

منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ

أنس طويلة، محمود قاسم

سوريا- حلب، جامعة حلب- كلية العلوم- قسم البيولوجيا

Email: Anastaweelh83@gmail.com

المستخلص. يستخدم عقار Adriamycin لعلاج الأورام السرطانية، وخاصة أورام الثدي، ونظراً لتأثيراته الجانبية على الخلايا التكاثرية الجنسية، جاءت هذه الدراسة لتبين إمكانية منع هذه التأثيرات عن طريق جرعة وقائية من المستحضرات الصيدلانية الطبيعية كالعسل مع الغذاء الملكي والممزوج مع جذور الجنسنغ؛ حيث بينت هذه الدراسة مساهمة هذه المركبات الطبيعية في الحفاظ على حيوية المبيض، والمحافظة على البنية النسيجية للحوصلات الناضجة (حوصلات غراف Graafian follicles)، وعلى الخلية البيضية، وبالتالي المساهمة في الحفاظ على مستوى إنتاج عالي للهرمونات المبيضية، والحفاظ على الدورة المبيضية دون اضطراب، ومنع الإناث من الوصول إلى سن يأس مبكر (عقم جنسي). كما بينت هذه الدراسة ازدياد أطوار الإباضة بالمقارنة بالمجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية.

المقدمة

تُعتبر العلاجات الكيميائية المستخدمة في معالجة الأورام السرطانية نوعاً خاصاً من السموم الخلوية Cytotoxic غير الموجهة، إذ تؤثر على الأنسجة الطبيعية والورمية على حد سواء وحتى في أثناء تطبيق الجرعات المثلى^[1]، رغم أن الهدف من استخدامها هو الحصول على سُمية ضد العامل الممرض Pathogen أو مكان المرض^[2]، ومن أكثر المناطق عرضة للتأثر السميُّ بهذه

منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

2

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ

العقاقير الكيميائية الأنسجة سريعة الانقسامات الخلوية ومنها الخلايا التكاثرية كالمبايض والخصى^[1]. فهما من أهم مناطق الجسم التي يجب أن يأخذها الباحث بعين الاعتبار ليحدد السعة والقدرة التناسلية للشخص المعالج بهذا العقار^[3]، إذ أن التأثيرات الجانبية للعقاقير الكيميائية على الأعضاء التناسلية قد تؤدي إلى تدمير هذه الأنسجة وإلى تبدل في شكل وتركيب الخلايا الجنسية أو تثبيط وظائفها^[3]، وخاصة الهرمونية مما ينعكس على الدورة الطمثية عند الأنثى^[4]، على اعتبار أن المبيض غدة صماء تنتج الهرمونات المبيضية (Estradiol & Progesterone) وتؤثر على بقية الهرمونات الجنسية كهرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية (LH FSH)، وكذلك على هرمونات الوطاء (Gn-RH)، بآليات تُدعى آلية التغذية الراجعة Feed back mechanism^[5,6] ومجموعها يُساهم في حدوث الإباضة والحمل والتحكم في تنظيم الدورة الطمثية Menstrual Cycle^[5]، إلا أن أي خلل يحدثه العقار على هذا التناغم والتنسيق مثل إحداث طفرات وموت خلوي على البنية النسيجية للمبيض وبالأخص الحويصلات الناضجة والأجسام الصفراء^[7] يؤدي في نهاية المطاف إلى خلل في هرمونات المبيضية مما يحدث اضطرابات في الدورة الطمثية وحتى في انغراس الأجنة في الرحم مؤدياً بذلك إلى حدوث الإجهاض العفوي^[8,6].

من هنا تم التوجه للمواد الطبيعية كالعسل مع الغذاء الملكي والممزوج مع جذور عشبة الجنسنغ الكوري كجرعة وقائية في منع التأثير الجانبي الذي يحدثه عقار Adriamycin والحفاظ على البنية النسيجية وعلى مستوى الهرمونات الجنسية وبالتالي التخلص من التأثيرات السلبية التي يُحدثها العقار على المبيض؛ إذ يتمتع العسل مع الغذاء الملكي بخصائص غذائية وطبية شافية متنوعة تُساهم في الوقاية من التأثيرات الجانبية التي تُحدثها العقاقير والمركبات الكيميائية، فهما يتركبان من خليط واسع التنوع من الماء والسكريات والبروتينات والفيتامينات والإنزيمات والمعادن

وحبوب اللقاح وبقايا من الفطريات والطحالب والخمائر وقطع من الشمع وأهم ما يحتويه العسل هي موانع أكسدة ANTIOXIDANT، ومن أهم موانع الأكسدة ascorbic acid, flavonoids, phenolic acids, glucose oxidase, catalase carotenoid derivatives وعلى الأحماض الأمينية والبروتينات [9,10,11,12]، إضافةً إلى احتوائه على فيتامين (C) وهو الذي يعزى له فعل العسل في تثبيط عدد كبير من المطفرات الفيزيائية والكيميائية [13] كما أن للعسل فعالية في زيادة إنزيم Glutathione Reductase الذي يساعد في الأكسدة التحويلية وينشط انقسام ونمو الخلايا [14]؛ وأما الغذاء الملكي فيحتوي أيضاً على مضادات الأكسدة من خلال وجود أحماض أمينية أهمها aspartic acid, cysteine, cystine, tyrosine, glycine, lysine, leucine, valine, and isoleucine [15,16,17]، كما يحتوي على هرمون (الاستروجينات وأهمها الاستراديول Estradiol، والتستوسترون Testosterone، والبروجسترون Brogesterone، والبرولاكتين Prolactine) وكلاهما يزيد من خصوبة الذكور والإناث [18]، إضافةً لذلك احتوائه على معقد فيتامين B complex vitamins (B-1, B-2, B-6)، وفيتامين (E,C)، وحمض pantothenic acid وحمض الفوليك folic acid، إضافةً إلى غناه بالمعادن والإنزيمات والهرمونات وعوامل حيوية تعمل كمحفزات حيوية biocatalysts في عملية التجدد الخلوي ضمن جسم الإنسان [19]، لذلك يُعتبر العسل مع الغذاء الملكي من المقويات والمنشطات فهو يحتوي على مواد محفزة للانقسام الخلوي، ومنشط ومغذي للغدد التناسلية والجهاز التناسلي نظراً لاحتوائه على هرمونات طبيعية منشطة؛ مما جعلته أكثر قيمة غذائية من لبن الثدييات [20].

أما المستحضر الصيدلاني الثاني وهو عشبة جذور الجنسنغ الكوري، واسمه العلمي *Panax schinseng* [21,22]، فهو من المنشطات الحيوية التي تعمل على تحفيز الهرمونات الجنسية [23] وتعويض نقص الهرمونات الجنسية من خلال تنشيط

الهرمونات الموجهة للقند gonadotropic activity التي تنخفض نسبتها عند النساء اللواتي بلغن سن اليأس^[24]، إضافة إلى تأثيره على مستقبلات الأندروجين والبروجسترون androgen receptor and progesterone receptor وبالتالي تُنشط وتقوي عمل الغدد التناسلية (كهرمون الاستروجين، والبروجسترون)^[24,25,26,27]، نظراً لاحتوائه على أكثر من ثلاثين نوعاً من الأحماض التي تدعى Ginsenoside Triterpene وأهمها Rb1,Rb2,Rc,Rd,Re,Rf,Rg1,Rg3,Rh1^[28,29]، إضافة إلى مواد سابونين Saponin إذ يوجد أكثر من 25 نوع من السابونين^[30]، وكذلك جليكوسيدات الستيرويدية^[21,28] التي تساعد في تجديد الخلايا المولدة، لذا تستخدم كعلاج للعجز الجنسي والعقم، ومحفزاً للفص الأمامي للغدة النخامية corticotropin^[21,22,24,27]؛ وبناءً على أهميته وفوائده الصحية تم وضعه ضمن قانون المتممات الغذائية DSHEA أو المكملات الغذائية في عام 1990 حسب قانون NLEA لينضم للفيتامينات والمعادن والبروتينات^[26,28].

وتهدف الدراسة إلى تحديد مدى التأثير الجانبي الذي يحدثه عقار Adriamycin على البنية النسيجية للحويصلات الناضجة وعلى القدرة الانقسامية وعلى أعدادها، كما تهدف إلى مدى تأثير الخلية البيضية بالعقار، وتحديد مدى تأثير العقار على الهرمونات الجنسية؛ والقدرة التناسلية؛ كما تهدف هذه الدراسة إلى معرفة مدى مقدرة المواد الطبيعية (العسل مع الغذاء الملكي والجنسنغ) على منع التأثيرات الجانبية التي يحدثها عقار Adriamycin على البنية النسيجية للحويصلات الناضجة وعلى القدرة الانقسامية فيها وعلى الخلية البيضية، إضافة إلى معرفة مدى مقدرة المواد الطبيعية (العسل مع الغذاء الملكي والجنسنغ) في تعزيز القدرة التناسلية، ورفع أعداد أطوار الإباضة وعدد الحويصلات الناضجة والتي تنخفض تحت التأثير السمي الذي يحدثه العقار.

مواد وطرق العمل

١- الحيوانات المستخدمة:

أُجريت هذه الدراسة على إناث الهامستر السوري *Mesocricetus auratus* خلال فصل التكاثر (فصلي الربيع والصيف) في مختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي في كلية العلوم بجامعة حلب، حيث تم انتخاب 50 أنثى ناضجة في أوج بلوغها (بعمر ثلاثة إلى أربعة أشهر)، تراوحت أوزانها ما بين (85mg - 110gm)، وأطوالها ما بين (12Cm - 13Cm)؛ وضعت هذه الإناث في مجموعة من الأقفاص أُخضعت جميعها لظروف بيئية متماثلة من حيث درجة الحرارة (25 ± 2 م°)، والفترة الضوئية المتعادلة، وتناولها للغذاء والماء بشكل حر، كما تم وضعها بجوار أقفاص تحتوي على عدد من الذكور بغية التحريض الفرموني من الذكور، إضافةً إلى وضع الذكور داخل قفص الإناث قبل التشريح وفصد الدم بيومين بُغية تحريض الإناث على الإباضة والنشاط الجنسي.

فُسمت الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيتين :

مجموعة رئيسية أولى: حُقنت بعقار Adriamycin ولم تُجرع بجرعة وقائية (A):

تتألف هذه المجموعة من 25 أنثى تم تقسيمها إلى مجموعتين ثانويتين:

- المجموعة الأولى (الشاهد الطبيعي): وتتضمن خمس إناث، جُرعت عن

طريق الفم ماء عادي خلال 15 يوماً ثم حُقنت بمحلول فيزيولوجي

(RingerLactate) داخل التجويف البيرتواني Intrapertoneal Injection

ثم تم تشريحها، وفصد الدم من العضلة القلبية وأخذ المبيضين.

