



جمهورية العراق وزارة التعليم العالي والبحث العلمي / جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تأثير المركبات النانوية المحملة بالميثوتريكسات ومستخلص القرقة في بعض المعايير  
المناعية في ذكور الجرذان المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني وفي نمو بكتريا

*Pseudomonas aeruginosa*

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة  
الماجستير في علوم الحياة/ علم الحيوان

كتبت بواسطة:

انتصار محمد كشاش محمد الركابي

بكالوريوس علوم حياة/جامعة بغداد /كلية التربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم )

2003

بإشراف :

أ.م.د.قيصر عبد السجاد محمد حسين السلطان

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ ۗ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۗ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ ۗ

الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُّبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ

زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ ۗ نُورٌ عَلَى نُورٍ ۗ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ ۗ وَيَضْرِبُ

اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ ۗ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿

«صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ»

سورة النور ﴿35﴾

## الاهداء

الإهداء لوجهك اللهم خالصا قاصدا نيل رضوانك وبلوغ عفوك وغفرانك سائلا  
إياك القبول إلى بصيص النور بأروقة الروح الذي يبعث بناظري الأمل إلى من  
ننتظر ظهوره وندعو له بتعجيل الفرج أمام آخر الزمان وأمامي المهدي المنتظر  
( عليه السلام ).

إلى القلوب التي لم تبخل بالعطاء .....امي الحنونة  
إلى من غابا عن الدنيا و لم يغيبا عن قلبي.... (والدي و أخي ) رحمهما الله و  
أسكنهم فسيح جناته .

إلى من معهم سعدت وبرفقتهم في دروب الحياة الحلوة والحزينة سرت ( إخوتي  
واخواتي).

إلى توأم روحي ورفيق دربي ..... إلى صاحب القلب الطيب من كان لي عوناً  
وسنداً لإكمال دراستي زوجي الغالي .

إلى قرّة عيني وفؤادي .....أولادي  
إلى كل من يقع نظره على هذا البحث المتواضع .....قارئاً أو طالب علم .

انتصارمحمد

## الشكر والتقدير

و حينَ يشاءُ الله يُعَلِّقُ باباً ويفتُحُ ابواباً كُن راضياً وكأنك تملكُ كلَّ شيء فكلُّ ما يكتبهُ الله لنا الطف مما نشاء ،أحمد الله عز وجل كما يليق بجلال وجهه وعظيم سلطانه ، واشكره على نعمه التي لا تعد ولا تحصى وارفع إليه اسمى آيات الحمد والثناء حتى يرضى ، واسجد حمداً وشكراً أن من علي بنعمة الصحة والتوفيق إلى طريق العلم والمعرفة ، والصلاة والسلام على سيدنا محمد نبي الأمة وقُدوة الأولين والآخرين وعلى اله وسلم أجمعين انطلاقاً من قوله تعالى: { ومن يشكر فإنما يشكر لنفسه } تقف الكلمات عاجزة عن وصف مدى امتناني وشكري لكل من ساهم في ارشادي وتسهيل امري لإتمام هذه الرسالة بدءاً بعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة وإلى السيد رئيس قسم علوم الحياة أ.م.د. نصير ميرزا واساتذة القسم الافاضل لأتاحة الفرصة لأكمال الدراسة والى مشرفي الدكتور قيصر عبد السجاد محمد الذي كان له الدور الكبير في اتمام هذا العمل عن طريق توجيهاته العلمية القيمة وحرصه على ان تكون الرسالة بأحسن صورة ممكنة فجزاه الله كل خير كنت ولازلت نعم المثل الاعلى الذي نحتذي به في العمل الدؤوب دون ملل او كلل اسال الرقيب المجيب لكم الهدى والتقى والغنى وان يسدد خطاكم فيما يحبه ويرضاه .

والشكر موصول أيضا إلى الدكتورة شروق كآني ياسين قسم علوم الحياة /كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء لمساعدتها لي والدكتورة مروة النعيمي /وزارة العلوم والتكنولوجيا لما قدمته من مساعدة وكذلك جزيل الشكر إلى منتسبي مختبر الصحة العام قسم الاحياء المجهرية لمساعدتهم لي لإتمام متطلبات هذه الرسالة ومنتسبي مستشفى الحسن المجتبي (عليه السلام) قسم الأشعة وإلى المعالجة الشعاعية ميسم شامل كامل لما ابدهته من مساعده واتقدم بشكري وتقديري إلى الأستاذ محمد عباس يوسف لما قدمه من مساعدة ، ختاماً شكري وامتناني وعميق عرفاني وتقديري للأخوة الأعزاء زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا لوقوفهم معي على مدى دراستي وأخيراً شكري واعتزازي إلى كل من غاب اسمه وحضر فضله وبقي حسن عمله وإلى كل من قدم المساعدة ولم يبخل على بنصيحة أو دعاء وأسأل الله العلي العظيم الموفقيه للجميع ..

الباحثة

### إقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة (تأثير المركبات النانوية المحملة بالميوثريكسات ومستخلص القرفة في بعض المعايير المتاعية في ذكور الجرذان المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني وفي نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*) المقدمة من قبل الطالبة (انتصار محمد كشاش) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / مناعة واحياء مجهرية وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعلية نوصي بقبول الرسالة بتقدير (امتياز).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم : د. مهدي حسين محيل

المرتبة العلمية : استاذ

مكان العمل : جامعة الكوفة/كلية العلوم

عضو لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم : د. علي نعيم سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

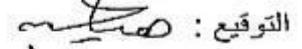
مكان العمل : جامعة ذي قار/كلية

التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2022/ 8/ 2

التاريخ : 2022/ 8/ 3

عضو لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم : د. هيام عبد الرضا

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

مكان العمل : جامعة كربلاء /كلية التربية

للعلوم الصرفة

التاريخ : 2022/ 8/ 4

عضوا ومشرفا

التوقيع: 

الاسم : د. قيصر عبد السجاد محمد حسين

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

مكان العمل : جامعة كربلاء /كلية التربية

للعلوم الصرفة

التاريخ : 2022 / 8 / 4

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع: 

الاسم : د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة كربلاء /كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2022/ 8/ 7

### إقرار المشرف على الرسالة

أشهد ان اعداد هذه الرسالة (تأثير المركبات النانوية المحملة بالميثوتريكسات ومستخلص القرقة في بعض المعايير المناعية في ذكور الجرذان المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني وفي نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*) قد جرت تحت اشرافي في قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء/ وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة/ علم المناعة والأحياء المجهرية .

التوقيع: 

الاسم: أ.م. د. قيصر عبد السجاد محمد حسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء

التاريخ: 2022/ 8/ 4

### إقرار رئيس قسم علوم الحياة

إشارة الى التوصية اعلاه من الاستاذ المشرف، أُخيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع: 

الاسم: أ.م. د. نصير ميرزا حمزة

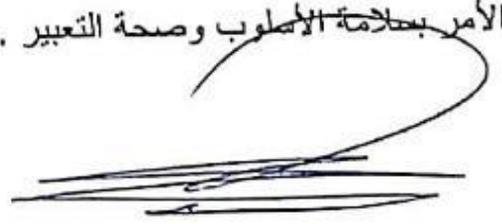
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء

التاريخ: 2022/ 8/ 4

## إقرار المقوم اللغوي

أشهدُ إن هذه الرسالة الموسومة { تأثير المركبات النانوية المحملة بالميثوتريكسات ومستخلص القرفة في بعض المعايير المناعية في ذكور الجرذان المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني وفي نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* } تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .



التوقيع:

الاسم: ا.د.مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية: استاذ دكتور

الكلية والجامعة: جامعة كربلاء /كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: 4 / 8 / 2022

## الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى تقييم التأثيرات المضادة لالتهاب المفاصل لمركب القرفة السيلانية *Cinnamomum zeylanicum* النانوي تم استحداث التهاب المفاصل Rheumatoid Arthritis (RA) عن طريق حقن Complete Freund's Adjuvant (CFA) (0.1 مل) في المخلب الأيمن لـ 42 جرّداً من ذكور الجرذ الأبيض وجد أن استخدام جزيئات الفضة النانوية المستقرة مع Cz قد قلل بشكل كبير من وذمة المخلب والتغيرات في الوزن إذ حضرت المركبات النانوية من مستخلص القرفة ونترات الفضة  $Ag(NO)_3$  وتم تشخيصها، إذ بينت مطيافية حيود الأشعة تحت الحمراء عن ظهور مستويات حيود جديدة للمركبات النانوية كانت دليلاً على نجاح عملية التحميل، كما أثبتت صورة مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope عن ظهور تغيرات في سطح المركبات النانوية المحملة بالعلاج، و أظهر التقييم الشعاعي شدة تشوه المفصل بشكل واضح وفقاً لمدى هشاشة العظام ومساحات المفاصل.

اشارت النتائج المناعية إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى تراكيز السيتوكينات IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 ومعايير صورة الدم على حد سواء في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 كما حصل انخفاضاً معنوياً لمستوى تراكيز هذه السيتوكينات في المجاميع بعد معاملتها بمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوي قبل وبعد تحميل العلاج و عند المقارنة المجاميع المعاملة بمركب القرفة النانوي المحمل بالعلاج قيد الدراسة لنصف المدة مع مجاميع المعاملة بعلاج الـ MTX الحر لمدة العلاج الكاملة وجد انخفاض معنوي في تراكيز هذه السيتوكينات أدى إلى اختصار الوقت وكمية العلاج إلى النصف تقريباً دليل على تحسن كفاءة العلاج بنسبة 50%.

تمت دراسة التأثير التثبيطي لنمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* بواسطة المركب القرفة النانوي بشكله الحر والمحمل و مقارنة النتائج مع القابلية التثبيطية للمضاد الحيوي Erythromycin وجد ارتفاع معدل قطر حلقة التثبيط بشكل معنوي في المجاميع المعاملة بمركب القرفة النانوي المحمل بالمضاد (22.75) ملم ونستنتج من هذه الدراسة ان لمركب القرفة النانوي تأثير تثبيطي على هذه البكتريا وادى هذا التأثير الى تحسين كفاءة المضاد الحيوي Erythromycin.

## قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
VII	الخلاصة
VIII	قائمة المحتويات
XIII	قائمة الجداول
XIV	قائمة الأشكال والصور
XVII	قائمة المختصرات
1-3	1-الفصل الأول المقدمة Introduction
30-4	2 -الفصل الثاني استعراض المراجع Literature and Review
4	1-2-التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid Arthritis
4	1-1-2- لمحة تاريخية History
5	2-1-2- وبائية التهاب المفاصل الرثياني Epidemic of Rheumatoid Arthritis
5	2-1-2-3- العلامات والأعراض Signs and Symptom
6	2-1-2-3- تشخيص التهاب المفاصل
7	2-1-2-5- تركيب المفصل Joint Structure
10-8	2-1-2-6- فسلجة المرض pathophysiology
11	2-1-2-7- عوامل الخطر لمرض التهاب المفاصل
11	2-1-2-7-1- عوامل الخطر الجينية Genetic Risk Factor
11	2-1-2-7-2- عوامل الخطر المتعلقة بالجنس والهرمونات

11	Environmental Factor العوامل البيئية 3-7-1-2
12	Pharmacologic Therapy العلاج الدوائي لالتهاب المفاصل 8-1-2
12	Chemotherapy العلاج الكيميائي 1-8-1-2
13	Alternative Medicine Therapy العلاج بالطب البديل 2-8-1-2
13	Medicinal Plants النباتات الطبية 2-2
14	General Description of the Cinnamon الوصف العام لنبات القرفة 1-2-2 Plant
15	The Scientific Name الاسم العلمي 2-2-2
15	The Chemical Composition of the Plant التركيب الكيميائي للنبات 3-2-2
16	Quorum Sensing System (QS) نظام استشعار النصاب 3-1-2-
18-17	Medicinal Effects of Cinnamon التأثيرات الطبية لنبات القرفة 4-2-2
18	Nanoparticles الجسيمات النانوية 1-3-2
19	خصائص الجسيمات النانوية 2-3-2
20	Drug Delivery توصيل الدواء 3-3-2
21	Nanotechnology in Medicine تقنية النانو في الطب 1-4-3- 2
21	Methods For The synthesis for طرق التخليق للمواد النانوية 5-3-2 Nanomaterials
21	Chemical Synthesis Methods طرق تخليق كيميائي 1-5-3-2
22	physical Synthesis Methods طرق تخليق فيزيائي 2-5-3-2
22	Green synthesis methods طرق تخليق اخضر 3-5-3-2
23	Diagnostics and Screening of تشخيص وفحص المواد النانوية 6-3-2 Nanomaterials

24	4-2-بكتريا الزانفة الزنجارية <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
24	1-4-2- عوامل الضراوة Virulence
25	2-1-4-2- الهيمولايسين Hemolysin
25	3-1-4-2- نظام استشعار النصاب (QS) Quorum sensing system
30-26	4-1-4-2- الغشاء الحيوي Biofilm membrane
48-31	الفصل الثالث المواد وطرائق العمل Materials and methods
31	1-3- المواد وطرائق العمل
31	1-1-3- المواد الكيميائية المستعملة :
32	2-1-3- الأدوات المستعملة.
33	3-1-3- الأجهزة المستعملة .
35	2-3- طرائق العمل Methods
35	1-2-3- الحيوانات المستخدمة .
36	2-2-3- تصميم التجربة
38	3-2-3 – تحضير المستخلص المائي البارد لنبات القرفة السيلانية <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
38	4-2-3- تحضير مستخلص لحاء نبات القرفة السيلانية الحار
39	5-2-3- تحضير محلول نترات الفضة 1 ملي مولاري : Preparation of 1mM Silver Nitrate Solution
39	6-2-3- تخليق جسيمات الفضة النانوية باستخدام مستخلص نباتات القرفة السيلانية
40	7-2-3- استحثاث التهاب المفاصل الرثياني RA
40	8-2-3- تشخيص المركبات النانوية.
40	1-8-2-3- التشخيص باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء – FT spectroscopy IR(Fourier transform infrared)
41	2-8-2-3- التشخيص باستخدام مجهر القوة الذرية (AFM)
41	9-2-3- تحضير الجرعات من العقار الحر والمادة النانوية الحرة والمحملة بالعلاج

41	1-9-2-3 عقار الميثوتركسات Methotrexate
41	10-2-3- يتم تقييم التهاب المفاصل في الفئران المستخدمة عن طريق عدة محاور تتمثل بمايأتي:
41	1-10-2-3 قياس تأثير التهاب المفاصل على وزن الجسم
42	2-10-2-3- قياس تأثير التهاب المفاصل على سمك القدم
42	3-10-2-3- التقييم الشعاعي بالأشعة السينية ( X-ray )
42	11-2-3- جمع عينات الدم :
43	12-2-3- الفحوصات المخبرية Laboratory tests
43	1-12-2-3 تحليل صورة الدم الكامل ( Complete Blood Count Test )
43	2-12-2-3- تحضير الكواشف Reagents preparation.
44	3-12-2-3- طريقة الكشف عن المستويات $IL - 1\beta$ ، و $IL - 6$ ، $IL - 8$ بتقنية الاليزا
45	13-2-3- الفعالية التثبيطية للمركبات النانوية.
45	1-13-2-3- العزلات البكتيرية المستخدمة في الدراسة .
45	2-13-2-3- طرق التعقيم Sterilization Methods
45	3-13-2-3- الاوساط الزرعية المستخدمة .
45	1-3-13-2-3- الوسيط المغذي Nutrient Agar
45	2-3-13-2-3- وسط Mueller Hinton Agar
46	14-2-3- طريقة تقدير الفعالية التثبيطية للمركبات النانوية والمضادات الحيوية ومستخلص القرفة ضد البكتريا
47	15-2-3- اختبار التركيز المثبط الأدنى ( MIC ) و التركيز القاتل الأدنى ( MBC ) لمركب القرفة النانوي CzNPs ومستخلص القرفة Cz قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي ER
48	16-2-3- التحليل الاحصائي Statistical analysis
93-49	الفصل الرابع النتائج والمناقشة Results and Discussion
49	1-4- تشخيص مركب القرفة النانوي
49	1-1-4- طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR
49	1-1-1-4- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية الحر

50	4-1-1-2- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لعلاج الميثوتركسات الحر
50	4-1-1-3 – طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR للمضاد الحيوي Erythromycin الحر.
50	4-1-1-4 طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية المحملة بعلاج MTX
51	4-1-1-5 طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية المحملة بالمضاد الحيوي Erythromycin
53	4-2-1 – صور مجهر القوة الذرية لمستخلص القرفة السيلانية ولمركب القرفة النانوية الحر
56	4-2-2- صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية قبل وبعد تحميل علاج MTX والمضاد الحيوي ER
60	4-3- التقييم الشعاعي بالأشعة السينية. (X-ray)
63	4-4- التغيرات في وزن الجسم ومفصل الكاحل .
63	4-4-1- التغيرات في وزن الجسم
65	4-4-2- التغير في سمك القدم
68	4-5- تأثير المعاملة على المتغيرات المناعية.
68	4-5-1- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX على مستوى تركيز انترلوكين – 6(IL-6)
72	4-5-2- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX على مستوى تركيز انترلوكين IL-1 $\beta$
77	4-5-3- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX على مستوى تركيز انترلوكين IL-8 .
82	4-6- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX على مستوى تركيز معايير الدمية
88	4-7- التأثير التثبيطي لمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوي قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي Erythromycin في بكتريا <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
95-94	الاستنتاجات والتوصيات

94	الاستنتاجات
95	التوصيات
137-96	المصادر
I-II	الخلاصة باللغة الانكليزية

### قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع
31	(1-3) المواد الكيميائية المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ
32	(2-3) الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ
33	(3-3) الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ.
59	(1-4) يوضح قيم تحليل خشونة السطح لمركب القرفة النانوي قبل وبعد تحميل العلاج MTX والمضاد الحيوي ER
71	(2-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين – 6 ( IL-6 )
76	(3-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/MTXNPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-1 $\beta$
81	(4-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-8.
83	(5-4) التركيز المثبط الأدنى (MIC) والتركيز القاتل الأدنى (MBC) لمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوي ،المضاد الحيوي ER و ER/ Cz ومركب ERNps / Cz النانوي.

88	(6-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز معايير الدمية في عدد خلايا الدم $\times 3$ $\mu\text{m} / 10^3$ في ذكور الجرذان البيضاء المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي.
89	(7-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز معايير الدمية في ذكور الجرذان البيضاء المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي.
92	(8-4) قياس قطر حلقة التثبيط ملم عند المعاملة Cz الحر والمركب Cz/Nps النانوي الحر قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي ER في بكتريا <i>pseudomonas aeruginosa</i>

### قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	الموضوع
6	الشكل (1-2) يوضح الالتهاب في اليدين والمعصمين
9	الشكل (2-2) يوضح المفصل a -مفصل سليم , b -مفصل في حال الاصابة بالRA
10	الشكل (3-2) يوضح الآلية المناعية الامراضية لالتهاب المفاصل
17	الشكل (4-2) يوضح لحاء القرفة السيلانية <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
28	الشكل (5-2) يوضح مراحل تكوين الغشاء الحيوي.
37	الشكل (1-3) يوضح مخطط تصميم التجربة الحالية.
39	الشكل (2-3): تغير اللون بعد اختزال <b>Ag</b> + إلى جزيئات الفضة النانوية بواسطة مستخلصات نبات القرفة السيلانية خلال مرور 8 ساعات من

	تحضيره .
52	الشكل (1-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء <i>FT-IR</i> لمركب القرفة النانوية الحر
52	الشكل (2-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء <i>FT-IR</i> لعلاج ( <i>MTX</i> ) الحر
52	الشكل (3-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء <i>FT-IR</i> للمضاد الحيوي <i>ER</i> الحر
53	الشكل (4-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء <i>FT-IR</i> لمركب القرفة النانوي المحمل بعلاج ( <i>MTX</i> ).
53	الشكل (5-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء <i>FT-IR</i> لمركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي ( <i>ER</i> ).
54	الشكل (6-4) صور مجهر القوة الذرية لمستخلص القرفة السيلانية الحر (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل للجزيئات
55	الشكل (7-4) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل الجزيئات
55	الشكل (8-4) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مستخلص القرفة السيلانية.
56	الشكل (9-4) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية.
57	(10-4) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج ( <i>MTX</i> ) (a) صورة ثلاثية الابعاد (b)، صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل للجزيئات

57	الشكل (4-11) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي (a) ER صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل الجزيئات .
58	الشكل (4-12) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX.
58	الشكل (4-13) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي ER
61	الشكل (4-14) يوضح صور الأشعة 1/ لمجموعة السيطرة السالبة (السليمة) (G1) 2/ لمجموعة السيطرة الموجبة التي استحثت بينها مرض CFA (G2).
62	الشكل (4-15) يوضح صور الأشعة للأطراف الخلفية لجرذ مصاب بعد استحثاث المرض بمادة CFA في كاحل الطرف الأيمن (R) في اليوم العاشر.
62	الشكل (4-16) يوضح صور الأشعة للمجموعات التي تم علاجها خلال ثلاثة أسابيع
63	الشكل (4-17) يوضح صور الأشعة للمجموعات التي تم علاجها خلال ستة أسابيع
65	الشكل (4-18) يوضح التغير في وزن جسم
67	الشكل (4-19) يوضح سمك كاحل القدم الأيمن لذكر الجرذ الابيض إذ يمثل (A) كاحل القدم اليمنى لجرذ غير مصاب (B) كاحل القدم اليمنى لذكر الجرذ الابيض مستحث به التهاب المفاصل RA عن طريق حقنه (CFA) بعد 14 يوما من استحثاث المرض.

68	(20-4) يوضح التغير في سمك القدم اليمنى لذكور الجرذان المعاملة بمادة <i>CFA</i> والمعاملة بعلاج <i>MTX</i> الحر ومستخلص القرفة الحر ومركب القرفة النانوية الحر ومستخلص القرفة مع <i>MTX</i> ومركب القرفة النانوية المحمل بعلاج <i>MTX</i> .
93	الشكل (21-4) يظهر التأثير التثبيطي عند <i>A</i> / تركيز (20) $\mu\text{L}$ تركيز <i>B</i> (30) $\mu\text{L}$ للمستخلص القرفة (1)، مركب القرفة النانوي (2)، المضاد الحيوي <i>ER</i> (3)، مستخلص القرفة مع <i>ER</i> (4) ومركب القرفة النانوي المحمل بـ <i>ER</i> (5). <i>MIC</i> بالميكرو غرام / قرص بكتريا <i>P. aeruginosa</i> .

### قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ACR	American College of Rheumatology
AFM	Atomic force microscopy
AZA	Azathioprine
CVD	Chemical vapor disposition
Cz	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>
CFA	Complete Freund's adjuvant
COX	Cyclooxygenase
CSA	Cyclosporine
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DDSS	Drug delivery systems

<b>Elastase A</b>	<b>Las A</b>
<b>Elastase B</b>	<b>Las B</b>
<b>ESR</b>	<b>Erythrocytes Sedimentation</b>
<b>ER</b>	<b>Erythromycin</b>
<b>Type B</b>	<b>Fibroblast like Synoviocytes</b>
<b>FLS</b>	<b>Fibroblast like synoviocyte</b>
<b>FTIR</b>	<b>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</b>
<b>GST</b>	<b>Glutathione -S-transferase</b>
<b>GRA</b>	<b>Granulocytes</b>
<b>HGB</b>	<b>Hemoglobin</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	<b>Interferon gamma</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>Interleukin-1 beta</b>
<b>IL-6</b>	<b>Interleukin-6</b>
<b>IL-8</b>	<b>Interleukin-8</b>
<b>LEF</b>	<b>Leflunomide</b>
<b>LPS</b>	<b>Lipopolysaccharide</b>
<b>LYM</b>	<b>Lymphocytes</b>
<b>MMP</b>	<b>Matrix metalloproteinase</b>

<b>MCH</b>	<b>Mean corpuscular hemoglobin</b>
<b>MCV</b>	<b>Mean corpuscular volume</b>
<b>MTX</b>	<b>Methotrexate</b>
<b>MBC</b>	<b>Minimal bactericidal concentration</b>
<b>MIC</b>	<b>Minimal inhibitory concentration</b>
<b>MDR</b>	<b>Multidrug Resistance of Bacteria</b>
<b>NPs</b>	<b>Nanoparticles</b>
<b>No</b>	<b>Nitric oxide</b>
<b>NSAIDs</b>	<b>Nonsteroidal anti-inflammatory drug.</b>
<b>PLC</b>	<b>Phospholipase C</b>
<b>PSA</b>	<b>Polysialic acid</b>
<b>QS</b>	<b>Quorum Sensing</b>
<b>ROS</b>	<b>Reactive oxygen species</b>
<b>CRP</b>	<b>Reactive Protein -C</b>
<b>RBC</b>	<b>Red blood cell</b>
<b>LSD</b>	<b>Revised Least Significant Differences</b>
<b>RA</b>	<b>Rheumatoid Arthritis</b>
<b>RF</b>	<b>Rheumatoid factor</b>
<b>SEM</b>	<b>Scanning Electron Microscope</b>
<b>STM</b>	<b>Scanning Tunneling Microscope</b>

<b>Sol gel</b>	<b>Solution method</b>
<b>Th</b>	<b>T-Helper</b>
<b>Type A</b>	<b>Macrophage like Synoviocytes</b>
<b>TEM</b>	<b>Transmission Electron Microscope</b>
<b>TMC</b>	<b>Trimethyl chitosan</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Tumor necrosis factor- alpha</b>

# الفصل الأول

## المقدمة

## 1-1- المقدمة Introduction

يعد التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) مرضاً جهازياً مزمناً مجهول السبب ويكون له تأثير على النسيج الضام و من المعروف أن المفاصل هي الهدف الأساسي لالتهاب المفاصل الروماتويدي، إلا أن المظاهر خارج المفصل يمكن أن يكون لها تأثير كبير على أجهزة الأعضاء الأخرى مع ظهور مظاهر خارج المفصل مثل العقيدات تحت الجلد، والأمراض الرئوية والتهاب الأوعية الدموية والاعتلال العصبي الذي يحدث بشكل شائع فضلاً عن ذلك يصاحب التهاب المفاصل الروماتويدي اعتلال مشترك كبير مثل هشاشة العظام وأمراض القلب والأوعية الدموية والعين (Mohanty *et al.*, 2019) ، يؤثر اضطراب المناعة الذاتية هذا على ما يقرب من 1% من السكان في أنحاء العالم جميعاً مما يجعله الشكل الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الالتهابي هذا المرض يميل إلى التوارث في العائلات ويكون أكثر شيوعاً عند النساء من الرجال (نسبة 3:1) يميل الرجال إلى أن يكون لديهم أعراض أكثر حدة (Chadha *et al.*, 2020) .

تعد تقنية النانو من أهم التقنيات الواعدة التي يعتمد عليها العلماء لإحداث اختراعات دوائية تغير مفهوم الطب والعلاج للعديد من الأمراض بدأت علامات الطب النانوي في الظهور بطريقة جديدة ومستمرة لصحة أفضل وحياة بشرية أطول (Modi *et al.*, 2022) ، تتمثل إحدى أولويات البحث في طب النانو هي توصيل الأدوية إلى الأنسجة ، إذ يعتمد على تصنيع مواد النانو الدقيقة التي تعمل على تحسين التوافر البيولوجي للأدوية، وهذا يعني أن جزيئات الدواء توجد في المكان المستهدف من الجسم ، إذ تعمل بأقصى قدر من الفعالية وبالتالي ينخفض معدل استهلاك الدواء ، وتنخفض آثاره الجانبية وكذلك التكلفة الإجمالية للعلاج لذلك فإن أحد أهم واجبات طب النانو هو تصنيع عقاقير جديدة ذات فوائد أكبر وأثار جانبية أقل يمكن أن تقدم تقنية النانو حلولاً جديدة لتوصيل الأدوية في العديد من المجالات لا سيما في العلوم الطبية الحيوية (Kirtane *et al.*, 2021) ، و يمكن تحضير (NPs) Nanoparticle بالطرق الفيزيائية والكيميائية ان المواد الكيميائية المستخدمة في التخليق الكيميائي للمواد النانوية سام ويؤدي إلى منتجات ثانوية غير صديقة للبيئة (Gupta & Mishra, 2020) ، مما دعت الحاجة إلى استخدام التوليف للجسيمات النانوية NPs دون استخدام المواد الكيميائية السامة بل استخدام الكيانات البيولوجية مثل الكائنات الحية الدقيقة أو مستخلصات نباتية لإنتاج الجسيمات النانوية NPs بطريقة صديقة للبيئة (Hano & Abbasi, 2022).

تتمتع أنظمة النانو بالعديد من المزايا وجودها في الدورة الدموية و مجرى الدم لفترات أطول دون أن تتعرف عليها خلايا البلعمة phagocytic cell وسهولة اختراق الأنسجة عن طريق الشعيرات الدموية والأغشية البيولوجية والقدرة على امتصاصها بسهولة من قبل الخلايا ، مما يشير إلى فعالية عالية العلاج في الموقع المستهدف مع الحفاظ على التأثير في المنطقة المرغوبة على مدى أيام أو حتى أسابيع وذلك لأن هذه الجسيمات النانوية لها العديد من المزايا مثل الحجم الصغير الذي يمكن التحكم فيه ، ومساحة السطح الكبيرة إلى نسبة الكتلة والبنية الوظيفية هذه الخصائص تجعل الجسيمات النانوية نظام توصيل مناسب لمضادات الميكروبات (Singh et al., 2021 ; Elkhoury et al., 2021).

توسعت الطرق العلاجية للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي (RA) بشكل كبير في السنوات الاخيرة الماضية لتشمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) - Disease-modifying antirheumatic drug ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية - Nonsteroida anti-inflammatory drug (NSAIDs) (Muñoz-Martínez et al., 2021) ، مما يجعل من الممكن الحفاظ على الجانب الالتهابي للمرض في حالة مستقرة في معظم المرضى وسيؤدي هذا إلى تقليل عبء تدمير المفاصل الذي يعاني منه مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي ، على الرغم من هذه الأدوية من فوائد لكن لها أيضا اثاراً سلبية لذلك يتحتم ايجاد طرق علاجية جديدة اكثر فعالية وأقل سلبية من حيث الآثار ومن هذه الطرق تقنيات النانو ( Nanotechnology ) (Feng & Chen, 2018).

تم استخدام النماذج الحيوانية للبحث في مسببات واليات الإصابة بمرض التهاب المفاصل الرثياني وفي مجال صناعة الأدوية ،لما تتميز به هذه النماذج الحيوانية من سهولة استحداث المرض فيها خلال مدة قصيرة ،فضلاً عن وجود تشابه كبير بينها وبين الإنسان ، إذ اكدت الدراسات عند استحداث الإصابة المرضية لتهاب المفاصل في هذه الحيوانات يؤدي الي حدوث تأثير شديد ينتهي بتدمير وتآكل المفصل بعد اسبوعين من استحداثه (McNamee et al., 2015) .

إن للعديد من أنواع البكتريا امكانيات عالية لمقاومة العلاج بالمضادات الحيوية - multidrug resistant (MDR) تؤدي إلى ازدياد العدوى بسبب مسببات الأمراض بواسطة البكتريا التي تقاوم المضادات الحيوية إذ تعد غير فعالة وتمثل مشكلة متنامية ،و إن مقاومة الميكروبات للمضادات الحيوية هي احدى التهديدات الرئيسية لصحة الإنسان إذ تؤدي لزيادة معدلات الإصابة والوفيات ،وأما الجينات المقاومة فلها دور مهم في زيادة مقاومة الاحياء المجهرية للمضادات الحيوية ،إن اللجوء إلى حلول بديلة مثل استخدام المركبات النانوية تعد الخطوة الاولى في مكافحة تطور المقاومة والحد من استهلاك المضادات الحيوية (Oliveira et al., 2018) .

## 2-1: الهدف من الدراسة

تهدف الدراسة الحالية إلى تحضير وتشخيص مركب نانوي و تقييم تأثير المعاملة بالجزيئات النانوية ( Nanoparticles ) المحملة بعلاج الميثوتركسات وتأثيرها على بعض المعايير المناعية في ذكور الجرذ الأبيض ونظرا للأثار الجانبية للعلاج وقلة البحوث التي تتناول تأثير المواد النانوية المستعملة في معاملة الاحياء المجهرية وللتقليل من الاضرار التي تحدثها هذه المواد إذ أظهرت العديد من الدراسات أنها تسبب اضطراب في بعض معايير الدم الوظيفية ووظائف الكبد والكلى سيتم دراسة تأثير المادة النانوية المحضرة على تثبيط نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* ، إذ تتحقق الدراسة الحالية عن طريق المحاور التالية:

- 1 تحضير وتشخيص المركب النانوي .
- 2 استحثاث التهاب المفاصل الرثوي بواسطة ( CFA ) Complete Freund's Adjuvant بحقن 0.1 مل من المادة بأخمص القدم اليمنى لذكور الجرذان الابيض.
- 3 تجريع الحيوانات فمويا بالمركب النانوي المحضر والمحمل بعلاج الميثوتركسات MTX .
- 4 مقارنة المعاملة بعلاج MTX الحر ومستخلص القرفة الحر والمركب النانوي الحر ومستخلص القرفة المضاف اليه علاج MTX والمركب النانوي المحمل بالعلاج MTX.
- 5 دراسة تأثير المركب النانوي على تركيز الساييتوكينات IL-6 و IL-1 $\beta$  و IL-8 .
- 6 دراسة تأثير المعاملة بالمركب المحضر على تثبيط نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*.

# الفصل الثاني

استعراض المراجع

## استعراض المراجع Literature Review

## 1-2- التهاب المفاصل (RA) Rheumatoid Arthritis

## 1-1-2- لمحة تاريخية History

سبب التهاب المفاصل الروماتويدي لا يزال غير مفهوم جيدًا وقد يتضمن مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية والعشوائية ، و يمكن الحصول على أدلة على مسببات المرض عن طريق النظر في تطوره أثناء تطور الحضارة البشرية من منظور تاريخي جاء الدليل على وجود التهاب المفاصل الروماتويدي في عصور ومواقع مختلفة من تحليلات النصوص القديمة ، في عام 1928 تم التعرف على مريض مصاب بالتهاب المفاصل من قبل Philip S Hench في الولايات المتحدة الأمريكية ، وفي عام 1932 تم تشكيل اللجنة الدولية للروماتيزم و أصبحت فيما بعد جمعية الأمريكية للروماتيزم ثم الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) (Sanmartí *et al.*, 2021) American College of Rheumatology

وفي عام 1940 تم تطوير السلفاسالازين sulphasalazine كمضاد للالتهابات ولا يزال يشكل جزءًا من DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) ، وفي عام 1949 أظهر فيليب هينش وإدوارد كيندال لأول مرة الاستخدام الناجح للكورتيزون cortisone في أمراض المناعة الذاتية بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي (Worboys & Toon, 2019) ، في عام 1957 استخدم باجوال الكلوروكين chloroquine و لا يزال هيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine جزءًا من DMARDs (Dima *et al.*, 2021).

تم تصنيع الميثوتريكسات Methotrexate لأول مرة في الخمسينيات من القرن الماضي كمضاد لعلاج اللوكيميا لم يتم اكتشاف دور الميثوتريكسات في التهاب المفاصل الروماتويدي حتى عام 1980 و لا يزال يشكل جزءًا من DMARDs (Buer, 2015) ، وثبت أن Tofacitinib فعال في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي وتمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2012 م (Aggarwal & Abraham, 2016).

## 2-1-2- وبائية التهاب المفاصل Epidemic of Rheumatoid Arthritis

ينتشر التهاب المفاصل في أنحاء العالم جميعاً ويختلف معدل حدوثه بين المناطق والسكان إذ يعد من أهم الأمراض الخطرة والاكثُر إصابة نسبة انتشاره في العراق بلغت 1% ويرتبط التهاب المفاصل أيضاً بعادات نمط الحياة إذ يكون شبه معدوم في سكان الريف في نيجيريا أما في جنوب افريقيا فقد كان منخفضاً بين الاشخاص الذين يعيشون في بيئاتهم الريفية التقليدية لكن عندما هاجرت هذه المجموعة من الناس إلى المدن الصناعية هذا التغيير زاد من انتشار التهاب المفاصل مما يشير إلى ارتباط التهاب المفاصل بعادات نمط الحياة في المناطق الصناعية ، وأن الأمريكيون الأفارقة من أصل افريقي والأشخاص ذو الدخل المنخفض الأعلى تعرضاً للإصابة بالتهاب من الأشخاص ذوي التعليم العالي (Eiset & Wejse, 2017; Usenbo et al., 2015).

في امريكا الشمالية كان معدل الإصابة في التهاب المفاصل مرتفعاً (5%) من عامة السكان (Pabón-Porras et al., 2019) ،ويقدر انتشار المرض في اوربا ما بين 0.5-1.0% وفي دراسة حديثة من جنوب السويد كان الانتشار الاجمالي للمرض 0.6% (Ramström & Wikmans, 2014).

## 2-1-3- العلامات والأعراض Signs and Symptom

تتطور أعراض التهاب المفاصل تدريجياً غالباً ما تظهر الأعراض في المفاصل الصغيرة ، مثل الأصابع و أصابع القدم ، على الرغم من إمكانية إصابة الكتفين والركبتين مبكراً ، وتيبس العضلات يمكن أن يكون سمة بارزة في وقت مبكر تشمل أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي:-

- تصلب في الصباح الذي يستمر لمدة ساعة على الأقل.
- آلام المفاصل المصحوبة بحرارة وانتفاخ .
- وتيبس المفصل بعد الراحة ومجال محدود للحركة في المفاصل المصابة.
- إرهاق وألم في الصدر.
- يؤدي قلة الشهية إلى فقدان الوزن والضعف وآلام العضلات.
- حمى منخفضة .

يمكن أن يتسبب التهاب الأوعية الدموية الصغيرة في حدوث عقيدات صغيرة تحت الجلد ، ولكنها بشكل عام غير مؤلمة، وعلى شكل عقيدات تحت الجلد خاصة عند نقاط الضغط مثل الكوع في الأفراد المصابين بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي (Chaudhari et al., 2014) ، وتتواجد على البني حول المفصالية والسطوح الباسطة وغيرها من المناطق التي تتعرض للضغط الميكانيكي لكنها في حالات نادرة قد تظهر في أي مكان كمؤخرة الرأس ، وأوتار اليد و الحاجز الأنفي و الحبال الصوتية ، والرتنين وهي تظهر عند حوالي 30 % من المرضى (Pratt et al., 2021).

تشمل المظاهر المتأخرة لالتهاب الغشاء المفصلي المستمر الذي لا يتم علاجه بشكل كاف مما يؤدي إلى تلف المفاصل و تشوهها، وانخفاض نطاق الحركة والخلع ، وتمزق الأوتار هذا يؤدي إلى فقدان الوظيفة والإعاقة المفاصل في اليدين وظهور شكل عنق البجعة فيها وتشوه الإبهام ( الشكل 1-2) وتشوهات أصابع القدم و تؤدي نقاط الضغط غير الطبيعية عند المشي تقرحات في بعض الأحيان أسفل رؤوس مشط القدم أو فوق أصابع القدم المكشوفة وقد يصيب التهاب المفاصل الرثياني RA اعضاء أخرى مثل الرتتين والقلب و الكلى و الجهاز العصبي (Yunt & Solomon, 2015) .



الشكل (1-2) يوضح الالتهاب في اليدين والمعصمين (Yunt & Solomon, 2015)

#### 4-1-2- تشخيص التهاب المفاصل Rheumatoid Arthritis Diagnosis

يتم تشخيص التهاب المفاصل RA اعتماداً على وجود علامات وأعراض فضلاً عن وجود حالات التهابية مرافقة لهذا المرض والتي تكون مشابهة لأعراض وعلامات أمراض أخرى مما يؤدي إلى صعوبة التشخيص (Aletaha et al., 2010) ، و يمكن أن يشخص عن طريق الفحوصات التالية :

- الفحوصات العامة General examination
- معلومات عن تاريخ العائلة لالتهاب المفاصل.

- اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى .
- الفحص البدني التفصيلي ويتمثل بفحص المفاصل المصابة ما يقارب (66-68) من الأماكن مثل اليدين والركبتين والاطراف العلوية (Combe et al., 2017) .
- **الفحوصات المختبرية Laboratory Tests**
- بروتين سي التفاعلي (C-Reactive Protein (CRP) .
- معدل ترسيب كريات الدم (Erythrocytes Sedimentation ( ESR) .
- العامل الرثياني (Rheumatoid Factor (RF) .
- تحليل السائل الزليلي Analysis Synovial fluid .
- تعداد الدم (Palosuo et al., 2003) Blood Count .

## 5-1-2- تركيب المفصل Joint Structure

المفاصل هي تراكيب تتكون نتيجة التقاء عظمين متقابلين أو هي نقطة التقاء عظمين متقابلين وتختلف حسب موقعها والوظيفة التي تقوم بها المفاصل إلى عدة أنواع (Isabirye et al., 2012):

### أولاً: المفاصل عديمة الحركة (مفاصل ليفية التشابك) Synathrosis :

وهي تشمل المفاصل الليفية والمفاصل الغضروفية الأولية المفاصل الليفية وهذا النوع من المفاصل لا يوجد له تجويف بين العظام ولكن توجد ألياف أو نسيج ليفي المفاصل الغضروفية الأولية وهي أيضا لا تجويف لها ويربطها صفيحة غضروفية وهي توجد بين أجزاء العظم الواحد وأيضا بين عظام الجمجمة (Liu et al., 2021) .

### ثانياً: المفاصل محدودة الحركة (المفاصل الارتفاقية) Amphiarthrosis :

وهي تعرف بالمفاصل الغضروفية الثانوية أو الغضروفية الليفية المتقابلة ، وفيها تتصل العظام المنفصلة مع بعضها البعض بواسطة قرص ليفي غضروفي وأربطة خارجية ويوجد هذا النوع في الجسم على امتداد الخط المتوسط ويمثله المفصل الارتفاق العاني والمفاصل بين اجسام الفقرات (Sophia Fox et al., 2009).

### ثالثاً : المفاصل واسعة الحركة الزلالية Synovial Joints :

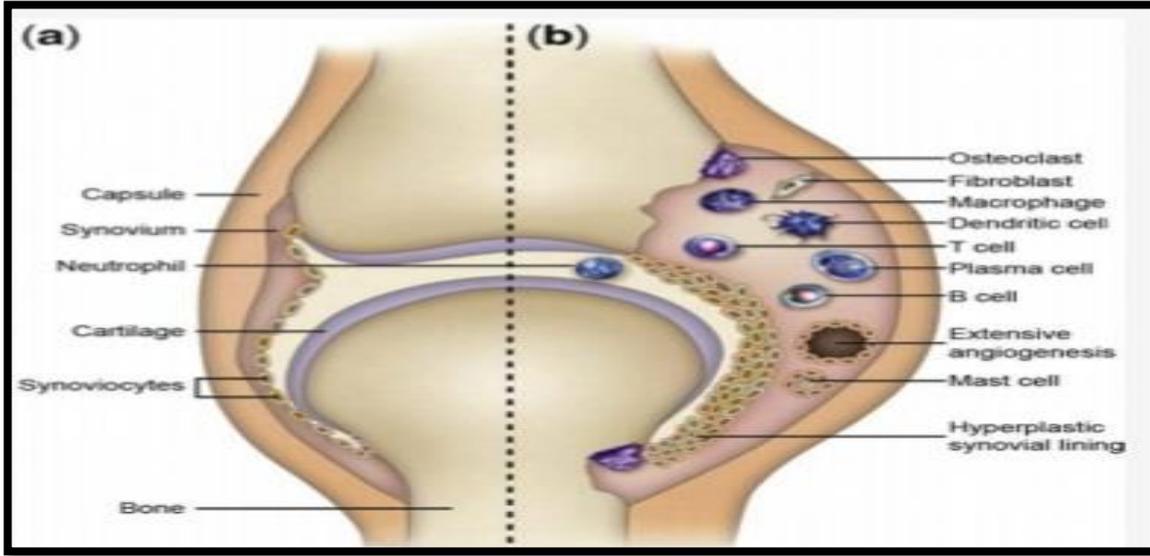
وتعرف بالمفاصل الزلالية وتمتاز بحركتها الواسعة المدى وتتمثل بمفاصل الطرفين العلوي والسفلي وتمتاز بعدة صفات منها أنها توجد فيها تجاويف نهايتا عظام (أي بدآيه عظم ونهاية عظم آخر) و يبطن المنطقة الليفية غشاء مفصلي يعرف الغشاء الزليلي Synovial membrane يتألف من طبقتين يحيط بالمفصل بصورة كاملة يفرز سائلا يعرف بالسائل الزليلي Synovial Fluid هو سائل اصفر زيتي غني بالحامض الهيلوروني hyaluronic acid يساعد في عملية التزيت والانزلاق الذي يعمل على سهولة الحركة يغطي الأسطح المفصالية طبقة من الغضروف المفصلي Synovial cartilage يتكون من طبقة من نسيج رابط ابيض يغطي رؤوس العظام والمفاصل المتحركة وتتلائم الأسطح المفصالية مع بعضها من حيث الشكل وأحيانا يوجد قرص غضروفي داخل المفصل للمحافظة على هذا التلائم أثناء الحركة، وأحيانا تحتوي المفاصل فضلاً عن الأقراص الغضروفية المذكورة أربطة تزيد من قوة المفاصل ويوجد حول بعض المفاصل كيس زلالي صغير يعمل هذا الكيس كوسادة تمنع الاحتكاك بين العظام والعضلات المجاورة وبعض هذه الأكياس تتصل بالتجويف المفصلي (Pitta Kruize et al., 2021;Kung et al., 2015).

