

بره موم و سیستم ایمنی

مقصود بشارتی*، مونا افتخاری

استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی اهر، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
دانشجوی کارشناسی ارشد گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی اهر، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

m_besharati@hotmail.com

چکیده

بره موم قرن‌ها به‌طور تجربی استفاده می‌شده و همیشه به عنوان عامل سیستم ایمنی ذکر شده است. در سال‌های اخیر، آزمایش‌های انجام یافته در شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن، اطلاعات جدیدی را در رابطه با مکانیسم عملکرد آن فراهم آورده است. در این مقاله اطلاعات پژوهش‌های مختلف گردآوری شده است که تمرکز آن روی ترکیب شیمیایی و منابع گیاه‌شناسی، اثر فصلی روی ویژگی‌های ترکیبی و زیستی آن، ویژگی‌های ضد توموری و سیستم ایمنی آن با در نظر گرفتن اثرات آن روی تولید پادتن و روی سلول‌های متفاوت سیستم ایمنی، شامل پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی بوده است. عملکرد محرک آن روی فعالیت لیتیک سلول‌های کشنده طبیعی بر علیه سلول‌های تومور و روی تولید پادتن نشان داده شده است. اثرات ممانعتی بره موم روی تکثیر لنفاوی می‌تواند با خصوصیت ضد التهابی آن مربوط باشد. به دلیل این‌که انسان‌ها، بره موم را برای هدف‌های مختلف استفاده کرده و تولیدات حاوی بره موم وارد بازار شده‌اند، آگاهی از ویژگی‌های بر پایه علمی نه تنها جلب توجه دانش‌گهیان بوده، بلکه برای کسانی که از بره موم استفاده می‌کردند، مهم است. این بررسی یک دید جدیدی را برای تحقیق روی ویژگی‌های بیولوژیکی بره موم، مخصوصاً روی سیستم ایمنی باز می‌کند.

کلمات کلیدی: بره موم، سیستم ایمنی، ویژگی ضد توموری

مقدمه

فروشگاه‌های غذای سالم وارد بازار شده است. رویکرد داروسازی سنتی که با روش‌های زیستی و شیمیایی ترکیب شده، ممکن است مدارک داروشناسی مفیدی را فراهم آورد. بنابراین این بررسی کمک می‌کند تا در مورد ترکیب شیمیایی و منابع گیاهی آن به‌همراه مکانیسم‌های عملی این محصولی که توسط زنبور تولید می‌شود، روی سیستم ایمنی و بر علیه

در دهه‌های اخیر بره موم علاقه محققان را به‌خاطر داشتن چندین ویژگی‌های زیستی و دارویی مثل ویژگی‌های سیستم ایمنی، ضد توموری، ضد میکروبی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان، در میان دیگر ویژگی‌ها به خود جلب کرده است. گذشته از این، محصولات حاوی بره موم به‌شدت به‌وسیله صنعت دارویی و

سلول‌های توموری بحث شود. بره موم، به هیچ‌وجه یک کشف جدید نمی‌باشد. استفاده از بره موم به دوره‌های باستانی، حداقل ۳۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بر می‌گردد و از آن به عنوان دارو در پزشکی عمومی و محلی در بسیاری از قسمت‌های جهان هم به صورت داخلی و هم به صورت خارجی استفاده می‌شد. مصریان، یونانیان و رومی‌ها استفاده از بره موم را به‌خاطر خصوصیت‌های شفابخشی عمومی و برای معالجه بعضی از زخم‌های پوستی گزارش کرده‌اند. بره موم به‌خاطر عامل ضد التهابی و برای معالجه جراحات و زخم‌ها مشهور شده است. مصریان باستانی از آن برای مومیایی کردن مردگان‌شان استفاده می‌کردند و اخیراً از آن بیشتر در طول جنگ بوئر برای درمان زخم‌ها و بازسازی بافت استفاده می‌کردند. با این حال استفاده از آن تا به امروز در درمان‌ها و محصولات شخصی ادامه یافته و لیست خصوصیات و موارد کاربرد آن بی‌پایان است. هنوز بره موم یکی از درمان‌های متداول در ایالت‌های بالکان است و بره موم تنها موردی بوده است که دانشمندان در دهه‌های اخیر به بررسی ویژگی‌های زیستی و اجزای تشکیل دهنده آن پرداخته‌اند (۸).

بره موم یک ماده صمغی است که به‌وسیله زنبورها از جوانه و مواد مترشحه از گیاهان جمع‌آوری می‌شود، و در حضور آنزیم‌های زنبور تغییر شکل داده می‌شود. رنگ آن از سبز و قرمز تا قهوه‌ای سوخته متغیر است. بره موم بوی خاصی دارد و ویژگی‌های چسبی نشان می‌دهد، به‌خاطر این‌که به‌شدت با روغن‌ها و پروتئین‌های پوستی واکنش می‌دهد. به‌طور عمومی، بره موم در حالت طبیعی از ۳۰ درصد موم، ۵۰ درصد رزین و بلسان (مرهم) گیاهی، ۱۰ درصد روغن‌های

ضروری و معطر، ۵ درصد دانه‌های گرده و دیگر مواد تشکیل شده است (۱۳).

از نظر ریشه‌شناسی لغات، کلمه یونانی Propolis (بره موم)، Pro به‌معنی برای یا در دفاع و polis به‌معنی شهر، یعنی دفاع از کندو. زنبورها از آن برای موم کردن سوراخ‌ها در شانه عسل‌شان، صاف کردن دیوارهای داخلی، بعلاوه برای پوشش دادن لاشه‌های مزاحمی که در داخل کندو مرده‌اند، به‌منظور جلوگیری از تجزیه آن‌ها، استفاده می‌کنند. همچنین بره موم به‌علت داشتن خصوصیات ضد میکروبی و اثر ضدعفونی، از گروهی از بیمارها از زنبور حمایت می‌کند (۴۴).

دادن بره موم به موش یا انسان، به نظر نمی‌رسد که اثرات جانبی داشته باشد. طبق گفته Burdock (۱۳) بره موم غیرسمی است و محدوده DL 50 آن بین ۲ تا ۷/۳ گرم بر کیلوگرم در موش است. این نویسنده پیشنهاد می‌کند که غلظت امن برای انسان می‌تواند از ۱/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز و یا حدوداً ۷۰ میلی‌گرم در روز باشد. بعد از درمان موش‌ها با غلظت‌های مختلف بره موم (۱، ۳ و ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) (عصاره‌های متفاوت آبی یا اتانول)، و اجرای آن در زمان‌های مختلف (۳۰، ۹۰ و ۱۲۰ روز)، هیچ تغییر قابل‌توجهی در غلظت‌های کلی لیپیدها، تری‌گلیسیریدها، کلسترول‌ها و کلسترول‌های HDL، فعالیت ویژه AST (آسپاراتات آمینو ترانسفراز) و LDH مشاهده نشد. وزن بدن موش‌ها در تمام این پروتکل اندازه‌گیری شد و دادن بره موم به آن‌ها هیچ تغییری در وزن آن‌ها ایجاد نکرد. Caesta و همکاران (۱۷) تغییر در میزان مرگ و میر و رشد آن‌ها بعد از

"بشارتی و افتخاری، بره موم و سیستم ایمنی"

مصرف روزانه بره موم در رژیم غذایی آن‌ها در طول ۶ هفته مشاهده نکردند.

