Original Article

The effects of coadministration of honey bee venom and low frequency electromagnetic field on the inhibition of angiogenesis in chick chorioallantoic membrane

Baharara J[1*], Daneshjou D[2], Zafar-Balanezhad S[2], Shahrokh-Abadi KH[2]

1- Research Center for Animal Development Applied Biology and Biology Department, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, I. R. Iran.
2- Department of Biology, Faculty of Sciences, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, I. R. Iran.

Received January 10, 2014; Accepted July 26, 2014

Abstract:

Background: Bee venom, like many other complementary medicine approaches, has been used for thousands of years attempting to alleviate some diseases. In addition, the effect of electromagnetic field on the cell growth in different aspects has been confirmed. In this study, the effect of coadministration of 200 gauss and 50 Hz electromagnetic field (EMF) and bee venom on angiogenesis in chick chorioallantoic membrane (CAM) was evaluated.
Materials and Methods: Sixty ROSS fertilized eggs were randomly divided into 6 groups: the control, sham 1 (treated with PBS); sham 2 (treated with electromagnetic field off); experimental groups 1 (treated with EMF); 2 (treated with bee venom) and 3 (treated with bee venom and EMF). At day 8, a gelatin sponge was placed on CAM and was soaked with 10 µl bee venom in the experimental groups 2 and 3. The experimental groups 1 and 3 were placed in 200 gauss EMF for 4 hours on day 10. At day 12, CAM was examined and photographed by photo-stereomicroscope.
Results: No significant difference was seen in the mean number and length of vessels between the controls and sham1 and 2 groups. There was a significant decrease in the mean number and length of vessels in the EMF and bee venom treated groups compared to the control groups ($P<0.05$). Moreover, a significant decrease was observed in the mean number and length of blood vessels in twin samples exposed to bee venom and EMF compared to the samples were only exposed to bee venom ($P<0.05$).
Conclusion: Results reveal that the 200 gauss EMF has an inhibitory effect on angiogenesis in chorioallantoic membrane and can enhance the anti-angiogenesis effect of bee venom.

Keywords: Angiogenesis, Chorioalantoic membrane, Bee venom, Electromagnetic field

* **Corresponding Author.**
Email: baharara@yahoo.com
Tel: 0098 51 384 37092
Fax: 0098 51 384 37092

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences October, 2014; Vol. 18, No 4, Pages 354-360

Please cite this article as: Baharara J, Daneshjou D, Zafar-Balanezhad S, Shahrokh-Abadi KH. The effects of coadministration of honey bee venom and low frequency electromagnetic field on the inhibition of angiogenesis in chick chorioallantoic membrane. ***Feyz*** 2014; 18(4): 354-60.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]

اثرات توام زهر زنبور عسل و میدان الکترومغناطیسی با فرکانس پایین بر مهار رگ‌زایی در پرده کوریوآلانتوئیک جنین جوجه

جواد بهارآرا[1*]، دلبر دانشجو[2]، سعیده ظفربالانژاد[3]، خدیجه شاهرخ آبادی[4]

خلاصه:

سابقه و هدف: زهر زنبور عسل مثل سایر داروهای مکمل برای هزاران سال در درمان بیماری‌های مختلف کاربرد داشته است. هم‌چنین، اثر میدان‌های الکترومغناطیسی بر جنبه‌های مختلف رشد و نمو سلولی تایید شده است. در این پژوهش اثر توام زهر و میدان الکترو-مغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس بر آنژیوزنز جوجه بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: تعداد ۶۰ عدد تخم مرغ نطفه‌دار نژاد ROSS در ۶ گروه مساوی: شاهد، شاهد آزمایشگاهی ۱ (تیمار با PBS)، شاهد آزمایشگاهی ۲ (تیمار با میدان الکترومغناطیسی خاموش)، گروه تجربی ۱ (تیمار با میدان الکترومغناطیسی)، گروه تجربی ۲ (تیمار با زهر) و گروه تجربی ۳ (تیمار توام با زهر و میدان الکترومغناطیسی) به‌صورت تصادفی تقسیم شدند. روز هشتم انکوباسیون یک اسفنج ژلاتینی روی پرده کوریوآلانتوئیک جنین‌ها قرارگرفت که در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ زهر به آن آغشته گردید. در روز دهم تخم مرغ‌های گروه‌های تجربی ۱ و ۳ در میدان الکترومغناطیسی قرار گرفتند و در روز دوازدهم به کمک فوتواسترئومیکروسکوپ تحقیقاتی عکس تهیه گردید و تعداد و طول انشعابات عروقی در اطراف اسفنج ژلاتینی تمام نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

نتایج: میانگین تعداد و طول انشعابات عروقی در نمونه‌های شاهد و شاهد آزمایشگاهی ۱ و ۲ اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P>۰/۰۵$). انشعابات در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌دار نشان دادند ($P<۰/۰۵$). به‌علاوه، انشعابات در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه تجربی ۲، کاهش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج بیان‌گر اثرات تشدید کننده مهاری زهر زنبور به‌وسیله میدان الکترومغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس بر آنژیوژنز جوجه می‌باشد.

