

Preliminary Study on the Effects of Ethanolic Extract of *Hypericum nanum* var. *prostratum* on Human Breast Cancer MDA-MB-231 Cells: An *In Vitro* Study

Dr. Ghaleb M.D. Tayoub* 

(Received 11 / 9 / 2025. Accepted 28 / 12 /2025)

□ ABSTRACT □

This study evaluated the anticancer potential of an ethanolic extract from the aerial parts of *Hypericum nanum* var. *prostratum* against human breast cancer MDA-MB-231 cells *in vitro*. Results demonstrated a dose- and time-dependent inhibition of cell growth by 93.5-100% after 96 hours at a concentration of 1 µg/ml. The IC₅₀ value decreased from 0.15 µg/ml (24 h) to 0.01 µg/ml (96 h), indicating a cumulative effect. Growth stimulation at low concentrations (0.001-0.01 µg/ml), suggested; hormesis. These results emphasized the anticancer potential of the extract from this plant however, further studies are needed to isolate the active compounds and validate effect mechanisms.

Keywords: *Hypericum nanum*; ethalonic extract; MDA-MB- breast cancer cell line


Copyright



:Latakia University journal (formerly Tishreen) -Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Assistant Professor, Faculty of Science, Latakia University(formerly Tishreen), Lattakia, Syria .
ghaleb.tayoub2019@latakia-univ.edu.sy

دراسة أولية عن تأثير المستخلص الإيثانولي لنبات الهيوفاريقون القزم (*Hypericum nanum var. prostratum*) على خلايا سرطان الثدي البشرية MDA-MB-231 في الوسط الصناعي

د. غالب محمد ديب طيوب* 

(تاريخ الإبداع 11 / 9 / 2025. قبل للنشر في 28 / 12 / 2025)

□ ملخص □

أجريت هذه الدراسة لتقييم تأثير المستخلص الإيثانولي للأجزاء الهوائية لنبات الهيوفاريقون (العرن) القزم (*Hypericum nanum var. prostratum*) المضاد للسرطان على خلايا سرطان الثدي البشرية MDA-MB-231 في الوسط الصناعي. أظهرت النتائج تشبيهاً معنوياً لنمو الخلايا يعتمد على الجرعة والزمن، حيث تراوحت نسبة التثبيط بين 93.5-100% عند التركيز 1 ميكروغرام/مل وذلك بعد 96 ساعة من المعالجة. وقد انخفضت قيمة IC₅₀ من 0.15 ميكروغرام/مل (24 ساعة) إلى 0.01 ميكروغرام/مل (96 ساعة)، مما يشير إلى تأثيرات تراكمية. كشفت الدراسة أيضاً عن تحفيز لنمو الخلايا عند تراكيز منخفضة (0.001-0.01 ميكروغرام/مل)، مما يعكس ظاهرة الهرميسيس. هذه النتائج تُظهر إمكانات إعادة لمستخلص هذا النبات كمضاد للسرطان، لكن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لفهم آلية التأثير.

الكلمات المفتاحية: الهيوفاريقون (العرن) القزم، المستخلص الإيثانولي، خلايا السلالة السرطانية MDA-231.

حقوق النشر : مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب



الترخيص CC BY-NC-SA 04

* مدرس - كلية العلوم - جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - اللاذقية، سوريا ghaleb.tayoub2019@latakia-univ.edu.sy

مقدمة:

شكّلت النباتات الطبية على مر العصور حجر الأساس في الطب التقليدي والبدلي، ولا تزال تحتل مكانة بارزة في الأبحاث الدوائية الحديثة بسبب ما تزخر به من مركبات نشطة ذات تأثيرات بيولوجية واعدة. وفي سياق مكافحة الأمراض المزمنة، برز الاهتمام العلمي في العقود الأخيرة بالمستخلصات النباتية كعوامل علاجية طبيعية ضد السرطان، نظراً لاحتوائها على مجموعة متنوعة من المركبات الفعالة مثل الفلافونويدات والتربينويدات والقلويدات، والتي أظهرت العديد منها خصائص مضادة للأورام في الدراسات قبل السريرية والسريرية.

