الفصل الأول

المقدمة والدراسات السابقة

١. ١. نبذة تاريخية

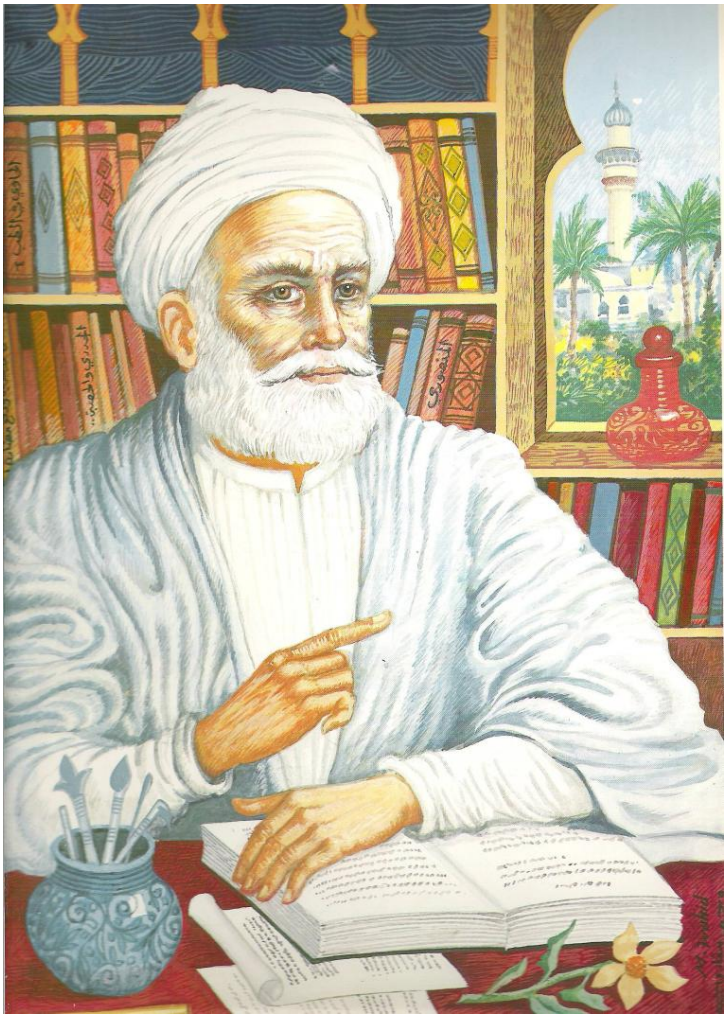
استعمل الانسان منذ القدم النباتات والأعشاب في الاستطباب ، وقد كان المصريون القدماء أول من استخدم النباتات أو الأعشاب الطبية في العلاج ، يليهم الصينيون ثم الإغريق والرومان. واليوم وبعد التطور العلمي في مجال العلاج بالأعشاب والطب البديل، اصبح العلاج يعتمد على أسس وقواعد علمية ، وطبية لدراسة التأثيرات الحيوية الكيميائية والصيدلانية للنبات أولا، ثم عزل المواد الفعالة من تلك النباتات للاستخدامات العلاجية أو لدراسة الآثار السمية لها (Daghestani, 1997).

تميز العديد من الفلاسفة والأطباء القدماء في عصور النهضة الاسلامية بالعديد من الاكتشافات والانجازات العلمية، ومنهم الطبيب الفيلسوف أبو بكر محمد بن زكريا الرازي (شكل١ .١) الملقب عند الأوروبيين برازس Rhazes. ويعتبر الرازي أول من اكتشف نبات الحرمل *Rhazya stricta* واستخدمه لعلاج العديد من الأمراض، ولهذا سمي هذا النبات باسمه. والرازي له الكثير من الرسائل في شتى الأمراض، وكتب في كل فروع العلوم المعروفة في ذلك العصر مثل الرياضيات، والطب، والفلسفة، والفلك، والكيمياء، والمنطق والأدب، وقد ترجمت بعض هذه المؤلفات إلى اللغة اللاتينية. ألف الرازي ما يقارب من ٢٣٧ كتاب لم يبق منها سوى ٣٦ كتاباً فقط. ويعتبر كتاب "الحاوي في الطب" والمكون من عشرين مجلد من أشهر مؤلفات الرازي وقد اعتبر من أهم المراجع الطبية لقرون عديدة (Daghestani, 1997).

١. ١. ١. حرمل الرازي *Rhazya stricta*

ينتمي نبات حرمل الرازي *Rhazya stricta* إلى عائلة الطرطريات Apocynaceae، وهي شجيرات قصيرة مع ساق وسطية ناعمة وكثيفة الفروع (شكل ٢،١). والحرمل نبات معمر ينمو على هيئة شجيرات دائمة الخضرة، ذات أوراق متغيرة الشكل من البيضاوية إلى الرمحية،

وأزهاره صفراء ضاربة إلى الخضرة تنمو في قمة المحور الرئيسي وفي قمم الفروع وعند إبط النبات (Western, 1989) (شكل ١ .٣).



شكل ١ .١. أبو بكر بن محمد زكريا الرازي (٨٦٥-٩٢٥ م) (قطاية ومغاربة، ١٩٨٣م).

شكل ١ .٢. شجرة نبات الحرمل (تصوير سونهام يغمور، ٢٠١٠).

شكل ١ .٣. زهرة نبات الحرمل (تصوير سونهام يغمور، ٢٠١٠).

يعتبر نبات الحرمل من النباتات الطبية المستخدمة في الطب الشعبي Folkloric medicine من عدة مناطق في المملكة العربية السعودية، وذلك لعلاج أمراض واعراض مختلفة مثل السكري، الالتهابات، أمراض الديدان الطفيلية، الاكتئاب، الروماتيزم المزمن، حالات الزهري في جميع مراحله، الحمى، الصداع المزمن، الصرع والأمراض التنفسية، كما يستخدم أيضاً في علاج الأمراض التي تصيب المعدة، اضطرابات القناة البولية، بعض الأمراض العصبية وفي علاج العديد من الأمراض المختلفة (Ageel *et al*., 1987; Ali *et al*., 1995; 1998).

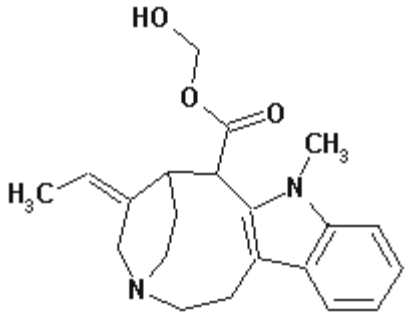
١. ١. ٢. التركيب الكيميائي لنبات الحرمل

أجريت العديد من الأبحاث لدراسة التركيب الكيميائي للحرمل (Banerji *et al*., 1970; Rahman *et al*., 1988; Wasfi *et al*., 1994)، حيث تم التعرف على المكونات القلويدية واللاقلويدية. وفي عام ١٩٦٧م، قام العالم الياباني كانيكو والعالم نامبا بدراسة نبات الحرمل، وتم التعرف على بعض المكونات اللاقلويدية (Kaneko & Namba, 1967). وفي عام ١٩٧١م قام العالم أحمد وفريقه بدراسة المكونات القلويدية للنبات، وتوصل إلى أن مادة سيوارين Sewarine القلويدية، هي أحد مكونات النبات الهامة (Ahmad *et al*., 1971). وتوالت الدراسات بعد ذلك لمعرفة مكونات النبات القلويدية الأخرى (Mariee *et al*., 1983; Mukhopadhyay *et al*., 1981 and 1983) حيث تم عمل أبحاث مكثفة لدراسة المكونات الكيميائية لأوراق وجذور نبات الحرمل خاصة في الباكستان، المملكة العربية السعودية، والإمارات العربية المتحدة. وتعتبر أوراق النبات من أكثر الأجزاء النباتية المستخدمة طبيا. وتحتوي الأوراق على القلويدات Alkaloids، وأجزاء سكرية تعرف بالجلايكوسيدات Glycosides، وتربينات ثلاثية Triterpenes، وتانينات Tannins وقواعد متطايرة Volatile bases، بالإضافة إلى مركبات كيميائية أخرى

