

فعالیت ضدباکتریایی محصولات زنبور عسل

هادی کوهساری*

۱- دانشیار، گروه میکروبیولوژی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۳۰

چکیده

زنبورهای عسل که به عنوان حشره طلایی نیز شناخته می‌شوند، متعلق به جنس *Apis* هستند و گونه اصلی مورد استفاده برای گرده‌افشانی محصولات *Apis mellifera* است. از نظر اقتصادی، زنبور عسل یکی از مهم‌ترین حشرات است. محصولات این حشره مفید، برای هزاران سال و در بسیاری از فرهنگ‌ها جهت درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است و خواص درمانی آن‌ها در بسیاری از متون مذهبی مانند قرآن کریم ثبت شده است. یکی از مهم‌ترین فعالیت‌های بیولوژیک این محصولات، فعالیت ضدباکتریایی آن‌ها می‌باشد و با توجه به گسترش روزافزون مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و عوارض ناخواسته ترکیبات دارویی شیمیایی، گرایش به ترکیبات با منشأ طبیعی به منظور مهار رشد میکروارگانیسم‌های بیمارزا افزایش یافته است. عسل، زهر، بره‌موم، گرده گل و ژل رویال دارای ترکیبات زیست فعال بسیاری هستند که آن‌ها را در برابر انواع گونه‌های باکتریایی بیماری‌زا موثر می‌کند. مطالعات زیادی به طور جداگانه بر فعالیت ضدباکتریایی هر یک از این محصولات پرداخته‌اند. هدف از مطالعه حاضر اشاره به فعالیت ضدباکتریایی همه محصولات زنبور عسل شامل عسل، زهر زنبور عسل، بره‌موم، گرده گل و ژل رویال در یک مطالعه متمرکز با تاکید بر مکانیسم فعالیت ضدباکتریایی این محصولات می‌باشد.

کلمات کلیدی: فعالیت ضدباکتریایی، عسل، زهر، بره‌موم، ژل رویال، گرده گل

*نویسنده مسئول: هادی کوهساری

آدرس: دانشیار، گروه میکروبیولوژی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران

پست الکترونیک: hadikoohsari@yahoo.com

مقدمه

زنبورهای عسل که به عنوان حشره طلایی نیز شناخته می شوند، متعلق به جنس *Apis* هستند که کلمه لاتین زنبور است. این حشرات اجتماعی در جامعه ای منظم زندگی می کنند و به راسته *Hymenoptera* و خانواده *Apidae* تعلق دارند. زنبورهای عسل را می توان در سرتاسر جهان یافت و برای نقش حیاتی خود به عنوان گرده افشان در کشاورزی استفاده می شود، اما گونه اصلی مورد استفاده برای گرده افشانی محصولات *Apis mellifera* است. از زمان های قدیم، محصولات زنبور عسل برای اهداف دارویی استفاده می شده است. در بسیاری از کتب دینی نیز به آن ها اشاره شده است. مصری ها، رومی ها، چینی ها و ایرانی ها هزاران سال است که ارزش های غذایی و دارویی فرآورده های زنبور عسل را مستند کرده اند. *Apitherapy* شاخه ای از پزشکی غیر متعارف است که بر استفاده از محصولات زنبور عسل متشکل از عسل، گرده، بره موم، ژل رویال و زهر زنبور عسل تکیه دارد. عسل علاوه بر داشتن اهمیت تغذیه ای بالا و فواید سلامتی، دارای فعالیت های ضد قارچی، ضد ویروسی، ضد عفونی کننده، ضد سرطانی، ضد دیابتی، ضد التهابی و محافظتی قلبی نیز می باشد (Nader et al., 2021; Boukraa et al., 2013).

در مورد زهر زنبور عسل، علیرغم اثرات نامطلوب احتمالی آن مانند واکنش های آلرژیک که ممکن است پس از نیش زنبور عسل رخ دهد، نمی توان اثرات درمانی مختلف آن را نادیده گرفت. زهر اثرات ضد سرطانی، ضد ویروسی، ضد قارچی و ضد باکتریایی دارد، همچنین برای درمان بسیاری از بیماری های عصبی استفاده می شود (Arteaga et al., 2019; Abd El-Wahed et al., 2019). در مورد بره موم، توانایی مبارزه با سرطان و

بسیاری از میکروارگانیسم ها را دارد (Kuropatnicki et al., 2013; Bogdanov et al., 2012). علاوه بر این، گرده دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد انعقاد و ضد التهابی است (Campos et al., 2010; Nader et al., 2021). همچنین، ژل رویال چندین فعالیت بیولوژیکی جالب از جمله آنتی اکسیدانی، ضد پیری، ضد تومور، ضد التهابی، ضد میکروبی و فعالیت های نوروتروفیک را نشان می دهد (Nader et al., 2021; Bogdanov et al., 2016). از این رو، هدف از انجام این بررسی مروری، برجسته کردن یکی از مهم ترین و رایج ترین فعالیت های بیولوژیکی مشترک همه محصولات کندوی زنبور عسل یعنی فعالیت ضد باکتریایی می باشد.

فعالیت ضد باکتریایی ژل رویال

ژل رویال (¹RJ)، یک ترشح اسیدی چسبنده و سفید مایل به زرد است که توسط زنبورهای کارگر تولید می شود و از غدد هیپوفارنکس و فک پایین ترشح می شود. لارو زنبورها در مراحل اولیه زندگی خود به ژل رویال به عنوان منبع اصلی غذا متکی هستند. فقط ملکه زنبور عسل با ژل رویال تغذیه می شود تا زمانی که بمیرد، به همین دلیل است که ژل رویال به طور گسترده به عنوان یک غذای فوق العاده شناخته می شود (Nader et al., 2021; Buttstedt et al., 2014; Bogdanov, 2011; Fratini et al., 2016).

آب، مولکول اصلی تشکیل دهنده RJ است (۵۰ تا ۶۰ درصد). علاوه بر آب، RJ حاوی اجزای دیگری مانند پروتئین ها (۱۸٪)، کربوهیدرات ها (۱۵٪)، لیپیدها (۳ تا ۶٪)، نمک های معدنی (۱،۵٪) و سایر ترکیبات جزئی مانند اسیدهای آمینه آزاد، ویتامین ها (به ویژه ویتامین B

¹ Royal Jelly



نتایج نشان داد که Jelleines-I و II دارای فعالیت طیف وسیعی بودند، در حالی که Jelleine-III کمتر فعال بود و Jelleine-IV هیچ فعالیت ضد میکروبی نداشت (Fontana et al., 2004; Bucekova and Majtan, 2016). از این رو، jelleine های I، II و III مسئول فعالیت ضدباکتریایی MRJP1 هستند. از سوی دیگر، MRJP2 (apalbumin2) یک فعالیت ضدباکتریایی در برابر پانی باسیلوس لاروا، باسیلوس سوبتیلیس و اشیشیا کلی نشان داد. این فعالیت ضدباکتریایی MRJP2 به سطوح بالای کربوهیدرات مانوز و ساختارهای کربوهیدرات آنتنی پیچیده آن نسبت داده می شود (Bíliková et al., 2009). علاوه بر این، یک مطالعه نشان داده است که سطوح MRJP3 (apalbumin 3) پس از عفونت باکتریایی افزایش یافته است. کار آینده باید فعالیت ضد میکروبی این پروتئین در برابر انواع پاتوژن ها را بررسی کند (Okamoto et al., 2003). ذکر این نکته ضروری است که آلرژن های غالب ژل رویال MRJ1 و MRJ2 هستند که می تواند محدودیتی در استفاده از ژل رویال به عنوان یک عامل درمانی ایجاد کند (Rosmilah et al., 2008).

رویالیزین (Royalisin)، پروتئین ضدباکتری دیگری که در RJ یافت می شود، از آلوده شدن RJ توسط باکتری های گرم مثبت جلوگیری می کند. نشان داده شده است که رویالیزین دارای فعالیت ضدباکتریایی در برابر باکتری های گرم مثبت (اما نه باکتری های گرم منفی) است (Fontana et al., 2004). با این حال، نشان داده شده است که رویالیزین در سیستم حفاظت زنبور عسل در برابر تهاجم باکتری ها به ویژه در برابر پانی باسیلوس لاروا، پاتوژن اصلی بیماری فولبرود آمریکایی، نقش دارد. رویالیزین همچنین روی سایر باکتری های گرم مثبت

و فنل هایی مانند فلاونوئیدها است (Nader et al., 2021; Bogdanov, 2011).

RJ فعالیت ضدباکتریایی مهمی از خود نشان می دهد. این پتانسیل ضدباکتریایی RJ به دلیل وجود برخی از اجزای اصلی فعال زیستی است. پروتئین ها نقش مهمی در فعالیت ضدباکتریایی RJ دارند. در واقع، پروتئین ها اجزای اصلی ماده خشک RJ (۵۰ درصد ماده خشک RJ) هستند (Nader et al., 2021; Buttstedt et al., 2014; Bogdanov, 2011). خانواده گلیکوپروتئین های MRJPs^۲ 82 تا ۹۰ درصد از ترکیبات پروتئینی RJ را تشکیل می دهند و دارای ۹ عضو شناسایی شده MRJP1-MRJP9 است. MRJP1، همچنین به عنوان رویالاکتین یا آپالبومین شناخته می شود، اولین پروتئین شناسایی شده و پروتئین اصلی در خانواده MRJPs است (Nader et al., 2021; Hanes and Simuth; 1992; Bogdanov, 2016; Fratini et al., 2011). کشف شده است که MRJP1 دارای یک فعالیت ضدباکتری غیر مستقیم است. علاوه بر این، Jelleine، پپتیدهای ضد میکروبی کوتاه (هشت تا نه اسید آمینه) وجود دارند که دارای چهار توالی پپتیدی مختلف هستند: jelleine-I (TPFKLSLHL-NH2)، jelleine-II (EPFKLSLHL-NH2)، jelleine-III (TPFKLSLH-NH2) و jelleine-IV (TPFKLSLH-NH2).

Jelleine I، II و III از محصول برش MRJP1 مشتق شده اند و مسئول فعالیت ضد باکتریایی MRJP1 هستند. یک مطالعه jelleine های I، II و III را در برابر باکتری های گرم مثبت (استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس و باسیلوس سوبتیلیس) و گرم منفی (اشیشیا کلی، انتروباکتر کلواکه، کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا) آزمایش کرده است.

² Major royal jelly proteins



(میکروکوکوس پیوژنز، باسیلوس سوبتیلیس و استافیلوکوکوس اورئوس) دارد (Fratini et al., 2016). میلیو و چینو در سال ۲۰۰۵، اسیدهای چرب دیگری را گزارش کردند که فعالیت ضد باکتریایی داشتند. پاتوژن‌های دهانی استرپتوکوکوس موتانس و استرپتوکوکوس ویریدانس، و همچنین استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، به طور موثر توسط ۳-هیدروکسی دودکاندیونیک اسید، ۱۰-استوکسی-۲-دکنوئیک اسید و (S11) هیدروکسی دودکانوئیک اسید مهار شدند. با این حال، اکثر این اسیدهای چرب در برابر باکتری‌های گرم منفی بی اثر بودند. علاوه بر این، ۳-هیدروکسی دودکاندیونیک اسید، با MIC 47/0 میلی گرم بر میلی لیتر، به نظر می‌رسد که تأثیر جزئی بر کلبسیلا پنومونیه دارد (Melliou and Chinou, 2005). در نتیجه، برخی از MRJP ها، Jelleine ها، رویالین و ۱۰-HDA ممکن است به صورت سینرژیک عمل کنند و به RJ یک فعالیت ضدباکتریایی موثر بدهد (Fratini et al., 2016). RJ خام در بسیاری از مطالعات بر روی پاتوژن‌های انسانی آزمایش شده است. حاجی محمد و همکاران در سال ۲۰۲۲، فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های ژل رویال جمع آوری شده از کندوهای زنبور عسل از نواحی جغرافیایی مختلف در استان گلستان واقع در شمال ایران علیه ۱۰ باکتری بیماری‌زا شامل اشیریشیا کلی (ایزوله بومی و سویه استاندارد)، استافیلوکوکوس اورئوس (ایزوله بومی و سویه استاندارد)، باسیلوس سرئوس (ایزوله بومی و سویه استاندارد)، سودوموناس آئروژینوزا (ایزوله بومی و سویه استاندارد)، انتروکوکوس فکالینس و شیگلا دیسانتری را بررسی کردند. سطوح MIC نمونه‌های ژل رویال در محدوده ۰/۷۸ تا ۱۲/۵ درصد (حجمی/حجمی) و MBC آنها در محدوده ۳/۱۲ تا ۵۰

مانند استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس، لوکونوستوک، باسیلوس سوبتیلیس، سارسینا لوتتا، میکروکوکوس لوتئوس و میله‌ای‌های گرم مثبت مانند کورینه‌باکتریوم، کلستریدیوم و لاکتوباسیلوس هلوئیکوس نیز اثر می‌گذارد. با این حال، هیچ مهارتی از باکتری‌های گرم منفی مانند اشیریشیا کلی و سراشیا مارسه سنس شناسایی نشد (Fujiwara et al., 1990; BÍliková et al., 2009; Bachanov et al., 2002). مکانیسم عمل اکثر پپتیدهای RJ ناشناخته باقی مانده است. برای اولین بار، تجزیه و تحلیل RAcc-Royalisin (پروتئین نو ترکیب RAcc-Royalisin بیان شده و خالص شده از اشیریشیا کلی) نشان داد که رویالیزین با اختلال در نفوذپذیری غشای سلولی و همچنین کاهش آبگریزی سلول‌های باکتریایی، رشد باکتری را مهار می‌کند (Shen et al., 2012). علاوه بر این، اسید چرب ترانس-۱۰-هیدروکسی-۲-دکنوئیک اسید (HDA-۱۰) فراوان‌ترین جزء در بخش لیپیدها (۸۰٪) است و فقط در RJ یافت می‌شود (Shen et al., 2012). برخلاف سایر اسیدها که دارای ۱۴ تا ۲۰ اتم کربن هستند، اسیدهای چرب RJ کوتاه‌تر هستند (۸ تا ۱۰ اتم کربن). علاوه بر این، اسیدهای چرب RJ یا دی کربوکسیلیک یا هیدروکسی اسید هستند. از سوی دیگر، سایر اسیدهای چرب معمولاً اسیدهای چرب تری گلیسیرید هستند (Shen et al., 2012). بنابراین، این اسید چرب خاص ممکن است برای متمایز کردن RJ از سایر محصولات زنبور عسل و تأیید صحت اولیه استفاده شود (Nader et al., 2021; Bogdanov et al., 2011; Šedivá et al., 2018). مطالعات اولیه روی فعالیت ضد میکروبی HDA-۱۰ نشان داد که HDA-۱۰ توانایی بالایی در مهار رشد باکتری‌های گرم منفی (اشیریشیا کلی) و گرم مثبت



درصد (حجمی/حجمی) گزارش شد. نمونه های جمع آوری شده از مناطق کوهستانی بیشترین فعالیت ضد باکتریایی را با MIC برای باکتری های گرم مثبت از ۰/۷۸ تا ۱/۵۶ درصد (حجمی/حجمی) و برای باکتری های گرم منفی از ۱/۵۶ تا ۳/۱۲ درصد (حجمی/حجمی) نشان دادند. محتوای فنلی کل و فعالیت مهار رادیکال DPPH در نمونه های ژل رویال منطقه کوهستانی به طور قابل توجهی بیشتر از نمونه های دو منطقه با سایر اقلیم ها بود. نتایج این مطالعه نشان داد که اقلیم منطقه جغرافیایی محل نمونه برداری بر فعالیت ضد باکتریایی و آنتی اکسیدانی ژل رویال تأثیر داشته که ممکن است به دلیل تفاوت در پوشش گیاهی و منشاء گل زنبورها باشد (Haji Mohammad et al., 2022).

دو نمونه RJ، از آرژانتین، A و B در برابر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی که باعث عفونت در زخم های پوستی می شوند، آزمایش شدند. هر دو نمونه توانایی مهار باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را داشتند به جز کلبسیلا پنومونیه که توسط هیچ یک از نمونه ها مهار نشد. نمونه A نیز بر استرپتوکوکوس اوبریس تأثیری نداشت. تفاوت در فعالیت های بین نمونه های RJ می تواند به تفاوت ها در مکان های جغرافیایی و تغییرات در اجزا به دلیل تغییرات ژنتیکی بین کلنی های زنبور عسل مرتبط باشد (Celeste García et al., 2021).

در مطالعه ای دیگر راتاناوالاچای و ونگ چای در سال ۲۰۰۲ در تایلند، RJ را در برابر باکتری های گرم مثبت (میکروکوکوس لوتئوس، باسیلوس سرئوس و استافیلوکوکوس اورئوس) و گرم منفی (شیگلا فلکسنری، سالمونلا تیفی، اشیریشیا کلی، پروتئوس و لگاریس و سودوموناس آئروژینوزا) آزمایش کردند. نتایج نشان داد که RJ دارای فعالیت ضد باکتریایی بوده و دارای دو نوع اثر متمایز یکی ضد باکتری و دیگری

باکتریواستاتیک در برابر باکتری های مورد مطالعه است. به همین ترتیب، آنها تأثیر زمان ذخیره سازی بر فعالیت ضد باکتری RJ را بررسی کردند. در ۲۴ ساعت پس از انجماد، بیشترین فعالیت ضدباکتریایی RJ مشاهده شد. این فعالیت در طول زمان به تدریج کاهش یافت تا زمانی که به یک مقدار ثابت رسید (Ratanavalachai and Wongchai., 2002).

یک مطالعه اخیر فعالیت RJ را با کلرگزیدین (استاندارد طلایی) در برابر باکتری های پریدونپاتیک (هوازی و بی هوازی) در پلاک زیر لثه مقایسه کرده است. مشخص شد که کلرگزیدین اثر بازدارندگی بیشتری نسبت به RJ دارد. این نتایج نشان داد که اگر RJ به عنوان جایگزینی برای کلرگزیدین استفاده شود باید در غلظت های بالا تجویز شود (Khosla et al., 2020).