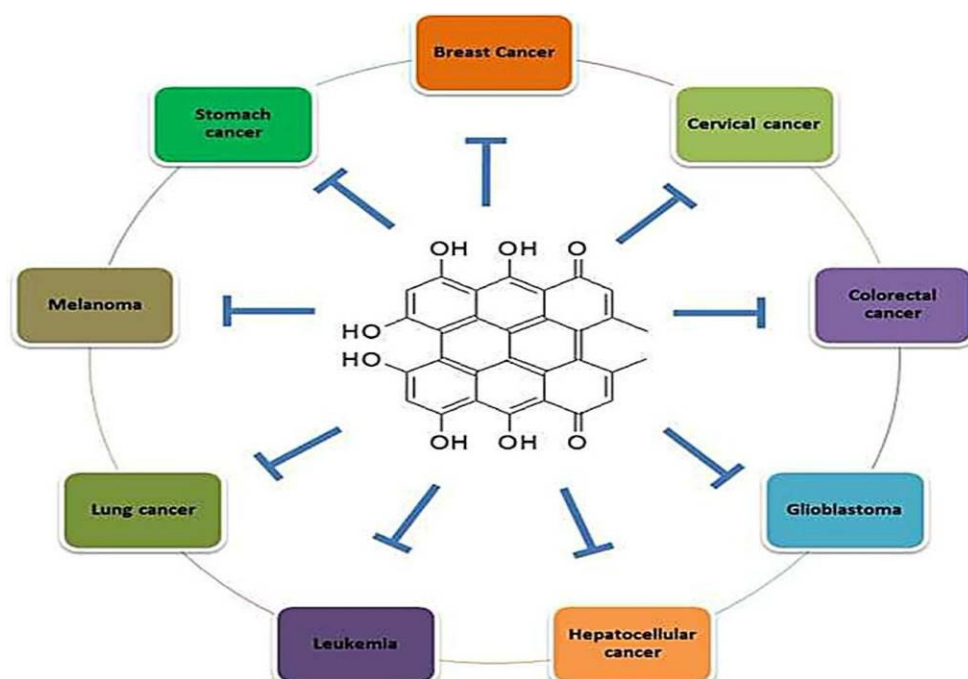
يُعد جنس نبات الهيوفاريقون أو العرن (*Hypericum*)، الذي ينتمي إلى الفصيلة الهيوفاريقونية (*Hypericaceae*)، من الأجناس النباتية الغنية بهذه المركبات الواعدة. وفي سوريا وحدها، يوجد حوالي 20 نوعاً من هذا الجنس، يتوزعون في بيئات مختلفة. من بين هذه الأنواع، يبرز الهيوفاريقون القزم الصنف المستلقي (*Hypericum nanum var. prostratum*) الذي ينمو على الصخور في مناطق مثل سلسلة جبال لبنان الشرقية وصيدنايا ومعلولا، ويتميز بحجمه الصغير وأوراقه الحادة. [1]

لقد كشفت الدراسات الكيميائية الحيوية أن مستخلصات هذا الجنس تحتوي على مركبات فعالة، أبرزها الهيبيريسين (*Hypericin*) والهيبيرفورين (*Hyperforin*)، والتي تمتلك تأثيرات دوائية متعددة. فبالإضافة إلى الخصائص المسكنة للألم، المضادة للالتهاب، المضادة للأكسدة، والمضادة للميكروبات التي سُجّلت لأنواع الهيوفاريقون، فإن الأبحاث قد ركزت بشكل خاص على فعاليتها المضادة للسرطان [2-6].

فقد أشارت دراسة إلى أن مستخلصات الأجزاء الهوائية لنبات الهيوفاريقون مثلث الورق *H. triquetrifolium* تثبط نمو خلايا سرطان الثدي *in vitro*، كما يمتلك سُميةً خلويةً [5,6]. وفي دراسة أخرى، بين فريق بحثي أن مستخلص *H. triquetrifolium* يحفز الموت الخلوي المبرمج في سلالات خلايا سرطان الرئة [7]. كما أظهرت أنواع أخرى مثل *H. adenotrichum* تأثيرات سامةً على خلايا سرطان الثدي [8]. والأكثر شهرةً، النوع *H. perforatum* (عشبة القديس يوحنا أو عشبة القلب)، الذي تم تأكيد فعاليته سريريًا كمضاد للاكتئاب [9,10] ومثبط للخلايا السرطانية [11] وكمضاد للفيروسات والبكتيريا والالتهابات [2, 12] بالإضافة إلى امتلاكه خصائص مضادة للأكسدة [13] ومضادة للأورام [14]. بل إن دراسة أجراها [15] Tarasenko اقترحت دورًا وقائيًا لمستخلصات الهيوفاريقون ضد تشكل السرطانات لدى الأشخاص المعرضين للإشعاع. ويعزى الكثير من هذه التأثيرات إلى المركبين الرئيسيين:

الهيبيريسين (*Hypericin*): الذي يعمل كمضاد للفيروسات، وكمادة كاشفةً ضوئيةً للتشخيص المبكر للخلايا السرطانية [10, 16, 17]، كما أظهر نشاطاً مضاداً للسرطان ضد انتشار عدة أنواع من الخلايا، بما في ذلك سرطان الثدي، وسرطان عنق الرحم، وسرطان القولون والمستقيم، وسرطان الخلايا الكبدية، وسرطان المعدة، وسرطان الدم، وسرطان الرئة، والورم الميلانيني، وسرطان الأرومة الدبقية. كما موضح في الشكل 1. كما ثبت أن هذا المركب يتسبب في زيادة مستويات الكاسباز-3 والكاسباز-4، وإيقاف دورة الخلية في طور الاستوائي مما يؤدي إلى موت الخلايا السرطانية المبرمج، والتأثير على أنماط متنوعة من التعبير البروتيني والجيني. [18]، وكمضاد للاكتئاب [19]، وكمادة ذات فعالية ضوئية ديناميكية Photodynamic مضادة للأورام [21-19] والمركب الثاني الهيبيرفورين (*Hyperforin*) الذي يظهر نتائج مباشرةً في تثبيط نمو الخلايا السرطانية، وغزوها، وتكوين الأوعية الدموية المغذية للأورام، وتحفيز موتها المبرمج [22-24]. بالإضافة إلى امتلاكه خصائص مضادة للبكتيريا [25]، وآثار إيجابية في مكافحة مرض الزهايمر [26]، وهو مركب رئيسي وراء الفعالية المضادة للاضطرابات العصبية. [27]

ونظراً لأن النوع *H. nanum var. prostratum* المنتشر في مناطق سورية مثل معلولا لم يُدرس بشكلٍ كافٍ على الرغم من استخدامه التقليدي كمهدئٍ وعلاجٍ للحروق والجروح [28] ، فإن ذلك يُبرر أهمية إجراء المزيد من الأبحاث العلمية لاستكشاف إمكاناته الكيميائية والعلاجية، خاصة في مجال مكافحة السرطان.