واژگان کلیدی: رگ‌زایی، پرده کوریوآلانتوییک، زهر زنبور عسل، میدان الکترومغناطیسی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۳، صفحات ۳۶۰-۳۵۴

مقدمه

بیماریی‌هایی با قدرت نامحدود تکثیر، مثل سرطان در نتیجه تغییر در ژنوم ایجاد می‌شوند. مطالعات نشان داده است که حداقل شش تغییر در فیزیولوژی سلولی موجب رشد بدخیمی می‌شوند که شامل خودکفا بودن در تکثیر سلولی، مقاوم بودن به سیگنال‌های بازدارنده تکثیر سلولی، ممانعت از آپوپتوزیس، عدم محدودیت در پتانسیل تکثیر، تقویت آنژیوژنز و حمله به سایر بافت‌ها هستند [۱].

[1] دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[2] دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی-تکوینی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[3] مربی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[4] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

* **نشانی نویسنده مسئول:**

مشهد، خیابان راهنمایی، راهنمایی ۲۴، مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

تلفن: ۰۵۱ ۳۸۴۳۷۰۹۲ **دورنویس:** ۰۵۱ ۳۸۴۳۷۰۹۲

پست الکترونیک: baharara@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۰ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۵/۴

یکی از این تغییرات تقویت آنژیوژنز است. بنابراین، یکی از اهداف در درمان سرطان، مهار آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی است. آنژیوژنز طبیعی برای تمایز موفق جنین ضروری است. تکثیر و مهاجرت سلولی که از اولین وقایع آنژیوژنز می‌باشند، منجر به بازآرایی مجدد فیبرهای اکتینی می‌شوند [۲]. پیشنهاد شده است که میزان عروق‌زایی در ارتباط با طبیعت بی‌نظم سلول‌های توموری است [۲]. منشا رگ‌های تشکیل شده در ابتدا نامشخص بود و علت آن می‌توانست سلول‌های تغییر یافته توموری و یا سلول‌های طبیعی که از بافت‌های خوش‌خیم مجاور منشا گرفته بودند، باشد. مدتی بعد این تئوری مطرح شد که عامل محرک رشد زیاد رگ‌های خونی در تومورها از سلول‌های بدخیم مجاور منشا می‌گیرد و به این ترتیب پیشنهاد شد که تحریک ایجاد عروق جدید از میزبان، ویژگی مشخص سلول‌های توموری است. در طی روند این همکاری، تومورها در ابتدا عروق میزبان را برای بقای خود به‌کار می‌گیرند که این امر همراه با اضمحلال عروق میزبان است. رشد مداوم سلول‌های توموری در ادامه منجر به آنژیوژنز می‌گردد [۳]. زهر زنبور عسل ترکیبی است که به‌صورت سنتی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]