فعالیت ضد باکتریایی بره موم

بره موم یکی از جالب ترین محصولات زنبور عسل است که به عنوان عنصر اصلی دفاعی و بلوک ساختمانی در کندوها مورد استفاده قرار می گیرد. بره موم توسط زنبورها برای پرکردن حفره دیواره های کندو استفاده می شود، همچنین از آن برای ترمیم شانه ها و تقویت حاشیه های نازک آن استفاده می شود. از سوی دیگر، بره موم می تواند مهاجمان مزاحم را که نمی توانند به بیرون منتقل شوند، مومیایی کند و در نتیجه از پوسیدگی آن ها جلوگیری می کند. از زمان های قدیم، خاصیت محافظت در برابر پوسیدگی، توسط انسان ها، به ویژه توسط مصری ها استفاده شده است. اینکه منشأ بره موم، که به عنوان چسب زنبور عسل هم شناخته می شود، از گیاهان است یا از خود زنبور عسل، تا مدت ها موضوع بحث بوده است. امروزه ترکیب تقریبی بره موم و عوامل مؤثر بر آن آشکارتر شده است.



جدول ۱. مطالعات مورد اشاره مبنی بر خواص ضد باکتریایی ژل رویال

نام محصول	هدف اصلی از مطالعه	باکتریهای مورد آزمون	نتیجه اصلی	نویسنده، سال، کشور	رفرنس
ژل رویال	استخراج پپتیدهای Jelleine I-IV از ژل رویال زنبور عسل و بررسی اثر ضدباکتریایی روی چند گونه باکتری	استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، باسیلوس سوبتیلیس، باسیلوس سرئوس، باسیلوس تورنجینسیس، باسیلوس پومیلوس، اشریشیا کلی، سودوموناس آنروژینوزا و انتروباکتر کلوآکه، کلبسیل پنومونیه، پروتئوس میرابیلیس	در مجموع، Jelleine I، II و III بیشترین اثر را علیه باکتریهای مورد آزمون نشان داد.	فونتانا و همکاران، ۲۰۰۴، برزیل	Fontana et al., 2004
ژل رویال	بررسی اثر تغییرات پساترنس کریپشنی بر فعالیت ضدباکتریایی پروتئین Apalbumin2 (MRJP2) در ژل رویال	پانی باسیلوس لاروا، استافیلوکوکوس اورئوس، و باسیلوس سوبتیلیس اشریشیا کلی، سودوموناس آنروژینوزا	Apalbumin2 ژل رویال دارای فعالیت ضدباکتریایی علیه باکتریهای گرم مثبت به ویژه پانی باسیلوس لاروا، استافیلوکوکوس اورئوس و باسیلوس سوبتیلیس است؛ فعالیت آن با اصلاحات پساترنس کریپشنی افزایش می یابد.	بیلیکوا و همکاران، ۲۰۰۹، اسلواکی	Bíliková et al., 2009
عسل و ژل رویال	بررسی تاثیر پروتئین گلیکوپروتئینی MRJP1 ژل رویال در فعالیت ضدباکتریایی عسل طبیعی	استافیلوکوکوس اورئوس، میکروکوکوس لوتئوس، سودوموناس آنروژینوزا	MRJP1 به تنهایی نقشی در خاصیت ضدباکتریایی عسل ندارد.	بوککوا و مایتان، ۲۰۱۶، اسلواکی	Bucekova and Majtan, 2016
ژل رویال	جداسازی، خالص سازی و شناسایی ساختار اولیه، رویالیزین با فعالیت ضدباکتریایی از ژل رویال	استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس، لوکونوستوک، باسیلوس سوبتیلیس، سارسینا لوتئا، میکروکوکوس لوتئوس و میله ای های گرم مثبت مانند کورینه باکتریوم، کلسترییدیوم و لاکتوباسیلوس هلویتیکوس و باکتری های گرم منفی مانند اشریشیا کلی و سریشیا مارسه سنس	پروتئینی به وزن حدود 5.5 کیلو دالتون به نام رویالیزین با خواص قوی ضدباکتریایی به خصوص علیه گرم مثبت ها از ژل رویال خالص شد.	فوجیوارا و همکاران، ۱۹۹۰، ژاپن	Fujiwara et al., 1990
ژل رویال	بررسی مکانیسم عمل پروتئین ضدباکتری Royalisin از ژل رویال زنبور آسیایی	استافیلوکوکوس اورئوس، و باسیلوس سوبتیلیس باسیلوس پومیلوس، میکروکوکوس فلاووس، کلسترییدیوم تنانی، اشریشیا کلی، سالمونلا تیفی مورریوم، پروتئوس ولگاریس	فعالیت قوی علیه گرم مثبت ها؛ مکانیسم از طریق آسیب به دیواره و غشاء سلولی	شن و همکاران، ۲۰۱۲، چین	Shen et al., 2012



فعالیت ضدباکتریایی محصولات زنبور عسل (کوهساری) ۷.

Sediva <i>et al.</i> , 2018	سدیوا و همکاران، ۲۰۱۸، اسلواکی	10-HDA رشد پانی باسیلوس لاروا را مهار می کند؛ اثر آن در pH اسیدی بسیار بیشتر است.	سویه های مختلف پانی باسیلوس لاروا	بررسی اثر ضدباکتری و وابستگی به pH اسید چرب ۱۰-HDA از ژل رویال	ژل رویال
Melliou and Chinou, 2005	ملیو و چینو، ۲۰۰۵، یونان	اثر مهار قوی بر گرم مثبت ها. نقش دیگر اسیدهای چرب ژل رویال به غیر از ۱۰-HDA، در فعالیت ضدباکتریایی	استرپتوکوکوس موتانس و استرپتوکوکوس ویریدانس، استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، کلبسیلا پنومونیه	بررسی ترکیب شیمیایی و فعالیت ضدباکتریایی ژل رویال یونانی	ژل رویال
Haji Mohammad <i>et al.</i> , 2022	حاجی محمد و همکاران در سال ۲۰۲۲، ایران	اقلیم منطقه ای نقش مهمی در ترکیب شیمیایی و در نتیجه فعالیت بیولوژیکی ژل رویال دارد. ژل رویال جمع آوری شده از مناطق کوهستانی دارای اثر ضدباکتریایی و آنتی اکسیدانی قوی تر است.	اشربشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس، سودوموناس آنروژینوزا، اتروکوکوس فکالیس و شینگلا دیساتتری	فعالیت ضدباکتریایی نمونه های ژل رویال از نواحی جغرافیایی مختلف در شمال ایران	ژل رویال
Ratanavalachai and Wongchai., 2002	راتاناوالاچای و ونگچای، ۲۰۰۲، تایلند	تایید فعالیت ضدباکتریایی نمونه های ژل رویال	میکروکوکوس لوتئوس، باسیلوس سرئوس و استافیلوکوکوس اورئوس، شینگلا فلکسنری، سالمونلا تیفی، اشربشیا کلی، پروتئوس ولگاریس و سودوموناس آنروژینوزا	ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی نمونه های ژل رویال	ژل رویال

اکنون تایید شده است که بره موم یک محصول زنبور عسل است که از گیاهان ساخته شده است. زنبورها مواد گیاهی صمغی را از قسمت های مختلف گیاه، مانند مواد چربی دوست روی برگ ها و جوانه های آن ها، لاتکس و همچنین موسیلاژ جمع آوری می کنند.

همچنین زنبورها قادرند تکه های بافت های رویشی گیاه را به منظور استخراج محصولات لازم برای تولید بره موم برش دهند. علاوه بر این، بره موم یک مخلوط پیچیده با ترکیبی متغیر است که به منطقه جغرافیایی و گونه های گیاهی مورد استفاده در تولید آن بستگی دارد. بره موم رزینی است که می تواند در رنگ های مختلف وجود داشته باشد و بوی رزین معطر دلپذیری را ایجاد می کند. بره موم عمدتاً از رزین ها، فلاونوئیدها، پلی فنول ها، ترپنوئیدها، اسانس ها و سایر مواد آلی و معدنی تشکیل شده است (Bankova et al., 2000; Nader et al., 2021).

استخراج بره موم و انحلال آن به منظور آزادسازی فعال ترین مواد تشکیل دهنده آن مورد نیاز است. فرآیند استخراج همچنین برای استفاده بعدی از بره موم برای اهداف دارویی مورد نیاز است. همچنین انواع حلال های مورد استفاده در استخراج می توانند بر فعالیت بیولوژیکی بره موم تأثیر بگذارند. برای فعالیت ضدباکتریایی، فراوانی فلاونوئیدها و فنل ها نقش کلیدی دارد (Galeotti et al., 2010; Miguel et al., 2018). علاوه بر این، وجود بسیاری از مواد فعال زیستی و در غلظت های مختلف در جلوگیری از بروز مقاومت باکتریایی بسیار مهم است (Inui et al., 2014). در مورد مکانیسم اثر، بره موم می تواند به طور مستقیم بر روی میکروارگانیسم یا غیرمستقیم با تحریک سیستم ایمنی که منجر به فعال شدن مکانیسم دفاعی طبیعی بدن می شود، عمل کند. مطالعات

نشان داد که باکتری های گرم منفی نسبت به بره موم مقاومت بیشتری نسبت به باکتری های گرم مثبت دارند. این را می توان با دو عامل اصلی توضیح داد، اولی ساختار خاص پوشش سلولی باکتری های گرم منفی و وجود غشای خارجی در دیواره سلولی و دومی ترشح آنزیم های هیدرولیتیک است که مواد فعال موجود در بره موم را از بین می برد (Bastos et al., 2008).

آرتپیلین C (۵۳ دیپرنیل-p-کوماریک اسید) یکی از مهم ترین ترکیبات فنلی موجود در بره موم است. عصاره اتانولی بره موم در مقایسه با عصاره هگزانی به دلیل غلظت بالاتر آرتپیلین C در عصاره اتانولی، فعالیت ضد باکتریایی بیشتری در برابر MRSA نشان داد (Veiga et al., 2017). فعالیت ضدباکتریایی بره موم استخراج شده با اتانول و ترکیبات مشتق آن بر علیه پورفیروموناس ژنژیوالیس^۳، یک باکتری مسئول بیماری های پریودنتال بررسی شد. آرتپیلین C با ایجاد وزیکول غشایی یک اثر باکتریواستاتیک نشان داد (Yoshimasu et al., 2018). بره موم حاوی سایر مشتقات فنیل مانند ۲-دی متیل-۸-پرنیل کرومن و ۳-پرنیل سینامیک اسید آلیل استر است. بررسی ترکیبات شیمیایی و فعالیت ضدباکتریایی عصاره اتانولی بره موم، نتایج غلظت بالایی از اسید p-کوماریک، آرتپیلین C، دروپانین و کامپفید همراه با فعالیت ضدباکتریایی علیه لیستریا مونوسیژنز، استروفوکوکوس فکالیس، استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس را نشان داد (Seibert et al., 2019). همچنین بره موم حاوی پینوسمبرین و آپیزنین است. بره موم شیلیایی تحت یک مطالعه قرار گرفت و محققان دریافتند که فعالیت ضد باکتریایی پینوسمبرین و آپیزنین بیشتر از مخلوط پلی فنل ها یا حتی کلرگزیدین علیه استریتوکوکوس موتانس است



میلی لیتر و ۰/۰۷۸ تا بیش از ۰/۵ میلی گرم بر میلی لیتر نشان داد. نتایج مشابهی برای نمونه‌های جمع‌آوری شده از آمریکای شمالی و جنوبی و اروپا نشان داده شد (Seidel et al., 2008). نمونه‌های EEP از سه منطقه مختلف ترکیه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر MIC متغیر بود و به میزان ۰/۰۱۸، ۰/۱۶۲ و ۰/۱۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر رسید و نمونه‌ها فعالیت ضدباکتریایی بالایی را نشان دادند (Kilic et al., 2005).

گرمی و همکاران (۱۳۹۷) فعالیت ضدباکتریایی و آنتی اکسیدانی سه نوع بره موم با موقعیت جغرافیایی مختلف از استان گلستان واقع در شمال ایران را بررسی کردند. ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی بر اساس انتشار در آگار و با روش چاهک انجام شد و کمترین غلظت مهارکنندگی و کمترین غلظت باکتری‌کشی با روش ماکرودایلوشن تعیین شد. محتوای کل فنلی و فلاونوئیدی و توانایی مهار رادیکال آزاد نمونه‌های بره موم نیز تعیین گردید. باکتری‌های گرم مثبت در مقایسه با باکتری‌های گرم منفی حساسیت بیشتری به غلظت‌های مختلف نمونه‌های بره موم نشان دادند به طوریکه کمترین غلظت مهارکنندگی بره موم شصت کلاً برای باسیلوس سرئوس و استافیلوکوکوس اورئوس به ترتیب ۰/۰۴۸ و ۰/۱۹ میلی گرم بر میلی لیتر و برای شینگلا دیسانتری و اشریشیا کلی به ترتیب ۳/۱۲ و ۳/۱۲ میلی گرم بر میلی لیتر گزارش شد. بره موم منطقه جهان نما با میانگین ۱۴۲/۶۷ میلی گرم معادل اسید گالیک در هر گرم و ۳۵/۲۴ میلی گرم معادل کوئرستین در هر گرم نمونه به ترتیب بیشترین محتوای کل فنلی و فلاونوئیدی را نشان دادند. نمونه شصت کلاً بیشترین فعالیت مهار رادیکال DPPH را نشان داد. بین فعالیت ضد باکتریایی نمونه‌های بره موم با محتوای فنلی و فلاونوئیدی آنها ارتباط مستقیم دیده شد (Garmani et al., 2018).

(Veloz et al., 2019). کارهای متعددی وجود فعالیت ضدباکتریایی پینوسمبرین را علیه سویه‌های باکتریایی مختلف مانند استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس سوبرینوس، استافیلوکوکوس اورئوس، انتروکوکوس فکالیس، لیستریا مونوسایتوژنز، سودوموناس آئروژینوزا و کلبسیلا پنومونیه گزارش کردند (Kharsany et al., 2019; Okińczyc et al., 2020).

عصاره اتانولی بره موم نپالی هم از نظر فعالیت ضد میکروبی و هم از نظر ترکیب شیمیایی آن مورد ارزیابی قرار گرفت. اجزای اصلی آگلیکون‌های فلاونوئید (عمدتاً نتوفلاونوئیدها، ایزوفلاونوئیدها) و پتروکارپان‌ها بودند. بره موم نپالی بالاترین فعالیت ضد باکتریایی خود را در برابر هلیکوباکتر پیلوری، استافیلوکوکوس اورئوس و شینگلا فلکسنری نشان داد. هنگامی که با آمیکاسین و تتراسایکلین ترکیب شد، همان بره موم قوی‌ترین اثر را در برابر استافیلوکوکوس اورئوس داشت (Okińczyc et al., 2020). عصاره اتانولی بره موم لهستانی برای فعالیت ضدباکتریایی آن در برابر MRSA و MSSA مورد بررسی قرار گرفت. میانگین MIC، ۰/۵۴ میلی گرم بر میلی لیتر بود و بر روی ۱۲ سویه استافیلوکوکوس اورئوس موثر بود. همچنین، همراه با ۸ داروی ضد استافیلوکوک، نسبت به عصاره اتانولی به تنهایی، اثر ضدباکتری قوی‌تری را در برابر سویه‌های آزمایش شده ارائه کرد (Wojtyczka et al., 2013). موقعیت جغرافیایی بر ترکیب بره موم و همچنین فعالیت ضد میکروبی آن تأثیر می‌گذارد. ۴۰ عصاره اتانولی بره موم جمع‌آوری شده در سراسر جهان از نظر فعالیت ضد باکتریایی آنها در برابر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج فعالیت متوسطی برای نمونه‌های آسیایی و آفریقایی به ترتیب با سطوح MIC در محدوده ۰/۰۱۵۶ تا بیش از ۰/۵ میلی گرم بر



شکیا و همکاران در سال ۲۰۱۸ در ایران، فعالیت ضدباکتریایی نمونه های بره موم و عسل از نواحی جغرافیایی با آب و هوای مختلف را علیه ایزوله های بومی و سویه های استاندارد /شریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا و باسیلوس سرئوس بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که فعالیت ضدباکتریایی عسل جمع آوری شده از کندوهای زنبور عسل مناطق جنگلی بیش از مناطق دیگر بود به طوریکه MIC این نمونه های عسل در محدوده ۲۵-۱۲/۵ درصد حجمی/حجمی گزارش شد. نمونه های بره موم جمع آوری شده از کندوهای زنبور عسل در مناطق دشت با MBC در محدوده ۵۰-۱۲/۵ میلی گرم بر میلی لیتر بیشترین فعالیت ضدباکتریایی را نشان دادند. باکتریهای گرم مثبت در مقایسه با باکتریهای گرم منفی و سویه های استاندارد در مقایسه با ایزوله های بومی حساسیت بیشتری نسبت به نمونه های بره موم و عسل نشان دادند و استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب حساس ترین و مقاوم ترین باکتری های مورد آزمون گزارش شدند (Shakiba et al., 2018).

