‌توان به ژل رویال، موم زنبور عسل، برهموم، و گرده زنبور عسل اشاره کرد. همه این موارد از دوران باستان برای اهداف تغذیه‌ای و درمانی استفاده می‌شده است. در مطالعات علمی به چندین خاصیت بیولوژیکی شناسایی‌شده در محصولات زنبوری اشاره شده است، در حالی که در مطالعات مروری به خلاصه خواص درمانی و استفاده از آن‌ها به عنوان مواد تشکیل‌دهنده

نوشیدنی‌ها، دارو و لوازم آرایشی‌بهداشتی توجه شده است [۲]. تلاش‌های بسیاری در معرفی برخی از این محصولات در محیط‌های بالینی صورت گرفته است، با این حال استانداردهای پزشکی و دارویی این امر را به دلیل تنوع شیمیایی زیاد، با توجه به گونه زنبور عسل و منابع گیاهی مختلف، با مشکل روبه‌رو کرده است. خواص دارویی تشخیص‌داده‌شده از ترکیبات و مولکول‌های استخراج‌شده از محصولات زنبوری، بر اهمیت محصولات زنبوری برای کشف داروهای با منابع گیاهی تأکید می‌کند. با توجه به اهمیت این زمینه در جست‌وجوی داروهای جدید در برابر بیماری‌های مشکوک، این مطالعه با هدف ارائه جامعی از ترکیبات زیست‌فعال شناخته‌شده در محصولات زنبوری و اثر درمانی و یا عوارض بیولوژیک تدوین شده است.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ با جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ساینس دایرکت، اسکوپوس، پابمد، ایران

\* نویسنده مسئول:

دکتر حسین خادم حقیقیان

نشانی: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین، دانشکده بهداشت، گروه علوم بهداشتی در تغذیه.

تلفن: +۹۸ (۹۱۴) ۸۳۷۵۲۸۳

رایانامه: khademnut@yahoo.com

دایدزین<sup>۵</sup>، اپیجنین<sup>۶</sup>، جنیستین<sup>۷</sup>، لوتئولین<sup>۸</sup>، کامپفرول<sup>۹</sup>، کوئرستین<sup>۱۰</sup>، و کریستین<sup>۱۱</sup> به عنوان اجزای اصلی) آزادسازی عوامل پیش التهابی از جمله فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا<sup>۱۲</sup> و اینترلوکین-۱<sup>۱۳</sup> بتا<sup>۱۴</sup> از لیپوپولی ساکارید<sup>۱۵</sup> تحریک شده با سلول های میکروگلیای N13 را مهار می کند [۷]. با استناد به نقش التهاب نورونی در بیماری های نورودژنراتیو (تحلیل رونده اعصاب)، استفاده از فلاونوئیدهای عسل امکان مقابله با بیماری هایی همچون آلزایمر و پارکینسون را خواهد داشت [۷].

پروتئین آپالبومین-۱ عسل، معروف به MRJP-1 فعالیت فاگوسیتوز را با بلاک کردن گیرنده های مانوز در سلول های فاگوسیتیک انسان، محدود می کند. به نظر می رسد این اثر مهارى در عسل های حاوی متیل گلی اکسال<sup>۱۵</sup> به علت گلیکاسیون آپالبومین افزایش می یابد [۸].

MRJP-3، تولید اینترلوکین ۲ و ۴ و اینترفرون گامای سلول های T تحریک شده از سوی آنتی ژن را سرکوب می کند (اثر ایمن سازی عسل) [۹]. گلیکوپپتید و گلیکوپروتئین های استخراج شده از عسل زیزیفوس<sup>۱۶</sup>، با وزن ۲ تا ۴۵۰ کیلودالتون، آزادسازی گونه های فعال اکسیژن<sup>۱۷</sup> از نوتروفیل های انسانی فعال شده با ماکروفاژهای چربی، تولید نیتروژن اکسید<sup>۱۸</sup> و فاگوسیتوز ماکروفاژهای چربی فعال شده با LPS لیپوپولی ساکارید و همچنین تولید TNF $\alpha$  از مونوسیت های انسان را مهار می کنند [۱۰].

#### اثر التیام دهنده زخم

در زمان های گذشته برای عسل خاصیت التیام دادن زخم و سوختگی قائل بودند. عسل پزشکی<sup>۱۹</sup> به طور خاص برای این منظور توسعه یافته است. دیگر محصول با کاربرد پزشکی باند زخم<sup>۲۰</sup> حاوی عسل با قدرت ضد میکروبی است. اصلی ترین عامل التیام دهنده زخم ها در عسل را با عملکرد ضد میکروبی مرتبط می دانند. با این حال مطالعات متعدد، بر تأثیر عسل بر سلول های پوستی درگیر در روند بهبود زخم اشاره کرده است [۱۱] و داده های مختلف جمع آوری شده از خواص تعدیل ایمنی عسل،

مدکس، گوگل اسکالر و با استفاده از کلیدواژه های عسل، بره موم، ژل رویال، گرده زنبور عسل، ضد التهاب و آنتی اکسیدان با هدف بررسی اثرات درمانی محصولات زنبور انجام شد.

مقالات ارائه شده در کنفرانس ها، پایان نامه ها و خلاصه مقالات از مطالعه خارج شدند. در جستجوی اولیه ۱۱۳ مقاله یافت شد که در نهایت با حذف مقالات تکراری و مقالاتی که به آن ها دسترسی کامل وجود نداشت، ۲۲ مقاله بررسی و نقد شد. مقالات بیشتر فعالیت های زیستی و فرایندهای درمانی مدنظر هر ترکیب بررسی شده و کاربرد پزشکی دارویی و عمومی محصولات زنبوری نیز پوشش داده شده است.

#### عسل

عسل از طریق زنبورهایی که شهد گل را جمع آوری می کنند و از طریق هضم مکرر و استفراغ تشکیل می شود. pH اسیدی معده، همراه با فعالیت آنزیمی دیاستاز (آمیلاز)، و اینورتاز باعث ایجاد نوعی محلول آبی فوق اشباع متشکل از ۸۰ درصد قند عمدتاً فروکتوز و گلوکز با مقادیر جزئی ساکارز، مالتوز و دیگر قندهای پیچیده می شود [۳].

پرولین فراوان ترین اسید آمینه و به دنبال آن گلوتامیک اسید، آلانین، فنیل آلانین، تیروزین، لوسین و ایزولوسین از اسیدهای آمینه فراوان در عسل هستند. همچنین در عسل مقادیر جزئی پروتئین (معمولاً ۰/۱ تا ۱/۵ درصد در عسل غربی<sup>۱</sup> و ۰/۱ تا ۳/۰ درصد در عسل آسیایی<sup>۲</sup> وجود دارد. دیفنسین-۱<sup>۳</sup> و پروتئین ژل رویال<sup>۴</sup> از پپتیدهای فراوان و گلوکز اکسیداز، دیاستاز (آمیلاز)،  $\alpha$ -گلوکزیداز، کاتالاز و اسیدفسفاتاز از آنزیم های عمده در عسل هستند. به دلیل حضور تقریباً ۰/۵۷ درصد اسیدهای ارگانیک، به طور خاص گلوکونیک اسید ناشی از فعالیت گلوکز اکسیداز و اسیدسیتریک، pH متوسط عسل ۳/۹ است.

همچنین ویتامین ها، به ویژه خانواده ویتامین B به دلیل دانه های گرده، و اسید آسکوربیک به مقدار ناچیزی در عسل موجود است. مقدار مواد معدنی از ۰/۲ تا ۰/۴ متغیر است که مقادیر مواد معدنی خاک گیاهان منبع شهد عسل را بازتاب می کند. حدود یک سوم مواد معدنی کل عسل را پتاسیم تشکیل می دهد [۴-۶].

