

## The Use of Ginseng to Treat Disturbances of Sexual Hormones in the Ovaries Caused by Chemical Doses of Doxorubicin (Drug) **الجنس في معالجة اضطراب الهرمونات الجنسية التي تحدثها الجرعات الكيميائية (عقار Doxorubicin) بالمبيض**

Anas Abdulwahab Taweelh

Department of Basic Sciences, Faculty of Dentistry, Al Wataniya Private University, Hama, Syria

أنس عبد الوهاب طويلة

قسم العلوم الأساسية، كلية طب الأسنان، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا



LINK الرابط	RECEIVED الاستقبال	ACCEPTED القبول	PUBLISHED ONLINE النشر الإلكتروني	ASSIGNED TO AN ISSUE الإحالة لعدد
<a href="https://doi.org/10.37575/b/sci/230025">https://doi.org/10.37575/b/sci/230025</a>	03/04/2023	16/07/2023	16/07/2023	01/12/2023
NO. OF WORDS عدد الكلمات	NO. OF PAGES عدد الصفحات	YEAR سنة العدد	VOLUME رقم المجلد	ISSUE رقم العدد
5281	5	2023	24	2

### ABSTRACT

Natural pharmaceutical compounds are relied upon for the treatment of many diseases due to their capacity to possess natural ingredients with medicinal properties that can treat side effects resulting from the toxicity of chemical compounds, such as drugs that treat cancer. We prefer to use ginseng, which is well known for the treatment of stubborn infertility cases and hormonal disorders associated with menopause, hence the importance of this study and the possibility of benefiting from the use of ginseng to treat negative side effects resulting from the use of the drug Doxorubicin. Doxorubicin is a widely-used anti-cancer drug, but it causes a number of negative side effects when treating tumours, including its effect on Graafian follicles and corpus luteum bodies, which play a major role in ovarian activity. We conclude that ginseng is able to maintain near-normal levels of sex hormones despite the presence of the toxic effect of Doxorubicin on ovarian activity. This is due to ginseng's beneficial effect on the abnormal stimulation of gonadal cells or the increase in hormonal secretion (FSH & LH). Ginseng is also able to stimulate the genes responsible for producing ovarian hormones by mimicking their receptors instead of their original complex. This might result in an improvement in the number of ovulation phases.

### المخلص

تعدّ المستحضرات الصيدلانية الطبيعية من المركبات التي يعتمد عليها في معالجة الكثير من الأمراض تحت مسمى الطب البديل لما تمتلكه من مكونات طبيعية بخصائص طبية تُعالج الأعراض الجانبية الناتجة من سمية المركبات الكيميائية كأدوية معالجة السرطانات؛ وقد وقع الاختيار على عشبة الجنسنج المعروفة بمعالجة حالات العقم والمعدن والاضطرابات الهرمونية المرافقة لسن اليأس؛ من هنا جاءت أهمية هذه الدراسة بإمكانية الاستفادة من عشبة الجنسنج لمعالجة التأثيرات السلبية الناتجة من استخدام عقار دكسوروبوسين الذي يُعد أكثر العقاقير المضادة للسرطان استخدامًا، لكنه يتسبب بعدد من التأثيرات السلبية في أثناء معالجته الأورام، منها: تأثيره في الحويصلات الناضجة والأجسام الصفراء التي يُعول عليها نشاط المبيض ومن ثم يتعدى تأثيره في إحداث اضطرابات طمثية وحالات عقم عند اللواتي تمت معالجتهم بهذا العقار؛ خلصت الدراسة إلى مقدرة الجنسنج على المحافظة على مستويات قرب طبيعية للهرمونات الجنسية على الرغم من وجود التأثير السبي للعقار في النشاط المبيضي، من خلال ما تملكه من عناصر فعالة (Saponine, glycosides, Ginsenoside) تعمل على تحفيز غير الطبيعي لخلايا الحائض للمناسل الموجودة في الغدة النخامية لزيادة إفراز هرموني (F.S.H and LH) وبدورها تحرض بشكل أكبر على إنتاج الهرمونات المبيضية Progesterone (Esteroidal)، فضلاً عن تحفيز المورثات المسؤولة عن إنتاج الهرمونات المبيضية بمحاكاة مستقبلاتها بدلاً من معقدتها الأصلي، كل هذا سينتج منه تحسن بأعداد أطوار الإباضة ورفع حالة الخصوبة.

### KEYWORDS

#### الكلمات المفتاحية

Corpus luteum, cytotoxic, graafian follicle, pituitary gland, progesterone, sex hormones

الأجسام الصفراء، الحويصلات الناضجة، السمية الخلوية، الغدة النخامية، هرمون البروجسترون، الهرمونات المبيضية

### CITATION

#### الإحالة

Taweelh, A.A. (2023). Aljinsanj fi muealjt adtirab alhurmunat aljinsiat alati tuhdthha aljurueat alkimyayiya (eaqar doxorubicin) bialmbyad 'The use of ginseng to treat disturbances of sexual hormones in the ovaries caused by chemical doses of doxorubicin (drug)'. *The Scientific Journal of King Faisal University: Basic and Applied Sciences*, 24(2), 7–11. DOI: 10.37575/b/sci/230025 [in Arabic]

طويلة، أنس عبد الوهاب. (2023). الجنس في معالجة اضطراب الهرمونات الجنسية التي تُحدثها الجرعات الكيميائية (عقار Doxorubicin) بالمبيض. *المجلة العلمية لجامعة الملك فيصل: العلوم الأساسية والتطبيقية*, 24(2)، 7-11.

### 1. المقدمة

الأساسية المنشطة للمناسل Gonadotrophs Cells الموجودة بالفص الأمامي في الغدة النخامية Pituitary Gland التي ينخفض إفرازها عند النساء اللواتي بلغن سن اليأس (Stephanie and Faubion, 2022). كما لعشبة الجنسنج تأثير مشابه في مستقبلات الأندروجين والبروجسترون Androgen receptor and Progesterone receptor التي تنشط خلايا بطانة الرحم والمساهمة في تغلبها على الآثار الجانبية لسن اليأس (Maria et al., 2022)، لذلك ننصح السيدات اللواتي قاربن الوصول إلى سن اليأس (الشيخوخة الإنجابية) تناول جذور عشبة الجنسنج عوضاً عن الهرمونات التجارية إذ توصي الجمعية الكندية للأمراض بالابتعاد عن الهرمونات التجارية باستبدال هرمونات طبيعية بها من خلال استخدام أعشاب طبيعية (Desaulniers, 2011; Yaho and Mami, 2012)؛ من فوائدها أيضاً دورها في تجديد الخلايا المولدة للأعراس ومن ثمّ يمكن استخدامها كعلاج للعجز الجنسي (Stephanie and Faubion, 2022).

