



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان – كلية العلوم
قسم علوم الكيمياء

تحضير وتشخيص الجسيمات النانوية الليبوسومية المحملة بالكرمين

مُقدم الى قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة ميسان كجزء من متطلبات الحصول على درجة البكالوريوس في

قسم الكيمياء

من إعداد الطالبات:

نورالهدى عباس صبري

طيبه عمار حسن

رقية مهدي موثي

بإشراف:

أ.م.د. إسراء قصي فالح

2025 – 2024 A.D

1446- 1447 A.H

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

(يَرْفَعُ اللّٰهُ الَّذِیْنَ اٰمَنُوْا مِنْكُمْ وَالَّذِیْنَ اٰتَوْا الْعِلْمَ دَرَجٰتٍ)

سورة المجادلة/الآية ١١

صدق الله العظيم

الاهداء

إلى صاحب الزمان الامام المهدي (عج)

إلى من سطروا بدمائهم ارواح صفحات المجد والعطاء والتضحية والفداء

الحشد الشعبي

إهداء إلى من أفضلها على نفسي ولم لا فقد ضحت من أجلي في سبيل

نجاحي ووصولي لهذه المرحلة أُمي الغالية

إهداء إلى والدي العزيز لجهده وتعبه الذي لولاه لما كنت هنا

نسير في دروب الحياة ويبقى من يسيطر على أذهاننا في كل مسلك نسلكه

إلى أصدقائي وأساتذتي وجميع من وقفوا بجاني في مسيرتي الدراسية

وساندوني في إهداء

الشكر والتقدير

الشكر الأول لله عز وجل دائماً، على توفيقه ورحمته وعطائه
يسرني إن أوجه شكري إلى كل من نصحني أو أرشدني أو وجهني أو ساهم
معي في إعداد هذا البحث بإيصالي للمراجع والمصادر المطلوبة في أي مرحلة من
مراحله واشكر على وجه الخصوص أستاذتي الفاضلة الدكتور المساعد
(إسراء قصي فالح) على مساندي وإرشادي بالنصح والتصحيح كما أن
شكري موجه لإدارة كلية العلوم وبالخصوص قسم علوم الكيمياء.

الخلاصة

يهدف البحث الى تحضير وتشخيص جسيمات نانوية محضرة من الكركمين , لما له من خصائص وتطبيقات طبية وصيدلانية متميزة في علاج الامراض وتطبيقات أنظمة اطلاق الدواء بشكل أكثر فعالية مما هو عليه بصورته الاعتيادية.

تم تحضير تم تحضير جسيمات نانوية من الليبوزومات المحملة بالكركمين (CLLNs) باستخدام تقنية ترطيب الأغشية الرقيقة، وبنسبتين A، B. تم تشخيص تكون الجسيمات النانوية عن طريق تقنية FT-IR طيف الأشعة تحت الحمراء المطور، وتقنية التصوير المجهر الإلكتروني الماسح FESEM. كما تم تعيين المكونات الفعالة للمستخلصين المائي والكحولي بأجراء الكشوفات اللونية الخاصة بالمواد الفعالة للنباتات الطبية.

توضح صور المسح المجهر الإلكتروني وجود تراكيب نانوية ضمن نطاق اقل من 100 نانو متر ولتراكيب متجانسة، كما يظهر طيف الأشعة تحت الحمراء بروز قمم حاده عند ال 1520 - cm تشير الى ظهور الجسيمات النانوية عند هذا النطاق.

ان تكوين الاجسام الشحمية النانوية للكركمين يعزز من قدرة المستخلص على عبور الاغشية الدهنية للخلايا , لذا يتم استخدام هكذا نوع من المواد لتطبيقات أنظمة توصيل الدواء التي تتعامل مع الطورين المائي والدهني بالإضافة الى العديد من التطبيقات الحيوية والطبية.

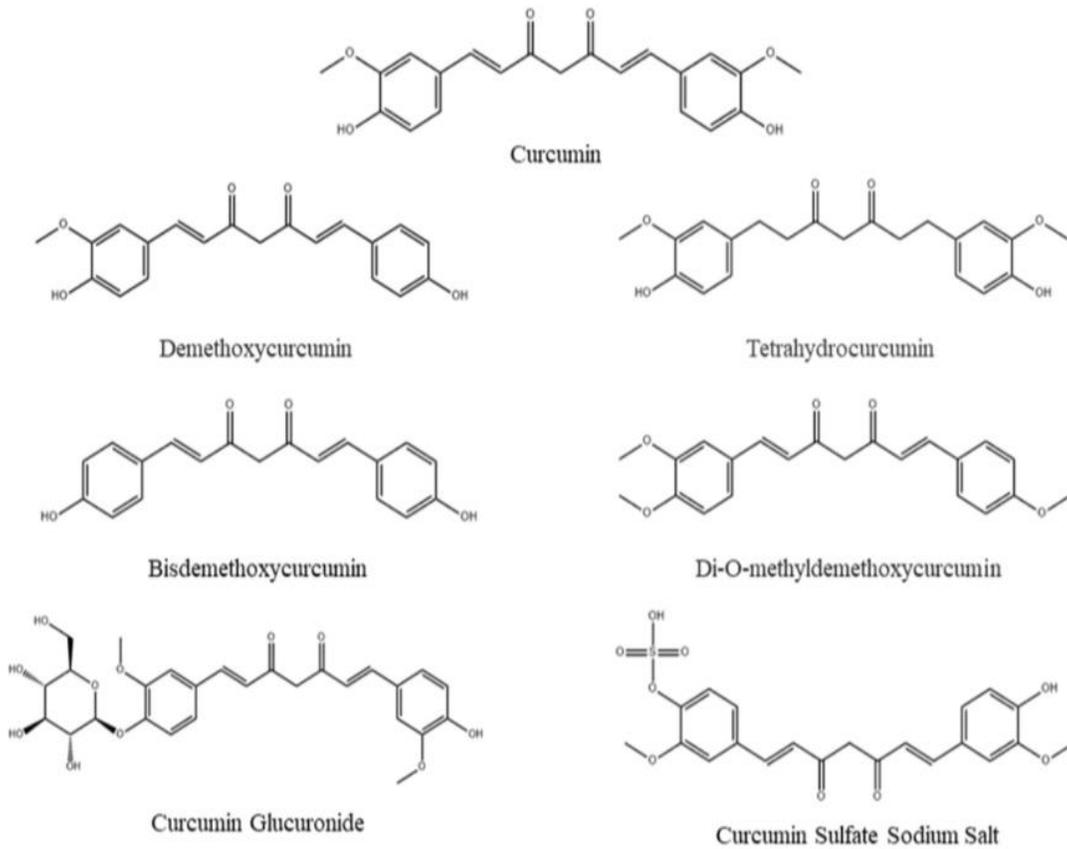
فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
الفصل الأول: المقدمة	
1	1.1 المقدمة
2	1.2 نظائر ومشتقات الكركمين
5	1.3 مركب الكركمين مع السيكلودكسترين (Curcumin Cyclodextrin)
5	1.4 مركب الكركمين مع الفوسفوليبيد
7	1.5 الكركمين النانوي (الجسيمات النانوية والليبوسومات)
11	1.6 الدور الجزيئي للكركمين في الوقاية من التهاب المفاصل الروماتويدي (RA)
14	1.7 الدراسات السابقة
15	1.8 فوائد دراسة الكركمين
الفصل الثاني: المواد والطرق	
19	2.1 المواد المستخدمة
19	2.2 تحضير جسيمات نانوية شحمية تحتوي على كركمين
19	2.3 تقنيات توصيف تركيب الليبوزومات
19	2.3.1 مطيافية تحويل فورييه بالأشعة تحت الحمراء (FT-IR)
20	2.3.2 مجهر المسح الإلكتروني بالانبعاث الميداني (FESEM)
22	2.3.3 الكشوفات اللونية
الفصل الثالث: النتائج والمناقشة	
26	3.1 النتائج والمناقشة
30	3.2 تحليل المجهر الإلكتروني المسحي بالانبعاث الميداني (FESEM)
31	المصادر

الفصل الأول

(1.1) المقدمة

اكتُشف الكركمين لأول مرة في الهند وجنوب شرق آسيا في القرن التاسع عشر، وهو مركب بولي فينوليك معزول من جذور بعض نباتات فصيلة الزنجبيلية والقرنبيبية [1]، يتميز بسمية ضئيلة وتحمل عالٍ. للكركمين الصيغة الكيميائية $C_{21}H_{20}O_6$ ، ويوضح الشكل 1 تركيبه الكيميائي ومشتقاته. وهو جزيء متماثل يحتوي على اورتو-ميثوكسي فينول على كلا الجانبين، وتركيب كيتو-إينول سباعي الكربون، يتكون من مجموعتي كربونيل غير مشبعتين من نوع ألفا وبيتا متصلتين في المنتصف [2].



الشكل (1): التركيب الكيميائي للكركمين ومشتقاته

تُعدّ مجموعتا الكربونيل غير المشبعة من نوع ألفا وبيتا β مستقبلا ما يكل التي تخضع لإضافة محبة للنواة وتعزز تأثيراتها المضادة للأورام [3] ، يحتوي تركيب الكركمين أيضاً على ثلاثة مواقع نشطة قابلة للأكسدة عن طريق نقل الإلكترونات واستخلاص الهيدروجين، مما يؤدي إلى إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتوفير نشاط مضاد للأكسدة [4]. وقد أظهرت دراسات أخرى [5,12]، لهذا المركب متعدد الفينول مجموعة متنوعة من التأثيرات الدوائية مثل مضادات البكتيريا [5]، وتعديل المناعة [6]، ومضادات الأكسدة [7]، ومضادات تكوين الأوعية الدموية [8]، ومضادات الالتهابات [9]، مسكن للألم [10]، وحماية الغضروف [11]، ومضاد للأورام [12].

(1.2) نظائر ومشتقات الكركمين

مستقلب الكركمين المعروف باسم THC أو رباعي هيدروكركمين هو مادة بيضاء عديمة الرائحة وخالية من كربونات ألفا وبيتا غير المشبعة. خلال عملية الأيض الخلوي، يخضع الكركمين لتفاعل اختزال حيث يتم تحويله أولاً إلى ثنائي هيدروكركمين، ثم إلى مادة ال-THC، وأخيراً تتم إزالة الرابطة المترافقة في سلسلته المكونة من سبع ذرات كربون [12].