- المجموعة الثانية (مجموعة التجربة): وتضمنت عشرون أنثى هامستر

جرعت بماء عادي لمدة 15 يوماً ثم حُقنت بعقار Adriamycin كجرعة مفردة

داخل التجويف البيرتواني؛ بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص البالغ الطبيعي -60

منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

6

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ

75mg/m² كجرعة مفردة تعطى كل 15 إلى 21 يوماً^[31,32]؛ وقد تم حساب مساحة سطح جسم كل أنثى بعد حساب وزنها وطولها وباستخدام معادلة دوبوي (Dubois)^[33]:

مساحة سطح الجسم (م²) = (ثابت) 0.007184 X الوزن (كجم)^(0.425) X الطول (سم)^(0.725)

مجموعة رئيسية ثانية: جرعت بالعسل مع الغذاء الملكي الممزوج بجذور عشبة الجنسنغ ثم حُقنت بعقار Adriamycin (H+G+A):

تتألف هذه المجموعة من 25 أنثى تم تقسيمها إلى مجموعتين ثانويتين:

- المجموعة الأولى: (الشاهد على الجرعة الوقائية العسل مع الغذاء الملكي الممزوج بعشبة الجنسنغ) وتتألف من خمس إناث هامستر جُرعت عن طريق الفم بعسل السدر مع الغذاء الملكي الممزوج بعشبة جذور الجنسنغ الكوري والمنحلة جميعها بالماء العادي لمدة 15 يوماً؛ وكانت نسبة العسل 800mg/kg/day^[18]؛ أما نسبة الغذاء الملكي فهي 10mg/kg/day أي بتركيز 1.25%^[18,34,35]، وقد تم حساب كمية جرعة جذور عشبة الجنسنغ بما لا يزيد على 200mg/kg من وزن الجسم في اليوم ولمدة لا تزيد على أربعة أسابيع^[36,37]، دون حقنها بالعقار.

- المجموعة الثانية (مجموعة التجربة): تتألف من عشرين أنثى هامستر جُرعت بالجرعة الوقائية وبنفس النسب السابقة، ثم حُقنت بعقار Adriamycin داخل التجويف البيروتواني وبنسب مماثلة للمجموعة (A).

- الدراسة المخبرية:

- تم تشريح حيوانات التجربة Animal dissecting، وفصد دمها من العضلة القلبية، وانتزاع كامل المبيضين في فترات زمنية مختلفة على النحو التالي:

الزمن الأول بعد مرور ثلاثة أيام على حقن العقار. (I)

الزمن الثاني بعد مرور خمسة أيام على حقن العقار. (II)

- الزمن الثالث بعد مرور عشرة أيام على حقن العقار. (III)
- الزمن الرابع بعد مرور خمسة عشر يوماً على حقن العقار. (VI)
- حُضرت المبايض Preparing للدراسة النسيجية Histology Study وفق الطريقة الروتينية وصبغت المقاطع النسيجية بصبغة الهيماتوكسلين ايوزين (H & E).
- طبقت الدراسة الكيميائية النسيجية المناعية immunohistochemistry Study من خلال مقاطع نسيجية مصبوغة بالصبغة المناعية (Ki67) الخاصة بالكشف عن الانقسامات الخلوية (حسب طريقة Immunoperoxidase staining with (DAB and hematoxylin counterstain)، حيث تتحد أضداد (MIB) Ki67 مع البروتين النووي الذي يظهر في جميع مراحل الانقسام الخلوي (G1,S,G2,M) ماعدا مرحلة (G0) وهي مرحلة الراحة، بغية تحديد فعالية الانقسامات الخلوية ضمن الخلايا الحويصلية أو الخلايا التكاثرية (وتظهر بشكل نقاط بنية اللون داخل الخلية المنقسمة)
- تم تحليل الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Progesterone & Estradol) بجهاز تحليل الهرمونات آلي Roche Cobas e 411 وهو من الجيل الرابع 4th Generation ، يعمل بآلية: المقاييسات المناعية بالتألق الكهربائي الكيميائي Electro Chemiluminiscence (ECL)

النتائج والمناقشة

أولاً: المجموعة المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A):
وفي دراسة سابقة لنا عام 2010^[7] حول تأثير عقار Adriamycin على مبايض الفئران البيضاء، التي أشارت إلى التحللات التي طرأت على جميع الحويصلات، وقد بينت الدراسة أن أكثر الحويصلات تأثراً بالعقار الحويصلات الناضجة؛ لذلك ركزت هذه الدراسة على تجنب التأثيرات الجانبية التي يُحدثها العقار على الحويصلات الناضجة فقط عن طريق المستحضرات الصيدلانية.

A. دراسة التحلل والموت النسيجي:

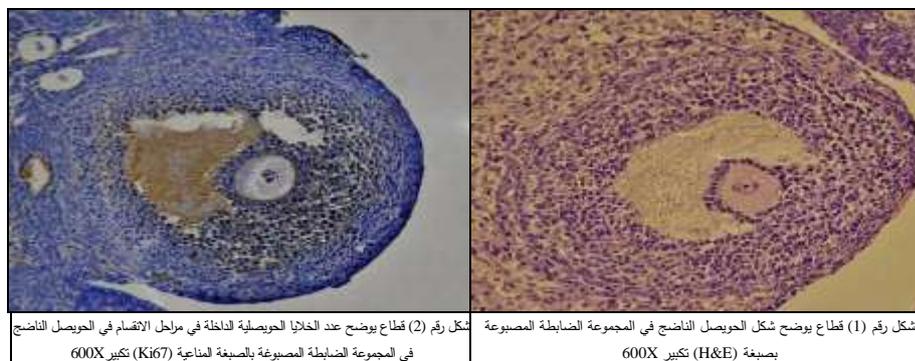
1-A. المجموعة الشاهدة:

يتألف الحويصل الناضج Graafian follicles عند أفراد المجموعة الشاهدة من غلاف حويصلي (Theca folliculi) ينقسم إلى قسمين متعاقبين: القسم الأول: المحفظة الخارجية Theca externa تتألف من طبقة رقيقة من الخلايا مغزلية الشكل وتمر من خلالها الأوعية الدموية باتجاه المحفظة الداخلية؛ القسم الثاني: المحفظة الداخلية Theca interna وتتكون من خلايا ليفية Fibrocytes كبيرة الحجم بيضوية الشكل ذات إفراز غدي تساهم في تفرز الاستروجينات Steroidogenic cell التي تلعب دوراً في تطوير الحويصلات، وتتخللها شبكة كثيفة من الشعيرات الدموية التي تتوزع على طول حدودها لتُقدّم الدم للحويصل.

تليها نحو الداخل طبقات من الخلايا الحويصلية (Granulosa cells) مكعبية الشكل، ذات نواة اسطوانية مركزية التوضع تستند الطبقة الأولى منها على الغشاء القاعدي (Basement membrane)، يوكل إليها إفراز مجموعة من الهرمونات الإستروجينية Estrogens وأهمها هرمون الإستراديول Estradiol؛ و من بين مجموعات الخلايا الحويصلية يوجد تجويف يدعى التجويف الحويصلي The antrum، كما تُحيط بعض الخلايا الحويصلية بالخلية البيضية مشكلة ما يسمى بالركام البيضي (Cumulus oophorous)، أو الكليل المشع Corona radiate، ويفصل بين الركام البيضي والبويضة منطقة شفافة تدعى المنطقة الشفافة (Zona pellucida) تشغلها زغبات مجهرية تصل بين الخلايا الحويصلية والبويضة.

أما بالنسبة إلى الخلية البيضية (Oocyte) فتمتاز بحجمها الكبير وبأنها ذات شكل كروي ونواتها (nucleu) مركزية التوضع^[38]. شكل رقم (1)

كما أن الخلايا الحويصلية في الحويصل الناضج قدرة انقسامية عالية تفوق بقية الحويصلات النامية (شكل رقم 2).



2-A. مجموعة التجربة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية:

أظهرت نتائج الدراسة النسيجية للحويصلات الناضجة في هذه المجموعة: (I) بعد مرور ثلاثة أيام من حقن عقار الأديرياميسين (A-I) لوحظ أن الحويصلات الناضجة كانت أكثر الحويصلات المبيضية تأثراً، حيث تسبب العقار في اختفاء أغلب الحويصلات الناضجة الطبيعية من المبيض، وأغلب الحويصلات التي شوهدت في المبيض خلال هذه الفترة كانت عبارة عن حويصلات متحللة وذات تراكيب غير طبيعية، حيث نلاحظ تخرب كامل للركام البيضي، مع انتشار الخلايا الحويصلية داخل التجويف الحويصلي نظراً لفقدان الاتصال بين الخلايا الحويصلية، مع اندفاع أنوية الخلايا الحويصلية نحو التجويف الحويصلي والمنطقة الشفيفة إثر تهتك الغشاء الخلوي للخلايا الحويصلية، وتفتت الكروماتين عند البعض، وتكاثره على الغشاء الخلوي عند البعض الآخر، وترقق في سماكة الغلاف الحويصلي مع وجود فراغات في الغلاف الحويصلي، وابتعاد الخلايا الحويصلية عن الغشاء القاعدي، واتساع المنطقة الشفيفة جزئياً نتيجة فقدان الجسيمات الوصلة بين البيضة والخلايا الحويصلية؛ أما على مستوى البيضة فتوضع النواة يكون طرفياً مع تحلل جزئي للغشاء النووي، بل وحتى وجود حويصلات ناضجة

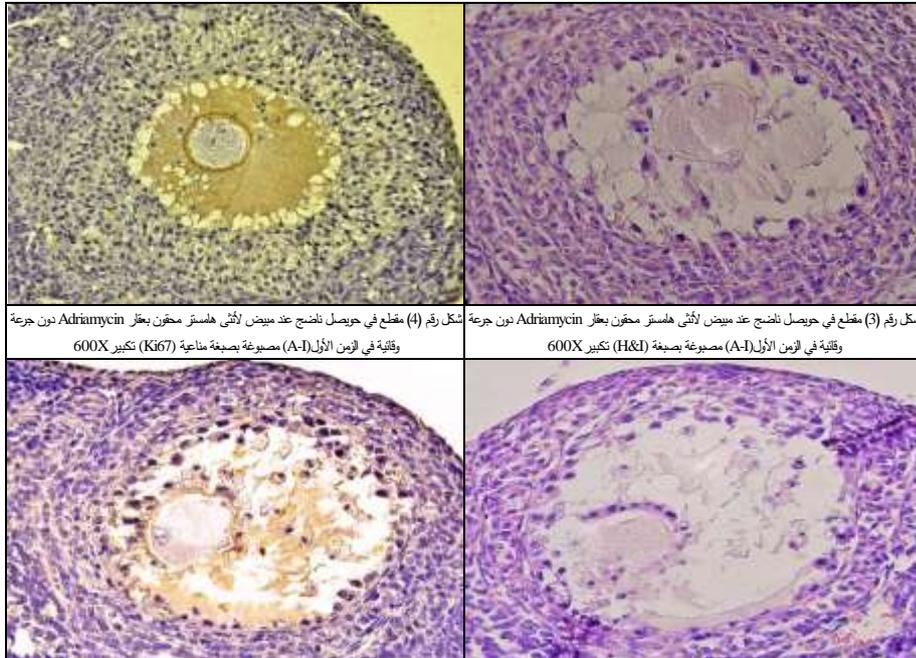
ذات نوى متحللة (شكل رقم 3)؛ إضافة إلى انخفاض واضح في القدرة الانقسامية للخلايا الحويصلية (شكل رقم 4).