على النقيض من ذلك تبدي العلاجات الكيميائية المستخدمة في معالجة الأورام السرطانية سمية خلوية Cytotoxic، ليس فقط على الأنسجة الورمية بل أيضاً في الأنسجة الطبيعية وخاصة التي تتميز بسرعة انقساماتها الخلوية كالخصى والمبايض (Rose and Davis, 2000). فالآثار الجانبية

تعد جذور عشبة الجنسنج *Panax schinseng* من المكملات الغذائية (الجمال، 2010) التي اعتمدها قانون المتممات الغذائية DSHEA أو ما يدعى بالمكملات الغذائية لتنضم إلى قائمة الفيتامينات والمعادن والبروتينات التي تستخدم في تحسين حالة المرء الجسدية والجنسية (Gaeddert, 2011)، كما تعد محزوناً للمركبات الطبيعية الفعالة كأحماض الجنسنج Ginsenoside Triterpene (Maria et al., 2022; Tian et al., 2008) التي تتكون من أكثر من ثلاثين نوعاً، أكثرها شيوعاً Rb1, Rb2, Rb3, Rb4, Rb5, Rb6, Rb7, Rb8, Rb9, Rb10, Rb11, Rb12, Rb13, Rb14, Rb15, Rb16, Rb17, Rb18, Rb19, Rb20, Rb21, Rb22, Rb23, Rb24, Rb25, Rb26, Rb27, Rb28, Rb29, Rb30, Rb31, Rb32, Rb33, Rb34, Rb35, Rb36, Rb37, Rb38, Rb39, Rb40, Rb41, Rb42, Rb43, Rb44, Rb45, Rb46, Rb47, Rb48, Rb49, Rb50, Rb51, Rb52, Rb53, Rb54, Rb55, Rb56, Rb57, Rb58, Rb59, Rb60, Rb61, Rb62, Rb63, Rb64, Rb65, Rb66, Rb67, Rb68, Rb69, Rb70, Rb71, Rb72, Rb73, Rb74, Rb75, Rb76, Rb77, Rb78, Rb79, Rb80, Rb81, Rb82, Rb83, Rb84, Rb85, Rb86, Rb87, Rb88, Rb89, Rb90, Rb91, Rb92, Rb93, Rb94, Rb95, Rb96, Rb97, Rb98, Rb99, Rb100. (Gaeddert, 2011; Heli et al., 2009) يضاف إلى ذلك غناها بمواد السابونين Saponin ذات 25 نوعاً (Leung and Tsai, 2010)، فضلاً عن وجود الجليكوسيدات الستيرويدية (دهيمش، 1997)؛ ونظراً لمحتواها من تلك المركبات المهمة فهي تعمل على رفع حيوية الجسم وتنشيط فيزيولوجيته كتنشيط إفراز بعض الهرمونات الحيوية (حسين، 2009)، فضلاً عن مساعدتها في مقاومة بعض الصعوبات التي تتعرض لها السيدات في سن اليأس (الشيخوخة الإنجابية)، إذ تعمل على تعويض هرمونات الإستروجينات Estrogens، وتنشط خلايا دلتا

طريق الفم بماء عادي خلال 15 يوماً، ثم حُقنت بمحلول فيزيولوجي Ringer Lactate داخل التجويف البيرتواني Intra-peritoneal Injection: بعدها تم فصد دمها بغية تحليلها هرمونياً.

○ **مجموعة ثانية:** تتألف من عشرين أنثى جرعت عن طريق الفم بماء عادي لمدة 15 يوماً ثم حُقنت بعقار Doxorubicin كجرعة مفردة داخل التجويف البيرتواني، ومن ثم تم فصد الدم منها في أزمدة مختلفة.

■ **مجموعة رئيسية ثانية:** جرعت بجذور عشبة الجنسغ ثم حُقنت بعقار Doxorubicin (G+D): تتألف من 25 أنثى تم توزيعها إلى مجموعتين:

○ **مجموعة أولى:** شاهد على الجرعة الوقائية (الجنسغ): وهي خمس إناث جرعت عن طريق الفم بمعلق عشبة جذور الجنسغ الكوري المجفف لمدة 15 يوماً بدلالة الجرعة (200 mg/kg/day)، ومن ثم تم فصد دمها بغية تحليلها هرمونياً.

○ **مجموعة ثانية:** تتألف من عشرين أنثى جرعت بمعلق عشبة جذور الجنسغ الكوري لمدة 15 يوماً بدلالة الجرعة، ثم حُقنت بعقار Doxorubicin داخل التجويف البيرتواني، بعدها تم فصد دمها بأوقات محددة.

تمت الدراسة على أساس جرعة كيميائية واحدة، تم احتساب كمية جرعة Doxorubicin لكل أنثى، بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص البالغ كجرعة مفردة 10-15 Day 60-75mg/m<sup>2</sup>/10-15 Day حيث تُقدر كمية الجرعة اعتماداً على الوزن أو على مساحة سطح الجسم (Perth, 2022; Baquiran and Gallagher, 1998).

