

مُعالجة اضطراب الهرمونات الجنسية وحالات العقم التي يُحدثها عقار Adriamycin عند إناث الهامستر السوري باستخدام العسل و الغذاء الملكي

أنس طويلة، محمود قاسم، علي بصل *

قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم، جامعة حلب

الملخص

تعد بعض المواد الغذائية مصدراً من مصادر الطاقة إضافةً كونها ذات خصائص طبية شافية متنوعة، لذا أصبح من الضروري البحث عن هذه المواد وإجراء الدراسات عليها، ولعلّ العسل والغذاء الملكي من أهم تلك المواد المغذية والطبية التي تم استخدامها منذ القدم، إذ يعد العسل والغذاء الملكي معجزة كونية بما يحتويه من مضادات أكسدة تُساهم في الوقاية من التأثيرات التطرفيّة التي تُحدثها العقاقير الكيميائية. من هنا جاءت هذه الدراسة لتبين مقدرة العسل مع الغذاء الملكي في التخفيف أو التخلص من التأثيرات الجانبية السمية التي يُحدثها عقار Adriamycin الذي هو من أكثر العقاقير المضادة للسرطان استخداماً، ومن التأثيرات الجانبية التي يحدثها تبدّل في البنية النسيجيّة والخلويّة في المبيض وبالتالي اضطرابات هرمونية جنسية مبيضيّة، واضطرابات طمثيّة تؤدي في بعض الأحيان إلى سن يأس مبكر (العقم)، وضعف في القدرة الإنجابية .

وبنتيجة هذا البحث تبين أن للعسل مع الغذاء الملكي دوراً واضحاً في الحفاظ على حيوية خلايا المبيض من التأثير المطفّر للعقار وبالتالي المساهمة في المحافظة على التوازن الهرموني، والتخلص من الاضطرابات الهرمونية للمبيض، ومنع حدوث حالات سن يأس مبكر الناشئة من المعالجة بالعقار، ورفع عدد أطوار الإباضة، وزيادة معدل الخصوبة بشكل كبير، إضافةً إلى رفع معدلات سلامة الأجنة ومنع نفوقها.

ورد البحث للمجلة بتاريخ 2013/11/18

قبل للنشر بتاريخ 2014/1/7

أولاً . المقدمة:

تعد العلاجات الكيميائية المستخدمة في معالجة الأورام السرطانية من أكثر المواد استخداماً في وقتنا الحاضر [1]، إلا أن تأثيرها لا يقتصر على الأنسجة الورمية فقط بل أيضاً على الأنسجة الطبيعية وخاصة المناطق سريعة التكاثر كالمبايض والخصى [2]، مما يؤدي إلى تدمير هذه الأنسجة و تثبيط وظائفها [3]، وخاصة الهرمونية وانعكاس ذلك على الدورة الطمثية عند الأنثى، وعلى عدد الحيوانات المنوية عند الذكر [4].

و يعتبر عقار الأديرياميسين Adriamycin من أكثر هذه العقاقير استخداماً في معالجة سرطان الثدي في محافظة حلب، فقد بينت دراسة سابقة (طويلة - 2010) [5,6] تأثير هذا العقار في انقطاع الطمث عند البدء في المعالجة لدى النساء المتعاطيات لهذا العقار بمعدل 92.5%، و حدوث اضطرابات في الدورة الطمثية في أثناء فترة المعالجة عند 86.41% منهن، وحالات سن يأس مبكرة (حالات عقم) بمعدل 15.38%، وارتفاع نسبة عدم حصول الحمل عند النساء المتزوجات واللاتي يخضعن للمعالجة بالعقار بنسبة 91%، وحصول حالات إجهاض عفوي عند النساء الحوامل. كل ذلك ناتج عن وجود خلل هرموني، وخاصة في الهرمونات المبيضية عند النساء المتعاطيات لهذا العقار والذي يُدعى اضطراب طمئي بدئي نظراً لوجود خلل في تراكيب المبيض المنتجة للهرمونات المبيضية التي تؤدي إلى انقطاع واضطراب في الدورة الطمثية.

على الرغم من الأبحاث العديدة التي تجرى للحد من الآثار الجانبية لهذه المواد الكيميائية إلا أن تلك المتعلقة بالعسل والغذاء الملكي لازالت قليلة، ومنها. دراسة الربيعي (2006) [7] حول تثبيط التأثيرات التطهيرية والسمية لعقار المايتومايسين على خصى الفئران، ودراسة مغير (2007) [8] حول تثبيط الفعل التطفيري لمبيد فوسفيد الخارصين على القوارض، ودراسة الربيعي (2010) [9] حول تثبيط الفعل المطفر الذي يحدثه مبيد بروديفاكوم Brodidacoum على الخلايا الجسمية والجنسية عند الفأر الأبيض؛) أما عن دراسة فعالية العسل مع الغذاء الملكي في درء تأثير عقار

Adriamycin على خلايا المبيضية المنتجة للهرمونات المبيضية، أو الحفاظ على القدرة التناسلية بمنعها من الوصول إلى السن اليأس المبكر، أو عن رفع معدلات الخصوبة بعد تأثرها بالعقار، فلاتزال نادرة جداً.

إذا يُعتبر العسل والغذاء الملكي من المواد الطبيعية ذات الخصائص الغذائية والطبية المتنوعة الشافية المستخدمة منذ القدم، حيث وصفهما البعض بأنهما أكثر قيمة غذائية من لبن الثدييات، وهما يتרכبان من خليط واسع التنوع من الماء والسكريات والبروتينات والفيتامينات والإنزيمات والهرمونات الطبيعية وموانع الأكسدة ANTIOXIDANT والمعادن غبار الطلع وبقايا من الفطريات والطحالب والخمائر [10]؛ كما يُعتبر العسل مع الغذاء الملكي من المقويات الجنسية نظراً لقدرتهما على تجديد نشاط الخلايا الجسدية والجنسية بما يحتويانه من مواد محفزة للانقسام الخلوي، من خلال فعالية بعض الأنزيمات التي تلعب دوراً في الانقسامات الخلوية كإنزيم Glutathione Reductase [11]، كما يعتبران من منشطات الغدد التناسلية والجهاز التناسلي ويساهمان في زيادة خصوبة الذكور والإناث، ويؤخران انقطاع الدورة الطمثية عند النساء اللواتي قاربن الوصول إلى سن اليأس نظراً لاحتوائهما على بعض الهرمونات الجنسية كالبروجستيرون و الاستروجين والتستوسترون والاستراديول، والبرولاكتين [34، 36]، إضافة إلى دورهما في درء التأثيرات المطفرة المباشر على جزيئة الـDNA التي تحدثها بعض العقاقير الكيميائية، ودورهما في تثبيط عدد كبير من المطفرات الفيزيائية والكيميائية، من خلال احتوائهما على فيتامين (C) [15]، و مضادات الأكسدة ascorbic acid, flavonoids, glucose oxidase, catalase، بالإضافة احتواء الغذاء الملكي على بعض الأحماض الأمينية (spartic acid, cysteine, cystine,) (tyrosine, glycine, lysine, leucine, valine, and isoleucine) [20-22]، وعلى معقد فيتامين B complex vitamins (B-1, B-2, B-6) بالإضافة إلى فيتامين C و E و حمض pantothenic acid وحمض الفوليك folic acid وهرمونات وعوامل حيوية تعمل كمحفزات حيوية biocatalysts في تحفيز عملية التجدد الخلوية ضمن جسم