الشكل 1. البنية الكيميائية للهيبريسين *Hypericin* والنشاط المثبط ضد أنواع مختلفة من السرطان في الزجاج *In vitro* وفي الجسم الحي *In vivo* [18].

أهمية البحث وأهدافه:

هدف هذا البحث إلى تسليط الضوء للتأثيرات المحتملة لمستخلصات نبات الهيوفاريقون القزم (الصنف المستلقي) *Hypericum nanum var Postratum*، في الخلايا السرطانية MDA-MB-231 المزروعة في وسط صناعي.

طرائق البحث ومواده:

1-الاعتيان :

جمعت العينات النباتية (الأجزاء الهوائية) خلال موسم الإزهار من العام (2018) من بيئة النبات الطبيعية من موقع واحد في منطقة بيرود بريف دمشق، تم تصنيف العينات نباتياً من قبل الدكتور محمد العودات (هيئة الطاقة الذرية السورية) مكان إجراء البحث. نظفت الأجزاء النباتية جيداً من الشوائب وجففت في الظل بدرجة حرارة الغرفة (25 ± 2) حتى ثبات الوزن. ثم طحنت باستخدام طاحونة كهربائية (Starmix) لتحضير مسحوق ناعم متجانس. ويوضح الشكل 2 النبات المدروس خلال فترة الإزهار في موقع الاعتيان.



الشكل 2: نبات الهيوفاريقون القزم خلال فترة الازهار (منطقة بيرو)

2- تحضير الخلاصات النباتية:

أخذ 25 غرام من المسحوق النباتي من كل عينة (ثلاث مكررات بيولوجية مستقلة) واستخلص بـ 500 مل من الإيثانول المائي 75% باستخدام هزاز أفقي (150 دورة/دقيقة) لمدة 48 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. رشحت المحاليل باستخدام ورق ترشيح Whatman No.1 ، ثم ركزت باستخدام مبخّر دوار (BUCHI B-490) عند 60°م تحت ضغط منخفض. جففت المستخلصات النهائية تماماً من آثار المذيب وخرزنت عند 4°م لحين الاستخدام.

3. المواد الكيميائية

وسط الزراعة RPMI-1640، مصل العجل المولود حديثاً CFS، الصادات الحيوية التي أضيفت إلى أوساط الزراعة من شركة Euro lone ، كحول مطلق (Scharlau)، كولشيسين (Biochrom KG)، سيتوشالازين (Sigma)، محلول بفر التثبيت/إنفاذ الأغشية الخلوية (51-6896kc)، محلول الإنفاذ/غسل (51-6897)، محلول التيازول أورانج ، التوين-20.

4- طريقة استنبات السلالة الخلوية MDA-231

تم استنبات سلالة خلايا سرطان الثدي البشرية MDA-MB-231 (مقدمة - من وحدة أبحاث السرطان EA Sigrto - نانسي - فرنسا) في وسط الاستنبات الخلوي RPMI 1641 (EC 2000L) والمزود بـ: 10% سيروم العجل المولود حديثاً و 1% صادات حيوية (بنسلين- سترينومايسين)، وذلك ضمن عبوات استنبات خلوية معقمة سعة 125 مل، وضمن حاضنة مزودة بـ 5% غاز ثاني أكسيد الكربون CO₂ ونسبة رطوبة 95% ودرجة حرارة 37°C. كما قيمت بالمجهر المقلوب من نوع Olympus ، وعند وصول نسبة الخلايا النامية في عبوات الاستنبات إلى 30-40 % من ساحة الرؤية يضاف إليها التراكيز المحددة من المستخلص النباتي. وقد اختبرت التراكيز التالية في كل التجارب: 1، 0.1، 0.02، 0.01، 0.001 ميكروغرام/ مل وسط زراعة كامل. [29]

5- طريقة حساب السمية الخلوية Cytotoxicity (تنشيط النمو)

يتم حصاد الخلايا المزروعة في عبوات الاستنبات بعد المعالجة الوحيدة بالتريسين بعد 24، 48، 72 أو 96 ساعة من بدء المعالجة بالمستخلص النباتي ، ثم تنقل الخلايا إلى أنابيب تنقل سعة 50 مل. تنقل الأنابيب بسرعة

1500 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق ويطرح الطافي، وتعلق الخلايا الراسبة في حجوم متساوية من وسط الاستنبات، ويجرى عد الخلايا باستعمال صفائح العد الخلوي وذلك لكل معلق خلوي.

