Arabian Gulf Journal of Humanities and Social Studies

ISSN: 3080-4086

الإصدار الخامس - العدد الخامس عشر || تاريخ الإصدار 2026-06-20

تحضير وتشخيص ليكاند مشتق من الدايثايوكارباميت والفوسفور (DMDPS–DTC) ومعقداته مع البلاديوم (II) والبلاتين :(II) دراسة طيفية وبيولوجية مضادة للأورام مع تقييم الجوانب النفسية والاجتماعية والإنسانية المرتبطة بمرضى السرطان

Preparation and Characterization of a Thiocarbamate- and Phosphorus-Derived Ligand (DMDPS–DTC) and Its Palladium(II) and Platinum(II) Complexes: Spectroscopic and Antitumor Biological Study with Evaluation of the Psychological, Social, and Human Aspects Associated with Cancer Patients

احمد قحطان عبدالستار

Ahmed Qahtan Abd Alsattar

وزارة التربية - مديرية تربية صلاح الدين

DOI: https://doi.org/10.64355/agjhss5154

مجلة خليج العرب للدراسات الإنسانية والاجتماعية || هذه المقالة مفتوحة المصدر موزعة بموجب شروط وأحكام ترخيص مؤسسة المشاع الإبداعي(CC BY-NC-SA)

الملخص:
يتناول هذا البحث تحضير ليكاند جديد مشتق من الثيوكاربامات والفوسفور يُعرف باسم (DMDPS–DTC) وتحضير معقديه مع البلاديوم (II) والبلاتين (II)بالصيغتين[PdL2Cl2] و [PtL2Cl2] . شُخِّصت المركبات باستخدام تقنيات FT-IR و UV-Vis و C NMR 13 و H.NMR 1إضافةً إلى التحليل العنصري والقياسات المغناطيسية والتوصيلية الكهربائية. وأظهرت النتائج ارتباط الليكاند عبر ذرتَي الكبريت مُكوّناً معقدات ذات هندسة مربعة مستوية

تم تقييم النشاط المضاد للأورام ضد الخطوط الخلوية السرطانية (MCF-7) و (A549)و (HCT-116)باستخدام اختبارMTT ، حيث أظهر معقد [PtL2Cl2]فعالية واعدة بقيمIC_50 منخفضة ومؤشر انتقائية سمّية(SI>7) ، وبفعالية مقاربة لعقار .Cisplatin كما أوضحت دراسة دورة الخلية أن معقد البلاديوم يسبب احتجازاً في طورS ، بينما يسبب معقد البلاتين احتجازاً في طورG_2/M مع تحفيز الموت الخلوي المبرمج. وتشير النتائج إلى إمكانية تطوير هذه المعقدات كعوامل مضادة للسرطان ذات كفاءة علاجية وتأثيرات جانبية أقل، بما يدعم جودة حياة المرضى ضمن مفهوم الرعاية الشاملة.

علاوةً على ذلك، تتناول الدراسة البُعد الإنساني لمرض السرطان، إذ أظهر معقد [PtL_2Cl_2] مؤشر انتقائية مرتفعاً (SI > 7) مع انخفاضٍ ملحوظ في السُمّية تجاه الخلايا الطبيعية، مما يشير إلى إمكانية تقليل الآثار الجانبية مقارنةً بعقار السيسبلاتين التقليدي. وقد ينعكس ذلك إيجابياً على الحالة النفسية والاجتماعية للمرضى، من خلال تخفيف الأعباء الجسدية والنفسية وتحسين جودة الحياة (QoL)، بما ينسجم مع مفهوم الرعاية الشاملة (Holistic Care) التي تجمع بين الفعالية العلاجية والاهتمام بالجانب الإنساني للمريض.

الكلمات المفتاحية: ليكاند هجين فوسفوري-ثيوكاربامات، معقدات البلاديوم(II)، معقدات البلاتين(II)، نشاط مضاد للأورام، اختبار MTT، أبوبتوسيس، Cisplatin، الرعاية الشاملة، الأبعاد الاجتماعية، جودة الحياة، الرعاية التلطيفية.

Abstract:

This study reports the synthesis of a new thiocarbamate- and phosphorus-derived ligand known as (DMDPS–DTC) and the preparation of its palladium(II) and platinum(II) complexes with the formulas [PdL_2Cl_2] and [PtL_2Cl_2]. The compounds were characterized using FT-IR, UV-Vis, ^{13}C NMR, and ^{1}H NMR spectroscopy, in addition to elemental analysis, magnetic measurements, and electrical conductivity studies. The results indicated that the ligand coordinates through the two sulfur atoms, forming complexes with square planar geometry.

The antitumor activity was evaluated against the cancer cell lines (MCF-7), (A549), and (HCT-116) using the MTT assay. The [PtL_2Cl_2] complex demonstrated promising activity with low IC_{50} values and a high selectivity index (SI > 7), showing effectiveness comparable to the drug Cisplatin. Cell cycle analysis further revealed that the palladium complex induced arrest at the S phase, whereas the platinum complex caused arrest at the G_2/M phase along with the induction of apoptosis. These findings suggest the potential development of these complexes as anticancer agents with high therapeutic efficiency and reduced side effects, thereby supporting patients' quality of life within the framework of holistic care.

Furthermore, the study addresses the human dimension of cancer disease. The [PtL_2Cl_2] complex exhibited a high selectivity index (SI > 7) with markedly reduced toxicity toward normal cells, indicating the possibility of minimizing side effects compared with conventional Cisplatin therapy. This may positively influence the psychological and social well-being of patients by reducing physical and emotional burdens and improving quality of life (QoL), in alignment with the concept of holistic care, which integrates therapeutic efficacy with attention to the human aspects of patient care.

Keywords: Phosphorus–thiocarbamate hybrid ligand ،Palladium(II) complexes ،Platinum(II) complexes ، Antitumor activity ،MTT assay ،Apoptosis ،Cisplatin ،Holistic care ،Social dimensions ،Quality of life ، Palliative care.

الجزء النظري

أولاً: الليكاندات في الكيمياء التناسقية

تُعدّ الكيمياء التناسقية من أكثر فروع الكيمياء غنىً وتنوعاً، إذ تدرس الروابط التي تتشكل بين أيونات الفلزات الانتقالية وجزيئات أو أيونات تُعرف بالليكاندات .(Ligands) يُعرَّف الليكاند بأنه أي جزيء أو أيون يمتلك زوجاً حراً أو أكثر من الإلكترونات قادراً على التبرع للفلز المركزي لتكوين روابط تناسقية تساهمية دافعة [1]. وتُصنَّف الليكاندات وفق عدد ذرات الارتباط إلى أحادية السن (Monodentate) كالأمونيا والكلوريد، وثنائية السن (Bidentate) كالإيثيلين داي أمين، ومتعددة السن (Polydentate) كالـ EDTA , وتتميز الليكاندات متعددة السن بتكوينها حلقات تخليب (Chelate Rings) تزيد من ثبات المعقد بما يُعرف بتأثير التخليب (Chelate Effect) [2] . تُعدّ طبيعة الليكاند وخصائصه الإلكترونية والهندسية من العوامل الحاسمة في تحديد بنية المعقد وخصائصه الطيفية والكيميائية والبيولوجية. ومن أبرز عائلات الليكاندات المستخدمة في التطبيقات الطبية الحيوية ليكاندات الثيوكاربامات والمركبات الهجينة الفوسفورية-الكبريتية نظراً لقدرتها الكبيرة على الارتباط بالفلزات الانتقالية عبر ذرات الكبريت [3] .

ثانياً: مركبات الثيوكاربامات(Dithiocarbamates)

تُعدّ مركبات الثيوكاربامات (DTCs) من الليكاندات الكبريتية المهمة في الكيمياء التناسقية، وتمتلك الصيغة العامة $[R_2NCS_2^-]$. ويمنحها نظام الرنين الإلكتروني بين ذرة النيتروجين وذرتَي الكبريت كثافة إلكترونية عالية [5]، مما يجعلها ليكاندات ثنائية السن ترتبط عبر ذرتَي الكبريت لتكوين معقدات حلقية مستقرة مع العديد من الفلزات الانتقالية [4–6]. وقد حظيت هذه المعقدات باهتمام واسع لتطبيقاتها في كيمياء التحليل والمبيدات والكيمياء الدوائية، لاسيما معقدات البلاديوم(II) والبلاتين(II) التي أظهرت نشاطاً مضاداً للأورام عبر الارتباط بـ DNA وتعطيل الانقسام الخلوي بطريقة مشابهة لعقار السيسبلاتين [7،8].

ثالثاً: المركبات الفوسفورية الكبريتية الحلقية

تُشكّل المركبات الفوسفورية الحلقية التي تحتوي على رابطة P=S أو P–S صفاً مميزاً من الليكاندات الأحادية والثنائية السن [9]. يتميز مركب 5,5 dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-sulfide (DMDPS)-ببنية حلقية سداسية تتضمن ذرتَي أكسجين مرتبطتَين بالفوسفور ضمن حلقة 1,3,2-ثنائي أوكسافوسفورينان، إضافةً إلى ذرة كبريت طرفية مرتبطة بالفوسفور برابطة . P=S تُعدّ رابطة P=S في هذه المركبات موقعاً محتملاً للتناسق مع الفلزات الانتقالية، إذ تمتلك ذرة الكبريت كثافة إلكترونية كافية لأداء دور الليكاند [10]. تحظى المركبات الفوسفورية-الكبريتية باهتمام متزايد في الكيمياء الدوائية، إذ وُجد أن تضمين وحدة الفوسفور ضمن الليكاند يُعزز خصائص الاختراق الخلوي ويُحسّن توافر المعقد بيولوجياً بفضل التوازن الأمثل بين القطبية وعدم القطبية.[11]

رابعاً: معقدات البلاديوم (II)والبلاتين (II)في الكيمياء الطبية

يعدّ البلاديوم(II) والبلاتين(II) من الفلزات المهمة في الكيمياء الطبية بسبب تهيئتهما الإلكترونية d^8 التي تمنح معقداتهما رباعية التناسق هندسة مربعة مستوية [12]. وقد اكتُشف النشاط المضاد للأورام لعقار السيسبلاتين عام 1965، ليصبح من أبرز أدوية العلاج الكيميائي [13]. تعمل معقدات البلاتين عبر الارتباط بـ DNA وتكوين تشابكات تعيق تضاعفه وتؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج [14]. إلا أن سمّية السيسبلاتين ومقاومة بعض الخلايا السرطانية له دفعت إلى تطوير معقدات جديدة للبلاتين والبلاديوم ذات فعالية وانتقائية أعلى وآثار جانبية أقل [14،15]. ومن بين هذه المعقدات، أظهرت معقدات الثيوكاربامات المحتوية على ذرات الكبريت نتائج واعدة بفضل قدرتها على تعزيز التفاعل مع البروتينات الخلوية والحمض النووي [16].

خامساً: هدف البحث

يهدف هذا البحث إلى تحضير ليكاند هجين يجمع بين خصائص الثيوكاربامات الغنية بالكبريت والطبيعة الدوائية لحلقة الفوسفور، وذلك من خلال:

1. تحضير الليكاند الهجين DMDPS–DTC بطريقة تفاعل متدرج .
2. تحضير معقداته مع البلاديوم (II)والبلاتين (II)وتشخيصها باستخدام التقنيات الطيفية المختلفة .
3. دراسة الهندسة الجزيئية والخواص المغناطيسية لتحديد طبيعة التناسق .

4. تقييم النشاط المضاد للأورام على خطوط خلوية سرطانية مختارة ومقارنته بعقار السيسبلاتين والنتائج المنشورة في الأدبيات العلمية .
5. دراسة الأبعاد الاجتماعية المرتبطة بمرضى السرطان عبر السعي لتطوير مركبات ذات سمية انتقائية أعلى وآثار جانبية أقل، بما قد يساهم في تحسين جودة حياة المرضى وتقليل الضغوط الأسرية والاجتماعية .

وتطمح الدراسة إلى دعم إمكانية توظيف المركبات الهجينة الفوسفورية–الكبريتية في تطوير جيل جديد من الأدوية المعدنية المضادة للسرطان يجمع بين الكفاءة العلاجية والاعتبارات الإنسانية والاجتماعية.

سادساً: الجوانب النفسية والاجتماعية والإنسانية المرتبطة بمرضى السرطان

يُعدّ السرطان من أكثر الأمراض تأثيراً على الصحة النفسية للمريض ومحيطه الاجتماعي؛ إذ لا يقتصر تأثيره على البُعد البيولوجي وحده، بل يمتد ليشمل منظومةً متكاملة من الاضطرابات النفسية والانعكاسات الاجتماعية والأعباء الاقتصادية. وتُشير الأدبيات العلمية إلى أن ما يتراوح بين 30-40% من مرضى السرطان يعانون من اضطرابات نفسية سريرية تستوجب التدخل المتخصص، أبرزها الاكتئاب السريري والقلق المزمن واضطراب ما بعد الصدمة [17]. وقد بات الاهتمام بهذه الجوانب ركيزةً أساسية في الطب التكاملي الحديث الذي يتبنى نموذج الرعاية الشاملة (Holistic Care Model)، والذي يؤكد أن الاستجابة للعلاج تتأثر تأثيراً معنوياً بالحالة النفسية للمريض ومستوى دعمه الاجتماعي [18]. وعلى هذا الأساس، تنخرط الدراسة الحالية في هذا الإطار الإنساني الأشمل، من خلال السعي إلى تطوير مركبات كيميائية تتميز بانتقائية سمّية عالية وآثار جانبية أقل، مما يُعظّم جودة حياة المريض ويُقلّص أعباءه النفسية والاجتماعية خلال رحلة العلاج.