يتم احتساب مساحة السطح Body surface area وفق أحد المعادلات الآتية:

$$\text{تم احتساب مساحة السطح} = \frac{\text{وزن (كغ)} \times \text{طول (سم)}}{\sqrt{3600}} \text{ ثابت}$$

- مساحة سطح الجسم (م) = ثابت (0.202) X الوزن (كجم) (0.425) X الطول (متر) (0.725)
- معادلة دوبوي (Dubois):
- مساحة سطح الجسم (م) = ثابت (0.007184) X الوزن (كجم) (0.425) X الطول (سم) (0.725)

أدناه طرق العمل المخبرية:

- فصد الدم وفق فترات زمنية محددة، وتم وضعه في أنابيب خاصة تحتوي على مانع تخثر (Heparin):
  - الزمن الأول (I): بعد مرور ثلاثة أيام على حقن العقار.
  - الزمن الثاني (II): بعد مرور خمسة أيام على حقن العقار.
  - الزمن الثالث (III): بعد مرور عشرة أيام على حقن العقار.
  - الزمن الرابع (IV): بعد مرور خمسة عشر يوماً على حقن العقار.
- تثفيل الدم، وأخذ المصل وتحليل الهرمونات الجنسية (F.S.H and LH and Progesterone and Estradol) بجهاز آلي لتحليل الهرمونات Roche Cobas e 411 وهو من الجيل الرابع 4<sup>th</sup> Generation، يعمل بألية القياسات المناعية بالتألق الكهربائي الكيميائي (Electro Chemiluminescence (ECL)).
- اعتماد النسب المعيارية للهرمونات الجنسية وذلك لتحديد طور النشاط المبيضي

جدول رقم (1): بوضع النسب المعيارية للهرمونات الجنسية لكل طور من الأطوار

الطور	هرمون الحث الأجرسي (Follicle-stimulating hormone) F.S.H mIU/ml	الهرمون اللوتيني (Luteinizing hormone) LH mIU/ml	هرمون البروجسترون (Progesterone) Pro nmol/mL	هرمون الإسترايول (Estradiol) E2 Pg/mL
الطور الحويصلي (Follicular phase)	3.5 – 12.5	2.4 – 12.6	0.6 – 4.7	12.5 – 166
طور الإباضة (Ovulation)	4.7 – 21.5	14.0 – 95.6	2.4 – 9.4	85.8 – 498
طور اللوتيني (Luteal phase)	1.7 – 7.7	1.0 – 11.1	5.3 – 86	43.8 – 211

#### 4. النتائج

جدول رقم (2): بوضع نتائج التحاليل الهرمونات الجنسية عند إناث الهامستر السوري لمجموعة الشاهد الطبيعي

المجموعة	رقم العينة	F.S.H (mIU/m)	LH (mIU/m)	Pro (nmol/mL)	E.S (Pg/mL)	توصيف الحالة
الشاهد الطبيعي	1	14.89	67.56	3.04	259.90	طور الإباضة
	2	13.65	45.78	5.84	258.70	طور الإباضة

للعقاقير الكيميائية في الأعضاء التناسلية قد تؤدي إلى تدمير هذه الأنسجة وإلى تبدل في شكل الخلايا الجنسية وتركيبها أو تثبيط وظائفها (Ahmad *et al.*, 2009)، وخاصة الهرمونية مما ينعكس سلباً في الدورة الطمثية عند الأنتى (Lowry, 2007): وقد أوضحت دراسة ميدانية لنا (Taweel *et al.* (2010) أجريت على 500 سيدة تتلقى المعالجة الكيميائية بعقار Ariamycin حدوث انقطاع مؤقت للطمث بمعدل 92.5% وذلك في أثناء البدء في المعالجة، ثم تبعه اضطرابات في الدورة الطمثية في فترة المعالجة عند أغلبية السيدات إذ تجاوزت نسبتهم 86.41%؛ وهي على النحو الآتي: عند الأغلبية العظمى عانين من تأخر في الدورة الطمثية في فترة العلاج إذ بلغت نسبتهم 55.13%، بينما عانت أكثر من 23.08% منهن من خلل في موعد الدورة الطمثية، ودخول بعضهن 15.38% في مرحلة العقم - سن اليأس في مرحلة المبكر - كما أوضحت الدراسة ارتفاع نسبة عدم حصول الحمل عند النساء المتزوجات اللواتي يخضعن للمعالجة بالعقار بمقدار 91%، أما عند اللواتي نجحن بحدوث الحمل لديهن فكان مصيرهن حصول حالات إجهاض عفوي؛ كما تسبب المعالجة الكيميائية للأورام تحللاً على المستوى النسيجي، فقد أوضحت دراسة لنا أن مثل هذه الجرعات تلعب دوراً كبيراً في حدوث تبدلات في البنية النسيجية للمبيض وخاصة على مستوى الحوصلات المبيضية الناضجة Graafian follicle والأجسام الصفراء Corpus luteum من خلال التحلل والتنخرات Necrosis في الخلايا الحويصلية Granulosa cells، Oocytes والخلية البيضية (طويلة وآخرون، 2013): (Taweel and kassem, 2014)، يُحدث هذا التحلل النسيجي خللاً في التناغم والتنسيق بين الهرمونات الجنسية ذلك لأن الحوصلات المبيضية والأجسام الصفراء منتج رئيس للهرمونات المبيضية (Estrogens and Progesterone) (Taweel and Kassem, 2015) مما أثر في هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية لخلايا Gonadotrophs Cells المنشطة للمناسل (LH and FSH) وفقاً لآليات Feed-back mechanism لتغذية الراجعة (حديدي، 1995)، والتي تُسهم في حدوث الإباضة وحالات الحمل والتحكم في تنظيم Menstrual Cycle الدورة الطمثية (Guyton, 1991).

#### 2. هدف البحث

تحديد دور جذور عشبة الجنسغ في درء اضطرابات الهرمونات الجنسية، ومعالجة حالات العقم التي تسببها التأثيرات السميّة للجرعات الكيميائية (Doxorubicin) في المبايض، من خلال دراستها على إناث الهامستر السوري.

#### 3. مواد البحث وطرقه

- تحضير معلق الجنسغ، بسحق جذوره المجففة على شكل مسحوق ناعم Powder، ثم حل 20g من هذا المسحوق في الماء العادي واستكماله حتى اللتر ليصبح تركيزه 20 mg/ml بدلالة حساب كمية الجرعة على الوزن (200 mg/kg/day) وبمعدة لا تزيد على 15 يوماً (Jeffrey, 2000; Basch and Ulbricht, 2005; Mosby, 2006)
- أجريت هذه الدراسة على إناث الهامستر السوري Mesocricetus auratus بمختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي، حيث تم انتخاب 70 أنثى ناضجة في أوج بلوغها (بعمر ثلاثة إلى أربعة أشهر)، تراوحت أوزانها ما بين 85 إلى 110 gm، وأطولها ما بين 12 Cm إلى 13 Cm وذلك لحساب Body surface area؛ أخضعت جميعها لظروف بيئة متماثلة من حيث درجة الحرارة 25±2°C، والفترة الضوئية المتماثلة، و تناولها الغذاء والماء بشكل حر؛ تم وضعها في أقفاص بجوارها أقفاص مستقلة تحتوي على عدد من الذكور بغية تحريض الدورة الشبقية، فضلاً عن وضع الذكور داخل قفص الإناث قبل فصد الدم بيومين بغية تحريض الإناث على الإباضة والنشاط الجنسي، إذ إن الدورة الشبقية عند إناث الهامستر تتحرض فور اشتمامها رائحة الفورمونات المنبعثة من أبوال الذكور، Bronson and Macmillan (2012)، وذلك لتجنب أي مؤثر خارجي يؤثر في نشاط الهرمونات الجنسية لديها.