تعداد مطالعات مربوط به اثر ضدباکتریایی بره موم علیه باکتری های بی هوازی محدود است. با این حال، ارائه شده است که بره موم بر روی باکتری های بی هوازی گرم مثبت بیشتر از باکتری های گرم منفی فعال است. بره موم فعالیت ضدباکتریایی را علیه لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، پرووتلا اورالیس، پورفیروموناس ژنژیوالیس، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، پیتواسترپتوکوکوس ان آئروبیوس، اکتینومایسس ناسلوندی و وایلونلا پارولا نشان داد (Koru et al., 2007). علاوه بر این، تحقیقات نشان از فعالیت مهم بره موم در برابر گونه های پورفیروموناس، فوزوباکتریوم،

پروپیونی باکتریوم، کلستریدیوم، پرووتلا، اکتینومایسس و باکتریوئیدس دارد (Shabbir et al., 2016). بره موم مکانیسم های ضد باکتریایی مختلفی مانند مهار تقسیم سلولی، فروپاشی غشاهای سیتوپلاسمی و دیواره های سلولی میکروبی، کاهش تحرک باکتری ها، غیرفعال سازی آنزیمی، باکتریولیز و مهار سنتز پروتئین را نشان می دهد (Fernandes Júnior et al., 2005; Nader et al., 2021). تمام ترکیبات مختلف که ترکیب بره موم را تشکیل می دهند، غنی از پلی فنول ها هستند که با پروتئین های میکروبی مختلف برای تشکیل پیوندهای یونی و هیدروژنی کار می کنند. این منجر به تغییر ساختار سه بعدی پروتئین ها و در نتیجه تغییر عملکرد آنها می شود. این اثرات محققان را تشویق کرده است تا بره موم را با آنتی بیوتیک ها ترکیب کنند تا بر مشکل مقاومت باکتریایی به داروها غلبه کنند (Orsi et al., 2012; Nader et al., 2021). هم افزایی بین عصاره اتانولی بره موم و آنتی بیوتیک های وانکومایسین و اگزاسیلین که سنتز دیواره سلولی باکتری را مهار می کنند، در برابر استرپتوکوکوس پیوژنز، VRE و MRSA مشاهده شده است (AL-Ani et al., 2018). همچنین، هم افزایی بین عصاره اتانولی بره موم و داروهایی که ریبوزوم های میکروبی (نئومایسین) را هدف قرار می دهند وجود داشت، اما با داروهایی که در پیوستن اسید فولیک یا DNA (سپروفلوکساسین و نورفلوکساسین) و همچنین داروهایی که مسیرهای متابولیک را مهار می کنند (کوتریموکسازول) دخالت می کنند، وجود نداشت (Orsi et al., 2012).



جدول ۲. مطالعات مورد اشاره مبنی بر خواص ضدباکتریایی برهموم

نام محصول	هدف اصلی از مطالعه	باکتریهای مورد آزمون	نتیجه اصلی	نویسنده، سال، کشور	رفرنس
برهموم	بررسی فعالیت ضدباکتریایی برهموم جمع‌آوری‌شده از ایالت‌های مختلف برزیل علیه پانی‌باسیلوس <i>لا روا</i> و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم	پانی‌باسیلوس <i>لا روا</i>	تایید فعالیت ضدباکتریایی برهموم، برهموم برزیلی مؤثرتر از نمونه‌های ایالات متحده آمریکا بودند.	باستوس و همکاران، ۲۰۰۸، برزیل و آمریکا	Bastos et al., 2008
برهموم	بررسی فعالیت ضد میکروبی و فعالیت آنتی اکسیدانی برهموم سبز، عصاره‌های باکاریس دراکونکومیفولیا و آرتپیلین C	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> حساس به متی‌سیلین (MSSA)، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)	برهموم سبز اتانولی در مقایسه با سایر عصاره‌ها، فعالیت‌های ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی بهتری نشان می‌دهد. این فعالیت‌ها ممکن است به وجود آرتپیلین C در هم‌افزایی با سایر ترکیبات عصاره‌ها مربوط باشد.	ویگا و همکاران، ۲۰۱۷، برزیل	Veiga et al., 2017
برهموم	فعالیت ضدباکتریایی عصاره اتانولی برهموم و ترکیبات مشتق شده از عصاره اتانولی در برابر پورفیروموناس ژنژیوآلیس، یک پاتوژن کلیدی برای بیماری‌های پرودنتال	پورفیروموناس ژنژیوآلیس	پورفیروموناس ژنژیوآلیس حساسیت بالاتری نسبت به گونه‌های کامنسال دهانی مانند استرپتوکوک نشان داد.	یوشیماسو، ۲۰۱۸، ژاپن	Yoshimasu et al., 2018
برهموم	تهیه یک نانومولسیون برای حمل عصاره‌های برهموم برزیلی به عنوان نگهدارنده طبیعی غذا و بررسی فعالیت‌های ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی و ترکیبات شیمیایی عصاره‌ها	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس</i> ، <i>انتروکوکوس فکالیس</i> ، <i>لیستریا مونوسایتوژنز</i> ، <i>اشریشیا کلی</i> ، <i>سودوموناس آنروژینوزا</i>	عصاره‌ها به خصوص عصاره اتانولی با غلظت بالایی از اسید p-کوماریک، آرتپیلین-C، دروپانین و کامپفید، فعالیت ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی نشان دادند. نانومولسیون می‌تواند به عنوان نگهدارنده غذا استفاده شود و از تخریب جلوگیری کرده و طعم نامطلوب برهموم را بپوشاند.	سیبرت و همکاران، ۲۰۱۹، برزیل	Seibert et al., 2019
برهموم	تعیین غلظت فلاونوئیدهای اصلی موجود در برهموم شیلیایی و مقایسه فعالیت ضد میکروبی و ضد بیوفیلم ترکیبات منفرد و مخلوط این ترکیبات در برابر کشت‌های <i>استرپتوکوکوس مونانس</i>	<i>استرپتوکوکوس مونانس</i>	پینوسمبرین، آپیزتین، کورستین و اسید کافئیک فنتیل استر فراوان‌ترین ترکیبات موجود در برهموم شیلی هستند. این پلی‌فنول‌ها در غلظت‌های پایین پتانسیل ضدباکتریایی و ضدبیوفیلمی قوی دارند.	ولوز، ۲۰۱۹، شیلی	Veloz et al., 2019
برهموم	درک فعالیت ضد میکروبی ترکیبات پینوسمبرین، گالاتین و کریسین موجود در برهموم، چه به صورت مستقل و چه به صورت ترکیبی.	<i>استرپتوکوکوس مونانس</i> ، <i>استرپتوکوکوس سوبرینوس</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>انتروکوکوس فکالیس</i> ، <i>لیستریا مونوسایتوژنز</i> ، <i>سودوموناس آنروژینوزا</i> و <i>کلیسیلا پنومونه</i>	ترکیبات موجود در برهموم آفریقای جنوبی به‌طور هم‌افزایی برای دستیابی به اثر ضد میکروبی بهینه عمل می‌کنند، در حالی که به‌طور هم‌زمان سمیت سلولی را به حداقل می‌رسانند.	خارسانی و همکاران، ۲۰۱۹، آفریقای جنوبی	Kharsany et al., 2019

Okńczyc <i>et al.</i> 2020	اوکینزیک، ۲۰۲۰، نپال	بره موم نپالی یک عامل ضدباکتری کارآمد است، به خصوص در برابر <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> و <i>هلیکوباکتر پیلوری</i> .	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>انتروکوکوس فکالیس</i> ، <i>باسیلوس سوبتیلیس</i> ، <i>اشریشیا کلی</i> ، <i>سراسیا مارسه سنس</i> ، <i>شیگلا فلکسنری</i> ، <i>هلیکوباکتر پیلوری</i> ، <i>سودوموناس آنروژینوزا</i> و <i>کلیسیلا پنومونیه</i>	ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی، در ترکیب با آنتی بیوتیک‌ها و ترکیب شیمیایی عصاره‌های اتانولی بره موم نپالی	بره موم
Wojtyczka <i>et al.</i> , 2013	وچیتسکا و همکاران، ۲۰۱۳، لهستان	سویه‌های بالینی MSSA و MRSA با الگوهای مقاومت دارویی متفاوت، به EEPP حساس بودند.	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> حساس به متی‌سیلین (MSSA)، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)	ارزیابی فعالیت ضد میکروبی عصاره اتانولی بره موم لهستانی هم به صورت تنها و هم در ترکیب با داروهای ضد استافیلوکوکی در برابر ایزوله‌های بالینی <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> حساس به متی‌سیلین و <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی	بره موم
Seidel <i>et al.</i> , 2008	سیدل و همکاران، ۲۰۰۸، انگلستان	عصاره‌های بره موم عمدتاً در برابر باکتری‌های گرم مثبت فعال بودند. فعالیت ضدباکتریایی بالایی برای نمونه‌هایی از مکان‌هایی که با آب و هوای جنگل‌های بارانی گرمسیری مرطوب مشخص می‌شوند، مشاهده شد.	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی	غربالگری آزمایشگاهی عصاره‌های اتانولی بره موم جمع‌آوری شده از طیف وسیعی از کشورها در مناطق گرمسیری، نیمه گرمسیری و معتدل و مقایسه فعالیت آنها در برابر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با استفاده از روش میکروداپلوشن پراث	بره موم
Kilic <i>et al.</i> , 2005	کیلیک و همکاران، ۲۰۰۵، ترکیه	عصاره اتانولی، بره موم نمونه‌برداری شده از ترکیه دارای فعالیت ضد میکروبی قوی است و یک درمان جایگزین در برابر عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم مانند MRSA و VREF ارائه می‌دهد.	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی‌سیلین، <i>انتروکوکوس فاسیوم</i> مقاوم به وانکومایسین	کارایی ضد باکتریایی سه عصاره اتانولی بره موم نمونه‌برداری شده از سه منطقه جغرافیایی در ترکیه	بره موم
Garmani <i>et al.</i> , 2018	گرمنی و همکاران، ۲۰۱۸، ایران	باکتری‌های گرم مثبت در مقایسه با باکتری‌های گرم منفی حساسیت بیشتری به غلظت‌های مختلف نمونه‌های بره موم نشان دادند. بین فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های بره موم با محتوای فنلی و فلاونوئیدی آنها ارتباط مستقیم دیده شد.	<i>باسیلوس سرئوس</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>شیگلا دیسانتری</i> ، <i>اشریشیا کلی</i>	ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی سه نوع بره موم با موقعیت جغرافیایی مختلف از استان گلستان واقع در شمال ایران	بره موم
Shakiba <i>et al.</i> , 2018	شکیبا و همکاران، ۲۰۱۸، ایران	فعالیت ضدباکتریایی عسل مناطق جنگلی و نمونه‌های بره موم مناطق دشت بیشترین فعالیت ضدباکتریایی را نشان دادند. باکتری‌های گرم مثبت در مقایسه با باکتری‌های گرم منفی حساسیت بیشتری را نشان دادند.	ایزوله‌های بومی و سویه‌های استاندارد <i>اشریشیا کلی</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>سودوموناس آنروژینوزا</i> و <i>باسیلوس سرئوس</i>	بررسی فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های بره موم و عسل از نواحی جغرافیایی با آب و هوای مختلف	بره موم و عسل



فعالیت ضدباکتریایی محصولات زنبور عسل (کوهساری) ۱۳.

بره موم	بررسی فعالیت ضد میکروبی پنج نمونه بره موم، جمع آوری شده از چهار منطقه مختلف در ترکیه و برزیل، در برابر نه سویه بی‌هوازی	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، پروتلا اورالیس، پروتلا ملانیونژنیکا، پورفیروموناس ژنریوالیس، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، پیتواستریتوکوکوس ان آئروبیوس، پیتواستریتوکوکوس میکروس، اکتینومایسس ناسلوندی و وایلونلا پارولا	همه سویه‌ها حساس بودند و مقادیر MIC برای فعالیت بره موم از ۴ تا ۵۱۲ میلی گرم در میلی لیتر متغیر بود. بره موم کازان-آنکارا موثرترین مقادیر MIC را برای میکروارگانیسم‌های مورد مطالعه نشان داد.	کورو و همکاران، ۲۰۰۷، ترکیه و برزیل Koru et al., 2007
بره موم	ارزیابی اثرات ضد میکروبی بره موم پاکستانی بر روی ۳۵ جدایه بالینی از پاتوژن‌های پریدنتال بی‌هوازی رنگدانه‌دار	پورفیروموناس ساکارولیتیکا، پورفیروموناس ژنریوالیس، پروتلا اینترمدیا، پروتلا ملانیونژنیکا، باکتریوئیدس فراژیلیس	بره موم پاکستان فعالیت ضد میکروبی قوی در برابر پاتوژن‌های پریدنتال بی‌هوازی رنگدانه‌دار دارد.	شیر و همکاران، ۲۰۱۶، پاکستان Shabbir et al., 2016
بره موم	بررسی هم‌افزایی بین عصاره اتانولی بره موم و داروهای ضد میکروبی	استافیلوکوکوس اورئوس	هم‌افزایی بین عصاره اتانولی بره موم و کلرامفنیکل، جنتامایسین، تتیلامایسین، تتراسایکلین و وانکومایسین (به‌ویژه آن دسته از داروهایی که در سنتز پروتئین باکتریایی اختلال ایجاد می‌کنند) مشاهده شد.	فرناندز ژونیور و همکاران، ۲۰۰۵، برزیل Fernandes Júnior et al., 2005
بره موم	بررسی هم‌افزایی احتمالی بین بره موم و آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر ریبوزوم (کلرامفنیکل، تتراسایکلین و نئومایسین) علیه سالمونلا تیفی در شرایط آزمایشگاهی	سالمونلا تیفی	بره موم بلغاری یک اثر ضد باکتریایی مهم و همچنین یک اثر سینرژیک با آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر ریبوزوم نشان داد.	اورسی و همکاران، ۲۰۱۲، برزیل و بلغارستان Orsi et al., 2012
بره موم	بررسی ترکیب شیمیایی، فعالیت‌های بیولوژیکی و خواص هم‌افزایی با آنتی بیوتیک‌های نمونه‌های بره موم جمع آوری شده از مناطق جغرافیایی مختلف	استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس، ائروتوکوکوس فکالیس، استریتوکوکوس پیوژنز، استریتوکوکوس پنومونیه، استریتوکوکوس اورالیس، استریتوکوکوس آکالاکتیه، استریتوکوکوس ترموفیلوس، باسیلوس سوبتیلیس، ائروتوکوکوس کازلیفلووس، اشریشیا کلی، کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا، سودوموناس آنروژینوزا، سالمونلا کلر اسوئیس، شیگلا فلکسنری، هموفیلوس آنفولانزا، آسینتوباکتر بومانی، ائروتوباکتر کلواکه، یرسینیا ائروتوکولیتیکا، بورخلدیریا سپاسیا	عصاره بره موم به‌طور هم‌افزایی با آنتی بیوتیک‌ها، به‌ویژه آنتی بیوتیک‌هایی که بر سنتز دیواره سلولی (وانکومایسین و آگزاسیلین) تأثیر می‌گذارند، اثربخشی در برابر میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو را افزایش داد.	آل آنی و همکاران، ۲۰۱۸، آلمان، ایرلند و جمهوری چک AL-Ani et al., 2018

عصاره اتانولی بره موم هنگامی که با آنتی‌بیوتیک‌هایی که با یوستنتر پروتئین باکتریایی تداخل می‌کنند مانند تتراسایکلین، لینزولید، کلرامفنیکل، جنتامایسین، توبرامایسین و نتیل مایسین ترکیب شود، در برابر MRSA و MSSA موثرتر است (Wojtyczka et al., 2013).

بره موم به دلیل دارا بودن فعالیت‌های زیستی مختلف در پزشکی کاربرد فراوانی دارد. اثر عصاره موضعی بره موم بر روی آکنه و لگاریس صورت آزمایش شد که در آن افراد با محلول موضعی عصاره اتانولی بره موم درمان شدند. این محلول فعالیت باکتریولوژیکی قابل توجهی را بر روی پروپیونی باکتریوم آکنه و استافیلوکوکوس /پیدرمیدیس نشان داد و همچنین در برابر آکنه صورت مؤثر بود (Ali et al., 2015). کارایی بره موم در مهار پوسیدگی دندان کودکان با مهار پوسیدگی در ۹۹/۸۰ درصد موارد گزارش شد (Darwita et al., 2018). مطالعه دیگری، محققان بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن را با محلول هیدروالکلی عصاره بره موم درمان کردند. این درمان موثرتر از درمان معمولی بود زیرا به طور قابل توجهی زنده ماندن پورفیروموناس ژنژیوالیس را کاهش داد (Gebara et al., 2003).

فعالیت ضدباکتریایی گرده زنبور عسل

گرده گل‌های مختلف توسط زنبورهای صحرایی جمع آوری شده و توسط آنزیم‌های زنبور عسل که از غدد بزاقی و شهد ترشح می‌شود آگلوتینه می‌شود. سپس گرده را در کوریکیولاهای واقع در ساق پاهای عقبی زنبورها قرار می‌دهند تا بارهای گرده را که معمولاً به عنوان گرده زنبور عسل شناخته می‌شود، به شکل گرانول تشکیل دهند. گرده ماده خامی است که زنبورها برای تولید نان زنبور عسل، پایه غذای کندو، استفاده می‌کنند. گرده‌های ذخیره شده در سلول‌های لانه زنبوری با لایه نازکی از عسل و موم پوشانده می‌شود. این منجر به

تشکیل نان زنبور عسل می‌شود که تحت تخمیر بی‌هوازی قرار می‌گیرد و توسط اسید لاکتیک تشکیل شده حفظ می‌شود. در مقایسه با عسل، مقدار کمی گرده زنبور عسل در کندوها ذخیره می‌شود و در زمان غیاب خوراک مورد استفاده قرار می‌گیرد. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که زنبورها گرده را از گونه‌های گیاهی بسیار کمی جمع‌آوری می‌کنند. گرده زنبور عسل حاوی حدود ۲۵۰ ماده از جمله اسیدهای آمینه، لیپیدها، ویتامین‌ها، درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها، فلاونوئیدها و رنگدانه‌های کاروتنوئیدی آلی است که آن را به یک غذای ایده آل تبدیل می‌کند. ترکیب آن بسته به منشأ جغرافیایی زیستی، زیستگاه اکولوژیکی، فصل، شرایط آب و هوایی در طول جمع‌آوری، و همچنین به نژاد زنبور عسل و حتی مدیریت زنبورداری متفاوت است. ترکیبات فنلی مسئول فعالیت زیستی گرده زنبور عسل هستند. قرن هاست که از گرده زنبور عسل به دلیل خواص دارویی و تغذیه‌ای آن استفاده می‌شود. به همین ترتیب، بسیاری از فیلسوفان باستان برای گرده گل به عنوان بخشی از رژیم غذایی سالم خود ارزش زیادی قائل بودند (Kaškonienė et al., 2020; Taha et al., 2019; Campos et al., 2010).

گرده زنبور عسل اغلب با استفاده از تله گرده در ورودی یا در کندو جمع‌آوری می‌شود. گاهی مستقیماً از پاهای عقب زنبور عسل جمع‌آوری می‌شود (Nader et al., 2021; Abouda et al., 2011). آب، اتانول و متانول رایج‌ترین حلال‌های مورد استفاده برای استخراج گرده زنبور عسل هستند. مطالعات نشان داد که بیشترین محتوای ترکیبات فعال زیستی در عصاره‌های اتانولی یا آبی در مقایسه با گرده طبیعی زنبور عسل وجود دارد (Kroyer et al., 2001).