الإنسان [13].

ثانياً . هدف البحث :

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد أهمية العسل والغذاء الملكي في معالجة اضطراب الهرمونات الجنسية، وحالات العقم الناتجة عن تعاطي عقار Adriamycin ؛ كما تهدف الدراسة إلى رفع معدلات الخصوبة وسلامة الأجنة من التأثير السمي الذي يُحدثه هذا العقار.

ثالثاً . مواد وطرائق البحث:

أُجريت هذه الدراسة على إناث الهامستر السوري خلال فصل التكاثر (فصلي الربيع والصيف) في مختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي في كلية العلوم بجامعة حلب، حيث تم انتخاب 70 أنثى ناضجة في أوج بلوغها (بعمر ثلاثة إلى أربعة أشهر)، تراوحت أوزانها ما بين 85g إلى 110g، وأطوالها ما بين 12Cm إلى 13Cm؛ وضعت هذه الإناث في مجموعة من الأقفاص أُخضعت جميعها لظروف بيئة متماثلة من حيث درجة الحرارة (25 ± 2 م°)، والفترة الضوئية المتعادلة، و تناولها للغذاء والماء بشكل حر، كما تم وضعها بجوار قفص يحتوي على عدد من الذكور بغية التحريض الفرموني من الذكور، إضافةً إلى وضع الذكور داخل قفص الإناث قبل فصد الدم بيومين بغية تحريض الإناث على الإباضة والنشاط الجنسي.

قسمتُ الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيتين:

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

تتألف هذه المجموعة من 35 أنثى تم تقسيمها إلى قسمين:

- القسم الأول الشاهد الطبيعي: ويتضمن عشرة إناث، جُرعت عن طريق الفم ماء عادي خلال 15 يوماً ثم حُققت بمحلول فيزيولوجي (RingerLactate) داخل التجويف البيريتواني Intraperitoneal Injection ؛ تم تزويج خمسة منها مع ذكور بالغة ومراقبة حالات الحمل والولادة، وفصد الدم من باقي الإناث الشاهد .

- القسم الثاني مجموعة التجربة: وتضمنت خمسة وعشرون أنثى جرعت عن طريق الفم ماء عادي لمدة 15 يوماً ثم حُققت بعقار Adriamycin كجرعة مفردة داخل

التجويف البيروتواني ، ثم تم تقسيمها إلى مجموعتين:

مجموعة أولى: تتألف من خمس إناث تم تزويجها بعد الحقن مباشرة بذكور بالغة ومراقبة حالات الحمل والولادة.

مجموعة ثانية: تتألف من عشرين أنثى تم فصد الدم منها في أزمنة مختلفة.

مجموعة رئيسية ثانية: جرعت بالعدل مع الغذاء الملكي ثم حُقنت بعقار Adriamycin (H+A):

تتألف هذه المجموعة من 35 أنثى تم تقسيمها إلى قسمين:

- القسم الأول: الشاهد على الجرعة الوقائية (العدل مع الغذاء الملكي) وتتألف من عشرة إناث جرعت عن طريق الفم بعدل السدر مع الغذاء الملكي المنحل بالماء العادي لمدة 15 يوماً بنسبة 800mg/kg/day [23]؛ أما نسبة الغذاء الملكي فهي 10mg/kg/day أي بتركيز 1.25% [24-26]، ثم حُقنت بعقار Adriamycin كجرعة مفردة داخل التجويف البيروتواني. تم تزويج خمسة منها مع ذكور بالغة، وفصد الدم من باقي الشاهد.

- القسم الثاني: مجموعة التجربة، وتتألف من خمسة وعشرين أنثى جرعت عن طريق الفم بعدل السدر مع الغذاء الملكي المنحل بالماء العادي لمدة 15 يوماً وبنفس النسب السابقة، ثم حُقنت بعقار Adriamycin داخل التجويف البيروتواني، ثم تم تقسيمها إلى مجموعتين: مجموعة أولى تتألف من خمس إناث تم تزويجها بعد الحقن مباشرة بذكور بالغة ومراقبة حالات الحمل والولادة و مجموعة ثانية تتألف من عشرين أنثى تم فصد الدم منها في أزمنة مختلفة.

وقد تم حساب كمية جرعة Adriamycin اللازم إعطائها لكل أنثى، بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص البالغ الطبيعي $60-75\text{mg/m}^2$ كجرعة مفردة تعطى كل 15 إلى 21 يوماً، حيث تُقدر كمية الجرعة اعتماداً على الوزن أو على مساحة سطح الجسم [27,28].

وقد تم حساب مساحة سطح جسم كل أنثى بعد حساب وزنها وطولها وباستخدام معادلة دوبيوي (Dubois) [29]

رابعاً . طرق العمل المخبرية:

I. فصد الدم من العضلة القلبية مباشرةً ووضعه بأنابيب خاصة تحتوي على مانع تخثر (Heparin)، وذلك حسب كل مجموعة زمنية:
الزمن الأول(I): بعد مرور ثلاثة أيام على الحقن.
الزمن الثاني(II): بعد مرور خمسة أيام على الحقن.
الزمن الثالث(III): بعد مرور عشرة أيام على الحقن.
الزمن الرابع(IV): بعد مرور خمسة عشر يوماً على الحقن.