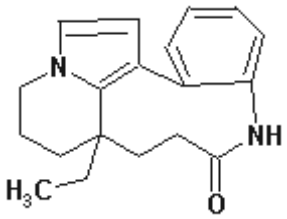
(Ahmad *et al*., 1983; Al- Yahya *et al*., 1990). أثبتت دراسات أخرى أن أوراق النبات وجذوره تحتوي على أربع مركبات قلوية متبلمرة، وقد وجد أن لثلاث مركبات منها نشاطاً سمياً عالياً، وهي مركب تتراهيدروسيكامين Tetrahydrosecamine، مركب سيوارين Sewarine ومركب فاليزكوتامين Vallesiachotamine (Mukhopadhyay *et al*., 1981).

كما أوضحت العديد من الدراسات أيضاً بأن النبات يحتوي على أنواع مختلفة من الفلافونويدات Flavonoids، بالإضافة إلى العديد من القلويدات المختلفة مثل 1,2-dehydroaspidospermidine، وRhazinilam، وStemmadenine، وStrictosidine وغيرها من المركبات (شكل١ .٤)

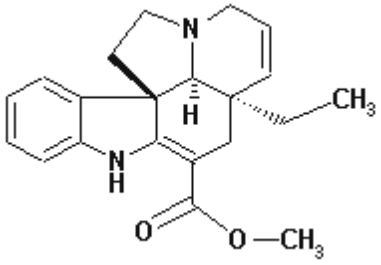
(Abraham et al., 1972; Sheludko et al., 2000; Ali et al., 1998; Gerasimenko et al., 2004; Bowie et al., 2005; Trost & Jiang, 2006)



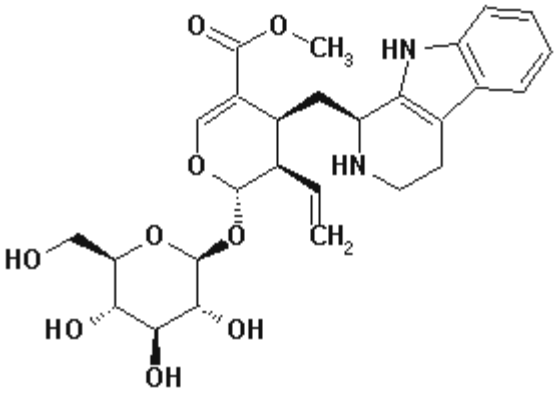
Stemmadenine



Rhazinilam



Tabersonine



Strictosidine

شـــــكل ١ .٤. التركيـــــب الكيميـــــائي لـــــبعض مكونـــــات نبـــــات الحرمـــــل القلويديـــــة (Gerasimenko *et al.*, 2004; Bowie *et al*., 2005; Trost & Jiang, 2006).

تعتبر مادة الرازنيلام Rhazinilam من أهم وأشهر مكونات النبات القلويدية Alkaloids، وقد تم عزل هذه المادة في عام ١٩٧٠م من أوراق نبات الحرمل (Banerji *et al*., 1970). وترجع أهمية هذه المادة الكيميائية إلى سميتها الشديدة على خيوط المغزل أثناء الانقسام الخلوي، حيث تعمل على تثبيط عمل بروتين التيوبلين Tubulin والأنيبيبات الدقيقة Microtubules (Banwell *et al*., 2000). ومن الغريب أن مادة الرازنيلم Rhazinilam النباتية، تشبه في طريقة عملها عقارTaxol المستخلص من أشجار السرو، والذي يدخل في تصنيع عقاقير علاج العديد من الأمراض السرطانية Cancer therapy (Gelmon, 1994) لقدرته على مهاجمة الخلايا السرطانية، وذلك بمنع تكوين خيوط المغزل أثناء الانقسام الخلوي، ولكن آلية التأثير على المستوى الجزيئي، تختلف عن مادة الرازنيلم Rhazinilam (David *et al*., 1994). وقد أثبتت الأبحاث والدراسات المعملية التي أجريت حديثاً، أن هذه المادة تعتبر من أهم مكونات عقاقير علاج الأمراض السرطانية لقدرتها على منع الانقسام الخلوي للخلايا بتأثيرها على بروتين التيوبلين Tubulin (Morita *et al*., 2005). وقد توصل الباحثون إلى أن مادة ستركتوسيدين Strictosidine القلويدية، تعتبر أحد المكونات الهامة التي تدخل في تركيب أوراق نبات الحرمل، وهي المصدر الأساسي لإنزيم تخليق الستركتوسيدين Strictosidine synthase، وهو الإنزيم الرئيسي في تفاعلات تكوين التربينات القلويدية (Sheludko *et al*., 2000). كما تمكن الباحثون من عزل إنزيم استيل كو أ- المعتمد على الاسيل الناقل Acetyl-CoA-dependentacyltransferases، الذي يلعب دوراً مهماً أثناء العمليات الأيضية الثانوية للنبات (Gerasimenko *et al*., 2004). بالإضافة إلى هذه المركبات فقد تم عزل نوعين من القلويدات في منتصف الثمانينات وهما ٢,١- ديهيدرواسبيدوسبيرميدين النيتروجيني المؤكسد 1,2-Dehydroaspidospermidine-N-oxide، والاستريكتامين Strictimine (Atta-ur-Rhahman and Zaman, 1984; 1986)

بالإضافة إلى ذلك فقد تم عزل العديد من القلويدات المضادة للبكتيريا من الجذور. وبمقارنة المركبات الكيميائية التي عزلت من أوراق النبات بالمركبات المعزولة من الجذور، وجد أن معظم المكونات الكيميائية للنبات قد تم عزلها من أوراق النبات، ولعل هذا السبب الذي يعزى إليه كثرة استخدام أوراق النبات بدلاً من الجذور في العلاج (Bashir *et al*., 1994).

١. ١. ٣. التأثير البيوكيميائي والدوائي

تم القيام بالعديد من الأبحاث التجريبية لدراسة الآثار البيوكيميائية لنبات الحرمل على الفئران، والجرذان، والأرانب، وخنازير غينيا، وكان الغرض الرئيسي من إجراء هذه الأبحاث هو إيجاد قاعدة معلومات أساسية عن هذا النبات الهام وآثاره الحيوية على مختلف أعضاء وأنسجة وخلايا الجسم. شملت هذه الدراسات التجريبية، دراسة تأثير المستخلص المائي لنبات الحرمل على الجهاز العصبي المركزي، والحمل، والأجنة، وبعض الغدد الصماء، وكذلك تأثير المستخلصات المختلفة (مائية او كحولية، باستخدام اوراق النبات او أي من اجزاؤه) من هذا النبات على الأعضاء المعزولة من بعض حيوانات التجارب كالقلب، والأمعاء (Ali *et al*., 2000a; Ali, 2002; Tanira *et al*., 2000). وقد تم عزل أكثر من مائة نوع مختلف من القلويدات، إلا أن التأثيرات الصيدلانية لمعظم هذه القلويدات لم تتم دراستها بعد (Gilani *et al*., 2007).