## 2-1-6- فسلجه المرض Pathophysiology

يبدأ المرض بأصابة الغشاء الزليلي الذي يغطي معظم السطوح المفصالية في الجسم إذ يكون هذا الغشاء في الحالة الطبيعية من طبقة رقيقة من النسيج الضام المكون من نوعين من الخلايا البالعة:

- النوع الاول Type A synoviocytes (macrophage like synoviocytes) :تقوم بوظيفة البلعمة كالخلايا البالعة (McGonagle et al., 2007).
- النوع الثاني هي خلايا شبيهة بالخلايا مولدات الليف Type B synoviocytes (fibroblastlike synoviocytes) (Rosa et al., 2018 ;Luria & Chu, 2014)، وهذه الخلايا مسؤولة عن انتاج مكونات الخارج خلوي كالكولاجين وحمض الهيلورونيك والجزئيات الأخرى التي تسهل عملية انزلاق السطوح المفصالية على بعضها البعض وتحميها من التآكل وتعد الخلايا من النمط الثاني هي اكثر الخلايا التي تسبب تلف المفصل إذ تمتلك بعض الخواص الشبيهة بالخلايا الورمية تمكنها من غزو الأنسجة المجاورة وتكون كثافة الأوعية الدموية أعلى في الغشاء الزليلي للمرضى الذين يعانون من RA عنها في الغشاء الزليلي الصحي (Wu et al., 2020) ، يبدأ المرض عن طريق دخول الخلايا وحيدة النواة والبلاعم والخلايا للمفاوية البائية والتائية وتكون الخلايا التائية الغالبة CD4 Tcell والخلايا البلازمية والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المتغصنة شكل (2-2) وتسبب السيتوكينات الالتهابية الوسيطة تكاثرا في الخلايا الزليلية التي تبطن الغشاء الزليلي وبذلك يصبح الغشاء الزليلي الملتهب اكثر سمكا ويبدو

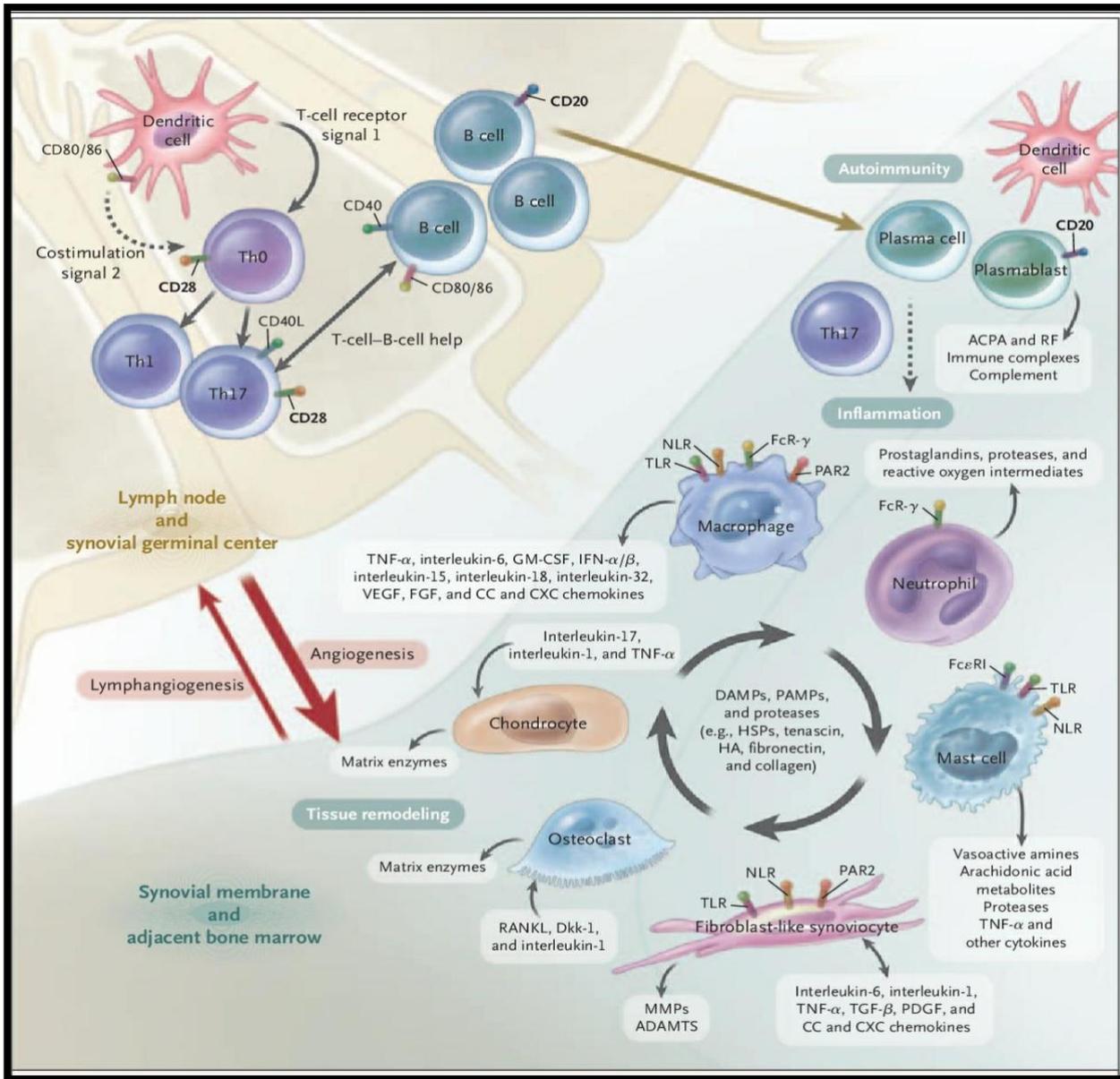
متوذيما ويحدث تكاثر في الأوعية الدموية وتظهر نواتي زليلية وهذا ما يسمى pannus وهو بدوره يغزو العظم المجاور والغضاريف والأربطة ويسبب تلف المفصل (Firestein, 2003) ، وربما يتشكل نسيج ندبي يربط العظام ويمكن أن تتعظم هذه الندبة حيث يتم تجميد المفصل وتشوّهه وان الهياكل المحيطة بالمفصل الملتهب مثل أغلفة الأوتار غالبًا ما تشارك في دعم تشوهات المفاصل أيضا (Merolla et al., 2015).



الشكل (2-2) يوضح المفصل a -مفصل سليم ، b- مفصل في حال الإصابة بال RA (Turgeon, 2018)

كما أن العامل المنخر الورمي (TNF (Tumor Necrosis Factor يسهم في إحداث التآكلات في العظام عن طريق زيادة عدد الخلايا الهادمة للعظم ونقصان عدد الخلايا البائية للعظم عند بدء المرض تقوم الخلايا المناعية وبالأخص الخلايا المتغصنة dendritic cells بإفراز الانترلوكينات (IL-15, IL-18, IL-12, IL-23) مؤدي ذلك إلى تحول الخلايا التائية إلى خلايا تائية مساعدة TH1 و TH17 التي تعد النمط الخلوي الأهم في الآلية الامراضية حيث تقوم الخلايا التائية المساعدة من النمط T-Helper17 (TH17) بآنتاج الانترلوكين (IL-17) الذي يعمل على تصعيد الالتهاب في وزيادة ارتشاح الوحيدات والخلايا المناعية (Wang et al., 2022 ; Yang & Liu, 2021) ، وتنشيط الخلايا للمفاوية التائية التي تؤدي إلى تطوير المناعة الذاتية ، وإن التهاب الأنسجة الحاصل يزيد من نفوذية الأوعية الدموية وبالتالي يسمح بتدفق أكثر للخلايا الالتهابية والأضداد في السائل الزليلي ، ونتيجة هذه العملية الالتهابية تتلف الخلايا الغضروفية والكولاجين ضمن المفصل كما أن السائل الزليلي لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني يكون غني بالعدلات والتي لها دور في تحطيم الغضروف (Trela et al., 2019) ، وأيضا يتم فرز السيتوكينات بكثرة و الزيادة الحاصلة في إنتاج السيتوكينات المؤيدة مثل IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$

والسيتوكينات المضادة للالتهابات متمثلة IL-10, IL-4, IL-13 تؤدي إلى حدوث خلل في التوازن مما يؤدي إلى حدوث التهاب المفاصل الرثياني RA شكل (2-3) و أما خلايا TH17 تعمل على حث خلايا الارومة الليفية الزليلية fibroblastlike synoviocytes على انتاج الانزيمات كإنزيمات Matrix metalloproteinase (MMP) التي تقوم بإتلاف الغضاريف فضلاً عن انتاج المزيد من عامل النخر الورمي TNF-α و IL-1β و IL-20 التي تؤدي إلى زيادة تلف المفصل وتطور التأثيرات الجهازية للمرض كإنتاج الجسم لبروتينات الطور الحاد مثل CRP(C-reactive protein) و فقر الدم وهشاشة العظام (Makuch et al., 2021 ; Fang et al., 2020).



الشكل (2-3) يوضح الآلية المناعية للأمراضية لالتهاب المفاصل (McInnes & Schett, 2011)

## 2-1-7-1-2- عوامل الخطورة لمرض التهاب المفاصل Risk Factor for Rheumatoid Arthritis

### 2-1-7-1-2- عوامل الخطر الجينية Genetic Risk Factor

تم تحديد مكون وراثي في مسببات التهاب المفاصل الروماتويدي منذ عدة عقود عندما أظهرت الدراسات ارتفاع وتيرة التهاب المفاصل الروماتويدي في أقارب الدرجة الأولى للمرضى مع التهاب المفاصل الروماتويدي (Wahlin, 2019) , وقد بينت الدراسات أن معدلات الإصابة لدى التوائم Monozygotic تزداد ما بين (12-15%) بينما في التوائم Dizygotic تكون 4% (Abbasi et al., 2017)

### 2-2-7-1-2- عوامل الخطر المتعلقة بالجنس والهرمونات Risk Factor Related to Sex and Hormones

تتأثر النساء بالتهاب المفاصل الروماتويدي أكثر من الرجال بمعدل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف (Nilsson et al., 2021)، وتتدخل العوامل الهرمونية في التهاب المفاصل الرثوي وذلك بالاعتماد على العديد من الملاحظات السريرية، وتعمل موانع الحمل على تأخير ظهور التهاب المفاصل وتنقص من حدته ، ومن أهم المضاعفات عند مرضى التهاب المفاصل هو هشاشة العظام وهو من المضاعفات الصامتة "silent" لالتهاب المفاصل مما يزيد من خطر الإصابة بالكسور والوفيات بشكل عام خاصة في مدة ما بعد انقطاع الطمث عند النساء (Uzunel et al., 2021).

### 2-3-7-1-2- العوامل البيئية Environmental Factor

تضفي العوامل البيئية حساسية كبيرة في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي هذه العوامل تصنف على أنها عوامل بيئية إقليمية بما في ذلك الجغرافيا والمناخ والحالة الاجتماعية والثقافية العوامل البيئية، مثل نمط الحياة والتدخين وعادات الأكل مثل شرب القهوة فضلاً عن النقص الذي يحدث في فيتامينات الجسم واختلال الهرمونات أن جميع هذه العوامل تكون خارج الجسم ولا أساس وراثي لها لذلك سميت بالعوامل غير الوراثة المضيئة (Host Non genetic factor) (Deane & Holers, 2019) يزداد خطر الإصابة بـ RA ضعفاً لدى المدخنين مقارنة بغير المدخنين بعض عوامل الخطر البيئية الأخرى هي الحالة الاجتماعية والاقتصادية السيئة والمستوى التعليمي، والسمنة و تناول كميات كبيرة من

الصوديوم وكذلك التعرض المهني للغبار المعدني والمبيدات الحشرية والمنسوجات (Källberg *et al.*, 2011).

## 2-1-8-العلاج الدوائي لالتهاب المفاصل Pharmacologic Therapy

### 2-1-8-1- العلاج الكيميائي Chemotherapy

يتم استخدام عدة فئات من الأدوية لعلاج RA مثل مضادات الالتهاب غير سترودية Non-steroidal anti-inflammatory ومثبطات المناعة الستيرويدية القشرية Corticosteroid أو العوامل البيولوجية إن استخدام المضادات الستيرويدية (NSAID) المدعمة بهرمون الستيرويد تظل الاستراتيجية الرئيسية الموصى للعلاج تقوم هذه الأدوية بقمع الالتهاب بشكل عابر وتخفف من حدته إن العلاج طويل الأمد بالمضادات الالتهاب غير الستيرويدية يؤدي إلى آثار جانبية مثل قرحة الجهاز الهضمي والكلية (Bermas, 2014), ولها خصائص مسكنة ومضادة للالتهابات لكن لا تغير مسار المرض أو تمنع دمار المفصل وبالتالي لا ينبغي استخدامها كوحدة علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، وأما الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لطبيعة المرض (DMARDs) diseases modifying Anti-arthritic (drugs) إنها تقلل الالتهاب والألم وتقلل من تلف الأنسجة وتبطئ المرض و يطلق عليهم مثبطات المناعة أو الأدوية المعدلة للمناعة لأن هذه الأدوية تكبح أو تغير طريقة جهاز المناعي، وتشمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لطبيعة المرض أميثوبترين (Amethopterin) سابقاً (Nogueira *et al.*, 2018), وهو مضاد للأبيض يستخدم في علاج بعض أمراض الأورام، والتهاب المفاصل الروماتويدي عند البالغين والميثوتريكسات (MTX) هو أكثر DMARD استخداماً في التهاب المفاصل الروماتويدي مع سمية أقل وتحمل أفضل من غيره يصنف دوائياً على أنه مضاد للأبيض بسبب تأثيره العدائي على استقلاب حمض الفوليك (folic acid) و يمنع فرط الالتهاب عن طريق قمع السيتوكينات المنشطة للالتهابات، مما يمنع دخول الكريات البيض إلى الأنسجة وتحفيز إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهابات (Zarrin & Bao, 2021).

الميثوتريكسات هو عامل علاجي كيميائي يمكن أن يكون لها عواقب وخيمة بما في ذلك الغثيان والقيء والتهاب الملتحمة، والتهاب المعدة، و ضعف وظائف الكبد وحساسية للضوء وزيادة في إنزيمات الكبد وانخفاض الهيموجلوبين والصفائح الدموية يتم إعطاء MTX بشكل عام أسبوعياً عن طريق أقراص تؤخذ عن طريق الفم ولكن يمكن إعطاؤها تحت الجلد (أو عضلياً) عندما تكون الاستجابة غير كافية أو يتم إضافة الأدوية المساعدة مثل البيولوجية معه (Carlos & Robledillo, 2021)، وأما العلاجات

الاحداث البيولوجية المعدلة لطبيعة المرض التي تستهدف المرض بشكل أفضل تتكون من بروتينات مثل إنفليكسيماب هو مستقبل مُصنَّع لـ TNF $\alpha$  (هو سيتوكين يلعب دورًا مهمًا في التوسط في التهاب المفاصل) ويتم إعطاء إنفليكسيماب عن طريق الوريد (Huang et al., 2021).

## 2-8-1-2- العلاج بالطب البديل Alternative Medicine Therapy

ان استخدام العديد من الأدوية لعلاج التهاب المفاصل له آثار جانبية غير مرغوب بها تشمل قرحة المعدة والفشل الكلوي والسكتات الدماغية وغيرها من الآثار السلبية التي تنتج من الادوية الكيميائية ، مما قاد إلى البحث عن خيارات علاجية أخرى اكثر فعالية مع اثار جانبية قليلة و هو العودة إلى الطب البديل أو الطبيعي ، و من المعروف إن العديد من الادوية الحديثة نشأت من مصادر طبيعية (Al-Saeed, 2011).

كان النبات يستخدم تقليديا في التئام الجروح والحمى والألم والوذمة أو الاضطرابات الروماتيزمية وتقدم مجال أبحاث التهاب المفاصل أضعافا مضاعفة نحو العلاجات العشبية التي كانت تعتبر آمنة وفعالة في جميع أنواع الآلام المزمنة المرتبط بالتهاب المفاصل. المنتجات الطبيعية من النباتات والحيوان والمعادن كانت أساس علاج المرض الذي يصيب الإنسان يقدر اليوم أن حوالي 80 ٪ من الناس في التنمية البلدان لا تزال تعتمد على الطب التقليدي القائم إلى حد كبير على أنواع النباتات والحيوانات لصحتهم الأولية ، وأصبح استخدام الأدوية العشبية شائعًا هناك أكثر 1.5 مليون ممارس للنظام الطبي التقليدي استخدام النباتات الطبية في الوقاية و التطبيقات العلاجية (Shedoeva et al., 2019) ، وقد وجد ان القرفة تحتوي على مواد فعالة والتي يمكنها تعديل التعبير عن الإشارات المؤيدة للالتهابات بشكل واضح وتشمل الفلافونويد Cinnamaldehyde flavonoids ، سينامالديهيد والبوليفينول polyphenols التي تم اختباره لعلاج التهاب المفاصل (Zahra & Akbar, 2014).

## 2-2- النباتات الطبية Medicinal plants

يُعدى النبات المستخدم طبيًا بالنبات الطبي Medicinal plant إذ يحتوي على مكونات فعالة قد تكون مادة أو أكثر موجودة في أحد أجزائها أو جميع العناصر لكن بعد استخراجها في صورة خام، يختلف تأثيره على الكائنات الحية وتختلف نسبته باختلاف أجزاء النبات التي تحتوي عليه في جزء خاص من النبات يكون مصدرًا لأحد المواد الفعالة ويتم جمعه للاستخدام الاقتصادي وتجدر الإشارة إلى أن تركيز المواد الفعالة يتأثر بعمر النبات والوقت خلال اليوم الذي تم فيه جمع أجزاء النبات ، و تختلف النباتات بعضها مفيد ومغذي، وبعضها سام وقاتل، ولكن عند تناولها بكميات مناسبة وتحت إشراف

المختصين، وقد يكون لهذه المواد السامة وغير السامة تأثيرات علاجية كثيرة (Mahomoodally, 2013).

قام العلماء في الآونة الأخيرة إلى اللجوء لإجراء أبحاث على النباتات للحصول على علاجات طبيعية لتقوية المناعة ولتقليل من الأخطار الناجمة عن الإفراط في استخدام المضادات الحيوية وما فيها من زيادة مقاومة الميكروبات لهذه المضادات المستخدمة بصورة مستمرة إن النباتات لها القدرة على تصنيع مركبات كنواتج أيضية ثانوية تتواجد في البذور والأوراق أو في الجذور ، ومن هذه المركبات ما يكون لها دور من الناحية الطبية لعديد من العلماء أشاروا في دراساتهم لأهم الأدوار التي لعبتها و تلعبها مستقبلا المستخلصات النباتية في معالجة الأمراض و مكافحة الميكروبات (Khameneh et al., 2019).

تم استخدام النباتات الطبية عبر التاريخ والعديد منها معترف به الآن على نطاق واسع من حيث فعاليتها وسلامتها في العديد من البلدان إذ يوجد أكثر من 100 قانون تنظم طب الأعشاب تم استخدام الاعشاب بشكل شائع في الصين منذ ما يقرب من 2000 عام لقد شهد المعالجون بالأعشاب (عشابون ) Herbalist منذ مدة طويلة نجاح النباتات الطبية في علاج العديد من الأمراض ، الأمر الذي زاد الاعتقاد بأن "الصيدلية الخضراء" يمكن أن تكون آمنة وأقل تكلفة من الأدوية الصيدلانية ذات الآثار الجانبية الأقل وأصبح الأطباء أكثر تقبلاً للعلاج بالأعشاب (Sharifi-Rad et al., 2017).

## 2-2-1- الوصف العام لنبات القرفة General Description of the Cinnamon Plant

تعد القرفة من الأشجار المعمرة ودائمة الخضرة وهي أحد أفراد عائلة Lauracea تحتوي على حوالي 250 نوعا في جميع انحاء العالم ومعظمها موزعة في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية في اسيا يوجد نوعان أكثر شيوعا هما القرفة السيلانية (*Cinnamomum zeylanicum*) والقرفة الصينية (*Cinnamomum cassia*) على الرغم من أنهم ينتمون إلى نفس الجنس لكنها تظهر خصائص فيزيائية وكيميائية مختلفة وتكون شجرة القرفة ذات حجم صغير ومتعددة الفروع يصل ارتفاعها من عشرة إلى أربعين متر ساقها منتصبه تعلقو 3 - 5 أمتار، وأوراقها تتخذ شكل قلب متعاقبة مركبة و داكنة اللون وذات رائحة عطرية تكون أزهارها صفراء اللون صغيرة وكثيرة وثمارها عنبية سمراء تشبه القرنفل اللون طولها ( 1 سم ) يكون لحاء شجرة القرفة سميكا أو بنيًا فاتحًا أو غامقًا و أثناء عملية التجفيف يتقلص اللحاء ويأخذ شكلاً أسطوانيًا ملفوفًا و أصلها يعود لسريلانكا حيث تزرع في ظل ظروف متفاوتة من ظروف شبه جافة إلى منطقة رطبة و درجة الحرارة المثلى لزراعة القرفة ما بين

20-30 درجة مئوية وهطول الأمطار بين 1250 إلى 2500 ملم وكذلك تزرع في الأجزاء الجنوبية للهند وتزرع اليوم على نطاق واسع في جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية والهند الغربية ، وكانت تستخدم في مصر القديمة ليس فقط كمشروبات منكهة و في الطب ولكن أيضا كعامل تحنيط إذ كانت غالية للغاية لدرجة عدت أعلى من الذهب (Arora et al., 2021)، ومن خواص القرفة انها منبهة ومدفئة ، طاردة للريح ومضادة للتشنج ومبيدة للحشرات و الطفيليات وموسعة للأوعية الدموية ومفيدة لاضطرابات القلب وموانعة لتخثر الدم (Narath et al., 2021) .

### 2-2-2- الاسم العلمي The Scientific Name

تعرف القرفة بعدة أسماء منها الدار صيني ، وتعرف في اللغة الفرعونية بـ (قاد) ويطلق عليها علماء التغذية اسم صديق الجهاز الهضمي وتسمى أيضا "القرفة الحقيقية" (Abbaszadegan et al., 2016)

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Viridiplantae

Phylum :Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Super order: Magnoliana

Order: Laurales

Family: Lauraceae

Genus: Cinnamomum Schaeff

Species: *Cinnamomum Zeylanicum* (Gauthami et al., 2015).

### 2-2-3- التركيب الكيميائي للنبات The Chemical Composition of the Plant

المكونات الكيميائية الرئيسية الموجودة في القرفة الحقيقية تختلف باختلاف أجزاء النبات الموجودة فيها ، والأصل الجغرافي وطرق الاستخراج والتجفيف ، ويستخرج زيت القرفة من أوراق أو لحاء شجرة القرفة و يتفاوت التركيب الكيميائي للزيت المستخرج إلى حد كبير على نوع الجزء المستخرج

منه الزيت تحوي الزيوت العطرية المصنوعة من أوراق القرفة واللحاء على سينامالديهيد cinnamaldehyde والأوجينول eugenol لكن زيت الأوراق يحتوي على مستويات أعلى من الأوجينول وزيت اللحاء يحتوي على مستويات أعلى من سينامالديهيد cinnamaldehyde كلاهما يحتوي على كميات ضئيلة من 43 مركبًا كيميائيًا آخر (Suriyagoda et al., 2021).

الدهايد القرفة المعروف باسم (3-Phenyl-2-propenal) cinnamaldehyde تتراوح نسبته في القرفة السيلانية (60-75%) ويرجع الطعم الحار للقرفة له الذي له أكثر التأثيرات الدوائية وهو مسكن ويخفض ضغط الدم والحمى ويكون ذو لون أصفر باهت ويدخل في تركيب مجموعة من المنتجات بما في ذلك المخبوزات والحلويات والمشروبات و أيضا في معاجين الأسنان والعلكة (Tafzi, 2020).

مركب يوجينول eugenol يكون اكثر وفرة والذي يعزى إليه التأثير المهدئ ويمتاز بانه سائل زيتي صافٍ إلى أصفر شاحب يُستخرج من بعض الزيوت الأساسية خاصة من زيت القرنفل والقرفة والريحان وورق الغار قابل للذوبان بشكل طفيف في الماء وقابل للذوبان في المذيبات العضوية وله رائحة تشبه القرنفل يستخدم الأوجينول في صناعة العطور و المنكهات وفي الطب كمطهر موضعي ومخدر ومركب لinalool و cinnamyl alcohol , cinnamyl acetate و Caryophyllene , vanillic، benzyl benzoate, caffeic،cinnamic acid كما تحتوي على تربينات ثلاثية وكذلك فأن القرفة تحتوي على مادة polyphenol والمشابهة في تأثيرها للأنسولين يكون لها تأثيرات مضادة لمرض السكر حيث يخفض نسبة السكر في الدم وضغط الدم و مستويات الكوليسترول في الدم ( Kouame et al., 2019; Pramod et al., 2010).

فضلاً عن وجود العديد من المكونات الكيميائية الثمينة مثل الفلافونويد ، والقلويدات والعفص و الكومارين والنشا و مركبات الصابونين المفيدة كعوامل منكهة ومضادات للميكروبات ومضادات الأكسدة (Shalihah et al., 2022) ، ويوضح الشكل (2-4) لحاء القرفة المستخدم في الدراسة .



الشكل (4-2) يوضح لحاء القرفة السيلانية *Cinnamomum Zeylanicum*

#### 4-2-2- التأثيرات الطبية لنبات القرفة Medicinal Effects of Cinnamon

يعد نبات القرفة عامل مهم جدا لدخوله في الكثير من صناعات الادوية والمستحضرات الصيدلانية لتأثيره الواسع ضد أنواع عديدة من البكتيريا والاعفان وتعد القرفة من النباتات الطبية المهمة كونها تحوي على بعض المواد ذات الفعالية المضادة للأحياء المجهرية إذ تظهر مكوناتها مثل الزيوت والمستخلصات نشاطاً مضاداً للميكروبات ضد العديد من البكتيريا والفطريات (Sarkic & Stappen, 2018) ، أحد المكونات النشطة بيولوجيا في القرفة هو سينامالديهيد وقد ثبت أنها تحتوي على نشاط مضاد لبكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام في التجارب المختبرية فيحين يمتلك ترانسسينامالديهيد *transcinnamaldehyde* اعلى مضادات الميكروبات مقارنة بالمكونات الأخرى للزيت تعمل هذه المكونات على تثبيط البكتيريا عن طريق تأثيرات على استشعار النصاب QS و تثبيط انقسام الخلايا وعملية تشكيل الغشاء الحيوي Biofilm وتؤثر على الغشاء البكتيري عن طريق تشتت ايون البوتاسيوم (K+) مما يؤدي إلى تلف الغشاء وانهيار حاجز نفاذية الخلية وبالتالي يعمل غشاء الخلية لإنتاج كتل وتجميع تلقائي ومن ثم موت الخلية (El Atki et al., 2019) .

التنام الجروح هو عملية منسقة للغاية تشمل العديد من أنواع الخلايا مثل الخلايا الكيراتينية والخلايا الليفية والخلايا البطانية يمتاز نبات القرفة بغناه بالزيوت العطرية والعفص سينامالديهيد والأوجينول والفلافونويد والفينول والقلويدات والتر بينات التي تثبط نمو الميكروبات وبالتالي فإن كل هذه الخصائص التي تمتاز بيها مستخلصات القرفة عززت التنام الجروح وتحفيز تكوين الاوعية وتنشيط الدورة الدموية عدة دراسات بينت أن نبات القرفة فعال في التنام الجروح وشفائها وتكمن هذه القدرة على الأرجح في القرفة لفعاليتها ضد الالتهابات وضد الأكسدة وضد الميكروبات وهذه الوظائف ترجع في الغالب إلى الزيت العطري الذي يحوي على الأوجينول *eugenol* و سينامالديهيد *Cinnamaldehyde* إذ بينت دراسة أن حضانة سينامالديهيد في المختبر مع الخلايا الليفية لجلد

الإنسان تحفز تكوين الكولاجين وأيضا سينامالديهيد يعمل على تحفيز تكاثر الخلايا البطانية البشرية في المختبر (Yuan et al., 2018 ; Daemi et al., 2019).

الالتهاب هو عملية فسيولوجية مرضية مهمة للكائن الحي والتي تحافظ على التوازن ومكافحة مسببات الأمراض وإصلاح الأنسجة التالفة التي تسببها الإصابات المختلفة مثل الصدمات أو العدوى أو الاستجابة المناعية ، يشمل الالتهاب إطلاق الهيستامين في العدلات ، والضامة والخلايا البدينة أما Nitric oxide (NO) له دور مهم في العملية الالتهابية و ضروري أيضا في الحفاظ على وظيفة الخلية على الرغم من أن NO من ناحية أخرى قادر على إحداث إصابة للخلية كجذر تفاعلي و أكسيد النيتريك (NO) هو جذر حر قصير العمر يتوسط العديد من العمليات البيولوجية تتمثل إحدى وظائف NO في تعزيز الأنشطة المضادة للجراثيم والأورام للخلايا الضامة المنشطة (Adebayo et al., 2015).

المركب الكيميائي الرئيسي للنشاط المضاد للالتهابات لنبات القرفة هو المركب سينامالديهيد هو المانع الفعال لنشاط المضاد للأوكسدة والالتهاب فضلاً عن ذلك يمنع سينامالديهيد الوسطاء المؤيدين للالتهابات مثل chemokines والإنترفيرون interferons والإنترلوكينات interleukins lymphokines ، كما ساهم كحول سيناميك Cinnamic alcohol (مركب متطاير آخر من نباتات القرفة) في دراسة أجريت على الفئران نشاطاً مضاداً للالتهابات وأيضاً أظهرت أسيتات سيناميل cinnamyl acetate عن تأثير هام مضاد للالتهابات على الضامة التي تم تحفيزها (Sharifi-Rad et al., 2021).

### 2-3-1- الجسيمات النانوية Nanoparticles

تراكيب يقل قطرها عن 100 نانو متر وهذا الأبعاد اعطتها خصائص مميزة بالاعتماد على الشكل المظهري والحجم والتركيب الكيميائي لها ، وتم تصنيع جسيمات النانو بالطرق الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية لكن الطرق الفيزيائية والكيميائية مكلفة وذات آثار سلبية بيئية وصحية فضلا عن كونها تحتاج إلى توفر ظروف خاصة من ضغط عالي وطاقة حرارية ومواد كيميائية ، لذلك يتم اللجوء إلى الطريقة البيولوجية التي تعد أسهل لكونها غير مكلفة وامنة وليس لها تأثير صحي أو بيئي (Tirumala et al., 2021).

من الجدير بالذكر أن جسيمات النانو يمكن أن تكون جسيمات طبيعية موجودة أصلا في الطبيعة مثل الياف السليلوز النانوية cellulose nanofibers وكذلك جسيمات السليكون ومركباته مثل Nano silicon carbide ، والبلاطين platinum والبلاديوم palladium وفي أغلب الحالات يتم معالجة

هذه الجسيمات لتصبح ملائمة للاختبارات العملية والتطبيقات الصناعية ، و كما يمكن الحصول على جسيمات النانو صناعية ومن أمثلتها جسيمات النانو من الذهب mangold والفضة Nano silver و النحاس والزنك جسيمات النانو أثبتت نشاطاً قوياً مضاداً للميكروبات ضد البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام (Shankar et al., 2014) .

تستخدم الجسيمات النانوية ذات الأساس المعدني النبيلة (NPs) على نطاق واسع في تطبيقات مثل المستحضرات الصيدلانية الحيوية و تطوير أشكال صيدلانية مبتكرة . وعند مقارنة الجسيمات النانوية بالأجسام العادية لفهم مدى صغر حجمها فمثلا شعر الإنسان أحد المواد الأكثر نحافة التي نراها أغلب الأوقات ،ويبلغ متوسط قطر الشعرة الواحدة من شعر الإنسان ما يقرب من 10000-60000 nm فيما تعرّف الجسيمات النانوية بأن قطرها يتراوح ما بين 1-100 nm ، ويمكننا أيضا مقارنة الجسيمات النانوية بجزيء واحد من جزيئات الماء. يمكن استخدام هذه المقارنة لتوضيح أن بعض الجسيمات النانوية ليست أكبر بكثير من مرگّب واحد ثلاثي الذرة يبلغ عرض جزيئات الماء حوالي 0.27 nm، في حين أن أصغر الجسيمات النانوية لا يزيد عرضها عن 1 nm هذا يعني أن بعض الجسيمات النانوية يمكن أن تكون أكبر من جزيء الماء الواحد ببضع مرات فقط ، وقطر خلية الدم الحمراء حوالي 7000 نانومتر والورق بسمك 75000 نانومتر ونصف قطر الحززون المزدوج للحمض النووي 1 نانومتر (Barhoum et al., 2022) .

### 2-3-2- خصائص الجسيمات النانوية Nanoparticle Properties

تتغير خصائص المواد بشكل ملحوظ للغاية وفقاً لمكوناتها النانوية و المركبات التي تتكون من جسيمات بحجم النانو سواء كانت من المعادن أم مادة أخرى أقوى بكثير من نظيراتها في الحجم الأكبر وتمتاز الجسيمات النانوية NPs بعدة خصائص منها :

1. الخصائص الفيزيائية: تتأثر قيم درجة انصهار المادة بانخفاض أبعاد حبيباتها، درجة انصهار الذهب في حجمه الطبيعي والتي تصل إلى 1064 درجة تنخفض إلى 500 درجة بعد تقليص حباته إلى حوالي 1.35 نانومتر (Antoniammal & Arivuoli, 2012).
2. الخصائص البصرية: من الأمور المثيرة للاهتمام والدهشة أن لون الذهب الطبيعي – الأصفر الذهبي – يتغير إلى شفاف عندما تقل حبيباته إلى أقل من 20 نانومتر ، وتتغير ألوانه من الأخضر إلى البرتقالي ثم الأحمر مع تقليل أحجامها بشكل متزايد وتمكننا هذه الميزة من تصنيع شاشات فائقة الدقة

تتباين ونقاء الألوان مثل شاشات التلفاز وأجهزة الكمبيوتر والهواتف المحمولة الحديثة (Nath *et al.*, 2011).

**3.** الخصائص الكهربائية: يؤدي تقليل حجم جزيئات المواد إلى أقل من 100 نانومتر إلى زيادة قدرتها على توصيل التيار الكهربائي ، مما يمكننا من استخدام هذه المواد في تصنيع أجهزة الاستشعار الدقيقة والرقائق الإلكترونية (Song *et al.*, 2022) .

**4.** الخصائص البيولوجية: زيادة قدرة المواد النانوية على اختراق الحواجز والموانع البيولوجية واختراقها وتحسين التلائم و التوافق البيولوجي ، مما يسهل إيصال الأدوية والعقاقير العلاجية إلى الجزء المصاب عن طريق الأغشية والأوعية الدموية (Patra *et al.*, 2018).

### 2-3-3- توصيل الدواء Drug Delivery

إن وصول كمية كبيرة من الأدوية إلى أعضاء الجسم غير المصابة يقلل من فعالية الدواء ويؤدي إلى حدوث آثار جانبية غير مرغوب فيها على سبيل المثال نجد أن الطرق التقليدية لعلاج السرطان مثل العلاج الكيميائي والإشعاعي تؤدي إلى آثار جانبية كبيرة ذات فعالية منخفضة في علاج هذا المرض وبالتالي يجب إيجاد طريقة لتوصيل الأدوية المضادة للسرطان إلى الأجزاء المصابة بدقة متناهية للحصول على أقصى فائدة ممكنة من الدواء (Navya *et al.*, 2019)، مما أدى إلى قيام العلماء بابتكار طرق حديثة ساهمت بتطور العلوم الطبية وذلك باستخدام تقنية النانو في توصيل الدواء وتعتمد هذه التقنية على تصنيع مواد دقيقة في حجم النانو لتحسين التوافر الحيوي للدواء (Bioavailability) الذي يعني وجود جزيئات الدواء في المكان المستهدف من الجسم حيث تعمل بأقصى فاعلية ومن ثم ينخفض معدل استهلاك الدواء وأعراضه الجانبية والتكلفة الإجمالية للعلاج ، كما أن أحد التطبيقات المهمة لتلك التقنية علاج السرطان باستخدام جزيئات الحديد أو الذهب التي تتراكم في الخلايا السرطانية وليس الخلايا الأخرى ، وتسبب موتها دون التأثير على الخلايا الطبيعية وتجنب أضرار العلاج الكيميائي والإشعاعي ، والتي لا تزال في مرحلة البحث وتمثل أملاً كبيراً في علاج آمن للسرطان ، تسمح هذه العلاجات النانوية والتشخيصات بفهم أعمق لطول عمر الإنسان و العلل البشرية التي تشمل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والاضطرابات الوراثية (Abd Elkodous *et al.*, 2021 ; Mudshinge *et al.*, 2011).

## 2-3-4- تقنية النانو في الطب Nanotechnology in Medicine

أهم مجالات تطبيق تقنية النانو هو طب النانو Nano medicine بل هو أعظم مجالات تطبيق تقنية النانو وذلك لارتباطه بحياة الإنسان وصحته إذ تقدم تقنية النانو طرقاً جديدة لنقلات الأدوية داخل جسم الإنسان ، والتي تكون قادرة على استهداف خلايا مختلفة في الجسم وكذلك مواجهة أكثر الأمراض فتناً بالبشر ، أما بالنسبة للتطبيق العملي لهذه التقنية فتمثل بالحساسات النانوية فيمكن زراعتها في المخ الإنسان لتمكين المصاب بالشلل الرباعي من الحركة والمشي، و هناك العديد من التطبيقات في مجال الرعاية الصحية وتصنيع الأجهزة الطبية النانوية وتشير الأبحاث إلى أنها ستظهر تقنيات إصلاح الخلايا الحية، وكذلك روابط الخلايا العصبية الإلكترونية النانوية سيحدث هذا ثورة حقيقية في عالم العلاج والأدوية عن طريق هذه التقنية يمكن تصوير خلايا الجسم بسهولة كما لو كنا نلتقط صورة عادية من الممكن أيضاً التحكم في هذه الخلايا وتشكيلها بأشكال مختلفة (Soares et al., 2018)، وصلت البحوث أعماقاً أكبر من أي وقت مضى في الابتكار والتقنية وأصبح مهندسو الأنسجة يتوجهون بشكل متزايد نحو مجالات جانبية بشكل خاص نحو الخلايا الجذعية stem cell وعلم الأحياء التطوري (Mitchell et al., 2021).

## 2-3-5- طرق التخليق للمواد النانوية Methods For The Synthesis Of Nanomaterials

### 2-3-5-1- طرق تخليق كيميائي Chemical Synthesis Methods

تتضمن العمليات الكيميائية لتخليق الاجسام النانوية :

- ترسيب البخار الكيميائي (التفاعلات في حالة البخار) : يدخل بخار المادة المراد تحضيرها مفاعل CVD (Chemical vapor deposition) ثم تختلط جزيئات المادة على سطح قاعدة عند درجة حرارة معينة وتتفاعل مع الغازات الأخرى لتشكيل شريط صلب على سطح القاعدة تستخدم هذه الطريقة لإنتاج مواد صلبة عالية الأداء وعالية النقاوة غالباً ما يكون لهذه العملية تطبيقات في مجال أشباه الموصلات وإنتاج الأغشية الرقيقة وإعداد الأنابيب النانوية الكربونية (Nikam et al., 2018).
- التفاعلات في وسط سائل: الماء أو السوائل العضوية هي الأكثر استخداماً ، ويتم تحضير المواد النانوية عن طريق تغيير ظروف التوازن الكيميائي الفيزيائي عن طريق تفاعلات الترسيب الكيميائي المزدوجة أو تحليل المياه للحصول على جزيئات كروية يمكن التحكم في أبعادها أو عن طريق الاستخدام

التقنيات sol gel (solution method) باستخدام محاليل غروانية في درجات حرارة منخفضة (Bokov et al., 2021).

### 2-5-3-2 طرق تخليق فيزيائي physical Synthesis Methods

يمكن تحضير الجسيمات النانوية الاصطناعية بطريقتين:

أولاً: طريقة التصغير (Top – down) (من أعلى إلى أسفل) :

وهي الطريقة التقليدية للحصول على مواد أفضل من المواد الكبيرة، حيث يتم تقسيم المادة الأصلية (الكبيرة) شيئاً فشيئاً حتى الوصول إلى المقياس النانوية. يتم استخدام عدة طرق لهذا الغرض، بما في ذلك الحفر الخفيف والقطع والكشط والطحن. في حالة الحصول على المواد النانوية، يتم إنفاق الكثير من الطاقة والوقت للحصول عليها، وبالتالي يسعى الباحثون إلى تطوير أجهزتهم وأدواتهم لرفع كفاءة هذه الأساليب، مما يسهل اقتناء الجسيمات النانوية (Barhoum et al., 2022).

ثانياً: الطريقة التصاعديّة (Bottom – up) :

وهي الطريقة الحديثة التي يمكن للعلماء عن طريقها بناء ذرات النانو أو المواد الجزيئية، وهذه الطريقة هي ثورة تقنية النانو حيث يمكن استخدام الذرات والجزيئات لبناء جزيئات أكبر مع الإمكانيات. التحكم في شكلها وخواصها عن طريق ميكروسكوبيات تقنية النانو مثل جهاز STM و AFM وكل هذه الجسيمات قد وجدت طريقها في التطبيقات العلمية والصناعية وفي المجالات كافة (Baig et al., 2021).

### 2-5-3-3 طرق تخليق اخضر Green synthesis methods

يتطور تصنيع المواد النانوية عن طريق استغلال نشاط بعض الميكروبات والنباتات، الطرق البيولوجية هي مناهج صديقة للبيئة حيث أن هذه الأساليب تقضي على استخدام المواد الكيميائية باهظة الثمن وتستهلك طاقة أقل ، وتنتج منتجات غير ضارة بالبيئة والمنتجات تعد الطرق المعتمدة على النباتات والمستخلصات النباتية أكثر فائدة من تلك التي تستخدم الخلايا والكائنات الحية الدقيقة أن تحويل أيونات المعادن إلى جزيئات نانوية باستخدام المستخلصات النباتية كان معروفاً بالفعل في عام 1900 م (Parsons et al., 2007).

عادةً ما تُستخدم الإنزيمات والجزيئات الحيوية الأخرى (مثل الحمض النووي و خيوط الأكتين) كمحفزات نمو NPs ، بينما تعمل الكائنات الحية (مثل الفطريات والبكتيريا والخلايا) كوحدات نشطة لإنتاج NPs ان أفضل ميزة هي قدرة التخليق الحيوي على تحسين الخصائص البيولوجية NPs والتوافر البيولوجي

والنشاط الحيوي ، والتوافق الحيوي وتقليل سميته ومع ذلك فإن العيب الرئيسي هو أن NPs الناتجة قد تفتقر إلى الاستقرار مقارنة بتلك التي تم الحصول عليها باستخدام الطرق الفيزيائية والكيميائية (Jeevanandam et al., 2016).

## 2-3-6- تشخيص وفحص المواد النانوية Diagnostics and Screening of Nanomaterials

لكي يتم فحص ودراسة ومعرفة خصائص المواد النانوية وتركيبها وتحديد سماتها التي تتميز بها ومعرفة ابعادها يتم ذلك عن طريق عدة مجاهر والتي من اهمها:

- 1-المجهر الماسح Scanning Microscope .
- المجهر النفقي الماسح (STM) Scanning Tunneling Microscope .
- مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscope
- مجهر القوة المغناطيسية Magnetic Force Microscope (Venkateshaiah et al., 2020)

### 2-المجاهر الضوئية Optical Microscopes

- مطياف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrophotometer
- المجهر الضوئي الماسح Scanning Light Microscope (Ersen et al., 2015)

### 3-المجاهر الإلكترونية Electron Microscopes

- المجهر الإلكتروني النافذ Transmission Electron Microscope (TEM)
- المجهر الإلكتروني الماسح Scanning Electron Microscope (SEM) (Mourdikoudis et al., 2018)

## 2-4- بكتريا الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*

تعد هذه البكتريا من مسببات الأمراض الانتهازية opportunistic pathogens وتنتمي إلى عائلة Pseudomonadaceae تمتاز هذه العائلة بكونها هوائية إجبارية وعديمة التخمر معظمهم يتحركون عن طريق وجود واحد أو اثنين من الأسواط flagella توجد هذه البكتيريا في كل مكان في جميع أنحاء العالم وتكون رمية ، وتوجد في التربة والمياه وفي بيئة رطبة والمستنقعات والمناطق

الساحلية والبحرية ومياه الأنهار ، و معظمهم من مسببات الأمراض للنباتات والحشرات والحيوانات هناك أنواع قليلة تسبب المرض للإنسان و أحد هذه الأنواع *Pseudomonas aeruginosa* لكنها نادرا ما تسبب المرض في الأفراد الأصحاء (Diggle & Whiteley, 2020), وهذه البكتريا ضارة بسبب قدرتها على تطور المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية (C. Silva et al., 2022).