برای تسکین درد و درمان بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریت-ها مورد استفاده بوده و تحقیقات متعددی که اخیرا صورت گرفته-اند تاثیر بالقوه زهر زنبور عسل درمان سرطان را اثبات می‌کنند [۵،۴]. انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی مانند سلول‌های سرطانی کلیوی، کبدی، ریوی، پروستاتی، مثانه‌ای، و کارسینومای پستانی توسط زهر زنبور عسل هدف‌گیری شدند [۵]. مطالعات نشان دادند که زهر زنبور عسل قادر به القای آپوپتوز و مهار بیان آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ (COX-2) در رده سلولی سرطان ریه انسانی NCI-H1299 می‌باشد [۵]. هم‌چنین، تحقیقات انجام شده بر روی رده سلولی ملانومایی منشاء گرفته از موش (K1735M) در شرایط برون‌تنی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان داده است که اثرات ضد تکثیری زهر زنبور عسل در یک الگوی وابسته به غلظت و زمان در این رده سلولی موجب توقف چرخه سلولی در فازG1 می‌شود و در نهایت آپوپتوز رخ می‌دهد [۶]. زنبور عسل (*Apis mellifera*) دارای زهری شفاف است که آن را در کیسه‌های زهری ذخیره نموده و برای دفاع شخصی از آن استفاده می‌کند. این ماده حداقل دارای ۱۸ جزء فعال می‌باشد. زهر زنبور عسل حاوی پپتیدهای مختلفی از جمله ملیتین، آپامین، آدولاپین، آنزیم‌هایی از جمله هیالورونیداز و فسفولیپاز A2، آمین-های فعال بیولوژیکی نظیر هیستامین، اپی‌نفرین و اجزاء غیر پپتیدی با خواص دارویی فراوان می‌باشد [۵]. گزارش‌های مختلفی از اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی و بررسی ارتباط آن با وضعیت‌های پاتولوژیک ارایه شده است که نوع میدان، شدت آن، مدت زمان در معرض قرارگیری و به‌نظر برخی محققین محتوی ژنی نمونه تیمار شده، در نتایج این آزمایشات موثر نشان داده شده است [۷]. هم-چنین، برخی مطالعات نشان داده است که میدان‌های الکتریکی پالسی و مستقیم با فرکانس پایین می‌توانند رشد و نمو جنینی ر ا در مراحل ابتدایی در جنین جوجه تحت تاثیر قرار دهند که این تاثیر به‌صورت ایجاد ناهنجاری‌های رشد و نموی و کاهش وزن جنین‌ها ظاهر گردیده است [۷]. در مطالعات انجام شده به‌منظور بررسی توان ایجاد تومور توسط میدان‌های الکترومغناطیسی نتایج متفاوتی به‌دست آمده است و بررسی اثرات تومور زایی احتمالی میدان‌های مغناطیسی ۶ میلی تسلا برای تومورهای پستان، ریه و پوست در موش تفاوت معنی‌داری در القاء تومور در سه مدل فوق نشان نداده است [۹،۸]. گزارشی که از اثر میدان‌های الکترومغناطیسی بر آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوییک جوجه در سال ۲۰۰۴ منتشر شده است بیانگر اثر مهاری میدان‌های الکترومغناطیسی با شدت ۰/۲ تسلا بر آنژیوژنز است [۱۰]. در پژوهش حاضر اثر توام میدان الکترومغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس و فرکانس ۵۰ هرتز و زهر زنبور عسل بر رگ‌زایی پرده کوریوآلانتوییک جنین جوجه بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

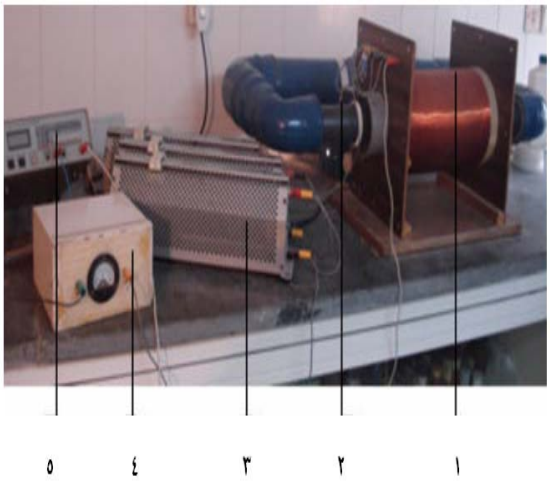
این پژوهش تجربی آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۲ در آزمایشگاه تحقیقاتی زیست شناسی تکوینی جانوری گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد انجام شد. از تخم مرغ‌های نطفه‌دار نژاد Ross به‌عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده شد. نمونه-های مورد مطالعه از شرکت مرغداران طوس مشهد تهیه گردید. زهر زنبور عسل (پاییزه و از منطقه سمنان) در گروه حشره شناسی دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات تهران و با استفاده از روش شوک الکتریکی تهیه شد. استوک زهر زنبور با غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی-لیتر) رقیق شده با (PBS: Phosphate Buffer Saline) آماده شده و با دوز ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تهیه شد. تعداد ۶۰ عدد تخم مرغ نطفه‌دار در ۶ گروه آزمون به‌صورت تصادفی و مساوی توزیع شدند. این گروه‌ها شامل: گروه شاهد، گروه شاهد آزمایشگاهی ۱ (Sham-exposed 1) تیمار با PBS، گروه شاهد آزمایشگاهی ۲ (در حالت خاموش سیستم مولد میدان الکترو-مغناطیسی)، گروه تجربی ۱ (تیمار با میدان الکترومغناطیسی با فرکانس پایین)، گروه تجربی ۲ (تیمار با زهر زنبور عسل) و گروه تجربی ۳ (تیمار توام زهر زنبور عسل و میدان الکترومغناطیسی با فرکانس پایین) بودند. نمونه‌های تخم مرغ گروه‌های آزمون در دستگاه جوجه کشی در دمای ۳۸ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۰ -۶۵ درصد (دستگاه جوجه کشی تحقیقاتی ۳۰ خانه ساخت شرکت دام دشت، مشهد،) قرار گرفتند. در روز دوم انکوباسیون، در شرایط ایجاد شده توسط هود لامینار (Telstar AV-100,Spain) بخشی از پوسته تخم مرغ‌ها برداشته شده و توسط لامل و پارافین استریل (پارافین پاتولوژیکی فارا، ایران) پنجره‌ای روی یک طرف تخم مرغ‌ها ایجاد گردید. سپس تخم مرغ‌ها به انکوباتور برگردانده شدند. از آنجا که پرده کوریوآلانتوئیک از روز پنجم انکوباسیون شروع به تشکیل کرده و در روز هشتم بیش از نیمی از وسعت درون تخم مرغ‌ها را اشغال می‌کند، لذا تیمار عروقی در روز هشتم انجام شد [۱۱]. در روز هشتم انکوباسیون پنجره‌ها برداشته شده و روی پرده کوریوآلانتوییک جوجه‌ها اسفنج ژلاتینی (مرکب از آلبومین سفیده تخم مرغ و محلول آگار در نرمال سالین به نسبت مساوی که به‌صورت تازه در شرایط استریل تهیه می‌شد) به ابعاد ۱×۴×۴ میلی‌متر قرار داده شد. در نمونه‌های گروه شاهد آزمایشگا-هی ۱ به هر اسفنج مقدار ۱۰ میکروگرم PBS اضافه شد. در نمونه-های تیمار با زهر زنبور عسل و تیمار توام زهر زنبور عسل و میدان