١. ١. ٤. تأثير مستخلص أوراق الحرمل على اتزان السكر

يستعمل بعض المصابين بداء السكري نبات الحرمل كعلاج، إما بمفرده أو بالإضافة إلى الأدوية المتعارف عليها والتي يصفها الأطباء لمرضى السكري، وقد لا يخلو هذا الأمر من خطورة عند الجمع بين بعض المستخلصات النباتية وبين الأدوية المخفضة للسكر في الدم، أو أي أدوية أخرى. لذلك تم دراسة تأثير مستخلصات الحرمل إما بمفردها أو مع الأدوية المخفضة

للســـكر، علـــى هرمـــوني الأنســـولين، والجلوكـــاجون، وســـكر الجلوكـــوز (Ali, 1997; Wasfi *et al*., 1994). أثبتت الدراسة الأولى أن إعطاء جرذان سليمة وجرذان مصابة تجريبياً بداء السكري، عدة جرعات من مستخلصات أوراق الحرمل إما بمفردها أو مع أدوية السكري التي تعطى عادة عن طريق الفم، لا يؤثر معنوياً على تركيز السكر، وهرموني الأنسولين، والجلوكاجون في الدم، بعد أربع ساعات من إعطاء الجرعة، على الرغم من أنها فرضياً تقلل من تركيز السكر وترفع من تركيز هرمون الأنسولين. أما عندما أعطي المستخلص سوياً مع دواء Glibenclamide، فقد وجد أن تركيزي السكر، والأنسولين في الدم قد ارتفعت، مما يدل على أن هناك تداخلاً بين عمل النبات ودواء Glibenclamide (Ali, 1997). وأشارت دراسة أخرى إلى أن إعطاء الجرذان جرعات من المستخلص المائي لأوراق نبات الحرمل لفترات زمنية طويلة، أدى إلى زيادة معنوية في تركيز الأنسولين في حين لم يؤثر معنوياً على تركيز الجلوكوز في الدم، وفي مقابل ذلك أثبتت الدراسة أن معاملة الجرذان المصابة تجريبياً بداء السكري بجرعات من المستخلص المائي للنبات تصل إلى ٨ جم /كجم من وزن الجسم أدت إلى خفض تركيز الجلوكوز بعد حوالي نصف ساعة من إعطاء الجرعة (Tanira *et al*., 1996a). أما عند دراسة تأثير العلاج بالمستخلص المائي لنبات الحرمل على اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم Oral glucose tolerance test (OGTT)، فلم يكن للمعاملة بالنبات أي تأثير على هذا الاختبار في الجرذان، ولم تثبت الدراسة وجود أي تلف في أعضاء الحيوان نتيجة المعاملة بالمستخلص المائي للنبات (Wasfi *et al*., 1994).

١. ١. ٥. تأثير مستخلص أوراق الحرمل على الجهاز العصبي المركزي

أجريت اختبارات عديدة لدراسة تأثير مستخلصات الحرمل على أنشطة الجهاز العصبي المركزي المختلفة وعلى بعض مكوناته، وقد لوحظ أن الجرذان والفئران التي أعطيت مستخلصات الحرمل كانت خاملة وقليلة الحركة (Ali *et al*., 1995). وقد ثبت أن إعطاء

مستخلصات الحرمل للقوارض زادت من الفعل المثبط لبعض أدوية الجهاز العصبي المركزي وارتخاء العضلات (Tanira *et al*., 1996b).

كما أثبتت الأبحاث أن مستخلص أوراق نبات الحرمل يعمل على تخدير وتسكين الألم Analgesia والتقليل من النشاط الحركي لدى الفئران، بالإضافة إلى قدرته على معالجة الاكتئاب إذ أنه يعمل على تقليل مثبطات إنزيم أكسيد أحادي الأمين Monoamine oxidase في المخ، وبالتالي زيادة نشاط إنزيم أكسيد أحادي الأمين الذي يعمل كمضاد للاكتئاب، وقد وجد أن زيادة نشاط الإنزيم هي المسؤولة عن خفض نسبة الأمينات الحيوية المخية Biogenic amines (Ali *et al*., 1998 and 2000c; Tanira *et al*., 1997). ولدراسة التغيرات الكيميائية التي تحدث في الدماغ أثناء وبعد إعطاء مستخلصات الحرمل، قيست بعض مركبات الدماغ مثل مركبي الكاتيكولامين Catecholamine والسيروتونين Serotonin، وقد أعطت نتائج هذه الدراسات إشارات تؤكد بأن للحرمل نشاطاً مثبطاً على معظم وظائف الجهاز العصبي المركزي التي قيست مما يستوجب التعمق في هذا الجانب الهام، والذي إذا ثبت في دراسات مقبلة فإنه قد يؤدي لفهم أوضح لطبيعة هذه التأثيرات، ومدى إمكانية الاستفادة منه عملياً، حيث ان استخلاص مواد من هذا النبات قد يبدو واعداً كقاعدة لمركبات أخرى تستعمل في بعض أمراض الجهاز العصبي المركزي. لم يتم التعرف لحد الآن على الطبيعة البيوكيميائية التي تسبب حدوث هذه التغيرات نتيجة العلاج بمستخلص أوراق نبات الحرمل (Tanira *et al*., 1999).

١. ١. ٦. تأثيرات أخرى

أجرى (Tanira *et al*., 2000) دراسة تم فيها استخدام خلاصة نبات الحرمل لتقييم تأثيره على نشاط حركة العضلات الملساء للأمعاء، وأوضحت النتائج أن النبات يحتوى على مواد مضادة للتشنجات، وتؤدي إلى تقلص حركة الأمعاء. كما أجرى (Ali *et al*., 1999) دراسة

على تأثير علاج الفئران بالمستخلص المجمد، والمجفف من أوراق النبات ، ووجد انخفاض في النشاط الجسدي الكلي لدى الفئران المعتمدة على الجرعات. وفي دراسة أجريت على الفئران عام ٢٠٠٠، عن تأثير الحرمل كمضاد للأكسدة، تم فيها قياس مستويات الجلوتاثيون Glutathione (GSH)، وحمض الاسكوربيك Ascorbic acid (AA)، وأيضا معدل أنموذج الدهون Lipid profile (LP)، ووجد أن تأثير مستخلص أوراق نبات الحرمل يعتمد على الجرعة، حيث تم استخدام ثلاثة جرعات مختلفة ٠,٢٥، ١,٠، و٤,٠ جم/كجم من وزن الجسم وفي عام ١٩٧١م لمدة ثلاثة أيام متتالية، ثم تحليل (GSH)، و(AA)، و(LP) بعد ٢٤ ساعة من آخر جرعة، وكان اكبر تأثير على مستويات الجلوتاثيون في الجرعة الأكبر أما الجرعات الأقل فلم يكن لها تأثير معنوي (Ali *et al*., 2000b). وأجريت دراسة أخرى كانت تهدف لاختبار التأثير المضاد لارتفاع سكر الدم على الفئران بمستخلص الحرمل وظهر على الحيوانات سلوك هادئ، كما أن الجرعات ٢، ٤ و٨ جم/ كجم من وزن الجسم وأعطت نشاط مضاد للألم وكان تأثير ذلك يعتمد على الجرعة (Ali *et al*., 2001). كما درس تأثير العلاج بمستخلص النبات مع عقار Naloxone الذي وجد أن له تأثير معاكس للعقار، واقترحت الدراسة وجود مركب في المستخلص يؤدي لهذا التأثير، حيث أعطت أوراق الحرمل أثرا مهدئاً مع عدم القدرة على التوازن، وكان التأثير المهدئ في المجموعة التي تناولت جرعة ٨ جم/كجم من وزن الجسم (٥-١٠ جم/كجم من وزن الجسم) مشابه لتأثير Diazepam (Ali *et al*., 2000a).