تمتاز هذه البكتريا بأنها هوائية ، وغير بوجية ، و سالبة الجرام ، و تنتج اللون الأزرق والأخضر وأيضا البيوسيانين pyocyanin الذي يتحد مع pyoverdin و ينتج عنه لون أخضر فاتح و تنمو جيدا على الدم blood و MacConkey agars من الالتهابات التي تسببها التهاب الجريبات المكتسبة في حمامات السباحة المرتبطة بالرياضات المائية، و التهاب العظم بسبب ثقب جروح القدم والالتهابات المزمنة (Langendonk et al., 2021).

## 2-4-1- عوامل الضراوة Virulence

أهم عوامل الضراوة التي تمتلكها بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* هو احتوائها على الغشاء الخلوي Biofilm والشعيرات ، والإنزيمات لكل من الدهون والبروتين و الجيلاتين ، والليفين والحامض النووي DNA هذه العوامل هي التي تمكن البكتريا من الإستيطان في جسم المضيف مؤدية إلى الحالة المرضية و المقاومة للوسائل الدفاعية الخلوية وهناك شعيرات تمتلكها بكتريا *P. aeruginosa* تدعى ( Pili ) وهي تراكيب خيطية منتشرة على سطح الخلية الجرثومية مما يساعد الخلية من الإلتصاق و الإستيطان على سطح الأنسجة الطلائية للمضيف وتتكون هذه الشعيرات من بوليمر متجانس البناء ( Homopolemner ) على هيئة تركيب حلزوني لتكون أنبوا مجوف (Krisztina et al., 2021).

## 2-4-1-1- إنتاج الأنزيمات الحالة للبروتين Protease Production

تعمل هذه الانزيمات على اختراق الأنسجة مسببه تلفها وتنتج بكتريا *p.aeruginosa* عدة أنواع من هذه الانزيمات وتشمل Elastase A (Las A)،Elastase B ( Las B)،Alkaline protease تعمل هذه الانزيمات على تحليل الايلاستين في جدران الأوعية الدموية مما ينتج عنه نضوح مكونات الدم السائلة كالمصل والبلازما حيث تقوم البكتريا في استعمالها في النمو والتكاثر مما يعمل على تسهيل انتشار البكتريا داخل الجسم (Min & Yoon, 2020) , وتمتاز هذه الانزيمات بقدرتها على تفكيك مجموعة كبيرة من المواد الأساس مثل الكولاجين collagen ومولد الليفين Fibrinogen وبعض العناصر المناعية التابعة لمكونات نظام المتمم Complement Components System مما يؤدي إلى تلف

الانسجة الخلوية ، واكدت دراسات عديدة أن حدوث طفرات وراثية في الجينات المشفرة لهذا الانزيم يؤثر في ضراوة البكتيريا (S. T. Silva et al., 2021).

### 2-1-4-2- الهيمولايسين Hemolysin

ينتج من قبل البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام هو من عوامل الضراوة، وينتج أيضا من قبل بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* وبشكل عام هناك نوعين من انزيم الهيمولايسين Hemolysin ، النوع الأول Phospholipase C (PLC) وهذا النوع يكون متأثر حراريا Heat الذي يساعد على تحفيز استيطان البكتيريا في الأنسجة المصابة عن طريق التحلل المائي للدهون المفسفرة Phospholipids ، وإنتاج Lecithinase وهو نوع Phospholipase الذي يعمل على Lecithin والنوع الثاني من انزيم الهيمولايسين هو Rhaminolipid الذي يكون ثابتا حراريا Heat Stable وله تركيب شبيه بالمنظف وله القدرة على تحليل الدهون مما يسهل تفتيتها عن طريق النوع PLC و يؤدي إلى تثبيط أو فقدان فعالية الحركة الهدبية في الخلايا الطلائية للجهاز التنفسي لذلك له دور مهم للغاية في الإصابات الحادة والمزمنة للبكتيريا ، و أن لإنزيم الهيمولايسين دورا رئيسيا في التسبب بالمرض عن طريق تحليل كريات الدم الحمر للمضيف وبالتالي يجعل الحديد متاحا لنمو البكتيريا ويؤدي أيضا إلى نخر في الجلد ( Goebel et al., 1988;Vasil et al., 1982 ).

### 2-3-1-4-2 نظام استشعار النصاب Quorum Sensing System (QS)

يكون موجود في بعض أنواع البكتيريا وهو اتصال كيميائي يحدث بين الخلايا لغرض تنسيق وتنظيم كل من التعبير الجيني وأنشطة المجموعة داخل المجتمعات البكتيرية ، و اكتشف لأول مرة الدكتور بيتر غرينبرغ في البكتيريا *Vibrio fischeri* يتحكم نظام QS في انتاج عوامل الضراوة من وظائف هذه العوامل أنها تمكن البكتيريا وتسهل لها غزو العائل وتهربها من المراقبة المناعية للمضيف وقمع الاستجابة المناعية للمضيف فضلاً عن مقدرتها على تعزيز المقاومة ومدى التحمل للمضادات الحيوية التقليدية، ولها دور في المقاومة الفطرية للأغشية الحيوية والجهاز المناعي (Sarshar et al., 2021) ، أستشعار النصاب QS يكون مسؤولا عن تنظيم التعبير الجيني لمعظم عوامل الضراوة بما في ذلك العوامل المشفرة و المسيطرة على 353-616 مورثة أي ما يشكل حوالي 10 % من حجم الصبغي (chromosome) ومنها انتاج السموم مثل سيانيد الهيدروجين ، و التخليق الحيوي للسكريات المتعددة الخارج خلوية ، و اكتساب الحديد و انتاج الصبغات وتكوين الغشاء الحيوي و QS نظام بين خلوي intercellular يعمل على السماح للبكتيريا بالاتصال عن طريق تبادل الإشارات بين خلاياها cell

to – cell communication – هذه الإشارات تسمح لها بتحديد كثافة الخلايا ومراقبة البيئة المحيطة وله دور أيضا في تنظيم السلوكيات المجتمعية بما في ذلك الانتشار و السباحة، الاقتران ويقوم أيضا بتحديد مستعمرات البكتريا واتخاذ قرارات جماعية تعتمد على كثافة الخلية مما يعمل على تناسق المجتمع البكتيري بأسره لكي يتصرف مثل الكائن الحي متعدد الخلايا (Ziuzina et al., 2015).

## 2-4-1-4- Biofilm membrane الغشاء الحيوي

الغشاء الحيوي أحد عوامل الضراوة الذي تكونه البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام سواء التي عزلت من الجسم أو من خارج الجسم بالأخص الموجودة على الأجهزة الطبية مثل القسطر أجهزة الديليزة و في الحروق والمياه الصناعية وغيرها من أسطح المواد العضوية و غير العضوية (Olar et al., 2022) ، والغشاء الخلوي عبارة عن تجمع من الخلايا البكتيرية حيث تقوم قوى فان دير فال Van der Waals forces بتثبيت الخلايا البكتيرية العوالية على السطح في بادئ الأمر ، بعد ذلك تقوم الزوائد مثل الأسواط ، أو الأهداب كمنبت لقوة الالتصاق، والتصاقها بالأسطح الصلبة ، وتكون محاطة بمادة بينية خارج خلوية extracellular matrix التي تكون عبارة عن سكريات متعددة وبروتينات و DNA وتساعد هذه المادة الخارج خلوية في تثبيت الغشاء الحيوي (Maslova et al., 2021) .

يمكن أن تشكل *P.aeruginosa* بسهولة الأغشية الحيوية في أي بيئة تساعد على النمو ، مقارنة مع أنواع أخرى من البكتريا التي تتطلب ظروفًا معينة مثل درجة الحرارة ودرجة الحموضة وقد ثبت أن تدرجات الضغط الاسموزي هي المسؤولة عن انتشار سطح الأغشية الحيوية، ويساهم هذا الغشاء في زيادة قابلية البكتريا على مقاومة المضادات الحيوية ، ويوفر حماية الخلايا البكتيرية من آليات الجسم الدفاعية منها خلايا البلعمة phagocytic cells هذه البكتريا اكثر مقاومة للمناعة (Limoli et al., 2015) ، علاج الأغشية الحيوية بالمضادات الحيوية أو المبيدات الحيوية الأخرى عادة ما تكون غير فعالة في القضاء عليها لذلك يعتبر تكوين الأغشية الحيوية سبب في مشاكل صحية عديدة منها التهاب الإذن الوسطى المزمن والتهابات الرئة المزمنة في مرضى التليف الكيسي و هي السبب الحقيقي للعدوى المزمنة المستمرة (Moser et al., 2021) ، وإن عملية تكوين الغشاء الحيوي تمر بعدة مراحل وكالاتي:

### 1. الالتصاق العكسي reversible attachment على الأسطح:

مرحلة وصول الخلايا والتصاقها بالأسطح تتمثل بوساطة الأسواط flagella وعوامل الجذب الكيميائية chemotaxis و polysaccharide و بعد تجمع هذه البكتيريا تبدأ مرحلة نظام (Q-S) حيث

يساعد هذا النظام الخلايا البكتيرية على التواصل مع بعضها البعض داخل هذا الغشاء (Muhammad *et al.*, 2020) .

## 2. الالتصاق غير العكسي irreversible attachment على الأسطح:

مرحلة قلة استطالت الخلايا يتوسط هذه المرحلة النوع الأول من الأهداب type pili ، والياف كورلي curl fibers (Armbruster & Parsek, 2018).

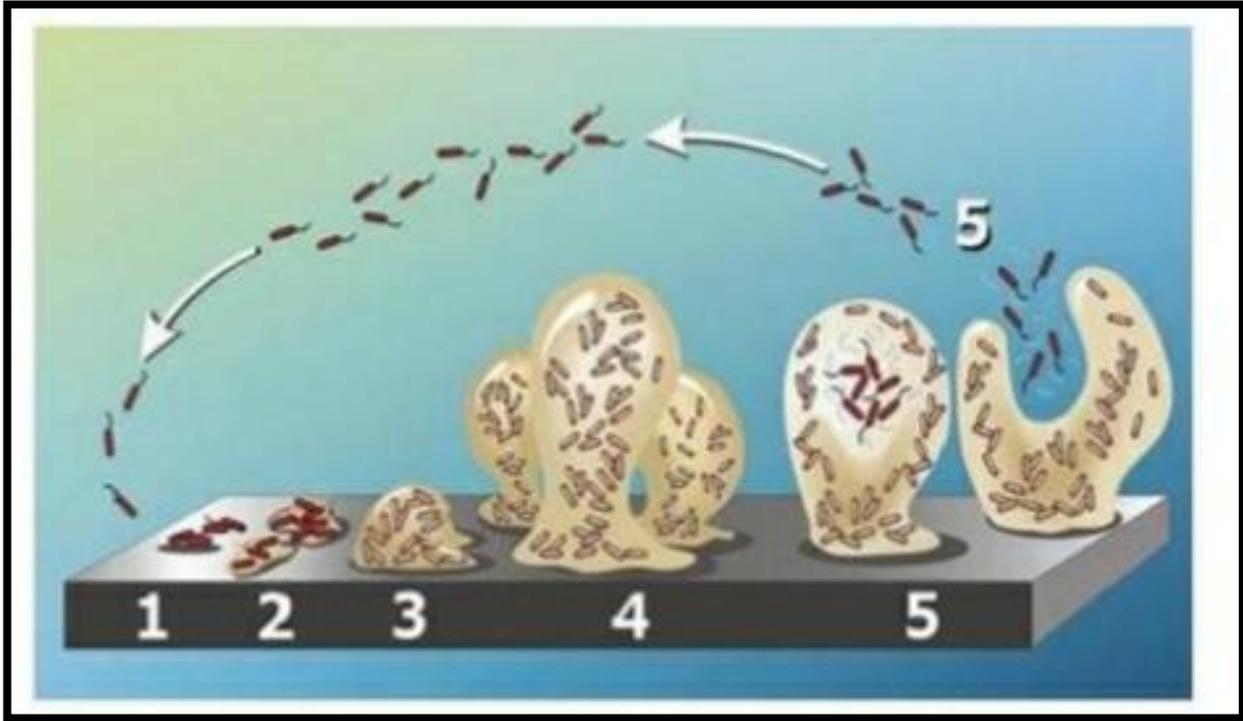
3. مرحلة تكوين المادة الخارج خلوية External matrix: تنتج البكتريا السكريات المتعددة لتسهيل عملية تجمع والتصاق الخلايا على الأسطح، وتتكون هذه المادة من السليلوز cellulose متعدد الجلوكوز الاميني polyglucosamine وحامض الكولونك colonic acid فضلاً عن العديد من المواد كالأحماض النووية والبروتينات وغيرها.

## 4. مرحلة اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three – dimensional structure

يكون البيوفيلم ناضجاً وتتشكل هياكل الفطر "mushroom" المميزة بسبب السكريد وهذه تشمل تكون مستعمرات بكتيرية مطمورة في العديد من المواد المغذيات والماء والنواتج الأيضية (Al-*fridawy et al.*, 2020).

## 5- الانفصال deattachment:

تعد مرحلة نضج الغشاء الحيوي حيث ينفصل ليبدأ العملية من جديد على أسطح أخرى (Sabuquillo & Cubero, 2021) .



الشكل (2-5) : يوضح مراحل تكوين الغشاء الحيوي: 1-مرحلة الالتصاق العكسي reversible attachment على الأسطح/ 2-مرحلة الالتصاق غير العكسي irreversible attachment على الأسطح/ 3-مرحلة تكوين المادة الخارج خلوية External matrix / 4-مرحلة اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three – dimensional structure / 5-مرحلة الانفصال deattachment تعتبر مرحلة نضج الغشاء الحيوي (Karaguler et al., 2017).

## 2-4-2- مقاومة البكتيريا المتعددة للأدوية Multidrug Resistance of Bacteria (MDR)

تشير المقاومة المتعددة للأدوية Multidrug Resistance (MDR) إلى التغيير التكيفي أو الطفرة التي تحدث في بعض أنواع البكتيريا، مما يسمح لها بالنمو والبقاء على قيد الحياة في ظل وجود المضادات الحيوية التي من شأنها ان تقتل أو توقف نمو هذه البكتيريا المسببة للأمراض (Communication & Detection, 2016).

تعد *Pseudomonas aeruginosa* نموذج مثالي لمسببات الأمراض الانتهازية و من الخصائص المقلقة التي تتميز بها هذه البكتيريا هو قلّة حساسيّتها وتأثرها بالمضادات الحيوية و يعود سببها إلى المضخّات المتواجدة على مستوى غشاء الخلية البكتيرية والتي تعمل على ضخّ العديد من الادوية،

من بينها المضادات الحيوية إلى خارج الخلية ، وهذه البكتيريا تطوّر المقاومة المكتسبة بسهولة عن طريق الطفرات الوراثية بالجينات الصبغية ، أو عن طريق النقل الأفقي horizontal transportation للجينات المقاومة للمضادات الحيوية من خلية إلى أخرى ، وفي دراسة أجريت في الولايات المتحدة لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها افادت بان هنالك 12000 مريض ، وما يقارب 7000 من هؤلاء كانوا بسبب أمراض تسببها بكتيريا مقاومة للأدوية المتعددة (Zhang et al., 2021).

بعض الدراسات الحديثة بيّنت أنّ المقاومة النمطية المتعلقة بتكوّن الغشاء الحيوي يمكن أن تكون ضرورية لاستجابة ومدى تأثر *Pseudomonas aeruginosa* بالعلاج بالمضادات الحيوية، وإنّ تقليل تطور مقاومة المضادات الحيوية من الخيارات العلاجية الفعالة ضد عدوى ما، أما في حالة عدم حدوث تقليل تطور هذه المقاومة يؤدي إلى صعوبة العلاج وارتفاع تكاليفه، وكما يزيد من خطر تفشي الأمراض المعدية وصعوبة السيطرة عليها أو تكرار الإصابة بها بسهولة مما يؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات لدى المصابين، وتقاوم بعض البكتيريا بشكل طبيعي أنواعاً معينة من المضادات الحيوية، ولكن يمكن أن تتغير الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتيريا بمرور الوقت للتكيف مع البيئة المحيطة بها وضمان البقاء على قيد الحياة (Brzozowski et al., 2020; Sharma, 2016).

عند مواجهة البكتيريا المضادات الحيوية التي تقتلها أو تعيق قدرتها على التكاثر فإنها من الممكن أن تطور مجموعة من الاستراتيجيات التي تساعد في مقاومة المضادات الحيوية، ومن هذه الوسائل ما يلي:

1. تقييد دخول المضاد الحيوي إلى الخلية عن طريق تغيير حجم الفتحات في جدار الخلية البكتيري عن طريق الية غشاء خارجي منخفض النفاذية Outer membrane low permeability ، إذ هنالك توازن دقيق بين الانتشار السلبي في حاجز الغشاء الخارجي وتدفق الأدوية عن طريق عملية النقل النشط (Dashtbani-Roozbehani & Brown, 2021).
2. استخدام آلية المضخات الموجودة في جدران الخلايا البكتيرية للتخلص من الأدوية التي دخلت بالفعل إليها مضخة التدفق Efflux pump لأن بعض البكتيريا لها اغشية غير منفذة، وبالتالي فإن المضادات الحيوية بالكاد تنجح في الوصول إلى السيتوبلازم (Santos-Lopez et al., 2019).
3. اللجوء لاستخدام الإنزيمات التي تعمل على تفكيك وتدمير المضاد الحيوي أو تغيير الدواء حتى يفقد فعاليته مثل pyocin وهو عبارته عن بروتينات ثنائية تتكون من بروتين سام للخلايا وبروتين مناعي يحمي السلالة المنتجة من التأثيرات السامة للخلايا يُظهر سمية خلوية عن طريق تكوين مسام على سطح الخلية أو عن طريق تحلل الدهون ، وأيضا تقوم البكتيريا بإنتاج انزيم beta-lactamase هي

انزيمات تنتج بواسطة بعض البكتيريا أو الجراثيم سلبية غرام وإيجابيات غرام وهي المسؤولة عن المقاومة لطيف واسع من المضادات الحيوية المتعلقة بالبيتا لاكتام، والتي منها البنسلين (Simons *et al.*, 2020).

**4.** تغيير مظهر الهدف بحيث لا يتعرف عليه الدواء إذ إن بعض المضادات الحيوية مصممة لاستهداف جزء معين من الخلية البكتيرية وعند تغيير مظهر هذا الهدف لا يستطيع أن يحقق المضاد الحيوي الوظيفة المطلوبة (Davin-Regli *et al.*, 2021).

# الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

## 3-1- مواد وطرائق العمل Materials and Methods

## 3-1-1- المواد الكيميائية المستعملة:

المواد الكيميائية التي تم استعمالها في الدراسة الحالية موضحة في الجدول (3-1).

جدول (3-1) المواد الكيميائية المستعملة وأسم الشركة والمنشأ.

ت	المواد Materials	الشركة company	المنشأ Origin
1	نترات الفضة Silver nitrate AgNo3	Sigma.	Germany
2	Complete Freund's adjuvant	Santa Cruz Biotechnology, Inc.	Canada
3	كحول ايثيلي مطلق Absolute Ethanol Alcohol	BDH	England
4	فورمالين. Formalin	BDH	England
5	كلوروفورم Chloroform	RandoxLab	France
6	الميثوتركسات Ebetrex 2.5 mg	Haupt Pharma Amareg GmbH	Austria
7	مضاد حيوي Awa Zitro 500	Awamedica	Iraq
8	وسط Muller- Hinton Agar	.Mast Group Ltd	U.K
9	وسط (Nutrient Agar)	Himedia	India
10	الكيتامين Ketamine Injection	Bioniche Pharma USA LLC	Ireland
11	Xylazine Injection	Biopharma pvt ltd	India

## 2-1-3 - الأدوات المستعملة.

الأدوات المستعملة في الدراسة الحالية موضحة في الجدول (2-3)

جدول (2-3) الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ.

ت	المواد	الشركة	المنشأ
1	اداة تجريع Ingestion device	Oxford	USA
2	أنابيب زجاجية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر Gel tube	AFCO – Dispo	Jordan
3	أنابيب بلاستيكية حاوية على مادة مانعة للتخثر Plastic tube	Gold star	Jordan
4	أدوات بلاستيكية مختلفة الأحجام Plastic tools	AFCO – Dispo	Jordan
5	شراح زجاجية وأغطيتها Slides and cover slides	Sail Brand	China
6	اوراق ترشيح Filter paper	Sail Brand	China
7	زجاجيات مختلفة Pyrex	Volac	England
8	سيت تشريح Anatomy set	S.I.E.	Pakistan
9	قناني بلاستيكية خالية من EDTA	AFCO – Dispo	Jordan
10	محاقن طبية Disposable syringes	Enteplin	Egypt
11	قطن طبي Medical cotton	Kardelen Hidrophile Pamuk	Turkey

China	Suzhou Upline Medical Products	Medical gauze شاش طبي	12
Biozek	Netherlands	مسحات قطنية مع وسط Transport media swap ناقل	13
Canada	Bio Basic	دقيقة ماصات Micropipettes مختلفة الاحجام	14
Jordan	Gold star	Petrydish اطباق بتري	15
Jordan	Gold star	Plain tube انابيب اختبار	16
S.A.R.	Medical ject	Evacuated syringes محاقن نبيذة	17
England	Volac	Ceramic mortar هاون خزفي	18

### 3-1-3- الأجهزة المستعملة.

في الجدول (3-3) يوضح الأجهزة التي تم استعمالها في هذه الدراسة .

جدول (3-3) الأجهزة التي استعمالها مع اسم الشركة والمنشأ.

Origin المنشأ	Company الشركة	devices الأجهزة	ت
.Germany	Sartorius	Electric ميزان حساس Balance	1
France	Concord	الثلاجة Refrigerator	2
England	Gallenkamp	Electric فرن كهربائي oven	3
Korea	Jeio – Tech	Laminar كابينة معقمة flow cabinet	4

Germany	Hermile	Fourier Transform Infrared ( FTIR ) جهاز	5
Germany	Heraeus Christ	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	6
Germany	Heraeus Christ	التعقيم جهاز ( Autoclave مؤصدة )	7
Korea	Labtech	Shaker حاضنة هزازة incubator	8
USA	ChicagoSurgical.	water path حمام مائي	9
USA	Oxford	FAM مجهر	10
Japan	National	محرك مغناطيسي Magnetic stirrer	11
Japan	National	Vacuum مضخة تفريغ pump	12
United Kingdom	Clever scientific	Caliper مقياس Vernier	13
Italy	PEAK	الأطباق هزاز Shaker المناعية	14
Germany	Hermile	طاحنة ماكينة blender للأعشاب	15
China	SGS	balance ميزان	16
Korea	Labtech	جهاز مزج ذو الصفيحة الساخنة ( Magnetic )	17

		Stirrer with hot ( plate	
Germany	Jenway	Bunsen burner	18
U.S.A	Biotteck Washer ELX -50 Rwedeer ELX – 800	جهاز ELISA	19
Sweden	Swelab Alfa	جهاز فحص صورة الدم ( Swelab Alfa) CBC	20
Sweden	Siemens Mobilett Pluse S1101674	جهاز الأشعة السينية X ray Siemens Mobilett Pluse	21
EuropeS.A.	BIOSORURCE	عدة تقدير تركيز IL-6	22
EuropeS.A.	BIOSORURC	عدة تقدير تركيز IL-8	23
EuropeS.A.	BIOSORURC	عدة تقدير تركيز IL-1 $\beta$	24

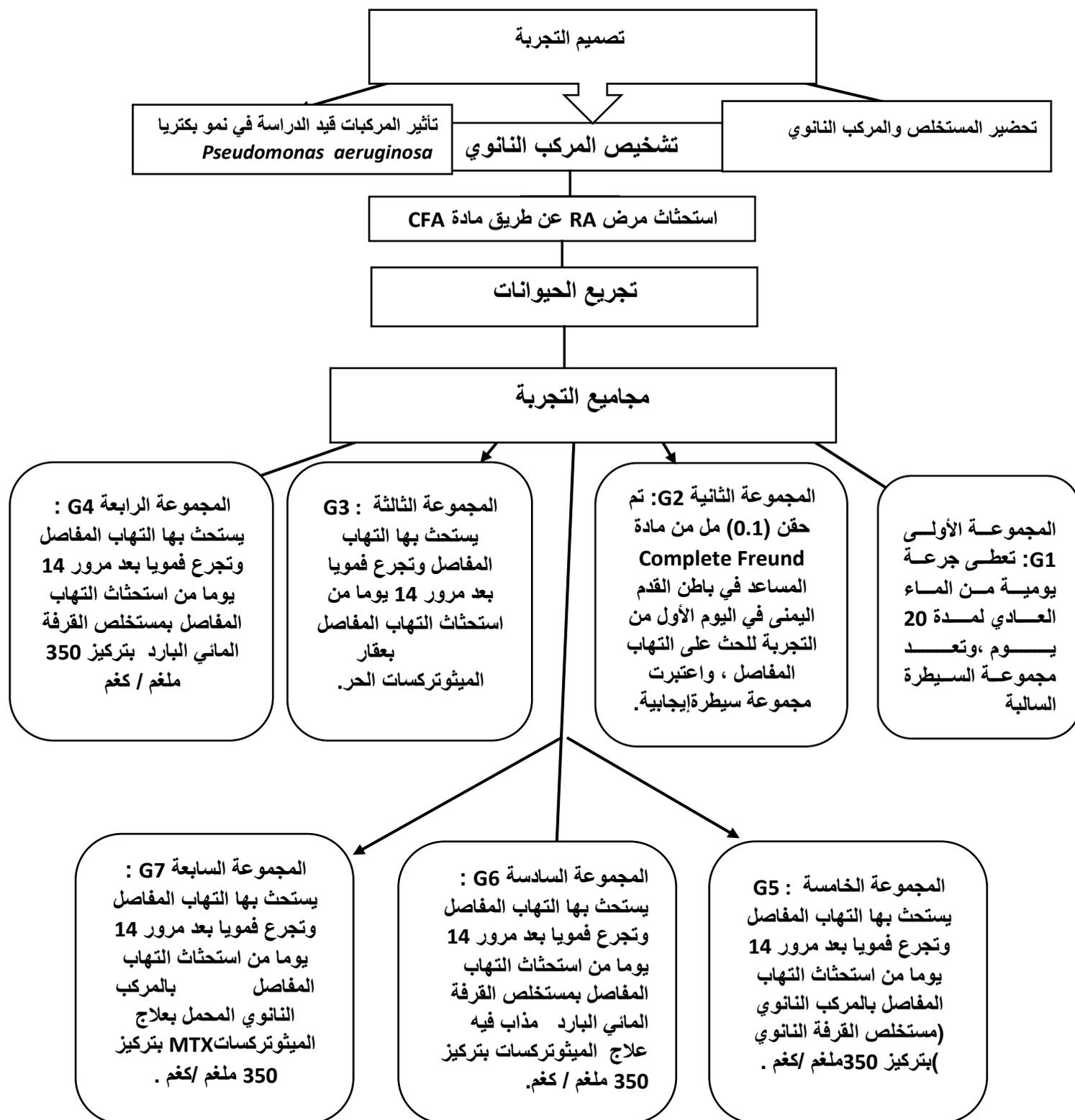
### 2-3- طرائق العمل Methods

#### 1-2-3- الحيوانات المستخدمة.

في هذه الدراسة تم استخدام ذكور الجرذ الأبيض المختبرية والبالغ عددها (42) جرذاً تتراوح أوزانها من 180-220 غرام وأعمارها (10-11 اسبوعاً) والتي جلبت من البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة – جامعة كربلاء وللمدة من 15 تشرين الأول لغاية 15 كانون الأول 2021، وضعت الحيوانات في أقفاص خاصة، مع وفرة الماء والغذاء تركت الحيوانات للتأقلم مع ظروف بيئية ثابتة ( مناسبة ) اسبوعين قبل الاستعمال إذ تضبط درجة الحرارة ما بين 20 إلى 22 ° م والرطوبة ما بين 50 إلى 70 % ودورة إضاءة 12/12 ساعة في اليوم وتهوية جيدة. ، وبعد أن وضعت في أقفاص بلاستيكية محكمة فرشت أرضيتها بنشارة الخشب مع مراعاة تبديل النشارة وتعقيم الاقفاص طيلة مدة التجربة .

## 2-2-3- تصميم التجربة

- تم توزيع حيوانات الجرذان البيض البالغ عددها (42) عشوائياً على سبع مجاميع وبواقع ستة حيوانات لكل مجموعة مع تسجيل لأوزانها قبل بدء التجربة وبعد 10، 15 يوم من التجربة وبعد 20، 44 يوم من التجربة وتجرع فمويا حسب وزن جسم الجرذ لفترتي تجريع الاولى ثلاث أسابيع (نصف مدة تجريع) والثانية ستة أسابيع ( مدة تجريع كاملة ) لكل مجاميع الدراسة على التوالي وعلى النحو التالي:
1. المجموعة الأولى G1: تعطى جرعة يومية من الماء العادي لمدة 20 يوم وتعد مجموعة السيطرة السالبة
  2. المجموعة الثانية G2: تم حقن (0.1) مل من مادة CFA المساعد في باطن القدم اليمنى في اليوم الأول من التجربة للحث على التهاب المفاصل وعتت مجموعة سيطرة موجبة.
  3. المجموعة الثالثة G3 : يستحث بها التهاب المفاصل وتجرع فمويا بعد مرور 14 يوما من استحثاث التهاب المفاصل بعقار الميثوتركسات الحر MTX.
  4. المجموعة الرابعة G4 : يستحث بها التهاب المفاصل وتجرع فمويا بعد مرور 14 يوما من استحثاث التهاب المفاصل بمستخلص القرفة المائي البارد (Cz) بتركيز 350 ملغم / كغم.
  5. المجموعة الخامسة G5 : يستحث بها التهاب المفاصل وتجرع فمويا بعد مرور 14 يوما من استحثاث التهاب المفاصل بالمركب النانوي (مستخلص القرفة النانوي Cz NPs ) بتركيز 350ملغم /كغم
  6. المجموعة السادسة G6 : يستحث بها التهاب المفاصل وتجرع فمويا بعد مرور 14 يوما من استحثاث التهاب المفاصل بمستخلص القرفة المائي البارد مذاب فيه علاج الميثوتركسات Cz / MTX بتركيز 350 ملغم / كغم.
  7. المجموعة السابعة G7 : يستحث بها التهاب المفاصل وتجرع فمويا بعد مرور 14 يوما من استحثاث التهاب المفاصل بالمركب النانوي المحمل بعلاج الميثوتركساتCzNPs/ MTX بتركيز 350 ملغم /كغم .



جميع التراكيز محسوبة بوحدة (ملغم / كغم) من وزن الجسم لمدة (20) يوم، N=5

الشكل (1-3) مخطط تصميم التجربة الحالية.

قسمت محاور الدراسة إلى ما يلي:

أولاً: تحضير المركبات النانوية.

ثانياً: تشخيص المركبات النانوية.

ثالثاً: استحثاث التهاب المفاصل.

رابعاً: الحصول على عينات البحث.

خامساً: قياس تركيز السائتوكينات.

سادساً: تقدير الفعل التثبيطي للمركبات النانوية على نمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* قبل

وبعد تحميله بالمضاد الحيوي إريثروميسين (Erythromycin)

سابعاً: التحليلات الإحصائية.

### 3-2-3- تحضير المستخلص المائي البارد لنبات القرفة السيلانية *Cinnamomum zeylanicum*

تم الحصول على لحاء نبات القرفة من محل لبيع الأعشاب الطبية (ابن سينا) في محافظة كربلاء المقدسة وتم غسله جيداً بالماء وجفف في الشمس إلى أن يجف، ومن ثم تم تقطيعه إلى أجزاء صغيرة ووضعها في مطحنة عشبية للحصول على مسحوق ناعم (Parekh & Chanda, 2007)، وتم أخذ 20 غم من المسحوق النباتي في دورق زجاجي 500 مل أضيف له 200 مل من الماء المقطر ووضع في حاضنة هزازة لمدة 24 ساعة وبدرجة 37 م° ورشح المزيج بواسطة شاش طبي مكون من عدة طبقات و تم وضعه في أنابيب زجاجية نبذت الأنابيب في جهاز النبذ المركزي بسرعة 5000 دورة / الدقيقة لمدة 10 دقائق ثم رشح الرائق بأوراق ترشيح ذات ثقوب 0.22 مايكروميتر وبعدها تم تبخير الراشح باستخدام الفرن (oven) بدرجة حرارة لا تزيد عن 40 م° للحصول على مستخلص جاف بشكل مسحوق، وضع المسحوق في أنبوبة محكمة الغلق ومعممة وحفظ في المجمدة بدرجة حرارة 18 م° لحين استعماله وكررت العملية عدة مرات للحصول على كمية كافية من المستخلص.

### 3-2-4- تحضير مستخلص لحاء نبات القرفة السيلانية الحار : Preparation of

#### *Cinnamomum zeylanicum* Plants Barks Extract

إذ تم أخذ مقدار 2.5 غم من مسحوق القرفة السيلانية وإضاف إليه 100 مل من ماء المقطر ويغلى لمدة 5 دقائق في دورق سعة 500 مل وبعد الترشيح عن طريق استخدام ورق الترشيح No. 1 تم حفظ المستخلص عند 4 درجات مئوية (Gauthami et al., 2015; Sathishkumar et al., 2009)

**Preparation of 1mM Silver : 1 ملي مولاري نترات الفضة 5-2-3****:Nitrate Solution**

تم تحضير 1 ملي مولاري نترات الفضة ( $AgNO_3$ ) كان 0.0421 جم من  $AgNO_3$  مذاب في 100 مل من الماء المقطر المزدوج تم خلط المحلول جيدًا وتخزينه في زجاجة صفراء اللون لمنع الأكسدة التلقائية للفضة (Sana & Dogiparthi, 2018).

**6-2-3- تخليق جسيمات الفضة النانوية باستخدام مستخلص نبات القرفة****Synthesis of Silver Nanoparticles using *Cinnamomum******zeylanicum* Plants Barks Extract**

تمت إضافة (1 مل) من مستخلص لحاء نبات القرفة السيلانية إلى 50 مل من محلول نترات الفضة 1 ملي مولاري ( $AgNO_3$ ) ويحفظ في درجة حرارة الغرفة لمدة 8 ساعات لإنتاج جسيمات الفضة النانوية ظهر المحلول في البداية مصفر اللون وعند اختزال النترات الفضة  $+Ag$  أدى إلى تغيير الشكل المخفف إلى اللون الداكن كما موضح في شكل (2-3) تم قياس تغير محلول اللون في كل مرة لمدة 1 ساعة تغير شدة اللون بعد اختزال الفضة إلى الجسيمات النانوية من نباتات القرفة السيلانية *Cinnamon zeylanicum* تم تسجيل التفاعل وتغير اللون مع مرور الوقت (Sathishkumar et al., 2009).



الشكل (2-3): تغير اللون بعد اختزال  $+ Ag$  إلى جزيئات الفضة النانوية بواسطة مستخلص نبات القرفة السيلانية خلال مرور ثمانية ساعات من تحضيره .

### 3-2-7- استحثاث التهاب المفاصل الرثياني RA

تم تحفيز التهاب المفاصل بمادة ( CFA ) Complete Freund's adjuvant التي هي من المواد المساعدة المناعية و تتكون من معلق يحتوي على 10 ملغم / مل من بكتريا *Mycobacterium tuberculosis* قتلت بالحرارة وتم اتباع طريقة (Adeneye et al., 2014) لاستحثاث التهاب المفاصل الرثوي RA في ذكور الجرذان البيض وذلك عن طريق حقن 0.1 مل من CFA في اخمص القدم الأيمن وتم وزن الحيوانات باستخدام الميزان قبل عملية الاستحثاث ، وبعد (0,10,15,20,44) يوما ، تم قياس سمك القدم للحيوانات في الايام ( 20, 15,10, 4,0 ) يوما CFA يعد من أفضل النماذج المستعملة في دراسة التهاب المفاصل الرثوي للتشابه الكبير لتلك المميزات الناتجة في حالة التهاب المفاصل الرثياني الذي يصيب الإنسان (Mbiantcha et al., 2017) ، ان تطور هذا الالتهاب يمر في مرحلتين تظهر المرحلة الأولى في غضون ساعات قليلة إذ لوحظ بعض الأعراض مثل تورم القدم واحمراره وزيادة في قطر الساق وقلة سمكها بعد بضعة أيام أما المرحلة الثانية تتميز بالاستجابة الالتهابية فيها إذ بدأت في حوالي اليوم العاشر تتميز بالالتهابات والتي تتوافق مع استجابة جهازية مزمنة (Woode et al., 2008) .

### 3-2-8- تشخيص المركبات النانوية.

تشمل الطرق المستخدمة لتشخيص المركبات النانوية ما يلي:

#### 3-2-8-1- التشخيص باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء

#### Spectroscopy Fourier Trans Form Infra Red (FT – IR)

تم دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء لكل مركب من المركبات النانوية الحرة قيد الدراسة وكذلك المواد العلاجية بشكلها الحر فضلا عن المركبات النانوية بعد تحميل العلاج عليها ، إذ تم عمل قرص من كل مركب من هذه المركبات مع بروميد البوتاسيوم ( KBr ) بعد طحنها بصورة جيدة وتم قياس طيف الأشعة تحت الحمراء في مدى من الاعداد الموجي ( 4000- 400 )  $cm^{-1}$  وتم تثبيت جميع الحزم الظاهرة كما تم تشخيص معظم الحزم الرئيسية.

### 3-2-8-2- Atomic Force Microscopy التشخيص باستخدام مجهر القوة الذرية (AFM)

استخدم مجهر القوة الذرية في فحص المركبات النانوية الحرة وعلاجي الميثوتركسات والارثرومايسين بعد تحميلهما على المركبات النانوية وقياس اقطار وحجوم وتجمعات الجزيئات النانوية إذ تم ارسال النماذج إلى مختبر Anwar Al Raazi Lab في بغداد لغرض فحصها .

### 3-2-9- تحضير الجرعات من العقار الحر والمادة النانوية الحرة والمحملة بالعلاج :

#### 3-2-9-1- عقار الميثوتركسات Methotrexate

استخدام هذا العقار على هيئة حبوب إذ إن تركيز المادة الفعالة فيها 2.5 ملغم حبة تم طحنها وإذابتها في الماء المقطر لعمل عالق تركيزه 350 ملغم / 0.5 مل ماء وإعطائها عن طريق الفم بجرعة مقدارها 350 ملغم / 200 غم من وزن الحيوان بواقع 3 جرعات اسبوعيا بعد وزن الحيوان مقدما لحساب الجرعة المقررة بحسب الوزن ولمدة ستة أسابيع بعد أن تم استحداث المرض ، إذ تم حساب جرعة الدواء المعطى حسب ما ذكره ،(Nair & Jacob, 2016) تم احتساب جرعة العقار المعطاة بالاعتماد على الجرعة المستخدمة للإنسان وهي 2.5 ملغم حساب جرعة العقار حسب المعادلة التالية :

$$\text{Human equivalent dose} \times \text{Conversion factor} = \text{Animal dose ( Mg / Kg )}$$

$$0,041 \times 6,17 = 0.25297 \text{mg}/1000 \text{mg} = \text{For rats } 200 \text{ mg}$$

$$0.25297 \div 4 = 0.0632425 \text{mg}/250 \text{mg}$$

إذ تم إذابة 2.5 ملغم من عقار Methotrexate في 25 مل من المحلول القرفة النانوي وأيضا تم إذابة 1.75 غم من مستخلص القرفة البارد في 25 مل من الماء المقطر للحصول على تركيز 350 ملغم / كغم .

### 3-2-10- يتم تقييم التهاب المفاصل في الجرذان المستخدمة عن طريق عدة محاور

تتمثل بما يأتي:

#### 3-2-10-1- قياس تأثير التهاب المفاصل على وزن الجسم

تم قياس أوزان الجسم في اليوم (0,10,15,20,44) حساب النسبة المئوية للتغيير في وزن الجسم عن طريق المقارنة مع وزن الجسم الأولي تم أخذ أوزان جميع الحيوانات المحقونة بـ CFA قبل

استحثاث التهاب المفاصل ، وبعد خمسة عشر يوماً من الاستحثاث وبعد عشرون يوماً واربع واربعون يوماً من التجربة و تم حساب النسبة المئوية لوزن الجسم باستخدام الصيغة التالية (Mahdi et al., 2018)

التغير في وزن الجسم % =  $\frac{\text{وزن الحيوان في اليوم 44} - \text{وزن الحيوان في يوم (0)}}{\text{وزن الحيوان في يوم (0)}}$

100X

وزن الحيوان في يوم(0)

### 3-10-2-3- قياس تأثير التهاب المفاصل على سمك القدم

تم تقييم وملاحظة التهاب المفاصل في الحيوانات المستحث بها التهاب المفاصل بمادة CFA ومقارنتها مع الحيوانات الطبيعية سجلت عدة قراءات لمفصل الكاحل الأيمن بواسطة Vernneer Caliper بوحدة قياس الملمتر وتم استخراج متوسط حجم المفصل بعد تسجيل القياسات في اليوم (0,4,10,15,20) حسب طريقة (Mahdi et al., 2018) ، لوحظ تورم القدم واحمراره عند حقنه بمادة CFA تم حساب النسبة المئوية للزيادة في سمك القدم بالمعادلة التالية :

تقييم التهاب المفاصل % =  $\frac{\text{سمك القدم في اليوم (0)} - \text{سمك القدم في اليوم (20)}}{\text{سمك القدم في اليوم (20)}}$

100 X

سمك القدم في اليوم (20)

### 3-10-2-3- التقييم الشعاعي بالأشعة السينية (X-ray)

تم أخذ الصور الشعاعية بجهاز الأشعة السينية (Siemens Mobilett Pluse X-ray) كانت المسافة البؤرية للفيلم 60 سم عند 55 كيلو فولت و 3 مللي أمبير اخذت الأشعة لحيوانات التجربة قبل استحثاث المرض وبعد استحثاث المرض بعد حقن CFA في اليوم (10،23،44)، و تم تخدير الجرذان عن طريق الحقن بمادة الكيتامين Ketamine Injection و xylazine Injection بتركيز 0.5 لكل منهما تم تسجيل شدة تشوه المفصل بشكل واضح وفقاً لمدى هشاشة العظام ، ومساحات المفاصل والتهاب الأنسجة الرخوة والتآكل تحت الغضروفي والتصلب المفصلي (A et al., 2015) ، و تم تحليل صور الأشعة السينية و تسجيلها بشكل مفصل من قبل اثنين من أخصائي الأشعة المعتمدين الذين أعماوا على مجموعات العلاج.

### 3-11-2-3- جمع عينات الدم :

آخر يوم من التجربة تم تجويع الحيوانات لمدة 12 ساعة وزنت ووضعت في علبة كبيرة محكمة الغلق و تحتوي بداخلها علي قطعة من القطن الطبي المعقم حاوية على مادة التخدير الكلورفورم إذ خدرت عن طريق تنفس هذه المادة وذلك لغرض سحب الدم إذ سحب 5 مل من الدم بواسطة محاقن طبية سعة 5مل مباشرة من القلب عن طريق طعنة القلب للحصول على أكبر كمية من الدم في مدة 3،6،

أسابيع من استحداث التهاب المفاصل وبعد المعالجة بالعقار الحر ومستخلص القرفة البارد والمركب النانوي الحر ومستخلص القرفة مع العقار والعقار المحمل على المركب النانوي وكذلك بالنسبة لمجموعة السيطرة السالبة والموجبة توضع في أنابيب بلاستيكية حاوية على مادة مانعة للتخثر Plastic tube مباشرة بعد جمع عينة الدم اخذت إلى المختبر واجري لها فحص صورة الدم CBC في جهاز ( Swelab Alfa-Sweden ) في مختبر ( AL-Sadiq Lab. ) وأيضا استعملت أنابيب زجاجية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر Gel tube بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل وتفصل فيما بعد في جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق ، ويتم فصل المصل الحالي من كريات الدم الحمراء بواسطة الماصة الدقيقة Micropipette ويوزع المصل إلى أنابيب نظيفة ومعقمة ويحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة -20 م في مجمدة المختبر لغرض قياس المعايير الوظيفية الأخرى والتي تشمل عامل النخر الورمي الانترلوكينات والبروتينات المناعية.