II. تثقيف الدم، وأخذ المصل وتحليل الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Progesterone & Estradol) بجهاز تحليل الهرمونات آلي Roche Cobas e 411 وهو من الجيل الرابع 4thGeneration، يعمل بالآلية: المقاييس المناعية بالتألق الكهربائي الكيميائي (ECL) Electro Chemiluminescence

III. مراقبة إناث الهامستر التي تم تزويجها في مجموعة الشاهد الطبيعي إذ نجد أن معدل مدة الحمل الوسطي عند الهامستر السوري في فصل التكاثر تصل إلى 18 يوم كحد وسطي و يتراوح عدد المواليد بين 8 إلى 10 .

IV. حساب زمن الإباضة أو زمن التعافي المبييض من التأثير المطفر للمبييض عن طريق عدد الأيام التي مضت من تاريخ التزاوج حتى قبل يوم من تاريخ الولادة مطروحاً منها مدة الحمل (18 يوم)

خامساً . النتائج والمناقشة:

A.المجموعة الرئيسية المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A):

1-A 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 1) ومع المجال المعياري لكل طور من أطوار المبييض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) (جدول رقم 2) وذلك بغية تحديد أطوار المبييض بشكل دقيق؛ تم ملاحظة وجود حالات اضطرابات هرمونية، أدى بعضها إلى

سن اليأس المبكر (العقم الجنسي) بنسبة وصلت (2 / 5)، وذلك بعد ثلاثة أيام من حقن العقار في الزمن الأول (A-I)؛ وتزداد هذه النسبة لتصل (4 / 5) بعد خمسة أيام من الحقن في الزمن الثاني (A-II)؛ ثم تتراجع هذه النسبة لتصل إلى معدل (2 / 5) في الزمن الثالث (A-III)، ومعدل (1 / 5) في الزمن الرابع (A-IV) وذلك بسبب التخلص بشكل جزئي من العقار؛ وهذا ما توضحه النتائج من خلو جميع أفراد هذه المجموعة من أطوار الإباضة أو الطور اللوتينية ما عدا ظهور حالة واحدة طور لتيوتيني في الزمن الرابع (A-IV). أما باقي الأطوار فهي أطوار بدائية (أطوار جريبية) مقارنة بمجموعة الشاهد الطبيعي؛ علماً أن سبب هذه الاضطراب الهرمونية الجنسية هو الخلل في البنية النسيجية للمبيض لذلك سُميت باضطراب المبيض البدئي، أما اضطراب المبيض الثانوي فينتج عن اضطراب في الهرمونات الموجهة للمبيض وهذا ما سوف يتم ذكره في مقالة أخرى قيد النشر.

ويمكن تفسير هذه الاضطراب الهرمونات الجنسية من خلال الدور المطفر للعقار بتأثيره على الخلايا التكاثرية، وتحلل وتموت في البنية النسيجية للمبيض وهذا ما تم التوصل إليه في دراسة سابقة لنا لنفس العقار على المستوى النسيجي [30]؛ وبالأخص الخلايا الجريبية في الجريبات الناضجة والأجسام الصفراء المنتجة للهرمونات المبيضية (Estrogens & Progesteron) والتي تتناغم مع هرمونات الغدة النخامية (F.S.H & LH) بألية تعرف بالتغذية الراجعة مما يؤثر سلباً على الدورة المبيضية (حالة الأطوار)؛ أما تراجع حالة الاضطرابات المبيضية فيعود لاستقلاب هذا العقار والتخلص من نواتجه الاستقلابية والآثار السمية عن طريق طرحه من الجسم (طريق البول والبراز) بشكل تدريجي [27]، بالتالي عودة الجسم إلى التعافي التدريجي والتجدد النسيجي وإلى نشاطه الانقسامى التكاثرى على مستوى الجريبات المبيضية.

وتتفق هذه النتائج مع نتائجنا السابقة [5,6] التي أجريت على نساء متعاطيات لعقار Adriamycin وحصول حالات انقطاع طمث مؤقت في بداية تعاطي العقار بنسبة 92.5%، ثم تلاه اضطرابات طمثية في أثناء فترة العلاج وصلت

إلى %86.41 ووصول %15.38 منهن إلى سن يأس مبكر، نتيجة للاضطرابات الهرمونية الجنسية وفق التحاليل التي تمت على هرمونات (F.S.H & LH & Estradiol).

كما تتفق هذه النتائج مع دراسة أخرى [31] أجريت حول تأثير عقار Adriamycin على مستوى الهرمونات الأنثوية البشرية، وتتفق مع نتائج تطبيق العلاج الكيميائي لعقار الأديرياميسين والسيكلوفوسفاميد، والميثوتركسات Methotrexate على عدد من النساء و حدوث اضطرابات في الدورة الشهرية وانقطاع الطمث المؤقت [32].

جدول رقم (1) يوضح التحاليل الهرمونات الجنسية عند أنثى هامستر محقونة بالعقار دون جرعة وقائية

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

جدول رقم (2) يوضح النسب المعيارية للهرمونات الجنسية لكل طور من الأطوار

جدول النسب الهرمونية عند الإثبات الطبيعيات				
هرمون الإستراديول (Estradiol II)	هرمون البروجسترون (Progesterone II)	الهرمون الليوتيني (Luteinizing hormone)	هرمون الحث الجريبي (Follicle-stimulating hormone)	الطور
E 2	Pro	LH	F.S.H	
12.5 – 166 Pg/ml	0.6 – 4.7 nmol/ml	2.4 – 12.6 mIU/ml	3.5 – 12.5 mIU/ml	الطور الجريبي (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)

2-A دراسة معدلات الخصوبة:

نلاحظ من الجدول رقم (3) أنه لم تحدث في المجموعة الرئيسية المحقونة بعقار Adriamycin بدون جرعة وقائية والتي تم تزويجها بعد يوم واحد من حقنها بالعقار أي حالات ولادة مقارنة بالشاهد الطبيعي الذي تمت فيه حالات ولادة بمعدل (8-10) أجنة وفي نفس الزمن والظروف، ويمكن تفسير ذلك إلى التأثير السمي للعقار على الجريبات المبيضية الناضجة والتي تمتاز بنشاط انقسامي عالٍ، و إلى ارتفاع نسبة الطفرات المميتة في الخلايا الجنسية الأنثوية، وهذا ما أوضحتها الدراسة النسيجية في مقالة قيد النشر في مجلة البحوث العلمية في جامعة حلب، وربما ناتج عن اضطرابات مبيضية، أدت إلى الوصول إلى سن يأس مبكر (أي حالات عقم) كما أوضحتها الدراسة الهرمونية.