قسمت الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيتين:

- **مجموعة رئيسية أولى:** حُقنت بعقار Doxorubicin ولم تُجرع بجرعة وقائية (D): تتألف من 25 فرداً من إناث الهامستر السوري تم تقسيمها إلى مجموعتين ثانويتين:
  - **مجموعة أولى:** شاهد طبيعي مكونة من خمس إناث، جرعت عن

(Perth, 2022)؛ هذا ما تبينه نتائج التحاليل الهرمونية من خلو جميع أفراد هذه المجموعة من أطوار الإباضة أو الطور اللوتيني -الدالة على النشاط المبيضي- ماعدا ظهور حالة واحدة لطور لوتيني في الزمن الرابع (A-IV). أما باقي الأزمنة فكلها كانت أطواراً بدائية (أطوار حويصلية) بل تعدى الأمر في بعض الحالات الوصول إلى اضطراب مبيض بدئي ناتج من خلل في الهرمونات المبيضية إلى الوصول إلى سن اليأس المبكر (العجز الجنسي)؛ علماً أن سبب هذا الاضطراب ناتج من تدهور في حالة الهرمونية الجنسية الناتج من خلل بالبنية النسيجية للمبيض هذا ما تم التحقق منه في مقالات سابقة لنا (طويلة وآخرون، 2013)؛ (Taweel and Kassem, 2014) إذ يوضح أن العقاقير الكيميائية تعمل على تحلل البنية النسيجية للمبيض سواء على مستوى الخلية البنيوية أو على الخلايا الحويصلية من خلال اعتمادها على تكوين مركبات أساسية حرة ناتجة من اختزال العقار والتي تسبب في حدوث تدمير في شريطي DNA فضلاً عن تثبيط إنزيم Topoisomerase II الذي يلعب دوراً في عملية تضاعف الحمض النووي DNA في أثناء الانقسام الخلوي؛ كما يعمل أيضاً على تغيير في تركيب الغشاء البلازمي وذلك من خلال حدوث اضطراب في بنية الأغشية الدهنية المفسفرة Membrane phospholipids من خلال ارتباط العقار بالدهون المفسفرة، أو من خلال تشكيل جذور حرة مثل الماء الأوكسجيني  $H_2O_2$  تتفاعل مع الفوسفوليبيدات Phospholipids ومن ثم يؤدي إلى عدم ثبات بنية الغشاء البلازمي.

تتفق هذه النتائج مع نتائج دراساتنا الميدانية السابقة (Taweel et al. 2010) التي أجريت على نساء متعاطيات عقار 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%، و 15.38% وصلن إلى سن يأس مبكر.

فضلاً عن تقاريرها مع نتائج دراسات عديدة حول تأثير العلاجات الكيميائية المختلفة في مستوى الهرمونات الأنثوية، منها دراسة Samaan et al. (1978) التي أوضحت اضطرابات في مستويات الهرمونات عند نساء خضعن للعلاج الكيميائي المكون من مجموعة عقاقير شملت 5-fluorouracil، Adriamycin، Cyclophosphamide، BCG وتتفق مع نتائج Shamberger et al. (2001) بوجود اضطراب في الدورة الشهرية وانقطاع الطمث المؤقت عند نساء خضعن لعلاج كيميائي شمل عقار الأدراميسين والسيكلوفوسفاميد Methotrexate .

وتتقاطع أيضاً مع دراسات دارت حول الخصوبة والإنتاجية كدراسة Borovskaya and Goidberg (2000) الذي طبق عقار الأنتراستروكلينات على إناث الجرذان، مما تسبب بمنع حدوث أية حالات حمل للإناث اللواتي تزوجن بعد يوم واحد من تعاطي العقار، مستنتجاً بذلك التأثير السبي في الحويصلات المبيضية الناضجة والتي تمتاز بنشاط انقسامي عالٍ، وارتفاع نسبة التحللات والتخثرات Necrosis المميتة في الخلايا الجنسية الأنثوية؛ ويتقارب أيضاً مع نتائج الباحث Shima (2000) التي أكدت تناقص نسبة الخصوبة (61%-39%) عن المعدل الطبيعي وذلك بما يتناسب طردياً مع كمية الجرعة المعطاة، وزيادة عدد الفئران العقيمة؛ وتتفق أيضاً مع نتائج الباحثين Andreeva et al. (2002) حول انخفاض عدد البويضات الناضجة عند الجرذان بعد حقنها بالأدراميسين.

## 5.2. المجموعة الرئيسية المجرعة بجذور عشبة الجنسغ كالجرعة الوقائية ومن ثم المحقونة بعقار Doxorubicin (G+D):

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المجرعة بالجرعة الوقائية الجنسغ ومن ثم حقنها بالعقار (G+D) جدول رقم (5)، ومقارنتها مع مجموعة المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (D) جدول رقم (3)، مع الأخذ بعين الاعتبار المجموعة الشاهدة والمجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H and LH and Estradiol and Progesterone) وبغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق جدول رقم (1)؛ لوحظ أنه لا يوجد أي حالات اضطراب في الهرمونات كما شهدناه سابقاً في المجموعة السابقة (D)، بل هنالك وجود لنشاط هرموني للمبيض تمثله أطوار الإباضة التي تصل إلى معدل (5/2) في الزمن الأول (G+D-I)، ويستمر إلى الزمن الثالث (G+D-III)، مع زيادته في الزمن الرابع (G+D-IV) لتصل

طور الإباضة	423.50	7.09	54.65	15.67	3
طور اللوتيني	156.00	22.42	2.01	1.08	4
طور اللوتيني	169.90	14.65	2.32	2.60	5

جدول رقم (3) يوضح نتائج التحاليل الهرمونات الجنسية عند إناث الهامستر السوري المحقونة بعقار Doxorubicin دون جرعة وقائية (D)