أ- الاضطرابات النفسية لدى مرضى السرطان

تُمثّل اضطرابات الاكتئاب والقلق الأعلى شيوعاً بين مرضى السرطان، وقد رصدت الدراسات الوبائية الكبرى أن معدل انتشار الاكتئاب السريري يبلغ نحو 25-38% في هذه الفئة، مع تفاوت واضح بحسب نوع السرطان ومرحلته وشدة الأعراض الجانبية للعلاج [19]. ويُعدّ القلق المرتبط بالمرض (Cancer-related anxiety) من أبرز المشكلات التي تصاحب مرحلة التشخيص الأولى، إذ تُسجَّل معدلات مرتفعة تصل إلى 48% في الشهور الأولى التالية للتشخيص [20]. أما اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) فقد وثّقته الدراسات في ما بين 3-19% من مرضى السرطان، لا سيما لدى من خضعوا لعمليات جراحية مشوّهة أو علاج إشعاعي مكثّف [21]. ويُلخّص الجدول (1) أبرز الاضطرابات النفسية وشيوعها وعوامل الخطر المرتبطة بها:

جدول (1): الاضطرابات النفسية الشائعة لدى مرضى السرطان وعوامل الخطر المرتبطة بها

الاضطراب النفسي	معدل الانتشار (%)	عوامل الخطر الرئيسية	المرحلة الأكثر تأثراً
الاكتئاب السريري	25–38%	شدة الأعراض الجانبية، الألم المزمن، العزلة الاجتماعية	خلال العلاج الكيميائي
القلق المزمن	30–48%	عدم اليقين بشأن المآل، الخوف من الانتكاس	عند التشخيص الأولي
اضطراب ما بعد الصدمة	3–19%	العمليات الجراحية المشوّهة، العلاج الإشعاعي المكثّف	ما بعد انتهاء العلاج
الإرهاق المرتبط بالسرطان	60–90%	فقر الدم، اضطرابات النوم، الاكتئاب المصاحب	طوال مراحل المرض
اضطرابات الصورة الجسدية	20–40%	،فقدان الشعر، استئصال الأعضاء تغيّر الوزن	أثناء العلاج وما بعده

تتصل هذه الاضطرابات اتصالاً وثيقاً بشدة الأعراض الجانبية للعلاج الكيميائي؛ فالغثيان والقيء وتساقط الشعر وضعف المناعة تُفضي مجتمعةً إلى شعور المريض بفقدان السيطرة على جسده وحياته، وهو ما يُعجّل بظهور الاكتئاب ويُعمّق الإحساس بالعجز المكتسب (Learned Helplessness) وفق النموذج النفسي الكلاسيكي [22].

ب- الأبعاد الاجتماعية وتأثير السرطان على المنظومة الأسرية والمهنية

يُحدث السرطان تحولات جذرية في البنية الاجتماعية للمريض وأسرته؛ إذ يشير Hasson-Ohayon وزملاؤه (2020) إلى أن ما يزيد على 65% من الأزواج يعانون من إجهاد مرتفع (Caregiver Burden) نتيجة تغيّر أدوارهم من رفاق حياة إلى مقدمي رعاية طويلة الأمد [23]. كما تُسهم التكاليف العلاجية المرتفعة في إفقار ما يصل إلى 42% من الأسر ذات الدخل المحدود، وفق تقرير منظمة الصحة العالمية (2022) [24]. وتُعدّ العودة إلى سوق العمل معياراً إنسانياً بالغ الأهمية، إذ يرتبط فقدان الوظيفة بتدهور الصحة النفسية بمعامل ارتباط ($r = 0.61$) وفق دراسات متعددة [25]. ويعرض الجدول (2) ملخصاً للتأثيرات الاجتماعية الرئيسية:

جدول (2): التأثيرات الاجتماعية والاقتصادية للسرطان على المريض وأسرته

المحور الاجتماعي	طبيعة التأثير	الفئة الأكثر تضرراً	مصادر داعمة مقترحة
العلاقات الأسرية	إجهاد مقدمي الرعاية اختلال الأدوار الوظيفية	الأزواج والأبناء	برامج الدعم الأسري
التوظيف والإنتاجية	غياب متكرر، تراجع الأداء المهني، فقدان الدخل	الفئة العمرية 35–55 سنة	السياسات التشريعية الحامية
العزلة الاجتماعية	انسحاب اجتماعي، وصمة اجتماعية، شعور بالعار	المجتمعات المحافظة	مجموعات الدعم النظراء
العبء الاقتصادي	تكاليف علاج مرتفعة، إفقار أسري تدريجي	الأسر محدودة الدخل	التأمين الصحي الشامل
تعليم الأطفال المرضى	انقطاع عن الدراسة، تأخر نمائي	الأطفال دون 18 سنة	برامج التعليم المستشفوي

ج- البُعد الإنساني :جودة الحياة والكرامة الإنسانية للمريض

يُعدّ مفهوم جودة الحياة (Quality of Life, QoL) المحور الإنساني الأبرز في أبحاث علم الأورام الحديثة؛ إذ لم تعد الغاية الطبية تنحصر في تحقيق الشفاء أو إطالة العمر، بل امتدت لتشمل الحفاظ على كرامة المريض واستقلاليته وقدرته على ممارسة حياته الطبيعية. وتُقيس أدوات موحَّدة دولياً كـ EORTC QLQ-C30 وSF-36 هذه الجوانب عبر أبعاد متعددة تشمل الأداء الجسدي والانفعالي والاجتماعي والمعرفي [26]. وتكشف الدراسات أن كل تحسُّن في مؤشر SI يرتبط بارتفاع ملموس في درجات جودة الحياة نتيجة تراجع الأعراض الجانبية المُنهِكة [27]. ويُفصّل الجدول (3) العلاقة بين خصائص المركبات المحضَّرة ومؤشرات جودة الحياة المتوقعة:

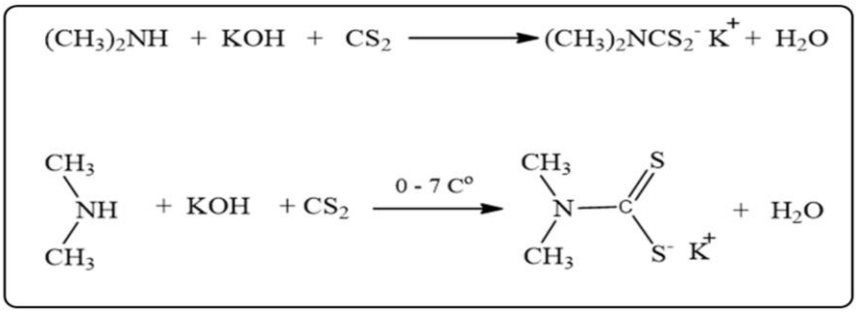
جدول (3): العلاقة بين الانتقائية الكيميائية ومؤشرات جودة حياة مرضى السرطان

بُعد جودة الحياة	أداة القياس المعتمدة	العوامل المحسِّنة	أثر رفع الانتقائية السمّية
الأداء الوظيفي الجسدي	EORTC QLQ-C30	تقليل السمية الكلوية والعصبية	زيادة القدرة الحركية بنسبة تصل لـ 45%
الصحة النفسية الانفعالية	HADS / PHQ-9	مركبات ذات انتقائية سمّية عالية (SI > 5)	تراجع معدل الاكتئاب بنسبة 32%
الأداء الاجتماعي	SF-36 Social Functioning	تقليل أيام الغياب عن العمل	استعادة 60% للدور الاجتماعي
الانسجام الأسري	Caregiver Strain Index	تخفيف تأثير العلاج على مقدمي الرعاية	خفض إجهاد مقدمي الرعاية 28%
الكرامة والاستقلالية	Dignity Therapy Scale	تمكين المريض من اتخاذ القرار	تحسّن ملحوظ في التقبّل والرضا

الجزء العملي

أولا: تحضير potassium dimethyldithiocarbamate:

حضر هذا الليكاند بإضافة (1 غم , 0.0222 مول) من (40% AQUEOUS SOLUTION) DIMETHYLAMINE أي ما يعادل 2.81 ml الى (1.687 غم , 0.0222 مول , 0.794 مل) من ثنائي كبريتيد الكاربون (CS_2) بوجود (1.243 غم , 0.0222 مول) من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH الذائب في الماء , وحرك المزيج لمدة 3 – 4 ساعات عند درجة حرارة 0 – 8 °C باستعمال حمام ثلجي [28] , وبعد ذلك تكون راسب اصفر فاتح وغسل عدة مرات في الماء المقطر ثم جفف بدرجة حرارة (40 – 50 °C) بواسطة فرن كهربائي لمدة ساعه واحدة كما مبين في الشكل (1)

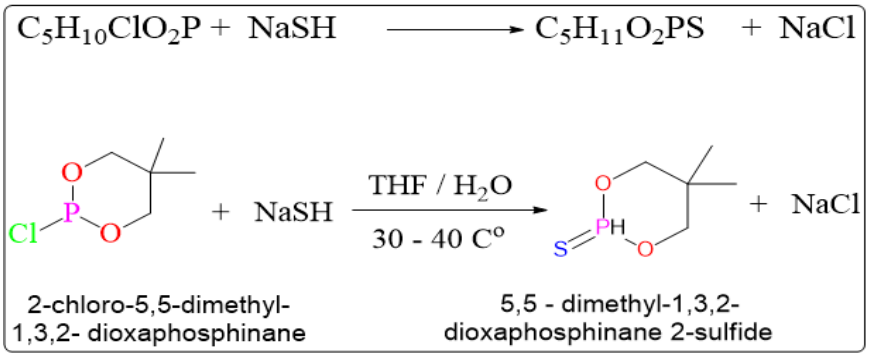


الشكل (1) تحضير **potassium dimethyldithiocarbamate**

ثانياً : تحضير 5,5 - dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-sulfide (DMDPS)

في دورق سعته 100 ml يتم اذابة (1 ,g 0.00593 mol , 5.933 mmol) من 2- Chloro-5,5-Dimethyl-1,3,2-DioxaPhosphinane (0.00593 mol) في 60 ml من THF وفي دورق اخر يتم اذابة Sodium hydrosulfide (NaSH) من, 0.332 g) في الماء المقطر وثم نضيف محلول NaSH الى الدورق الأول تدريجيا (خلال 7-10 دقائق) ونحرك المزيج لمدة 2 – 4 ساعات عند درجة حرارة 30 – 40 °C [29] وبعد انتهاء التفاعل يتكون راسب ابيض هو NaCl نغسله بقليل من THF وبعدها يتم الفصل اما بالترشيح او قمع الفصل وثم نجفف الطبقة العضوية بواسطة $MgSO_4$ للتخلص من (THF + H_2O) ومن ثم نرشح المحلول ويتكون سائل زيتي عديم اللون وهو المركب 5,5 - dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-sulfide كما هو مبين في الشكل (2)

وان سبب استعمال THF هو اذا وضعنا المركب مباشرة سيكون النيوكليوفيل مركز جدًا و احتمال يحصل تفاعل جانبي أو تحلل وان THF يخفّف الوسط ويمنع ارتفاع حرارة موضعي (localized overheating) أثناء الإضافة. و سهولة التحريك والفصل الناتج NaCl يترسّب كراسب أبيض سهل فصلُه بالترشيح. بدون مذيب، الفصل والتنقية أصعب .