يحتوي نبات حرمل الرازي على عامل يحمي الكبد في الفئران ضد عقار الباراسيتامول، إذ أجريت دراسة لمقارنة ثلاثة انواع من النباتات الطبية على سمية عقار الباراسيتامول Paracetamol على أكباد الفئران، وتمت تجربة العلاج عن طريق الفم بجرعة سامه للكبد من الباراسيتامول (٠,٦ جم/كجم من وزن الجسم) بعد استهلاك فموي بتركيز (١جم/كجم من وزن الجسم) من المستخلص المائي و(٠,١ جم / كجم) من عقار السيليمارين Silymarin لمدة

خمسة أيام متتالية قيمت بعدها وظائف الكبد في الفئران باستخدام مادة البنتوباربيتون Pentobarbitone المخدرة وذلك بحساب تركيز الجلوتاثيون المختزل في الكبد، وأنشطة إنزيمات Alanine aminotransferase (ALT)، Aspartate aminotransferas (AST) و γ- Glutamyl transferase (GGT)، وتركيز الكولسترول في البلازما، وخلصت النتائج إلى أن العلاج بجرعات من نبات الحرمل لمدة خمسة ايام متتالية يحافظ على الكبد بنسبة ٥٧% ضد سمية عقار الباراسيتامول (١ جم / كجم) وهي اقل من نسبة الحماية عن العشبتين الأخرتين المستخدمتين في الدراسة (Ali *et al*., 2001).

المستخلص المائي المجفف بالتجميد من الحرمل بتركيز (١٠٠-٥٠٠ ملجم / كجم) في حالة إعطاءه بحقنة وريدية له تأثيرات غير متناسقة على معدل ضربات القلب، وانخفاض في ضغط الدم الذي يعتمد على تركيز الجرعة في الفئران المخدرة بعقار الباربيتون. وأدى جزء القلويدات المعزولة من الحرمل التي اعطيت عن طريق حقن تحت العضل مرتين أسبوعيا لمدة خمسة أسابيع إلى زيادة كبيرة في إنتاج انترلوكين -١ (IL-1) وعامل نخر الورم الفا TNF- α. وكشفت مقارنته مع غيره من النباتات الطبية في الإمارات العربية المتحدة إلى أن حرمل الرازي كان له أعلى نشاط في إرتخاء العضلات الملساء، مما يوحي بأن النبات قد يعتبر دواء مضاد للتشنج (Ali *et al*., 2000a).

أما التأثير المضاد لسمية الكليتين في الجرذان المعالجة بالجنتامايسين Gentamicin فاثبتته دراسة عام ٢٠٠٢، وكان المستخلص المائي المستخدم بتركيز (٠,٢٥ جم / كجم) لم يغير كثيرا من المؤشرات الكلوية المستحثة بالجنتاميسين، كما أن تأثير المستخلصات المائية النباتية على أوزان الجرذان المعالجة، وعلى وظائف الكبد والكلى في مصل الدم كان يعتمد على الجرعة. تشير هذه النتائج وغيرها إلى أن المستخلص المائي للحرمل قد يحتوي على مركبات يمكن أن تحسن من مستوى التسمم الكلوي في الجرذان (Ali *et al*., 2002). وبدراسة تأثير العلاج بالمستخلص المائي لأوراق نبات الحرمل على بعض الوظائف الحيوية للجرذان، وذلك بقياس

تركيز كل من هرمون الأديبونكتين في الدم، والأنسولين، والجلوكوز ومستوى الدهون الذي يشمل كل من الكولسترول، والجلسريدات الثلاثية (TG)، وكلسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL-c)، وكولسترول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL-c) أظهرت النتائج بأن العلاج بالمستخلص المائي لأوراق الحرمل حث على زيادة تركيز هرمون الأديبونكتين في الجرذان بعد ١٨ أسبوعاً من المعالجة. كما أظهرت النتائج بأن المعاملة بالمستخلص المائي لنبات الحرمل أدت إلى ارتفاع معنوي مباشر على مستوى الدهون التي تشمل الكولسترول، ومستوى كولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة، ومستوى كولسترول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة، والجلسريدات الثلاثية، بالإضافة إلى مستويات كل من الأنسولين، والجلوكوز ومعدل مقاومة الأنسولين، مما يعني أن العلاج بهذا النبات قد يؤثر على أيض الدهون والكربوهيدرات وبالتالي الوقاية من فرص الاصابة بأمراض القلب والشرايين، بالإضافة إلى ذلك فقد أثبتت الدراسة بأن العلاج بالمستخلص يرفع مستويات كل من الكرياتينين، واليوريا، وحمض اليوريك معنوياً، دون أن يؤثر على وظائف كل من الكبد والكلى (Baeshin *et al*., 2010).

أثبتت دراسة بأن مادة الرازيمين، المستخلصة من نبات الحرمل، لها تأثيراً مثبطاً لأيض الدهون. كما أن لهذه المادة دوراً مثبطاً مزدوجاً في إيقاف العمليات الأيضية لحمض الأراكيدونيك Arachidonic acid، الذي يعتبر من الأحماض الدهنية الأساسية Essential fatty acid (Saeed *et al*., 1993). كذلك فقد وجد أن مستخلصات هذا النبات تزيد من حركة الأمعاء المعزولة في بعض الحيوانات المعملية، بينما وجد آخرون أن هذه المستخلصات تمنع زيادة حركة الأمعاء التي تحدثها مادة أستايل كولين. وعند مقارنة تأثير المستخلص كمضاد للتشنجات بالعقاقير الأخرى التي تستعمل في تخدير، وتسكين الألم، ومنع التشنجات، وجد أن قدرة النبات على تسكين الألم ومنع التشنجات تفوق تلك العقاقير (Tanira *et al*., 1996b). كما أجريت دراسة لمعرفة تأثير المستخلص المائي لأوراق نبات

الحرمل على تركيز كل من الجلوتاثيون Glutathione، وفوق أكسدة الدهون Lipid peroxidation، وحمض الأسكوربيك Ascorbic acid الذي يحتاجه الجسم لنمو الأنسجة وإصلاحها، فأظهرت النتائج نقصان ملحوظ في تركيز فوق مؤكسد الدهون، وزيادة في تركيز الجلوتاثيون الضروري لمعادلة السموم في الجسم، ولذلك استنتج الباحثون أنه ربما يكون لمستخلص أوراق نبات الحرمل عند جرعات معينة تأثير مضاد للأكسدة لدى الفئران (Ali *et al*., 2000b).