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]

الکترومغناطیسی به هر اسفنج مقدار ۱۰ میکرولیتر زهر زنبور عسل با دوز ۱۰μg/ml اضافه شد. سپس، محل پنجره مجددا پوشانیده شده و تخم مرغ‌ها به انکوباتور برگردانده شدند. در روز دهم انکوباسیون تخم مرغ‌های گروه تجربی ۱ و گروه تجربی۳ به دستگاه جوجه منتقل شد. دستگاه مذکور در آزمایشگاه تحقیقاتی زیست شناسی تکوینی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد طراحی و ساخته شده و توسط گوس متر، کالیبره گردیده است (تصویر شماره ۱). تخم مرغ‌ها به‌مدت ۴ ساعت در این سیم پیچ قرار گرفتند. با توجه به گزارش ارایه شده توسط Ruggiero و همکارانش، روز دهم برای تیمار با میدان الکترومغناطیسی و دوازدهم برای عکس برداری و اندازه‌گیری انتخاب شد [۱۰]. در روز دوازدهم انکوباسیون در تمام نمونه از محدوده محل قرارگیری اسفنج ژلاتینی به کمک فوتو استرئو میکروسکوپ تحقیقاتی (Ziess Germany)، تصاویری با درشت‌نمایی ۴×۱۰×۰/۶۵ تهیه شد. تصاویر با نرم افزار ImageJ در یک مونیتور ۱۵ اینچ (BenQ, Iran) مورد بررسی قرار گرفتند. در پژوهش حاضر اصول کار با جنین جوجه مطابق با پروتوکل اتحادیه اروپا و آمریکا رعایت گردیده است. داده‌های مورد بررسی عبارت بودند از تعداد و طول انشعابات عروقی که در سطح مقطع یکسانی در ۴ طرف اضلاع اسفنج ژلاتینی برای تمام نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری ANOVA در سطح $P<۰/۰۵$ تحلیل گردید.

نتایج

مقایسه میانگین تعداد (۲۳/۸۰±۳/۴۵) و طول (۱۹/۹۱ ±۰/۷۹ میلی‌متر) انشعابات عروقی در نمونه شاهد با تعداد (۲۴/۱۰ ±۷/۰۶) و طول (۲۰/۲۱±۰/۷۸ میلی‌متر) انشعابات در نمونه شاهد آزمایشگاهی ۱ و تعداد (۲۲/۰۰±۲/۷۶) و طول (۱۹/۳۴±۳/۰۷ میلی متر) نمونه شاهد آزمایشگاهی ۲ اختلاف معنی‌دار نشان نداد ($P>۰/۰۵$). این در حالی بود که مقایسه میانگین تعداد (۱۸/۳۰±۲/۴۰) و طول انشعابات (۱۴/۹۳±۰/۶۹میلی‌متر) نمونه‌های تیمار با زهر زنبور عسل و میدان الکترومغناطیسی با تعداد (۱۹/۲۰±۲/۶۵) و طول انشعابات (۱۵/۲۹±۰/۶۹ میلی‌متر) عروقی در گروه شاهد کاهش معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$) (نمودار شماره ۱). میانگین تعداد و طول انشعابات عروقی در نمونه تیمار با زهر زنبور عسل با نمونه‌های تیمار با میدان الکترومغناطیسی اختلاف معنی‌دار نشان نداد ($P>۰/۰۵$). در حالی‌که مقایسه میانگین تعداد و طول انشعابات عروقی در گروه تیمار با زهر زنبور عسل با میانگین تعداد (۱۵/۵۰±۲/۶۵) و طول انشعابات (۱۲/۷۸±۱/۷۱میلی‌متر) در گروه تیمار توام با زهر زنبور عسل و میدان الکترومغناطیسی اختلاف معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$).

