

دور سم النحل في تعديل التغيرات الوظيفية التي يحدثها تثبيط نشاط الغدة الدرقية المستحث  
بالكاربيمازول في الجرذان البيضاء الحوامل  
هناء ابوجبل\*، مها مؤمنه\*\*، حنان المعلا\*\*

\*كلية العلوم والدراسات الإنسانية بالخرج، جامعة سلمان بن عبد العزيز  
\*\*كلية العلوم، قسم الأحياء، جامعة الأميرة نوره بنت عبدالرحمن

### الملخص

**الهدف من البحث:** استخدمت في هذه الدراسة الجرذان البيضاء من جنس *Wistar wistar* وكان عددها 60 من إناث الجرذان البيضاء الناضجة *Mature Female Albino Rats* و30 من ذكور الجرذان البيضاء *Male Albino Rats* (من أجل التزاوج)، ولقد تم التأكد من الحمل بإجراء المسحة المهبلية، وتم تقسيم حيوانات التجارب إلى مجموعتين رئيسيتين: المجموعة الأولى وهي المجموعة التجريبية الضابطة حيث تم حقن الجرذان الحوامل لهذه المجموعة بالماء المقطر (المادة المذيبة لسم النحل وعقار الكاربيمازول) في التجويف البريتوني بمقدار 1 مل/200 جم من وزن الجسم من اليوم الأول وحتى اليوم الثامن عشر من الحمل، أما المجموعة الثانية فهي مجموعة الحيوانات المعاملة والتي قسمت إلى ثلاث مجموعات وهي المجموعة الأولى والمعاملة بعقار الكاربيمازول عن طريق الفم وهذه قسمت إلى مجموعتين مجموعة معاملة بجرعة 2 مجم/200 جم من وزن الجسم والأخرى بجرعة 3 مجم/200 جم من وزن الجسم، أما المجموعة الثانية من الحيوانات المعاملة هي المجموعة المعاملة بسم النحل في التجويف البريتوني بجرعة مقدارها 0.6 مجم/200 جم من وزن الجسم في الأيام 2،3،4،7،8،9،10،11،12،15،16، أما المجموعة الثالثة فهي مجموعة العلاج والتي عوملت فيها الحيوانات بسم النحل بعد ساعة من الحقن بالكاربيمازول في الأيام المحددة كما هو موضح مسبقاً، ولقد أوضحت نتائج الدراسات الوظيفية الخاصة بمكونات الدم في الأمهات الحوامل أن معاملة الأمهات الحوامل بالكاربيمازول بجرعته أدت إلى حدوث انخفاض ذو دلالة إحصائية ( $p < 0.01$ ) وكذلك ذو دلالة إحصائية ( $p < 0.001$ ) في محتوى البروتين الكلي في المصل (على التوالي) وحدث انخفاض ذو دلالة إحصائية ( $p < 0.001$ ) في محتوى الألبومين وكذلك مستوى هرموني  $T_4$  و  $T_3$  في المصل مقارنة بالمجموعة الطبيعية، وظهر ارتفاع معنوي عالي جداً  $p < 0.001$  في محتوى الجلوبيولين في المصل وكذلك ظهر هذا الارتفاع في معدل نشاط انزيمي  $ASAT$  و  $ALAT$  بالمقارنة مع المجموعة الطبيعية، ولكن بعد العلاج بسم النحل حدث تحسن ملحوظ وواضح في المعايير الوظيفية السابقة.

### المقدمة

الغدة الدرقية واحدة من الغدد الصماء الهامة في الجسم، وبالرغم من أنها غير أساسية للحياة (حيث يمكن عند استئصالها الاستغناء عنها بما هو محضر طبياً) إلا أن هرموناتها لها تأثير وظيفي وكميحيوي Biochemical Effect على معظم أجزاء الجسم، كما أن الوظائف الطبيعية لهرموناتها مهمة لأداء الوظائف التناسلية في الذكور والإناث كما أن لها دوراً في النضج الجنسي (Fawzy,2002)، وتعتبر أمراض الغدة الدرقية أكثر شيوعاً في الإناث عن الذكور (Speroff et al., 1994) ، كما أن نقص هرموناتها في النساء والأطفال يؤدي إلى أضرار كبيرة في الخصوبة (Garber, 1997; Alkafajei et al., 2012) .

وترجع أهمية الغدة الدرقية إلى أنها الغدة الصماء الأولى التي تتكون في جنين الإنسان ما بين الأسبوع الثالث والرابع من الحمل ، ويبدأ إنتاج المادة الغروية داخلها في الحويصلات بين الأسبوع العاشر والثاني عشر من الحمل ، كما تبدأ الغدة في أداء وظائفها بعد الشهر الثالث

(Nilsson 2011; McElbatton , 2003; Fagman (

قد يحدث أثناء الحمل ارتفاع زائد في نشاط الغدة الدرقية وذلك بسبب متطلبات الأيض وزيادة هرمون الثيروكسين (T<sub>4</sub>) Thyroxin المصاحب بزيادة في هرمون الإستروجين Estrogen وزيادة في معدل هرمون الثيروكسين المرتبط بالجلوبيولين (TBG) Thyroxin Binding Globulin (Fawzy, 2002).