### 3-2-12- Laboratory tests الفحوصات المخبرية

#### 3-2-12-1 تحليل صورة الدم الكامل ( Complete Blood Count Test )

توجد اختبارات يمكن أن تؤكد وجود التهاب المفاصل بشكل عام وغير دقيق هذه الاختبارات قد تساعد في تمييز هذا المرض عن الأمراض والاضطرابات الأخرى مثل اختبارات الدم (CBC) إذ تم سحب الدم بعد حقن CFA واستحداث المرض عن طريق ثقب في القلب من جميع المجموعات تحت تأثير التخدير الخفيف باستخدام كلوروفورم Chloroform وحفظه في أنابيب جمع دم مناسبة أنابيب بلاستيكية حاوية على مادة مانعة للتخثر Plastic tube واخذت إلى مختبر الصادق للتحاليل المرضية في محافظة كربلاء المقدسة وفحص في جهاز Swelab Alfa ووضع عينات الدم في الجهاز وتم فحصها بشكل ألي واستخراج قيم كل من نسبة محتوى الهيموغلوبين (HGB) وإجمالي عدد خلايا الدم الحمراء (RBC) إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) مباشرة بعد جمع عينة الدم باستخدام محلل الدم الآلي .

#### 3-2-12-2 تحضير الكواشف Reagents preparation

- 1-المحلول القياسي Standard : حضر بإضافة المحلول القياسي Standard مع 1 مل من الماء المقطر . Distilled water
- 2-محلول السيطرة Control خفف بإضافة محلول السيطرة Control مع 1 مل من الماء المقطر .Distilled water
- 3- محلول تخفيف العينة Specimen diluents : خففت العينة بإضافة ما موجود في العبوة vial إلى 1 مل من الماء المقطر.

- 4- محلول الغسل Working wash solution حضر محلول الغسل Wash solution بإضافة 199 مل من الماء المقطر إلى 1 مل ( عبوة واحدة vial ) من Wash solution بالتخفيف إلى ( x200 ) باستخدام المازج Magnetic stirrer للخلط أو التجانس ويكون استعماله أنيا .
- 5- محلول الارتباط Revelation solution : حضر بإضافة 0.2 مل من Chromogen إلى 6 مل ( عبوة واحدة vial ) من المادة الأساس الدائرة Substrate buffer والمتكونة من ( بيروكسيد الهيدروجين الذائب في دارئ acetate / citrate buffer ).

### 3-12-2-3- طريقة الكشف عن مستويات IL-1 $\beta$ و IL-8 و IL-6 بتقنية الاليزا.

1. تم تحضير كل الكواشف ووضع على مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة
2. ثبتت الصفيحة Plate على مكان مستوي .
3. أضيف 100 مايكروليتر باستخدام الماصة الدقيقة Micropipette من دارئ الحضان Incubation buffer إلى كل حفرة Wells
4. أضيف 100 مايكروليتر من المحلول القياسي ( Calibrators ) ، محلول السيطرة ( Control ) العينات ( Sample ) إلى كل الحفر Wells.
5. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الاقتران conjugate إلى كل حفرة Wells .
6. حضنت لمدة 2 ساعة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية ( Shaker ) عند rpm700 = 100 rpm.
7. تم إزالة السائل الزائد من كل حفرة .
8. غسلت الصفيحة ثلاثة مرات خلال :
  - أضيف 0.4 مل من محلول الغسل إلى كل حفرة.
  - إزالة كل المكونات من الحفر .
9. أضيف 200 مايكروليتر من محلول الاقتران substrate المحضر حديثا إلى كل حفرة لمدة 15 دقيقة متبوع بغسل الحفر .
10. حضنت الصفيحة لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 +100 rpm بالظلام .
11. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الايقاف ( Stop solution ) إلى كل حفرة .
12. يقرأ طيف الامتصاصية عند طول موجي 450 nm .

**3-2-13-1- الفعالية التثبيطية للمركبات النانوية.****3-2-13-1-1- العزلات البكتيرية المستخدمة في الدراسة .**

استخدمت عزلة الزائفة الزنجارية *pseudomonas aeruginosa* وهي عينة قياسية تم اخذها من (البول urine ) وذلك لاختبار الفعالية التثبيطية لمستخلص القرفة و لمركب القرفة النانوية قيد الدراسة تم الحصول على هذه البكتريا كعينة قياسية جاهزة معزولة من مختبر الصحة العام في كربلاء قسم الاحياء المجهرية ومستشفى الحسين التعليمي والتي شخّصت عن طريق فحوصات مظهرية (Morphological examination) ، فحوصات مجهرية (Microscope examination) وفحوصات الكيموحيوية (Biochemical Tests).

**3-2-13-2- طرق التعقيم Sterilization Methods**

ا- التعقيم بالحرارة الرطبة ( Wet – heat sterilization ) تم تعقيم الاوساط الزرعية الجاهزة والتركيبية في الأوتوكلاف مع درجة حرارة 121 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة.  
ب- التعقيم بالحرارة الجافة ( Dry- heat sterilization ) تم تسخين الزجاجيات المستخدمة في الفرن عند درجة حرارة 120 درجة مئوية لمدة ساعة ونصف .  
ج- التعقيم بالأشعة ( Ultra Violet ) تم استخدام التعقيم بالأشعة UV للمواد البلاستيكية كالمصاصات والمواد احادية الاستخدام كالأنابيب والاطباق (Bernhardt et al., 2015) .

**3-2-13-3- الاوساط الزرعية المستخدمة .****3-2-13-3-1- الوسط المغذي Nutrient Agar**

حضر بحسب تعليمات الشركة المجهزة بإذابة 28.0 جرام في 1000 مل من الماء المقطر يسخن باستخدام Magnetic Stirrer with hot plate حتى الغليان لإذابة الوسط تماما والتعقيم عن طريق وضعها في الأوتوكلاف عند ضغط 121 lbs (درجة مئوية) لمدة 15 دقيقة يمكن أن يكون الوسط مدعم بنسبة 5-10٪ من الدم أو سوائل بيولوجية أخرى تخلط جيدا وتصب في أطباق بتري معقمة.

**3-2-13-3-2- وسط Mueller Hinton Agar**

حضر بحسب تعليمات الشركة المجهزة وذلك بإذابة 38.0 جرام من المسحوق في 1 لتر من الماء المقطر أو منزوع الأيونات ويوضع في الأوتوكلاف عند 121 درجة مئوية (psi15) لمدة 15 دقيقة تبرد حتى 50 إلى 55 درجة مئوية وأضف 5-7٪ v/v من دم الحصان (أو الأغنام) معقم إذا لزم

الأمر وتم صبة في اطباق بتري وقد استخدم هذا الوسط لاختبار حساسية بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*

### 3-2-14- طريقة تقدير الفعالية التثبيطية للمركبات النانوية والمضادات الحيوية ومستخلص القرفة ضد البكتريا :

تم اختبار الفعالية التثبيطية للمركب النانوي الحر وكذلك المركب النانوي المحمل بالمضاد الحيوي Erythromycin فضلاً عن مستخلص القرفة عن طريق قياس حلقة التثبيط ضد العزلات البكتيرية وبتراكيز MIC مايكروكرام / مل باستخدام طريقة الانتشار في الاكار (Kronvall et al., 2011) ، بحسب الآتي :

1. تم عمل سلسلة من التخفيف العشرية للعزلة البكتيرية و لغاية الحصول على التخفيف المناسب لكل عزلة منها.
2. سحب 0.1 مل من التخفيف المناسب لكل عزلة بكتيرية و اضيف إلى اطباق حاوية على وسط Muller Hinton agar الصلب وتم نشره جيداً على سطح الطبق بواسطة الناشر L – Shape المسحة Swaps المعقمة و تركت الاطباق مدة ساعة في الثلاجة .
3. خفف المركب النانوي باستعمال الماء المقطر للحصول على تراكيز متدرجة بالماكرو غم/ مل وكذلك تحضير المضاد الحيوي المحمل على المركب النانوي .
4. تم عمل اقراص مشبعة بالمركب القرفة النانوي الحر والمضاد الحيوي والمركب القرفة النانوي مع المضاد الحيوي ومستخلص القرفة ومستخلص القرفة مع المضاد الحيوي لوضعها على سطح الاكار بقطر 5 ملم إذ كانت المسافة متساوية بين قرص و آخر .
5. وضع الأقراص المشبعة من تراكيز المركب النانوي الحر والمحمل عليها المضاد الحيوي قيد الدراسة ومستخلص القرفة ومستخلص القرفة مع المضاد الحيوي على الطبق الحاوي على المزروع البكتيري و حضنت لمدة ساعة في الثلاجة و من ثم حضنت في الحاضنة بدرجة 37 مئوية لمدة 24 ساعة و تم استخدام المضاد الحيوي Erythromicin كسيطرة موجبة .

### 3-2-15- اختبار التركيز المثبط الأدنى ( MIC ) و التركيز القاتل الأدنى ( MBC ) لمركب القرقة النانوي CzNPs ومستخلص القرقة Cz قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي ER .

تم تحضير التراكيز اللازمة للكشف عن التركيز المثبط الأدنى و التركيز القاتل الأدنى لمركب القرقة النانوي ومستخلص القرقة قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي ، تم تحديد MIC , MBC كما في الخطوات التالية :

1. حضر العالق البكتيري من مزج عدة مستعمرات من بكتريا *P.aeruginosa* مع ( 5 ) مل من المحلول الفسيولوجي و ثم مقارنة عكورة العالق مع عكورة محلول المكفرلاند ( 0.5 ) القياسي الذي يعادل  $10^8 \text{ CFU / ml} \times 1.5$  .
2. تم تحضير تراكيز مضاعفة لكل من المواد قيد الدراسة من التراكيز المضاعفة و المحصورة ما بين التركيزين ( 3.5 – 15 ) ملغم / مل .
3. استعملت مجموعة أنابيب معقمة لكل مستخلص على حدة و رقمت الأنابيب وأضيف إليها ( 5 ) مل من الوسط الزراعي Nutrient broth في كل أنبوبة ثم أضيفت التراكيز على التوالي وهكذا مع كل المواد قيد الدراسة على حدة مع مراعاة تغير الماصة لكل مادة و لكل تركيز لتلافي حدوث أي تلوث بين المواد .
4. بعدها لقت الأنابيب بواسطة Loop full من العالق البكتيري المحضر في أول خطوة
5. تم تحضير أنبوب سيطرة يحوي عالق بكتيري .
6. حضنت الأنابيب بعد وضعها عمودي في الحاضنة بدرجة حرارة 37 م " لمدة 24 .
7. سجلت نتائج MIC و MBC على أساس ظهور العكورة ( Turbidity ) حيث إن الأنبوبة التي لم يلاحظ فيها النمو البكتيري بشكل مرئي و واضح في العين المجردة وظهر النمو البكتيري عند القيام بعملية الزرع من عالق الأنبوبة على أطباق حاوية على وسط Mueller Hinton Agar بعد الحضان بدرجة حرارة 37 م ° لمدة 24 ساعة ، فالتركيز الذي أظهر نمواً بكتيريا وان كان قليلاً جداً في أطباق Mueller Hinton Agar شخص على أنه التركيز المثبط الأدنى ( MIC ) أما التركيز الذي لم يظهر أي نمو بكتيري في الأطباق شخص على أنه التركيز القاتل الأدنى ( MBC ) و القاضي على البكتيريا نهائياً ( Okasha & Meheissen, 2017 ).

### 3-2-16- التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم تحليل النتائج وفق تصميم عشوائي كامل لدراسة تأثير المعاملة بالعلاج والمركب النانوي ومستخلص القرفة والمدة الزمنية في المعايير المدروسة ، وتم استخدام تحليل التباين حسب التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير المعاملة بالعلاج والمركب النانوي على المعايير المناعية والفسلجية واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار (LSD) Revised Least Significant Differences واختبار T لاختبار الفروقات بين تأثير المعاملة للعلاج الحرة كاملة و نصف مدة العلاج بعد تحميل العلاج على المركب النانوي و باستخدام برنامج Spss .

# الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

## النتائج والمناقشة Result and Discussion

### 1-4-1- تشخيص مركب القرفة النانوي:

#### 1-1-4- طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR

تم تشخيص المركبات النانوية المحضرة والمحمل عليها علاج التهاب المفاصل والمضاد الحيوي قيد الدراسة عن طريق طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ تم تشخيص محلول القرفة النانوية وعلاج الميثوتركسات والمضاد الحيوي (الارثرومايسين) قبل وبعد تحميل العلاج.

#### 1-1-1-4- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية الحرة:

في شكل (1-4) يلاحظ وجود قمة حادة متراكبة بين 3747.04-3897.99 سم<sup>-1</sup> والتي يعود سببها إلى امتطاط مجاميع الهيدروكسيل (H-O) التي يحتويها تركيب الكحول ، وأما القمة عند تردد 3435.26 سم<sup>-1</sup> فتعود إلى تمدد مجموعة الامين N-H ، أما الحزم عند ترددات ( 2327.97, 2356.51 ) , ( 2072.33 , سم<sup>-1</sup> ناتجة عن اهتزاز اصرة C=O=C وتكون ذات امتداد قوي في حين ان الاهتزازات الواقعة بين (1732.54-1842.74) سم<sup>-1</sup> تتوافق مع الاهتزازات لروابط C=O (vinyl/phenyl ester) ، أما الحزمة المتمثلة عند التردد 1652.73 سم<sup>-1</sup> تعبر عن اصرة C-H للمركبات العطرية 1635.50 سم<sup>-1</sup> فتعود إلى امتداد اصرة C = C الألكين أما الترددات ما بين (1505.71 -1558.50) سم<sup>-1</sup> فتعود إلى امتداد اصرة N-O أما الحزم بين (1393.57 -1495.07) فهي ناتجة عن اهتزاز اصرة C-H أما القمة عند التردد 667.64 سم<sup>-1</sup> ناتجة عن اصرة (C-I) ان وجود حلقات عطرية وروابط ألكين على التوالي تشير هذه النطاقات إلى نطاقات اهتزازية ممتدة مسؤولة عن مركبات مثل مركبات الفلافونويد التربينويدات وبالتالي يمكن اعتبارها مسؤولة عن التغطية الفعالة وتثبيت AgNPs التي تم الحصول عليها أن وجود مجموعات وظيفية عضوية مثل الألكانات ، المركبات العطرية وروابط الأمين لعبت دورًا رئيسيًا في إنتاج واستقرار AgNPs (Banerjee et al., 2014) .

**4-1-1-2- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لعلاج الميثوتركسات الحر:**

يظهر الشكل (2-4) للـ MTX النقي حزمة امتصاص مستعرضه عند التردد بين (3898.82-3646.31) سم<sup>-1</sup> وهي تعود إلى اهتزازات مجموعة الهيدروكسيل (O-H) وامتطاط الرابطة لمجاميع الامين (N-H) تظهر عند الترددات (3324.75-3585.11) سم<sup>-1</sup>، ومجموعات C-H الاروماتية توجد عند التردد (2366.24-2919.79) سم<sup>-1</sup> كما تظهر مجاميع (C=O) امتطاط في نطاقاتها عند (1697.80-1867.67) سم<sup>-1</sup> وهي رابطة الكربونيل الموجودة في المجموعة الكربوكسيلية، أما الترددات ما بين (1505.77-1575.17) تشير إلى وجود اصرة N-O أما الترددات ما بين (1455.58-1384.76) سم<sup>-1</sup> فتشير إلى وجود اصرة C-H، والحزمة التي تظهر عند 668.38 سم<sup>-1</sup> تعزى إلى وجود اصرة C=C الرابطة العطرية، وهذا يبين أن جميع الترددات والقمم المحددة في الطيف FTIR تتوافق توافقاً جيداً مع التركيب الجزيئي لعلاج MTX ويؤكد على نقائها (Fulias et al., 2014).

**4-1-1-3 - طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR للمضاد الحيوي Erythromycin الحر:**

تم الحصول على نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء كما الشكل (3-4) للمضاد الحيوي ER إذ تم العثور على قمم كبيرة ما بين (3645.49-3849.30) سم<sup>-1</sup> يكون راجعاً إلى تأثير اصرة O-H، أما عند التردد 3375.85 سم<sup>-1</sup> ناتجة عن اصرة H-N فحين نلاحظ عند 2919.82، 2851.42 سم<sup>-1</sup> منسوب إلى الرابطة العطرية H-C، أما عند الحزم الواقعة بين (1867.47-2360.11) سم<sup>-1</sup> دليلاً على وجود اصرة O=C=O أما الاهتزازات عند (1715.37-1791.83) سم<sup>-1</sup> لوجود اصرة O=C أما اصرة O-N فنلاحظ وجودها عند التردد ما بين (1506.77-1557.17) سم<sup>-1</sup>، في القمة 668.38 سم<sup>-1</sup> تعود لوجود اصرة C=C لمجموعة الألكين (M. Ali et al., 2014).

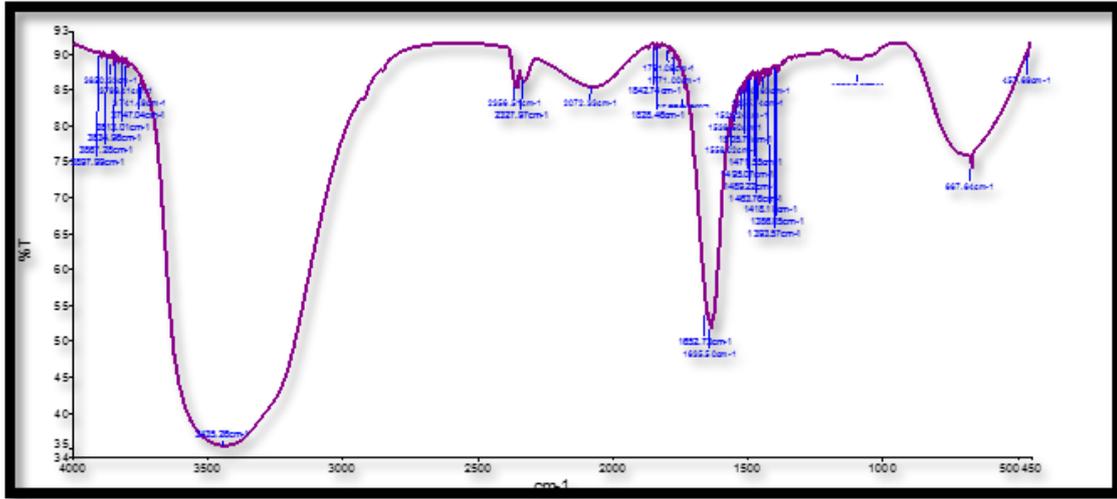
**4-1-1-4- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية المحملة بعلاج MTX :**

إن ظهور الحزمة المستعرضة عند القمة 3850.92 سم<sup>-1</sup> دليل على امتطاط اصرة مجموعة الهيدروكسيل H-O كما في الشكل (4-4) بينما نلاحظ اختفاء الترددات الواقعة ضمن (3867.28-3741.49) سم<sup>-1</sup> التي كانت موجودة في مركب القرفة النانوي وهذا يؤكد تحميل العلاج على المركب القرفة النانوية و الحزمة 3435.27 سم<sup>-1</sup> تعود إلى اهتزازات الاصرة H-N لمجاميع الامين، فيحين التردد ما بين (2330.36-2395.84) سم<sup>-1</sup> ينسب إلى وجود أصرة O=C=O والحزمة 1634.74 سم<sup>-1</sup>

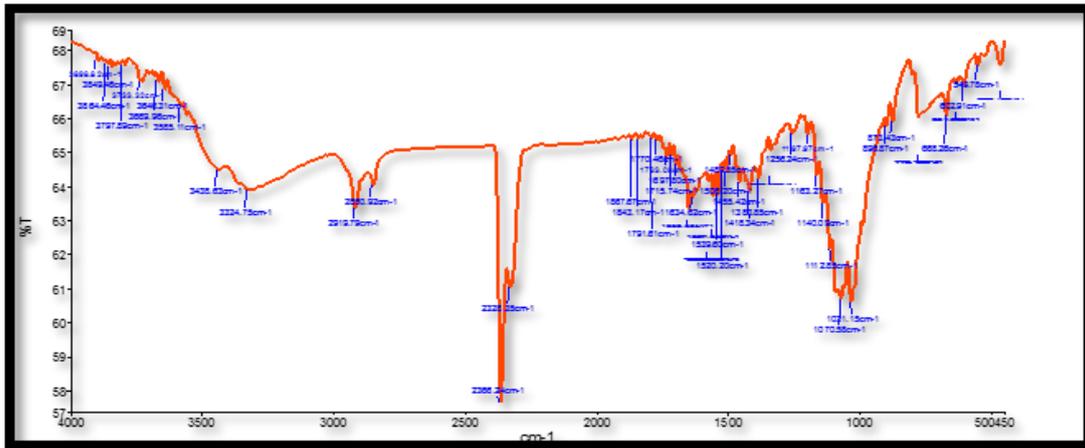
1- نسبة لوجود اصرة C=C واصرة O-N فتوجد عند التردد 1505.10 سم<sup>-1</sup>، أما الحزم (1471.29 - 1455.86) سم<sup>-1</sup> على التوالي فهي تعود إلى اصرة H-C، الحزمة 1386.05 سم<sup>-1</sup> قد تم ازاحتها إلى 1384.12 سم<sup>-1</sup> و الحزمة 1089.39 سم<sup>-1</sup> قد ازاحت إلى الموقع الجديد 1112.87 سم<sup>-1</sup> بينما بقيت الحزمة 667.49 سم<sup>-1</sup> التي تعود إلى اصرة C=C في نفس تردداتها تقريبا على سطح مركب القرفة النانوي، مما يؤكد بشكل واضح على تحميل علاج MTX على سطح مركب القرفة النانوية (Sadoon & Ghareeb, 2020).

#### 4-1-1-5- طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب القرفة النانوية المحملة بالمضاد الحيوي Erythromycin

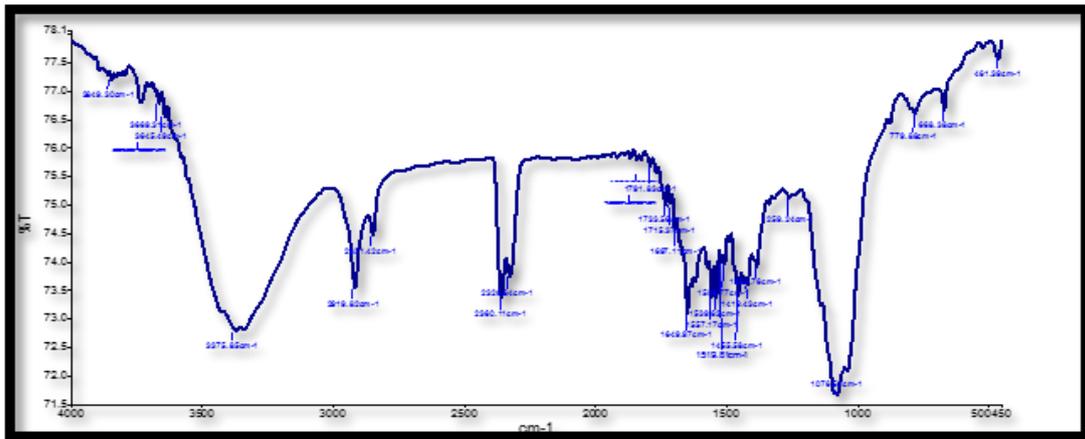
نلاحظ في الشكل (4-5) تأكيد تحميل مركب القرفة النانوي للمضاد الحيوي ER عن طريق وجود ازاحة للحزمة ضمن تردد 3899.43 سم<sup>-1</sup> واختفاء الحزمة 3867.28 سم<sup>-1</sup> وامتطاط الحزمة من 3834.96 سم<sup>-1</sup> إلى 3835.04 سم<sup>-1</sup> والحزمة 3813.01 سم<sup>-1</sup> إلى 3815.14 سم<sup>-1</sup> أما الحزم التي كان يحتويها مركب القرفة النانوية (3747.04، 3798.41، 3741.49) سم<sup>-1</sup> قد تم ازاحتها يعزى سببها إلى وجود تأصر بين مجاميع ER و سطح القرفة النانوية عن طريق مجاميع الرابطة الهيدروجينية المتواجدة علي ذرات الاوكسجين والهيدروجين بينما بقيت الحزمة 3435.37 سم<sup>-1</sup> في مكانها تقريبا، والحزمة 2356.51 سم<sup>-1</sup> إلى الموقع الجديد 2361.21 سم<sup>-1</sup> تمثل اهتزاز اصرة O=C=O، في حين الحزمة 2327.97 سم<sup>-1</sup> تم ازاحتها والترددات في الحزم ما بين (1867.31- 1828.42) سم<sup>-1</sup> لوجود اصرة C-H، وأن الحزمة 1791.08 سم<sup>-1</sup> تم ازاحتها إلى 1790.86 سم<sup>-1</sup>، 1771.00 إلى 1770.70 سم<sup>-1</sup> والتي تعود الي اصرة C=O أما الحزم ما بين (1558,04- 1505,29) سم<sup>-1</sup> بقيت في مكانها تقريبا وتنسب إلى الاصرة N-O أما الحزمة 1089.39 سم<sup>-1</sup> تم ازاحتها إلى 1090.27 سم<sup>-1</sup> وتمثل اهتزازات لأصرة C-O وحدوث كل تلك الازحات دليلاً واضحاً علي تحميل المضاد الحيوي علي مركب القرفة النانوية.



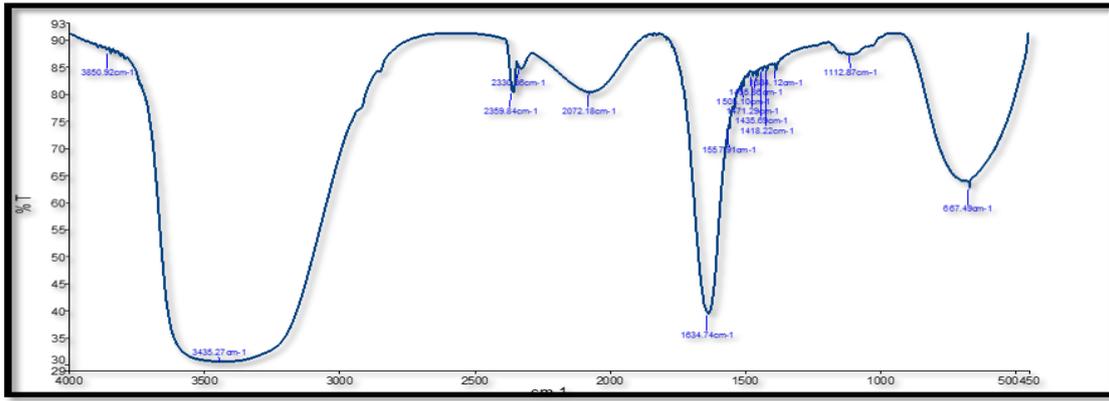
شكل (1-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب القرقة النانوية الحر.



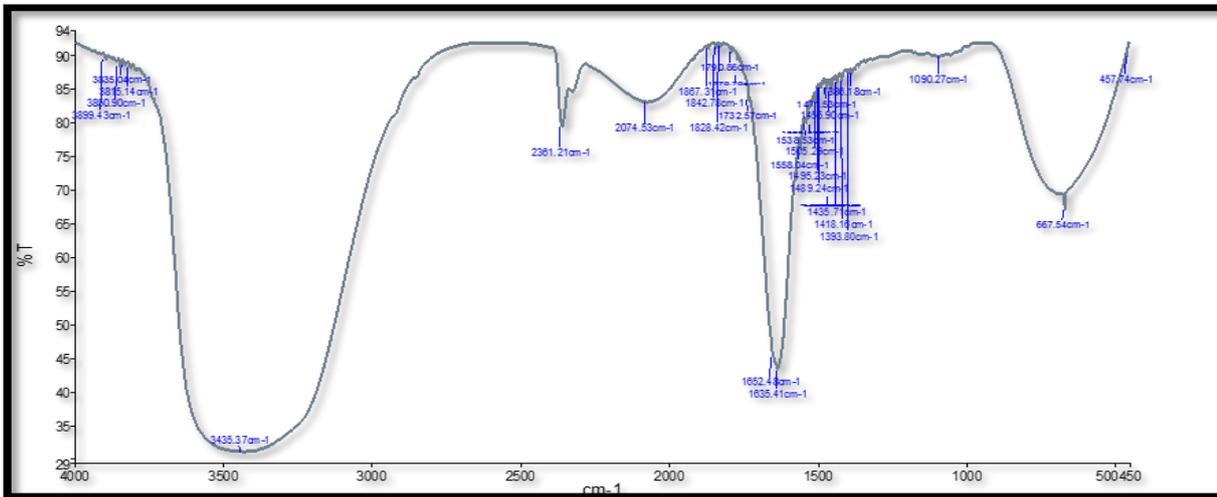
شكل (2-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لعلاج (MTX) الحر



شكل (3-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمضاد الحيوي ER الحر.



شكل (4-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لمركب القرفة النانوي المحمل بعلاج (MTX).



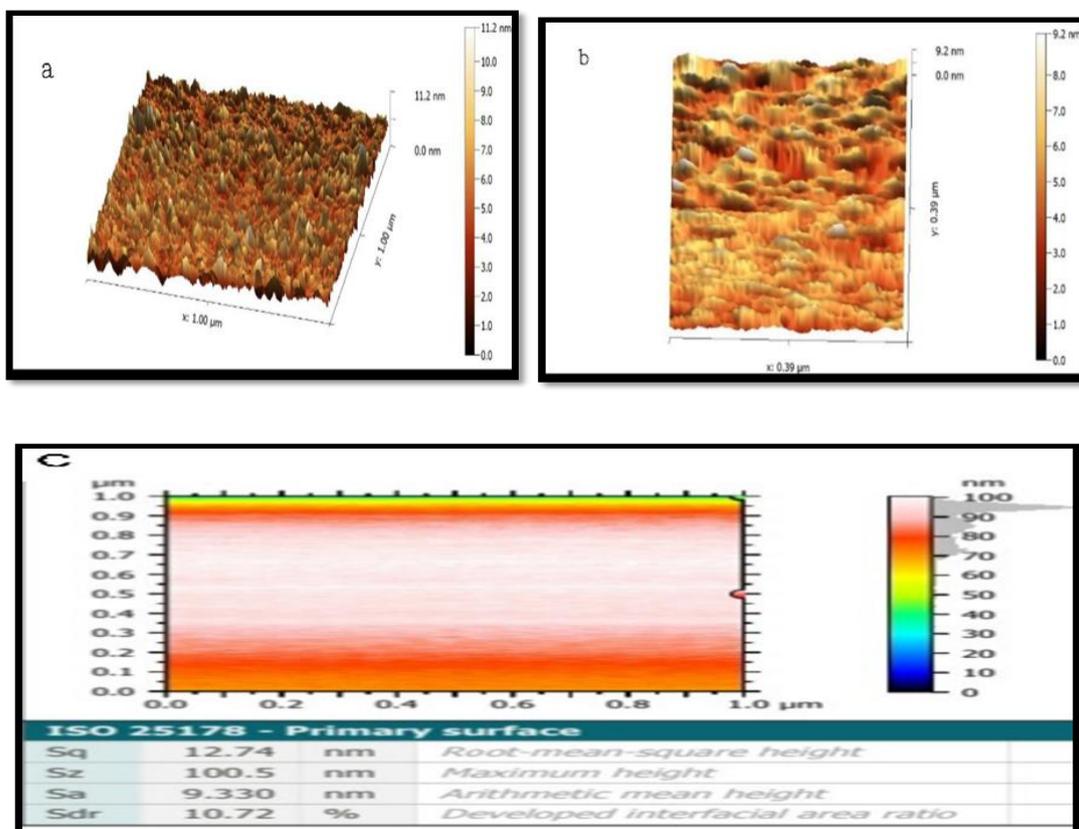
شكل (5-4) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لمركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي (ER).

#### 1-2-4 - صور مجهر القوة الذرية لمستخلص القرفة السيلانية ولمركب القرفة النانوية

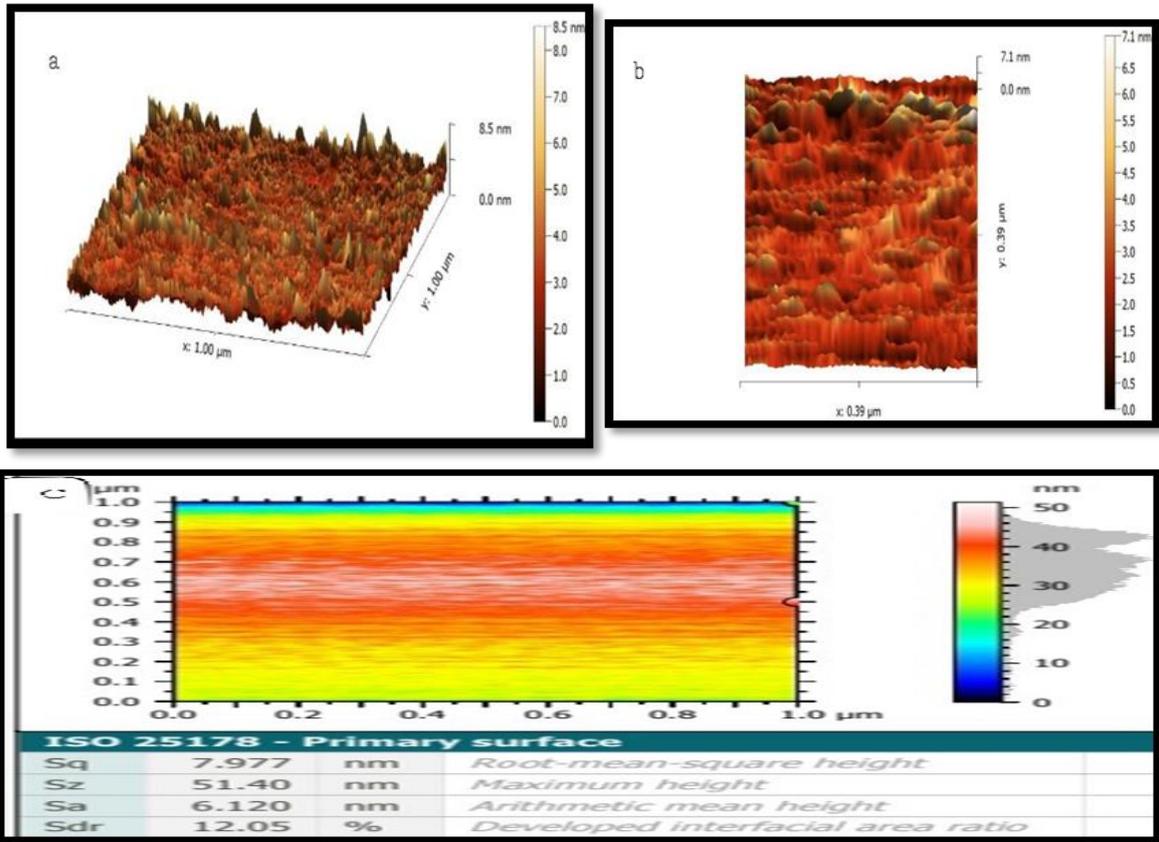
الحر :

يوضح الشكل (6-4) السطح الخارجي لجزيئات مستخلص القرفة إذ كان معامل الخشونة لسطح مستخلص القرفة 6.120 nm وعند تحويل مستخلص القرفة إلى مركب القرفة النانوي شكل (7-4) أصبح معامل الخشونة لهذا المركب 9.330 nm إذ أصبح الفرق قبل وبعد تحول القرفة إلى المركب النانوي هو 3.21 nm وهذا دليل على أن خشونة السطح الخارجي قد ازدادت بعد تحول القرفة إلى مركب نانوي ، أما معدل الجذر التربيعي لمستخلص القرفة السيلانية فكان يساوي 7.977 nm في حين كان لمركب القرفة 12,74 nm ويكون الفرق بمعدل الجذر التربيعي هو 4.763 nm وهذا يشير إلى

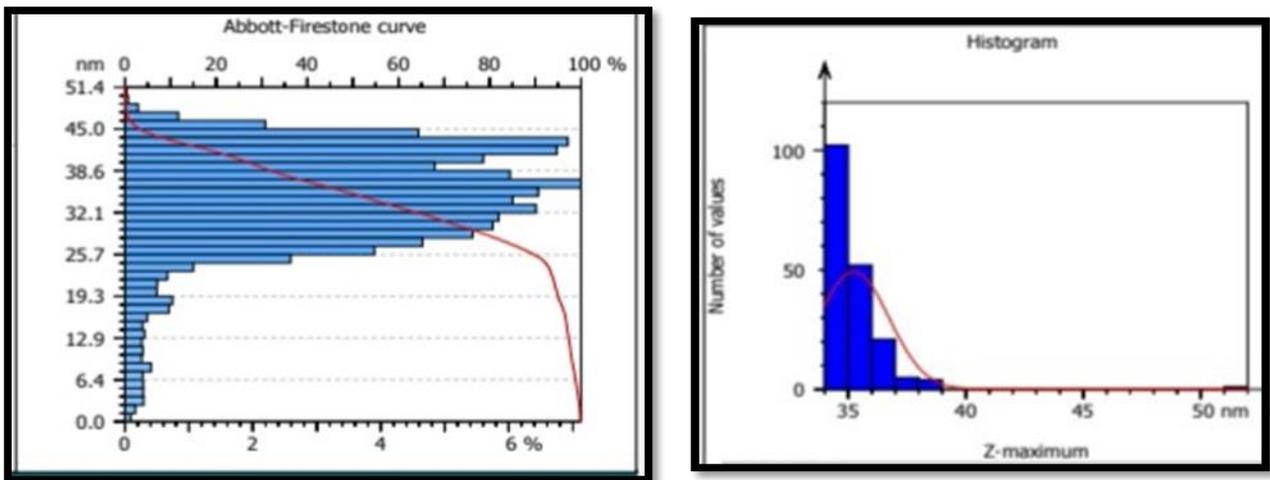
التجانس البلوري لمركب النانوي بعد التحول من مستخلص حر إلى مركب نانوي أما معدل الارتفاع فكان للمستخلص القرفة حوالي 51.40 nm أما مركب القرفة النانوي فكان 100.5 nm أما معدل نسبة مساحة السطح للقرفة الحرة فكان 12.05 % بينما كانت نسبة معدل مساحة السطح 10,72 % وذلك دليل واضح على تكون جزيئات نانوية من مستخلص القرفة السيلانية ، تشير النتائج في الرسم البياني شكل (8-4)، (9-4) لمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوية على التوالي أن معدل الحجم الجزيئات في مستخلص القرفة ، إذ كان نسبة ما يقارب 100 % جزيئة حجمها 38.37 nm و 53.87% حجمها الجزيئي 31.60 nm ، أما بالنسبة لمركب القرفة النانوية فقد كان معدل حجم الجزيئي 86,30 nm بنسبة 100.0% ، 85.76 nm بنسبة 61% .



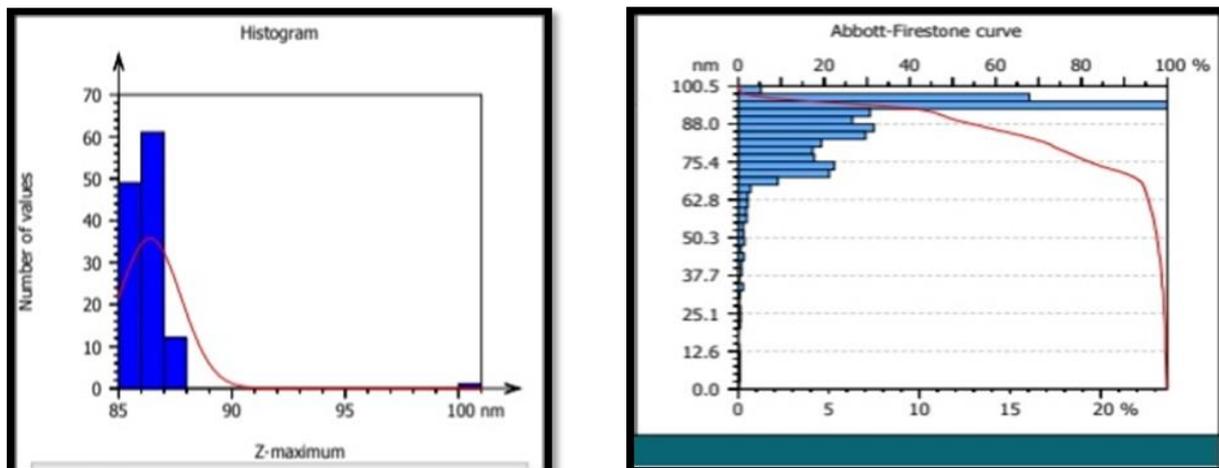
شكل (6-4) صور مجهر القوة الذرية لمستخلص القرفة السيلانية الحر (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل للجزيئات .



شكل (7-4) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل الجزيئات .



كل (8-4) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مستخلص القرفة السيلانية.

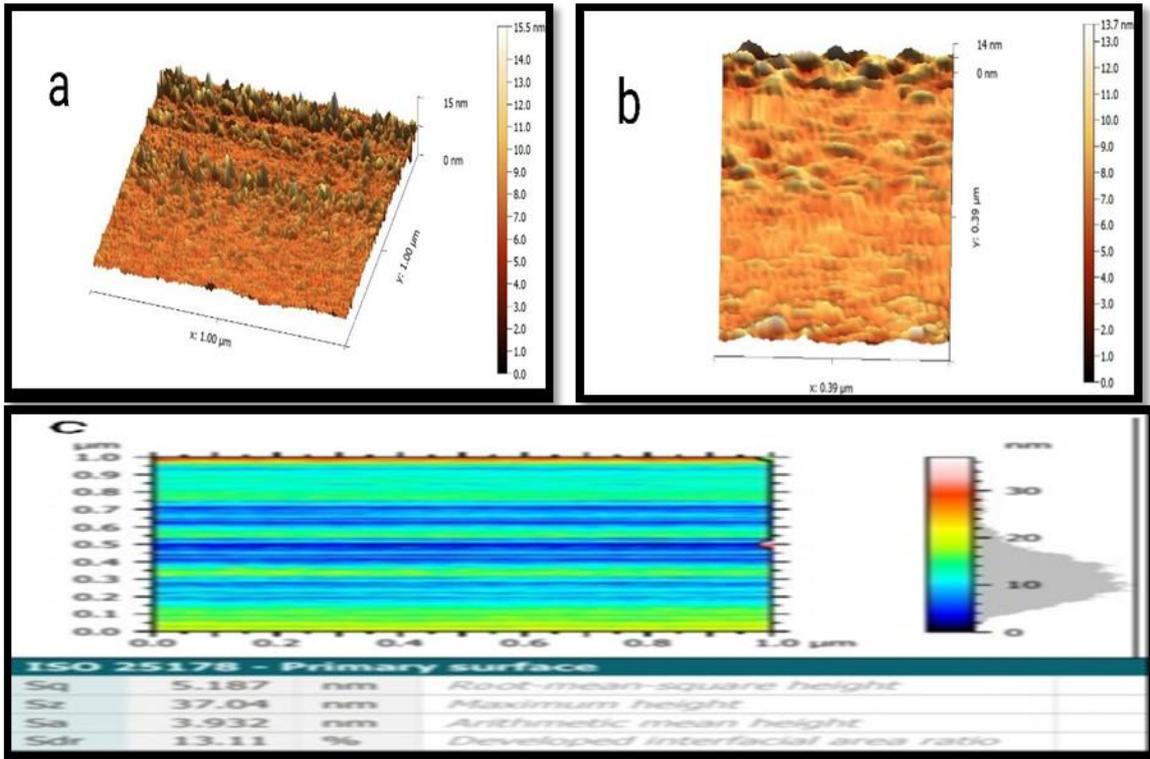


شكل (4-9) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية.

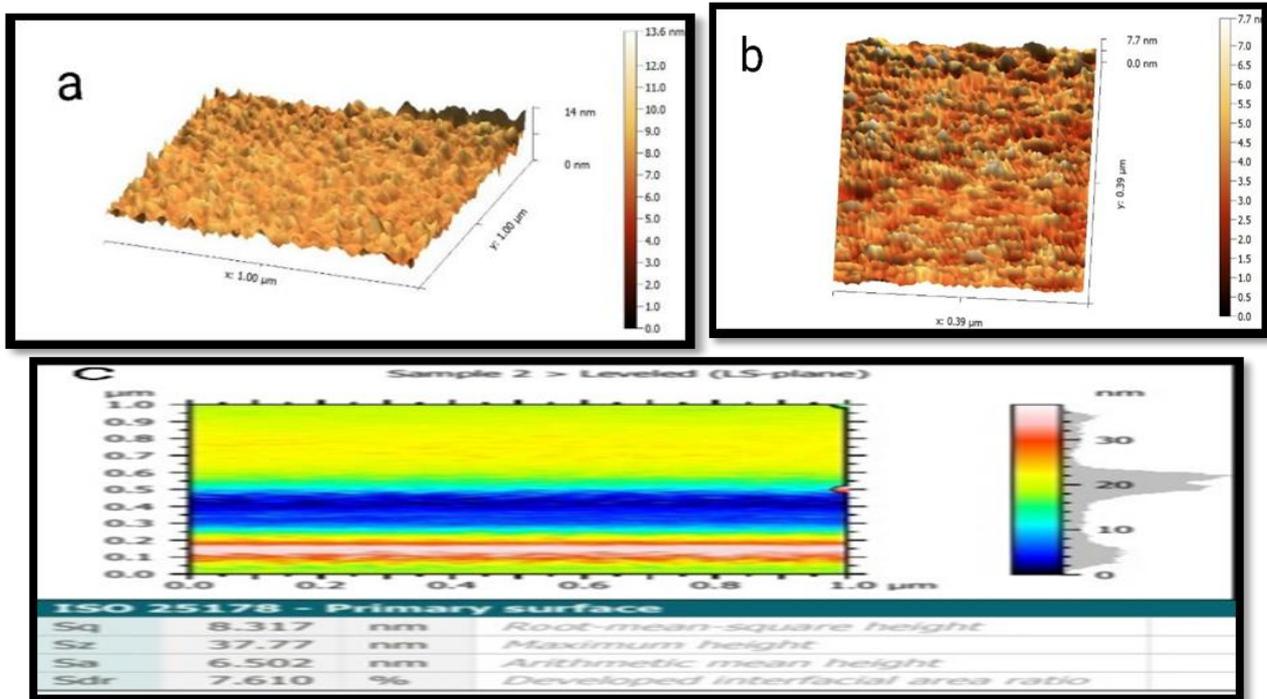
#### 4-2-2-2- صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية قبل وبعد تحميل علاج MTX والمضاد الحيوي ER.