فعالیت ضدباکتریایی محصولات زنبور عسل (کوهساری) ۱۵.

جدول ۳. مطالعات مورد اشاره مبنی بر خواص ضدباکتریایی گرده گل

نام محصول	هدف اصلی از مطالعه	باکتریهای مورد آزمون	نتیجه اصلی	نویسنده، سال، کشور	شماره رفرنس
گرده گل	بررسی فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های نان زنبور عسل و گرده گل مراکشی	اشریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس، سودوموناس آنروژینوزا	حساسیت بیشتر باکتریهای گرم مثبت در مقایسه با باکتریهای گرم منفی	ابودا و همکاران، ۲۰۱۱، مراکش	Abouda et al., 2011
گرده گل	تعیین منشأ گیاهی و ارزیابی محتوای فنی، خواص آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی گرده‌های گل پنج پارک ملی پرتغال	باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی و اشریشیا کلی	حساسیت باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی و اشریشیا کلی به گرده گل زنبور پرتغال	مورایس و همکاران، ۲۰۱۱، پرتغال	Morais et al., 2011
گرده گل	بررسی فعالیت‌های ضد میکروبی نمونه‌های گرده جمع‌آوری‌شده زنبور عسل علیه کلستریدیوم ها	کلستریدیوم بوتیریکوم، کلستریدیوم هیستولیتیکوم، کلستریدیوم اینتستینال، کلستریدیوم پرفرنژنس و کلستریدیوم راموسوم	بهترین فعالیت ضد میکروبی گرده جمع‌آوری‌شده زنبور عسل علیه کلستریدیوم بوتیریکوم و پرفرنژنس یافت شد.	کاسانیوا و همکاران، ۲۰۱۴، اسلواکی	Kacaniova et al., 2014
گرده گل	تعیین پتانسیل ضدباکتریایی سه نمونه عسل و گرده زنبور عسل جمع‌آوری‌شده از کندوهای زنبور عسل از سه منطقه اقلیمی استان گلستان واقع در شمال ایران علیه جدایه‌های بالینی/انتروکوکوس، استافیلوکوکوس و سودوموناس	جدایه‌های بالینی/انتروکوکوس فکالیس، استافیلوکوکوس/ایدرومایدیس و سودوموناس آنروژینوزا	نمونه‌های عسل و گرده زنبور عسل منطقه جنگل‌های رامیان بیشترین فعالیت ضدباکتریایی را نشان دادند. جدایه‌های استافیلوکوکوس/ایدرومایدیس بیشترین حساسیت و ایزوله‌های انتروکوکوس فکالیس بیشترین مقاومت را در روش چاهک نشان دادند. جدایه‌های سودوموناس آنروژینوزا و انتروکوکوس فکالیس بالاترین سطح مقاومت را در روش رقت براث داشتند	یزدانی و همکاران، ۲۰۲۴، ایران	Yazdani et al., 2024
گرده گل	تعیین خواص آنتی اکسیدانی و فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های گرده زنبور عسل تک‌گل	لیستریا منوسایتوزنز، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا انتریکا، باسیلوس سرئوس، سودوموناس آنروژینوزا، اشریشیا کلی	باکتری‌های گرم مثبت نسبت به باکتری‌های گرم منفی به گرده زنبور عسل حساس‌تر بودند.	فاترکوا-آرامکوا و همکاران، ۲۰۱۳، اسلواکی	Fatrcová-Šramková et al., 2013
گرده گل	ارزیابی مقایسه‌ای محصولات زنبور عسل از نظر فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضد باکتریایی	لیستریا مونوسیتوزنز، استافیلوکوکوس اورئوس، اشریشیا کلی O157: H7 و سالمونلا انترتیدیس	عصاره گرده‌ها، رشد لیستریا مونوسیتوزنز، استافیلوکوکوس اورئوس را با مقادیر مختلف مهار کردند.	کارادال و همکاران، ۲۰۱۸، ترکیه	Karadal et al., 2018
گرده گل	تعیین فواید بالقوه گرده زنبور عسل اسلونیایی	اشریشیا کلی، کمپیلوباکتر ژژونی، لیستریا مونوسایتوزنز	فعالیت ضدباکتریایی قابل توجه علیه/اشریشیا کلی و کمپیلوباکتر ژژونی و فعالیت ناچیز علیه لیستریا مونوسایتوزنز	سیمونوویچ و همکاران، ۲۰۱۹، اسلونی	Simunovic et al., 2018

گرده گل	تعیین منشأ گیاهی، ترکیب شیمیایی و فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضدباکتریایی گرده زنبور عسل	<i>اشریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروینوزا، استرپتوکوکوس پیوژنز، انتروکوکوس فکالیس</i>	عصاره‌های گرده زنبور عسل، خواص آنتی اکسیدانی و ضدباکتریایی، به ویژه در برابر میکروارگانیسم بیماری‌زای <i>استرپتوکوکوس پیوژنز</i> ، نشان دادند. کوئرستین و میریستین در تمام نمونه‌ها در غلظت‌های زیاد یافت شدند.	بریدی و همکاران، ۲۰۱۹، شیلی Bridi et al., 2019
گرده گل، برهموم و موم	آزمایش فعالیت ضد میکروبی نمونه‌های برهموم، گرده گل و موم زنبور عسل	<i>لیستریا مونوسیتوژنز، سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا انتریکا، اشریشیا کلی</i>	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> حساس‌ترین باکتری به عصاره اتانولی گرده گل بود.	کاسانیوا و همکاران، ۲۰۱۲، اسلواکی Kacaniova et al., 2012
گرده گل، برهموم	بررسی فعالیت ضدباکتریایی عصاره برهموم، عصاره گرده گل و روغن برگ بو (<i>Laurus nobilis</i>)	<i>باسیلوس سرئوس، باسیلوس سوبتیلیس، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی موریوم، اشریشیا کلی، یرسینیا انتروکولیتیکا، انتروکوکوس فکالیس، لیستریا مونوسیتوژنز</i>	گرده گل بر خلاف برهموم و روغن‌های گیاه، هیچ اثر ضد میکروبی بر روی باکتری‌ها و قارچ‌های آزمایش شده نداشت. فعالیت ضد میکروبی وابسته به غلظت است.	ارکمن و همکاران، ۲۰۰۸، ترکیه Erkmen et al., 2008
گرده گل	بررسی ارتباط بین منشأ گیاهی چند گرده گل زنبور عسل از شیلی با محتوای فنلی، پروتئین و کاروتنوئید و فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضدباکتریایی	<i>سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پیوژنز، اشریشیا کلی</i>	فعالیت ضدباکتریایی در برابر تمام باکتری‌های مورد آزمایش مشاهده شد. برخی همبستگی‌ها بین منشأ گیاهی و خواص شیمیایی، آنتی اکسیدانی و ضدباکتریایی گرده گل مشاهده شد.	ولاکوئز و همکاران، ۲۰۱۷، شیلی Velásquez et al., 2017
گرده گل	ارزیابی سه نوع گرده گل زنبور عسل مصری از منابع گیاهی مختلف به عنوان عوامل ضدباکتری طبیعی، آنتی اکسیدان‌ها و افزودنی‌های غذایی	<i>استافیلوکوکوس اورئوس، اشریشیا کلی، لیستریا مونوسیتوژنز، سالمونلا انتریتیدیس، سودوموناس آئروژینوزا</i>	عصاره متانولی گرده گل زنبور عسل ذرت، شبدر و نخل خرما به ترتیب بالاترین فعالیت ضدباکتریایی را نشان دادند. <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> و <i>اشریشیا کلی</i> حساس‌ترین باکتری‌ها بودند.	خیدر و همکاران، ۲۰۱۳، مصر Khider et al., 2013



فعالیت ضدباکتریایی گرده زنبور عسل مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با حساسیت بالاتر در باکتری‌های گرم مثبت تأثیر مثبت دارد. یک مطالعه بر روی فعالیت ضد باکتریایی گرده زنبور عسل مراکشی یک اثر بازدارندگی را بر علیه *استافیلوکوکوس اورئوس*، گونه‌های *استرپتوکوکوس*، *اشریشیا کلی* و *سودوموناس آئروژینوزا* با حساسیت بالاتر در باکتری‌های گرم مثبت نشان داد (Abouda et al., 2011). به طور مشابه، *باسیلوس سرئوس*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سالمونلا تیفی* و *اشریشیا کلی* به گرده زنبور پرتغال حساس بودند (Morais et al., 2011).

فعالیت ضد میکروبی گرده زنبور عسل نیز بر روی ارگانسم‌های رده *کلستریدیا*، مثل *کلستریدیوم بوتیریکوم*، *کلستریدیوم هیستولیتیکوم*، *کلستریدیوم اینتستینال*، *کلستریدیوم پرفرنجنس* و *کلستریدیوم راموسوم* ارزیابی شد. نتایج که یک فعالیت ضد باکتریایی در برابر همه سویه‌های *کلستریدیایی* که در بالا ذکر شد، را نشان داد، بهترین فعالیت ضدباکتریایی علیه *کلستریدیوم بوتیریکوم* و *کلستریدیوم پرفرنجنس* یافت شد (Kacaniova et al., 2014).

یزدانی و همکاران در سال ۲۰۲۴، پتانسیل ضدباکتریایی سه نمونه عسل و گرده زنبور عسل جمع‌آوری شده از کندوهای زنبور عسل از سه منطقه اقلیمی استان گلستان واقع در شمال ایران علیه جدایه‌های بالینی *انتروکوکوس*، *استافیلوکوکوس* و *سودوموناس* را بررسی کردند. نمونه‌های عسل و گرده زنبور عسل منطقه جنگل‌های رامیان بیشترین فعالیت ضدباکتریایی را نشان دادند. به‌طوری که میانگین قطر هاله عدم رشد در روش چاهک برای عسل ۲۲/۹ میلی‌متر و برای گرده زنبور ۱۳/۹ میلی‌متر ارزیابی شد. MIC برای این نمونه عسل ۱۰۷/۲

میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و برای عصاره گرده زنبور عسل ۴۰۴/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. جدایه‌های *استافیلوکوکوس اپیدرماییدیس* بیشترین حساسیت و ایزوله‌های *انتروکوکوس فکالیس* بیشترین مقاومت را در روش چاهک نشان دادند. جدایه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* و *انتروکوکوس فکالیس* بالاترین سطح مقاومت را در روش رقت براث (ماکرودایلوشن) داشتند (Yazdani et al., 2024).

عصاره‌های اتانولی و متانولی گرده زنبور عسل اسلواکی برای خاصیت ضد باکتریایی آنها در برابر *لیستریا مونوسایتوژنز*، *سودوموناس*، *آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سالمونلا انتریکا* و *اشریشیا کلی* مورد آزمایش قرار گرفتند. نتایج نشان داد که *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس‌ترین باکتری به عصاره گرده اتانولی زنبور عسل بود در حالی که *سالمونلا انتریکا* حساس‌ترین باکتری به عصاره متانولی بود (Fatrčová-Šramková et al., 2013). *اشریشیا کلی*، *سالمونلا انتریتیدیس*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *لیستریا مونوسایتوژنز* با عصاره اتانولی گرده مورد آزمایش قرار گرفتند. مشخص شد که رشد *استافیلوکوکوس اورئوس* و *لیستریا مونوسایتوژنز* مهار شده است در حالی که این مورد برای *اشریشیا کلی* و *سالمونلا انتریتیدیس* که هر دو نسبت به عصاره اتانولی گرده مقاومت نشان دادند، صدق نمی‌کند (Karadal et al., 2018). در برخی از مطالعات، ماهیت حلال مورد استفاده ممکن است بر فعالیت ضد باکتریایی گرده زنبور عسل تأثیر بگذارد، زیرا همان نمونه می‌تواند در برابر باکتری‌های گرم منفی مؤثرتر از باکتری‌های گرم مثبت باشد. عصاره اتانولی گرده زنبور عسل اسلوانی فعالیت ضدباکتریایی بالاتری در برابر باکتری‌های گرم منفی (*اشریشیا کلی* و *کمپیلوباکتر ژرونی*) نسبت به باکتری‌های گرم مثبت (*لیستریا*



مونوسایتوزنر) نشان داد (Šimunovic et al., 2019). همین نتیجه برای گرده زنبور عسل جمع آوری شده از ناحیه‌ای از شیلی مشاهده شد که فعالیت ضدباکتریایی را فقط بر علیه *استرپتوکوکوس پیوژنز* نشان داد و هیچ فعالیتی در برابر *شریشیا کلی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *سودوموناس آئروینوزا* نشان نداد (Bridi et al., 2019). علاوه بر این، *شریشیا کلی* حساس‌ترین سویه به عصاره اتانولی (۷۰ درصد) گرده زنبور عسل بود اما نسبت به عصاره اتانولی (۹۶ درصد) مقاوم بود که این واقعیت را تأیید می‌کند که سویه‌های باکتریایی با توجه به ویژگی حلال و غلظت آن رفتار می‌کنند (Kacaniova et al., 2012).

مکانیسم ضدباکتری گرده زنبور عسل تاکنون نامشخص است. مطالعات پیشنهاد می‌کند که فعالیت ضدباکتریایی گرده زنبور عسل با گلوکز اکسیداز مرتبط است. آنزیمی که توسط زنبورهای عسل تولید می‌شود و در طی فرآیند تشکیل گرانول به گرده اضافه می‌شود (Campos et al., 2008). علاوه بر این، این فعالیت ممکن است با محتوای فنلی کل و ترکیب فنل مرتبط باشد. اسیدهای فنولیک و فلاونوئیدهای موجود در گرده می‌توانند با تخریب غشای سیتوپلاسمی که منجر به از دست دادن یون‌های پتاسیم و شروع اتولیز سلولی می‌شود، علیه سلول‌های باکتریایی عمل کنند (Erkmen et al., 2008). محققان دیگر استدلال می‌کنند که ترکیب گرده با فعالیت ضد باکتریایی آن مرتبط است. این به احتمال زیاد به دلیل این واقعیت است که بسیاری از عصاره‌های گرده زنبور عسل با کمترین غلظت‌های فنل کل در برابر میکروارگانیسم‌ها مؤثرتر بودند (Velásquez et al., 2017). علاوه بر وجود بسیاری از ترکیبات فعال زیستی مانند اسیدهای چرب و احتمالاً متابولیت‌های میکروبی که به دلیل فعالیت ضد باکتریایی خود در گرده زنبور عسل شناخته

شده‌اند. با کمال تعجب، گرده زنبور عسل در برابر بسیاری از گونه‌های باکتریایی بیماری‌زا اثر بازدارندگی دارد، اما در برابر کشت‌های آغازگر اسید لاکتیک عمل نمی‌کند. از این رو، گرده زنبور عسل می‌تواند به عنوان یک نامزد بالقوه مناسب تر از آنتی‌بیوتیک‌هایی باشد که هم پاتوژن‌ها و هم پروبیوتیک‌ها را از بین می‌برند (Khider et al., 2013).

فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل

زهر زنبور عسل (BV یا Bee venom) یک ماده سمی است که توسط غدد سمی زنبورهای کارگر ماده به عنوان مکانیزم حفاظتی ترشح می‌شود. اگرچه برای شکارچیان سمی است، اما BV از مصر باستان (۴۰۰۰ قبل از میلاد) برای بسیاری از اهداف دارویی استفاده شده است. زهر زنبور عسل، به طور مستقیم یا غیرمستقیم برای درمان برخی بیماری‌ها، مانند آرتریت روماتیسمی، به بدن وارد می‌شود (Wehbe et al., 2019). فعالیت ضد میکروبی و استفاده پزشکی از زهر زنبور عسل به دلیل وجود مولکول‌های فعال زیستی در پپتیدهای خاص است که اجزای اصلی هستند و ۴۸-۵۰ درصد وزن خشک زهر زنبور عسل را تشکیل می‌دهند. زهر *Apis mellifera* مایعی بی‌بو و شفاف است که از ۸۸ درصد آب و تنها ۰/۱ گرم زهر خشک تشکیل شده است. زهر خشک، خود بسیار غنی از پپتیدها به ویژه ملیتین، آپامین، آدولاپین و پپتید دگرانولاسیون ماست سل (MCD یا Mast cell degranulating)، آنزیم‌هایی مانند فسفولیپاز A₂ (PLA₂) و هیالورونیداز است (Wehbe et al., 2019; Wang et al., 2020). در میان این پپتیدها، ملیتین اصلی‌ترین ترکیب فعال بیولوژیکی در زهر زنبور عسل است. حدود ۵۰ درصد از زهر زنبور عسل خشک را نشان می‌دهد. یکی دیگر از اجزای اصلی فسفولیپاز A₂ است که سمی‌ترین پپتید زهر زنبور عسل است (Wehbe



توانند به صورت سینرژیک عمل کرده و به غشای سلولی آسیب برسانند (Abd El-Wahed et al., 2019). ملیتین دارای گزینش‌پذیری پایینی برای غشای سلولی است و از طریق فرآیند تشکیل منافذ به شدت روی لیپیدهای آن اثر می‌گذارد. این فرآیند باعث آزاد شدن محتویات سیتوپلاسمی سلول می‌شود و منجر به لیز سلولی می‌شود. این روش عمل به احتمال زیاد مسئول خواص ضد باکتریایی زهر زنبور عسل است (Wehbe et al., 2019; Nader et al., 2021; Asthana et al., 2004).