#### فعالیت ضد التهابی

محتوای فلاونوئیدی عصاره عسل ایتالیایی (حاوی فلاونوئید

5. Daidzein
6. Apigenin
7. Genistin
8. Luteolin
9. Kaempferol
10. Quercetin
11. Chrysin
12. Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ )
13. Interleukin 1 beta
14. Lipopolysaccharide (LPS)
15. Methylglyoxal (MGO)
16. Ziziphus
17. Reactive Oxygen Species (ROS)
18. Nitrogen Oxide (N<sub>2</sub>O)
19. Revanil
20. Surgihoney

1. A. Mellifera
2. A. Cerana
3. Defensin-1
4. Major Royal Jelly Protein (MRJP)

میرستین<sup>۳۱</sup>، وگونین<sup>۳۲</sup>، آپیجینین، هسپریدین<sup>۳۳</sup>، گالانجین<sup>۳۴</sup>، کوثرستین، کامپفرول، پینوباکسین<sup>۳۵</sup> و پینوسمبرین<sup>۳۶</sup> از مواد مطالعه شده هستند [۱۶].

با این حال شواهدی مستدل مبنی بر ارتباط این مواد با خاصیت ضدسرطانی عسل وجود ندارد. یک تری‌هیدروکسی کتون از عسل تایم<sup>۳۷</sup>، با فعالیت ضدباکتریایی، باعث ایجاد آپوپتوز در سلول‌های سرطانی PC-3 پروستات می‌شود. این خاصیت وابسته به دوز است و در غلظت‌های یک تا ۱۰۰ میکرومولار آپوپتوز رخ می‌دهد. این عامل با مهار فسفوریلاسیون P65 در NF-κB و ترشح اینترلوکین-۶ ارتباط دارد [۱۷].

#### اثرات جانبی

گرایانوتوکسین دی‌ترپن چندحلقه‌ای<sup>۳۸</sup>، در عسلی که از گیاهان خانواده خرزه هندی به دست می‌آیند، خواص سمی دارد. این عسل همچنین به احتمال مسمومیت شدید عصبی در نوزادی در منطقه شرقی دریای سیاه در ترکیه، با نام عسل عصبی<sup>۳۹</sup> نیز شناخته می‌شود. گرایانوتوکسین‌ها بر کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ اثر می‌کنند. عسل عصبی به دلیل این خاصیت و اثر سمی، به عنوان داروی محلی برای فشار خون، اختلال عملکرد جنسی و دیگر بیماری‌ها کاربرد داشته است [۱۸].

گیاهانی مانند Boraginaceae, Asteraceae, Fabaceae آلکالوئیدهای پیرولیزیدین تولید می‌کنند. وجود این آلکالوئیدها در منابع گیاهی عسل‌های معمولی، خطری برای مصرف‌کنندگان محسوب می‌شوند. این آلکالوئیدها سمی نیستند، اما پس از هضم عسل، در کبد به متابولیت‌های مضر پیرولیک تبدیل می‌شوند. در نیوزلند مسمومیتی با علائمی همچون هذیان، تشنج و از دست دادن حافظه مرتبط با آلودگی عسل با نوروٹوکسین‌ها تشخیص و گزارش داده شده است [۱۹].

همچنین نگهداری طولانی‌مدت عسل یا گرم کردن آن، تولید محصولات حاصل از واکنش میلارد همچون فوران و ۵-هیدروکسی فورفورال از قندهای شش کربنه و فورفورال از قندهای پنج کربنه را افزایش می‌دهد [۲۰].

بخشی از توانایی عسل در التیام زخم را توضیح می‌دهند.

برخی پژوهشگران معتقدند خواص تعدیل ایمنی عسل ناشی از آلودگی‌های میکروبی لیپوپولی‌ساکاریدهاست. یک جزء با وزن ۵/۸ کیلودالتون استخراج‌شده از عسل مانوکا<sup>۴۱</sup> باعث تولید TNFα در ماکروفاژها و طریق گیرنده‌های toll-like می‌شود؛ در حالی که MRJP-1 بیان TNFα و ماتریکس متالوپروتئیناز<sup>۴۲</sup> را در کراتینوسیت‌ها تحریک می‌کنند. عصاره آبی غنی از فنول، به‌دست‌آمده از شهد عسل، مانع از تولید MMP-9 ناشی از TNFα از سوی کراتینوسیت‌های انسانی می‌شود. کامپفرول و آپیجینین را مسئول این اثر می‌دانند [۱۲]. از طرف دیگر در مطالعه رانزاتو<sup>۴۳</sup> انواع عسل باعث بیان MMP-9 در سلول‌های مشابه شدند. در این مطالعه کل عسل استفاده شده است که به دلیل وجود اجزای دیگری همچون MRJP‌ها اثر غالب را در نظر گرفته‌اند [۱۱].

#### فعالیت آنتی‌اکسیدانی

فنول‌ها مهم‌ترین عناصر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عسل هستند و ترکیب فنول بر اساس منشأ گیاهی بسیار متفاوت است. انتظار می‌رود عسل طیف وسیعی از قدرت آنتی‌اکسیدانی را نشان دهد [۱۳]. در جدیدترین مطالعه با بررسی ۱۳ نمونه عسل جمع‌آوری‌شده از ۹ گونه متفاوت از زنبور، ۲۶ ترکیب فنولیک از عسل‌ها استخراج شد. سالیسیلیک اسید<sup>۴۴</sup>، پکوماریک اسید<sup>۴۵</sup>، نارینجینین<sup>۴۶</sup> و تاکسیفولین<sup>۴۷</sup> از عمده ترکیبات فنولیک استخراج‌شده بودند. علاوه بر این، وجود کافئیک اسید و رزماریک اسید برای اولین بار در نمونه عسل مشاهده شد [۱۴].

#### فعالیت ضدسرطانی

اثرات عسل بر مهار انواع سرطان در مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی مطالعه شده است. پلی‌فنول‌ها ویژگی‌های محافظتی در برابر مواد شیمیایی مختلفی دارند و بر این اساس عسل با مقدار بیشتر فنولیک، قدرت بیشتری در ممانعت از تکثیر سرطان نشان می‌دهد. در مطالعات، پلی‌فنول‌های عسل به صورت جداگانه برای تعیین عملکرد آن‌ها بر مدل سرطانی بررسی شدند [۱۵]. کافئیک اسید و فنیل‌استرهای آن، مشتقات کافئیلکوئینیک اسید<sup>۴۸</sup>، رزماریک اسید و مشتقاتش، الایژیک اسید و همچنین فلاونوئیدهای کریسین، لوتئولین، آکاستین<sup>۴۹</sup>، فیستین<sup>۳۰</sup>،

31. Myricetin
32. Wogonin
33. Hesperidin
34. Galangin
35. Pinobanksin
36. Pinocebrin
37. Thyme
38. Polycyclic diterpene grayanotoxins
39. Mad honey

21. Manuka
22. Metalloproteinase
23. Ranzato
24. Salicylic acid
25. P-coumaric acid
26. Naringinin
27. Taxifolin
28. Caffeoylquinic acid
29. Acacetin
30. Fisetin

بره‌موم<sup>۴۰</sup>

خاصیت ضدالتهابی قوی دارد که به طور خاص سیگنالینگ NF- $\kappa$ B را هدف قرار می‌دهد [۲۶]. این ترکیب سیگنالینگ ERK MAPK در سلول‌های T و ماستوسیت‌ها را تعدیل و مسیر PI3K/Akt را در سلول‌های مختلف انسانی تنظیم می‌کند. تنظیم کاهش آنتی‌جسم‌های التهابی کلیدی همچون گزانتین‌آکسیداز، سیکلواکسیژناز، ماتریکس متالوپروتئیناز و نیتریک‌آکسید سنتاز، از سازوکارهای احتمالی ضدالتهابی هستند [۲۷، ۲۸].