إلا أنه قد تمت حالة ولادة واحدة بعد 18 يوماً من حقن العقار (أي خارج فترة التجربة)، وكان عدد الأجنة اثنان أي أن عدد الجريبات الناضجة كان اثنان وهذا يدل على انخفاض عدد الجريبات الناضجة عن معدلها الطبيعي الذي يتراوح بين 8 إلى 10 جريبات ناضجة، وهذا يعني حدوث انخفاض بمعدل 78%، وهو ربما ناتج عن التخلص من الأثر السمي للعقار وذلك عن طريق استقلابه وطرحه في البول والبراز [27] بشكل غير كافي مما نتج عن تأخر بتشكيل غير كافي عن إنتاج جريبات ناضجة كاملة، قابلة لإنتاج بويضة صالحة للإلقاح.

من الجدير بالذكر أن الأم الوحيدة التي ولدت أكلت صغارها بعد يومين من

الولادة رغم وجودها في ظروف مثالية من حيث الغذاء والماء علماً أن هذا السلوك تتخذه إناث الهامستر عند الإحساس بالخطر أو حالة نقص بالغذاء وهاتان الحالتان منفيتان بدلالة المجموعة الشاهد الطبيعية التي تم تزويجها في نفس الظروف والزمن ولم تحدث حالات مماثلة، وربما يفسر ذلك وجود تشوهات خَلْقِيَّة أدت إلى نفوقها و أكل الأم لصغارها (حيث لوحظ وجود أجنة مزرقة اللون). خلاصة القول أن نسبة نفوق الأجنة كانت 100%، وهذا يتقارب مع نتائج عدد من الأبحاث [33-35] التي بينت أثر تطبيق عقار الأنتراسيكلينات وأدرياميسين والفارموروبيسين على الجهاز التناسلي الأثنوي عند إناث الجرذان والفئران، و على النسل، و تأثير هذا العقاقير على معدلات الخصوبة، وزيادة معدل موت الخلايا المخصبة قبل وبعد الانغراس وتسببت بارتفاع نسبة النفوق عند أجنة، إضافة إلى حدوث تشوهات خَلْقِيَّة لدى الأجنة .

وهذا يتفق أيضاً مع دراستنا الميدانية السابقة [5,6]، التي أجريت على نساء متعاطيات لعقار Adriamycin، حيث لوحظ انخفاض معدل الخصوبة بمقدار 91% (علماً أنهم قد أنجبوا أطفالاً قبل التداوي بالعقار)، وحدثت حالات إجهاض عفوي عند النساء اللواتي حملن أثناء تعاطي العقار، نظراً لحدوث اضطرابات في الهرمونات الجنسية التي تتحكم في الإباضة ونضج الجريبات والحمل، وخاصة هرمون البروجسترون الذي يساهم بشكل كبير في تثبيت الأجنة في لأرحام الأمهات. جدول رقم (3) يوضح حالات الحمل والولادة عند أنثى هامستر محقونة بالعقار دون جرعة وقائية

ملاحظات	الزمن الفرض الذي تم على البيض بعد حقن تعذر	الزمن الفرض التي حدث بها الإباضة بعد التزويج	عدد الأولاد	تاريخ الولادة	يوم التزويج	المجموعة الرئيسية (N)
لم يتفلس عند الأولاد	-	قبل التزويج بيومين	9	11/5/2013	25/4/2013	1
لم يتفلس عند الأولاد	-	قبل التزويج بيومين	10	11/5/2013	25/4/2013	2
لم يتفلس عند الأولاد	-	قبل التزويج بيوم	10	12/5/2013	25/4/2013	3
لم أتق الشان من الصغار بعد الولادة وبقي 6	-	بعد التزويج بيوم	8	14/5/2013	25/4/2013	4
لم يتفلس عند الأولاد	-	بعد التزويج بيومين	10	15/5/2013	25/4/2013	5
						المجموعة المنقوتة بعقار Adriamycin بدون جرعة وقائية (A)
		لم يحدث التعافي	لا يوجد	-	25/4/2013	1
		لم يحدث التعافي	لا يوجد	-	25/4/2013	2
		لم يحدث التعافي	لا يوجد	-	25/4/2013	3
		لم يحدث التعافي	لا يوجد	-	25/4/2013	4
		لم يحدث التعافي	لا يوجد	-	25/4/2013	5

ومن الملاحظ أيضاً وجود توافق بين الدراسة الهرمونية ومعدل الخصوبة حيث لم يلاحظ خلال الدراسة الهرمونية وجود أي طور إباضة (أي لا يوجد جريبات ناضجة كاملة)، وكذلك الأمر انعدام معدل الخصوبة في فترة التجربة، وما حدث من حالة حمل واحدة كانت بعد نهاية التجربة بثلاث أيام (بعد الزمن الرابع) وهذا يؤكد انخفاض نسبة الخصوبة حتى بعد نهاية التجربة.

B. المجموعة الرئيسية المجرعة بالعسل مع الغذاء الملكي كجرعة الوقائية والمحقونة بعقار Adriamycin (H+A):

1-B دراسة التغيرات واضطرابات الهرمونات الجنسية:

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المجرعة بالجرعة الوقائية العسل مع الغذاء الملكي والمحقونة بالعقار (H+A) (جدول رقم 4)، ومقارنتها مع مجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A) (جدول رقم 1) و مع المجموعة الشاهدة والمجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) بغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق (جدول رقم 1)، لوحظ ازدياد أطوار الإباضة في المجموعة الشواهد (علماً أنها أخذت جميعها بأعمار متقاربة ووضعت في نفس البيئة والزمان والمكان، وتم وضع الذكور لتنشيط دورتها التناسلية). فأغلب المجموعة الشاهدة المجرعة بالعسل مع الغذاء الملكي كانت في طور الإباضة بمعدل (5/4)، بينما كان معدل الإباضة في المجموعة الطبيعية (5/3)، كما لم يلاحظ وجود أي حالة اضطراب في الهرمونات الجنسية أو حالة وصول إلى سن يأس مبكر (حالات عقم)؛ بل على العكس هناك ازدياد واضح لأعداد الإناث التي وصلت إلى طور الإباضة مقارنة بالمجموعة المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A) وخاصة في الزمن الثالث والرابع، رغم تأثرها في الزمن الثاني، مما يدل على أهمية العسل مع الغذاء الملكي في التقليل من الآثار الجانبية لعقار Adriamycin، و مساهمته بتخفيض نسبة الخلايا الجريبية المتحللة والحفاظ عليها علماً أنها المنتجة بشكل رئيسي للهرمونات المبيضية. وهذا ما تؤكدته الدراسة النسيجية (قيد النشر)،