الزمن الأول (D-I)	الزمن الثاني (D-II)	الزمن الثالث (D-III)	الزمن الرابع (D-IV)	
طور اللوتيني	67.10	59.69	1.09	2.90
اضطراب مبيض بدئي	13.65	1.29	53.01	21.98
سن يأس مبكر	5.00	1.18	47.98	26.89
طور اللوتيني	68.73	22.63	2.03	3.05
طور اللوتيني	55.11	12.72	8.40	2.99
سن يأس مبكر	5.57	1.49	41.54	50.07
طور الحويصلي	122.6	1.38	11.87	4.75
اضطراب مبيض بدئي	15.37	1.35	43.89	23.67
اضطراب مبيض بدئي	11.64	0.86	51.01	24.06
سن يأس مبكر	6.33	0.38	57.09	46.06
طور الحويصلي	163.5	4.20	9.35	3.47
اضطراب مبيض بدئي	13.72	1.32	58.98	25.00
اضطراب مبيض بدئي	14.32	2.06	53.60	25.04
طور الحويصلي	24.81	3.84	4.94	3.56
طور الحويصلي	30.41	4.02	3.20	3.78
طور الحويصلي	45.24	2.39	1.57	1.50
اضطراب مبيض بدئي	16.01	2.90	43.78	22.142
طور اللوتيني	168.07	13.87	3.67	3.89
طور الحويصلي	152.30	4.86	1.07	2.98
طور الحويصلي	50.01	0.56	2.41	4.02

جدول رقم (4): يوضح نتائج التحاليل الهرمونات الجنسية عند إناث الهامستر السوري المجموعة شاهد جذور عشبة الجنسغ

المجموعة الثانوية	رقم العينة	F.S.H (mIU/m)	L.H (mIU/m)	Pro (nmol/mL)	E.S (Pg/mL)	توصيف الحالة
شاهد جذور عشبة الجنسغ	1	19.08	90.45	9.50	498.6	طور الإباضة
	2	6.50	9.70	23.10	208.8	طور اللوتيني
	3	6.78	8.97	21.09	210.3	طور اللوتيني
	4	86.87 ▲	95.07	9.34	150.4	طور الإباضة
	5	100.45 ▲	96.01 ▲	6.81	465.5	طور الإباضة

يشير السهم ▲ إلى ارتفاع الهرمون عن المعدل الطبيعي في الطور الذي يمثلته

جدول رقم (5) يوضح نتائج التحاليل الهرمونات الجنسية عند إناث الهامستر السوري المجرعة بجذور عشبة الجنسغ كالجرعة الوقائية ومن ثم المحقونة بعقار Doxorubicin (G+D)

الزمن الأول (G+D-I)	الزمن الثاني (G+D-II)	الزمن الثالث (G+D-III)	الزمن الرابع (G+D-IV)	
طور اللوتيني	93.5	12.6	10.70	6.67
طور الإباضة	129.5	5.31	89.02	15.98
طور اللوتيني	97.4	9.18	10.67	7.60
طور الإباضة	102.7	2.85	90.78	21.76
طور الحويصلي	18.53	2.01	11.76	12.41
طور اللوتيني	50.50	5.05	10.65	7.08
طور اللوتيني	53.10	8.69	11.13	7.45
طور الحويصلي	23.33	1.22	11.98	12.97
طور اللوتيني	48.20	5.39	11.18	7.72
طور الحويصلي	33.49	0.90	12.06	12.51
طور الإباضة	110.2	2.85	90.78	22.66
طور اللوتيني	146.62	76.53	2.21	3.32
طور اللوتيني	118.20	78.69	2.76	10.50
طور اللوتيني	174.40	20.59	5.43	3.50
طور الإباضة	275.69	2.11	18.01	14.40
طور الإباضة	251.04	6.53	70.65	17.87
طور الإباضة	234.73	5.11	85.76	22.01
طور اللوتيني	162.00	71.88	9.02	6.87
طور الإباضة	221.4	8.96	85.67	15.32
طور الإباضة	445.94	14.37	80.11	20.45

## 5. المناقشة

### 5.1. المجموعة الرئيسية المحقونة بعقار Doxorubicin من دون جرعة وقائية (D):

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المحقونة بالعقار من دون جرعة وقائية (D) جدول رقم (3)، ومقارنتها مع المجموعة الشاهدة جدول رقم (2)، ومع المجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H and LH and Estradiol and Progesterone) جدول رقم (1) وذلك بغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق؛ تم ملاحظة وجود حالات اضطرابات في الهرمونات المبيضية (تدعى اضطراب مبيض بدئي)، أدت بعضها إلى سن اليأس المبكر (العقم الجنسي) بنسبة وصلت (5/2)، وذلك بعد ثلاثة أيام من حقن العقار أي في الزمن الأول (D-I)؛ وبلغت ذروته بعد خمسة أيام من الحقن أي في الزمن الثاني (D-II) لتصل (5/4)؛ ثم تراجع هذه النسبة لتصل إلى معدل (2/5) في الزمن الثالث (D-III)، ومعدل (5/1) في الزمن الرابع (D-IV)، ويعود هذا الانخفاض في الزمن الرابع إلى التخلص بشكل جزئي من سمية العقار كونها جرعة مفردة تعطى كل 15 يوماً إذ يتم التخلص منه عن طريق استقلابه بالدرجة الأولى على المستوى الكبدي فيُطرح عبر العصارة الصفراوية ومن ثم يتم طرح بقية نواتج الاستقلاب عبر البول والبراز مما يستدعي في بعض الأحيان إلى تلون البول

بمعدل (5/4)، جدول رقم (5).

التجربة تم حقنها بعقار Doxorubicin.

خلاصة القول: إن عشبة جذور الجنسنغ قامت بتحفيز غير طبيعي في إنتاج الهرمونات الجنسية وذلك عن طريق تحفيز الغدة النخامية لهرموني (F.S.H and LH) فضلاً عن تشابهها في بنيتها مع المعقد الطبيعي محفزاً بذلك المستقبلات الخلوية بدلاً من المعقد الطبيعي؛ كل هذا قاد لتعويض النقص في الهرمونات المبيضية الناتجة من سمية الجرعات الكيميائية مانعاً بذلك دخول المبيض في مرحلة اضطراب مبيض بدئي أو وصول إلى سن اليأس المبكر.