وللقلويدات المعزولة من اوراق وجذور نبات الحرمل نشاط مضاد للسرطان، ونشاط مضاد للبكتيريا، وايضا لها خصائص طاردة للحشرات (Mani and Al-Hinai, 1998). القلويدات التي لها أنشطة دوائية معروفة والتي تم عزلها وفصلها من نبات حرمل الرازي مثل قلويد الأندول ابي – زي - ايزوستيستريكين (16-epi-Z-isositsirikine)، ظهر أن له نشاط مضاد للأورام، والقلويدان داي ديميثيوكسيكربونيل (Didemethoxycarbonyl) وتتراهيدروسيكامين (Tetrahydrosecamine)، هما قلويدان سامان للخلايا ويستخدمان في علاج السرطان، كما ان مركب عديد نيوريدين (Polyneuridine) هو مضاد للسرطان ايضا، وتتراهيدروسيكامين والرازيامين (Rhazimine، Tetrahydrosecamine) كلاهما له نشاط مضاد للجراثيم ومضاد للسرطان، ومركب ستيمادينين (Stemmadenine) قلويد مضاد للميكروبات يتواجد أيضا في نباتات العائلة الغنية بقلويدات الأندول. ومركبات سيوارين، ستريكتانول وتتراهيدروسكاميندیول (Sewarine، Strictanol وTetrahydrosecaminediol) تستخدم أيضا كعقارات مضادة للسرطان، وحيث أنه لم يتم بعد عزل هذه المركبات من أي نباتات أخرى غير الحرمل، مما يوحي بأن هذه القلويدات قد تكون ذات خاصية تعتمد على النوع Species specific (Gilani *et al*., 2007). تعتبر القلويدات من أفضل المركبات في العلاج الكيميائي مثل مركب راينيلام Rhainilam الذي هو مادة طبيعية مع خصائص فريدة للارتباط بالتيوبلين Microtubules، وهو يحول دون تفكك

أنيبيبات المغزل في الخلية أثناء الانقسام الخلوي (Morita *et al.*, 2005). أما في خلايا الثدييات، فإن مركب راينيلام Rhazinilam المعزول من الحرمل يماثل تأثير عقار التاكسول - دواء مضاد للسرطان Anticancer - على الهيكل الخلوي لكن مع آلية مختلفة على المستوى الجزيئي Molecular level (David *et al.*, 1994). وقد اشارت دراسة إلى ان جرعة عن طريق الفم لجزء غني بالقلويدات من مستخلص أوراق الحرمل بتركيز (٢٥٠ مجم / كجم)، أدّت إلى انخفاض كبير في تركيز الأدرينالين. علاوة على ذلك، فإن الجزء القلويدي تسبب في انخفاض ضغط الدم الشرياني في الفئران المخدرة باليوريتان عن طريق الحقن المباشر في الأوعية المخية (Gilani *et al.*, 2007). وتم في دراسة وحيدة أجريت على الإنسان وصف أثر قلويدات معزولة من أوراق الحرمل وتدعى رازيامين (Rhazimine) على أيض حمض الأراكيدونيك Arachidonic acid في الدم، حيث تبين أن هذه المادة قد تؤثر على عامل الصفيحات الفعال Platelet-activating factor (PAF)، التي يسببها تراكم الصفائح الدموية وأيض حمض الأراكيدونيك (Ali *et al.*, 2000a).

الجزء القلويدي المعزول من المستخلص المائي لنبات الحرمل ادى إلى زيادة معنوية في نظائر السيتوكروم P450 (CYP1A1, CYP1A2) وزيادة في معدلات ايض الثيوفايلين Theophylline وذلك بعد معالجة مجموعة من الفئران بجرعة واحدة (10 مجم / كجم)، أو لمرتين يومياً لمدة ثلاثة أيام في مجموعة أخرى ، وقد أوضحت هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي لنبات الحرمل قد يتداخل مع التأثير الدوائي للأدوية المعتمدة على السيتوكروم ونظائره (El-Kadi *et al.*, 2003).

لقد تناما الاهتمام بالعقاقير الصيدلانية المستخلصة من النبات لتطوير طرق الكشف عن العقاقير المضادة للسرطان وهو ما تنبأ به هارت ويل عام ١٩٦٧م (Hartwell, 1967)، ومن البحوث المبكرة في هذا الصدد تلك التي توصلت الى استخدام مستخلص بصيلات احد نباتات الفصيلة الزنبقية في خفض معدل الانقسام الخلوي غير المنظم، وبالإضافة الي ذلك فان هناك

العديد من المستخلصات النباتية التي يعزى اليها المقدرة على منع السرطان والوقاية منه بدءا بخضراوات الفصيلة الصليبية لسرطان القناه الهضمية، وهو ما اشارت اليه العديد من الدراسات المبكرة في هذا المجال لكل من بجيلك ١٩٧٤م (Bjelke, 1974)، هنزل وآخرون عام ١٩٧٦م (Haenzel, *et al*, 1976)، غراهام وآخرون عام ١٩٧٨م (Graham, *et al*, 1978)، وانتهاء بما قدمته مستخلصات البصل، والفلفل، والزنجبيل من تلف لعوامل تكوين مركبات النيتروزامين المسرطنة. وهي نتيجة مشابهه لما توصل اليه كل من شتنس وآخرون ١٩٧١م (Chitnis, *et al*, 1971)، كوتان وآخرون ١٩٨٥م (Kuttan, *et al*, 1985)، كاسادي وآخرون عام ١٩٨٨م (Cassady, *et al*, 1988) عند دراسة مقدرة كل من نبات *Triforlium fratense* وكذلك جذور وأوراق نبات *Ervatmia heynaena* وريوزم نبات *Turmeric* في مقاومة التسرطن.

اما علوان واخرون عام ١٩٩٠م (Alwan, *et al*, 1990) فقد توصلوا الى ان لكل من نبات *Anchusa strigosa* ونبات *Myrtus communis* ونبات *Carataegus monogyno* دورا في مقاومة المسرطنات. وهو مشابه لما وجده هان ويونغ عام ١٩٩٠م (Han and Yong, 1990)، من ان لمستخلص اوراق الشاهي الصيني المقدرة على مقاومة التسرطن. وفي دراسة قام بها موكاندان وآخرون عام ١٩٩٢م (Mukundan, *et al*, 1992) لدراسة التأثير الوراثي لمستخلص نبات الكركم والتي تمثل مادة الكركمين المكون الاساسي والنشط فيه من خلال ملاحظة دوره في مقاومة التسرطن الحاصل بفعل البنزوبيرين في خلايا كبد الفار وذلك باستخدام اختبار التعليم بالفسفور المشع. وجد ان الكركم يعمل كمضاد لمسببات السرطان كما أظهرت النتائج الدور الوقائي الحيوي للنبات في الوقاية من تأثيرات الكيمياويات المسرطنة.

وقام لازوتكا واخرون عام ٢٠٠١م (Lazutka, *et al*, 2001) في دراسة على السمية الوراثية للزيوت العطرية المستخرجة من نبات الشبت *Anethum graveolens* والنعناع *Menthax piperita* والصنوبر *Pinus sylvestris* على مزارع الخلايا اللمفاوية للانسان وذبابة الفاكهه، وقد تم استخدام اختبار الاختلالات الكروموزومية واختبار تبادل الكروماتيدات الشقيقة Sister Chromatied Exchange على مزارع خلايا الدم اللمفاوية في الانسان، وقد استنتجت الدراسة قدرة الزيوت العطرية المستخرجة من هذه النباتات في احداث اثار ايجابية في جميع الاختبارات السابقة الذكر وذلك بنسب متفاوتة على حسب نوع النبات.

كما قام جينا واخرون عام ٢٠٠٣م (Jena, et al, 2003) بتقييم سمية مادة Immu-21 وراثيا، وهي مادة توجد في العديد من مستخلصات الاعشاب الطبية مثل نبات *Ocimun sanctum* ونبات *Whithania somnifera* ونبات *Emblica officinalis* ونبات *Tinospora cordifolia*، وذلك من خلال بحث مقدرتها على مقاومة الاختلالات الكروموزومية والانوية الدقيقة المتكونة في مزارع خلايا الفأر معمليا نتيجة تعرضها للمادة المطفرة السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide، وقد اظهرت النتائج ان معاملة الفئران بمادة Immu-21 لفترات طويلة ادت الى خفض معدلات الطفور، لذا اوصت الدراسة ان المعالجة المزمنة بهذه المادة تلعب دور هام في الوقاية من السمية الوراثية.