تتمتع مادة THC بعدة فوائد صحية محتملة تشمل تقليل الإجهاد التأكسدي، وتحسين حساسية الأنسولين، وتقليل الالتهابات، كما تساهم في الوقاية من الأمراض العصبية التنكسية مثل مرض الزهايمر، ولها خصائص مضادة للسرطان [13]، بالإضافة إلى ذلك، تتميز مادة THC بنشاط مضاد للأكسدة قوي، حيث أظهرت الدراسات أن لها نشاطاً أكبر في إزالة جذور الأكسجين الحرة مثل DPPH مقارنة بالكركمين. فقد أثبت سومبارن وآخرون

[14]، أن مادة THC تثبط بيروكسيد حمض اللينوليك وتحمي خلايا الدم الحمراء من الانحلال الناجم عن الجذور الحرة. كما أظهر مانجوناتا وآخرون [15]، أن مادة THC تمتلك نشاطاً في إزالة الجذور الحرة بنسبة تتراوح بين 79.8% و86% عند تركيزات منخفضة (10-15 جزء في المليون)، مما يحمي الخلايا من التلف الناتج عن هذه الجذور.

على صعيد صحة الجلد، وجدت الدراسات أن مادة THC يمكن أن تخفف من شيخوخة الجلد الناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية من خلال مكافحة الالتهاب وتثبيط تكوين الميلانين [16]، ما يساعد في تقليل فرط التصبغ، وتقليل بقع الشيخوخة، وتفتيح البشرة. كما ثبت أيضاً أن مادة THC تزيد من إنتاج الكولاجين والإيلاستين لتعزيز مرونة الجلد [17]، مما يجعل استخدامها كمكون نباتي جديد في صناعة مستحضرات التجميل واعداً جداً.

علاوة على ذلك، تشير الأبحاث إلى أن مادة THC قد تمنع الشيخوخة وتطيل العمر. فقد قام كيتاني وآخرون [18] بتغذية الفئران بطعام مكمل يحتوي على 0.2% من مادة THC، وكانت النتيجة أن الفئران عاشت بنسبة 11.7% أطول من المجموعة الضابطة.

فيما يتعلق بتأثيرها المضاد للالتهابات، فقد أظهرت بعض الدراسات [19]، أن مادة THC قد تكون أكثر فعالية من الكركمين في تقليل الالتهاب، حيث تقوم بتثبيط نشاط السيتوكينات، وإنزيمي السيكلوأكسجيناز (-COX) (1/COX-2)، وعامل نخر الورم ($TNF-\alpha$)، واللوكين (IL)، والليوكوترينات (LT)، والليوكوسيجينيز (LOX). وهذه الجزيئات هي وسائط التهابية تنتج من الأيض عبر حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) عن

طريق مسار LOX-5. وتستخدم مثبطات LOX مثل زيلبوتون (zileuton) حاليًا لعلاج الربو لدى الأطفال غير الحساسين للجلوكوكورتيكويد. يمتلك THC تأثيرًا مثبطًا قويًا لـ LOX بتركيز 1 ميكروغرام/مل، وبذلك يمكن استخدامه كمثبط لـ LOX لعلاج الربو، وهو متفوق على الكركمين.

أما من ناحية الخواص الدوائية، فإن مادة THC تتميز بأداء أعلى من الكركمين في بعض الخصائص. فهي أكثر استقرارًا، تتحلل ببطء أكبر، أكثر قابلية للذوبان في الماء، وأسهل امتصاصًا. حيث يبلغ عمر نصف مادة THC في أوساط زراعة الخلايا والبلازما 813 و 232 دقيقة على التوالي، وهي أطول بكثير من عمر نصف الكركمين الذي يبلغ 186 و 111 دقيقة [20].

يُعد كل من Demethoxy curcumin (DMC) و Bisdesmethoxy curcumin (BDMC) نوعين من ثلاثة أنواع للكركمين المستخرج من نبات الكركم، حيث يمثلان نسبة 4.5% و 25.8% على التوالي [21]. بالمقارنة مع الكركمين، يفقر جزيء الـ DMC فقط إلى مجموعة الميثوكسي المرتبطة بحلقة البنزين، مما يمنحه استقرارًا أفضل عند درجة الحموضة الفسيولوجية (PH) [22].

على الرغم من أن DMC أظهر نشاطًا مضادًا للأورام [23]، ومضادًا للالتهابات، وحماية عصبية [24]، وكان مفيدًا في اضطرابات الجهاز العصبي المركزي [25]، إلا أنه لا توجد بيانات بحثية مقارنة تثبت ما إذا كانت التأثيرات الدوائية لـ DMC و BDMC تتفوق على تأثيرات الكركمين [26]. ومع ذلك، فإن بعض الخصائص الدوائية لـ DMC و BDMC قد تكون أفضل من خصائص الكركمين.

يمتلك DMC نشاطًا مضادًا للأكسدة قويًا، ويقوم كل من DMC وBDMC بتحييد الجذور الحرة في بيروكسيد الدهون بشكل أكثر فعالية من الكركمين. ومع ذلك، في الأنظمة الكيميائية البحتة، يكون الكركمين أكثر فعالية من DMC وBDMC في التخلص من الجذور الحرة [27]، ويعتمد نشاط الكركمين المضاد للالتهابات بشكل رئيسي على وجود مجموعة الميثوكسي في جزيئه [28].

(1.3) مركب الكركمين (CD) curcumin cyclodextrin

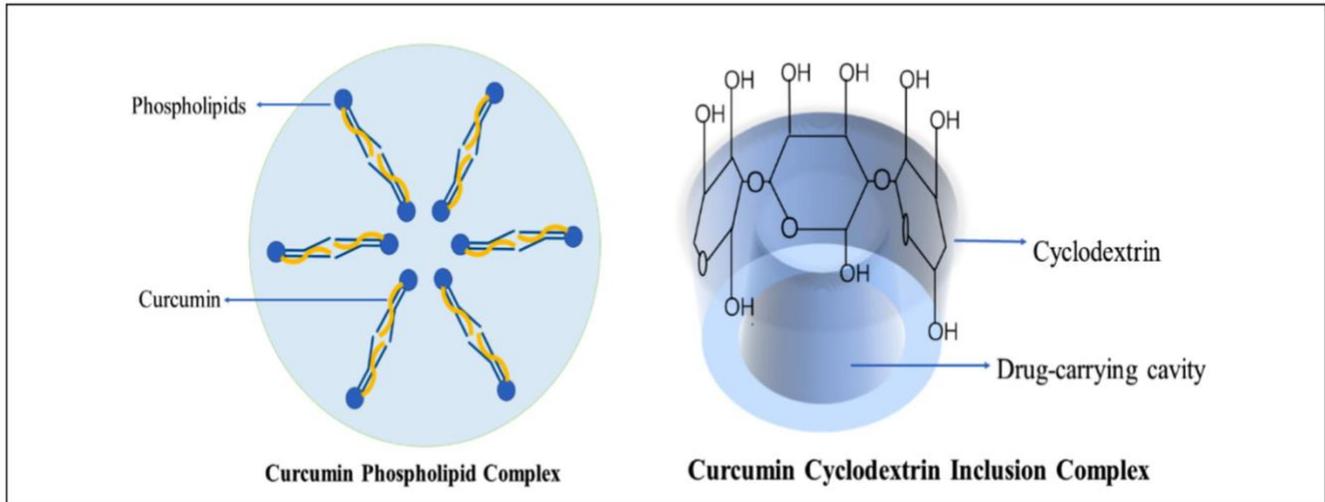
هو مركب من نوع cyclic oligosaccharide يحتوي على وحدات جلوكوز مرتبطة بروابط جليكوسيدية من نوع α -1,4. هذه الروابط لا تصطف على خط مستقيم، بل تكون مائلة لبعضها البعض، مما يشكل شكلًا مخروطيًا يعطي السيكلودكسترين شكله الحلقي المميز. يتميز السيكلودكسترين بتجاويف خارجية محبة للماء وداخلية محبة للدهون، وهو ما يسمح له بتغليف جزيئات الدواء داخل هذه التجاويف. تغليف الدواء داخل تجاويف السيكلودكسترين يزيد من ذوبان الدواء في الماء ويحسن امتصاصه في الجسم الحي [29]. أكثر أنواع السيكلودكسترين شيوعًا هي الفـا-CD، وبيتا-CD، وجاما-CD، والتي تحتوي على ست وسبع وثمانية وحدات جلوكوز على التوالي. يحدد عدد وحدات الجلوكوز حجم التجويف في جزيء السيكلودكسترين، وبالتالي قدرته على تكوين معقدات مع أنواع مختلفة من الجزيئات [30].

(1.4) مركب الكركمين الفوسفوليبيد

يُصنع من خلال تكوين معقدات بين الكركمين والفوسفوليبيدات بنسبة 1:1 باستخدام عدة طرق مثل تبخير المذيبات، التشتت الميكانيكي، وعملية السوائل فوق الحرجة. عادةً ما يكون الفوسفوليبيد المستخدم في هذا التكامل هو phosphatidylcholine [31].

الفوسفوليبيدات هي جزيئات محبة للماء تحتوي على رأس قطبي يحتوي على النيتروجين أو الفوسفور، وسلسلة طويلة كارهة للماء (محبة للدهون). يرتبط الكركمين عادةً برأس الفوسفوليبيد، حيث يقوم بتثبيت مجموعة ثنائي كيتون- β ، وهي مجموعة غير مستقرة في الماء، داخل الطبقة الدهنية الثنائية. هذا الارتباط يمنع تفكك الكركمين الرجعي (Retro-Claisen degradation)، وهي الآلية الرئيسية لتحلل الكركمين في الماء [32].

تشكل الذيل غير القطبي للفوسفوليبيد طبقة ثنائية حول المركب، ويوفر هذا الهيكل حاجزًا واقياً يسهل امتصاص الكركمين ونقله عبر غشاء الخلية.



الشكل (2): مركب الكركمين

(1.5) الكركمين النانوي

الليبوزومات المحملة بالكركمين هي هياكل حويصلية كروية تتكون من طبقات ثنائية دهنية، حيث يتجه الرأس المحب للماء نحو البيئة المائية، بينما تتجه الذيل الكارهة للماء نحو الداخل. بالإضافة إلى الطبقة الثنائية الدهنية، تحتوي الليبوزومات على حبات مائية مغلقة، مما يسمح بتغليف الأدوية المحبة للماء والكارهة للماء داخل هذه الناقلات النانوية. تُغلف الأدوية المحبة للماء في الحبات المائية الداخلية، بينما تُغلف الأدوية المحبة للدهون في الطبقات الدهنية [33]، من خصائص الليبوزومات الدوائية تحسين القابلية للتغلل الحيوي والتوافق الحيوي، وتقليل السمية، وزيادة المتانة، وزيادة معدل الذوبان، والتحكم في إطلاق الدواء، والقدرة على استهداف الخلايا المفردة. يتراوح قطر ليبوزومات الكركمين بين 25 نانومتر و1000 نانومتر حسب طريقة التحضير. تم استخدام طرق مختلفة لتحضير هذه الليبوزومات مثل حقن المذيبات لتحضير حويصلات أحادية الصفائح صغيرة الحجم، والتبخير العكسي لتحضير حويصلات أحادية الصفائح كبيرة الحجم، وأظهرت النتائج إنتاج ليبوزومات ذات كفاءة تغليف عالية وثبات ممتاز.