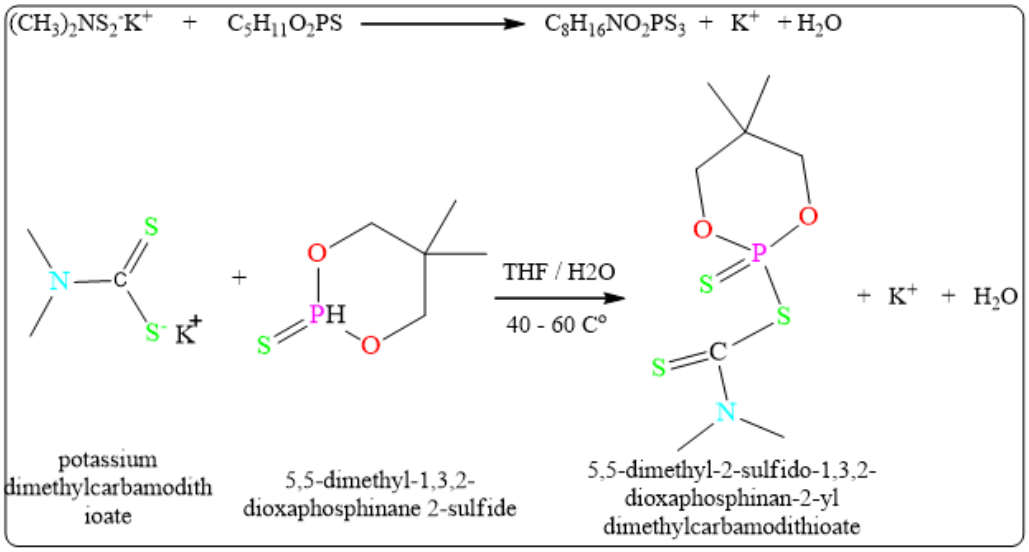


الشكل (2) تحضير 5,5 - dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-sulfide (DMDPS)

ثالثاً : تحضير الليكاند

5,5- dimethyl-2-sulfido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl dimethylcarbamodithioate (DMDPS–DTC)

حضر هذا الليكاند بإضافة (0.00593 mol , 0.944 g) من potassium dimethyldithiocarbamate المذاب في THF الى 5,5 - dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-sulfide تدريجيا أي إضافة (الصلب على السائل) لأنه يوفر تحكماً أفضل في الخلط والحرارة، نحرك المزيج بدرجة حرارة 40 – 60 °C لمدة (4 – 6 ساعات) [30] وبعد انتهاء التفاعل تكون راسب اصفر فاتح تم غسل الراسب بمذيب THF والماء لإزالة K^+ المتكون اما H^+ فيخرج بشكل H_2O كما في الشكل (3)



الشكل (3) تحضير الليكاند 5,5- dimethyl-2-sulfido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl dimethylcarbamodithioate DMDPS–DTC

تحضير المعقدات

أولا تحضير المعقد $[pd\{S_2CN(CH_3)_2P(S)(OCH_2)C(CH_3)_2\}_2Cl_2]$

تم تحضير هذا المعقد بنسبة [2:1] فلز : ليكاند وذلك بإضافة (0.00282 mol , 0.5 g) من $PdCl_2$ في بيكر سعة 100 مل ثم بعدها نضيف 10-15 مل من الماء المقطر وأيضا نضيف 5-7 قطرات من *HCl* ثم نسخن المحلول في حمام مائي مع التحريك المستمر حتى يتكون لون اصفر – برتقالي , وفي دورق اخر اذب *(0.00564 mol , 1.61 g)* من الليكاند *5,5- dimethyl-2-sulfido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl dimethylcarbamodithioate* ثم اضف اليه 20 مل من الايثانول وحرك حتى يذوب بشكل تام , اضف محلول الليكاند الى الفلز ونستمر بالتحريك لمدة 5 دقائق وبعدها نسخن الخليط عند درجة حرارة 50 – 55 °C لمدة 3-4 ساعات باستعمال المكثف , سنلاحظ تغير اللون الى اصفر داكن , نضع البيكر في حمام ثلجي لزيادة تكون الراسب ثم نُرشح الناتج باستعمال قمع بوخنر ثم نغسل الراسب بـ *5 ml* من الايثانول البارد , وأخيرا نجفف الراسب في الفرن عند درجة حرارة 40 – 50 °C

$$PdCl_2 + 2L \rightarrow [PdL_2Cl_2]$$

ثانيا : تحضير المعقد $[pt\{S_2CN(CH_3)_2P(S)(OCH_2)C(CH_3)_2\}_2Cl_2]$

حضر هذا المعقد بنفس طريقة تحضير معقد البلاديوم الا ان معقد البلاتين يحتاج وقت أطول للتفاعل من 5 -6 ساعات وذلك بتفاعل (0.00181 mol , 0.5 g) من $PtCl_2$ مع *(0.00376 mol , 1.07 g)* من الليكاند

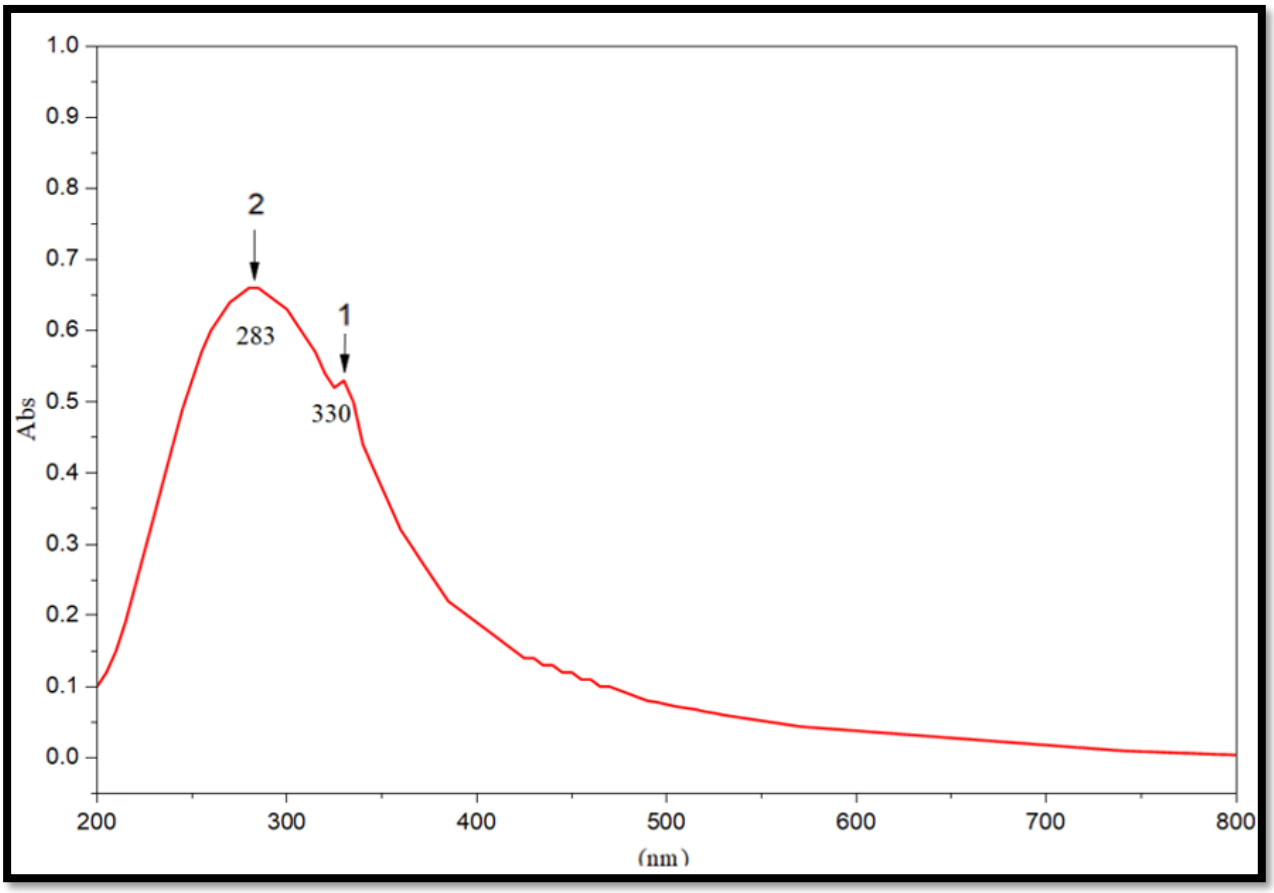
$$PtCl_2 + 2L \rightarrow [PtL_2Cl_2]$$

النتائج والمناقشة

أولا - تشخيص الليكاندات المحضرة

1- طيف الاشعة فوق البنفسجية

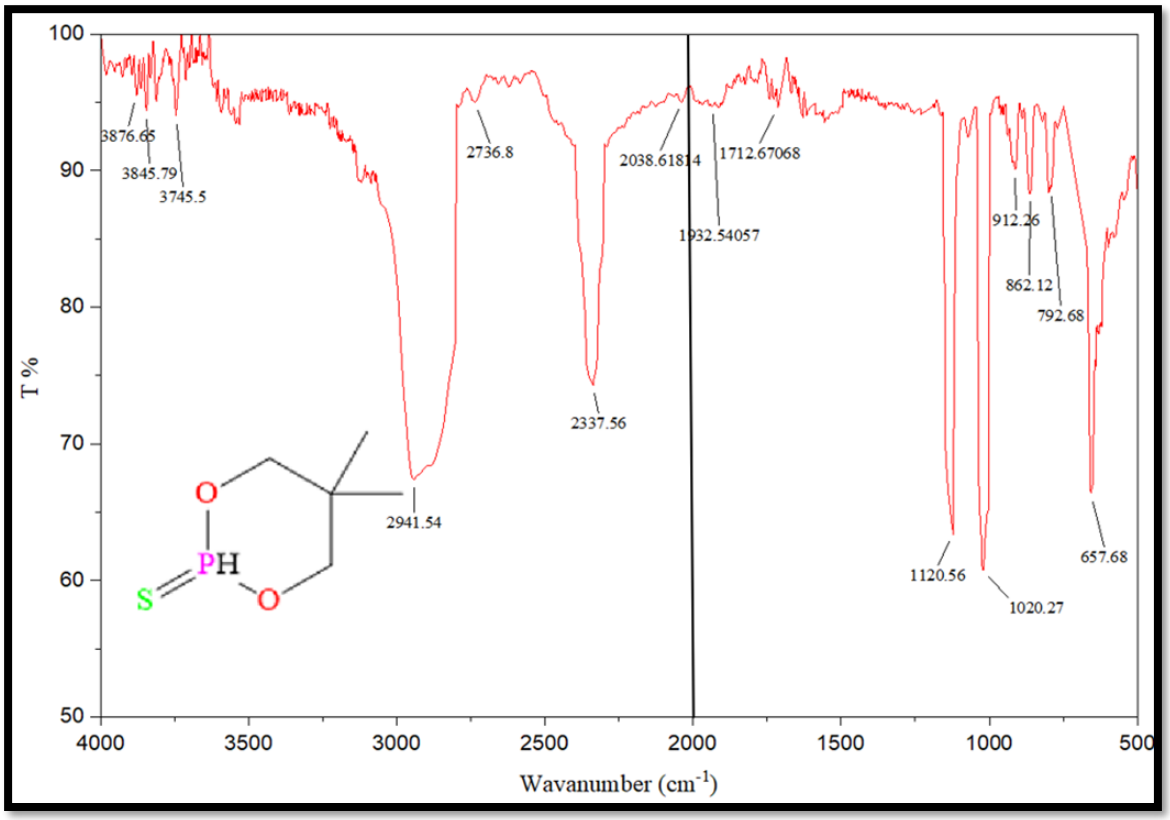
من خلال الشكل (4) اظهر الليكاند حزمتي امتصاص عند 283 nm تعود للانتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ و 330 nm تعود للانتقال $n \rightarrow \pi^*$ [31] .



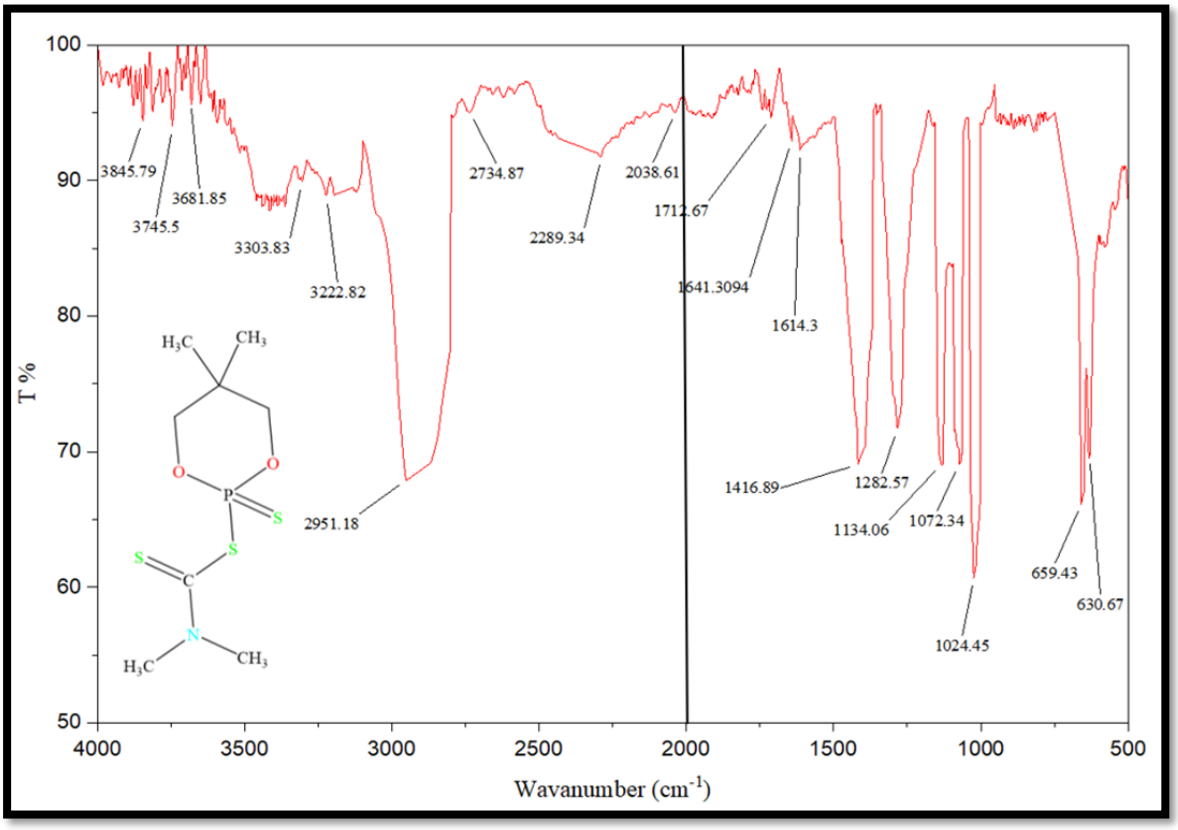
الشكل (4) طيف الاشعة فوق بنفسجة لليكاند DMDPS–DTC

2 - طيف اشعة تحت الحمراء IR

الشكل (5) للمركب DMDPS تظهر الحزمة $2941\ cm^{-1}$ تمثل اهتزازات C–H الأليفاتية والحزمة $2337\ cm^{-1}$ تعود لـ P–H وقد ظهرت حزمة عند $657\ cm^{-1}$ وهي تمثل **P=S** ق وهي قيمة مهمة ومميزة جدًا للمركب وبقية الحزم المهمة موضحه في الجدول (4) اما الشكل (6) يعود لليكاند DMDPS–DTC حيث تظهر حزمة ν(C–H) الأليفاتية عند $2951\ cm^{-1}$ تعود إلى مجاميع CH_3 وCH_2، وحزمة ν(C–N) عند $1416\ cm^{-1}$ التي تعكس الطابع الجزئي للرابطة المزدوجة نتيجة الرنين بين N وC=S، وحزمة ν(C⋯S) عند $1134\ cm^{-1}$ الدالة على مجموعة الـ dithiocarbamate، وحزمة ν(P–O–C) عند $1072\ cm^{-1}$، فضلاً عن حزمتين مميزتين عند $659\ cm^{-1}$ و$630\ cm^{-1}$ تُعزيان إلى ν(P=S) وν(P–S) على التوالي [32,33].



