



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تأثير المستخلصات الخمام لنبات البردقوش في نمو بعض خطوط الخلايا السرطانية والطبيعية خارج الجسم

مرسالة مقدمة الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء
كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان

من قبل الطالب

علي شهيد عبد حمزة الهلالي

بكالوريوس علوم حياة / جامعة القادسية

٢٠١٢-٢٠١١

إشراف

أ.م.د. لقاء حسون صكبان الجبوري

٢٠٢١م

١٤٤٣هـ

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

أَفَلَمْ يَنْظُرُوا إِلَى السَّمَاءِ فَوْقَهُمْ كَيْفَ بَنَيْنَاهَا وَزَيَّنَّاهَا وَمَا لَهَا مِنْ

فُرُوجٍ ﴿٦﴾ وَالْأَرْضَ مَدَدْنَاهَا وَأَلْقَيْنَا فِيهَا رَوَاسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ

كُلِّ نَوْءٍ بَهِيحٍ ﴿٧﴾ ثُبُورًا وَذَكَرَىٰ لِكُلِّ عَبْدٍ

مُنِيبٍ ﴿٨﴾ وَنَزَّلْنَا مِنَ السَّمَاءِ مَاءً مُّبَارَكًا فَأَنْبَتْنَا بِهِ جَنَّاتٍ وَحَبَّ

الْحَصِيدِ ﴿٩﴾

صدق الله العظيم

سورة ق الآية (٦-٩)

شكر وتقدير...

الحمد لله الواحد الأحد الفرد الصمد الذي له العزة والجبروت، الذي أفاض العلم من معدن الكرم وفتح أبواب رحمته الواسعة بالقلم وعلم الانسان ما لم يعلم، والصلاة والسلام على أشرف الخلق أبي القاسم محمد وعلى آل بيته وصحبه الطاهرين. لا يسعني وأنا أهني جهدي المتواضع هذا إلا وأن أتقدم بوافر التقدير والشكر والاحترام الى إسنادتي الفاضلة الأسناذ المساعد الدكتور لقاء حسون صكبان لاقتراحها موضوع الرسالة ولاشرافها ومنابعها العلمية الدؤوبة ورعايتها الكريمة لي طيلة مدة الدراسة.

ويسرني أن أتقدم ببالغ شكري وتقديري إلى رئاسته جامعة كربلاء وإلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة لأنها أتاحها الفرصة لإكمال دراستي وشكري الخاص لرئيس قسم علوم الحياة الأسناذ المساعد الدكتور نصير ميرزا حمزة والأسناذ المساعد الدكتور نيبال امطير وإلى الدكتور ظافر عبد الكاظم جميل والدكتور حيدر عبد الواحد والدكتور محمد كامل وإلى جميع أساتذة القسم لجهودهم المبذولة في دعم طلبية الدراسات العليا والمساعدة التي أبدوها إذ ذلت كثيراً من المصاعب في إنجاز البحث راجياً من المولى عز وجل ان يوفقهم ويحفظهم لما فيه الخير. للمساعدة الكبيرة في إنمام هذا البحث.

كما أتقدم بخالص شكري وامتناني إلى زملائي وزميلاتي من طلبية الدراسات العليا وجميع من مدي يد العون والمساعدة لإنجاز هذا البحث، سائلاً "الله العلي القدير الموفقة للجميع.

علي شهيد

الإهداء

إلى مدينة العلم . . أبي القاسم محمد صل الله عليه وآله وسلم سيد المرسلين . .
إلى سفينة النجاة ومركاها . . الأئمة الطيبين الأطهار عليهم أفضل الصلاة والسلام . .
إلى الروح التي غادرت بعد أن خط طريق حياتي وأحاطني بدفء قلبه . . والذي رحمه الله .
إلى الروح التي آلمتني في حياتها وضرعت في الأمل ومدتني بسر الحياة . . والدتي حفظها الله .
إلى من اسقوني من عذب علمهم . . أساتذتي الكرام .
إلى من غمرتني بالحب وبدعائها وفقني الله . . نروجتي الغالية .
إلى من أجد فيهم النجوى لنفسي . . والصدى لروحي . . أخوتي وأخواتي .
إلى فلذات قلبي ونبض فؤادي . . اطفالي .
أهدي ثمرة جهدي المتواضع هذا

علي شهيد

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
	الخلاصة	1
	قائمة المحتويات	IV
	قائمة الجداول	X
	قائمة الاشكال	XI
	قائمة المصطلحات	XII
الفصل الاول		
١	المقدمة	
	المقدمة	٣-١
	اهداف الدراسة	٣
الفصل الثاني		
٢	استعراض المراجع	Literature review
١-٢	مميزات النباتات الطبية ودورها في صناعة الادوية	٤
١-١-٢	فوائد النباتات الطبية	٥
٢-١-٢	مضادات الاكسدة وفعاليتها ضد الجذور الحرة	٥
٣-١-٢	منتجات الأيض الثانوي	٦
٢-٢	وصف وتصنيف النبات وتوزيعه الجغرافي	٩
١-٢-٢	نبات البردقوش	٩
٢-٢-٢	تصنيف النبات	١١
٣-٢-٢	الاستخدامات الطبية لنبات البردقوش	١١
٤-٢-٢	المكونات الفعالة في نبات البردقوش	١٢
٥-٢-٢	فعالية نبات البردقوش على بعض أنواع السرطانات	١٣
٣-٢	مرض السرطان	١٤
	Cancer	

١٤	Benignant Tumors	الاورام الحميدة (غير سرطانية)	١-٣-٢
١٤	Malignant Tumors	الاورام الخبيثة	٢-٣-٢
١٥	Naming cancer	تسمية مرض السرطان	٤-٢
١٥	Factors that Causes of Cancer	العوامل المسببة للسرطان	٥-٢
١٥	Chemical factors	العوامل الكيميائية	١-٥-٢
١٥	Tobacco	التبغ	١-١-٥-٢
١٦	Benzene	البنزين	٢-١-٥-٢
١٦		أنماط الحياة والممارسات السلوكية المختلفة	٣-١-٥-٢
١٦	Alcoholic beverage	المشروبات الكحولية	-٣-١-٥-٢ ١
١٦	Eat certain types of foods	تناول أنواع من اغذية معينة	-٣-١-٥-٢ ٢
١٦	Obesity and obesity	السمنة والبدانة	٣-١-٥-٢ ٣-
١٧	Biological factors	العوامل الحياتية	٢-٥-٢
١٧	Virulence Factors	العوامل الفايروسية	١-٢-٥-٢
١٧	Hepatitis B and C Viruses	فايروسات التهاب الكبد بي	-١-٢-٥-٢ ١
١٧	Epstein – Barr Virus (EBV)	فايروس أبشتاين -بار	١-٢-٥-٢ ٢-
١٧	Human papilloma virus (HPV)	فايروس الورم الحليمي البشري	١-٢-٥-٢ ٣-
١٨	Bacterial factors	العوامل البكتيرية	٢-٢-٥-٢
١٨	Parasitic factors	العوامل الطفيلية	٣-٢-٥-٢
١٩	Fungal factors	العوامل الفطرية	٤-٢-٥-٢
١٩	Hormones	الهرمونات	٥-٢-٥-٢

١٩	Physics factors	العوامل الفيزيائية	٣-٥-٢
١٩	Ultraviolet radiation	الاشعة فوق البنفسجية	١-٣-٥-٢
١٩	Ionizing radiation	الاشعاع المؤين	٢-٣-٥-٢
١٩	Asbestos	الاسبستوس	٣-٣-٥-٢
٢١	Treatment of Cancer	علاج السرطان	٦-٢
٢١	Surgical therapy	العلاج الجراحي	١-٦-٢
٢١	Chemotherapy	العلاج الكيميائي	٢-٦-٢
٢٢	Radiotherapy	العلاج الاشعاعي	٣-٦-٢
٢٢	Immunotherapy	العلاج المناعي	٤-٦-٢
٢٣	Gene Therapy	العلاج الجيني	٥-٦-٢
٢٣	Genetics and cancer	الوراثة والسرطان	٧-٢
٢٤		الخطوط الخلوية السرطانية والزرع النسيجي	٨-٢
٢٦		خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13)	١-٨-٢
	Human breast cancer cell line (AMJ13)		
٢٦		خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	٢-٨-٢
	Human laryngeal cancer cell line (SK-GT-4)		
٢٦		خط الخلايا البشري الطبيعي (HBL-100)	٣-٨-٢
	Normal human epithelial cell line (HBL-100)		
الفصل الثالث			
	Materials and methods of work	المواد وطرائق العمل	٣
٢٧	Materials	المواد	١-٣
٢٨	Instruments	الأجهزة المستخدمة	١-١-٣
٢٨	Glassware and tools used	الزجاجيات والأدوات المستخدمة	٢-١-٣
٢٨	Chemicals	الكيمياويات المستخدمة	٣-١-٣

٣٠	طرائق العمل	٢-٣
٣٠	جمع النبات وتحضير المستخلصات	١-٢-٣
٣٠	Plant collection and classification جمع وتصنيف النبات	١-١-٢-٣
٣٠	تحضير المستخلصات المائية والكحولية من نبات البردقوش	٢-١-٢-٣
٣٠	تحضير المستخلصات المائية لأوراق نبات البردقوش	-٢-١-٢-٣ ١
٣١	تحضير المستخلصات الكحولية لأوراق نبات البردقوش	-٢-١-٢-٣ ٢
٣٢	الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات الخام لنبات البردقوش	٢-٢-٣
٣٢	Detection of tannins الكشف عن التانينات (الدباغيات)	١-٢-٢-٣
٣٢	Detection of Flavonoids الكشف عن الفلافونيدات	٣-٢-٢-٣
٣٢	Detection of Alkaloids الكشف عن القلويدات	٤-٢-٢-٣
٣٣	Detection of Saponins الكشف عن الصابونيات	٥-٢-٢-٣
٣٣	Detection of terpenoids الكشف عن التربينات او السترويدات	٦-٢-٢-٣
٣٤	Detection of terpenoids الكشف عن الفينولات	٧-٢-٢-٣
٣٤	Detection of glycosides الكشف عن الكلايكوسيدات	٨-٢-٢-٣
٣٤	Detection of volatile oils الكشف عن الزيوت الطيارة	٩-٢-٢-٣
٣٤	المحاليل الخاصة بالزراعة النسيجية	٣-٢-٣
٣٤	Sodium bicarbonate NaHCO ₃ بيكاربونات الصوديوم	١-٣-٢-٣
٣٤	Antibiotics المضادات الحيوية	٢-٣-٢-٣
٣٤	Rosswell Park Memorial Insitute-1640 الوسط الزراعي	٣-٣-٢-٣
٣٥	Fetal Bovine Serum المصل البقري الجنيني	٤-٣-٢-٣
٣٥	Trypsin التربسين	٥-٣-٢-٣

٣٥	Versene	الفرسين	٦-٣-٢-٣
٣٦	Trypsin - Versene solution	محلول التربسين- فرسين	٧-٣-٢-٣
٣٦	Serum Free Media (SFM)	الوسط الزرعي الخالي من المصل	٨-٣-٢-٣
٣٦	Methyl Thiazolyl Tetrazolium Stain (MTT)	تحضير صبغة	٩-٣-٢-٣
٣٦	Cell Lines	الخطوط الخلوية التي استخدمت بالدراسة	٤-٢-٣
٣٦		خط سرطان الثدي البشري (AMJ13)	١-٤-٢-٣
٣٧		خط سرطان المريء الغدي (SK-GT-4)	٢-٤-٢-٣
٣٧		الخط الخلوي الطبيعي HBL-100	٣-٤-٢-٣
٣٧		دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش في نمو الخطوط الخلوية	٥-٢-٣
٣٧	Preparation of medium and cell lines	تهينة الوسط الزرعي وخطوط الخلايا	١-٥-٢-٣
٣٨		اختبار سمية المستخلصات الخام للنبات في نمو الخطوط الخلوية السرطانية	١-٦-٢-٣
٤٠	Maintenance of cell lines	الإدامة والمحافظة على الخطوط الخلوية	٢-٦-٢-٣
٤٠	Statistical analysis	التحليل الاحصائي	٣-٣
الفصل الرابع			
		النتائج والمناقشة	٤
٤١		الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات المائية والكحولية لنبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i>	١-٤
٤٢		التأثيرات السمية للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> في الخطوط الخلوية السرطانية والطبيعية	٢-٤
٤٣		تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13)	١-٢-٤

٤٤	تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13)	٢-٢-٤
٤٥	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13	٣-٢-٤
٥٠	تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	١-٣-٤
٥١	تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	٢-٣-٤
٥٢	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	٣-٣-٤
٥٧	تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)	١-٤-٤
٥٨	تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)	٢-٤-٤
٥٩	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)	٣-٤-٤
٦٤	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100)	٥-٤
٦٤	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلصات المائية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100)	١-٥-٤

٦٧	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلصات الكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (SK-GT-4 و AMJ13) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100)	٢-٥-٤
الاستنتاجات والتوصيات		
٧٧	الاستنتاجات	
٧٨	التوصيات	
٧٩ - ٩٢	الملاحق	٦
	المصادر	٧
٩٣	المصادر العربية	
٩٤ - ١١٨	المصادر الانكليزية	
A-B	الخلاصة باللغة الانكليزية	
العنوان الانكليزي		

قائمة الجداول

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
٤١	نتائج الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i>	جدول (١)
٧٣	خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)	جدول (٢)
٧٤	خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)	جدول (٣)
٧٥	خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)	جدول (٤)
٧٦	خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)	جدول (٥)
٧٧	خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)	جدول (٦)
٧٨	خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)	جدول (٧)
٧٩	خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)	جدول (٨)
٨٠	خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)	جدول (٩)
٨١	خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)	جدول (١٠)
٨٢	مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٢٤ ساعة	جدول (١١)

٨٣	مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٤٨ ساعة	جدول (١٢)
٨٤	مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٧٢ ساعة	جدول (١٣)
٨٥	مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٢٤ ساعة	جدول (١٤)
٨٦	مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٤٨ ساعة	جدول (١٥)
٨٧	مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٧٢ ساعة	جدول (١٦)
٨٨	مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على معدل مجموع التراكيز للخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لاقوات التعريض الثلاثة	جدول (١٧)
٨٩	مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على معدل مجموع التراكيز للخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لاقوات التعريض الثلاثة	جدول (١٨)

قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	عنوان الصورة	رقم الصورة
١٠	المظهر الخارجي لنبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i>	شكل (١)
١٠	أوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> المجففة.	شكل (٢)
٣١	المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش داخل أطباق بتري	شكل (٣)
٣١	المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش داخل أطباق بتري	شكل (٤)
٤٤	تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 ولأوقات التعريض الثلاث (72,48,24)	الشكل (٥)
٤٥	تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 ولأوقات التعريض الثلاث (72,48,24)	الشكل (٦)
٤٦	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (24)	شكل (٧-أ)
٤٦	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (48)	شكل (٧-ب)
٤٧	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (72)	شكل (٧-ج)
٤٧	خلايا الخط السرطاني AMJ13 غير المعرضة للمستخلص (سيطرة)	شكل (٨-أ)
٤٨	خلايا الخط السرطاني AMJ13 المعرضة للمستخلص المائي	شكل (٨-ب)

٤٨	خلايا الخط السرطاني AMJ13 المعرضة للمستخلص الكحولي	شكل (٨-ج)
٥١	تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	شكل (٩)
٥٢	تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)	شكل (١٠)
٥٣	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء-SK GT-4 لوقت التعريض (24)	شكل (١١-أ)
٥٣	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء-SK GT-4 لوقت التعريض (48)	شكل (١١-ب)
٥٤	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا سرطان المريء-SK GT-4 لوقت التعريض (72)	شكل (١١-ج)
٥٤	خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 غير المعرضة للمستخلصات (سيطرة)	شكل (١٢-أ)
٥٥	خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 المعرضة للمستخلص المائي	شكل (١٢-ب)
٥٥	خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 المعرضة للمستخلص الكحولي	شكل (١٢-ج)
٥٨	تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)	شكل (١٣)
٥٩	تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)	شكل (١٤)
٦٠	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24)	شكل (١٥-أ)

٦١	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48)	شكل (١٥-ب)
٦١	مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72)	شكل (١٥-ج)
٦٢	خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) الغير معرض للمستخلصات (سيطرة)	شكل (١٦-أ)
٦٢	خط الخلايا الظهارية الطبيعي (HBL-100) المعرض للمستخلص المائي	شكل (١٦-ب)
٦٣	خط الخلايا الظهارية الطبيعي (HBL-100) المعرض للمستخلص الكحولي	شكل (١٦-ج)
٦٥	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24)	شكل (١٧-أ)
٦٦	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48)	شكل (١٧-ب)
٦٦	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72)	شكل (١٧-ج)
٦٨	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24)	شكل (١٨-أ)
٦٩	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية	شكل (١٨-ب)

	(SK-GT-4 و AMJ13) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48)	
٦٩	مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش <i>Origanum Majorana</i> على الخطوط الخلوية السرطانية (SK-GT-4 و AMJ13) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72)	شكل (١٨-ج)

المصطلح	المختصر	التسلسل
Ahmed Majeed	AMJ13	1.
Acute Myeloid Leukemia	AML	2.
Barrett's esophagus	BE	3.
Cis-Diamine Dichloro Platine II	CDDP	4.
Colon, rectum and anal cancer	CRAC	5.
Dimethyl sulphoxide	DMSO	6.
Deoxyribonucleic acid	DNA	7.
Esophagus Adenocarcinoma	EAC	8.
Epstein – Barr Virus	EBV	9.
Ethylene diamine tera acetic acid	EDTA	10.
Gallbladder cancer	GBC	11.
Gastro esophageal reflux disease	GERD	12.
Humane Breast Line	HBL-100	13.
Hepatitis B Viruses	HBV	14.
Hepatitis C Viruses	HCV	15.
Human papilloma virus	HPV	16.
Inhibition rate	IR	17.
Ionizing radiation	IR	18.
Mannose binding lectin	MBL	19.
Melanoma Skin Cancer	MSC	20.
Methyl Thiazolyl Tetrazolium	MTT	21.
Natural killer cells	NK Cell	22.

Nonmelanoma Skin Cancer	NMSC	23.
Nonmelanoma Skin Cancer	NMSC	24.
<i>Origanum Majorana</i> Ethanolic extract	OMEE	25.
Phosphate buffer Saline	PBS	26.
Rosswell Park Memorial Insitute-1640	RPMI- 1640	27.
Serum Free Media	SFM	28.
Thyroid gland hormones	T3 ,T4	29.
Tracheal, Bronchus, and Lung Cancer	TBL	30.
Ultraviolet	UV	31.
World Health Organization	W.H.O	32.
Integrins receptor	$\alpha v \beta 3$	33.

الخلاصة:

تضمنت الدراسة الحالية والتي استمرت لمدة سبعة اشهر ابتداءً من شهر تشرين الثاني 2020 لغاية شهر نيسان 2021 دراسة التأثير السمي الخلوي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* ضد ثلاثة خطوط خلوية (خطان سرطانيان هما خط خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 وخط خلايا سرطان المريء الغدي البشري SK-GT-4 وخط خلوي طبيعي هو خط الخلايا الظهارية البشري HBL-100)، باستخدام ستة تراكيز من المستخلصات المائية والكحولية للنبات المستخدم في الدراسة وهي عبارة عن تخافيف نصفية (6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200) µg/ml ولثلاث أوقات تعريض هي (24, 48, 72) ساعة. تم اجراء الكشف الكيميائي الاستدلالي لمعرفة المواد الفعالة الموجودة في المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش، إذ وجدنا أن المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش تحتوي على العديد من المواد الفعالة وهي (التانينات، الفلافونيدات، القلويدات، الصابونيات، التربينات او السترويدات، الفينولات).

تم اختبار المستخلص المائي والكحولي لأوراق نبات البردقوش للكشف عن التأثير السمي الخلوي للمستخلص المائي والكحولي لأوراق النبات و لجميع التراكيز الستة المستخدمة في خط سرطان الثدي البشري (AMJ13)، حيث ظهر ارتفاع لمعدل النسبة المئوية لتنشيط نمو الخلايا السرطانية *Inhibition rate* وخلال فترات التعريض الثلاث (24, 48, 72) ساعة وبفروقات معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) مقارنة مع السيطرة حيث تراوح معدل النسبة المئوية لتنشيط بالمستخلص المائي عند اقل تركيز مستخدم (6.25) µg/ml ($1 \pm 3\%$)، ($2 \pm 8\%$)، ($2.08 \pm 15.33\%$) على التوالي، وزاد معدل النسبة المئوية لتنشيط بالمستخلص المائي عند استخدام التركيز (200) µg/ml ($2.5 \pm 30.67\%$)، ($3.6 \pm 52\%$)، ($4.58 \pm 74\%$) على التوالي. في حين المستخلص الكحولي كان أكثر كفاءة من المستخلص المائي في تأثيره على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) حيث تراوح معدل النسبة المئوية لتنشيط الخلوي بالمستخلص الكحولي كذلك عند استخدام التركيز (6.25) µg/ml ($1 \pm 4\%$)، ($1.52 \pm 11.33\%$)، ($2.64 \pm 18\%$) على التوالي. وارتفع معدل النسبة المئوية لتنشيط الخلوي بالمستخلص الكحولي عند استخدام تركيز (200) µg/ml ($4.35 \pm 32\%$)، ($8.14 \pm 56.67\%$) ($3 \pm 85\%$) على التوالي.

أما الخط الخلوي لسرطان المريء البشري (SK-GT-4) فكان معدل النسبة المئوية لتنشيط بالمستخلص المائي عند استخدام التركيز (6.25) µg/ml عند أوقات التعريض الثلاث (24, 48, 72) ساعة ($2 \pm 3\%$)، ($2 \pm 8\%$)، ($3.5 \pm 14.33\%$) على التوالي. وزاد معدل النسبة المئوية لتنشيط بالمستخلص المائي عند استخدام التركيز (200) µg/ml ($2.5 \pm 27.66\%$)، ($4.5 \pm 45.33\%$)، ($4.16 \pm 75.66\%$) على التوالي. أما المستخلص الكحولي كان تأثيره على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) حيث تراوح معدل النسبة المئوية لتنشيط بالمستخلص

الكحولي كذلك عند استخدام التركيز (6.25) $(4.66\% \pm \mu\text{g/ml})$ ، $(11.33\% \pm 1.52)$ ، $(15.66\% \pm 6.5)$ (0.57) على التوالي. وزاد معدل النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص الكحولي عند استخدام التركيز (200) $\mu\text{g/ml}$ ، $(56\% \pm 5.56)$ ، $(81.66\% \pm 2.5)$ $(34.33\% \pm 3.04)$ على التوالي.

في حين أن التأثير التثبيطي للمستخلصات المائية والكحولي لأوراق نبات البردقوش على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري HBL-100، كان أقل سمية حيث سجل المستخلص المائي وكذلك الكحولي تأثير تثبيطي قليلة جدا مقارنة بالخطين السرطانيين (AMJ13) و (SK-GT-4)، إذ إن عند التركيز (6.25) $\mu\text{g/ml}$ لفترات التعريض الثلاث (24، 48، 72) ساعة لم تتجاوز نسبة التأثير التثبيطي $(1.33\% \pm 0.57)$ ، $(2.33\% \pm 0.57)$ ، $(4.33\% \pm 0.57)$ على التوالي. كما ان النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص المائي عند استخدام التركيز (200) $\mu\text{g/ml}$ هي أيضا لم تتجاوز الـ $(5.33\% \pm 1.15)$ ، $(7\% \pm 1.73)$ ، $(10.33\% \pm 0.57)$ على التوالي. أما المستخلص الكحولي فكان أكثر سمية من المستخلص المائي في تأثيره على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري HBL-100 حيث تراوح معدل النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص الكحولي كذلك عند استخدام التركيز (6.25) $\mu\text{g/ml}$ (± 1) ، (2%) ، $(2.66\% \pm 0.57)$ ، $(3.33\% \pm 0.57)$ على التوالي. وزاد معدل النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص الكحولي عند استخدام اعلى تركيز (200) $\mu\text{g/ml}$ $(6.33\% \pm 1.15)$ ، $(8.66\% \pm 0.57)$ ، $(10.66\% \pm 1.15)$ على التوالي.

نستنتج من خلال ما تقدم امتلاك المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على العديد من المواد الفعالة والتي كان لها تأثير سمي واضح على الخلايا السرطانية بالنسبة للخط الخلوي لسرطان الثدي البشري AMJ13 و الخط الخلوي لسرطان المريء البشري SK-GT-4 ، اما فيما يخص الخط الخلوي الطبيعي HBL-100 كانت النسبة المئوية لتثبيط نمو الخلايا منخفضة مقارنة مع تأثيرها على الخطان السرطانيين دلالة على انه امن على الخلايا الطبيعية بالاعتماد على حجم التركيز ومدة التعريض، ووجود علاقة إيجابية طردية بين مقدار حجم التركيز المستخدم ومعدل النسبة المئوية للتثبيط الخلوي لنمو الخلايا السرطانية حيث انه كلما زاد مقدار التركيز المستخدم زاد معدل النسبة المئوية للتثبيط ولجميع أوقات التعريض الثلاثة (24، 48، 72) ساعة ، حيث إن التركيز (200) $\mu\text{g/ml}$ للمستخلص المائي والكحولي اعطى اعلى نسب للسمية الخلوية وتثبيط نمو الخلايا السرطانية بالمقارنة مع بقية التراكيز المستخدمة في الدراسة ولجميع أوقات التعريض الثلاثة (24، 48، 72) ساعة.

الفصل الأول

المقدّمة

Introduction

السرطان cancer هو اصطلاح عام لمجموعة من الأمراض التي من الممكن أن يظهر تأثيرها على أي جزء من جسم الكائن الحي والتي تمتلك العديد من عوامل الخطورة. تنسأ الخلايا السرطانية من مختلف الخلايا او مختلف أعضاء جسم الكائن الحي، كما تتميز بتكاثرها غير المقيد بالنسبة للخلايا التي من الممكن أن تغزوها عابرة لحدود النسيج الطبيعي وانتقالها إلى الانسجة او الأعضاء البعيدة (Center et al., 2011). وهو ثاني أكثر أسباب الوفاة شيوعاً في جميع دول العالم، حيث يقتل أكثر من ٨ ملايين شخص كل عام ومن المتوقع أن يزداد معدل الإصابة بالسرطان لأكثر من ٥٠٪ في العقود القادمة (Ferlay et al., 2020).

حسب منظمة الصحة العالمية (W.H.O)، مرض السرطان سبباً من الاسباب الرئيسة للوفاة كما انه مسؤول عن واحدة من بين كل ثماني حالات وفاة في مختلف ارجاء العالم (Straton et al., 2009) اشارت الإحصائيات الرسمية لمجلس السرطان العراقي عن تزايد الأصابات بمرض السرطان الصادرة ما بين عامي (١٩٩١ و ٢٠١٦) ، حيث كانت عدد الأصابات (٥,٧٢٠) وبمعدل ٣١,٠٥٪ عام ١٩٩١ في حين ارتفعت عدد الأصابات لتبلغ (٢٥,٥٥٦) وبمعدل ٦٧,٤٪ لسنة ٢٠١٦ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة، ويعد سرطان الرئة Lung Cancer اكثر أنواع الأورام شيوعاً بين المصابين والمسبب للوفاة خاصة لدى الذكور اما في فئة الإناث فيعد سرطان الثدي Breast Cancer الأكثر إصابة والأكثر شيوعاً والمسبب للوفاة من بينهن وبمعدلات مرتفعة جدا واشارت العديد من التقارير المحلية والدولية بأن الاسلحة المستخدمة في الحروب وما ارفقها من إشعاعات نووية وكيميائية سامة من ابرز الأسباب لانتشار الامراض السرطانية في العراق، كانت آثار هذه الاسلحة ضارة بصورة هائلة وغير تقليدية على الصحة العامة والبيئة واستمرت آثارها البيئية والصحية حتى على الاجنة في الارحام ولسنوات طويلة Iraqi cancer Board., 2016).

في البلدان المتقدمة على الرغم من التحسن في معدل البقاء على قيد الحياة ولمدة تصل الى ٥ سنوات للأشخاص المصابين بالمرض، فإن مرض السرطان لدى الأطفال المصابين هو السبب الرئيسي الثاني للوفاة بعد الحوادث (Al-Asadi et al., 2018). أن العبء المتوقع للسرطان في عام ٢٠٤٠ في جميع أنحاء العالم، من المتوقع حدوث (٢٨,٤) مليون حالة سرطان جديدة في عام ٢٠٤٠، اي بمعدل زيادة قدرها ٤٧٪ من (١٩,٣) مليون حالة في عام ٢٠٢٠ (W.H.O., 2020). خلال العقود الماضية، أظهر علاج السرطان تطوراً كبيراً على المستويين المفاهيمي والمنهجي، باستخدام عقاقير مطورة جديدة وبروتوكولات عالية الكفاءة. ومع ذلك، فإن هذه العلاجات تسبب آثاراً جانبية خطيرة غير مرغوب فيها، لذلك، فإن اكتشاف عقاقير جديدة بأقل قدر من السمية يمثل تحدياً علمياً واسعاً (Makrane et al., 2018). ازداد استخدام النباتات الطبية او الأعشاب كدواء تكميلي لعلاج السرطان وخاصة السرطان المتقدم، وان الأسئلة المتعلقة بسلامة العوامل الصناعية المستخدمة في علاج مرضى السرطان زادت من الاهتمام باستخدام المركبات الطبيعية كما وشجعت دراسات أكثر تفصيلاً عن الموارد النباتية والتي هي مصدر غني

بالمغذيات الحيوية أو المواد الكيميائية النباتية والنشطة بيولوجيًا (Powell, et al.,2003)، (Nedel et al.,2012).

ترتكز إحدى الطرق الجديدة لعلاج السرطان على العوامل المضادة للسرطان Anti-cancer ومضادات الورم Antitumor ذات النشاط السام Toxic activity للخلايا السرطانية، مثل استخدام الأطعمة النباتية والتي لها تأثير مضاد للأكسدة Anti-oxidant (Verma, R. S et al.,2010). كما إن الصلة بين التغذية والصحة وثيقة جدا ولدى الناس في العديد من البلدان معتقدات قوية بأن الأطعمة توفر فوائد أكثر من كونها مجرد مصدر للطاقة (Talib et al.,2020). تعتبر الأعشاب والمنتجات الطبيعية المشتقة من النباتات أقدم الأدوية في العالم (Kaliora et al.,2014). حيث كانت النباتات تُستخدم تقليديًا لعلاج الأمراض المختلفة، بما في ذلك مرض السرطان (Al Obaydi et al.,2020).

من بين هذه النباتات التي لها تأثير مضاد للأكسدة هو نبات البردقوش (*Origanum Majorana*) وهو نبات عشبي معمر له عدة أسماء منها البردقوش او المردقوش الحلو، هو نبات طبي ينتمي الى العائلة الشفوية Lamiaceae، جنس *Origanum* يستوطن النبات حول مناطق البحر الأبيض المتوسط ، مثل المغرب والجزائر ومصر وإسبانيا والبرتغال وله عدة فوائد طبية، يستخدم ضد الحساسية والحمى والإنفلونزا وارتفاع ضغط الدم، التهابات الجهاز التنفسي، ومضادات السكر، وآلام الدورة الشهرية ، والبرد في الرحم ، وآلام المعدة ، والسعال ، والروماتيزم ، والصداع، والأرق، وتستخدم كمضاد للتنشج المعوي علاوة على ذلك، أظهرت العديد من الدراسات التي اجريت على النبات احتواء المستخلصات المائية والكحولية العديد من المواد الكيميائية النباتية الفعالة مثل الثيمول thymol، كارفاكرول carvacrol، التانين tannin، الهيدروكينون (Bouyahya et hydroquinone) (al.,2020). كما أشار باحث آخر الى ان مستخلصات النبات تعمل على ايقاف الانقسام الخلوي عن طريق تلف في الحامض النووي وتنشيط مسار موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية، حيث أظهرت المستخلصات المائية والكحولية لنبات البردقوش سمية خلوية ضد العديد من الخطوط الخلوية السرطانية منها خط خلايا سرطان الكبد البشرية HepG2 وخط خلايا سرطان الثدي البشري (MDA-MB-231) (Benhalilou et al.,2019).

أهداف الدراسة

١. إجراء كشف تمهيدي لمعرفة المواد الفعالة الموجودة في المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana*.
٢. استكشاف فعالية المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* في تثبيط نمو وانتشار بعض الخلايا السرطانية خارج الجسم والتي شملت خط سرطان الثدي البشري (AMJ13) وخط سرطان المريء (SK-GT-4).
٣. اختبار سمية المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخط الطبيعي (HBL-100) فيما اذا كانت امنة عالخلايا الطبيعية خارج الجسم الحي.
٤. مقارنة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خطوط الخلايا السرطانية من جهة والخط الطبيعي من جهة أخرى.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literature Review

١-٢ مميزات النباتات الطبية ودورها في صناعة الادوية

من الواضح أن ارتباط الإنسان والحيوان بالنباتات قد نشأ مع بداية الحياة على الأرض، عندما وفرت النباتات الكثير من الغذاء والأكسجين والمأوى والدواء بل وحتى الملابس الذي تحتاجه أشكال الحياة الأولى. مع مرور الوقت ومع بداية المجتمعات، تعلم الإنسان التعرف على المواد النباتية المناسبة للاستخدام في تلبية احتياجات الحياة وتصنيفها. من بين هذه الضروريات، يمكن تتبع استخدام الأعشاب والمستخلصات العشبية لقدراتها العلاجية إلى أقدم الأساطير والتقاليد والكتابات المستخدمة لتصنيف تلك النباتات التي يمكن أن تخفف الألم وتعالج الأمراض. تعد المنتجات النباتية العشبية فعالة كما انها منخفضة التكلفة ولها آثار جانبية قليلة (Chakraborty *et al.*,2020).

تستخدم المركبات النباتية الثانوية في الواقع اليات دفاع معينة ولها أدوار متعددة في الحماية من الميكروبات والفيروسات والطفيليات والأمراض الخطيرة الأخرى كما أنه لأنواع منها القدرة على تعزيز مناعة الإنسان أيضًا. كذلك تحارب المواد الضارة الغريبة وتحييدها. أدى وجود أنظمة الطب النباتي هذه، الى ظهور اكتشافات طبية علاجية قديمة تعتمد أساساً على النباتات الموجودة في تلك المناطق المحلية، وعليه تعود بالفضل الى إنتاج أنظمة الطب التقليدي المعروفة. يولد النبات عدة أنواع من المركبات الايضية الثانوية التي يتم إنتاجها بيولوجيًا من المركبات الايضية الأولية وهذه المركبات النباتية هي المصادر الأولية للأعشاب. إذ انها المصادر الطبيعية التي تعد المورد الرئيس للمواد الكيميائية النباتية المختلفة مثل الفلافونويدات، التانينات، التربينويدات، متعدد الفينول (البوليفينول)، المنشطات، فلويدات، جليكوسيدات، كلوروفيل، كاروتينات، بروتينات، معادن، الفيتامينات والعناصر الغذائية الأساسية الأخرى التي لها خصائص مضادات الأكسدة وكذلك الأنشطة البيولوجية الأخرى (Poddar, *et al.*,2020).

النباتات هي واحدة من العديد من هدايا الطبيعة، فهي محملة بالعديد من الأنشطة الحيوية المواد الكيميائية النباتية كجزء من أنشطتها الأيضية الطبيعية. والتي لها اثار إيجابية وان هذه الآثار المفيدة يمكن أن تعزى الى خصائص المواد الكيميائية النباتية. كما ان من مزايا الأعشاب انها رخيصة نسبيًا ومتوفرة بسهولة ولا تنتج أي بقايا سامة عند مقارنتها بالمضادات الحيوية. تؤدي المواد الكيميائية النباتية (مثل مركبات الفلافونويدات والفينولات والقلويدات وما إلى ذلك) الأنشطة البيولوجية في الحيوانات، وتشمل هذه الأنشطة تحسين الأداء، وزيادة تكاثر الخلايا المناعية، والتخفيف من التحدي المعوي، والحد من الإجهاد التأكسدي (هو حالة عدم توازن بين العوامل المؤكسدة والعوامل المضادة للتأكسد)، وتقليل معدل الوفيات وزيادة تكوين الأجسام المضادة. هنالك الكثير من الإمكانيات توفرها النباتات الطبية وقد أوصى به الاتحاد الأوروبي كبديل نباتي للمضادات حيوية (Oluwafemi *et al.*,2020).

٢-١-١ فوائد النباتات الطبية Benefits of medicinal plants

لسنوات عديدة استخدمت الأدوية العشبية ولا تزال تستخدم في البلدان النامية كمصدر أساسي للعلاج الطبي ويرجع ذلك الى كونها تمتلك خصائص مطهرة طبيعية ومن هذا المنطلق تطور البحث في التحقق لإمكانات مستخلصات النباتات وخصائصها المحتملة لمعالجة الأمراض بما في ذلك السرطان، كما انها تخلو من الاثار الجانبية لكثير في علاج العديد من الامراض إذ من غير الممكن وجود دواء مشتق كيميائياً وهو غير سام للخلايا الطبيعية ومخصص للسمية الخلوية للخلايا السرطانية. لذلك، يجب أن يكون التطوير والبحث في المركبات المشتقة بشكل طبيعي والذي من شأنه يزيد من الطلب على العلاج المضاد للسرطان مع التركيز على تلك المشتقة من الأنواع النباتية ومنتجاتها الطبيعية (Greenwell, M et al.,2015).