از خاصیت ضدالتهابی بره‌موم عموماً در تولید دهان‌شویه استفاده می‌شود. اثر ضدالتهابی بره‌موم در لثه را به فنولیک‌ها به‌ویژه CAPE نسبت می‌دهند [۲۷]. در مطالعات تصادفی، کنترل‌شده با دارونما و دوسوکور، در محصولات شست‌وشوی حاوی بره‌موم سبز برزیلی غنی از آرتپیلین-C، میزان کاهش التهاب لثه مشابه با محلول کلروهگزیدین مشاهده شد. استفاده موضعی از بره‌موم، موجب شادابی و لطافت پوست می‌شود. اثر محافظتی در برابر نور ناشی از بره‌موم استرالیا و رومانیایی در مدل حیوانی را به ویژگی ضد UV پلی‌فنول‌ها نسبت می‌دهند [۲۹].

## بهبود زخم و محافظت از پوست

مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی اثر درمانی بره‌موم بر زخم‌های دیابتی و دیگر آسیب‌های بافتی را تأیید می‌کند. اثر بهبود زخم در بره‌موم را می‌توان به خواص تعدیل‌کننده ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضدعفونی‌کننده محتوای غنی از ترکیبات پیچیده گیاهی آن نسبت داد [۳۰، ۳۱]. با این حال به نظر می‌رسد سازوکارهای دیگری نیز در این عملکرد دخیل باشند. مطالعات مولکولی اذعان می‌دارند بره‌موم بیان فیبرونکتین و ترشح کلاژن نوع III را در سوختگی را تنظیم می‌کند. تجویز موضعی بره‌موم هندی که فلاونوئید، فنولیک اسید و تربین دارد، به موش‌های با زخم موضعی، مشابه با اثر نیتروفورازون، تنظیم افزایشی سطح هیدروکسی پرولین، هگزوزآمین، اسیداوریک، نوکلئیک اسید، و پروتئین در بافت‌های زخمی را در پی داشته است [۳۲]. در مطالعه باتیستا<sup>۴۴</sup> بره‌موم سبز برزیلی غنی از آرتپیلین-C، نسبت به بره‌موم قرمز برزیلی، بهبود زخم بیشتری در موش‌های ویستار داشته است [۳۳].

## فعالیت آنتی‌اکسیدانی

بره‌موم حاوی بیشترین مقدار فنول در مقایسه با دیگر محصولات زنبوری (عسل، ژل رویال و گرده) است، در نتیجه برای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال‌های آزاد بیشتر مطالعه شده است. پینوسمیرین، کریسین و پینوبانکسین از جمله ترکیبات با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌رادیکالی قوی هستند [۲۱]. در مطالعات، پینوبانکسین-۳-استات به عنوان قوی‌ترین ترکیب آنتی‌اکسیدانی معرفی شده است [۳۴].

44. Batista

بره‌موم یا پروپولیس، ماده رزینی است که زنبورهای عسل با جمع‌آوری رزین از جوانه و دیگر بافت‌های گیاهی، تولید می‌کنند. پس از اختلاط بره‌موم با موم و گرده، ماده‌ای متراکم و قابل انعطاف برای تعمیر کندو و ضدعفونی ایجاد می‌شود [۲۱]. ترکیب شیمیایی بره‌موم عموماً به منطقه جغرافیایی و منابع گیاهی وابسته است. بره‌موم خام معمولاً حاوی بیش از ۳۰۰ ترکیب مختلف است که عمدتاً از تربین‌ها (۵۰ درصد)، موم‌ها (۲۵ تا ۳۰ درصد)، مونو و سزکوئی<sup>۴۱</sup> ترین‌های فرار (۸ تا ۱۲ درصد) که به بره‌موم بوی رزینی می‌بخشند و فنول‌ها (۵ تا ۱۰ درصد) تشکیل شده است.

بره‌موم اروپا و آسیا حاوی اسیدفنولیک ساده و بره‌موم گرمسیری عمدتاً حاوی لیگنان است [۲۲]. کافئیک اسید فنتیل استر<sup>۴۲</sup> از مهم‌ترین مواد فعال در بره‌موم اروپا، آسیا و آمریکا محسوب می‌شود. مشخصه اصلی بره‌موم برزیلی این است که با حضور ۳ و ۵-دی‌پرینیل-۴-هیدروکسی سینامیک اسید آرتپیلین-C<sup>۴۳</sup> همراه با دیگر مشتقات سینامیک اسیدهای پرنیلاته‌شده و مشتقات کافئیک اسید شناخته می‌شود. اسیدهای آلی، کتون‌ها، آلدهیدها، هیدروکربن‌ها و مواد معدنی از دیگر مواد رایج تشکیل‌دهنده بره‌موم‌ها هستند [۲۳].

## فعالیت تعدیل ایمنی

به طور کلی بره‌موم تعدیل‌کننده پاسخ‌های ایمنی است و این خصوصیت تا حدودی فعالیت‌های ضد میکروبی و ضد ویروسی آن را توجیه می‌کند. بره‌موم سبز برزیلی استاندارد حاوی، ۱۸/۹ درصد w/w پلی‌فنول، ۹/۸۵ درصد فلاونوئید و ۲/۳ درصد آرتپیلین-C است. تجویز این بره‌موم در موش‌های پیر، فاگوسیتوز و تولید آنتی‌بادی در برابر گلبول قرمز گوسفندی و تورم گوش را بهبود بخشیده است [۲۴]. آرتپیلین-C و بره‌موم سبز برزیلی، واکنش سلول‌های CD4<sup>+</sup> alloreactive T و همچنین بیان اینترلوکین ۲ و ۱۷ و اینترفرون گاما را مهار می‌کند. CAPE در بیماران مبتلا به آسم و افراد سالم، با هدف قراردادن دو مسیر AKT/PKB و NF- $\kappa$ B، تولید اینترلوکین-۵، اینترفرون گاما و تولید سلول‌های T CD4<sup>+</sup> تحریک‌شده با آنتی‌بادی مونوکلونال محلول آنتی-CD3 و آنتی-CD28 را مهار می‌کند [۲۵].

## فعالیت ضدالتهابی

بسیاری از مطالعات خواص ضدالتهابی بره‌موم را با حضور فنولیک‌اسیدها مرتبط می‌دانند. CAPE از ترکیباتی است که

40. Bee glu

41. Sesquiterpene

42. Caffeic Acid Phenethyl ester (CAPE)

43. 3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid artemillin C

## اثرات ضدسرطانی

ازای کیلوگرم وزن در روز برای ۶۰ روز، و بیش از ۲۴۷۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن در روز برای ۹۰ روز گزارش شده است. در انسان اثر سمی در دوزهای بیش از ۱۵ گرم در روز بروز می کند. با این حال با وجود ویژگی های مطلوب و ایمن، بره موم یکی از علل شایع واکنش های آلرژیک محسوب می شود. ۶/۶-۲/۱ درصد از بیماران که درماتیت دارند به بره موم حساس هستند [۴۰].

## ژل رویال

ترشحات غدد بزاقی زیرحلقی و زیرزبانی زنبور عسل را ژل رویال می نامند. این ماده رنگی سفید تا زرد دارد. ژلاتین مانند اسیدی و حاوی ۶۷ درصد آب، ۱۶ درصد قند، ۱۲/۵ درصد پروتئین و اسید آمینه و ۵ درصد چربی است که در منابع مختلف این مقادیر متفاوت است. آنزیم ها، ویتامین ها، فنول ها و مواد معدنی نیز در مقادیر کم یافت می شود [۴۱].