چندین مطالعه توانایی زهر زنبور عسل را برای از بین بردن باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت نشان داده اند (Yacoub et al., 2020). فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل از نژاد خالص *Apis mellifera* و همچنین هیبرید در برابر پنج سویه باکتری مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که زهر زنبور عسل یک فعالیت ضدباکتریایی در برابر هر پنج سویه باکتریایی نشان داد. مطالعات دیگر ثابت کردند که زهر زنبور عسل می‌تواند به عنوان یک عامل ضد میکروبی مکمل در برابر باکتری های بیماری‌زا مورد استفاده قرار گیرد (Hegazi et al., 2015). پاتوژن های منتقله از غذا خطر ایجاد مقاومت ضد میکروبی و تولید بیوفیلم‌هایی مانند سالمونلا را ایجاد می‌کنند. در مطالعه ای، ۱۶ سویه سالمونلا جدا شده از طیور بر علیه آپیتوکسین (زهر زنبور عسل) آزمایش شدند. در ۱۴ سویه از ۱۶ سویه آزمایش شده، آپیتوکسین تشکیل بیوفیلم را کاهش داد و بیوفیلم از پیش ساخته شده را تا ۴۷ درصد از بین برد. همچنین، آپیتوکسین تحرک باکتری را افزایش داد و MIC بین ۱۰۲۴-۲۵۶ میکروگرم در میلی لیتر متغیر بود (Arteaga et al., 2015).

سایر مطالعات بر روی اثر ضد باکتریایی زهر زنبور عسل در برابر انواع دیگری از باکتری‌ها مانند/استافیلوکوکوس اورئوس و/شریشیا کلی متمرکز بودند. نتایج نشان داد که زهر زنبور عسل در کشتن هر دو سویه باکتری فعال است. در ۱۰ برابر MIC، رشد مجدد/شریشیا کلی در ۱۸ ساعت مشاهده نشد در حالی که برای/استافیلوکوکوس اورئوس در ۵ برابر MIC مشاهده نشد (Han et al., 2009). در خصوص سویه‌های گرم مثبت، دامنه MIC از ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر تا ۸ میکروگرم در میلی لیتر برای حساس‌ترین گونه یعنی باسیلوس سوبتیلیس بود. همچنین، سویه‌های گرم منفی نسبت به زهر زنبور عسل مقاوم‌تر بودند (MIC ۶۰ تا بیش از ۵۰۰ میکروگرم در میلی لیتر). این را می‌توان با ماهیت غشای سلولی باکتری توضیح داد (AL-Ani et al., 2015; Nader et al., 2021). غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی شامل لیپوپلی ساکاریدها (LPS) است که مانع از نفوذ ملیتین موجود در زهر زنبور عسل می‌شود. بنابراین، ملیتین مسئول فعالیت ضد باکتریایی است. در حالی که در باکتری‌های گرم مثبت، LPS وجود ندارد، که نشان می‌دهد ملیتین می‌تواند راحت‌تر به غشای سلولی نفوذ کند و منافذ ایجاد کند و نفوذپذیری سلول را از طریق غشای سیتوپلاسمی افزایش دهد (Wu et al., 2016). فسفولیپاز A₂ که به وفور در زهر زنبور عسل خام نیز وجود دارد می‌تواند غشای سلولی باکتری‌های گرم منفی را با هیدرولیز آنزیمی فسفولیپیدها به طور غیرمستقیم مختل کند. مطالعات دیگر، فعالیت ضد باکتریایی زهر زنبور عسل خام و دو بیوپتید اصلی آن ملیتین و فسفولیپاز A₂ را علیه پاتوژن های دهان مسئول پوسیدگی دندان یعنی باکتریهای لاکتوباسیلوس کازئی، استرپتوکوکوس سالیوارئوس، استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس میتیس، استرپتوکوکوس سوبرینوس،



استرپتوکوکوس سانگوئینیس و انتروکوکوس فکاليس گزارش کردند. ملیتین دو برابر زهر زنبور عسل خام در برابر باکتری های آزمایش شده فعال بود (۴ تا ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر). در خصوص فسفولیپاز A₂، آن تنها در برابر لاکتوباسیلوس کازئی در غلظت بیش از ۴۰۰ میکروگرم در میلی لیتر فعال بود (Leandro et al., 2015). به طور مشابه، ملیتین فعالیت ضد میکروبی را در برابر سویه های استافیلوکوک و همچنین سویه های MRSA نشان داد در حالی که فسفولیپاز A₂ هیچ تاثیری بر روی همان سویه ها نشان نداد (Choi et al., 2015). همچنین، نشان داده شده است که اسیدهای آمینه خاص و موقعیت آن ها نقش مهمی در فعالیت ضد باکتریایی اعمال شده توسط ملیتین دارند. به عنوان مثال، عدم وجود باقیمانده (Residue) پرولین در موقعیت ۱۴ به طور قابل توجهی فعالیت ضد میکروبی ملیتین را کاهش می دهد (Jamasbi et al., 2014). مکانیسم ضد باکتریایی پپتیدهای جدید مشتق شده از ملیتین MDP₁ و MDP₂ در برابر سویه های مقاوم به چند دارو مانند /شریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) مورد ارزیابی قرار گرفت. دو پپتید مشتق شده فعالیت ضدباکتریایی قوی در برابر سویه های مرجع سه سویه مقاوم به چند دارو در مقایسه با ملیتین بومی از طریق تغییر و آسیب غشاء نشان دادند (Akbari et al., 2018).

از سوی دیگر، درمان های ضد میکروبی به دلیل افزایش تعداد باکتری های مقاوم به چند دارو (MDR یا Multidrug resistant) و همچنین بیوفیلم های باکتریایی که درمان آن ها بسیار سخت است، روز به روز کارآمدی شان کمتر می شود. بین ۳۱۷ نمونه مثبت برای رشد باکتری، ۱۲۴ ایزوله MDR از باکتری های گرم منفی و گرم مثبت بود. زهر زنبور عسل درصد مهار رشد کامل

(۱۰۰٪) را در برابر تمام جدایه های MDR آزمایش شده با طیف وسیعی از MICs و MLCs نشان داد که بین ۵۰-۳/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر و ۱۰۰-۶/۲۵ میکروگرم در میلی لیتر، به ترتیب علیه همه MDR های گرم منفی و یک گرم مثبت بود (Fadl, 2018).

بطور کلی زهر زنبور عسل و دو ترکیب اصلی آن ملیتین و فسفولیپاز A₂ فعالیت ضد باکتریایی بسیار امیدوارکننده ای را در برابر چندین سویه باکتریایی بیماری زا حتی در برابر باکتری های مقاوم به چند دارو نشان می دهند. با این حال، همیشه باید در نظر داشت که این بیوپپتیدها سمی هستند و در صورت تجویز اشتباه ممکن است به عنوان عوامل سمی عمل کنند. ملیتین سمی ترین جزء در زهر زنبور عسل است. در حالی که مسئول اکثر دردهای ناشی از نیش زنبور است، تنها یک واکنش آلرژیک جزئی ایجاد می کند. برخلاف فسفولیپاز A₂ که آلرژی زاترین و ایمنی زاترین پروتئین در زهر زنبور عسل است (Pucca et al., 2019). مسمومیت با زهر زنبور عسل می تواند منجر به تظاهرات بالینی زیادی مانند واکنش های التهابی موضعی، واکنش های آلرژیک، شوک های آنافیلاکتیک و واکنش های سمی سیستمیک شود (Almeida et al., 2011). درمان های ایده آل در برابر اثر سمی زهر زنبور، کورتیکواستروئیدها، آنتی هیستامین ها و آدرنالین عضلانی بسته به شدت سموم زنبور عسل هستند (Fitzgerald and Flood, 2006).

بسیاری از مطالعات بالینی روی زهر زنبور عسل نتایج امیدوارکننده ای را نشان داده اند. آکنه، یکی از شایع ترین مشکلات در میان نوجوانان، معمولاً با آنتی بیوتیک ها برای از بین بردن باکتری های ایجاد کننده درمان می شود، اما در برخی موارد مقاومت باکتریایی ممکن است رخ دهد (Kim et al., 2019).



جدول ۴. مطالعات مورد اشاره مبنی بر خواص ضد باکتریایی زهر زنبور عسل

نام محصول	هدف اصلی از مطالعه	باکتریهای مورد آزمون	نتیجه اصلی	نویسنده، سال، کشور	رفرنس
زهر زنبور عسل	بررسی فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>اشریشیا کلی</i> ، <i>استرپتوکوکوس پیوژنز</i> ، <i>کلبسیلا پنومونیه</i> ، <i>سودوموناس آئروژینوزا</i>	تایید فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل	هگازی و همکاران، ۲۰۱۵، مصر	Hegazi et al., 2015
زهر زنبور عسل	ارزیابی فعالیت ضد میکروبی و ضد بیوفیلمی زهر زنبور عسل علیه سویه های سالمونلا	سویه های سالمونلا انتریکا	تایید فعالیت ضد سالمونلایی و ضد بیوفیلمی زهر زنبور عسل	آرته آگا و همکاران، ۲۰۱۵، اسپانیا	Arteaga et al., 2015
زهر زنبور عسل	ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل کامل و ملیتین خالص شده	<i>اشریشیا کلی</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i>	تایید فعالیت ضدباکتریایی زهر زنبور عسل کامل و ملیتین خالص شده	هان و همکاران، ۲۰۰۹، کره جنوبی	Han et al., 2009
زهر زنبور عسل	بررسی فعالیت ضد میکروبی زهر زنبور عسل و جزء اصلی آن، ملیتین، به تنهایی یا در ترکیبات دو دارویی و سه دارویی با آنتی بیوتیک ها یا متابولیت های ثانویه گیاهی ضد میکروبی	سویه های <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی سیلین، <i>انتروکوکوس فکالین</i> مقاوم به وانکوماسین، <i>اشریشیا کلی</i> ، <i>مایکوباکتریوم های سریع الرشد</i>	زهر زنبور و ملیتین به طور هم افزایی اثر باکتری کشی چندین عامل ضد میکروبی را هنگام استفاده ترکیبی، به ویژه هنگامی که داروها بر چندین هدف مولکولی متفاوت تأثیر می گذارند، افزایش می دهند.	آل آنی و همکاران، ۲۰۱۵، آلمان	AL-Ani et al., 2015
زهر زنبور عسل	مقایسه فعالیت ضد میکروبی و سمیت سلولی ملیتین طبیعی و دو چشم یافته آن	<i>لیستریا مونوسیتوژنز</i>	ملیتین طبیعی فعالیت ضد میکروبی بالاتری را در برابر لیستریا مونوسیتوژنز نشان داد.	وو و همکاران، ۲۰۱۶، آمریکا	Wu et al., 2016
زهر زنبور عسل	ارزیابی پتانسیل ضد باکتریایی آپیتوکسین تولید شده توسط زنبور عسل در برابر عوامل ایجاد کننده پوسیدگی دندان	<i>استرپتوکوکوس سالیاریوس</i> ، <i>استرپتوکوکوس موناس</i> ، <i>استرپتوکوکوس سورینوس</i> ، <i>استرپتوکوکوس میتیس</i> ، <i>استرپتوکوکوس سانگوئیس</i> ، <i>لاکتوباسیلوس کازئی</i> ، <i>انتروکوکوس فکالین</i>	نشان دادند. ملیتین فعال ترین جزء در آپیتوکسین بود. آپیتوکسین و جزء آن ملیتین کاربرد بالقوه ای در برابر پاتوژن های دهانی دارند.	لئوناردو و همکاران، ۲۰۱۵، برزیل	Leandro et al., 2015
زهر زنبور عسل	ارزیابی زهر زنبور عسل و ماده فعال اصلی آن، ملیتین، را از نظر فعالیت های ضد باکتریایی و محافظت درون تنی در برابر عفونت های MRSA	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی سیلین، <i>استرپتوکوکوس پنومونیه</i> ، <i>استرپتوکوکوس آگالاکتیه</i> ، <i>استرپتوکوکوس گوردونی</i> ، <i>اسافیلوکوکوس اپیدرمایدیس</i> ، <i>استرپتوکوکوس بویس</i>	زهر زنبور عسل، که ذاتاً سمی است، هنگام استفاده به عنوان یک درمان ضد MRSA اثرات منفی دارد. با این حال، ملیتین، جزء اصلی زهر زنبور عسل، اثرات ضد باکتریایی با حداقل سمیت در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی نشان می دهد.	چویی و همکاران، ۲۰۱۵، کره جنوبی	Choi et al., 2015
زهر زنبور عسل	بررسی مکانیسم ضدباکتریایی پپتیدهای جدید مشتق شده از ملیتین (یعنی MDP1 و MDP2) در برابر <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به چند دارو، <i>اشریشیا کلی</i> و <i>سودوموناس آئروژینوزا</i>	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به چند دارو، <i>اشریشیا کلی</i> و <i>سودوموناس آئروژینوزا</i>	MDP1 و MDP2 یکپارچگی غشاهای باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را تغییر داده و از طریق آسیب های غشایی، باکتری ها را از بین می برند.	اکبری و همکاران، ۲۰۱۸، ایران	Akbari et al., 2018
زهر زنبور عسل	اثر ضدباکتریایی و ضد بیوفیلمی زهر زنبور عسل برای مهار باکتری های پاتوژن مقاوم به چند دارو	<i>اشریشیا کلی</i> ، <i>کلبسیلا پنومونیه</i> ، <i>انتروباکتر کلوآکه</i> و <i>سودوموناس آئروژینوزا</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> ، <i>استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین</i> ، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به وانکوماسین، <i>استافیلوکوکوس فکالین</i>	تایید تأثیر زهر زنبور عسل علیه باکتری های پاتوژن مقاوم به آنتی بیوتیک	فدل، ۲۰۱۸، مصر	Fadl, 2018

Molan et al., 1992; Bagheri et al., 2017; Hizomi Shirejini et al., 2018; Bagheri et al., 2016

اثر ضدباکتریایی عسل به واسطه دو مکانیسم انجام می شود: یک مسیر وابسته به پراکسید و یک مسیر مستقل از پراکسید. در مسیر پراکسید هیدروژن، H_2O_2 توسط گلوکز اکسیداز، یک آنزیم متابولیزه کننده کربوهیدرات که توسط زنبورها به شهد اضافه می شود، تشکیل می شود. همانطور که مطالعات قبلی نشان داد، اکسیداسیون آنزیمی گلوکز مسئول فعالیت ضد میکروبی عسل است. هنگامی که نمونه های عسل با کاتالاز، آنزیمی که پراکسید هیدروژن را تجزیه می کند، تیمار شدند، رشد باکتریایی کاهش یافت. در نهایت، هنگامی که H_2O_2 توسط کاتالاز حذف شد، از تخریب DNA (ناشی از اثر باکتریوستاتیک عسل) جلوگیری شد (Sowa et al., 2017; Bang et al., 2003;) (Brudzynski et al., 2012).

در مورد مسیر مستقل از پراکسید، خواص فیزیکوشیمیایی متشکل از ویسکوزیته بالا و محتوای قند بالا دو عاملی هستند که به عسل اثر ضدباکتریایی آن را می دهند. این احتمالاً به این دلیل است که محتوای قند زیاد در عسل باعث بهبود جذب مجدد الکترولیت و آب در روده می شود. علاوه بر این، سطح pH پایین رشد میکروبی را متوقف می کند (Kwakman et al., 2010). متیل گلیوکسال (MGO) یکی دیگر از ترکیبات فعال زیستی است که در عملکرد ضدباکتریایی غیر پراکسیدی نقش دارد. با تبدیل غیر آنزیمی دی هیدروکسی استون (که در شهد گل‌های *Leptospermum scoparium* یافت می شود) تولید می شود. عسل مانوکا، عسلی که به دلیل داشتن MGO دارای فعالیت ضد باکتریایی غیر پراکسیدی است، از درخت مانوکا خانواده *Myrtaceae*، *L. scoparium*

در یک مطالعه بالینی که توسط هان و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام شد، محصولات مراقبت از پوست با یا بدون زهر زنبور عسل بر روی ۱۲ فرد مبتلا به آکنه آزمایش شدند. نتایج کاهش ۵۷/۷ درصدی در ATP اندازه گیری شده برای ارزیابی کاهش میکروب های پوست را نشان داد. بنابراین، محصولات آرایشی و مراقبت از پوست حاوی زهر زنبور عسل می توانند به عنوان یک عامل درمانی امیدوارکننده ضد آکنه استفاده شوند (Han et al., 2013).

فعالیت ضدباکتریایی عسل زنبور عسل

شناخته شده ترین و با ارزش ترین محصولات طبیعی که توسط زنبورهای عسل تولید می شود، عسل می باشد. از زمان های بسیار قدیم، عسل برای مصارف دارویی و تغذیه ای مورد استفاده بشر بوده است. عسل یک محلول قند فوق اشباع طبیعی است که از یک کمپلکس پیچیده ای از کربوهیدرات ها (۷۷-۸۶٪) تشکیل شده است که فروکتوز و گلوکز فراوان ترین آن ها هستند. دارای مقدار کمی آب (حدود ۲۰٪) است که به عسل چندین ویژگی مانند ویسکوزیته بالا و فشار اسمزی بالا می دهد. همچنین حاوی اجزای متعدد جزئی اما ضروری از جمله پروتئین ها، آنزیم ها (اینورتاز، کاتالاز و غیره)، اسیدهای آلی (اسید گلوکونیک، اسید استیک)، اسیدهای آمینه، لیپیدها، ویتامین ها، مواد معدنی و بسیاری دیگر است. علاوه بر این، عسل از *Apis mellifera* با سطح pH پایین بین ۳/۵۳ تا ۴/۰۳ مشخص می شود (Alvarez-Suarez et al., 2014; Moniruzzaman et al., 2013). با این وجود، ترکیب عسل بسته به عوامل متعددی مانند منشأ گل، شرایط محیطی، و همچنین فرآیند پردازشی که طی می کند (پاستوریزه کردن و ذخیره سازی) به طور گسترده ای متفاوت است (Kumar et al., 2010;)



تولید می‌شود. این عسل به دلیل خواص بیولوژیکی که دارد به ویژه خواص آنتی اکسیدانی و ضد باکتریایی آن مورد توجه بسیاری از دانشمندان سراسر جهان قرار گرفته است. علاوه بر این، عسل مانوکا در درمان عفونت‌هایی مانند زخم‌های جراحی، آبسه‌ها، زخم‌های ضربه‌ای، سوختگی‌ها و زخم‌های با منشاء مختلف مورد استفاده قرار گرفته است و قدرت خود را در مهار عوامل بیماری‌زای انسانی و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم‌ها نشان داده است (Adams et al., 2009; Jenkins and Cooper, 2012). علاوه بر ترکیبات فعال زیستی مسئول فعالیت غیر پراکسیدی، یک پپتید ضد میکروبی موجود در عسل به نام Defensin-1 زنبور عسل در برابر چندین باکتری گرم مثبت مانند *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سوبتیلیس* و *لارو پانی‌باسیلوس* که عامل اصلی بیماری ویرانگر لارو زنبور عسل آمریکایی هستند، عمل می‌کند (Kwakman et al., 2010).