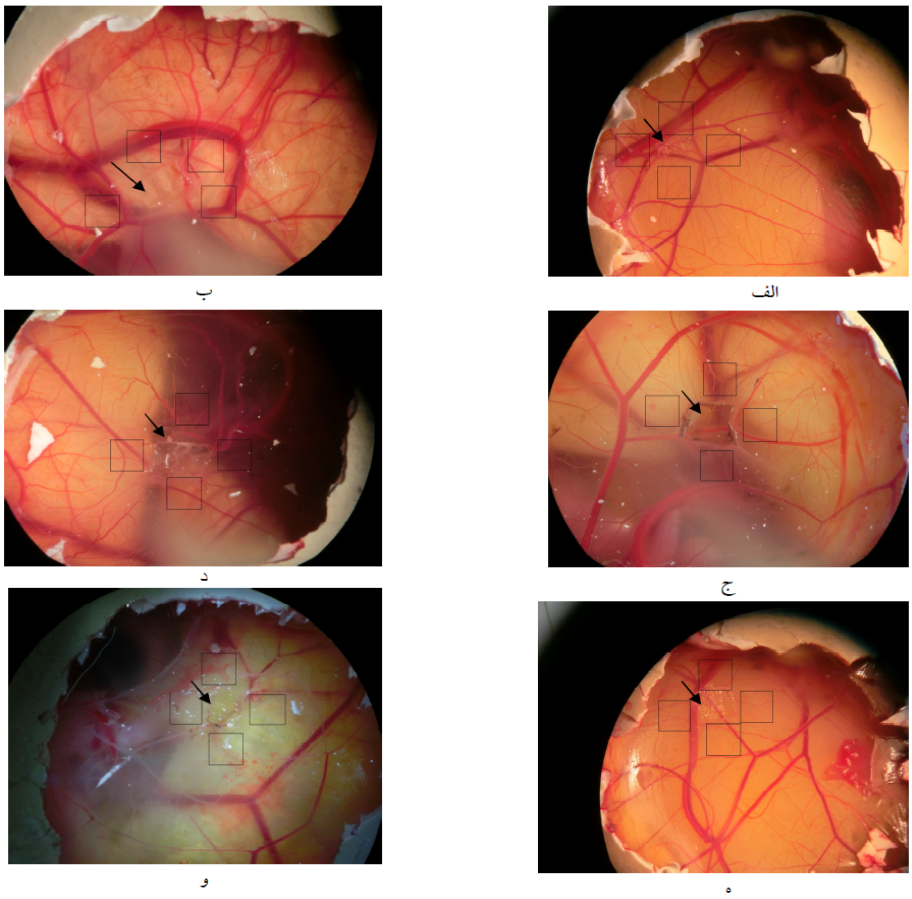


شکل شماره ۱- دستگاه انکوباسیون جنین جوجه و مولد میدان الکترومغناطیس با فرکانس کم

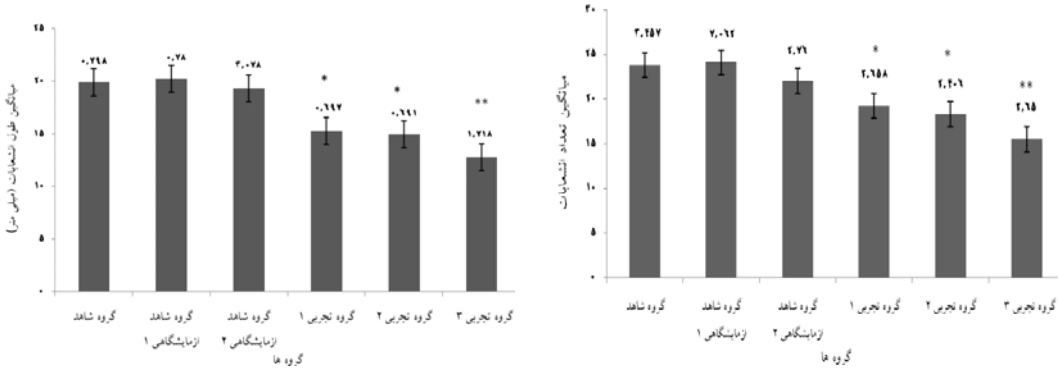
۱) سیم پیچ مولد میدان ۲) سیستم انکوباسیون ۳) رئوستا ۴) خازن ۵) آمپرمتر