بیشتر ماده خشک ژل رویال (حدود ۸۰ درصد) را پروتئین ها شامل می شوند که گلیکوپروتئین، محلولی با نام MRJP با ۹ زیرگروه از پروتئین های مهم است. MRJP-1 بیشترین فراوانی را دارد و در اشکال مونومر و الیگومر یافت می شود. الیگومر آن وزنی حدود ۳۵۰ تا ۴۲۰ کیلودالتون دارد و می تواند به واحدهای ۵ و ۵۵ کیلودالتونی تقسیم شود. این واحدها با عنوان مونومرهای MRJP-1 و پروتئین آپسیمین ۵ کیلودالتونی شناخته می شوند. به نظر می رسد این واحدها به عنوان اتصال دهنده زیرگروه ها عمل می کنند. MRJP های دو تا پنج، گلیکوپروتئین هایی با وزنی حدود ۴۹ تا ۸۰ کیلودالتون هستند [۴۲]. محتوای چربی ژل رویال را عمدتاً اسیدهای چرب با زنجیره متوسط هیدروکسیله شده در انتها یا بخش های داخلی و بخش های انتهایی مونو یا دی کربوکسیلیک به صورت اشباع و تک غیراشباع در دو جایگاه تشکیل می دهند. اسیدهای چرب ۱۰ کربنه ترانس -۱۰- هیدروکسی -۲- دکونوئیک اسید<sup>۴۵</sup> و ۱۰- هیدروکسی دکانونوئیک اسید از اجزای اصلی و منحصر در ژل رویال هستند. استرول ها نیز در مقادیر جزئی موجود هستند [۴۳].

مطالعات مختلف فعالیت ضد میکروبی علیه باکتری، قارچ و ویروس و در مدل های حیوانی، فعالیت ضد فشار خون و تومور، کاهنده کلسترول و ضد التهاب را برای ژل رویال گزارش دادند. خواص ضد دیابتی، اثر مثبت بر بزرگی خوش خیم پروستات و بهبود زخم پای دیابتی در آزمایشات بالینی تأیید شده است. اکثر مطالعات به ژل رویال خام یا بخش پروتئینی و چربی اشاره کردند، با این حال در چندین مطالعه، فعالیت ترکیبات منحصر به فرد نیز مشخص شده است [۴۴].

مطالعات آزمایشگاهی و پیش بالینی بسیاری درباره خواص ضدسرطانی بره موم وجود دارد. در حالی که تنها چند مطالعه بالینی در این مورد انجام شده است و نتایج آن ها نیز بحث برانگیز است. بره موم آیدین<sup>۴۵</sup> ترکیه، غنی از CAPE و فلاونوئیدها، در سلول های لوسمی لنفوبلاستیک، با آپوتوز وابسته به غلظت شامل تعدیل بیان miRNA های مختلف، همراه بوده است [۳۵]. بره موم نیوزلند و ترکیبات آن (کریسین، گالانجین، CAPE، بنزیل فرولات<sup>۴۶</sup>، بنزیل ایزوفروولات<sup>۴۷</sup>، پینوستروبین<sup>۴۸</sup>، ۵-فنیل پنتا-۲- و ۴-دیونیک اسید<sup>۴۹</sup> و تکتوکریسین<sup>۵۰</sup>)، اثر ضد تکثیر در سرطان کلون، سرطان سول های سنگفرشی مری و سرطان معده داشته است [۳۶].

بره موم لهستانی غنی از فنولیک اسید و فلاونوئیدها، در سرطان کلون و سرطان بدخیم ملانوما، اثر ضد تکثیر و پیش آپوتوتیک وابسته به دوز نشان داده است. سرکوب فعالیت تیروزین کیناز و القای توقف چرخه سلولی در فاز G1 و G2/M، ممانعت از تهاجم و مهاجرت از طریق مهار Wnt و ازدیاد ROS، کاهش تحرک و تهاجم سلول های سرطانی پستان در نتیجه بلاک شدن کانال سدیمی وابسته به ولتاژ و مهار انتخابی سلول های حیاتی سرطانی را می توان از سازوکارهای عملکردی CAPE دانست. به علاوه CAPE اثر هم افزایی به همراه تاموکسیفن بر سلول های سرطان پستان دارد [۳۷].

فلاون کریسین بر سلول های سرطانی کلورکتال در انسان احتمالاً از سازوکارهای فعال شدن کاسپاز ناشی از TRAIL و مهار STAT3 و فعال سازی P38 و Bax، تأثیر ضد تکثیر دارد [۳۸]. آر تپیلین C با کاهش مقاومت TRAIL و مهار NF-κB، تکثیر سلول های سرطانی پروستات را کاهش می دهد. اثر پیش آپوتوزی گالانجین با القای فسفریلاسیون MAPK مرتبط است. اثر ضد تکثیر پینوباکسین، پینوباکسین-۳-O- پروپانوآت، پروپوباکسین-۳-O- بوتیرات و پینوباکسین-۳-O- پنتانوآت با کاهش غشای میتوکندریایی و فعال کردن کاسپاز ۳، ۸ و ۹، در مطالعه ای روی سلول های B لنفاوی سرطانی مشاهده شد [۳۹].

## اثرات جانبی

بر اساس مطالعات بالینی و آزمایشگاهی، سیستم بدنی حیوانات به خوبی بره موم را تحمل کرده و غیرسمی است. سطح بدون مشاهده اثر جانبی<sup>۵۱</sup> در موش و رت بیش از ۱۴۷۰ میلی گرم به

45. Aydin
46. Benzyl ferulate
47. Benzyl isoferulate
48. Pinostrobin
49. 5-phenylpenta-2,4dienoic acid
50. Tectochrysin
51. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

52. Trans-10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA)



## فعالیت تعدیل ایمنی

تغییرات داستیلاسیون هیستون‌ها، نشان داده شد اثر مهارى 10-HDA بر سلول‌های شبه فیبروبلاست سینیوسیت<sup>۵۵</sup> در بیماران با آرتریت روماتوئید می‌تواند اثر درمانی بالقوه‌ای در مقابل بیماری‌های التهابی دژنراتیو مزمن در پی داشته باشد [۵۱].

## فعالیت آنتی‌اکسیدانی

مطالعات به فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی برای پپتیدهای کوچک حاوی ۲ تا ۴ اسید آمینه اشاره کردند. فعال‌ترین آن‌ها تیروزین در انتهای C داشتند که باعث کاهش فعالیت هیدروکسیل رادیکال و H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> می‌شود [۵۲].

## اثر تعدیل‌کننده عصبی

10-HDA و ۱۰-هیدروکسی دکانویک اسید به عنوان آگونیست‌های قوی گیرنده‌های TRPA1 و TRPV1 انسانی عمل می‌کنند. 10-HDA تمایز نورون از سلول‌های بنیادی عصبی جنین موش را تحریک می‌کند و احتمالاً عملکردی مشابه با دکوزاهگزائونیک اسید ۳-۵ دارد. دکوزاهگزائونیک اسید از اجزای ضروری رژیم غذایی است که نورون‌ز (رشد و توسعه نورون‌ها) در سیستم اعصاب مرکزی را تقویت می‌کند.

این اسید چرب برای توسعه و عملکرد مغزی ضروری است و در مدل موش‌های مبتلا به پارکینسون اثرات مثبت داشته است. برای 10-HDA عملکردهای مشابه با دکوزاهگزائونیک اسید در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این به دلیل داشتن مولکول‌های کوچک‌تر به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند [۵۳]. در مطالعه هیراکاوا<sup>۵۴</sup> با بررسی اسید چرب، متوسط زنجیر مصنوعی ۲-دکانویک اسید اتیل استر (یک مشتق از ۲-دکانویک اسید ژل رویال) در مدل حیوانی با آسیب نخاعی، بهبود عملکردی ارتقا داشت [۵۴].