(II) بعد مرور خمسة أيام من حقن عقار الأدرياميسين (A-II) نلاحظ **تحلل واضح وكامل** في كافة الحويصلات الناضجة؛ ويتمثل التحلل بالمقارنة مع الزمن الأول (A-I) بتخرب كامل في الركام البيضي، وتباعداً أكثر للخلايا الحويصلية وزيادة انتشارها نحو التجويف الحويصلي، وزيادة اتساع المنطقة الشفيفة نتيجة فقدان جسيمات الوصل فيما بينهم، مع زيادة الفراغات في الغلاف الحويصلي، مع زيادة ترققه، وتفتت الكروماتين النووي لدرجة زيادة تكاثره على الغشاء الخلوي للخلايا الحويصلية؛ أما على مستوى الببيضة فتخرب وتحلل شبه كامل للببيضة وانحلال النواة الطرفية فيها. (شكل رقم 5)؛ إضافة إلى زيادة الضعف في القدرة الانقسامية في الخلايا الحويصلية (شكل رقم 6).

(III) بعد مرور عشرة أيام من حقن عقار الأدرياميسين (A-III) **ينعدم وجود** الحويصلات الناضجة تامة النضج، مع ظهور أعداد قليلة من الحويصلات الناضجة في مراحلها المبكرة، إلا أنها ذات تحلل أقل من الزمن الثاني (A-II)؛ ويظهر التحلل في الحويصلات تامة النضج من خلال تخرب شبه كامل للركام البيضي، واستمرار انتشار الخلايا الحويصلية في التجويف الحويصلي، واستمرار اتساع المنطقة الشفيفة، مع وجود بعض الحويصلات التي مازالت تعاني من تكاثر الكروماتين نحو الغشاء الخلوي للخلايا الحويصلية، واستمرار ابتعاد الخلايا عن الغشاء القاعدي، مع ترقق الغلاف الحويصلي ووجود فراغات فيه؛ أما على مستوى الببيضة فالنواة طرفية مع وجود فجوات

دهنية فيها (شكل رقم 7)؛ أما على مستوى القدرة الانقسامية فمن الملاحظ تحسناً طفيفاً للخلايا الحويصلية فتظهر تحسن طفيف (شكل رقم 8).

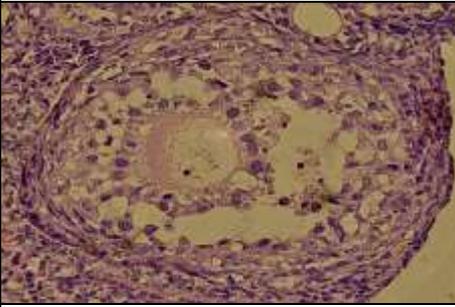
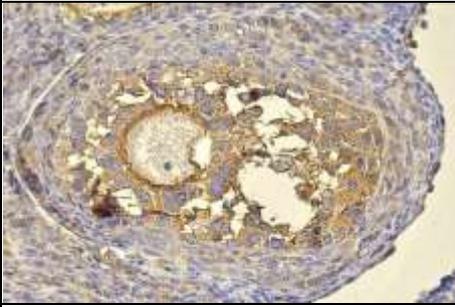
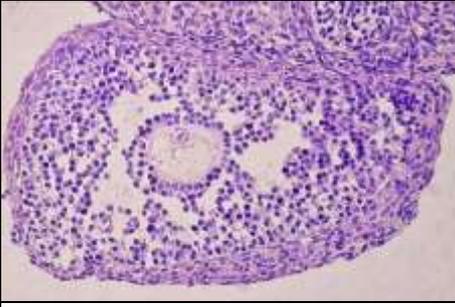
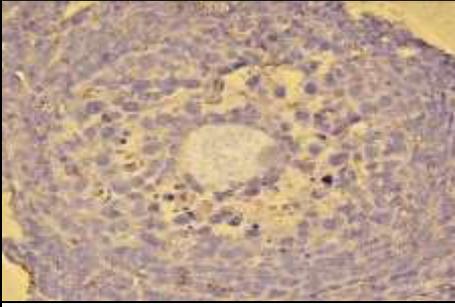
(IV) بعد مرور خمسة عشر يوماً من حقن العقار (A-IV): نلاحظ تواجد حويصلات ناضجة الشبه طبيعية في مراحلها المبكرة ولكن بأعداد قليلة جداً وهي ناتجة عن تطور الحويصلات الناضجة الفتية الموجودة في الزمن السابق، مع تحلل خفيف فيها كتحلل خفيف في الركام البيضي وترقق الغلاف الحويصلي؛ أما الحويصلات الناضجة تامة النضج فتُظهر نوعاً من التحلل الكامل؛ أما البيوضة في الحويصلات الناضجة الفتية فتُظهر تحللاً طفيفاً جداً مع بقاء النواة طرفية التوضع ووجود فضوات دهنية في سيتوبلازم البيوضة (شكل رقم 9)؛ كما تشهد الخلايا الحويصلية تحسناً ملحوظاً في مستوى قدرتها الانقسامية، إلا أنه لم يرقى إلى المستوى الطبيعي (شكل رقم 10).



منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

12

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسغ

شكل رقم (5) مقطع في حويصل ناضج عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الثاني (A-II) مصبغة بصبغة (H&I) تكبير 600X	شكل رقم (6) مقطع في حويصل ناضج عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الثاني (A-II) مصبغة بصبغة مناعة تكبير (Ki67) 600X
	
شكل رقم (7) مقطع في حويصل ناضج عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الثالث (A-III) مصبغة بصبغة (H&I) تكبير 600X	شكل رقم (8) مقطع في حويصل ناضج عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الثالث (A-III) مصبغة بصبغة مناعة تكبير (Ki67) 600X
	
شكل رقم (9) مقطع في حويصل ناضج غير كامل عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الرابع (A-IV) مصبغة بصبغة (H&I) تكبير 600X	شكل رقم (10) مقطع في حويصل ناضج غير كامل عند مبيض لأثني هاستر مخون بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية في الزمن الرابع (A-IV) مصبغة بصبغة مناعة تكبير (Ki67) 600X

من خلال النتائج السابقة نلاحظ أن أوج التغيرات المرضية والتبدلات النسيجية المبيضية وانخفاض القدرة الانقسامية ظهرت اعتباراً من بداية عملية الحقن وحتى بداية الزمن الثالث، حيث كان الزمن الثاني (اليوم الخامس من زمن الحقن) أكثر الأزمنة تأثراً بالنسبة إلى التغيرات النسيجية في مستوى كافة الحويصلات المبيضية وبالأخص الحويصلات الناضجة، ثم بدأت بعدها مرحلة التعافي التدريجي، بدءاً من الزمن الثالث وما بعده، ويمكن تفسير ذلك بحدوث هجمة تسمية قوية في بداية حقن عقار Adriamycin على الأنسجة ذات النشاط الانقسامي كخلايا الحويصلية والخلايا البيضية، سيما أن الحقن داخل التجويف البيرتواني مما يسمح بوصول العقار إلى محيط المبيض بسوية واحدة، ولذلك يظهر في بداية الأمر انخفاض واضح في المقدرة الانقسامية كما دلت عليه

المقاطع النسيجية المصبوغة بالصبغة المناعية (Ki67) حيث نلاحظ توقف شبه كامل للانقسامات الخلوية (في الزمن الثاني)، إضافةً إلى التبدُّلات والموتات الخلوية على المستوى النسيجي للمبيض وبشكل خاص في الحويصلات الناضجة التي تمثل خلاياها أوج النشاط الانقسامي مقارنة مع بقية الحويصلات غير المكتملة التطور والتي تشهد حالة توقف شبه تام عن التطور والانقسام الخلوي نظراً لما تمتلكه الحويصلات الناضجة من سيطرة هرمونية (هرمون Estradiol) تؤثر بشكل غير مباشرة على بقية الحويصلات فتكبح تطور الحويصلات الأخرى من خلال التغذية الراجعة السلبية لهرمون الحاث للحويصلات F.S.H.^[39]، لذلك كان التحلل في الحويصلات الناضجة أكثر من غيرها وخاصة أن العقار موجه إلى الخلايا سريعة الانقسام، ولاسيما بعد وضع إناث الهامستر المحقونة مع ذكور الهامستر مما حفز عملية الإباضة (تطور الحويصلات الناضجة) عن طريق التجاذب الجنسي ورائحة الفورمونات^[40].

بعدها بدأ الجسم مقاومته ضد التسمم من العقار والتخلص من الآثار السميّة عن طريق طرح العقار ونواتجه الاستقلابية بشكل تدريجي خارج الجسم (طريق البول والبراز والعصارة الصفراوية)^[31]، بالتالي عاد الجسم إلى التعافي التدريجي والتجدد النسيجي وإلى نشاطه الانقسامي التكاثري على المستوى النسيجي ولكن ببطء شديد وغير كافي، علماً أن الأنسجة سريعة التكاثر تتخلص من السميّة بشكل أكبر من الأنسجة ذات النشاط الانقسامي المعتدل^[1] وهذا يفسر ارتفاع نسبي في عدد الحويصلات الناضجة الفتية في كل من الزمن الثالث وبالأخص الزمن الرابع نتيجة التحلل الكامل للحويصلات الناضجة المصابة بالموت الخلوي مما أدى إلى زوال التأثير المثبط لتطور الحويصلات الأخرى كما ذكرنا سابقاً، وعادت الحويصلات غير المكتملة إلى النمو والتطور أي إلى وضعها الشبه الطبيعي لتُشكل حويصلات ناضجة فتية ناتجة عن تطور حويصلات غير ناضجة؛ رغم

ذلك تبقى عدد الحويصلات الناضجة دون السوية الطبيعية مقارنة مع الشاهد نظراً لوجود بقايا التأثير السمي للعقار.

ومن خلال ما حصلنا عليه من نتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات الأخرى دراسة الباحث Wallace وزملائه [41]، والباحث Jones [42] نلاحظ توافقاً بين تلك النتائج التي تؤكد على أن التأثير السلبي لعقار Adriamycin على الخلايا الداعمة للبويضة كالخلايا الحويصلية أو خلايا الغلاف الحويصلي تتسبب في إحداث تغيرات في نمو ونضج الحويصلات المبيضية مما يؤدي في النهاية إلى تحلل الحويصلات المبيضية؛ كما تتفق هذه الدراسة مع دراسات الباحث Andreeva وزملائه [43] حول تأثير عقار أدرياميسين على الجهاز التناسلي الأنثوي عند الجرذان حيث لاحظ بعد مرور شهر من تعاطي الجرعة المفردة انخفاضاً في عدد البويضات الناضجة Mature Oocytes وازدياداً في معدل موت البويضات المخصبة؛ وتتفق أيضاً مع دراسة Shima [44] على إناث الفئران المحقونة بعقار أدرياميسين فقد بين أن هنالك تراجعاً مضطرباً في عدد الحويصلات الناضجة، وتراجعاً في معدل الخصوبة مقارنة بالمعدل الطبيعي وذلك بما يتناسب طردياً مع كمية الجرعة؛ كما تتفق هذه الدراسة مع دراسة الباحث Borovskaya [45] التي أشار فيها إلى تأثير عقاري الأنثراسيكلينات (أدرياميسين والفارموروبيسين) في منع حدوث أية حالة حمل بالنسبة لإناث الجرذان اللاتي تزوجن بعد يوم واحد من تعاطي العقار، وأن ذلك يعود إلى التأثير السمي لهذه المركبات على الحويصلات المبيضية الناضجة، ودورها في ازدياد الطفرات المميتة في الخلايا الجنسية الأنثوية.