اختار تشين وآخرون [35]، أنواعًا مختلفة من الفوسفوليبيدات مثل فوسفوليبيدات فول الصويا (SPC)، وفوسفوليبيدات صفار البيض، وفوسفوليبيدات فول الصويا المهدرجة لتحضير ليبوزومات محملة بالكركمين في نانجينغ، الصين. أظهرت دراسة مختبرية أن ليبوزومات SPC المحملة بالكركمين (C-SPC-L) عززت بشكل ملحوظ اختراق الدواء وترسيبه، مما أدى إلى تثبيط تكاثر خلايا الورم الميلانيني B16BL6 أكثر من الليبوزومات الأخرى. في عام 2020، أنتجت ليبوزومات الكركمين باستخدام حليب الأبقار وفوسفوليبيد الكريل في نينغبو، الصين، حيث بلغ حجم الجسيمات وجهد زيتا 163.1 ± 6.42 نانومتر و -26.7 مللي فولت، و 212.2 ± 4.1 نانومتر و 15.23 مللي فولت على التوالي. بالمقارنة، كانت ليبوزومات الفوسفوليبيد من حليب الأبقار أكثر استقرارًا في ظروف التخزين القاسية، بينما كانت ليبوزومات فوسفوليبيد الكريل أكثر توفرًا

حيويًا. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت هذه الليبوزومات خصائص مضادة للأكسدة وفرط سكر الدم [35]، يُحسن الكركمين الليبوزومي فعالية العلاج واستهداف الأورام، ويقلل من السمية الجهازية الكلوية، كما أنه سهل الاستخدام.

جسيمات الكركمين النانوية هي جسيمات صغيرة جدًا يقل حجمها عن 1000 نانومتر، مما يحسن قابلية ذوبان الكركمين واستقراره، ويعزز امتصاصه وتوزيعه في الجسم، تشمل طرق تحضير هذه الجسيمات التجلط الأيوني، والتجميع الذاتي، وترسيب مضادات المذيبات. تُعد تقنية التجلط الأيوني طريقة لتصنيع جسيمات نانوية عبر التفاعلات الكهروستاتيكية بين أيونات مختلفة، حيث يُستخدم الكيتوزان عادةً كبوليمر في هذه التقنية [36]، يتم خلط كاتيون الكيتوزان وأنيون ثلاثي فوسفات الصوديوم مع البوليمر لإنشاء بنية شبيهة بالهلام.

في عام 2022، قام تيان وآخرون بتصنيع جسيمات دون الميكرون مجمعة ذاتيًا من البربارين والكركمين في بكين، الصين. تم دمج البربارين والكركمين بتحريك عالي السرعة في محلول حمضي، مما أدى إلى شحنة موجبة للبربارين وشحنة سالبة للكركمين بفضل مجموعة الهيدروكسيل الفينولية، حيث ترسب الكركمين ببطء. خلال عملية الترسيب المسبق، يتفاعل البربارين والكركمين بالتجاذب الكهروستاتيكي، مكونين توأمة بلورية ثنائية الأبعاد مع دوران متبادل عبر قوى كارهة للماء، لتكوين كرة ذات بنية ثلاثية الأبعاد.

مبدأ عمل ترسيب مضادات الأكسدة السائلة يعتمد على خلط الكركمين ومضاد المذيب المائي في محلول يحتوي على مذيب عضوي، مما يؤدي إلى حالة فرط التشبع وامتزاز جزيئات المركب لتكوين نوى ونمو الجسيمات. تجمع هذه الطرق الكركمين مع مواد أخرى مثل البوليمرات لتوليد جسيمات نانوية بحجم وشكل محددتين³⁷. تُعد جسيمات البولي إيثيلين (حمض اللاكتيك-كو-جليكوليد)، والكيتوزان، والمعادن، وجسيمات السيليكا النانوية متوسطة المسامية من الناقلات الرئيسية لجسيمات الكركمين النانوية [37].

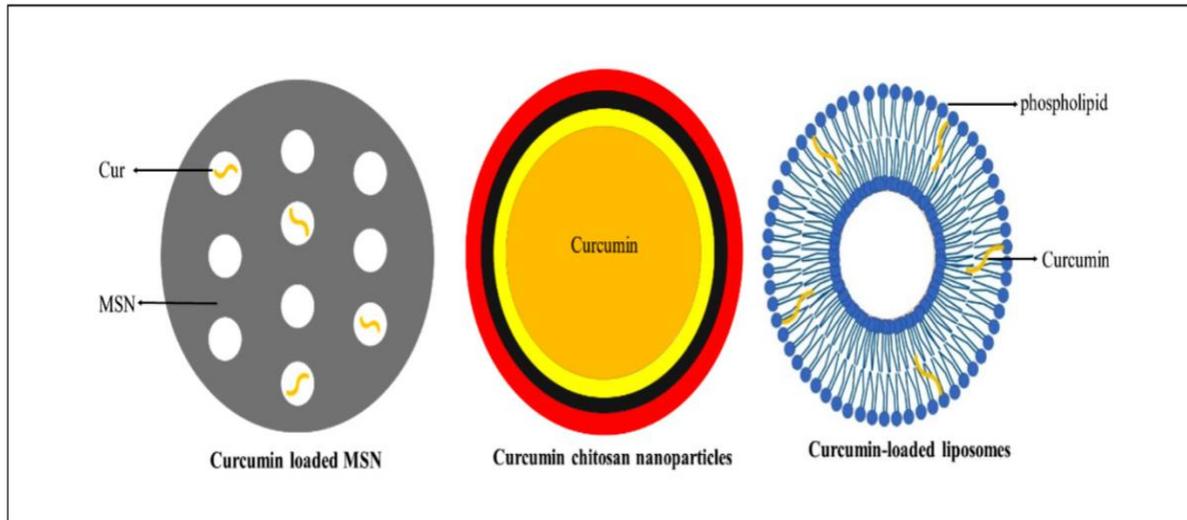
تتميز الجسيمات النانوية المعدنية، كونها مواد غير عضوية، بثبات فائق، ومساحة سطح عالية، ومسامية، وقدرة أفضل على تحميل الدواء، بالإضافة إلى توفر حيوي محسن، وقابلية للتحكم في إطلاق الدواء، ومقاومة لمعظم المذيبات العضوية مقارنة بالمركبات العضوية [38]. تشمل المواد المعدنية الشائعة الذهب والفضة والتيتانيوم والزنك والحديد، بين مواد أخرى. بعض أكاسيد المعادن مثل ثاني أكسيد التيتانيوم (TiO_2)، وأكسيد الزنك (ZnO)، وأكسيد النحاس (CuO) تحمل شحنة سالبة وقدرة على الاتحاد مع الكركمين، كما أنها قابلة للتحلل الحيوي، مما يجعلها غير ضارة نسبيًا بالثدييات.

قام سونغ وآخرون بتعديل جسيمات نانوية فضية مع الكركمين في ووهان، الصين، لإنتاج جسيمات نانوية فضية/كركمين ($cAgNPs$) [39]. مقارنةً بالجسيمات النانوية الفضية التقليدية، تلتصق جسيمات $cAgNPs$ بأسطح البكتيريا العسوية الرقيقة والإشريكية القولونية، مما يخلق بيئة محلية عالية من أيونات الفضة ($+Ag$) مع توليد المزيد من أنواع الأكسجين التفاعلية بفعل التآزر مع الكركمين، ما يؤدي إلى تلف أغشية الخلايا وزيادة معدل وفاة البكتيريا. لا يقتصر هذا التأثير على تحسين امتصاص الكركمين، بل يجمع بين الفعالية المضادة للبكتيريا لكل من الكركمين والجسيمات النانوية الفضية. كما دمج داي وسريبنفاسان الكركمين تساهميًا على سطح جسيمات النانو الذهبية ($AuNPs$) باستخدام بوليمر قابل للذوبان في الماء عبر رابط سكسينات في نيودلهي، الهند، لإنتاج جسيمات نانوية ذهبية من بوليمر سكسينات الكركمين [40].

تتميز جسيمات السيليكا النانوية متوسطة المسام (MSN)، كحاملات نانوية، بخصائص مثل كثرة المسام، ومساحة سطح واسعة، وبنية مسامية قابلة للتعديل [41]. يمكن تحسين التحكم في إطلاق الدواء من خلال تعديل طلاء جسيمات السيليكا باستخدام عوامل مختلفة. قام بولو وآخرون في تارناكا، الهند، بتصنيع مادتين متوسطتي المسام محملتين بالكركمين، هما $V3$ و $V6$ [42]. على عكس محاملات السيليكا الأخرى، يطلق كل من $V3$

وV6 الكركمين ببطء وباستمرار في ظروف فسيولوجية (pH=7.4)، ويظهران توافقًا حيويًا عاليًا في خلايا مبيض الهامستر الصيني مع تقليل البروتينات المضادة لموت الخلايا، مما يزيد من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ويُظهر سمية خلوية كبيرة ضد الخلايا السرطانية.

في دراسة أخرى أجراها باموكجو وآخرون في إزمير، تركيا، تم تحميل الكركمين على جسيمات نانوية مسامية من السيليكا مطعمة بالبولي إيثيلين إيمين شديد التفرع، حيث أظهرت هذه الجسيمات خصائص مضادة للميكروبات أقوى من الكركمين النقي، إذ قللت الكتلة الحيوية في الأغشية الحيوية، ومنعت تكوينها، وقضت على الأغشية الحيوية غير الناضجة [43].



الشكل (3): جزيئات الكركمين النانوية والكركمين الشحمي.

بشكل عام، أظهرت الدراسات قدرة الكركمين على تعديل تدهور الغضروف المفصلي والموت المبرمج لعلاج هشاشة العظام [44]. ففي تجربة على الفئران، أعطي الكركمين بجرعة 200 ملغم/كغم عن طريق التغذية يوميًا لمدة 21 يومًا، حيث لوحظ انخفاض في حجم وذمة المخلب الخلفي ودرجات التهاب المفاصل. كما أظهر علم الأنسجة قمع تسلل الخلايا الالتهابية وتضخم الزليلي. في دراسة لاحقة، قام وانغ وآخرون بحقن الكولاجين

البقري من النوع الثاني لإحداث التهاب المفاصل، ولاحظوا تحسناً كبيراً في وذمة المفاصل وتدمير العظام والغضاريف بعد عشرة أيام من تناول الكركمين عن طريق الفم بجرعة 200 ملغم/كغم [45].