## پیشگیری از سندرم متابولیک

پروتئین‌های MRJP ۱، ۲ و ۳ در ژل رویال خاصیت اتصال به اسید صفرا را دارند. MRJP-1 فعال‌ترین آن‌هاست که در موش‌ها، اسید صفراوی مدفوع و دفع کلسترول را افزایش می‌دهد و کاتابولیسم کلسترول کبدی را تقویت می‌کند. در مطالعه‌ای به منظور افزایش سازوکار ضد فشار خونی ژل رویال، با اتصال MRJP-1 به سلول‌های عضله صاف رگ، کاهش انقباض، مهاجرت و تکثیر مشاهده شد [۵۵]. در مطالعه دیگری در شرایط آزمایشگاهی (بر L6 میوتوب) و بالینی (در موش‌ها) نشان داده شد 10-HDA از طریق پروتئین کیناز فعال می‌شود و با AMP و انتقال GLUT4 به غشای پلازما، برداشت گلوکز عضلانی وابسته به انسولین را

ظاهراً دو پروتئین ۵۷ و ۳۵۰ کیلودالتونی ژل رویال، MRJP-1 مونومری و الیگومری، به ترتیب به تحریک تکثیر سلول‌های کبدی و مونوسیت‌های کشت‌شده در شرایط آزمایشگاهی منجر می‌شوند. برای تأیید، در یک مطالعه آزمایشگاهی الیگومر MRJP-1 (و نه MRJP-2 یا MRJP-3) باعث تکثیر سلول‌های لنفوئیدی انسان شد [۴۵]. یافته‌ها حاکی از آن است که MRJP-1 و MRJP-2 با تحریک آزادسازی سیتوکین‌ها مثل TNF $\alpha$  از ماکروفاژها، فعالیت‌های تحریک ایمنی و پیش‌التهابی از خود نشان می‌دهند [۴۶].

در مقابل MRJP-3 تکثیر اینترلوکین از سوی سلول‌های T را در شرایط آزمایشگاهی و بالینی سرکوب می‌کند (خاصیت ضدآلرژی) [۹]. کاهش تکثیر سلول‌های T، مهار تولید اینترلوکین-۱۲ از سلول‌های دندریتیک طحال، و بلاک تولید NO القا شده با اینترفرون بتا و LPS از ماکروفاژ از جمله فعالیت‌های تعدیل ایمنی گزارش شده برای 10-HDA هستند [۴۷، ۴۸].

10-HDA در غلظت‌های متفاوت رفتار دوگانه در سلول‌های دندریتیک مونوسیت‌های انسان دارد؛ در غلظت ۵۰ میکرومولار تحریک پاسخ Th<sub>1</sub> و تنظیم کاهشی Th<sub>2</sub> و در غلظت ۵۰۰ میکرومولار سرکوب Th<sub>1</sub> و Th<sub>2</sub> را می‌توان مشاهده کرد. ۳ و ۱۰ دی‌هیدروکسی دکانویک اسید چرب هیدروکسیل بلوغ مونوسیت‌های سلول‌های دندریتیک انسانی و ظرفیت قطبیت Th<sub>1</sub> آن‌ها را تحریک می‌کند که حاکی از تقویت ایمنی ضدویروسی و ضدتوموری است. خواص تعدیل‌کننده ایمنی اسیدهای چرب ژل رویال استفاده از آن در مداخلات بیماری‌های خودایمنی را محتمل می‌کند [۴۹].

## فعالیت ضدالتهابی

در مطالعه فنگ<sup>۵۳</sup>، 10-HDA در ژل رویال، از زخم معده القاشده در موش‌ها محافظت کرد. مهار فعال‌سازی NF- $\kappa$ B القاشده با LPS مشاهده شده در سلول‌های RAW 264 ماکروفاژ چربی، به طور قابل توجهی با سازوکار خاصیت ضدالتهابی 10-HDA ارتباط دارد [۵۰]. 10-HDA و ۴-هیدروکسی-۲-دکانویک اسید اتیل استر<sup>۵۴</sup>، فعالیت داستیلاسیون هیستون را مهار می‌کنند؛ بر این اساس بیان آزادسازی سوپراکسید دسموتاز برون سلولی از سوی سلول‌های لوسمی را تقویت و پتانسیل درمانی در مقابل آترواسکلروزیس را توجیه می‌کنند [۳].

به نظر می‌رسد مهار داستیلاسیون هیستون‌ها با 10-HDA، بیان ژن‌های خاموش در سلول‌های پستانداران را به صورت اپیژنتیک دوباره فعال می‌کند. در مطالعه‌ای به منظور بررسی

55. Fibroblast-like synoviocytes  
56. Hirakawa

53. Fang  
54. 4-hydroperoxy-2-decenoic acid ethyl ester

### فعالیت آنتی اکسیدانی

به نظر می رسد گرده زنبور عسل عمدتاً به علت فنولیک اسیدهایی همچون وانیلیک<sup>۵۷</sup>، پروتوکاتچیک<sup>۵۸</sup>، گالیک<sup>۵۹</sup>، پکوماریک اسید؛ و فلاونوئیدهایی مانند هسپریدین، روتین<sup>۶۰</sup>، کامپفرول، آپیجنین، لوتئولین، کوئرستین، و ایزورامنتین<sup>۶۱</sup>، فعالیت آنتی اکسیدانی قوی دارد. این ترکیبات، الکتروفیل را غیرفعال و رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن را پاک سازی می کنند [۶۳].

### اثرات ضدسرطانی

مطالعات مختلف فعالیت بالقوه ضدسرطانی گرده زنبور عسل را با پتانسیل های آنتی اکسیدانی و ضدجهشی آن مرتبط دانستند. استروئیدهای عصاره کلروفومی گرده زنبور عسل Brassica campestris، اثر تخریبی بر سلول های سرطان پروستات نشان دادند. این اثر را در ارتباط با تحریک ترشح TNF $\alpha$  و القای آپوپتوز می دانند [۵۸].

### اثرات ضد آترواسکلروز و ضددیابتی

گرده زنبور عسل در بیماری که به داروهای کلاسیک قلبی پاسخ نمی دهند، اثر مثبت داشته است (آنتی اسکروز برای حفاظت از قلب). مطالعات دارویی انجام شده در موش و خرگوش، به وجود اسیدهای چرب غیراشباع، به ویژه  $\omega$ -۳ و  $\alpha$ -لینولنیک اسید، فسفولیپیدها و فیتواسترول ها در گرده زنبور عسل اشاره دارد و فعالیت کاهنده چربی آن را به این ترکیبات نسبت می دهند [۵۷].  $\alpha$ -لینولنیک اسید پیش ساز پروستاگلاندین A<sub>3</sub> مهارکننده اصلی تجمع پلاکت ها است [۵۸]. گوشال و سائوجی<sup>۶۲</sup> دریافتند حضور ترکیبات ضددیابتی در گرده زنبور عسل امکان استفاده از آن به عنوان کاهنده قند خون را فراهم می کند. از ترکیبات یافت شده در این مطالعه می توان به استروئیدها و آلکالوئیدها در گرده سی. روستوس<sup>۶۳</sup>، ساپونین، فلاونوئید، قند و تانین در ام. چارانتیا<sup>۶۴</sup>، قند، فلاونوئید و استرول در بی. مونوسپرما<sup>۶۵</sup> و آلکالوئید و تانین در اس. کومینی<sup>۶۶</sup> اشاره کرد [۶۴].

### خواص تغذیه ای

گرده زنبور عسل به عنوان مکمل رژیمی در دوره های بهبودی، در موارد سوءتغذیه، ناتوانی و بی تفاوتی و برای بهبود توانایی های جسمی ذهنی یا تقویت سیستم ایمنی به کار می رود. آزمایشات

57. Vanillic
58. Protocatechuic
59. Gallic
60. Rutin
61. Isorhamnetin
62. Ghoshal & Saoji
63. C. roseus
64. M. Charantia
65. B. Monosperma
66. S. Cumini

افزایش می دهد. همچنین این اسید چرب وضعیت هیپرلیپیدمی در یک مدل حیوانی را بهبود بخشید [۵۶].