بينت النتائج الشكل (4-7)، (4-10)، (4-11) المتعلقة بصورة مجهر القوة الذرية (AFM) أن مركب القرفة النانوية الحر كما وضح سابقا يمتلك معامل خشونة  $9.330 \text{ nm}$  فحين عند تحميله بعلاج MTX أصبح  $6.502 \text{ nm}$  وكان الفرق في معامل الخشونة قبل وبعد التحميل  $2.282 \text{ nm}$ ، أما مركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي ER فقد كان قياس معامل الخشونة  $3.932 \text{ nm}$  والفرق قبل وبعد التحميل وصل  $5.398 \text{ nm}$  وهذا دليلاً واضح على أن حجم الجزيئة الذي تم تحميله على سطح المركب النانوي له دور هام في خشونة السطح ونظامه البلوري فضلاً عن التجانس السطحي أما معدل الجذر التربيعي لمركب القرفة النانوي المحمل بعلاج MTX فقد كان  $8.317 \text{ nm}$  ليكون الفرق قبل وبعد التحميل  $4.423 \text{ nm}$ ، فيحين كان معدل الجذر التربيعي لمركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي  $5.187 \text{ nm}$  ليكون الفرق لمركب القرفة النانوية قبل وبعد التحميل  $7.553 \text{ nm}$  هذا يدل على أنه كلما زاد الفرق دليل على زيادة التركيب البلوري الناتج بعد التحميل عن قبل التحميل أما بالنسبة لمعدل الارتفاع لمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX والمضاد الحيوي ER على التوالي فقد كان  $37.77 \text{ nm}$ ،  $37.04 \text{ nm}$  أما معدل مساحة السطح لكلا المركبين هو  $7.610 \text{ nm}$ ،  $13.11 \text{ nm}$  كانت نسب الحجوم الجزيئية لمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX التي هي بحدود الاقل من  $17.73 \text{ nm}$  بنسبة  $64.19\%$  و  $28.17 \text{ nm}$  ما يقارب  $100.0\%$  مركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد

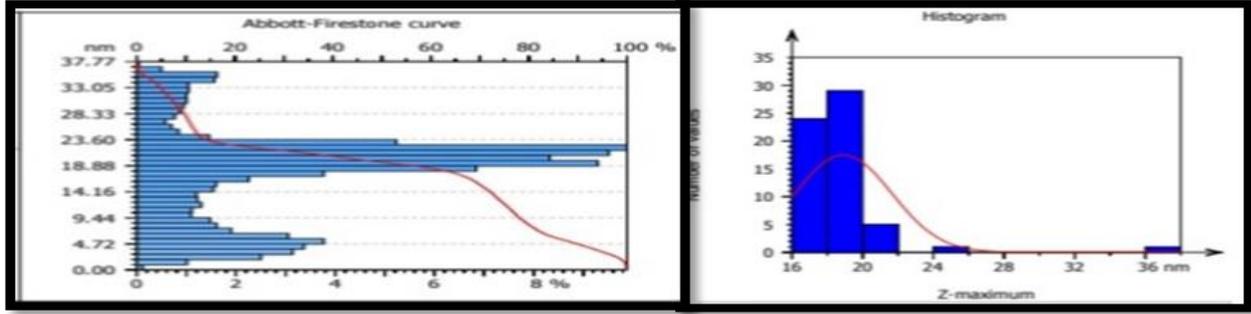
الحيوي فقد بلغت نسب الحجوم الجزيئية حوالي 31.60 nm بنسبة 100.0% شكل (4-12)، (4-13)



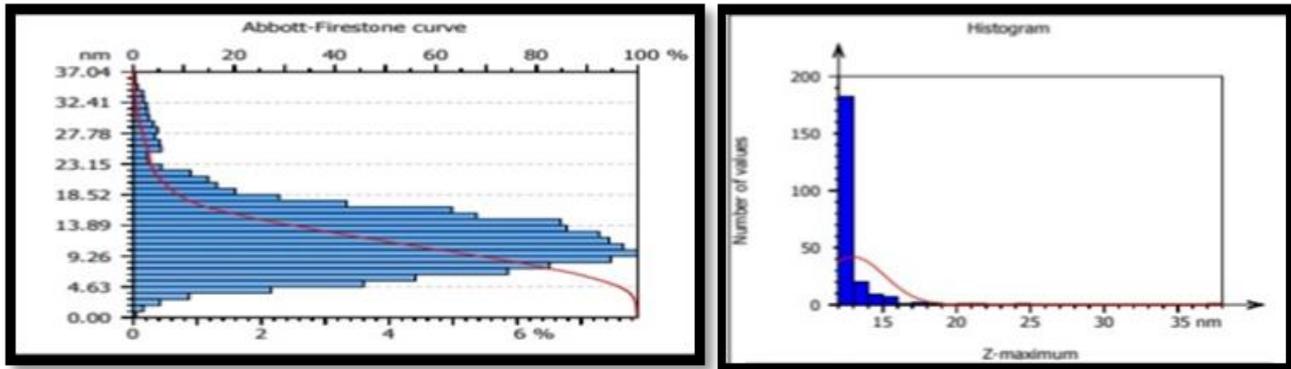
شكل (4 - 10) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل الجزيئات.



شكل (4-11) صور مجهر القوة الذرية لمركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي ER (a) صورة ثلاثية الابعاد (b) صورة ثنائية الابعاد (c) صورة ثنائية الابعاد تبين تفاصيل الجزيئات .



شكل (12-4) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX .



شكل (13-4) رسم بياني يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات مركب القرفة النانوية المحمل بالمضاد الحيوي ER .

يشير الجدول رقم (1-4) إلى تطورات تضاريس سطح جسيمات مستخلص القرفة ومركب القرفة النانوية ومركب القرفة النانوية المحملة بعلاج MTX والمضاد الحيوي ER كانت تضاريس السطح مثل متوسط قيمة الخشونة ومتوسط الجذر التربيعي وانحراف السطح وقمة ذروة القيمة في المستخلص المائي مختلفة عن مما في مركب القرفة النانوي الحر والمحمل بالعلاج والمضاد الحيوي يشير هذا إلى بلورة منتظمة جيدة لجسيمات القرفة النانوية الحرة والمحملة .

جدول (1-4) قيم تحليل خشونة السطح لمركب القرفة النانوي قبل وبعد تحميل العلاج MTX والمضاد الحيوي ER

Cz NP/ER	CzNP /MTX	CzNP	Cz	الخصائص الفيزيائية للمركب النانوي المحمل والحر	المعايير
3.290 nm	4.450 nm	4.555 nm	2.952 nm	sa(Arithmetcal mean height) متوسط الارتفاع الحسابي	Height parameters معايير الارتفاع
31.60 nm	28.17 nm	86.30 nm	38.37 nm	Sz(Maximum height) أقصى ارتفاع	
4.288 nm	5.714 nm	8.304 nm	4.574 nm	Sq( Root mean square height) مربع جذر متوسط الارتفاع	
1.173	0.4096	-4.38	-4.38	Ssk (Skewness) الانحراف	
5.371	3.051	28.98	12.01	Sku (Kurtosis) التفرطح	
21.96 nm	16.63 nm	11.26 nm	11.40 nm	Sp (Maximum peak height) ذروة أقصى ارتفاع	
9.637 nm	11.54 nm	75.04 nm	26.97 nm	Sv (Maximum pit height) أقصى ارتفاع للحفرة	
0.03823 μm	0.08995 μm	0.08069 μm	0.08915 μm	Sal (Auto-correlation length) طول الارتباط التلقائي	Spatial parameters معايير المكانيّة
0.01042	1.005	0.9923	0.006076	Std (Texture direction) اتجاه الملمس	Hybrid parameters معايير الهجينة
0.5768	0.4164	0.5397	0.5263	Sdq (Root mean square gradient) مربع جذر متوسط التدرج اللوني	
13.09 %	7.502 %	10.53 %	11.97 %	Sdr (Developed interfacial area ratio) نسبة المساحة البينية المطورة	Functional Parameters معايير الوظيفية
100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	Smr ©Areal material (bearing area) ratio نسبة المواد المساحية (مساحة التحميل)	
5.327 nm	6.879 nm	5.739 nm	4.156 nm	Smc(mr) Inverse areal material ratio نسبة المواد المساحية المعكوسة	
9.554 nm	10.79 nm	8.104 nm	7.915 nm	Sk(Core height) ارتفاع النواة	
6.748 nm	10.47 nm	2.171 nm	2.193 nm	Spk (Reduced peak height) انخفاض ذروة الارتفاع	
1.830 nm	4.965 nm	16.98 nm	12.84 nm	Svk (reduced dale height (reduced valley depth) انخفاض عمق الوادي	

15.06 %	11.18 %	9.877 %	7.037 %	Smr (Peak material portion) جزء الذروة المادي	Functional volume الحجم الوظيفية
94.61 %	76.26 %	79.89 %	89.28 %	Smr2 (Valley material portion)	
5.587 nm	9.507 nm	25.12 nm	15.47 nm	Sxp (Peak extreme height) ذروة الارتفاع الأقصى	
0.0002789 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.0003704 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.001699 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.0008881 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	Vvv (Dale void volume) حجم فراغ دايل	
0.005402 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.006978 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.004149 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.003385 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	Vvc (Core void volume) حجم الفراغ الاساسي	
0.0003535 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.0004693 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.0001085 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.0001173 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	Vmp (Peak material volume) حجم الذروة المادي	
0.003452 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.005905 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.003981 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.002692 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	Vmc (Core material volume) حجم المادة الاساسية	

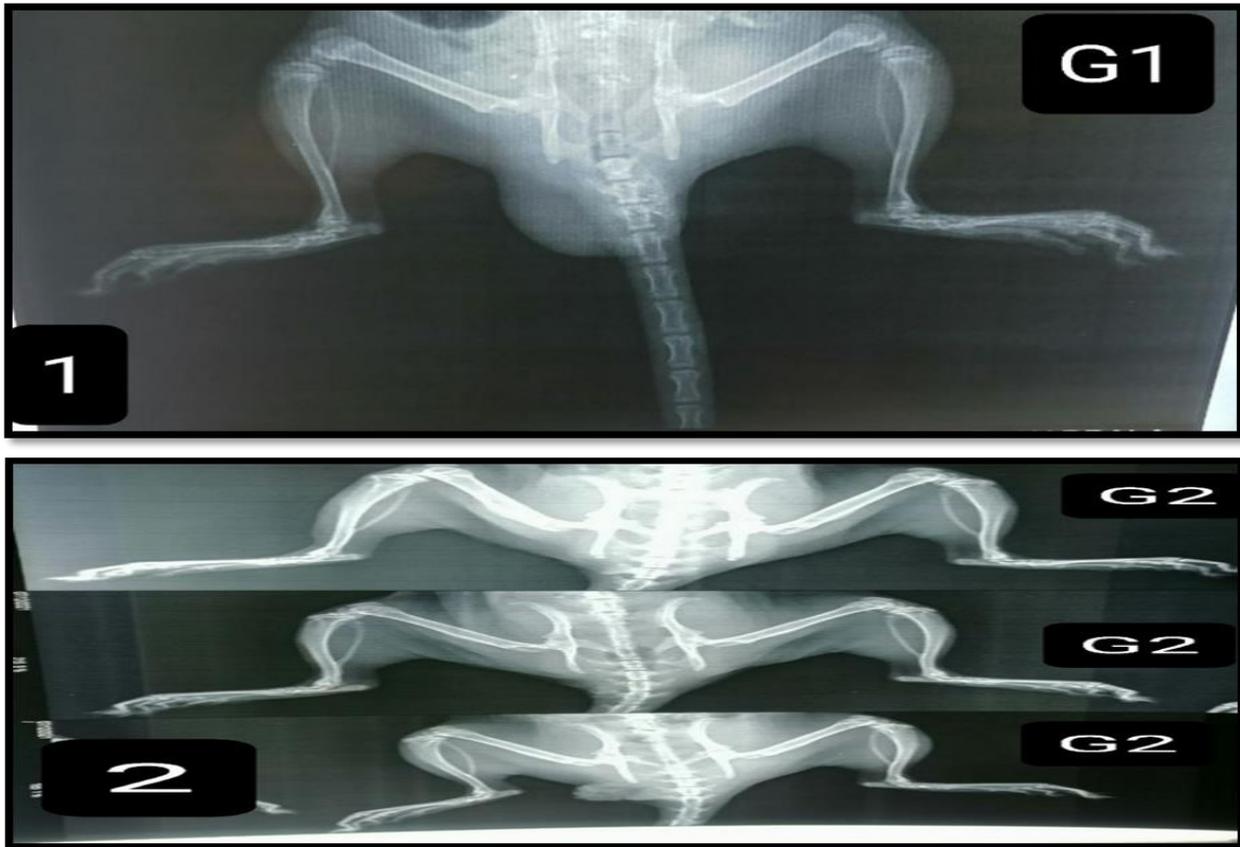
#### 3-4- التقييم الشعاعي بالأشعة السينية (X-ray)

أشارت الصور الشعاعية لمفاصل كاحل والاطراف الخلفية الجرد إلى أن الجردان التي تم حقنها بـ CFA وكانت مجموعة السيطرة الموجبة قد طورت تورماً شديداً في الأنسجة الرخوة ، وتأكلاً مفرطاً للعظام مع مساحة غير منتظمة ومقلصة للمفاصل في بنية العظام وتكلسات مفصلية مع عدم وجود تمايز بين الاقراص الفقرية بسبب التغيرات التي احدثها مرض RA الشكل 4-14 (1) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة الشكل 4-14 (2) أما في الشكل ( 4-15 ) وضح الطرف الخلفي الأيمن وبالتحديد الكاحل الأيمن الذي تم حقن CFA فيه وذلك بعد عشرة أيام من استحداث المرض إذ توضح صورة الأشعة هذه على حدوث الزيادة في حجم المخلب الخلفي وتدمير المفاصل في المقابل أظهر المجموعة التي تم تجريعها بمستخلص القرقة وعلاج MTX ومستخلص القرقة مع علاج MTX ومركب القرقة النانوية تغيرات تنكسية طفيفة في مفصل الكاحل وتورم معتدل في الأنسجة المحيطة مع وجود تكلسات مفصلية لكن بصورة اقل مما موجود في السيطرة الموجبة الشكل (4-16) و(4-17) ومع ذلك فإن العلاج MTX المحمل على مركب القرقة النانوية فقد كان علاجاً فعالاً إذ تم علاج تلك المشكلات إذ منع مركب القرقة النانوية المحمل بعلاج MTX بشكل ملحوظ من تدمير المفاصل وتلف الأنسجة الرخوة .

يعد التصوير الشعاعي في التهاب المفاصل الروماتويدي هو أداة تشخيصية مفيدة قادرة على تحديد شدة المرض (Ruckmani et al., 2018) ، يعد تورم الأنسجة الرخوة والتهابها علامة مبكرة ،

في حين أن التغييرات المورفولوجية البارزة مثل التآكل تحت الغضروف وتضييق فراغات المفاصل هي علامات متأخرة ولا يمكن ملاحظتها إلا في المراحل المتقدمة من المرض (Ruckmani et al., 2018).

اتفقت النتائج مع (Mahdi et al., 2018) ، الذي اشار إلى أن استخدام مصادر طبيعية مثل النباتات الطبية إذ من الممكن استخدامها بسهولة مع أدوية أخرى مضادة للالتهاب المفاصل تكون أقل سمية وفي نفس الوقت فعالة في منع تدمير المفاصل وكذلك الالتهاب الزليلي وبالتالي زيادة فعالية العلاج لمرضى التهاب المفاصل الروماتويدي (Kumatia et al., 2019; Mary et al., 2019) ، وعند تحميل ميثوتريكسات بمركب القرفة النانوية كان لهما تأثير مثبت قوي على التهاب المفاصل في الجرذان إذ شكلا فعلا تآزريا بقمع الزيادة في حجم المخلب الخلفي وتدمير المفاصل وأنتج فعالية أفضل مما كانت عليه . يتضح من هذه الدراسة ان لمركب القرفة النانوي المحمل بالعلاج يكون عاملاً مفيداً وأفضل لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي .



الشكل (14-4) 1/ يوضح مجموعة السيطرة السالبة (السليمة) (G1) 2/ مجموعة السيطرة الموجبة التي استحثت بيها مرض RA (G2).



شكل (4-15) يوضح الاطراف الخلفية لجرذ مصاب بعد استحداث المرض بمادة CFA في كاحل الطرف الأيمن (R) في اليوم العاشر.



شكل (4-16) يوضح المجموعات التي تم علاجها خلال ثلاثة أسابيع إذ تمثل:

- 1/ تم تجريعه بعلاج MTX (G3) 2 / تم تجريعها بمستخلص القرقة الحر بتركيز 350 ملغم/كغم (G4) 3/ مركب القرقة النانوي بتركيز 350 ملغم/كغم (G5) 4/ مستخلص القرقة مضاف له علاج MTX بتركيز 350 ملغم/كغم (G6) 5/ تم تجريعها بمركب القرقة النانوية المحمل بعلاج MTX بتركيز 350 ملغم/كغم (G7).



شكل (4-17) يوضح المجموعات التي تم علاجها خلال ستة أسابيع إذ تمثل:

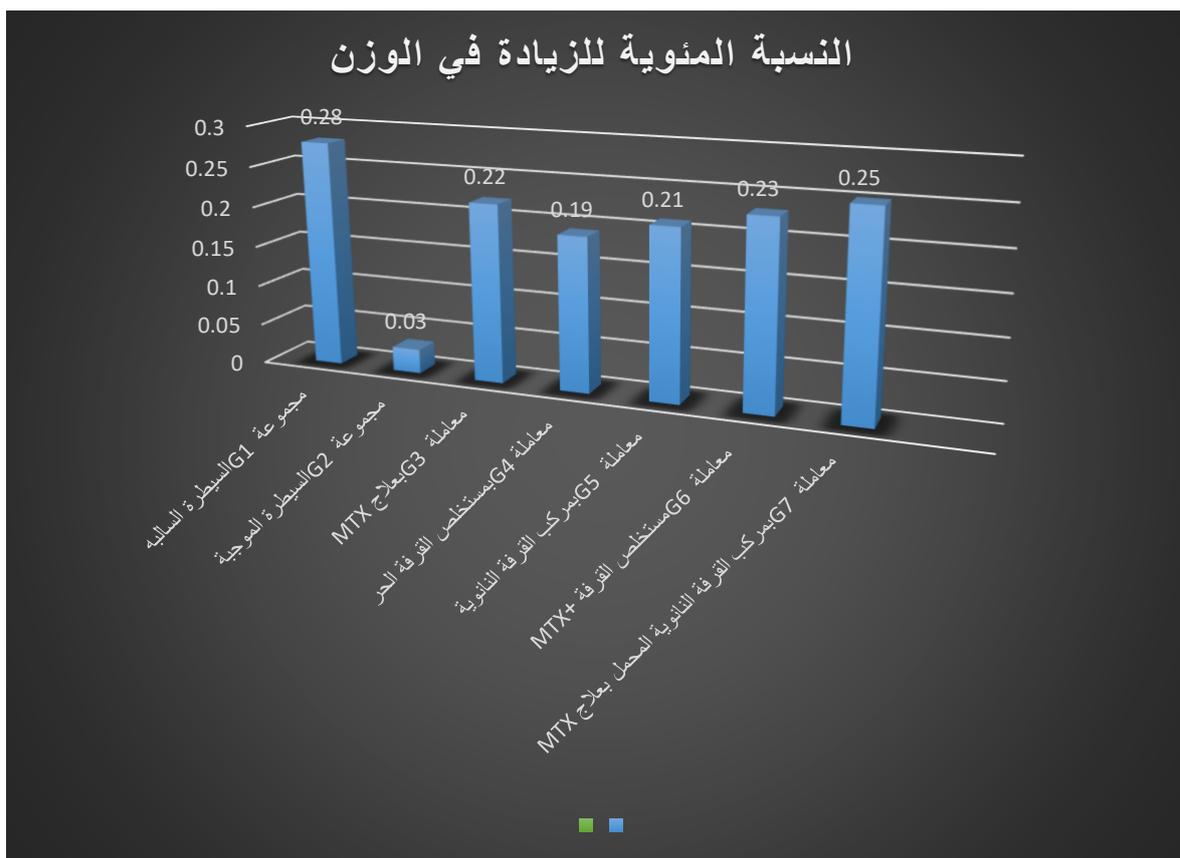
1/ تم تجريعه بعلاج MTX (G3) /2 تم تجريعها بمستخلص القرقة الحر بتركيز 350 ملغم/كغم (G4) /3 مركب القرقة النانوي بتركيز 350 ملغم/كغم (G5) /4 مستخلص القرقة مضاف له علاج MTX بتركيز 350 ملغم/كغم (G6) /5 تم تجريعها بمركب القرقة النانوية المحمل بعلاج MTX بتركيز 350 ملغم/كغم (G7).

#### 4-4- التغييرات في وزن الجسم ومفصل الكاحل .

##### 4-4-1- التغييرات في وزن الجسم

بينت نتائج الدراسة الشكل (4-18) وجود تباين في ما بين المجاميع المدروسة في نهاية التجربة إذ وجد انخفاض واضح في وزن الجسم للمجموعة المسيطرة الموجبة (G2) (0.03) التي تم استحثاث التهاب المفاصل الروماتويدي فيها عن طريق CFA بتركيز (0.1) مل مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 (0.28) التي لم يحدث فيها التهاب المفاصل الرثياني ووجود زيادة في وزن الجسم للمجموعات G3, G4, G5, G6 (0.22, 0.19, 0.21, 0.23) على التوالي والمتمثلة بأعطاء جرعات للجرذ متكونه من علاج MTX ومستخلص القرقة بتركيز 350 ملغم/كغم ومركب القرقة النانوية بتركيز 350 ملغم/كغم ومستخلص القرقة مضاف اليه MTX بتركيز 350 ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 بينما اظهرت G7 التي تم تجريعها مركب القرقة النانوية المحملة بعلاج MTX زيادة كبيرة في وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة كما اظهرت النتائج النسبة المئوية لوزن الجسم في مجموعة G7 التي سجلت (0.25) انها متقاربة بشكل كبير في

وزن الجسم لمجموعة السيطرة السالبة G1 التي كان النسبة المئوية لوزن الجسم فيها (0.28) وأن أحد المظاهر السريرية الأخرى لالتهاب المفاصل هو فقدان وزن الجسم الذي يحدد شدة التهاب المفاصل, يظهر الشكل (4-18) النسبة المئوية للزيادة في وزن الجسم ، لم تكن أوزان أجسام الحيوانات بين المجموعات مختلفة بشكل كبير قبل بدء الدراسة أظهر التغيير في وزن الجسم لمجموعة السيطرة الموجبة في التهاب المفاصل قد انخفض بشكل ملحوظ (0.03) انخفاضاً واضحاً مع ما سجلته مجموعة السيطرة السالبة (0.28) من ناحية أخرى أظهرت المجموعات التي تم علاجها بمستخلص القرفة الحر ومركب القرفة النانوية الحر وعلاج MTX الحر ومركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX ومستخلص القرفة مع علاج MTX تباين لا يكاد يذكر في ما بينها في وزن الجسم حتى الاسبوع السادس, إذ بينت نتائج الدراسة الحالية أن استخدام Complete Freund adjuvant (CFA) أدى إلى انخفاض في وزن الحيوان ، أظهرت الحيوانات المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي انخفاضاً كبيراً في وزن الجسم بعد حقن CFA وقد يعزى هذا إلى التأثير الالتهابي لـ CFA والتورم والوذمة في اخصص القدم المحقون نتيجة ارتشاح الكريات البيض من العقد اللمفية إلى العضو المستهدف والمفاصل وحث التهاب المفاصل عن طريق السيتوكينات مثل (  $\alpha$  - TNF ,  $1\beta$  - IL , LI-6 ) والخلايا المناعية إذ تلعب أدواراً كبيرة في تورم المفصل و الالتهاب وتساهم في تلف الأنسجة ، مما قد يؤدي إلى انخفاض قدرة الحيوان على تناول الطعام بسبب الألم ، إذ لوحظ أن هناك علاقة وثيقة بين مدى الالتهاب و مؤشر فقدان وزن الجسم والتهاب المفاصل وهذه النتائج تتفق مع ( Komeh-Nkrumah et al., 2012 ) و ( Hong et al., 2012 ) ، أظهرت أن المجموعات المعاملة بالمستخلص القرفة المائي الحر ومركب القرفة النانوية الحرة ومركب القرفة النانوية المحملة بعلاج MTX ومستخلص القرفة مع علاج MTX زيادة في وزن الحيوانات بسبب الدور الوقائي للمركبات الكيميائية الموجودة في نبات القرفة ضد السيتوكينات المسببة للالتهاب وهذه النتائج متوافقة مع الدراسة ( Cui et al., 2019; Foyet et al., 2015 ) , في الأونة الأخيرة اكتسبت التركيبات الدوائية ذات المنشأ العشبي أهمية أكبر بسبب فعاليتها العالية وسهولة توافرها وآثارها الجانبية الأقل مقارنة بنظيراتها الاصطناعية تستخدم هذه المستحضرات العشبية على نطاق واسع من قبل الناس لعلاج الأمراض والوقاية منها لأنها تظهر تأثيراً تآزرياً وفعالاً . (El-Sheikh et al., 2019) .



الشكل (4-18) يوضح النسبة المئوية للزيادة في وزن جسم ذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA والمعاملة بعلاج MTX الحر ومستخلص القرقة الحر ومركب القرقة النانوية الحر ومستخلص القرقة مع MTX ومركب القرقة النانوية المحمل بعلاج MTX.

#### 4-4-2- التغير في سمك القدم

أظهرت نتائج الشكل (4-19) استحثاث الاصابة في ذكور الجرذ الابيض تسبب بالتهاب المفاصل الروماتويدي RA عن طريق ملاحظة التغيرات التي حدثت في القدم وهي الاحمرار والتورم بينما اظهرت نتائج الشكل (4-20) أن هنالك زيادة في سمك القدم في المجموعة السيطرة الموجبة (G2) (0.32) ملم بعد عدة ايام من استحثاث المرض مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1) التي لم يتم حقنها باستخدام CFA إذ كانت (0.11) بينما العلاج بعقار MTX (G3) بمستخلص القرقة (G4) 350ملغم /كغم ومركب القرقة النانوية (G5) ومستخلص القرقة مع علاج (G6) MTX ومركب القرقة النانوية المحمل بعلاج (G7) MTX لمدة ستة أسابيع وبشكل ثلاثة جرعات في الاسبوع أدى إلى انخفاض متوسط سماكة القدم اليمنى مقارنة بسماكة القدم اليمنى من المجموعة السيطرة الموجبة G2، ونفس الشكل يوضح أن العلاج بعد اليوم 14 في المجموعات المذكورة أعلاه كان الانخفاض في سمك القدم اليمنى المصابة في جميع المجموعات ( 0.15، 0.19، 0.17، 0.13) لكل من

G3، G4، G5، G6، G7 على التوالي مقارنة مع G2 وأيضا عدم وجود فروقات تذكر لكل من المجاميع السابقة الذكر مع مجموعة السيطرة السالبة G1 وهذا دليل على أن معدلات الشفاء وصلت ما يقارب 50% .

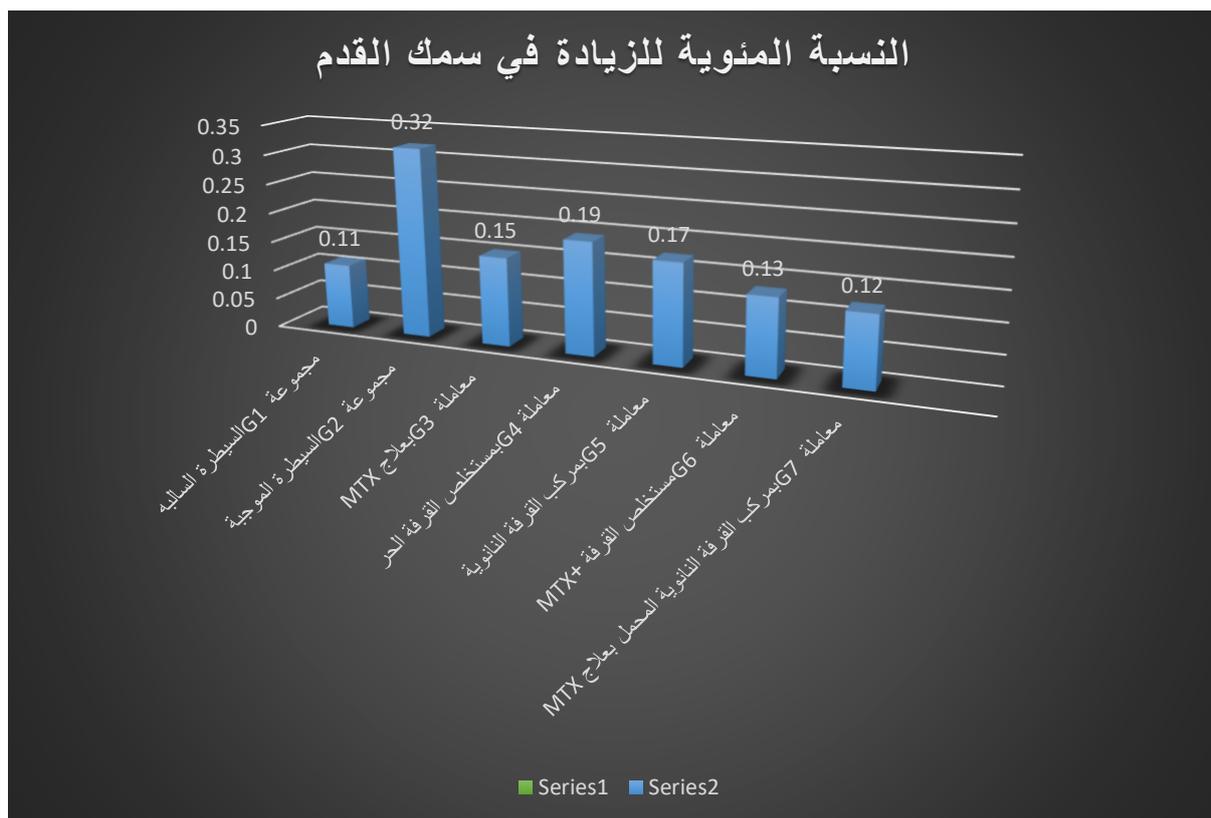
بينت نتائج الدراسة الحالية أن حقن مادة CFA في كاحل القدم اليمنى في ذكور الجرذان البيضاء تسبب في زيادة ملحوظة في سمك القدم اليمنى ، والتي قد تكون بسبب تورم القدم المصحوب باحمرار وصعوبة من الحركة وتيبس المفاصل وهذا يتفق مع نتائج Takano et al. (2014); Patel et al. (2021) ، الذي أبلغ عن تطور التهاب المفاصل الروماتويدي على أقدام الفئران بعد حقن CFA غالباً أثناء الإصابة يعود سبب التورم إلى إطلاق بعض المواد في موقع الحقن مثل الهيستامين والسيروتونين والسيتوكينات (Mohanty et al., 2020 ; DeMarco & Nunamaker, 2019) ، يعتقد أيضا أن الهيستامين هو من الأوساط الرئيسية لفرط التألم الالتهابي الذي يتطور عن طريق تنشيط مستقبلات الألم ونهايات الأعصاب التي تنتج فرط الحساسية لموقع الإصابة ، (Gou et al., 2017) تتميز أنسجة المفاصل الملتهبة أيضا بتسلل وتراكم أنواع الأكسجين النشطة ، والخلايا الليمفاوية والضامة والخلايا الأحادية ، ومصدر جيد للحركيات الخلوية (Cytokines) المسببة للالتهابات ( IL-6، TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  ) وأكسيد النيتريك (Cao et al., 2008) .

تجذب الحركيات الخلوية Cytokines المسببة للالتهاب أيضا العديد من الخلايا الالتهابية إلى الغشاء الزليلي الذي يؤدي إلى تدمير العظام والمفاصل، (Qian et al., 2017a) أما بالنسبة للعلاج بمركب القرفة النانوية فقد تسبب في انخفاض سمك القدم اليمنى في ذكور الجرذان البيضاء وذلك لنشاطها المضاد للأوكسدة والالتهابات وهذا يتفق مع نتائج دراسات (Shishehbor et al., 2018) و (Joshi et al., 2010) ، يعود استخدام النباتات الطبية إلى العصور القديمة إلى حقيقة أن فعالية القرفة في تثبيط يرجع إلى المكونات الكيميائية في مستخلص ومركب القرفة النانوية في دراسة (Zhao et al., 2021)؛ (Xiao et al., 2021) ، اشير فيها إلى أن تأثير المركبات المضادة للالتهابات والأوكسدة الموجودة في لحاء القرفة كالبوليفينول مثل العفص والبروسيانينين فضلاً عن العديد من المركبات النشطة للقرفة مثل سينامالديهيد ( Cinnamaldehyde ) والأوجينول التي تقلل من حجم الكفوف المتورمة وشدة التهاب المفاصل في ضوء تثبيط السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  ) تعمل هذه المركبات على تقليل الاستجابة المناعية وحماية الغضروف من التلف الناتج عن طريق حث التهاب المفاصل بمادة CFA وقد أشار إلى ذلك (Mateen, Rehman, et al., 2019) ، عن طريق تقليل تورم المفاصل وتسلل الخلايا الأحادية أشارت النتائج التي توصلنا إليها إلى أن سينامالديهيد يثبط بشكل كبير إطلاق السيتوكينات

المسببة للالتهابات وهذا يتفق مع دراسة Lucas et al. (2021) ، أن مركب القرفة النانوية توفر الحماية للمفاصل عند استخدامها كعلاج عن طريق تحميلها بعلاج MTX عند الجمع بينهما ان لهما تأثيراً كبيراً على المرحلة الحادة من الالتهاب، إذ قاما بشكل تآزري بقمع الزيادة في حجم المخلب الخلفي وتدمير المفاصل.



الشكل (4-19) يوضح سمك كاحل القدم الأيمن لذكر الجرذ الأبيض إذ يمثل (A) كاحل القدم اليمنى لجرذ غير مصاب (B) كاحل القدم اليمنى لذكر الجرذ الأبيض مستحث به التهاب المفاصل RA عن طريق حقنه (CFA) بعد 14 يوما من استحداث المرض.



الشكل (4-20) يوضح النسبة المئوية للزيادة في سمك القدم اليمنى لذكور الجرذان المعاملة بمادة CFA والمعاملة بعلاج MTX الحر ومستخلص القرقة الحر ومركب القرقة النانوية الحر ومستخلص القرقة مع MTX ومركب القرقة النانوية المحمل بعلاج MTX.

#### 4-5- تأثير المعاملة في المتغيرات المناعية.

#### 4-5-1- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرقة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين 6- (IL-6) :

اظهرت نتائج الجدول (4-2) أن حقن ذكور الجرذ الأبيض بمادة CFA واستحثاث مرض التهاب المفاصل فيها لدى مجموعة السيطرة الموجبة G2 أدى إلى ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) بمعدل تركيز IL - 6 إذ بلغ ( 163.51 ) pg/ml مقارنة مع معدل تركيزه مع مجموعة السيطرة السالبة G1 إذ بلغ ( 27.22 ) pg/ml وهذا يتفق مع نتائج ( Takano et al., 2014 ) ، أن استحثاث مرض التهاب المفاصل الروماتويدي الذي هو حالة مرضية غير متجانسة مرتبطة بارتفاع بعض الوسائط المحفزة للالتهابات بما في ذلك IL-6 التي إذا لم يتم قمعها ستزيد من تسلل الخلايا البلعمية إلى الموقع الملتهب مع زيادة إنتاج الأجسام المضادة الذاتية (Kumar et al., 2016) ، أما عند المعاملة بعلاج MTX ( G3 ) كان هنالك انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) إذ بلغ تركيز IL-6 في مصل دمها ( 67.24 ) pg/ml ، ويعد

هذا الدواء من الأدوية المثبطة للمناعة عن طريق تثبيط استقلاب داخل الخلايا يعمل على جعل الجهاز المناعي اقل فعالية (Bedoui et al., 2019) ، أما مجموعة التي تم معاملتها بمستخلص القرفة الحر (G4) هنالك فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) بمستوى تركيز IL-6 إذ بلغ (115.02) pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة أظهرت المستخلصات النباتية مضادًا جيدًا للالتهابات عن طريق تأثيرها على دورة الخلية وذلك بتقليل التعبير NO synthase يمكن أن يؤدي الإنتاج الزائد لأوكسيد النترريك NO إلى تدمير وظيفي للأنسجة الطبيعية أثناء الالتهاب الحاد والمزمن إذ يمكن أن تتحفز الخلايا المناعية لإطلاق السيتوكينات الالتهابية وأيضا NO والجذور الحرة التفاعلية و أن الإفراط في إنتاج هذه الوسائط الالتهابية خطرا على الأنسجة السليمة (Y. K. Rao et al., 2007) ، وأن القرفة تؤثر على تعديل الاستجابات المناعية وذلك لاحتوائها على بعض المركبات الكيميائية التي تعمل كمثبطات للمناعة مثل التربينويدات (Terpenoids) ، الفينولات/البوليفينول Phenols/polyphenols، الفلافونويد Flavonoids والصابونين Saponins (Mishra et al., 2009 ;Cao et al., 2008) .

تشير نتائج الجدول (2-4) إلى وجود فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) في تركيز IL-6 في مجموعة (G5) التي تم معاملتها بمركب القرفة النانوية الحر إذ بلغ تركيزه (96.83) pg/ml مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند تحويل مستخلص القرفة إلى مركب القرفة النانوية أدى إلى تحسن عمل القرفة في علاج الالتهاب ، يحتوي مركب القرفة النانوية على بوليفينول إذ يعمل على خفض الالتهاب بنسبة اكبر و الفلافونويد كمضاد للأكسدة ومضاد لأوكسيد النيتروجين NO و Cyclooxygenase (COX-2) (Cao & Anderson, 2011;Kim et al., 2008) .

المواد الكيميائية التي يحتويها نبات القرفة هي مواد ذات أهمية وتعد من الأساليب العلاجية للاضطرابات الالتهابية وقد تم استخدامها لعلاج مرضى السكر ومضادة للألم ومدره للبول يحتوي مستخلص القرفة المائي على مادة مضادة للأكسدة تعمل على علاج الأمراض المرتبطة بالضرر الناجم عن الجذور الحرة ، القرفة تعمل كمنشط للمناعة ومثبط حسب الأنواع والجرعات مما يجعلها مرشحًا جيدًا كعامل مضاد لالتهاب المفاصل (Vetal et al., 2013;Joshi et al., 2010).

بينت نتائج الجدول (2-4) وجود فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) بتركيز IL-6 في المجموعة (G6) التي تم معاملتها بمستخلص القرفة مع علاج MTX (52.25) pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة كما أدى العلاج المشترك أيضا إلى انخفاض ملحوظ في أعراض التهاب المفاصل وانتشار الخلايا

الليمفاوية وتحسين وظائف الكبد وتقليل التغيرات النسيجية في أنسجة المفصل (Bradūnaitė et al., 2021).

أشارت النتائج في الجدول (2-4) إلى انخفاض معنوي واضح ( $p < 0.05$ ) إذ بلغ انخفاض تركيز IL-6 في مجموعة (G7) التي تم معاملةها بمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (37.91) pg/ml مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة وانعدام الفروقات المعنوية ( $p < 0.05$ ) مع مجموعة السيطرة السالبة .

أظهر الجدول (2-4) عند مقارنة المجموعة G3 المعاملة بـ MTX لمدة 6 أسابيع (61.67) pg/ml مع المجموعة G6 المعاملة بمستخلص القرفة المضاف إليه MTX ومجموعة G7 المعاملة بمركب القرفة النانوي المحمل بعلاج MTX لمدة ثلاثة أسابيع (53.70، 41.5) pg/ml على التوالي كان هنالك انخفاض معنوي ملحوظ ( $P < 0.05$ ) في مستوى تركيز IL-6 في كلا المجموعتين G6, G7.

إن الجمع بين العلاج الدوائي مع العلاج الطبيعي لتقليل الإشارات الالتهابية و التليف مع تعزيز كفاءة العضلات والهيكل العظمي لتحسين حياة مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي وهذا يتفق مع الدراسة (Huffman et al., 2017) ، إن استخدام ناقلات نانوية في توصيل الدواء لزيادة نوعية الأدوية وبالتالي تقليل الآثار الجانبية و تقليل جرعة الأدوية المستعملة ، إن تغليف الجزيئات النشطة بيولوجيا في ناقلات النانو قد تزيد من توافرها البيولوجي وقد يؤدي إلى استمرارها ويمكن حماية الدواء من التدهور ويمكن تغيير نقله عند الحاجز البيولوجي لذلك يمكن أن تؤدي الجسيمات النانوية إلى تغيير عام في الحرائك الدوائية للعقار المدمج ، إن الميزة الأبرز لحاملات الأدوية النانوية هو تحسين التوصيل الانتقائي للأدوية إلى موقع العمل ، ما يسمى باستهداف الأدوية والتي يمكن تصنيفها إلى نهج الاستهداف النشط والسلبى (Ulbrich & Lamprecht, 2010) .

تعمل الجسيمات النانوية المحملة بالميتوثرينيكسات على تحسين النموذج التجريبي لالتهاب المفاصل المناعي الذاتي عن طريق تنظيم توازن الخلايا التائية وتراكيز السيتوكينات المنشطة للالتهاب مثل تركيز IL-6 وهذا يتفق مع ما جاء به دراسة (Park et al., 2022; Wu et al., 2018) ، عدة دراسات أظهرت أن الجسيمات الأصغر ( $> 500$  نانومتر) تعزز استجابات TH2 الخلطية ، مقارنة إلى جسيمات كبيرة جدًا ( $< 1$  مايكرومتر) والتي تم العثور عليها لتحفيز استجابات الخلية TH1 فضلاً عن ذلك ترتبط الجسيمات الصغيرة جدًا ( $> 100$  نانومتر) بزيادة CD8 + وتنشيط خلايا CD4 + T مقارنة بنظرائهم الأكبر ( $< 500$  نانومتر) ، الذين يحرضون استجابات جيدة من قبل الأجسام المضادة وبالتالي

، قد تستدعي الجسيمات الصغيرة استجابات شبيهة بالفيروسات والجزيئات الأكبر تحفز استجابات ثانية شبيهة بالبكتيريا بالمقارنة مع الشكل كروي ، أن الناقل النانوي غالبًا ما يتم تصميمه لتقليل السمية المناعية للحمولة العلاجية ، الخصائص الفيزيائية لجسيمات النانو بما في ذلك الحجم والشكل والشحنة السطحية يمكن أن تغير السمية المناعية (Holley & Dobrovolskaia, 2021) .

جدول (2-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج

MTX في مستوى تركيز انترلوكين-6 (IL-6) :

Isd/total	المعدل ± الخطأ القياسي	المجموعات المعاملة	
21.37	25.04±1.05	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة السالبة (G1)
	29.40±0.29	معاملة (ستة أسابيع)	
	27.22±1.43	Total	
	140.13±1.19	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة الموجبة (G2)
	186.89±7.55	معاملة (ستة أسابيع)	
	163.51±14.32	Total	
	72.80±2.04	معاملة (ثلاث أسابيع)	MTX (G3)
	61.67±3.98	معاملة (ستة أسابيع)	
	67.24±4.27	Total	
	119.78±0.40	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz (G4)
	110.26±1.86	معاملة (ستة أسابيع)	
	115.02±2.99	Total	
	95.77±3.25	معاملة (ثلاث أسابيع)	CzNPs (G5)
	97.89±2.45	معاملة (ستة أسابيع)	
	96.83±2.65	Total	
	53.70±0.79	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz/MTX (G6)
	50.80±2.09	معاملة (ستة أسابيع)	
	52.25±1.64	Total	
	41.5±0.50	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz/MTXNPs (G7)
	34.33±0.57	معاملة (ستة أسابيع)	
	37.91±2.12	Total	

#### 4-5-2- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/MTXNPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-1 $\beta$ .