وتؤكدده دراسة معدلات الخصوبة التي سوف يتم مناقشتها لاحقاً؛ ويمكن تفسير هذه النتائج من خلال محتوى العسل والغذاء الملكي من مضادات الأكسدة والأحماض الأمينية التي تلعب دوراً رئيسياً في تثبيط عدد كبير من المطفرات الفيزيائية والكيميائية [15-19] وبالتالي تثبيط التأثير المطفر الذي يحدثه عقار Adriamycin في الخلايا المبيضية، إضافة إلى دورها في زيادة تحفيز القدرة الانقسامية عند الخلايا الجنسية (من خلال زيادة فعالية الإنزيم Glutathione Reductase الذي يساعد في تنشيط انقسام ونمو الخلايا)، وتنشيط الكلوتاثيون الذي يدخل في تكوين الإنزيمات المضادة للأكسدة (Glutathione Peroxidase و Glutathione-S-transferase) التي تؤدي دوراً هاماً في الدفاع عن الخلية ضد المواد السامة بإرتباطها معها [11] ومنها الـ Adriamycin، وبالتالي تحمي الخلايا المبيضية من التأثير المطفر للعقار وتحافظ على سوية الهرمونات بالشكل الطبيعي أو شبه الطبيعي.

وبهذا تتفق هذه النتائج مع نتائج أبحاث عديدة حول دور العسل في درء تأثير العديد من المركبات الكيميائية كعقار المايتومايسين- سي - (وهو عقار كيميائي يُعطى لمرضى السرطان) [7]، وعقار الميثوتركسيت (وهو علاج كيميائي لمرضى السرطان) [36]، حيث بينت هذه الأبحاث امتلاك العسل خصائص مضادة للتطهير لكلا النوعين من الخلايا (الجنسية، والجسدية) في خصى الفئران البيضاء؛ كما تتفق مع الدراسة التي أوضحت استطاعة العسل تثبيط الفعل التطفيري لفوسفيد الخارصين [8]، و تثبيط الأثر السمي الذي يحدثه المبيد بروديفاكوم Brodidacoum، في خصى الفئران البيضاء [9] باعتماد كلا الدراستين على مؤشر الانقسام الخلوي واختبار نسبة التغيرات النسيجية و الكروموسومية وتشوهات رؤوس النطاف.

أما التحاليل الهرمونية فقد بينت ارتفاع نسبة هرمون البروجسترون ضمن الحد الأعلى لمجال الطور الذي يُمثله، ففي الشاهد نلاحظ ارتفاع نسبة هذا الهرمون بمعدل (5/2)، وتستمر في الزمن الأول (H+A-I) ثم لا تلبث أن تنخفض هذه النسبة قليلاً في الزمن الثاني (H+A-II) لتصل إلى معدل (5/1) نتيجة للصدمة التخريبية للخلايا المنتجة لهذا الهرمون من قبل العقار، لتعود وتزداد مرة أخرى في الزمن

الثالث (H+A-III) و في الزمن الرابع (H+A-IV) بمعدل (4/3) مع ملاحظة أن أغلب الزيادة في هذا الهرمون كانت في أطوار الإباضة؛ ومن الملاحظ أيضاً عند المقارنة بين شاهد المجموعة الرئيسية (A) بالمجموعة الجرعة بالعسل والمحقونة بالعقار (H+A) ازدياد نسبة هرمون الاستراديول إلى الحد الأعلى الطبيعي (أي أعلى من 400 Pg/ml) وضمن المجال الأعلى للطور الذي تُمثله، إلا أنها تتراجع هذه النسبة في الزمن الثاني (H+A-II) بسبب تأثير المبيض بشكل جزئي بالأثر المطفر للعقار، لتعود بالارتفاع مجدداً في الزمن الرابع (H+A-IV). أما المجموعة الرئيسية المحقونة بالعقار فقط (A) فتتخفف هذه النسبة دون أن ترتفع.

قد يُعزى ذلك إلى عاملين أساسيين: الأول أن العسل والغذاء الملكي قد درء التأثير المطفر عن الخلايا المبيضية المنتجة لهذه الهرمونات، والعامل الآخر هو ما يحتويه العسل مع الغذاء الملكي من هرمونات طبيعية كهرمون البروجسترون والاستراديول إضافة إلى عوامل حيوية تحفز على زيادة اصطناع هذه الهرمونات [12,13].

تتفق هذه النتائج مع نتائج أبحاث عديدة حول الدور الهرموني للعسل مع الغذاء الملكي في تنبيه الغدد التناسلية في كل من الذكور والإناث، وخاصة ازدياد أعداد الجريبات والأجسام الصفراء [37,38]، كما تتوافق أيضاً مع دراسات أخرى تبين تشابه التأثير الهرموني للعسل و الغذاء الملكي مع تأثير الاستراديول، والتستسترون على إناث وذكور الجرذان [39]، ودوره في زيادة مستوى هرمونات الغدة النخامية وهرموني التستسترون (للذكور) والبروجسترون (للإناث) [10]، وكذلك الأمر باحتوائه أيضاً على الهرمون الجنسي الموجه للقند الغونادوتروبيين Gonadotropine [37].