عسل طیف گسترده‌ای از فعالیت ضدباکتریایی علیه باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک را نشان می‌دهد که هم باکتری‌های گرم منفی و هم باکتری‌های گرم مثبت را در بر می‌گیرد. موکایا و همکاران در سال ۲۰۲۰، ۱۶ نوع مختلف عسل را از مناطق مختلف کنیا جمع‌آوری کردند. آنها دریافتند که تمام ۱۶ نمونه از رشد *اشریشیا کلی* جلوگیری کردند و مقدار قابل توجهی از فعالیت ضد میکروبی غیر پراکسیدی داشتند (Mokaya et al., 2020). مطالعه دیگری دو عسل طبیعی را در برابر *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، *انتروکوک*‌های حساس به وانکومایسین (VSE) و *انتروکوک*‌های مقاوم به وانکومایسین (VRE) مورد بررسی قرار داد و سپس فعالیت ضدباکتریایی آنها را با عسل مصنوعی مقایسه کرد. تمام سویه‌های MRSA به عسل مصنوعی مقاوم اما به هر دو نوع عسل (طبیعی)

حساس بودند. همانطور که برای VRE و VSE، هر دو حساس به عسل مصنوعی و طبیعی، با حداقل غلظت بازدارنده (MIC) کمتر برای عسل طبیعی، بودند (Cooper et al., 2002). این یافته‌ها با مطالعه پروژنسکی و لانیگان در سال ۲۰۱۲ در کانادا، همخوانی دارد. که در آن MRSA و VRE به عسل‌های انتخاب شده حساس بودند و نشان دادند که اثر باکتریواستاتیک وابسته به دوز H_2O_2 است (Brudzynski and Lannigan, 2012). علاوه بر این، نشان داده شده است که عسل به عنوان یک مهارکننده قوی هلیکوباکتر پیلوری، عامل ایجاد کننده زخم معده، عمل می‌کند (Header et al., 2016).

از آنجایی که عسل مانوکا دارای فعالیت ضدباکتریایی استثنایی است، براون و همکارانش در سال ۲۰۲۰ در انگلستان، آن را در برابر *استافیلوکوکوس پرودو/ینترمدیوس* که باعث عفونت‌های جدی در حیوانات اهلی می‌شود و می‌تواند به صاحب آنها منتقل شود، امتحان کردند. آن‌ها نشان دادند که عسل مانوکا نه تنها در برابر ایزوله‌های جدید *استافیلوکوکوس پرودو/ینترمدیوس* مقاوم به چند دارو موثر است، بلکه علاوه بر این با آنتی بیوتیک‌های مهم بالینی اثر سینرژیستی برقرار می‌کند و بیماریزایی را کاهش می‌دهد (Brown et al., 2020).

علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که غلظت ۱۰ درصد عسل می‌تواند از تشکیل یک بیوفیلم از باکتری‌های دهان مانند *استرپتوکوک موتانس* جلوگیری کند، و این نشان می‌دهد که عسل می‌تواند برای به حداقل رساندن پاتوژن‌های دهانی در پلاک دندان کمک کند (Badet and Quero, 2011). عسل همچنین در برابر بیوفیلم‌های تولید شده توسط *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی‌سیلین (MSSA)، MRSA و *سودوموناس*



آئروژینوزا با میزان باکتری کشی به ترتیب ۶۳ تا ۸۲ درصد، ۷۳ تا ۶۳ درصد و ۹۱ تا ۹۱ درصد موثر بود که بالاتر از اثر آنتی بیوتیک های منفرد پرمصرف بود (Alandejani et al., 2009).

در مطالعه دیگری، عسل فعالیت ضد باکتریایی را در برابر بورخلدیریا سپاسیا^۴، که مسئول عفونت های ریوی به ویژه در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس و بیماری گرانولوماتوز مزمن است، نشان داد. ۲۰ سویه از بورخلدیریا سپاسیا جدا شده از خلط بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس از نظر حساسیت به هشت آنتی بیوتیک و دو نوع عسل (با و بدون فعالیت پراکسید) غربالگری شدند. همه سویه ها به آنتی بیوتیک های آزمایش شده مقاوم بودند، اما در غلظت های کمتر از ۶ درصد (v/v) نسبت به عسل حساس بودند (Cooper et al., 2000). علاوه بر این، ۱۳ نمونه عسل از منابع گیاهی مختلف بر علیه سودوموناس آئروژینوزا و اشیریشیا کلی در غلظت های مختلف (۱۰، ۵، ۲/۵ و ۱ درصد وزنی/حجمی) مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام نمونه های عسل برای غلظت های بالاتر از ۲/۵ درصد، اثر بازدارندگی بر رشد سودوموناس آئروژینوزا و اشیریشیا کلی نشان دادند. تنها چهار نمونه در غلظت ۲/۵ درصد هنوز موثر بودند. هیچ فعالیتی در غلظت های زیر ۲/۵ درصد مشاهده نشد (Wilkinson and Cavanagh, 2005).

شایان ذکر است که فعالیت ضد باکتریایی عسل بسته به منبع گیاهی بسیار متفاوت است (Kumar et al., 2010; Wilkinson and Cavanagh, 2005). مطالعه هیزمی شیره جینی و همکاران در سال ۲۰۱۸ در ایران، دلالت بر این داشت که فعالیت ضد باکتریایی نمونه های عسل با توجه به منشأ گل عسل متغیر است. آن ها فعالیت

ضد باکتریایی و آنالیز فیزیکوشیمیایی چهار نوع عسل شامل آویشن، زول، پونه و شوید را مورد بررسی قرار دادند. مطالعه آن ها بیشترین فعالیت ضد باکتریایی برای عسل گیاه زول یا بوقناق با نام علمی Eryngium به ترتیب با قطر هاله عدم رشد ۱۵/۵، ۱۴، ۱۱ و ۱۱ میلی متر علیه شیگلا دیسانتری / استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس و اشیریشیا کلی در غلظت ۵۰ درصد حجمی/حجمی را نشان داد و سطوح کمترین غلظت مهارکنندگی (MIC) و کمترین غلظت باکتری کشی (MBC) برای عسل های مورد آزمون در محدوده ۵۰-۶/۲۵ درصد حجمی/حجمی گزارش شد (Hizomi Shirejini et al., 2018).

در مطالعه ای مشابه، باقری و همکاران در سال ۲۰۱۶، فعالیت ضد باکتریایی و آنتی اکسیدانی چهار نمونه عسل با منشأ گیاهی مختلف جمع آوری شده از کندوهای زنبور عسل واقع در استان گلستان واقع در شمال ایران را بررسی کردند. عسل افرا (Maple) با میانگین قطر هاله عدم رشد ۲۰/۳۳، ۲۲، ۱۴/۳۳ و ۱۳/۳۳ میلیمتر به ترتیب علیه شیگلا دیسانتری، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس و اشیریشیا کلی بیشترین فعالیت ضد باکتریایی را نشان داد و سطوح MIC و MBC برای عسل های افرا، نمدار (Linden) و گون (astragalus) در محدوده ۲۵-۶/۲۵ درصد حجمی/حجمی گزارش شد. عسل نمدار بیشترین محتوای فنلی و فلاونوئیدی و مهار رادیکال های آزاد DPPH (خاصیت آنتی اکسیدانی) را در بین نمونه های عسل نشان داد. آنها نتیجه گرفتند که فعالیت ضد باکتریایی و آنتی اکسیدانی نمونه های عسل با توجه به منشأ گل و گیاه عسل متغیر است (Bagheri et al., 2016).

⁴ Burkholderia cepacia



فعالیت ضدباکتریایی محصولات زنبور عسل (کوهساری) ۲۵.

جدول ۵. مطالعات مورد اشاره مبنی بر خواص ضدباکتریایی عسل

نام محصول	هدف اصلی از مطالعه	باکتریهای مورد آزمون	نتیجه اصلی	نویسنده، سال، کشور	رفرنس
عسل	تعیین باکتری کش عسل درجه پزشکی	باسیلوس سوبتیلیس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، اشریشیا کلی تولیدکننده بتا لاکتاماز با طیف گسترده، سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به سیپروفلوکساسین و انتروکوکوس فاسیوم مقاوم به وانکومایسین	تمام باکتریها در غلظت هایی از عسل درجه پزشکی، کمتر از غلظت محلول قندی معادل عسل کشته شدند.	واکمن و همکاران، ۲۰۱۰، هلند	Kwakman et al., 2010
عسل	تخمین ترکیبات فعال زیستی، مهار رادیکال‌های آزاد در شرایط آزمایشگاهی و فعالیت‌های ضد باکتریایی ۱۶ نوع عسل به دست آمده از مناطق جغرافیایی مختلف در کنیا	اشریشیا کلی	ضمن تایید فعالیت ضدباکتریایی نمونه های عسل، منشأ جغرافیایی عسل بر محتوای فعال زیستی آن تأثیر داشت.	موکایا و همکاران، ۲۰۲۰، کنیا	Mokaya et al., 2020
عسل	تعیین حساسیت کوکسی‌های گرم مثبت دارای اهمیت بالینی در زخم‌ها به عسل	هجده سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و هفت سویه انتروکوک حساس به ونکومایسین از زخم‌های عفونی و ۲۰ سویه انتروکوک مقاوم به ونکومایسین از سطوح محیطی بیمارستان	مهار باکتری‌ها توسط عسل منحصراً به دلیل اسمولاریته نیست. برای کوکسی‌های گرم مثبت آزمایش شده، سویه‌های حساس و مقاوم به آنتی‌بیوتیک حساسیت مشابهی به عسل نشان دادند.	کوپر و همکاران، ۲۰۰۲، ولز	Cooper et al., 2002
عسل	مکانیسم اثر باکتریواستاتیک عسل علیه ایزوله‌های بالینی مقاوم به چند دارو شامل رادیکال‌های هیدروکسیل تولید شده از پراکسید هیدروژن عسل	باسیلوس سوبتیلیس، اشریشیا کلی، انتروکوکوس فکالیس مقاوم به ونکومایسین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین	اثر باکتریواستاتیک وابسته به دوز H_2O_2 است.	بروژنسکی و لانینگان، ۲۰۱۲، کانادا	Brudzynski and Lannigan, 2012
عسل	فعالیت ضد باکتریایی و ضد بیماری‌زایی عسل مانوکا در برابر سویه‌های استافیلوکوکوس سودو/ایترمدیوس با تنوع ژنتیکی	استافیلوکوکوس سودو/ایترمدیوس	تایید پتانسیل ضدباکتریایی عسل مانوکا	براون و همکاران، ۲۰۲۰، انگلستان	Brown et al., 2020
عسل	بررسی تأثیر دو نوع عسل مانوکا با قدرت‌های مختلف فعالیت ضدباکتریایی بر روی باکتری‌های بالقوه بیماری‌زای دهان	استرپتوکوکوس موتانس و استرپتوکوکوس سوبرینوس	عسل‌های مانوکا ممکن است بتوانند عوامل بیماری‌زای دهانی را در پلاک دندان کاهش دهند و قادر به کنترل رسوب بیوفیلم دندانی هستند.	بادت و کوئرو، ۲۰۱۱، نیوزلند	Badet and Quero, 2011

عسل	تعیین اثر آزمایشگاهی عسل در برابر بیوفیلیم‌های تولید شده توسط سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس	سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس	عسل در از بین بردن بیوفیلیم‌های باکتریایی سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس موثر است.	آلاندجانی و همکاران، ۲۰۰۹، کانادا	Alandejani et al., 2009
عسل	تعیین حساسیت ایزوله های بورخلدريا سپاسيا به عسل	بيست سويه از بورخلدريا سپاسيا	ایزوله های بورخلدريا سپاسيا با الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندگانه، به غلظت‌های عسل کمتر از ۱/۶ حساسیت نشان دادند.	کوپر و همکاران، ۲۰۰۰، ولز	Cooper et al., 2000
عسل	تعیین فعالیت ضدباکتریایی ۱۳ عسل، در برابر اشريشيا کلي و سودوموناس آئروژینوزا	اشريشيا کلي و سودوموناس آئروژینوزا	تایید فعالیت ضدباکتریایی ۱۳ نمونه عسل مورد بررسی علیه اشريشيا کلي و سودوموناس آئروژینوزا	ویلکینسون و کاواناگ، ۲۰۰۵، استرالیا	Wilkinson and Cavanagh, 2005
عسل	آنالیز فعالیت ضد باکتریایی و فیزیوشیمیایی چهار نوع عسل با منشاء گیاهی مختلف	شیگلا دیسانتری، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس و اشريشيا کلي	تایید اثرات ضدباکتریایی عسل‌های مورد آزمون و اینکه فعالیت ضدباکتریایی نمونه‌های عسل با توجه به منشاء گل عسل متغیر است.	هیزمی شیرجینی و همکاران، ۲۰۱۸، ایران	Hizomi Shirejini et al., 2018
عسل	فعالیت ضدباکتریایی و آنتی اکسیدانی چهار نمونه عسل با منشاء گیاهی مختلف	شیگلا دیسانتری، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس و اشريشيا کلي	ضمن تایید فعالیت ضدباکتریایی و آنتی اکسیدانی نمونه‌های عسل، این فعالیت‌های بیولوژیک با توجه به منشاء گل و گیاه عسل متغیر است	باقری و همکاران، ۲۰۱۶، ایران	Bagheri et al., 2016
عسل	مقایسه فعالیت ضدباکتریایی عسل چندگل با چند نوع عسل تک گل	شیگلا دیسانتری، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سرئوس و اشريشيا کلي	فعالیت ضدباکتریایی عسل با توجه به منشاء گل متغیر است و عسل چندگل فعالیت ضدباکتریایی بیشتری در مقایسه با عسل‌های تک‌گل داشت.	باقری و همکاران، ۲۰۱۷، ایران	Bagheri et al., 2017
عسل	اعمال یک پروتکل فلوسیتومتری برای بررسی و توصیف مکانیسم‌های عمل ضد باکتریایی نمونه‌های عسل	استافیلوکوکوس اورئوس و اشريشيا کلي	نمونه‌های مختلف عسل اثرات کاملاً مشابهی بر باکتری‌ها ایجاد کردند. استافیلوکوکوس اورئوس و اشريشيا کلي به دلیل عدم تعادل پتانسیل غشایی و آسیب غشایی تحت تاثیر نمونه های عسل قرار گرفتند. البته استافیلوکوکوس اورئوس دچار اختلال متابولیکی هم شد.	کومباروس فورتس و همکاران، ۲۰۲۰، اسپانیا	Combarros-Fuertes et al., 2020b



باقری و همکاران در سال ۲۰۱۷ در مطالعه ای در ایران نشان دادند که عسل چندگل (Multifloral) فعالیت ضدباکتریایی بیشتری در مقایسه با عسل های تک گل (Monofloral) داشت، بطوریکه در غلظت ۵۰ درصد میانگین قطر هاله عدم رشد ۲۲، ۲۱، ۱۶ و ۱۳/۶۶ میلیمتر به ترتیب علیه *شیگلا دیسانتری*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سرئوس* و *اشریشیا کلی* و سطوح MIC و MBC برای نمونه های عسل در محدوده ۲۵-۶/۲۵ درصد حجمی /حجمی را گزارش کردند (Bagheri et al., 2017). تقلب، عملیات حرارتی و نگهداری طولانی مدت همگی می توانند بر عملکرد ضد باکتریایی عسل تأثیر بگذارند (Bucekova et al., 2020).

Combarros-Fuertes و همکاران (۲۰۲۰) مکانیسم سرکوب کننده عسل بر رشد باکتری ها را بررسی کرده اند. آنها دریافتند که وقتی *اشریشیا کلی* و *استافیلوکوکوس اورئوس* در معرض نمونه های مختلف عسل قرار گرفتند، تغییرات فیزیولوژیکی در یکپارچگی و قطبیت غشاء رخ می دهد. عسل همچنین باعث اختلال متابولیک عمده در *استافیلوکوکوس اورئوس* به عنوان یک پیامد فیزیولوژیکی اولیه شد (Combarros-Fuertes et al., 2020b).

در مورد آزمایشات بالینی روی عسل، Blaser و همکاران بهبودی کامل در هفت بیمار متوالی با زخم های آلوده یا کلونیزه شده با MRSA را گزارش کردند. از طرف دیگر، آنتی سبتیک ها و آنتی بیوتیک ها قبلاً نتوانسته بودند علائم مرتبط با عفونت را ریشه کن کنند (Blaser et al., 2007). علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داده است که مصرف عسل حداقل یک بار در هفته به طور قابل توجهی شانس ابتلا به عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* را در گروهی متشکل از ۱۵۰ بیمار سوء هاضمه

کاهش می دهد (Boyanova et al., 2015). همچنین، در یک کارآزمایی بالینی شامل ۹۰ بیمار مبتلا به زخم های عفونی، عسل بدون تابش گاما با کاهش تدریجی بار باکتری در یک دوره ۴ هفته ای همراه بود (Yousaf et al., 2019).

مطالعات از روش های مختلفی برای اندازه گیری فعالیت ضدباکتریایی عسل استفاده کردند. رایج ترین روش ها، روش انتشار آگار و روش رقت سازی سریال در پلیت های میکروتیتر بود. روش اول، در حالی که در کارایی بدون زحمت و سریع است، محدودیت های زیادی دارد: (۱) مشکل در قرار دادن حجم خاصی از نمونه محصول در چاهک های آگار به دلیل ویسکوزیته بالای عسل، (۲) مشکلات انتشار با اجزای فعال مانند به عنوان دیفنسین-۱ و گلوکز اکسیداز، که دارای وزن مولکولی زیادی در سراسر ماتریکس آگار هستند، (۳) تکرارپذیری کم، (۴) مشکل در مقایسه نتایج با نتایج سایر نویسندگان، (۵) عدم توانایی در تمایز بین فعالیت باکتریواستاتیک و باکتری کش. برای روش دوم، سنجش رقت سریال، فعالیت باکتریواستاتیک (MIC) و باکتری کشی (MBC) نمونه های عسل بررسی شده را می توان با استفاده از این رویکرد بر خلاف روش اول به صورت کمی تعیین کرد. تنها چالشی که این روش ارائه می کند، تهیه محلول خروجی عسل است (Szweda, 2017).