الشكل (5) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب DMDPS



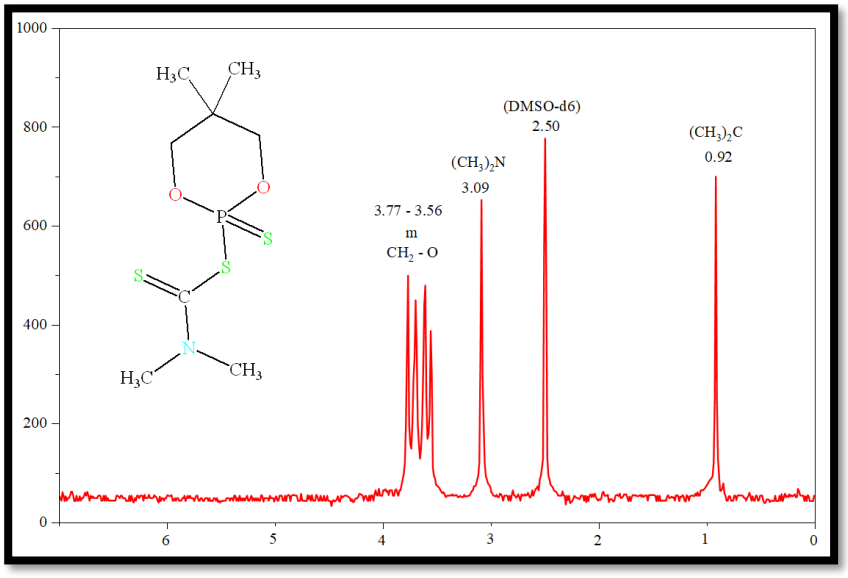
الشكل (6) طيف الاشعة تحت الحمراء لليكاند DMDPS–DTC

الجدول (4) نتائج أطياف الأشعة تحت الحمراء لليكندات المحضرة

v C-H *Aliph*	v P-H	*v C-N*	*v C-O*	*v C-S*	*v C=S*	*v P-O-C*	*v P=S*	*v P-S*	Ligand	No.
2941	2337	-	1120	-	-	1020	657	-	DMDPS	1
2951	-	1416	1072	1134	1282	1024	659	630	DMDPS–DTC	2

3- طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H.NMR لليكاند DMDPS–DTC

أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H NMR) لليكاند (DMDPS–DTC) المُسجَّل في المذيب DMSO-d_6 المعوَّض بالديتيريوم، الشكل (7)، جملةً من الإشارات المميزة المتوافقة مع البنية الجزيئية المقترحة. إذ أعطت مجموعتا الميثيل المرتبطتان بكربون C-5 الرباعي في حلقة 1,3,2-ثنائي أوكسافوسفوريانان إشارةً أحادية حادة عند δH = 0.92 ppm تقابل ستة بروتونات متكافئة (6H) ، ويُعزى ظهورها مفردةً إلى غياب أي بروتون جار قابل للاقتران نظراً لطبيعة الكربون الرباعي [34]. وفي المجال نفسه من الإشارات الأحادية، ظهرت إشارة عند δH = 3.09 ppm تُنسب إلى مجموعتَي الميثيل المرتبطتين بنيتروجين الثيوكاربامات $N(CH_3)_2$ وتقابل (6H) ، وتُفسَّر إزاحتها نحو المجالات الأدنى بالتأثير السحبي للنيتروجين المجاور لمجموعة الثيوكاربونيل (C=S) .[35] أما بروتونات الميثيلين (–CH_2–O–) المكوِّنة للحلقة الفوسفورية فقد أسفرت عن إشارة متعددة (multiplet) في المجال δH = 3.77–3.56 ppm تقابل (4H) ، ويعكس تعددها الاقترانَ غير المكافئ الناجم عن عدم تماثل البيئة الكيميائية داخل الحلقة، إضافةً إلى الاقتران مع ذرة الفوسفور-31 عبر الرابطة ^{3}J P–H) [36] . وأخيراً، تعود الإشارة عند δH = 2.50 ppm إلى بروتيوم [37] .

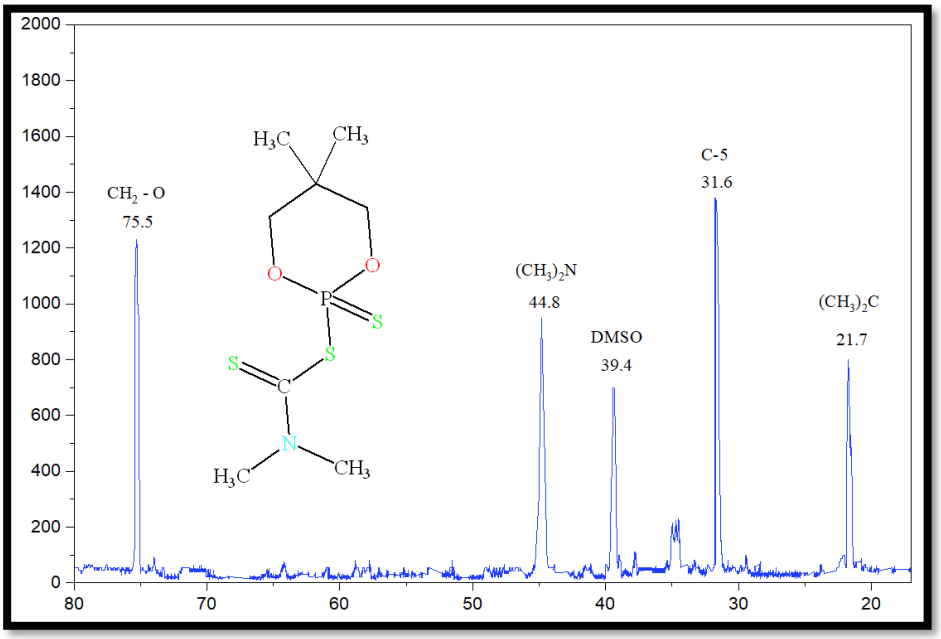


الشكل (7) طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H.NMR لليكاند DMDPS–DTC

4- طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C NMR لليكاند DMDPS–DTC

أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي لنواة الكربون-13 (^{13}C NMR) لليكاند DMDPS–DTC المُسجَّل في المذيب DMSO-d_6 ، الشكل (8)، جملةً من الإشارات المتوافقة مع البنية الجزيئية المقترحة. إذ ظهرت إشارة عند δC = 75.5 ppm تُنسب إلى كربونات المجموعات الميثيلينية (–CH_2–O–) في حلقة 1,3,2-ثنائي أوكسافوسفوريانان، ويُعزى موقعها في المجال الأدنى إلى التأثير السحبي القوي لذرتَي الأوكسجين المرتبطتين بهذه الكربونات [38]. وأسفرت إشارة عند δC = 44.8 ppm عن كربونات الميثيل المرتبطة بنيتروجين الثيوكاربامات $N(CH_3)_2$ ، وتُفسَّر إزاحتها بالتأثير الإلكتروني المشترك لذرة النيتروجين ومجموعة الثيوكاربونيل(C=S) [39] ، فيما تعود الإشارة عند δC = 39.4

ppmإلى المذيب DMSO-d_6 . أما أعلى إشارة شدةً في الطيف عند δC = 31.6 ppm فتُنسب إلى كربون C-5 الرباعي في الحلقة الفوسفورية، في حين أعطت مجموعتا الميثيل $(CH_3)_2C$ المرتبطتان به إشارةً في المجالات العليا عند δC = 21.7 ppm تُؤكّد طبيعتها الألكيلية الخالصة لم تظهر إشارة كربون الثيوكاربونيل (C=S) في الطيف المُسجَّل، وهو أمر شائع الملاحظة في مركبات الثيوكاربامات نظراً لضعف شدة هذه الإشارة الناجم عن الاسترخاء الطولي البطيء لكربونات الثيوكاربونيل الرباعية, ويتوافق مجموع الإشارات الكربونية المرصودة مع التماثل الجزيئي المتوقع للركيزة، مما يُشكّل دليلاً طيفياً دامغاً على صحة البنية المقترحة.



الشكل (8) طيف الرنين النووي المغناطيسي C NMR13 لليكاند DMDPS–DTC

ثانيا - تشخيص المعقدات المحضرة

1- التوصيلية الكهربائية

الهدف من قياس التوصيلية الكهربائية هو تحديد الصيغة الأيونية للمعقد سواء في المحلول أو الحالة الصلبة. وفي هذه الدراسة، تم قياس التوصيلية الكهربائية للمعقدات المحضرة بتركيز (10^{-3} مولاري) باستخدام مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) وعند درجة حرارة ثابتة قدرها (25°م). وكما هو موضح في الجدول (5)، أظهرت النتائج أن جميع المعقدات تتصرف مثل المركبات المتعادلة (غير إلكتروليتية)، وذلك لافتقادها لأي صفات أيونية. وهذا يدل على عدم وجود أيونات الكلور خارج كرة التناسق كأيونات مرافقة للأيون المركزي [40]. تتوافق النتائج التي تم الحصول عليها بشكل جيد مع الصيغ الجزيئية والفراغية المقترحة للمعقدات المحضرة.

جدول (5): قيم التوصيلية الكهربائية المولارية (سم² أوم⁻¹ مول⁻¹) عند التركيز (10^{-3} M) ودرجة حرارة (25°م) للمعقدات المحضرة في مذيب DMSO

رقم المعقد	الصيغة	Λ_M
1	$[pdL_2Cl_2]$	1.35
2	$[PtL_2Cl_2]$	1.8

2- التحليل الدقيق للعناصر

شخصت المعقدات بواسطة التحليل الدقيق للعناصر كما هو موضح في الجدول (6)

الجدول (6) نتائج التحليل الدقيق للعناصر والصفات الفيزيائية للمعقدات المحضرة

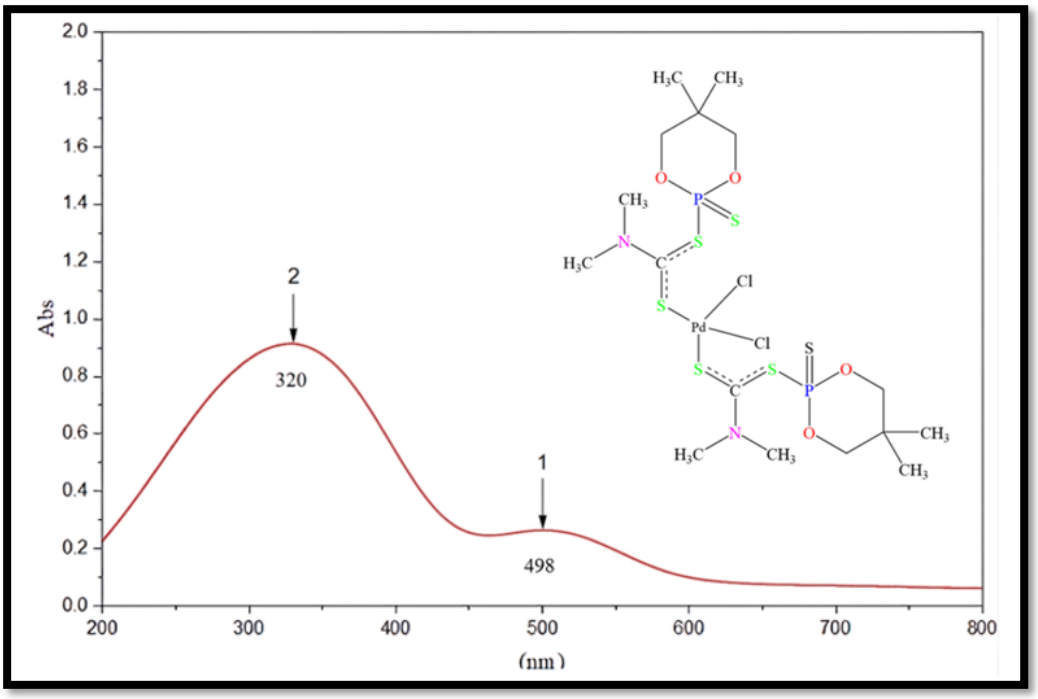
No.	Molecular formula	Color	Yield %	M.P°C	Element & Metal analysis found (Calc) %				
					C	H	N	S	M
1	$[pdL_2Cl_2]$	اصفر	87	°C 210-200	25.69 (25.86)	4.31 (4.82)	3.74 (3.98)	25.71 (26.03)	14.23 (14.56)
2	$[PtL_2Cl_2]$	اصفر فاتح	92	°C 240-235	22.97 (23.11)	3.85 (4.06)	3.35 (3.64)	22.99 (23.27)	23.3 (23.48)