B. دراسة تغيرات واضطرابات الهرمونات الجنسية:

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A)، ومقارنتها مع المجموعة الشاهدة (جدول رقم 2)، ومع المجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) (جدول رقم 1) بغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق؛ تم ملاحظة ما يلي:

- وجود حالات اضطرابات هرمونية، أدت بعضها إلى سن اليأس المبكر (العقم الجنسي) بنسبة وصلت (5/2)، وذلك بعد ثلاثة أيام من حقن العقار أي في الزمن الأول (A-I)؛ وتزداد هذه النسبة لتصل (5/4) بعد خمسة أيام من الحقن أي في الزمن الثاني (A-II)؛ ثم تتراجع هذه النسبة لتصل إلى معدل (2 / 5) في الزمن الثالث (A-III)، ومعدل (5/1) في المجموعة الثانوية الرابعة (A-IV) وذلك بسبب التخلص بشكل جزئي من العقار نتيجة استقلابه وطرحه في البول والبراز^[26]، إلا أن تأثيره السلبي مازال مستمراً.

- خلو جميع أفراد هذه المجموعة من أطوار الإباضة أو أطوار اللوتئينية ماعدا ظهور حالة واحدة لطور ليتوئيني في الزمن الرابع (A-IV). أما باقي الأطوار فهي أطوار بدائية (أطوار حويصلية)؛ علماً أن سبب هذه الاضطراب الهرمونية الجنسية هو الخلل في البنية النسيجية للمبيض، وهذا ما تم التوصل إليه في دراسة العقار على المستوى النسيجي في مقالة سابقة نشرت عام 2010^[7].

وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراستنا السابقة^[46,47] التي أجريت على نساء متعاطيات لعقار Adriamycin، حيث لوحظ وجود حالات انقطاع طمث مؤقت في بداية تعاطي العقار بنسبة %92.5، ثم تلاه اضطرابات طمثية في أثناء فترة العلاج وصلت إلى %86.41، وكما وصلن إلى سن يأس مبكر بنسبة %15.38، نتيجة اضطرابات الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol)؛ كما تتفق هذه النتائج مع دراسات عديدة حول تأثير عقار Adriamycin على مستوى

منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

16

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ

الهرمونات الأنثوية، كدراسة الباحث Samaan وزملائه^[48]، التي أوضحت حدوث اضطرابات في مستويات الهرمونات عند نساء خضعن للعلاج الكيميائي المكون من مجموعة عقاقير شملت Cyclophosphamide, 5-fluorouracil, Adriamycin و BCG، وتتفق مع نتائج Shamberger وزملائه^[49] التي بينت وجود اضطراب في الدورة الشهرية وانقطاع الطمث المؤقت عند نساء خضعن لعلاج كيميائي شمل عقار الأدرياميسين والسيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide والميثوتركسات Methotrexate

وخلاصة القول أن عقار أدرياميسين تسبب بحدوث تحلل وتخرب لجميع الحويصلات المبيضية وبخاصة الحويصلات الناضجة التي تفرز هرمون الاستراديول Estradiol الذي يلعب الدور الأساسي في الدورة المبيضية من خلال السيطرة الهرمونية الذي يمتلكه على هرموني الحاث للحويصلات F.S.H (من خلال آلية التغذية الراجعة السلبية Negative Feed Back)، وهرمون الإباضة أو الملوتن LH (من خلال آلية التغذية الراجعة الإيجابية Feed Back) والذي يلعب دوراً هاماً في نضج الحويصلات الناضجة وحدوث الإباضة^[25,51]؛ إلى أن ما أحدثه العقار هو خلل في هذا التناغم والتنسيق ناتج عن التأثير الجانبي للعقار على المبيض أدى إلى تحلل وموت للخلايا الحويصلية في الحويصلات الناضجة التي تعتبر المنتج الرئيسي لهرمون الاستروجن (الإسترايول) مما أدى إلى خلل في جميع الهرمونات الجنسية وحدثت اضطرابات في الدورة المبيضية، وحدثت حالات سن يأس مبكر انعدم من خلالها الوصول إلى طور الإباضة.

جدول رقم (1) يوضح النسب المعيارية للهرمونات الجنسية لكل طور من الأطوار^[50]

جدول النسب الهرمونية عند الإناث الطبيعيات				
هرمون الإستراديول (Estradiol II) E 2	هرمون البروجسترون (Progesterone II) Pro	الهرمون الليوتوني (Luteinizing hormone) LH	هرمون الحاث الحويصلي (Follicle-stimulating hormone) F.S.H	الطور
12.5 – 166 Pg/ml	0.6 – 4.7 nmol/ml	2.4 – 12.6 mIU/ml	3.5 – 12.5 mIU/ml	الطور الحويصلي (Follicular phase)
85.8 – 498 Pg/ml	2.4–9.4 nmol/ml	14.0 – 95.6 mIU/ml	4.7 – 21.5 mIU/ml	طور الإباضة (Ovulation)
43.8 – 211 Pg/ml	5.3 – 86 nmol/ml	1.0 – 11.4 mIU/ml	1.7 – 7.7 mIU/ml	طور الليوتيني (Luteal phase)
<5.00 – 45.7 Pg/ml	0.3 – 2.5 nmol/ml	7.7 – 58.5 mIU/ml	25.8 – 134.8 mIU/ml	سن اليأس (postmenopause)

جدول رقم (2) يوضح نتائج التحاليل الهرمونات الجنسية عند إناث هامسترمحقونة بالعقار فقط

وصف الحالة	E.S (Pg/ml)	Pro (nmol/ml)	L.H (mIU/ml)	F.S.H (mIU/ml)	رقم العينة	المجموعة الثانوية	المجموعة الرئيسية
طور الإباضة	259.90	3.04	67.56	14.89	1	الشاهد الطبيعي	المجموعة المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A)
طور الإباضة	258.70	5.84	45.78	13.65	2		
طور الإباضة	423.50	7.09	54.65	15.67	3		
طور الليوتيني	156.00	22.42	2.01	1.08	4		
طور الليوتيني	169.90	14.65	2.32	2.60	5		
طور الليوتيني	67.10	59.69	1.09	2.90	1	الزمن الأول (A-I)	
اضطراب مبيض بدني	13.65	1.29	53.01	21.98	2		
<u>بين يأس ميكرو</u>	5.00	1.18	47.98	26.89	3		
طور الليوتيني	68.73	22.63	2.03	3.05	4		
طور الليوتيني	55.11	12.72	8.40	2.99	5		
<u>بين يأس ميكرو</u>	5.57	1.49	41.54	50.07	1	الزمن الثاني (A-II)	
طور الحويصلي	122.6	1.38	11.87	4.75	2		
اضطراب مبيض بدني	15.37	1.35	43.89	23.67	3		
اضطراب مبيض بدني	11.64	0.86	51.01	24.06	4		
<u>بين يأس ميكرو</u>	6.33	0.38	57.09	46.06	5		
طور الحويصلي	163.5	4.20	9.35	3.47	1	الزمن الثالث (A-III)	
اضطراب مبيض بدني	13.72	1.32	58.98	25.00	2		
اضطراب مبيض بدني	14.32	2.06	53.60	25.04	3		
طور الحويصلي	24.81	3.84	4.94	3.56	4		
طور الحويصلي	30.41	4.02	3.20	3.78	5		
طور الحويصلي	45.24	2.39	1.57	1.50	1	الزمن الرابع (A-IV)	
اضطراب مبيض بدني	16.01	2.90	43.78	22.142	2		
طور الليوتيني	168.07	13.87	3.67	3.89	3		
طور الحويصلي	152.30	4.86	1.07	2.98	4		
طور الحويصلي	50.01	0.56	2.41	4.02	5		

ثانياً: المجموعة المجرعة بالجرعة الوقائية(العسل مع الغذاء الملكي والممزوج

بجذور عشبة الجنسنغ)والمحقونة بعقار Adriamycin (H+G+A):

A. دراسة التحلل والموت النسيجي:

فقد أظهرت النتائج الدراسة النسيجية للحوصلات الناضجة في هذه المجموعة:

(I) بعد مرور ثلاثة أيام من حقن عقار الأدرياميسين مع استمرار التجريع بالجرعة الوقائية (H+G+A-I) **لوحظ تناقص عدد الحوصلات الناضجة الطبيعية** مقارنة بالمجموعة الشاهدة، **إلا أنها أقل تحلل من المجموعة (A-I)**؛ مع وجود حوصلات ناضجة شبه طبيعية يتمثل التحلل فيها بتخرب الركام البيضي، وانكماش في هيكلية وسيتوبلازم الخلايا الحوصلية، وانتشار الخلايا في التجويف الحوصلي، واندفاع أنويتها نحو المنطقة الشفيفة، مع ترقق في الغلاف الحوصلي وتشكل فراغات فيه، وابتعاد الخلايا الحوصلية عن الغشاء القاعدي والغلاف الحوصلي؛ أما على مستوى البيضة فقد لوحظ حدوث انكماش جزئي في سيتوبلازم البيضة وتوضع طرفي للنواة لعدد كبير من الحوصلات الناضجة، دون تخرب أو تحلل في غشاء البيضة (شكل رقم 11)؛ أما القدرة الانقسامية للخلايا الحوصلية فهي متوسطة الشدة مقارنة بالشاهد، ولكنها تتفوق على المجموعة (A-I) (شكل رقم 12).

(II) بعد مرور خمسة أيام من حقن عقار الأدرياميسين مع استمرار التجريع بالجرعة الوقائية (H+G+A-II) لوحظ بقاء انخفاض أعداد الحوصلات الناضجة الطبيعية وشبه الطبيعية مقارنة بشاهد المجموعة، **مع تواجد جريبات ناضجة في مرحلة مبكرة** تميل شكلياً إلى الحوصل الناضج الكامل(حوصلات ناضجة كاملة صغيرة الحجم وقليلة أعداد الخلايا الحوصلية) وهذا يعتبر تحسناً ملحوظاً مقارنة بالمجموعة الرئيسية (A)؛ إلا أن **بعض الحوصلات تبدي تحللاً** واضحاً بالمقارنة مع الزمن

الأول (H+G+A-I) من حيث ابتعاد الخلايا الحويصلية عن بعضها البعض، وانتشارها داخل التجويف، وتفتت الكروماتين النووي وتكاثفه على الغشاء الخلوي، وترقق في الغلاف الحويصلي مع وجود فراغات فيه، وابتعاد الخلايا الحويصلية عن الغشاء القاعدي؛ أما على مستوى الببيضة تتوضع النواة طرفياً، مع انكماش في سيتوبلازم الببيضة (شكل رقم 13)؛ أما بالنسبة لمستوى القدرة الانقسامية للخلايا الحويصلية فتبقى متوسطة الشدة كما في المجموعة السابقة (H+G+A-I)، وبالرغم من تحفظها على مستوى شدة انقسامية مشابهة للمجموعة السابقة إلا أنها تُعتبر تفوقاً عن المجموعة (A-II) (شكل رقم 14).