كما انها تقوم بتقديم الدعم للطب التقليدي لتقديم العلاجات لكثير من الامراض المستعصية مثل مرض السرطان، كذلك الاستطباب التأزري – إذ تتميز مكونات النباتات بانها تتفاعل جميعا في وقت واحد، لذلك من الممكن أن نرى تأثيراتها الايجابية أو تلحق الضرر ولتحديد آثارها السلبية المحتملة)، والطب الوقائي - فلقد اثبتت الدراسات أن مكوناتها النباتية لها القدرة على منع ظهور العديد من الأمراض إذ سيعمل هذا على تقليل استعمال الأدوية الكيميائية التي ستستخدم في حال وجود المرض (Bassam et al.,2013).

٢-١-٢ مضادات الاكسدة وفعاليتها ضد الجذور الحرة

تعرف مضادات الاكسدة Antioxidant بأنها مواد تحارب الجذور الحرة Free radicals داخل الجسم الحي، وتسبب بمنع أو تبطئ تلف الخلايا الناتج بسبب الجذور الحرة والجزيئات غير المستقرة في الجسم. تؤدي دورا مهما في محاربة علامات الشيخوخة، كذلك تؤدي دور مهم في تعزيز مناعة الجسم (De Pablos et al., 2019). كما تعرف الجذور الحرة بانها مركبات أو جزيئات غير مستقرة ينتجها الجسم كرد فعل للعوامل البيئية والضغوطات التي يتعرض لها، مثل التلوث، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية، ودخان السجائر. هناك بعض العوامل التي قد تزيد من إنتاج الجذور الحرة في الجسم، مثل الالتهابات الداخلية أو الخارجية، أن الجذور تنتج باستمرار في الخلايا والأنسجة عبر عمليات كيميائية حيوية طبيعية مثل التنفس الخلوي. يمكن أن تعزز، أو تسبب مباشرة، بأكسدة المكونات الهيكلية أو الوظيفية المهمة للخلايا، مثل البروتينات، والكربوهيدرات، والدهون، وحتى نيوكليوتيدات الحامض النووي DNA. يمكن أن يؤدي هذا الضرر بسهولة إلى موت الخلايا، إما عبر الاستماتة أو مباشرة بسبب فقدان الوظيفة، أو تكاثر بمعدلات عالية مسببة السرطان. (Prescott et al., 2017). يمكن لمضادات الأكسدة الطبيعية أن تحمي جسم الإنسان من الجذور الحرة ويمكن أن تؤخر تقدم العديد من الأمراض المزمنة وكذلك النتانة المؤكسدة للدهون في الأطعمة. أكسدة الدهون في الطعام لا تقلل فقط من القيمة الغذائية ولكنها ترتبط أيضاً بتلف غشاء الخلية والشيخوخة وأمراض القلب والسرطان. لذلك، أصبحت إضافة مضادات الأكسدة

الطبيعية إلى المنتجات الغذائية شائعة كوسيلة لزيادة العمر الافتراضي وتقليل الخسائر الغذائية عن طريق تثبيط وتأخير الأكسدة (Hossain *et al.*, 2010).

٢-١-٣ منتجات الأيض الثانوي Secondary metabolites

مركبات الأيض الثانوي هي عبارة عن مركبات كيميائية تكون مختلفة في درجات التعقيد والتي يتم إنتاجها غالبًا في مرحلة لاحقة للنمو، ويتم إنتاجها بواسطة مجموعات تصنيفية محددة من الكائنات الحية الدقيقة، ولها هيكل كيميائية غير عادية، وغالبًا ما تتشكل كخليط من أعضاء عائلة كيميائية وثيقة الصلة. منتجات الأيض الثانوي لها وظائف مختلفة، بما في ذلك الوقود، والهيكلي، والإشارات، والتأثيرات التحفيزية والتثبيطية على الإنزيمات، والنشاط التحفيزي الخاص بها (عادة كعامل مساعد لإنزيم)، والدفاع، والتفاعلات مع الكائنات الحية الأخرى (Tiwari *et al.*, 2015). أهمية تلك النباتات تكمن في كونها قد تكون كمادة دفاعية سامة للحشرات والفطريات والبكتيريا والفيروسات، أو كأنها عناصر مهمة لتنظيم عملية النمو للنبات فضلًا عن كونها مواد تقوم بخزن الكربون أو النيتروجين أو عناصر أخرى إذ تقوم بإمداد النبات بها عند حاجة النبات لأي من تلك العناصر (Solárová *et al.*, 2020). ظل علاج السرطان يمثل تحديًا طبيًا، من ناحية أخرى، أن معظم السرطانات لا يمكن علاجها فقط بعلاجات أحادية الهدف، مما يزيد من الحاجة إلى أدوية جديدة مضادة للسرطان متعددة الأهداف، في هذا الصدد، تؤكد التطورات الحديثة من إيجاد مسارات جديدة تشارك في تطور السرطان، يمكن استخدام هذه المركبات لاستراتيجيات علاجية بديلة ومبتكرة وفعالة، هذه المركبات هي مصادر محتملة لآليات عمل دوائية جديدة وفئات كيميائية من الأدوية، لها آثار مفيدة واعدة على صحة الإنسان. اكتسبت مركبات الأيض الثانوي اهتمامًا خاصًا وأظهرت وسيلة جديدة في علاج السرطان عبر استهداف التمثيل الغذائي للسرطان والمسارات المتشابكة، بما في ذلك الإجهاد التأكسدي والالتهاب والطفرات (Fakhri *et al.*, 2020).

مركبات الأيض الثانوي يتم تصنيفها حسب تركيبها الكيميائي إلى مجاميع مختلفة وهي :-

-القلويدات Alkaloids-

تشتمل القلويدات على فئة هائلة من حوالي ١٢٠٠٠ منتج طبيعي. الشرط الرئيس للتصنيف على أنه قلويد هو وجود ذرة نيتروجين أساسية في أي موضع في الجزيء (Mander *et al.*, 2010). تتواجد بكثرة في النباتات ذوات الفلقتين Dicotyledons. تشكل القلويدات مجموعة من الجزيئات المتنوعة هيكلًا. العديد من هذه المركبات لها تأثيرات دوائية قوية. على سبيل المثال، تشتمل قلويدات النبات المعروفة على المسكنات المخدرة والمورفين Morphine والكوديين codeine والأبومورفين apomorphine (أحد مشتقات المورفين) والبابافيرين Papaverine المرخي للعضلات والعوامل المضادة للميكروبات sanguinarine (Bribi *et al.*, 2018).

- الزيوت الطيارة Volatile oils

الزيوت الطيارة هي مواد عطرية موجودة في الخلايا أو الغدد المتخصصة لبعض النباتات التي تستخدمها لحماية نفسها من الحيوانات المفترسة والآفات، ولكن أيضاً لجذب الحشرات. بمعنى آخر، تعد الزيوت الأساسية جزءاً من جهاز المناعة في النبات، الزيت العطري ليس في الواقع زيتاً لأنه لا يحتوي على مادة دهنية، يتم الحصول على السوائل هذه عن طريق التقطير أو الضغط على الأعضاء الإفرازية، على سبيل المثال، يتم ضغط قشر الحمضيات، ويتم تقطير الأجزاء الأخرى من النبات (الساق، الأوراق، الزهور، الجذر، الخشب). هذه العمليات ينتج عنها تركيز عطري ومصدر حقيقي للمواد الفعالة (Butnariu et al., 2018).

- المواد الدباغية Tannins

العفصيات أو (المواد الدباغية) هي مركبات فينولية طبيعية تقوم بترسيب البروتين من المحاليل المائية، يشمل دور العفصيات في النباتات هو الحماية من الضوء (الأشعة فوق البنفسجية وكذلك الجذور الحرة) والدفاع في حالة التهديدات البيولوجية المختلفة (الحيوانات والحشرات والفطريات والبكتيريا) (Tondi et al., 2013). تُعرف أيضاً باسم عوامل الحماية في بعض النباتات لحماية النبات من الجفاف، تعمل التانينات القابلة للتحلل بالماء كمواد مضادة للميكروبات والفيروسات. تجذب هذه القدرة الكثير من الاهتمام لإنتاج الأدوية المضادة للميكروبات (Shirmohammadli et al., 2018)؛ (Aroso et al., 2017).

-الكلايكوسيدات Glycosides

هي مركبات يتم فيها ربط جزيء السكر عبر ارتباط جليكوسيد بالكربون الشاذ في جزء غير سكري. يمكن لبعض الإنزيمات الموجودة في الجسم تنشيط بعض الجليكوزيدات عبر التحلل المائي، عن طريق إزالة جزيء السكر. يمكن أن تعمل هذه الجزيئات المنشطة بعد ذلك على أهداف محددة، ومن ثم يتم استخدامها كأدوية، ووعليه يؤثر الارتباط بالجليكوزيل على كراهية الماء والنشاط البيولوجي للمنتجات الطبيعية النباتية (Serafini et al., 2011)، (Stick et al., 2009). قد أظهر هذا الارتباط إمكانات ديناميكية كعوامل علاجية في علاج الاضطرابات المختلفة، وبعضها يشمل مضادات السرطان (Iyer et al., 2010)، ومضادات الأكسدة (Niu, et al., 2016).

- الراتنجات والصمغ Resins and gums

هي سكريات متعددة يتم الحصول عليها بربط وحدات السكريد الأحادي Monosaccharide المختلفة عبر روابط كلايكوسيدية (Izydorczyk et al., 2005). يتم الحصول عليها من النباتات إما بعد عملية النضح الطبيعي أو باستخدام استخراج الأنسجة من أجزاء نباتية مختلفة ينتج عنها ظهور الصمغ النباتي. (Petrea, et al., 2013). على أساس الاختلافات الهيكلية والتركيبية تصنف إلى صمغ إفرازي Secretory gum وصمغ لا إفرازي A non-secretory gum. تنتج بعض النباتات الصمغ استجابةً للإصابة الميكانيكية أو الحماية من الهجوم الميكروبي. الصمغ الإفرازية موجودة في نباتات مثل الأكاسيا acacia والكارايا Carya والغير إفرازية مثل

الغار *Laurus nobilis* وحبوب الجراد *Anethum graveolens* والمعروفة بتطبيقاتها التجارية في جميع أنحاء العالم (Hamdani et al., 2019).

- المركبات الفينولية Phenolic compounds

أخذت المركبات الفينولية للنباتات الحاملة للزيوت اهتمامًا بسبب تأثيراتها المضادة للجراثيم، وللسرطان، وللفيروسات، وللتهابات، ونقص شحوم الدم ونقص السكر في الدم (Alu'datt et al., 2017). من بين هذه الأحماض الفينولية المتعددة، الأكثر شيوعًا هي أحماض البنزويك Benzoic acids ومشتقاته (أحماض الساليسيليك Salicylic acids، ب- هيدروكسي بنزويك p-hydroxybenzoic، حامض الغاليك Gallic acid وحامض Cinnamic) تم التعرف على كل هذه الأحماض الفينولية في إفرازات الجذور أو عصارة الأوراق أو بقايا النباتات المتحللة (Marchiosi et al., 2020). إن هذه المركبات مفيدة في التخليق الحيوي Biosynthesis للمكونات الهيكلية لجدار الخلية cell wall (De Oliveira et al., 2015). البعض الآخر مهم للاستجابات الدفاعية defensive responses لمسببات الأمراض والحيوانات العاشبة في حين أن الفلافونويدات Flavonoids لها دور محدد جيدًا كجزء من إشارة في تفاعلات النبات مع الميكروبات، فإن وظيفة الأحماض الفينولية في هذه العملية محدد. كما أن للأحماض الفينولية نشاطًا مضادًا للأكسدة Anti-oxidant يضاهي نشاط الفيتامينات المضادة للأكسدة (Marchiosi et al., 2020). إلى جانب إضفاء خصائص غذائية مثل المرارة واللون والطعم والرائحة والثبات ضد أكسدة الدهون (Chandrasekara., 2019).

٢-٢ وصف وتصنيف النبات وتوزيعه الجغرافي

١-٢-٢ نبات البردقوش *Origanum Majorana*

عبارة عن عشبة معمرة كثيفة، يصل ارتفاعه إلى ٢٠-٢٥ سم في الغابات، لها جذع مربع محمر متعدد الفروع. الجذع مستقيم ذو نقاط فاتحة، مشعر، دائري وأخضر مع بقع حمراء. الأوراق ناعمة وبسيطة ومنقحة وبيضاوية ومستطيلة الشكل. اللون الرمادي والأخضر مرتبة مقابل بعضها البعض على جذع مربع. الملمس ناعم للغاية بسبب وجود العديد من الشعر. يبلغ طولها ٠,٥-١,٥ سم وعرضها من ٠,٢ إلى ٠,٨ سم، ولها حافة منفرجة، وقمة، وهامش كامل، وقاعدة متناظرة ولكن مستدقة وتعرق شبكي (Pimple et al., 2012). يحتوي البردقوش على أزهار صغيرة، ذات شفتين، أنبوبية، بيضاء أو وردية شاحبة مع أزهار خضراء رمادية تتفتح في مجموعات تشبه السنبل من منتصف الصيف إلى أواخره (من يونيو إلى سبتمبر). يبلغ طولها أقل من ٠,٣ سم ومرتبطة على شكل رؤوس تشبه النتوءات وطولها ١,٣ سم. الزهور هي خنثى بطبيعتها (Bouyahya et al., 2020). البذور دقيقة، بيضاوية، داكنة اللون، بنية اللون تنضج من أغسطس إلى سبتمبر. لها جذور شبه أسطوانية، متجعدة طولياً مع شقوق عرضية، قطرها ٠,٢-٠,٦ سم. السطح الخارجي للجذر بني غامق بينما بني فاتح من الداخل مع العديد من

الجذور الطويلة وندبات الجذر موجودة أيضاً (Perna et al., 2014). ينتمي نبات البردقوش (*Origanum Majorana L*) الى العائلة الشفوية Lamiaceae، إذ تتكون هذه العائلة من ٤٩ صنف، مقسمة إلى ١٠ أقسام، وقد تم استخدام معظم أنواعها منذ العصور القديمة في الطب الشعبي إذ ان نبات البردقوش هو أحد أفراد هذه العائلة، ويُطلق عليه عمومًا اسم نبات البردقوش. وهي شجيرة عشبية منتشرة في مناطق البحر الأبيض المتوسط وآسيا. له أنشطة كبيرة مضادة للجراثيم، وللطفيليات، وللديدان، وللفيروسات، ومضاد للجذور الحرة، هذه النباتات هي أعشاب معمرة تنمو تلقائيًا في الركائز الجيرية (Babili et al., 2011). موطن النبات شمال إفريقيا وجنوب غرب آسيا ومنتجس في جنوب أوروبا ويزرع في فرنسا واليونان والمجر والولايات المتحدة ومصر والعديد من دول البحر الأبيض المتوسط الأخرى. (Bouyahya et al., 2020). يتم استخدامه كنبات عشبي طبي. علاوة على ذلك، يُعرف عمومًا بكونه مصدرًا لمضادات الأكسدة الطبيعية ويصنف على أنه آمن (Mossa et al., 2011).



شكل (١) المظهر الخارجي لنبات البردقوش *Origanum Majorana*



شكل (٢) أوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* المجففة.

٢-٢-٢ تصنيف النبات Scientific classification

تم تصنيف النبات من قبل الاستاذ المساعد الدكتور نيبال امطير طراد في مختبر النبات/ قسم علوم الحياة/
كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء

المملكة	Kingdom	النباتية	Plantae
القسم	Phylum	النباتات الوعائية	Tracheophyta
الشعبة	Class	ثنائيات الفلقة	Magnoliopsida
الرتبة	Order	الشفويات	Lamiales
العائلة	Family	الشفوية	Lamiaceae
الجنس	Genus	البردقوش	<i>Origanum</i>
النوع	Species	البردقوش الحلو	<i>Origanum Majorana L</i>

٣-٢-٢ الاستخدامات الطبية لنبات البردقوش

لنبات البردقوش استخدامات طبية وعلاجية عديدة، ذكرت في العديد من الدراسات، حيث اكدت الدراسات ان للنبات فوائد للجهاز الهضمي: - عن طريق زيادة كفاءة الهضم بواسطة زيادة إنزيمات الجهاز الهضمي واللعب، وتحسين

الشهية وتخفيف الغثيان والقضاء على انتفاخ البطن، منع الالتهابات المعوية وتسكين الإسهال والإمساك، كمطهر ممتاز: - مضاد للبكتيريا، عامل مضاد للفطريات ومضاد للفيروسات ويستخدم في مجموعة متنوعة من الأمراض الشائعة (التسمم الغذائي، العنقوديات العدوى، عدوى الكزاز في الجروح، التيفوئيد، الملاريا والأنفلونزا ونزلات البرد والنكاف والحصبة)، كما له فوائد نفسية وعصبية مثل (تخفيف الأرق وتقليل التوتر وتهدئة القلق، تقليل ردود الفعل العاطفية، وزيادة السيطرة الرغبة الجنسية) (Tripathy *et al.*, 2018).

كذلك تعزيز الصحة لجهاز القلب والأوعية الدموية والدورة الدموية وخفض ضغط الدم، والحد بشكل كبير من خطر ارتفاع ضغط الدم، مما يمنع تراكم الكوليسترول، ومضاد للالتهابات مثل (الربو والعضلات تشنجات، صداع الجيوب الأنفية، الصداع النصفي، الحمى، لأوجاع الجسم والروماتيزم كذلك التطبيق الموضعي لـ (المفاصل المؤلمة، آلام العضلات والالتواء وآلام الظهر وآلام الأسنان)، (El-Akhal *et al.*, 2014). كما يحتوي نبات البردقوش على كميات أقل من الصابونيات وعليه؛ إنه آمن ويمكن أن يثبت أنه دواء أفضل مضاد لمرض السكر ومضاد للقرحة إذ ان الكمية الزائدة من الصابونيات في العقار الخام قاتلة لأنها تسبب انحلال الدم (Pimple *et al.*, 2012).

٢-٢-٥ المكونات الفعالة في نبات البردقوش *Organum Majorana*

بينت العديد من الدراسات التي اجرت تحليل لمكونات النبات على ان اهم المكونات أو المواد الفعالة لنبات البردقوش المواد الفينولية Phenolic substances وبالأخص الأحماض الفينولية Phenolic acids، الفلافونيدات Flavonoids، فضلاً عن المركبات التي تتميز بنشاطها المضاد للأكسدة مثل كارفاكرول Carvacrol، ثيمول Thymol، كما ان من أكثر المركبات فاعلية في مضادات الأكسدة هو الهيدروكينون Hydroquinone وقد استخدم كمستشعر حيوي للكوليسترول، كما كشفت مشتقات الهيدروكينون عن الأنشطة ضد سرطان الدم الليمفاوي Lymphocytic leukemia، وأظهر سمية خلوية كبيرة ضد خطوط الخلايا السرطانية Cancer cell lines (Erenler *et al.*, 2016).

كذلك اشار باحثين اخرين الى احتواء نبات البردقوش على العديد من المكونات النباتية مثل العفصيات أو التانينات Tannins، القلويدات Alkaloids، الصابونيات Sabonats، الفلافونيدات Flavonoids، التربينويدات Terpenoids، الفينولات Phenols (Tripathy *et al.*, 2018). كما أن متعدد الفينول Polyphenols هي المركبات المضادة للأكسدة الرئيسية في مستخلصات البردقوش. كان لتجزئة النشاط المضاد للأكسدة الذي اجري من قبل (Hossain *et al.*, 2014). مفيداً في تحديد المواد البوليفينولية الرئيسية في البردقوش، كما تم تحديد حامض الروزمارنيك Rosmarinic acid ليكون أقوى مادة من مواد متعدد الفينول مضادة للأكسدة في نبات البردقوش.

حددت نتائج تحليل اختبار ال HPLC التي أجريت من قبل (Roby *et al.*, 2013)، الى ان مكونات المركبات الفينولية الرئيسية (% من الإجمالي) المحددة في المستخلص الكحولي للبردقوش هي كلاتي (Gallic acid 0.29% ، 0.12% Ferulic ، p-Coumaric acid 0.38% ،Caffeic acid 0.16% ،Chlorogenic acid 0.25% ، Apigenin 35.23% ، Methyl rosmarenate 31.58% ، Rosmarenic acid 15.15% ، acid 9.38% (Luteolin-7-o-rutinoside) (Roby *et al.*, 2013). وفقاً لهذه النتائج، نجد ان نبات البردقوش يعد مصدراً واعداء لمضادات الأكسدة الطبيعية natural antioxidant غير السامة، والتي يمكن استخدامها في الزراعة وكعلاجات، إذ يمتلك نشاطاً قوياً مضاداً للأكسدة، لذلك يمكن استخدام النبات كمضاد طبيعي للأكسدة في صناعة الأغذية والادوية (Erenler *et al.*, 2016).

كما ان (Makrane *et al.*, 2018)، عزي عمل المستخلص المائي للبردقوش الى الخصائص البيولوجية التي يمتلكها المستخلص المائي والتي تعمل بصورة تآزريه نظراً لاحتواء على المواد البوليفينولية Polyphenols الفلافونيدات Flavonoids وحامض الكافيك Caffeic acid وحامض الكلوروجينيك Chlorogenic acid وحامض الكوماريك Coumaric acid وحامض سيناميك Cinnamic acid والكيرسيتين Quercetin واللوتولين Luteolin والأبيجينين Apigenin والروتين Rutin ، حامض السيرينجيك Syringic acid ، حمض الفورماريك Fumaric acid ، كاتشين Catchin ، فانيلين Vanillin ، حسب اختبار تحليل HPLC الذي اجري من قبله على المستخلص المائي. نجد أهمية نبات البردقوش في كونه نباتاً طبيياً واعداء لما له القدرة على محاربة العديد من الامراض فضلاً عن عمله الوقائي ضد العديد من الامراض أيضاً نظراً لما يمتلكه من المكونات الفعالة والتي تعمل بصورة تآزريه في محاربة الجذور الحرة المتكونة نتيجة الفعاليات الايضية المختلفة (Agatonovic *et al.*, 2020).

٢-٢-٦ فعالية نبات البردقوش *Organum Majorana* على بعض أنواع السرطانات

أظهرت العديد من الدراسات البحثية أن هنالك نباتات مستخدمة في الطب التقليدي لها تأثير سمي للخلايا السرطانية ومن المحتمل أن يكون لها تأثير مضاد للنمو والانقسام. واحدة من هذه النباتات هو نبات البردقوش والذي يعد مصدراً مهماً من مصادر مضادات الأكسدة الطبيعية والتي لها دوراً مهماً في محاربة الجذور الحرة نظراً لاحتوائه على المكونات النباتية مثل مركبات متعدد الفينول و الفلافونويدات، اكسبته القدرة على محاربة الخلايا السرطانية ، إذ يؤدي المستخلص المائي والكحولي لنبات البردقوش دوراً مهماً في بدء موت الخلايا المبرمج Apoptosis عن طريق إحداث تلف الحامض النووي DNA في خلايا HT-29 لسرطان القولون البشري (مثبط موت الخلايا المبرمج) إذ أظهرت الاختبارات السامة للخلايا في المختبر أن مستخلصات تمنع انتشار خطوط الخلايا السرطانية البشرية لخط سرطان الثدي MDA-MB-231 والقولون HT-29 بطريقة تعتمد على الجرعة وفترة التعريض، مع تأثير واضح على خلايا سرطان الثدي MDA-MB-231 تمنع مستخلصات النبات بشكل فعال نمو

الخلايا السرطانية عن طريق إحداث تلف للحمض النووي، وتوقف النمو، وتفعيل موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان القولون HT-29 (Makrane *et al.*, 2018). كذلك اثبتت فعالية النبات المضادة للسرطان على الخلايا السرطانية الأخرى مثل خط خلايا الساركوما الليفية (هو ورم سرطاني نادر جداً ينشأ في طبقة الأدمة في الجلد) fibrosarcoma cells (HT-1080) (Rao *et al.*, 2014). والخلايا السرطانية الغدية الثديية adenocarcinoma cells (AMN-3) (Khaleel *et al.*, 2016).

٢-٣ مرض السرطان Cancer

السرطان هو مصطلح شامل يستخدم للإشارة إلى مجموعة من الأمراض التي تتميز خلاياها بالنمو عن طريق التوسع غير المنتظم والتكاثر الجسدي والانتشار من موقع المنشأ أو الموقع الأساسي إلى مواقع أخرى والتي تعرف بالانبثاث Metastases (Mortezae *et al.*, 2021). ينشأ مرض السرطان بسبب الانقسامات اللاعتيادية للخلايا وغير المسيطر عليها، وتتواصل هذه الانقسامات متجاوزة الحد الاعتيادي حتى بعد زوال المحفز عنها هذا التضاعف الا محدود أو الانقسام الغير طبيعي يؤدي الى نشوء الأورام، والتي تكون على نوعين هما أورام حميدة Benignant Tumors وأورام خبيثة Malignant Tumors (Colditz., 2015)

٢-٣-١ الأورام الحميدة (غير سرطانية) Benignant Tumors

لا يعد هذا النوع من الأورام سرطانياً وهي نادراً ما تعرض حياة المصاب بها للخطر وغالبا من الممكن استئصالها دون ان تظهر أو تنمو مرة اخرى كما ان خلاياها من غير الممكن ان تنتشر الى الانسجة المحيطة بها (العقيل، ٢٠١٣).

٢-٣-٢ الأورام الخبيثة Malignant Tumors

يكون هذا النوع من الأورام أعلى خطورة من النوع السابق وهي من الممكن ان تعرض حياة المصاب بها لخطر الموت، كما من الممكن استئصالها احيانا لكنها قد تظهر مرة اخرى، اذ يمتاز هذا النوع بالانتشار ومهاجمته الخلايا والأنسجة المجاورة مسببة تلفها، فهي تنتشر بانفصالها عن الورم الاصلي أو الأولي لتنتقل إلى اعضاء اخرى مسببة أورام جديدة (العقيل، ٢٠١٣).

٢-٤ تسمية مرض السرطان Naming cancer

تتم تسمية مرض السرطان بالمكان الذي تبدأ فيه الإصابة مثال على ذلك سرطان الرئة يبدأ في الرئة وسرطان الكبد يبدأ في الكبد وكذلك هو الحال كما في سرطان الثدي إذ يبدأ في الثدي ، حينما تنتشر الأورام السرطانية وتكون وربما جديدا ضمن عضو اخر من اعضاء الجسم يكون للورم المتكون نوعية الخلايا المنتشرة أو المهاجمة ذاتها واسم الورم الاصيلي ذاته على سبيل المثال فاذا انتشر ورم لسرطان الرئة وانتقل الى الكبد فان الخلايا السرطانية الموجودة في الكبد في الواقع هي خلايا سرطانية رئوية ويصبح المرض هو خلايا سرطان رئة منتشرة وليس سرطان الكبد واحيانا يسمي الاطباء الورم الجديد اسم المرض المنتشر أو المنتقل (العقيل، ٢٠١٣).

٥-٢ العوامل المسببة للسرطان Factors that Causes of Cancer

تدخل عدة عوامل في ظهور مرض السرطان منها بصورة مباشرة مثل العمر، والكحول، والمواد المسببة للسرطان، والنظام الغذائي، والهرمونات، والسمنة، والإشعاع، والتبغ، والأشعة فوق البنفسجية وما إلى ذلك؛ وقد يؤدي دوراً مباشراً أو غير مباشر في تطور أنواع مختلفة من السرطانات (Nguyen et al.,2020). وهي كالاتي:

١-٥-٢ العوامل الكيميائية Chemical factors وتشمل:

١-٥-٢-١ التبغ Tobacco

التبغ أو السجائر أو الدخان، يرتبط التدخين بعلاقة وثيقة بسرطان الرئة، ما يقارب 80-90% على مستوى العالم هي المرتبطة بالمسرطنات المتسببة بسبب احتراق التبغ، إما كدخان مباشر أو غير مباشر Corraleset (al.,2020)، يحتوي التبغ على مصدر غني من المركبات المسببة للسرطان، وهي أهم عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة، كما انه قد يؤثر استخدام التبغ أيضاً على التقدم لسرطان المثانة وله آثار مهمة على وفيات سرطان المثانة (Teoh.,2002).

أن الدخان الموجود في السجائر أو التبغ من أخطر المواد المسببة لمرض السرطان لاحتوائه على المواد المسرطنة والتي لها القدرة على التأثير على الحامض النووي DNA، كما ان السجارة الإلكترونية وهي جهاز محمول إلكتروني يحاكي شعور المدخن بالتبغ. يسبب الاستعمال اليومي لهذا النوع من السجائر تكوين مادة كيميائية تتسبب في تكوين فورمالدهايد بنسب عالية أكبر من نسب المدخنين للتبغ، وهي المادة التي حددت بانها تزيد من الإصابة بالسرطانات بأكثر من ١٥ مرة (Cooke et al.,2015).

١-٥-٢-٢ البنزين benzene

البنزين، هو هيدروكربون عطري، هو ملوث للهواء في كل مكان، ينشأ في الغالب من مصادر بشرية المنشأ، ولا سيما الاحتراق. وهو أحد مكونات البنزين وعوادم السيارات والانبعاثات الصناعية، وقد استخدم تاريخياً كمذيب

في الصناعة والمنتجات الاستهلاكية. ولكن لا يزال يتم إنتاجه بكميات كبيرة لاستخدامه في المقام الأول كمادة كيميائية وسيطة. تم تصنيف البنزين على أنه مادة مسرطنة للإنسان منذ عام ١٩٧٩، على أساس الأدلة الكافية على أنه يسبب سرطان الدم وتم تأكيد هذا التقييم بشكل خاص لسرطان الدم النخاعي الحاد Acute Myeloid Leukemia (AML) وسرطان الدم غير اللمفاوي الحاد في عام ٢٠٠٩ كما يسبب ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن والورم النخاعي المتعدد وسرطان الغدد الليمفاوية. ارتباطات إيجابية بين ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) عند الأطفال والتعرض البيئي للبنزين (Loomis et al.,2017).

٢-٥-١-٣ أنماط الحياة والممارسات السلوكية المختلفة

٢-٥-١-٣-١ المشروبات الكحولية Alcoholic beverage

تم تصنيف الكحول كمادة مسرطنة من المجموعة الأولى من قبل المنظمة العالمية للصحة (W. H. O.,2009)، اذ بلغت نسبة الأشخاص المتوفين بالسرطان ٣,٥٪ بسبب تعاطي المشروبات الكحولية (Boffetta et al.,2006). أن الاستهلاك المعتدل (ما يصل إلى مشروبين قياسيين في اليوم) من المشروبات الكحولية يزيد من مخاطر الإصابة بسرطان تجويف الفم والمريء والمعدة والقولون والكبد والمستقيم والحنجرة والبنكرياس والثدي، والأورام الخبيثة في المبيض، بينما كان استهلاك المشروبات الكحولية إلى المرتفعة (أكثر من أربع مشروبات قياسية في اليوم) مرتبطاً بخطر الإصابة بسرطان البروستاتا والبنكرياس (Penuelas et al.,2020).

٢-٥-١-٣-٢ تناول أنواع من أغذية معينة

أثبت أن تناول اللحوم الحمراء المعالجة أو تناول كميات كبيرة من الدهون (Research 2012)، أو اللحوم الحمراء المصنعة المستخدمة في بعض البلدان (Brenner et al.,2009)، سببا لأنواع متعددة من السرطان.

٢-٥-١-٣-٣ السمنة والبدانة Obesity and obesity

إذ ان زيادة الوزن مرتبط بتفاقم الكثير من السرطانات ومسبب ل ١٤-٢٠٪ لأجمالي الوفيات بمرض السرطان (Kushi et al.,2006).

٢-٥-٢ العوامل الحياتية Biological factors

٢-٥-٢-١ العوامل الفايروسية Virulence Factors

٢-٥-٢-١-١ فايروس التهاب الكبد بي وسي Hepatitis B and C Virus

يعد سرطان الكبد ثاني أكثر أسباب الوفاة شيوعاً في جميع أنحاء العالم بعد سرطان الرئة إذ أن عوامل الخطر للإصابة بسرطان الكبد تتمثل بالعدوى المزمنة بفايروس التهاب الكبد من النوع B و C هي السائدة إلى حد كبير،

على الصعيد العالمي، حدثت ٧٧٠٠٠٠٠ حالة من حالات سرطان الكبد في جميع أنحاء العالم في عام ٢٠١٢، يُقدر أن ٤٣٠،٠٠٠ منها تُعزى إلى التهاب الكبد B و ١٥٠،٠٠٠ تُعزى إلى التهاب الكبد C (Maucort-Boulch *et al.*, 2018). الفيروس من النوع B (HBV) هو فيروس DNA مزدوج الشريط يمتاز بصغر حجمه يتكاثر في خلايا الكبد عبر قالب نسخ عَرَضِي داخل نواة خلايا الكبد المصابة. الفيروس من النوع C (HCV) يعمل على أحداث تغييرات وتلف للمادة الوراثية للشخص المصاب به (Ringehan *et al.*, 2017).

٢-٥-٢-١-٢ فايروس أبشتاين-بار Epstein – Barr Virus (EBV)

يعد فايروس أبشتاين-بار (EBV) أول فايروس سرطاني بشري معروف. إنه ينتمي إلى مجموعة من فيروسات هربس جاما وهو موجود في كل مكان في السكان البالغين، بشكل أساسي عن طريق انتقال اللعاب. يتكون جينوم EBV من DNA مزدوج الشريط، يسبب EBV سرطان كريات الدم البيضاء المعدية (مرض حميد ومحدود ذاتيًا) (Bedri *et al.*, 2019). إن EBV هو أيضًا أحد الفيروسات السرطانية المرتبطة بأمراض الأورام المختلفة، مثل أمراض التكاثر اللمفاوي في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، والسرطانات الظهارية، يتم تفسير الأمراض المرتبطة بـ EBV، جزئيًا على الأقل، بالاختلافات في الخلفية الجينية للمضيف (الإنسان)، والعوامل البيئية (المناخ، وانتشار الملاريا) والعادات الغذائية (Kanda *et al.*, 2019).

٢-٥-٢-١-٣ فايروس الورم الحليمي البشري Human papilloma virus (HPV)

يعد سرطان عنق الرحم cervical cancer من أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بين النساء انه رابع أكثر أنواع السرطانات للنساء في جميع أنحاء العالم، مع ما يقدر بـ ٥٧٠،٠٠٠ حالة إصابة و ٣١١،٠٠٠ حالة وفاة سنويًا (Toh *et al.*, 2019). استمرار الإصابة بأنواع فيروس الورم الحليمي البشري المسرطنة تشكل خطرًا مباشرًا للتقدم إلى سرطان عنق الرحم المبكر وسرطان عنق الرحم الغازي، فيروس الورم الحليمي البشري يشترك مع عدد من عوامل الخطر التي تسبب سرطان عنق الرحم، منها السلوك الجنسي والتدخين (Brusselaers *et al.*, 2019). فيروس الورم الحليمي البشري يسبب غالبية حالات سرطان عنق الرحم ونسبة كبيرة من سرطانات المهبل (٧٨٪) والشرج (٨٨٪)، (Toh *et al.*, 2019).

٢-٥-٢-٢ العوامل البكتيرية Bacterial factors

تحتوي أمعاء الإنسان على اعداد كبيرة من البكتيريا، وتتواجد النسبة الأكبر من هذه البكتيريا في القولون. تقوم هذه البكتيريا أو الميكروبيوم بالمساعدة في الوظائف المناعية والهيكليّة والتمثيل الغذائي (Dahmus *et al.*, 2018). تشير الدراسات على وجود علاقة وثيقة بين البكتيريا المعوية وظهور الإصابة بـ (Colon, rectum and anal) cancer ومختصره (CRAC)، وهو المصطلح المستخدم للإشارة إلى سرطان القولون والمستقيم والشرج، البكتيريا المعوية هي تلك البكتيرية التي تسبب تلف الحمض النووي في الخلايا الظهارية المعوية مما يسهم في بدء

CRAC وتشكيل بيئة ورم ميكروبية تشتمل على الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية تشمل هذه البكتيريا *Bacteroides fragili* و *Escherichia coli* و *Campylobacter jejuni*، والتي يمكن أن تفرز توكسين B تسبب تلف الحمض النووي DNA (Xu et al.,2020). وجد أن العدوى بين الخلايا في الرنتين بالكلاميديا الرئوية *Chlamydia pevies* تساهم كأحد العوامل الرئيسية لسرطان الرئة، علاوة على ذلك، ان إصابة المسالك البولية بالمكورات العنقودية الذهبية *Streptococcus beviies* و *Proteus mirabilis* التي تسبب سرطان المثانة، تنتج هذه الكائنات الحية الدقيقة مستوى عالٍ من نترورامين N-nitrosamines، وهي مركبات عضوية من المركبات الكيميائية المسرطنة، يتم تنشيطها مما يؤدي إلى توليد عوامل مؤاكلة تتلف الحمض النووي والجزئيات الكبيرة الأخرى وتعزز الطفرات (Sheweita et al.,2020).