در گروه‌های شاهد، شاهد آزمایشگاهی ۱ (تیمار با PBS) کاهش در تعداد و طول عروق در دیده نشد ($P>۰/۰۵$)، در گروه شاهد آزمایشگاهی ۲ (تیمار با میدان الکترومغناطیسی خاموش) کاهش در تعداد و طول عروق دیده نشد ($P>۰/۰۵$)، در گروه تجربی۱ (تیمار با میدان الکترومغناطیسی روشن) کاهش تعداد و طول عروق مشاهده شد ($P<۰/۰۵$)، در گروه تجربی ۲ (تیمار با زهر زنبور عسل) نیز کاهش تعداد و طول عروق مشاهده شد ($P<۰/۰۵$) و در گروه تجربی ۳ (تیمار توام زهر زنبور عسل و میدان الکترو-مغناطیسی) کاهش تعداد و طول عروق در اطراف اسفنج ژلاتینی نسبت به گروه تجربی ۱ مشاهده شد ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]



شکل شماره ۲- محل قرارگیری اسفنج ژلاتینی به‌وسیله‌ی فلش نمایش داده شده است و مربع های مشکی سطوح اندازه گیری می باشند.
الف) شاهد ب) شاهد آزمایشگاهی۱ ج) شاهد آزمایشگاهی۲ د) تجربی۱ ه)تجربی۱ و)تجربی ۳



الف: ب:

نمودار شماره ۱- مقایسه میانگین تعداد و طول انشعابات در نمونه‌های تجربی
الف: تعداد انشعابات ب: طول انشعابات
* $P<۰/۰۵$ نسبت به گروه شاهد، ** $P<۰/۰۵$ نسبت به گروه تیمار با زهر زنبور عسل

بحث

از آنجا که آنژیوژنز در پدیده‌های پاتولوژیک نظیر رشد و متاستاز تومورهای سرطانی نقش مهمی ایفا می‌کند، لذا شناسایی و توسعه درمان‌های جدید بر علیه سرطان منطقی به‌نظر می‌رسد. نتایج به‌دست آمده از بررسی توام میدان الکترومغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس و زهر زنبور عسل بر آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوییک جوجه موید اثر تشدید کننده میدان الکترومغناطیسی ۲۰۰ گوس بر مهار انجام شده توسط زهر زنبور عسل است که این نتیجه به‌صورت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]