## 6. الاستنتاجات

- على الرغم من التأثير الإيجابي للعلاجات الكيميائية في القضاء على الخلايا الورمية، نجد أن تأثيره يتجاوز الخلايا السليمة خاصة الخلايا التكاثرية كـالخلايا الحويصلات المبيضية، مؤثرة بذلك في النشاط المبيضي تتمثل بخلل في الهرمونات المبيضية.
- تكمن قمة الاضطرابات الهرمونية في الزمن الثاني أي بعد مرور ثلاثة أيام من حقن العقار إذ تصل بعض حالاتها إلى سن اليأس المبكر، لكنها تبدأ في التراجع بعد مرور أكثر من عشرة أيام من الحقن نتيجة استقلاب العقار وطرحه خارج الجسم بأشكال متعددة، مع بقاء تأثيره سارياً في المبيض مانعاً وصوله إلى التعافي التام أو الوصول إلى طور الإباضة، وذلك نظراً لاستمرار التأثير السبي للعقار.
- يكمن نجاح عشبة جذور الجنسنغ من خلال ما تملكه من عناصر فعالة (saponine, glycosides, Ginsenoside) تعمل على معالجة الاضطرابات الهرمونية التي يُحدثها العقار، من خلال:
  - تحفيز غير طبيعي لخلايا الحائنة للمناسل الموجودة في الغدة النخامية لزيادة إفراز هرموني (F.S.H and LH) وبدورها تحرض بشكل أكبر على إنتاج الهرمونات المبيضية (Progesterone and Esteroidal).
  - تحفيز المورثات المسؤولة عن إنتاج الهرمونات المبيضية من خلال محاكاة مستقبلاتها بدلاً من المعقدات الأصلية.

## 7. التوصيات

ننصح بتناول جذور عشبة الجنسنغ قبل المعالجة بالجرعات الكيميائية لتلافي الاضطرابات الهرمونات الجنسية مانعاً بذلك من وصول المبيض إلى حالة الاضطراب المبيضي البدئي أو الوصول إلى سن اليأس المبكر ومن ثم المحافظة على معدل الخصوبة.

## نبذة عن المؤلف

أنس عبد الوهاب طويلة

قسم العلوم الأساسية، كلية طب الأسنان، الجامعة الوطنية الخاصة، حماد، سوريا، anas.taweelth@wpu.edu.sy، anastaweelth83@gmail.com، 00963941895933

د. طويلة، سوري، دكتوراه (جامعة حلب)، دُرِس في العديد من الجامعات السورية الحكومية، وعدد من الجامعات الخاصة، له العديد من الأبحاث المنشورة في مجلات دولية؛ منها (International Journal of Pharmaceutical Care & Health)، والعديد من الأبحاث المنشورة في مجلات محلية وعربية؛ منها جامعة الملك عبدالعزيز، شارك في العديد من المؤتمرات متحدثاً، له مؤلفان جامعان، والعديد من المشاركات في الأنشطة المتنوعة؛ كالتدوات، والمقابلات التلفزيونية، عضو تحرير مجلة (Journal of International Case Reports)، وباحث أكاديمي بجمعية (Academia)، رقم (ORCID): 5246-1304-0009-0009، (Google Scholar) [https://scholar.google.com/citations?user=m3qgo\\_AAAAA&hl=ar](https://scholar.google.com/citations?user=m3qgo_AAAAA&hl=ar)

## المراجع

- الجمال، بشار. (2010). إدارة الغذاء والدواء ودورها في تنظيم الدواء. *مجلة عمان الطبية*، 12(6)، بدون أرقام صفحات.
- حديدي، سيد. (1995). *فيزيولوجيا الغدد الصم*. دمشق: دار طلاس.
- حسين، محمد. (2009). *الجديد في الطب البديل*. حلب: دار الحافظ للكتاب.
- دهيمش، أحمد صالح. (1997). *مفردات النباتات الطبية وطرق المعالجة بها*. دمشق: دار

على الرغم من أن التحلل في الخلايا الجنسية بين المجموعتين الرئيسيتين (D and G+D) كان تحللاً متقارباً إذ أوضحت دراسة نسيجية سابقة لنا Taweelth (2019) دارت حول مقارنة قدرة أي من الجرعتين الوقائيتين العسل أو الجنسنغ في حماية الخلايا الجنسية من تأثير أحد العلاجات الكيميائية، لنتبين أن عشبة الجنسنغ كان لها الدور الأضعف في ذلك.

أما الأسباب التي قادت هذا التحسن في النشاط الهرموني للإناث المجرعة بالجنسنغ هو ما تمتلكه جذور عشبة الجنسنغ من عناصر فعالة تعمل على تحفيز اصطناع هذه الهرمونات، حيث إن هذه الجذور تحتوي من عناصر فعالة كـ Saponine and Glycosides وعلى معقدات (من 3-OH إلى 17-OH)، (Tian *et al.*, 2008; Heli *et al.*, 2009; Aljamil, 2010; Gaedert, 2011; Maria *et al.*, 2022) التي من خلالها لعبت دوراً بشكل غير اعتيادي في تحفيز هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية Pituitary Gland منشطةً بذلك بشكل أكبر خلايا دلتا الأساسية الحائنة للمناسل Gonadotrophs Cells التي تنتج الهرمون الحاث لتطور الحويصلات F.S.H، وهرمون الليوتيني أو ما يسمى هرمون الإباضة L.H، وهما اللذان بدورهما يؤديان إلى زيادة تحريضية وفقاً لآلية التغذية الراجعة الإيجابية Feed-back Positive على الحويصلات المبيضية المنتجة لهرموني الاستراديول Esteroidal والبروجسترون Progesterone مُستدعياً بذلك تعويض النقص الهرموني الناتج من سمية العقار؛ فضلاً عن ذلك أن جذور عشبة الجنسنغ تمتلك عناصر أخرى فعالة تدعى أحماض Ginsenoside وأهمها حمض Rh1 الذي بدوره يرتبط بأحد مستقبلات الاستروجينية بتا  $\beta$  في الغشاء البلاسي في الخلايا الحويصلية مما يحث على تحفيز المورثة المسؤولة عن اصطناع هرمونات الاستروجينات لتشكيل mRNA فينشطه بدلاً من المعقد الحقيقي الطبيعي لينتج عند ترجمته في Ribosomes هرمونات الاستروجينات ومنها هرمون الاستراديول بالتالي زيادة غير اعتيادية في هذا الهرمون، وكذلك الأمر في هرمون البروجسترون (Lee *et al.*, 2003)؛ إضافة إلى وجود تشابه بين Ginsenosides الجنسينوسيدات في بنية المعقد مع هرمونات للاستروجينات Oestrogens بنظائرها المختلفة (الاستراديول Steroidal، الاستراديول Esteroidal) (Gao *et al.*, 2009).