٢-٥-٣ العوامل الطفيلية Parasitic factors

تؤدي الأمراض الطفيلية دورًا مهمًا في أحداث التسرطن، على سبيل المثال، ترتبط عدوى البلهارسيا الدموية *Schistosoma haematobium* بسرطان المثانة البولية وترتبط *Clonorchis sinensis* ومثقوبات الكبد *Opisthorchis viverrini* المنقولة عن طريق الغذاء بسرطان القنوات الصفراوية في الكبد، وصف الدور الذي تؤديه بعض الأمراض الطفيلية التي تسببها طفيليات الأوليات أو الديدان الطفيلية كمحفزات لسرطان (Callejas et al.,2018). كما ان مفصليات الأرجل الماصة للدم Blood sucking هي ناقلات معروفة لمسببات الأمراض المسببة لمرض السرطان (Arnal et al.,2020). من المعروف أن الاصابات الطفيلية تسبب تلفًا متكررًا للأنسجة والالتهابات، وتنتج جزئيات ضارة بالحمض النووي أو تغير بشكل مباشر كتكرار الحمض النووي مما يزيد من معدلات الطفرات، فضلاً عن تعزيز إنشاء البيئات الدقيقة المولدة للأورام (Jones et al.,2016).

٢-٥-٤ العوامل الفطرية Fungal factors

اشارت الدراسات الى عوامل الخطر الفطرية والتي لطالما شكلت خطرا على صحة الانسان بصورة عامة وبالخصوص على الأشخاص الذين لديهم ضعف المناعة. كما ان أنواع معينة من الفطريات التي ثبتت علاقتها بالتسبب بالسرطانات مثال على ذلك ان السم الفطري Aflatoxin B1 الذي يفرزه الفطر *Aspergillus flavus* يتسبب بمرض سرطان الكبد، خصوصا للأشخاص المصابين بفايروس التهاب الكبد B (Madden et al., 2002). كما اشار (Trinité et al.,2019)، الى وجود علاقة بين الفطريات المعوية وسرطانات الإنسان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم وسرطان المريء والبنكرياس. mannose binding lectin (MBL)، تم ربط سلسلة تطور الورم، بمسارات المعالجة للالتهابات إذ ان اي خلل في هذا النظام من شأنه يتسبب بعدم القدرة على الدفاع عن الجسم ضد الهجمات الفيروسية أو الفطرية والتسبب بأمراض متعددة بما في ذلك الامراض السرطانية (Dambuza et al.,2019).

٥-٢-٥-٢ Hormones الهرمونات

الهرمونات هي من عوامل الخطر المهمة ايضا، حيث أن الاختلافات الفسيولوجية المرتبطة بالبلوغ والحمل وانقطاع الطمث والاختيار الشخصي لاستخدام موانع الحمل الهرمونية أو العلاج بالهرمونات البديلة، يرتبط خطر الإصابة بسرطان الكبد B,C بشكل مباشر بمستويات أعلى من هرمون الاستروجين الداخلي والاختلافات في تحفيز أو تثبيط الاستروجين، خاصة بين النساء بعد سن اليأس. إذ لوحظ الانخفاض في معدلات الإصابة بالمرض والمرتبطة بسن اليأس الخاصة بالعمر (Fernández *et al.*,2018). دعمت العديد من الأبحاث العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والمسارات المرضية لأنواع السرطان المختلفة، إذ أظهرت الدراسات ارتباط هرمونات الغدة الدرقية T3 وT4 على الإصابة بالسرطانات فيما يخص الإصابة أو الانتشار، حيث تشير مجموعة كبيرة من الأدلة إلى أن فرط نشاط الغدة الدرقية يزيد من خطر الإصابة بالعديد من الأورام الخبيثة الصلبة بينما قد يقلل قصور الغدة الدرقية من العدوانية أو يؤخر ظهور السرطان (Krashin *et al.*,2019).

٣-٥-٢ العوامل الفيزيائية Physics factors

١-٣-٥-٢ الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet radiation

الشمس هي المصدر الرئيس للأشعة فوق البنفسجية، ودرجة التعرض لهذه الأشعة تعتمد على خط العرض والموقع، والوقت من اليوم والسنة، والغطاء السحابي، وتلوث الهواء، ونضوب طبقة الأوزون في الستراتوسفير Stratosphere. الأشعة فوق البنفسجية (UV) هي عامل خطر لما يقرب من ٦٥٪ من سرطان الجلد الميلانيني Melanoma skin cancer (MSC) و٩٠٪ من سرطانات الجلد غير الميلانينية NMSC، كما تضاعف حروق الشمس من خطر الإصابة بسرطان الجلد. لذلك، فإن التغيرات البيئية التي تزيد من انتقال الأشعة فوق البنفسجية لها تأثير مباشر على صحة الإنسان. لقد ثبت أن ٨٦٪ من جميع حالات سرطان الجلد ناتجة عن التعرض لأشعة الشمس، لذا فإن زيادة التعرض للأشعة الشمسية يزيد من خطر الإصابة بمرض سرطان الجلد إلى ضعفين (Seraji *et al.*,2020).

٢-٣-٥-٢ الإشعاع المؤين Ionizing radiation

تشمل الإشعاعات المؤينة عدة أشكال وهي جسيمات ألفا وبيتا ونيوترون وجاما والأشعة السينية، لوحظت التأثيرات الضارة الأولى للأنسجة بعد التعرض للإشعاع المؤين بعد فترة وجيزة من اكتشاف الأشعة السينية بواسطة Rontgen في ديسمبر ١٨٩٥، كما ان Geisel أيد فكرة أن الإشعاعات قد تسبب آثارًا ضارة. تم الإبلاغ عن الإشعاعات وتسببها بالسرطانات لأول مرة في عام ١٩٠٢ (Foray *et al.*,2016). أن المصادر الرئيسية للتعرض للإشعاع بجرعات منخفضة لعامة السكان تكمن في التعرض الطبي التشخيصي مثل التصوير المقطعي المحوسب،

كذلك العاملون في المجال الطبي وطاقم الطائرات والعاملين في المجال النووي، كما ان الأدلة العلمية المتاحة تتفق مع العلاقة الخطية بين الجرعة والاستجابة بين الإشعاع المؤين وتطور السرطان لدى البشر. ان أكثر أنواع السرطانات إشعاعية (اللوكميا والثدي وسرطان الغدة الدرقية) وكذلك جميع السرطانات الصلبة (Berrington de Gonzalez et al.,2020).

٢-٥-٣-٣ الأسيبت Asbest

الأسبيست هو مصطلح عام لمجموعة من ألياف السيليكات المعدنية الموجودة بشكل طبيعي في جميع القارات (Olsson et al.,2017). على الرغم من أن التدخين هو عامل الخطر الأساسي لسرطان الرئة، إلا أن التعرض للأسبيست هو أيضاً عامل خطر معترف به لهذا الورم الخبيث، هناك أدلة كافية تدعم أن جميع أنواع الأسبيستوس الستة مسببة للسرطان ويمكن أن تسبب ورم الظهارة المتوسطة وسرطان الرئة وسرطان الحنجرة وسرطان المبيض لدى البشر. فيما يتعلق بهذا، هناك قلق متزايد بشأن دور التعرض البيئي للأسبيست في التسبب في سرطان الرئة المرتبط بالأسبيست (Jung et al.,2020).

٢-٦ علاج السرطان Treatment of Cancer

تشمل العلاجات الحالية لمرض السرطان هي العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والأدوية المشتقة كيميائياً، يمكن للعلاجات مثل العلاج الكيميائي أن تضع المرضى تحت ضغط كبير وتزيد من الضرر بصحتهم. لذلك، هناك تركيز على استخدام علاج السرطانات مثل سرطان الرئة الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعلاج الموجه والعلاج المناعي العلاجات والعلاجات البديلة ضد السرطان (Greenwell et al.,2015).

٢-٦-١ العلاج الجراحي Surgical therapy:

تعد من أقدم علاجات امراض السرطان، الجراحة هي العلاج الأكثر شيوعاً لسرطان القولون والمستقيم القابل للاستئصال وكذلك المعدة، وعبر العقد الماضي، شهدت بعض التحسينات الرئيسية في التقييم قبل الجراحة، والأدوات، والتقنيات الجراحية، والمراقبة أثناء الجراحة، والرعاية بعد الجراحة. تقليدياً، تمت إزالة سرطان القولون والمستقيم عبر شقوق كبيرة في البطن. في السنوات الأخيرة، كان هناك تحول واسع النطاق نحو الجراحة طفيفة التوغل (Borggreve et al.,2018). تظل الجراحة هي الخيار العلاجي الرئيس لسرطان المعدة. لكن الأسباب الرئيسية للوفاة بعد الاستئصال هي الالتهاب الرئوي وناسور جذع الاثني عشر، إذ إنه أكثر المضاعفات الجراحية فتكاً بعد استئصال المعدة (Ramos et al.,2018).

٢-٦-٢ العلاج الكيميائي Chemotherapy:

تتصف هذه الطريقة بكونها الأكثر تأثير من العلاج بالطريقة الجراحية، ولا يزال العلاج الكيميائي حتى الآن هو النهج الرئيس المستخدم لعلاج السرطانات في العيادة. ومع ذلك، غالبًا ما يعاني العلاج الكيميائي من العديد من الآثار الجانبية، مثل السمية القلبية، والسمية الكبدية، والسمية الكلوية، وسهولة التكرار والانتشار. السمية القلبية هي أحد الآثار الجانبية الشائعة التي تسببها عوامل العلاج الكيميائي في العلاج الكيميائي للسرطان (Xiao et al., 2018).

٢-٦-٣ العلاج الإشعاعي Radiotherapy:

يُستخدم العلاج الإشعاعي فيما لا يقل عن ثلثي أنظمة علاج السرطان في الدول الغربية، ويظل طريقة علاجية مهمة لأورام المنطقة غير المعقدة. تظل العديد من أنواع الأورام غير حساسة للعلاج الإشعاعي بسبب المقاومة الذاتية، تعد الخلايا الجذعية السرطانية هي المصدر الأساسي للمقاومة الإشعاعية والكيميائية، ويؤدي عدم تجانس الورم دورًا مهمًا في مقاومة الإشعاع المكتسبة، مما يشير إلى أن العلاج الإشعاعي لا يزال بحاجة إلى التحسين (Chen et al., 2017). من مضار العلاج الإشعاعي كونه مؤذيًا للنسيج الطبيعي كما له الكثير من الآثار الجانبية الحادة التي قد تظهر أثناء فترة المعالجة وتتضمن تضرر أغلب الأعضاء الحيوية كحصول التهاب الكبد والتهاب الرئة وغيرها من الآثار الجانبية المزمنة التي تظهر بعد الانتهاء من العلاج كفشل الأعضاء والتليف فضلاً عن تأثيراته المسرطنة بسبب إضراره بالحامض النووي DNA، كما إنه يثبط نخاع العظم ويسبب له تلفاً دائماً ويظهر بعض الأضرار الجانبية الأخرى كالإعياء والتهابات الفم وتساقط الشعر (Huang et al., 2017).

٢-٦-٤ العلاج المناعي Immunotherapy:

يصف مفهوم العلاج المناعي للسرطان، الذي يسلط الضوء على الدور المزودج للجهاز المناعي في الحماية من نمو الورم مع تشكيل مناعة ضد الورم أيضاً، كما ان عملية تطور الورم باستخدام ٣ خطوات: الإقصاء والتوازن والهروب. أثناء مرحلة الإقصاء، تتعرف أجهزة المناعة الفطرية والتكيفية للمضيف على المستضدات الخاصة بالورم وتستجيب لها. تنجو بعض الخلايا السرطانية من الإزالة وتدخل في مرحلة التوازن، إذ يمنع الجهاز المناعي التكيفي نمو الورم تماماً ولكنه يمارس ضغطاً انتقائياً على الخلايا المستنسخة الخبيثة المتبقية. تهرب الخلايا السرطانية عندما تطور مقاومة للاستجابة المناعية المضادة للورم. تم وصف آليات متعددة لتفسير تطور هذا الهروب، بما في ذلك التغيير أو فقدان المستضدات، والتلاعب في التعبير الخلوي، وتنظيم بروتينات نقاط التفتيش المناعية (Esfahani et al., 2020). لقد حولت العلاجات المناعية مشهد العلاج للعديد من الأورام الخبيثة الصلبة والدموية، ولكنها تمنح سمات سمية فريدة تختلف باختلاف نوع العلاج المناعي وترتبط بآلية محددة للعمل. تؤدي السيتوكينات cytokine (بروتين سكري يفيد في عمليات نقل الإشارة للتواصل بين الخلايا)، مثل الجرعات العالية،

إلى تأثيرات متعددة في اتجاه مجرى الدم على الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cell) والتي بدورها تسبب تسرب الشعيرات الدموية ومتلازمة تشبه الإنفلونزا. في الحالات الشديدة، يمكن أن يؤدي هذا إلى فشل العديد من الأعضاء (Kennedy *et al.*, 2020).

٢-٦-٥ العلاج الجيني Gene Therapy:

كان اقتراح العلاج الجيني لمعالجة تطور السرطان له دورًا أساسيًا في تطوير أساليب واستراتيجيات جديدة لمكافحة هذا المرض، لكن فعالية الاستراتيجيات المقترحة لا تزال قاصرة عن توفير الإمكانيات الكاملة للعلاج الجيني. على الرغم من كثرة أساليب تعديل الجينات، فإن إيجاد طريقة لتقديم هذه التأثيرات بكفاءة إلى الخلية والأنسجة المرغوبة كان تحديًا، كما أن العلاج الجيني، الذي يوفر الأحماض النووية العلاجية في الخلايا لتصحيح المعلومات الجينية أو تعديلها، إلى معالجة الأمراض بصورة عامة كإصلاح الخلل الحاصل في المادة الوراثية وذلك بنقل الجين السليم بشكل مؤقت أو دائم إلى داخل الخلية المتضررة ليكون بالتالي محل الجين التضرر أو بتعويض المادة البروتينية المفقودة كما أنه نهج واعد لعلاج السرطان على المستوى الجيني (Roma-Rodrigues *et al.*, 2020).

إن التحدي الأساسي للعلاج الجيني هو تطوير ناقلات آمنة وفعالة لحماية الأحماض النووية وتسهيل نقلها إلى الخلايا المستهدفة في الموقع المستهدف. لتوصيل الجينات في الجسم الحي هنالك طريقتين بصورة مباشرة Transduction أو غير فايروسية nonviral vectors باستعمال تقنيات الهندسة الوراثية المعهودة، أما الطريقة الثانية فتسمى Transfection أو فايروسية viral vectors ويتم فيها استعمال ما يسمى الفايروسات الراجعة Retroviruses. طورت فيروسات مثل الفيروسات القهقرية، والفيروسات البطيئة، والفيروسات المرتبطة بالغدد، آليات جزيئية متخصصة مختلفة للتغلب على العوائق الخلوية لنقل جينوماتها بكفاءة داخل الخلايا. ومع ذلك، فإن صعوبة التلاعب بالمادة الوراثية للخلية، فضلاً عن صعوبة نقل الجينات المرغوب بها بالشكل الذي يمكن التعبير عنها وراثياً Genetically expressed تحدّ من تعميم هذا العلاج كما إن الأحماض النووية المجردة لا تحقق النتائج المرجوة بسبب إزالتها السريعة، والتحلل الإنزيمي السريع، والتوزيع الحيوي غير المحدد، وانخفاض امتصاص الخلايا (Zhou *et al.*, 2017).

٢-٧ الوراثة والسرطان Genetics and cancer

إن الفكرة السائدة التي تشير إلى كون السرطانات هي مرض له علاقة بالوراثة والمتغيرات الوراثية غير حديثة منذ عام 1840 أشار إليها العالم Hansemann عند ملاحظته في نسيج ورمي أشكالاً شاذة من الأنوية، العالم الألماني Theodor Boveri عام 1914 تبع الاعتقاد عندما اقترح فرضية اشارت إلى علاقة الكروموسومات بتكوين السرطان، والتي تم توضيحها لاحقاً من قبل العالم Wolf, (1974) وكما يأتي :

١- إن منشأ الخلايا الورمية هو خلايا من نسيج طبيعي.

٢- منشأ أي ورم هو خلية واحدة.

٣- السلوك الشاذ للخلايا الورمية بسبب وجود مادة وراثية شاذة، ولذلك يكون السلوك لا يعود إلى طبيعة الخلية بل إلى يعود إلى اختلاف المحتوى الوراثي الجديد.

ومنذ ذلك الحين أثبت أن حدوث السرطان يتكون نتيجة تغير غير طبيعي للتركيب الوراثي في الخلية الطبيعية لتتحول إلى خلية سرطانية يكون انقسامها بسرعة غير طبيعية دون هدف معين ودون توقف إذ يصبح الانقسام الخلوي غير مسيطر عليه، ولذا عُدَّ السرطان حالياً مرضاً وراثياً (Rugge.,2020). فقد لاحظ العلماء أن المواد المسرطنة جميعها هي مواد تسبب الطفرات وتتسبب بضرر للحامض النووي (DNA) الخلية ، لذلك فإن الكم الكبير من المعلومات عن الطفرات وعلاقتها بالأورام جاءت عن طريق التحري عن الكروموسومات غير الطبيعية للأورام المختلفة والجينات الفايروسية الورمية Virus oncogenes وتتبع وراثته السرطان في العوائل المختلفة ، لذا فإن الاستعداد الوراثي للإصابة بالسرطان يكون مصحوباً بوجود اختلال في عمليات إصلاح الحامض النووي (DNA) (Bugter.,2021) فقد تم التحري والتتبع لوراثة السرطان بأنواعها المختلفة في عدد من العوائل إذ أظهرت وجود معاودة الإصابة بالسرطان لأفراد هذه العوائل، تحتوي العديد من الخلايا الورمية على تغيرات كروموسومية تعكس التطور متعدد المراحل للخصائص السرطانية وتشمل الجينات ذات الارتباط بالسرطان كلاً من الجينات الكابحة للورم Tumor suppressor genes والجينات الورمية Oncogenes وجينات إصلاح الدنا DNA repairing genes (Bora et al. ,2021).

٢-٨ الخطوط الخلوية السرطانية والزرع النسيجي

الخط الخلوي السرطاني هو عبارة عن استخراج وعزل الخلايا السرطانية من الجسم الحي وتنميتها في أوعية خاصة في المختبر خارج الجسم وتوفير الاجواء الخاصة بها لتبقى تنقسم وتتكاثر في الأوعية باستمرار ولسنين طويلة. يجري حفظ الخلايا في النيتروجين السائل لتكون جاهزة للبحث العلمي في اي وقت يحتاجها الباحث أو يتم الاستمرار في تنميتها في الأوساط الزرعية ومناقلتها كل مدة الى أوعية جديدة لتكون في خدمة البحث العلمي. تتيح فائدة خطوط الخلايا المشتقة من الأورام التحقيق في الخلايا السرطانية في بيئة مبسطة وخاضعة للرقابة. تم إنشاء أول خط خلية بشرية هيلماند أكثر من ٥٠ عامًا بواسطة (Gey (1952). تم تسمية خط الخلية هذا باسم HeLa على اسم السيدة Henrietta Lacks التي اشتق منها خط الخلية والتي كانت مصابة بمرض سرطان عنق الرحم. مهدت رؤية Gey الطريق لاستنبات الخلايا كما نعرفها اليوم، مما سمح بتطورها على نطاق واسع إلى أداة تجريبية مهمة في بحوث السرطان (Sharma et al., 2020). يبدو أن خطوط الخلايا هي عنصر أساس التشخيص الجزيئي لأغلب أنواع السرطانات إذ يمكن استخدامها على نطاق واسع في العديد من جوانب الأبحاث

المختبرية، وعلى وجه الخصوص، كما هو الحال في النماذج المختبرية في أبحاث السرطان. كان ظهور تقنية الخط الخلوي لحظة محورية في تاريخ أبحاث السرطان. منذ بداياتها، ومع ذلك واجهت تقنية الخطوط الخلوية مشكلتين رئيسيتين منهجيتين وموصوفتين جيداً، وهما التلوث المتبادل وسوء التحديد، التلوث المتبادل هو تلوث خط خلوي بخط خلوي آخر (Gorphe., 2019). يحدث خطأ في تحديد خط الخلية عندما يتم التعرف على خط الخلية بشكل خاطئ (Canny et al., 2013). تم تصميم برامج ضمان الجودة لتقليل هذه المشكلات في مرافق البحث، وهي مطلوبة بشكل عام للنشر في المجلات الأكاديمية الدولية الأكثر شهرة (Geraghty et al., 2014). منذ عام ٢٠١٠، قامت اللجنة الدولية للمصادقة على الخط الخلوي بتطوير ونشر قاعدة بيانات للخطوط الخلوية الملوثة والخاطئة (Gorphe., 2019). هناك مزايا متعددة يتيحها استخدام زراعة خطوط الخلايا السرطانية منها أولاً: التكلفة التي ينطوي عليها إذ إن الحفاظ عليها أقل بكثير من الحفاظ على الحيوانات. وهي متاحة على الفور ويمكن تنفيذ الدراسات البحثية بسرعة نسبية. ثانياً: قد يتم نشر كميات وأحجام كبيرة من الخلايا لإنشاء دراسات عالية الإنتاجية وفي وقت واحد (Gillet et al., 2013). بشكل عام، تعد خطوط الخلايا أداة مهمة في أبحاث السرطان، فائدتها الرئيسية أنها توفر إمدادات غير محدودة من مجموعة من خلايا متجانسة نسبياً قادرة على التكرار الذاتي، تتمتع خطوط الخلايا بميزة أنها يمكن أن تخضع لمجموعة متنوعة من فحوصات المختبر، كما تعد مزارع خطوط الخلايا السرطانية البشرية نموذجاً للأداء الفسيولوجي خارج الجسم الحي، لذلك فهذه تمكن من البحث بيولوجياً للخلية السرطانية وهي مفيدة لتطوير استراتيجيات جديدة للوقاية من الخلايا السرطانية ونمو وتطور المرض (AI- (Shammari, A. M et al., 2015).

٢-٨-١ خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) Ahmed Majeed

سرطان الثدي هو أكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً بين النساء في جميع أنحاء العالم (Coleman et al., 2008). كما يمثل حوالي ثلث السرطانات التي تصيب النساء اي (٣٢٪) حسب سجل السرطان العراقي، والذي يظهر أيضاً أن سرطان الثدي يأتي في المرتبة الأولى بين السرطانات التي تصيب السكان العراقيين Iraqi cancer (Board., 2016). ساهمت خطوط خلايا سرطان الثدي بشكل كبير في فهم فسيولوجيا سرطان الثدي والتطبيقات الأخرى مثل الدراسات والابحاث كذلك اختبار الأدوية والسمية لبعض المركبات (Dai et al., 2017)؛ (Ravi,) (M et al., 2019). تم إنشاء خط خلايا سرطان الثدي (AMJ13) من الورم الرئيس لامرأة عراقية تبلغ من العمر ٧٠ عامًا عند اشتقاق هذا الخط في عام ٢٠١٥، ومن المتوقع أن تكون أداة مفيدة في أبحاث سرطان الثدي (AI- (Shammari et al., 2015).

٢-٨-٢ خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)

أحد أنواع السرطانات الذي له نسبة إماتة عالية، أصبح سرطان المريء الآن ثامن أكثر أنواع السرطانات شيوعاً وسادس أكثر أسباب الوفاة شيوعاً لدى الرجال. (Dero *et al.*, 2018). تم إنشاء هذا الخط أول مرة من الورم الأولي لرجل أبيض فوقازي يبلغ من العمر ٨٩ عامًا يعاني من عسر البلع لسرطان غدي متميز جيداً ينشأ في ظهارة المريء البعيد (Altorki *et al.*, 1993). أن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات في سرطان المريء لا يزال ضعيفاً (Zhu *et al.*, 2020).

٣-٨-٢ خط الخلايا الظهارية البشري الطبيعي (HBL-100)

تم إنشاؤه من امرأة ذات أصول فوقازية تبلغ من العمر ٢٧ عام تم اشتقاقه من الخلايا الظهارية وتم الحصول عليه بعد ثلاثة أيام من ولادة طفلها الثاني على الرغم من عدم وجود أي دليل على وجود مرض في الثدي لدى المتبرعة، ولم يكن لدى المريضة تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي. هذا الخط الخلوي تم إنشاؤه من مصدر غير خبيث لخلايا الثدي البشرية. كان الأصل الظهاري لهذه الخلايا (Gaffney., 1982)، (Wang., 2020).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

٣-المواد وطرائق العمل

١-٣ المواد Materials

١-١-٣ الأجهزة المستخدمة Instruments

المنشأ	الشركة المجهزة	اسم الجهاز
Austria	Organon Teknik	جهاز الاليزا ELISA Multi-Well plate Reader
Germany	Universal 16A	جهاز نبد مركزي Centrifuge
Germany	Precis term	حمام مائي Water bath
U. K	Gallen Kamp	حاضنة مبردة Cooled incubator
England	Gallen Kamp	صفیحة ساخنة مع محرك مغناطیسی Hot plate with magnetic stirrer
U. K	Gallen Kamp	فرن Oven
U. K	Gelaire	كابينة معقمة Laminar air flow cabinet
Japan	Olympus	مجهر الطور المقلوب Inverted-phase microscope
Japan	Olympus	مجهر ضوئي Light microscope
Switzerland	Precise	ميزان حساس Sensitive balance
U. K	Quick fit	مجفف زجاجي Desiccator
Belgium	Cypress Diagnostics	حاضنة CO2 CO2 incubator
USA	Gennex Lab	قارئ الصفیحة المیکروية Microtiter plate reader
Korea	K & K Scientific Supplier	غطاء الجريان الصفیحي Laminar flow hood

Belgium	Cypres Diagnostics	Micropipette	الماصة المجهرية
---------	-----------------------	--------------	-----------------

2-1-3 Glassware and tools used الزجاجيات والأدوات المستخدمة

3-1-3 Chemicals الكيماويات المستخدمة

المنشأ	الشركة المجهزة	اسم المادة	الترخيص
Germany	Capricorn	Trypsin/EDTA	التريپسين
England	BDH	NaHCO ₃	بيكاربونات الصوديوم
England	BDH	HCl	حامض الهيدروكلوريك
USA	Santa Cruz	H ₂ SO ₄	حامض الكبريتيك المركز
England	BDH	Absolute Cell culture plates	كحول إثنائي ethandl
England	BDH	Bi 25 سم 2	الزئبقية بلاستيكية للزرع النسيجي حجم 25 سم 2
England	BDH	HgCl ₂	كلوريد الزئبق
England	BDH	KI	يوديد البوتاسيوم
England	BDH	FeCl ₂	كلوريد الحديد
Germany	Capricorn	0.45 Fetal Bovine Serum	المصل الدم البقري الجنيني
U.S.A	Millipore	0.22 و 0.22	مرشحات ذات فتواتي بقطر
Ajanta Pharma	Crystalline	Benzyl penicillin	المضاد الحيوي
Dimitark(In dia)	Penicillin Antibiotic	أنابيب تجميد خاصة معمة	Cryotubes
Iraq	مصنع أدوية سامراء	Streptomycin	المضاد الحيوي
Germany	Capricorn	RPMI-1640	الوسط الزراعي
USA	Santacruz Biotechnology	Dimethyl sulphoxide (DMSO)	مركب ثنائي ميثيل السلفوكسيد
USA	Bio-World	MTT stain	صبغة
USA	Sigma	Methyl Thiazolyl Tetrazolium	خلايا الرصاص
IRAN	Biofarvar	α-naphthol	الفا نفتول
China	TNJ	Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	سترات الصوديوم
China	Shenyu Energy	Na ₂ CO ₃	كاربونات الصوديوم
Turkish	KOBI	CuSO ₄	كبريتات النحاس

England	BDH	CH Cl ₃	الكلوروفورم
USA	Sigma	C ₄ H ₆ O ₃	حامض الخليك اللامائي

٢-٣ طرق العمل Methods

تم إنجاز جميع متطلبات وخطوات الجزء العملي في مختبرات الشركة العراقية للتقنيات الاحيائية باستثناء الجزء الخاص بتحضير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش والذي اجري في مختبر الدراسات العليا لقسم علوم الحياة لكلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة كربلاء للفترة من شهر تشرين الثاني 2020 لغاية شهر نيسان 2021.

١-٢-٣ جمع النبات وتحضير المستخلصات

١-٢-٣-١ جمع وتصنيف النبات Plant collection and classification

تم شراء أوراق نبات البردقوش من محافظة بغداد تحديداً من سوق العشابين في منطقة الشورجة في شهر حزيران 2020، وتم تصنيف النبات من قبل الاستاذ المساعد الدكتور نيبال امطير طراد في مختبر النبات/ قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء. حُفظت في اواني بلاستيكية نظيفة وبمكان بعيد عن الحرارة والرطوبة والضوء لحين الاستعمال.

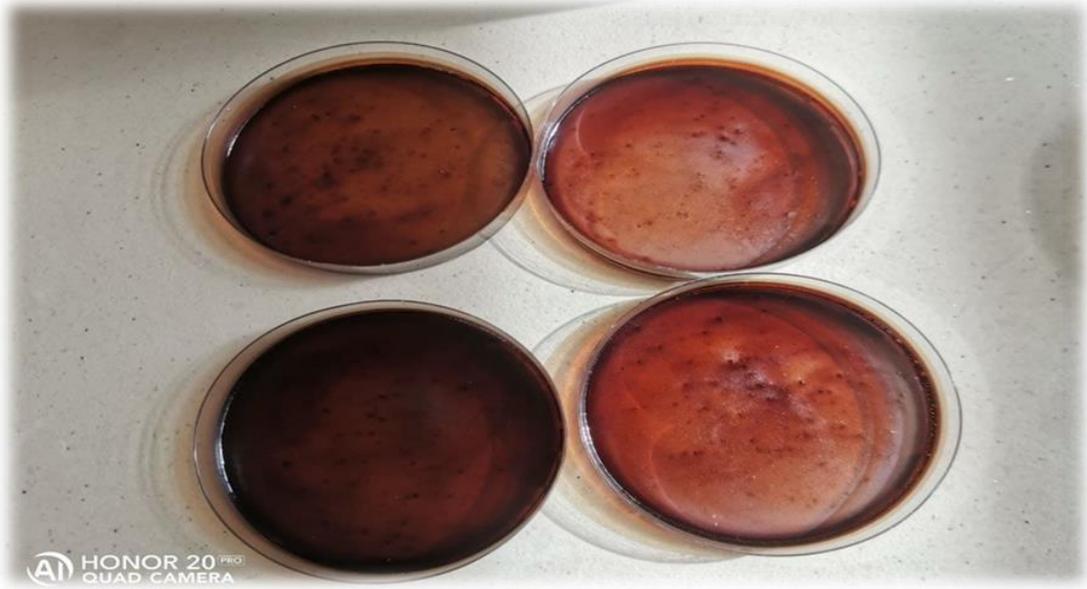
١-٢-٣-٢ تحضير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش

١-٢-٣-١-٢-٣ تحضير المستخلصات المائية لأوراق نبات البردقوش

تم تحضير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش حسب طريقة (Chadha.,1976)، و (McClure *et al.*,1975) وعلى النحو الآتي:

- وزن 50 غم من مسحوق أوراق النبات و اضيفت إلى 500 مل من الماء المقطر نسبة (10:1).
- تم وُضع المزيج على جهاز المحرك الدوار Magnetic Stirrer ليترك وليخلط جيداً لمدة ٧٢ ساعة بدرجة حرارة (22-26) م°.
- تم ترشّيح المزيج عن طريق قطعة شاش نظيفة بعدها رشحت بواسطة ورق ترشّيح (Whatman No.1).
- تم تجفيف المستخلص بعد صبه في اطباق بتري داخل الفرن Oven وبدرجة حرارة 40 م° حتى جفاف المحلول بالكامل والحصول على مسحوق جاف بلون بني داكن مائل للسواد.
- بعدما وزن المستخلص الجاف، تم تقسيم المستخلص إلى أقسام وحُفظت داخل قناني زجاجية معتمة ومحكمة الغلق وبدرجة حرارة 4 م°.
- تم استعمال المستخلص في مدة لا تزيد عن ثلاثة أشهر من وقت تحضيره، وعند وقت الاستعمال تم إذابة 1 غرام من المستخلص في 10 مل من محلول دارى الفوسفات الملحي (P.B.S.). عُقم المحلول عبر ترشيحه

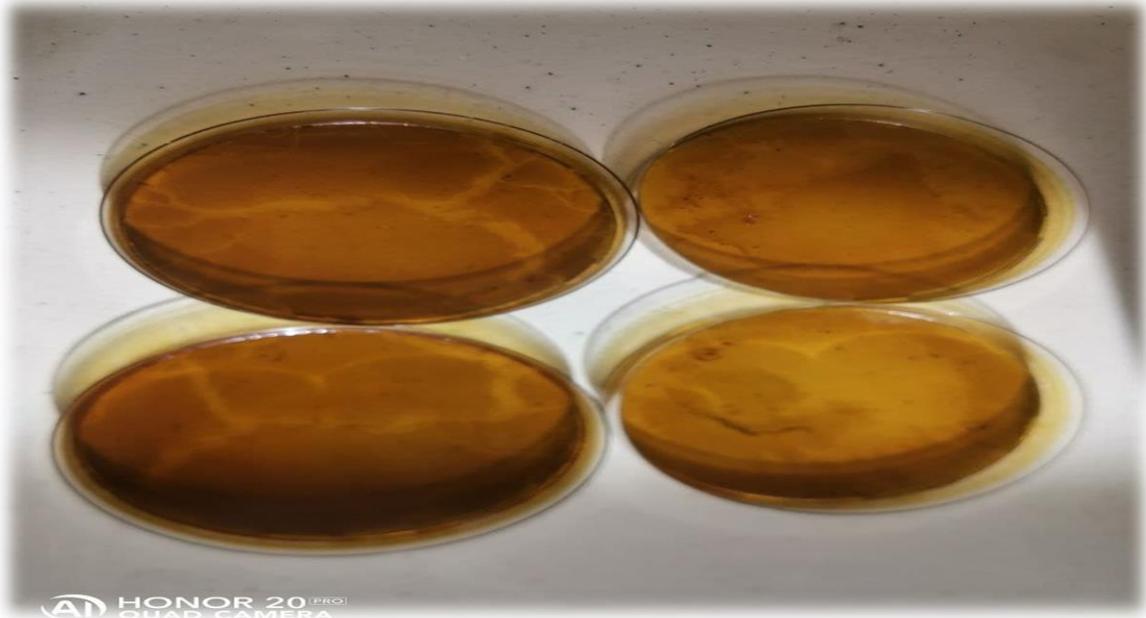
بورق الترشيح (Whatman/1)، ثم أبورق الترشيح Nalgen filter ذو ثقب بسعة $0.22\mu\text{m}$ و $0.45\mu\text{m}$ ، وعُدّ هذا المحلول هو الأصل (Stock solution) الذي حُضرت منه التراكيز المطلوبة.



شكل (٣) المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش

٢-٢-١-٢-٣ تحضير المستخلصات الكحولية لأوراق نبات البردقوش

جُهِز المستخلص الكحولي كما في الفقرة (١-٢-١-٢-٣) لكن باستعمال الكحول الأيثيلي بتركيز 70 % بدلاً من الماء المقطر مزدوج التقطير، بهذه الطريقة حصلنا على مسحوق بني فاتح ذو قوام لزج.



شكل (٤) المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش

٢-٢-٣ الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات الخام لأوراق نبات البردقوش

تم اجراء الكشوفات الأولية على المستخلصات المائية والكحولية التي تم تحضيرها مسبقا للتعرف على المكونات الكيميائية الموجودة ضمنها.

١-٢-٢-٣ الكشف عن التانينات (الدباغيات) Detection of tannins

تم اجراء الكشف عن التانينات وكما أشار له (Naing., 2018)، بطريقتين وكما يأتي: -

أولاً: - كشف كلوريد الحديدك $1\% \text{FeCl}_3$ ، حيث تم بغلي عينات المسحوق المجففة 1 جم بالماء المقطر 10 مل لحوالي 20 دقيقة وتصفيته. ثم معالجة المرشح بكلوريد الحديدك $1\% \text{FeCl}_3$. ثم لاحظنا فيما إذا كان هنالك راسب ابيض متسخ كدليل على وجود التانينات.

ثانياً: - طريقة كشف خلاص الرصاص المائية $1\% \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Pb}$ تمت بخلط 1 مل من المستخلص مع محلول خلاص الرصاص (3 مل). لاحظنا ظهور راسب هلامي اصفر اللون كدلالة على وجود التانينات.

٢-٢-٢-٣ الكشف عن الفلافونيدات Detection of Flavonoids

تم الكشف عن الفلافونيدات باتباع طريقتين: -

أولاً: - اختبار حامض الكبريتيك المركز: H_2SO_4 وكما أشار اليه (Guptaa., et al., 2021). تم بإضافة بضع قطرات من حامض الكبريتيك المركز H_2SO_4 إلى مستخلص النبات، حيث يشير تطور اللون الأحمر الى الأصفر الداكن إلى إيجابية الكشف اي وجود مركبات الفلافونيدات في العينة.

ثانياً: - اختبار خلاص الرصاص (اسيتات الرصاص): كما جاء بـ (Naing., 2018) تم بإضافة 1 مل من خلاص الرصاص (10%) إلى 1 مل من المستخلص النباتي، ظهور الراسب الأصفر هو دلالة على وجود مركبات الفلافونيدات.

٣-٢-٢-٣ الكشف عن القلويدات Detection of Alkaloids

تم اجراء الكشف عن القلويدات كما أشار (Hussein, et al., 2017)، بطريقتين وكما يأتي: -

أولاً: - باستخدام كاشف دراكندروف وهو الأكثر حساسية تجاه القلويدات حيث تم تحضيره باستخدام محلولين وكالاتي: -

- حضر المحلول الأول بأخذ 0.6 غم من مركب البزموت Bismuth Bi وتم إضافة 2 مل من حامض الهيدروكلوريك HCL و 10 مل من الماء المقطر.
- حضر المحلول الثاني بأخذ 6 غم من يوديد البوتاسيوم Potassium iodide KI وتم إضافة 10 مل من الماء المقطر.