اگرچه تعداد خیلی کمی از موارد آلرژی بره مومی و درماتیت (آماس پوست) تماسی، گزارش شده است (متفاوت از آلرژی متداول نسبت به عسل که شامل آلرژی‌هایی است که از گل‌ها مشتق می‌شود). زنبورداران معمولاً نسبت به بره موم حساسیت نشان می‌دهند، عصاره‌های آبی و اتانولی بره موم دارای عملکرد ضد آلرژی هستند که مانع آزادسازی هیستامین در سلول‌های مست صفاقی موش می‌شود. با این وجود، در غلظت‌های بالا (۳۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر)، بره موم مستقیماً سلول‌های مست را فعال کرده، آزادسازی تعدیل‌کننده القایی که می‌تواند به فرآیندهای آلرژی در اشخاص حساس به بره موم پیوند بخورد را تقویت می‌کند (۳۹).

اخیراً، وجود ذرات رادیواکتیو در نمونه‌های بره موم مورد بررسی قرار گرفته است. آن‌جایی که این ذرات ممکن است در خاک متمرکز باشند، باعث آلودگی گیاهان، حشرات و محصولات آن‌ها و در نتیجه موجب آلودگی انسان شود. سزیم (CS) در نمونه‌ها یافت نشده و تنها ذرات رادیواکتیوی مثل پتاسیم (K₄₀) و بریلیم (Be₇) یافت شد. این اطلاعات پیشنهاد می‌کنند که بره موم ممکن است به‌عنوان یک شاخص آلودگی زیست محیطی به منظور دریافت زنجیره خاک-گیاه-زنبور-بره موم مورد مطالعه قرار گرفته شود (۳۷).

خاصیت ضد میکروبی بره موم به‌طور وسیع مورد بررسی واقع شده است و چندین نویسنده عملکرد ضد باکتریایی آن را نشان داده‌اند. Fernandes و همکاران (۲۱) عملکرد ضد باکتریایی بره موم را که

به‌وسیله زنبورهای عسل آفریقایی تولید شده، در مقایسه با بره موم تولید شده بوسیله زنبورهای بی‌نیش (از تیره Meliponae) مورد بررسی قرار دادند. بره موم تولید شده بوسیله Partamona, Melipona فعالیت مشابهی با آن که توسط *Apis mellifera* تولید شده داشت. همچنین بره موم فعالیت‌های ضد ویروسی و فعالیت‌های ضد انگلی را نشان می‌دهد.

روش‌های عصاره‌گیری بره موم ممکن است روی فعالیت آن تاثیر داشته باشد، به‌علت این‌که حلال‌های مختلف، اجزای تشکیل‌دهنده مختلفی را حل کرده و استخراج می‌کند. متداولترین عصاره‌های استفاده شده در آزمایش‌های زیستی، اتانول با غلظت‌های متفاوت، متانول و آب است. ترکیب شیمیایی آن خیلی پیچیده است. بیش از ۳۰۰ عنصر تا به حال شناخته شده است و ترکیب آن به منبع گیاهی و گیاهان محلی بستگی دارد. علاوه بر این، ترکیبات بره موم کاملاً متغیر است که برای استفاده دارویی و استانداردسازی ایجاد مشکل می‌کند (۱۸).

نمونه‌های بره موم جمع‌آوری شده از مکان‌های مختلف، بوسیله کروماتوگرافی گازی (GC)، کروماتوگرافی گازی-طیف سنجی جرم (GC-MS) و کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) تجزیه و تحلیل شد، و مشخص شد که اجزاء اصلی آن ترکیبات فنلی (فلاونوئیدها، اسیدهای آروماتیک و بنزوپیرانز) و دی و تری ترپن‌ها و روغن‌های ضروری در میان اجزاء دیگر است. فلاونوئیدها به مقدار کمی در بره موم‌های برزیلی موجود هستند (کامفرید ۵ و ۶ و ۷-هیدروکسید دارای سه بنیان هیدروکسیل ۳ و ۴ و دی متوکسی فلاون، آروماددرین ۴، متیل اتر)؛ یک اسید

کوماریک P و دو تا بنزو پیرنه: Z2, E, ۲- دی متیل- ۶ کربواتیل- ۸ پرنیل- ۲H- بنزو پیرنه؛ روغن‌های ضروری (اسپاتولنول، (۶E و ۲Z) فارنسول، بنزیل بتروت و استوفنون)؛ اسیدهای آروماتیک (اسید دی هیدروسینامیک، اسید کوماریک P، فرولیک اسید، اسید کافئیک، که در بره موم‌های درخت صنوبر متداول هستند، ۳ و ۵- دی پرنیل- P- اسید کوماریک، ۲ و ۲- دی متیل- ۶- کربوکسی- اتیل- ۸- پرنیل- ۲H- ۱- بنزو پیرنه)؛ دی و تری ترپنز در میان دیگر اجزاء شناسایی شده‌اند.

در منطقه معتدل نیمکره شمالی زنبورها بره موم را تنها در تابستان شامل اواخر بهار و اوایل پاییز جمع‌آوری می‌کنند. در برزیل جمع‌آوری بره موم در تمام سال ادامه می‌یابد و تغییرات فصلی می‌تواند مورد انتظار باشد. این جنبه یک کاربرد عملی دارد. بره موم می‌تواند در طول فصل‌ها با غلظت‌های بالا از لحاظ ترکیبات فعال بیولوژیکی جمع‌آوری شود. بنابراین، بره موم تولید شده توسط زنبورهای آفریقایی (با نام *Apis mellifera L.*) و زنبورهای ایتالیایی (با نام *Apis mellifera ligustica*) در تمام سال به‌منظور آنالیز ساختار و وضع طبیعی آن و همچنین برای مقایسه فعالیت‌های آن در آزمایش‌های زیستی متفاوت مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات نشان داد که تغییرات فصلی در ترکیبات بره موم معنی‌دار نیستند و عمدتاً کمی است. این حقیقت نشان می‌دهد که زنبورها، بره موم را از گروه یکسان گیاهی، با منابع گیاهی غالب جمع‌آوری می‌کنند. همچنین، هیچ تفاوتی بین زنبورهای آفریقایی و ایتالیایی دیده نشده است، نظر به این‌که ترکیبات بره موم از لحاظ کیفی قابل شناسایی است (۶ و ۷).

ترشحات جوانه گونه‌های مختلف درخت صنوبر، منابع اصلی بره موم در مناطق معتدله، شامل اروپا، آسیا و آمریکای شمالی است. نمونه‌های جمع‌آوری شده از این مناطق، ترکیبات شیمیایی مشابهی داشتند. به‌نظر می‌رسد مهم‌ترین جزء تشکیل دهنده آن فنولیک باشد: فلاونوئیدها، اسید آروماتیک و استرهای آن‌ها. در روسیه، منبع گیاهی اصلی بره موم گونه *Betula Verrucosa Ehrhr* است و اصلی‌ترین مواد فعال بیولوژیکی فلاون و فلاونول‌ها هستند در حالی‌که در کوبا و ونزولا منبع اصلی گیاهی بره موم *Clusia spp.* است و اجزا فعال اصلی آن‌ها بنزوفنون‌های پلی‌پیرینه شده هستند (۴).