ولقد بين الباحثون الدور الخطير الذي تلعبه الأدوية التي تعطى لمدة طويلة لعلاج زيادة

هرمونات الغدة الدرقية في التغيرات التي تحدث في الأم الحامل وأجنحتها

(Robert et al., 2001 ; De Swiet, 2002 ; Abduljabbar and Afifi,2012 )

ومن هذه الأدوية عقار الكاربيمازول (CA) Carbimazol، وهو يستخدم في علاج زيادة نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل أو كعلاج قبل استئصال الغدة الدرقية أو في حالة الإفرازات السامة للغدة ، وقد وجد الباحثون أن هذا الدواء يؤدي إلى نقص هرمونات الغدة الدرقية، مما يؤدي لحدوث أعراضاً جانبية خطيرة على الحمل والرضاعة

(Loh andChee,1999; Kamath et al., 2001; Diav-Citrin and Ornoy, 2002 ; ). et al.,2008 ; Hallengren et al.,2009 van Wijk McElbatton, 2003;

على الرغم من دخولنا الألفية الثالثة إلا أن الكثيرين يتطلعون للعودة إلى الماضي للبحث عن طرق علاج بديلة ، ويعد العلاج بسم النحل Bee venom من العلاجات القديمة التي لا تزال تستخدم حديثاً (Teichfischer, 2010) .

حيث يستعمل العلاج بسم النحل في الحالات المرضية عندما تفشل الوسائل الطبية الأخرى في علاجها (Klinghardt , 1999; Kapoor,2012 ;Oršolić,2012) حيث ثبت أن له دوراً فعالاً في علاج بعض الأمراض التي تلازم مرض الإيدز (Lubke and Garon , 1997) وفي علاج مرض باركنسون (Cho et al.,2012; Chung et al.,2012 بالإضافة الى علاج أنواع متعدّدة من أمراض السرطان (Liu et al., 2002) ومنها

سرطان الثدي Breast Cancer وسرطان المبيض ovarian cancer  
(Orsollic , 2003; Attia et al., 2009 ; Park et al.,2012 ).  
وثبت أن سم النحل له فاعلية كبيرة جداً في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا (Bollinger et al., 2004 ; Raghuraman and Chattopadhyay , 2004)  
كما أثبتت(Choi et al.,2003) أن سم النحل علاج فعال في حالة ندرة اللبن (نقص إفراز الحليب) Oligogalactia بعد الولادة.  
وتهدف الدراسة الحالية إلى معرفة الدور الذي يلعبه سم النحل في ضبط مستوى انزيمي (ALAT&ASAT) وكذلك هرموني (T3&T4) ومحتوى البروتين الكلي والألبومين والجلوبولين في مصل الدم في الأمهات الحوامل.

#### المواد والطرق

استخدمت في هذه الدراسة إناث الجرذان البيضاء البالغة Albino Rats من جنس *Wistar wistar* والتي تتراوح أوزانها من 180-200 جرام وبلغ عددها 60 من إناث الجرذان العذاري وعدد 30 جرد ذكر بالغ من أجل التزاوج وتم توزيع الحيوانات في أقفاص خاصة مزودة برضاعات لشرب الماء في غرفة متجددة التهوية تخضع للعوامل الطبيعية من رطوبة (34%) وضوء وحرارة ( $25 \pm 2$ ) ، وقدم للحيوانات الغذاء المناسب وهو علف حيوانات التجارب (مكعب 472) من إنتاج مصنع اراسكو للأعلاف ، كما استخدم عقار الكاربامازول لمعاملة حيوانات التجارب بجرعتين مقدارهما 2&3مجم/200جم من وزن الجسم عن طريق الفم كمحلول مائي(Fawzy,2002) ، أما المادة المعالجة

وهي سم النحل من نوع Apis Mellifera والذي يعتبر أفضل أنواع سم النحل (Hussein et al., 2001) من إنتاج شركة Sigma الأمريكية وهو عبارة عن بودرة تم اذابة كل 1مجم منها في 1مل من الماء المقطر (Kim et al. , 2004) ويتم الحقن داخل التجويف البريتوني بجرعة مقدارها 0.6مجم/200جم من وزن الجسم (Liu et al., 2002) ويتم تحديد الدورة الشبقية قبل التلقيح عن طريق عمل مسحة مهبلية Vaginal Smear ويتم وضع كل اثنان من اناث في المرحلة قبل الشبقية مع ذكر في اقفاص التربية طوال الليل وفي الصباح يتم عمل المسحة المهبلية للأستدلال على حدوث التلقيح ويتم حساب بداية الحمل ، وفي جميع المجموعات يتم تخدير الأمهات الحوامل باستخدام الكلوروفورم في اليوم 19 من الحمل ويتم تشريحها وسحب الدم من القلب مباشرة بواسطة حقنة معقمة ومن ثم وضع الدم في أنابيب طرد مركزي ويتم استخلاص المصل من خلال تعريض الأنابيب للطرد المركزي عند 5000 لفة/دقيقة لمدة نصف ساعة (Bauer et al. ,1968) ومن ثم يتم عمل القياسات الفسيولوجية المطلوبة وهي قياس مستوى هرمونات الغدة الدرقية T3&T4 وتقدير محتوى البروتين الكلي وتقدير محتوى الألبومين والجلوبولين في المصل كما يتم تقدير نشاط انزيمات الكبد (ALAT&ASAT) في مصل الدم للأمهات الحوامل.