جدول رقم (4) يوضح التحاليل الهرمونات الجنسية عند أنثى هامستر محقونة بالعقار بعد تجريعها بالعسل

توصيف الحالة	E.S (Pg/ml)	Pro (nmol/ml)	L.H (mIU/ml)	F.S.H (mIU/ml)	رقم العينة	المجموعة الثانوية	المجموعة الرئيسية
طور الليوترويني	174.40	20.59	5.43	3.50	1	شاهد العسل والغذاء الملكي	Adriamycin يعقر والمحقونة الملكي) (H-A)
طور الإباضة	209.7	22.62 ↑	16.87	12.32	2		
طور الإباضة	423.00	9.29	55.70	18.50	3		
طور الإباضة	276.00	28.33 ↑	15.43	13.67	4		
طور الإباضة	480.01	9.12	85.36	19.67	5		
طور الإباضة	275.69	2.11	18.01	14.40	1	الزمن الأول (H-A-I)	
طور الليوترويني	146.62	76.53	2.21	3.32	2		
طور الليوترويني	134.33	75.07	2.13	2.45	3		
طور الإباضة	373.73	10.99 ↑	65.87	16.04	4		
طور الإباضة	411.21	19.20 ↑	84.78	17.94	5		
طور الليوترويني	149.92	77.35	8.02	4.12	1	الزمن الثاني (H-A-II)	
طور الليوترويني	165.60	79.44	10.13	1.73	2		
طور الليوترويني	130.20	72.51	4.98	5.62	3		
طور الإباضة	318.21	17.32 ↑	69.56	14.83	4		
طور الجريبات	157.84	4.61	12.30	8.50	5		
طور الليوترويني	162.00	71.88	9.02	6.87	1	الزمن الثالث (H-A-III)	
طور الجريبات	165.42	4.15	9.45	11.94	2		
طور الإباضة	280.75	15.67 ↑	80.67	20.01	3		
طور الإباضة	221.4	8.96	85.67	15.32	4		
طور الليوترويني	119.98	90.02 ↑	1.43	6.99	5		
طور الإباضة	352.98	18.71 ↑	75.01	18.65	1	الزمن الرابع (H-A-IV)	
طور الإباضة	480.96	11.98 ↑	85.34	19.65	2		
طور الليوترويني	174.19	60.00	4.50	7.80	3		
طور الإباضة	445.94	14.37 ↑	80.11	20.45	4		
وفاة	-	-	-	-	5		

(يشير السهم ↑ إلى ارتفاع الهرمون عن المعدل الطبيعي في الطور الذي يُمثله)

2-B معدلات الخصوبة:

نلاحظ من الجدول رقم (5) لدى المجموعة الرئيسية المجرة بجرعة العسل مع الغذاء الملكي والمحقونة بالعقار (H+A) وجود حالات ولادة في الزمن الثالث (H+A-III) (الذي تمت فيه عملية الإباضة بعد حقن العقار بقرابة سبعة إلى تسعة أيام)، وتراوحت

أعداد الأجنة (من 4 إلى 5 أجنة) أي أن عدد الجريبات الناضجة تراوحت (من ٤ إلى 5 جريبات تحتوي على بويضة صالحة للإلقاح)، وهذا يدل على انخفاض عدد الجريبات الناضجة بمعدل 50% عن معدلها الطبيعي الذي يتراوح (من 8 إلى 10 جريبات ناضجة)؛ وبالرغم من أن هذا الانخفاض يعتبر تحسن ملحوظ في الإنجاب مقارنة بالمجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A)، حيث كان معدل الانخفاض في نفس الزمن 100%؛ أما في الزمن الرابع (H+A-IV) (الذي حدثت فيه عملية الإباضة بقرابة ١٢ إلى ١٥ يوم من حقن العقار)، فقد ازداد معدل الخصوبة (بين 7 إلى 10 أجنة)، أي أن عدد الجريبات الناضجة كان بين 7 إلى 10 جريبياً، وهي نسبة طبيعية توافق المشاهد حيث كان عدد الجريبات الناضجة بين 7 إلى 10 جريبياً، وهذا يدل على عودة المبيض إلى وضعه الطبيعي دون انخفاض معدل الخصوبة بل هناك تحسن واضح وفرق كبير عند مقارنتها مع المجموعة السابقة (A) التي بلغ معدل انخفاض الخصوبة في نفس الزمن إلى 100%.

تدل هذه المعطيات على دور العسل والغذاء الملكي في حماية المبيض من التأثير المطفر للعقار، ومنع التحلل الكامل للجريبات المبيضية وتحديد الجريبات الناضجة، باستثناء الأزمنة الأولى المبكرة التي حدث لها صدمة خفيفة بالعقار مقارنة بالمجموعة السابقة (A)، إذ سرعان ما استعاد المبيض حيويته، واستطاع إكمال الدورة المبيضية حتى الوصول إلى جريبات ناضجة تحوي على بويضة صالحة للإلقاح وهذا ما توضحه معدلات الخصوبة، وكذلك الأمر لم تُظهر الدراسة الهرمونية أي حالات عقم (سن يأس مبكر)، وهذا يتفق مع الدراسة النسيجية (قيد النشر)؛ وربما يعود أيضاً إلى أزيد تركيز هرمون البروجسترون (جدول رقم 4) الذي يلعب دوراً أساسياً في عملية انغرس البويضة في الرحم ومنع حالات الإجهاض العفوي [40] إذ أن العقار يرفع من حالات الإجهاض العفوي [5,6]

كما أن الأمهات لم يأكلن مواليدهن كما في المجموعة (A) إلا في حالة واحدة فقط، وهذا يدل على انخفاض نسبة نفوق للأجنة إلى حد شبه الانعدام. وتدل هذه النتائج على دور العسل مع الغذاء الملكي في رفع معدل الخصوبة لدى الإناث

المحقونة بالعقار، و التخلص من الأثر التطفيدي على البويضة وبالتالي ولادة مواليد طبيعية استمرت في الحياة دون نفوق.

جدول رقم (5) يوضح حالات الحمل والولادة عند أنثى هامستر محقونة بالعقار بعد تجريعها بالعسل

ملاحظات	الزمن التقريبي الذي تم تعقيل المبيض بعد حقن العقار	الزمن التقريبي التي حدثت بها الإباضة بعد التزاوج	عدد الأولاد	تاريخ الولادة	يوم التزاوج	المرحلة	المجموعة الرئيسية
لم يتخلص عدد الأولاد	(الزمن الثالث III)	بعد التزاوج 7 يوم	5	20/5/2013	25/4/2013	1	المجموعة المرجعة
أكل 3 من الصغار بعد الولادة مباشرة وبقي 1	(الزمن الثالث III)	بعد التزاوج 9 أيام	4	22/5/2013	25/4/2013	2	المرحلة الوفاة بالعسل
لم يتخلص عدد الأولاد	(الزمن الرابع VI)	بعد التزاوج 12 يوم	7	25/5/2013	25/4/2013	3	مع الغذاء الملكي
لم يتخلص عدد الأولاد	(الزمن الرابع VI)	بعد التزاوج 14 يوم	9	27/5/2013	25/4/2013	4	والمحقونة بالعقار
لم يتخلص عدد الأولاد	(الزمن الرابع VI)	بعد التزاوج 15 يوم	10	28/5/2013	25/4/2013	5	(H+A)

ومن الجدير بالملاحظة أيضاً هناك توافق بين الدراسة الهرمونية ومعدل الخصوبة، إذ لم يلاحظ خلال الدراسة الهرمونية وجود حالات سن يأس مبكر (عقم)، أو اضطراب مبيضي بدئي، بل وجود أطوار إباضة، وهذا يتوافق مع معدلات الخصوبة التي لم تتأثر كثيراً كما حدث في المجموعة السابقة (A)، بل كانت هذه المعدلات قريبة جداً من المعدل الطبيعي، أي أن العسل مع الغذاء الملكي قد حافظ على البنية النسيجية من التمتوت والتحلل الذي يحدثه العقار كما حدث في المجموعة (A).