Bankova (۵) گزارش کرد که شیمی تفکیکی بره موم از منشاهای متفاوت منجر به این انتظار می‌شود که ویژگی‌های زیستی انواع بره موم، متفاوت از هم خواهد بود. بره موم دفاع زنبورها بر علیه عفونت‌ها است و فعالیت‌های ضد باکتریایی و ضد قارچ آن بیشتر به خاطر فلاونوئیدها، فلاون‌ها، اسیدهای فنولیک و استرهای آن‌ها در بره موم اروپایی است، در حالی‌که چنین فعالیت‌های در بره موم برزیلی به‌دلیل داشتن اسیدهای P-کوماریک پرنیله شده و دی‌ترپن‌ها است. این حقیقت که مواد شیمیایی متفاوت منجر به انواع مشابهی فعالیت می‌شود و حتی در بعضی موارد به اندازه یکسان، حیرت‌آور است. استانداردسازی شیمیایی به‌صورت جهانی غیرممکن خواهد بود و به همین دلیل، بررسی جزئیات اجزاء بره موم، منشا گیاهی و ویژگی‌های زیستی آن مهم هستند.

فعالیت بره موم بر روی ماکروفاژها

قبل از مشکل استانداردسازی بره موم، بزرگترین

"بشارتی و افتخاری، بره موم و سیستم ایمنی"

مشکل برای انجام آزمایش‌های ایمنی، طراحی پروتکل‌های تجربی بود. نظر به این‌که محققان غلظت‌های مختلفی از بره موم را در محیط آزمایشگاهی و در داخل بدن بعلاوه عصاره‌ها، دوره مصرف و مسیر اجرایی متفاوتی استفاده می‌کنند.

مقدار کمی از عملکرد سیستم ایمنی بره موم تا دهه ۹۰ سال ۱۹۹۰ شناخته شده است، اما در دهه اخیر مقاله‌های جدید و جالبی منتشر شده که سهم مهمی در زمینه این تحقیقات فراهم می‌کند.

در مدل‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی، تجویز مشتقات محلول در آب (WSD) بره موم (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به موش، از اثرات سیکلوفسفامید جلوگیری کرد و نرخ زنده‌مانی حیوان را افزایش داد (۱۹). همچنین این نویسندگان پیشنهاد کردند که بره موم مصونیت غیراختصاصی را به‌وسیله فعال‌سازی ماکروفاژها تنظیم می‌کند. بره موم (۱-۰/۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تولید سیتوکین (مثل $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$)، بوسیله ماکروفاژهای صفاقی موش تحریک می‌کند (۳۳). همچنین بره موم (۰/۱۵ میلی‌گرم بر گرم) قادر بود تا تولید Clg را در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن بوسیله ماکروفاژها همراه با عملکرد گیرنده مکمل به‌صورت مستقیم یا بوسیله سیتوکین‌ها تنظیم کند (۲۰). آزمایش‌ها در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهد که WSD بره موم (۶۳-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مواعی در مسیرهای جایگزین و کلاسیک سیستم مکمل ایجاد می‌کند (۲۴). $C3$ یکی از اهداف فعالیت بره موم بود، و فلاونوئیدها و ترکیبات فنولیک به عنوان ترکیبات ضد مکملی اصلی آن اشاره شده بود (۲۲).

مشخص شده است که شش ترکیب استخراج شده از بره موم، به عنوان مشتقات اسید کافویلکونیک شناخته شده که تحرک و انتشار ماکروفاژها را افزایش می‌دهد (۴۹). با گذاشتن ماکروفاژها در معرض تعداد مختلفی از محرک‌ها (مثل میکروارگانیزم‌ها و تولیداتشان) پادتن‌ها یا آنتی‌ژن‌ها، فوربول میرسینات استات (PMA)، Con A، کمپلکس‌های ایمنی، لوکوترین، پتیدکموناکتیک FMLP، سیتوکین‌ها ممکن است به تغییرات متابولیکی بیشتر، مثل تولید حدواسط‌های اکسیژن نتیجه دهد. تولید چنین گونه‌های واکنشی، یکی از مکانیسم‌هایی است که به‌وسیله آن ماکروفاژها میکروب‌کش ظاهر می‌شود.

NADPH اکسیداز، اکسیژن مولکولی را به آنیون سوپراکسید (O_2^-) کاهش می‌دهد و انفجار تنفسی با مصرف بالای اکسیژن برابر می‌شود (۲۵). آنیون سوپر اکسید، پیشگام دیگر واسطه‌های اکسیژن واکنشی است که شامل رادیکال هیدروکسیل (OH)، هیپوکلریت (OCl^-) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) است. اکسیدان‌های تولید شده بوسیله فاگوسیت‌ها ممکن است مولکول‌های زیستی مهم را همراه با میکروارگانیزم‌های فاگوسیده شده از بین ببرد و همچنین ممکن است با آسیب بافت مربوط به بیماری‌های التهابی درگیر شود (۳).

آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان مولکول‌هایی تعریف می‌شوند که در غلظت‌های پایین‌تر از مولکول‌های زیستی، موجب جلوگیری، محافظت یا کاهش توسعه آسیب اکسیداتیو می‌شوند، به‌عنوان مثال پراکسید گلووتاتیون، کاتالیز و سوپراکسید دیسموتاز. دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها، مثل اسید اسکوربیک (ویتامین C) و توکوفرول

(ویتامین E) آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی هستند. بنابراین، یک تعادل حساس بین تولید و تخریب عوامل اکسیدانی وجود دارد که ممکن است برای ارگانسیم مفید و یا زیان‌آور باشد (۳۶).

ارزیابی اثرات بره موم در محیط آزمایشگاهی بر روی واکنش ماکروفاژها نشان می‌دهد که ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بره موم تولید H_2O_2 را به‌وسیله این سلول‌ها افزایش داد (۳۸). Ivanovska و همکاران (۲۳) اثرات کمپلکس اسیدهای کافئیک و سینامیک با لیزین را با نسبت مولی ۱:۲ مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که اسید سینامیک تولید H_2O_2 را به‌وسیله ماکروفاژهای صفافی مهار می‌کند درحالی‌که اسید کافئیک تولید آن را تحریک می‌کند. Simoes و همکاران (۴۸)، همچنین در آزمایش‌های نورتابی شیمیایی با نوتروفیل خرگوش، اثر مهارکنندگی بره موم (۲۵-۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و بعضی از اجزاء آن روی آنیون سوپر اکسید تولید شده به‌وسیله این سلول‌ها مشاهده کردند. این نتایج به‌خاطر انفجار تنفسی که منجر به ماندگاری بعضی آنتی‌ژن‌ها در میزبان می‌شود، جالب توجه است. با این وجود، مکانیسم عملی بره موم بر روی تولید رادیکال آزاد به‌وسیله ماکروفاژها هنوز نامشخص است (۱۷).

دیگر نشان دهنده فعال‌سازی ماکروفاژ، تولید اکسید نیتریک (NO) از آرژنین L به‌وسیله نیتریک اکسید سنتاز (NOS) است (۳۶). NO مکانیسم مهم میکروب‌کشی ماکروفاژها برای مهار سنتز DNA، تنفس میتوکندریایی و انتقال فعال در غشاء باکتریایی و قارچی است (۲۸). علاوه بر آن، NO همچنین انتقال‌دهنده عصبی مهم، گشاد کننده عروق و تعدیل

کننده سلولی ترمیم بافتی است (۱۵).