لتجاوز انخفاض التوافر الحيوي للفم، صاغ تشنغ وآخرون الكركمين في مستحلبات نانوية من الزيت والماء (CM-NS) بقطر 150 نانومتر. عند علاج فئران التهاب المفاصل الناجم عن المحفز الكامل لفرويد عبر CM-NS (50 ملغم/كغم) عن طريق الفم لمدة أسبوعين، انخفضت مستويات TNF- α و IL-1 β في السائل الزليلي والمصل بشكل كبير، وتحسن تراجع الخلايا الالتهابية التي تتكون من بلازما الخلايا اللمفاوية والبلاعم والعدلات [45].

نظراً لأهمية مكافحة الالتهاب وتزيت المفاصل في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، قام فان وآخرون بتطوير دواء جديد يتكون من حمض الهيالورونيك والكركمين على شكل نانوميصيلات بقطر 164 نانومتر (HA/Cur). تم حقن هذه النانوميصيلات داخل مفصل الكاحل في فئران مصابة بالتهاب المفاصل الناجم عن الكولاجين من النوع الثاني، حيث أدى العلاج إلى تحسين طمس سطح المفاصل، وتقليل وذمة القدم، وحماية الغضروف من التلف الناتج عن الالتهاب، كما خفض بشكل ملحوظ معامل الاحتكاك بين أسطح الغضروف بفضل حمض الهيالورونيك [46].

(1.6) الدور الجزيئي للكركمين في الوقاية من التهاب المفاصل الروماتويدي (RA)

تتميز السمات النسيجية الأولية لالتهاب المفاصل الروماتويدي بفرط تنسج الظهارة الزليلية، وتكوين الأوعية الدموية المفرط، وتراكم الخلايا وحيدة النواة في الغشاء الزليلي. يحتوي الغشاء الزليلي الطبيعي على خلايا زليلية شبيهة بالأرومات الليفية مشتقة من اللحمية المتوسطة (FLS) والبلعميات، حيث تُعد البلعميات مؤثراً

رئيسيًا في التهاب الغشاء الزليلي عبر إطلاق السيتوكينات مثل عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$) والإنترلوكينات (IL)[47].

في حالة التهاب المفاصل الروماتويدي، تتوسع بطانة الغشاء الزليلي ويظهر FLS نمطًا ظاهريًا شبه مستقل يتميز بزيادة التعبير عن السيتوكينات المرتبطة بالمرض، والكيماويات الكيميائية، وجزئيات الالتصاق، وإنزيمات المعدلات الميتالو بروتيناز (MMPs)، مما يؤدي إلى تدمير الغضروف الموضعي والتهاب مزمن للغشاء الزليلي [47].

لدراسة إمكانات الكركمين المضادة لالتهاب المفاصل الروماتويدي، أجرى شو وآخرون 48 دراسة في الجسم الحي وفي المختبر لمراقبة آثار الكركمين على نموذج فأر لالتهاب المفاصل الناجم عن الكولاجين (CIA) والخلايا الزليلية الشبيهة بالخلايا الليفية الأولية (RA-FLS). وجدوا أن الكركمين بتركيز 50 ميكرومولار يعكس تكاثر RA-FLS المستحث بواسطة $TNF-\alpha$ ويحفز موت الخلايا المبرمج. كما يثبط الكركمين هجرة الخلايا وغزوها عن طريق تقليل التعبير عن بروتينات MMP-2 و MMP-9. في التجارب الحية، ارتبط الكركمين ببروتين AKT1 وأدى إلى تعطيل مسار فوسفوأينوزيتيد 3-كيناز، مما قلل من تركيزات $TNF-\alpha$ و IL-6 و IL-17 في نسيج الغشاء الزليلي لفئران CIA، وحسّن من تطور التهاب المفاصل الروماتويدي.

وصلت دراسة أخرى أجراها بارك وآخرون إلى نتائج مشابهة، حيث تثبط الكركمين إنزيم COX-2 والبروستاجلاندين E، وتسبب في موت الخلايا المبرمج لـ RA-FLS عبر تقليل التعبير عن BCL-2 وزيادة التعبير عن BAX و caspase-3 و caspase-9 [48].

مؤخرًا، قام مانكا وآخرون [49]. بتحليل الكركمين في حويصلات فوسفوليبيدية مثبتة بحمض الهياالورونان تُسمى الهياالوروسومات. في التجارب المخبرية، تمكنت هذه الهياالوروسومات من تثبيط بروتينات مثبطات موت الخلايا (cIAP1 و cIAP2)، مع تقليل إنتاج IL-6 و IL-15 والجذور الحرة للأكسجين (ROS)، مما ساعد في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.

في ذات العام، لدراسة سمية الكركمين وآلياته المضادة للالتهابات على الخلايا البلعمية في الأغشية الزليلية، دمج يان وآخرون [50]، بريدنيزولون مع الكركمين وألومين المصل البشري في نظام جسيمات نانوية لعلاج الخلايا البلعمية المنشطة. وأظهروا تثبيطًا كبيرًا للسيتوكينات المؤيدة للالتهاب (IL-6، IL-1 β ، TNF- α)، وزيادة في إطلاق IL-10 المضاد للالتهابات.

تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن للكركمين قدرة واعدة على علاج ومنع تطور التهاب المفاصل الروماتويدي.

الدور الجزيئي للكركمين في الوقاية من هشاشة العظام

يُنَبِّط الكركمين تكوين عوامل الالتهاب مثل IL-1 β و TNF، حيث تسمح إصابة المفصل الموضعية الناتجة عن الصدمة أو الإفراط في الاستخدام بإطلاق هذه العوامل التي تعد سببًا رئيسيًا لهشاشة العظام [51]، من بين هذه السيتوكينات، يُعتبر IL-1 β و TNF الأهم؛ إذ يرتبط IL-1 β بتنكس الغضروف، بينما يعزز TNF الاستجابة الالتهابية. يعاني مرضى هشاشة العظام من ارتفاع مستويات IL-1 β و TNF في السائل الزليلي، والغشاء الزليلي، والعظم تحت الغضروفي، والغضروف، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق وتعبير البروتيوغليكان، وبروتين الرابط، والكولاجين من النوع الثاني في الخلايا الغضروفية [52].

في الخلايا الغضروفية، يحفز IL-1 β عادةً انتقالاً نووياً لعامل النسخ NF- κ B. يُعد NF- κ B عائلة من عوامل النسخ ثنائية الترابط الضرورية لتنسيق الاستجابات الالتهابية والمناعة الفطرية والتكيفية. يتم تنشيط NF- κ B عبر مسارات الإشارات الكلاسيكية التي تُكوّن ثنائيات NF- κ B، والتي بالتزامن مع TNF ومستقبلات Toll-like (TLR) تُجيد مركب مثبطات (IKK) κ B، ما يؤدي إلى تنشيط المركب. تنشيط IKK يحفز يوبيكويتين وتحلل مثبط NF- κ B (I κ B) المعتمد على البروتيازوم، مما يسمح بإطلاق NF- κ B إلى النواة وتنشيط النسخ الجيني المباشر [53]، مما يؤدي لاحقاً إلى تأثيرات التهابية.

(1.7) الدراسات السابقة

يتمتع الكركمين بسلامة عالية جداً كدواء. في دراسة أجراها رايان وآخرون⁵⁴، لم يُظهر تناول الكركمين عن طريق الفم للبالغين بجرعة 6000 ملغم يومياً لمدة 7 أسابيع أي آثار سامة. لكن زيادة الجرعة الفموية المفردة إلى 10000 أو 12000 ملغم، وهي جرعات تفوق الجرعات الطبية بكثير، قد تسبب صداعاً خفيفاً وإسهالاً [55]، على الرغم من تحمل جسم الإنسان للكركمين جيداً، إلا أن هناك بعض العيوب التي يجب مراعاتها، منها: تفاعلات فرط الحساسية عند التلامس المباشر مع الجلد [56]، والتداخل مع امتصاص الحديد عن طريق الاستخلاف بالحديد [57]، بالإضافة إلى ضعف الذوبان في الماء، وانخفاض التوافر البيولوجي، وتركيزات الكركمين غير الكافية في الدم والأنسجة بسبب استقلابه السريع والتخلص منه بغض النظر عن طريقة الإعطاء.

في الفئران، بعد الحقن الوريدي بجرعة 10 ملغم/كغم من الكركمين، كان أقصى تركيز في المصل 0.36 ميكروغرام/مل فقط. بعد تناول 1.0 غرام/كغم عن طريق الفم لمدة 15 دقيقة، وصل التركيز في البلازما إلى 0.13 ميكروغرام/مل، وبلغ أقصى تركيز 0.22 ميكروغرام/مل بعد ساعة. بعد 6 ساعات من الحقن داخل الصفاق بجرعة 0.1 غ/كغ، لم يعد من الممكن اكتشافه في البلازما. لوحظت اختلافات كبيرة في توزيع الكركمين في الأعضاء، حيث انتشر بشكل واسع في الأمعاء (117 ميكروغرام/مل)، تلاه الكلى والدم والكبد، مع تركيز منخفض جداً في الدماغ (0.4 ميكروغرام/مل)[58].

في دراسة بشرية[59] ، كان أقصى تركيز للكركمين في الدم 11.1 نانومول/مل فقط عند تناول 3.6 غ من الكركمين عن طريق الفم. لذلك، فإن تحسين قابلية ذوبان الكركمين في الماء وزيادة التوافر البيولوجي سيكونان موضوع بحث مهم في المستقبل.

(1.8) فوائد دراسة الكركمين

الكركمين هو المركب النشط الأساسي في الكركم (الكركم الأصفر)، وله خصائص علاجية قوية، خاصة كمضاد للالتهاب ومضاد للأكسدة و رخيص الثمن نحتاج كميات صغيرة جداً لاستخدامه كعلاج. وفيما يلي طريقة عمله في علاج الأمراض:

مضاد للالتهاب: الكركمين يثبط الإنزيمات والبروتينات المسببة للالتهاب مثل COX-2 و NF-kB، مما يقلل من الالتهابات المزمنة مثل التهاب المفاصل والروماتويد[60] .

مضاد للأكسدة: يحارب الجذور الحرة التي تضر الخلايا وتسبب الشيخوخة والسرطان. كما يعزز نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة في الجسم [61].

مضاد للسرطان: يثبط نمو الخلايا السرطانية ويمنع انتشارها [62]، يحفز "الموت المبرمج" للخلايا (Apoptosis) في الخلايا السرطانية.