6- التحليل الاحصائي

تم تحليل البيانات إحصائياً باستخدام برنامج (GraphPad Prism)، عُبر عن جميع النتائج كمتوسط \pm الانحراف المعياري. لحساب التركيز المثبط لنصف الخلايا (IC_{50})، استخدمنا نموذج الانحدار اللوجستي التالي [30]:

$$Y = 100 / [1 + 10 (\text{Log}IC_{50} - \text{Log} C) \times H]$$

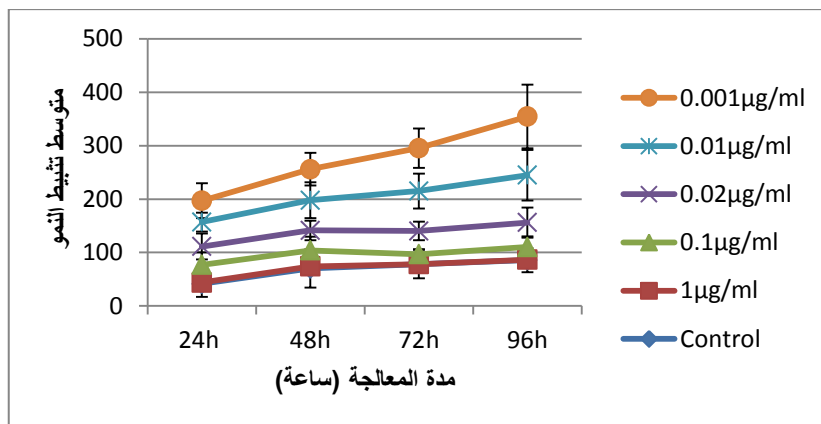
حيث:

- Y : نسبة التثبيط (%) حيث تم حسابها وفق المعادلة التالية:
- نسبة التثبيط (%) = $(1 - \text{متوسط عدد الخلايا المعالجة} / \text{متوسط عدد خلايا الشاهد}) \times 100$
- C : التركيز ($\mu\text{g/ml}$)
- H : معامل هيل (Hill slope).

النتائج والمناقشة:

أظهرت النتائج أن لمستخلص نبات الهيوفاريقون القزم تأثيرات واضحة على خلايا سرطان الثدي البشرية MDA-MB-231 في الزجاج، فقد ثبت نمو الخلايا وتضاعفها بشكل متعلق بالجرعة والزمن.

ويوضح الشكل 3 . أن مستخلص نبات الهيوفاريقون القزم . يثبط النمو تبعاً للتركيز وزمن نمو السلالة السرطانية MDA-MB-23 . ويوضح الجدول 1 . أن نسبة التثبيط تراوحت بين 93.5 - 100% عند التركيز 1 ميكروغرام/مل بعد المعالجة لمدة 24 ساعة، بينما كانت النسبة منخفضة عند المعالجة بالتركيز الأخرى خلال مدة التعرض. ومن المثير للاهتمام أن المعالجة بالتركيز المنخفضة جداً (0.01 و 0.001 ميكروغرام/مل) أدت إلى ظهور قيم سالبة لنسبة التثبيط، مما يشير إلى تحفيز طفيف لنمو الخلايا. يُعرف هذا بالتأثير التثبيطي، حيث تسبب الجرعات المنخفضة تأثيراً معاكساً للجرعات العالية، باسم ظاهرة الهرميسيس (Hormesis) والقيم السالبة لنسبة التثبيط (مثل -28.7% عند 0.001 ميكروغرام/مل بعد 72 ساعة) تشير إلى تحفيز النمو. قد يعكس هذا تفعيلاً تلقائياً لمسارات بقاء وتبادل خلوية كاستجابة تكيفية للإجهاد الخفيف الذي يسببه المستخلص بتركيز ضئيلة، وهي استجابة معروفة في العديد من العوامل العلاجية الطبيعية. [31]



الشكل 3 . تأثير مستخلص نبات الهيوفاريقون القزم في متوسط نسبة تثبيط السلالة الخلوية MDA-MB-231 في الزجاج، بعد أزمنة مختلفة من المعالجة.

جدول 1 نسبة التثبيط (%) لنمو خلايا MDA-MB-231 بعد التعرض للمستخلص

96h	h72	48h	24h	التركيز (µg/ml)
(% Inhibition)	(% Inhibition)	(% Inhibition)	(% Inhibition)	
98.2 ± 0.5	100.0 ± 0.0	98.1 ± 3.1	93.5 ± 5.2	1
62.4 ± 15.3	68.9 ± 10.5	52.3 ± 12.7	35.2 ± 18.4	0.1
35.6 ± 12.1	42.3 ± 9.8	38.1 ± 8.3	22.7 ± 14.9	0.02
-25.8 ± 8.9	-12.4 ± 6.3	10.5 ± 5.7	15.8 ± 10.2	0.01
-45.2 ± 10.4	-28.7 ± 7.1	8.3 ± 4.2	20.1 ± 12.6	0.001

أظهر حساب IC_{50} لمستخلص نبات الهيوفاريقون القزم على السلالة السرطانية البشرية MDA-MB-231 في الزجاج، أن قيمة IC_{50} تتعلق بزمان المعالجة. (جدول 2)، فقد أظهر أن جميع قيم IC_{50} دالة إحصائياً؛ فالقيم المحسوبة تراوحت من (0.05 - 0.1 ميكروغرام/مل)، وتراوحت قيم R^2 بين (0.96-0.99)، كذلك لوحظ تناقص في قيمة IC_{50} مع الزمن من 0.15 إلى 0.05، وهذا يدل على الأثر التراكمي للمستخلص والحساسية المتزايدة للخلايا مع طول التعرض.

جدول 2. قيم IC_{50} المثبط لنمو السلالة الخلوية MDA-MB-231 المختبرة بمستخلص نبات الهيوفاريقون القزم. تبعاً للزمن.