وفي دراسة قام بها بتكاريا واخرون عام ٢٠٠٤م (Battacharya, *at al*, 2004) لبحث تاثير مستخلص نبات الثوم في مقاومة آثار الياف الاسبوستس *Asbeston* fibers المسببة للطفور المؤدي للتسرطن حيث ان هذه الالياف لديها المقدرة على كبت عمل الجلاتثيون وتوليد تفاعلات اكسيجينية معينة، من خلال تطبيق عدة اختبارات على مزارع خلايا الدم اللمفاوية للانسان شملت اختبار الانوية الدقيقة، اختبار الاختلالات الكروموزومية واختبار الكروماتيدات الشقيقة، وقد اشارت النتائج في حدوث تراجع معنوي في عدد الانوية

الدقيقة وتبادل الكروماتيدات الشقيقة ونسبة الاختلالات الكروموزومية. لذا اوصت الدراسة بامكانية اعتبار مستخلص الثوم مقاوم للسمية الوراثية التي يسببها الاسبوستس.

نظرا للعلاقة الوثيقة بين التسرطن وعملية الطفور كمظهرين للسمية الوراثية، فقد تم توسيع عملية المسح البحثي لتشمل تلك المستخلصات والمنتجات النباتية القادرة على احداث تحوير في عملية الطفور او تغيير في السمية الوراثية عموما.

١. ١. ٧. سمية حرمل الرازي

معلوم أنه ما من دواء إلا وله أضرارا جانبية قلت أم زادت - ونبات الحرمل ليس استثناء من هذه القاعدة، فقد قام الباحثون بإجراء العديد من الاختبارات لتحديد الجرعة نصف المميتة Lethal dose (LD_{50}) على جرذان وستر Wister rats وكذلك على الفئران الصغيرة Mice، وقد أثبتت الاختبارات بأن الجرعة نصف المميتة LD_{50} لجرذان وستر Wistar rats هي ١٦ جم /كجم (Ali *et al*., 2001)، بينما في الفئران الصغيرة Mice فإن الجرعة نصف المميتة هي ٢,٣٦ جم/ كجم (Wasfi *et al*., 1994). لذا فإن إعطاء الجرذان جرعات عالية نسبياً من المستخلص لا تؤثر سلباً على الحيوان (Ali *et al*., 1995). وعند إجراء اختبار لدراسة الآثار المترتبة على معاملة الجرذان بجرعات منخفضة من المستخلص المائي للنبات لمدة ٢٨ يوماً، أثبت الاختبار أن معاملتها بالمستخلص ليس لها تأثير على وزن الجرذان ولا على كمية الطعام والماء التي يستهلكها الجرذان، بالإضافة إلى ذلك فلم يكن للمعاملة بالمستخلص أي تأثير على الوظائف الحيوية في البول والبراز ولا على مكونات الدم للجرذان، مما يدل على أن العلاج بالمستخلص لا يضر بأنسجة الحيوان (Tanira *et al*., 1996a).

أثبتت دراسة أجريت لمعرفة الآثار السمية للنبات على الخراف النجدية، أن التسمم بأوراق النبات أدى إلى انخفاض وزن، وانتفاخ بطن الماشية، والإسهال، وعسر في التنفس، بالإضافة

إلى الضعف والهزال في أطراف الماشية، وإصابة الكبد والكليتين بالأمراض، ووجود الخلايا الليمفاوية في الأعضاء الحيوية، واحتقان الأوعية الدموية المغذية للقلب، إضافة إلى ارتفاع تركيز إنزيمي الاسبارتيت ترانس امينيز Aspartate transaminase (AST) ولاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase (LDH) في بلازما الدم، صاحبه ارتفاع في نسبة تركيز البليروبين واليوريا، وانخفاض في إجمالي نسبة البروتين، وأيضاً انخفاض في تركيز الألبيومين والكالسيوم، ونقص في عدد كريات الدم البيضاء بالإضافة إلى فقر الدم (Adam, 1998). وأدى العلاج بالمستخلص المائي للنبات في دراسة أجريت على الكلاب، إلى حدوث سيلان في اللعاب، وعدم القدرة على التنفس، وتشنجات، وموت الحيوان خلال ١٥ دقيقة من إعطائه المستخلص (Siddiqui and Bukhari, 1972). ونظراً لشيوع استعمال أوراق نبات الحرمل بين المرضى من النساء الحوامل أو المرضعات، كان لزاماً على الباحثين دراسة تأثير هذا النبات على الفئران أو الجرذان خلال فترات معينة من الحمل وذلك لمعرفة ما إذا كان للنبات أي أضرار على الحمل والأجنة. وقد أجريت دراسة وحيدة على الجرذان الحوامل، اتضح من نتائجها أن العلاج بمستحضرات نبات الحرمل بجرعات متزايدة، خلال أيام معينة ومحددة من فترة الحمل، قد قلل من أوزان الحيوانات الحوامل، بينما لم تؤثر معنوياً على أوزان الأجنة، على الرغم من أنها قد تسببت بنسبة ضئيلة من التشوهات شملت ارتشاف الأجنة ونفوق بعضها (Rasheed *et al*., 1997).

أما من ناحية الآثار الوراثية على مستوى الخلية فقد قام باحثون بدراسة الآثار الوراثية على مستوى الخلية معملياً (*In vitro*)، من خلال اختبار المذنب Comet assay، وقد أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في أعداد الخلايا المذنبة، مما يؤكد أن مستخلص النبات هو عبارة عن مادة مطفرة على مستوى الخلية معملياً (Gari, 2006). كما تمت دراسة تأثير المستخلص على خميرة الخباز *Saccharomyces cerevisiae*، وقد أثبتت الدراسة بأن نبات الحرمل قد أدى إلى حدوث طفرة في هذا النوع من الخمائر (Baeshin *et al*., 2005). أما في الجرذان وعلى

المستوى الجزيئي فلم تتم أي دراسة لتحديد أماكن الكروموزومات أو المورثات التي قد يحدث بها طفرات نتيجة التداوي بالمستخلص المائي لنبات الحرمل (Gilani *et al*., 2007).

١. ٢. القلويدات

القلويدات هي مجموعة من المركبات توجد بكثرة في الطبيعة، وهي من الأيضات الثانوية التي تتكون من الأحماض الأمينية أو من العمليات التحولية خلال عمليات الأيض. وتنقسم القلويدات حسب الاحماض الامينية المانحة لذرة النيتروجين الداخلة في هيكلها، فالقلويدات التي يكون مصدرها من الحمض الاميني اللايسين، والاورنيثين، والتايروسين، والتربتوفان، والهيستيدين، والفينيل الأنين، وحمض النيكوتين، او الاسيتيت أو التربينات والاسترويدات وقلويدات البيورين لها أهمية لا تقل عن اهمية الأحماض الامينية. وفي أجسام الحيوانات لها اهمية في التغذية وفي انظمة الدفاع عن الجسم من مختلف المواد الضارة (Aniszewski, 2007).