ما يؤكد ذلك هو وجود حالات فرط نشاط في هرموني LH وF.S.H في مجموعة شاهد الجرعة الوقائية عشبة جذور الجنسنغ جدول رقم (4) إذ نجد أن قيمتها تجاوزت الحد الأعلى في الطور التي تمثله بعد تناولها جذور عشبة الجنسنغ، وهذا يؤكد ما تم تفسيره سابقاً أن الجنسنغ قام بتحفيز بشكل غير اعتيادي لخلايا للفص الأمامي للغدة النخامية المنتجة لهذه الهرمونات Gonadotrophs Cells، وهذا ما يُثبت أن التحفيز غير الاعتيادي هو الذي قام بتعويض النقص الهرمونات الناتج من التأثير السبي للعقار.

تتقارب هذه النتائج مع دراسة أجريت في إحدى مستشفيات لندن من قبل الباحثين (Cunningham *et al.* 2005) لامرأة تم بتر فوق غمدها الرحمي Supravaginal واستئصال رحمها Ovariotomy بشكل الكامل، إذ تم إعطاؤها في أثناء فترة المعالجة عشبة الجنسنغ مما أدى إلى عودة تركيز هرمون Oestrogenic لوضعه الطبيعي بعد أن كان متدنياً. وتؤكد دراسة جامعة ألبيني في الولايات المتحدة الأمريكية كلية الطب (2011) أجريت على إناث فئران سليمة (غير محقونة بأي مادة) مفادها أن الجنسنغ قام بنشيط الغدة النخامية وزاد من إفراز هرمونات موجبات القند (Gn-RH)، مما أدى إلى زيادة نشاط الدورة الشهرية وحيويتها عندها؛ وهذا ما أشارت إليه دراسة الباحثين Pak *et al.* (2009) مفادها أن نبات الجنسنغ الكوري الأحمر يقوم بتنظيم تشكل الحوصلات والإباضة في مبايض الجرذان، وذلك من خلال الأثر الذي يحدثه الجنسنغ في الغدة النخامية Pituitary وفي المبيض أيضاً؛ كما تتقارب مع دراسة Jung *et al.* (2011) حول تأثير جذور الجنسنغ في معالجة العقم الذي أحدث بواسطة حقن الجرذان بـ E.V- عبارة عن استراديول مذاب بزيت السمسم للحصول على جرذان عقيمة- إذ لاحظ الباحثون انخفاضاً ملحوظاً في عدد الحوصلات المتحللة مع تقدم في معدل الحوصلات الطبيعية؛ وتنسجم أيضاً مع دراسة سابقة لنا طويلة (2022) حول الدور الذي يمارسه مزيج من العسل والغذاء الملكي مع جذور عشبة الجنسنغ تجاه التأثيرات السمية الدوائية التي تُحدثها العلاجات الكيميائية من رفع النشاط المبيضي لمجموعة من حيوانات