دعم الدماغ: يزيد من مستوى BDNF (عامل التغذية العصبي في الدماغ) الذي يحسن الذاكرة وقد يقي من الزهايمر والاكتئاب [63].

دعم القلب.

1. يقلل من الكوليسترول الضار (LDL).

2. يمنع تخثر الدم.

3. يحسن وظيفة بطانة الأوعية الدموية.

4. مضاد للبكتيريا والفيروسات

له تأثير ضد أنواع متعددة من البكتيريا والفطريات والفيروسات، مما يعزز المناعة.

الفصل الثاني

المواد والطرق

2. المواد والطرق

2.1 المواد

الكرمين (بنقاء 98%)، والفوسفوليبيدات (الليسيثين)، والكوليسترول، والكلوروفورم، والميثانول من شركة Sigma.

2.2 تحضير جسيمات نانوية شحمية تحتوي على كركمين

تم تحضير جسيمات نانوية من الليبوزومات المحملة بالكرمين (CLLNs) باستخدام تقنية ترطيب الأغشية الرقيقة. في البداية، أُذيب خليط من الفوسفوليبيدات والكوليسترول بنسبة مولارية 10:2 في محلول كلوروفورم-ميثانول (4:1 حجم/حجم). بعد ذلك، استُبعد المذيب العضوي تحت ضغط منخفض باستخدام مبخر دوار عند درجة حرارة 40 درجة مئوية، مما أدى إلى تكوين غشاء دهني رقيق. من ثم، رُطب هذا الغشاء بـ 12 مل من محلول ملحي منظم بالفوسفات (PBS) يحتوي على الكركمين (6 ملغ/مل) مضافاً إليه 2 مل من (Tween -80) كمادة تخفف من الشد السطحي للطورين المائي والدهني، ثم رُكب بشكل دوامي دقيق. لتقليل حجم الجسيمات وتحقيق توزيع متساوٍ للكرمين داخل الليبوزومات، تم تعريض المحلول العالق للموجات فوق الصوتية باستخدام جهاز الموجات فوق الصوتية (sonicator) لمدة 10 دقائق.

المواد	الكرمين	فوسفوليبيدات الليسيثين	الكوليستيرول	المواد الخافضة للتوتر السطحي
A	50mg	80mg	10mg	Tween80 (2ml)
B	50mg	85mg	10mg	Tween80 (2ml)

2.3 تقنيات توصيف تركيب الليبوزومات

2.3.1 مطيافية تحويل فورييه بالأشعة تحت الحمراء (FT-IR)

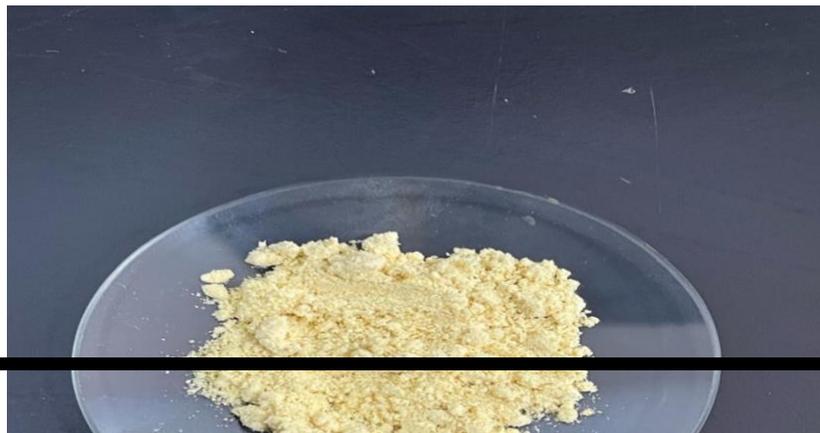
تم استخدام جهاز مطياف تحويل فورييه بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) للحصول على أطياف FTIR للكرمين وحوصلات الليبوزوم المحملة به وبواقع عينتين A و B ، وذلك لتوقع واستكشاف أي تفاعلات فيزيائية وكيميائية بين المكونات المختلفة. وتم تحليل العينات بدقة عند الأعداد الموجية (400-4000 سم³).

2.3.2 مجهر مسح إلكتروني بالانبعاث المجالي (FESEM)

فُحصت العينات A و B باستخدام مجهر مسح إلكتروني لتحديد حجم وشكل الجسيمات في العينة عند جهد تسارع 15 كيلو فولت وفي فراغ عالٍ. جُمدت حوصلات الليبوزومات المحملة بالكرمين باستخدام النيتروجين السائل، ثم سُحقت العينة ميكانيكيًا. بعد السحق، طُليت سطح العينة بطبقة رقيقة من الكربون، مما يسمح برؤية بنية سطح الليبوزومات بوضوح عند فحصها باستخدام مجهر مسح إلكتروني.



الشكل (4): باودر الكركم



الشكل (5): لسيتين



الشكل (6): كوليسترول

2.3.3 الكشوفات اللونية

اجريت الكشوفات الاولية على المستخلص الكركمين المحضر للتعرف على العوائل الكيميائية او المجاميع الرئيسية الموجودة فيها وكما يأتي :

كشف الصابونين Saponins Test

كشف الرغوة : اضيف 2 مل من كل من المستخلصات المحضرة (الكركم والقرفة) في انبوتين اختبار الى 1مل من الماء المقطر ويرج جيدا , ظهور رغوة .

كشف كلوريد الزئبقيك المائي 5% : اضيف 1 مل من كل من المستخلصات المحضرة في انبوتين اختبار الى 1 مل من محلول كلوريد الزئبقيك المائي 5% يدل ظهور راسب ابيض على وجود الصابونيات .

كشف الفلافونيدات Flavonides Test

كشف هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي : اضيف 1 مل من الكاشف (هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي) الى 2 مل من كل من المستخلصات في انبوتين اختبار ظهور الراسب اصفر يدل على وجود الفلافونيدات .

كشف المركبات الفينولية Phenolic Compounds Test

رطب ورقة الترشيح ب2 مل من كل من المستخلصات المحضرة وعرضت الى بخار الامونيا , يظهر لون اخضر - ازرق يدل تغير لون ورقة الترشيح الى وجود المركبات الفينولية .

كشف التانينات Tannins Test

كشف كلوريد الحديدك المائي 1% : اضيف الى 2 مل من كل من المستخلصات المحضرة في انبوتين اختبار عدة قطرات من محلول كلوريد الحديدك المائي 1% حيث يتغير اللون الى الاخضر المزرق ويدل تغير اللون على وجود التانينات .

كشف القلويدات Alkaloide Test

كشف واكثر : حضر الكاشف من 2 غرام من اليود مع 6 غرام من يودات البوتاسيوم واذيب في 100 مل من الماء المقطر , اضيفت عدة قطرات من الكاشف الى 2 مل من المستخلص المحضر تكون راسب بني محمر يدل على وجود القلويدات .

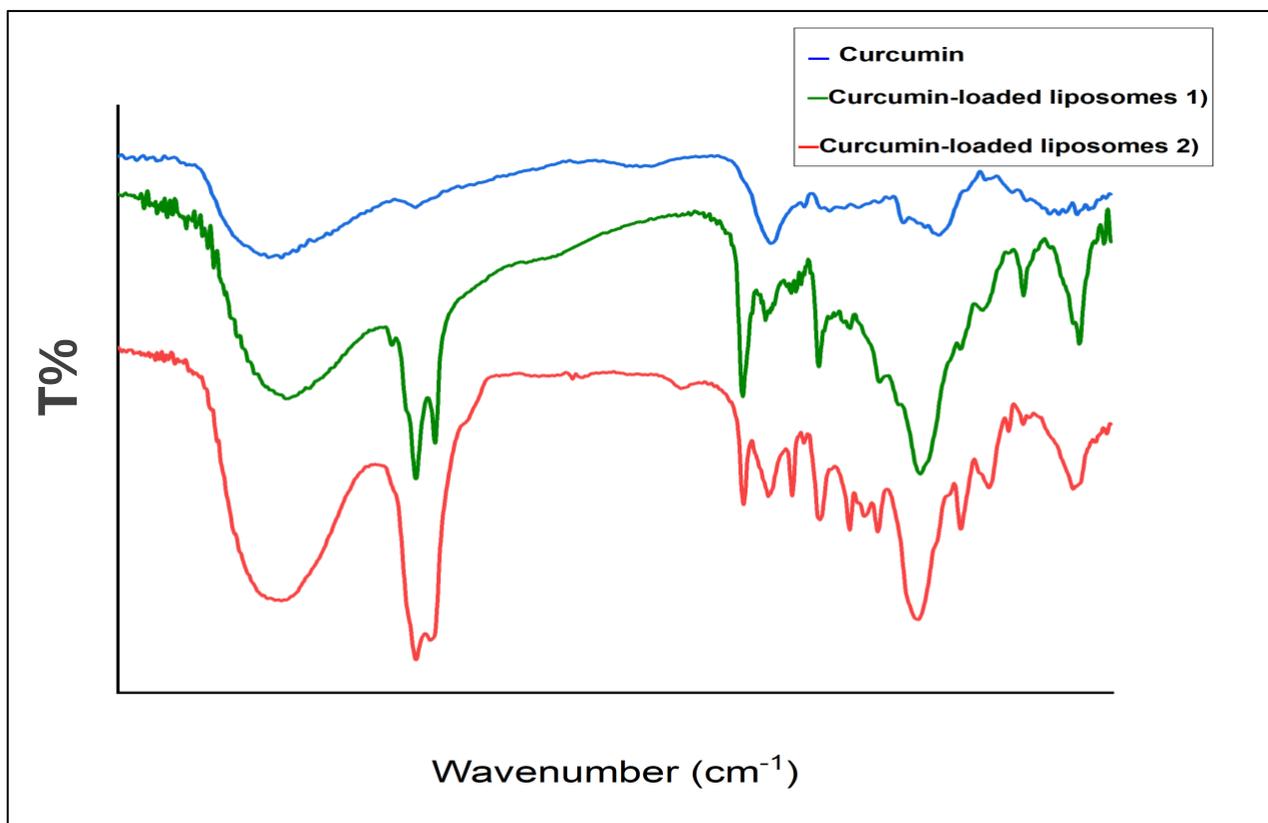
تقييم مضادات الاكسدة بطريقة جذرية DPPH

يعد تحليل تقييم قدرة مضادات الاكسدة باستخدام طريقة DPPH الجذرية اختبارا معروفا لقياس القوة المضادة للأكسدة للمركبات المختلفة .