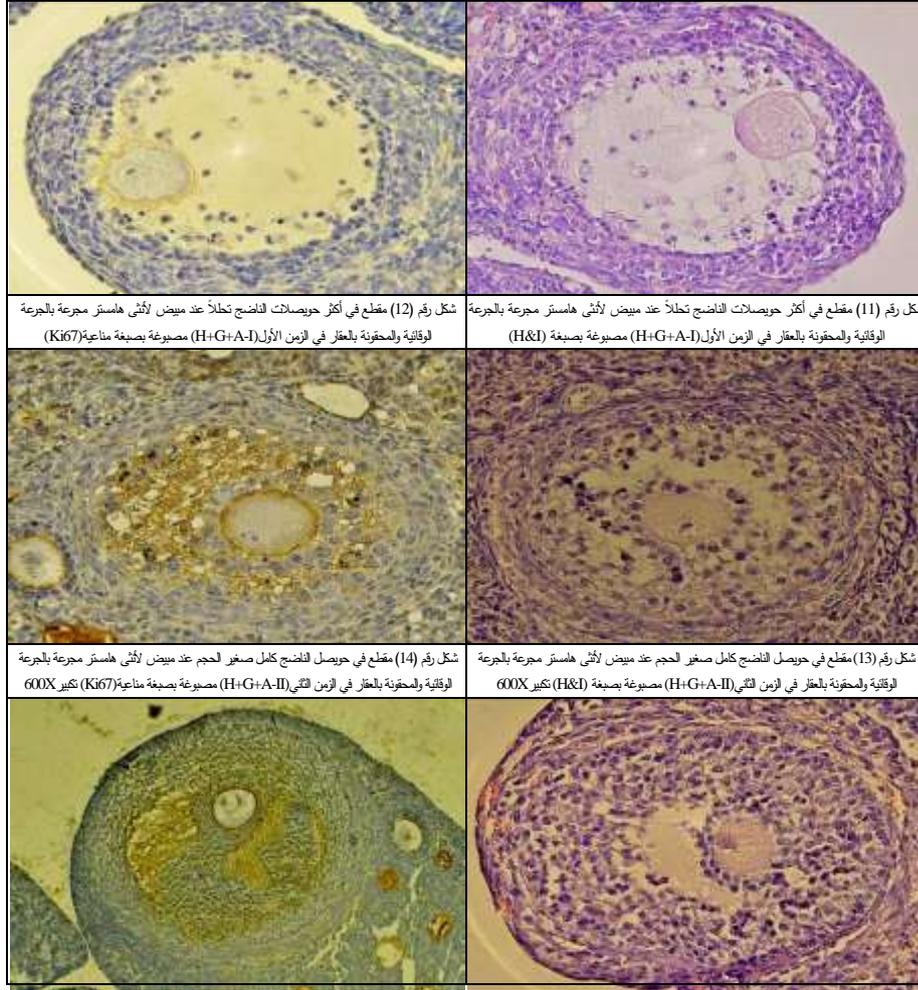
(III) بعد مرور عشرة أيام من حقن عقار الأدرياميسين مع استمرار التجريع بالجرعة الوقائية (H+G+A-III) تُبدي الحويصلات الناضجة تراجعاً واضحاً في التحلل مقارنة بالزمن الثاني (H+G+A-II)؛ وتزداد أعداد الحويصلات الناضجة شبه الطبيعية في مراحلها المبكرة، حيث تزداد أعداد الطبقات الخلوية مقارنة بالزمن (H+G+A-II)، رغم أن الشكل المورفولوجي للحويصل الناضج في المرحلة المبكرة في هذه المجموعة مشابه تماماً للحويصل الناضج الكامل، وهذا يُعتبر مؤشراً اتجاه تعافي المبيض يفوق المجموعة الرئيسية (A) مع وجود مظاهر تحلل بسيطة كانتشار بعض الخلايا الحويصلية داخل التجويف الحويصلي، ووجود بعض الفراغات في الغلاف الحويصلي، أما بالنسبة للببيضة فهي شبه طبيعية ذات نواة مركزية باستثناء عدد قليل من الحويصلات الناضجة ذات نواة طرفية التوضع، ووجود فجوات دهنية، وانكماش جزئي في سيتوبلازماها (شكل رقم 15)؛ أما على مستوى القدرة الانقسامية فهي شبه طبيعية مقارنة بالشاهد؛ وهذا دليل تعافي ملحوظ مقارنة بالمجموعة الرئيسية (A) (شكل رقم 16).

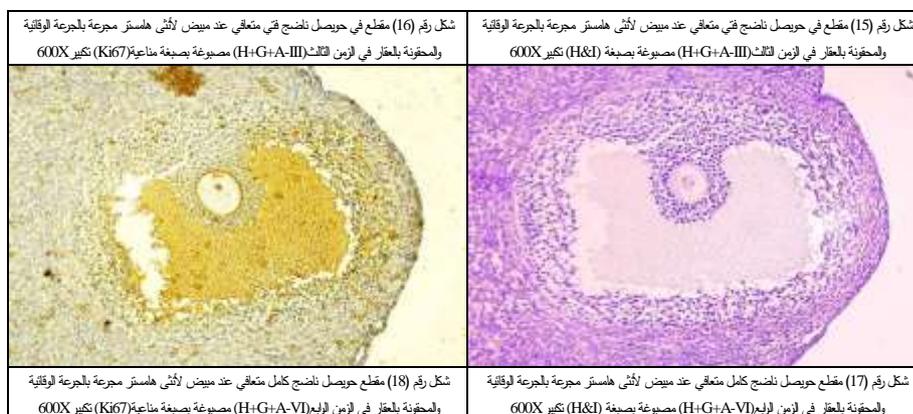
منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

20

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسغ

(IV) بعد مرور خمسة عشر يوماً من حقن عقار الأدرياميسين مع استمرار التجريع بالجرعة الوقائية (H+G+A-IV) تظهر الحويصلات الناضجة طبيعية بشكل شبه كامل وهذا يمثل تحسناً واضحاً مقارنة بالمجموعة الرئيسية (A)، حيث تبدو الحويصلات الناضجة كاملة، وبأعداد لا بأس بها تتراوح من قليلة إلى متوسطة في مختلف المبايض؛ أما على مستوى البويضات فهي طبيعية مع وجود بعض الفجوات الدهنية (شكل رقم 17)؛ وتبدو القدرة الانقسامية طبيعية مقارنة بالشاهد (شكل رقم 18).





من خلال النتائج السابقة ومقارنتها بالمجموعة الرئيسية (A) بالشاهد الطبيعي نلاحظ أن العسل مع الغذاء الملكي الممزوج بعشبة جذور الجنسنغ قد ساهموا في تخفيف الأثر السلبي الذي يحدثه العقار في المبيض وبالأخص الحويصلات الناضجة الأكثر تأثراً؛ إذ نلاحظ أن مستوى التحلل كان أقل بكثير في الزمن الأول (H+G+A-I) مقارنة بنفس الزمن بالمجموعة الرئيسية (A-I)، وهي مرحلة الصدمة بسمية العقار، كما ظهر بدء التعافي في الزمن الثاني (H+G+A-II) وهذا مناقض لما حدث في نفس الزمن للمجموعة (A-II) بل أزداد التحلل في هذه المجموعة (A-II)، أما في مجموعة (H+G+A-II) نلاحظ وجود حويصلات ناضجة فنية تشبه مورفولوجياً الحويصل الناضج الكامل مما يدل على سرعة استعادة الدورة المبيضية لوضعها الطبيعي بسبب وجود محفزات في الجرعة الوقائية تحرض على تشكل حويصلات ناضجة (كما سيتضح ذلك لاحقاً في الدراسة الهرمونية)، وبالرغم من وجود التأثير الجانبي استطاعت المبايض الوصول إلى مرحلة تشكل حويصل ناضج كامل طبيعي أو شبه الطبيعي في الزمن الثالث والرابع وهذا ما تفتقده المجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A).

ومن الملاحظ في هذه الدراسة أن العسل أوقف الأثر الجانبي الذي يُمارسه العقار على المبيض وخاصة على الحويصلات الناضجة، ويُعزى ذلك إلى احتواء العسل والغذاء الملكي على مضادات أكسدة وأحماض أمينية تُساهم من منع التأثير السمي ذات التأثير المباشر على جزيئة الـ(DNA) التي يحدثها العقاقير الكيميائية [9,10,11,12] وهذا ما يفعله عقار Adriamycin بجزيئة الـDNA إذ يرتبط مع الحمض النووي DNA وبشكل غير متخصص مع الأزواج والأسس النيتروجينية المتلاصقة لشريطي DNA من خلال تشكيل روابط تساهمية وغير تساهمية بين القواعد النيتروجينية مما يسبب تدمير لجزيئات الـDNA والـRNA، في الخلايا التكاثرية [52,53,54]، كما يلعب العسل مع الغذاء الملكي دوراً كبيراً في تثبيط عدد كبير من المطفرات الفيزيائية والكيميائية [13] وبالتالي المساهمة في وقاية الخلايا المبيضية من التأثيرات الجانبية الذي يُحدثه العقار، إضافة إلى قدرتها على زيادة تحفيز القدرة الانقسامية للخلايا الجنسية من خلال زيادة فعالية الإنزيم Glutathione Reductase الذي يساعد في تنشيط انقسام ونمو الخلايا، ويساهم أيضاً في تحويل الكلوتاثيون من الشكل غير الفعال إلى الشكل الفعال حيثي لعب دوراً في تكوين الإنزيمات Glutathione Peroxidase وإنزيم Glutathione-S-transferase المضاد للأكسدة والذي يُعزى له الدور في الدفاع عن الخلية ضد المواد السامة، من خلال ارتباطات معها [14] ومنها عقار Adriamycin، وبالتالي حماية المبيض من التأثير السمي للعقار على التراكيب النسيجية وبالأخص الحويصلات الناضجة المنتجة للهرمونات المبيضية بشكل رئيسي مما قد تحافظ على سوية الهرمونات بالشكل الطبيعي أو شبه الطبيعي.

أما عشبة جذور الجنسنغ فقد ساهمت مع العسل والغذاء الملكي في تحفيز المبيض وتحريضه هرمونياً على تشكيل حويصلات ناضجة رغم ما أصاب هذه الحويصلات من تحلل، وهذا ما سوف نتكلم عنه لاحقاً في الدراسة الهرمونية. وتتفق نتائج دراستنا مع عدة دراسات حول دور العسل في منع التأثيرات الجانبية ومنها دراسة قام بها الباحث الربيعي 2006 [55] التي أشارت إلى دور العسل في تثبيط التأثيرات التطهيرية والسمية لعقار المايتومايسين- سي - (عقار كيميائي يُعطى لمرضى السرطان) على خلايا نقي العظم والخلايا الجنسية في خصى ذكور الفئران البيضاء، إذ انخفض معدل التطهير في الخلايا الجنسية ونقي العظم مقارنة بالمجموعة التي حقنت بالعقار فقط؛ وكذلك مع دراسة الباحث مغيرة 2007 [56] حول تثبيط الفعل التطهيري لفوسفيد الخارصين (مبيد للقوارض) باستعمال العسل الطبيعي على الفئران البيضاء، وذلك من خلال دراسة معدلات الانقسام في الخلايا الجنسية ونسبة التغيرات على الكروموسومات والتشوهات في رؤوس النطاف إذ أظهرت هذه الدراسة مقدرة العسل على رد الفعل التثبيطي الذي يقوم به المبيد؛ كما تتفق دراستنا مع دراسة الباحث الربيعي 2009 [57] التي بينت دور العسل الطبيعي كمضاداً للطفرة المحدثة بعقار الميثوتركسيت (عقار كيميائي لمرضى السرطان) عند ذكور الفئران البيضاء، وامتلاك العسل لخصائص مضادة للتطهير، ومقدرته على تثبيط الفعل التطهيري للعقار الذي يثبط الانقسامات الخلوية في كل الخلايا (الجنسية، والجسدية)؛ وتتفق مع دراسة أخرى 2010 [58] حول تثبيط العسل الطبيعي للأثر السمي الذي يحدثه المبيد بروديفاكوم Brodidacoum على الخلايا الجسمية (نقي العظم) والخلايا الجنسية (خلايا الخصى للذكور) في الفأر الأبيض بالاعتماد على التحليلات الخلوية الوراثية من خلال اختبار مؤشر الانقسام الخلوي واختبار التغيرات النسيجية و الكروموسومية وتشوهات رؤوس

النطاف، حيث أظهرت هذه الدراسة انخفاض نسبة التشوهات والتغيرات النسيجية والكروموسومية وزيادة مؤشر الانقسام في الخلايا الجنسية.