- Korean red ginseng extract in estradiol ovary murine model. *Journal Archives of Pharmaceutical Research*, 32(n/a), 347–52. DOI: 10.1007/s12272-009-1306-y
- Perth, P.L. (2022). *Product Information Adriamycin*. Australia: Pfizer.
- Rose, D. and Davis, T. (2000). Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients. *Journal Cancer-Research*, 40(n/a), 4043–7.
- Samaan, N.A., Deasis, D.N., Buzdar, A.U. and Blumenschein, G.R. (1978). Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Journal Cancer*, 41(6), 2084–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197806)41:6<2084::aid-cnrcr2820410603>3.0.co;2-y
- Shamberger, R., Sherins, R., Ziegler, J., Glatstein, E. and Rosenberg, S. (2001). Effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on ovarian function in women undergoing treatment for soft tissue sarcoma. *Journal Natl Cancer, Inst*, 67(6), 1213–8.
- Shima Y. (2000). Quantitative study on the effect of oncostatic toxicity on murine fertility. *Journal Nippon*, 46(7), 589–96.
- Stephanie, S. and Faubion, M.D. (2022). *The Menopause Solution*. U.S.A: Mayo Clinic Press.
- Taweel, A. (2019). Study of toxic effects of adriamycin drug on female sex cells and comparing honey and ginseng ability to treat these effects. *International Journal of Pharmaceutical Care and Health*, 2(106), n/a.
- Taweel, A. (2022). Aldawr alwiyayiyu limazij min aleasal walghidha almalakii mae judhur ushbat aljinsingh aitiyah altaathirat alsmyt aldawayiyat alati tuhdtthha aleilajat alkmyyay (doxorubicin) fi alkhalaya aljnsyt alunhawia 'The protective role of a mixture of honey and royal jelly with ginseng roots against the pharmacological toxicological effects of chemical treatments (doxorubicin) on female sexual cells'. *Researches Journal of Aleppo University, Basic Science Series*, n/a(155), n/a. [in Arabic]
- Taweel, A. and Kassem, M. (2014). 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. *Science Journal of King Abdul Aziz University*, 25(2), 89–121. DOI: 10.4197/Sci.25-2-6
- Taweel, A. and Kassem, M. (2015). The role of honey with royal jelly in protecting the graafian follicles from the toxicity of the adriamycin drug. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(4), n/a.
- Taweel, A., Kassem, M. and Basal, A. (2013). Dirasat tathir eaqar adriamycinealaa albinyat alnasijiat liljaribatalnaadajat fi mabayid alhamistar alsuwri 'The adriamycin effect on the histological structure of the mature follicles in the ovaries of the Syrian hamster'. *Researches Journal of Aleppo University, Basic Science Series*, n/a(91), n/a. [in Arabic]
- Taweel, A., Kassem, M. and Khanji, Y. (2010). Study of the effect of Adriamycin on the graafian follicles and oocytes in albino mice and compare it with sexual activity in women taking this drug. *Science Journal of King Abdul Aziz University*, 22(2), 217–50. DOI: 10.4197/sci.22-2-17
- Tian, M., Man, H., Xin, Li, P., Jiang, X., Man, M., Ding, D. and Wen, J. (2008). Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 on ovarian cancer metastasis. *Journal Chinese Medical*, 121(15), 1394–17. DOI: 10.1097/00029330-200808010-00012
- Yaho, J. and Mami, K. (2012). Menopausal symptoms comparative effectiveness review of therapies. *Journal Effect Ivehhealthcare, Aheq*, 3(n/a), n/a.
- البترا.  
طويلة، أنس. (2022). الدور الوقائي لمزيج من العسل والغذاء الملكي مع جذور عشبية الجنسنج اتجاه التأثيرات السمية الدوائية التي تُحدثها العلاجات الكيميائية (Doxorubicin) في الخلايا الجنسية الأنثوية. *مجلة البحوث بجامعة حلب: سلسلة العلوم الأساسية*، بدون رقم مجلد(155). بدون أرقام صفحات.  
طويلة، أنس، قاسم، محمود وبصل، علي. (2013). دراسة تأثير عقار (Adriamycin) على البنية النسيجية للجريبات الناضجة في مبايض الهامستر السوري. *مجلة البحوث بجامعة حلب: سلسلة العلوم الأساسية*، بدون رقم مجلد(91). بدون أرقام صفحات.  
Ahmad, N., Gupta, P. and Cicogrg, K. (2009). Sub-acute toxicity or cypermethrin in rats. *Journal Environ Biol*, 10(3), 309–17.  
Aljamal, B. (2010). Ildarat alghidha wadawruha fi tanzim aldawa 'The food and drug administration and its role in drug regulation'. *Amman Journal of Medicine*, 12(6), n/a. [in Arabic]  
Andreeva, E., Borovskaia, T., Fommina, T. and Filippova, M. (2002). Late effects of damaging action of doxorubicin on reproductive system and progeny of rats. *Journal Antibiotics and Chemotherapy*, 37(5), 32–34.  
Baquiran, D. and Gallagher, J. (1998). *Lippincott's Cancer Chemotherapy*. Philadelphia: Lippincott, Handbook.  
Basch, E.M. and Ulbricht, C.E. (2005). *Natural Stand Herb and Supplement*. Mosby St., U.S.A: Louis, Handbook.  
Borovskaya, T.G. and Goïdberg, E.D. (2000). Effects of anthracyclines on reproductive function in rats. *Journal Boil and Med.*, 130(11), pages1066–8. DOI: 10.1007/BF02688180  
Bronson, F.H. and Macmillan, B. (2012). 7 - Hormonal Responses to Primer Pheromones in pheromones and reproduction in mammals vandenbergh. *Journal Academic Press*, n/a(n/a), 175–97. DOI: 10.1016/B978-0-12-710780-6.50013-3  
Cunningham, J., Sharman, V., Hawkes, A.P., Goodwin, F.J. and Marsh, F.P. (2005). Oestrogen-like effect of ginseng. *Journal British Medical, Department of Nephrology, the London Hospital*, 281(25), n/a.  
Desaulniers, J. (2011). *Gynecologist, Menopause*. Canada: Centre Hospitalier Fleury in Le Collège Québec.  
Dhimish, A.S. (1997). *Mufradat Alnabatat Altibiyat Waturuq Almuealajat Biha 'Vocabulary of Medicinal Plants and Methods of Treatment'*. Damascus: Petra House. [in Arabic]  
Gaeddert, A. (2011). *Healing Immune Disorders Natural Defense- Building Solutions*. California: North Atlantic Books Berkeley.  
Gao, Q.G., Chen, W.F., Xie, J.X. and Wong, M.S. (2009). Ginsenoside Rg1 protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in neuroblastoma SK-N-SH cells via IGF-1 receptor and estrogen receptor pathways. *Journal Neurochemistry*, 109(5), 1338–47. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06051.x  
Guyton, A.C. (1991). *Textbook of Medical Physiology*. U.S.A: W.B. Saunders.  
Hadidi, S. (1995). *Fizyulujia Alghudad Alsumu 'Endocrine Physiology'*. Damascus: Dar Tlass. [in Arabic]  
Heli, J., Roy, P. and Kalicki, R. (2009). Ginseng. *Journal Pennington Nutrition Series, Division of Education from Pennington Biomedical Research Center, in Baton Rouge, Louisiana*, n/a(8), n/a.  
Husayn, M. (2009). *Aljadid Fi Altibi Albadil 'New in Alternative Medicine'*. Aleppo: Al Hafez House for Books. [in Arabic]  
Jeffrey, D. (2000). *PDR for Herbal Medicines*. Canada: Published by Medical Economics Company.  
Jung, J.H., Park, H.T., Kim, T., Jeong, M.J., Lim, S.L., Nat, S.Y., Cho, I.H., Kang, S.S., Moon, C.J., Kim, J.C., Kim, S.H. and Bae, C.S. (2011). Therapeutic effect of korean red ginseng extract on infertility caused by polycystic ovaries. *Journal Ginseng Research*, 35(2), 250–5. DOI: 10.5142/jgr.2011.35.2.250  
Lee, Y.J., Jin, Y.R., Lim, W.C., Ji, S.M., Choi, S., Jang, S. and Lee, S.K. (2003). A ginsenoside-Rh1 a component of ginseng saponin activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 84(4), 463–8. DOI: 10.1016/S0960-0760(03)00067-0  
Leung, L.W. and Tsai, W.A. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Journal Chinese Medicine*, 5(20), n/a. DOI:10.1186/1749–8546-5–20  
Lowry, W. (2007). Unwanted effects of cytotoxic drugs bibliographic citation. *Journal Prescriber's*, 10(n/a), 132–4.  
Maria, A.P., Monica, M., Luigi, S., Ioannis, A.C. and Lucrezia, B. (2022). Ancient herbal therapy: A brief history of Panax ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 47(3), 359–65. DOI:10.1016/j.jgr.2022.03.004  
Mosby, S. (2006). *Book of Herbs and Natural Supplements*. 3<sup>rd</sup> edition. London: Skid More-Roth.  
Pak, S.C., Kim, S.E., Oh, D.M., Shim, K.M., Jeong, M.J., Lim, S.C., Nah, S.Y., Park, S.H., Kang, S.S., Moon, C.J., Kim, J.C. and Kim, S.H. (2009). Effects