بعدها تم خلط المحلولان الاول والثاني ثم إضافة 7 مل من حامض الهيدروكلوريك المركز HCL و 15 مل ماء مقطر بعدها أكمل بإضافة الماء المقطر ليصل حجمه الى 400 مل بعدها نضيف المحلول المحضر الى أحد المستخلصات ويلاحظ تكون راسب برتقالي دلالة على ايجابية الكشف ودلالة على وجود القلويدات.

ثانياً: - باستخدام كاشف ماير حيث تم تحضيره باستخدام محلولين وكالاتي: -

- حضر المحلول الأول عن طريق اذابة 1.58 غم من كلوريد الزئبقيك HgCl₂ في 60 مل من الماء المقطر.
- حضر المحلول الثاني عن طريق اذابة 5 غم من يوديد البوتاسيوم KI في 10 مل من الماء المقطر.

بعدها تم خلط المحلولين الأول والثاني ثم أكملنا الحجم بالماء المقطر ليصل الى 100 مل بعدها نضيف 1 مل من المحلول المحضر الى 5 مل من أحد المستخلصات على زجاجة الساعة ونلاحظ فيما إذا تكون راسب ابيض كدلالة على ايجابية الكشف أي وجود القلويدات.

٤-٢-٢-٣ الكشف عن الصابونيات Detection of Saponins

تم اجراء الكشف عن القلويدات حسب ما أشار اليه (Hussein., et al., 2017)، إدخال عينة المسحوق المجفف في أنبوب اختبار متبوعاً بـ إضافة الماء المقطر ويهتز الخليط بقوة لعدة دقائق. ثم ملاحظة ما إذا كانت الرغوة قد تكونت كدليل على وجود الصابونيات.

٥-٢-٢-٣ الكشف عن التربينات أو الستيرويدات Detection of terpenoids

تم اجراء الكشف عن التربينات حسب ما أشار اليه (Hussein et al., 2017)، عن طريق اذابة 1 مل من المستخلص النباتي قبل تجفيفه بـ 1 مل من الكلوروفورم CH₂Cl₂ (ثلاثي كلورو ميثان) بعدها اضفنا اليه قطرة من حامض الخليك اللامائي (أنهيدريد الخليك) C₄H₆O₃ ثم اضفنا قطرة من حامض الكبريتيك المركز H₂SO₄ ثم لاحظنا في حال ظهور لون ازرق داكن كدليل على وجود التربينات.

٦-٢-٢-٣ الكشف عن الفينولات Detection of Phenols

تم اجراء الكشف عن الفينولات حسب ما جاء بـ (Hussein et al., 2017)، عن طريق إضافة 3 مل من المستخلص المحضر مسبقاً الى 2 مل من كلوريد الحديدك FeCl₃ ثم نلاحظ فيما إذا ظهر لون اخضر كدلالة على وجود الفينولات.

٧-٢-٢-٣ الكشف عن الكلايكوسيدات Detection of glycosides

تم اجراء الكشف عن الكلايكوسيدات حسب ما جاء بـ (Hussein. et al., 2017)، بإضافة 1 مل من المستخلص الى 2 مل من كاشف بندكت Benedict's reagent (تم تحضيره من خلط مزيج من سترات الصوديوم Na₃C₆H₅O₇ و كاربونات الصوديوم Na₂CO₃ مع كبريتات النحاس CuSO₄ مذابة في الماء) الى أنبوية

الاختبار ثم وضعناها في الحمام المائي ل 5 دقائق بعدها لاحظنا اختلاف لون الكاشف وتغيره الى الأحمر كدلالة على وجود الكلايكوسيدات.

٣-٢-٢-٨ الكشف عن الزيوت الطيارة Detection of volatile oils

تم الكشف عن الزيوت الطيارة حسب ما جاء بـ (Hussein et al., 2017)، عن طريق ترشيح 10 مل من المستخلصات فبعدها شبت أوراق الترشيح بالمستخلص المستخدم تم تعريضها الى مصدر للأشعة فوق البنفسجية حيث ان ظهور اللون الوردي اليراق كدلالة على احتواء المستخلص على زيوت طيارة.

٣-٢-٣ المحاليل الخاصة بالزراعة النسيجية: -

تم تحضير المحاليل تبعا لطريقة (Freshney.,2000) والخاصة بالزرع النسيجي

٣-٢-٣-١ بيكاربونات الصوديوم (NaHCO₃) Sodium bicarbonate

تم تحضيره بإضافة (100 مل) ماء مقطر الى (4,4) غم من بيكاربونات الصوديوم (NaHCO₃)، بعدها تم تعقيمه بالمؤصدة وبدرجة حرارة (121م°) ولمدة 15 دقيقة بعدها حفظ في حرارة منخفضة (4 م°).

٣-٢-٣-٢ المضادات الحيوية Antibiotics

حضرت بإذابة مكونات علبة Benzyl Penicillin ذات سعة (1000000 IU) في حجم 5مل ماء مقطر، بعدها تم اخذ حجم (0.5 مل) منه، بعدها تم إضافة 1 لتر من الوسط الزراعي وحفظ في الحرارة المنخفضة (-20) م°.

٣-٢-٣-٣ الوسط الزراعي Rosswell Park Memorial Insitute-1640

(RPMI- 1640)

المادة	الكمية/الحجم
الوسط الزراعي RPMI-1640 with hepes buffer and L- glutamine	10.4 غم
بيكاربونات الصوديوم 4.4% NaHCO ₃	14 مل
المضاد الحيوي البنسلين Penicillin	0.5 مل
المضاد الحيوي الستربتومايسين Streptomycin	0.5 مل
مصل الدم البقري الجنيني Fetal Bovine Serum	100 مل

تم اذابة (10.4) غم من الوسط الزراعي (RPMI- 1640) في (800 مل) من الماء المقطر الخالي من الايونات Deionized Water، ثم أضيفت بيكاربونات الصوديوم ومحاليل المضادات الحيوية والتي تم تحضيرها مسبقاً ، عدل الاس الهيدروجيني (pH) الى 7.2 ، بعدها تم إضافة مصل الدم البقري الجنيني ثم قمنا بترشيح الوسط

الزرعي، ثم اكملنا الحجم الى 1 لتر عن طريق إضافة الماء المقطر بعدها تم تعقيمه باستخدام مرشح ذو ثقوب (0.45 µm) ثم (0.22 µm)، ثم قمنا بوضعه في قناني زجاجية معقمة و نظيفة ، حفظت بالحاضنة وبدرجة حرارة (37 م°) لمدة ثلاثة أيام للتأكد من عدم تلوثها، بعدها تم حفظها بدرجة حرارة (4 م°) لوقت الاستعمال (Yaseen., 1990).

٤-٣-٢-٣ المصل البقري الجنيني Fetal Bovine Serum

تم استخدام مصل العجل البقري الجنيني من الشركة المزودة Sigma وتم تثبيطه بدرجة حرارة (56 م°) ولمدة نصف ساعة وبعدها اضيف للوسط الزرعي.

٥-٣-٢-٣ التربسين Trypsin

تم تحضيره بإذابة غرام واحد لمسحوق التربسين في 100 مل PBS، ثم عقم بمرشح ذا ثقوب بقطر 0.22 µm، ووضع بدرجة حرارة -20 م°.

٦-٣-٢-٣ الفرسين Versene

تم إضافة 1 غم من مسحوق الفرسين (EDTA) Ethylene diamine tera acetic acid إلى 100 مل من الماء المقطر معاد التقطير، ثم أذيب بصورة جيدة ثم تم تعقيمه بالمؤصدة وبدرجة حرارة 121 م° لمدة 10 دقائق، ووضع في درجة حرارة 4 م°.

٧-٣-٢-٣ محلول التربسين- فرسين Trypsin - Versene solution

تم تحضيره بإضافة كل من:

المادة	الحجم
Trypsin solution	20 مل
Versin solution	10 مل
Phosphate buffer Saline (PBS)	370 مل

يُمزج قبل الاستعمال بظروف معقمة وحفظ في 4 م°.

٨-٣-٢-٣ الوسط الزرعي الخالي من المصل Serum Free Media (SFM)

تم تحضيره بالطريقة نفسها سابقة الذكر بالفقرة (٣-٢-٢-٣) لكن دون إضافة المصل للوسط الزرعي

٩-٣-٢-٣ تحضير صبغة Methyl Thiazolyl Tetrazolium stain (MTT)

تم تحضيرها طبقا لطريقة (Betancur-Galvis et al., 1999)، تم إذابة (0.005 غم) من مسحوق الصبغة في مل واحد من المحلول الدارئ PBS في دورق زجاجي، تم وضع الدورق على صفيحة مغناطيسية هزازة ثم

تم ترشيح المزيج بمرشح (0.22 µm) لكي نزيل البلورات الزرقاء المتشكلة عنها، تم تحضير الصبغة انيا عند الاستخدام وتم حفظها في ظروف معقمة ومكان مظلم لكي لا تتأكسد بسبب الضوء.

٣-٢-٤ الخطوط الخلوية التي استخدمت بالدراسة Cell Lines

تم تجهيزنا بالخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و BHL-100 من قبل الشركة العراقية للتقنيات الاحيائية، تم أجريت اختبار السمية الخلوية للمستخلصات الخام لأوراق نبات البردقوش على خلايا الخطوط الخلوية الثلاثة وحسب طريقة كل من (Khashan et al.,2020; Jabir et al.,2020).

٣-٢-٤-١ خط سرطان الثدي البشري (AMJ13)

تم استخدام خط الخلايا السرطاني AMJ13 والذي تم تحضيره من قبل Ahmed Majeed Alshammari والذي سمي بأسمه عند التمريرة (39 و 40) أشتق هذا الخط من نسيج الثدي البشري Human breast tissue لامرأة عراقية مصابة بسرطان الثدي تبلغ من العمر 70 عاماً، بعدها قمنا بتنمية الخط في الوسط الزرعى (RPMI-1640) المجهز مسبقاً، أكملنا الحجم بنسبة 10% من مصل الأبقار الجنيني و100 وحدة / مل من البنسلين و100 ميكروغرام / مل من الستربتومييسين. تم تمرير الخلايا باستخدام التربسين- EDTA مرتين في الأسبوع، ثم حضنت الخلايا بالحاضنة عند 37 درجة مئوية وعندها تكونت الطبقة الأحادية الكاملة Confluent monolayer، تعاملت الخلايا بمحلول التربسين لكي نهيتها للمزرعة الثانوية (subculture).

٣-٢-٤-٢ خط سرطان المريء الغدي (SK-GT-4)

تم استخدام خط الخلايا السرطاني SK-GT-4 عند التمريرة (24) اشتق هذا الخط من نسيج المريء البشري Human esophageal tissue المصاب بسرطان المريء الغدي Adenocarcinoma of the esophagus، تم تنمية وزراعة هذا الخط السرطاني بنفس خطوات الطريقة (٣-٢-٤-١).

٣-٢-٤-٣ الخط الخلوي الطبيعي HBL-100 (Humane Breast Line)

تم استخدام خط الخلايا الطبيعي HBL-100 عند التمريرة (26) أشتق هذا الخط من الخلايا الظهارية Epithelial cells من نسيج الثدي، تم تنمية وزراعة هذا الخط الطبيعي بنفس خطوات الطريقة السابقة (٣-٢-٤-١).

٥-٢-٣ دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش في نمو خطوط الخلية

Preparation of medium and cell lines ١-٥-٢-٣ تهيئة الوسط الزراعي وخطوط الخلايا

وُزِعَ الوسط الزراعي المُحضّر سابقاً في الفقرة (٣-٢-٣) ووضع داخل قناني من الزجاج بغطاء محكم سعتها 200 مل وحفظت القناني بدرجة حرارة (20 -) °م لحين الاستعمال، وتم تهيئة خطوط الخلايا السرطانية والخط الطبيعي الخاصة بالدراسة وهي خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) وخط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي (HBL-100). وتم إجراء الخطوات الخاصة بالزرع النسيجي في ظروف معقمة (Freshney, 1994) وحسب الخطوات الآتية.

■ أضفنا 2 مل من محلول التريسين- فرسين المحضر في الفقرة (٣-٢-٣-٦/٥) إلى قنينة الزرع النسيجي ذات حجم 50 سم التي تحوي على الخلايا بعدما قمنا بأزالة الوسط الزراعي وغسلها بمحلول (PBS) المحضر في الفقرة (٣-٢-٣-٧)، ثم حركت القنينة برفق وحضنت في حاضنة بدرجة حرارة 37°م لمدة 5 دقيقة لتفكيك الخلايا الملتصقة وكذلك خلخلة التصاقها بجدار القنينة للحصول على خلايا أحادية مفردة.

■ أضفنا إلى القنينة الحاوية على الخلايا المفككة حوالي 15 مل من وسط نمو جديد (RPMI-1640) المحضر في الفقرة (٣-٢-٣-٣)، تم تحريك القنينة جيداً وبعدها وزعت محتويات القنينة بالتساوي مع قنينة أخرى جديدة بحيث يكون كمية الوسط الزراعي مع الخلايا متساوياً بين القنيتين، وتسمى هذه العملية بالزرع الثانوي (Subculturing Process).

■ حُضنت القناني بدرجة حرارة 37°م لمدة يومين بالنسبة لخط الخلايا AMG13 وخمسة أيام للخطين SK-GT-4 وHBL-100 حسب طبيعة نمو وتمايز كل خط، بعد أن كُتبت عليها معلومات كاملة عن نوع الخلايا ورقم التمريرة الجديدة (New passage) وتاريخ إجراء الزرع الثانوي وقمنا بمتابعة القناني يومياً لكي نتأكد من خلوها من التلوث وأن الخلايا المزروعة كانت بحالة جيدة، عن طريق فحصها بمجهر الطور المقلوب (Inverted-phase Microscope)، وحينما كانت الطبقة الأحادية للخلايا متكاملة Confluent monolayer عندها تكون القناني جاهزة للاستخدام.

١٠-٦-٢-٣ اختبار سُمية المستخلصات الخام للنبات في نمو الخطوط الخلية السرطانية

تم تحضير المستخلصين المائي والكحولي تبعاً لـ (Mahony et al., 2000) ; (Abdul-Majeed, 1989) عن طريق إذابة 0.1 غم لمسحوق المستخلص (المائي والكحولي) في 10 مل للوسط الخالي من المصل، بعدها تم تعقيم المستخلص باستخدام المرشحات ذو الثقوب بقطر 0.45 و 0.22 مايكرومتر، ثم حضرنا منه

ست تراكيز (تخافيف نصفية) باستخدام الوسط الخالي المصل وهي (200,100,50,25,12.5,6.25) ml/ µg وبظروف معقمة. استخدمت كل التراكيز التي تم تحضيرها مباشرة حين اكتمال عملية التحضير. تم تجهيز عالق الخلايا بواسطة إضافة محلول التريسين - فرسين حجم 50 سم² الى طبقة الخلايا المزروعة في قنينة الزرع النسيجي، بعدها تم إضافة 20 مل له من الوسط الزرع الذي يحوي على المصل بنسبة 10%. بعدها مزج العالق جيدا بعد كل مزج نقل 0.2 مل إلى حفر طبق معايرة الزرع النسيجي ذي القعر المسطح Microtiter plates with 96-fat bottom well عن طريق استخدام ماصة أوتوماتيكية دقيقة (Al-Salman Micropipette) (Jabir et al., 2019; et al.,2020).

بعدها تركنا الاطباق داخل الحاضنة في درجة حرارة 37 °م ولمدة بين (12-18) ساعة الى حين التصاق الخلايا داخل الحفرة well و ثم تخلصنا من الوسط الزرع القديم في الحفر وتم إضافة 0.2 مل من تراكيز المستخلص التي تم تحضيرها مسبقا لكلا المستخلصين وبنسبة مكررات لكل تركيز منهما. كذلك عملنا ثمانية مكررات كوحدة سيطرة Control وتم حضنت الأطباق في درجة حرارة 37 °م. بعد مضي وقت التعريض Exposure time المحددة للحضن، اخرجنا الاطباق من الحاضنة وأزلنا الوسط الزرع بعدها غسلنا الخلايا بمحلول (PBS) المحضر في الفقرة (3-2-3-7)، ثم أضفنا لكل حفرة 0.1 مل صبغة MTT stain وتركناها لمدة ثلاث ساعات، بعدها تم غسل الحفرة بمحلول PBS لكي نزيل الصبغة الزائدة، إذ تصطبغ الخلايا الملتصقة بقاع الحفرة باللون الاصفر، ثم أضفنا 0.1 مل من محلول ثنائي ميثيل سلفوكسيد DMSO متبوعاً بحضنة 37 °م درجة مئوية لمدة 15 دقيقة (Al-Ziaydi et al.,2020). وبعد جفاف الأطباق قُرأت النتائج باستعمال جهاز الاليزا Eliza plate Reader وعند الطول الموجي 550 نانومتر. تم اجراء هذه الخطوات السابقة الذكر على الخطوط الخلية (AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100) عن طريق استعمال المستخلصات المائية والكحولية وبنسبة مكررات فترات تعريض وهي 24 و 48 و 72 ساعة. تم حساب معدل تثبيط نمو الخلايا (النسبة المئوية للسمية الخلية) بالمعادلة الآتية (Kareem et al., 2020; Khashan et al.,2019).

$$\text{Inhibition rate (IR)} = A - B/A * 100$$

حيث ان A تشير الى الكثافة الضوئية للسيطرة، و B تشير الى الكثافة الضوئية لـ العينات (Jabir, M. S et al.,2021). لتصوير شكل الخلايا تحت مجهر مقلوب، تم زرع الخلية في لوحة معايرة دقيقة بكثافة $10^5 * 1$ خلية مل وحضنت لمدة 24 ساعة عند 37 درجة مئوية. بعد ذلك، تم تعريض الخلايا للمستخلصات قيد الدراسة لمدة 24 ساعة (Al-Salman et al.,2020). بعد وقت التعرض، تم تلوين الألواح بصبغة بنفسجية بلورية وحضنت عند 37 درجة مئوية لمدة 10-15 دقيقة. ثم غسلت البقعة برفق بماء الصنبور حتى تمام إزالة الصبغة بالكامل. لوحظت الخلايا تحت مجهر مقلوب بتكبير (100 ×) وتم التقاط الصور بكاميرا رقمية متصلة بالمجهر (Majid et al., 2021; Waheeb et al.,2020).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

٤- النتائج والمناقشة

٤-١ الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق

نبات البردقوش *Origanum Majorana*

بينت النتائج التي حصلنا عليها والمبينة في جدول (1) عند إجراء الكشف الكيميائي للمركبات الفعالة ومركبات الايض الثانوي الموجودة في المستخلصات المائية او الكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana*

جدول (١) نتائج الكشف الكيميائي (الاستدلالي) للمركبات الفعالة للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana*

الكاشف المستخدم	الدليل	المستخلص الكحولي	المستخلص المائي	مركبات الايض الثانوي
كلوريد الحديدك ١%	راسب ابيض متسخ	+	+	التانينات
خلات الرصاص المائية ١%	راسب هلامي اصفر	+	+	
حامض الكبريتيك المركز	تطور اللون الأحمر الى الأصفر الداكن	+	+	الفلافونيدات
خلات الرصاص ١٠%	راسب اصفر	+	+	
كاشف دراكندروف	راسب برتقالي	+	+	القلويدات
كاشف ماير	راسب ابيض	+	+	
الماء المقطر	تكون الرغوة	+	+	الصابونيات
حامض الخليك اللامائي مع حامض الكبريتيك المركز	ظهور اللون الاخضر الداكن	+	+	التربينات السترويدات
كلوريد الحديدك	ظهور اللون الأخضر	+	+	الفينولات
كاشف بندكت	تغير لون الكاشف الى الأحمر	+	+	الكلايكوسيدات
الاشعة فوق البنفسجية	ظهور اللون الوردي البراق	+	+	الزيوت الطيارة

* علامة

(+) تدل على ايجابية الكشف

زاد الاهتمام بدراسة النشاط المضاد للأكسدة للمنتجات الطبيعية في السنوات الأخيرة على نطاق واسع في كل من النماذج المختبرية والحيوية، مما يثبت خصائصها الهامة في إزالة الجذور الحرة. ولأهمية هذا الإجراء الدوائي الخاص للتأثير على مجموعة متنوعة من العمليات الكيميائية الحيوية كتثبيط أو تقليل خطورة الإصابة ببعض الأمراض الخطيرة، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان والأمراض الالتهابية وأمراض الجهاز العصبي (Baj et al., 2018).

نبات البردقوش من النباتات المعروفة بامتلاكها العديد من المواد الفعالة التي تعد من مضادات الأكسدة الطبيعية والتي تملك قدرة تثبيطية وسمية خلوية على الخلايا السرطانية دون الطبيعية، إذ أوضحت نتائج الكشف الكيميائي إلى احتواء مستخلصات أوراق النبات المائية والكحولية على أغلب المركبات الفعالة مثل (القلويدات، الفلافونويدات، الفينولات، التانينات، الكلايكوسيدات، التربينات والزيوت الطيارة)، إذ تمتلك هذه المواد فعالية وقدرة عالية على إزالة الجذور الحرة من خلال عملها بشكل تآزري كمضادات أكسدة طبيعية وتمنع حدوث الإجهاد التأكسدي والذي يعرف بكونه هو اختلال الاتزان بين مستويات مضادات الأكسدة ومستويات الجذور الحرة، حيث تصبح كمية الجذور الحرة الموجودة في الجسم أعلى من كمية مضادات الأكسدة، مما يعني أن الجسم يصبح أقل قدرة على التعامل مع الجذور الحرة وتحييدها أو التخلص منها وبالتالي يصبح عرضة لشتى أنواع الأمراض أو الاختلالات الوظيفية لمختلف أعضاء الجسم، كما أن من المعروف أن الإجهاد التأكسدي والجذور الحرة تعد السبب الرئيس في إحداث تلف الخلايا السرطانية، لذا تعمل مضادات الأكسدة كبديل لعلاج السرطان García-Risco et al., 2017).

كما أشار (Roby et al., 2013) كذلك إلى امتلاك النبات نسب عالية من المركبات الفينولية الفلافونويدات في أوراق نبات البردقوش والتي تعرف بفعاليتها المضادة للأكسدة أي لها القدرة على محاربة الجذور الحرة المتكونة داخل الخلايا.

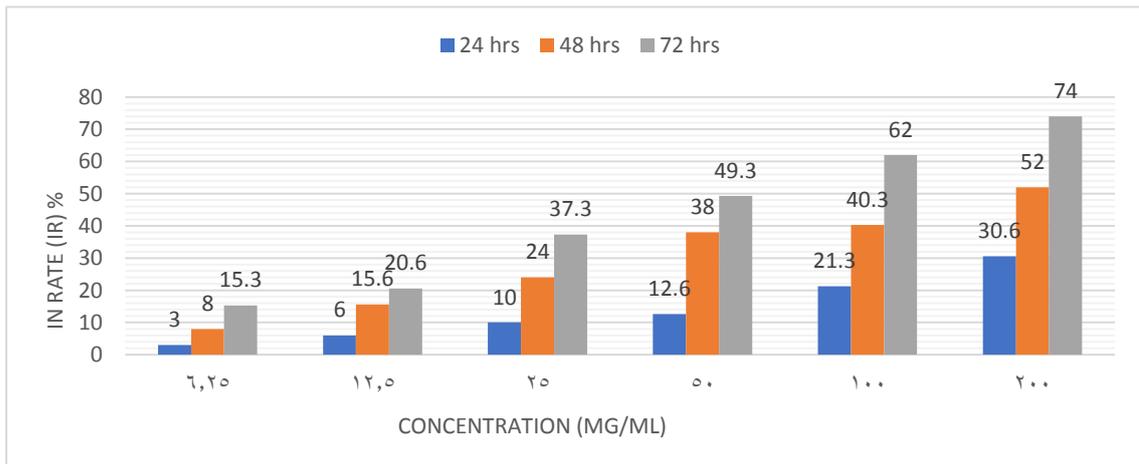
٤-٢ التأثيرات السمية للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* في الخطوط الخلوية السرطانية والطبيعية

تضمنت دراسة التأثيرات السمية الخلوية للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش على ثلاثة أنواع من الخطوط، خطين من الخطوط السرطانية وهي (AMJ13 و SK-(GT-4) والخط الطبيعي (HBL-100)، ولثلاثة أوقات زمنية من التعريض (72,48,24) ساعة، استخدمت ستة تراكيز (تخفيف نصفية) وهي (200,100,50,25,12.5,6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ وباستخدام اختبار MTT Assay وتم حساب السمية الخلوية حسب

معادلة السمية الخلوية لمعدل النسبة المئوية لتنشيط الخلايا ($\text{Inhibition rate} = A - B/A * 100$) بعد تعريض الخلايا للمستخلصات المائية والكحولية ومقارنتها بالسيطرة بعدها عبر قياس الكثافة الضوئية بجهاز الاليزا عند الطول الموجي ٥٥٠ نانومتر.

١-٢-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13)

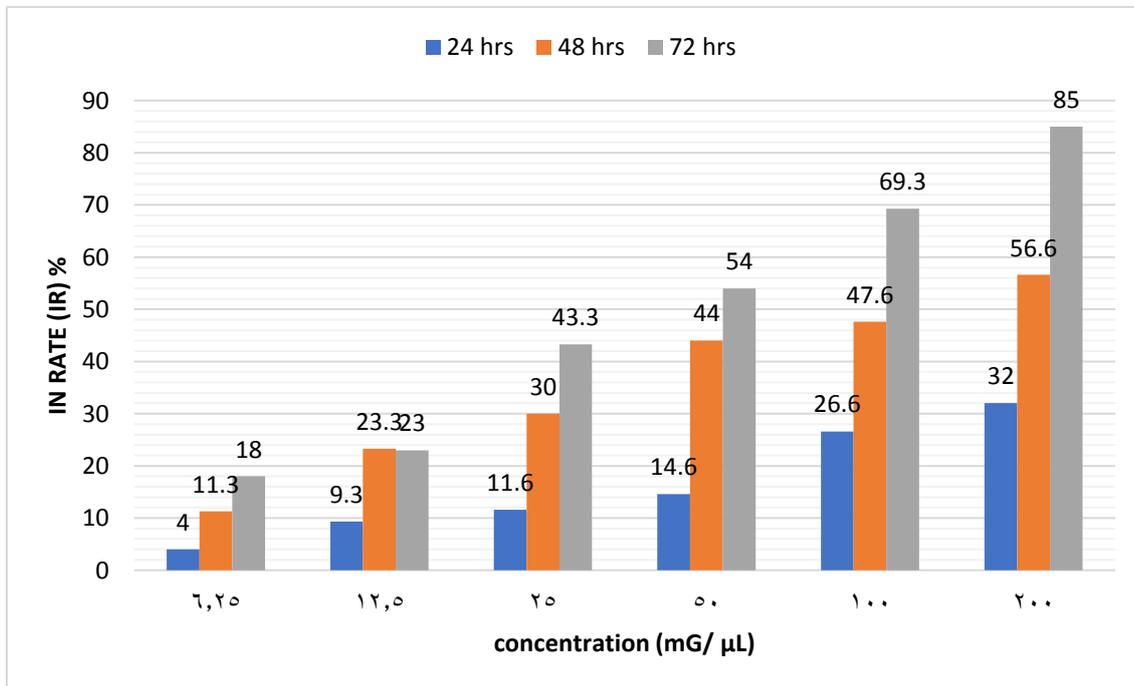
بينت نتائج التحليل الاحصائي التي حصلنا عليها والموضحة بالشكل (٥) ان تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) بدا بالظهور بعد مضي (24) ساعة من التعريض وبفروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) مقارنة بمعامل السيطرة فبلغ معدل النسبة المئوية التنشيطية لأوطى تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (± 1) (3%)، وزاد التأثير التنشيطي تدريجيا ليصل عند اعلى تركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($30.67\% \pm 2.51$). اما عند (48) ساعة من التعريض فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط عند اقل تركيز مستخدم (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($8\% \pm 2$) مقارنة مع التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط ($52\% \pm 3.6$) وزاد معدل النسبة المئوية للتنشيط مقارنة بالتركيز نفسها بعد مضي (72) ساعة من التعريض زيادة ملحوظة ولجميع التراكيز المستخدمة إذ عند أدنى تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية لتنشيط نمو الخلايا السرطانية ($15.33\% \pm 2.08$) وعند اعلى تركيز مستخدم (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية لتنشيط نمو الخلايا السرطانية ($74\% \pm 4.58$).



الشكل (٥) تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) ولأوقات التعريض الثلاث (24, 48, 72) ساعة

٢-٢-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13)

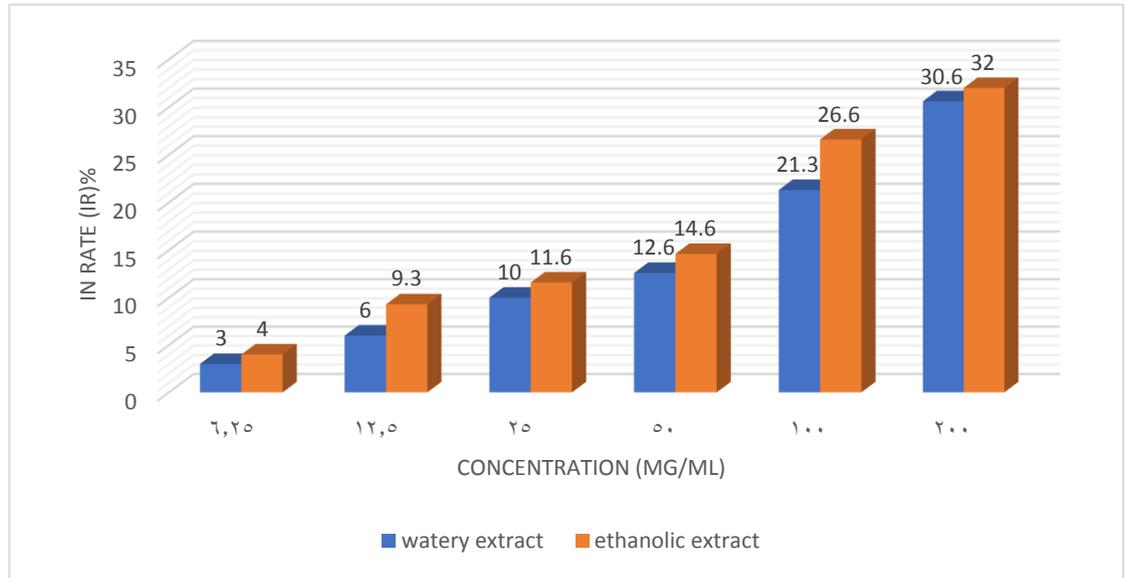
بينت النتائج، ان تأثير المستخلص الكحولي على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) التي حصلنا عليها والموضحة بالشكل (٦) إذا بدا بالظهور بعد مرور (24) ساعة من التعريض فبلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط للتركيز القليلة عند (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($4.0\% \pm 1$)، وزاد التأثير التثبيطي تدريجيا ليصل عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ لتبلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط ($32\% \pm 4.35$). اما بعد مضي (48) ساعة من التعريض فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط عند اقل تركيز مستخدم (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($11.33\% \pm 1.52$) وعند اعلى تركيز مستخدم عند (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط ($56.67\% \pm 8.14$) وارتفع معدل النسبة المئوية للتثبيط مقارنة بنفس التراكيز بعد مضي (72) ساعة من التعريض زيادة ملحوظة ولجميع التراكيز المستخدمة إذ عند أدنى تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ وصل معدل النسبة المئوية للتثبيط ($18\% \pm 2.64$) إذ زاد معدل النسبة المئوية تدريجيا ليصل مسجلا اعلى النسب عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط ($85\% \pm 3$).



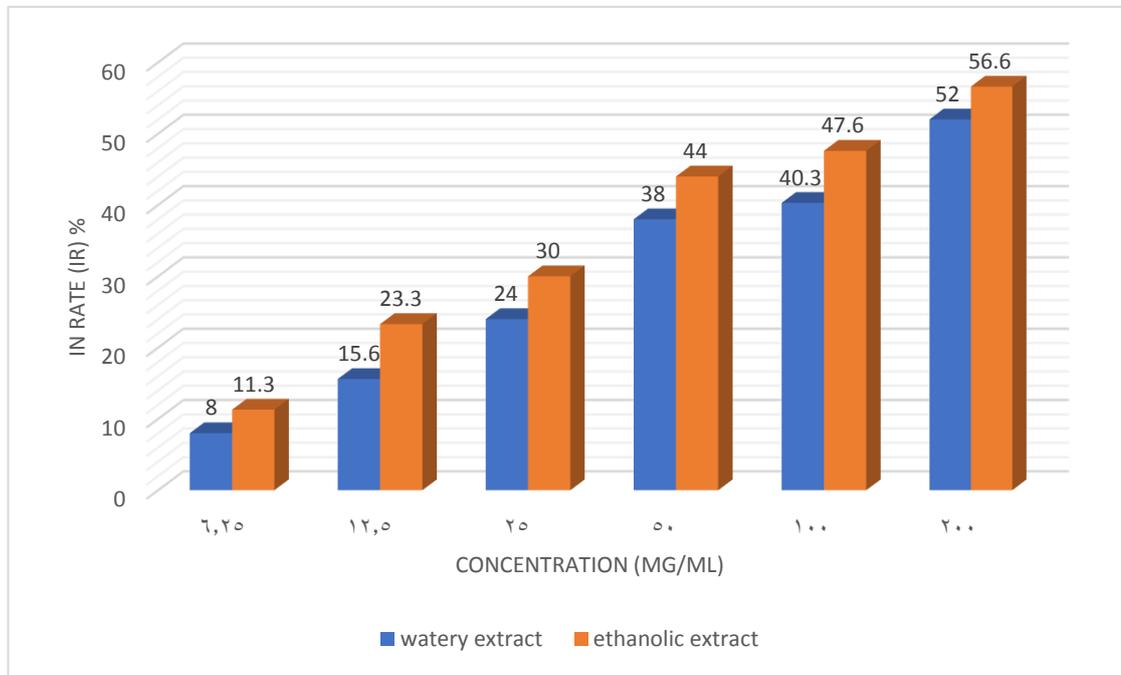
الشكل (٦) تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 ولأوقات التعريض الثلاث (24,48,72) ساعة

٣-٢-٤ مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13

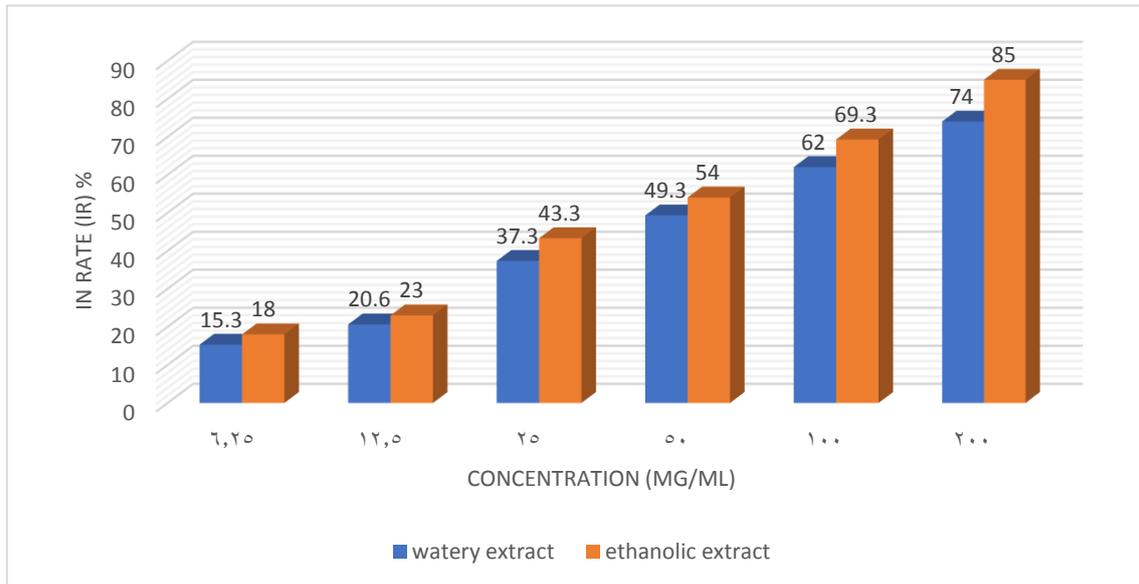
عند اجراء المقارنة بين تأثير المستخلصين المائي والكحولي وجدنا ان تأثير المستخلص الكحولي كانت فعاليته التثبيطية والسمية أكبر على خط خلايا سرطان الثدي البشري (AMJ13) بالنسبة الى المستخلص المائي ولجميع التراكيز تقريبا لأوقات التعريض الثلاث (72,48,24) ساعة. في الشكل (٧- أ - ب - ج) نلاحظ وجود فروق معنوية بين معاملة الخلايا بالمستخلصين المائي والكحولي وعند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) إذ انه عند وقت التعريض (24) ساعة لم نجد أي فروق معنوية بين المعاملة بالمستخلص المائي والكحولي، كذلك الحال بالنسبة لوقت التعريض (48) كذلك لم نجد أي فروق معنوية بين تأثير المستخلصين. اما عند (٧٢) ساعة، ظهرت فروق معنوية بين تأثير المستخلصين عند التركيز (100) $\mu\text{g} / \text{ml}$ والتركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ مع وجود افضلية للمستخلص الكحولي على مستخلص المائي من إذ نسبة قتل الخلايا السرطانية فبلغ معدل النسبة المئوية لأكبر تركيز مستخدم (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ عند التعريض (٧٢) ساعة للمستخلص المائي ($74\% \pm 4.58$) في حين بلغ ($85\% \pm 3$) بزيادة قدرها (11%).