جاء في دراسة على القلويدات أجريت بهدف التعرف على الأنواع ذات الأهمية الطبية، أو السمية، أو المواد المنتجة للتأثيرات الدوائية، حيث كانت من اهتمامات الباحثين في مجال الكيمياء النباتية لأكثر من ١٥٠ عاما. وقد تم تحديد ٢،٠٠٠ مركب من هذه المركبات حتى عام ١٩٥٠، ووصل العدد في الوقت الحالي إلى ١٠،٠٠٠ مركب. وتطورت الأبحاث في السنوات الأربعين الأخيرة في هذا المجال وتم عزل ودراسة التأثيرات للعديد من القلويدات المعزولة من نباتات مختلفة في جميع أنحاء العالم (Raffauf, 1996).

ويحتوى مستخلص اوراق الحرمل على العديد من القلويدات حيث تم عزل ١٠٠ نوع من تلك القلويدات حتى الان ولها عدة انواع من اهمها قلويدات الاندول Indol alkaloids، مثل كاربولين بيتا – اكواميدين Carbolin - β Akuammidine، ورازيمينين Rhaziminin، وهيدروسيكامين الثلاثي Tetrahydrosecamine) عدا عن بعض انواع الفلافونويد Flavonoid، كما يحتوى أيضاً على جليكوسيدات Glycosides، وتربينات ثلاثية

Triterpenes، وتانينات Tanins واحتمالية وجود قواعد طيارة أخرى Volatile basis (Ahmad *et al*., 1983; Al- Yahya *et al*., 1990).

١. ٣. السمية الوراثية

١. ٣. 1. السمية الوراثية لنبات الحرمل

أكدت سلسلة من الدراسات لباعشن وفريقه البحثي Baeshen and his colleagues التي أُجريت على المستخلص المائي لنبات الحرمل بأنه مطفر قوي وذو سمية وراثية، فقد أجريت دراسة بمعاملة معلقات خلوية من خميرة الخباز *Saccharomyces cerevisiae* بتركيزات متصاعدة من المستخلصات المائية لأوراق الحرمل البري. اخذت العينات على فترات منتظمة لكل معاملة لرصد النسبة المئوية للبقاء وطفرات العوز الغذائي، وأشارت النتائج إلى أن للمستخلص تاثير طفوري وابادي قوي أدى إلى انخفاض النسبة المئوية للبقاء بزيادة التركيز أو بزيادة مدة التعريض لكل تركيز، وقد كانت معظم طفرات العوز الغذائي هي تلك التي تحتاج إلى احد الاحماض الامينية بينما يقل معدل حدوث الطفرات في تلك التى تحتاج لإحدى القواعد النيتروجينية وتقل بشكل اكبر الطفرات التي تحتاج إلى احد الفيتامينات (Baeshin *et al*., 2005). وفي دراسة مشابهه اجريت على معلقات كونيدية كثيفة من عفن اسبرجلس تيريس *Aspergillus terreus* بتركيزات متصاعدة من المستخلصات المائية لأوراق الحرمل البري وتم فيها اخذ العينات على فترات منتظمة لكل معاملة لرصد النسبة المئوية للبقاء وطفرات العوز الغذائي بالإضافة إلى اجراء اختبارات وراثية جزيئية من خلال تقنية RAPD-PCR، والبصمة البروتينية من خلال تقنية SDS-PAGE. وقد أشارت النتائج إلى أن لمستخلص الحرمل تأثير مطفر وإبادي قوي انخفضت معه النسبة المئوية لبقاء العفن في المستعمرات بزيادة التركيز أو بزيادة مدة التعريض لكل تركيز. كما أن معدل حدوث طفرات العوز الغذائي زاد بازدياد التركيز أو بزيادة مدة التعريض. وقد كانت جميع طفرات العوز الغذائي تسبب الاحتياج لأحد الاحماض الامينية، وبعزل الحمض النووي لكل طفرة على حده

لوحظ انخفاض معنوي لكمية الدنا مقارنة بالسلالات البرية Wild type، وكذلك الحال بالنسبة لكمية البروتين الكلي فقد حدث لها انخفاضا معنويا. وقد أظهرت نتائج كلا من المضاعفة العشوائية لقطع متباينة من الدنا RAPD والهجرة الكهربائية للبروتين تباينا للحزم الوراثية وحزم البروتين على التوالي مقارنة بالسلاسل البرية، مما يؤكد أن مستخلص أوراق نبات الحرمل مستحدث للطفرات الجينية (Baeshin *et al*., 2008).

تم معالجة مستعمرات من خلايا لمفاوية بشرية بثلاثة تراكيز مختلفة من المستخلص المائي لنبات الحرمل، حيث تم جمع العينات في ثلاثة فترات مختلفة لكل تركيز، ثم خضعت هذه العينات لاختبارات الوراثة الخلوية واختبارات المذنب COMET. وكشفت النتائج عن وجود انخفاض كبير في مؤشر الانقسام وأنه يتناسب عكسياً مع التركيزات وزمن التعرض. تغييرات اخرى شملتها الدراسة تضمنت ارتفاع نسبة الطور البيني للخلايا وزيادة الأنوية بالفحص المجهري، حيث وجد أن بعض الخلايا قد تنكرزت Necrosis في كل من التركيزات المستخدمة مما يدل على نشاطية المستخلص المضادة للسرطان. وكشف اختبار المذنب عن وجود تغيرات في الحامض النووي DNA lesions تناسبت طردياً مع التركيز وزمن التعرض. اعطت هذه الدراسات دليل قاطع على أن المستخلص المائي لنبات الحرمل له نشاط طفوري كما أن له نشاط مضاد للسرطان (Baeshin *et al*., 2009a).

أجريت دراسة في العام ٢٠٠٩م نشرت مؤخراً تم الكشف فيها عن الاختلالات الكروموزمية في اختبار *Allium cepa* بعد معاملة خلايا القمم النامية لجذور البصل Root tips meristem بثلاث تراكيز من الحرمل ولفترات زمنية متباينة، وقد أظهرت نتائج الاختبارات الوراثية الخلوية والتسمم الميتوزي وانحرافات الكروموزومات Cytogenetic tests (chromosomal aberrations and mitoxicity tests) تراجعا معنويا في دالة الانقسام Mitotic index مع موتا جماعيا للخلايا مقارنة بالتجربة الضابطة، خصوصا عند التراكيز العالية وفترات المعالجة الأطول، بالإضافة إلى ارتفاع نسبة الطور البيني معنويا على

حساب باقي أطوار الانقسام مع تسجيل بعض الاختلالات الكروموزمية والتي كان من أبرزها الاستوائي الكولنشيميني Collenchyma، مما يشير إلى أن لمستخلص الحرمل دورا في مقاومة التسرطن وتأثيرا سميا، خلويا، ووراثيا. كما تم عزل وتنقية الدنا لجميع المعاملات بما فيها المعاملة الضابطة، وقد سجلت النتائج تراجعا معنويا في كمية الدنا في جميع المعاملات مقارنة بالتجربة الضابطة. كما تم الكشف جزئيا عن حدوث طفرات بتقنية المضاعفة العشوائية لقطع متباينة من الدنا (RAPD) لجميع المعاملات، وقد أوضحت صور الهلام تباين في النمط الحزمي بين المعاملات والتجربة الضابطة، الأمر الذي يشير إلى القدرة الطفورية للحرمل، كما تم عزل ودراسة البروتين الكلي من جميع المعاملات، حيث لوحظ انخفاضا معنويا في كمية البروتين مقارنة بالمعاملة الضابطة، وبفصل البروتين الكلي كهربيا على هلام متعدد الاكريلاميد، سجلت النتائج تباينا في أعداد وأوزان الحزم المفصولة كهربيا مقارنة بالمعاملة الضابطة، مما يؤكد المقدرة الطفورية للحرمل (Baeshin *et al*., 2009b).