با توجه به این یافته ها، به نظر می رسد که عسل فعالیت ضد باکتریایی گسترده ای در برابر انواع میکروارگانیسم ها دارد. در ادبیات پیشنهاد شده است که این ویژگی ها ایجاد مقاومت در برابر عسل را بعید می سازد و بر این باور است که عسل ممکن است یک کاربرد بالینی مهم در درمان باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک داشته باشد. همچنین استفاده از عسل به عنوان یک عامل ضدباکتری، برخلاف آنتی بیوتیک ها،



گوارشی مختلف مانند گاستروانتریت انجام می‌شود. علاوه بر این فعالیت ضد باکتریایی و ضد التهابی برخی محصولات مانند زهر زنبور عسل در درمان آکنه و نقش بره موم زنبور عسل در درمان بیماری‌های دهان و دندان برخی بیماری‌های پوست و زخم و هم تأیید شده است. در نهایت، اگرچه فرآورده‌های زنبور عسل به عنوان کاندیدهای ضدباکتریایی امیدوارکننده و قوی در نظر گرفته می‌شوند، کار آینده باید بر روی اثرات نامطلوب احتمالی آنها زمانی که مستقیماً روی بدن انسان اعمال می‌شود یا تجویز می‌شود، تأکید کند.

منابع

1. Abd El-Wahed, A.A.; Khalifa, S.A.M.; Sheikh, B.Y.; Farag, M.A.; Saeed, A.; Larik, F.A. Chapter 13 Bee Venom Composition: From Chemistry to Biological Activity. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Rahman, A.U., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019.
2. Abouda, Z., Zerdani, I., Kalalou, I., Faïd, M., and Ahami, M. T., 2011. The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee-pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Research Journal of Microbiology*. **6**(4): 376. doi: 10.3923/jm.2011.376.384.
3. Adams, C. J., Manley-Harris, M., and Molan, P.C., 2009. The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate research*. **344**(8): 1050-1053. doi: 10.1016/j.carres.2009.03.020.
4. Akbari, R., Hakemi Vala, M., Hashemi, A., Aghazadeh, H., Sabatier, J. M., and Pooshang Bagheri, K., 2018. Action mechanism of melittin-derived antimicrobial peptides, MDP1 and MDP2, de novo designed against multidrug resistant bacteria. *Amino acids*. **50**: 1231-1243. doi: 10.1007/s00726-018-2596-5.

عوارض جانبی منفی برای بیماران ندارد و مقرون به صرفه است (Combarros-Fuertes *et al.*, 2020a). در نهایت، عسل ممکن است هنگام استفاده به عنوان یک درمان، محدودیت‌هایی مانند وجود برخی مواد سمی مانند علف‌کش‌ها یا آفت‌کش‌ها در آن، و همچنین آلودگی احتمالی آن توسط اندوسپورهای کلستریدیوم داشته باشد. بنابراین، رعایت معیارها و استانداردهای خاص هنگام استفاده از عسل به عنوان یک عامل درمانی بسیار مهم است (Hermanns *et al.*, 2019). همچنین ایجاد یک روش استریل کردن که برای اجزای آنتی باکتریال پروتئینی عسل (گلوکز اکسیداز، دیفنسین-۱) ایمن باشد، الزامی است. به نظر می‌رسد روش استریلیزاسیون پرتو گاما امیدوارکننده باشد (Molan and Allen, 1996). همچنین، توافق بر روی یک روش استاندارد برای تعیین فعالیت ضد میکروبی عسل مهم است که مقایسه فعالیت محصول ارزیابی شده در مطالعات مختلف را آسان می‌کند.

نتیجه‌گیری کلی

استفاده از محصولات کندوی عسل برای اهداف دارویی از دیرباز مورد بهره‌برداری بشر قرار گرفته است. با توجه به گسترش روزافزون مقاومت‌های آنتی بیوتیکی و عوارض ناخواسته ترکیبات دارویی شیمیایی، گرایش به ترکیبات با منشأ طبیعی افزایش یافته است. محصولات مختلف زنبور عسل می‌تواند نگرانی جامعه بهداشت جهانی را در این خصوص مرتفع سازد. در اینجا به خواص ضدباکتریایی عسل، زهر زنبور عسل، بره موم، گرده گل و ژل رویال پرداخته شد. هر یک از این محصولات با وجود ترکیبات زیست‌فعال، باعث مهار رشد سویه‌های باکتریایی بیماری‌زا می‌شوند. آزمایشات بالینی زیادی برای آزمایش ایمنی و اثربخشی محصولات کندو بر روی زخم‌های عفونی و بیماری‌های باکتریایی



pathogenesis. **137**: 103771. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103771.

12. Asthana, N., Yadav, S. P., and Ghosh, J. K. 2004. Dissection of antibacterial and toxic activity of melittin: a leucine zipper motif plays a crucial role in determining its hemolytic activity but not antibacterial activity. *Journal of Biological Chemistry*. **279**(53): 55042-55050. doi: 10.1074/jbc.M408881200.

13. Bachanová, K., Klaudiny, J., Kopernický, J., and Šimúth, J. 2002. Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus* larvae larvae through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie*. **33**(3): 259-269. doi:10.1051/apido:2002015.

14. Badet, C., and Quero, F. 2011. The in vitro effect of manuka honeys on growth and adherence of oral bacteria. *Anaerobe*. **17**(1): 19-22. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.12.007.

15. Bagheri, A., Koohsari, H., and Seyed Alangi, S. Z. 2016. Antibacterial and antioxidant activity of four types of honey with different floral origion. *International Journal of Molecular and Clinical Microbiology*. **6**(2): 670-677.

16. Bagheri, A.; Koohsari, H.; Seyyed Alangi, S.Z., 2017. Antibacterial activity of monofloral and multifloral honeys with different floral origin in the Golestan province. *Journal of Food Science and Technology*. **62**(14): 283-289.

17. Bang, L. M., Bunting, C., and Molan, P. 2003. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. **9**(2): 267-273. doi: 10.1089/10755530360623383.

18. Bankova, V. S., de Castro, S. L., and Marcucci, M.C. 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*. **31**(1): 3-15. DOI: 10.1051/apido:2000102.

19. Bastos, E. M. A., Simone, M., Jorge, D. M., Soares, A. E. E., and Spivak, M. 2008. In vitro study of the antimicrobial activity

5. Alandejani, T., Marsan, J., Ferris, W., Slinger, R., and Chan, F., 2009. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. **141**(1): 114-118. doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.005.

6. AL-Ani, I.; Zimmermann, S.; Reichling, J.; and Wink, M., 2015. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine*. **22**(2): 245–255. doi: 10.1016/j.phymed.2014.11.019.

7. Al-Ani, I., Zimmermann, S., Reichling, J., and Wink, M., 2018. Antimicrobial activities of European propolis collected from various geographic origins alone and in combination with antibiotics. *Medicines*. **5**(1): 2. doi: 10.3390/medicines5010002.

8. Ali, B. M. M., Ghoname, N. F., Hodeib, A. A., and Elbadawy, M. A., 2015. Significance of topical propolis in the treatment of facial acne vulgaris. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*. **35**(1): 29-36. doi: 10.4103/1110-6530.162468.

9. Almeida, R. A. M. D. B., Olivo, T. E. T., Mendes, R. P., Barraviera, S. R. C. S., Souza, L. D. R., Martins, J. G., ... and Barraviera, B., 2011. Africanized honeybee stings: how to treat them. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. **44**: 755-761. doi: 10.1590/s0037-86822011000600020.

10. Alvarez-Suarez, J. M., Gasparrini, M., Forbes-Hernández, T. Y., Mazzoni, L., and Giampieri, F., 2014. The composition and biological activity of honey: a focus on Manuka honey. *Foods*. **3**(3): 420-432. doi: 10.3390/foods3030420.

11. Arteaga, V., Lamas, A., Regal, P., Vázquez, B., Miranda, J. M., Cepeda, A., and Franco, C. M. (2019). Antimicrobial activity of apitoxin from *Apis mellifera* in *Salmonella enterica* strains isolated from poultry and its effects on motility, biofilm formation and gene expression. *Microbial*



- load: phenolic composition and antimicrobial activity and antioxidant capacity. *Journal of natural products*. **82**(3): 559-565. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00945.
28. Brown, H. L., Metters, G., Hitchings, M. D., Wilkinson, T. S., Sousa, L., Cooper, J., ... and Jenkins, R. 2020. Antibacterial and antivirulence activity of Manuka Honey against genetically diverse *Staphylococcus pseudintermedius* strains. *Applied and environmental microbiology*. **86**(20): e01768-20. doi: 10.1128/AEM.01768-20.
29. Brudzynski, K., Abubaker, K., and Miotto, D. 2012. Unraveling a mechanism of honey antibacterial action: Polyphenol/H₂O₂-induced oxidative effect on bacterial cell growth and on DNA degradation. *Food chemistry*. **133**(2): 329-336. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.01.035.
30. Brudzynski, K., and Lannigan, R. 2012. Mechanism of honey bacteriostatic action against MRSA and VRE involves hydroxyl radicals generated from honey's hydrogen peroxide. *Frontiers in microbiology*. **3**: 36. doi: 10.3389/fmicb.2012.00036.
31. Bucekova, M., Bugarova, V., Godocikova, J., and Majtan, J. 2020. Demanding new honey qualitative standard based on antibacterial activity. *Foods*. **9**(9): 1263. doi: 10.3390/foods9091263.
32. Bucekova, M., and Majtan, J. 2016. The MRJP1 honey glycoprotein does not contribute to the overall antibacterial activity of natural honey. *European Food Research and Technology*. **242**: 625-629. DOI: 10.1007/s00217-016-2665-5.
33. Buttstedt, A., Moritz, R. F., and Erler, S. 2013. More than royal food-Major royal jelly protein genes in sexuals and workers of the honeybee *Apis mellifera*. *Frontiers in zoology*. **10**: 1-10. doi: 10.1186/1742-9994-10-72.
34. Buttstedt, A., Moritz, R. F., and Erler, S. 2014. Origin and function of the major royal jelly proteins of the honeybee (*Apis mellifera*) as members of the yellow gene of Brazilian propolis against *Paenibacillus larvae*. *Journal of Invertebrate Pathology*. **97**(3): 273-281. doi: 10.1016/j.jip.2007.10.007.
20. Bíliková, K., Mirgorodskaya, E., Bukovská, G., Gobom, J., Lehrach, H., and Šimúth, J. 2009. Towards functional proteomics of minority component of honeybee royal jelly: The effect of post-translational modifications on the antimicrobial activity of apalbumin2. *Proteomics*. **9**(8): 2131-2138. doi: 10.1002/pmic.200800705.
21. Bíliková, K., Wu, G., and Šimúth, J. 2001. Isolation of a peptide fraction from honeybee royal jelly as a potential antifoulbrood factor. *Apidologie*. **32**(3): 275-283. DOI: 10.1051/apido:2001129.
22. Blaser, G., Santos, K., Bode, U., Vetter, H., and Simon, A. 2007. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. *Journal of wound care*. **16**(8): 325-328. doi: 10.12968/jowc.2007.16.8.27851.
23. Boyanova, L., Ilieva, J., Gergova, G., Vladimirov, B., Nikolov, R., and Mitov, I. 2015. Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of *Helicobacter pylori* infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. **82**(1): 85-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.001.
24. Bogdanov, S. 2011. Royal jelly, bee brood: composition, health, medicine: a review. *Lipids*. **3**(8): 8-19.
25. Bogdanov, S., and Henry, K. 2012. *Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review*. *Bee Product Science*. 1-35.
26. Boukraâ, L., Abdellah, F., and Ait-Abderrahim, L. 2013. Antimicrobial properties of bee products and medicinal plants. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. URL: <http://www.formatex.info/microbiology4/vol2.html> (دما обращения: 20.05. 2017).
27. Bridi, R., Atala, E., Pizarro, P. N., and Montenegro, G. 2019. Honeybee pollen



- significance isolated from wounds. *Journal of Applied microbiology*. **93**(5): 857-863. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01761.x.
42. Cooper, R. A., Wigley, P., and Burton, N. F. 2000. Susceptibility of multiresistant strains of *Burkholderia cepacia* to honey. *Letters in applied microbiology*. **31**(1): 20-24. doi: 10.1046/j.1472-765x.2000.00756.x.
43. Darwita, R. R., Finisha, A., Nur Wahyuni, H., Ghina, S., Muhammad, R., Satyanegara, A., ... and Adiatman, M. 2018. The effectiveness of propolis fluoride application in inhibiting dental caries activity in school children age 6-9 years old. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. **9**(1). doi: 10.22159/ijap.2017.v9s2.01.
44. Erkmen, O., and Özcan, M. M. 2008. Antimicrobial effects of Turkish propolis, pollen, and laurel on spoilage and pathogenic food-related microorganisms. *Journal of medicinal food*. **11**(3): 587-592. doi: 10.1089/jmf.2007.0038.
45. Fadl, A. E.W. 2018. Antibacterial and antibiofilm effects of bee venom from (*Apis mellifera*) on multidrug-resistant bacteria (MDRB). *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*. **58**(2): 60-80.
46. Fatrcová-Šramková, K., Nôžková, J., Kačániová, M., Máriássyová, M., Rovná, K., and Stričík, M. 2013. Antioxidant and antimicrobial properties of monofloral bee pollen. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. **48**(2): 133-138. doi: 10.1080/03601234.2013.727664.
47. Fernandes Júnior, A., Balestrin, E. C., Betoni, J. E. C., Orsi, R. D. O., Cunha, M.D.L.R.D.S.D., and Montelli, A.C. 2005. Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. **100**: 563-566. doi: 10.1590/s0074-02762005000500018.
48. Fitzgerald, K. T., and Flood, A.A. 2006. Hymenoptera stings. *Clinical techniques in small animal practice*. **21**(4): 194-204. doi: 10.1053/j.ctsap.2006.10.002.
- family. *Biological Reviews*. **89**(2): 255-269. doi: 10.1111/brv.12052.
35. Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. 2003. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life sciences*. **73**(16): 2029-2045. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00562-9.
36. Campos, M. G., Bogdanov, S., de Almeida-Muradian, L. B., Szczesna, T., Mancebo, Y., Frigerio, C., and Ferreira, F. 2008. Pollen composition and standardisation of analytical methods. *Journal of Apicultural Research*. **47**(2): 154-161. doi: 10.3896/IBRA.1.47.2.12.
37. Campos, M. G. R., Frigerio, C., Lopes, J., and Bogdanov, S. 2010. What is the future of Bee Pollen. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, **2**(4), 131-144. DOI: 10.3896/IBRA.4.02.4.01.
38. Choi, J. H., Jang, A. Y., Lin, S., Lim, S., Kim, D., Park, K., ... and Seo, H. S. 2015. Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecular medicine reports*. **12**(5): 6483-6490. doi: 10.3892/mmr.2015.4275.
39. Combarros-Fuentes, P., Fresno, J. M., Estevinho, M. M., Sousa-Pimenta, M., Tornadijo, M. E., and Estevinho, L. M. 2020a. Honey: another alternative in the fight against antibiotic-resistant bacteria? *Antibiotics*. **9**(11): 774. doi: 10.3390/antibiotics9110774.
40. Combarros-Fuentes, P., M. Estevinho, L., Teixeira-Santos, R., G. Rodrigues, A., Pina-Vaz, C., Fresno, J. M., and Tornadijo, M. E. 2020b. Antibacterial action mechanisms of honey: Physiological Effects of Avocado, Chestnut, and Polyfloral Honey upon *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Molecules*. **25**(5): 1252. doi: 10.3390/molecules25051252.
41. Cooper, R. A., Molan, P. C., and Harding, K. G. 2002. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical



56. Haji Mohammad, F., Koohsari, H., and Ghaboos, S. H. 2022. Antibacterial and antioxidant activity of royal jelly collected from geographical regions with different climates in the north of Iran. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. **25**(3): 397-410. doi: 10.15547/bjvm.2020-0133.
57. Hanes, J., and Šimuth, J. 1992. Identification and partial characterization of the major royal jelly protein of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Journal of Apicultural Research*. **31**(1): 22-26. doi:10.1080/00218839.1992.11101256.
58. Han, S. M., Lee, K. G., and Pak, S.C. 2013. Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera* L.) venom on acne vulgaris. *Journal of integrative medicine*. **11**(5): 320-326. doi: 10.3736/jintegrmed2013043.
59. Han, S., Yeo, J., Baek, H., Lin, S. M., Meyer, S., and Molan, P. 2009. Postantibiotic effect of purified melittin from honeybee (*Apis mellifera*) venom against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Asian natural products research*. **11**(9): 796-804. doi: 10.1080/10286020903164277.
60. Header, E., Hashish, A. E. M., ElSawy, N., Al-Kushi, A., and El-Boshy, M. 2016. Gastroprotective effects of dietary honey against acetylsalicylate induced experimental gastric ulcer in albino rats. *Life Science Journal*. **13**(1): 42-47.
61. Hegazi, A. G., El-Feel, M. A., Abdel-Rahman, E., and Al-Fattah, A. 2015. Antibacterial activity of bee venom collected from *Apis mellifera* carniolan pure and hybrid races by two collection methods. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. **4**(4): 141-9.
62. Hermanns, R., Mateescu, C., Thrasyvoulou, A., Tananaki, C., Wagener, F. A., and Cremers, N.A. 2020. Defining the standards for medical grade honey. *Journal of apicultural research*. **59**(2): 125-135. doi: 10.1080/00218839.2019.1693713.
49. Fontana, R., Mendes, M. A., De Souza, B. M., Konno, K., César, L. M. M., Malaspina, O., and Palma, M. S. 2004. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*. **25**(6): 919-928. doi: 10.1016/j.peptides.2004.03.016.
50. Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., and Felicioli, A. 2016. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological research*. **192**: 130-141. doi: 10.1016/j.micres.2016.06.007.
51. Fujiwara, S., Imai, J., Fujiwara, M., Yaeshima, T., Kawashima, T., and Kobayashi, K. 1990. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *Journal of biological chemistry*. **265**(19): 11333-11337. doi: 5;265(19):11333-7.
52. Galeotti, F., Maccari, F., Fachini, A., and Volpi, N. 2018. Chemical composition and antioxidant activity of propolis prepared in different forms and in different solvents useful for finished products. *Foods*. **7**(3): 41. doi: 10.3390/foods7030041.
53. García, M. C., Finola, M. S., and Marioli, J. M. 2010. Antibacterial activity of Royal Jelly against bacteria capable of infecting cutaneous wounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. **2**(3): 93-99. Doi:10.3896/IBRA.4.02.3.02.
54. Garmani, M.; Koohsari, H.; Seyyed Alangi, S.Z., 2018. The antibacterial and antioxidant activity of several types of beepropolis collected from different geographic regions of Golestan province. *Journal of Veterinary Microbiology*. **14**(2): 25-35.
55. Gebara, E. C. E., Pustiglioni, A. N., de Lima, L. A. P. A., and Mayer, M. P. A. 2003. Propolis extract as an adjuvant to periodontal treatment. *Oral health and preventive dentistry*. **1**(1). PMID: 15643746.