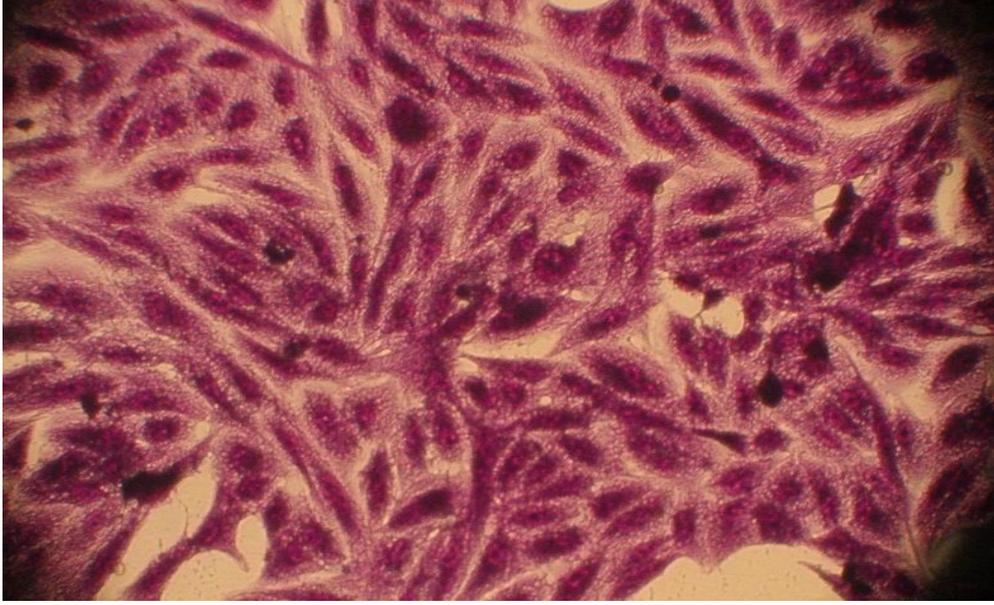
شكل (٧-أ) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (24) ساعة



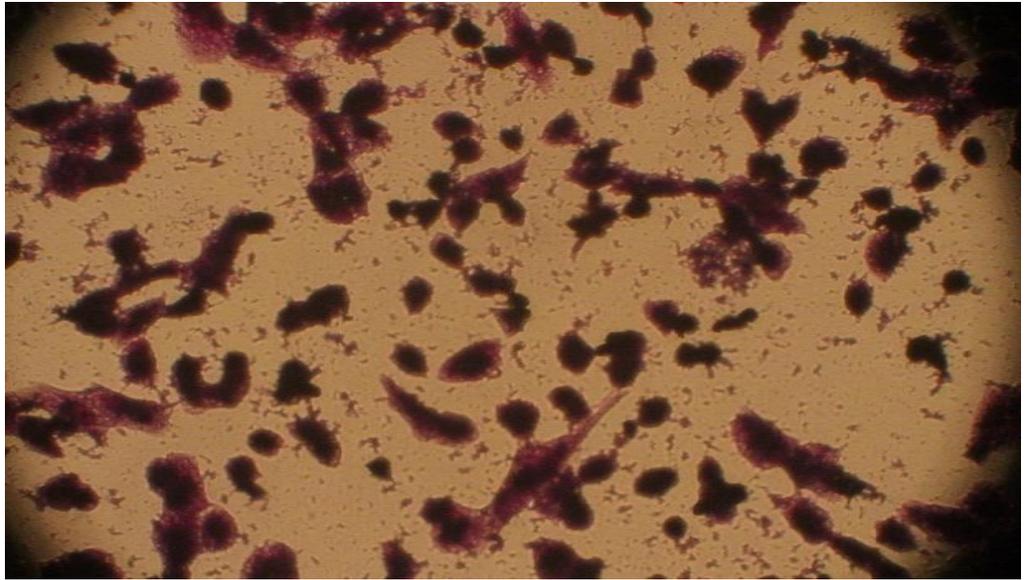
شكل (٧-ب) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (48) ساعة



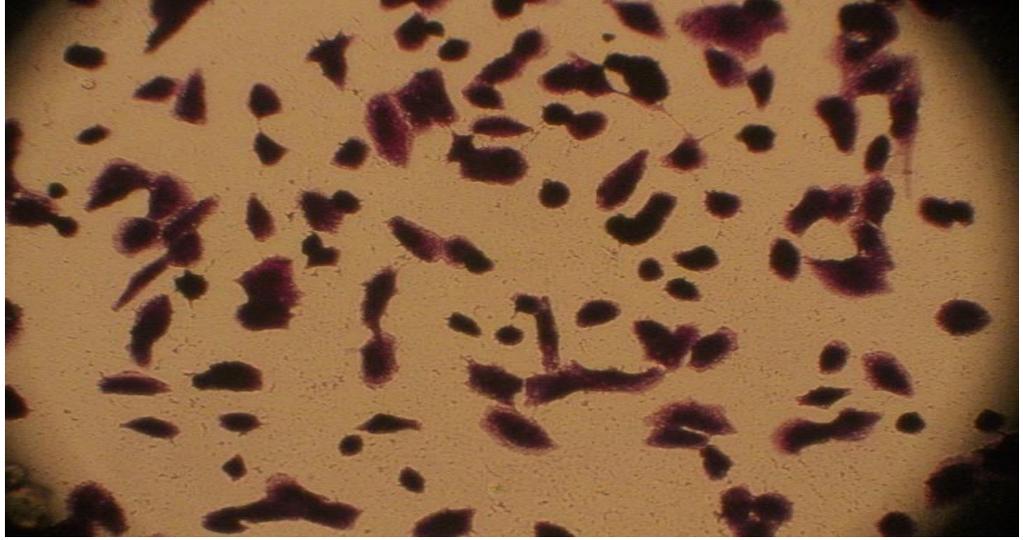
شكل (٧-ج) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان الثدي AMJ13 لوقت التعريض (72) ساعة



شكل (أ-٨) خلايا الخط السرطاني AMJ13 لسرطان الثدي البشري غير المعرضة للمستخلص (سيطرة) نلاحظ قلة المسافات البينية بين الخلايا وكثرة اعداد الخلايا المغزلية بشكل متراس بعضها فوق بعض



شكل (ب-٨) خلايا الخط السرطاني AMJ13 المعرضة للمستخلص المائي نلاحظ كبر المسافات البينية وقلة اعداد الخلايا مع تغير شكلها المغزلي كدلالة على تأثير المستخلص المائي على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها



شكل (٨-ج) خلايا الخط السرطاني AMJ13 المعرضة للمستخلص الكحولي نلاحظ كبر المسافات البينية وقلة اعداد الخلايا مع تغير شكلها المغزلي كدلالة على تأثير المستخلص الكحولي على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها

نظراً لما تسببه العلاجات التقليدية المستخدمة لمحاربة أنواع السرطان من حدوث الكثير من الآثار الجانبية، كأستعمال العلاج الكيميائي والأشعاعات والجراحة، إذ تتصف هذه العلاجات بسمية وانتقائية واطئة وتأثيراتها على نمو الخلايا السرطانية والطبيعية في الجسم على حدٍ سواء مما جعل لكثير من الباحثين يلجؤون لإيجاد طرق بديلة باستخدام الطب البديل أو المكمل بالأعشاب، والنباتات الطبية المتوفرة في الطبيعة كان لها الدور الكبير في المحافظة على صحة الإنسان وعلاج العديد من الامراض المختلفة، منها التي استخدمت في مكافحة السرطان لأنها تشكل مضافات منخفضة التكلفة وفعالة لإنتاج المستحضرات الطبية الحيوية كونها تمتلك الحد الأدنى من الآثار الجانبية والسمية المنخفضة والانتقائية العالية في مكافحة السرطان (Sun et al., 2019).

ولذلك فإن الهدف الأساسي من هذه الدراسة هو اثبات قدرة المستخلصات المائية والكحولية لنبات البردقوش كمواد فعالة لتثبيط نمو الخلايا السرطانية، إذ اشارت دراسات عديدة ومنها دراسة (Spyridopoulou et al., 2019) الى قدرة المنتجات الطبيعية التي يمتلكها نبات البردقوش لمحاربة نمو وانتشار سرطانات عديدة ويعزى ذلك الى امتلاك النبات العديد من المركبات الفعالة والتي أثبت وجودها في المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش، إذ تمتلك هذه المستخلصات القدرة على تحفيز الخلايا السرطانية على الموت المبرمج والتي تُعد من العمليات الفسلجية البالغة الأهمية في تثبيط نمو الخلايا السرطانية وقتلها، تعمل مضادات الاكسدة الطبيعية بصورة تآزريه إذ تؤدي دوراً مهماً في القضاء على الجذور الحرة، والتي تعمل على تمكين مضادات الأكسدة من تقليل تلف الحمض النووي ومنع تكاثر أو نشوء الخلايا السرطانية، كما من خلال ما حصلنا عليه من نتائج عند اجراء الكشف الاستدلالي للكشف عن المواد الفعالة للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش والتي

لها دور في تثبيط نمو وانتشار الخلايا السرطانية، إذ إن هذه المركبات الثانوية تعمل معاً بقتل الخلايا السرطانية بفعالية عالية نتيجة لتأزرها مع بعضها وهذا يعطي نتيجة أفضل من استخدام المركبات النقية لوحدها منفصلة.

جاءت النتائج التي حصلنا عليها متوافقة مع العديد من الدراسات ومنها دراسة (Makrane, et al., 2018) حول امتلاك المستخلصات المائية والكحولية لنبات البردقوش سمية خلوية ضد خلايا سرطان الثدي البشري وبطريقة تعتمد على الجرعة (مقدار التركيز المستخدم) ومدة التعريض إذ بدأ تأثير المستخلصات المائية والكحولية لنبات البردقوش واضحاً على خط خلايا سرطان الثدي البشري، إذ قامت هذه المستخلصات بإيقاف نمو الخلايا السرطانية بصورة فعالة عن طريق إحداث تلف في الحمض النووي، وتوقف النمو، وتفعيل موت الخلايا المبرمج. كما إن استخدام هذه المستخلصات بتركيزات غير سامة (التركيز الواطئة) على الخلايا السرطانية من شأنه أن يمنع انتقال الخلايا السرطانية وغزوها للخلايا المجاورة. كما تتسبب هذه المستخلصات في حث الخلايا المقاومة لموت الخلايا المبرمج على إيقاف عملية انقسامها وعليه إيقاف النمو والتكاثر. كما تم الإبلاغ أيضاً عن أنشطة بيولوجية أخرى للبردقوش، بما في ذلك النشاط المضاد للأكسدة المرتبط بإمكانيته على إزالة الجذور الحرة. إن الاهتمام الواضح بالأدوية العشبية وتطوير عوامل جديدة مضادة للسرطان اعترافاً كبيراً لدور هذه النباتات في مجال علاج السرطان (Makrane et al., 2018).

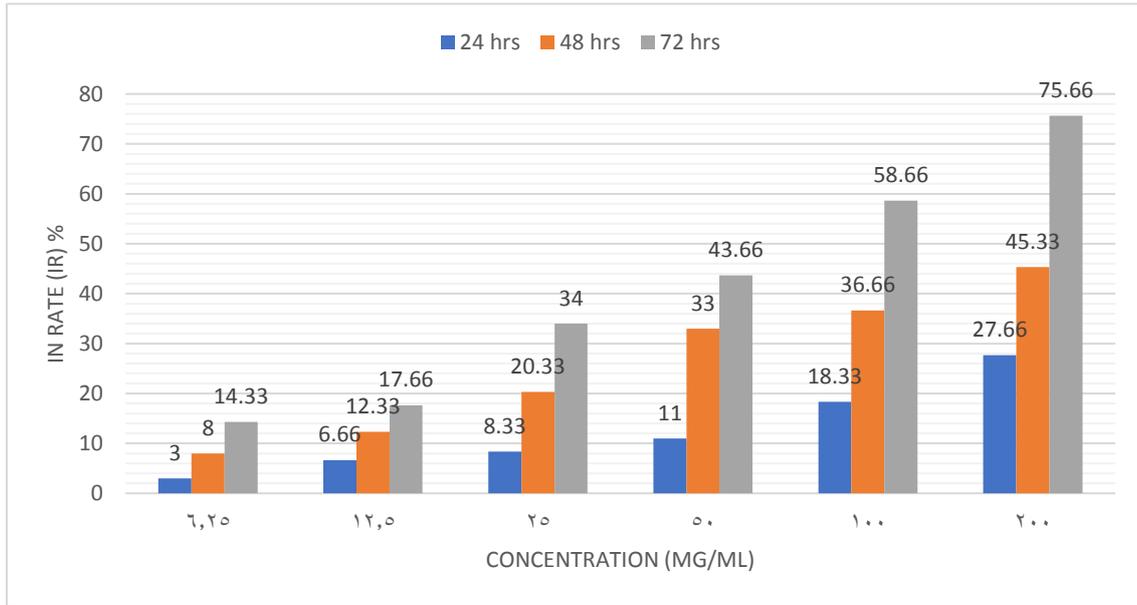
ومن هذا يمكن نستنتج أن نبات البردقوش يعد من النباتات الطبية الواعدة والتي لها دور فعال في محاربة السرطان عن طريق تأثيره السمي القاتل للخلايا السرطانية وكما لوحظ في النتائج التي حصلنا عليها في قدرة المستخلصات المائية والكحولية على تثبيط نمو خط الخلايا السرطانية لسرطان الثدي البشري (AMJ13)، والذي بدأ واضحاً عند ملاحظة الشكل (أ-8) حيث نلاحظ قلة المسافات البينية بين الخلايا وكثرة أعداد الخلايا المغزلية بشكل متراص بعضها فوق بعض ومقارنته بالشكل (ب-8) الذي يمثل تأثير المستخلص المائي والشكل (ج-8) والذي يمثل تأثير المستخلص الكحولي حيث نلاحظ في الشكلين كبر المسافات البينية وقلة أعداد الخلايا وتغير شكلها المغزلي كدلالة على تأثير المستخلص المائي على حيوية هذه الخلايا وعلى أعدادها.

١-٣-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)

بينت نتائج التحليل الإحصائي التي حصلنا عليها والموضحة بالشكل (٩) أن تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4) بدأ بالظهور بعد (24) ساعة من التعريض وبفروق معنوية عند ($P \leq 0.05$) مقارنة بمعامل السيطرة فبلغ معدل النسبة المئوية التنشيطية للتركيز الواطئة عند (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($2 \pm 3\%$)، وزاد التأثير التنشيطي تدريجياً ليبلغ عند أعلى التركيزات (200) $\mu\text{g} /$

ml (27.66% ±2.51). اما بعد (48) ساعة من التعريض فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط عند تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (8%±2) وعند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (45.33%±4.5).

كما زاد معدل النسبة المئوية للتنشيط مقارنة بنفس التراكيز بعد (72) ساعة من التعريض زيادة ملحوظة ولجميع التراكيز المستخدمة إذ عند تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية (14.33%±3.51). وعند أعلى تركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط (75.66%±4.16).

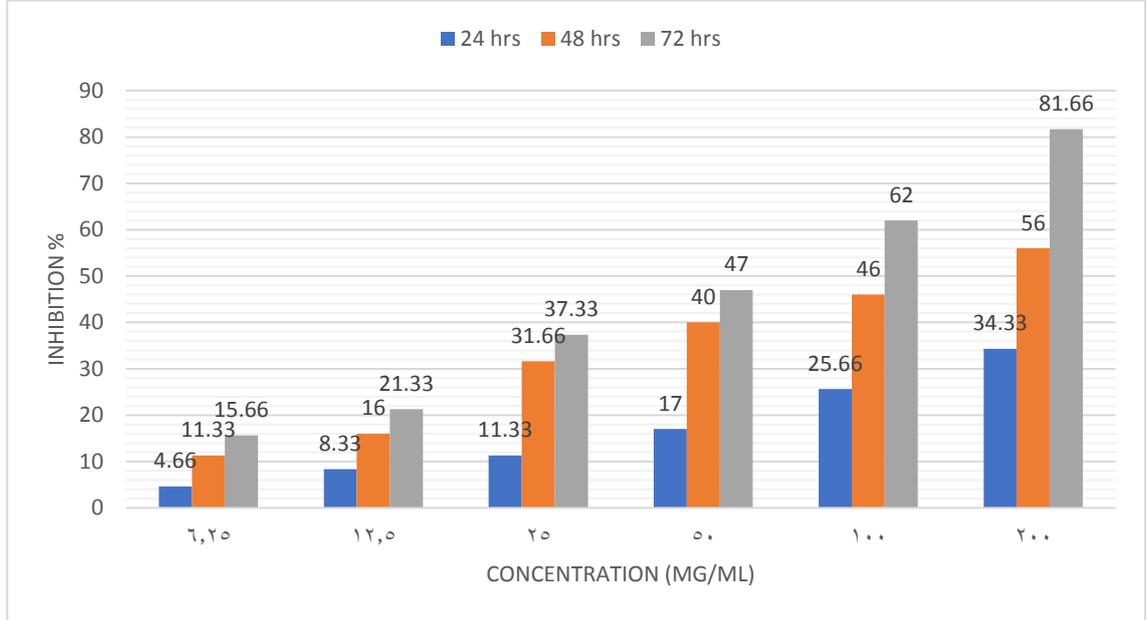


شكل (٩) تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4) للأوقات الثلاثة (72,48,24) ساعة

٢-٣-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4)

عبر النتائج والتي تظهر بالشكل (١٠) نلاحظ تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4) كذلك بدأ بالظهور بعد (24) ساعة من التعريض فبلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط لأوطئ التراكيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (4.66%±0.57)، وارتفع التأثير التنشيطي تدريجياً عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (34.33% ±3.04). اما بعد (48) ساعة من التعريض فقد بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط عند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ (11.33%±1.52) وعند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط (56%±5.56).

وزاد معدل النسبة المئوية للتثبيط مقارنة بنفس التراكيز بعد (72) ساعة من التعريض زيادة ملحوظة ولجميع التراكيز المستخدمة فعند اوطى تركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فبلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط ($15.66\% \pm 6.5$) وعند اعلى تركيز مستخدم (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتثبيط ($81.66\% \pm 2.51$).

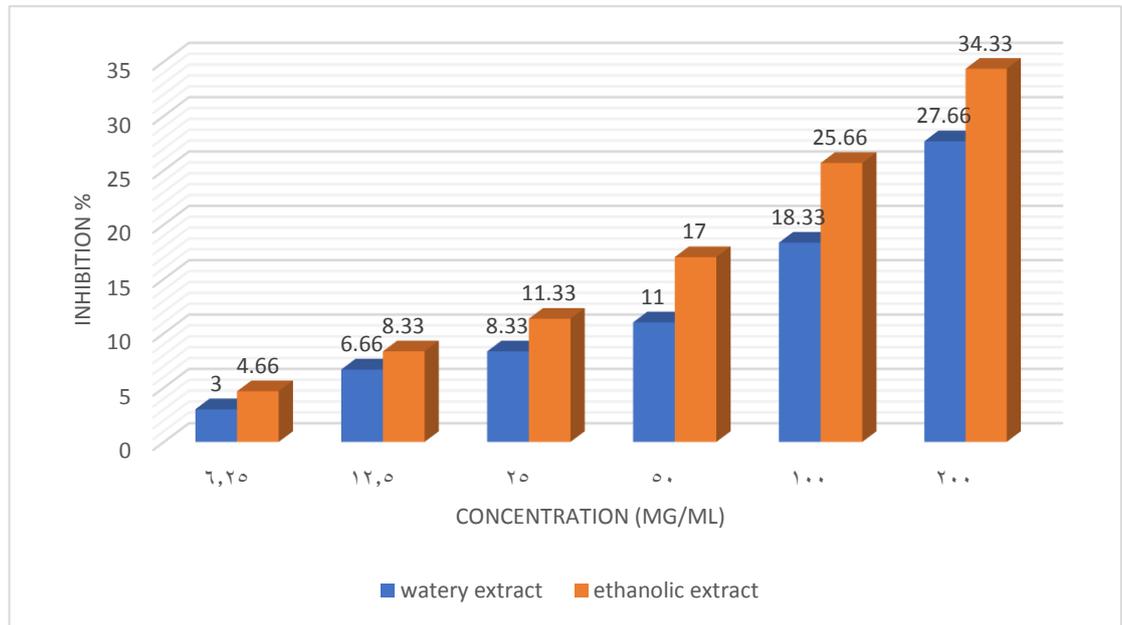


شكل (١٠) تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا سرطان المريء الغدي البشري (SK-GT-4) للأوقات الثلاثة (72,48,24) ساعة

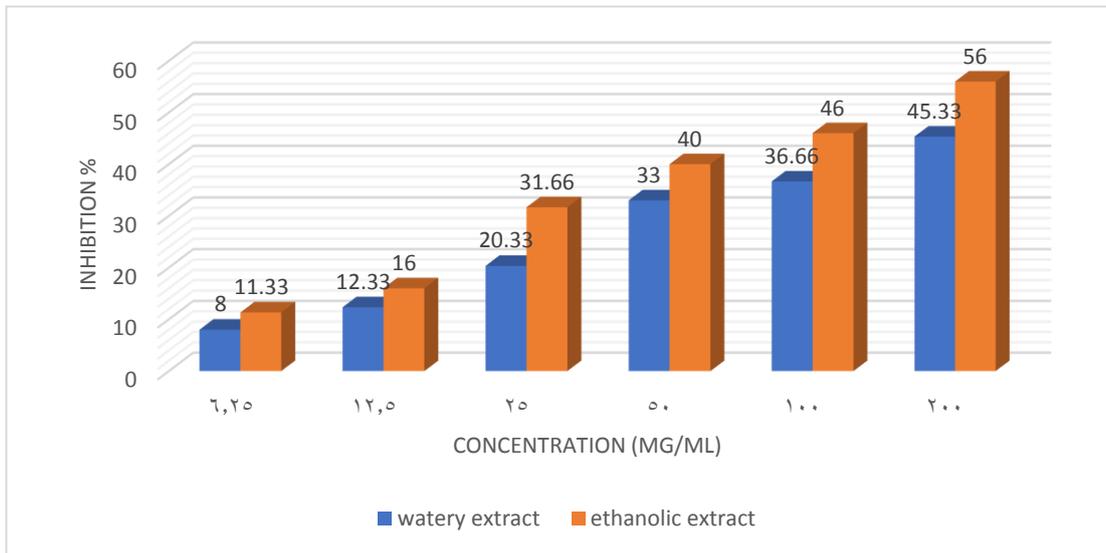
٣-٣-٤ مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا المريء الغدي البشري (SK-GT-4)

عند اجراء مقارنة بين المستخلصين المائي والكحولي وجدنا ان المستخلص الكحولي كانت فعاليته التثبيطية والسمية أكبر على خط خلايا المريء الغدي البشري (SK-GT-4) بالنسبة الى المستخلص المائي ولجميع التراكيز تقريبا لأوقات التعريض الثلاث (72,48,24) ساعة. في الشكل (١٠ - أ - ب - ج) نلاحظ وجود فروق معنوية بين معاملة الخلايا بالمستخلصين المائي والكحولي وعند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) فعند وقت التعريض (24) ساعة بدأت الفروق المعنوية تظهر عند التراكيز الكبيرة وابتداء من التركيز (50) $\mu\text{g} / \text{ml}$ الى التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ كما نلاحظ تأثير المستخلص الكحولي كان اكبر على خط خلايا سرطان المريء البشري (SK-GT-4) ، اما عند وقت التعريض (48) نلاحظ ان الفروق بدأت تظهر ابتداء من التركيز (25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ الى التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ إذ نلاحظ وجود نجد أي فروق معنوية بين المعاملة بالمستخلص المائي والكحولي وكذلك كان تأثير المستخلص الكحولي اكبر. اما عند وقت التعريض (٧٢) ساعة لم نلاحظ هنالك فروق معنوية بين تأثير المستخلصين مع وجود افضلية نسبية للمستخلص الكحولي على مستخلص المائي من إذ نسبة قتل الخلايا السرطانية عند التركيز

(200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ولوقت التعريض (٧٢) ساعة فبلغ معدل النسبية المئوية للمستخلص المائي ($75.66\% \pm 4.16$) في حين بلغ في للمستخلص الكحولي ($81.66\% \pm 2.5$) بزيادة قدرها (6%) كما في الشكل .

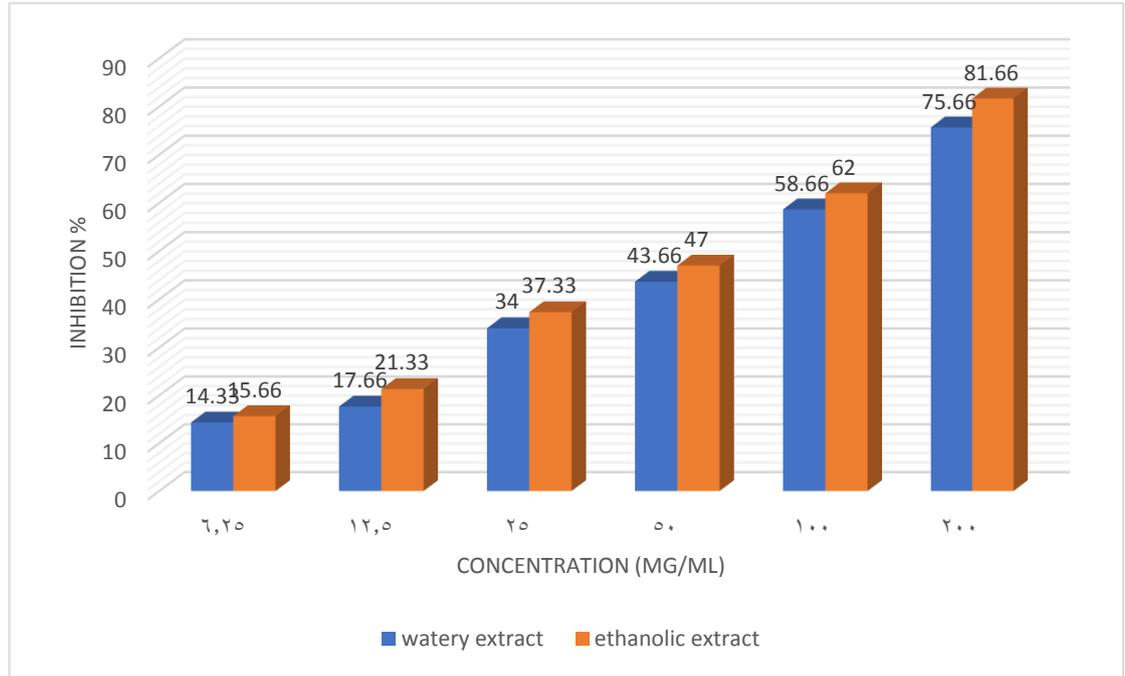


شكل (١١-أ) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum* على خط خلايا سرطان المريء SK-GT-4 لوقت التعريض (24) ساعة

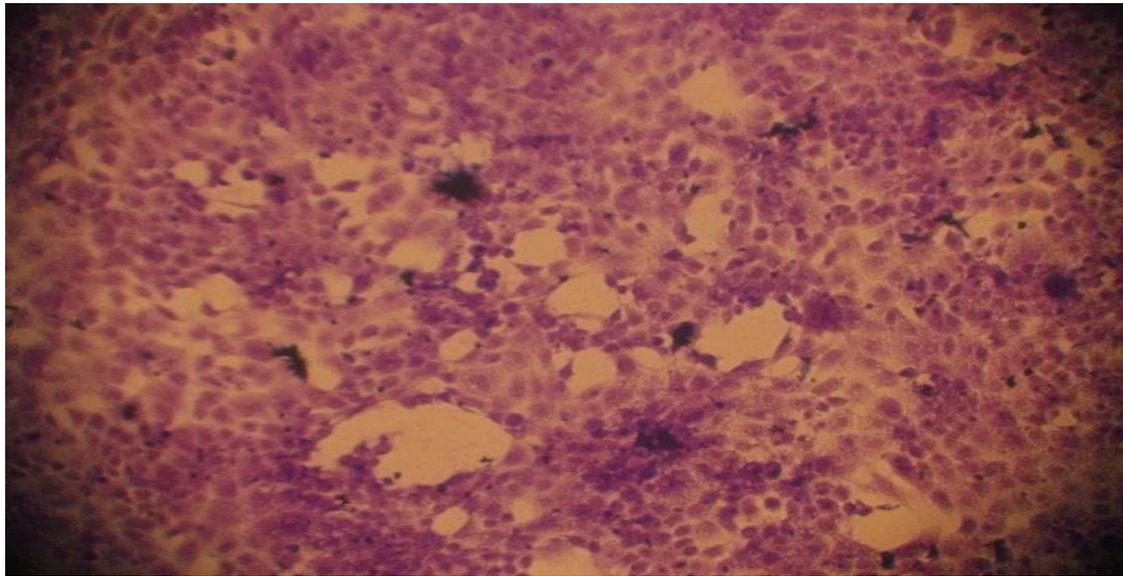


شكل (١١-ب) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum* على خط خلايا سرطان المريء SK-GT-4 لوقت التعريض (48) ساعة

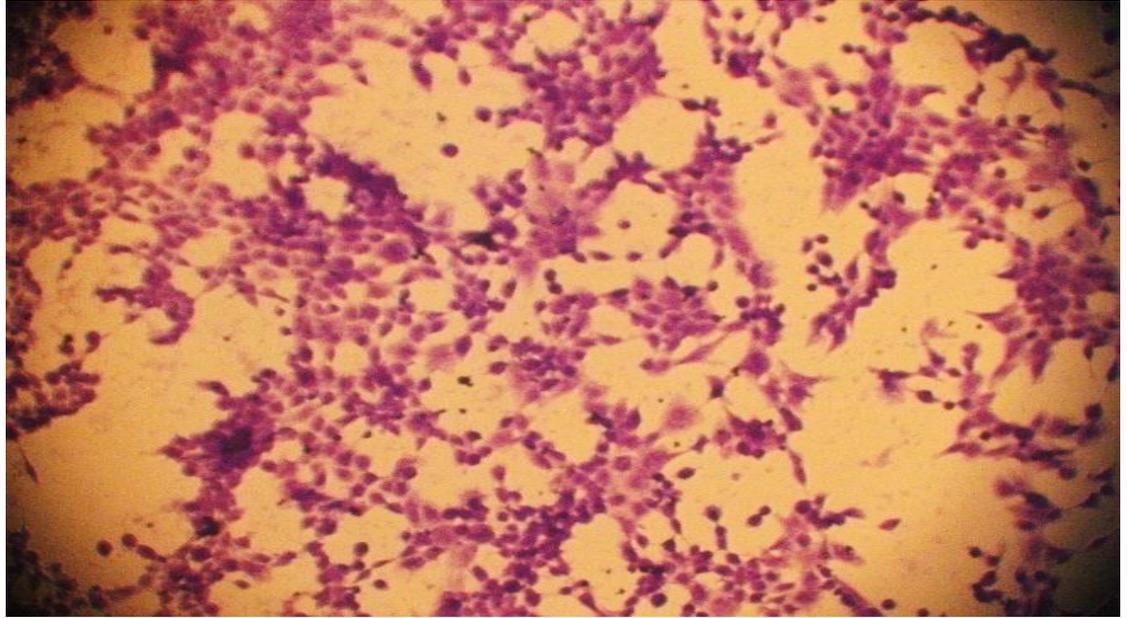
ساعة



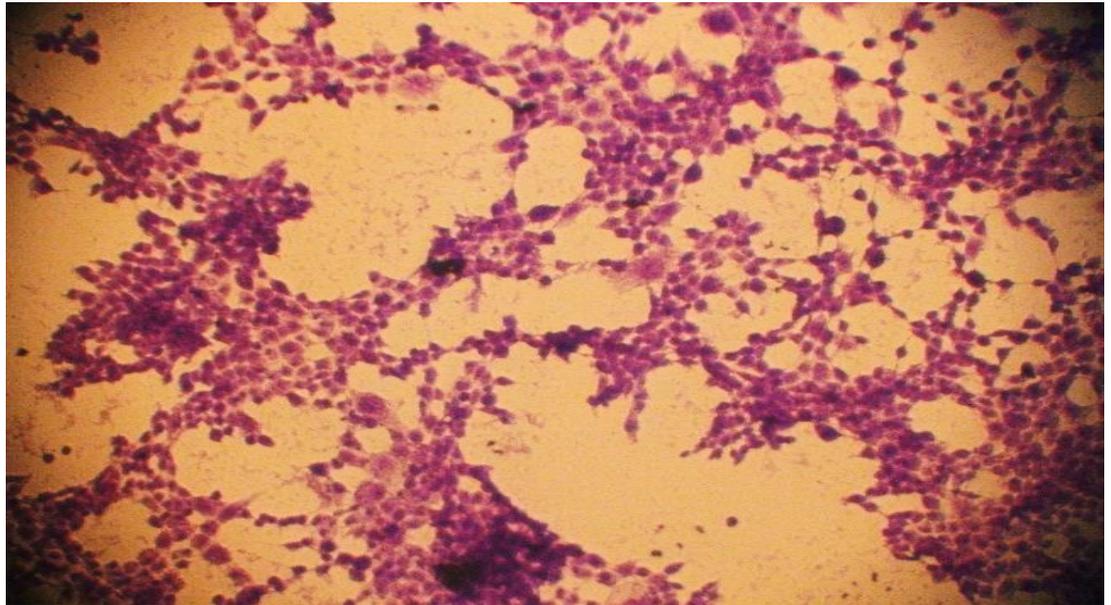
شكل (١١-ج) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum* على خط خلايا سرطان المريء SK-GT-4 لوقت التعريض (72) ساعة



شكل (١٢-أ) خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 غير المعرضة للمستخلصات (سيطرة) نلاحظ قلة المسافات البينية بين الخلايا وكثرة اعداد الخلايا بشكل متراص بعضها فوق بعض



شكل (١٢-ب) خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 المعرضة للمستخلص المائي نلاحظ كبر المسافات البينية وقلّة اعداد الخلايا مع تغيير شكلها كدلالة على تأثير المستخلص المائي على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها



شكل (١٢-ج) خلايا الخط السرطاني SK-GT-4 المعرضة للمستخلص الكحولي كذلك نلاحظ كبر المسافات البينية وقلّة اعداد الخلايا مع تغيير شكلها كدلالة على تأثير المستخلص المائي على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها

يستخدم نبات البردقوش كنبات عشبي على نطاق واسع لخصائصه الدوائية، بما في ذلك الأنشطة المضادة للبكتيريا ومضادات الثرومبين ومضادات ارتفاع السكر في الدم (Vagi *et.al.*,2005)، أشار (Cipak *et.al.*,2006) الى ان محتوى المستخلصات لنبات البردقوش قد يتغير تبعًا للاختلافات في الزراعة والأصل والمرحلة الخضرية وموسم نمو النباتات، كما أكد على اهمية نبات البردقوش كونه من أهم النباتات العطرية التي تحتوي على مضادات الأكسدة الرئيسية مثل التربينويدات terpenoids والبولي فينولات polyphenols مثل (thymol وكارفاكرول carvacrol)، الفلافونيدات flavonoids مثل (ديوسميتين diosmetin، لوتولين luteolin، وأبيجينين apigenin)، التانين tannin، الهيدروكينون hydroquinone. تتأثر المركبات الفعالة الموجودة في النبات باختلافات الجغرافية والسمات المناخية مثل درجة الحرارة، كما ان إدارة الغذاء والدواء وصفت نبات البردقوش بكونه آمن بشكل عام (Abdel-Massih *et.al.*,2010).

أكدت العديد من الدراسات فعالية مضادات الأكسدة (النسب العالية من الفينولات) الموجودة في العديد من النباتات مثل الميرمية وإكليل الجبل والزعتر البري، لها القدرة على الوقاية من الأمراض الناتجة عن الإجهاد التأكسدي، (هو حالة عدم التوازن في نظام العوامل المؤكسدة (oxidants) والعوامل المضادة للتأكسد (antioxidants) باتجاه إنتاج المزيد من العوامل المؤكسدة بكونه زيادة المواد المؤكسدة في الخلية، وهو الأمر الذي يسبب أمراضًا عديدة مثل السرطانات والسكري وارتفاع ضغط الدم) إذ ان الإجهاد التأكسدي يطلق جذور الأوكسجين الحر في الجسم وهو المسؤول عن عدد من الاضطرابات بما في ذلك قصور القلب والأوعية الدموية وإعتام عدسة العين والسرطانات والروماتيزم والعديد من أمراض المناعة الذاتية الأخرى إلى جانب الشيخوخة (Tsimogiannis *et.al.*,2006).