#### النتائج

لقد أوضحت الدراسات الوظيفية الخاصة بمكونات الدم في الأمهات الحوامل ما يلي :  
أدت معاملة الأمهات الحوامل بالكاربامازول بجرعتيه إلى حدوث انخفاض ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.01$ ) وكذلك ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.001$ ) في محتوى

البروتين الكلي في المصل على التوالي (شكل بياني رقم 1) ، كما حدث انخفاض ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.001$ ) في محتوى الألبومين (شكل بياني رقم 2) وكذلك في مستوى هرموني (T3&T4) في المصل مقارنة بالمجموعة الطبيعية (أشكال بيانية رقم 4&5) ، ومن ناحية أخرى حدث ارتفاع ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.001$ ) في محتوى الجلوبيولين في المصل ((شكل بياني رقم 3) وفي معدل نشاط إنزيمي (ALT&AST) مقارنة بالمجموعة الطبيعية (أشكال بيانية رقم 6&7) ، أما بعد العلاج بسم النحل فقد كان هناك تحسنا واضحا في المعايير الوظيفية السابقة الذكر .

#### المناقشة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية أثر عقار الكاربامازول في خفض مستوى هرمونات الغدة الدرقية وكان الانخفاض عالي جدا ( $P < 0,001$ ) وهذا يتفق مع نتائج الدراسات السابقة

**Taurog (1991); Fawzy (2002); Bal et al., (2005); Borgel et al., (2005) and Jayapaul et al., (2006)** والذين أكدوا أن عقار الكاربامازول يعمل على خفض مستوى هرمونات الغدة الدرقية بسبب تدخله في التكوين الحيوي للهرمون الدرقي في الغدة الدرقية بالتدخل في أكسدة أيونات اليود ومجموعات يود الثيوسين حيث أن الميثيمازول الناتج عن أيض الكاربامازول يمنع أكسدة اليود أو يود الثيوسين وبالتالي يمنع تكوين الهرمونات الدرقية وهذا يتفق مع الدراسة الحالية ، كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية أن استخدام عقار الكاربامازول يؤدي إلى زيادة مستوى انزيمات الكبد ALT&AST في أمصال الجرذان الحوامل وتتفق

نتائج الدراسة الحالية مع دراسات سابقة

**Kontoleon et al. (2002); Aoo et al . (2003) and Khoo et al . (2003).**

أكدوا أن عقار الكاربامازول يتسبب في حدوث التهاب في الخلايا الكبدية وزيادة في نفاذية أغشيتها نتيجة الدمار الذي حل بها وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، كما اتضح من خلال هذه الدراسة أن استخدام عقار الكاربامازول أدى إلى نقص مستوى البروتينات الكلية والألبومين في مصل الدم وزيادة مستوى الجلوبيولينات من جهة أخرى وهذا يتفق تماماً مع نتائج الدراسات السابقة

**(Abu Gabal et al . ,1994 ; El-Naggar et al. ,1996 ; Fawzy,2002 ; Clara et al., 2003; Khoo et al ., 2003) .**

ويمكن تبرير ذلك النقص في مستوى البروتينات الكلية والألبومين بالضرر الذي لحق بالكبد والتي تعتبر مقر تصنيع البروتينات في الجسم وهذا يتفق مع ما أكده عدد من الباحثين

**Konoleon et al., 2002; Aoo et al., 2003; Abe et al., 2007)** حيث أكدوا أن الكاربامازول تسبب في نخر الخلايا الكبدية وتضخم الكبد ، كما عزی بعض الباحثون الخلل الحادث في الخلايا الكبدية وموت الخلايا إلى حدوث خلل في الأيض الخلوي لهذه الخلايا والذي ينتج عنه تثبيط تكوين البروتين في الخلايا الكبدية .

كما أكد كثير من الباحثين أن التأثيرات السلبية على البروتينات والألبومين والجلوبيولين يمكن تفسيرها بوجود كميات خطيرة من الجذور الحرة مما يحدث خلل في تشفير المادة الوراثية في الخلية

(Clerc *et al.*, 2001) حيث أن لسم النحل فاعلية

كبيرة جدا في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا

(Bollinger *et al.*, 2004 ; Raghuraman and Chattopadhyey, 2004)

كما برر (Bollinger *et al.* (2004) الدور الذي

يلعبه سم النحل في تعديل التغيرات في أغشية الخلايا

بتعديل تفاعلات البروتينات الدهنية التي تدخل في

تكوين هذه الأغشية وذلك لوجود مادة الميليتين في

تركيبه.