کاهش معنی‌دار در تعداد و طول انشعابات عروقی اطراف محل تیمار، در تجربیات به‌کارگیری توام زهر زنبور عسل و میدان در مقایسه با تیمار با زهر زنبور عسل به‌تنهایی مشاهده شد. مطالعات نشان داده است که در افراد بالغ سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گردش خون وجود دارد که از مغز استخوان منشاء می‌گیرند، این سلول‌ها می‌توانند در محل تشکیل رگ‌های خونی جدید که باید به سلول‌های آندوتلیال تمایز یابند، استقرار پیدا کنند. به‌علاوه، این سلول‌ها توسط VEGF و سایر سایتوکین‌ها تحریک می‌شوند [۱۲]. VEGF یکی از فاکتورهای اصلی در آنژیوژنز بوده، هم‌چنین دارای فعالیت میتوژنیک بوده و یک فاکتور تمایز سلولی نیز می‌باشد که همراه با گیرنده‌های خود یک سیستم سیگنالینگ VEGFRs کلیدی را در آنژیوژنز، در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک تشکیل می‌دهد و در پدیده هماتوپویزیس و تکوین عصبی نیز دخیل می‌باشد [۱۴،۱۳]. پیشنهاد شده است که زهر زنبور عسل می‌تواند باعث غیر فعال کردن کالمودولین در سلول شود، در حالی‌که اتصال کلسیم به کالمودولین باعث فعال شدن (Hypoxia-inducible factor1) HIF-1 شده و در نتیجه باعث القای بیان فاکتورهای پیش آنژیوژنزی مثل VEGF می‌شود. پس، غیرفعال کردن کالمو-دولین می‌تواند باعث مهار آنژیوژنز شود [۱۵]. هم‌چنین، تحقیقات پیشنهاد می‌کنند که فعالیت‌های ضد آنژیوژنزی زهر زنبور عسل در طی مراحل مختلف پیشرفت تومور با بلوکه کردن فسفریلاسیون VEGFR-2 دیده می‌شوند [۱۶]. Huh و همکاران تاثیرات زهر زنبور عسل با غلظت‌های ۱ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر را بر روی موش و رده‌ی سلولی LLC بررسی نمودند و کاهش آنژیوزنز در این نمونه‌ها را نشان دادند [۱۶]. زهر زنبور عسل هم‌چنین VEGF ناشی از تکثیر، مهاجرت و تشکیل مویرگی مثل مویرگ‌های ایجاد شده از سلول‌های سیاهرگ بند ناف در انسان را مهار می‌کند [۱۶]. اثر آنتی‌آنژیوژنز زهر زنبور عسل در این پژوهش با کاهش میانگین تعداد و طول انشعابات عروقی در نمونه‌های تیمار شده با زهر زنبور عسل تایید شد. Shupak و همکارانش نشان دادند که از میدان‌های الکترومغناطیسی با فرکانس پایین در برخی شرایط پاتولوژیکی خاص، نظیر شکستگی‌های استخوان، زخم‌های پوستی، میگرن و تحلیل اعصاب به‌عنوان درمان استفاده می‌شود [۱۷]. تجربیات انجام شده در مهندسی بافت توسط Tsai و همکارانش نیز که به‌منظور درمان آسیب‌های آناتومیکی استخوان انجام شده، موید اثر مثبت میدان‌های الکترومغناطیسی پالسی (PEMF) در افزایش تکثیر استئوبلاست‌های جدا شده از رت‌های تازه متولد شده در محیط برون‌تنی می‌باشد [۱۸]. استرس هیپوکسی ناشی از عرضه ناکافی اکسیژن می‌باشد که عملکرد بیولوژیک سلول‌ها را به‌خطر می‌اندازد. مطالعات تجربی و بالینی به‌طور فزاینده‌ای به نقش اساسی کاهش اکسیژن در تومورها اشاره می‌کنند. هنگامی‌که بافت‌ها دچار هیپو-کسی می‌شوند این بافت‌های آسیب دیده اقدام به سنتز و رها سازی فاکتورهای آنژیوژنیک می‌کنند [۱۹]. پاسخ‌های آنژیوژنیک به هیپو-کسی می‌تواند به رشد تومور کمک کند و بر اساس بررسی انجام شده روی جنین‌های جوجه، میدان‌های الکترومغناطیسی می‌توانند این پاسخ به هیپوکسی را در سلول‌های سرطانی کاهش دهند [۲۰]. Delle Monache و همکارانش اثرات میدان‌های مغناطیسی با شدت ۲ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز را روی سلول‌های اندوتلیالی بند ناف انسان و موش تلقیح شده با رده‌ی سلولی MS-1 بررسی و مشاهده کردند که این میدان مغناطیسی باعث کاهش اندازه همانژیوم‌ها و حوضچه‌های خونی و نیز کاهش رشد تومور و هم‌چنین کاهش تکثیر مهاجرت و شکل‌گیری مویرگ‌ها در بند ناف می‌شود [۲۱]. Mohamed و همکاران نیز نشان دادند که میدان‌های الکترومغناطیسی با شدت ۰/۴ تا ۲ میلی تسلا باعث افزایش واسکولوژنز و غضروف‌سازی می‌شوند و در مقابل میدان‌های الکترومغناطیسی با شدت ۱۰ میلی تسلا باعث ایجاد اثر مهاری بر واسکولوژنز، غضروف‌سازی و استخوان‌سازی می‌شود [۲۲]. ما نیز در این پژوهش کاهش معنی‌دار تعداد و طول رگ‌های خونی را در پرده کوریوآلانتوییک جوجه زمانی که در معرض میدان الکترومغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس قرار گرفتند، مشاهده کردیم. زهر زنبور عسل می تواند به‌وسیله‌ی تنظیم کاهشی فاکتور رشد آندوتلیالی عروقی (VEGF) و رسپتورهای فاکتور رشد آندوتلیالی عروقی (VEGFR-2) و بلوکه کردن مسیرهای سیگنالینگ VEGFR-2 با تداخل در فعالیت ERK و AKT باعث کاهش آنژیوژنز شود [۱۶]. دشتی‌زاده و همکاران تاثیر توام دفروکسامین و میدان الکترومغناطیسی با شدت ۱۰۰ گوس را بر پرده کوریوآلانتوییک جوجه بررسی و مشاهده کردند که میدان الکترومغناطیسی باعث تشدید اثر مهاری دفروکسامین بر آنژیوژنز پرده کوریوآلانتوییک می‌شود [۲۳].

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت کاربرد توام میدان الکترو-مغناطیسی با شدت ۲۰۰ گوس و زهر زنبور عسل می‌تواند اثر مهاری زهر زنبور عسل بر آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوئیک جنین جوجه را افزایش دهد. لذا، استفاده توام میدان الکترومغناطیسی و زهر زنبور عسل می‌تواند به‌عنوان یک کاندید مناسب در درمان آنژیوژنز تومور مورد توجه قرار گیرد. هم‌چنین، پیشنهاد می‌شود مکانسیم سیگنال‌دهی آن مورد توجه دقیق قرار گیرد و مطالعات بالینی نیز انجام پذیرد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد که در اجرای این طرح همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌نماییم.

References:

[1] Nabiuni M, Bahar Ara J, Amini E, Jalali H. Determination of Apoptotic Doses of Bee Venom on Human Promyelocytic Leukemia Cells. ***J Cell Tissue*** 2012; 2(4): 425-33.