بره موم (۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تولید NO را به‌وسیله ماکروفاژهای صفافی مهار می‌کند (۳۸). Moriyasu و همکاران (۳۴) مشاهده کردند که بره موم (۲/۰-۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تولید NO را به‌وسیله ماکروفاژهای LPS تحریک شده مهار کرد، و Krol و همکاران (۲۵) این تاثیر را به فلاونوئیدها ($10-5 \mu M$) ارتباط دادند. Hu و همکاران (۲۰۰۵) عملکرد عصاره‌های اتانولی و آبی بره موم (۱ میلی‌لیتر بر ۱۰۰ گرم) را در یک مدل موشی به‌شدت عفونی ارزیابی کردند و تایید کردند که هر دو عصاره تولید NO را مهار می‌کند.

بعد از درمان موش با بره موم (۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت سه روز متوالی، ماکروفاژهای صفافی در محیط آزمایشگاهی با انتی‌فرون گاما فعال سازی شد، و تولید H_2O_2 و NO در مقایسه با سلول‌های غیرفعال شده افزایش داده شد (۳۸). این حقیقت پیشنهاد می‌کند که درمان با بره موم، ماکروفاژها را به سمت یک پاسخ‌گویی برتر نسبت به محرکی مثل $IFN-\gamma$ هدایت می‌کند. با این وجود، بسته به غلظت آن (۱۰، ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ماکروفاژهای حیوانات درمان نشده با بره موم که در محیط آزمایشگاهی با $IFN-8$ تحریک شده، یک مهار کنندگی را در تولید H_2O_2 و NO نشان می‌دهد.

اثرات بره موم روی ماکروفاژهای موش BALBC که در معرض استرس بی‌حرکتی قرار گرفته، همراه با اثر آن روی آنالیز آسیب‌شناسی غده تیموس، مغز استخوان، طحال و غدد فوق کلیوی مورد تجزیه قرار گرفته شد. موش تحت استرس قرار گرفته، تولید

"بشارتی و افتخاری، بره موم و سیستم ایمنی"

بالایی از H_2O_2 را به وسیله ماکروفاژهای صفاقی نشان می‌دهد و درمان بره مومی (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تولید H_2O_2 را تقویت می‌کند و تولید NO را به وسیله این سلول‌ها مهار می‌کند. آنالیز آسیب‌شناسی موش تحت استرس قرار گرفته، هیچ تغییری را در تیموس، مغز استخوان و غدد فوق کلیوی نشان نمی‌دهد، اما یک افزایش در مرکز نمودار طحال دیده شد. درمان بره مومی، تغییرات یافت شده در طحال موش تحت استرس قرار گرفته را بی‌اثر می‌کند.

ویژگی‌های بیولوژیکی منابع گیاهی بره موم می‌تواند بحث جدی برای استفاده آن‌ها در انسان و دامپزشکی به منظور مقایسه پتانسیل آن‌ها با فعالیت بره موم باشد. بنابراین، اثر سه منبع گیاهی اصلی بره موم در کندوی عسل (*Araucaria*، *Baccharis*، *Eucalyptus*) - ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر) بر روی فعال‌سازی ماکروفاژها تجزیه و تحلیل و تعیین اکسیژن (H_2O_2) و نیتروژن (NO) ارزیابی شد. اطلاعات پیشنهاد می‌کند که هیچ اثر وابسته با این عصاره روی تولید این متابولیت وجود ندارد (۲۷). عملکرد بره موم نتیجه‌ای از تولیدات مشتق گیاهی و عصاره‌های جدا شده از منابع گیاهی آن است که اثر یکسانی در این آزمایش نداشتند و ممکن است اثر مشارکتی داشته باشند که منجر می‌شود تا بره موم فعالیت‌های دارویی متفاوت داشته باشد.

از آنجایی که *Baccharis tracunculifolia* DC. منبع اصلی بره موم در مناطق مد نظر مقاله است، اثر عصاره‌های آن و بعضی از مواد تشکیل دهنده تصفیه نشده روی تولید واسطه‌های اکسیژن و اکنتشی (H_2O_2) بوسیله ماکروفاژهای صفاقی موش نر BALBK نیز

تجزیه و تحلیل شد. اطلاعات نشان می‌دهند که عصاره برگ (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر)، برگ شسته شده (۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر) و ریشه (۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر) افزایش در H_2O_2 آزاد شده بوسیله ماکروفاژها را تحریک می‌کند. در میان ترکیبات جدا شده، اکسید *baccharis* و فریدلانول ($100\mu M$) تولید H_2O_2 را افزایش داد. این نتایج فعالیت تحریکی عصاره‌ها و ترکیبات جدا شده از *Baccharis dracunculifidi* را روی ماکروفاژها پیشنهاد می‌کند (۳۲). بررسی‌های بیشتر کمک خواهد کرد تا یک درک بهتری از عملکرد سیستم ایمنی این گیاه به همراه متابولیت‌های ثانویه داشته باشیم.

اثر غلظت‌های مختلف بره موم روی عملکرد قارچ‌کشی ماکروفاژها بر علیه قارچ‌های دو شکلی *Paracoccidioides brasiliensis* و عامل حرارتی *Paracoccidioidomycosis* تجزیه و تحلیل شد. این بیماری قارچی انسان یکی از متداولترین بیماری قارچی در آمریکای لاتین است و بیشتر غالب افراد آلوده دچار عفونت ریوی می‌شوند، اگرچه بعضی افراد با علائم بالینی منجر به انتشار این بیماری شدند. اطلاعات تجربی و کلینیکی نشان می‌دهند که ایمنی سلول نقش مهمی را در دفاع از میزبان بازی می‌کند، در حالی که بیشترین پادتن‌های خاص، مربوط به حادترین شکل این بیماری است. مدل‌های تجربی، نقش ماکروفاژها را در مکانیسم‌های مقاومتی بر علیه این قارچ‌ها نشان می‌دهد (۱۱).

ماکروفاژها با بره موم برزیلی و بلغاری (۲، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر ۱۰۰ میکرولیتر) انکوباتور و در ادامه با *Paracoccidioides brasiliensis* درگیر شدند. بره

موم فعالیت قارچ‌کشی ماکروفاژها را به‌طور نسبی افزایش داد و همچنین بره موم بلغاری یک افزایش نسبی در فعالیت قارچ‌کشی ماکروفاژها نشان داد و هیچ تفاوتی بین بره موم بلغاری و برزیلی دیده نشد (۳۵). از آن‌جایی که بره موم قادر بود تا ماکروفاژها را فعال کند و فعالیت قارچ‌کشی آن را افزایش دهد، یک اثر غیرمستقیم نیز ممکن است فرض شود.

در کارهای تجربی آزمایشگاه ما استفاده از سلولهای انسان، غلظت‌های کافی از $TNF-\alpha$ به تنهایی یا همراه با اثر مشارکتی $IFN-\gamma$ به‌طور قابل‌توجهی فعالیت قارچ‌کشی این سلول‌ها را افزایش داد (۱۴). فرآیند بیگانه‌خواری پیچیده و شامل اتصال هدف به سطح ماکروفاژها و مصرف آن است که معمولاً به اصطلاح انفجار اکسیداتیو را به راه می‌اندازد. عملکرد بره موم می‌تواند به‌وسیله افزایش مستقیم رهایی مواد قارچ‌کش بوسیله ماکروفاژ است. بعلاوه چنین متابولیت‌های اکسیژن و نیتروژن شامل تولید مقداری از سیتوکین‌های التهابی است.