شكر خاص

هذا البحث مدعم من مدينة الملك عبد العزيز للعلوم

والتقنية KACST بمنحة رقم (أط 116-14) .

(Nakagami *et al.* , 2003).

ومن جانب آخر أثبتت نتائج الدراسة الحالية الدور

البارز الذي يلعبه سم النحل كعلاج فعال لعلاج

التغيرات الوظيفية السلبية التي تسبب بها تثبيط نشاط

الغدة الدرقية بالكاربامازول، ومن المحتمل أن الدور

العلاجي لسم النحل في الدراسة الحالية سببه فعله

المضاد لعقار الكاربامازول وما أحدثه من دمار

للخلايا سواء في الخلايا الكبدية متسببا في تلف

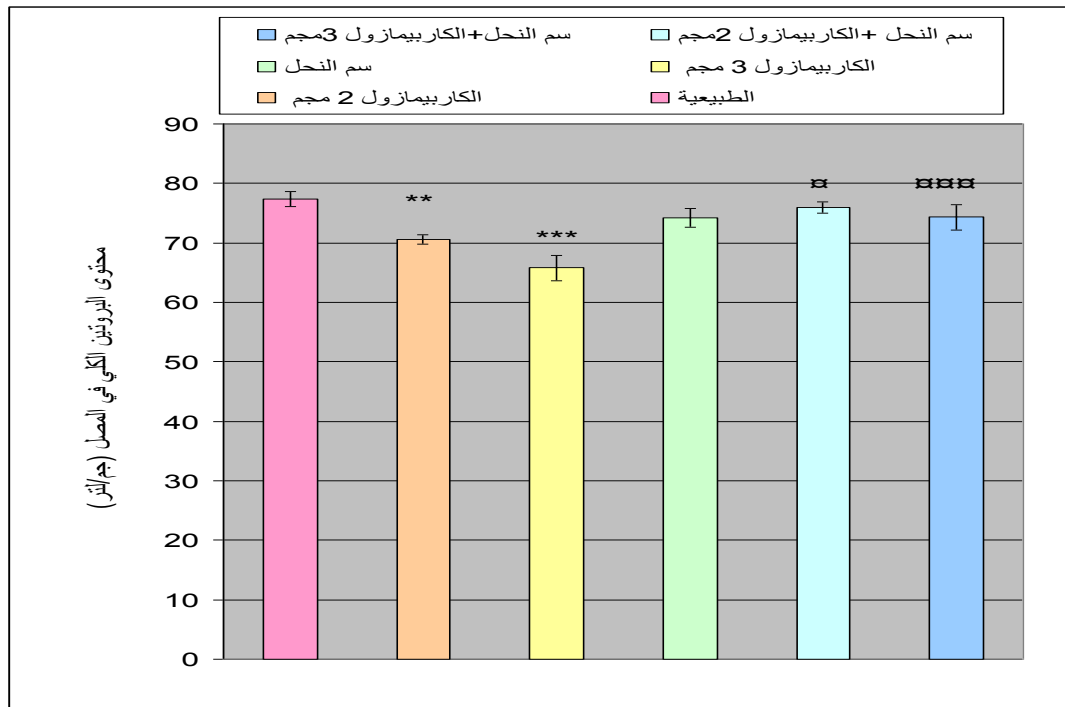
اغشيتها وخروج الإنزيمات من خلالها بصورة غير