[2] Mansouri K, Mostafaei A, Mohammadi-Motlagh HR. Angiogenesis and tumor. ***Behbood J*** 2010; 14(4): 305-15.

[3] Noonan DM, Benelli R, Albini A. Angiogenesis and Cancer Prevention: a Vision. ***Recent Results in Cancer Res*** 2007; 174: 219-24.

[4] Nabiuni M, Parivar K, Divsalar A, Safayinejad Z. Effect of bee venom on human acute T-cell lymphoblastic leukemia cell line apoptosis. ***Feyz*** 2012; 16(2): 121-7. [in Persian]

[5] Nabiuni M, Parivar K, Divsalar A, Safayinejad Z, Nazari Z. A review onantineoplastic effects of honey bee venom. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2012; 13(9): 1-7.

[6] Liu X, Chen D, Xie L, Zhang R. Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells In-vitro and growth of murine B16 melanomas in-vivo. ***Pharm Pharmacol*** 2002; 54(8): 1083-9.

[7] Zafar-Balanezhad S, Parivar K, Baharara J, Mohseni-Koochesfahani H, Ashraf A. The synergic effects of rapamycin and extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. ***J Shahrekord Univ Med Sci*** 2009; 11(3): 70-6. [in Persian]

[8] Lee HJ, Choi SY, Jang JJ, Gimm YM, Pack JK, Choi HD, et al. Lack of promotion of mammary, lung and skin tumorigenesis by 20 kHz triangular magnetic fields. ***Bioelectromagnetics*** 2007; 28(6): 446-53.

[9] Chung MK, Kim YB, Ha CS, Myung SH. Lack of a co-promotion effect of 60 Hz rotating magnetic fields on N-ethyl-N-nitrosourea induced neurogenic tumors in F344 rats. ***Bioelectromagnetics*** 2008; 29(7): 539-48.

[10] Ruggiero M, Bottaro DP, Liguri G, Gulisano M, Peruzzi B, Pacini S. 0.2 T magnetic field inhibits angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. ***Bioelectromagnetics*** 2004; 25(5): 390-6.

[11] Baharara J, Zafar-B alanezhad S, Nejad-Shahrokhabadi Kh, Hesami Z. The effects of different doses of atorvastatin on angiogenesis of chorioallantoic membrane of chick embryo. ***Shahrekord Univ Med Sci*** 2012: 14(2): 12-9. [in Persian]

[12] Hattori K, Dias S, Heissig B, Hackett NR, Lyden D, Tateno M, et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells. ***J Exp Med*** 2001; 193(9): 1005-14.

[13] Baharara J, Ashraf A, Balanejad B, Samareh-Mosavi S. The inhibitory effect of low frequency electromagnetic field (50Hz) on angiogenesis in chorioalantoic membrane of chick. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2010; 12(2): 8-12.

[14] Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in health and disease: role of vascular endothelial growth factor (VEGF). ***J Isfahan Med Sch*** 2011; 29(132): 312-26.

[15] Oršolić N. Bee venom in cancer therapy. ***Cancer Metastasis Rev*** 2012; 31(1-2): 173–94.

[16] Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. ***Cancer Lett*** 2010; 292 (1): 98–110.

[17] Shupak NM, Prato FS, Thomas AW. Therapeutic uses of pulsed magnetic-field exposure: a review. ***Sci Bull***. 2003; 307: 9-32.

[18] Tsai MT, Chang WH, Chang K, Hou RJ, Wu TW. Pulsed electromagnetic fields affect osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. ***Bioelectromagnetics*** 2007; 28(7): 519-28.

[19] Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. ***J Nati Cancer Instit*** 2001; 93(4): 266-76.

[20] Di Carlo AL, Mullins JM, Litovitz TA. Thresholds for electromagnetic field-induced hypoxia protection: evidence for a primary electric field effect. ***Bioelectrochemistry*** 2000; 52(1): 9-16.

[21] Delle Monache S, Angelucci A, Sanità P, Iorio R, Bennato F, Mancini F, et al. Inhibition of Angiogenesis Mediated by Extremely Low-Frequency Magnetic Fields (ELF-MFs). ***PLoS One*** 2013; 8(11): e79309.

[22] Mohamed M, Figulla H, Sauer H, Wartenberg M. Static magnetic fields increase cardiomyocyte differentiation of Flk-1+cells derived from mouse embryonic stem cells via Ca2+ influx and ROS production. ***Int J Cardiol*** 2013: 167(3); 798-808.

[23] Dashtizadeh A, Baharara J. Investigation of interaction between deferoxamine and low frequency electromagnetic field on angiogenesis in chick embryo. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2014; 17(2): 11-15.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-23]