اطلاعات نشان می‌دهد که فعالیت باکتری‌کشی ماکروفاژها، با استفاده از نسبت‌های متفاوت ماکروفاژ به باکتری و غلظت‌های متفاوت بره موم ممکن است از طریق واسطه‌های نیتروژن و اکسیژن اتفاق افتاده باشد (۳۹). با این‌وجود، باید نقش مسیر دیگر مکانیسم‌های میکروب‌کشی بیشتر مورد بررسی واقع شود. ذکر این مطلب مهم است که هیچ اثرات اتانولی (حلال بره موم) در تمام آزمایش‌های سیستم ایمنی در گروه ما مشاهده نشد.

فعالیت بره موم روی لنفوسیت‌ها و تولید پادتن

تصور می‌شد که عملکرد سیستم ایمنی عمدتاً در برابر

ماکروفاژها، بدون هیچ تأثیری روی تکثیر لنفوسیت‌ها محدود شده باشد (۱۹). با این وجود، Ivanouska و همکاران (۲۴) نشان دادند که درمان اسپلنوسیت موش بوسیله سینامیک اسید انجام گرفت. Bratter و همکاران (۱۲) اثر بره موم روی سیتوکین‌های التهابی انسان را بررسی کردند. بعد از این که کپسول‌های بره موم (۵۰۰ گرم به مدت ۲ هفته استفاده شد، تأیید کرد که سطح پلازما $TNF-\alpha$ ، IL-1B، IL-6 و IL-8 تغییر نکرد، اگرچه بره موم به‌طور معنی‌داری ظرفیت ترشحی سیتوکین لکوسیت‌های خونی را افزایش داد. به‌منظور ارزیابی تأثیر بره موم روی پاسخ لنفومی موش، فعال‌سازی پلی‌کلونال لنفوسیت موش‌های درمان شده با بره موم و تولید $IFN-\gamma$ به‌وسیله این سلول‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اثر مهاري بره موم (۵-۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) روی تکثیر اسپلنوسیت در محیط آزمایشگاهی مشاهده شد (۴۵). مطالعات قبلی نشان داد که فلاونوئیدها اثر سرکوبگری سیستم ایمنی، روی پاسخ لنفوم دارد (۵۰). از آن‌جایی که بره موم شامل فلاونوئید است (۷)، این ویژگی می‌تواند اثر گزارش شده را توضیح دهد.

بره موم به شدت سنتز DNA سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان (PBMC) را سرکوب می‌کند و سلول‌های T را بسته به نوع انجام آن تصفیه می‌کند. این اثرات حداقل به‌وسیله بعضی از اجزاء آن، به‌عنوان مثال استرپتیل کافنیک اسید (CAPE) و کوئرستین فلاونوئید و هسپریدین به‌صورت واسطه درآمدند. (۲)

تکثیر پایه اسپلنوسیت‌ها زمانی که موش به مدت ۳ روز با بره موم (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

"بشارتی و افتخاری، بره موم و سیستم ایمنی"

استفاده نشد، مشاهده کردند Basic و Orsolice (۴۰) پیشنهاد کردند که افزایش تولید IL-1B به وسیله ماکروفاژ در موش تیمار شده با بره موم ممکن است با افزایش تکثیر سلولهای B و T مرتبط باشد.

دادن ۱۰ درصد بره موم به موش، تولید پادتن را ۱۵ روز بعد از ایمن سازی افزایش می دهد (۴۷). توانایی بره موم در تعدیل سنتز پادتن، قسمتی از فعالیت کمک کننده آن است، از آنجایی که اخیرا نشان داده شده است که بره موم اثر قوی روی سلولهای مختلف پاسخ ایمنی ذاتی دارد (۳۹).

کافئیک اسید و کویتن (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) هیچ تاثیری روی تولید پادتن نداشت (۴۷). این ترکیبات مسئول چندین ویژگی زیستی مثل اثر ضد میکروبی است (۳۱). استرهای کافئیک اسید دارای سمیت سلولی قابل توجهی نسبت به سلولهای توموری مختلف است (۲۶)، اگرچه دیگر ترکیبات فنولیکی و دی ترپنوئید جدا شده از بره موم نیز خاصیت ضد توموری دارد (۹).

خاصیت کمک کنندگی بره موم در ترکیب با واکسن فعال شده بر علیه *Aeromonas hydrophila* در خرچنگها تجزیه و تحلیل شد. فعالیت فاگوسیت این ماهیان و سرم پادتن آنها بر علیه *Aeromonas hydrophila* در مقایسه با ماهیان واکسینه شده بدون کمک کننده بالا بود (۱۶). سیستم ایمنی می تواند سلولهایی که دارای آنتی ژن هستند را فعال کند (به طور مثال ماکروفاژها) و این سلولها را برای تولید سیتوکینها تحریک کند. سیتوکین نیز به نوبه خود لنفوسیتهای T و B را فعال می کند و این اشاره به استفاده بالقوه از آن به عنوان یک کمک کننده یا

درمان شدند تحت تاثیر قرار نگرفت. با این وجود، سلولهای تحریک شده با Con A حیواناتی که با بره موم درمان شدند، مهار معنی داری در تکثیر داشتند، در حالی که موشهای گروه کنترل، پاسخ تکثیری نرمالی نسبت به این میتوزن نشان دادند (۴۵). توضیح برای این نتایج می تواند تولید سیتوکینها با تاثیر ضد تکثیری روی سلولهای T یا القاء واسطه های بیوشیمی از ماکروفاژها باشد که می تواند تکثیر را کاهش دهد.

تیمار ماکروفاژهای صفاقی با غلظت های یکسانی از بره موم، قادر به تعدیل تولید اکسید نیتریک بود (۳۸).

Khayyal و همکاران (۲۵) اثرات عصاره آبی بره موم ۱۳ درصدی را بررسی کردند و روزانه به مدت دو ماه به عنوان کمک کننده برای درمان بیماران آسمی ملایم تا متوسط از آن استفاده کردند. در آخر مطالعه آنها، بیمارانی که بره موم را دریافت کرده بودند، کاهش قابل توجهی در بروز و شدت حمله های شبانه و بهبود عملکرد تنفسی نشان دادند، که با کاهش پروستاگلاندینها، لوکوترینها، سیتوکینهای پیش التهابی (IL-8, IL-6, و TNF- α) و کاهش IL-10 همراه شده بود.

با توجه به پاسخ ایمنی هومورال، عصاره اتانولی بره موم (۵۰۰ میکروگرم در هر موش) تولید پادتن در سلولهای قرمز خونی گوسفند و موش واکسینه شده را افزایش می دهد (۴۶) و این فعالیت تحریکی را به فعال سازی ماکروفاژها پیوند می دهد که منجر به تولید سیتوکین و تنظیم عملکردهای سلولهای B و T می شود. این نویسندگان سطوح بالایی از پادتن را زمانی که بره موم در مدت زمان کوتاهی برای حیوانات

سیستم ایمنی در واکنش‌های ماهی دارد.

تا به حال چندین محقق خاصیت ضدتوموری بره موم را در محیط آزمایشگاهی و در داخل بدن گزارش دادند. فعالیت ضدتکثیری بره موم روی سلول‌های تومور نشان داده شد و بعضی از ترکیبات مسئول، جدا شدند (۹).