### گرده زنبور عسل

زنبورها پس از کاوش در گیاهان، گرده ها را به کندو می آورند و آن را به صورت گوله، متراکم و ذخیره می کنند. کربوهیدرات، پروتئین و اسید آمینه، چربی و اسیدهای چرب، فنول ها، آنزیم و کوآنزیم ها، ویتامین ها و مواد معدنی از ترکیبات شیمیایی اصلی گرده زنبور عسل هستند. با این حال ترکیب شیمیایی گرده، با توجه به منابع گیاهی، منطقه جغرافیایی و شرایط آب و هوایی بسیار متغیر است و خواص بیولوژیک و درمانی را تحت تأثیر قرار می دهد [۵۷، ۵۸]. گرده زنبور عسل، غذایی انرژی زا است که به عنوان مکمل رژیمی یا برای ورزشکاران استفاده می شود. محتوای حاوی پروتئین، چربی و مواد معدنی (به ویژه کلسیم، منیزیم، آهن و فسفر)، ارزش غذایی همتراز یا بیشتر از حبوبات خشک را به گرده زنبور عسل بخشیده است. در میان ویتامین ها سطح پنتاوتونیک اسید و نیکوتینیک اسید نزدیک به گوشت گاو، اسید اسکوربیک مشابه با سبزیجاتی همچون کاهو و گوجه فرنگی و مقدار ربوفلاوین آن قابل قیاس با پودر شیر خشک است [۵۹]. از گرده زنبور عسل در داروهای مکمل درمان و جایگزین برای درمان التهاب پروستات، زخم معده، بیماری های عفونی و در پیشگیری از سندرم عارضه ارتفاع استفاده می شود [۵۹]. ویژگی های ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی، حفاظت از کبد، ضدسرطان زایی، آنتی آترواسکلروزیس، ضدالتهابی، ضدآلرژی و تعدیل کننده ایمنی از جمله کاربردهای درمانی گرده زنبور عسل هستند [۵۷، ۵۸].

### تعدیل ایمنی

شواهد حاکی از آن است که گرده زنبور عسل از اتصال IgE به گیرنده با پذیرش زیاد FCER1 ممانعت و آزادسازی هیستامین ماستوسل و بازوفیل ها را مهار می کند (اثر ضدآلرژی) [۶۰]. احتمالاً فلاونوئیدها، استروئیدها و ترکیبات روغنی سبک در سرکوب ایمنی با گرده نقش داشته باشند.

### فعالیت ضدالتهابی

اثر ضدالتهابی گرده زنبور عسل با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی معمول قابل قیاس است. فلاونوئید، فنولیک اسید، فیتواسترول و موادی همچون آنتول مهارکننده مسیر NF-KB را مسئول این اثر می دانند [۶۱]. قابلیت حذف تورم ایجاد شده از آسیب های قلبی عروقی و کلیوی، حفاظت از کبد در برابر آسیب ناشی از تتراکلرید کربن و کاهش التهاب و بزرگی پروستات را از جمله ویژگی های خاص این ماده برشمردند. اثر مثبت بر پروستات را همچنین به عمل آنتی آندروژن گرده زنبور عسل نسبت می دهند [۶۲].

از استفاده کردن یا استفاده نکردن از این عوامل زیست فعال در مصارف دارویی، مطالعات با هدف شناخت سازوکار عمل آن‌ها، اساسی برای توسعه کاربرد محصولات زنبوری در مصارف دارو محسوب می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله از نوع مروری است و نمونه انسانی و حیوانی نداشته است.

#### حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

#### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

#### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

#### سپاسگزاری

نویسندگان از گروه علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین به خاطر راهنمایی‌های ارزنده کمال تشکر را دارند.

حیوانی نشان می‌دهد استفاده از گرده زنبور عسل، افزایش طول عمر، افزایش وزن، ازدیاد سطح هموگلوبین پلاسما و تولید و توسعه بافت‌ها با کمک ویتامین C و منیزیم را در پی دارد [۶۵]. این ویژگی‌ها به مجموعه‌ای از مواد فعال همچون اسیدهای آمینه، ویتامین‌های توکوفرول، نیاسین، تیامین، بیوتین و فولیک اسید، پلی فنول‌ها، کاروتنوئیدها، فیتواسترول‌ها و مواد معدنی نسبت داده می‌شود [۵۸].

#### اثرات جانبی

حضور ناگهانی آلاینده‌ها مانند فلزات سنگین، آفت‌کش‌ها، میوتوکسین‌ها و باکتری‌ها از خطرات بهداشتی مرتبط با مصرف گرده زنبور عسل هستند [۵۸]. علاوه بر این گرده زنبور عسل مشتق شده از *Echium vulgare*، *Symphytum officinale* و *Senecio jacobaea* ممکن است سطوح خطرناکی از آلکالوئیدهای پیرولیزیدین و خواص سمی کبدی داشته باشند. گرده بسیار آلرژیک است و عوارض آنافیلاکسی ناشی از مصرف گرده گزارش شده است. در افراد بسیار حساس آزمایش کردن گرده قبل از مصرف توصیه می‌شود [۶۶].

### بحث و نتیجه‌گیری

استفاده دارویی و بالینی از محصولات زنبوری رو به رشد است. تحقیقات بالینی در رابطه با تأثیر عسل برای بهبودی اسکار ناشی از زخم و دیابت، تأثیر ژل رویال در دیابت و آرتروز روماتوئید و تأثیر بره‌موم بر ضد عفونی و التهاب لثه صورت گرفته است. با توجه به پیچیدگی و تنوع در ترکیبات این محصولات، پیش از مصارف بالینی قابل پیش‌بینی و ایمن، نیاز به استانداردسازی احساس می‌شود. در مقابل استفاده درمانی از ترکیبات خاصی از محصولات زنبوری همچنان تأیید نشده است.

در این بررسی مروری انجام شده، برخی از ترکیبات و تأثیر آن‌ها بر مسیرهای بیوشیمیایی، سلول‌ها، اندام‌ها و استفاده احتمالی آن‌ها به عنوان درمان دارویی ارائه شد. به علاوه بر اساس مطالعات بالینی، برخی از عوامل موجود در این محصولات، احتمالاً MRJP، CAPE، 10-HDA، آرتپیلین-C، ملیتین و آپامین قابل قیاس با داروهای استاندارد هستند. با وجود این، هیچ‌کدام در پایگاه ثبت مطالعات بالینی به استثنای CAPE2، که به عنوان داروی خاص از آن استفاده نمی‌شود، گزارش نشده است.

دلایل متفاوتی برای توضیح شکاف میان بهره‌برداری بالینی از تمامی محصولات زنبوری و اجزای تشکیل دهنده آن‌ها، از جمله سمیت عامل زیست فعال، وجود دارد. روش‌های سنتز شیمیایی برای MGO و CAPE طراحی شده و در مواردی MGO مصنوعی برای تقویت خواص بهبود زخم به عسل پزشکی افزوده شده است [۶۷]. روش تخلیص 10-HDA از ژل رویال، آرتپیلین-C از بره‌موم و استفاده دارویی از آن‌ها نیز طراحی شده است [۶۸]. صرف نظر