كما تتفق نتائج دراستنا مع دراسة الباحث اسماعيل وآخرون 2010^[59] حول الدور العلاجي والوقائي لنبات الجنسنغ من تأثير رابع كلوريد الكربون على العلاقة بين الغدة النخامية والخصى في ذكور الجرذان، والتي تؤكد قدرة نبات الجنسنغ على عبور الحاجز الدموي للخصية وبالتالي حماية نسيجها من الملوثات البيئية وذلك من خلال زيادة تركيب البروتين في الشبكة الأندوبلازمية، وإزالة الجذور الحرة، وتنشيط فوق أكسدة الدهون.

B. دراسة تغيرات واضطرابات الهرمونات الجنسية:

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المجرة بالجرعة الوقائية من العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بالجنسنغ والمحقونة بالعقار (H+G+A) (جدول رقم 4)، ومقارنتها مع المجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A) (جدول رقم 2)، مع الأخذ بعين الاعتبار المجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) (جدول رقم 1)، بغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق؛ تم استخلاص ما يلي:

- ازدياد أطوار الإباضة في شاهد المجموعة الجرعة الوقائية إذ نجد أن أغلبها أطوار إباضة وبمعدل (5/4)، مقارنةً بمجموعة الشاهد الطبيعية كان معدل الإباضة (5/3).

- عدم وجود حالات اضطراب في الهرمونات الجنسية أو حالة وصول إلى سن يأس مبكر (حالات عقم)؛ بل نلاحظ ازدياد واضح لأعداد الإناث التي

وصلت إلى طور الإباضة وكانت بمعدل (4/3) في الزمن الرابع، على خلاف المجموعة المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A)، والتي وصلت بعض الحالات فيها إلى سن اليأس المبكر وخلوها جميعاً من طور الإباضة.

- ارتفاع نسب الهرمونات المبيضية (Estradoil & Progesterone)، وخاصةً ارتفاع نسبة هرمون الاستراديول للحدود العليا للمجال (400Pg/ml)، وتجاوزت المجال عند بعض أفراد شاهد المجموعة قياساً بمجال كل الأطوار بنسبة عالية وصلت إلى عند البعض بأعلى من (900Pg/ml)، مع استمراره عالياً ولكن ضمن المجال بمعدل (5/1) في الزمن الأول، إلا أنه انخفضه في الزمن الثاني (H+G+A-II) والثالث (H+G+A-III)، ثم عاد للارتفاع وتجاوز المجال عند (4/1) في الزمن الرابع (H-G-A-IV) حيث زاد عن (600 Pg/ml).

- وأيضاً ارتفاع نسبة هرمون البروجسترون فوق الحد الأعلى لمجال الطور الذي يُمثله بمعدل (5/2) في شاهد المجموعة، وكان الارتفاع في الزمن الأول (H+G+A-I) قد وصل إلى معدل (5/3)، ثم انخفض في الزمن الثاني (H+G+A-II) ليصل إلى (5/1)، ثم عاد الارتفاع ليصل بمعدل (3/2) في الزمن الثالث (H+G+A-III)، و (4/2) في الزمن الرابع (H+G+A-IV)، علماً أن كل هذه الارتفاعات كانت في أطوار الإباضة.

- ارتفاع نسبة هرمونات الغدة النخامية (F.S.H & LH)، فنجد هرمون F.S.H قد تجاوز الحد الأعلى لمجال الطور الذي يُمثله، ويبدأ هذا الارتفاع في الزمن الثاني بمعدل (5/1)، ثم يزداد ارتفاعه ليصل بمعدل (3/3) في الزمن الثالث (H+G+A-III)، وبمعدل (4/4) في الزمن الرابع (H+G+A-IV)؛ أما بالنسبة لهرمون LH فقد كان ارتفاعه فوق الحد الأعلى لمجال الطور الذي يُمثله

بمعدل (3/1) في الزمن الثالث (H+G+A-III)، وبمعدل (4/2) في الزمن الرابع (H+G+A-IV).

ويمكن تفسير ارتفاع نسب الهرمونات الجنسية هنا إلى عاملين أساسيين: العامل الأول: من خلال حماية التراكيب النسيجية للمبيض وخاصة التراكيب المنتجة للهرمونات المبيضية (الحويصلات الناضجة والأجسام الصفراء) من التأثير الجانبي لعقار Adriamycin (وهذا ما تم ذكره في الدراسة النسيجية أعلاه)، إذ قام العسل مع الغذاء الملكي بهذا الدور.

أما العامل الثاني: من خلال تحفيز الخلايا المنتجة للهرمونات الجنسية المختلفة على إنتاج هذه الهرمونات رغم وجود التأثير السمي على الخلايا المنتجة لها، أو وجود هذا الهرمون في مكونات في الجرعة الوقائية.

فالهرمونات المبيضية (البروجسترون والاستراديول) موجودة بشكل طبيعي في العسل والغذاء الملكي إضافة إلى عوامل حيوية تحفز على زيادة اصطناع هذه

الهرمونات^[18,19]، وهذا ما يؤكد الباحثون Lucas، Hill & Burditt & Hyal^[60] والباحث Ebeid^[61] والباحث طباع^[20] حول دور العسل مع الغذاء الملكي سواء المحقون داخل التجويف البيروتواني أو المضاف لطعام الجرذان أنه يماثل الهرمونات المنبهة للغدد التناسلية، ويرفع مستوى هرمونات الغدة النخامية ويرفع من النشاط الجنسي والجسمي في كل من الذكور والإناث وبالتالي ينشط الغدد التناسلية، مع تزايد أوزان المبايض والأرحام عند إناث الجرذان، كما ازدادت أعداد الحويصلات الناضجة والأجسام الصفراء في مبايضها، مما يشير إلى تشابه تأثير العسل مع الغذاء الملكي مع تأثير الهرمونات الأنثوية (استراديول، البروجسترون)، وتشابهه مع الهرمون الذكري (تستسترون) عند ذكور الجرذان؛ وهذا ما أكده الباحثان Townsend & Abott^[62] عن دور العسل مع الغذاء الملكي في تنشيط الغدد التناسلية بالإناث.

أما بالنسبة لهرموني (F.S.H & LH) فقد لعب الجنسغ دوراً أساسياً في تحفيزهما، مع مساعدة العسل بذلك وقد يعود ذلك إلى مقدرة الجنسغ بما فيه من عناصر فعالة على تحفيز اصطناع هذه الهرمونات رغم وجود بعض التخرب النسيجي في بنية الحويصلات المنتجة لهذه الهرمونات، إذ أن عشبة جذور الجنسغ تحتوي في تركيبها على *saponine & glycosides* ومعقد (من 3-OH إلى 17-OH) وهذه المركبات تلعب دوراً في تحفيز هرمونات الموجهة للقند (هرمونات تُفرز من الوطاء تُأثر على الغدة النخامية) مما يؤدي إلى تحفيز غير اعتيادي لطريق تحريض الفص الأمامي للغدة النخامية *corticotropin* والتي تنتج الهرمون الحاث للحويصلات *F.S.H* والهرمون الليتوثيني أو ما يسمى هرمون الإباضة *L.H* والذي بدوره يرتبط بالمستقبلات الاستروجينية بيتا في الغشاء البلاسمي في الخلايا الحويصلية، مما يحث على تحفيز الجين لتشكيل *RNA* ومن ثم تكوين هرمون الاستروجين ومنها الاستراديول، كما يمكن للجنسغ أن يتفاعل بمستقبل الهرمون فينشطه بدلاً من المعقد الحقيقي فيسعى إلى تنشيط جزيئات الاستروجين أو المشابهة لها بالإضافة إلى تنشيط هرمون البروجسترون^[63] من خلال وجود *Rb1*^[24]، إضافة إلى وجود تشابه في بنية المعقد بين *ginsenosides* مع هرمون للإستروجين بنظائره المختلفة *oestrogens* (والاستريول الاستراديول *steroidal*)^[64]، وهذا ما يؤكد الارتفاع الكبير الذي تجاوز في بعض الأحيان الحد الطبيعي لهرمون *F.S.H* في قيمتها العليا عند شاهد المجموعة الجرعة بالجرعة الوقائية، وتجاوزت الحد الأعلى بعد 20 يوماً وأكثر من تناولها للجنسغ. من خلال النتائج السابقة التي حصلنا عليها ومقارنتها بالدراسات الأخرى على عشبة الجنسغ نلاحظ توافقاً كبيراً مع تلك الدراسات ومنها دراسة جامعة أليوي 2009^[65] التي أشارت إلى دور الجنسغ الأمريكي أو الآسيوي في تنشيط الغدة النخامية وزادت من إفراز الغونادوتروبينات هرمونات موجهات القند (Gn-

(RH)، وزادت من طول وحيوية الدورة الشهرية عند الفئران الإناث؛ كما تتفق مع دراسة Cunningham وزملائه 2001 [66] حول التشابه بين قدرة الجنسنغ وقدرة للإستروجين بنظائره المختلفة Oestrogens، وتضمنت الدراسة معالجة الانخفاض الحاد لنسبة هرمون لأستروجين oestrogenic عند امرأة كانت تعاني من بتر فوق الغمد الرحمي Supravaginal، وتم استئصال الرحمها Ovariotomy، إذ تبين بعد إعطائها الجنسنغ لمدة أسبوعين ثم أجريت لها التحاليل بعد ثلاث أسابيع أن نسبة الأستروجين عندها تشير إلى الاستشفاء الكامل؛ كما تتفق نتائجنا مع ما أشارت إليه دراسة للباحث Sok Cheon Pak 2009 [67] حول دور نبات الجنسنغ الكوري الأحمر بتنظيم تشكل الحويصلات المبيضية والإباضة في مبايض الجرذان، وذلك من خلال الدراسة النسيجية المناعية immunohistochemistry على نسيج المبيض والأثر الذي يحدثه الجنسنغ على الغدة النخامية في المبيض من خلال دراسة تركيز الهرمونات؛ ومع دراسة Jung وزملائه 2011 [68] من خلال معالجة الجرذان التي وصلت إلى سن اليأس وتعاني من اضطرابات هرمونية إثر حقنها بـ EV (عبارة عن استراديول مذاب بزيت السمسم لحصول على اضطرابات هرمونية) تمكن من معالجتها بجذور الجنسنغ الكوري الأحمر مما أدى إلى زيادة في عدد الحويصلات الطبيعية.

كما تتفق مع دراسة أخرى أجريت على الذكور قام بها اسماعيل وآخرون 2010 [59] حول الدور العلاجي والوقائي لنبات الجنسنغ من تأثير رابع كلوريد الكربون على العلاقة بين الغدة النخامية والخصى في ذكور الجرذان الذي أحدث لها انخفاضاً لمستوى هرمون التستستيرون وانخفاض مستوى LH&FSH، ثم عادت الهرمونات إلى مستواها الطبيعي نتيجة معالجته بخلصة نبات الجنسنغ؛ كما أشارت دراسة Salvati وآخرون 1996 [69] حول دور جذور الجنسنغ في تنشيط الهرمونات الجنسية وخاصة هرمون التستوسترون وهرمون الحاث للحويصلات

FSH وهرمون الملوتن LH عند الذكور، وذلك من خلال تأثير الجنسغ على الخصية بواسطة الغدة النخامية.