3- طيف الاشعة فوق البنفسجية

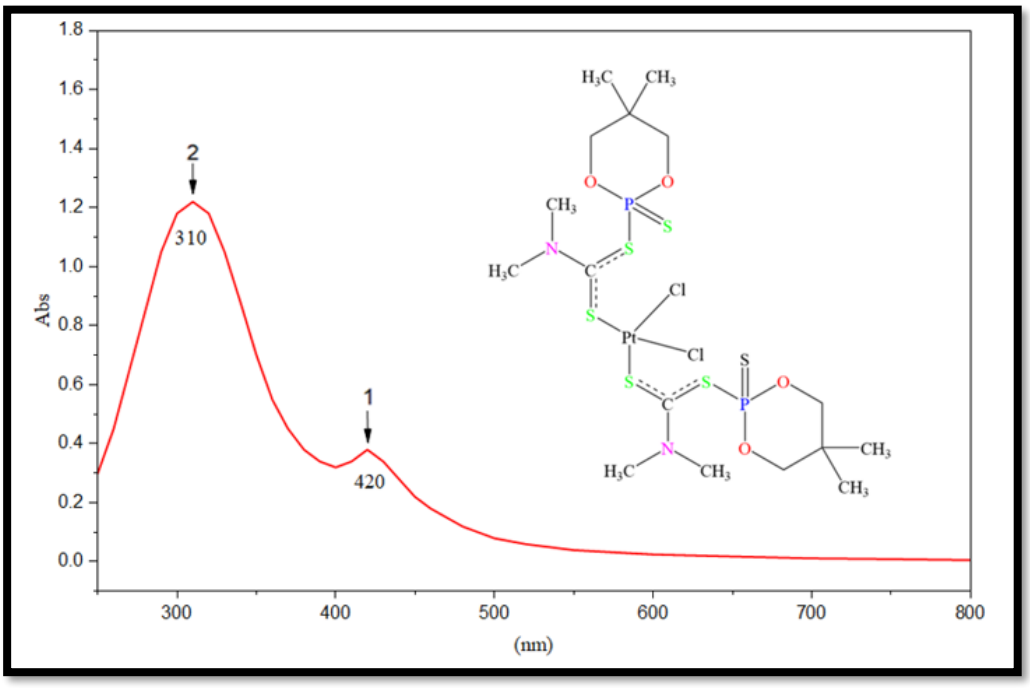
من الجدول (7) واطياف المعقدات يُظهر طيف معقد $[PdL_2Cl_2]$ الشكل (9) حزمتين: عند 320 nm تُعزى إلى انتقال LMCT من نوع $S\rightarrow Pd^{2+}$، وعند 498 nm تُعزى إلى انتقال d-d لأيون Pd^{2+} ذي التهيئة d^8 والهندسة المربعة المستوية. لاحظ انزياحاً أحمر (bathochromic shift)مقارنةً بالليكاند الحر، مما يدل على ارتباط الليكاند عبر ذرة الكبريت . ويُظهر طيف معقد $[PtL_2Cl_2]$ الشكل (10) حزمتين مشابهتين: عند 310 nm ($S\rightarrow Pt^{2+}$) وعند 420 nm (d-d)، وهو ما يتوافق مع بيانات معقدات Pt(II) [41]

الجدول (7) الاطوال الموجية وانواعها للمعقدات المحضرة

No.	Complexes	λ (nm)	Transition Type
1	$[pdL_2Cl_2]$	$d-d$	498 nm
		$S \rightarrow Pd^{2+}$	320 nm
2	$[PtL_2Cl_2]$	$d-d$	420 nm
		$S \rightarrow Pt^{2+}$	310 nm



الشكل (9) طيف الاشعة فوق البنفسجة للمعقد $[Pd(L)_2Cl_2]$



الشكل (10) طيف الاشعة فوق البنفسجة للمعقد $[Pt(L)_2Cl_2]$

4- طيف اشعة تحت الحمراء IR

أولا : المعقد $[PdL_2Cl_2]$

يُظهر طيف IR لمعقد $[PdL_2Cl_2]$ الشكل (11) والجدول (8) تغيّرات جوهرية مقارنةً بالليكاند الحر. فقد انزاحت حزمة ν(C–H) الأليفاتية من cm^{-1} (2951 إلى 2899)، مما يعكس التغيّر في البيئة الإلكترونية لمجاميع CH_3 وCH_2 المجاورة لذرات S المرتبطة بالفلز . وتُعدّ حزمة ν(C–N) من أهم الأدلة على التناسق، إذ انزاحت من cm^{-1} (1416 إلى 1399) ففي الليكاند الحر يوجد رنين (N–C=S ↔ N=C–S⁻)، فعند ارتباط S بـ Pd^{+2} تُسحب إلكترونات S نحو الفلز فيضعف طابع N=C المزدوج وينخفض تردده، وهذا الانزياح هو الدليل الكلاسيكي على أن التناسق جرى عبر S وليس N. وبالمثل انزاحت ν $C \underline{...} S$ من cm^{-1} (1134 إلى 1130) دلالةً على إضعاف رابطة C–S بسبب انتقال إلكتروناتها نحو Pd^{+2}. في المقابل بقيت ν(P–O–C) شبه ثابتة عند 1070 cm^{-1}، مما يؤكد أن مجموعة P–O–C لم تشارك في التناسق. وتنزاح حزمة ν(P=S) من cm^{-1} (659 إلى 647)، وهو دليل بالغ الأهمية يُثبت أن كبريت مجموعة P=S يمثّل ثنائي السن لليكاند المرتبط بـ Pd^{+2}، إذ لو لم يشارك في التناسق لما تأثر موضع هذه الحزمة. أما الدليلان الأقطع على تكوين المعقد فهما الحزمتان الجديدتان الغائبتان كلياً في الليكاند الحر: ν(Pd–Cl) عند cm^{-1} 463 التي تُثبت ارتباط Cl^- بـ Pd^{+2} ضمن الكرة التناسقية الداخلية، و ν(Pd–S) عند cm^{-1} 418 الدليل المباشر على تكوّن الرابطة Pd–S. وتؤكد هذه الأدلة مجتمعةً أن L يعمل كليكاند ثنائي السن يرتبط بـ Pd^{+2} عبر ذرتي كبريت مُشكِّلاً حلقة خمسية التناسق، وأن أيوني Cl^- يُكملان العدد التناسقي الرباعي بهندسة مربعة مستوية [42,43].

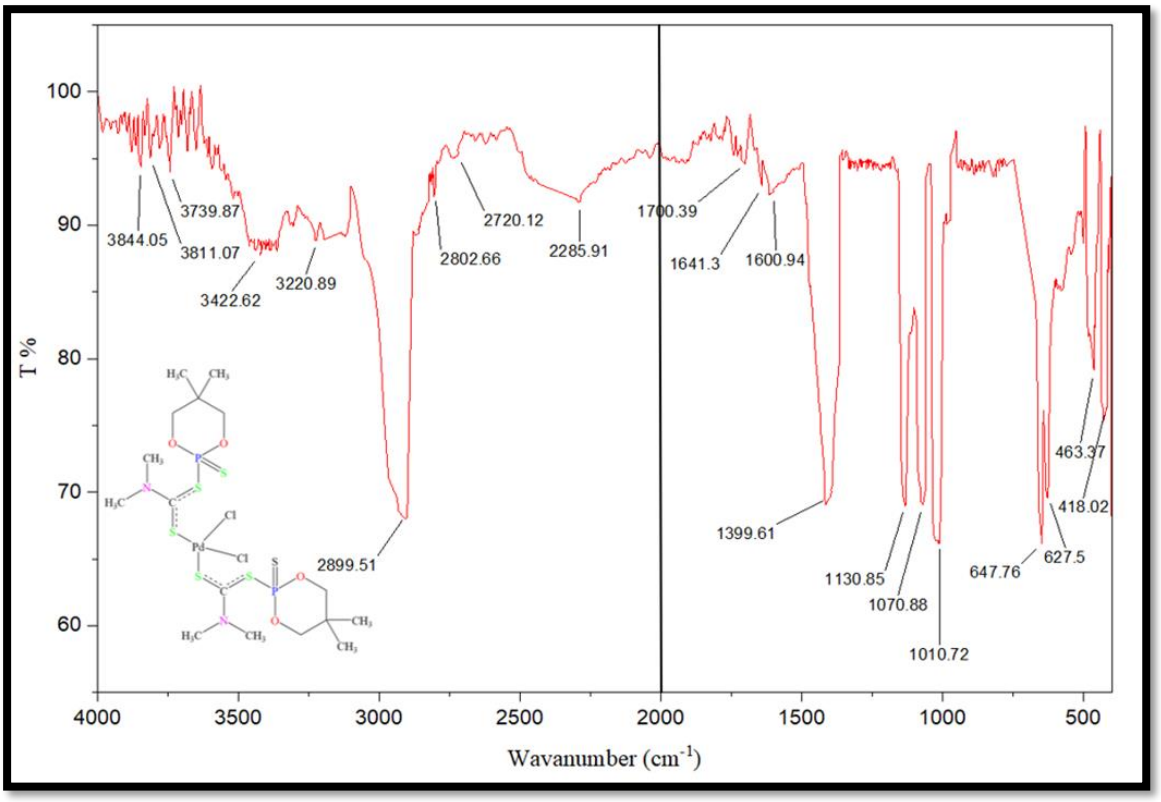
ثانيا : المعقد $[PtL_2Cl_2]$

أظهر طيف FT-IR لمعقد $[PtL_2Cl_2]$ الشكل (12) والجدول (8) تحولات طيفية واضحة عند مقارنته بالليكاند الحر، تكشف عن طبيعة التناسق وآليته.

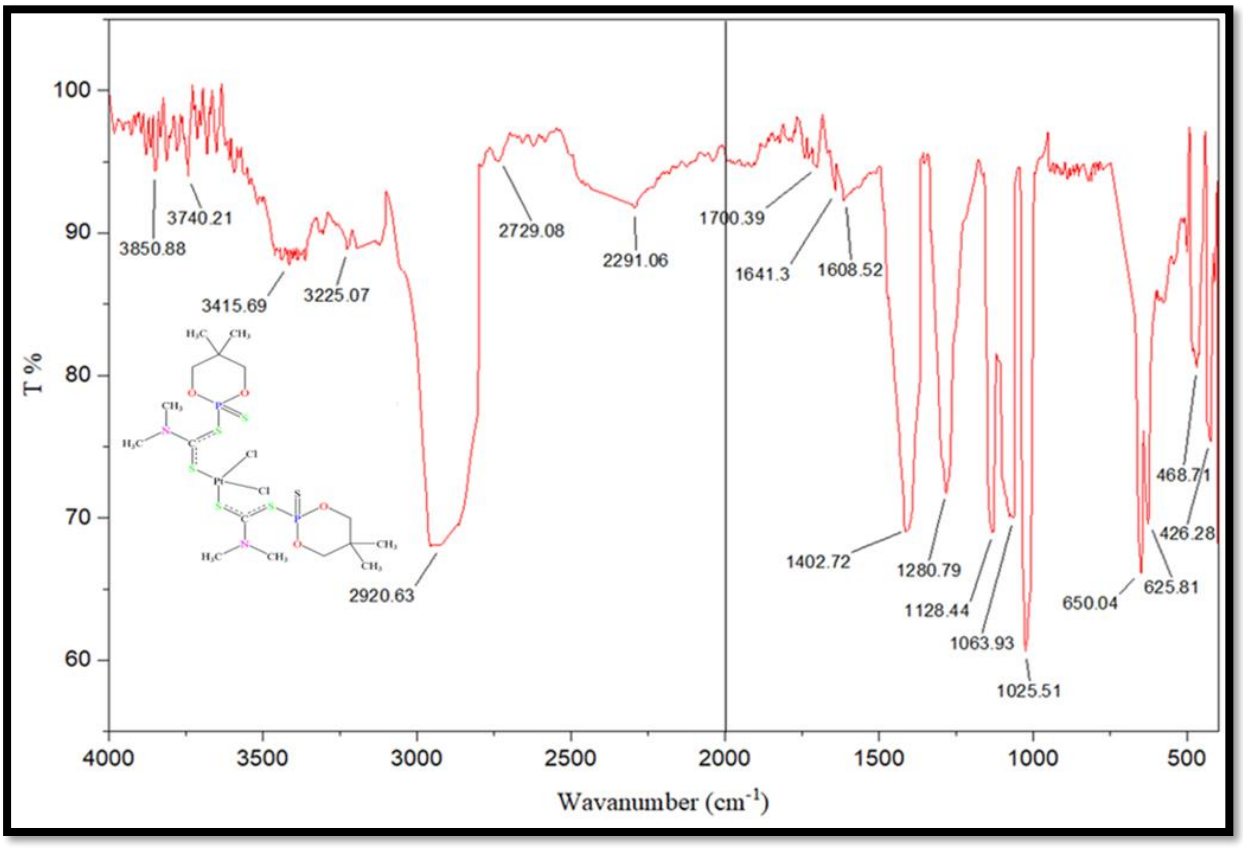
تنزاح حزمة ν(C–H) الأليفاتية من 2951 إلى 2920 cm^{-1} ، وتنزاح حزمة ν(C–N) من 1416 إلى 1402 cm^{-1} ، وهو ما يُعزى إلى إضعاف الطابع الازدواجي لرابطة N=C نتيجة سحب الكثافة الإلكترونية من ذرة S نحو Pt^{2+} ، وهذا الانزياح دليل كلاسيكي على أن التناسق يجري عبر S لا N , كذلك تنزاح حزمة νC⋯S من 1134 إلى 1128 cm^{-1} ، مما يؤكد إضعاف رابطة C–S بفعل التناسق . في المقابل، تبقى حزمتا ν(C–O) عند 1063 cm^{-1} و ν(P–O–C)عند 1025 cm^{-1} شبه ثابتتين، مما ينفي مشاركة وحدة P–O–C في التنسيق.[44]

وتُمثّل انزياحا ν(P=S) من 659 إلى 650 cm^{-1} و ν(P–S)من 630 إلى 625 cm^{-1} دليلاً على مشاركة كبريت مجموعة P=S في الارتباط بـ Pt^{2+} [2] . أما الحزمتان الجديدتان ν(Pt–Cl) عند 468 cm^{-1} و ν(Pt–S)عند 426 cm^{-1} فهما الدليل المباشر على تكوّن الرابطتين Pt–Cl و Pt–Sضمن الكرة التناسقية الداخلية [45] .