اظهرت نتائج الجدول (3-4) إن استحثاث التهاب المفاصل الرثياني في ذكور الجرذان بواسطة حقنها بمادة CFA لدى مجموعة السيطرة الموجبة G2 أدى إلى ارتفاع معنوي ملحوظ ( $P<0.05$ ) بمعدل تركيز IL-1 $\beta$  إذ بلغ (120.00) pg/ml بالمقارنة مع معدل تركيزه لدى مجموعة السيطرة السالبة (31.30) pg/ml (G1) إذ تتحفر أنواع متعددة من الخلايا ، بما في ذلك الخلايا الوحيدة والخلايا الليفية و الخلايا التائية ، وكذلك السيتوكينات التي تفرزها هذه الخلايا ، لتحريض والحفاظ على رد الفعل المناعي المسؤول عن تطویر RA وهذا جاء متفقاً مع ما توصلت له الدراسات (Wang et al., 2021; Ahmed et al., 2021; Qasim et al., 2021) ، إذ بينت النتائج أن استحثاث التهاب المفاصل الرثوي بمادة CFA قد سبب ارتفاعاً في عدد خلايا الدم البيض في دم ذكور الجرذان البيض والخلايا التائية يعتقد أن الخلايا التائية تلعب دوراً حاسماً في الفيسيولوجيا المرضية لالتهاب المفاصل الروماتويدي و تساهم المناعة الفطرية والتكيفية في الفيسيولوجيا المرضية وهذا يتفق كذلك مع نتائج الدراسة Zhang et al. (2017) و Huang et al. (2012) ، التي عزت هذه الزيادة إلى ان خلايا الدم البيضاء تعد من المكونات الرئيسية التي تشارك في الاستجابة المناعية الالتهابية إذ تعد كمؤشر لقياس حالة المرض كما يمكن أن يعزى الارتفاع إلى زيادة إفراز الانترلوكين (IL-1) بواسطة الخلايا البلعمة إذ تعمل هذه المادة على زيادة ترشيح خلايا الدم البيض من مجرى الدم إلى مفاصل العظام وبالنتيجة زيادة تراكمها وأعدادها (Ollewagen et al., 2021).

اظهرت نتائج الجدول (3-4) أن المعاملة بالعلاج MTX الحر (G3) أدى إلى انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) بمعدل تركيز IL-1 $\beta$  (60.69) pg/ml مقارنة مع مجموعته السيطرة الموجبة G2 (120.00)pg/ml جاءت النتائج اعلاه مختلفة مع ما توصلت اليه الدراسات (Sushnitha et al., 2018; Yap et al., 2018; El-El- et al., 2020) ، إذ اشارت تلك الدراسات إلى ان الوظيفة الأساسية للجهاز المناعي هو الكشف والتعرف على المواد الغريبة من أجل حماية المضيف ، و الجسيمات النانوية يمكن أن تتداخل مع هذه الوظيفة أو يمكن أن تشخص بنفسها كمستضدات خارجية وبالتالي تستحث الاستجابة المناعية الآلية المسببة للأمراض الكامنة وراء التهاب المفاصل الروماتويدي ، إذ تساهم العوامل الوراثية والبيئية والمناعية في حدوث التهاب المفاصل الروماتويدي وتطوره تشير الأدلة المتزايدة إلى أن العديد من الخلايا المناعية والسيتوكينات متورطة في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي ، (Bai et al., 2020) ، أشارت الدراسة الحالية إلى أن هناك زيادة ملحوظة في عدد

الخلايا الالتهابية وزيادة ملحوظة في مستويات المصل من IL-1 $\beta$  ، TNF- $\alpha$  و IL-6 في النسيج الزليلي لوحظت في مجموعة G2 مقارنة مع مجموعة G1 والتي كانت متوافقة مع الدراسات السابقة (Mateen, Shahzad, et al., 2019; Alam et al., 2018).

كما أشارت نتائج الدراسة الحالية أن المعاملة بمستخلص القرفة الحر (G4) أدى إلى انخفاض في معدل تركيز IL-1 $\beta$  بالمقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (G2) كما كان هذا الانخفاض معنوياً ( $p < 0.05$ ) إذ بلغ مستوى تركيزه (83.01) pg/ml , تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصلت إليه (Kandhare et al., 2017) ، اظهرت ان للحاء القرفة السيلانية استخدامات في مجموعة من العلاجات و منها علاج الالتهابات المناعية ومع دراسة (Vetal et al., 2013) ، التي اشارت أن لمستخلص لحاء القرفة نشاط تكميلي ومثبط للمناعة .

تشير نتائج الجدول (3-4) وجود انخفاض ملحوظ في معدل تركيز IL-1 $\beta$  لدى مجموعة G5 المعاملة بالمركب القرفة النانوية الحر مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ سجل معدل تركيز (71.85) Pg/ml ، إن تحول مستخلص القرفة إلى مركب نانوي زاد من قوة تأثير مكونات القرفة في تثبيط السيتوكينات المحفزة للالتهاب إذ تتفق نتائج الدراسة الحالية مع (Nouri, 2019) ، بينت هذه الدراسة أن تغليف مستخلص القرفة بالنانو كانت طريقة فعالة ومناسبة وغير مكلفة لحماية المركبات النشطة بيولوجياً وتحسين تأثيراتها العشبية الطبية في علاج الأمراض .

أكد (Koushki et al., 2021; Yang et al., 2020) ، أن السيتوكينات المحفزة للالتهاب (pro-inflammatory cytokines) تستعمل كمعايير للتنبؤ بالآثار المناعية لاستخدام المركبات النانوية وإمكانية احداثها للتسمم الخلوي عن طريق الالتهاب , إذ يمكن أن تتغير النتائج العلاجية للمكونات النانوية عن طريق معرفة إدارة وكيفية التعامل مع الجسيمات النانوية وتحويلها فمن الممكن ان يحدث استقطاب للتوازن بين TH1 و TH2 و انتاج السيتوكينات باتجاه مسار معين مفرد على سبيل المثال، المعالجة بالمركب النانوي poly-hydroxylated metallofullerenol يؤدي لاستقطاب التوازن السيتوكين نحو TH1 السيتوكينات عن طريق خفض إنتاج TH2 وإنتاج السيتوكينات (IL-4, IL-5 and IL-6) وزيادة السيتوكينات TNF- $\alpha$  & IFN- $\gamma$  عن طريق إنتاج TH1 في مصل الجرذان المعالجة بهذا المركب ويعزى السبب في زيادة إنتاج كميات كبيرة من السيتوكينات (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-12 and IFN- $\gamma$ ) إلى استنساخ الحمض النووي الخاص بإنتاج تلك السيتوكينات (pro-inflammatory cytokines)

في مصّل الجرذان نتيجة معاملتها بتلك المركبات النانوية (Mohd Noor et al., 2022; Nguyen et al., 2020; Huo et al., 2020).

إن معالجة ذكور الجرذان البيض المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني بمادة CFA بمستخلص القرفة مضاف إليه علاج MTX (G6) يؤدي إلى انخفاض معنوي واضح ( $p < 0.05$ ) في مستوى تركيز IL- $1\beta$  وذلك بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ بلغ مستوى تركيزه بعد المعالجة (57.63) Pg/ml وهذا موافق لما اشارت اليه الدراسة (Ross et al., 2021)، والتي اكدت إن الحقن للجرذان البيض بمادة CFA في اخمص القدم يؤدي إلى ارتفاع في مستوى السيتوكينات المحرّضة للالتهاب يؤدي الالتهاب المستمر إلى تضخم الزليلي وزيادة الخلايا المناعية و تراكم البلاعم إذ وجد أن مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي لديهم أعداد متزايدة من الخلايا البلعمية النشطة Macrophages، مما يؤدي إلى إعادة البناء وتقليل الوظيفة في المفاصل المصابة ومن أهم السيتوكينات المحرّضة للالتهاب هي (IL-1, IL-6, IL-8) وعامل النخر الورمي (TNF- $\alpha$ ) tumor necrosis factor alpha وأن المعالجة بعلاجات (LEF), (AZA), cyclosporine (CSA), (MTX), leflunomide, و glucocorticoids تؤدي إلى تخفيف التخريب الحاصل على مستوى المفصل والانسجة المحيطة عن طريق تثبيط هذه السيتوكينات المحرّضة للالتهاب (Qian et al., 2017a).

تشير نتائج الجدول (3-4) إلى أن المعاملة بمركب القرفة النانوي المحمل بعلاج MTX (G7) أدى إلى انخفاض معنوي كبير ( $p < 0.05$ ) في مستوى تركيز IL- $1\beta$  إذ بلغ مستوى تركيزه (50.48) pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ يصل هذا الانخفاض إلى مستوى ينعدم فيه وجود فرق معنوي ( $P < 0.05$ ) بمستوى التركيز بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) إذ بلغ مستوى تركيزه فيها 31.30pg/ml فيما تشير ان لمدة العلاج بهذا المركب اثر كبير إذ تشير نتائج الجدول المذكور أن العلاج بمركب القرفة النانوية 52.33 pg/ml لمدة ثلاث أسابيع ( نصف المدة ) تؤدي إلى انخفاض ملحوظ بمستوى تركيزه مقارنة مع المدة الكاملة المعاملة بعلاج MTX الحر G3 (56.35) Pg/ml كذلك العلاج بمستخلص القرفة المضاف اليه علاج MTX G6 لنصف مدة العلاج (ثلاثة أسابيع) التي بلغت النسبة فيها (59.71) pg/ml كما تشير النتائج أن العلاج بالمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (G7) لنصف المدة تؤدي إلى انخفاض في مستوى تركيز IL- $1\beta$  بشكل قريب من تركيزه بالمجموعة المعالجة بعلاج MTX الحر (G3) (56.35) Pg/ml ولمدة علاج كاملة (ست أسابيع) وهذه النتائج دليلاً واضحاً على اختصار مدة العلاج والجرعة المعطاة بشكل كبير مما يزيد من فرص الحفاظ على المفصل وعدم تطوير فسيولوجيا المرض.

توافق نتائج الدراسة الحالية مع كل من (Grassel & Nowaczyk et al., 2022) و (Muschter, 2020) ، الذي اشارت إلى أن علاجات التهاب المفاصل يجب أن تستخدم بحذر شديد بسبب السمية العالية إذ غالبا ما تكون الآثار الجانبية واضحة بشدة عندما لا تستخدم بصورة صحيحة ومع ذلك توجد آثار مفيدة لعلاج paclitaxel and methotrexate دون سمية واضحة وآثار جانبية في النماذج الحيوانية فتصبح فئات علاجية لتنشيط الخلايا التي تقوم بإفراز العوامل المحثة للالتهاب ويعود السبب في تحسين قابليتها العلاجية إلى استخدام نظام توصيل العلاج drug delivery system (DDS) داخل المفصل تتكفل به المركبات النانوية دون اثار جانبية تذكر , فيما اختلفت النتائج اعلاه مع ما توصلت اليه دراسة (S. He et al., 2021; Sun & Davis, 2021; Patra et al., 2018) ، الذي اقترح أنه عند تصنيف الأدوية المرشحة لاستخدامها مع DDSs اي بعد تحميلها على المركب النانوي يجب ابعاد الادوية ذات الطبيعة الكيميائية السامة ( MTX ) لان من الممكن عند دمجها في DDSs يزداد تعقيد هذا العلاج .

أكدت نتائج دراسات (Ummarino et al., 2020 ; Ulbrich ; Hans & Lowman, 2002) و (Lamprecht, 2010 & ) ، إن استخدام المركبات النانوية لتوصيل العلاج داخل المفصل فعال جدا , فان الجسيمات الأصغر من 10 ميكرون يمكن أن تتم بلعمتها بسهولة من قبل الخلايا الزليلية Synoviocytes في حين أن الجسيمات الأكبر من 20 ميكرون يمكن يؤدي التعرض لها إلى تحفيز استجابة الخلايا العملاقة Giant cell ، وكل منها لها استجابة مناعية مختلفة ولكن ليس بالضرورة أن تكون استجابة محرضة للالتهاب وهذا ما انتت إليه نتائج الدراسة الحالية إذ تحسن العلاج بعد تحميله على الجزيئات النانوية قيد الدراسة وهذا ما اثبتته نتائج الدراسة الحالية إذ اشارت إلى أن طريقة التصميم والحجم لـ DDSs تؤثر على خصائص العلاج الذي يصبح عرضة للبيئية الداخلية المحيطة .

جدول (3-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/MTXNPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-1 $\beta$  .

Isd/total	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي	المجموعات المعاملة	
19.22	30.12 $\pm$ 7.01	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة السالبة (G1)
	32.48 $\pm$ 6.08	معاملة (ستة أسابيع)	
	31.30 $\pm$ 5.91	Total	
	130.49 $\pm$ 0.46	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة الموجبة (G2)
	109.52 $\pm$ 9.44	معاملة (ستة أسابيع)	
	120.00 $\pm$ 8.74	Total	
	65.03 $\pm$ 3.96	معاملة (ثلاث أسابيع)	MTX (G3)
	56.35 $\pm$ 3.19	معاملة (ستة أسابيع)	
	60.69 $\pm$ 4.16	Total	
	88.00 $\pm$ 1.86	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz (G4)
	78.02 $\pm$ 3.00	معاملة (ستة أسابيع)	
	83.01 $\pm$ 3.76	Total	
	75.46 $\pm$ 0.60	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz NPs (G5)
	68.25 $\pm$ 3.35	معاملة (ستة أسابيع)	
	71.85 $\pm$ 3.07	Total	
	59.71 $\pm$ 4.20	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz/MTX (G6)
	55.55 $\pm$ 3.73	معاملة (ستة أسابيع)	
	57.63 $\pm$ 3.77	Total	
	52.33 $\pm$ 3.45	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz NPs /MTX (G7)
	48.62 $\pm$ 3.03	معاملة (ستة أسابيع)	
	50.48 $\pm$ 3.11	Total	

### 4-5-3- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرقة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-8.

تظهر نتائج الدراسة الحالية جدول (4-4) عند استحثاث التهاب المفاصل الرثياني بواسطة مادة CFA يسبب ارتفاعا معنويا ( $p < 0.05$ ) في معدل تركيز IL-8 في مصل الدم لذكور الجرذان البيض توافق نتائج الدراسة الحالية مع (Qian et al 2017b) ، إذ بينت هذه الدراسة أن مادة CFA نموذج ممتاز لدراسة أمراض المناعة التجريبية لالتهاب المفاصل الروماتويدي إذ يشترك في العديد من الميزات مع هذه الحالة السريرية ، مثل ارتشاح الخلايا التائية والخلايا البائية وتضخم الزليلي ، وتدمير الغضروف المفصلي أو اندماج المفاصل إذ بلغ مستوى تركيزه (102.47) Pg/ml في مجموعة السيطرة الموجبة (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 إذ بلغ مستوى تركيزه فيها (24.67) Pg/ml يتفق مع ما توصلت إليه دراسة (Hajishengallis & Chavakis (2021) و (Navegantes et al. (2017) التي عزت السبب لارتفاع أعداد الصفائح الدموية يرجع إلى تحفيز جهاز المناعة ضد غزو الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض ومن الواضح تسلل الخلايا الوحيدة في مفاصل الفئران المستحث بها التهاب المفاصل سببا في افراز IL-8.

كما تشير نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) أن الحيوانات المستحث بها التهاب المفاصل الرثياني و المعاملة بعلاج (G3) MTX انخفض بها معدل تركيز IL-8 انخفاضاً معنوياً كبيراً ( $p < 0.05$ ) لمعدل العلاج بتركيز (57.28) pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2).

وهذا يتفق مع دراسة (Liu et al., 2021 ;Leyva-López et al., 2016;Quan et al., 2008) ، التي اشارت إن استخدام علاجات الميثوتريكسات لها دور كبير في تثبيط إنتاج IL-8 عن طريق تأثيره على انزيمات الاكسدة الحلقية (COX-1, cyclooxygenase COX-2) وكنتيجة لذلك تثبيط إنتاج IL-8 الذي يتم تصنيعه بشكل رئيسي من الخلايا البلعمية خلال نشاط COX-1 الذي يسبب تجميع هذه الخلايا و انتاج كميات من هذا المركب وكذلك يعمل على خفض الانتاج IL-8 عن طريق الفعل التآزري مع باقي العلاجات مثل Infliximab (IFX) عن طريق تقليل تكوين انتاج الاجسام المضادة لهذا العلاج antibody (ATI) towards IFX .

تبين نتائج الجدول (4-4) إلى وجود انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في مستوى تركيز IL-8 لدى افراد المجموعة G4 المعالجة بمستخلص القرفة إذ بلغ مستوى تركيزه (80.26) pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 يتم التوسط في الالتهاب عن طريق سلسلة من الجذور الحرة و السيتوكينات الالتهابية وأن خلايا Macrophage مصدر السيتوكينات الالتهابية ، وهي خلايا مهمة للبلعمة phagocytosis والمناعة الجزيئية وهذا يتفق مع دراسة (Hao et al., 2019) ، إذ أظهرت الدراسة أن *Cinnamomum subavenium* Leaf Oil (CS-LO) لم يثبط nitric oxide synthase (iNOS) فقط والتعبير (COX-2 (cyclooxygenase) والإنتاج اللاحق لـ nitric oxide(NO) ولكنه قلل أيضا من تعبير IL-1 $\beta$  و IL-6 و عامل نخر الورم TNF- $\alpha$  في المختبر وفي الجسم الحي إذ اشارت هذه الدراسة إلى أن الزيت الأساسي لأوراق *C. subavenium* هو عامل محتمل مضاد للالتهابات .

اظهرت نتائج الجدول (4-4) وجود انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في تركيز IL-8 لدى مجموعة التي تم معاملتها بالمركب القرفة النانوية الحر G5 إذ بلغ مستوى تركيزه (70.49) pg/ml خلال مقارنته مع مجموعة السيطرة الموجبة وتفقت نتائج الدراسة الحالية مع (Pahan & Pahan, 2020) ، إذ بينت هذه الدراسة أن القرفة سواء في شكل مسحوق أو مستخلص قادرة على تعديل مسارات المناعة الذاتية وكذلك حماية الحيوانات من اضطرابات المناعة الذاتية المختلفة كما أكدت عدة دراسات أنه يقلل الجلوكوز ويزيد الأنسولين في دم الجرذان ويخفض ضغط الدم كما أن مسحوق القرفة يقلل من مستويات الجلوكوز والدهون الثلاثية والكوليسترول الضار في الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع II (Mandal et al., 2021; Hlebowicz et al., 2009) ، و تأخر إفراغ المعدة دون التأثير على الشبع و لذلك فإن من المحتمل أن تعود فائدة القرفة إلى آثارها المتعددة بما في ذلك تحفيز زيادة افراز الأنسولين وتأثيرات مضادة للالتهابات.

كما بينت نتائج جدول (4-4) انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في تركيز IL-8 في مجموعة التي تم معاملته بمستخلص القرفة مع (MTX) (56.44) pg /ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة وعند مقارنة نصف المدة لهذه المجموعة (60.25)pg /ml مع مجموعة التي تم معاملتها بعلاج MTX الحر G3 (53.66)pg /ml انعدام وجود فرق معنوي بينهما توافق نتائج الدراسة الحالية مع (Balekar et al., 2014) ، بينت هذه الدراسة يمكن تعزيز كفاءة الجهاز المناعي عن طريق استخدام الأدوية الطبيعية النباتية يعتقد أنها تعزز المقاومة الطبيعية للجسم ضد العدوى وأنشطتها المناعية ، أن استهلاك البوليفينول (polyphenols) يؤدي إلى التأثيرات على صحة الإنسان كما في أمراض القلب

والأوعية الدموية وأمراض الأورام , ذكرت العديد من الدراسات أن البروسيانيدينات procyanidines المشتقة من النباتات لها تأثير مثبط للسيبتوكين في المختبر كما عزيت تأثيرات مماثلة لمستخلص لحاء القرفة (Vaclav & Jana, 2013; Terra et al., 2009) .

وكذلك اشارت نتائج الجدول (4-4) إلى انخفاض معنوي واضح ( $p < 0.05$ ) في تركيز IL-8 في مجموعة G7 التي تم معاملتها بمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (41.39)pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة وعند مقارنة نصف المدة (ثلاثة أسابيع) (45.33) pg/ml لهذه المجموعة مع مجموعة G3 المدة كاملة (ستة أسابيع) (53.66) pg/ml نلاحظ ان هنالك انخفاض معنوي اكثر ( $p < 0.05$ ) في مجموعة G7 عن مجموعة G3 وانعدام الاختلاف المعنوي ( $p < 0.05$ ) عن مجموعة السيطرة السالبة واتفقت هذه الدراسة مع (W. Chen et al., 2022) ، التي بينت أن الأدوية التقليدية أو المنتجات الطبيعية هي طريقة مجدية لتحقيق اختراق في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي مما يشير إلى تقليل مدة الشفاء عن طريق انخفاض وقت العلاج والجرعة المعطاة إلى 50%.

تستخدم الأدوية مثل العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (المسكنات) الكورتيكوستيرويدات والمسكنات لقمع الأعراض أثناء استخدام الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لطبيعة المرض (DMARDs) ومعدلات الاستجابة البيولوجية غالبًا لتثبيط أو إيقاف عملية المناعة الأساسية ومنع مدة الضرر الطويلة على الرغم من أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض الكورتيكوستيرويدات تبدو أنها أدوية عالية الفعالية في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي ، إلا أنها قد تسبب آثارًا جانبية يمكن أن تتراوح في شدتها من خفيفة إلى خطيرة (Martu et al., 2021) ، على الرغم من الفوائد المعروفة لدواء MTX لتقليل الالتهاب يرتبط استخدام هذا الدواء بمادة سامة التأثيرات ، وأن 8-19% من المرضى يتوقفون عن العلاج ب MTX لتأثيراته الضارة مثل تأثيره على الجهاز الهضمي والكبد والاضطرابات الكلوية والرئوية والدمية أو حتى تلف الجهاز العصبي المركزي (Qian et al., 2017a; D. He et al., 2019) ، وذكرت دراسات اخرى أن 26% من المرضى رفض علاج MTX بسبب الاستجابة الضعيفة وسمية عالية ، أو كليهما كانت السمية الكبدية لـ MTX المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الجهاز الهضمي (تقرح أو نزيف) ، والقلب والأوعية الدموية (احتشاء عضلة القلب) مع تأثيرات على الأنظمة الأخرى (Chatzidionysiou et al., 2018; Zuo et al., 2019; Sfikakis & .

تم سحب بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من السوق بسبب خطر الإصابة بالنوبات القلبية والسكتات الدماغية لدى البعض من ناحية أخرى فإن العلاجات ضد التهاب المفاصل مثل الأدوية المعدلة للسرطان والعوامل البيولوجية كانت معرضة لخطر كبت المناعة وعدوى خطيرة على التوالي عند الاستخدام طويل الأمد لذلك لا يزال البحث عن أدوية أكثر أماناً للسيطرة على التهاب المفاصل الروماتويدي ، توافقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه (Weinstock et al., 2021 ; Tai & McAlindon, 2021) ، الذي اثار إلى ان تحميل علاج MTX على المركب النانوي Theranostic gold (Au) -shell NPs (او Xerogel ) Polysialic acid (PSA)-trimethyl chitosan (TMC) NPs يحفز تكوين اجسام مضادة اتجاه مستقبلات محددة للخلايا البلعمية CD46 ، وأن تحميل علاج MTX يكون اكثر فعالية بكثير من العلاج الحر في تثبيط انتاج IL-8 والقضاء على تقدم التهاب المفاصل بشكل كبير في حيوانات التجربة .

وأيضاً توافقت مع دراسة (Stevens & Allred( 2022) ; Pahan & Pahan( 2020) التي أكدت على أن معظم الدراسات والابحاث في المختبر وفي الجسم الحي أن سينامالديهيد عامل علاجي أساسي في زيت القرفة ، توفر الأدوية الجديدة التي تعتمد على المركبات الطبيعية إمكانات علاجية لعلاج مرض السكري وأن للسينمالديهيد تأثير مثبت للمناعة عن طريق تثبيط تكاثر الخلية وتحريض موت الخلايا المبرمج في الخلايا المناعية .

جدول (4-4) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز انترلوكين IL-8.

Isd/total	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي	المجموعات المعاملة	
13.37	24.92 $\pm$ 1.30	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة السالبة (G1)
	24.41 $\pm$ 0.64	معاملة (ستة أسابيع)	
	24.67 $\pm$ 0.93	Total	
	118.62 $\pm$ 12.39	معاملة (ثلاث أسابيع)	السيطرة الموجبة (G2)
	86.31 $\pm$ 0.70	معاملة (ستة أسابيع)	
	102.47 $\pm$ 12.58	Total	
	60.90 $\pm$ 1.80	معاملة (ثلاث أسابيع)	MTX (G3)
	53.66 $\pm$ 0.84	معاملة (ستة أسابيع)	
	57.28 $\pm$ 2.53	Total	
	81.98 $\pm$ 0.55	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz (G4)
	78.54 $\pm$ 1.00	معاملة (ستة أسابيع)	
	80.26 $\pm$ 1.27	Total	
	73.88 $\pm$ 2.18	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz/NPs (G5)
	67.10 $\pm$ 1.46	معاملة (ستة أسابيع)	
	70.49 $\pm$ 2.65	Total	
	60.25 $\pm$ 2.96	معاملة (ثلاث أسابيع)	Cz/MTX (G6)
	52.63 $\pm$ 1.51	معاملة (ستة أسابيع)	
	56.44 $\pm$ 3.13	Total	
45.33 $\pm$ 0.38	معاملة (ثلاث أسابيع)	CzNps /MTX (G7)	
37.45 $\pm$ 3.09	معاملة (ستة أسابيع)		
41.39 $\pm$ 3.10	Total		

#### 4-6- تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز معايير الدمية .

في الجدول (4-5) بينت نتائج تحليل MCV (Mean corpuscular volume) متوسط حجم الكرية لمجموعة السيطرة الموجبة G2 أن هنالك ارتفاعاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) إذ كانت  $58.533 \mu\text{m}^3$  مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 إذ بلغت  $43.650 \mu\text{m}^3$  أما بالنسبة للمجاميع التي تم معاملتها بالعلاجات الفموية لا تظهر اختلافات ذات دلالة إحصائية بين هذه المجموعات ومجموعات التحكم الموجبة G2 والمتمثلة بعقار MTX (G3)  $51.050 \mu\text{m}^3$  ومستخلص القرفة (G4)  $52.900 \mu\text{m}^3$  ومركب القرفة النانوية الحر (G5)  $55.533 \mu\text{m}^3$ ، مستخلص القرفة المضاف إليه علاج MTX (G6)  $56.500 \mu\text{m}^3$ ، أما بالنسبة لمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (G7)  $49.416 \mu\text{m}^3$  عدم وجود فرق معنوي لهذه المجموعة (G7) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 أما نتائج تحليل HGB (Hemoglobin) نسبة الهيموغلوبين في كريات الدم الحمر في الجدول (4-5) فقد كانت مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي تم استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي فيها عن طريق حقن مادة CFA بتركيزات (0.1) مل في كاحل القدم الأيمن إذ كان فيها ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) بلغ  $17.916 \text{ gm/dl}$  مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة  $10.916 \text{ gm/dl}$  أما في المجاميع (G3, G4, G5, G6, G7)  $11.600, 14.566, 13.600, 13.383 \text{ gm/dl}$  (12.483) على التوالي فنلاحظ انعدام الفروقات المعنوية مع مجموعة السيطرة السالبة، أما تحليل (MCH (Mean corpuscular hemoglobin) متوسط هيموغلوبين الكروي فقد بينت نتائج جدول (4-5) ان هنالك فروقات معنوية ( $p < 0.05$ ) بين مجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ كان ناتج التحليل  $35.466 \text{ Pg/cell}$  مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة  $27.066 \text{ Pg/cell}$  لم تظهر اي فروقات معنوية ( $p < 0.05$ ) مع المجاميع الأخرى المتمثلة بمجموعة المعاملة بعلاج MTX (G3)، والمعاملة بمستخلص القرفة (G4) ومركب القرفة النانوية (G5)، مستخلص القرفة مع علاج MTX (G6) ومركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (G7)  $22.333, 24.383, 24.850, 26.366, 25.916$  مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، اظهرت نتائج الجدول المذكور أن تحليل (MCHC) تركيز متوسط الهيموغلوبين لكريات الدم الحمر للسيطرة الموجبة G2 بلغت  $40.583 \text{ gm/dl}$  أي أن هنالك ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) مقارنة

بمجموعة السيطرة السالبة G1 (31.900)gm/dl وانعدام الفروقات المعنوية ( $p < 0.05$ ) مع مجاميع (G3, G4, G5, G6, G7) إذ بلغت نتائج التحليل فيها (gm/dl) 37.616, 33.133, 33.266, 37.466, 39.083 مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 .

جدول (4-5) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرقة (Cz) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز معايير الدمية في ذكور الجرذان البيضاء المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي.

المجاميع	N	MCV تركيز Mean $\pm$ Std. Error ( $\mu\text{m}$ ) <sup>3</sup>	HGB تركيز Mean $\pm$ Std. Error gm/dl	MCH تركيز Mean $\pm$ Std. Error Pg/cell	MCHC تركيز Mean $\pm$ Std. Error gm/dl
(G1) السيطرة السالبة	6	43.650 $\pm$ 0.872	10.916 $\pm$ 0.496	27.066 $\pm$ 0.168	31.900 $\pm$ 0.290
(G2) السيطرة الموجبة	6	58.533 $\pm$ 0.868	17.916 $\pm$ 0.619	35.466 $\pm$ 0.098	40.583 $\pm$ 0.506
(G3) MTX	6	51.050 $\pm$ 0.488	12.483 $\pm$ 0.411	25.916 $\pm$ 0.313	37.466 $\pm$ 0.172
(G4) معاملة Cz	6	52.900 $\pm$ 0.982	11.600 $\pm$ 0.293	26.366 $\pm$ 0.348	39.083 $\pm$ 0.468
(G5) Cz/NPs	6	55.533 $\pm$ 0.755	14.566 $\pm$ 0.227	24.850 $\pm$ 0.363	37.616 $\pm$ 0.253
(G6) Cz/MTX	6	56.500 $\pm$ 1.200	13.600 $\pm$ 0.260	24.383 $\pm$ 0.254	33.133 $\pm$ 0.421
(G7) Cz / MTX Nps	6	49.416 $\pm$ 0.522	13.383 $\pm$ 0.249	22.333 $\pm$ 0.168	33.266 $\pm$ 0.447
LSD		3.846	1.656	1.344	1.732

تبين نتائج جدول (4-6) ان مجموعة الحيوانات المصابة بالتهاب المفاصل G2 لديها ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) في مستوى تركيز LYM (lymphocytes) إذ بلغ  $6.666 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة (G1)  $1.683 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  بينما بلغ في مجموعة المعاملة بعلاج .  
 MTX (G3)  $6.466 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  وجود فرق معنوي ( $p < 0.05$ ) مع مجموعة السيطرة السالبة مجموعة (G4) التي تم معاملتها بمستخلص القرفة بلغت تركيز LYM فيها  $5.216 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  ،  
 G5 بلغ  $9.033 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  ( فيحين كان هنالك انخفاض معنوي واضح ( $p < 0.05$ ) في كلا المجموعتين G6 و G7 إذ بلغ  $3.683, 4.666 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 .

وكما بينت نتائج الجدول (4-6) ان عدد خلايا الدم البيض WBC في مجموعة الحيوانات التي تم إحداث التهاب المفاصل الروماتويدي فيها G2 عن طريق حقن مادة CFA بتركيزات (0.1) مل في كاحل القدم الأيمن ان هنالك ارتفاع معنوي ملحوظ ( $p < 0.05$ ) بلغ  $14.000 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة  $5.433 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  أظهرت المعالجة ب MTX (G3), مستخلص القرفة (G4) والمعاملة بمركب القرفة النانوية (G5), ومستخلص القرفة النانوية مع علاج MTX (G6) والمعاملة بمركب القرفة النانوية المحمل بعلاج MTX (G7) انخفاضاً معنوي ( $p < 0.05$ ) بلغ  $11.116 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  ,  
 ( 8.850 , 8.216 , 9.433, 10.683 ) على التوالي عند مقارنتها بالمجموعة غير المعالجة بالتهاب المفاصل ، أما بالنسبة لتحليل GRA (Granulocytes) خلايا العدلات المحببة كما موضحة نتائجه في الجدول (4-6) إذ وجد هنالك ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ). في قيمة GRA لدى مجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ بلغ  $7.683 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1  $2.966 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  فيحين انعدام الفروقات المعنوية ( $p < 0.05$ ) مع المجاميع الأخرى (G3, G4, G5, G6, G7) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 وعند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة أن هنالك انخفاضاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) بلغ  $1.683, 2.833, 3.650, 1.866, 3.700 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  .

بينت نتائج تحليل RBC (Red Blood Cell) الموضحة في الجدول (4-6) ان هنالك ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) واضح لمجموعة السيطرة الموجبة G2 إذ بلغت  $11.186 \times 10^3 / \mu\text{m}^3$  مقارنة

مع مجموعة السيطرة السالبة  $G1 \times 10^6 / \mu m^3$  (4.913) أما المجاميع التي تم معاملتها مع علاج MTX (G3) , مستخلص القرفة (G4) ومركب القرفة النانوية (G5) ومستخلص القرفة المضاف اليه علاج MTX (G6) إذ نلاحظ وجود فرق معنوي طفيف ( $p < 0.05$ ) لهذه المجاميع مع مجموعة السيطرة السالبة بلغت  $\times 10^6 / \mu m^3$  (6.831, 8.008, 6.355, 7.016) على التوالي وعند مقارنة هذه المجاميع مع مجموعة السيطرة الموجبة لوحظ وجود انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) أما بالنسبة لمجموعة التي تم معاملتها بمركب القرفة النانوية المحملة بعلاج MTX (G7) فقد كان هنالك انخفاض معنوي واضح ( $p < 0.05$ ) إذ بلغت  $\times 10^6 / \mu m^3$  (5.646) مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

ان نخاع العظم يقوم بتصنيع الخلايا الجذعية والتي تتحول إلى خلايا الدم الحمراء أو خلايا الدم البيضاء أو الصفائح الدموية، وعندما تنضج خلايا الدم بشكل كامل فإنها تغادر نخاع العظام وتدخل الدم (Zuccarini et al., 2021) اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان هنالك زيادة معنوية في كريات الدم الحمراء RBC و MCH ، MCHC ، MCV ويعزى سبب الزيادة إلى مما يترتب على ذلك من زيادة تبادل الأكسجين وتتفق هذه الدراسة مع ما جاء به (Ekeanyanwu & Njoku ( 2014) إذ يعزى سبب الزيادة إلى الإفراط في إنتاج العناصر التنظيمية لتكوين الدم مثل عوامل تحفيز المستعمرات والإريثروبويتين erythropoietin والثرومبوبويتين thrombopoietin بواسطة خلايا السدى stroma cells والضامة في النخاع العظمي , عند إفراز هرمون الإريثروبويتين بشكل كبير يزداد عدد كريات الدم الحمراء، إذ إن هذا الهرمون يؤثر في النخاع العظمي مما يؤدي إلى إنتاج المزيد من كريات الدم الحمراء التي تحمل المزيد من الأكسجين إلى أعضاء الجسم، ومن أسباب زيادة هذا الهرمون إفراز بعض الأورام له، أو إصابة الجسم بنقص الأكسجين تتعارض نتائج هذه الدراسة مع تلك التي حصل عليها (Nigatu et al., 2017; Islam et al., 2020; Al-Naseem et al., 2021) ، اكدت هذه الدراسات انخفاض في العدد الإجمالي لكريات الدم الحمراء لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي ، وجد أن ما يقرب من 17٪ من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي لديهم مستويات منخفضة من الهيموجلوبين واستوفوا معايير منظمة الصحة العالمية (Hajar, 2015).

تعد هجرة الخلايا مهمة في الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية وتجنيد الكريات البيض في مواقع الالتهاب الحاد أو المزمن (Lin et al., 2015) ، يؤدي التجمع غير الكافي للكريات البيض إلى تقليل الاستجابات الالتهابية وبدء العمليات المرضية للالتهاب الكريات البيض تزداد بشكل حاد كخط الدفاع الأول عن الجسم تركيز خلايا الدم البيضاء والخلايا الليمفاوية التي تحفز آلية الدفاع المناعي عدد كرات الدم البيضاء يزداد عن طريق التحفيز أثناء ارتفاع السيتوكينات الالتهابية ، (G. Chen et al., 2020) وعند استخدام علاج MTX نلاحظ حدوث انخفاض في قيم (RBC, MCV, MCHC, MCH)

وهذا يتوافق مع دراسة (Elbeialy (2022) و (De Rotte et al. (2015) ما يقرب من 60% من الأدوية المستخدمة لها أصل طبيعي في الوقت الحاضر ومرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يحتمل ألا يستجيبوا للعلاج ب MTX ، قد يعالجون فضلاً عن ذلك بالبيولوجيات أو الأدوية الأخرى، تحتوي النباتات على مواد كيميائية من ضمنها مركب فلافونويد الموجود على نطاق واسع في العديد من النباتات إذ يمتلك نشاطاً قوياً مضاداً للأكسدة وله اثار للشفاء من التهاب المفاصل (Choudhary et al., 2014) .

أكدت عدة دراسات حدوث ارتفاع (GST) glutathione-S-transferase في مصلى وبلازما مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي و أكسدة البروتين و تلف الحمض النووي وفشل نظام الدفاع المضاد للأكسدة إلى حدوث خلل بين إنتاج ROS (Reactive Oxygen species) والقضاء عليه مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي في مرضى RA والذي بدوره يساهم في تلف الأنسجة وبالتالي إلى مزيد من زيادة تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية التي تميل إلى الزيادة بشكل كبير أثناء الالتهاب المزمن وبالتالي تسبب تلفاً مفرطاً للأنسجة (Pereira-Maróstica et al., 2019; A. M. Ali et al., 2014) .

توافق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (Kizilaslan & Erdem (2019) التي أكدت على ان القرفة أدت إلى تغييرات معنوية في بعض مقاييس الدم إذ تكون تأثيرات القرفة على جلوكوز الدم إيجابية ولكنها بطريقة تنظيمية وتحافظ على نسبة الجلوكوز في الدم أن القرفة الغنية بمكونات البوليفينول ، تقلل من الإجهاد التأكسدي وتحصح ضعف الجلوكوز ثبت في هذه الدراسة أن القرفة تسبب تغييرات إيجابية في مستويات السكر في الدم للأفراد الأصحاء وجد أن تناول 3-6 جم من القرفة يؤثر بشكل إيجابي على معايير معينة في الدم لدى الأفراد الأصحاء وفي دراسة أخرى (Kwon et al., 2010) ، تم التأكيد فيها ان مستخلص القرفة يمنع بشكل فعال نمو الخلايا السرطانية المختلفة في المختبر وقمع تطور سرطان الجلد في الجسم الحي.

وتبين عن طريق الدراسات (Benarroz et al. (2008) و (Khan et al. (2019) ، أن القرفة تحتوي على مكونات مثل سينامالديهيد وحمض سيناميك اللذان يوفران بعض الفوائد الصحية بما في ذلك مضادات الأكسدة وخصائص إزالة الجذور الحرة وخفض نسبة الجلوكوز في الدم ومضادات للكوليسترول ومسكنات ، ومضادات للميكروبات ومضادات الالتهابات تعتمد تقنية النانو والحامل النانوي على نظام توصيل الدواء الذي يعمل على علاج الأمراض عن طريق امتصاص أسرع للأدوية والتفاعل المستهدف في موقع معين وإطلاقه بطريقة خاضعة للرقابة في جسم الإنسان مع الحد الأدنى من التأثيرات الجانبية ويكون لها القدرة على الهروب من جهاز المناعة (Z. He et al., 2018) ، اظهرت الدراسات الحديثة

فائدة كريات الدم الحمراء كناقلات للجسيمات النانوية فهي تساعد على تمسكها ببطانة الأوعية الدموية وتعمل كمنصة لتجاوز جهاز المناعة (Glassman et al., 2020 ; Vickerman et al., 2021). جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع دراسة Pandey et al. (2021)، التي اقترحت تطوير نظام إيصال العلاج MTX عن طريق الجسيمات النانوية المحملة به لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي لتجنب السمية الكبدية التي يسببها الدواء في التهاب المفاصل الروماتويدي، إذ تقوم الجسيمات النانوية بتوصيل الأدوية إلى الأنسجة الملتهبة في التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) بفاعلية أكبر وهذا موافق لما اشارت اليه الدراسة (Mani et al., 2016)، التي اجريت على نبات الفلفل الأسود إذ اثبتت هذه الدراسة أن جزيئات الفضة النانوية استقرت مع مستخلص *Piper nigrum* (S-AgNPs) وكان لها نشاط قوي مضاد لالتهاب المفاصل وتتفق نتيجتنا مع دراسات أخرى K. Leonavičiene et al. (2012); Rao et al. (2018)، إذ تم استخدام جزيئات الذهب النانوية في علاج التهاب المفاصل اثبتت هذه الدراسات ان توصيل الأدوية إلى الأنسجة الملتهبة في التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) بفاعلية أكبر وآثار جانبية أقل انخفاض التغيرات التنكسية مع تغيرات مفصلية خفيفة و تدفق أقل نسبيًا للخلايا الالتهابية، وجود تأثير غير سام لـ AuNPs على الأعضاء الحيوية اظهر علاج الفئران باستخدام جسيمات الذهب النانوية انخفاضًا في التغيرات النسيجية وكان لها تأثير مضاد للأكسدة عن طريق زيادة مستوى إنزيم الكاتالاز catalase المضاد للأكسدة إذ لم يقلل الاستعمال المستمر لـ AuNPs داخل المفصل من التهاب وتورم المفاصل فقط ولكن أيضا انخفاض التغيرات النسيجية في الأنسجة المفصلية دون آثار سامة على الأعضاء الداخلية.

كانت هناك عدة محاولات لتطوير أنظمة توصيل لعلاج MTX جديدة تعزز التأثير العلاجي على التهاب المفاصل للتغلب على أوجه القصور في هذا الصدد تم في هذه الدراسة استعمال مركب القرقة النانوية المحمل بعلاج الـ MTX لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي تعد الحاملات بحجم النانو (تقنية النانو الخضراء) طرقًا واعدة يمكنها توصيل العوامل العلاجية بشكل انتقائي إلى مواقع الالتهاب بطريقة مضبوطة وأمنة.

جدول (4-6) تأثير المعاملة بالمركب النانوي Cz/NPs الحر ومستخلص القرفة ( Cz ) الحر قبل وبعد تحميل علاج MTX في مستوى تركيز معايير الدمية في عدد خلايا الدم  $\times 10^3 / \mu\text{m}^3$  في ذكور الجرذان البيضاء المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي.

المجاميع	N	LYM تركيز Mean $\pm$ Std. Error ( $\times 10^3 / \mu\text{m}^3$ )	WBC تركيز Mean $\pm$ Std. Error ( $\times 10^3 / \mu\text{m}^3$ )	GRA تركيز Mean $\pm$ Std. Error ( $\times 10^3 / \mu\text{m}^3$ )	RBC تركيز Mean $\pm$ Std. Error ( $\times 10^6 / \mu\text{m}^3$ )
(G1) السيطرة السالبة	6	1.683 $\pm$ 0.210	5.433 $\pm$ 0.033	2.966 $\pm$ 0.212	4.913 $\pm$ 0.060
(G2) السيطرة الموجبة	6	6.666 $\pm$ 0.432	14.00 $\pm$ 0.363	7.683 $\pm$ 0.316	11.186 $\pm$ 0.252
(G3) MTX	6	6.466 $\pm$ 0.420	11.116 $\pm$ 0.168	3.700 $\pm$ 0.115	7.016 $\pm$ 01
(G4) معاملة Cz	6	5.216 $\pm$ 0.377	8.850 $\pm$ 0.099	1.866 $\pm$ 0.154	6.355 $\pm$ 0.215
(G5) Cz/NPs	6	9.033 $\pm$ 0.391	8.216 $\pm$ 0.231	3.650 $\pm$ 0.125	8.008 $\pm$ 0.212
(G6) Cz/MTX	6	4.666 $\pm$ 0.423	10.683 $\pm$ 0.355	2.833 $\pm$ 0.176	6.831 $\pm$ 0.206
(G7) Cz / MTX Nps	6	3.683 $\pm$ 0.319	9.433 $\pm$ 0.033	1.683 $\pm$ 0.119	5.646 $\pm$ 0.285
LSD		1.647	0.708	0.841	0.859

4-7-التأثير التثبيطي لمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوي قبل وبعد تحميل المضاد

الحيوي Erythromycin في بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*

اظهر الجدول (4-7) قيم MIC, MBC لكل من مستخلص القرفة الحر ،مركب القرفة النانوي

الحر والمضاد الحيوي ER الحر ،مستخلص القرفة المضاف اليه المضاد الحيوي والمركب القرفة النانوي

المحمل بالمضاد الحيوي ودراسة الفرق في التأثير التثبيطي بالشكل الحر والشكل التآزري بين المستخلص والمركب والمضاد الحيوي تجاه بكتريا *P.aeruginosa* السالبة لصبغة كرام (G<sup>-ve</sup>).