الدالة الإحصائية	p-value	Slope	R^2	المدى الثقة (95%)	IC_{50} (µg/ml)	وقت المعالجة (ساعة)
+++	<0.0001	1.8	0.96	0.12-0.18	0.15	24
+++	<0.0001	1.5	0.98	0.07-0.11	0.09	48
+++	<0.0001	1.6	0.97	0.05-0.07	0.06	72
++	<0.0001	1.7	0.99	0.04-0.06	0.05	96

وبالتالي يتضح من التركيز النصفى المثبط IC_{50} لمستخلص الهيوفاريقون القزم بعد الفترات المختلفة للمعالجة إن تأثير المستخلص الهيوفاريقون القزم على تكاثر الخلايا كان فعالاً وبشكل معنوي. كما يظهر الجدول 3، نسبة الخلايا الميتة التي تم تحديدها بطريقة أزرق التريبان، والتي تعتمد على نفوذية الغشاء الخلوي كمؤشر للموت الخلوي فقد سجل التركيز 1 ميكروغرام/مل نسبة موت خلوي بلغت 100% بدءاً من 48 ساعة واستمرت حتى 96 ساعة، مما يشير إلى فعالية قاتلة للمستخلص عند هذا التركيز. في المقابل، ظهور قيم صفرية في بعض القراءات (مثل التجربة 2 عند 24 ساعة) يعكس عدم تأثير الخلايا وعدم حدوث موت خلوي عند تلك النقاط. هذه النتائج المتطرفة (0% و 100%) تؤكد ظاهرة الثنائية في استجابة الخلايا، حيث يظهر المستخلص تأثيراً قاتلاً عند التركيزات العالية بينما يحفز النمو أو لا يؤثر عند التركيزات المنخفضة جداً؛ كما يبين الجدول 4. قيم التركيز IC_{50} المسبب للموت الخلوي بمستخلص هذا النبات حيث لوحظ. أن قيمة IC_{50} تتناقص مع زيادة زمن المعالجة فقد كان التأثير

جدول 3. نسبة الخلايا الميتة (%) باستخدام أزرق التريبان، بعد أزمنة مختلفة من المعالجة.

96h	72h	48h	42h	التركيز (µg/ml)
100 ± 0.0	100 ± 0.0	100 ± 0.0	50.0 ± 0.0	1
33.3 ± 5.8	55.6 ± 9.3	40.0 ± 8.2	30.0 ± 5.8	0.1
20.0 ± 4.1	33.3 ± 5.8	25.0 ± 7.1	50.0 ± 0.0	0.02
30.0 ± 5.8	25.0 ± 7.1	30.0 ± 5.8	25.0 ± 7.1	0.01
35.0 ± 6.5	30.0 ± 5.8	40.0 ± 8.2	20.0 ± 4.1	0.001

جدول 4. قيم التركيز IC_{50} المسبب الموت الخلوي بمستخلص نبات الـهيوفاريقون القزم في الزجاج، بعد أزمنة مختلفة من المعالجة.

الدالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)	p-value	R ²	مدى الثقة (95%)	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	مدة المعالجة
($p < 0.05$)	0.03	0.85	[0.3 - 0.8]	~0.5	24h
($p < 0.05$)	0.04	0.78	[0.05 - 0.2]	~0.1	48h
($p < 0.05$)	0.01	0.92	[0.01 - 0.05]	~0.02	72h
($p < 0.05$)	0.008	0.95	[0.005 - 0.02]	~0.01	96h

معتدل بعد 24 ساعة (≈ 0.5 ميكروغرام/مل)، بينما كان التأثير أعلى فعالية بعد 96 ساعة ($IC_{50} \approx 0.01$ ميكروغرام/مل). وجميع الأزمنة أظهرت فروقاً معنوية مقارنة بالشاهد، مما يؤكد أن التأثير ليس عشوائياً.

تتفق نتائجنا مع دراسة Zorzetto وآخرون [32] حول فعالية مستخلصات الـهيوفاريقون (*H. reflexum*) في تثبيط خلايا MDA-MB-231، لكن مستخلص الـهيوفاريقون القزم *H. nanum* في دراستنا أظهر فعالية أعلى ($IC_{50} = 0.01$ ميكروغرام/مل) مقابل 50 ميكروغرام/مل في *H. laricifolium* [33]، كذلك تتوافق النتائج التي حصلنا عليها مع دراسة أجريت في باكستان من قبل الباحث Ali وآخرون [34] حول تأثير مستخلص من نبات الـهيوفاريقون *H. oblongifolium* في السلالات الخلوية البشرية التالية: HT-29، NCI-H460، MCF-7 و OVCAR-3.

أما بالنسبة لقيم IC_{50} التي حصلنا عليها، والمتعلقة بالتركيز النصف المثبط لنصف خلايا السلالة المختبرة، فقد كانت تتوافق مع العديد من الأبحاث المنشورة حديثاً حول الأثر المثبط لمستخلص نبات الـهيوفاريقون لتكاثر الخلايا السرطانية. حيث وجد أن التركيز النصف المثبط (IC_{50}) لمستخلص نبات الـهيوفاريقون *H. laricifolium* في خلايا الكارسينوما الكبدية البشرية (HCC) هو 50 ميكروغرام/مل [33]، في حين كان التركيز النصف المثبط هو 342 ميكروغرام/مل عند دراسة تأثير مستخلص نبات الـهيوفاريقون *H. perforatum* subsp. على خلايا الميلانوما البشرية A375 [34]، علاوة على ذلك، تتوافق مع الدراسة التي توصل إليها Ali وآخرون [35] التي وجدت أن التركيز المثبط IC_{50} للسلالة الخلوية NCI-H460 المختبرة كان 4 ± 17.20 . وكذلك مع النتائج التي توصل إليها Al-aneer وآخرون [6] عام 2023 حول تأثير المستخلص الميثانولي لنبات الـهيوفاريقون مثلث الأوراق *H. triquetrifolium* والذين أظهروا فيها أن قيمة التركيز المثبط لنمو نصف السلالة المختبرة IC_{50} للسلالة نفسها MDA-MB-231 (18.7 ميكروغرام/مل).