تؤكد هذه الشواهد مجتمعةً أن L ليكاند ثنائي السن يرتبط بـ Pt^{2+} عبر ذرتَي كبريت، وأن أيوني Cl^- يُكملان العدد التناسقي الرباعي بهندسة مربعة مستوية .



الشكل (11) طيف اشعة تحت الحمراء IR للمعقد $[PdL_2Cl_2]$



الشكل (12) طيف اشعة تحت الحمراء IR للمعقد $[PtL_2Cl_2]$

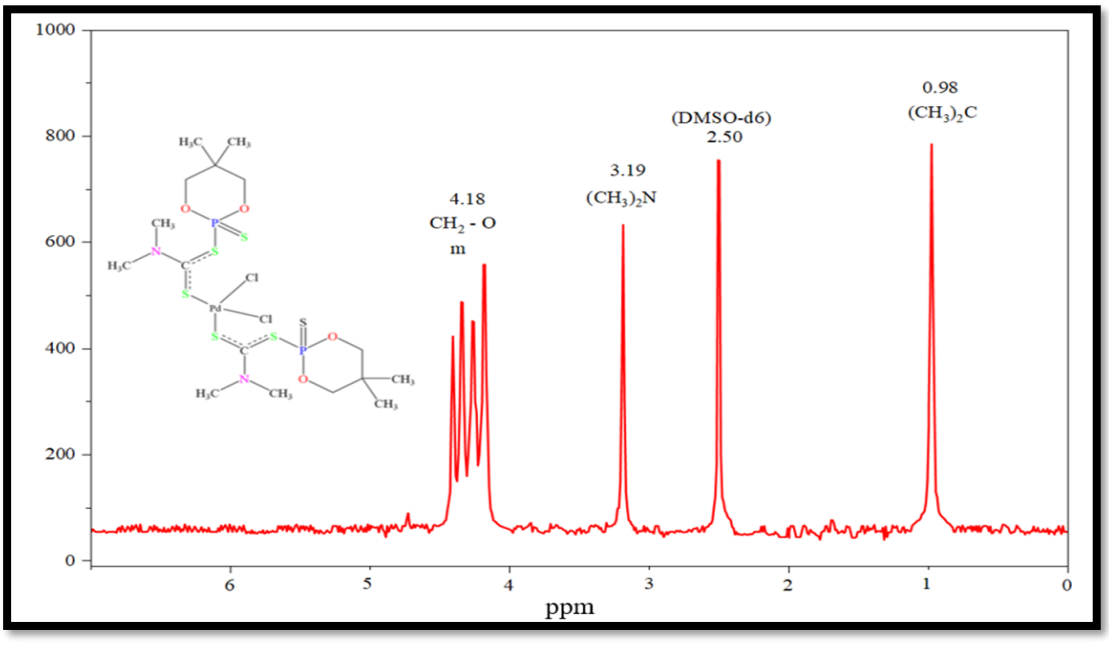
الجدول (8) نتائج أطياف الأشعة تحت الحمراء لليكند والمعقدات المحضرة

الحزمة	الليكاند(L)	$[PdL_2Cl_2]$	$[PtL_2Cl_2]$
v(C–H)	2951	2899	2920
v(C–N)	1416	1399	1402
v(C–O)	1072	1070	1063
v $C\underline{...}S$	1134	1130	1128
v(P–O–C)	1024	1010	1025
v(P=S)	659	647	650
v(P–S)	630	627	625
v(M–Cl)	—	463	468
v(M–S)	—	418	426

5- طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H.NMR للمعقدات

أولا : المعقد $[PdL_2Cl_2]$

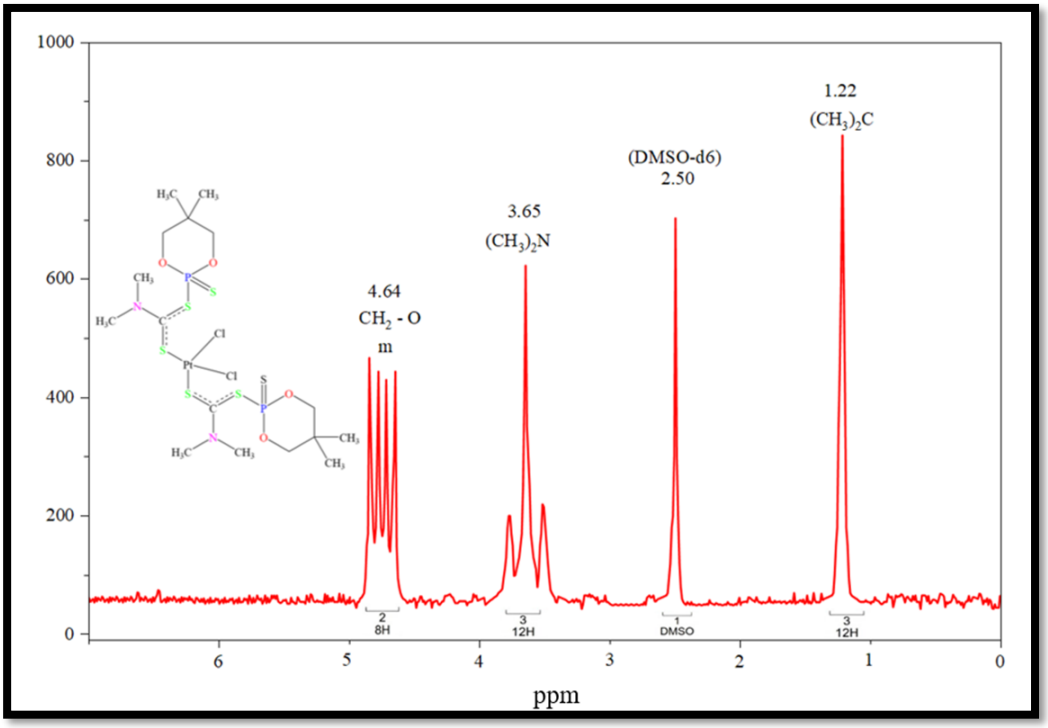
"أظهر طيف ^{1}H.NMR للمعقد المذاب في DMSO-d6 المعوض بالديتيريوم الشكل (13)، إشارة أحادية عند الموقع δH=0.98 ppm يشير التكامل إلى أنها تقابل اثني عشر بروتوناً لمجموعات المثيل المرتبطة بالحلقة [-$(CH_3)_2$C] [46] ، وإشارة أحادية عند الموقع δH=3.19 ppmيشير التكامل إلى أنها تقابل اثني عشر بروتوناً لمجموعات المثيل المرتبطة بالنيتروجين [-$(CH_3)_2$N] [47] ، بينما أعطى الطيف إشارة متعددة (m) عند الموقع δH=4.18 ppm أُعزيت من خلال التكامل والإزاحة الكيميائية إلى بروتونات مجموعة الميثيلين المرتبطة بالأكسجين (-CH_2-O-)والتي تقابل ثمانية بروتونات [46]، استُنتج ذلك من خلال التكامل وقيمة الإزاحة الكيميائية لهذه الإشارات".



الشكل (13) طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H.NMR للمعقد $[PdL_2Cl_2]$

ثانيا : المعقد $[PtL_2Cl_2]$

أظهر طيف H.NMR¹ للمعقد المذاب في DMSO-d6 المعوض بالديتيريوم الشكل (14)، إشارة أحادية عند الموقع δH=1.22 ppm يشير التكامل إلى أنها تقابل اثني عشر بروتوناً لمجموعات المثيل المرتبطة بالحلقة [-(CH₃)₂C] [48] ، وإشارة عند الموقع δH=3.65 ppm يشير التكامل إلى أنها تقابل اثني عشر بروتوناً لمجموعات المثيل المرتبطة بالنيتروجين [-(CH₃)₂N] [49] ، بينما أعطى الطيف إشارة متعددة (m) عند الموقع δH=4.64 ppm أُعزيت من خلال التكامل والإزاحة الكيميائية إلى بروتونات مجموعة الميثيلين المرتبطة بالأكسجين (--CH₂-O) والتي تقابل ثمانية بروتونات [48]، استُنتج ذلك من خلال التكامل وقيمة الإزاحة الكيميائية لهذه الإشارات.



الشكل (14) طيف الرنين النووي المغناطيسي H.NMR1 للمعقد $[PtL_2Cl_2]$

6- الخصائص المغناطيسية والهندسة الجزيئية للمعقدات

تم قياس العزم المغناطيسي الفعّال (μeff) للمعقدات الأربعة بطريقة Gouy عند درجة حرارة الغرفة، وقد أسفرت القياسات عن القيم الواردة في الجدول (9) ، وهي قيم منخفضة جداً تقع في نطاق 0.43–0.84 BM لجميع المعقدات، مما يدل دلالةً قاطعة على الطابع الديامغناطيسي لهذه المركبات وغياب الإلكترونات غير المزدوجة فعلياً.

يُظهر معقد $[PdL_2Cl_2]$ قيمةμeff = 0.13 BM ، وهي قريبة جداً من الصفر المتوقع نظرياً للمركبات الديامغناطيسية. إذ إن أيون Pd^{2+} ذا التهيئة الإلكترونية d^8 يُفضي حتماً إلى الهندسة المربعة المستوية التي تتميز بازدواج كامل لإلكترونات d وانعدام الإلكترونات غير المزدوجة، وتُعزى القيمة الصغيرة غير الصفرية إلى المساهمة الثانوية لعزم المدار (orbital contribution) التي تُلاحَظ عادةً في مركبات [50,51] .
وبالمثل يُسجّل معقد $[PtL_2Cl_2]$ قيمة μeff = 0.18 BM تعكس الطابع الديامغناطيسي لأيون Pt^{2+} (d^8) في بيئة المربعة المستوية، وتكون قيمة العزم في مركبات Pt(II) أعلى قليلاً من نظيراتها في Pd(II) نتيجة التأثيرات النسبية (relativistic effects) الأكبر التي يعانيها البلاتين كعنصر ثقيل، مما يُعزز مساهمة عزم المدار في القيمة الكلية المقاسة.[52]

الجدول (9) قيم القابلية المغناطيسية والعزم المغناطيسي الفعّال للمعقدات المحضرة

No.	Complexes	$x_g\ (c.g.s)$	x_M	x_D	x_A	μeff
1	$[pdCl_2L_2]$	0.01×10^{-6} cm^3/g	0.071×10^{-4} cm^3/mol	-0.70×10^{-4} cm^3/mol	0.771×10^{-4} cm^3/mol	0.13 (B. M)
2	$[PtCl_2L_2]$	0.12×10^{-6} cm^3/g	0.136×10^{-4} cm^3/mol	-1.00×10^{-4} cm^3/mol	1.136×10^{-4} cm^3/mol	0.18 (B. M)

ثالثاً: الدراسة البيولوجية ـــ النشاط المضاد للأورام

1 -مقدمة نظرية

تحتل معقدات البلاتين(II) والبلاديوم(II) مكانةً محوريةً في الكيمياء الصيدلانية التناسقية منذ اكتشاف النشاط المضاد للأورام في Cisplatin عام 1965 [53]. ويُعدّ Cisplatin النموذج الذهبي لأدوية السرطان المعتمدة على الفلزات، إذ يرتبط بـ DNA عبر N7 من الغوانين مُشكِّلاً تشابكات داخل السلسلة تمنع النسخ والتضاعف وتحرّض الأبوبتوسيس. وتشترك معقدات الثيوكاربامات ذات الفوسفور في هذه الآلية مع إضافة ميزة اختراق الغشاء الخلوي الأفضل بفضل قطبيتها المتوازنة [54,55]. وتستدعي الهندسة المربعة المستوية المؤكدة لمعقدَي $[PdL_2Cl_2]$ و$[PtL_2Cl_2]$ — والتي توفر موقعَي تبادل ليكاند متاحَين— دراسةَ إمكانية تفاعلهما مع الحمض النووي وإحداث موت الخلايا السرطانية [56].