## References

- [1] Molan PC. Why honey is effective as a medicine: 1. Its use in modern medicine. *Bee World*. 1999; 80(2):80-92. [DOI:10.1080/0005772X.1999.11099430]
- [2] Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez J. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*. 2008; 73(9):R117-24. [DOI:10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x] [PMID]
- [3] Makino J, Ogasawara R, Kamiya T, Hara H, Mitsugi Y, Yamaguchi E, et al. Royal Jelly constituents increase the expression of extracellular superoxide dismutase through histone acetylation in monocytic THP-1 cells. *J Nat Prod*. 2016; 79(4):1137-43. [DOI:10.1021/acs.jnatprod.6b00037] [PMID]
- [4] Chua LS, Lee JY, Chan GF. Characterization of the proteins in honey. *Anal Lett*. 2015; 48(4):697-709. [DOI:10.1080/00032719.2014.952374]
- [5] Kubota M, Tsuji M, Nishimoto M, Wongchawalit J, Okuyama M, Mori H, et al. Localization of  $\alpha$ -glucosidases I, II, and III in organs of European honeybees, *Apis mellifera* L., and the origin of  $\alpha$ -glucosidase in honey. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004; 68(11):2346-52. [DOI:10.1271/bbb.68.2346] [PMID]
- [6] Di Girolamo F, D'Amato A, Righetti PG. Assessment of the floral origin of honey via proteomic tools. *J Proteomics*. 2012; 75(12):3688-93. [DOI:10.1016/j.jprot.2012.04.029] [PMID]
- [7] Candiracci M, Piatti E, Dominguez-Barragán M, García-Antrás D, Morgado B, Ruano D, et al. Anti-inflammatory activity of a honey flavonoid extract on lipopolysaccharide-activated N13 microglial cells. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(50):12304-11. [DOI:10.1021/jf302468h] [PMID]
- [8] Molan PC, Rhodes T. Honey: A biologic wound dressing. *Wounds*. 2015; 27(6):141-51. [PMID]
- [9] Okamoto I, Taniguchi Y, Kunikata T, Kohno K, Iwaki K, Ikeda M, et al. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sci*. 2003;73(16):2029-45. [DOI:10.1016/S0024-3205(03)00562-9]
- [10] Mesaik MA, Dastagir N, Uddin N, Rehman K, Azim MK. Characterization of immunomodulatory activities of honey glycoproteins and glycopeptides. *J Agric Food Chem*. 2014; 63(1):177-84. [DOI:10.1021/jf505131p] [PMID]
- [11] Ranzato E, Martinotti S, Burlando B. Epithelial mesenchymal transition traits in honey-driven keratinocyte wound healing: Comparison among different honeys. *Wound Rep Regen*. 2012; 20(5):778-85. [DOI:10.1111/j.1524-475X.2012.00825.x] [PMID]
- [12] Majtan J, Bohova J, Garcia-Villalba R, Tomas-Barberan FA, Madakova Z, Majtan T, et al. Fir honeydew honey flavonoids inhibit TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 expression in human keratinocytes: A new action of honey in wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2013; 305(7):619-27. [DOI:10.1007/s00403-013-1385-y] [PMID]
- [13] Petretto GL, Cossu M, Alamanni MC. Phenolic content, antioxidant and physico-chemical properties of Sardinian monofloral honeys. *Int J Food Sci Technol*. 2015; 50(2):482-91. [DOI:10.1111/ijfs.12652]
- [14] Biluca FC, de Gois JS, Schulz M, Braghini F, Gonzaga LV, Maltez HF, et al. Phenolic compounds, antioxidant capacity and bioaccessibility of minerals of stingless bee honey (*Meliponinae*). *J Food Compos Anal*. 2017; 63:89-97. [DOI:10.1016/j.jfca.2017.07.039]
- [15] Jaganathan SK, Mandal M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: A review. *J Biomed Biotechnol*. 2009; 2009(830616):1-13. [DOI:10.1155/2009/830616] [PMID] [PMCID]
- [16] Abubakar M, Abdullah W, Sulaiman S, Suen A. A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(11):15054-73. [DOI:10.3390/ijms131115054] [PMID] [PMCID]
- [17] Kassi E, Chinou I, Spilioti E, Tsiapara A, Graikou K, Karabournioti S, et al. A monoterpene, unique component of thyme honeys, induces apoptosis in prostate cancer cells via inhibition of NF-Kb activity and IL-6 secretion. *Phytomed*. 2014; 21(11):1483-9. [DOI:10.1016/j.phymed.2014.04.032] [PMID]
- [18] Silici S, Atayoglu AT. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. *Food and Chem Toxicol*. 2015; 86:282-90. [DOI:10.1016/j.fct.2015.10.018] [PMID]
- [19] Larsen L, Joyce NI, Sansom CE, Cooney JM, Jensen DJ, Perry NB. Sweet poisons: Honeys contaminated with glycosides of the neurotoxin tutin. *J Nat Prod*. 2015; 78(6):1363-9. [DOI:10.1021/acs.jnatprod.5b00241] [PMID]
- [20] Islam M, Khalil M, Gan SH. Toxic compounds in honey. *J App Toxicol*. 2014; 34(7):733-42. [DOI:10.1002/jat.2952] [PMID]
- [21] Sun C, Wu Z, Wang Z, Zhang H. Effect of ethanol/water solvents on phenolic profiles and antioxidant properties of Beijing propolis extracts. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015(595393):1-9. [DOI:10.1155/2015/595393] [PMID] [PMCID]
- [22] Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Mol*. 2014; 19(12):19610-32. [DOI:10.3390/molecules191219610] [PMID] [PMCID]
- [23] Wagh VD. Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci*. 2013; 2013(308249):1-11. [DOI:10.1155/2013/308249] [PMID] [PMCID]
- [24] Gao W, Wu J, Wei J, Pu L, Guo C, Yang J, et al. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. *J Clin Biochem Nut*. 2014; 55(1):7-10. [DOI:10.3164/jcbs.13-70] [PMID] [PMCID]
- [25] Wang LC, Chu KH, Liang YC, Lin YL, Chiang BL. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nuclear factor- $\kappa$ B and protein kinase B signalling pathways and induces caspase-3 expression in primary human CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160(2):223-32. [DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04067.x] [PMID] [PMCID]
- [26] Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Exp Therap Med*. 2015; 9(5):1582-8. [DOI:10.3892/etm.2015.2346] [PMID] [PMCID]
- [27] Li L, Sun W, Wu T, Lu R, Shi B. Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory