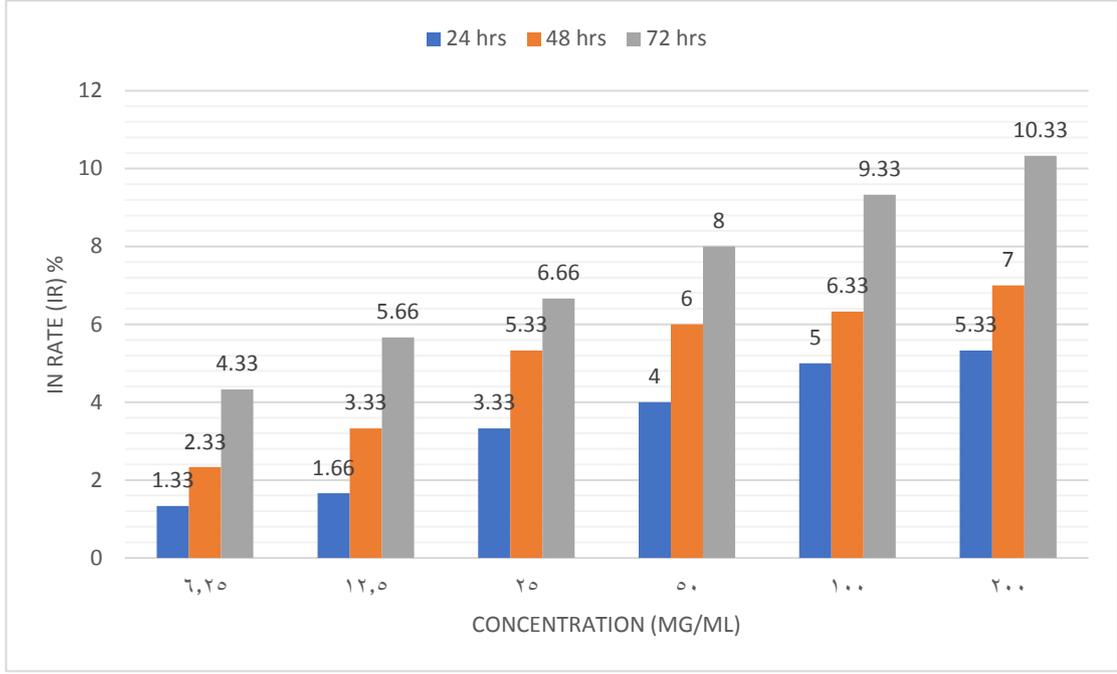
ومن الجدير بالذكر كون سرطان المريء واحد من أكثر السرطانات اماتة حول العالم وكما أشار (Hang *et.al.*,2021) الى ان سرطان المريء تسبب في وفاة حوالي ٥٠٠٠٠٠٠ شخص في جميع أنحاء العالم في عام ٢٠١٨ فقط لذا فإن المرض يشكل تهديدًا كبيرًا للصحة العامة والاقتصاد للعالم اجمع، وكما أشار كذلك الى دور الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج في كونه يودي دورًا مهمًا في الحفاظ على التوازن الخلوي، بصفتها عمليات بيولوجية منظمة بشكل صارم. كما ان النتائج التي حصلنا عليها بينت أهمية المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش في تثبيط نمو خط سرطان المريء البشري (SK-GT-4) مع وجود بعض التباين بين تأثير هذه المستخلصات وهذا وقد يعود إلى طبيعية هذه المركبات الفعالة وقابلية ذوبانها في الماء او الكحول وتفاعلها مع الطبيعية الايضية للخلايا السرطانية، إذ نلاحظ في الشكل (C-B-A-8) التأثير التثبيطي للمستخلص المائي وكذلك المستخلص الكحولي لأوراق النبات على خط الخلايا السرطانية (SK-GT-4) بدا واضحا في الشكل (١١-ب-ج) عند مقارنتها بالشكل (١١-أ) الغير معرضة للمستخلصات باعتبارها (سيطرة)، حيث نلاحظ كبر المسافات البينية

وقلة اعداد الخلايا مع تغير شكلها كدلالة على تأثير المستخلص المائي والكحولي على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها.

كما ان نتائج دراسة (Rao *et al.*,2014) كذلك جاءت متوافقة مع ما جاء بنتائجنا فيما يخص اختيار المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش إذ وجد في دراسته أن مستخلص الإيثانول من النبات يمكن أن يحفز موت الخلايا المبرمج للورم الليفى لخط الخلايا السرطانية البشرية (HT-1080). إذ عمل مستخلص النبات الكحولي على منع تكاثر الخلايا بشكل كبير عند استخدام تركيز (120) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بعد 24 ساعة من التعريض. كما أشار الى ان التأثير المثبط للنمو المعتمد على الجرعة للمستخلص الإيثانولي كان أكبر من تأثير المستخلص الميثانولي والمستخلص المائي. وعبر النتائج التي تم الحصول عليها مع ملاحظة العديد من الدراسات السابقة نلاحظ قدرة مستخلصات النبات المائية والكحولية على إيقاف نمو خلايا سرطان المريء الغدي SK-GT-4 عبر نسب القتل والسمية الخلوية التي حصلنا عليها بالأخذ بالاعتبار الاعتماد على حجم التركيز المستخدم ومدة التعريض حيث حصلنا على نتائج إيجابية عندما استخدمنا التراكيز الكبيرة (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ من المستخلصات المائية والكحولية لأوقات التعريض الثلاثة المستخدمة في الدراسة .

١-٤-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)

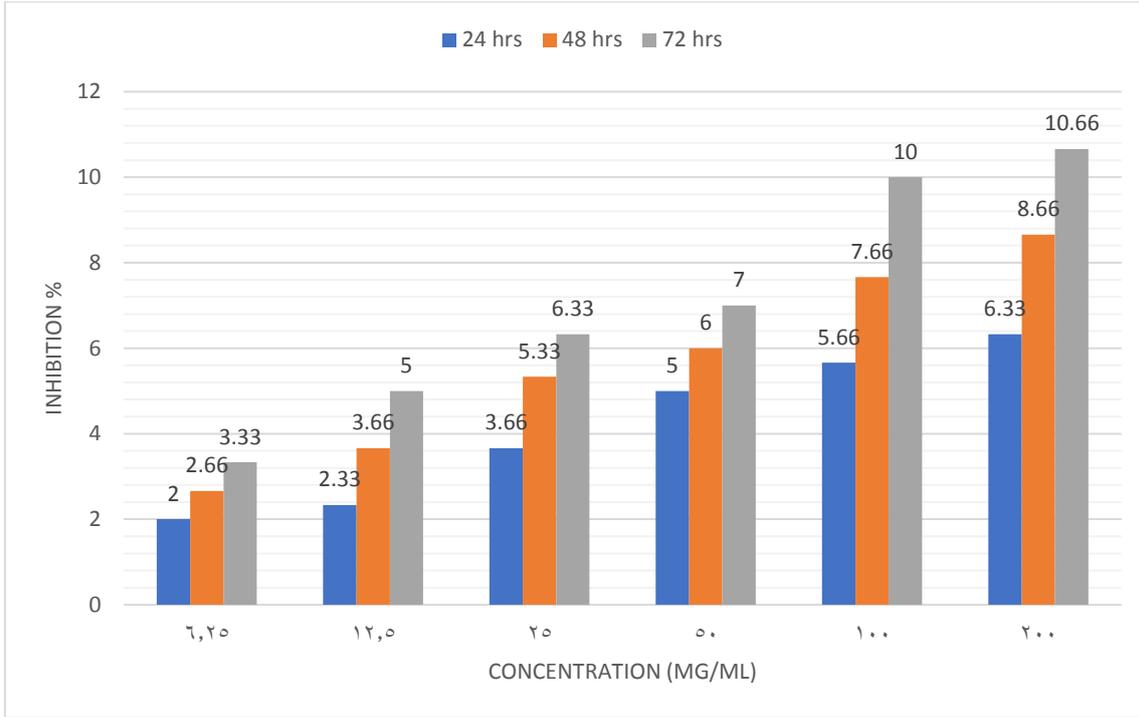
بينت نتائج دراستنا لتأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) عن ظهور انخفاض في قيمة معدل النسبة المئوية للتنشيط (IR) ولجميع التراكيز المستخدمة وللأوقات التعريض الثلاثة (72,48,24) ساعة مقارنةً مع الخطتين السرطانيين (AMJ13 و SK-GT-4) اذ وصل معدل النسبة المئوية للتنشيط بعد مرور (72) ساعة من التعريض للتركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($4.33\% \pm 0.57$) ولم يتعدى معدل النسبة المئوية للتنشيط الـ ($10.33\% \pm 0.57$) للتركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$. في حين انه بعد مرور (48) ساعة من التعريض كان معدل النسبة المئوية للتنشيط عند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($2.33\% \pm 0.57$) وعند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($7\% \pm 1.73$). اما بعد (24) ساعة من وقت التعريض فبلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط للتركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($1.33\% \pm 0.57$)، وعند التراكيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط ($5.33\% \pm 1.15$) لاحظ الشكل (١٢).



شكل (١٣) تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) للأوقات الثلاثة (72,48,24) ساعة

٢-٤-٤ تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)

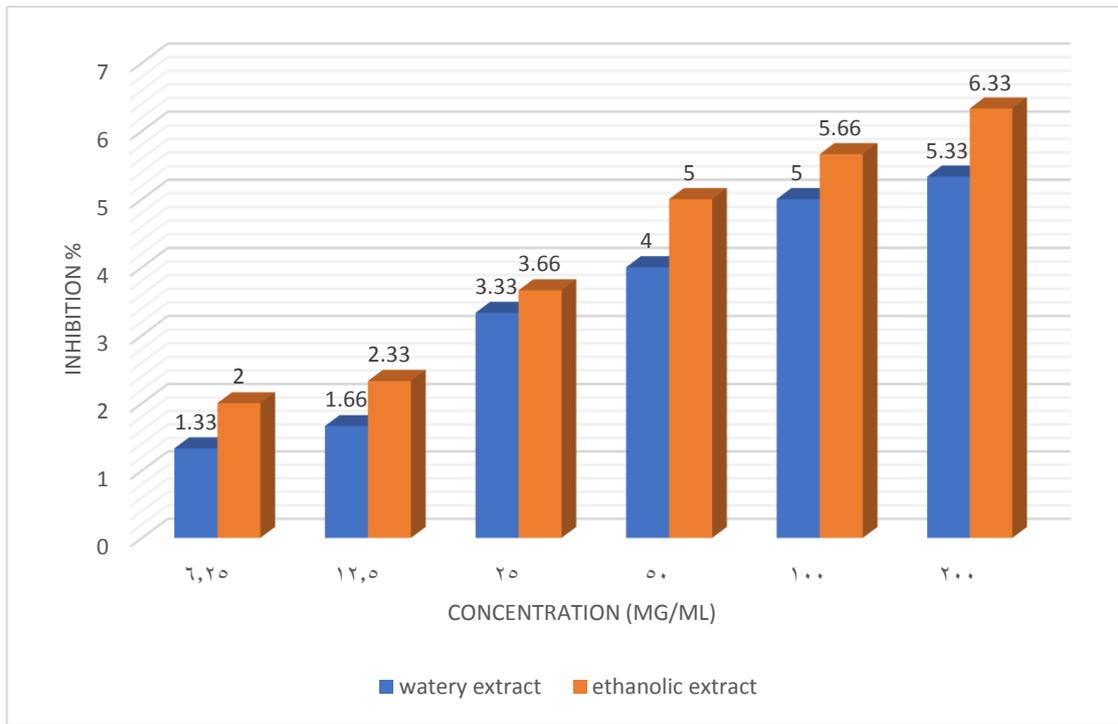
كانت نتائج تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لم تختلف عما حصلنا عليه عند استخدامنا المستخلص المائي، إذ انخفضت معدل النسبة المئوية للتنشيط لجميع التراكيز وكذلك لأوقات التعريض الثلاثة (72,48,24) ساعة مقارنة مع الخطتين السرطانيين (SK-GT-4 و AMJ13). إذ بعد مرور (72) ساعة من التعريض وللتركيز $6.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط (IR) $(3.33\% \pm 0.57)$ والتركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ $(10.66\% \pm 1.15)$. أما بعد (48) ساعة من التعريض فقد وصل معدل النسبة المئوية للتنشيط عند التركيز $6.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ $(2.66\% \pm 0.57)$ وعند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ بلغ معدل النسبة المئوية للتنشيط $(8.66\% \pm 0.57)$. أما عند مرور (24) ساعة من التعريض بلغ (IR) للتراكيز $6.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ $(2\% \pm 1)$ ، وعند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فلم يتعدى (IR) $(6.33\% \pm 1.15)$. لاحظ الشكل (١٣).



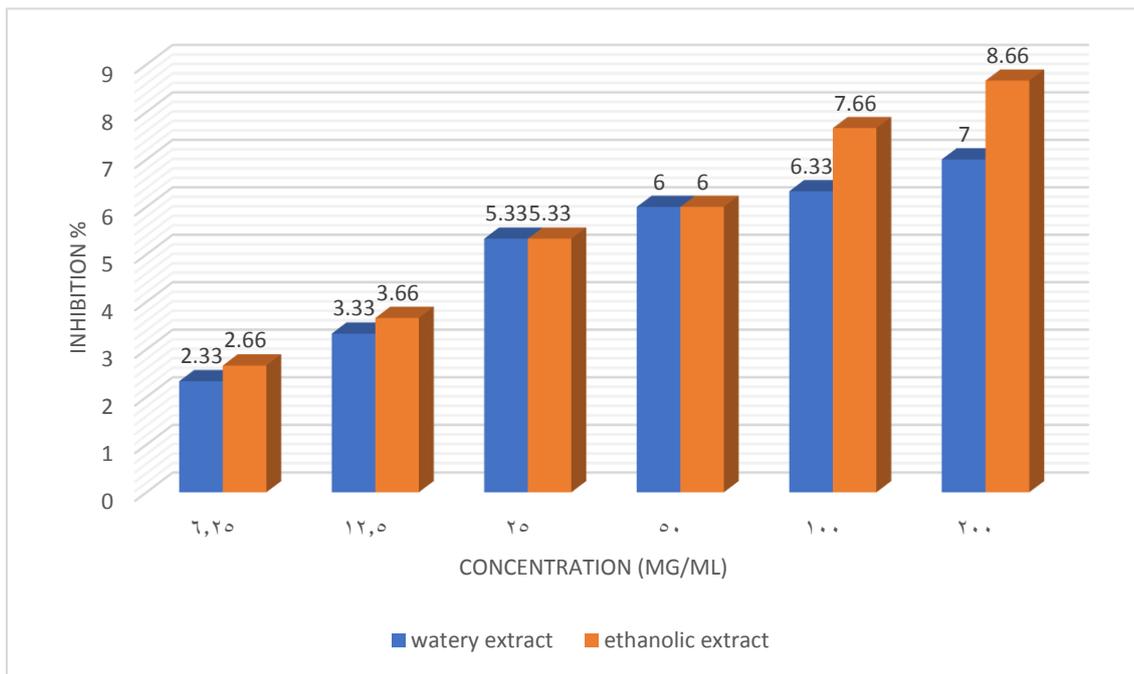
شكل (١٤) تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط خلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) للأوقات الثلاثة (72,48,24) ساعة

٣-٤-٤ مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)

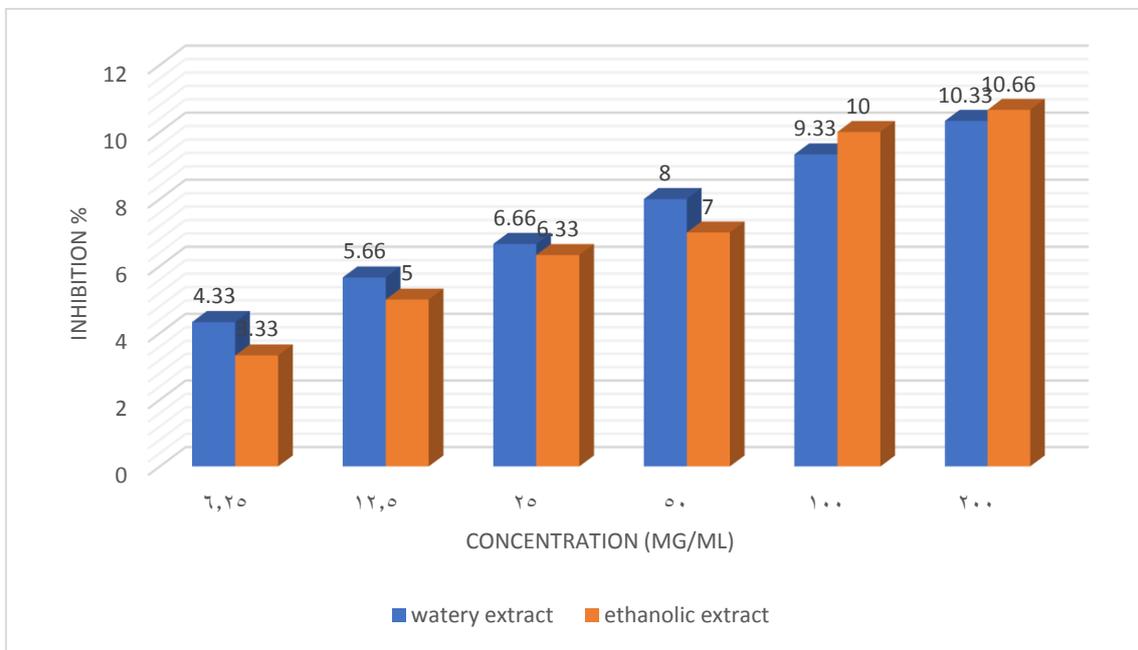
وجد عبر مقارنة نتائج المستخلصين المائي والكحولي لتأثير المستخلصين على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100)، كان تأثيراً ضئيلاً نسبياً ولجميع التراكيز ولأوقات التعريض الثلاث (72,48,24) ساعة. في الشكل (١٤-أ-ب-ج) لم نلاحظ وجود فروق معنوية بين معاملة الخلايا بالمستخلصين المائي والكحولي وعند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) لأوقات التعريض ال (24, 72). أما وقت التعريض (48) نجد ان هنالك فروق معنوية بين تأثير المستخلصين فقط عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ إذ كانت النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص المائي ($7\% \pm 1.73$) في حين بلغت النسبة المئوية للتثبيط بالمستخلص الكحولي ($8.66\% \pm 0.57$). أما عند (72) ساعة من التعريض، لم نجد هنالك فروق معنوية بين تأثير المستخلصين مع وجود افضلية للمستخلص المائي على المستخلص الكحولي من إذ تسجيل اقل نسبة تثبيط لنمو الخلايا الطبيعية فبلغ معدل النسبة المئوية لأكبر تركيز مستخدم (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ عند التعريض (72) ساعة للمستخلص المائي ($10.33\% \pm 0.57$) في حين بلغ ($10.66\% \pm 1.15$) لاحظ الشكل (١٥-أ-ب-ج).



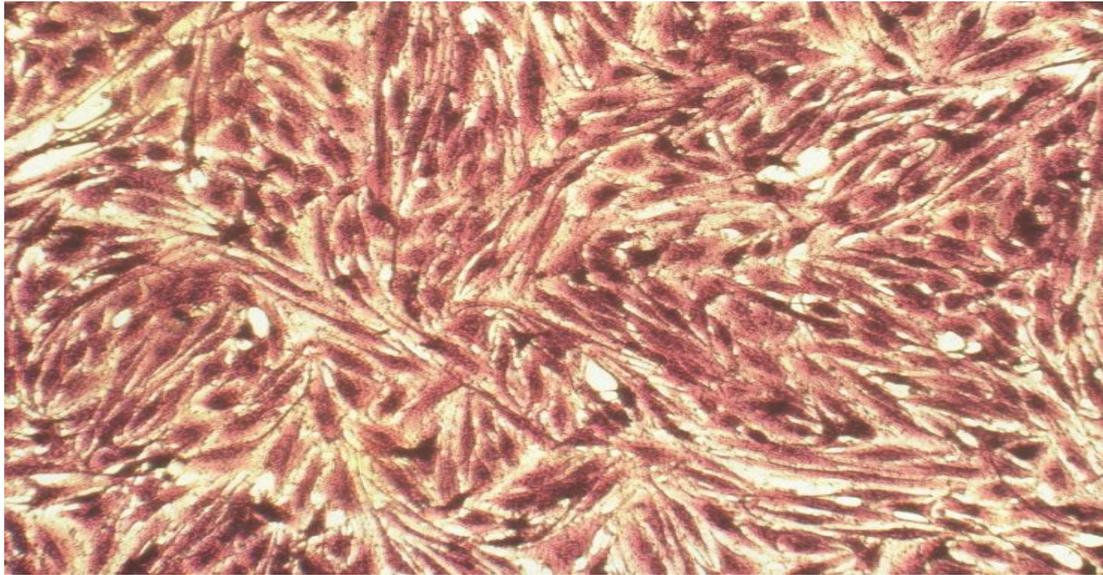
شكل (١٥-أ) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum* على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24) ساعة



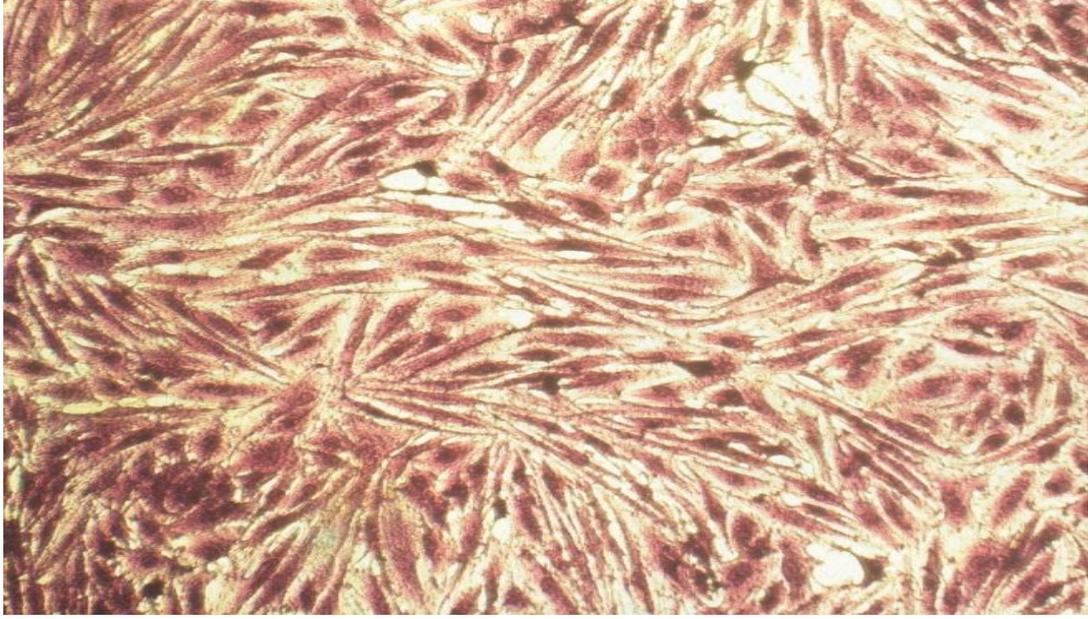
شكل (١٥-ب) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum* على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48) ساعة



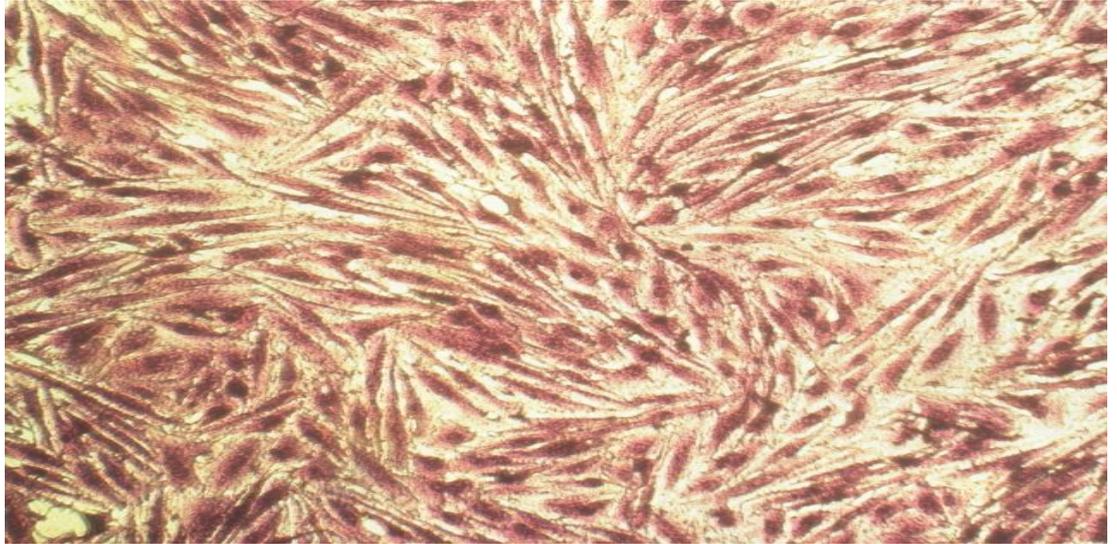
شكل (١٥-ج) مقارنة التأثير السمي للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72) ساعة



شكل (١٦-أ) خط الخلايا الظهارية الطبيعي البشري (HBL-100) الغير معرض للمستخلصات (سيطرة) نلاحظ قلة المسافات البينية بين الخلايا وكثرة اعداد الخلايا المغزلية بشكل متراص بعضها فوق بعض



شكل (١٦-ب) خط الخلايا الظهارية الطبيعي (HBL-100) المعرض للمستخلص المائي لم نلاحظ كبير في المسافات البينية كما لم نلاحظ نقص في اعداد الخلايا أو تغير في شكلها كدلالة على إن المستخلص المائي امن على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها



شكل (١٦-ج) خط الخلايا الظهارية الطبيعي (HBL-100) المعرض للمستخلص الكحولي لم نلاحظ كبير في المسافات البينية كما لم نلاحظ نقص في اعداد الخلايا أو تغير في شكلها كدلالة على إن المستخلص المائي امن على حيوية هذه الخلايا وعلى اعدادها

أشار (Soliman *et.al.*,2016) الى كون ان علاج الـ Cis-Diamine Dichloro Platine II (CDDP) (وهو أحد الأدوية الأكثر فاعلية المستخدمة لعلاج مجموعة متنوعة من السرطانات) يتراكم بشكل تفضيلي في الكلى والذي يساهم في التسبب في تكوين السمية الكلوية وعليه يحد من الاستخدام السريري للعلاج. فضلاً عن ذلك، قد يسبب

CDDP فشل كلوي حاد حتى بعد جرعة واحدة، إذ يسهم في رفع مستويات الكرياتينين في الدم وحمض اليوريك. وهنا يأتي دور مستخلصات النبات في إزالة السمية الكلوية إذ كشفت النتائج البيوكيميائية والنسجية لنفس الدراسة أن *Origanum Majorana Ethanolic extract* (OMEE) (المستخلص الكحولي لأوراق البردقوش) يخفف من السمية الكلوية التي يسببها CDDP، وقد لوحظ انتعاش في علامات وظائف الكلى للفئران المحقونة بعقار CDDP بعد العلاج بـ OMEE. إذ عادت مستويات الكرياتينين في الدم، واليوريا، وحمض اليوريك تقريباً إلى مستويات التحكم الطبيعية عندما تم إعطاء الحيوانات OMEE بعد علاجها بـ CDDP.

علاوة على ذلك، أظهرت الدراسة نفسها ان مستخلصات النبات امنة إذ انه لم تسجل أي حالة وفاة للفئران المعاملة بالمستخلص الإيثانولي من البردقوش في الفئران ، ونحن أيضا عبر النتائج التي حصلنا عليها عندما تم اختبار هذه المستخلصات المائية والكحولية على الخط الخلوي الطبيعي (HBL-100) لم نحصل على نسب قتل عالية للخلايا وخاصة عند استخدامنا للمستخلص المائي إذ حصلنا على اعلى نسبة مئوية لمعدل تثبيط الخلايا عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ولوقت التعريض (72) ساعة (10.33%) في حين بلغت في الخط الخلوي السرطاني (AMJ13) (74%) وللخط الخلوي السرطاني (SK-GT-4) (75.66%) في حين بلغت ادنى نسبة مئوية لمعدل تثبيط الخلايا للتركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ولوقت التعريض (24) للخط الخلوي الطبيعي (HBL-100) فبلغت (1.33%) في حين بلغت في الخط الخلوي السرطاني (AMJ13) (3%) وللخط الخلوي السرطاني (SK-GT-4) (3%) إذ نلاحظ ان هنالك فروق معنوية كبيرة خاصة عند التراكيز الكبيرة لأوقات التعريض الثلاثة لاحظ الشكل (١٧- أ- ي- ج).

٤-٥ مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي (HBL-100)

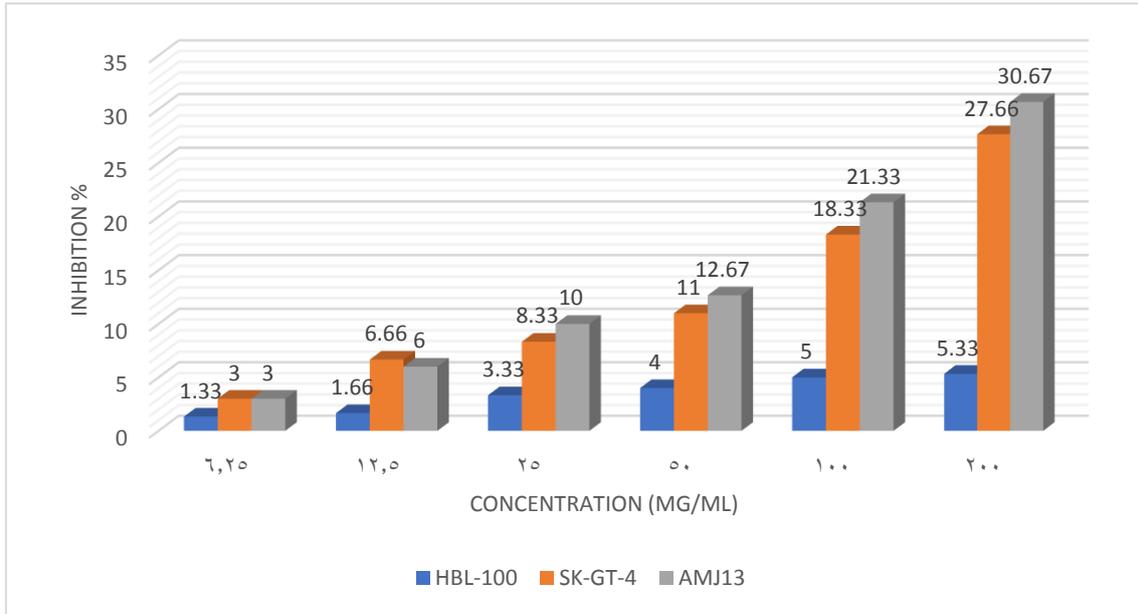
٤-٥-١ مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100)

تشير نتائج التحليل الاحصائي الى ان تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الثلاثة بدأ بالظهور بعد (24) ساعة لكن بنسب تثبيط متباينة اعتمادا على نوع وتركيز المستخلص ووقت التعريض لاحظ الشكل (١٦-أ-ب-ج) فبلغت أدنى مستوياتها عند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ ولوقت التعريض (24) ساعة ففي خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغت نسبة التثبيط (1±3%) وفي الخط السرطاني SK-GT-4 بلغت (2±3%) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (0.57±1.33%) اما عند

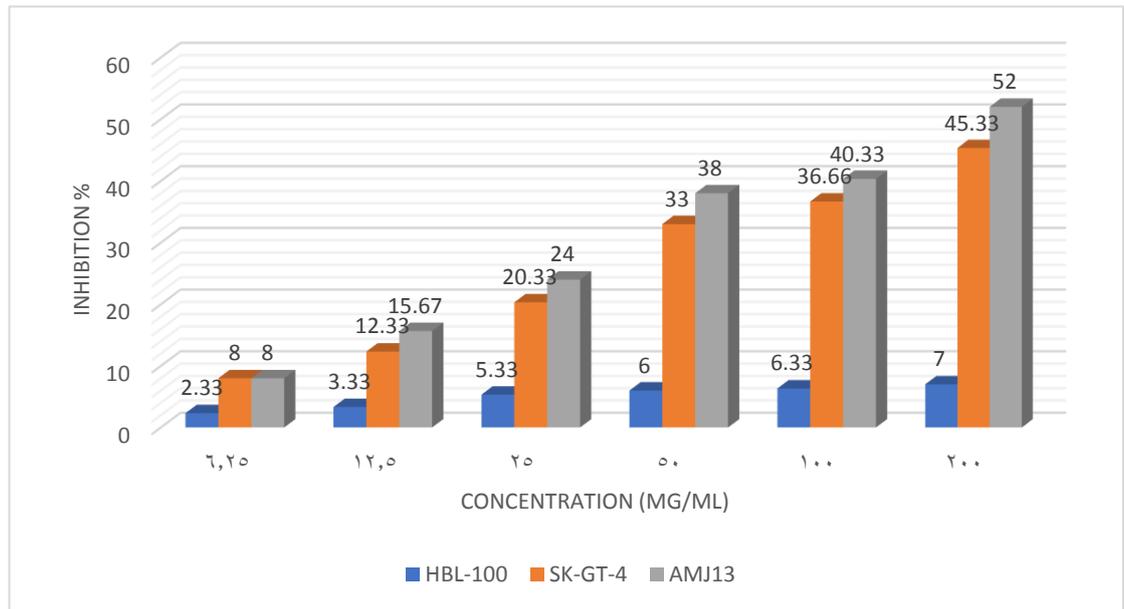
التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض (24) ساعة في خط الخلايا السرطاني AMJ13 فبلغت نسبة التثبيط (30.67 ± 2.51 %) وفي الخط السرطاني SK-GT-4 بلغت (27.66 ± 2.51 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (5.33 ± 1.15 %).

اما وقت التعريض (48) ساعة وعند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فنجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 سجل نسبة تثبيط (8 ± 2 %) والخط السرطاني SK-GT-4 سجل نسبة تثبيط (8 ± 2 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (2.33 ± 0.57 %) اما عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض (48) ساعة نجد أن خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغ اعلى نسبة تثبيط مقارنة مع الخطوط الأخرى لنفس الوقت والتركيز إذ بلغت نسبة التثبيط (52.0 ± 3.6 %) اما في الخط السرطاني SK-GT-4 فبلغت (45.33 ± 4.5 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (7 ± 1.73 %).

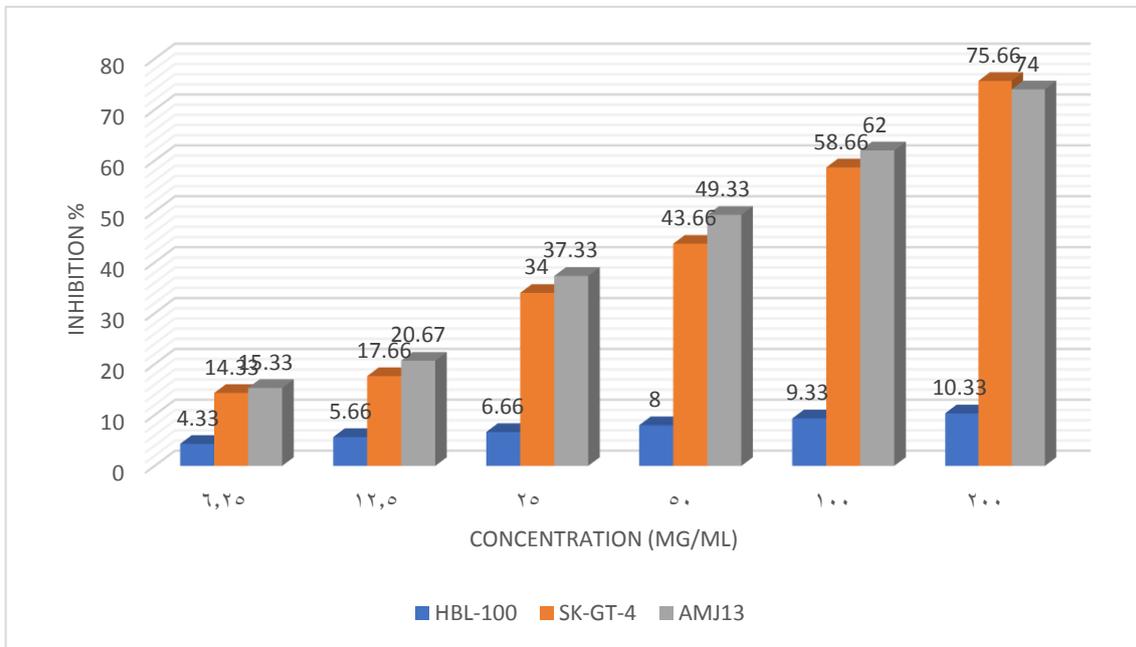
في حين ان وقت التعريض (72) ساعة كان الأعلى تأثيرا ولجميع التراكيز المستخدمة إذ انه عند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ فنجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 سجل نسبة تثبيط (15.33 ± 2.08 %) والخط السرطاني SK-GT-4 سجل نسبة تثبيط (14.33 ± 3.51 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (2.66 ± 0.57 %) اما عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض (72) ساعة فنجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغ نسبة التثبيط (74.0 ± 4.58 %) اما في الخط السرطاني SK-GT-4 فبلغت (75.66 ± 4.16 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (8.66 ± 0.57 %) عبر هذه النتائج نجد ان للمستخلص المائي تأثير سمي مهم على الخلايا السرطانية بنسب قتل عالية فبلغت اعلى مستوياتها عند وقت التعريض (72) وللتركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ في حين نجد ان تأثير المستخلص المائي على الخط الطبيعي لم يكن كبير دلالة على انه امن على الخلايا الطبيعية كذلك نلاحظ وجود علاقة طردية بين حجم التركيز المستخدم ونسبة التثبيط الخلوي لأوقات التعريض الثلاثة إذ نلاحظ انه كلما زاد التركيز المستخدم زادت السمية الخلوية ولأوقات التعريض الثلاثة .