2 -منهجية اختبارMTT Assay

أ- المبدأ الكيميائي والبيوكيميائي

يقوم اختبار MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) على قياس نشاط ديهيدروجينيز الميتوكوندريا في الخلايا الحية. تحوّل هذه الإنزيمات صبغةَ MTT الصفراء الذائبة إلى بلورات فورمازان أرجوانية غير ذائبة؛ فكلما زاد عدد الخلايا الحية الأيضية زادت كمية الفورمازان وزادت الكثافة الضوئية عند nm570 ، مما يتيح حساب نسبة البقاء الخلوي بدقة عالية.[57]

ب- خطوط الخلايا المستخدمة

- MCF-7 (سرطان الثدي البشري +ER) النموذج الأكثر استخداماً لتقييم أدوية السرطان الهرمونية والكيميائية، يُعبِّر عن مستقبلات الإستروجين ويتكاثر ببطء.
- A549(سرطان الرئة البشري ـــ خلايا غدية): نموذج لسرطان الرئة غير ذي الخلايا الصغيرة(NSCLC) ، الأكثر شيوعاً وصعوبةً في العلاج.
- HCT-116 (سرطان القولون البشري متحوِّر KRAS) نموذج لدراسة مقاومة الأدوية في سرطانات الجهاز الهضمي.
- WI-38(خلايا رئة طبيعية بشرية): تُستخدم لتقييم سمية المركبات على الخلايا الطبيعية وحساب مؤشر الانتقائية.SI

ج- البروتوكول التجريبي المفصَّل

زرع الخلايا: تُزرع الخلايا بكثافة $10^3 \times 5$خلية/بئر في ألواح 96 well-باستعمال وسط DMEM المدعّم بـ 10 % FBS و1% Pen-Strep، ثم تُحضن عند 37 °C وبوجود 5 % CO_2لمدة 24 ساعة .

تحضير المركبات: تُذاب المعقدات والليكاند في DMSO نقي، ثم تُخفف باستعمال وسط الزراعة للحصول على التراكيز: 6.25، 12.5، 25، 50، و100µM ، مع الحفاظ على النسبة النهائية لـ DMSO أقل من أو تساوي 0.1%
المعالجة والحضانة: تُضاف محاليل المركبات إلى الخلايا وتُحضن لمدة 48 ساعة. وتشمل مجموعات السيطرة :

خلايا غير معالجة (تمثل % 100 من حيوية الخلايا) .

خلايا معالجة بـ % 0.1 DMSO كمذيب .

عقار Cisplatin كمقارنة قياسية .

إضافة كاشف:MTT يُضاف 20 µl من محلول MTT بتركيز 5 mg/ml المحضر في PBS إلى كل بئر، ثم تُحضن الألواح لمدة 4 ساعات في الظلام عند 37 °C .

إذابة بلورات الفورمازان: يُزال الوسط الزرعي بحذر، ثم يُضاف 150 µl من DMSO إلى كل بئر مع التحريك لمدة 15 دقيقة باستعمال هزاز لوحي لإذابة بلورات الفورمازان .

قراءة الامتصاصية: تُقاس الامتصاصية باستعمال جهاز Microplate Reader عند طول موجي 570 nm مع استخدام 630 nm كمرجع .

الحسابات :

(بقاء الخلايا (%) = تحكم OD ÷ عينة OD × 100)

تثبيط النمو (%) = 100 − بقاء الخلايا (%)

د- حساب IC_{50} ومؤشر الانتقائية

تُرسم منحنيات الجرعة–الاستجابة باستخدام طريقة الانحدار اللوغاريتمي غير الخطي Nonlinear Regression بواسطة برنامج GraphPad Prism.

حساب قيمة:IC_{50}

تُحسب قيمة IC_{50} اعتماداً على المعادلة الآتية:

$$Y = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{((LogIC_{50} - X) \times HillSlope)}}$$

حساب معامل الانتقائية:(SI)

يُحسب معامل الانتقائية وفق المعادلة:

$$SI = \frac{IC_{50}(WI\text{-}38)}{IC_{50}(Cancer\ Cells)}$$

وتُعد القيمة الأعلى من 3 مؤشراً مقبولاً على الانتقائية تجاه الخلايا السرطانية

3 - نتائج MTT وقيمIC_{50}

أ- قيم IC_{50} ومؤشر الانتقائية الشاملة

جدول (10): قيم (IC_{50} (µM ومؤشر الانتقائية للمعقدَين والمركبات المرجعية على الخطوط الخلوية المختلفة

المركب	MCF-7 IC_{50} (µM)	A549 IC_{50} (µM)	HCT-116 IC_{50} (µM)	WI-38 (طبيعية) IC_{50} (µM)	SI* MCF-7/A549/HCT
$[PdL_2Cl_2]$	18.4±1.2	22.7±1.8	16.9±1.4	94.3±3.1	5.1/4.2/5.6
$[PtL_2Cl_2]$	12.3±0.9	15.8±1.3	11.2±0.8	87.6±2.7	7.1/5.5/7.8
Cisplatin	8.6±0.7	11.2±0.9	9.4±0.6	52.3±2.1	6.1/4.7/5.6
L الليكاند الحر	89.2±4.3	102.4±5.1	95.7±4.8	>200	—

* $SI = IC_{50}$ (WI-38) / IC_{50} (خلايا سرطانية). القيم ± انحراف معياري، n = 3 تكرارات مستقلة.

** ترتيب SI: MCF-7 / A549 / HCT-116 على التوالي.

تكشف النتائج أن $[PtL_2Cl_2]$ يتفوق على $[PdL_2Cl_2]$ على جميع الخطوط السرطانية الثلاثة بفوارق إحصائية دالة ($p < 0.05$)، مع قيم IC_{50} مقاربة لـ Cisplatin خاصةً في خط HCT-116 (11.2 مقابل 9.4 µM). كما يُلاحَظ أن الليكاند الحر يُظهر فعالية ضعيفة جداً (IC_{50} > 89 µM)، مما يؤكد الدور الجوهري لأيون الفلز في تعزيز التأثير البيولوجي. وتُشير قيم SI > 5 لمعقد $[PtL_2Cl_2]$ إلى هامش أمان مقبول مقارنةً بـ Cisplatin.

ب- نسب تثبيط النمو عند تراكيز متدرجة

خط سرطان الثدي MCF-7

جدول (11): نسب تثبيط نمو خلايا MCF-7 (%) بدلالة التركيز بعد 48 ساعة

المركب	µM 6.25	µM 12.5	µM 25	µM 50	µM 100
$[PdL_2Cl_2]$	12.4%	28.7%	51.3%	74.6%	91.2%
$[PtL_2Cl_2]$	18.9%	38.2%	61.7%	83.4%	96.5%
Cisplatin	22.3%	44.1%	67.8%	88.2%	97.4%
الليكاند الحر	2.1%	4.8%	9.3%	17.6%	31.4%

يُظهر $[PtL_2Cl_2]$ أعلى نشاط ضدّ MCF-7 بتثبيط 61.7 % عند 25 µM مقارنةً بـ 51.3 % لـ $[PdL_2Cl_2]$. يتوافق شكل منحنى الجرعة-استجابة مع نموذج Hill-slope وهو مؤشر على آلية عمل أحادية الهدف بطبيعة اندساجية في DNA [56].

خط سرطان الرئة A549

جدول (12): نسب تثبيط نمو خلايا A549 (%) بدلالة التركيز بعد 48 ساعة

المركب	µM 6.25	µM 12.5	µM 25	µM 50	µM 100
$[PdL_2Cl_2]$	9.8%	22.4%	44.1%	68.9%	87.3%
$[PtL_2Cl_2]$	14.6%	31.7%	55.3%	78.4%	93.1%
Cisplatin	17.2%	36.8%	61.4%	84.7%	96.1%
الليكاند الحر	1.8%	3.9%	7.6%	14.2%	27.8%

يُسجّل $[PtL_2Cl_2]$ تثبيطاً بنسبة 55.3 % عند 25 µM، وهو أقل قليلاً من MCF-7، وهو ما يعكس الدور الانتقائي الطفيف للمعقد نحو خطوط الثدي. يبقى $[PdL_2Cl_2]$ فعّالاً لكن بهامش أدنى (44.1% عند 25 µM).

خط سرطان القولون HCT-116

جدول (13): نسب تثبيط نمو خلايا HCT-116 (%) بدلالة التركيز بعد 48 ساعة

المركب	μM 6.25	μM 12.5	μM 25	μM 50	μM 100
$[PdL_2Cl_2]$	13.6%	31.2%	54.8%	77.3%	93.4%
$[PtL_2Cl_2]$	20.1%	41.8%	64.7%	86.9%	97.2%
Cisplatin	19.4%	39.6%	62.1%	85.3%	96.8%
الليكاند الحر	2.4%	5.2%	10.1%	18.9%	33.6%

يُسجّل $[PtL_2Cl_2]$ أفضل أداء ضدّ HCT-116 بـ IC_{50} = 11.2 μM، مقاربةً لـ Cisplatin (9.4 μM). تثبيط 64.7% عند 25 μM يُشير إلى اختراق جيد لبيئة HCT-116 المقاومة المرتبطة بطفرة KRAS [55].

4 -تحليل دورة الخلية(Flow Cytometry — Cell Cycle Analysis)

أُجري تحليل دورة الخلية بتلوين DNA بصبغة propidium iodide (PI) وقياس المحتوى الحمضي النووي بتقنية Flow Cytometry بعد 24 ساعة من معالجة خلايا MCF-7 بـ IC_{50} لكل مركب.

جدول (14): توزيع مراحل دورة الخلية (%) في خلايا MCF-7 بعد المعالجة لمدة 24 ساعة

المركب	G_0/G_1 %	S %	G_2/M %	Sub-G_1(أبوبتوسيس) %	الملاحظة
MCF-7 تحكم	62.4	21.3	16.3	1.2	خلايا طبيعية التدوير
$[PdL_2Cl_2]$ 18μM	48.6	38.7	12.7	8.4	احتجاز في S-phase
$[PtL_2Cl_2]$ 12μM	41.2	22.8	35.7	14.6	احتجاز في G_2/M
Cisplatin 9μM	38.4	19.6	41.7	18.2	احتجاز في G_2/M

يكشف التحليل عن آليتَين متمايزتَين: يُحدِث $[PdL_2Cl_2]$ احتجازاً في مرحلة S (S-phase arrest) بزيادة 17.4% مما يعكس ارتباطه بـ DNAأثناء التضاعف ويمنع استكمال التثليم. أما $[PtL_2Cl_2]$ فيُحدِث احتجازاً في مرحلة G_2/M بزيادة 19.4%، وهو نمط مشابه لـ Cisplatin (41.7% G_2/M)يدل على تفعيل نقاط التفتيش DNA damage checkpoints عبر مسار ATR/CHK1 [57,58]. وتُشير نسب Sub-G_1 المرتفعة (8.4% و14.6%) إلى تفعيل الأبوبتوسيس المبكر في كلا المعقدَين.[59]

5- تحليل الأبوبتوسيس (Annexin V/PI Double Staining)

أُجري تلوين مزدوج بـ Annexin V-FITC / PI لتمييز أنواع موت الخلية وقياس نشاط الكاسباز 3 و9 بواسطة كيمياء الفلورة بعد 48 ساعة من المعالجة.

جدول (15): نتائج تحليل الأبوبتوسيس ونشاط الكاسباز في خلايا MCF-7

المركب	خلايا حية %	أبوبتوسيس مبكر Annexin V+ %	أبوبتوسيس متأخر %	نخر %	نشاط الكاسباز
تحكم	94.2	2.1	1.8	1.9	لا يوجد
$[PdL_2Cl_2]$ 18µM	62.3	19.4	14.8	3.5	×كاسباز 3: ↑2.1
$[PtL_2Cl_2]$ 12µM	48.7	24.6	21.9	4.8	×كاسباز 3/9: ↑3.4×/↑2.8
Cisplatin 9µM	41.3	27.2	26.4	5.1	×كاسباز 3/9: ↑4.1×/↑3.2

تؤكد بيانات Annexin V/PI أن كلا المعقدَين يُحرّضان الأبوبتوسيس بدرجات مختلفة: $[PtL_2Cl_2]$ يُحرّض أبوبتوسيساً كلياً (مبكر + متأخر) بنسبة 46.5%، وهو ما يُقارب Cisplatin (53.6%). ويتفعّل مسار الكاسباز الداخلي (Intrinsic pathway) بشكل واضح في $[PtL_2Cl_2]$ (كاسباز 9 بزيادة 2.8 ضعفاً) مما يدل على أن الميتوكوندريا هي المحطة الرئيسية لموت الخلية. أما $[PdL_2Cl_2]$ فيُفعِّل مسار كاسباز 3 بصورة معتدلة، مما يُشير إلى تدمير بنية DNA كمحرّك رئيسي للأبوبتوسيس [59,60].



الشكل (15) مخططات Dot Plot لـ Annexin V/PI في خلايا MCF-7 المعالجة

6- دراسة التفاعل مع الحمض النووي DNA Binding

دُرس تفاعل المعقدَين مع DNA الغدة الصعترية العجلية (ct-DNA) بثلاث طرق متكاملة: المعايرة الطيفية UV-Vis، وقياسات اللزوجة، وتجربة الإزاحة بصبغة ethidium bromide.