Matsuno (۲۹) یک ماده فعال از بره موم برزیلی را جدا کرده و آن را به‌عنوان یک دی‌ترپنوئید کلرودن جدید (بنام PMS-1) مشخص کرد، که رشد سلول‌های کبدی را مهار کرده و از سلول‌های توموری جلوگیری می‌کند. Matsuno و همکاران (۳۰) یک جزء (PRF-1) از یک عصاره آبی بره موم جدا کردند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی نشان داد.

اگرچه اثرات ضدسرطانی مستقیم بره موم یا ترکیبات جدا شده از آن تا به حال نشان داده شده، یک پرسش مهم این است که آیا عملکردهای بره موم روی سلول‌های سیستم ایمنی به تخریب سلول توموری کمک می‌کند؟

درمان ۱۰ درصدی بره موم به مدت ۳ روز فعالیت سیتوتوکسیک سلولهای NK را برعلیه لنفوم موش افزایش داد (۴۷). این یافته مشاهدات قبلی را تایید می‌کند که استفاده بره موم بیش از زمان کوتاهی منجر به نتایج بهتر در رابطه با سیستم ایمنی می‌شود و پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهد (۴۶).

ماکروفاژها نقش مهمی را در پاسخ ضدتوموری از طریق سمیت سلولی سلول وابسته به پادتن (ADCC)، ترشح سیتوکین‌های مهاری برای رشد تومور و تولید واسطه‌های اکسیژن و نیتروژن واکنشی بازی می‌کند. درمان موش با عصاره آبی بره موم (۵۰ میلی‌گرم بر

کیلوگرم) فعالیت تومورکشی ماکروفاژها را با تولید بالایی از فاکتورهای فعال‌سازی لنفوسیت‌ها تنظیم می‌کند، بنابراین رده سلولی سرطان دهانه رحم (HeLa) و فیروبلاست ریوی موش چینی (V79) را مهار می‌کند. همچنین موش درمان شده با بره موم، پاسخ اسپلنوسیت را نسبت به میتوزن‌های پلی‌کلونال نشان داد (۴۰).

بره موم (۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بعضی از ترکیبات پلی‌فنولیک جدا شده از آن (کافئیک اسید، CAPE و کورسیتین)، تعداد نودل‌های توموری را در شش کم کردند. اثر ضد متاستاتیک بره موم بیشتر از ترکیبات آن بود. درمان موش با بره موم یا CAPE، تولید NO را افزایش داد که با کاهش سنتز DNA سلول‌های توموری ارتباط داشت. با این‌وجود، کافئیک اسید هیچ تاثیری روی تولید NO نشان نداد که این به مکانیسم متفاوتی از یکی از بره موم‌ها یا CAPE مثل تولید H_2O_2 که باید در نظر گرفته می‌شد، اشاره دارد، با توجه به این‌که کافئیک اسید ممکن بود به‌عنوان یک عامل پروکسیدان عمل کند (۴۱). بره موم، کافئیک اسید و CAPE (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، می‌توانند ابزار مفیدی در کنترل رشد تومور باشند و عملکرد ضدتوموری بره موم می‌تواند نتیجه فعالیت‌های کمک‌کننده ترکیبات پلی‌فنولیکی آن باشد (۴۳).

طبق مطالعات انجام گرفته بر روی موش، Orsolic و همکاران (۴۲) پیشنهاد کردند که فعالیت ضدتوموری بره موم و بعضی از ترکیبات آن با عملکرد سیستم ایمنی آن‌ها، عمدتاً به وسیله تقویت ایمنی ضدتوموری غیرخاص با فعال‌سازی ماکروفاژها در ارتباط است که به نوبه خود می‌تواند فاکتورهای محلول را تولید کرده

"بشارتی و افتخاری، بره موم و سیستم ایمنی"

و مستقیماً در سلول‌های توموری یا در عملکرد دیگر سلول‌های ایمنی دخالت دارد.

همچنین پتانسیل بره موم در آزمایش‌های تولید سرطان و جهش‌زایی مورد بررسی قرار گرفت. سرطان روده بزرگ شایع‌ترین عامل مرگ و میر به‌وسیله سرطان جهان است. از آنجایی که سرطان‌زایی یک فرآیند چند مرحله‌ای است، دانش اتفاقاتی که در هر مرحله می‌افتد، می‌تواند عملکردها را به سمت جلوگیری و مهار توسعه سرطان ببرد.

اگرچه به‌خاطر اثر حلالی بره موم، تحقیقات جدیدی با عصاره آبی بره موم (۱۵ و ۵۰ و ۱۵۰ و ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گرفته شد، اثر حمایتی آن روی سمیت ژنی DMH القاء شده، به عنوان شاهدهی در آزمایش کامت، مورد بررسی قرار گرفت، اما بره موم گسترش ACF در انتهای کولون را سرکوب نکرد (۱).

تفاوت کیفی و کمی در ترکیبات عصاره آبی و اتانولی بره موم می‌تواند این پاسخ‌های متمایز را توضیح دهد. در سال ۲۰۰۲، نمونه‌های بره موم جمع شده از کندوی عسل دانشگاه مورد استفاده قرار گرفت که ترکیبات فنولیکی غنی داشتند (فلاونوئیدها، اسیدهای آروماتیک و یزوپیرانه‌ها) که دی و تری‌ترپن‌ها و روغن‌های ضروری نیز در میان آن‌ها بود (۱۰).

اگرچه مکانیسم‌های درگیر در پیشگیری شیمیایی درمانی بوسیله بره موم درک نشدند، مداخله یک یا چند ترکیب بره موم در مسیر متابولیسمی سرطان‌زایی و جهش‌زایی یا فعالیت آنتی‌اکسیدان مشهور آن، می‌تواند اثرات آن را روی سمیت ژنی DMH توضیح دهد.

به‌منظور کاهش عوارض جانبی شیمی درمانی و با در نظر گرفتن این‌که بره موم خاصیت ضدتوموری،

ضد‌متاستازی و فعالیت‌های سیستم ایمنی دارد، معرفی آن به عنوان یک روش درمانی در داخل بدن می‌تواند سهم جدیدی را در درمان TVT همراه با دیگر درمان‌های نوپلازی فراهم آورد.

قسمت عمده‌ای از کارهای انجام گرفته در رابطه با عملکرد ضدتوموری بره موم و ترکیبات آن، سودمندی امیدوار کننده‌ای را نشان می‌دهد و تحقیقات جدیدی را به‌منظور کشف پتانسیل بره موم به‌عنوان عامل ضدتوموری را مطالبه می‌کند.

نتیجه‌گیری

ترکیبات شیمیایی بره موم به‌همراه شناسایی منابع گیاهی آن، در انجام آزمایش‌هایی با نمونه‌های مشخص شده شیمیایی انجام می‌گیرد. حقیقت این است که هیچ اثر فصلی روی ترکیبات بره موم برزلی دیده نشده است و عمدتاً تغییرات در کمیت بود که به استفاده نمونه‌های جمع شده از یک محل یکسان در تمام طول سال اشاره دارد. اگرچه در بعضی مناطق معتدل نیم کره شمالی، زنبورها عمدتاً بره موم را در فصل تابستان جمع می‌کردند. آزمایش‌های بیوشیمی، میکروبیولوژیکی و آزمایش‌های وابسته به ایمن‌شناسی با نمونه‌های برزلی، هیچ اثر فصلی را روی فعالیت‌های آن آشکار نکرد که موافق با نتایجی بود که با ترکیبات بره موم بدست آمد.