تعتبر الفعالية التي تظهرها مستخلصات نبات الـهيوفاريقون في تثبيط نمو الخلايا السرطانية ناجمة عن التركيب الكيميائي الغني لهذه النباتات. فقد أظهرت دراسات سابقة، مثل دراسة Tsuji وآخرون [36]، دور العديد من الفلافونويدات في الوقاية من السرطانات. إلى جانب ذلك، يحتوي نبات الـهيوفاريقون على مجموعة واسعة من المركبات مثل الأحماض الفينولية والجليكوزيدات والتربينات الثنائية [37, 38]، إضافة إلى ذلك أثبتت دراسات Ad'hiahet وآخرون و Al-Aneer [39, 40]، إن لبعض هذه المركبات مجموعة واسعة من التأثيرات البيولوجية، بما في ذلك خصائص مضادة للأكسدة ومضادة لتجمع الصفائح الدموية ومضادة للالتهابات ومضادة للسرطان ومضادة للفيروسات. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون غليكوزيد كامبيفيرول-3-O-Polyphenol، قد أظهر فعالية متشابهة ومضادة للسرطان على خط خلايا سرطان الكلى (ACHN) وخلايا CORL-23. والذي يشير في الاستجابة البيولوجية إلى أن آلية العمل الجزيئية للمركب - أو المسارات الخلوية التي يستهدفها - قد تكون متقاربة أو موحدة في هذين النوعين من الأورام، على الرغم من اختلاف منشأهما النسيجي. بينما أظهر مركب Hypericin

تأثيراً طفيفاً على خط خلايا C32 ولكن كان له تأثير كبير على خط خلايا الـ MCR-5 والذي يمثل خط خلايا الرئة الجنينية البشرية الطبيعي [40, 41]، قد يعزى الانخفاض الملحوظ في قيم IC₅₀ مع الزمن إلى تراكم المركبات الفعالة (مثل الهيبرفورين) داخل الخلايا، مما يحفز موتاً مبرمجاً عبر تنشيط الكاسباز-3 [24].

الاستنتاجات والتوصيات:

يعتبر هذا البحث هو الأول الذي أختبر فيه تأثير مستخلصات الأجزاء الهوائية لنبات الهيوفاريقون (الصنف المستلقي) المنتشر برياً في سورية على الخلايا السرطانية البشرية MDA-MB-231 في المختبر وقد أظهرت المستخلصات قدرة على تثبيط نمو وتكاثر سلالة الخلايا السرطانية -MDA-MB231 واعتمد تأثير المستخلصات على التركيز ومدة المعالجة.

في ضوء هذه النتائج الأولية نوصي بإجراء المزيد من الدراسات حول هذا الجنس المنتشر في سورية بسبب قلة الدراسات العلمية المعمقة حول أنواعه، ومتابعة الدراسة باستخدام تقانات تحليلية أخرى مثل: القياس الخلوي بالتدفق (Flow Cytometry) أو غيرها، لتقييم الموت الخلوي المستحث بهذه الخلاصات، وإمكانية عزل بعض المكونات الفعالة وغيرها من المركبات الفعالة بشكلها النقي واختبار فعاليتها ضد نمو وتكاثر عدد من السلالات السرطانية البشرية وعلى أورام ممرضة في الحيوانات.

في الخاتمة تعتبر مستخلصات الهيوفاريقون القزم *H. nanum* أدوات واعدة في البحث عن علاجات فعالة ضد السرطان. على الرغم من النتائج الأولية إلا أن الأبحاث لاتزال في مراحلها الأولى وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية لفهم الآليات الدقيقة وتأثيراتها بشكل كامل. ومن المهم أن يتم استخدام هذه المستخلصات بإشراف طبي لضمان السلامة والفعالية.

References:

- [1] P.S.J. Mouterde. Nouvelle Flore du Liban et de la Syrie Tome II. Dar. El. Machreq Editeurs. 727p.
- [2] Y. Sotirova, N. Ivanova, N. Ermenlieva, N. Vilhelmova-Ilieva, L. Simeonova, M. Metodiev, V. Gugleva. And V. Andonova. Antimicrobial and Antiherpetic Properties of Nanoencapsulated *Hypericum perforatum* Extract. *Pharmaceuticals*. 18(3), p 366 (2025).
- [3] Brankiewicz, S.Trzos, M. Mrozek, M. Opydo, E. Szostak, M.Dziurka, M. Tuleja, A. Łoboda, and E.Pocheć,. Cytotoxic and antioxidant activity of *Hypericum perforatum* L. extracts against human melanoma cells from different stages of cancer progression, cultured under normoxia and hypoxia. *Molecules*, 28(3), p.1509 (2023).
- [4] K.H. Alzoubi, L. Abdel-Hafiz, O.F. Khabour, T. El-Elimat, M.A. Alzubi, and F.Q. Alali, Evaluation of the effect of *Hypericum triquetrifolium* turra on memory impairment induced by chronic psychosocial stress in rats: Role of BDNF. *Drug Design, Development and Therapy*. Vol. 14, pp.5299-5314, (2020).
- [5] A.M.A. Tumeh,. *In Vitro Evaluation of Apoptotic Induction of Hypericum triquetrifolium and Arum palaestinum Plant Extracts on Cancer Cell lines*. An-Najah National University Studies (2015)(Doctoral dissertation), 79p.
- [6] R.S. Al-Anee, E.H. Al-Ani, and Z.S. Omran, Cytotoxic activity of *hypericum triquetrifolium* turra methanolic extract against cancer cell lines. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. Vol.:24(10), pp.3599- 3603, (2023).