شكل (١٧-أ) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (SK-GT-4 و AMJ13) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24) ساعة



شكل (١٧-ب) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (SK-GT-4 و AMJ13) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48) ساعة



شكل (١٧-ج) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص المائي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72) ساعة

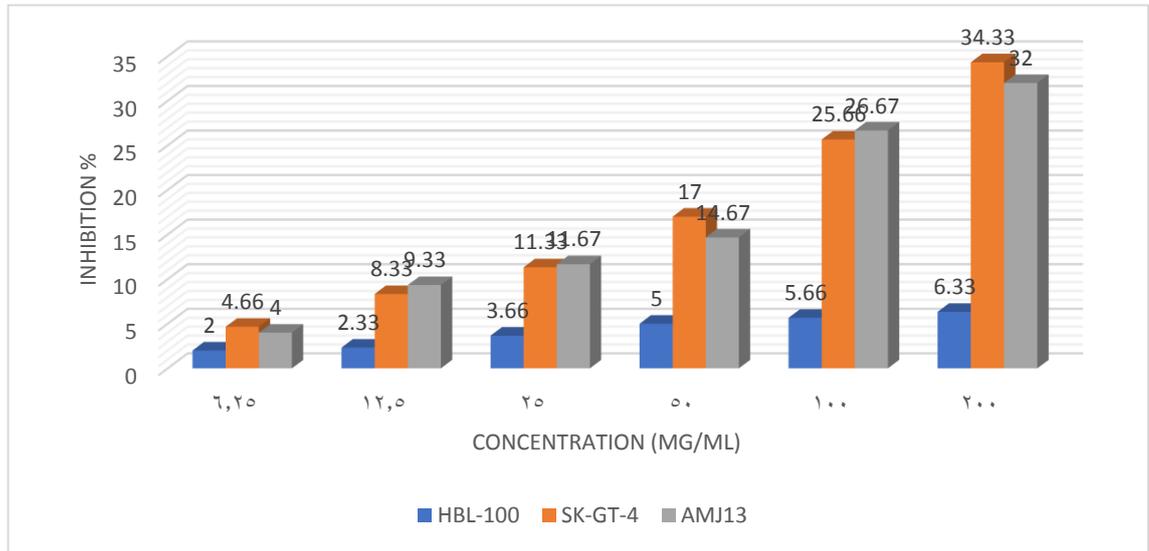
٤-٥-٢ مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100)

عبر نتائج التحليل الاحصائي نجد ان تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الثلاثة كذلك بدأ بالظهور بعد مضي (24) ساعة لكن بنسب تثبيط تختلف اعتمادا على نوع وتركيز المستخلص ووقت التعريض لاحظ الشكل (14-C-B-A) فبلغت أدنى مستوياتها عند التركيز $6.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ (6.25) و لوقت التعريض (24) ساعة ففي خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغت نسبة التثبيط 4.0 ± 1 (%) وفي الخط السرطاني SK-GT-4 بلغت 4.66 ± 0.57 (%) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 2 ± 1 (%) اما عند التركيز $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض (24) ساعة في خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغت نسبة التثبيط 32.0 ± 4.35 (%) وفي الخط السرطاني SK-GT-4 بلغت 34.33 ± 3.04 (%) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 6.33 ± 1.15 (%).

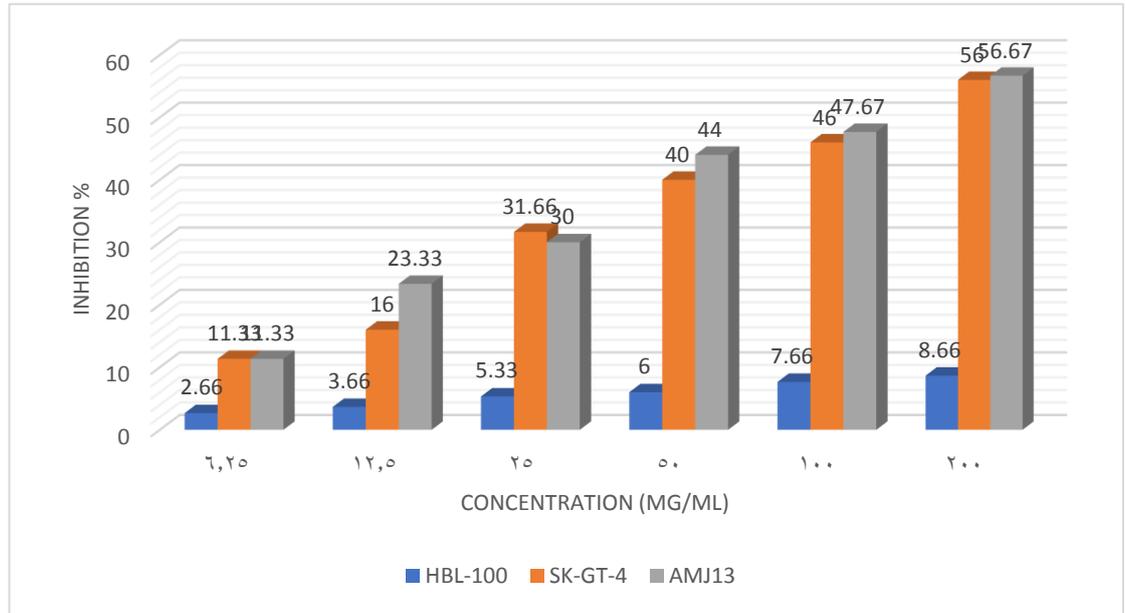
اما وقت التعريض (48) ساعة وعند التركيز $6.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ فنجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 سجل نسبة تثبيط 11.33 ± 1.52 (%) والخط السرطاني SK-GT-4 سجل نسبة تثبيط 11.33 ± 1.52 (%) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 2.66 ± 0.57 (%) اما عند التركيز $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض

(48) ساعة نجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغ اعلى نسبة تثبيط مقارنة مع الخطوط الأخرى لنفس الوقت والتركيز إذ بلغت نسبة التثبيط (56.67 ± 8.14 %) اما في الخط السرطاني SK-GT-4 فبلغت (56 ± 5.56 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (8.66 ± 0.57 %).

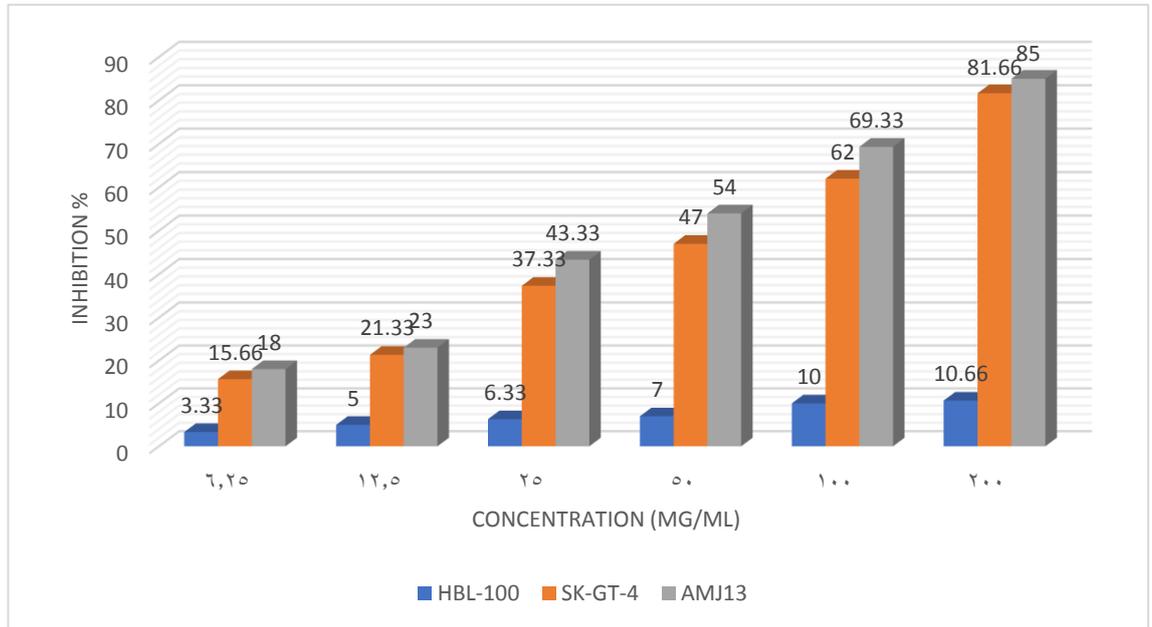
في حين ان وقت التعريض (72) ساعة كان الأعلى تأثيراً ولجميع التراكيز المستخدمة إذ انه عند التركيز (6.25) $\mu\text{g} / \text{ml}$ نجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 سجل نسبة تثبيط (18.0 ± 2.64 %) والخط السرطاني SK-GT-4 سجل نسبة تثبيط (15.66 ± 6.5 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (3.33 ± 0.57 %) اما عند التركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ لنفس وقت التعريض (72) ساعة نجد ان خط الخلايا السرطاني AMJ13 بلغ اعلى نسبة تثبيط مقارنة مع الخطوط الأخرى فبلغت نسبة التثبيط (85.0 ± 3 %) اما في الخط السرطاني SK-GT-4 فبلغت (81.66 ± 2.51 %) في حين بلغت في الخط الطبيعي HBL-100 (10.66 ± 1.15 %) عبر هذه النتائج نجد ان للمستخلص الكحولي تأثيراً سميّاً مهماً على الخلايا السرطانية بنسب قتل عالية إذ بلغت اعلى مستوياتها عند وقت التعريض (72) ساعة وللتركيز (200) $\mu\text{g} / \text{ml}$ في حين نجد ان تأثير المستخلص الكحولي على الخط الطبيعي لم يكن كبير دلالة على انه امن على الخلايا الطبيعية كذلك نجد ان نسب التثبيط التي حصلنا عليها عند استخدامنا للمستخلص الكحولي كانت اعلى من تلك التي حصلنا عليها عند استخدامنا للمستخلص المائي كذلك نلاحظ وجود علاقة طردية بين حجم التركيز المستخدم ونسبة التثبيط الخلوي لأوقات التعريض الثلاثة إذ نلاحظ انه كلما زاد التركيز المستخدم زادت السمية الخلوية ولأوقات التعريض الثلاثة .



شكل (١٨-أ) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 و SK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (24) ساعة



شكل (١٨-ب) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 وSK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (48) ساعة



شكل (١٨-ج) مقارنة بين تأثير السمية الخلوية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على الخطوط الخلوية السرطانية (AMJ13 وSK-GT-4) والخط الخلوي الطبيعي البشري (HBL-100) لوقت التعريض (72) ساعة

عند ملاحظة نتائج التحليل الاحصائي حينما تمت المقارنة بين الخطان الخلويان السرطانيين والخط الخلوي الطبيعي نجد ان خط خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 كان اكثر حساسية للمستخلصات المائية والكحولية خاصة عند وقت التعريض (72،48) مقارنةً بالخط الخلوي لسرطان المريء البشري SK-GT-4 والخط الخلوي الطبيعي البشري HBL-100 وسببه يرجع الى الطبيعة الفسلجية لنمو خلايا كل نسيج واحتياجاته للنمو من هرمونات وانزيمات وطبيعة تمايز خلايا هذا النسيج ، كذلك وجدنا أن المستخلص الكحولي كان أكثر تأثير من المستخلص المائي للخطوط الخلوية الثلاثة المستخدمة في الدراسة و لجميع أوقات التعريض الثلاثة، نعزي سبب ذلك الى ان نسبة ذوبان المواد الفعالة في الكحول قد يكون اكبر من نسبة ذوبانها في الماء وبالتالي كلما زادت نسبة ذوبان المواد الفعالة في المستخلص كان نسبة التأثير التثبيطي اكبر والذي يفسر أيضاً، كلما زاد حجم التركيز المستخدم من المستخلصات زادت النسبة التثبيطية لنمو الخلايا ولجميع الخطوط الثلاثة ولأوقات التعريض الثلاثة ، حيث ان زيادة حجم التركيز المستخدم تعني زيادة في حجم المواد الفعالة والتي لها تأثير تثبيطي على نمو الخلايا الخلوية السرطانية، والتي من شأنها تفسر النتائج التي حصلنا عليها .

تمت دراسة مضادات الأكسدة الطبيعية على نطاق واسع لقدرتها على البحث عن الجذور الحرة وحماية الخلايا من الأمراض المختلفة مثل السرطان. أدت المستخلصات المائية والإيثانولية من البردقوش دوراً في منع الطفرات السرطانية (Niture *et.al.*, 2006). تسببت هذه المستخلصات في حدوث تغييرات في نشاط القواعد النيتروجينية للـ DNA. إذ تم العثور على بعض العوامل الوقائية الكيميائية لقمع نمو وتكاثر الخلايا المحولة أو الخبيثة عبر تحريض موت الخلايا المبرمج، كذلك أظهرت العديد من الدراسات ان تثبيط نمو سرطان الدم الليمفاوي البالغ كان بسبب تحريض موت الخلايا المبرمج وتوقف دورة الخلية كان سبب تحريض موت الخلايا المبرمج هو التنظيم الأعلى لـ p53 (بروتين مثبط الورم والذي يعرف بكونه جين يثبط الأورام للبشر، يلعب دور غاية في الاهمية للكائنات متعددة الخلايا ، كونه يودي وظيفه تنظيم دورة حياة الخلية وكما يقوم بدور رئيسي في عملية كبح الأورام والوقاية من الاورام. كذلك لقب بحامي الجينوم او الحارس وذلك لدوره في المحافظة على استقرار المعلومات الوراثية عن طريق منع الطفرات) والتنظيم السفلي لـ Bcl-2 (هو بروتين يسمى بي سي إل-2 وهو المنظم لعملية الموت المبرمج للخلايا) بطريقة تعتمد على الجرعة (Abdel-Massih *et.al.*, 2010).

كما نود بالإشارة الى ان للمركبات الفعالة لأوراق نبات البردقوش فوائد طبية عديدة إضافة لمحاربتها انتشار ونمو الخلايا السرطانية وكما أشار (Bouyahya *et al.*, 2020) الى ان للنبات تأثير وقائي من السمية الكلوية، وفعالية مضادة للالتهابات ومسكن ومضادة للحرارة. كذلك ابلغ عنه له دور في الحماية الكبدية، والتأثيرات المعوية المعوية.

كذلك تمتاز اغلب افراد العائلة الشفوية Lamiaceae على احتوائهم على مجموعة من المركبات الايضية الثانوية، والتي تعد مصدرا مهما لمضادات الاكسدة الطبيعية ومن بين اجناس هذه العائلة هو نبات الزعتر البري *Origanum Vulgare* والذي له تأثير سمي على الخلايا السرطانية إذ اثبتت فعالية مستخلصاته وزيتوته الأساسية في تثبيط نمو أنواع متعددة من السرطانات منها خط خلايا سرطان الثدي البشري MCF-7 وخط خلايا سرطان القولون البشري HT-29 (Pezzani et al., 2017).

نود ان نشير الى دراسات اختبرت بها قدرة نباتات أخرى على محاربة مرض السرطان منها (Saqban et al., 2016) إذ اثبتت فعالية مستخلصات أوراق وازهار وبذور نبات عين البزون *Vinca Rosea* قدرته التثبيطية على خط خلايا سرطان الدماغ البشري (AMGM) نظراً لاحتواء النبات على العديد من المركبات الفعالة مثل القلويدات Alkaloids.

بينما اثبتت دراسة (Amir Mezher et al., 2020) سمية المستخلصات المائية والكحولية لنبات حب العزيز *Cyperus Esculentus* على خلايا سرطان الثدي البشري خط (MCF-7) والتي حصلت على نتائج إيجابية عبر اثبات قدرة المستخلصات المائية والكحولية لنبات حب العزيز على تثبيط نمو الخلايا السرطانية لسرطان الثدي البشري خط (MCF-7) بسبب احتواء النبات على اغلب المواد الفعالة منها الفينولات phenols.

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and
Recommendations**

الاستنتاجات Conclusions

في ضوء النتائج التي حصلنا عليها نستنتج ما يأتي: -

١- امتلاك المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* على العديد من المواد الفعالة والتي كان لها تأثير سمي واضح ضد خلايا سرطان الثدي البشري AMJ13 وضد خلايا سرطان المريء الغدي SK-GT-4 وتأثير قليل ضد الخلايا الظهارية الطبيعية HBL-100 خارج الجسم الحي.

٢- كانت خلايا الخط الخلوي لسرطان الثدي البشري AMJ13 أكثر حساسية وتأثير للمستخلص المائي والكحولي مقارنة مع خلايا الخط الخلوي لسرطان المريء البشري SK-GT-4 وخلايا الخط الطبيعي HBL-100.

٣- كانت المستخلصات الكحولية أكثر فعالية وسمية ضد الخلايا السرطانية من المستخلصات المائية.

٤- كانت المستخلصات المائية اقل سمية وأكثر امانا ضد الخلايا الطبيعية.

٥- التركيز (200) $\mu\text{g/ml}$ للمستخلص المائي والكحولي اعطى اعلى نسب للسمية الخلوية وتنشيط نمو الخلايا السرطانية بالمقارنة مع بقية التراكيز المستخدمة في الدراسة ولجميع أوقات التعريض الثلاثة (72,48,24) ساعة.

٦- وجود علاقة إيجابية طردية بين مقدار حجم التركيز المستخدم ومعدل النسبة المئوية للتنشيط الخلوي لنمو الخلايا السرطانية حيث انه كلما زاد مقدار التركيز المستخدم زاد معدل النسبة المئوية للتنشيط ولجميع أوقات التعريض الثلاثة (72,48,24) ساعة.

التوصيات Recommendation

- ١- دراسة لتحديد التأثيرات السمية الوراثية والأنزيمية والنسجية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* داخل الجسم الحي.
- ٢- اجراء دراسة لتأثير مستخلصات أوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* المائية والكحولية على الخلايا المناعية داخل الجسم الحي وخارجه.
- ٣- اجراء دراسة لتأثير المستخلصات المائية والكحولية لأوراق نبات البردقوش *Origanum Majorana* ضد خطوط خلوية سرطانية وطبيعية جديدة.
- ٤- عزل أهم المركبات الفعالة الموجودة في النبات وتنقيتها وبيان تأثيرها في تثبيط نمو الخلايا السرطانية البشرية.
- ٥- اجراء دراسة مقارنة بين علاج مرض السرطان بالمواد الطبيعية والعلاج الكيميائي فوائد ومضار.

الملاحق

Appendix

جدول (٢) خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	3.0±1Aa	4.0±1Aa
2 Title	12.5	6.0±2ABa	9.33±2.08ABa
3 Title	25	10.0±3.6BCa	11.67±3.51Ba
4 Title	50	12.67±2.08Ca	14.67±1.52Ba
5 Title	100	21.33±4.04Da	26.67±6.5Ca
6 Title	200	30.67±2.51Ea	32.0±4.35Da
LSD_{0.05}	5.468		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٣) خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	8.0±2Aa	11.33±1.52Aa
2 Title	12.5	15.67±1.52Ba	23.33±3.21Bb
3 Title	25	24.0±6.55Ca	30.0±5Ba
4 Title	50	38.0±5.56Da	44.0±5.29Ca
5 Title	100	40.33±3.51Da	47.67±2.30Da
6 Title	200	52.0±3.6Ea	56.67±8.14Ea
LSD_{0.05}	7.583		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٤) خط سرطان AMJ13 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	15.33±2.08Aa	18.0±2.64Aa
2 Title	12.5	20.67±3.78Aa	23.0±3Aa
3 Title	25	37.33±6.5Ba	43.33±5.85Ba
4 Title	50	49.33±3.78Ca	54.0±3.6Ca
5 Title	100	62.0±3.6Da	69.33±3.05Db
6 Title	200	74.0±4.58Ea	85.0±3Eb
LSD _{0.05}	6.723		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٥) خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	3±2Aa	4.66±0.57Aa
2 Title	12.5	6.66±2.08Aba	8.33±2.08Aba
3 Title	25	8.33±1.52BCa	11.33±3.51Ba
4 Title	50	11±1.73Ca	17±3Cb
5 Title	100	18.33±1.52Da	25.66±4.04Db
6 Title	200	27.66±2.51Ea	34.33±3.04Eb
LSD _{0.05}	4.185		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٦) خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	8±2Aa	11.33±1.52Aa
2 Title	12.5	12.33±1.52Aa	16±2Aa
3 Title	25	20.33±5.03Ba	31.66±4.72Bb
4 Title	50	33±3.6Ca	40±2.64Cb
5 Title	100	36.66±4.04Ca	46±2.64Cb
6 Title	200	45.33±4.5Da	56±5.56Db
LSD_{0.05}	6.056		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٧) خط سرطان Sk-GT-4 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	14.33±3.51Aa	15.66±6.5Aa
2 Title	12.5	17.66±3.78Aa	21.33±2.51Aa
3 Title	25	34±3.6Ba	37.33±3.78Ba
4 Title	50	43.66±3.51Ca	47±4Ca
5 Title	100	58.66±3.51Da	62±2.64Da
6 Title	200	75.66±4.16Ea	81.66±2.51Ea
LSD_{0.05}	6.417		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٨) خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (24 Hr)

Type of extract concentration		Group A	Group B
		Water	Ethanol
1 Title	6.25	1.33±0.57Aa	2±1Aa
2 Title	12.5	1.66±0.57Aa	2.33±0.57Aba
3 Title	25	3.33±0.57Ba	3.66±0.57BCa
4 Title	50	4±1BCa	5±1CDa
5 Title	100	5±1Ca	5.66±1.52Da
6 Title	200	5.33±1.15Ca	6.33±1.15Da
LSD _{0.05}	1.589		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (٩) خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (48 Hr)

Type of extract		Group A Water	Group B Ethanol
concentration			
1 Title	6.25	2.33±0.57Aa	2.66±0.57Aa
2 Title	12.5	3.33±0.57Aa	3.66±0.57Aa
3 Title	25	5.33±0.57Ba	5.33±0.57Ba
4 Title	50	6±1BCa	6±1Ba
5 Title	100	6.33±1.15BCa	7.66±0.57Ca
6 Title	200	7±1.73Ca	8.66±0.57Cb
LSD _{0.05}	1.459		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٠) خط سرطان HPL-100 مقارنة بين المستخلص المائي والكحولي لوقت التعريض (72 Hr)

Type of extract		Group A	Group B
concentration		Water	Ethanol
1 Title	6.25	4.33±0.57Aa	3.33±0.57Aa
2 Title	12.5	5.66±0.57Aba	5±1Aba
3 Title	25	6.66±0.57BCa	6.33±1.52BCa
4 Title	50	8±1CDa	7±2Ca
5 Title	100	9.33±0.57DEa	10±1Da
6 Title	200	10.33±0.57Ea	10.66±1.15Da
LSD_{0.05}	1.731		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١١) مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٢٤ ساعة

Cell line type	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
con			
6.25	1.33±0.57	3±2	3.0±1
12.5	1.66±0.57	6.66±2.08	6.0±2
25	3.33±0.57	8.33±1.52	10.0±3.6
50	4±1	11±1.73	12.67±2.08
100	5±1	18.33±1.52	21.33±4.04
200	5.33±1.15	27.66±2.51	30.67±2.51
LSD _{0.05}	4.218		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٢) مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٤٨ ساعة

Cell line type	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
con			
6.25	2.33±0.57	8±2	8.0±2
12.5	3.33±0.57	12.33±1.52	15.67±1.52
25	5.33±0.57	20.33±5.03	24.0±6.55
50	6±1	33±3.6	38.0±5.56
100	6.33±1.15	36.66±4.04	40.33±3.51
200	7±1.73	45.33±4.5	52.0±3.6
LSD _{0.05}	4.628		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٣) مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٧٢ ساعة

Cell line type	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
con			
6.25	4.33±0.57	14.33±3.51	15.33±2.08
12.5	5.66±0.57	17.66±3.78	20.67±3.78
25	6.66±0.57	34±3.6	37.33±6.5
50	8±1	43.66±3.51	49.33±3.78
100	9.33±0.57	58.66±3.51	62.0±3.6
200	10.33±0.57	75.66±4.16	74.0±4.58
LSD _{0.05}	5.318		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٤) مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٢٤ ساعة

Cell line type	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
con			
6.25	2±1	4.66±0.57	4.0±1
12.5	2.33±0.57	8.33±2.08	9.33±2.08
25	3.66±0.57	11.33±3.51	11.67±3.51
50	5±1	17±3	14.67±1.52
100	5.66±1.52	25.66±4.04	26.67±6.5
200	6.33±1.15	34.33±3.04	32.0±4.35
LSD _{0.05}	4.016		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٥) مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٤٨ ساعة

Cell line type con	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
6.25	2.66±0.57	11.33±1.52	11.33±1.52
12.5	3.66±0.57	16±2	23.33±3.21
25	5.33±0.57	31.66±4.72	30.0±5
50	6±1	40±2.64	44.0±5.29
100	7.66±0.57	46±2.64	47.67±2.30
200	8.66±0.57	56±5.56	56.67±8.14
LSD _{0.05}	5.124		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرأت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٦) مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على الخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لوقت التعريض ال ٧٢ ساعة

Cell line type con	HBL-100	SK-GT-4	AMJ13
6.25	3.33±0.57	15.66±6.5	18.0±2.64
12.5	5±1	21.33±2.51	23.0±3
25	6.33±1.52	37.33±3.78	43.33±5.85
50	7±2	47±4	54.0±3.6
100	10±1	62±2.64	69.33±3.05
200	10.66±1.15	81.66±2.51	85.0±3
LSD _{0.05}	6.014		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٧) مقارنة بين تأثير المستخلص المائي على معدل مجموع التراكيز للخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لافترات التعريض الثلاثة

Time of exposure cancer line	24hrs	48hrs	72hrs
AMJ13	13.9±10.3Aa	29.7±16.6Aab	43.1±23.1Ab
Sk-GT-4	12.5±9.03Aa	25.9±14.69Aab	40.7±23.76Ab
HPL-100	3.4±1.67Aa	5.1±1.83Ba	7.4±2.26Ba
LSD _{0.05}	16.39		

* تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.

* تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0.05$).

* تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).

* تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).

* تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

جدول (١٨) مقارنة بين تأثير المستخلص الكحولي على معدل مجموع التراكمات للخطوط الخلوية الثلاثة AMJ13 و SK-GT-4 و HBL-100 لآوقات التعريض الثلاثة

Time of exposure cancer line	24hrs	48hrs	72hrs
AMJ13	16.4±10.75Aa	35.5±16.9Ab	48.8±20.08Ab
Sk-GT-4	16.9±11.26Aa	33.5±17.35Aab	44.2±24.9Ab
HPL-100	4.2±1.78Aa	5.7±2.29Ba	7.1±2.83Ba
LSD _{0.05}	17.97		

- * تمثل القيم متوسط \pm SD لثلاث قرآت.
- * تشير الأحرف المماثلة إلى عدم وجود فروق معنوية ($P < 0,05$).
- * تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فروق معنوية ($P > 0,05$).
- * تشير الأحرف الكبيرة إلى المقارنة بين تركيزين مختلفين لنفس المستخلص (لكل العمود).
- * تشير الأحرف الصغيرة إلى المقارنة بين المستخلصين لنفس التركيز (لكل صف).

المصادر

References

المصادر العربية

- ❖ العقيل، محمد بن عبد الرحمن (٢٠١٣) كل ما تريد ان تعرفه عن السرطان. الطبعة الأولى. المجلد الأول، الصفحة (٥-٦) الجمعية الخيرية السعودية لمكافحة السرطان. الرياض. المملكة العربية السعودية.
- ❖ مزهر، زينب عبد الأمير (٢٠٢٠) تأثير المستخلص المائي والكحولي لدرنات حب العزيز على نمو خط خلايا سرطان الكبد والثدي والطبيعي. رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء.



- ❖ **Abdul-Majeed, M.** (2000). Induction and characterization of SU99 plasmacytoma cell line and its effects on mice immune response. Ph. D. Thesis, College of Science, AL-Nahrain University, Iraq.
- ❖ **Abdel-Massih, R. M., Fares, R., Bazzi, S., El-Chami, N., & Baydoun, E.** (2010). The apoptotic and anti-proliferative activity of *Origanum majorana* extracts on human leukemic cell line. *Leukemia research*, 34(8), 1052-1056.
- ❖ **Agatonovic-Kustrin, S., Kustrin, E., Gegechkori, V., & Morton, D. W.** (2020). Bioassay-guided identification of α -amylase inhibitors in herbal extracts. *Journal of Chromatography A*, 460970.
- ❖ **Al-Asadi, J. N., & Ibrahim, S. J.** (2018). Childhood Cancer in Basrah, Iraq During 2012-2016: Incidence and Mortality. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(8), 2337.
- ❖ **Al Obaydi, M. F., Hamed, W. M., Al Kury, L. T., & Talib, W. H.** (2020). *Terfezia boudieri*: a desert truffle with anticancer and immunomodulatory activities. *Frontiers in Nutrition*, 7.
- ❖ **Al-Salman, H. N. K., Ali, E. T., Jabir, M., Sulaiman, G. M., & Al-Jadaan, S. A.** (2020). 2-Benzhydrylsulfinyl-N-hydroxyacetamide-Na extracted from fig as a novel cytotoxic and apoptosis inducer in SKOV-3 and AMJ-13 cell lines via P53 and caspase-8 pathway. *European food research and technology*.
- ❖ **Al-Shammari, A. M., Alshami, M. A., Umran, M. A., Almukhtar, A. A., Yaseen, N. Y., Raad, K., & Hussien, A. A.** (2015). Establishment and characterization of a receptor-negative, hormone-nonresponsive breast cancer cell line from an Iraqi patient. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 7, 223.
- ❖ **Al-Shammari, A. M., Al-Saadi, H., Al-Shammari, S. M., & Jabir, M. S.** (2020). Galangin enhances gold nanoparticles as anti-tumor agents against

ovarian cancer cells. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2213, No. 1, p. 020206). AIP Publishing LLC.

- ❖ **Altorki, N., Schwartz, G. K., Blundell, M., Davis, B. M., Kelsen, D. P., & Albino, A. P.** (1993). Characterization of cell lines established from human gastric-esophageal adenocarcinomas: Biologic phenotype and invasion potential. *Cancer*, 72(3), 649-657.
- ❖ **Alu'datt, M. H., Rababah, T., Alhamad, M. N., Al-Mahasneh, M. A., Almajwal, A., Gammoh, S., . . . Alli, I.** (2017). A review of phenolic compounds in oil-bearing plants: Distribution, identification and occurrence of phenolic compounds. *Food chemistry*, 218, 99-106.
- ❖ **Al-Ziyadi, A. G., Al-Shammari, A. M., Hamzah, M. I., Kadhim, H. S., & Jabir, M. S.** (2020). Newcastle disease virus suppress glycolysis pathway and induce breast cancer cells death. *VirusDisease*, 1-8.
- ❖ **Amir Mezher, Z. A., & Saqban, L. H.** (2020). The Cytotoxicity Effect for the Crude Extract of (*Cyperus Esculentus*) Tubers on Human Breast Cancer Cell Line (MCF-7) in Vitro. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(4).
- ❖ **Arnal, A., Roche, B., Gouagna, L.-C., Dujon, A., Ujvari, B., Corbel, V., . . . Giraudeau, M.** (2020). Cancer and mosquitoes—an unsuspected close connection. *Science of The Total Environment*, 140631.
- ❖ **Aroso, I. M., Araújo, A. R., Pires, R. A., & Reis, R. L.** (2017). Cork: current technological developments and future perspectives for this natural, renewable, and sustainable material. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 5(12), 11130-11146.
- ❖ **Arranz, E., Villalva, M., Guri, A., Ortego-Hernández, E., Jaime, L., Reglero, G., . . . Corredig, M.** (2019). Protein matrices ensure safe and functional delivery of rosmarinic acid from marjoram (*Origanum majorana*) extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(5), 2629-2635.
- ❖ **Babili, F. E., Bouajila, J., Souchard, J. P., Bertrand, C., Bellvert, F., Fouraste, I., . . . Valentin, A.** (2011). Oregano: chemical analysis and evaluation

of its antimalarial, antioxidant, and cytotoxic activities. *Journal of food science*, 76(3), C512-C518.

- ❖ **Bassam, A., & Rasool, H.** (2013). Clinical Pharmacy Discipline, School of Pharmaceutical Sciences, University of Sains Malaysia. *Chromat Separation Techniq.*
- ❖ **Baj, T., Baryluk, A., & Sieniawska, E.** (2018). Application of mixture design for optimum antioxidant activity of mixtures of essential oils from *Ocimum basilicum* L., *Origanum majorana* L. and *Rosmarinus officinalis* L. *Industrial Crops and Products*, 115, 52-61.
- ❖ **Bedri, S., Sultan, A. A., Alkhalaf, M., Al Moustafa, A.-E., & Vranic, S.** (2019). Epstein-Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: A mini review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(3), 603-610.
- ❖ **Benhalilou, N., Alsamri, H., Alneyadi, A., Athamneh, K., Alrashedi, A., Altamimi, N., . . . Iratni, R.** (2019). *Origanum majorana* ethanolic extract promotes colorectal cancer cell death by triggering abortive autophagy and activation of the extrinsic apoptotic pathway. *Frontiers in oncology*, 9, 795.
- ❖ **Be Pablos, R. M., Espinosa-Oliva, A. M., Hornedo-Ortega, R., Cano, M., & Arguelles, S.** (2019). Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacological research*, 143, 58-72.
- ❖ **Bernstein, C., Prasad, A. R., Nfonsam, V., & Bernstein, H.** (2013). DNA damage, DNA repair and cancer. *New Research Directions in DNA Repair*, 413-465. [^](#) "Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition". *Seminars in Cancer Biology*. 35 Suppl (Suppl): S5–S24. December 2015. [doi:10.1016/j.semcancer.2015.03.005](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.005). [PMID 25869442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869442/).
- ❖ **Berrington de Gonzalez, A., Daniels, R. D., Cardis, E., Cullings, H. M., Gilbert, E., Hauptmann, M., . . . Little, M. P.** (2020). Epidemiological studies

of low-dose ionizing radiation and cancer: rationale and framework for the Monograph and overview of eligible studies. *JNCI Monographs*, 2020(56), 97-113.

- ❖ **Betancur-Galvis, L., Saez, J., Granados, H., Salazar, A., & Ossa, J.** (1999). Antitumor and antiviral activity of Colombian medicinal plant extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(4), 531-535.
- ❖ **Boffetta, P., Hashibe, M., La Vecchia, C., Zatonski, W., & Rehm, J.** (2006). The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *international Journal of Cancer*, 119(4), 884-887.
- ❖ **Bora, J., & Saha, I.** (2021). A Review on Understanding the Connecting link between Genes and Cancer and the Involvement of Genetics in Cancer Development. *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 8(4), 62-67.
- ❖ **Borggreve, A. S., Kingma, B. F., Domrachev, S. A., Koshkin, M. A., Ruurda, J. P., HILLEGERSBERG, R. v., . . . Goense, L.** (2018). Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- ❖ **Bouyahya, A., Chamkhi, I., Benali, T., Guaouguaou, F.-E., Balahbib, A., El Omari, N., . . . El Menyiy, N.** (2020). Traditional use, Phytochemistry, Toxicology, and Pharmacology of *Origanum majorana* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 113318.
- ❖ **Brenner, H., Rothenbacher, D., & Arndt, V.** (2009). Epidemiology of stomach cancer *Cancer epidemiology* (pp. 467-477): Springer.
- ❖ **Bribi, N.** (2018). Pharmacological activity of alkaloids: A review. *Asian Journal of Botany*, 1(1), 1-6.
- ❖ **Brusselaers, N., Shrestha, S., Van De Wijgert, J., & Verstraelen, H.** (2019). Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(1), 9-18. e18.

- ❖ **Bugter, J. M., Fenderico, N., & Maurice, M. M.** (2021). Mutations and mechanisms of WNT pathway tumour suppressors in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21(1), 5-21.
- ❖ **Burdall, S. E., Hanby, A. M., Lansdown, M. R., & Speirs, V.** (2003). Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast cancer research*, 5(2), 1-7.
- ❖ **Butnariu, M., & Sarac, I.** (2018). Essential oils from plants. *Journal of Biotechnology and Biomedical Science*, 1(4), 35.
- ❖ **Callejas, B. E., Martínez-Saucedo, D., & Terrazas, L. I.** (2018). Parasites as negative regulators of cancer. *Bioscience reports*, 38(5).
- ❖ **Canny, G.** (2013). Cell line contamination and misidentification. *Biol Reprod*, 89(3), 76.
- ❖ **Center, M., Siegel, R., & Jemal, A.** (2011). *Global cancer facts & figures*. Atlanta: American Cancer Society, 3, 1-52.
- ❖ **Chadha, Y.** (1976). The wealth of India. A dictionary of indian raw materials and industrial products, 11, 112-122.
- ❖ **Chakraborty, P.** (2018). Herbal genomics as tools for dissecting new metabolic pathways of unexplored medicinal plants and drug discovery. *Biochimie open*, 6, 9-16.
- ❖ **Chandrasekara, A.,** (2019). Phenolic Acids. *Encycl Food Chem*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22395-0>.
- ❖ **Chen, H. H., & Kuo, M. T.** (2017). Improving radiotherapy in cancer treatment: promises and challenges. *Oncotarget*, 8(37), 62742.
- ❖ **Cipak, L., Grausova, L., Miadokova, E., Novotny, L., & Rauko, P.** (2006). Dual activity of triterpenoids: apoptotic versus antidifferentiation effects. *Archives of toxicology*, 80(7), 429.
- ❖ **Colditz, G. A.** (2015). *The SAGE encyclopedia of cancer and society*: SAGE Publications.
- ❖ **Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., Lutz, J.-M., De Angelis, R., Capocaccia, R., . . . Hakulinen, T.** (2008). Cancer survival in five continents: a

worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology*, 9(8), 730-756.