وهذا يتوافق مع دراسات عديدة أجريت على الجرذان [41] التي وصلت إلى سن اليأس، و تعاني من ضمور للرحم، والعقم الجنسي؛ ومع دراسة على النساء [42] اللواتي بلغن سن اليأس حيث ساهم العسل مع الغذاء الملكي في أعاد الدورة الشهرية، وتخفيف حالات النزف وعودة الرحم لوضعه الطبيعي .

سادساً . الاستنتاجات:

- يساعد العسل مع الغذاء الملكي بما يحتويه من مضادات أكسدة في الحفاظ على حيوية المبيض ووظائفه من التأثير السمي المطفر للعقار Adriamycin على الخلايا المبيضية المنتجة للهرمونات المبيضية (Estradoil & Progesterone).

- يساهم العسل مع الغذاء الملكي في المحافظة على مستوى الهرمونات الجنسية في

سوية طبيعية بالرغم مما يُحدثه العقار من اضطرابات هرمونية تؤدي إلى اضطراب مبيضي.

- يساهم العسل مع الغذاء الملكي في زيادة أعداد أطوار الإباضة بالرغم من التأثير السُمّي للعقار على الجريبات المبيضية التي تؤدي إلى خلوها من الجريبات الناضجة وبالتالي من طور الإباضة كما في المجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A).

- يساهم العسل مع الغذاء الملكي في حماية إناث الهامستر المحقونة بالعقار من الوصول إلى سن اليأس المبكر (عقم جنسي).

- يساعد العسل مع الغذاء الملكي في رفع معدلات الخصوبة، وذلك بزيادة عدد الجريبات الناضجة والتي بقيت محفوظة على معدلها 50% في الزمن الثالث مقارنة بالشاهد ثم ارتفعت إلى المستوى الطبيعي في الزمن الرابع، بينما انخفض عدد الجريبات الناضجة إلى 100% في المجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A) في فترة التجربة.

- يساعد العسل مع الغذاء الملكي في زيادة نسبة نجاة الأجنة إلى مستوى شبه طبيعي مقارنة بالمجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A).

سابعاً . التوصيات:

- على اعتبار أن العسل والغذاء الملكي يعتبران من المواد الغذائية غير ضارة للإنسان، فكان من المحبذ على النساء المتعاطيات لعقار Adriamycin أخذ جرعة وقائية من العسل والغذاء الملكي وذلك لحمايتهن من الاضطرابات الهرمونية والطمثية الملاحظة عند تعاطي العقار، وبالتالي التخلص من الإزعاجات الحاصلة بسبب سن اليأس.

- كما يمكن رفع القدرة الإيجابية عند النساء المتعاطيات للعقار بأخذ جرعة وقائية من العسل والغذاء الملكي.

- كما يُحبذ للنساء الحوامل والمتعاطيات لهذا العقار أخذ جرعة وقائية من العسل والغذاء الملكي لتمكنهن من الحفاظ على سلامة أجنتهن.

References

- 1-GOTH A., 1981- **Medical pharmacology principles & concepts.** The C.V. Mosby company, 10th Ed ,Saint Louis, Ch 60, 701-712.
- 2-ROSE D.; DAVIS T., 1980- **Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients.** *Cancer-Res.*, **40(Nov)**, 4043-4047.
- 3-AHMED N.; GUPTA P.; CICOGRGE K., 1989- **Sub acute toxicity or cypermethrin in rats.** *J. Environ Biol*,**10(3)**. 309-317.
- 4-LOWRY W., 1970- **Unwanted effects of cytotoxic drugs** **Bibliographic citation.** *Prescriber's Journal*, **10(Des)**, 132-134.
- 5-TAWEELH, A.; KASSEM, M.; KHANJI, Y ., 2010- **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)**
- ٦-طويلة أنس،، ٢٠١٠- رسالة ماجستير دراسة التبدلات النسيجية المحدثة بعقار **Adriamycin في مبايض الفئران البيضاء.** كلية العلوم، جامعة حلب
- ٧-الربيعي عباس حسين،، ٢٠٠٦- تأثير العسل الطبيعي في تثبيط الأثر التطفييري لعقار المايتومايسين-سي في الفئران البيضاء، مجلة جامعة بابل، العراق، المجلد (١٣)، العدد (٣): ٥١٥-٥٠٠
- ٨- مغير عباس،، ٢٠٠٧- تثبيط التأثير التطفييري لفوسفيد الخارصين باستعمال العسل الطبيعي في الفئران البيضاء، مجلة جامعة بابل، العراق، المجلد (٣)، عدد خاص لبحوث المؤتمر العلمي: ٦-١٥
- ٩-الربيعي عباس حسين،، ٢٠١٠- العسل الطبيعي مضاداً للطفرة المحدثة بمبيد البروديفاكوم في الفأر الابيض ، مجلة جامعة بابل، العراق، مجلد (١٨)، عدد (٥): ١٩٢٢-١٩٣٣ .
- ١٠- طباع ماهر،، ٢٠٠٠- الغذاء والدواء المعجزة. من سلسلة معجزة الشفاء بالغذاء الملكي، الرابطة الدولية لبحوث النحل IBRA، بريطانيا
- 11-STRUZKA L.; CHALIMONIUK M. AND SULKOWSKI G., 2005 -**The role of astroglia in ph-exposed adul rat brain with respect to glutamate toxicity** *J, Toxicology*. **212** (2-3) 185-194