طبيعية وارتفاع مستواها في مصل الدم في الأمهات

الحوامل وهذا يتفق مع ما أثبتته

(Aoo *et al.* (2003) أو من خلال تأثيره على

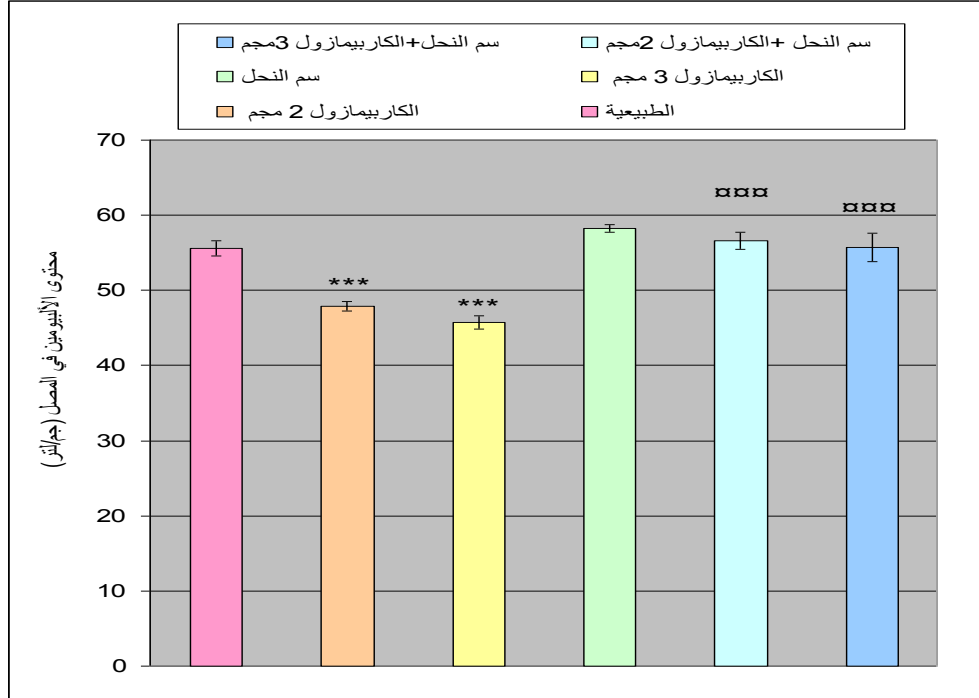
التركيب النسيجي للغدة الدرقية



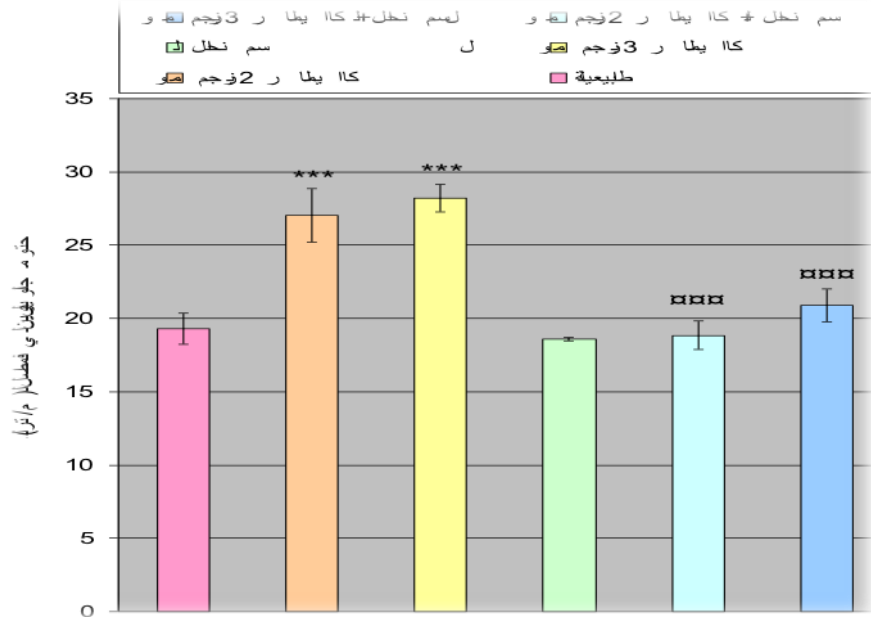
شكل بياني رقم (1): توضح محتوى البروتين الكلي في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في

المجموعات المختلفة.