كما أن العسل مع الغذاء الملكي قد لعب دوراً في تحفيز هرموني (F.S.H & LH) من خلال احتوائه على الهرمون الجنسي الموجه للقد الغونادوتروبيين Gonadotropine وذلك ما ذكره H. Hale [60].

بالرغم من احتواء وتحفيز الجرعة الوقائية على إنتاج الهرمونات الجنسية نلاحظ انخفاضاً نسبياً في تركيز هرمونات المبيضية (البروجسترون، والاستراديول) بعد ارتفاعها في الشاهد المجموعة المجرعة بالجرعة الوقائية وعلى الأخص في الزمن الأول (H+G+A-I) والثاني (H+G+A-II) وجزئياً في الزمن الثالث، علماً أنه انخفاض بسيط جداً مقارنة بالمجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A)، ويفسر ذلك بحدوث صدمة تسمية أثرت بشكل جزئي على التراكيب المبيضية المنتجة للهرمونات المبيضية (الحويصلات الناضجة والأجسام الصفراء)، كما حدث للمجموعة (A) ولكن بتأثير سمي أكبر، ثم حدث التعافي من ذلك الأثر السمي للعقار إثر استقلابه وطرحه في البول والبراز [31]، إضافة إلى منع التأثير الجانبي للعقار على التراكيب النسيجية للمبيض من خلال الجرعة الوقائية، وبالتالي استعاد المبيض حيويته بشكل سريع وعودت الهرمونات المبيضية إلى المستوى المرتفع نظراً إلى الاستمرار في تجريعها بالجرعة الوقائية التي تُحفز أصلاً على إنتاج الهرمونات بشكل غير اعتيادي، وهذا أيضاً ما يُفسر ارتفاع مستوى هرمونات الغدة النخامية (F.S.H & LH).

جدول رقم (3) يوضح التحاليل الهرمونات الجنسية عند أنثى هامستر محقونة بالعقار بعد تجريعها بالعسل مع الغذاء الملكي والممزوج بالجنسغ

منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبايض الهامستر السوري باستخدام

30

العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ

المجموعة الرئيسية	المجموعة الثانوية	رقم العينة	F.S.H (mIU/ml)	L.H (mIU/ml)	Pro (nmol/ml)	E.S (Pg/ml)	توصيف الحالة
مجموعة الجرعة الوقائية (العسل مع الغذاء الملكي الممزوج بعشبة جنوز الجنسنغ أو الممزوجة بعقار Adriamycin (H+G+A)	شاهد جنوز عشبة لجنسنغ مع عسل والغذاء الملكي	1	19.05	90.98	27.28↑	366.30	طور الإباضة
		2	17.09	76.98	4.42	291.6	طور الإباضة
		3	21.90	94.76	7.09	923.50↑	طور الإباضة
		4	21.04	90.98	13.09↑	468.60	طور الإباضة
		5	11.82	12.09	3.65	146.7	طور الحويصلة
الزمن الأول (H+G+A-I)		1	7.67	9.89	48.69	97.80	طور الليثري
		2	20.98	87.87	20.79↑	334.50	طور الإباضة
		3	21.03	94.87	34.10↑	381.60	طور الإباضة
		4	20.53	90.89	15.08↑	463.10	طور الإباضة
		5	6.90	9.07	59.78	125.30	طور الليثري
الزمن الثاني (H+G+A-II)		1	7.71	7.04	21.01	175.70	طور الليثري
		2	21.88↑	95.05	25.89↑	391.40	طور الإباضة
		3	7.74	11.14	17.97	178.10	طور الليثري
		4	20.02	95.67	7.37	325.60	طور الإباضة
		5	7.03	10.56	55.88	193.00	طور الليثري
الزمن الثالث (H+G+A-III)		1	98.76↑	87.87	51.46↑	226.60	طور الإباضة
		2	78.87↑	96.02↑	28.48↑	262.20	طور الإباضة
		3	28.11↑	10.89	49.78	125.30	طور الليثري
		4	-	-	-	-	وفاة
		5	-	-	-	-	وفاة
الزمن الرابع (H+G+A-VI)		1	65.98↑	11.50↑	80.42	122.70	طور الليثري
		2	104.04↑	98.67↑	14.13↑	427.90	طور الإباضة
		3	98.56↑	94.60	16.79↑	372.90	طور الإباضة
		4	82.76↑	87.76	9.19	643.10↑	طور الإباضة
		5	-	-	-	-	وفاة

(يُشير السهم ↑ إلى ارتفاع عن المعدل الطبيعي في نفس مرحلة الطور)

وخلاصة القول أن الجرعة الوقائية (العسل مع الغذاء الملكي الممزوجة مع الجنسنغ) استطاعت منع التأثيرات الجانبية للعقار بل استطاعت أيضاً تجنب حدوث الاضطرابات الهرمونية أو الوصول إلى العجز الجنسي وذلك من خلال الحفاظ على البنية النسيجية للحويصلات المبيضة وبالأخص الناضجة منها، كما حفزت في اصطناع الهرمونات التي تعثر إنتاجها بسبب سمية العقار مما ساهم في الحفاظ على حيوية المبيض وعلى الدورة المبيضية.

ويمكن أن نستنتج من هذا البحث أن للعسل مع الغذاء الملكي الممزوج مع الجنسنغ دوراً رئيسياً في التخفيف من الآثار الجانبية للعقار، والحفاظ على حيوية المبيض، وعلى البنية النسيجية، وعلى القدرة الانقسامية للخلايا، وتنظيم الهرمونات

الجنسية من خلال تحفيزها على اصطناعها رغم الخلل الذي أصاب الحويصلات الناضجة، مما ساهم من عدم حدوث اضطرابات هرمونية أو سن يأس المبكر (عجز جنسي)؛ بل على العكس زادت من أطوار الإباضة.

التوصيات

على اعتبار أن العسل والغذاء الملكي وجذور عشبة الجنسنغ من المواد الغذائية الطبيعية غير ضارة للإنسان، فمن المحبذ على النساء المتعاطيات لعقار Adriamycin أخذ الجرعة الوقائية، وذلك لحماية المبيض والمحافظة على حيويته نسيجياً ووظيفياً، وبالتالي التخلص من الاضطرابات الهرمونية والطمثية والإزعاجات الحاصلة بسبب سن اليأس الملاحظة عند المتعاطين للعقار الناتجة عن سمية العقار.

المراجع

- [1] **Rose, D. and Davis, T.**, Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients, *J., Cancer-Res.*, **40**(Nov): 4043-4047 (1980).
- [2] **Goth, A.**, *Medical pharmacology principles & concepts*, The C.V. Mosby company, 10th Ed .Saint Louis, Ch 60: 701-712 (1981).
- [3] **Ahmed, N., Gupta, P. and Cicogrg, K.**, Sub acute toxicity of cypermethrin in rats, *J., Environ Biol.*, **10**(3): 309-317(1989).
- [4] **LOWRY W.**, Unwanted effects of cytotoxic drugs Bibliographic citation, *Prescriber's Journal*, **10**(Des): 132-134(1970).
- [5] **Dellmann, H.D. and Brown, E.M.**, *Text book of Veterinary histology*, LEA & Febilger, Philadelphia, U.S.A (1981).
- [6] **Guyton, A.C.**, *Textbook of Medical Physiology*, W.B. saunders. U.S.A (1991).
- [7] **قاسم، محمود، خانجي، يحيى. و طويلة، أنس .**، دراسة التغيرات الكمية والنسجية في مبايض الفئران البيضاء المحدثّة بعقار أدرياميسين. مجلة البحوث بجامعة حلب سلسلة العلوم الأساسية عدد/69 لعام 2010 قيد الطبع.
- [8] **حديدي، سيد.**، الفيزيولوجيا العامة، الجزء الثاني الغدد الصم. دار طلاس للدراسات والترجمة والنشر، سوريا - دمشق. الطبعة الأولى ص ٢٥٦ (1995)
- [9] **Gheldof, N., Wang, X.H. and Engeseth, N.J.**, Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources, *Journal of agricultural and food chemistry*, **50** (21): 5870-5877 (2002).
- [10] **Perez, R A., Iglesias, M.T., Pueyo, E., Gonzalez, M. and DE Lorenzo, C.**, Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys, *Journal of agricultural and food chemistry*, **55** (2):360-365 (2007).
- [11] **Vela, L., DE Lorenzo, C. and Perez, R.A.**, Antioxidant capacity of Spanish honeys and its

- منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبيض الهامستر السوري باستخدام العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ
- 32 correlation with polyphenol content and other physicochemical properties, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **87** (6): 1069-1075 (2007).
- [12] البديري نضال،، قابلية العسل ومستخلصي تمر الزهدي في تثبيط التأثيرات الخلوية الوراثية والدمية لأشعة كاما في الفئران البيض، رسالة ماجستير، كلية علم الحياة، جامعة الكوفة عدد الصفحات ٩٧ (٢٠٠٠).
- [13] Deflora, S. and Ramel, G., Mechanism of inhibitor of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview, *Mutat. Res*, **202**: 285-306 (1988).
- [14] Struznka, L., Chalimoniuk, M. and Sulkowski, G., The role of astroglia in ph-exposed adult rat brain with respect to glutamate toxicity, *J., Toxicology*, **212** (2-3) 185-194 (2005).
- [15] Tamura, T., Kono, C., Harada, K. and Yamaguchi, T., *Moriyama Estimation and Characterization of major royal jelly proteins obtained from the honey bee Apis merifera*, Food Chemistry, vol. **114**(4), 1491-1497 (2009).
- [16] Silici, S., Ekmekcioglu, O., Kanbur, M. and Deniz, K., The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats, *World Journal of Urology*, vol. 29, 127-132 (2010).
- [17] Cemek, M., Aymelek, F. and Bjluyj, M.E., Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced toxicity and changes in the serum sialic acid levels, *J., Food and Chemical Toxicology* vol. 48, no. 10, pp. 2827-2832, 2010. (2000).
- [18] Bogdanov, S., Royal Jelly, Bee Brood: Composition, Health, Medicine, *J., Bee Product Science*, 15 January, www.bee-hexagon.net. Pp32(2012).
- [19] Company Draper's Super Bee Apiaries, Inc., www.draperbee.com. (2012).
- [20] طباع، ماهر،، الغذاء والدواء المعجزة. من سلسلة معجزة الشفاء بالغذاء الملكي، الرابطة الدولية لبحوث النحل IBRA، بريطانيا عدد صفحات البحث 60 (2000).
- [21] دهيمش، أحمد. صالح، مفردات النباتات الطبية وطرق المعالجة بها، الطبعة الأولى، دار البترا للنشر والتوزيع، دمشق - سوريا صفحة ١٧٨ (١٩٩٧).
- [22] The Natural Medicines Comprehensive Database., *GINSENG, PANAX*. Pharmacists Letter, Stockton Pp9 (2007).
- [23] حسين، محمد،، الجديد في الطب البديل، الطبعة الأولى، مكتبة دار الكتاب العربي، دار الحافظ للكتاب، سوريا- حلب ١٧٢-١٧٤ (2009).
- [24] Great Smokies Diagnostic Lab., *Menopause Profile*, Genova Diagnostics, e,ig,meno,031604 www.gsdl.com (2004).
- [25] Leung, L.W. and Tsai Wong, A., Pharmacology of ginsenosides, *J., Chinese Medicine*, Pp 5-20 (2010).
- [26] الجمال. بشار،، إدارة الغذاء والدواء ودورها في تنظيم الدواء، مجلة الطب عمان - الأردن، ١٢:٦، ص ٢٣ (٢٠١٠).
- [27] Innovative testing for optimal health., *ENDOCRINE ASSESSMENTS*, Genova Diagnostics, e,ig,Rhythm, Pp1608 (2008).
- [28] Gaeddert, A., *Healing Immune Disorders Natural Defense*, Building Solutions. Chapter 2 , new book ,in press (2011).
- [29] Heli, J., Roy, PhD. and Kalicki, R.D.B., *GINSENG, J., Pennington Nutrition Series, Division of Education from Pennington Biomedical Research Center, in Baton Rouge, Louisiana*, No 8, 2007, Oct (2009).
- [30] Leung, L.W. and Tsai Wong, A., Pharmacology of ginsenosides, *J., Chinese Medicine*, **5**:20 (2010).
- [31] PRODUCT INFORMATION ADRIAMYCIN., *Pfizer Australia Pty Ltd Version: pfpadrii10107*, Australia. 160 (2007).
- [32] Baquiran, D. and Gallagher, J., *Lippincott's cancer chemotherapy*, Handbook, Lippincott Philadelphia, Ch 1, 3-5, 191-192 (1998).