١. ٣. ٢. التاثير المضاد للتسرطن

لقد تنامى الاهتمام بالعقاقير الصيدلانية المستخلصة من النبات لتطوير طرق الكشف عن العقاقير المضادة للسرطان وهو ما تنبأ به هارت ويل عام ١٩٦٧م (Hartwell, 1967). ومن البحوث المبكرة في هذا الصدد تلك التي توصلت الى استخدام مستخلص بصيلات احد نباتات الفصيلة الزنبقية في خفض معدل الانقسام الخلوي غير المنظم، وبالإضافة الى ذلك فان هنالك العديد من المستخلصات النباتية التي يعزى اليها المقدرة على منع السرطان والوقاية منه بدءا بخضراوات الفصيلة الصليبية لسرطان القناه الهضمية، وهو ما اشارت اليه العديد من الدراسات المبكرة في هذا المجال لكل من بجيلك عام ١٩٧٤م (Bjelke, 1974)، هنزل وآخرون عام ١٩٧٦م (Haenzel *et al*., 1976)، غراهام وآخرون عام ١٩٧٨م (Graham *et al*., 1978)، وانتهاء بما قدمته مستخلصات البصل، والفلفل، والزنجبيل من

تلف لعوامل تكوين مركبات النيتروزامين المسرطنة، وهي نتيجة مشابهه لما توصل اليه كل من شتنس وآخرون عام ١٩٧١م (Chitnis *et al.*, 1971)، كوتان وآخرون عام ١٩٨٥م (Kuttan *et al.*, 1985)، كاسادي وآخرون عام ١٩٨٨م (Cassady *et al.*, 1988) عند دراسة مقدرة كل من نبات *Triforlium fratense* وكذلك جذور وأوراق نبات *Ervatmia heynaena* وريوزم نبات *Turmeric* في مقاومة التسرطن.

اما علوان واخرون عام ١٩٩٠م (Alwan, *et al*, 1990) فقد توصلوا الى ان نبات *Anchusa strigosa*، ونبات *Myrtus communis*، ونبات *Carataegus monogyno* دورا في مقاومة المسرطنات. وهو مشابه لما وجده هان ويونغ عام ١٩٩٠م (Han and Yong, 1990) من ان لمستخلص اوراق الشاهي الصيني المقدرة على مقاومة التسرطن. وفي دراسة قام بها موكاندان وآخرون عام 1993م (Mukundan *et al.*, 1993) لدراسة التأثير الوراثي لمستخلص نبات الكركم والتي تمثل مادة الكركمين المكون الاساسي والنشط فيه من خلال ملاحظة دوره في مقاومة التسرطن الحاصل بفعل البنزوبيرين في خلايا كبد الفار وذلك باستخدام اختبار التعليم بالفسفور المشع. وقد وجد ان الكركم يعمل كمضاد لمسببات السرطان كما أظهرت النتائج الدور الوقائي الحيوي للنبات في الوقاية من تأثيرات الكيمياويات المسرطنة.

وقام لازوتكا واخرون عام ٢٠٠١م (Lazutka *et al.*, 2001) في دراسة على السمية الوراثية للزيوت العطرية المستخرجة من نبات الشبت *Anethum graveolens*، والنعناع *Menthax piperita*، والصنوبر *Pinus sylvestris*، على مزارع الخلايا اللمفاوية للإنسان وذبابة الفاكهه، وقد تم استخدام اختبار الاختلالات الكروموزومية واختبار تبادل الكروماتيدات الشقيقة Sister Chromatied Exchange على مزارع خلايا الدم اللمفاوية في الانسان، وقد

استنتجت الدراسة قدرة الزيوت العطرية المستخرجة من هذه النباتات في احداث اثار ايجابية في جميع الاختبارات السابقة الذكر وذلك بنسب متفاوتة على حسب نوع النبات.

كما قام جينا واخرون عام ٢٠٠٣م (Jena *et al*., 2003) بتقييم سمية مادة Immu-21 وراثيا، وهي مادة توجد في العديد من مستخلصات الاعشاب الطبية مثل نبات *Ocimun sanctum*، ونبات *Whithania somnifera*، ونبات *Emblica officinalis*، ونبات *Tinospora cordifolia*، وذلك من خلال بحث مقدرتها على مقاومة الاختلالات الكروموزومية والانوية الدقيقة المتكونة في مزارع خلايا الفأر معمليا نتيجة تعرضها للمادة المطفرة السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide. وقد اظهرت النتائج ان معاملة الفئران بمادة Immu-21 لفترات طويلة ادت الى خفض معدلات التطفر، لذا اوصت الدراسة بالمعالجة المزمنة بهذه المادة لدورها الهام في الوقاية من السمية الوراثية.

وفي دراسة قام بها بتكاريا واخرون عام ٢٠٠٤م (Battacharya *at al*., 2004) لبحث تأثير مستخلص نبات الثوم في مقاومة آثار الياف الاسبوستس *Asbeston* fibers المسببة للتطفر المؤدي للتسرطن حيث ان هذه الالياف لديها المقدرة على كبت عمل الجلوتاثيون وتوليد تفاعلات اوكسيجينية معينة، من خلال تطبيق عدة اختبارات على مزارع خلايا الدم اللمفاوية للانسان التي شملت اختبار الانوية الدقيقة، اختبار الإختلالات الكروموزومية، واختبار الكروماتيدات الشقيقة، وقد اشارت النتائج الى حدوث تراجع معنوي في عدد الانوية الدقيقة، وتبادل الكروماتيدات الشقيقة، ونسبة الإختلالات الكروموزومية. لذا اوصت الدراسة بإمكانية اعتبار مستخلص الثوم مقاوم للسمية الوراثية التي يسببها الاسبوستس *Asbeston*.

١. ٤. أهداف الدراسة

كان الهدف من هذه الدراسة اختبار السمية الوراثية والتأثير المسرطن للقلويدات المعزولة من المستخلص المائي لحرمل الرازي بقصد معرفة أيّ من مكونات المستخلص المائي يعتبر مسئولاً عن السمية الوراثية والتأثير المضاد للسرطان، وقد تم اختيار القلويدات كمرشح قوي لهذه التأثيرات، وتم استخدام بعض الطرق الوراثية الخلوية والجزيئية لتحقيق ذلك بالإضافة إلى الفحوصات البيوكيميائية Biochemical tests.

تم تجميع عينات من نبات الحرمل من مدينه جده بالمملكة العربية السعودية وتم استخلاصها ثم فصل القلويدات منها وتحضير مستخلص خالي من القلويدات ومستخلص غني بالقلويدات حسب طريقة (Kura´s *et al.*, 2009). وتم تجميع عينات من الدم ونخاع عظام الجرذان بعد إعطائها تركيزات المستخلص المستخدمة في الطب الشعبي للاختبارات الوراثية الجزيئية بطريقة الهجرة الكهربائية للخلية الواحدة Single cell gel electrophoresis أو تحليل المذنب COMET، وتقنية التضخيم العشوائي للحمض النووي المتعدد Random Amplification Polymorphic DNA، والوراثية الخلوية Cytogenetics بطريقة اختبار الأنوية الدقيقة Micronucleus، والفحوصات البيوكيميائية لإنزيمات الكلى والكبد Liver and Kidney function tests، أنموذج الدهون lipid profile، التي شملت الكولسترول، وكولسترول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة، وكولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة، والجلسريدات الثلاثية، وتقدير مستوى الجلوكوز، وهرمون الانسولين.