هناء ابوجيل ، مها مؤمنه و حنان المعلا



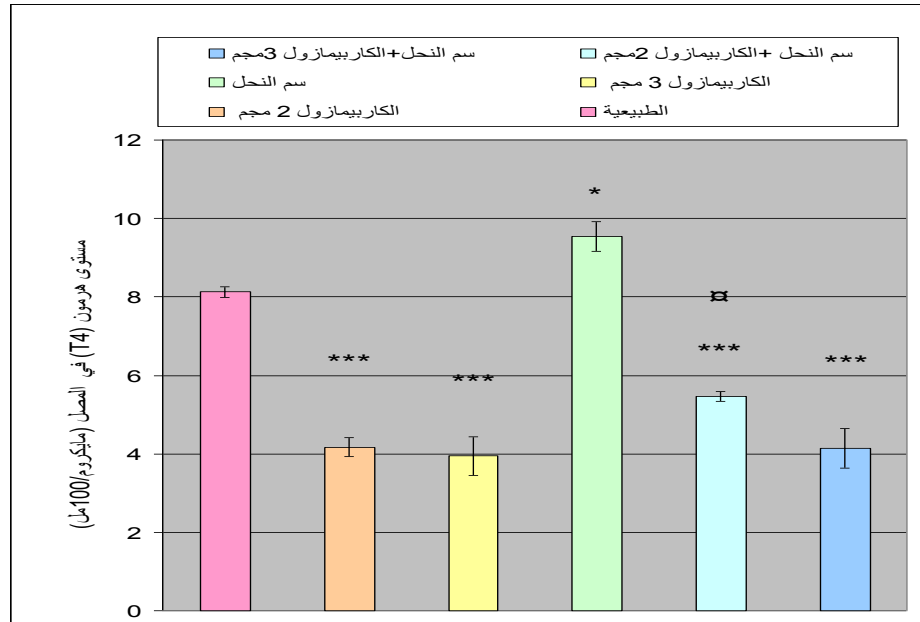
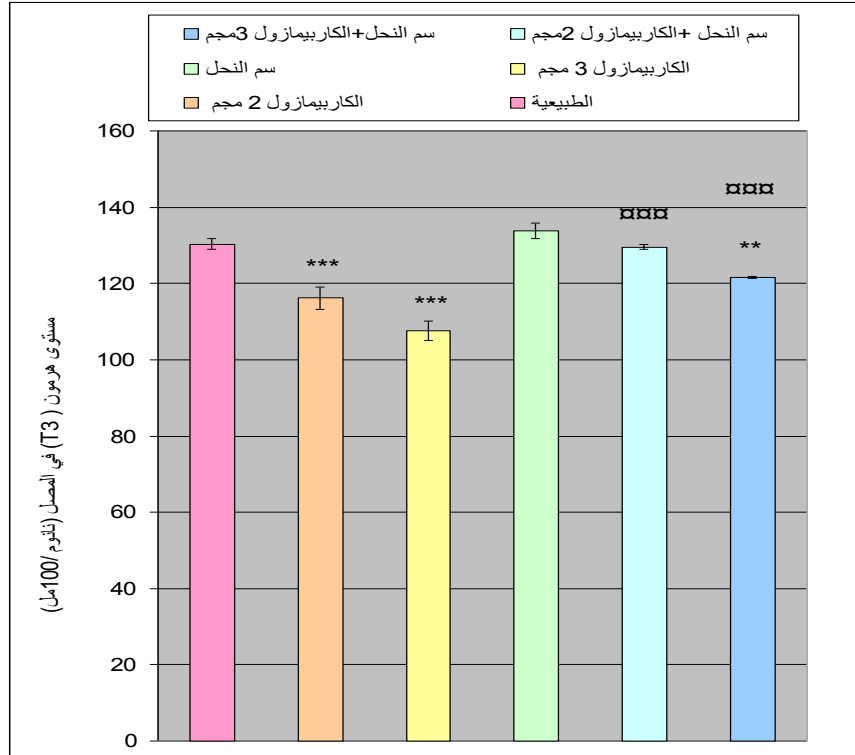
شكل بياني رقم (2): توضح محتوى الألبومين في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في المجموعات المختلفة.



شكل بياني رقم (3): توضح محتوى الجلوبيولين في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في المجموعات المختلفة.

دور سم النحل في تعديل التغيرات الوظيفية...

شكل بياني رقم(4): توضح مستوى هرمون (T3) في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في المجموعات المختلفة.

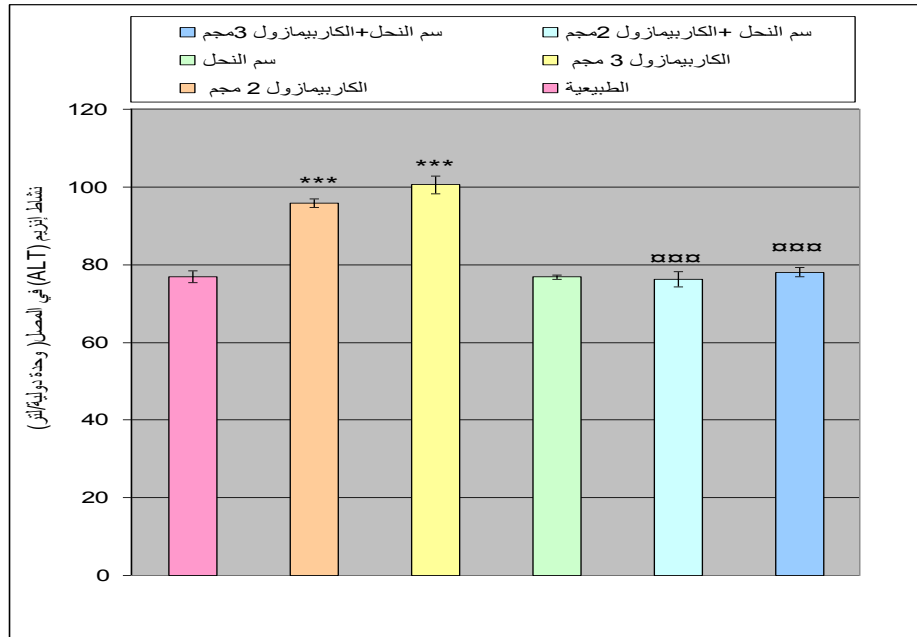


شكل بياني رقم (5): توضح مستوى هرمون (T4) في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في المجموعات المختلفة.

هناء ابوجيل ، مها مؤمنه و حنان المعلا



شكل بياني رقم(6): توضح مستوى انزيم (AST) في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في



المجموعات المختلفة.

شكل بياني رقم(7): توضح مستوى انزيم(ALT) في مصل الدم للجرذان الحوامل في اليوم ال19 للحمل في

المجموعات المختلفة.