- [7] S. Mahajna, S. Kadan, Z. Tietel, B. Saad, S K.hasib, A. Tumeh, D. Ginsberg, and H. Zaid. *In vitro* evaluation of chemically analyzed *hypericum triquetrifolium* extract efficacy in apoptosis induction and cell cycle arrest of the hct-116 colon cancer cell line. *Molecules*. Nov 15;24(22):4139. (2019)
- [8] M. Sarimahmut, N. Balikci,, S. Celikler, F. Ari, E. Ulukaya, G. Guleryuz, and M.Z.
- [9] R.Lozano-Hernandez, J.F. Rodríguez-Landa, J.D. Hernández-Figueroa, M.Saavedra, F.R. Ramos-Morales and J.S.Cruz-Sánchez. Antidepressant-like effects of two commercially available products of *Hypericum perforatum* in the forced swim test: a long-term study. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 4(2), pp. 131-137, (2010).
- [10] S. Caccia,. Antidepressant-like components of *Hypericum perforatum* extracts: an overview of their pharmacokinetics and metabolism. *Current drug metabolism*, Vol. 6(6), pp. 531-543, (2005).
- [11] A. Brankiewicz, S. Trzos, M. Mrozek, M. Opydo, E. Szostak, M. Dziurka, M. Tuleja, A. Łoboda and E. Pocheć, Cytotoxic and Antioxidant Activity of *Hypericum perforatum* L. Extracts against Human Melanoma Cells from Different Stages of Cancer Progression, Cultured under Normoxia and Hypoxia. *Molecules*. Vol. 28(3), p1509. (2023).
- [12] S Sosa, R. Pace, A. Borna.ciny, P. Morazzoni, A. Riva, A. Tubaro, R.D. Loggia. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 59(5), pp.703-9.(2007).
- [13] J. Benedí, R. Arroyo, C. Romero, S. Martín-Aragón, and A.M. Villar. Antioxidant properties and protective effects of a standardized extract of *Hypericum perforatum* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. *Life sciences*. Vol. 75(10), pp. 1263-1276. (2004).
- [14] M. Menegazzi, P. Masiello, and M. Novelli. Anti-tumor activity of *Hypericum perforatum* L. and hyperforin through modulation of inflammatory signaling, ROS generation and proton dynamics. *Antioxidants*. Vol. 10(1), pp.18.(2020).
- [15] V.P.Tarasenko, *Forest. Phytotherapy*. Minsk: Uradzhai pp: 303. 69. (1999).
- [16] H. Chen, I. Muhammad, Y. Zhang, Y. Ren, R. Zhang, X. Huang, L. Diao, H. Liu, X. Li, X. Sun, G. Abbas. Antiviral activity against infectious bronchitis virus and bioactive components of *Hypericum perforatum* L. *Frontiers in pharmacology*. Vol.10, p. 1272(2019).
- [17] X. Dong, Y Zeng, Z. Zhang, J. Fu, L. You, Y. He, Y. Hao, Z. Gu, Z. Yu, C. Qu, and X. Yin. Hypericin-mediated photodynamic therapy for the treatment of cancer: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 73(4), pp. 425-36.(2021).
- [18] N. Choudhary, T.E. Collignon, D. Tewari, and A. Bishayee. Hypericin and its anticancer effects: From mechanism of action to potential therapeutic application. *Phytomedicine*. Vol. 105, pp. 154356. (2022).
- [19] A. Kubin, F Wierrani, U. Burner, G. Alth, and W. Grunberger. Hypericin-the facts about a controversial agent. *Current pharmaceutical design*. Vol. 11(2):233-53.(2005).
- [20] A. Karioti, and A.R. Bilia. Hypericins as potential leads for new therapeutics. *International journal of molecular sciences*. Vol.11(2), pp. 562-94.(2010).
- [21] J.Vargova J. Mikeš, R. Jendželovský, L. Mikešová, B. Kucharova, L. Čulka, R. Fedr, J. Remšík, K. Souček, A. Kozubik, and P. Fedoročko. Hypericin affects cancer side populations via competitive inhibition of BCRP. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 99,pp. 511-22. (2018).