بره موم بی‌خطر و سالم است و هیچ عوارض جانبی را بعد از استفاده نشان نمی‌دهد. بره موم فعالیت‌های ضدباکتری نشان می‌دهد و اثرات آن ممکن است از طریق عملکرد مستقیم و غیرمستقیم روی میکروارگانیسم‌ها (جانوران کوچک و میکروسکوپی) اتفاق بیفتد که به‌صورت غیرمستقیم بوسیله تحریک

سیستم ایمنی و کشتن میکروارگانیسم‌های بیشتر انجام می‌گیرد. همچنین بره موم ممکن است اثرات کمک کننده، همراه با داروهای ضد میکروبی نشان دهد. این اطلاعات امیدوار کننده هستند، اما تحقیق در مورد عرضه داروها به‌طور اقتصادی، حتی تولیدات جدید در صنعت دارویی ناقص است.

دانش عملکرد مکانیسم بره موم روی سیستم ایمنی در سال‌های اخیر پیشرفت کرده است. آزمایش‌ها در محیط آزمایشگاهی و در داخل بدن نشان می‌دهند که ممکن است بره موم ماکروفاژها را فعال کرده و فعالیت میکروب‌کشی آن‌ها را افزایش دهد. بره موم فعالیت لیتیکی سلول‌های کشنده طبیعی را بر علیه سلول‌های توموری افزایش می‌دهد. بره موم همچنین تولید بالای پادتن را تحریک می‌کند و به استفاده آن در واکسن‌ها به‌عنوان کمک کننده اشاره دارد. اثرات مهاری بره موم روی تکثیر لنفاوی ممکن است مربوط به ویژگی ضد التهابی آن باشد. اتانول (حلال بره موم) هیچ تاثیری روی عملکردهای بره موم در آزمایش‌های ایمن شناسی نداشت. بهترین نتیجه زمانی مشاهده شد که بره موم بیش از یک زمان کوتاه بر روی حیوانات استفاده شد. با وجود این، آزمایش‌های بیشتری باید بر روی انسان انجام گیرد تا سطح و دوره مصرف را

معین کند. اگرچه مقالات مرتبط اطلاعات جدیدی درباره فرض نظریه‌ها و یافته‌ها فراهم می‌کند، مکانیسم عملکرد بره موم به‌طور کامل روشن نشده است و تحقیقات بیشتر به درک بهتر اثرات آن روی سیستم ایمنی کمک خواهد کرد. بره موم خاصیت ضد توموری نشان می‌دهد و پتانسیل ضد سرطانی و ضد جهش‌زایی آن امیدوار کننده است، اما مکانیسم‌های درگیر در شیمی درمانی بوسیله بره موم هنوز مبهم هستند.

آزمایش انجام شده در محیط آزمایشگاه برای درک برخی از مکانیسم‌های عملکرد بره موم بسیار مفید هستند و حیوانات درمان شده با بره موم بعضی از اثرات آن در داخل بدن را آشکار می‌کنند. اگرچه مدارک منتشر شده تا به امروز ایمنی و اثربخشی بره موم را تقویت می‌کنند، اما اهمیت آن برای سلامتی انسان با جزئیات کافی شناخته نشده است. آنچه که یک چشم‌انداز جدیدی را برای مطالعات بیشتر باز می‌کند. از آنجایی که انسان‌ها بره موم را به‌مدت طولانی استفاده کرده‌اند، اطلاعات علمی سهم مهمی را موجب می‌شوند و تحقیقات اساسی را در این زمینه ثابت کرده و چشم‌اندازهایی را برای کارهای جدید باز می‌کند.

References

1. **Alves De Lima, R.O., Bazo, A.P., Said, R.A., Sforcin, J.M., Bankova, V., Darros, B.R., Salvadori, D.M.F., 2005.** Modifying effect of propolis on dimethylhydrazine-induced DNA damage but not colonic aberrant crypt foci in rats. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 45, 8–16.
2. **Ansorge, S., Reinhold, D., Lendeckel, U., 2003.** Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung* 58c, 580–589.
3. **Babior, B.M., 2000.** Phagocytes and oxidative stress. *American Journal of Medicine* 109, 33–44.

فهرست منابع

4. **Bankova, V., 2005a.** Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology* 100, 114–117.
5. **Bankova, V., 2005b.** Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2, 29–32.
6. **Bankova, V., Boudourova-Krasteva, G., Popov, S., Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., 1998a.** Seasonal variations in essential oil from Brazilian propolis. *Journal of Essential Oil Research* 10, 693–696.
7. **Bankova, V., Boudourova-Krasteva, G., Popov, S., Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., 1998b.** Seasonal variations of the chemical composition of Brazilian propolis. *Apidologie* 29, 361–367.
8. **Bankova, V., Castro, S.L., Marcucci, M.C., 2000.** Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31, 3–15.
9. **Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S., 2001.** Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research* 15, 561–571.
10. **Bazo, A.P., Rodrigues, M.A.M., Sforcin, J.M., Camargo, J.L.V., Ribeiro, L.R., Salvadori, D.M.F., 2002.** Protective action of propolis on the rat colon carcinogenesis. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 22, 183–194.
11. **Borges-Walmsley, M.I., Chen, D., Shu, X., Walmsley, A.R., 2002.** The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends in Microbiology* 10, 80–87.
12. **Bratter, C., Tregel, M., Liebenthal, C., Volk, H.D., 1999.** Prophylaktische wirkungen von propolis zur immunstimulation: eine klinische pilotstudie. *Forschende Komplementarmedizin* 6, 256–260.
13. **Burdock, G.A., 1998.** Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology* 36, 347–363.
14. **Calvi, S.A., Peracoli, M.T.S., Mendes, R.P., Marcondes-Machado, J., Fecchio, D., Marques, S.A., Soares, A.M.V.C., 2003.** Effect of cytokines on the *in vitro* fungicidal activity of monocytes from paracoccidioidomycosis patients. *Microbes and Infection* 5, 107–113.
15. **Chakraborty, P.D., Bhattacharyya, D., Pal, S., Ali, N., 2006.** *In vitro* induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extracts. *International Immunopharmacology* 6, 100–107.
16. **Chu, W.H., 2006.** Adjuvant effect of propolis on immunization by inactivated *Aeromonas hydrophila* in carp (*Carassius auratus gibelio*). *Fish & Shelfish Immunology* 21, 113–117.
17. **Cuesta, A., Rodríguez, A., Esteban, M.A., Meseguer, J., 2005.** *In vivo* effects of propolis, honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & Shelfish Immunology* 18, 71–80.
18. **De Castro, S.L., 2001.** Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Annual Review of Biomedical Science* 3, 49–83.
19. **Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N., Popov, S., 1991.** Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infections protection and macrophage function. *Apidologie* 22, 155–162.
20. **Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N., Popov, S., 1992.** Immunomodulatory action of propolis. IV. Prophylactic activity against Gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivate. *Vaccine* 10, 817–823.
21. **Fernandes Jr., A., Leomil, L., Fernandes, A.A.H., Sforcin, J.M., 2001.** The antibacterial activity of propolis produced by *Apis mellifera* L. and Brazilian stingless bees. *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 7, 173–182.