## المراجع

- Abduljabbar M A and Afifi A M (2012):** Congenital hypothyroidism. [Journal Article, Review]. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 25(1-2):13-29.
- Abe K, Saito H, Takahashi A, Rai T, Takiguchi J, Kanno Y. Monoe K and Ohira H (2007 ):** A case of acute hepatitis associated with Basedow's disease. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 104 (1):52-56.
- Abu Gabal H, Eid F and Gaber S (1994):** Combined effect of radiation and polyrin insecticide on the development of rat embryo. *Egypt.J.Rad.Sci.Appl.*, 7(2):221-238.
- Alkafajei A, Amarin Z, Alazaizeh W, Khader Y, Marji M (2012):** Prevalence and risk factors for hypothyroidism in Jordanian women: comparison between different reference ranges. *East Mediterr. Health J.*, 18(2): 132-136.
- Aoo C, Iol N, Cm I, Twh S and Cl L (2003):** Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil treatment for Hong Kong Med.J., 9:377-380.
- Attia W Y, Gabry M S, El-Shaikh K A, Othman G A (2009):** Melittin, an active ingredient of honeybee venom (*apis mellifera*), as a Potent inhibitor of tumor growth in mice through stimulation of the Immune response. *Egyptian Journal of Natural Toxins*, 6(1): 33-58.
- Bal C S, Kumar A, Chandra P (2005):** Effect of iopanoic acid on radioiodine therapy of hyperthyroidism: long-term outcome of a randomized controlled trial. *J.C.E.M.*, 90 (12): 6536-6540.
- Bauer J, Ackermann P and Tero G (1968):** *Bray's Clinical Laboratory. Methods*, 7<sup>th</sup> ed. the C.V. Mosby Company Saint. Lewis. USA.
- Bollinger J, Diraviyam K, Ghomashchi F, Murray D and Gelb M (2004):** Interfacial binding of bee venom secreted phospholipase A2 to membranes occurs predominantly by a non electrostatic mechanism. *Biochemistry*, 43(42):13293-13304.
- Borgel K, Pohlenz J, Koch H and Bramswig J (2005):** Long-term carbimazole treatment of neonatal nonautoimmune hyperthyroidism due to a new activating TSH receptor gene mutation (Ala428Val). *Horm.Res.*, 64(4): 203-208.
- Cho SY and Shim SR, Rhee HY, Park HJ, Jung WS, Moon SK and Park SU (2012):** Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 18(8):948-952.
- Choi S, Kang S, Bae C, Cho S and Pak S (2003):** Effect of bee venom treatment in sows with oligogalactic postpartum syndrome. *Am.J.Chin.Med.*, 31(1):149-155.
- Chung E S, Kim H, and Bae H (2012):** Neuroprotective effects of bee venom by suppression of neuro-inflammatory responses in mouse model of Parkinson's disease: role of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Brain Behav .Immunol.*, 26(8):1322-1330.
- Clara D, John B, Paul R, Maurice J, Johann N and Jonthan O (2003):** Leukocytoclastic vasculitis and interstitial nephritis with carbimazole treatment .*Nephro. Dial. Transplant.*, 18:429- 431.
- Clerc J, Kahn E and Fragu P (2001):** SIMS evidence that carbimazole enhances spatial heterogeneity of thyroid iodine storage and targeting in a woman with Graves 'disease. *Cell Mo. Biol.*, 47(3):519-527.
- De Swiet M (2002):** *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 4<sup>th</sup>ed. Oxford: Blackwell Science.
- Diav-Citrin O and Ornoy A (2002):** Teratogen update methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratol*, 65:38-45.
- El-Naggar A, Abdel-Wahed M, Abdel-Aziz S and Abdel-Gawad I (1996):** Radiation effects on pregnant rats . Morphological changes during pregnancy in rats under effect of  $\gamma$ -rays. 6 th Conference of Nuclear Sciences and Applications, Cairo, Egypt.
- Fagman H, Nilsson M (2011):** Morphogenetic of early thyroid development. *J Mol Endocrinol.* : 46 (1): 33-42.
- Fawzy M (2002):** Increased risk of fetal anomalies following maternally induced hypothyroidism in female albino rats. Ph.D. Thesis, Faculty of Science, Cairo Univ.
- Garber J (1997):** Thyroid disorders and reproduction. In :*Infertility: A Comprehensive Text.*, Ed.by Seibel, M.Appelton and Lange, Norwalk, Connecticut /LOS Altos, California, 171-185.
- Hallengren B, Lantz M, Andreasson B and Grennert L(2009):** Pregnant women on thyroxin substitution are often dysregulated in early pregnancy. [Clinical Trial, Journal Article Research, 19(4):391-394.
- Hussein A A, Nabil Z I, Zalat S M and Rakha M K (2001):** Comparative study of the

venoms from three species of bees: effect on heart activity and blood. *J. Nat. Toxins*, 10(4): 343-357.

**Jayapaul M, Williams M, Davaies D and Large D (2006):** Recurrent painful unilateral gynaecomastia- interactions between hyperthyroidism and hypogonadism. *Andrologia*, 38(1):31-33.

**Kamath B, Rao K and Mayadunne A (2001):** Thyrotoxicosis in pregnancy. *SQU J. for Scientific Research: Medical Sciences*, 3 (2):113-117.