70. Karadal, F., Onmaz, N. E., Abay, S., Yildirim, Y., Al, S., Tatyuz, I., and Akcay, A. 2018. A study of antibacterial and antioxidant activities of bee products: Propolis, pollen and honey samples. *Ethiopian Journal of Health Development*. **32**(2).
71. Kaškonienė, V., Adaškevičiūtė, V., Kaškonas, P., Mickienė, R., and Maruška, A. 2020. Antimicrobial and antioxidant activities of natural and fermented bee pollen. *Food bioscience*. **34** 100532. doi: 10.1016/j.fbio.2020.100532.
72. Kharsany, K., Viljoen, A., Leonard, C., and Van Vuuren, S. 2019. The new buzz: Investigating the antimicrobial interactions between bioactive compounds found in South African propolis. *Journal of ethnopharmacology*. **238**: 111867. doi: 10.1016/j.jep.2019.111867.
73. Khider, M., Elbanna, K., Mahmoud, A., and Owayss, A.A. 2013. Egyptian honeybee pollen as antimicrobial, antioxidant agents, and dietary food supplements. *Food science and biotechnology*. **22**: 1-9. doi: 10.1007/s10068-013-0238-y.
74. Khosla, A., Gupta, S. J., Jain, A., Shetty, D. C., and Sharma, N. 2020. Evaluation and comparison of the antimicrobial activity of royal jelly—A holistic healer against periodontopathic bacteria: An: in vitro: study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. **24**(3): 221-226. doi: 10.4103/jisp.jisp_486_19.
75. Kilic, A., Baysallar, M., Besirbellioglu, B., Salih, B., Sorkun, K. A. D. R. İ. Y. E., and Tanyuksel, M. 2005. In vitro antimicrobial activity of propolis against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. 113-117.
76. Kim, H., Park, S. Y., and Lee, G. 2019. Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: A literature review. *Toxins*. **11**(7): 374. doi: 10.3390/toxins11070374.
77. Koru, O., Toksoy, F., Acikel, C. H., Tunca, Y. M., Baysallar, M., Guclu, A. U.,
78. Hizomi Shirejini, S., Koohsari, H., and Seyed Alangi, S. Z. 2018. Antibacterial activity and physico-chemical analysis of several types of honey with different floral origins in the Golestan province. *Iranian Food Science and Technology Research Journal*. **14**(2): 273-282. DOI: 10.22067/ifstrj.v0i0.60915.
79. Inui, S., Hatano, A., Yoshino, M., Hosoya, T., Shimamura, Y., Masuda, S., ... and Kumazawa, S. 2014. Identification of the phenolic compounds contributing to antibacterial activity in ethanol extracts of Brazilian red propolis. *Natural product research*. **28**(16): 1293-1296. doi: 10.1080/14786419.2014.898146.
80. Issam, A. A., Zimmermann, S., Reichling, J., and Wink, M. 2015. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine*. **22**(2): 245-255. doi: 10.1016/j.phymed.2014.11.019.
81. Jamasbi, E., Batinovic, S., Sharples, R. A., Sani, M. A., Robins-Browne, R. M., Wade, J. D., ... and Hossain, M.A. 2014. Melittin peptides exhibit different activity on different cells and model membranes. *Amino acids*. **46**: 2759-2766. doi: 10.1007/s00726-014-1833-9.
82. Jenkins, R. and Cooper, R. 2012. Improving antibiotic activity against wound pathogens with manuka honey in vitro. *PLoS ONE*. 2012, **7**: e45600. doi: 10.1371/journal.pone.0045600.
83. Kacaniova, M.; Vuković, N.; Chlebo, R.; Haščík, P.; Rovná, K.; Cubon, J., ... and Pasternakiewicz, A. 2012. The antimicrobial activity of honey, bee pollen loads and beeswax from Slovakia. *Archives of Biological Sciences*. **64**: 927–934. doi: 10.2298/ABS1203927K.
84. Kačániová, M., Vatl'ák, A., Vuković, N., Petrová, J., Brindza, J., Nôžková, J., and Fatrcová-Šrámková, K. 2014. Antimicrobial activity of bee collected pollen against clostridia. *Animal Science and Biotechnologies*, **47**(2): 362-365.



- antioxidant properties and antimicrobial activity. *Food and Chemical Toxicology*. **49**(5): 1096-1101. doi: 10.1016/j.fct.2011.01.020.
85. Leandro, L. F., Mendes, C. A., Casemiro, L. A., Vinholis, A. H., Cunha, W. R., Almeida, R. D., and Martins, C.H. 2015. Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A2 of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. **87**(01): 147-155. doi: 10.1590/0001-3765201520130511.
86. Miguel, M. G., Nunes, S., Dandlen, S. A., Cavaco, A. M., and Antunes, M.D. 2010. Phenols and antioxidant activity of hydro-alcoholic extracts of propolis from Algarve, South of Portugal. *Food and Chemical Toxicology*. **48**(12): 3418-3423. doi: 10.1016/j.fct.2010.09.014.
87. Molan, P. C., and Allen, K.L. 1996. The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *Journal of pharmacy and pharmacology*. **48**(11): 1206-1209. doi: 10.1111/j.2042-7158.1996.tb03922.x.
88. Molan, P.C. 1992. The antibacterial activity of honey: 2 Variation in the potency of the antibacterial activity. *Bee World*. **73**(2): 59-76. doi.org/10.1080/0005772X.1992.11099118.
89. Moniruzzaman, M., Khalil, M. I., Sulaiman, S. A., and Gan, S. H. 2013. Physicochemical and antioxidant properties of Malaysian honeys produced by *Apis cerana*, *Apis dorsata* and *Apis mellifera*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **13**: 1-12. doi: 10.1186/1472-6882-13-43.
90. Nader, R.A.; Mackieh, R.; Wehbe, R.; El Obeid, D.; Sabatier, J.M.; Fajloun, Z. 2021. Beehive Products as Antibacterial Agents: A Review. *Antibiotics*, **10**: 717. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060717>.
91. Okińczyc, P., Paluch, E., Franiczek, R., Widelski, J., Wojtanowski, K. K., Mroczek, ... and Salih, B. 2007. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe*. **13**(3-4): 140-145. doi: 10.1016/j.anaerobe.2007.02.001.
78. Kroyer, G., and Hegedus, N. 2001. Evaluation of bioactive properties of pollen extracts as functional dietary food supplement. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. **2**(3): 171-174. doi: 10.1016/S1466-8564(01)00039-X.
79. Kumar, P., Sindhu, R. K., Narayan, S., and Singh, I. 2010. Honey collected from different floras of Chandigarh Tricity: A comparative study involving physicochemical parameters and biochemical activities. *Journal of dietary supplements*. **7**(4): 303-313. doi: 10.3109/19390211.2010.508034.
80. Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., and Krol, W. 2013. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**(1), 964149. doi: 10.1155/2013/964149.
81. Kwakman, P. H., Velde, A. A. T., de Boer, L., Speijer, D., Christina Vandenbroucke-Grauls, M. J., and Zaat, S.A. 2010. How honey kills bacteria. *The FASEB Journal*. **24**(7): 2576-2582. doi: 10.1096/fj.09-150789.
82. Melliou, E., and Chinou, I. 2005. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*. **53**(23): 8987-8992. doi: 10.1021/jf051550p.
83. Mokaya, H. O., Bargul, J. L., Irungu, J. W., and Lattorff, H. M.G. 2020. Bioactive constituents, in vitro radical scavenging and antibacterial activities of selected *Apis mellifera* honey from Kenya. *International journal of food science and technology*. **55**(3): 1246-1254. doi: 10.1111/ijfs.14403.
84. Morais, M., Moreira, L., Feás, X., and Estevinho, L.M. 2011. Honeybee-collected pollen from five Portuguese Natural Parks: Palynological origin, phenolic content,



98. Seidel, V., Peyfoon, E., Watson, D. G., and Fearnley, J. 2008. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytotherapy research*. **22**(9): 1256-1263. doi: 10.1002/ptr.2480.
99. Shabbir, A., Rashid, M., and Tipu, H.N. 2016. Propolis, a hope for the future in treating resistant periodontal pathogens. *Cureus*. **8**(7): e682. doi: 10.7759/cureus.682.
100. Shakiba, E., Koohsari, H., and Mahmoodjanloo, M.A. 2018. Antibacterial Activity of Honey Bee Products Collected from Three Different Climate in Golestan Province in Northern Iran. *International Journal of Molecular and Clinical Microbiology*. **8**(2): 1062-1073.
101. Shen LiRong, S. L., Liu DanDan, L. D., Li MeiLu, L. M., Jin Feng, J. F., Din MeiHui, D. M., Parnell, L. D., and Lai, C.Q. 2012. Mechanism of action of recombinant Acc-royalisin from royal jelly of Asian honeybee against Gram-positive bacteria. *PLoS ONE*. **7**: e47194. doi: 10.1371/journal.pone.0047194.
102. Šimunovic, K.; Abramovi, H.; Lilek, N.; Angelova, M.; Podržaj, L.; Smole Možina, S.S. 2019. Microbiological quality, antioxidative and antimicrobial properties of Slovenian bee pollen. *Agrofor*, **4**(1). 4: 82–92. doi: 10.7251/AGRENG1901082S.
103. Sowa, P., Grabek-Lejko, D., Wesołowska, M., Swacha, S., and Dżugan, M. 2017. Hydrogen peroxide-dependent antibacterial action of *Melilotus albus* honey. *Letters in applied microbiology*. **65**(1): 82-89. doi: 10.1111/lam.12749.
104. Szweda, P. 2017. Antimicrobial Activity of Honey. Honey analysis. *Croatia, Intech, Open*. **17**: 216-228. doi: 10.5772/67117.
105. Taha, E. K. A., Al-Kahtani, S., and Taha, R. 2019. Protein content and amino acids composition of bee-pollens from major floral sources in Al-Ahsa, eastern Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological T.*, ... and Sroka, Z. (2020). Antimicrobial activity of *Apis mellifera* L. and *Trigona* sp. propolis from Nepal and its phytochemical analysis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. **129**: 110435. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110435.
92. Orsi, R. D. O., Fernandes, A., Bankova, V., and Sforcin, J. M. 2012. The effects of Brazilian and Bulgarian propolis in vitro against *Salmonella Typhi* and their synergism with antibiotics acting on the ribosome. *Natural product research*. **26**(5): 430-437. doi: 10.1080/14786419.2010.498776.
93. Pucca, M. B., Cerni, F. A., Oliveira, I. S., Jenkins, T. P., Argemí, L., Sørensen, C. V., ... and Laustsen, A.H. 2019. Bee updated: current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Frontiers in immunology*. **10**: 2090. doi: 10.3389/fimmu.2019.02090.
94. Ratanavalachai, T., and Wongchai, V. 2002. Antibacterial activity of intact roval jelly, its lipid extract and its defatted extract. *Science and Technology Asia*. **7**: 5-12.
95. Rosmilah, M., Shahnaz, M., Patel, G., Lock, J., Rahman, D., Masita, A., and Noormalin, A. 2008. Characterization of major allergens of royal jelly *Apis mellifera*. *Tropical Biomedicine*. **25**: 243–251. Doi: ;25(3):243-51.
96. Šedivá, M., Laho, M., Kohútová, L., Mojžišová, A., Majtán, J., and Klaudiny, J. 2018. 10-HDA, a major fatty acid of royal jelly, exhibits pH dependent growth-inhibitory activity against different strains of *Paenibacillus* larvae. *Molecules*. **23**(12): 3236. doi.org/10.3390/molecules23123236.
97. Seibert, J. B., Bautista-Silva, J. P., Amparo, T. R., Petit, A., Pervier, P., dos Santos Almeida, J. C., ... and Dos Santos, O.D.H. 2019. Development of propolis nanoemulsion with antioxidant and antimicrobial activity for use as a potential natural preservative. *Food chemistry*. **287**: 61-67. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.02.078.



112. Wojtyczka, R. D., Dziedzic, A., Idzik, D., Kępa, M., Kubina, R., Kabała-Dzik, A., ... and Wąsik, T. J. 2013. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* clinical isolates to propolis extract alone or in combination with antimicrobial drugs. *Molecules*. **18**(8): 9623-9640. doi: 10.3390/molecules18089623.
113. Wu, X., Singh, A. K., Wu, X., Lyu, Y., Bhunia, A. K., and Narsimhan, G. 2016. Characterization of antimicrobial activity against *Listeria* and cytotoxicity of native melittin and its mutant variants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. **143**: 194-205. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.037.
114. Yacoub, T., Rima, M., Karam, M., Sabatier, J. M., and Fajloun, Z. 2020. Antimicrobials from venomous animals: An overview. *Molecules*. **25**(10): 2402. doi: 10.3390/molecules25102402.
115. Yazdani, Amin; Koohsari, Hadi; Sadegh Shesh Poli, Maryam. Antibacterial Activity of Honey and Bee Pollen Collected from Bee Hives from Three Climatic Regions of Golestan Province Against some Clinical Isolates with High Antibiotic Resistance. *Research and Innovation in Food Science and Technology*. **2024**. doi: 10.22101/jrifst.2024.415662.1514.
116. Yoshimasu, Y., Ikeda, T., Sakai, N., Yagi, A., Hirayama, S., Morinaga, Y., ... and Nakao, R. 2018. Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of dental research*. **97**(8): 928-936. doi: 10.1177/0022034518758034.
117. Yousaf, I., Ishaq, I., Hussain, M. B., Inaam, S., Saleem, S., and Qamar, M. U. 2019. Antibacterial activity of Pakistani Beri honey compared with silver sulfadiazine on infected wounds: a clinical trial. *Journal of Wound Care*. **28**(5): 291-296. doi: 10.12968/jowc.2019.28.5.291.
- Sciences*. **26**(2): 232-237. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.06.003.
106. Veiga, R. S., De Mendonça, S., Mendes, P. B., Paulino, N., Mimica, M. J., Lagareiro Netto, A. A., ... and Marcucci, M. C. 2017. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *Journal of Applied Microbiology*. **122**(4): 911-920. doi: 10.1111/jam.13400.
107. Velásquez, P., Rodriguez, K., Retamal, M., Giordano Villatoro, A., Valenzuela Roediger, L. M., and Montenegro Rizzardini, G. 2017. Relation between composition, antioxidant and antibacterial activities and botanical origin of multi-floral bee pollen. *Journal of Applied Botany and Food Quality*. **90**: 306-314.
108. Veloz, J. J., Alvear, M., and Salazar, L. A. 2019. Antimicrobial and antibiofilm activity against *Streptococcus mutans* of individual and mixtures of the main polyphenolic compounds found in Chilean propolis. *BioMed research international*. **2019**(1): 7602343. doi: 10.1155/2019/7602343.
109. Wang, L., Zhao, X., Zhu, C., Zhao, Y., Liu, S., Xia, X., ... and Hu, J. 2020. The antimicrobial peptide MPX kills *Actinobacillus pleuropneumoniae* and reduces its pathogenicity in mice. *Veterinary microbiology*. **243**: 108634. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108634.
110. Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., and Fajloun, Z. 2019. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*. **24**(16): 2997. doi: 10.3390/molecules24162997.
111. Wilkinson, J. M., and Cavanagh, H. M. 2005. Antibacterial activity of 13 honeys against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medicinal food*. **8**(1): 100-103. doi: 10.1089/jmf.2005.8.100.



Antibacterial activity of Beehive Products

Hadi Koohsari^{*1}

1. Associate Professor, Department of Microbiology, Azadshahr branch, Islamic Azad University,
Azadshahr, Iran

Received: 04 March 2025

Accepted: 22 October 2025

Abstract

Honeybees, also known as the "golden insect", belong to the genus *Apis* and the main species used for pollination of crops is *Apis mellifera*. Honeybees are one of the most amazing and economically useful insects. The products of this beneficial insect have been used for thousands of years in many cultures to treat various diseases, and their therapeutic properties have been recorded in many religious texts such as the Holy Quran. One of the most important biological activities of these products is their antibacterial activity. Each of the bee products, due to the presence of bioactive compounds, inhibits the growth of pathogenic bacterial strains. Due to the increasing spread of antibiotic resistance and unwanted side effects of chemical pharmaceutical compounds, the trend towards compounds of natural origin has increased to inhibit the growth of pathogenic microorganisms. Honey, venom, propolis, pollen, and royal jelly contain many bioactive compounds that make them effective against a variety of pathogenic bacterial species. Many studies have separately investigated the antibacterial activity of each of these products. The aim of the present study is to refer to the antibacterial activity of all honeybee products including honey, bee venom, propolis, pollen, and royal jelly in a focused study with emphasis on the mechanism of antibacterial activity of these products.

Keywords: Antibacterial activity, Bee products, Honey, Bee venom, Propolis, Royal jelly, Pollen

* Corresponding Author: Hadi Koohsari

Address: Associate Professor, Department of Microbiology, Azadshahr branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran.

Email: hadikoohsari@yahoo.com