- [33] **AL-HZZAA, H.**, *Anthropometric Measurements in Human*, Dr. MSYCAR A, The Nutrition Encyclopedia, 1st Ed, Center Albhrian the search & Studies, 50-63 (2007).
- [34] **Spiridonov, N.A., Bakaneva, V.F., Narimanov, A. and Arkhipov, A.**, Myotropic action and cytotoxicity of honey bee products, *J. Farmatsiya* **38** (4): 62-63 (1989).
- [35] **Grad, B., Kral, V.A. and Berenson, J.**, Toxic and protective effects of royal jelly in normal and diseased mice, *Canadian journal of medical sciences* **39**: 461-476 (1961).
- [36] **Basch, E.M. and Ulbricht, C.E.**, *NATURAL STANDARD HERB & SUPPLEMENT, HANDBOOK*. MOSBY, ST. LOUIS (2005).
- [37] **MOSBY, S.**, *book of herbs & natural supplements third Edition*, Linda skid more-Roth (2006).
- [38] **Al- Khateeb, M. and Abo galoon, S.**, *science the cell and embryology*, Ch2. Aleppo University; 1st ed , Syria 153. (2000).
- [39] **Picazo, R.A., Cocero, M .J., Barragan, M.L. and Sebastian, A.L.**, Effects of LH administration at the rate of an FSH superovulatory regimen on ovulation rate and embryo Production in their breeds of sheep, *Theriogenology*, **45**(5): 1065-1073 (1996).
- [40] **Bronson, F.H. and Macmillan, B.**, Hormonal responses to primer pheromones In pheromones and reproduction in mammals vandenbergh, *J.G., ed New York, Academic* .175-197 (1984).
- [41] **Wallace, H., John, A., Thomas., Donald, E. and Gardner.,** *Target Organ Toxicology Series*. CRC Press, 1st Ed, London, 250 (2004).
- [42] **Jones, R.E.**, *The vertebrate ovary: comparative biology and evolution*, Plenum Press, New York 249 (1978).
- [43] **Andreeva, E., Borovskaia, T., Fommina, T. and Filippova, M.**, Late effects of damaging action of doxorubicin on reproductive system and progeny of rats, *J., Antibiotiki I Khimioterapiia*, **37**(5): 32-34 (1992).
- [44] **Shima, Y.**, Quantitative study on the effect of oncostatic toxicity on murine fertility, *Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi*, **46**(7): 589-596 (1994).
- [45] **Borovskaya, T., Goi'dberg, E.**, Effects of anthracyclines on reproductive function in rats. *Bulletin of Experim. Biol. and Med.* **130**(11): 572-530 (2000).
- [46] **Taweelh, A., Kassem, M. and Khanji, Y .**, Study of the effect of Adriamycin on the Graffian follicles & Oocytes in Albino Mice and Compare it with Sexual activity in Women taking this Drug, *J., King Abdul Aziz Bulletin "Science"*, **23**(2) (2010).
- [47] **طويلة، أنس.** رسالة ماجستير دراسة التبدلات النسيجية المحدثة بعقار Adriamycin في مبيض الفئران البيضاء، كلية العلوم، جامعة حلب (٢٠١٠).
- [48] **Samaan, N., deasis, D., Buzdar, A. and Blumenschein, G.**, Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy, *Journal Cancer*, **41**(6): 2084-2087 (1978).
- [49] **Shamberger, R., Sherins, R., Ziegler, J., Glatstein, E. and Rosenberg, S.**, Effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on ovarian function in women undergoing treatment for soft tissue sarcoma, *Journal Natl. Cancer. Inst.* **67**(6):1213-1218 (1981).
- [50] **Roche diagnostic Company, Elecsys and cobas e analyzers.**, 2010-8, V17, Sandhofer Strasse 116,D-68305 Mannheim (2010). WWW.roche.com
- [51] **Picazo, R.A., Cocero, M.J., Barragan, M.L. and Sebastian, A.L.**, Effects of LH administration at the rate of an FSH superovulatory regimen on ovulation rate and embryo Production in their breeds of sheep, *J., Theriogenology*, **45**(5): 1065-1073 (1996).
- [52] **Brenner, G. M.**, *Pharmacology. Philadelphia*, W.B. Saunders Company, U.S.A (2000).
- [53] **Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. and Fisher, B.D.**, *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A* (2000).
- [54] **Stevn, M., Zeman, Don, R., Phillips. and Donald, M.**, CROTHERS Characterization of covalent Adriamycin-DNA adducts, *Biochemistry by The National Academy of Sciences from USA* ,(95):1561-11565 (1998).

- 34
- منع التأثيرات الجانبية لعقار Adriamycin على البنية النسيجية في مبيض الهامستر السوري باستخدام العسل مع الغذاء الملكي والممزوج بجذور عشبة الجنسنغ
- [55] الربيعي، عباس. حسين.، تأثير العسل الطبيعي في تثبيط الأثر التطفيري لعقار المايتومايسين-س - في الفئران البيضاء، مجلة جامعة بابل، العراق، المجلد 13(3): 500-515 (2006).
- [56] مغير، عباس.، تثبيط التأثير التطفيري لفوسفيد الخارصين باستعمال العسل الطبيعي في الفئران البيضاء، مجلة جامعة بابل، العراق، المجلد 3، عدد خاص لبحوث المؤتمر العلمي: 6-15 (2007).
- [57] الربيعي، عباس. حسين.، العسل الطبيعي مضاداً للطفرة المحدثة بعقار الميثوتريكسيت في الفئران البيض، رسالة دكتوراه، جامعة بابل - العراق (2009).
- [58] الربيعي، عباس. حسين.، العسل الطبيعي مضاداً للطفرة المحدثة بمبيد البروديفاكوم في الفأر الابيض، مجلة جامعة بابل، العراق 18(5): 1922-1933 (2010).
- [59] إسماعيل، حياة. و. النهاري، حليلة.، الدور العلاجي والوقائي لنبات الجنسنغ على العلاقة بين الغدة النخامية والخصى في ذكور الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون، مجلة الاسكندرية للبحوث الزراعية، 1(54)، شهر فبراير صفحة 5-66 (2010).
- [60] Cran and Eva., *Honey Acomperhensive servey*, Bee Research Association, London Pp 80 (2000).
- [61] Ebeid, A.E., *Some biological and pharmacological studies on bee venom sting and royal jelly of Apis mellifera*. M.Sc. Thesis, Fac. Science, C Cairo University (1998).
- [62] Townsend, G.F., Morgan, J.F. and Hazlett, B., Activity of 10-hydroxydecanoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumours, *J., Nature* **183** (4670): 1270-1271 (1959).
- [63] Lee, Y.J., Jin, Y.R., Lim, W.C., Ji SM., Choi, S., Jang S. and Lee, S.K., A ginsenoside-Rh1 a component of ginseng saponin activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells, *J., Steroid Biochem Mol Biol*, 84:463-468 (2003).
- [64] Gao, Q.G., Chen, W.F., Xie, J.X. and Wong, M.S., Ginsenoside Rg1 protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in neuroblastoma SK-N-SH cells via IGF-I receptor and estrogen receptor pathways, *J., Neurochem*; (109): 1338-1347 (2009).
- [65] جامعة ألبينوي الجنوبية.، حيوانات التجربة التي استخدمت الجنسنغ الأمريكي أو الآسيوي أن الجنسنغ له تأثير منشط للغدة النخامية ويزيد إفراز الغونادوتروبينات، كلية الطب، نشرت في المجلة الدورية الأكاديمية لعلوم نيويورك، وترجمت في مجلة أخبار الطب، 13(27) مارس (2011).
- [66] Cunningham, J., Sharman, V.I., Hawkes, A.p., Goodwin, F.J. and Marsh, F.P., *Oestrogen-like effect of ginseng*. Department of Nephrology, The London Hospital, London El IBB (2001), and displayed *J; British Medical* . **281** (25) OCTOBER (2005).
- [67] Pak, C.S., Nah. and S.Y., Effects Korean red ginseng Extract in estradiol ovary murine model *J.; Arch Pharm Res, Vol 32*. 347-352 (2009).
- [68] Jung, H., Park, H.T., Tak, Kim, T., Moon, J., Jeong, S., Chul, L., Seung, Y.N., Ik-Hyun, C., Soo, H. P., Seong, S.K., Chang, J.M., Jong, C.K., Sung, H.K. and Chun, S.B., Therapeutic Effect of Korean Red Ginseng Extract on Infertility Caused by Polycystic Ovaries, *J., Ginseng Res*. **35**(2): 250-255 (2011).
- [69] Salvati, G., Genovesi, G., Marcellini, L., Paolini, P., De Nuccio, I. and Pepe, M., Effects of Panax Ginseng C.A. Meyer saponins on male fertility, *J., Panminerva Med*. Dec, **38**(4): 249-54 (1996).

**Preventing the Side Effects of Adriamycin Drug on
Histological Structure of the Ovaries in Syrian Hamster
Using Honey and Royal Jelly Mixed with the Roots of the
Ginseng Herb**

Anas Taweelh, Mahmoud Kassem
Syria - Aleppo. Aleppo University - Faculty of Science-Department of
Biology
Anastaweelh83@gmail.com

Abstract Adriamycin drug is used in the treatment of the cancer tumors, especially the breast cancer, and because of its side effects on the sexual reproductive cells, this study came to illustrate the possibility of preventing these side effects by the natural pharmacological products as natural honey and royal jelly mixed with Ginseng roots. This study showed the contribution of these natural compounds in maintaining the vitality of the ovary, the histological structure of the mature vesicles (Graafian follicles), the Oocyte, so contributing in maintaining the production of high level ovarian hormones, and the ovarian cycle without disturbance, hence, preventing the early menopause in females (sexual sterility). This study showed also an increase in the ovulation stage compared to the group injected with the drugs without a protective dose.