جذر DPPH هو جذر حر ثابت ونطاق امتصاصيته عند طول موجي 518-528 نانومتر وبالتالي فهو مفيد في الكشف عن فعالية اقتناص الجذور الحرة لمختلف المركبات اساس هذه الطريقة هو ان جذر DPPH يعمل كمستقبل للالكثرون من جزيء مانح مثل مضادات الاكسدة في هذه الحالة , يتغير اللون البنفسجي الى اللون الاصفر وبالتالي تقل كثافة الامتصاص , من قياس الانخفاض في كثافة الامتصاص بواسطة مقياس الطيف , يمكن تحديد خصائص مضادات الاكسدة .

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة



الشكل (7): يمثل طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لكل من مادة الكركمين النقية والعينة A و B.

3.1 النتائج والمناقشة

تم استخدام تقنية طيف الأشعة تحت الحمراء بالأشعة تحت الحمراء المحولة فوراً (FTIR) بهدف دراسة التركيب الكيميائي للركمين النقي، ومقارنته بالركمين المحمل على الليبوسومات للتحقق من مدى حدوث تفاعلات بين الركمين ومكونات النظام الليبوسومي، وكذلك للتأكد من بقاء البنية الجزيئية للركمين بعد عملية التحميل.

الطيف الخاص بالركمين النقي (Curcumin) أظهر طيف FTIR للركمين النقي مجموعة من القمم التي تمثل المجموعات الوظيفية المعروفة في تركيبه الكيميائي، وكانت أبرز القمم كالتالي:

3288.63 سم⁻¹: تمثل اهتزاز O-H الواسع المرتبط بالروابط الهيدروجينية.

2922.16 سم⁻¹: تعود لاهتزاز C-H الممتد في السلاسل الأليفاتية.

1635.64 سم⁻¹: قمة مميزة لمجموعة الكربونيل C=O في تركيبة الكيتون.

1514.12 سم⁻¹: تمثل اهتزازات C=C في الحلقات العطرية.

1423.47، 1244.09، 1028.06 سم⁻¹: تعكس وجود روابط C-C، و C-O-C الإيثيرية في النظام العطري.

تشير هذه القمم مجتمعة إلى أن الركمين يحتفظ ببنية الفينولية والعطرية والكينونية، مما يؤكد نقاء العينة

3.2 الطيف الخاص بالركمين المحمل على الليبوسومات (العينتان A و B)

عند مقارنة طيف FTIR للركمين بعد تحميله على الليبوسومات، لوحظت تغيرات واضحة في مواضع وشدة بعض القمم، مما يشير إلى حدوث تداخلات بين الركمين والفسفوليبيدات في النظام الليبوسومي. النتائج كالتالي:

القمم المشتركة في العينتين A و B:

نطاق O-H:

عينة A: 3390.86 سم⁻¹

عينة B: 3249.43 سم⁻¹

يشير اتساع النطاق وازاحته مقارنة بالركمين النقي إلى زيادة الروابط الهيدروجينية، نتيجة تفاعل الكركمين مع المجموعات القطبية في الفوسفوليبيدات.

نطاقات C-H الممتدة: ظهرت في كلا العينتين حول 2858-2920 سم⁻¹، مما يدل على وجود السلاسل الهيدروكربونية الطويلة للفوسفوليبيدات، وهو ما يعزز من دليل احتواء الكركمين داخل التركيب الليبيدي.

نطاقات C=O (الإستر):

عينة A: 1737.86 سم⁻¹

عينة B: 1734.01 سم⁻¹

هذه القمم غير موجودة في الكركمين النقي وتدل على وجود مجموعات إسترية في الفوسفوليبيدات، وتؤكد حدوث تغليف للكركمين داخل التركيب الليبوسومي.

نطاقات C=C و C=O المشتركة: ظهرت في العينتين عند حوالي 1654 و 1516-1544 سم⁻¹، وتشير إلى الحفاظ على التركيب البنيوي للكركمين مع احتمال تفاعل جزئي مع البيئة المحيطة.

نطاقات C-O-C ظهرت بين 1246 - 1013 سم⁻¹، وهي قمم مميزة لتركيب الفوسفات في الليبوسوم، وتدعم وجود تغليف كيميائي للكركمين

تم التأكد من أن الكركمين قد تم تحميله بنجاح داخل النظام الليبوسومي، وذلك من خلال: ظهور قمم جديدة

(مثل C=O الإسترية). تغير في نطاق O-H، مما يدل على حدوث روابط هيدروجينية جديدة استمرار القمم

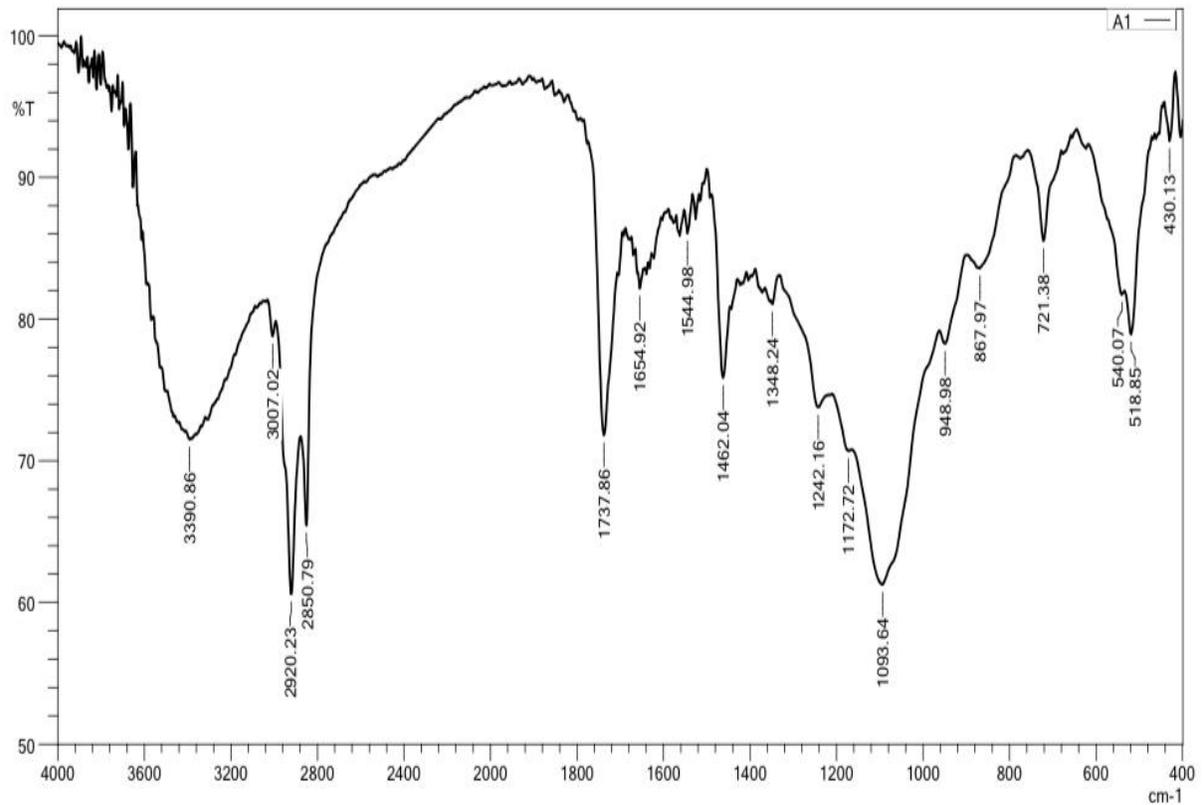
المميزة للكركمين، مما يشير إلى عدم تدهور أو تكسير البنية الجزيئية له. ظهور قمم إضافية تعود لمكونات

الفوسفوليبيد تؤكد وجوده كوسط ناقل. بناءً عليه، فإن تحليل FTIR يوضح بشكل قاطع أن عملية تحميل الكركمين على الليبوسومات لم تؤثر سلباً على تركيب الكركمين الأساسي، بل تم تغليفه ضمن النظام الليبيدي بطريقة تحافظ على خصائصه الكيميائية مع تعزيز تفاعله السطحي، وهو ما يدعم إمكانية استخدام هذه الأنظمة في التطبيقات الدوائية أو التوصيل الدوائي المستهدف.