جدول (4-7) التركيز المثبط الأدنى (MIC) والتركيز القاتل الأدنى (MBC) لمستخلص القرفة ومركب القرفة النانوي، المضاد الحيوي ER و Cz /ER و مركب Cz Nps/ER النانوي.

CZ /ERNps	Cz /ER	ER	Cz/Nps	Cz	تركيز المركبات (µg/ml) البكتريا ونوع التركيز	
					MIC	p.
32	128	128	64	256	MIC	<i>aeruginosa</i>
128	512	256	128	1024	MBC	

بين الجدول (4-8) ان تعرض الوسط الزراعي الخاص ببكتريا *P.aeruginosa* لمستخلص القرفة T1 بتركيز MIC 256 مايكروغرام /مل وتركيز 20 مايكروليتر إذ بلغت مساحة التثبيط فيه 7.50 ملم أما عند تركيز 30 مايكروليتر بلغت مساحة تثبيط نمو البكتريا 12.25 ملم ، أن العديد من المستخلصات النباتية قد ثبت أنها تمتلك نشاطاً مضاداً للبكتيريا ضد مسببات الأمراض الميكروبية يمكن أن يكون النشاط المضاد للميكروبات الذي تم ملاحظته بسبب المواد الكيميائية النباتية المتنوعة مثل الستيرويدات والعص و الفلويديات بالنشاط المضاد للميكروبات (Seyed Ahmadi et al., 2019) ، يتسبب الأوجينول Eugenol في حدوث تغييرات خلوية أعلى عن طريق العمل على جدار الخلية والمصفوفة خارج الخلية نظراً لأن الأوجينول عبارة عن محفزات محبة للدهون فيمكنه اختراق الطبقة الثنائية المكونة من الفسفوليبيد phospholipid من غشاء الخلية biofilm ، وتغيير سيولة ونفاذية الغشاء التي يمكن أن تؤثر في النهاية على هذا النوع من البكتريا (Wijesinghe et al., 2021).

وضحت دراسة (Bouarab-Chibane et al. (2019) و Oulahal & Degraeve (2022) ، تمزق الغشاء في الخلايا المستهدفة وهو النتيجة النهائية لعمل بعض الفينولات النباتية وذلك بسبب تراكمها على سطح البكتريا أما دراسة (Shehadi et al., 2014) ، اظهرت أن مجموعات الفينول الموجودة تميل إلى تكوين روابط هيدروجينية مع بروتين جدار الخلية وبالتالي تدمير أغشية الخلايا بسبب قدرتها على اتحاد مع البروتينات خارج الخلية والقابلة للذوبان وترسيب البروتينات على جدار الخلية البكتيرية وتشكيل معقد معها ، كما أن مجموعة الكاربونيل carbonyl group من سينماليدهيد cinnamaldehyde يرتبط بالبروتينات ويمنع عمل الأحماض الأمينية إزالة مجموعة الكربوكسيل

decarboxylases في الخلايا وبالتالي موت الخلايا (Al-Bayati & Ofosu *et al.*, 2016; Mohammed, 2009) ، كشفت دراسة (Sweedan (2018) ، أن القرفة قادرة على تثبيط نمو البكتيريا بقيم مختلفة تتراوح من (64-1024) ميكروغرام / مل حسب السلالات .

اشارت نتائج جدول (4-8) أن لمركب القرفة النانوي T2 عند تركيز MIC 64 ميكروغرام / مل مساحة تثبيط 12.50 ملم عند تركيز 20 مايكروليتر فيحين بلغت عند تركيز 30 مايكروليتر مساحة التثبيط 14.75 ملم وهذا يتفق مع دراسة (Alghuthaymi *et al.*, 2021) ، إذ بينت أن الشحنات السطحية الأقل لـ NPs التي مكنتها بشكل فعال من الارتباط بغشاء الخلية البكتيرية وأن توليد ROS "أنواع الأكسجين التفاعلية" والجذور الحرة هي الأسباب الرئيسية لتدمير الخلايا البكتيرية بواسطة المركبات العضوية تُعزى الأنشطة المعدنية المضادة للميكروبات NP إلى تفاعلاتها مع المكونات الحيوية داخل الخلايا (DNA ، والريبوزومات ، والحمض النووي الريبي) لتغيير وتعطيل عملياتها النشطة بيولوجياً وبالتالي تثبيط نمو البكتيريا.

اظهرت نتائج الجدول (4-8) أن التأثير التثبيطي للمضاد الحيوي ER T3 بتركيز MIC 128 µg/ml عند تركيز 20 مايكروليتر سجل مساحته تثبيط 13.25 ملم ، أما عند تركيز 30 مايكروليتر بلغت مساحة التثبيط 15.25 ملم وعند المقارنة مساحة التثبيط لدى كل من (T2, T3) نلاحظ عدم وجود فرق معنوي ( $p < 0.05$ ).

أن الجسيمات النانوية AgNPs لها نشاط حيوي مثبط للبكتيريا إذ لاحظت العديد من الدراسات التصاق AgNPs وتراكمها على سطح البكتيريا بشكل خاص في حالة البكتيريا سالبة الجرام أن AgNPs يمكن أن تتلف أغشية الخلايا مما يؤدي إلى تغييرات هيكلية وهذا يجعل البكتيريا أكثر نفاذية ويتأثر بشكل كبير بحجم وشكل وتركيز الجسيمات النانوية ، أن تراكم AgNPs على غشاء خلية يخلق فجوات في الطبقة الثنائية مما يجعلها عرضة لزيادة النفاذية وأخيراً موت الخلية البكتيرية ، وان نشاط AgNP يعتمد بشدة على الحجم وجد أن نشاط مبيد الجراثيم لـ AgNPs ذات الأبعاد الأصغر (>30 نانومتر) هو الأمثل ضد بعض أنواع البكتيريا و أن للجسيمات النانوية الأصغر قدرة فائقة على اختراق البكتيريا (Scappaticci *et al.*, 2021) ، تتفاعل أيونات الفضة مع عدد من المجموعات الوظيفية المانحة للإلكترون مثل الثيول thiol groups والفوسفات الهيدروكسيل و تتسبب AgNPs أيضا في إتلاف الأغشية وتحفيز إطلاق أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مما يؤدي إلى تكوين جذور حرة ذات تأثير قوي مبيد للجراثيم يمكن أن تدخل أيونات الفضة أو AgNPs الصغيرة بسهولة إلى الجسم الميكروبي مما يتسبب في تلف الهياكل

داخل الخلايا ( Dudhagara et al., 2022;Lakkim et al., 2020 ) ، نتيجة لذلك يمكن تغيير طبيعة الرايبوسومات بتنشيط تخليق البروتين ، وكذلك يمكن حظر الترجمة والنسخ عن طريق الارتباط مع المادة الوراثية للخلية البكتيرية لقد ثبت أن تخليق البروتين قد تغير عن طريق العلاج باستخدام AgNPs وأظهرت البيانات البروتينية تراكم السلائف غير الناضجة لبروتينات الغشاء مما أدى إلى زعزعة استقرار تركيبية الغشاء الخارجي (Sitohy et al., 2021).

بينت نتائج الجدول (8-4) لمستخلص القرفة مضاف إليه المضاد الحيوي ER (T4) بتركيز 128 ميكروغرام / مل MIC في التركيز الأول 20 مايكروليتر كانت مساحة التثبيط 15.25 ملغم ، أما عند التركيز الثاني البالغ 30 مايكروليتر بلغت مساحة التثبيط فيه 18.50 ملغم مما يشير إلى أن هنالك فرق معنوي بمستوى ( $P < 0.05$ ) مع T1 ، إذ بلغ في كلا التركيزين (7.50-12.25) ملغم على التوالي وكذلك بالنسبة لT3 إذ سجلت مساحة تثبيط (13.25-15.25) ملغم لكلا التركيزين على التوالي ، الآلية المسؤولة عن مضادات الميكروبات في القرفة يشمل نشاط تركيبها الكيميائي لل Cinnamaldehyde و الذي يكون كهرسلبي electronegative وهو الجزيء الذي يمكن أن يتداخل مع البيولوجية الخلوية للبكتريا وخاصة المواد المحتوية على النيتروجين مثل بروتينات وأحماض نووية (Firmino et al., 2018)، أظهر المضاد الحيوي ER عمل تآزري مع مستخلص القرفة هذه الخصائص يمكن أن تحد من الحساسية البكتيرية للمضادات الحيوية و تقليل جرعة المضاد الحيوي ، وبالتالي سيقال من الآثار الجانبية السامة للعلاج يتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (El Atki et al. (2019) ، إذ بينت هذه الدراسة أن زيت القرفة مجتمع مع المضاد الحيوي كوليسيتين colistin أظهر عملاً تآزرياً ضد المقاومة للأدوية المتعددة لبكتريا *P. aeruginosa*

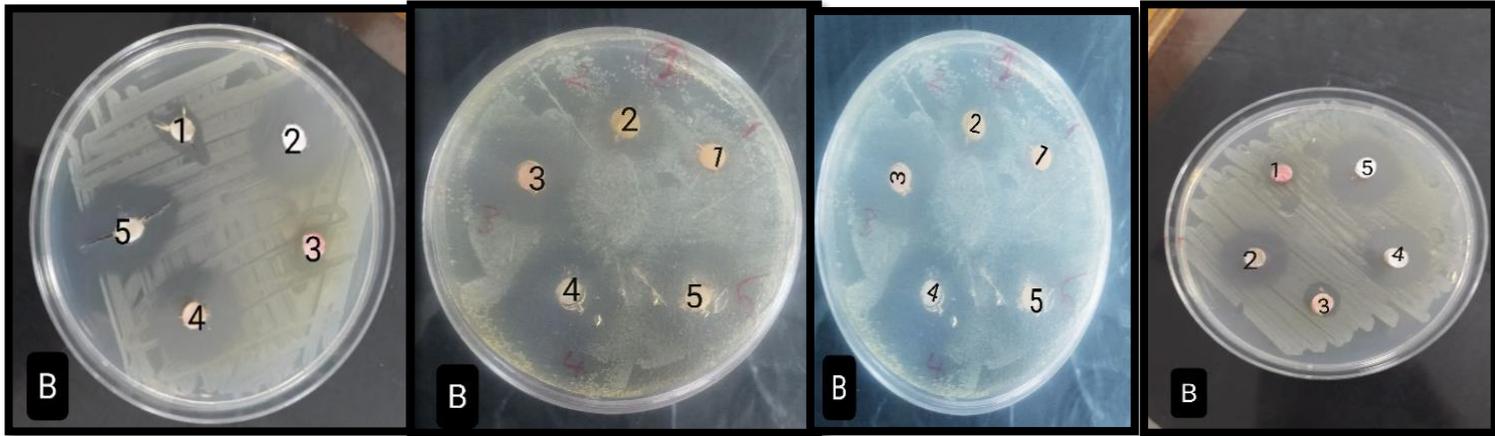
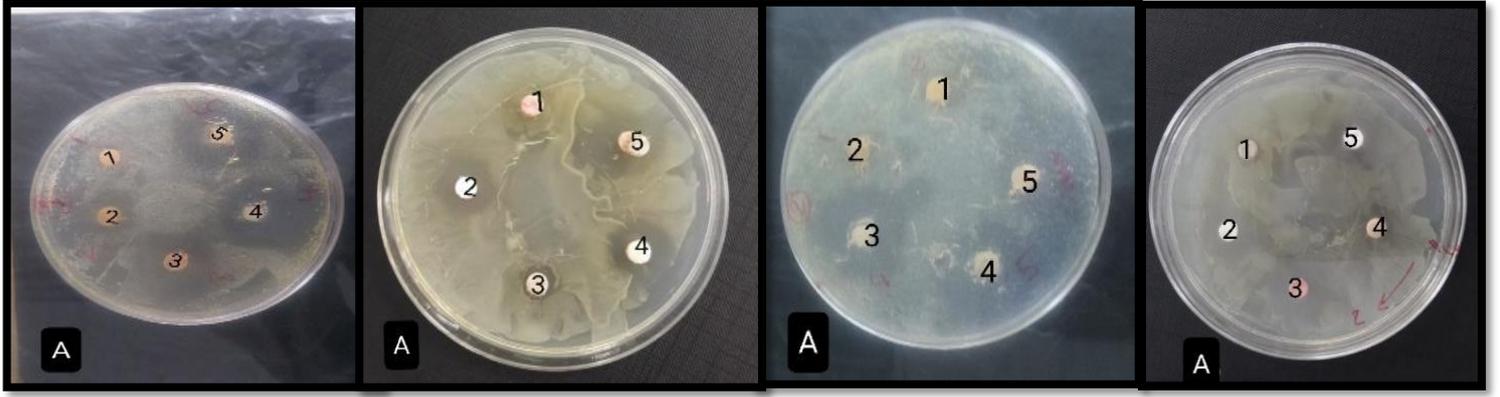
أظهرت نتائج جدول (8-4) إن تحميل المضاد ER على مركب القرفة النانوي T5 بتركيز MIC مقداره 32 ميكروغرام / مل عند التركيز الأول 20 مايكروليتر مساحة تثبيط 19.50 ملغم وعند مقارنته مع T3 عند التركيز الثاني 30 مايكروليتر أظهرت هنالك فروقات معنوية ( $p < 0.05$ ) إذ بلغ مساحة التثبيط فيه 15.25 ملغم وذلك بسبب حدوث حالة التآزر للمضاد الحيوي مع المركب النانوي إذ ازدادت مساحة التثبيط فيه أما في التركيز الثاني 30 مايكروليتر فقد بلغت مساحة التثبيط فيه 22.75 ملغم ، وعند مقارنته مع مساحتي التثبيط في T2، T4، T3 هنالك فروقات معنوية ( $p < 0.05$ ) إذ بلغت (12.50-14.75) ، (15.25-13.25)، (18.50-15.25) ملغم على التوالي يمكن أن يوفر الدمج مع منتجات التكنولوجيا الحيوية النانوية أدوية أكثر فعالية ضد البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة (Zeynali Aghdam et al., 2019) ، يمكن استخدام مزيج من القرفة النانوية والمضادات الحيوية كعلاج بديل

التطبيق الذي يمكن أن يقلل من الحد الأدنى من الجرعة الفعالة للأدوية وبالتالي ينقص آثارها الضارة المحتملة وتكاليف العلاج .

جدول (8-4) قياس قطر حلقة التثبيط ملم عند المعاملة Cz والحر والمركب Cz/Nps النانوي الحر قبل وبعد تحميل المضاد الحيوي ER في بكتريا *P. aeruginosa* .

المجاميع	قطر الحلقة /ملم التركيز	المتوسط الحسابي $\pm$ الخطأ القياسي (التركيز الاول 20 مايكروليتر )	المتوسط الحسابي $\pm$ الخطأ القياسي (التركيز الثاني 30 مايكروليتر )
T1	C1 ( 5 $\mu$ g )	1.29 $\pm$ 7.50	1.25 $\pm$ 12.25
	C2 ( 10 $\mu$ g )	A	A
T2	C1 ( 3.5 $\mu$ g )	1.50 $\pm$ 12.50	1.25 $\pm$ 14.75
	C2 ( 7 $\mu$ g )	B	B
T3	C1 ( 7.5 $\mu$ g )	0.50 $\pm$ 13.25	0.95 $\pm$ 15.25
	C2 ( 15 $\mu$ g )	B	B
T4	C1 ( 3.5 $\mu$ g )	1.50 $\pm$ 15.25	1.29 $\pm$ 18.50
	C2 ( 7 $\mu$ g )	C	C
T5	C1 ( 3.5 $\mu$ g )	1.29 $\pm$ 19.50	0.95 $\pm$ 22.75
T5/C1*T3/C2		1.29 $\pm$ 19.50	0.95 $\pm$ 15.25
T المحسوبة 5.28		درجات الحرية 6	2.44 / 1.94

\*الحروف المتشابه تشير على عدم وجود فروق معنوية بالاتجاه العمودي والحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بنفس الاتجاه .



شكل (4-21) يظهر التأثير التثبيطي عند A / تركيز (20 مايكروليتر) / B / تركيز (30 مايكروليتر) للمستخلص القرفة  
 (1) ، مركب القرفة النانوي (2) ، المضاد الحيوي ER (3) ، مستخلص القرفة مع ER (4) ومركب القرفة النانوي المحمل  
 ب ER (5) . MIC بالميكرو غرام / قرص بكتريا *P. aeruginosa*

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions And  
Recommendations**

### الاستنتاجات Conclusions

عن طريق نتائج هذه الدراسة تم التوصل إلى الاستنتاجات الآتية :

1. نجاح عمليات التحميل للعلاج MTX وكذلك المضاد ER وتم الحصول على مركب جديد عن طريق ظهور المستويات الحيوية الجديدة للمركب القرفة النانوية .
2. استخدام تقنية النانو الاخضر أدت إلى إنتاج المواد النانوية والمنتجات التي لا تسبب أضرارًا للبيئة أو لصحة الإنسان كبديل عن المواد الكيماوية الأخرى التي تعود عمليات تصنيعها بنتائج سلبية على البيئة.
3. أن اعطاء المستخلص المائي لنبات القرفة للحيوانات المصابة ساهم بتقليل التأثيرات المرضية لالتهاب المفاصل ولكن عند تحويل مستخلص القرفة إلى مركب نانوي زاد من فعالية المستخلص عبر إيقاف التلف الذي قد يلحق بالمفصل المصاب.
4. أن لمركب القرفة النانوي الحر تأثير تثبيطي على بكتريا *P.aeruginosa* أدى هذا التأثير إلى تحسين كفاءة المضاد ER بشكل كبير بعد أخذ أدنى تركيز مثبط لكل من المركب القرفة النانوي والمضاد مما يشير إلى نجاح الفعل التآزري بأقل كمية من المضاد والمركب القرفة النانوي .

### التوصيات Recommendations:

1. دراسة تأثير المركب القرفة النانوي على الجانب النسيجي والوظيفي في الحيوانات المختبرية المصابة بالتهاب المفاصل لمعرفة تأثيرها السمي على تلك الأنسجة وأماكن تراكمها بعد انتهاء المركب من إيصال العلاج وآلية التخلص من تلك المركبات .
2. اجراء دراسة تهدف للاستفادة من خاصية التجمع لتلك المركبات في أماكن الخلل في الجسم عن طريق تحضير مركبات نانوية امنة لتحديد الخلل بواسطة التصوير الشعاعي .
3. دراسة تأثير المركبات النانوية المحضرة من منتجات صديقة للبيئة عن طريق استحثاث أمراض غير التهاب المفاصل لأختبار امكانية معالجتها بالمركبات النانوية .
4. اختبار الفعل التثبيطي لمركب القرفة النانوي على بكتريا *Klebsiella pneumoniae* ذات مقاومة للمضادات الحيوية .
5. دراسة امكانية استخدام مركب القرفة النانوي كعلاج وقائي قبل حدوث المرض كاستخدامه لقاح أو مع المواد الحافظة في الأغذية لعدم انتشار الكائنات الدقيقة .
6. استخدام أعشاب أخرى في علاج التهاب المفاصل مثل الشاي الاخضر والزنجبيل والأوكالبتوس بعد تحويلها إلى مركب نانوي ودراسة تأثيرها على هذا المرض .
7. استخلاص المركبات الفعالة من نبات القرفة لأختبار تأثيرها على مرض التهاب المفاصل ونمو بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*.

# References

## References

---

### References

- A, V.,** Bakshi, V.; Begum, N., V, K., Y; Kumar, N., & Reddy, Y; (2015). *Anti-Arthritic and Anti Inflammatory Activity of Beta Caryophyllene against Freund's Complete Adjuvant Induced Arthritis in Wistar Rats. 1, 9.* <https://doi.org/10.4172/2469-6684.10009>
- Abbasi, Z.;**Kazemi Nezhad, S. R.; Pourmahdi-Broojeni, M., & Rajaei, E. (2017). Association of PTPN22 rs2476601 polymorphism with rheumatoid arthritis and celiac disease in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Iranian Biomedical Journal, 21(1), 61–66.* <https://doi.org/10.6091/.21.1.61>
- Abbaszadegan, A.;** Dadolahi, S., Gholami, A., Moein, M. R., Hamedani, S., Ghasemi, Y., & Abbott, P. V. (2016). Antimicrobial and cytotoxic activity of cinnamomum zeylanicum, calcium hydroxide, and triple antibiotic paste as root canal dressing materials. *Journal of Contemporary Dental Practice, 17(2), 105–113.* <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1811>
- Abd Elkodous, M.;** Olojede, S. O.; Morsi, M., & El-Sayyad, G. S. (2021). Nanomaterial-based drug delivery systems as promising carriers for patients with COVID-19. *RSC Advances, 11(43), 26463–26480.* <https://doi.org/10.1039/d1ra04835j>
- Adebayo, S. A.;** Dzoyem, J. P., Shai, L. J., & Eloff; J. N. (2015). The anti-inflammatory and antioxidant activity of 25 plant species used traditionally to treat pain in southern African. *BMC Complementary and Alternative Medicine, 15(1), 1–10.* <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0669-5>
- Adeneye, A. A. dewal.;** Oreagba, A. I. brahi.; Ishola, I. O. gunbayod., & Kalejaiye, H. A. deol. (2014). Evaluation of the anti-arthritic activity of the hydroethanolic leaf extract of Alchornea cordifolia in rats. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines : AJTCAM / African Networks on*

## References

---

*Ethnomedicines*, 11(2), 402–410. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v11i2.26>

**Aggarwal**, D.; & Abraham, S. (2016). Rheumatoid Arthritis Treatments: A Historical Perspective. *JSM Arthritis*, 1(2), 1011.  
[https://pdfs.semanticscholar.org/e2a4/ffa0fe20f56a6155dc291ccb77e696a5c038.pdf?\\_ga=2.227724893.1325821642.1559545741-593968497.1559545741](https://pdfs.semanticscholar.org/e2a4/ffa0fe20f56a6155dc291ccb77e696a5c038.pdf?_ga=2.227724893.1325821642.1559545741-593968497.1559545741)

**Ahmed**, E. A.; Ahmed, O. M., Fahim, H. I., Ali, T. M., Elesawy, B. H., & Ashour, M. B. (2021). Potency of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Indomethacin in Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritic Rats: Roles of TNF-  $\alpha$ , IL-10, iNOS, MMP-9, and TGF-  $\beta$  1. *Stem Cells International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6665601>

**Alam**, J.; Jantan, I., Kumolosasi, E., Nafiah, M. A., & Mesaik, M. A. (2018). Suppressive Effects of the Standardized Extract of *Phyllanthus amarus* on Type II Collagen-induced Rheumatoid Arthritis in Sprague Dawley Rats. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(14), 1156–1169. <https://doi.org/10.2174/1389201020666181211124954>

**Al-Bayati**, F. A., & Mohammed, M. J. (2009). Isolation, identification, and purification of cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark oil. An antibacterial study. *Pharmaceutical Biology*, 47(1), 61–66. <https://doi.org/10.1080/13880200802430607>

**Aletaha**, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League

## References

---

Against Rheumatism collaborative initiative. In *Arthritis and Rheumatism* (Vol. 62, Issue 9). <https://doi.org/10.1002/art.27584>

**Al-fridawy**, R. A. K., Al-daraghi, W. A. H., & Alkhafaji, M. H. (2020). Isolation and Identification of Multidrug Resistance Among Clinical and Environmental *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *19(2)*, 37–45.

**Alghuthaymi**, M. A., Diab, A. M., Elzahy, A. F., Mazrou, K. E., Tayel, A. A., & Moussa, S. H. (2021). Green Biosynthesized Selenium Nanoparticles by Cinnamon Extract and Their Antimicrobial Activity and Application as Edible Coatings with Nano-Chitosan. *Journal of Food Quality*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6670709>

**Ali**, A. M.; Habeeb, R. A.; El-Azizi, N. O., Khattab, D. A., Abo-Shady, R. A., & Elkabarity, R. H. (2014). Níveis de óxido nítrico mais elevados estão associados à Atividade da doença em pacientes egípcios com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, *54(6)*, 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.07.003>

**Ali**, M., Sherazi, S. T. H., & Mahesar, S. A. (2014). Quantification of erythromycin in pharmaceutical formulation by transmission Fourier transform infrared spectroscopy. *Arabian Journal of Chemistry*, *7(6)*, 1104–1109. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.09.003>

**Al-Naseem**, A., Sallam, A., Choudhury, S., & Thachil, J. (2021). Iron deficiency without anaemia: A diagnosis that matters. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, *21(2)*, 107–113. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0582>

**Al-Saeed**, A. (2011). Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman Medical Journal*, *26(6)*, 385–391. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.101>

## References

---

- Antoniammal, P., & Arivuoli, D. (2012).** Size and shape dependence on melting temperature of gallium nitride nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/415797>
- Armbruster, C. R., & Parsek, M. R. (2018).** New insight into the early stages of biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(17), 4317–4319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804084115>
- Arora, S., Gusain, M., Gunupuru, R., Kaushik, R., Sinha, P., & Kumar, D. (2021).** Title: Cinnamon: A clinical approach as multifarious natural remedy with absolute immunity. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 8(3), 2331–2345.
- Bai, L., Bai, Y., Yang, Y., Zhang, W., Huang, L., Ma, R., Wang, L., Duan, H., & Wan, Q. (2020).** Baicalin alleviates collagen-induced arthritis and suppresses TLR2/MYD88/NF.κB p65 signaling in rats and HFLS.RAs. *Molecular Medicine Reports*, 22(4), 2833–2841. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11369>
- Baig, N., Kammakam, I., Falath, W., & Kammakam, I. (2021).** Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*, 2(6), 1821–1871. <https://doi.org/10.1039/d0ma00807a>
- Balekar, N., Bodhankar, S., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. (2014).** Modulatory activity of a polyphenolic fraction of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark on multiple arms of immunity in normal and immunocompromised mice. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(7), 114–122. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40720>
- Banerjee, P., Satapathy, M., Mukhopahayay, A., & Das, P. (2014).** Leaf extract mediated green synthesis of silver nanoparticles from widely available Indian

## References

---

plants: Synthesis, characterization, antimicrobial property and toxicity analysis. *Bioresources and Bioprocessing*, 1(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40643-014-0003-y>

**Barhoum**, A., García-Betancourt, M. L., Jeevanandam, J., Hussien, E. A., Mekkawy, S. A., Mostafa, M., Omran, M. M., S. Abdalla, M., & Bechelany, M. (2022). Review on Natural, Incidental, Bioinspired, and Engineered Nanomaterials: History, Definitions, Classifications, Synthesis, Properties, Market, Toxicities, Risks, and Regulations. *Nanomaterials*, 12(2), 177. <https://doi.org/10.3390/nano12020177>

**Bedoui**, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., & Gasque, P. (2019). Methotrexate an old drug with new tricks. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20). <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>

**Benarroz**, M. O., Fonseca, A. S., Rocha, G. S., Frydman, J. N. G., Rocha, V. C., Pereira, M. O., & Bernardo-Filho, M. (2008). *Cinnamomum zeylanicum* extract on the radiolabelling of blood constituents and the morphometry of red blood cells: In vitro assay. *Applied Radiation and Isotopes*, 66(2), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2007.08.004>

**Bermas**, B. L. (2014). Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(3), 334–340. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000054>

**Bernhardt**, A., Wehrl, M., Paul, B., Hochmuth, T., Schumacher, M., Schütz, K., & Gelinsky, M. (2015). Improved sterilization of sensitive biomaterials with

## References

---

supercritical carbon dioxide at low temperature. PLoS ONE, 10(6), 1–19.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129205>

**Bokov, D., Turki Jalil, A., Chupradit, S., Suksatan, W., Javed Ansari, M., Shewael, I. H., Valiev, G. H., & Kianfar, E. (2021).** Nanomaterial by Sol-Gel Method: Synthesis and Application. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2021.  
<https://doi.org/10.1155/2021/5102014>

**Bouarab-Chibane, L., Forquet, V., Lantéri, P., Clément, Y., Léonard-Akkari, L., Oulahal, N., Degraeve, P., & Bordes, C. (2019).** Antibacterial properties of polyphenols: Characterization and QSAR (Quantitative structure-activity relationship) models. *Frontiers in Microbiology*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00829>

**Bradūnaitė, R., Leonavičienė, L., Akramas, L., Vasiliauskas, A., Dumalakienė, I., Vilienė, R., Jonauskienė, I., Mackiewicz, Z., & Leonavičiūtė-Klimantavičienė, M. (2021).** The effect of complex herbal extract and methotrexate on suppressing adjuvant arthritis in rats. *Veterinarski Arhiv*, 91(4), 411–425.  
<https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.0973>

**Brzozowski, M., Krukowska, A., Galant, K., Jursa-Kulesza, J., & Kosik-Bogacka, D. (2020).** Genotypic characterisation and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients of different hospitals and medical centers in Poland. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–9.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05404-w>

**Buer, J. K. (2015).** A history of the term “DMARD”. *Inflammopharmacology*, 23(4), 163–171. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0232-5>

**Cao, H., & Anderson, R. A. (2011).** Cinnamon polyphenol extract regulates tristetraprolin and related gene expression in mouse adipocytes. *Journal of*

## References

---

Agricultural and Food Chemistry, 59(6), 2739–2744.  
<https://doi.org/10.1021/jf103527x>

**Cao, H., Urban, J. F., & Anderson, R. A. (2008).** Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *Journal of Nutrition*, 138(5), 833–840. <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.833>

**Carlos, J., & Robledillo, L. (2021).** Potential Benefits of the Self-Administration of Subcutaneous Methotrexate with Autoinjector Devices for Patients : A Review. 81–94.

**Chadha, S., Behl, T., Kumar, A., Khullar, G., & Arora, S. (2020).** Role of Nrf2 in rheumatoid arthritis. In *Current Research in Translational Medicine* (Vol. 68, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.retram.2020.05.002>

**Chatzidionysiou, K., & Sfikakis, P. P. (2019).** Low rates of remission with methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis: Review of randomised controlled trials could point towards a paradigm shift. *RMD Open*, 5(2). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000993>

**Chaudhari, S. G., Shendkar, A. K., Chaudhari, H. R., & Duvvuri, P. L. (2014).** Rheumatoid arthritis pathophysiology, animal models and herbal potential in it's treatment: A comprehensive overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24(1), 83–90.

**Chen, G., Song, Y., Ma, F., & Ma, Y. (2020).** Anti-arthritic activity of D-carvone against complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats through modulation of inflammatory cytokines. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 24(6), 453–462. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.6.453>

## References

---

- Chen, W., Zhang, S., Pan, S., Wang, Z., Xu, J., Sheng, X., Yin, Q., & Wu, Y. (2022).**  $\alpha$  - Mangostin Treats Early-Stage Adjuvant-Induced Arthritis of Rat by Regulating the CAP-SIRT1 Pathway in Macrophages. February, 509–520.
- Choudhary, M., Kumar, V., Gupta, P. K., & Singh, S. (2014).** Anti-arthritic activity of *Barleria prionitis* Linn. leaves in acute and chronic models in Sprague Dawley rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 52(2), 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2014.07.002>
- Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G. R., Codreanu, C., Conway, R., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Fonseca, J., Raza, K., Silva-Fernández, L., Smolen, J. S., Skingle, D., ... Van Vollenhoven, R. (2017).** 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 948–959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
- Communication, S., & Detection, T. (2016). I nternational J ournal of V eterinary S cience. *International Journal of Veterinary Science*, 5(1), 44–47.
- Cui, X., Wang, R., Bian, P., Wu, Q., Seshadri, V. D. D., & Liu, L. (2019).** Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund’s adjuvant induced arthritis in rats. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), 3391–3398. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1649269>
- Daemi, A., Lotfi, M., Farahpour, M. R., Oryan, A., Ghayour, S. J., & Sonboli, A. (2019).** Topical application of *Cinnamomum* hydroethanolic extract improves wound healing by enhancing re-epithelialization and keratin biosynthesis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 799–806. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1687525>

## References

---

- Dashtbani-Roozbehani, A., & Brown, M. H. (2021).** Efflux pump mediated antimicrobial resistance by staphylococci in health-related environments: Challenges and the quest for inhibition. *Antibiotics*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121502>
- Davin-Regli, A., Pages, J. M., & Ferrand, A. (2021).** Clinical status of efflux resistance mechanisms in gram-negative bacteria. *Antibiotics*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091117>
- De Rotte, M. C. F. J., Den Boer, E., De Jong, P. H. P., Pluijm, S. M. F., Bulatović Čalasan, M., Weel, A. E., Huisman, A. M., Gerards, A. H., Van Schaeybroeck, B., Wulffraat, N. M., Lindemans, J., Hazes, J. M. W., & De Jonge, R. (2015).** Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(2), 408–414. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203725>
- Deane, K. D., & Holers, V. M. (2019).** The Natural History of Rheumatoid Arthritis. In *Clinical Therapeutics* (Vol. 41, Issue 7). <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.028>
- DeMarco, G. J., & Nunamaker, E. A. (2019).** A Review of the Effects of Pain and Analgesia on Immune System Function and Inflammation: Relevance for Preclinical Studies. *Comparative Medicine*, 69(6), 520–534. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000041>
- Diggle, S. P., & Whiteley, M. (2020).** Microbe profile: *Pseudomonas aeruginosa*: Opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology (United Kingdom)*, 166(1). <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>

## References

---

- Dima, A., Jurcut, C., & Arnaud, L. (2021).** Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: Where are we now? *Joint Bone Spine*, 88(3), 105143. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105143>
- Dudhagara, P., Alagiya, J., Bhagat, C., Dudhagara, D., Ghelani, A., Desai, J., Patel, R., Vansia, A., Nhiem, D. N., Chen, Y.-Y., & Shyu, D. J. H. (2022).** Biogenic Synthesis of Antibacterial, Hemocompatible, and Antiplatelets Lysozyme Functionalized Silver Nanoparticles through the One-Step Process for Therapeutic Applications. *Processes*, 10(4), 623. <https://doi.org/10.3390/pr10040623>
- Eiset, A. H., & Weise, C. (2017).** Review of infectious diseases in refugees and asylum seekers—current status and going forward. *Public Health Reviews*, 38(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0065-4>
- Ekeanyanwu, R. C., & Njoku, O. U. (2014).** Acute and subacute oral toxicity study on the flavonoid rich fraction of *Monodora tenuifolia* seed in albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(3), 194–202. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(14\)60231-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(14)60231-8)
- El Atki, Y., Aouam, I., El Kamari, F., Tarog, A., Nayme, K., Timinouni, M., Lyoussi, B., & Abdellaoui, A. (2019).** Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(2), 63–67. [https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR\\_366\\_18](https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_366_18)
- Elbeialy, A. A. (2022).** Effect of Folic Acid Conjugated Silver Nanoparticles in Treatment of RA like Adjuvant Arthritis in Rats . 1–13.
- Elkhoury, K., Koçak, P., Kang, A., Arab-tehrany, E., Ward, E., Shin, S. R., Elkhoury, K., Koçak, P., Kang, A., Arab-tehrany, E., Ward, J. E., Elkhoury, K., Koçak, P., Kang, A., & Arab-tehrany, E. (2021).** Engineering Smart Targeting Nanovesicles and Their

## References

---

Combination with Hydrogels for Controlled Drug Delivery To cite this version :  
HAL Id : hal-02966141 Engineering Smart Targeting Nanovesicles and Their  
Combination with Hydrogels for Controlled Drug Deliv. 0–24.

**El-Sheikh, S. M. A., Abd El-Alim, A. E. A. F., Galal, A. A. A., El-Sayed, R. G., & El-naseery, N. I. (2019).** Anti-arthritic effect of  $\beta$ -caryophyllene and its ameliorative role on methotrexate and/or leflunomide-induced side effects in arthritic rats. *Life Sciences*, 233(June), 116750. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116750>

**El-Zayat, S. R., Sibaii, H., & Mannaa, F. A. (2019).** Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre*, 43(1). <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2>

**Ersen, O., Florea, I., Hirlimann, C., & Pham-Huu, C. (2015).** Exploring nanomaterials with 3D electron microscopy. *Materials Today*, 18(7), 395–408. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.04.004>

**Fang, Q., Zhou, C., & Nandakumar, K. S. (2020).** Molecular and cellular pathways contributing to joint damage in rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3830212>

**Feng, X., & Chen, Y. (2018).** Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. In *Journal of Drug Targeting* (Vol. 26, Issue 10). <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1433680>

**Firestein, G. S. (2003).** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. In *Nature* (Vol. 423, Issue 6937, pp. 356–361). <https://doi.org/10.1038/nature01661>

**Firmino, D. F., Cavalcante, T. T. A., Gomes, G. A., Firmino, N. C. S., Rosa, L. D., De Carvalho, M. G., & Catunda, F. E. A. (2018).** Antibacterial and Antibiofilm Activities of Cinnamomum Sp. Essential Oil and Cinnamaldehyde: Antimicrobial

## References

---

Activities. *Scientific World Journal*, 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/7405736>

**Foyet, H. S.,** Tsala, D. E., Zogo, Z. E., Carine, A. N., Heroyne, L. T., & Oben, E. K. (2015). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of a methanol extract from *Vitellaria paradoxa* stem bark. *Pharmacognosy Research*, 7(4), 367–377. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.159569>

**Fuliaş, A.,** Popoiu, C., Vlase, G., Vlase, T., Oneţiu, D., Săvoiu, G., Simu, G., Pătruţescu, C., Iliu, G., & Ledetî, I. (2014). Thermoanalytical and spectroscopic study on methotrexate - active substance and tablet. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 9(1), 93–98.

**Gauthami, M.,** Srinivasan, N., M. Goud, N., Boopalan, K., & Thirumurugan, K. (2015). Synthesis of Silver Nanoparticles using *Cinnamomum zeylanicum* Bark Extract and its Antioxidant Activity. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*, 5(1), 2–7. <https://doi.org/10.2174/221068120501150728103209>

**Gauthami, M.,** Srinivasan, N., M. Goud, N., Boopalan, K., & Thirumurugan, K. (2015). Synthesis of Silver Nanoparticles using *Cinnamomum zeylanicum* Bark Extract and its Antioxidant Activity. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*, 5(1), 2–7. <https://doi.org/10.2174/221068120501150728103209>

**Glassman, P. M.,** Villa, C. H., Ukidve, A., Zhao, Z., Smith, P., Mitragotri, S., Russell, A. J., Brenner, J. S., & Muzykantov, V. R. (2020). Vascular drug delivery using carrier red blood cells: Focus on RBC surface loading and pharmacokinetics. *Pharmaceutics*, 12(5), 1–21. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050440>

Goebel, W., Chakraborty, T., & Kreft, J. (1988). Bacterial Hemolysins as Virulence Factors. February. <https://doi.org/10.1007/BF00461864>

## References

---

- Gou, K. J., Zeng, R., Dong, Y., Hu, Q. Q., Hu, H. W. Y., Maffucci, K. G., Dou, Q. L., Yang, Q. B., Qin, X. H., & Qu, Y. (2017).** Anti-inflammatory and analgesic effects of *Polygonum orientale* L. extracts. *Frontiers in Pharmacology*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00562>
- Grässel, S., & Muschter, D. (2020).** Recent advances in the treatment of osteoarthritis [ version 1 ; peer review : 3 approved ]. *F1000Research*, 9(May), 1–17. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22115.1>
- Gupta, P. K., & Mishra, L. (2020).** Ecofriendly ruthenium-containing nanomaterials: synthesis, characterization, electrochemistry, bioactivity and catalysis. *Nanoscale Advances*, 2(5), 1774–1791. <https://doi.org/10.1039/d0na00051e>
- Hajar, T. Iachhab. (2015).** Prevalence of Anemia and its Association with Parameters of Rheumatoid Arthritis Patients: A Study from the Moroccan Quest - RA Data. *Journal of Palliative Care & Medicine*, 05(04). <https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000221>
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021).** Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Hano C., & Abbasi, B. H. (2022).** Plant-based green synthesis of nanoparticles: Production, characterization and applications. *Biomolecules*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.3390/biom12010031>
- Hans, M. ., & Lowman, A. . (2002).** A dual-responsive mesoporous silica nanoparticle for tumor-triggered targeting drug delivery for drug delivery and targeting. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 6(4), 319–327. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359028602001171%5Cnh>  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359028602001171>

## References

---

- Hao, X., Sun, W., Ke, C., Wang, F., Xue, Y., Luo, Z., Wang, X., Zhang, J., & Zhang, Y.** (2019). Anti-Inflammatory Activities of Leaf Oil from *Cinnamomum subavenium* in Vitro and in Vivo. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1823149>
- He D., Liu, Z., Wang, M., Shu, Y., Zhao, S., Song, Z., Li, H., Liu, L., Liang, W., Li, W., Cao, Z., Lu, C., Lu, A., & Liu, Y.** (2019). Synergistic enhancement and hepatoprotective effect of combination of total phenolic extracts of *Citrus aurantium* L. and methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Phytotherapy Research*, 33(4), 1122–1133. <https://doi.org/10.1002/ptr.6306>
- He, S., Wu, L., Li, X., Sun, H., Xiong, T., Liu, J., Huang, C., Xu, H., Sun, H., Chen, W., Gref, R., & Zhang, J.** (2021). Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2362–2395. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.019>
- He, Z., Li, C., Zhang, X., Zhong, R., Wang, H., Liu, J., & Du, L.** (2018). The effects of gold nanoparticles on the human blood functions. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(sup2), 720–726. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1468769>
- Hlebowicz, J., Jönsson, J. M., Lindstedt, S., Björgell, O., Darwich, G., & Almér, L. O.** (2009). Effect of commercial rye whole-meal bread on postprandial blood glucose and gastric emptying in healthy subjects. *Nutrition Journal*, 8(1), 1552–1556. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-26>
- Holley, C. K., & Dobrovolskaia, M. A.** (2021). Innate immunity modulating impurities and the immunotoxicity of nanobiotechnology-based drug products. *Molecules*, 26(23). <https://doi.org/10.3390/molecules26237308>

## References

---

- Hong, J. W.,** Yang, G. E., Kim, Y. B., Eom, S. H., Lew, J. H., & Kang, H. (2012). Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract *in vivo* and *in vitro* LPS-induced models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-237>
- Huang, J.,** Fu, X., Chen, X., Li, Z., Huang, Y., & Liang, C. (2021). Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, 12(July), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155>
- Huang, Z.,** Rose, A. H., & Hoffmann, P. R. (2012). The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling*, 16(7), 705–743. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
- Huffman, K. M.,** Jessee, R., Andonian, B., Davis, B. N., Narowski, R., Huebner, J. L., Kraus, V. B., McCracken, J., Gilmore, B. F., Tune, K. N., Campbell, M., Koves, T. R., Muoio, D. M., Hubal, M. J., & Kraus, W. E. (2017). Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis Research and Therapy*, 19(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1215-7>
- Huo, C.,** Xiao, J., Xiao, K., Zou, S., Wang, M., Qi, P., Liu, T., & Hu, Y. (2020). Pre-treatment with zirconia nanoparticles reduces inflammation induced by the pathogenic H5N1 influenza virus. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 661–674. <https://doi.org/10.2147/IJN.S221667>
- Isabirye, M.,** Raju, D. V. ., Kitutu, M., Yemeline, V., Deckers, J., & J. Poesen Additional. (2012). We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %. Intech, 13. <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/boo>

## References

---

ks/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014

**Islam, M. R.,** Islam, M. S., & Sultana, M. M. (2020). Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis and its Relationship with Disease Activities. TAJ: Journal of Teachers Association, 33(2), 85–93. <https://doi.org/10.3329/taj.v33i2.51344>

**Jeevanandam, J.,** Chan, Y. S., & Danquah, M. K. (2016). Biosynthesis of metal and metal oxide nanoparticles. ChemBioEng Reviews, 3(2), 55–67. <https://doi.org/10.1002/cben.201500018>

**Joshi, K.,** Awte, S., Bhatnagar, P., Walunj, S., Gupta, R., Joshi, S., Sabharwal, S., Bani, S., & Padalkar, a. S. (2010). *Cinnamomum zeylanicum* extract inhibits proinflammatory cytokine TNF $\mu$ : *in vitro* and *in vivo* studies. Research in Pharmaceutical Biotechnology, 2(2), 14–21. <http://www.academicjournals.org/journal/RPB/article-abstract/4901513455>

**Källberg, H.,** Ding, B., Padyukov, L., Bengtsson, C., Rönnelid, J., Klareskog, L., Alfredsson, L., Andréasson, I., Baecklund, E., Bengtsson, A., Skogh, T., Nordmark, B., Bratt, J., Hafström, I., Huddénus, K., Jayawardene, S., Knight, A., Leden, I., Lindahl, G., ... Nise, L. (2011). Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. Annals of the Rheumatic Diseases, 70(3), 508–511. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120899>

**Kandhare, A. D.,** Aswar, U. M., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. (2017). Ameliorative effects of type-A procyanidins polyphenols from cinnamon bark in compound 48/80-induced mast cell degranulation. Anatomy and Cell Biology, 50(4), 275–283. <https://doi.org/10.5115/acb.2017.50.4.275>

## References

---

- Karaguler, T., Kahraman, H., & Tuter, M. (2017).** Analyzing effects of ELF electromagnetic fields on removing bacterial biofilm. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 37(2), 336–340.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbe.2016.11.005>
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., Sedigheh, B., & Bazzaz, F. (2019).** Khameneh2019.Pdf. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8, 1–28.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019).** Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908–931.  
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Kim, S. K., Kim, H. J., Choi, S. E., Park, K. H., Choi, H. K., & Lee, M. W. (2008).** Anti-oxidative and inhibitory activities on nitric oxide (NO) and prostaglandin E2 (COX-2) production of flavonoids from seeds of *Prunus tomentosa* Thunberg. *Archives of Pharmacal Research*, 31(4), 424–428.  
<https://doi.org/10.1007/s12272-001-1174-9>
- Kirtane, A. R., Verma, M., Karandikar, P., Furin, J., Langer, R., & Traverso, G. (2021).** Nanotechnology approaches for global infectious diseases. *Nature Nanotechnology*, 16(4), 369–384. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00866-8>
- Kizilaslan, N., & Erdem, N. Z. (2019).** The Effect of Different Amounts of Cinnamon Consumption on Blood Glucose in Healthy Adult Individuals. *International Journal of Food Science*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4138534>
- Komeh-Nkrumah, S. A., Nanjundaiah, S. M., Rajaiah, R., Yu, H., & Moudgil, K. D. (2012).** Topical dermal application of essential oils attenuates the severity of adjuvant arthritis in lewis rats. *Phytotherapy Research*, 26(1), 54–59.  
<https://doi.org/10.1002/ptr.3509>

## References

---

- Kouame, K., Peter, A. I., Akang, E. N., Moodley, R., Naidu, E. C., & Azu, O. O. (2019).** Histological and biochemical effects of *Cinnamomum cassia* nanoparticles in kidneys of diabetic Sprague-Dawley rats. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(2), 138–145. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.3481>
- Koushki, K., Shahbaz, S. K., Keshavarz, M., Bezsonov, E. E., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021).** Gold nanoparticles: Multifaceted roles in the management of autoimmune disorders. In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/biom11091289>
- Krisztina, K., Usai, D., & Zanetti, S. (2021).** No Correlation between Biofilm Formation , Virulence Factors , and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* : Results from a Laboratory-Based In Vitro Study. 1–16.
- Kronvall, G., Giske, C. G., & Kahlmeter, G. (2011).** Setting interpretive breakpoints for antimicrobial susceptibility testing using disk diffusion. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(4), 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.04.006>
- Kumar, L. D., Karthik, R., Gayathri, N., & Sivasudha, T. (2016).** Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 79, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.001>
- Kumatia, E. K., Antwi, S., Brew-Daniels, H., Appiah, A. A., & Ocloo, A. (2019).** In vivo Comparative Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Root Bark, Stem and Leaf Extracts of *Capparis erythrocarpus* (Capparaceae). *Pharmacognosy Journal*, 11(3), 515–520. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.82>

## References

---

- Kung**, M. S., Markantonis, J., Nelson, S. D., & Campbell, P. (2015). The synovial lining and synovial fluid properties after joint arthroplasty. *Lubricants*, 3(2), 394–412. <https://doi.org/10.3390/lubricants3020394>
- Kwon**, H. K., Hwang, J. S., So, J. S., Lee, C. G., Sahoo, A., Ryu, J. H., Jeon, W. K., Ko, B. S., Im, C. R., Lee, S. H., Park, Z. Y., & Im, S. H. (2010). Cinnamon extract induces tumor cell death through inhibition of NFκB and AP1. *BMC Cancer*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-392>
- Lakkim**, V., Reddy, M. C., Pallavali, R. R., Reddy, K. R., Reddy, C. V., Inamuddin, Bilgrami, A. L., & Lomada, D. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of their antibacterial activity against multidrug-resistant bacteria and wound healing efficacy using a murine model. *Antibiotics*, 9(12), 1–22. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120902>
- Langendonk**, R. F., Neill, D. R., & Fothergill, J. L. (2021). The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* : Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. 11(April), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>
- Leonavičiene**, L., Kirdaite, G., Bradunaite, R., Vaitkiene, D., Vasiliauskas, A., Zabulyte, D., Ramanavičiene, A., Ramanavičius, A., Ašmenavičius, T., & Mackiewicz, Z. (2012). Effect of gold nanoparticles in the treatment of established collagen arthritis in rats. *Medicina (Lithuania)*, 48(2), 91–101. <https://doi.org/10.3390/medicina48020016>
- Leyva-López**, N., Gutierrez-Grijalva, E. P., Ambriz-Perez, D. L., & Basilio Heredia, J. (2016). Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ijms17060921>

## References

---

- Limoli, D. H.,** Jones, C. J., & Wozniak, D. J. (2015). Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiology Spectrum*, 3(3), 1–30. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mb-0011-2014>
- Lin, W. L.,** Guu, S. Y., Tsai, C. C., Prakash, E., Viswaraman, M., Chen, H. B., & Chang, C. F. (2015). Derivation of cinnamon blocks leukocyte attachment by interacting with sialosides. *PLoS ONE*, 10(6), 18–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130389>
- Liu, Y., Cao, F.,** Sun, B., Bellanti, J. A., & Zheng, S. G. (2021). Magnetic nanoparticles: A new diagnostic and treatment platform for rheumatoid arthritis. In *Journal of Leukocyte Biology* (Vol. 109, Issue 2). <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0420-008RR>
- Liu, Y.,** Shah, K. M., & Luo, J. (2021). Strategies for Articular Cartilage Repair and Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9(December), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770655>
- Lucas, K.,** Ackermann, M., Leifke, A. L., Li, W. W., Poeschl, U., & Froehlich-Nowoisky, J. (2021). Ceylon cinnamon and its major compound Cinnamaldehyde can limit overshooting inflammatory signaling and angiogenesis in vitro: implications for COVID-19 treatment. *BioRxiv*, 1–21. <http://biorxiv.org/content/early/2021/06/16/2021.06.16.448642.abstract>
- Luria, A.,** & Chu, C. R. (2014). Articular Cartilage Changes in Maturing Athletes: New Targets for Joint Rejuvenation. *Sports Health*, 6(1), 18–30. <https://doi.org/10.1177/1941738113514369>
- Mahdi, H. J.,** Khan, N. A. K., Asmawi, M. Z. Bin, Mahmud, R., & A/L Murugaiyah, V. (2018). *In vivo* anti-arthritic and anti-nociceptive effects of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis

## References

---

in rats. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 85–94.