- [22] M. Menegazzi, P.Masiello, and M.Novelli, . Anti-tumor activity of *Hypericum perforatum* L. and hyperforin through modulation of inflammatory signaling, ROS generation and proton dynamics. *Antioxidants*. Vol. 10(1), p.18. (2020)
- [23] Y.T. Chen, I.T. Chiang, Y. Chang, and F.T. Hsu. Hyperforin induces apoptosis and inhibits invasion via inhibiting AKT/NF-KB signaling pathway in colorectal cancer cells. *Cancer Research*. Apr 4;83(7_Supplement):4874-. (2023).
- [24] M Barathan, A.K. Zulpa, K.M. Vellasamy, Z.A. Ibrahim, S.M. V. Hoong, Mariappan, G. Venkatraman, and J. Vadivelu. Hyperforin-mediated anticancer mechanisms in MDA-MB-231 cell line: insights into apoptotic mediator modulation and caspase activation. *Journal of Taibah University for Science*. Vol. 17(1):2237712. (2023).
- [25] B. Immacolata Pia Schiavone, L.Verotta, A.Rosato, M. Marilena, S. Gibbons, E.Bombardelli, C.Franchini, and F. Corbo, . Anticancer and antibacterial activity of hyperforin and its derivatives. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. Vol. 14(10), pp.1397-1401. (2014)
- [26] T.N. Griffith, L. Varela-Nallar, M.C. Dinamarca, and N.C. Inestrosa. Neurobiological effects of Hyperforin and its potential in Alzheimer's disease therapy. *Current medicinal chemistry*. Vol. 17(5), pp.391-406. (2010).
- [27] A.S. Saroya, J. Singh, A.S. Saroya, and J. Singh. Neuropharmacology of Genus *Hypericum*: Hypericin and Hyperforin. *Pharmacotherapeutic Potential of Natural Products in Neurological Disorders*. pp.17-41.2018.
- [28] M. Al-oudat, S. Kanakri. Plant biodiversity in protected area of Sojeh. AEC..Damascus, Syria. p350. (2010).
- [29] G. Tayoub, M. Al-Odat, A. Amer, A. Aljapawe, and A. Ekhtiar. Antiproliferative effects of *Pancreaticum maritimum* extracts on normal and cancerous cells. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 43(1):52. (2018).
- [30] L.Qin. The Estimation of Absolute IC₅₀ and Its 95% Confidence Interval . Molecular and Cellular Oncogenesis Program, The Wistar Institute. - JSM. *Biopharmaceutical Section*. P. 2818-2824. (2016).
- [31] J. Ali, F. Ali, A. Khan, and M. Junaid. pharmacological screening of *hypericum oblongifolium* for its analgesic effect in mice. *Journal of Medical Sciences*. Vol. 28(3), pp .260-4. (2020).
- [32] C. Zorzetto, C.C. Sánchez-Mateo, R.M. Rabanal, G. Lupidi, D. Petrelli, L.A. Vitali, M .Bramucci, L. Quassinti, G. Caprioli, F. Papa, and M. Ricciutelli. Phytochemical analysis and *in vitro* biological activity of three *Hypericum* species from the Canary Islands (*Hypericum reflexum*, *Hypericum canariense* and *Hypericum grandifolium*). *Fitoterapia*. 1(100): pp. 95-109. (2015).
- [33] M. Carraz, C. V. Lavergne, Jullian, M. Wright, J.E. Gairin, M.G. de La Cruz, G. Bourdy. Antiproliferative activity and phenotypic modification induced by selected Peruvian medicinal plants on human hepatocellular carcinoma Hep3B cells. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 166, pp. 185-99. (2015).
- [34] M. Ali, M. Arfan, K. Zaman, H. Ahmad, N. Akbar, I. Anis, I. Shah, and M. Raza. Antiproliferative activity and chemical constituents of *Hypericum oblongifolium*. *Journal of The Chemical Society of Pakistan*. Vol. 33(5), pp.772-777. (2011).
- [35] G. Menichini, C. Alfano, M. Marrelli, C. Toniolo, E. Provenzano, G.A. M Statti, Nicoletti, F. Menichini, and F. Conforti. *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light. *Cell proliferation*. Vol. 46(2), pp.193-202.(2013).

- [36] P.A. Tsuji, K.K. Stephenson, K.L. Wade, H. Liu, and J.W. Fahey. Structure-activity analysis of flavonoids: Direct and indirect antioxidant, and anti-inflammatory potencies and toxicities. *Nutrition and cancer*. Vol. 65(7), pp.1014-1025. (2013).
- [37] I. Schwob, J. M. Bessière., M Dherbomez., J Rabier., G. Tayoub, and J. Viano. 2005. Composés organiques volatils et activités antimicrobiennes de quelques espèces du genre *Hypericum* du Sud-Est de la France. Société Française de Chimie PACA, La Garde, CA119. Toulon.(2005).
- [38] S.L. Crockett. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). *Natural product communications*. Vol. 5(9), pp.1934578X1000500926. . (2010).
- [39] A.H. Ad'hiah, R.M. Ibraheem, K.W. Abbood. Modulation of cytokine production from cultured mononuclear cells of leukemia patients by *Hypericum triquetrifolium* Turra methanolic extract. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences*. Vol. 25(1):13-9.(2018)
- [40] R.S. Al-Anee, G.M. Sulaiman, K.W. Al-Sammarae, G. Napolitano, R .Bagnati, L. Lania, A. Passoni, and B. Majello. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of the methanolic extract of *Hymenocrater longiflorus* grown in Iraq. *Zeitschrift Für Naturforschung C*. Vol. 70(9-10), 227-235. (2015).
- [41] C.Hadjur, M.J.Richard, M.O.Parat, A. Favier, and P. Jardon. Photodynamically induced cytotoxicity of hypericin dye on human fibroblast cell line MRC5. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Vol. 27(2), pp.139-146. (1995).