5/15/2025 9:03:39 AM

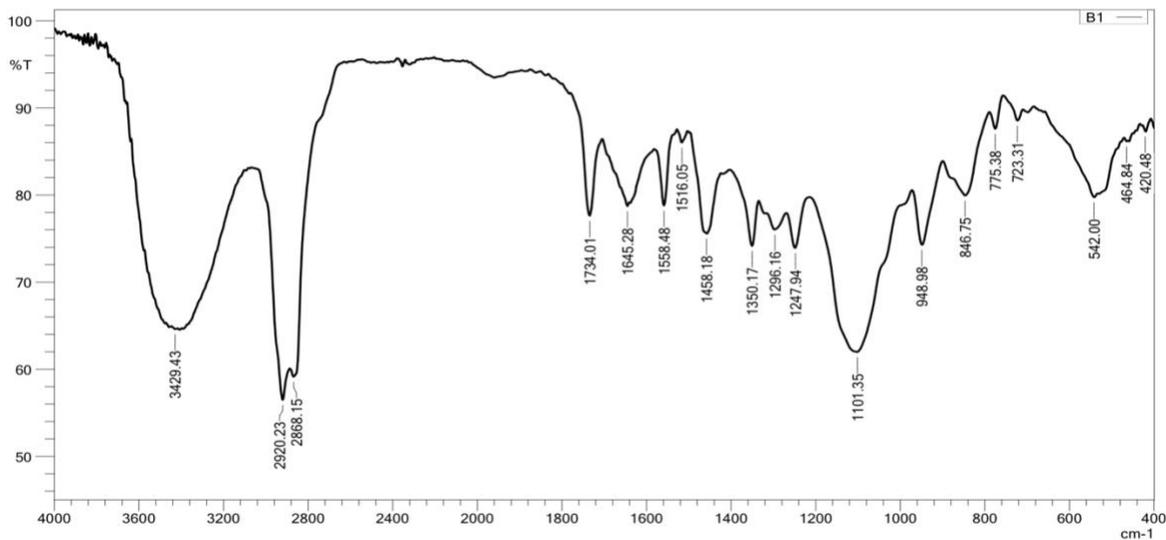
BPC Analysis Center

SHIMADZU



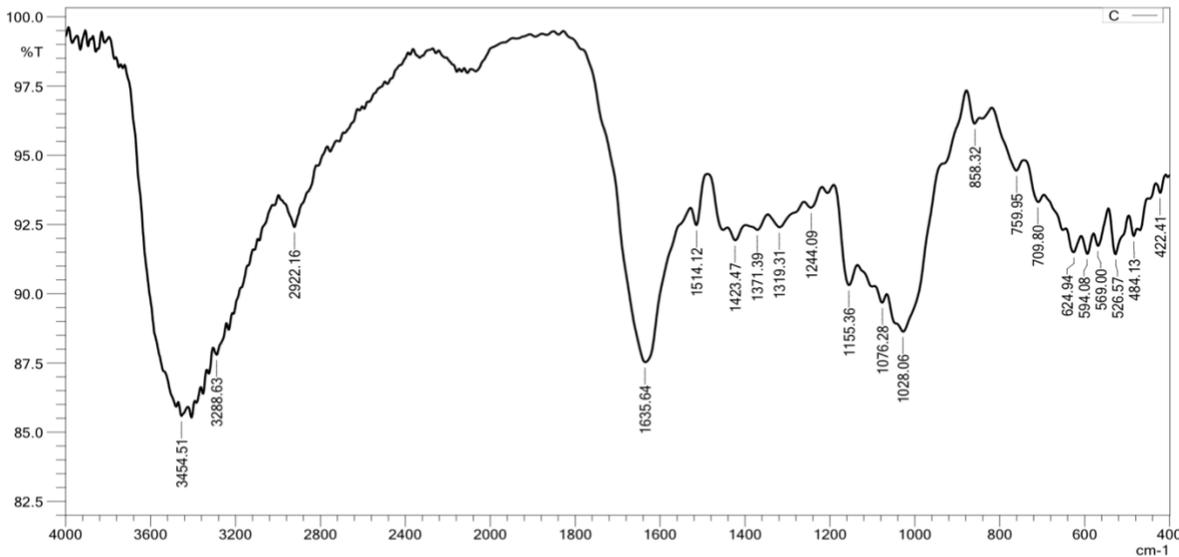
Baghdad Adhamiya near Al-Nu'man Teaching Hospital
Cell phone: 07706064908 - 07833056241

الشكل (8): العينة الأولى



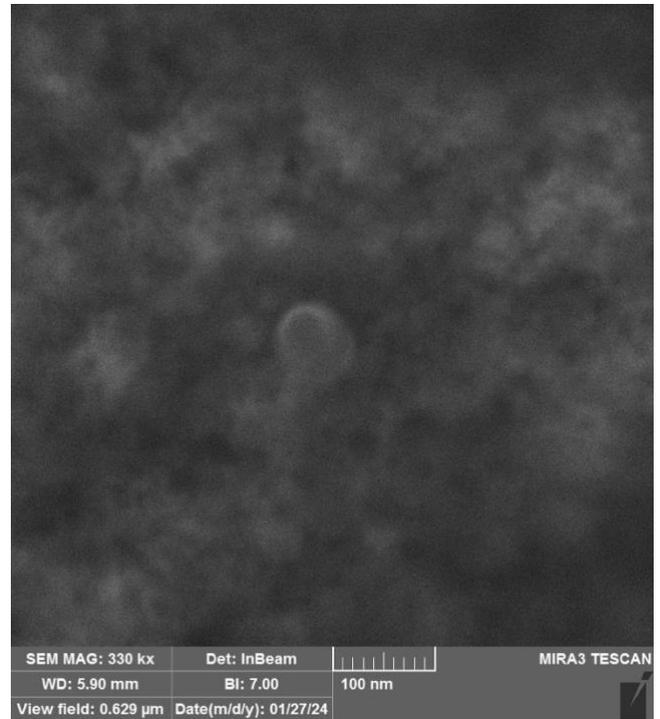
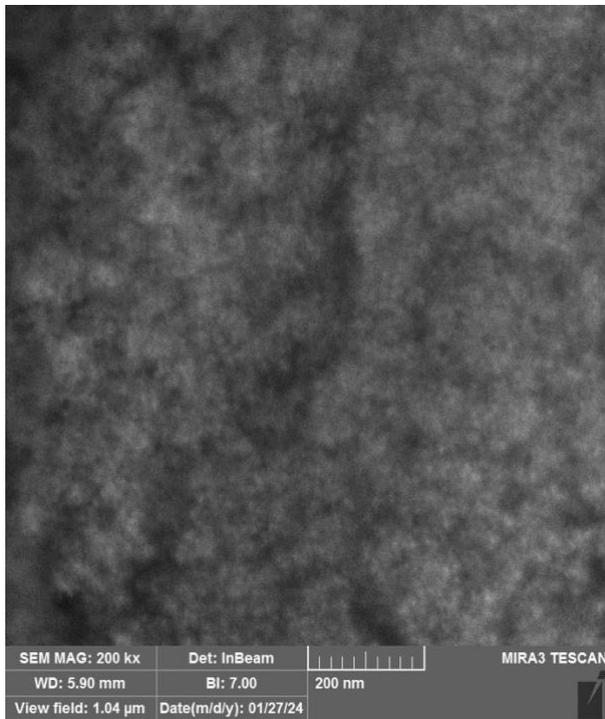
Baghdad Adhamiya near Al-Nu'man Teaching Hospital
Cell phone: 07706064908 - 07833056241

الشكل (9): العينة الثانية

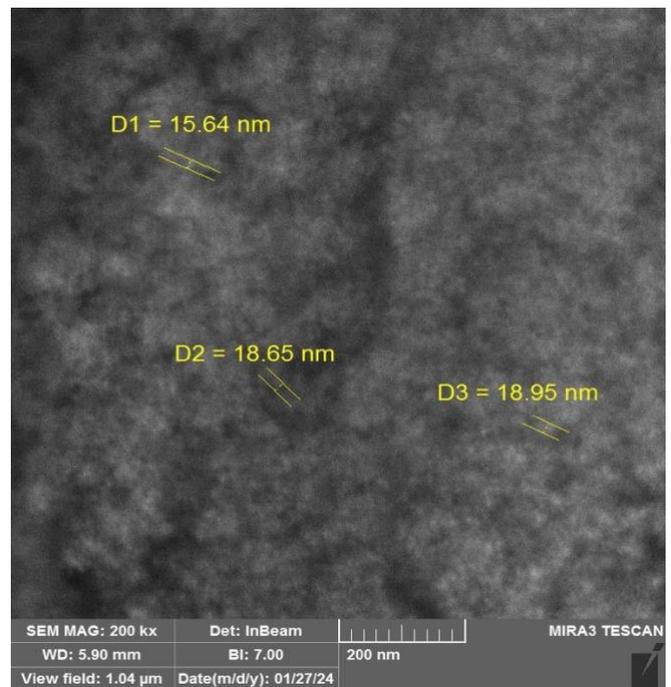
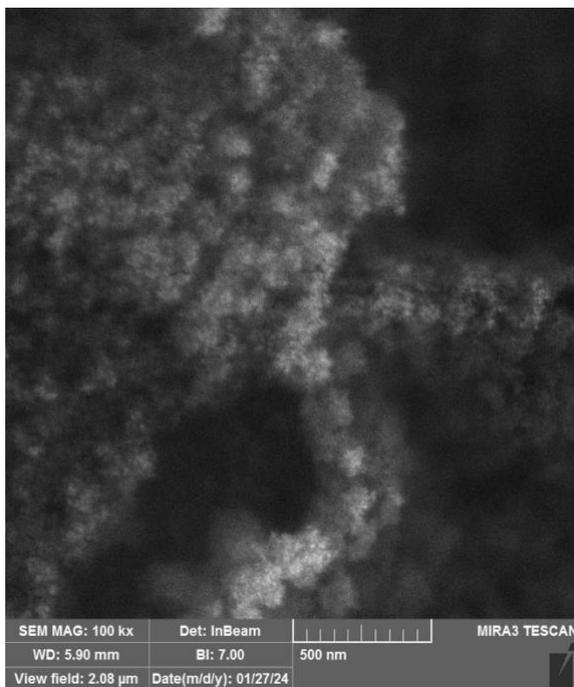


Baghdad Adhamiya near Al-Nu'man Teaching Hospital
Cell phone: 07706064908 - 07833056241

الشكل (10): الكركمين باودر



الشكل (11): العينة A



الشكل (12): العينة B

3.2 تحليل المجهر الإلكتروني المسحي بالانبعاث الميداني

أكدت صور المجهر الإلكتروني المسحي بالانبعاث الميداني للعينة أن الحطام عبارة عن تكتلات منتظمة الشكل مترابطة بكثافة. قد ينخفض إنتاج العينة من خلال عمليتي التنوي وقوة سطح الانهيار بسبب تجمع البلورات الأولية بفعل التجاذبات الجزيئية لقوى المقياس الدقيقة. [64] وهذا يُسبب انخفاضاً في قوة السطح الانهياي. يؤدي تكوين بلورات إضافية داخل التجمعات، والذي يحدث في ظل تشبع فائق متبقي مستمر، إلى التراكم. [65] بعد ذلك، يتحد هذا الجسيم المتكامل مع قوى جسيمات أخرى لتشكيل حطام ثانوي، والذي يتزايد طوله في النهاية. علاوة على ذلك، أظهرت صور المجهر الإلكتروني المسحي بالانبعاث الميداني للعينات درجات متفاوتة من تكوين بنية صفائحية على أسطحها، ويمكن رؤية هياكل دقيقة شبيهة بالمسام [الشكل يتم كتابة ارقام الاشكال]. نواتج الترطيب الرئيسية للعينة هي هياكل دقيقة متقطعة وبعض الهياكل الصفائحية غير المكتملة الترطيب. بناءً على الأشكال المُحصَّلة، نلاحظ تكوّن تكتلات ذات حجم نانومتري. وبالتالي، قد يفقد يكون المستحلب المحمل الناتج بعضاً من فعاليته نتيجةً لزيادة مساحة سطح الجسيمات المتكتلة.

الجدول 3-1: المكونات الكيميائية للمستخلص المائي للكرم.

الكشوفات اللونية	المستخلص المائي للكرم
الصابونين	-
الفلافونيدات	+
الفينولات	-
التانينات	-

القلويدات	-
-----------	---

الجدول 2-3: المكونات الكيميائية للمستخلص الكحولي للكرم.

الكشوفات	المستخلص الكحولي Methanol
الصابونين	-
الفلافونيدات	+
الفينولات	+
التانينات	+
القلويدات	-

4.المصادر

1. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 2889-2895.

2. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014; 19: 20091-20112.
3. Nabavi SF, Daglia M, Moghaddam AH, Habtemariam S, Nabavi SM. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2014; 13: 62-77.
4. Dai C, Lin J, Li H, Shen Z, Wang Y, Velkov T, Shen J. The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11: 459.
5. Aravind SR, Lakshmi S, S R, Krishnan LK. Sustained release of curcumin from fibrin matrix induces cancer cell death and immunomodulation. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 110967.
6. Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ, Bispham NZ, Chonchol MB, Seals DR. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany, NY)* 2017; 9: 187-208.
7. Aziz M, Rahim N, Hussin Y, Yeap SK, Masarudin MJ, Mohamad NE, Akhtar MN, Osman MA, Cheah YK, Alitheen NB. Anti-Metastatic and Anti-Angiogenic Effects of Curcumin Analog DK1 on Human Osteosarcoma Cells In Vitro. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 532.
8. White CM, Pasupuleti V, Roman YM, Li Y, Hernandez AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 146: 104280.
9. Zhu Q, Sun Y, Yun X, Ou Y, Zhang W, Li J. Antinociceptive effects of curcumin in a rat model of postoperative pain. *Sci Rep* 2014; 4: 4932.
10. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He Z, Wang A, Navati M, Kim SJ, Hirsh DM, Hardin JA, Cobelli NJ, Friedman JM, Sun HB. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 128.
11. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients* 2019; 11: 2376.
12. Aggarwal BB, Deb L, Prasad S. Curcumin differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular responses. *Molecules* 2014; 20: 185-205.
13. Wu JC, Tsai ML, Lai CS, Wang YJ, Ho CT, Pan MH. Chemopreventative effects of tetrahydrocurcumin on human diseases. *Food Funct* 2014; 5: 12-17.
14. Somparn P, Phisalaphong C, Nakornchai S, Unchern S, Morales NP. Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 74-78.

15. Manjunatha JR, Bettadaiah BK, Negi PS, Srinivas P. Synthesis of quinoline derivatives of tetrahydrocurcumin and zingerone and evaluation of their antioxidant and antibacterial attributes. *Food Chem* 2013; 136: 650-658.
16. Xu C, Xiong QW, Li Y, Zhao JN, Zhang L, Li XL. Explore the multitarget mechanism of tetrahydrocurcumin preventing on UV-induced photoaging mouse skin. *Heliyon* 2022; 8: e9888.
17. Trivedi MK, Gangwar M, Mondal SC, Jana S. Protective effects of tetrahydrocurcumin (THC) on fibroblast and melanoma cell lines in vitro: it's implication for wound healing. *Food Sci Technol* 2017; 54: 1137-1145.
18. Kitani K, Osawa T, Yokozawa T. The effects of tetrahydrocurcumin and green tea polyphenol on the survival of male C57BL/6 mice. *Biogerontology* 2007; 8: 567-573.
19. Novaes JT, Lillico R, Sayre CL, Nagabushnam K, Majeed M, Chen Y, Ho EA, Oliveira A, Martinez SE, Alrushaid S, Davies NM, Lakowski TM. Disposition, Metabolism and Histone Deacetylase and Acetyltransferase Inhibition Activity of Tetrahydrocurcumin and Other Curcuminoids. *Pharmaceutics* 2017; 9: 45.
20. Vijaya SU, Ling Y, Wang J, Chiu M, Schwartz EB, Fuchs JR, Chan KK, Liu Z. A liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for quantification of curcuminoids in cell medium and mouse plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 3045-3051.
21. Rodriguez CP, Parween S, Pandey AV. Bioactivity of Curcumin on the Cytochrome P450 Enzymes of the Steroidogenic Pathway. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4606.
22. Aziz M, Rahim N, Hussin Y, Yeap SK, Masarudin MJ, Mohamad NE, Akhtar MN, Osman MA, Cheah YK, Alitheen NB. Anti-Metastatic and Anti-Angiogenic Effects of Curcumin Analog DK1 on Human Osteosarcoma Cells In Vitro. *Pharmaceutics (Basel)* 2021; 14: 532.
23. Hatamipour M, Ramezani M, Tabassi S, Johnston TP, Ramezani M, Sahebkar A. Demethoxycurcumin: A naturally occurring curcumin analogue with antitumor properties. *J Cell Physiol* 2018; 233: 9247-9260.
24. Huang YP, Ma YS, Kuo CL, Liao CL, Chen PY, Peng SF, Hsu FT, Lai KC. Demethoxycurcumin Suppresses Human Brain Glioblastoma Multiforme GBM 8401 Cell Xenograft Tumor in Nude Mice In Vivo. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 5503.
25. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol* 2015; 83: 111-124.

26. Henrotin Y, Sahebkar A. Analgesic efficacy and safety of curcuminoids in clinical practice: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23: A356.
27. Hatamipour M, Ramezani M, Tabassi S, Johnston TP, Sahebkar A. Demethoxycurcumin: A naturally occurring curcumin analogue for treating non-cancerous diseases. *J Cell Physiol* 2019; 234: 19320-19330.
28. Somparn P, Phisalaphong C, Nakornchai S, Unchern S, Morales NP. Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 74-78.
29. Sandur SK, Pandey MK, Sung B, Ahn KS, Murakami A, Sethi G, Limtrakul P, Badmaev V, Aggarwal BB. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1765-1773.
30. Zhang D, Lv P, Zhou C, Zhao Y, Liao X, Yang B. Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 96: 872-886.
31. Varan G, Varan C, Erdoğan N, Hincal AA, Bilensoy E. Amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. *Int J Pharm* 2017; 531: 457-469.
32. Kuche K, Bhargavi N, Dora CP, Jain S. Drug-Phospholipid Complex-a Go Through Strategy for Enhanced Oral Bioavailability. *AAPS PharmSciTech* 2019; 20: 43.
33. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, Togni S, Dixon BM. Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation. *J Nat Prod* 2011; 74: 664-669.
34. Shlar I, Poverenov E, Vinokur Y, Horev B, Droby S, Rodov V. High-Throughput Screening of Nanoparticle-Stabilizing Ligands: Application to Preparing Antimicrobial Curcumin Nanoparticles by Antisolvent Precipitation. *Nanomicro Lett* 2015; 7: 68-79.
35. Chen Y, Lu Y, Lee RJ, Xiang G. Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. *Int J Nanomedicine* 2020; 15: 3099-3120.
36. Feltrin F, Agner T, Sayer C, Lona L. Curcumin encapsulation in functional PLGA nanoparticles: A promising strategy for cancer therapies. *Adv Colloid Interface Sci* 2022; 300: 102582.
37. Peng SF, Lee CY, Hour MJ, Tsai SC, Kuo DH, Chen FA, Shieh PC, Yang JS. Curcumin-loaded nanoparticles enhance apoptotic cell death of U2OS human osteosarcoma cells through the Akt-Bad signaling pathway. *Int J Oncol* 2014; 44: 238-246.

38. Hu Q, Luo Y. Chitosan-based nanocarriers for encapsulation and delivery of curcumin: A review. *Int J Biol Macromol* 2021; 179: 125-135.
39. Chuah LH, Roberts CJ, Billa N, Abdullah S, Rosli R. Cellular uptake and anticancer effects of mucoadhesive curcumin-containing chitosan nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014; 116: 228-236.
40. Beyene AM, Moniruzzaman M, Karthikeyan A, Min T. Curcumin Nanoformulations with Metal Oxide Nanomaterials for Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)* 2021; 11: 460.
41. Nikolova MP, Chavali MS. Metal Oxide Nanoparticles as Biomedical Materials. *Biomimetics (Basel)* 2020; 5: 27.
42. Song Z, Wu Y, Wang H, Han H. Synergistic antibacterial effects of curcumin modified silver nanoparticles through ROS-mediated pathways. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 99: 255-263.
43. Dey S, Sreenivasan K. Conjugating curcumin to water soluble polymer stabilized gold nanoparticles via pH-responsive succinate linker. *J Mater Chem B* 2015; 3: 824-833.
44. Maleki DS, Sharifi S, Tavakoli F, Hussain Y, Forouhandeh H, Hosseiniyan KS, Memar MY, Yekani M, Khan H, Goh KW, Ming LC. Curcumin-Loaded Silica Nanoparticles: Applications in Infectious Disease and Food Industry. *Nanomaterials (Basel)* 2022; 12: 2848.
45. Bollu VS, Barui AK, Mondal SK, Prashar S, Fajardo M, Briones D, Rodriguez-Diéguez A, Patra CR, Gómez-Ruiz S. Curcumin-loaded silica-based mesoporous materials: Synthesis, characterization and cytotoxic properties against cancer cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 63: 393-410.
46. Pamukcu A, Erdogan N, Sen KD. Polyethylenimine-grafted mesoporous silica nanocarriers markedly enhance the bactericidal effect of curcumin against *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2022; 110: 2506-2520.
47. Yang MW, Wang TH, Yan PP, Chu LW, Yu J, Gao ZD, Li YZ, Guo BL. Curcumin improves bone microarchitecture and enhances mineral density in APP/PS1 transgenic mice. *Phytomedicine* 2011; 18: 205-213.
48. Partoazar A, Goudarzi R. Phosphatidylserine liposomes containing curcumin inhibit bone loss in osteoporotic rats: A possible synergy through a common signaling pathway. *J Food Biochem* 2022; 46: e14120.
49. Riva A, Togni S, Giacomelli L, Franceschi F, Eggenhoffner R, Feragalli B, Belcaro G, Cacchio M, Shu H, Dugall M. Effects of a curcumin-based supplementation in asymptomatic subjects with low bone density: a preliminary 24-week supplement study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1684-1689.

50. Chen Z, Xue J, Shen T, Ba G, Yu D, Fu Q. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis by protecting osteoblasts from apoptosis in vivo and in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016; 43: 268-276.
51. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 3029-3042.
52. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 33-42.
53. Vari R, Scazzocchio B, Silenzi A, Giovannini C, Masella R. Obesity-Associated Inflammation: Does Curcumin Exert a Beneficial Role? *Nutrients* 2021; 13: 1021.
54. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, Morrow GR. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res* 2013; 180: 34-43.
55. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 10.
56. Chaudhari SP, Tam AY, Barr JA. Curcumin: Contact Allergen. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 43-48.
57. Samba-Mondonga M, Constante M, Fragoso G, Calve A, Santos MM. Curcumin induces mild anemia in a DSS-induced colitis mouse model maintained on an iron-sufficient diet. *PLoS One* 2019; 14: e208677.
58. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4: 807-818.
59. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6847-6854.
60. Aggarwal BB, et al. Targeting inflammatory pathways by curcumin. 2009.
61. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. 2007.
62. Wilken R, et al. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. 2011.
63. Zhang L, et al. Curcumin increases BDNF levels and reduces depression-like behavior in rats. 2006.
64. Mayeen A, Shaji LK, Nair AK, Kalarikkal N. Chapter 12 - Morphological Characterization of Nanomaterials, In *Micro and Nano Technologies, Characterization of Nanomaterials*. Woodhead Publishing 2018; 335–364.

65. Yass M, Al-Haddad A, Ali MJ, Jaafar A, Veres M. Effectiveness of green synthesized zinc oxide nanoparticles against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Biomed Biotechnol Res J* 2023; 7: 497–503.