<https://doi.org/10.1016/j.imr.2017.11.002>

**Mahomoodally, M. F.** (2013). Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine Traditional Medicines in Africa : An Appraisal of Ten Potent African Medicinal Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–14. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/617459>

**Makuch, S., Więcek, K., & Woźniak, M.** (2021). The immunomodulatory and anti-inflammatory effect of curcumin on immune cell populations, cytokines, and in vivo models of rheumatoid arthritis. *Pharmaceuticals*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/ph14040309>

**Mandal, A., Sharma, S., Rani, R., Ranjan, S., Kant, R., & Mirza, A.** (2021). Impa1. Mandal A, Sharma S, Rani R, Ranjan S, Kant R and Mirza A. Impact of Cassia Bark Consumption on Glucose and Lipid Control in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(7). doi:10.7759/cureus.16376ct of Cassia Bark . *Cureus*, 13(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.16376>

**Mani, A., Vasanthi, C., Gopal, V., & Chellathai, D.** (2016). Role of phyto-stabilised silver nanoparticles in suppressing adjuvant induced arthritis in rats. *International Immunopharmacology*, 41, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.10.013>

**Martu, M. A., Maftai, G. A., Luchian, I., Stefanescu, O. M., Scutariu, M. M., & Solomon, S. M.** (2021). The effect of acknowledged and novel anti-rheumatic therapies on periodontal tissues—a narrative review. *Pharmaceuticals*, 14(12), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ph14121209>

## References

---

- Mary**, T. A., Edmund, E., Priscilla, M. K., Mariam, B. G. E., Merlin, M. L. K., & Eric, W. (2019). Pharmacognostic studies of the leaves, stem and root of *Capparis erythrocarpos* isert (Capparaceae). *Pharmacognosy Journal*, 11(1), 112–118. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.1.19>
- Maslova**, E., Eisaiankhongi, L., Sjöberg, F., & McCarthy, R. R. (2021). Burns and biofilms: priority pathogens and *in vivo* models. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00243-2>
- Mateen**, S., Rehman, M. T., Shahzad, S., Naeem, S. S., Faizy, A. F., Khan, A. Q., Khan, M. S., Husain, F. M., & Moin, S. (2019). Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde and eugenol on mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *European Journal of Pharmacology*, 852(November 2018), 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.031>
- Mateen**, S., Shahzad, S., Ahmad, S., Naeem, S. S., Khalid, S., Akhtar, K., Rizvi, W., & Moin, S. (2019). Cinnamaldehyde and eugenol attenuates collagen induced arthritis via reduction of free radicals and pro-inflammatory cytokines. *Phytomedicine*, 53, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.004>
- Mbiantcha**, M., Almas, J., Shabana, S. U., Nida, D., & Aisha, F. (2017). Anti-arthritic property of crude extracts of *Piptadeniastrum africanum* (Mimosaceae) in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1623-5>
- McGonagle**, D., Lories, R. J. U., Tan, A. L., & Benjamin, M. (2007). The concept of a 'synovio-entheseal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis and Rheumatism*, 56(8), 2482–2491. <https://doi.org/10.1002/art.22758>

## References

---

- McInnes**, I. B., & Schett, G. (2011). Mechanism of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219.
- McNamee**, K., Williams, R., & Seed, M. (2015). Animal models of rheumatoid arthritis: How informative are they? In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 759, pp. 278–286). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.047>
- Merolla**, G., Bhat, M. G., Paladini, P., & Porcellini, G. (2015). Complications of calcific tendinitis of the shoulder: a concise review. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 16(3), 175–183. <https://doi.org/10.1007/s10195-015-0339-x>
- Min**, K. B., & Yoon, S. S. (2020). cro Transcriptome analysis reveals that the RNA polymerase – binding protein DksA1 has pleiotropic functions in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Biological Chemistry*, 295(12), 3851–3864. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011692>
- Mishra**, A. K., Mishra, A., Kehri, H. K., Sharma, B., & Pandey, A. K. (2009). Inhibitory activity of Indian spice plant *Cinnamomum zeylanicum* extracts against *Alternaria solani* and *Curvularia lunata*, the pathogenic dematiaceous moulds. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-9>
- Mitchell**, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
- Modi**, S., Prajapati, R., Inwati, G. K., Deepa, N., Tirth, V., Yadav, V. K., Yadav, K. K., Islam, S., Gupta, P., Kim, D. H., & Jeon, B. H. (2022). Recent trends in fascinating applications of nanotechnology in allied health sciences. *Crystals*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/cryst12010039>

## References

---

- Mohanty, S., Panda, S., Bhanja, A., Pal, A., & Chandra Si.** (2019). Novel drug delivery systems for rheumatoid arthritis: An approach to better patient compliance. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(1).  
<https://doi.org/10.13005/bpj/1624>
- Mohanty, S., Sahoo, A. K., Konkimalla, V. B., Pal, A., & Si, S. C.** (2020). Naringin in combination with isothiocyanates as liposomal formulations potentiates the anti-inflammatory activity in different acute and chronic animal models of rheumatoid arthritis. *ACS Omega*, 5(43), 28319–28332.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04300>
- Mohd Noor, A. A., Azlan, M., & Mohd Redzwan, N.** (2022). Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. *Biomedicines*, 10(2), 498. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020498>
- Moser, C., Jensen, P. Ø., Thomsen, K., Kolpen, M., Rybtke, M., Lauland, A. S., Trøstrup, H., & Tolker-Nielsen, T.** (2021). Immune Responses to *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections. *Frontiers in Immunology*, 12(February), 1–15.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625597>
- Mourdikoudis, S., Pallares, R. M., & Thanh, N. T. K.** (2018). Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale*, 10(27), 12871–12934. <https://doi.org/10.1039/c8nr02278j>
- Mudshinge, S. R., Deore, A. B., Patil, S., & Bhalgat, C. M.** (2011). Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19(3), 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.001>
- Muhammad, M. H., Idris, A. L., Fan, X., Guo, Y., Yu, Y., Jin, X., Qiu, J., Guan, X., & Huang, T.** (2020). Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating

## References

---

Approaches. *Frontiers in Microbiology*, 11(May), 1–20.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928>

**Muñoz-Martínez, C., Segura-Puertas, M., & Gómez-Moreno, G. (2021).** Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) and drug interactions in dentistry. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(7), 2834–2842. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202104\\_25536](https://doi.org/10.26355/eurrev_202104_25536)

**Nair, A., & Jacob, S. (2016).** A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2), 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>

**Narath, S., Koroth, S. K., Shankar, S. S., George, B., Mutta, V., Waclawek, S., Černík, M., Padil, V. V. T., & Varma, R. S. (2021).** Cinnamomum tamala leaf extract stabilized zinc oxide nanoparticles: A promising photocatalyst for methylene blue degradation. *Nanomaterials*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/nano11061558>

**Nath, S. S., Das, R., & Bhattacharjee, R. (2011).** Optical properties of linoleic acid protected gold nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/630834>

**Navegantes, K. C., Souza Gomes, R., Pereira, P. A. T., Czaikoski, P. G., Azevedo, C. H. M., & Monteiro, M. C. (2017).** Immune modulation of some autoimmune diseases: The critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1141-8>

**Navya, P. N., Kaphle, A., Srinivas, S. P., Bhargava, S. K., Rotello, V. M., & Daima, H. K. (2019).** Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Convergence*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40580-019-0193-2>

## References

---

- Nguyen, K. G.,** Vrabel, M. R., Mantooth, S. M., Hopkins, J. J., Wagner, E. S., Gabaldon, T. A., & Zaharoff, D. A. (2020). Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 11(October), 1–36. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575597>
- Nigatu, T. A.,** Afework, M., Urga, K., Ergete, W., & Makonnen, E. (2017). Toxicological investigation of acute and chronic treatment with *Gnidia stenophylla* Gilg root extract on some blood parameters and histopathology of spleen, liver and kidney in mice. *BMC Research Notes*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2964-3>
- Nikam, A. V.,** Prasad, B. L. V., & Kulkarni, A. A. (2018). Wet chemical synthesis of metal oxide nanoparticles: A review. *CrystEngComm*, 20(35), 5091–5107. <https://doi.org/10.1039/C8CE00487K>
- Nilsson, J.,** Andersson, M. L. E., Hafström, I., Svensson, B., Forslind, K., Ajeganova, S., Agelii, M. L., & Gjertsson, I. (2021). Influence of age and sex on disease course and treatment in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 13, 123–138. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S306378>
- Nogueira, E.,** Sárria, M. P., Azoia, N. G., Antunes, E., Loureiro, A., Guimarães, D., Noro, J., Rollett, A., Guebitz, G., & Cavaco-Paulo, A. (2018). Internalization of Methotrexate Conjugates by Folate Receptor- $\alpha$ . *Biochemistry*, 57(49), 6780–6786. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00607>
- Nouri, A.** (2019). Chitosan nano-encapsulation improves the effects of mint, thyme, and cinnamon essential oils in broiler chickens. *British Poultry Science*, 60(5), 530–538. <https://doi.org/10.1080/00071668.2019.1622078>
- Nowaczyk, A.,** Szwedowski, D., Dallo, I., & Nowaczyk, J. (2022). Overview of First-Line and Second-Line Pharmacotherapies for Osteoarthritis with Special Focus on

## References

---

Intra-Articular Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3).  
<https://doi.org/10.3390/ijms23031566>

**Ofosu**, D. O., Darfour, B., Asare, I. K., Larbi, D., & Adu-gyamfi, A. (2016). Microbiological quality and antimicrobial efficacy of fresh and dried Ceylon cinnamon ( *Cinnamomum zeylanicum* ) Microbiological quality and antimicrobial efficacy of fresh and dried Ceylon cinnamon ( *Cinnamomum zeylanicum* ). 94(January), 9–12.

**Okasha**, H. A. S., & Meheissen, M. A. (2017). <i>In Vitro</i> Activity of Colistin and Vancomycin or Azithromycin Combinations on Extensively Drug Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Clinical Isolates. *Advances in Microbiology*, 07(01), 71–81. <https://doi.org/10.4236/aim.2017.71006>.

**Olar**, R., Badea, M., & Chifiriuc, M. C. (2022). Metal Complexes—A Promising Approach to Target Biofilm Associated Infections. *Molecules*, 27(3), 758. <https://doi.org/10.3390/molecules27030758>

**Oliveira**, I. M., Gonçalves, C., Reis, R. L., & Oliveira, J. M. (2018). Engineering nanoparticles for targeting rheumatoid arthritis: Past, present, and future trends. In *Nano Research* (Vol. 11, Issue 9, pp. 4489–4506). Tsinghua University Press. <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2071-3>

**Ollewagen**, T., Powrie, Y. S. L., Myburgh, K. H., & Smith, C. (2021). Unresolved intramuscular inflammation, not diminished skeletal muscle regenerative capacity, is at the root of rheumatoid cachexia: insights from a rat CIA model. *Physiological Reports*, 9(22), 1–15. <https://doi.org/10.14814/phy2.15119>

**Oulahal**, N., & Degraeve, P. (2022). Phenolic-Rich Plant Extracts With Antimicrobial Activity: An Alternative to Food Preservatives and Biocides? *Frontiers in Microbiology*, 12(January). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.753518>

## References

---

- Pabón-Porras**, M. A., Molina-Ríos, S., Flórez-Suárez, J. B., Coral-Alvarado, P. X., Méndez-Patarroyo, P., & Quintana-López, G. (2019). Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathophysiological mechanisms related to innate immune system. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211987614. <https://doi.org/10.1177/2050312119876146>
- Pahan**, S., & Pahan, K. (2020). Can Cinnamon Spice Down Autoimmune Diseases? *Journal of Clinical & Experimental Immunology*, 5(6), 252–258. <https://doi.org/10.33140/jcei.05.06.01>
- Palosuo**, T., Tilvis, R., Strandberg, T., & Aho, K. (2003). Filaggrin related antibodies among the aged. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(3), 261–263. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.261>
- Pandey**, S., Rai, N., Mahtab, A., Mittal, D., Ahmad, F. J., Sandal, N., Neupane, Y. R., Verma, A. K., & Talegaonkar, S. (2021). Hyaluronate-functionalized hydroxyapatite nanoparticles laden with methotrexate and teriflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 171, 502–513. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.204>
- Parekh**, J., & Chanda, S. V. (2007). *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turkish Journal of Biology*, 31(1), 53–58.
- Park**, J. S., Lee, D., Yang, S. C., Jeong, H. Y., Na, H. S., Cho, K. H., Choi, J. W., Koo, H., Cho, M. La, & Park, S. H. (2022). Methotrexate-loaded nanoparticles ameliorate experimental model of autoimmune arthritis by regulating the balance of interleukin-17-producing T cells and regulatory T cells. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03267-0>

## References

---

- Parsons, J. G., Peralta-Videa, J. R., & Gardea-Torresdey, J. L. (2007).** Chapter 21 Use of plants in biotechnology: Synthesis of metal nanoparticles by inactivated plant tissues, plant extracts, and living plants. *Developments in Environmental Science*, 5(07), 463–485. [https://doi.org/10.1016/S1474-8177\(07\)05021-8](https://doi.org/10.1016/S1474-8177(07)05021-8)
- Patel, R., Kadri, S., Gohil, P., Deshpande, S., & Shah, G. (2021).** Amelioration of complete Freund's adjuvant-induced arthritis by *Calotropis procera* latex in rats. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00361-w>
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin, H. S. (2018).** Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects 10 Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and He. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Pereira-Maróstica, H. V., Castro, L. S., Gonçalves, G. A., Silva, F. M. S., Bracht, L., Bersani-Amado, C. A., Peralta, R. M., Comar, J. F., Bracht, A., & Sá-Nakanishi, A. B. (2019).** Methyl jasmonate reduces inflammation and oxidative stress in the brain of arthritic rats. *Antioxidants*, 8(10), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox8100485>
- Pitta Kruize, C., Panahkhahi, S., Putra, N. E., Diaz-Payno, P., Van Osch, G., Zadpoor, A. A., & Mirzaali, M. J. (2021).** Biomimetic Approaches for the Design and Fabrication of Bone-to-Soft Tissue Interfaces. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00620>

## References

---

- Pramod**, K., Ansari, S. H., & Ali, J. (2010). Bioactivity of cinnamon (*Cinamomum sp*)Eugenol: A Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. *Natural Product Communications*, 5(12), 1999–2006. <https://doi.org/10.1177/1934578x1000501236>
- Pratt**, A. G., Siebert, S., Cole, M., Stocken, D. D., Yap, C., Kelly, S., Shaikh, M., Cranston, A., Morton, M., Walker, J., Frame, S., Ng, W. F., Buckley, C. D., McInnes, I. B., Filer, A., & Isaacs, J. D. (2021). Targeting synovial fibroblast proliferation in rheumatoid arthritis (TRAFIC): an open-label, dose-finding, phase 1b trial. *The Lancet Rheumatology*, 3(5), e337–e346. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00061-8)
- Qasim**, S., Alamgeer, Saleem, M., Alotaibi, N. H., Bukhari, S. N. A., Alharbi, K. S., Irfan, H. M., & Anwar, R. (2021). Appraisal of the Antiarthritic Potential of Prazosin via Inhibition of Proinflammatory Cytokine TNF- $\alpha$ : A Key Player in Rheumatoid Arthritis. *ACS Omega*, 6(3), 2379–2388. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05698>
- Qian**, C., Kuang, M., & Wang, Y. (2017a). Effect of Qianghuo Erhuang Decoction on T Regulatory and T Helper 17 Cells in Treatment of Adjuvant-induced Arthritis in Rats. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17566-w>
- Quan**, L. D., Thiele, G. M., Tian, J., & Wang, D. (2008). The development of novel therapies for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 18(7), 723–738. <https://doi.org/10.1517/13543776.18.7.723>
- Ramström**, L., & Wikmans, T. (2014). Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: An analysis of data in a WHO report.

## References

---

Tobacco Induced Diseases, 12(1), 12–15. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-14>

**Rao, K., Aziz, S., Roome, T., Razzak, A., Sikandar, B., Jamal, K. S., Imran, M., Jabri, T., & Shah, M. R. (2018).** Gum acacia stabilized silver nanoparticles based nano-cargo for enhanced anti-arthritic potentials of hesperidin in adjuvant induced arthritic rats. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(sup1), 597–607. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1431653>

**Rao, Y. K., Fang, S. H., & Tzeng, Y. M. (2007).** Evaluation of the anti-inflammatory and anti-proliferation tumoral cells activities of *Antrodia camphorata*, *Cordyceps sinensis*, and *Cinnamomum osmophloeum* bark extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(1), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.028>

**Rosa, I., Marini, M., Guasti, D., Ibba-Manneschi, L., & Manetti, M. (2018).** Morphological evidence of telocytes in human synovium. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22067-5>

**Ross, E. A., Devitt, A., & Johnson, J. R. (2021).** Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. *Frontiers in Immunology*, 12(August), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708186>

**Ruckmani, A., Meti, V., Vijayashree, R., Arunkumar, R., Konda, V. R., Prabhu, L., Madhavi, E., & Devi, S. (2018).** Anti-rheumatoid activity of ethanolic extract of *Sesamum indicum* seed extract in Freund's complete adjuvant induced arthritis in Wistar albino rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(3), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.06.003>

**Sabuquillo, P., & Cubero, J. (2021).** Biofilm formation in *xanthomonas arboricola* pv. Pruni: Structure and development. *Agronomy*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/agronomy11030546>

## References

---

- Sadoon, N. A., & Ghareeb, M. M. (2020).** Sadoon. Formulation and Characterization of Isradipine as Oral Nanoemulsion, 29(1), 143–153.  
<https://doi.org/10.31351/VOL29ISS1PP143-153>
- Sana, S. S., & Dogiparthi, L. K. (2018).** Green synthesis of silver nanoparticles using Givotia moluccana leaf extract and evaluation of their antimicrobial activity. Materials Letters, 226(November), 47–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.05.009>
- Sanmartí, R., Frade-Sosa, B., Morlà, R., Castellanos-Moreira, R., Cabrera-Villalba, S., Ramirez, J., Salvador, G., Haro, I., & Cañete, J. D. (2021).** Palindromic Rheumatism: Just a Pre-rheumatoid Stage or Something Else? Frontiers in Medicine, 8(March), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657983>
- Santos-Lopez, A., Marshall, C. W., Scribner, M. R., Snyder, D. J., & Cooper, V. S. (2019).** Evolutionary pathways to antibiotic resistance are dependent upon environmental structure and bacterial lifestyle. ELife, 8, 1–23.  
<https://doi.org/10.7554/elife.47612>
- Sarkic, A., & Stappen, I. (2018).** Essential oils and their single compounds in cosmetics-a critical review. Cosmetics, 5(1), 1–21.  
<https://doi.org/10.3390/cosmetics5010011>
- Sarshar, M., Behzadi, P., & Scribano, D. (2021).** *Acinetobacter baumannii* : An Ancient Commensal with Weapons of a Pathogen.
- Sathishkumar, M., Sneha, K., Won, S. W., Cho, C. W., Kim, S., & Yun, Y. S. (2009).** Cinnamon zeylanicum bark extract and powder mediated green synthesis of nano-crystalline silver particles and its bactericidal activity. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 73(2), 332–338.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.06.005>

## References

---

- Scappaticci**, R. A. F., Berretta, A. A., Torres, E. C., Buszinski, A. F. M., Fernandes, G. L., Dos Reis, T. F., de Souza-Neto, F. N., Gorup, L. F., de Camargo, E. R., & Barbosa, D. B. (2021). Green and chemical silver nanoparticles and pomegranate formulations to heal infected wounds in diabetic rats. *Antibiotics*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111343>
- Seyed Ahmadi**, S. G., Farahpour, M. R., & Hamishehkar, H. (2019). Topical application of *Cinnamon verum* essential oil accelerates infected wound healing process by increasing tissue antioxidant capacity and keratin biosynthesis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 35(11), 686–694. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12120>
- Shalihah**, A., Christianty, F. M., & Fajrin, F. A. (2022). Anti inflammatory Activity of the Ethanol Extract of Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Bark using Membrane Stabilization Method and Protein Denaturation. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(January), 9. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v1i1.36323>
- Shankar**, S., Teng, X., & Rhim, J. (2014). Effects of concentration of ZnO nanoparticles on mechanical, optical , thermal, and antimicrobial properties of gelatin/ZnO nanocomposite Films. *Korean Journal of Packaging Science & Technology*, 20(2), 41–49.
- Sharifi-Rad**, J., Dey, A., Koirala, N., Shaheen, S., El Omari, N., Salehi, B., Goloshvili, T., Cirone Silva, N. C., Bouyahya, A., Vitalini, S., Varoni, E. M., Martorell, M., Abdolshahi, A., Docea, A. O., Iriti, M., Calina, D., Les, F., López, V., & Caruntu, C. (2021). *Cinnamomum* Species: Bridging Phytochemistry Knowledge, Pharmacological Properties and Toxicological Safety for Health Benefits. *Frontiers in Pharmacology*, 12(May), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.600139>

## References

---

- Sharifi-Rad, J., Sureda, A., Tenore, G. C., Daglia, M., Sharifi-Rad, M., Valussi, M., Tundis, R., Sharifi-Rad, M., Loizzo, M. R., Oluwaseun Ademiluyi, A., Sharifi-Rad, R., Ayatollahi, S. A., & Iriti, M. (2017).** Biological activities of essential oils: From plant chemoecology to traditional healing systems. In *Molecules* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/molecules22010070>
- Sharma, I. (2016).** Detection of Pel A Gene in *P. aeruginosa* from Clinical Samples Using Polymerase Chain Reaction with Reference to Biofilm Production In N . E India . Medical Science Detection of Pel A Gene in *P. aeruginosa* from Clinical Samples Using Polymerase Chain Re. *Indian Journal of Research*, 4(10), 119–121.
- Shedoeva, A., Leavesley, D., Upton, Z., & Fan, C. (2019).** Wound Healing and the Use of Medicinal Plants. 2019(Figure 1).
- Shehadi, M., Awada, F., Oleik, R., & Chokr, A. (2014).** Comparative Analysis of the Antibacterial Activity of Four Plant Extracts. *International Journal of Current Research and Academic Review*, 2(6), 83–94.
- Shishehbor, F., Rezaeyan Safar, M., Rajaei, E., & Haghhighizadeh, M. H. (2018).** Cinnamon Consumption Improves Clinical Symptoms and Inflammatory Markers in Women With Rheumatoid Arthritis. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(8), 685–690. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1460733>
- Silva, C., Sara, S., Guedes, C., Oliveira, C., Oliveira, M., Novais, G., Baylina, P., & Fernandes, R. (2022).** The History and Applications of Phage Therapy in *Pseudomonas aeruginosa*. 14–37.
- Silva, S. T., Monteiro, A., & Neto, B. (2021).** Phenotypic and genetic analysis of virulence factors in multidrug- sensitive and multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* Monteiro. 2021, 1–14.

## References

---

- Simons, A., Alhanout, K., & Duval, R. E. (2020).** Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*, 8(5).  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8050639>
- Singh, S., Datta, S., Narayanan, K. B., & Rajnish, K. N. (2021).** Bacterial exopolysaccharides in biofilms: role in antimicrobial resistance and treatments. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1).  
<https://doi.org/10.1186/s43141-021-00242-y>
- Sitohy, M., Al-Mohammadi, A. R., Osman, A., Abdel-Shafi, S., El-Gazzar, N., Hamdi, S., Ismail, S. H., & Enan, G. (2021).** Silver-protein nanocomposites as antimicrobial agents. *Nanomaterials*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nano11113006>
- Soares, S., Sousa, J., Pais, A., & Vitorino, C. (2018).** Nanomedicine: Principles, properties, and regulatory issues. *Frontiers in Chemistry*, 6(AUG), 1–15.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
- Song, J. H., Min, S. H., Kim, S. G., Cho, Y., & Ahn, S. H. (2022).** Multi-functionalization Strategies Using Nanomaterials: A Review and Case Study in Sensing Applications. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing - Green Technology*, 9(1), 323–347. <https://doi.org/10.1007/s40684-021-00356-1>
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009).** The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461–468.  
<https://doi.org/10.1177/1941738109350438>
- Stevens, N., & Allred, K. (2022).** Antidiabetic Potential of Volatile Cinnamon Oil: A Review and Exploration of Mechanisms Using In Silico Molecular Docking Simulations. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030853>

## References

---

- Sun, Y., & Davis, E. (2021).** Nanoplatforms for targeted stimuli-responsive drug delivery: A review of platform materials and stimuli-responsive release and targeting mechanisms. *Nanomaterials*, 11(3), 1–103. <https://doi.org/10.3390/nano11030746>
- Suriyagoda, L., Mohotti, A. J., Vidanarachchi, J. K., Kodithuwakku, S. P., Chathurika, M., Bandaranayake, P. C. G., Hetherington, A. M., & Beneragama, C. K. (2021).** “Ceylon cinnamon”: Much more than just a spice. *Plants People Planet*, 3(4), 319–336. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10192>
- Sushnitha, M., Evangelopoulos, M., Tasciotti, E., & Taraballi, F. (2020).** Cell Membrane-Based Biomimetic Nanoparticles and the Immune System: Immunomodulatory Interactions to Therapeutic Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(June), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00627>
- Sweedan, E. G. (2018).** Estimate Antimicrobial activity and Anti-biofilm formation of bark *Cinnamomum zeylanicum* on *Klebsiella pneumoniae* isolated from Urinary Tract Infections. *Iraqi Journal of Science*, 59(3), 1560–1566. <https://doi.org/10.24996/IJS.2018.59.3C.3>
- Tafzi, F. (2020).** Bioactivity of cinnamon (*Cinamomum sp*). *Indonesian Food Science & Technology Journal*, 3(1), 18–22. <https://doi.org/10.22437/ifstj.v3i1.10191>
- Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. (2021).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 21(2), 131–134. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2021-0039>
- Takano, T., Li, Y. J., Kukita, A., Yamaza, T., Ayukawa, Y., Moriyama, K., Uehara, N., Nomiya, H., Koyano, K., & Kukita, T. (2014).** Mesenchymal stem cells markedly suppress inflammatory bone destruction in rats with adjuvant-

## References

---

induced arthritis. *Laboratory Investigation*, 94(3), 286–296.

<https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.152>

**Terra, X., Montagut, G., Bustos, M., Llopiz, N., Ardèvol, A., Bladé, C., Fernández-Larrea, J., Pujadas, G., Salvadó, J., Arola, L., & Blay, M. (2009).** Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(3), 210–218.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.02.005>

**Tirumala, M. G., Anchi, P., Raja, S., Rachamalla, M., & Godugu, C. (2021).** Novel Methods and Approaches for Safety Evaluation of Nanoparticle Formulations: A Focus Towards *In Vitro* Models and Adverse Outcome Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, 12(September), 1–30.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.612659>

**Trela, M., Perera, S., Sheeran, T., Rylance, P., Nelson, P. N., & Attridge, K. (2019).** Citrullination facilitates cross-reactivity of rheumatoid factor with non-IgG1 Fc epitopes in rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*, 9(1), 1–7.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48176-3>

**Turgeon, M. L. (2018).** IMMUNOLOGY in Laboratory Medicine. Elsevier Inc.

**Ulbrich, W., & Lamprecht, A. (2010).** Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(SUPPL. 1).  
<https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0285.focus>

**Ummarino, A., Gambaro, F. M., Kon, E., & Andón, F. T. (2020).** Therapeutic Manipulation of Macrophages Using Nanotechnological Approaches for the Treatment of Osteoarthritis. *Nanomaterials*, 10(8), 1–24.  
<https://doi.org/10.3390/nano10081562>

## References

---

- Usenbo**, A., Kramer, V., Young, T., & Musekiwa, A. (2015). Prevalence of arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(8), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133858>
- Uzunel**, E., Lundin, H., Wändell, P., & Salminen, H. (2021). Association between self-rated health and the risk of hip fracture and mortality in a cohort of older women during a 10-year follow-up. *PLoS ONE*, 16(3 March 2021), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247924>
- Vaclav**, V., & Jana, V. (2013). Physiological effects of a combination of Cinnulin with probiotics. *American Journal of Immunology*, 9(4), 103–109. <https://doi.org/10.3844/ajisp.2013.103.109>
- Vasil**, M. L., Berka, R. M., Gray, G. L., & Nakai, H. (1982). Cloning of a Phosphate-Regulated Hemolysin Gene ( Phospholipase C ) from *Pseudomonas aeruginosa*. 152(1), 431–440.
- Venkateshaiah**, A., Padil, V. V. T., Nagalakshmaiah, M., Waclawek, S., Černík, M., & Varma, R. S. (2020). Microscopic techniques for the analysis of micro and nanostructures of biopolymers and their derivatives. *Polymers*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/polym12030512>
- Vetal**, S., Bodhankar, S. L., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. (2013). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of type-A procyanidine polyphenols from bark of *Cinnamomum zeylanicum* in rats. *Food Science and Human Wellness*, 2(2), 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2013.03.003>
- Vickerman**, B. M., O'Banion, C. P., Tan, X., & Lawrence, D. S. (2021). Light-Controlled Release of Therapeutic Proteins from Red Blood Cells. *ACS Central Science*, 7(1), 93–103. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01151>

## References

---

- Wahlin, B.** (2019). Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis : aspects of pathogenesis and risk.
- Wang, B., Wang, H., Li, Y., & Song, L. (2022). Lipid metabolism within the bone micro-environment is closely associated with bone metabolism in physiological and pathophysiological stages. *Lipids in Health and Disease*, 21(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01615-5>
- Wang, D.-D., Wu, X.-Y., Dong, J.-Y., Cheng, X.-P., Gu, S.-F., Olatunji, O. J., Li, Y., & Zuo, J.** (2021). Qing-Luo-Yin Alleviated Experimental Arthritis in Rats by Disrupting Immune Feedback Between Inflammatory T Cells and Monocytes: Key Evidences from Its Effects on Immune Cell Phenotypes. *Journal of Inflammation Research*, Volume 14(December), 7467–7486. <https://doi.org/10.2147/jir.s346365>
- Weinstock, A., Rahman, K., Yaacov, O., Nishi, H., Menon, P., Nikain, C. A., Garabedian, M. L., Pena, S., Akbar, N., Sansbury, B. E., Heffron, S. P., Liu, J., Marecki, G., Fernandez, D., Brown, E. J., Ruggles, K. V., Ramsey, S. A., Giannarelli, C., Spite, M., ... Fisher, E. A.** (2021). Wnt signaling enhances macrophage responses to IL-4 and promotes resolution of atherosclerosis. *ELife*, 10, 1–28. <https://doi.org/10.7554/eLife.67932>
- Wijesinghe, G. K., Feiria, S. B., Maia, F. C., Oliveira, T. R., Joia, F., Barbosa, J. P., Boni, G. C., & Höfling, J. F.** (2021). *In-vitro* antibacterial and antibiofilm activity of cinnamomum verum leaf oil against *pseudomonas aeruginosa*, staphylococcus aureus and klebsiella pneumoniae. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 93(1), 1–11. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120201507>
- Woode, E., Ainooson, G. K., Boakye-gyasi, E., Ansah, C., Obiri, D. D., Koffour, G. A., Mensah, A., & Duwiejua, M.** (2008). propertiesAnti-arthritic and antioxidant of

## References

---

the ethanolic stem bark extract of *Newbouldia laevis* (P. Beauv.) Seaman ex Bureau (Bignoniaceae). *Journal of Medicinal Plants Research*, 2(8), 180–188.

**Worboys, M., & Toon, E. (2019).** Special issue—before translational medicine: laboratory clinic relations lost in translation? Cortisone and the treatment of rheumatoid arthritis in Britain, 1950–1960. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 41(4), 1–22. <https://doi.org/10.1007/s40656-019-0269-7>

**Wu, C. L., Harasymowicz, N. S., Klimak, M. A., Collins, K. H., & Guilak, F. (2020).** The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(5), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.007>

**Wu, Q., Miao, T., Feng, T., Yang, C., Guo, Y., & Li, H. (2018).** Dextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles activate the MAPK pathway in human primary monocyte cells. *Molecular Medicine Reports*, 18(1), 564–570. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8972>

**Xiao, S., Yu, H., Xie, Y., Guo, Y., Fan, J., & Yao, W. (2021).** The anti-inflammatory potential of *Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl essential oil in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 267, 113516. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113516>

**Yang, N., & Liu, Y. (2021).** The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *International Journal of Medical Sciences*, 18(16), 3697–3707. <https://doi.org/10.7150/IJMS.61080>

**Yang, Z., Pan, Y., Chen, T., Li, L., Zou, W., Liu, D., Xue, D., Wang, X., & Lin, G. (2020).** Cytotoxicity and Immune Dysfunction of Dendritic Cells Caused by Graphene Oxide. *Frontiers in Pharmacology*, 11(August), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01206>

## References

---

- Yap, H. Y., Tee, S. Z. Y., Wong, M. M. T., Chow, S. K., Peh, S. C., & Teow, S. Y. (2018).** Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells*, 7(10), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cells7100161>
- Yuan, X., Han, L., Fu, P., Zeng, H., Lv, C., Chang, W., Runyon, R. S., Ishii, M., Han, L., Liu, K., Fan, T., Zhang, W., & Liu, R. (2018).** Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways. *Laboratory Investigation*, 98(6), 783–793. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0025-8>.
- Yunt, Z. X., & Solomon, J. J. (2015).** Lung disease in rheumatoid arthritis. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 41, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.12.004>
- Zahra, Y., & Akbar, K. (2014).** Anti-inflammatory Effects of *Kelussia odoratissima* in Rats Model of Rheumatoid. 1(1), 50–55.
- Zarrin, A. A., & Bao, K. (2021).** Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(January). <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0082-8>
- Zeynali Aghdam, S., Minaeian, S., Sadeghpour Karimi, M., & Tabatabaee Bafroee, A. S. (2019).** The antibacterial effects of the mixture of silver nanoparticles with the shallot and nettle alcoholic extracts. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 6(4), 158–164. <https://doi.org/10.29252/JABR.06.04.05>
- Zhang, H., Zhou, K., He, X., & Yuan, X. (2021).** Comparative study on the changes of bacterial species and severity of antimicrobial resistance during 13 years. *PLoS ONE*, 16(8 August), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256375>

## References

---

- Zhang**, L., Wang, X. Y., Zhou, P. J., He, Z., Yan, H. Z., Xu, D. D., Wang, Y., Fu, W. Y., Ruan, B. B., Wang, S., Chen, H. X., Liu, Q. Y., Zhang, Y. X., Liu, Z., & Wang, Y. F. (2017). Use of immune modulation by human adipose-derived mesenchymal stem cells to treat experimental arthritis in mice. *American Journal of Translational Research*, 9(5), 2595–2607.
- Zhao**, C., Cao, Y., Zhang, Z., Nie, D., & Li, Y. (2021). Cinnamon and eucalyptus oils suppress the inflammation induced by lipopolysaccharide in vivo. *Molecules*, 26(23). <https://doi.org/10.3390/molecules26237410>
- Ziuzina**,. D, Boehm D, Patil S, Cullen PJ, Bourke P. Cold Plasma Inactivation of Bacterial Biofilms and Reduction of Quorum Sensing Regulated Virulence Factors. *PLoS One*. 2015 Sep 21;10(9):e0138209. Doi: 10.1371/journal.pone.0138209. PMID: 26390435; PMCID: PMC4577073.
- Zuccarini**, M., Giuliani, P., Caciagli, F., Ciccarelli, R., & Di Iorio, P. (2021). In search of a role for extracellular purine enzymes in bone function. *Biomolecules*, 11(5), 1–16. <https://doi.org/10.3390/biom11050679>
- Zuo** J., Yin, Q., Wang, L., Zhang, W., Fan, Y., Zhou, Y. Y., Li, Y., & Wang, G. D. (2018). Mangosteen ethanol extract alleviated the severity of collagen-induced arthritis in rats and produced synergistic effects with methotrexate. *Pharmaceutical Biology*, 56(1), 455-464. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1506939>

## Abstract

---

### Abstract

The present study aimed to evaluate the anti-arthritic effects of the *Cinnamomum zeylanicum* nanocomposite. Rheumatoid Arthritis (RA) was induced by injecting Complete Freund's Adjuvant (CFA) (0.1 ml) into the right paw of 42 male albino rats. Stable silver nanoparticles with Cz significantly reduced the edema of the chelate and changes in weight as the nanocomposites from cinnamon extract and silver nitrate  $\text{Ag}(\text{NO}_3)_3$  were prepared and diagnosed. The loading process was successful, and the Atomic Force Microscope (AFM) image demonstrated the appearance of changes in the surface of the nanocomposites loaded with the treatment, and the radiographic evaluation showed the severity of the joint deformation clearly according to the extent of osteoporosis and joint spaces.

The immunological results indicated a significant increase ( $P < 0.05$ ) in the levels of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 and blood picture parameters both in the positive control group G2 compared to the negative control group G1 and there was a significant decrease in the level of concentrations. These cytokines were in the groups after being treated with cinnamon extract and cinnamon nanocompound before and after treatment loading, and when comparing the groups treated with cinnamon nano compound loaded with the treatment under study for half the period with groups treated with free MTX treatment for the entire treatment period, a significant decrease was found in the concentrations of these cytokines that led to a shortening of time And the amount of treatment is almost halved, evidence of an improvement in treatment efficiency by 50%.

The inhibitory effect on the growth of *Pseudomonas aeruginosa* was studied by the cinnamon nanocomposite in its free and loaded form, and the results were compared with the inhibitory ability of the antibiotic Erythromycin. A significant increase in the diameter of the inhibition ring was found in the groups treated with the

## Abstract

---

Cinnamon nano compound loaded with the antibody (22.75) mm Cinnamon nano has an inhibitory effect on these bacteria and this effect led to an improvement in the efficiency of the antibiotic Erythromycin.



Republic of Iraq Ministry of Higher Education and Scientific Research /  
University of Karbala

College of Education for Pure Sciences

Department of biology

**Effect of nanocomposites loaded with methotrexate and cinnamon  
extract on some immunological parameters in male rats induced  
with rheumatoid arthritis and on the growth of *Pseudomonas  
aeruginosa* bacteria.**

A thesis Submitted to the council of the college of Education for Pure Science  
University of Kerbala in partial fulfillment of requirement for the degree of  
Master of Biology- Zoology

Writed by: **Intisar Mohammed Kshash AL-Rikaby**

BSc. Biology /University of Baghdad/College of Education for Pure Sciences  
(Ibn Al-Haytham) 2003

Supervised by:

Ass.Prof.Dr **Kiaser Abdulsajjad Mohammed Hussain ALslman**

July/2022 A.D.

Dhul-Hijjah / 1443 B.C