- ❖ **Cooke, A., Fergeson, J., Bulkhi, A., & Casale, T. B.** (2015). The electronic cigarette: the good, the bad, and the ugly. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(4), 498-505.
- ❖ **Corrales, L., Rosell, R., Cardona, A. F., Martin, C., Zatarain-Barrón, Z. L., & Arrieta, O.** (2020). Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Critical reviews in oncology/hematology*, 148, 102895.
- ❖ **Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., & Li, J.** (2017). Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. *Journal of Cancer*, 8(16), 3131.
- ❖ **Dahmus, J. D., Kotler, D. L., Kastenber, D. M., & Kistler, C. A.** (2018). The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *Journal of gastrointestinal oncology*, 9(4), 769.
- ❖ **Dambuza, I. M., & Brown, G. D.** (2019). *Fungi accelerate pancreatic cancer*: Nature Publishing Group.
- ❖ **De Oliveira, D. M., Finger-Teixeira, A., Rodrigues Mota, T., Salvador, V. H., Moreira-Vilar, F. C., Correa Molinari, H. B., . . . Dantas dos Santos, W.** (2015). Ferulic acid: a key component in grass lignocellulose recalcitrance to hydrolysis. *Plant Biotechnology Journal*, 13(9), 1224-1232.
- ❖ **De Pablos, R. M., Espinosa-Oliva, A. M., Hornedo-Ortega, R., Cano, M., & Arguelles, S.** (2019). Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacological research*, 143, 58-72.
- ❖ **Derouet, M. F., Dakpo, E., Wu, L., Zehong, G., Conner, J., Keshavjee, S., . . . Yeung, J.** (2018). miR-145 expression enhances integrin expression in SK-GT-4 cell line by down-regulating c-Myc expression. *Oncotarget*, 9(20), 15198.

- ❖ **El-Akhal, F., Lalami, A. E. O., Zoubi, Y. E., Greche, H., & Guemmouh, R.** (2014). Chemical composition and larvicidal activity of essential oil of *Origanum majorana* (Lamiaceae) cultivated in Morocco against *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(9), 746-750.
- ❖ **Elansary, H. O., & Mahmoud, E. A.** (2015). Egyptian herbal tea infusions' antioxidants and their antiproliferative and cytotoxic activities against cancer cells. *Natural product research*, 29(5), 474-479.
- ❖ **Erenler, R., Sen, O., Aksit, H., Demirtas, I., Yaglioglu, A. S., Elmastas, M., & Telci, İ.** (2016). Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(3), 822-836.
- ❖ **Fakhri, S., Moradi, S. Z., Farzaei, M. H., & Bishayee, A.** (2020). Modulation of dysregulated cancer metabolism by plant secondary metabolites: A mechanistic review. Paper presented at the Seminars in cancer biology.
- ❖ **Ferguson, L. R., Chen, H., Collins, A. R., Connell, M., Damia, G., Dasgupta, S., . . . Amin, A.** (2015). Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition. Paper presented at the Seminars in cancer biology.
- ❖ **Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F.** (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*.
- ❖ **Fernández, M. F., Reina-Pérez, I., Astorga, J. M., Rodríguez-Carrillo, A., Plaza-Díaz, J., & Fontana, L.** (2018). Breast cancer and its relationship with the microbiota. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1747.
- ❖ **Foray, N., Bourguignon, M., & Hamada, N.** (2016). Individual response to ionizing radiation. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 770, 369-386.

- ❖ **Freshney, R.I.**(1994). Culture of animal cells . A manual of basic technique . New York .
- ❖ **Freshney, R.I.**(2000). Culture of animal cells : A manual for basic technique (4th ed.)Wiley-liss, A John wiley and sons, Inc. publication, New York.
- ❖ **Friedman, J.M.**(1996). Cancer and Genetics. In: Fredman,J.M. ; Dill,F.J.; Hayden,M.R. and McGillivray,B.C.(eds.). Genetics,(2nd). Williams and Wilkins, London: 161-163.
- ❖ **Esfahani, K., Roudaia, L., Buhlaiga, N., Del Rincon, S., Papneja, N., & Miller, W.** (2020). A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Current Oncology*, 27(s2), 87-97.
- ❖ **Gaffney, E. V.** (1982). A cell line (HBL-100) established from human breast milk. *Cell and Tissue Research*, 227(3), 563-568. doi: 10.1007/BF00204786.
- ❖ **Geraghty, R., Capes-Davis, A., Davis, J., Downward, J., Freshney, R., Knezevic, I., . . . Stacey, G.** (2014). Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *British journal of cancer*, 111(6), 1021-1046.
- ❖ **García-Risco, M. R., Mouhid, L., Salas-Pérez, L., López-Padilla, A., Santoyo, S., Jaime, L., . . . Fornari, T.** (2017). Biological activities of Asteraceae (*Achillea millefolium* and *Calendula officinalis*) and Lamiaceae (*Melissa officinalis* and *Origanum majorana*) plant extracts. *Plant foods for human nutrition*, 72(1), 96-102.
- ❖ **Gillet, J.-P., Varma, S., & Gottesman, M. M.** (2013). The clinical relevance of cancer cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(7), 452-458.
- ❖ **Gnanapradeepan, K., Basu, S., Barnoud, T., Budina-Kolomets, A., Kung, C.-P., & Murphy, M. E.** (2018). The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis. *Frontiers in endocrinology*, 9, 124.
- ❖ **Gorphe, P.** (2019). A comprehensive review of Hep-2 cell line in translational research for laryngeal cancer. *American journal of cancer research*, 9(4), 644.

- ❖ **Greenwell, M., & Rahman, P.** (2015). Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 6(10), 4103.
- ❖ **Guptaa, M., & Singhc, N.** (2021). PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL SCREENING OF ELAEAGNUS CONFERTA ROXB. SEEDS AND BIOLOGICAL EVALUATION. *Plant Archives*, 21(1), 547-551.
- ❖ **Gutiérrez-Grijalva, E. P., Picos-Salas, M. A., Leyva-López, N., Criollo-Mendoza, M. S., Vazquez-Olivo, G., & Heredia, J. B.** (2018). Flavonoids and phenolic acids from oregano: occurrence, biological activity and health benefits. *Plants*, 7(1), 2.
- ❖ **Hamdani, A. M., Wani, I. A., & Bhat, N. A.** (2019). Sources, structure, properties and health benefits of plant gums: A review. *International journal of biological macromolecules*, 135, 46-61.
- ❖ **Hang, J., Du, H., Fangxiu, L. F., Shi, M., Che, J., Zhu, L., & Li, H.** (2021). Beclin-1 is a Promising Prognostic Biomarker in a Specific Esophageal Squamous Cell Carcinoma Population. *Pathology and Oncology Research*, 27, 35.
- ❖ **Hassanpour, S. H., & Dehghani, M.** (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127-129.
- ❖ **Henderson, B., Bernstein, L., & Ross, R.** (2000). Chapter 13: Hormones and the Etiology of Cancer. Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: BC Decker.
- ❖ **Hossen, R. A.** (2009) Review on the Probable Reasons and Effects of Abnormal Mitotic Cell Division in Animal.
- ❖ **Hossain, M. B., Rai, D. K., Brunton, N. P., Martin-Diana, A. B., & Barry-Ryan, C.** (2010). Characterization of phenolic composition in Lamiaceae spices by LC-ESI-MS/MS. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(19), 10576-10581.

- ❖ **Hossain, M. B., Camphuis, G., Aguiló-Aguayo, I., Gangopadhyay, N., & Rai, D. K.** (2014). Antioxidant activity guided separation of major polyphenols of marjoram (*Origanum majorana* L.) using flash chromatography and their identification by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of separation science*, 37(22), 3205-3213.
- ❖ **Huang, R.-X., & Zhou, P.-K.** (2020). DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-27.
- ❖ **Hussein, N., & Ameer, N** (2017). The Antimicrobial Activity of Eucalyptus *Camaldulensis* Leaves against Bacteria Cause Urinary Tract Infection. *Al-Mustansiriyah Journal of Science*, 28(1).
- ❖ **Hu, X., Eastman, A. E., & Guo, S.** (2019). Cell cycle dynamics in the reprogramming of cellular identity. *FEBS letters*, 593(20), 2840-2852.
- ❖ **Iraqi cancer Board** (2016). Baghdad, Iraq: Iraqi Cancer registry, Iraqi Ministry of Health.
- ❖ **Izydorczyk, M., Cui, S. W., & Wang, Q.** (2005). Polysaccharide gums: structures, functional properties, and applications. *Food carbohydrates: Chemistry, physical properties, and applications*, 293, 299.
- ❖ **Jabir, M. S., Nayef, U. M., Abdulkadhim, W. K., & Sulaiman, G. M.** (2019). Supermagnetic Fe₃O₄-PEG nanoparticles combined with NIR laser and alternating magnetic field as potent anti-cancer agent against human ovarian cancer cells. *Materials Research Express*, 6(11), 115412.
- ❖ **Jabir, M., Sahib, U. I., Taqi, Z., Taha, A., Sulaiman, G., Albukhaty, S., ... & Rizwana, H.** (2020). Linalool-Loaded Glutathione-Modified Gold Nanoparticles Conjugated with CALNN Peptide as Apoptosis Inducer and NF-κB Translocation Inhibitor in SKOV-3 Cell Line. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 9025.
- ❖ **Jabir, M. S., Hussien, A. A., Sulaiman, G. M., Yaseen, N. Y., Dewir, Y. H., Alwahibi, M. S., ... & Rizwana, H.** (2021). Green synthesis of silver nanoparticles from *Eriobotrya japonica* extract: a promising approach against

cancer cells proliferation, inflammation, allergic disorders and phagocytosis induction. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 49(1), 48-60.

- ❖ **Jones, K., Ariel, E., Burgess, G., & Read, M.** (2016). A review of fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*). *The Veterinary Journal*, 212, 48-57.
- ❖ **Jorde, C.**(1999). *Medical genetics*, (2nd ed.). Moseby press, pp.30 .
- ❖ **Jung, H.-S., Park, E.-K., Cha, J.-S., Lee, J.-W., Lee, J.-C., Jang, J., . . . Kim, H.** (2020). Characteristics of asbestos fibers in lung tissue from occupational and environmental asbestos exposure of lung cancer patients in Busan, Korea. *Scientific Reports*, 10(1), 1-12.
- ❖ **Kaliora, A. C., Kogiannou, D. A., Kefalas, P., Papassideri, I. S., & Kalogeropoulos, N.** (2014). Phenolic profiles and antioxidant and anticarcinogenic activities of Greek herbal infusions; balancing delight and chemoprevention? *Food Chemistry*, 142, 233-241.
- ❖ **Kanda, T., Yajima, M., & Ikuta, K.** (2019). Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer science*, 110(4), 1132-1139.
- ❖ **Kareem, S. H., Naji, A. M., Taqi, Z. J., & Jabir, M. S.** (2020). Polyvinylpyrrolidone Loaded-MnZnFe₂O₄ Magnetic Nanocomposites Induce Apoptosis in Cancer Cells Through Mitochondrial Damage and P 53 Pathway. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 1-15.
- ❖ **Kennedy, L. B., & Salama, A. K.** (2020). A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(2), 86-104.
- ❖ **Khaleel, F. M., Hameed, A. S., & Taghreed, U.** (2016). In vitro cytotoxic effect of aqueous extract of *Origanum marjoram* on AMN-3 cell line. *Natural Sciences Research*, 6(16).
- ❖ **Khashan, K. S., Sulaiman, G. M., Hussain, S. A., Marzoog, T. R., and Jabir, M. S.** (2020). Synthesis, Characterization and Evaluation of Anti-bacterial, Anti-parasitic and Anti-cancer Activities of Aluminum-Doped Zinc Oxide

Nanoparticles. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 1-17.

- ❖ **Khashan, K. S., Jabir, M. S., & Abdulameer, F. A.** (2019). Carbon Nanoparticles prepared by laser ablation in liquid environment. *Surface Review and Letters*, 26(10), 1950078.
- ❖ **Knudson, A.** (1987). A two-mutation model for human cancer. *Adv Viral Oncol*, 7, 1-17.
- ❖ **Knudson Jr, A.** (1984). Genetic predisposition to cancer. *Cancer detection and prevention*, 7(1), 1.
- ❖ **Krashin, E., Piekuelko-Witkowska, A., Ellis, M., & Ashur-Fabian, O.** (2019). Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in endocrinology*, 10, 59.
- ❖ **Kumar, V. ; Cotron, R.S. and Robbins, S.L.**(2003). *Robbins Basic Pathology* (7th ed.). Saunders,company Pennsylvania, USA. pp:165-210.
- ❖ **Kushi, L., Doyle, C., McCullough, M., Rock, C., Demark-Wahnefried, W., Bandera, E., . . . Gansler, T.** (2006). Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee: American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*, 56, 254-281.
- ❖ **Lewin, B.** (2000) . *Genes VII* . Oxford University Press,. pp: 873-912 .
- ❖ **Li, Z.-H., Wang, Q., Ruan, X., Pan, C.-D., & Jiang, D.-A.** (2010). Phenolics and plant allelopathy. *Molecules*, 15(12), 8933-8952.
- ❖ **Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., . . . Straif, K.** (2017). Carcinogenicity of benzene. *The Lancet Oncology*, 18(12), 1574-1575.
- ❖ **Iyer, A. K. V., Zhou, M., Azad, N., Elbaz, H., Wang, L., Rogalsky, D. K., . . . Langenhan, J. M.** (2010). A direct comparison of the anticancer activities of digitoxin MeON-neoglycosides and O-glycosides. *ACS medicinal chemistry letters*, 1(7), 326-330.

- ❖ **Madden, C. R., Finegold, M. J., & Slagle, B. L.** (2002). Altered DNA mutation spectrum in aflatoxin b1-treated transgenic mice that express the hepatitis B virus x protein. *Journal of virology*, 76(22), 11770-11774.
- ❖ **Mahony, D., Gilliatt, E., Dawson, S., Stockdale, E., & Lee, S.** (1989). Vero cell assay for rapid detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Applied and environmental microbiology*, 55(9), 2141-2143.
- ❖ **Majid S. Jabir, Yasmin M. Saleh, Ghassan M. Sulaiman, Nahi Y. Yaseen, Usama I. Sahib, Yaser Hassan Dewir , Mona S. Alwahibi and Dina A. Soliman** (2021). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Annona muricata* Extract as an Inducer of Apoptosis in Cancer Cells and Inhibitor for NLRP3 Inflammasome via Enhanced Autophagy. *Nanomaterials*. 11, 384. 1-22.
- ❖ **Makrane, H., El Messaoudi, M., Melhaoui, A., El Mzibri, M., Benbacer, L., & Aziz, M.** (2018). Cytotoxicity of the aqueous extract and organic fractions from *Origanum majorana* on human breast cell line MDA-MB-231 and human colon cell line HT-29. *Advances in pharmacological sciences*, 2018.
- ❖ **Mander, L., & Liu, H.-W.** (2010). *Comprehensive natural products II: Chemistry and Biology (Vol. 1)*: Elsevier.
- ❖ **Marchiosi, R., dos Santos, W. D., Constantin, R. P., de Lima, R. B., Soares, A. R., Finger-Teixeira, A., . . . Abrahão, J.** (2020). Biosynthesis and metabolic actions of simple phenolic acids in plants. *Phytochemistry Reviews*, 19, 865-906.
- ❖ **Maucort-Boulch, D., de Martel, C., Franceschi, S., & Plummer, M.** (2018). Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *international Journal of Cancer*, 142(12), 2471-2477.
- ❖ **McClure, J. W.** (1975). *Physiology and functions of flavonoids The flavonoids* (pp. 970-1055): Springer.
- ❖ **Mortezaee, K.** (2021). Organ tropism in solid tumor metastasis: an updated review. *Future Oncology*, 17(15), 1943-1961.

- ❖ **Mossa, A., & Nawwar, G.** (2011). Free radical scavenging and antiacetylcholinesterase activities of *Origanum majorana* L. essential oil. *Human & experimental toxicology*, 30(10), 1501-1513.
- ❖ **Naing, W.** (2018) Preliminary Phytochemical Investigation and Antioxident Activity of leaves from *Carica papaya* Linn; Thin-Baw and leaves of *Dolichandrone spathacea* (Lf) Tha-khut.
- ❖ **Nedel, F., Begnini, K., Carvalho, P. H. d. A., Lund, R. G., Beira, F. T., & Del Pino, F. A. B.** (2012). Antiproliferative activity of flower hexane extract obtained from *Mentha spicata* associated with *Mentha rotundifolia* against the MCF7, KB, and NIH/3T3 cell lines. *Journal of medicinal food*, 15(11), 955-958.
- ❖ **Nguyen, T. P., Luu, H. N., Nguyen, M. V. T., Tran, M. T., Tuong, T. T. V., Tran, C. T. D., & Boffetta, P.** (2020). Attributable Causes of Cancer in Vietnam. *JCO global oncology*, 6, 195-204.
- ❖ **Niture, S. K., Rao, U. S., & Srivenugopal, K. S.** (2006). Chemopreventative strategies targeting the MGMT repair protein: augmented expression in human lymphocytes and tumor cells by ethanolic and aqueous extracts of several Indian medicinal plants. *International journal of oncology*, 29(5), 1269-1278.
- ❖ **Niu, X., Xu, D., Luo, J., & Kong, L.** (2016). Main iridoid glycosides and HPLC/DAD-Q-TOF-MS/MS profile of glycosides from the antioxidant extract of *Eucommia ulmoides* Oliver seeds. *Industrial Crops and Products*, 79, 160-169.
- ❖ **Olsson, A. C., Vermeulen, R., Schüz, J., Kromhout, H., Pesch, B., Peters, S., . . . Gustavsson, P.** (2017). Exposure–response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case–control studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 28(2), 288.
- ❖ **Organization, W. H.** (2009). IARC strengthens its findings on several carcinogenic personal habits and household exposures.
- ❖ **Organization, W. H.** (2020). International Agency for Research on Cancer (IARC) Latest global cancer data PRESS RELEASE N° 292.

- ❖ **Oluwafemi, R., Olawale, I., & Alagbe, J.** (2020). Recent trends in the utilization of medicinal plants as growth promoters in poultry nutrition-A review. *Research in: Agricultural and Veterinary Sciences*, 4(1), 5-11.
- ❖ **Penuelas, J., Krisztin, T., Obersteiner, M., Huber, F., Winner, H., Janssens, I. A., . . . Sardans, J.** (2020). Country-Level Relationships of the Human Intake of N and P, Animal and Vegetable Food, and Alcoholic Beverages with Cancer and Life Expectancy. *International journal of environmental research and public health*, 17(19), 7240.
- ❖ **Petrea, P., Amarioarei, G., Apostolescu, N., Puiel, A. C., & Ciovica, S.** (2013). Some aspects of the characterization of vegetable gums: *prunus persica* (plum) and *prunus domestica* (cherry). *Cellul Chem Technol*, 47, 369-375.
- ❖ **Pezzani, R., Vitalini, S., & Iriti, M.** (2017). Bioactivities of *Origanum vulgare* L.: an update. *Phytochemistry reviews*, 16(6), 1253-1268.
- ❖ **Pimple, B., Patel, A., Kadam, P., & Patil, M.** (2012). Microscopic evaluation and physicochemical analysis of *Origanum majorana* Linn leaves. *Asian pacific journal of tropical disease*, 2, S897-S903.
- ❖ **Pirie, K., Peto, R., Reeves, G. K., Green, J., Beral, V., & Collaborators, M. W. S.** (2013). The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet*, 381(9861), 133-141.
- ❖ **Poddar, S., Sarkar, T., Choudhury, S., Chatterjee, S., & Ghosh, P.** (2020). Indian traditional medicinal plants: A concise review. *International Journal of Botany Studies*, 5(5), 174-190.
- ❖ **Powell, C. B., Fung, P., Jackson, J., Dall'Era, J., Lewkowicz, D., Cohen, I., & Smith-McCune, K.** (2003). Aqueous extract of herba *Scutellaria barbatae*, a Chinese herb used for ovarian cancer, induces apoptosis of ovarian cancer cell lines. *Gynecologic Oncology*, 91(2), 332-340.

- ❖ **Prerna, S., & Neeru, V.** (2014). Pharmacognostical and quality control parameters of *Origanum majorana* Linn. stem and root. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS)*, 3(6), 1428-1437.
- ❖ **Prerna, & Vasudeva, N.** (2016). Comparative Study of Volatile Oil of Stem and Aerial Parts of *Origanum majorana* Linn. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19(8), 2091-2099.
- ❖ **Prescott, C., & Bottle, S. E.** (2017). Biological relevance of free radicals and nitroxides. *Cell biochemistry and biophysics*, 75(2), 227-240.
- ❖ **Ramos, M. F. K. P., Pereira, M. A., Yagi, O. K., Dias, A. R., Charruf, A. Z., Oliveira, R. J. d., . . . Cecconello, I.** (2018). Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume university hospital. *Clinics*, 73.
- ❖ **Rao, S., Timsina, B., & Nadumane, V. K.** (2014). Evaluation of the anticancer potentials of *Origanum marjorana* on fibrosarcoma (HT-1080) cell line. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4, S389-S394.
- ❖ **Ravi, M., Sneka, M. K., & Joshipura, A.** (2019). The culture conditions and outputs from breast cancer cell line in vitro experiments. *Experimental cell research*, 383(2), 111548.
- ❖ **Research, W. C. R. F. A. I. f. C.** (2012). Colorectal Cancer 2011 Report: food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer: American Institute for Cancer Research Washington DC.
- ❖ **Ringehan, M., McKeating, J. A., & Protzer, U.** (2017). Viral hepatitis and liver cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1732), 20160274.v.
- ❖ **Roby, M. H. H., Sarhan, M. A., Selim, K. A.-H., & Khalel, K. I.** (2013). Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and marjoram (*Origanum majorana* L.) extracts. *Industrial Crops and Products*, 43, 827-831.

- ❖ **Roma-Rodrigues, C., Rivas-García, L., Baptista, P. V., & Fernandes, A. R.** (2020). Gene Therapy in Cancer Treatment: Why Go Nano? *Pharmaceutics*, 12(3), 233.
- ❖ **Roukos, D. H.** (2009). Genome-wide association studies: how predictable is a person's cancer risk? *Expert review of anticancer therapy*, 9(4), 389-392.
- ❖ **Rowlands, M. A., Gunnell, D., Harris, R., Vatten, L. J., Holly, J. M., & Martin, R. M.** (2009). Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *international Journal of Cancer*, 124(10), 2416-2429.
- ❖ **Rugge, M.** (2020). Gastric cancer risk: between genetics and lifestyle. *The Lancet Oncology*, 21(10), 1258-1260.
- ❖ **Saqban, L. H., Obaid, H. H., Ahmed, D. A., Passat, D. N., Al-Darraji, M. N., & Karim, R. M.** (2016). Cytotoxic Effect of Vincarosea Aqueous Crude Extraction Human Brain Carcinoma Cell Line (AMGM) In Vitro. *Engineering and Technology Journal*, 34(3 Part (B) Scientific).
- ❖ **Schafer, K.** (1998). The cell cycle: a review. *Veterinary pathology*, 35(6), 461-478.
- ❖ **Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Giordano, G., Tatarelli, R., Lester, D., . . . Dwivedi, Y.** (2011). Glycosides, depression and suicidal behaviour: the role of glycoside-linked proteins. *Molecules*, 16(3), 2688-2713.
- ❖ **Seraji, M., Khazaei, Z., Momenabadi, V., Beiranvand, R., Naghibzadeh-Tahami, A., NejadiSadeghi, E., . . . Goodarzi, E.** (2020). UV-Related Melanoma Cancer and Its Association with the Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 22(7).
- ❖ **Sharma, A. K., Singh, A. K., & Kumar, S.** (2020). An Introduction to Cell Culture *Clinical Biochemistry and Drug Development* (pp. 1-5): Apple Academic Press.

- ❖ **Sheweita, S. A., & Alsamghan, A. S.** (2020). Molecular mechanisms contributing bacterial infections to the incidence of various types of cancer. *Mediators of Inflammation*, 2020.
- ❖ **Shirmohammadli, Y., Efhamisisi, D., & Pizzi, A.** (2018). Tannins as a sustainable raw material for green chemistry: A review. *Industrial Crops and Products*, 126, 316-332.
- ❖ **Shubber, E., & Al-Allak, B.** (1986). Spontaneous chromosomal aberrations and SCEs in human lymphocytes. Effects of culture conditions. *Nucleus*, 29, 92-98.
- ❖ **Solárová, Z., Liskova, A., Samec, M., Kubatka, P., Büsselberg, D., & Solár, P.** (2020). Anticancer potential of lichens' secondary metabolites. *Biomolecules*, 10(1), 87.
- ❖ **Soliman, A. M., Desouky, S., Marzouk, M., & Sayed, A. A.** (2016). *Origanum majorana* attenuates nephrotoxicity of cisplatin anticancer drug through ameliorating oxidative stress. *Nutrients*, 8(5), 264.
- ❖ **Spyridopoulou, K., Fitsiou, E., Bouloukosta, E., Tiptiri-Kourpeti, A., Vamvakias, M., Oreopoulou, A., . . . Chlichlia, K.** (2019). Extraction, chemical composition, and anticancer potential of *Origanum onites* L. essential oil. *Molecules*, 24(14), 2612.
- ❖ **Stick, R., Williams, S., Stick, R., & Williams, S.** (2009). Enzymatic cleavage of glycosides: mechanism, inhibition and synthetic applications. Pp: 253–284. *Carbohydrates: the essential molecules of life*. Elsevier Science. 2nd Ed. 496pp. <https://doi.org/10.1016/B978-0-240-52118-3.00007-7>.
- ❖ **Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A.** (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719-724.
- ❖ **Sun, W., Shahrajabian, M. H., & Cheng, Q.** (2020). Traditional Iranian and Arabic herbal medicines as natural anti-cancer drugs. *Agrociencia*, 54(1), 129-142.
- ❖ **Talib, W. H., AL-ataby, I. A., Mahmud, A. I., Jawarneh, S., Al Kury, L. T., & AL-Yasari, I. H.** (2020). The Impact of Herbal Infusion Consumption on

Oxidative Stress and Cancer: The Good, the Bad, the Misunderstood. *Molecules*, 25(18), 4207.

- ❖ **Teoh, J. Y.-C., Huang, J., Ko, W. Y.-K., Lok, V., Choi, P., Ng, C.-F., . . . Black, P. C.** (2020). Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *European urology*, 78(6), 893-906.
- ❖ **Terabayashi, T., & Hanada, K.** (2018). Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses. *Cell biology and toxicology*, 34(5), 337-350.
- ❖ **Tiwari, R., & Rana, C.** (2015). Plant secondary metabolites: a review. *International Journal of Engineering Research and General Science*, 3(5), 661-670.
- ❖ **Tondi, G., Schnabel, T., Wieland, S., & Petutschnigg, A.** (2013). Surface properties of tannin treated wood during natural and artificial weathering. *International Wood Products Journal*, 4(3), 150-157.
- ❖ **Toh, Z. Q., Kosasih, J., Russell, F. M., Garland, S. M., Mulholland, E. K., & Licciardi, P. V.** (2019). Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infection and drug resistance*, 12, 1951.
- ❖ **Tondi, G., Schnabel, T., Wieland, S., & Petutschnigg, A.** (2013). Surface properties of tannin treated wood during natural and artificial weathering. *International Wood Products Journal*, 4(3), 150-157.
- ❖ **Tripathy, B., Satyanarayana, S., Khan, K. A., & Raja, K.** (2018). Evaluation of anti-diabetic and anti-hyperlipidemic activities of ethanolic leaf extract of *Origanum Majorana* in streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 9, 1529-1536.
- ❖ **Trinité, B., Zhang, H., & Levy, D. N.** (2019). NNRTI-induced HIV-1 protease-mediated cytotoxicity induces rapid death of CD4 T cells during productive infection and latency reversal. *Retrovirology*, 16(1), 17.

- ❖ **Tsimogiannis, D., Stavrakaki, M., & Oreopoulou, V.** (2006). Isolation and characterisation of antioxidant components from oregano (*Origanum heracleoticum*). *International journal of food science & technology*, 41, 39-48.
- ❖ **Vagi, E., Rapavi, E., Hadolin, M., Vasarhelyine Peredi, K., Balazs, A., Blazovics, A., & Simandi, B.** (2005). Phenolic and triterpenoid antioxidants from *Origanum majorana* L. herb and extracts obtained with different solvents. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(1), 17-21.
- ❖ **Verma, R. S., Padalia, R. C., Chauhan, A., Verma, R. K., Yadav, A. K., & Singh, H. P.** (2010). Chemical diversity in Indian oregano (*Origanum vulgare* L.). *Chemistry & biodiversity*, 7(8), 2054-2064.
- ❖ **Waheeb, H. M., Sulaiman, G. M., & Jabir, M. S.** (2020). Effect of hesperidin conjugated with golden nanoparticles on phagocytic activity: In vitro study. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2213, No. 1, p. 020217). AIP Publishing LLC.
- ❖ **Wang, J., Ma, G., Han, X., Liang, M., Wang, X., Xia, T., & Wang, S.** (2020). The low expression of miR-1976 in plasma samples indicating its biological functions in the progression of breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 22, 2111-2120.
- ❖ **Wink, M., & Witte, L.** (1984). Turnover and transport of quinolizidine alkaloids. Diurnal fluctuations of lupanine in the phloem sap, leaves and fruits of *Lupinus albus* L. *Planta*, 161(6), 519-524.
- ❖ **Xiao, Q., Zhu, W., Feng, W., Lee, S. S., Leung, A. W., Shen, J., . . . Xu, C.** (2019). A review of resveratrol as a potent chemoprotective and synergistic agent in cancer chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1534.
- ❖ **Xie, S., & Skotheim, J. M.** (2020). A G1 Sizer Coordinates Growth and Division in the Mouse Epidermis. *Current Biology*.
- ❖ **Xu, S., Yin, W., Zhang, Y., Lv, Q., Yang, Y., & He, J.** (2020). Foes or Friends? Bacteria Enriched in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer. *Cancers*, 12(2), 372.

- ❖ **Zhou, Z., Liu, X., Zhu, D., Wang, Y., Zhang, Z., Zhou, X., . . . Shen, Y.** (2017). Nonviral cancer gene therapy: Delivery cascade and vector nanoproperty integration. *Advanced drug delivery reviews*, 115, 115-154.
- ❖ **Zhu, G., Zhang, L., Dan, J., & Zhu, Q.** (2020). Differential effects and mechanisms of local anesthetics on esophageal carcinoma cell migration, growth, survival and chemosensitivity. *BMC anesthesiology*, 20, 1-9.

Summary

The current study, which lasted for seven months, from November 2020 to April 2021, included a study of the cytotoxic effect of aqueous and alcoholic extracts of *Origanum Majorana* leaves against three cell lines (two cancerous lines, human breast cancer AMJ13 cell line and human esophageal adenocarcinoma cell line). SK-GT-4 and a normal cell line is the human epithelial cell line HBL-100), using six concentrations of aqueous and alcoholic extracts of the plant used in the study, which are half dilutions (200,100,50,25,12.5,6.25) $\mu\text{g/ml}$ for three times Exposure is (72,48,24) hours. Inferential chemical detection was carried out to find out the active substances present in the aqueous and alcoholic extracts of marjoram leaves, as we found that the aqueous and alcoholic extracts of marjoram leaves contain many active substances (tannins, flavonoids, alkaloids, saponins, terpenes or steroids, phenols).

The aqueous and alcoholic extracts of *Origanum Marjoram* leaves were tested to detect the cytotoxic effect of the aqueous and alcoholic extracts of the leaves of the plant and for all six concentrations used in the human breast cancer line (AMJ13), which showed an increase in the percentage of inhibition of the growth of cancer cells during the three exposure periods (72). 24, 48) hours with significant differences at the probability level ($P \leq 0.05$) compared with the control, where the percentage rate of inhibition by the aqueous extract at the lowest used concentration ranged (6.25) $\mu\text{g/ml}$ ($1 \pm 3\%$), ($2 \pm 8\%$). , ($15.33\% \pm 2.08$) respectively, and the percentage inhibition rate increased by the aqueous extract when using the concentration (200) $\mu\text{g/ml}$ ($2.5 \pm 30.67\%$), ($3.6 \pm 52\%$), ($74\% \pm 4.58$), respectively. While the alcoholic extract was more efficient than the aqueous extract in its effect on the human breast cancer cell line (AMJ13), the percentage of cytosolic inhibition in the alcoholic extract also ranged when using the concentration (6.25) $\mu\text{g/ml}$ ($4\% \pm 1$), ($11.33\% \pm 1.52$), ($18\% \pm 2.64$), respectively. The average percentage of cytostatic inhibition was increased by the alcoholic extract when using the concentration of (200) $\mu\text{g/ml}$ ($32\% \pm 4.35$), ($56.67\% \pm 8.14$), ($85\% \pm 3$), respectively.

As for the human esophageal cancer cell line (SK-GT-4), the average percentage of inhibition by the aqueous extract when using the concentration was (6.25) $\mu\text{g/ml}$ at the three exposure times (72, 48, 24) hours ($2 \pm 3\%$), ($8\% \pm 2$), ($14.33\% \pm 3.5$), respectively. The percentage rate of inhibition by the aqueous extract increased when using the concentration (200) $\mu\text{g/ml}$ ($2.5 \pm 27.66\%$), ($4.5 \pm 45.33\%$), ($75.66\% \pm 4.16$) respectively. As for the alcoholic extract, its effect was on the human breast cancer cell line (AMJ13),

where the percentage rate of inhibition by the alcoholic extract also ranged when using the concentration (6.25) $\mu\text{g/ml}$ ($4.66\% \pm 0.57$), ($1.52 \pm 11.33\%$) ($6.5 \pm 15.66\%$). Straight. The percentage of inhibition was increased by alcoholic extract when using the concentration (200) $\mu\text{g/ml}$ ($34.33\% \pm 3.04$), ($5.56 \pm 56\%$), ($2.5 \pm 81.66\%$), respectively.

While the inhibitory effect of aqueous and alcoholic extracts of *Origanum Marjoram* leaves on the normal human epithelial cell line HBL-100, was less toxic as the aqueous and alcoholic extract recorded very little inhibitory effect compared to the two cancerous lines (AMJ13 and (SK-GT-4), where At the concentration (6.25) $\mu\text{g/ml}$ for the three exposure periods (72, 48, 24) hours, the percentage of inhibitory effect did not exceed ($1.33\% \pm 0.57$), ($2.33\% \pm 0.57$) ,($4.33\% \pm 0.57$) respectively. The percentage of inhibition by the aqueous extract when using the concentration (200) $\mu\text{g / ml}$ was also not more than ($1.15 \pm 5.33\%$), ($1.73 \pm 7\%$), ($0.57 \pm 10.33\%$), respectively. As for the alcoholic extract, it was more toxic than the aqueous extract in its effect on the normal human epithelial cell line HBL-100, where the percentage of inhibition by the alcoholic extract also ranged when using the concentration (6.25) $\mu\text{g/ml}$ ($1 \pm 2\%$), ($2.66\% \pm 0.57$) and ($3.33\% \pm 0.57$) respectively. The percentage of inhibition was increased by the alcoholic extract when using the highest concentration (200) $\mu\text{g/ml}$ ($1.15 \pm 6.33\%$), ($8.66\% \pm 0.57$), ($10.66\% \pm 1.15$), respectively.

We conclude from the above that the aqueous and alcoholic extracts of the leaves of the *Origanum Majorana* plant contain many active substances, which had a clear toxic effect on cancer cells for the human breast cancer cell line AMJ13 and the human esophageal cancer cell line SK-GT-4, as for the The normal cell line HBL-100 The percentage of cell growth inhibition was low compared to its effect on the two cancerous lines, indicating that it was safe on normal cells depending on the volume of concentration and the duration of exposure, and there was a positive direct relationship between the amount of concentration used and the percentage rate of cytostatic inhibition of the growth of cancer cells. Whereas, the higher the amount of concentration used, the higher the percentage of inhibition for all three exposure times (72,48,24) hours, as the concentration (200) $\mu\text{g / ml}$ of the aqueous and alcoholic extract gave the highest rates of cytotoxicity and growth inhibition of cancer cells compared to the rest of the concentrations. Used in the study and for all three exposure times (72,48,24) hours.

Ministry of Higher Education & Scientific Research

University of Karbala

College of Education for pure science

Department of Biology



Effect of the crude extracts of *Organum Majorana* Plant on the growth of some normal and cancerous cell lines in Vitro

Thesis submitted to the Council of the College of Education for Pure Sciences / University of Kerbala

As part of the requirements for a master's degree in life sciences/zoology

by

Ali Shahid Abd Hamza Al-Hilali

Bachelor's degree in life sciences/University of Al-Qadisiyah

2011-2012

Supervised by

Assistant Prof.

Dr. Liqaa H.Saqban