- responses in human gingival fibroblasts via NF- $\kappa$ B and PI3K/Akt signaling pathway. *Euro J Pharmacol.* 2017; 794:61-8. [DOI:10.1016/j.ejphar.2016.11.003] [PMID]
- [28] Afsharpour F, Hashemipour S, Khadem-Haghighian H, Koushan Y. Effects of Iranian propolis on glucose metabolic changes, inflammatory factors, liver enzymes levels in type 2 diabetic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Nut Sci Diet.* 2017; 3(2):1-6.
- [29] Bretz WA, Paulino N, Nör JE, Moreira A. The effectiveness of propolis on gingivitis: A randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2014; 20(12):943-8. [DOI:10.1089/acm.2013.0431] [PMID] [PMCID]
- [30] Martinotti S, Ranzato E. Propolis: A new frontier for wound healing? *Burn Trauma.* 2015; 3:9. [DOI:10.1186/s41038-015-0010-z] [PMID] [PMCID]
- [31] Khadem HH, Koushan Y, Aagharzadeh A. Treatment of diabetic foot ulcer with Propolis and Olive oil: A case report. *Knowledge and Health.* 2012; 6(4):35-8. [In Persian]
- [32] Iyyam Pillai S, Palsamy P, Subramanian S, Kandaswamy M. Wound healing properties of Indian Propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharm Biol.* 2010; 48(11):1198-206. [DOI:10.3109/13880200903578754] [PMID]
- [33] Batista LLV, Campesatto EA, Assis MLBd, Barbosa APF, Grillo LAM, Dornelas CB. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. *Rev Colé Bras Cirur.* 2012; 39(6):515-20. [DOI:10.1590/S0100-69912012000600012] [PMID]
- [34] Boisard Sv, Le Ray AM, Gatto J, Aumond MC, Blanchard P, Derbré Sv, et al. Chemical composition, antioxidant and anti-AGEs activities of a French poplar type propolis. *J Agric Food Chem.* 2014; 62(6):1344-51. [DOI:10.1021/jf4053397] [PMID]
- [35] Yilmaz UC, Bagca BG, Karaca E, Durmaz A, Durmaz B, Aykut A, et al. Evaluation of the miRNA profiling and effectiveness of the Propolis on B-cell acute lymphoblastic leukemia cell line. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84:1266-73. [DOI:10.1016/j.bi-oph.2016.10.056] [PMID]
- [36] Catchpole O, Mitchell K, Bloor S, Davis P, Suddes A. Anti-proliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds vs human colorectal adenocarcinoma cells. *Fito-terapia.* 2015; 106:167-74. [DOI:10.1016/j.fitote.2015.09.004] [PMID]
- [37] Khoram NM, Bigdeli B, Nikoofar A, Goliaei B. Caffeic acid phenethyl ester increases radiosensitivity of Estrogen receptor-positive and-negative breast cancer cells by prolonging radiation-induced DNA damage. *J Breast Cancer.* 2016; 19(1):18-25. [DOI:10.4048/jbc.2016.19.1.18] [PMID] [PMCID]
- [38] Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Canini A. Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and Bax activation in B16-F1 and A375 melanoma cells. *Int J Oncol.* 2011; 38(2):473-83. [DOI:10.3892/ijo.2010.876] [PMID]
- [39] Alday E, Valencia D, Carre-o AL, Picerno P, Piccinelli AL, Rastrelli L, et al. Apoptotic induction by pinobanksin and some of its ester derivatives from Sonoran propolis in a B-cell lymphoma cell line. *Chemico-Biol Interact.* 2015; 242:35-44. [DOI:10.1016/j.cbi.2015.09.013] [PMID]
- [40] Walgrave SE, Warshaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis.* 2005; 16(4):209-15. [DOI:10.1097/01206501-200512000-00004] [PMID]
- [41] Melliou E, Chinou I. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece. *J Agric Food Chem.* 2005; 53(23):8987-92. [DOI:10.1021/jf051550p] [PMID]
- [42] Tamura S, Amano S, Kono T, Kondoh J, Yamaguchi K, Kobayashi S, et al. Molecular characteristics and physiological functions of major royal jelly protein 1 oligomer. *Proteomics.* 2009; 9(24):5534-43. [DOI:10.1002/pmic.200900541] [PMID]
- [43] Li XA, Huang C, Xue Y. Contribution of lipids in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly to health. *J Med Food.* 2013; 16(2):96-102. [DOI:10.1089/jmf.2012.2425] [PMID]
- [44] Siavash M, Shokri S, Haghighi S, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int Wound J.* 2015; 12(2):137-42. [DOI:10.1111/iwj.12063] [PMID]
- [45] Kimura M, Kimura Y, Tsumura K, Okihara K, Sugimoto H, Yamada H, et al. 350-kDa royal jelly glycoprotein (apisin), which stimulates proliferation of human monocytes, bears the  $\beta$ 1-3galactosylated N-glycan: Analysis of the N-glycosylation site. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003; 67(9):2055-8. [DOI:10.1271/bbb.67.2055] [PMID]
- [46] Majtán J, Kováčová E, Bíliková K, Šimúth J. The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein- on TNF $\alpha$  release. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6(2):269-78. [DOI:10.1016/j.intimp.2005.08.014] [PMID]
- [47] Arzi A, Houshmand G, Goudarzi M, Khadem Haghighian H, Rashidi Nooshabadi M. Comparison of the analgesic effects of royal jelly with morphine and aspirin in rats using the formalin. *J Babol Univ Med Sci.* 2015;17(2):50-6.
- [48] Sugiyama T, Takahashi K, Kuzumaki A, Tokoro S, Neri P, Mori H. Inhibitory mechanism of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid (royal jelly acid) against lipopolysaccharide-and interferon- $\beta$ -induced nitric oxide production. *Inflamm.* 2013; 36(2):372-8. [DOI:10.1007/s10753-012-9556-0] [PMID]
- [49] Dzopalic T, Vucevic D, Tomic S, Djokic J, Chinou I, Colic M. 3, 10-Dihydroxy-decanoic acid, isolated from royal jelly, stimulates Th1 polarising capability of human monocyte-derived dendritic cells. *Food Chem.* 2011; 126(3):1211-7. [DOI:10.1016/j.foodchem.2010.12.004]
- [50] Sugiyama T, Takahashi K, Tokoro S, Gotou T, Neri P, Mori H. Inhibitory effect of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid on LPS-induced IL-6 production via reducing I $\kappa$ B- $\zeta$  expression. *Innate Immun.* 2012; 18(3):429-37. [DOI:10.1177/1753425911416022] [PMID]
- [51] Wang J, Zhang W, Zou H, Lin Y, Lin K, Zhou Z, et al. 10-Hydroxy-2-decenoic acid inhibiting the proliferation of fibroblast-like synoviocytes by PI3K-AKT pathway. *Int Immunopharmacol.* 2015; 28(1):97-104. [DOI:10.1016/j.intimp.2015.05.036] [PMID]
- [52] Guo H, Kouzuma Y, Yonekura M. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein.

- Food Chem. 2009; 113(1):238-45. [DOI:10.1016/j.foodchem.2008.06.081]
- [53] Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomed Res.* 2007; 28(5):261-6. [DOI:10.2220/biomedres.28.261] [PMID]
- [54] Hirakawa A, Shimizu K, Fukumitsu H, Soumiya H, Iinuma M, Furukawa S. 2-Decenoic acid ethyl ester, a derivative of unsaturated medium-chain fatty acids, facilitates functional recovery of locomotor activity after spinal cord injury. *Neurosci.* 2010; 171(4):1377-85. [DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.004] [PMID]
- [55] Fan P, Han B, Feng M, Fang Y, Zhang L, Hu H, et al. Functional and proteomic investigations reveal major royal jelly protein 1 associated with anti-hypertension activity in mouse vascular smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2016; 6:30230. [DOI:10.1038/srep30230] [PMID] [PMCID]
- [56] Takikawa M, Kumagai A, Hirata H, Soga M, Yamashita Y, Ueda M, et al. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a unique medium-chain fatty acid, activates 5'-AMP-activated protein kinase in L6 myotubes and mice. *Mol Nut Food Res.* 2013; 57(10):1794-802. [DOI:10.1002/mnfr.201300041] [PMID]
- [57] Komosinska-Vassev K, Olczyk P, Kaźmierczak J, Mencner L, Olczyk K. Bee pollen: Chemical composition and therapeutic application. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015(297425):1-6. [DOI:10.1155/2015/297425] [PMID] [PMCID]
- [58] Denisow B, Denisow-Pietrzyk M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: A review. *J Sci Food Agric.* 2016; 96(13):4303-9. [DOI:10.1002/jsfa.7729] [PMID]
- [59] Llinskens H, Jorde W. Pollen as food and medicine- A review. *Econ Bot.* 1997; 51(1):78-86. [DOI:10.1007/BF02910407]
- [60] Moita E, Sousa C, Andrade PB, Fernandes F, Pinho BR, Silva LR, et al. Effects of echium plantagineum L. bee pollen on basophil degranulation: Relationship with metabolic profile. *Mol.* 2014; 19(7):10635-49. [DOI:10.3390/molecules190710635] [PMID] [PMCID]
- [61] Choi EM. Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (*Pinus densiflora*) pollen extract. *Phytothe Res.* 2007; 21(5):471-5. [DOI:10.1002/ptr.2103] [PMID]
- [62] Rzepecka-Stojko A, Pilawa B, Ramos P, Stojko J. Antioxidative properties of bee pollen extracts examined by EPR spectroscopy. *J Apic Sci.* 2012; 56(1):23-31. [DOI:10.2478/v10289-012-0003-0]
- [63] Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feás X, Estevinho LM. Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food Chem Toxicol.* 2014; 63:233-9. [DOI:10.1016/j.fct.2013.11.010] [PMID]
- [64] Ghoshal K, Saoji A. Phytochemical screening of the pollen of some selected plants with antidiabetic properties. *Aust J Basic App Sci.* 2013; 7(7):105-9.
- [65] Attia Y, Al-Hanoun A, Tag El-Din A, Bovera F, Shewika Y. Effect of bee pollen levels on productive, reproductive and blood traits of NZW rabbits. *J Anim Physiol Anim Nut.* 2011; 95(3):294-303. [DOI:10.1111/j.1439-0396.2010.01054.x] [PMID]
- [66] Jagdis A, Sussman G. Anaphylaxis from bee pollen supplement. *Can Med Ass J.* 2012; 184(10):1167-9. [DOI:10.1503/cmaj.112181] [PMID] [PMCID]
- [67] Wardell MR, Sabacinski KA. Wound healing compositions involving medicinal honey, mineral ions, and methylglyoxal, and methods of use. Washington: United States patent application; 2016.
- [68] Iinuma M, Furukawa S, Naiki M, Matsumoto T, Higashiura K. Trans-2-decenoic acid derivative and drug containing same. Washington: United States Patent Application; 2016.