- 12-BOGDANOV S., 2012- **Royal Jelly, Bee Brood: Composition, Health, Medicine.***J: Bee Product Science*, 15 January, www.bee-hexagon.net.
- 13- Company Draper's Super Bee Apiaries, Inc., 2012- www.draperbee.com
- 14-WHITE J.W., 1993-. **Honey. In the nive and hone bee Danat and Sosinc.** Hamilton.U.S.A. PP: 869-925.
- 15-DEFLORA S.; RAMEL G., 1988- **Mechanism of inhibitor of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview.** *Mutat. Res.* **202**: 285-306.
- 16-GHELDOLF N; WANG X H; ENGESETH N J., 2002- **Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources.** *Journal of agricultural and food chemistry* **50** (21): 5870-5877.
- 17- PEREZ R A.; IGLESIAS M T.; PUEYO E.; GONZALEZ M.; DE LORENZO C., 2007- **Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys.** *Journal of agricultural and food chemistry* **55** (2):360-365.
- 18-VELA L.; DE LORENZO C.; PEREZ R A., 2007- **Antioxidant capacity of Spanish honeys and its correlation with polyphenol content and other physicochemical properties.** *Journal of the Science of Food and Agriculture* **87** (6): 1069-1075
- ١٩-البديري نضال،، ٢٠٠٠- قابلية العسل ومستخلصي تمر الزهدي في تثبيط التأثيرات الخلوية الوراثية والدمية لأشعة كاما في الفئران البيض . رسالة ماجستير، كلية علم الحياة، جامعة الكوفة.
- 20-TAMURA T.; KONO C.; HARADA K.; YAMAGUCHI T., 2009- **Moriyama Estimation and Characterization of major royal jelly proteins obtained from the honey bee *Apis merifera*,** *Food Chemistry*, vol. **114**(4), pp. 1491–1497.
- 21-SILICI S.; EKMEKCIOGLU O.; KANBUR M.; DENIZ K., 2010- **The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats.** *World Journal of Urology*, vol. 29, no pp. 127–132.
- 22-CEMEK M.; AYMELEK F.; BJLUYJ M. E., 2000- **Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced toxicity and changes in the serum sialic acid levels.** *J: Food and Chemical Toxicology*

- 23-BOGDANOV,S. 2012- **Honey as Nutrient and Functional Food.** *J, Bee Product Science*, 15 January 2012, www.bee-hexagon.net
- 24-BOGDANOV S., 2012- **Royal Jelly, Bee Brood:Composition, Health, Medicine.***J: Bee Product Science*, 15 January, www.bee-hexagon.net
- 25-SPIRIDONOV N A.; BAKANEVA V F.; NARIMANOV A A.; ARKHIPOV A A., 1989- **Myotropic action and cytotoxicity of honey bee products.** *J:Farmatsiya* **38** (4): 62-63.
- 26-GRAD B.; KRAL V A.; BERENSON J., 1961- **Toxic and protective effects of royal jelly in normal and diseased mice.** *Canadian journal of medical sciences* 39: 461-476.
- 27-**PRODUCT INFORMATION ADRIAMYCIN.**, 2007- *Pfizer Australia Pty Ltd Version: pfpadrii10107*, Australia. 160.
- 28-BAQUIRAN D.; GALLAGHER J., 1998- **Lippincott's cancer chemotherapy.** Handbook, Lippincott Philadelphia, Ch 1, 3-5, 191-192.
- 29-AL-HZZAA H., 2007- **Anthropometric Measurements in Human-** Dr. MSYCAR A, *The Nutrition Encyclopedia*, 1st Ed, Center Albhrian the search & Studies, 50-63.
- ٣٠- قاسم محمود؛ خانجي يحيى.؛ طويلة أنس.، ٢٠١٠- دراسة التغيرات الكميّة والنسيجيّة في مبايض الفئران البيضاء المحدثّة بعقار أدرياميسين. مجلة البحوث بجامعة حلب سلسلة العلوم الأساسية عدد/69 لعام 2010
- 31-SAMAAN N.; DEASIS D.; BUZDAR A.; BLUMENSCHNEIN G., 1978- **Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy.** *Journal Cancer*.41(6): Pp 2084-2087.
- 32-SHAMBERGER R.; SHERINS R.; ZIEGLER J.; GLATSTEIN E.; ROSENBERG S., 1981- **Effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on ovarian function in women undergoing treatment for soft tissue sarcoma.** *Journal Natl, Cancer. Inst.* 67(6):Pp 1213-1218.
- 33-BOROVSKAYA T.; GO'DBERG E., 2000- **Effects of anthracyclines on reproductive function in rats.** *Bulletin of Experim. Biol. and Med.* **130**(11):Pp 572-530.
- 34-SHIMA Y., 1994- **Quantitative study on the effect of oncostatic toxicity on murine fertility.** *Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi.* **46**(7): Pp.589-596.
- 35-ANDREEVA E.; BOROVSKAIA T.; FOMMINA, T.; FILIPPOVA M., 1992- **Late effects of damaging action of doxorubicin on**

- reproductive system and progeny of rats. *Antibiotiki i Khimioterapiia*. 37(5): Pp 32-34.**
- ٣٦-الربيعي عباس حسين.، ٢٠٠٩- العسل الطبيعي مضاداً للطفرة المحدثة بعقار الميثوتركسيت في الفئران البيض، رسالة دكتوراه، جامعة بابل- العراق. CRAN EVA., 2000- **Honey Acomperhensive servey**, Bee Research Association, London.
- 38-EL-BANBY M.A.; HEGAZY M.R.; HELAL A.F.; ISMAIL A.M., 2000- **.Effect of royal jelly treatment in rats on body and organ weights, hormone levels and hematocrit values. *J:International Apicultural Congress* , Japan Beekeeping Association, Nagoya, Japan**
- 39-EBEID A E., 1998- **Some biological and pharmacological studies on bee venom sting and royal jelly of *Apis mellifera***. M.Sc. Thesis, Fac. Science, C Cairo Univ.
- 40-GARTNER L.P.; Hiatt J.L.; Strum. J.L., 1998-**Histology, willims & wilins**. Battimor, U.S.A.
- 41-ZAID S.; SULAIMAN S.; SIRAJUDEEN K.; OTHMAN N., 2010- **The Effects of Tualang honey on Female Reproductive Organs, Hormonal Profile in Ovariectomised Rats - animal model for menopause. *J:BMC-CAM* 10:82: doi:10.1186/1472-6882-10-82.**
- 42-ABDUL GHANI A S; DABDOUB N.; MUHAMMAD R.; ABDUL GHANI R.; QAZZAZ M., 2008- **Effect of Palestinian Honey on Spermatogenesis in Rats. *Journal of Medicinal Food* 11 (4): 799-802.**