22. **Georgieva, P., Ivanovska, N., Bankova, V., Popov, S., 1997.** Anticomplement activity of lysine complexes of propolis phenolic constituents and their synthetic analogs. *Zeitschrift f'ur Naturforschung* 52c, 60–64.
23. **Ivanovska, N., Stefanova, Z., Valeva, V., Neychev, H., 1993.** Immunomodulatory action of propolis: VII. A comparative study on cinnamic and caffeic lysine derivatives. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences* 46, 115–117.
24. **Ivanovska, N.D., Dimov, V.B., Pavlova, S., Bankova, V., Popov, S., 1995.** Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivative. *Journal of Ethnopharmacology* 47, 135–143.
25. **Khayyal, M.T., El-Ghazaly, M.A., El-Khatib, A.S., 1993.** Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 19, 192–203.
26. **Lee, Y.J., Liao, P.H., Chen, W.K., Yang, C.Y., 2000.** Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells. *Cancer Letters* 153, 51–56.
27. **Lopes, F.C., Bankova, V., Sforcin, J.M., 2003.** Effect of three vegetal sources of propolis on macrophages activation. *Phytomedicine* 10, 343.
28. **Macmicking, J., Xie, Q.W., Nathan, C., 1997.** Nitric oxide and macrophage function. *Annual Review of Immunology* 15, 323–350.
29. **Matsuno, T., 1995.** A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. *Zeitschrift f'ur Naturforschung* 50c, 93–97.
30. **Matsuno, T., Chen, C., Basnet, P., 1997.** A tumoricidal and antioxidant compound isolated from an aqueous extract of propolis. *Medical Science Research* 25, 583–584.
31. **Mirzoeva, O.K., Grishanin, R.N., Calder, P.C., 1997.** Antimicrobial action of propolis and its components, the effects on growth membrane potential, and motility of bacteria. *Microbiological Research* 152, 239–246.
32. **Missima, F., Silva Filho, A.A., Nunes, G.A., Bueno, P.C.P., De Sousa, J.P.B., Bastos, J.K., Sforcin, J.M., 2007.** Effects of *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae) extracts and its isolated compounds on macrophage activation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59, 463–468.
33. **Moriyasu, J., Arai, S., Motoda, R., Kurimoto, M., 1994.** *In vitro* activation of mouse macrophage by propolis extract powder. *Biotherapy* 8, 364–365.
34. **Moriyasu, J., Arai, S., Motoda, R., Kurimoto, M., 1994.** *In vitro* activation of mouse macrophage by propolis extract powder. *Biotherapy* 8, 364–365.
35. **Murad, J.M., Calvi, S.A., Soares, A.M.V.C., Bankova, V., Sforcin, J.M., 2002.** Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 79, 331–334.
36. **Novelli, E.L.B., 2005.** Nutric~ao e vida saud'avel. Estresse oxidativo emetabolismo energ'etico. Tecmedd, Ribeir~ao Preto, 288p.
37. **Orsi, R.O., Funari, S.R.C., Barbattini, R., Giovani, C., Frilli, F., Sforcin, J.M., Bankova, V., 2006.** Radionuclides in honeybee propolis (*Apis mellifera* L.). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 76, 637–640.
38. **Orsi, R.O., Funari, S.R.C., Soares, A.M.V.C., Calvi, S.A., Oliveira, S.L., Sforcin, J.M., Bankova, V., 2000.** Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 6, 205–219.

39. Orsi, R.O., Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Bankova, V., 2005. Effects of Brazilian and Bulgarian propolis on bactericidal activity of macrophages against *Salmonella typhimurium*. International Immunopharmacology 5, 359–368.
40. Orsolich, N., Basic, I., 2003. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. Journal of Ethnopharmacology 84, 265–273.
41. Orsolich, N., Knezevic, A.H., Sver, L., Terzic, S., Basic, I., 2004. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. Journal of Ethnopharmacology 94, 307–315.
42. Orsolich, N., Saranovic, A.B., Basic, I., 2006. Direct and indirect mechanism(s) of antitumour activity of propolis and its polyphenolic compounds. Planta Medica 72, 20–27.
43. Orsolich, N., Sver, L., Terzic, S., Basic, I., 2005. Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity. Veterinary Research Communications 29, 575–593.
44. Salatino, A., Teixeira, E.W., Negri, G., Message, D., 2005. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2, 33–38.
45. Sa-Nunes, A., Faccioli, L.H., Sforcin, J.M., 2003. Propolis: lymphocyte proliferation and IFN- γ production. Journal of Ethnopharmacology 87, 93–97.
46. Scheller, S., Gazda, G., Pietsch, G., Gabrys, J., Szumlas, J., Eckert, L., Shani, J., 1988. The ability of ethanol extract of propolis to stimulate plaque formation in immunized mouse spleen cells. Pharmacological Research Communications 20, 323–328.
47. Sforcin, J.M., Orsi, R.O., Bankova, V., 2005. Effects of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. Journal of Ethnopharmacology 98, 301–305.
48. Simoes, L.M.C., Gregório, L.E., Silva Filho, A.A., Souza, M.L., Azzolini, A.E.C.S., Bastos, J.K., Lucisano-Valim, Y.M., 2004. Effect of Brazilian green propolis on the production of reactive oxygen species by stimulated neutrophils. Journal of Ethnopharmacology 94, 59–65.
49. Tatefuji, T., Izumi, N., Ohta, T., Arai, S., Ikeda, M., Kurimoto, M., 1996. Isolation and identification of compounds from Brazilian propolis which enhance macrophage spreading and mobility. Biological & Pharmaceutical Bulletin 19, 966–970.
50. You, K.M., Son, K.H., Chang, H.W., Kang, S.S., Kim, H.P., 1998. Vitexicarpin, a flavonoid from the fruits of *Vitex rotundifolia*, inhibits mouse lymphocyte proliferation and growth of cell lines *in vitro*. Planta Medica 64, 546–550.

Propolis and the immune system

Maghsoud Besharati*, Mona Eftekhari

*Assistant Professor of Animal Science, Faculty of Agriculture and Natural Resources, University of Tabriz, Tabriz, Iran

MSc student of Animal Science Department, Faculty of Agriculture and Natural Resources, University of Tabriz, Tabriz, Iran

m_besharati@hotmail.com

Abstract

Propolis has been used empirically for centuries and it was always mentioned as an immunomodulatory agent. In recent years, *in vitro* and *in vivo* assays provided new information concerning its mechanisms of action, thus a review dealing with propolis and the immune system became imperative. This review compiles data from our laboratory as well as from other researchers, focusing on its chemical composition and botanical sources, the seasonal effect on its composition and biological properties, its immunomodulatory and antitumor properties, considering its effects on antibody production and on different cells of the immune system, involving the innate and adaptive immune response. *In vitro* and *in vivo* assays demonstrated the modulatory action of propolis on murine peritoneal macrophages, increasing their microbicidal activity. Its stimulant action on the lytic activity of natural killer cells against tumor cells, and on antibody production was demonstrated. Propolis inhibitory effects on lymphoproliferation may be associated to its anti-inflammatory property. Since humans have used propolis for different purposes and propolis-containing products have been marketed, the knowledge of its properties with scientific basis is not only of academic interest but also of those who use propolis as well. This review opens a new perspective on the investigation of propolis biological properties, mainly with respect to the immune system.

Keywords: Propolis, Immune system, Antitumor property