**Kapoor S (2012):** Bee venom therapy: neuro therapeutic benefits besides pain amelioration. *J. Pain*, 13(2):155-166.

**Kim H, Kwon Y, Ham T, Roh D, Yoon S, Kang S, Yang I, Han H, Lee H, Beitz A and Lee J (2004) :** General pharmacological profiles of bee venom and its water soluble fractions in rodent models. *J. Vet. Sci.*, 5(4):309-318 .

**Klinghardt D (1999):** Treatment protocol for bee venom therapy Therapy education. Service Apitronic Services Richmond, B.C., Canada, booklet: 11.

**Kumar C, Leuschner C, Doomes E, Henry L, Juban M and Hormes J (2004):** Efficacy of lytic peptide-bound magnetite nanoparticles in destroying breast cancer cells. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 4(3):245-249.

**Liu X, Chen D, Xie L and Zhang R (2002):** Effect of honey bee venom on proliferation of K 1735 M<sub>2</sub> mouse melanoma cells *in vitro* and growth of murine B 16 melanomas *in vivo*. *J. Pharmacy and Pharmacology*, 54: 1083-1089.

**Loh K and Chee Y (1999):** Pregnancy and the thyroid: A clinical review. *Proceedings of the*

Royal College of Physicians of Edinburgh, 29:204-213.

**Lubke L .and Garon C (1997):** Bee stings as lyme inhibitor. *J. Clin. Infect. Diseases*, 25(1): 48-51.

**McElbatton P (2003):** Drug use in Pregnancy. *Pharmaceutical Journal*, 270:305-307.

**Nakagami H, Takemoto M and Liao J (2003):** NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II- induced cardiac hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 35(7):851-859.

**Oršolić N, Sver L, Verstovsek S, Terzic S and Basic I (2003):** Inhibition of mammary cell proliferation *in vitro* and tumor growth *in vivo* by bee venom. *Toxicol.*, 41(7):861- 870.

**Oršolić N (2012):** Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.*, 31(1-2):173-194.

**Park J H, Jeong Y J, Park K K , Cho H J, Chung I K, Min K S, Kim M, Lee K G, Yeo J H, Park K K and Chang Y C(2010):** Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF-kappa B and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol. Cells*, 29(2):209-215.

**Raghuraman H and Chattopadhyay A (2004):** Influence of lipid unsaturation on membrane-bound melittin: a fluorescence approach . *Biochem. Biophys. Acta.*, 1665 (1-2):29-39.

**Teichfischer P(2010):** Investigations about concept and history of apitherapy--a contribution to complementary alternative medicine . *Wurzburg Medizinhist. Mitt.*, 29:278-313.

**Van Wijk N, Rijntjes E and van de Heijning B J M (2008):** Perinatal and chronic hypothyroidism impair behavioral development in male and female rats . *Experimental Physiology*, 93:1199-1209.

## **The Role of Bee Venom in Ameliorating the Physiological Changes of Carbimazole Induced Hypothyroidism in Pregnant Rats**

**Abu Gabal H\*, Moamena M\*\* and Al Moalla H\*\***

\* College of Science and Humanities, Salman Bin Abdul Aziz University.

\*\*College of Science, Princess Nora Bent Abdul Rahman University.

The present work was planned to investigate the role played by Bee Venom in improving the changes induced by carbimazole in pregnant albino rats and their embryos. A total number of 60 mature virgin female and 30 male *Wistar wistar* albino rats (for fertilization). Pregnancy was ascertained by vaginal smears.

The experimental animals were divided into 2 main groups:

**I- The experimental control group (normal group):** In this group the pregnant rats were injected intraperitoneally by distilled water (the solvent of both carbimazole and bee venom) by dose 1ml/200g. body weight, from day 1 to day 18 of gestation.

**II-The group of treated animals:** this group was divided into 3 subgroups:

**1-The carbimazole group:** this group was divided into 2 subgroups the pregnant rats were orally injected at a dose 2 and 3mg /200g. body weight, daily from day 1 to day 18 of gestation.

**2-The Bee Venom group:** The pregnant rats were intraperitoneally injected with a dose 0.6 mg/200g. body weight at days 2,3,4,7,8,9,10,11,12,15 and 16 of gestation.

**3-The treatment group:** The pregnant rats were intraperitoneally injected with Bee Venom at a dose 0.6 mg/200g. body weight 1 hour after the intraperitoneally injection by the 2 doses of carbimazole (2 and 3mg /200g. body weight). The days of injection for both treatments (Bee Venom and carbimazole ) were as mentioned before .

Carbimazole injection at the 2 doses revealed highly significant and very highly significant decrease of total serum proteins, serum albumin, serum T3 and T4, however carbimazole injection induced very highly increase in serum globulin, serum AST and ALT. Bee Venom treatment showed improvement in all the above mentioned parameters.

**Key words: Bee Venom, Carbimazole, Hypothyroidism, Pregnant Rats**