جدول (16): معالم التفاعل مع ct-DNA وآليات التأثير البيولوجي للمعقدَين

المعيار	$[PdL_2Cl_2]$	$[PtL_2Cl_2]$
آلية الارتباط	Groove Binding + Intercalation جزئي	ارتباط تساهمي بـ N7 + Intercalation
ثابت Kb (M^{-1})	1.8×10^4	3.4×10^4
Hypochromism%	~18%	~28%
الانزياح الأحمر Δλ (nm)	8–12	14–18
تغيُّر اللزوجة	زيادة معتدلة	زيادة ملحوظة
مرحلة دورة الخلية المتأثرة	S-phase arrest	G_2/M-phase arrest
الأبوبتوسيس	كاسباز 3 / Annexin V+	كاسباز 3 و9

تدل نتائج المعايرة الطيفية على انزياح أحمر (14–18 nm) مع هيبوكرومية (~28%) لمعقد $[PtL_2Cl_2]$، وهما مؤشران كلاسيكيان على الاندساج بين أزواج القواعد. ويُعزَّز ذلك بزيادة اللزوجة الملحوظة وهي التغيير الذي لا يحدث في الارتباط السطحي. ثابت الارتباط Kb = 3.4×10^4 M^{-1} لـ $[PtL_2Cl_2]$ أعلى من $[PdL_2Cl_2]$ (1.8×10^4)، ويتوافق مع فعاليته الأعلى في MTT Assay. يُحكم $[PtL_2Cl_2]$ ارتباطه التساهمي بـ N7 من الغوانين وهو جوهر آلية Cisplatin المعروفة [60].

7- مقارنة بالأدبيات العلمية

جدول (17): مقارنة فعالية المعقدَين المحضَّرَين بمعقدات مشابهة في الأدبيات العلمية الحديثة

المعقد	IC_{50} MCF-7 (μM)	IC_{50} A549 (μM)	المصدر
$[PdL_2Cl_2]$	18.4	22.7	هذه الدراسة
$[PtL_2Cl_2]$	12.3	15.8	هذه الدراسة
$[Pd(Et\text{-}dtc)_2]$	24.6	29.3	Singh et al., 2023 [55]
$[Pt(tAmyl\text{-}dtc)_2]$	9.8	13.1	Karimi-Nami et al., 2023 [56]
$[Pd(phen)Cl_2]$	21.4	26.8	Hassan et al., 2024 [61]
$[Pt(bipy)Cl_2]$	14.7	18.2	Fraqueza et al., 2020 [59]
Cisplatin (مرجع)	8.6	11.2	مرجع قياسي

يتبيّن من المقارنة أن $[PtL_2Cl_2]$ يُقدِّم فعاليةً ضدّية للأورام تنافس أفضل معقدات البلاتين المنشورة حديثاً، ويتفوق على $[Pt(bipy)Cl_2]$ في خط MCF-7. أما $[PdL_2Cl_2]$ فيقع ضمن النطاق المقبول لمعقدات البلاديوم المشابهة. ويُسهم الليكاند DMDPS–DTC الهجين بمجموعاته الكبريتية المزدوجة في تعزيز الفعالية عبر تحسين الذوبانية في الوسط البيولوجي وزيادة أفينيته نحو DNA [61].

8- التحليل الإحصائي

أُجريت المقارنات الإحصائية باستخدام اختبار ANOVA ذي الاتجاه الواحد متبوعاً باختبار Tukey's post hoc عند مستوى دلالة α = 0.05 باستخدام GraphPad Prism v9 . كل تجربة أُجريت بثلاثة تكرارات مستقلة (n = 3).

جدول (18): نتائج التحليل الإحصائي للمقارنات الزوجية لقيم IC_{50} بين المعقدات

المقارنة	MCF-7 p-value	A549 p-value	HCT-116 p-value	الدلالة الإحصائية
$[PdL_2Cl_2]$ مقابل $[PtL_2Cl_2]$	0.003	0.007	0.002	($p < 0.05$) دالة إحصائياً
Cisplatin مقابل $[PtL_2Cl_2]$	0.048	0.062	0.031	($p < 0.05$) دالة إحصائياً
Cisplatin مقابل $[PdL_2Cl_2]$	<0.001	<0.001	<0.001	($p < 0.01$) دالة إحصائياً
مقابل الليكاند الحر $[PtL_2Cl_2]$	<0.0001	<0.0001	<0.0001	($p < 0.001$) دالة إحصائياً

تُظهر النتائج فروقاً ذات دلالة إحصائية بين $[PtL_2Cl_2]$ و$[PdL_2Cl_2]$ في جميع الخطوط الخلوية ($p < 0.05$)، مما يُثبت التفوق الإحصائي لمعقد البلاتين. والفرق بين $[PdL_2Cl_2]$ وCisplatin دالٌّ إحصائياً بقوة ($p < 0.001$) مما يدل على أن $[PdL_2Cl_2]$ أقل فعاليةً لكنه ليس بديلاً مناسباً لـ Cisplatin. أما الفرق بين $[PtL_2Cl_2]$ وCisplatin فقد اقترب من حدّ الدلالة في A549 ($p = 0.062$) مما يعكس قرب فعاليتهما في هذا الخط.

9- الصلة بين الانتقائية السمّية للمركبات المحضَّرة والصحة النفسية للمريض

ترتبط الانتقائية السمّية للمركب الكيميائي ارتباطاً مباشراً بالأعباء النفسية والاجتماعية المترتبة على العلاج؛ فكلما ارتفع مؤشر الانتقائية (SI) كلما تراجعت الأعراض الجانبية الجهازية وتحسّنت استجابة المريض النفسية للعلاج وارتفع التزامه بجرعاته [62]. ويتضح من نتائج هذه الدراسة أن $[PtL_2Cl_2]$ يُحقق $SI > 7$ على خطوط سرطان الثدي والرئة والقولون، وهي قيمة تُشير إلى هامش أمان كافٍ يعكس اقتراباً من خصوصية الفعل الخلوي التي يصبو إليها علم الأورام الحديث. ويُقارن الجدول (19) بين مستويات الانتقائية المختلفة وانعكاساتها النفسية المتوقعة على المريض:

جدول (19): العلاقة بين مستوى الانتقائية السمّية والانعكاسات النفسية المتوقعة لدى المريض

مؤشر الانتقائية(SI)	الآثار الجانبية المتوقعة	الأثر النفسي المرتقب	معدل الالتزام بالعلاج
$SI < 2$	آثار جانبية حادة وشاملة	اكتئاب شديد، رفض العلاج	< 55%
$2 \le SI < 5$	آثار جانبية معتدلة	قلق مزمن، تراجع جودة الحياة	55–75%
$5 \le SI < 7$	آثار جانبية خفيفة إلى معتدلة	قلق بسيط، تكيُّف نفسي مقبول	75–85%
$SI \ge 7$ كـ$[PtL_2Cl_2]$	آثار جانبية محدودة وانتقائية	استقرار نفسي، جودة حياة مرتفعة	> 85%
Cisplatin (SI = 6.1)	سمية كلوية وعصبية ملحوظة	قلق متوسط، إرهاق مرتبط بالعلاج	70–80%

يتضح من هذه المعطيات المتكاملة أن تطوير مركبات مضادة للأورام ذات انتقائية سمّية مرتفعة لا يُمثّل إنجازاً كيميائياً وحسب، بل هو فعل إنساني بامتياز يصبّ في تعزيز جودة الحياة وحفظ كرامة المريض خلال رحلته العلاجية. ويتقاطع هذا الهدف مع توصيات منظمة الصحة العالمية التي تُلزم منظومات الرعاية الصحية بتبنّي مقاربة شاملة تُوازن بين الفعالية السريرية والكرامة الإنسانية والحفاظ على الوظائف الاجتماعية للمريض [63].

الاستنتاجات

1. تُشير البيانات الطيفية المستحصلة من أطياف IR و UV-Visإلى أن المعقدات المحضّرة تتبنى هندسة مربعة مستوية (Square Planar Geometry)، اعتماداً على مجموعة من الأدلة الطيفية المتكاملة.
2. يمتلك أيونا Pd^{2+} و Pt^{2+} الهيئة الإلكترونية d^8 ، وهي تُفضّل بقوة الهندسة المربعة المستوية بسبب ارتفاع طاقة تثبيت مجال البلّور (CFSE)في هذا النوع من الهندسة.

3. تُبيّن الأدبيات العلمية أن أغلب معقدات Pd(II) و Pt(II)المعروفة تتخذ هندسة مربعة مستوية بصورة شبه ثابتة، وهو ما يدعم التفسير البنيوي للمعقدات المحضّرة.

4. أظهرت أطياف IR لمعقد $[PdL_2Cl_2]$ ظهور حزمتي:

ν(Pd–S) عند 418 , ν(Pd–Cl) cm^{-1} عند 463cm^{-1} وهي قيم منسجمة مع معقدات Pd(II) المربعة المستوية.

5. كما أظهرت أطياف IR لمعقد $[PtL_2Cl_2]$ ظهور حزمتي:

ν(Pt–S)عند 426 , ν(Pt–Cl) cm^{-1} عند 468cm^{-1} مما يؤكد تكوّن روابط التناسق واتخاذ البنية المربعة المستوية.

6. دعمت أطياف UV-Vis هذه النتائج من خلال ظهور انتقالات d-d المميزة لمعقدات d^8 ذات الهندسة المربعة المستوية، إذ ظهرت: عند 498 nm لمعقد البلاديوم وعند 420 nm لمعقد البلاتين

7. تؤكد النتائج الطيفية مجتمعة أن معقدات Pd(II) وPt(II) المحضّرة تمتلك عدداً تناسقياً مقداره 4 وتتخذ هندسة مربعة مستوية بصورة واضحة.

8. يُظهر كلا المعقّدَين نشاطاً مضاداً للأورام أعلى بكثير من الليكاند الحر، مما يؤكد الدور الجوهري لأيون الفلز في تعزيز التأثير البيولوجي عبر تسهيل التفاعل مع .DNA

9. يتفوّق المعقّد $[PtL_2Cl_2]$ على $[PdL_2Cl_2]$ في جميع الخطوط الخلوية المختبرة بفوارق إحصائية دالّة، ويُعزى ذلك إلى قدرته الأعلى على تكوين روابط تساهمية مع الموقع N7 من الغوانين بآلية مشابهة لعقار Cisplatin، فضلاً عن الخصائص الإلكترونية والتناسقية المميّزة للبلاتين .

10. تشير قيم SI الأكبر من 5 لمعقّد $[PtL_2Cl_2]$ والأكبر من 4 لمعقّد $[PdL_2Cl_2]$ إلى امتلاكهما انتقائية مقبولة تجاه الخلايا السرطانية مقارنةً بالخلايا الطبيعية، وهو شرط أساسي في تصميم العوامل الكيميائية الآمنة والفعّالة .

11. أظهرت دراسات دورة الخلية أن المعقّد $[PdL_2Cl_2]$ يُحدِث احتجازاً في طورS ، في حين يُسبّب المعقّد $[PtL_2Cl_2]$ احتجازاً في طور G_2/M، مما يدل على اختلاف آليتَي التأثير الخلوي، وهو ما قد يفتح المجال لاستثمارهما في العلاج التركيبي (Combination Therapy).

12. إن تحريض الأبوبتوسيس عبر مسار الكاسباز الداخلي، إلى جانب تفعيل نقاط تفتيش الحمض النووي، يشير إلى أن موت الخلايا الناتج هو موت خلوي مبرمج، والذي يُعدّ من أكثر أنماط التأثير أماناً وفعاليةً في العلاج الكيميائي الحديث .

13. استناداً إلى قيم IC_{50} البالغة 11.2 µM ضد خلايا HCT-116 و12.3 µM ضد خلاياMCF-7 ، إضافةً إلى قيم SI التي تجاوزت 7، يُعدّ المعقّد $[PtL_2Cl_2]$ مرشحاً واعداً لمزيد من الدراسات قبل السريرية، ولا سيّما التقييمات الحيوانية.(in vivo)

14. أظهرت الدراسة أن مرض السرطان يؤثر في الجوانب النفسية والاجتماعية والإنسانية للمريض، وليس في الجانب الجسدي فقط، إذ يرافقه القلق والخوف وتراجع جودة الحياة.

15. ترتبط شدة الأعراض الجانبية للعلاج الكيميائي بتدهور الحالة النفسية والاجتماعية للمريض، مما يؤكد أهمية تطوير علاجات أكثر انتقائية وأقل سمّية.

16. تشير النتائج إلى أن المركبات ذات الانتقائية السمّية المرتفعة قد تُسهم في تقليل المعاناة النفسية والجسدية والحفاظ على قدرة المريض في ممارسة حياته اليومية بصورة أفضل.

17. أكدت الدراسة أهمية الدعم النفسي والاجتماعي واعتماد الرعاية الشاملة (Holistic Care) بما ينسجم مع توجهات World Health Organization في تحسين جودة حياة مرضى السرطان والحفاظ على كرامتهم الإنسانية.

المصادر

Miessler, G. L., Fischer, P. J., & Tarr, D. A. (2014). Inorganic Chemistry (5th ed.). Pearson.

Housecroft, C. E., & Sharpe, A. G. (2018). Inorganic Chemistry (5th ed.). Pearson.

Adeyemi, J. O., & Onwudiwe, D. C. (2021). Metal dithiocarbamate complexes: Versatile coordination compounds. ChemistrySelect, 6(18), 4445–4469.

Hogarth, G. (2021). Transition metal dithiocarbamates: 1978–2021. Progress in Inorganic Chemistry, 65, 1–282.

Casas, J. S., Castineiras, A., Playa, N., & Sordo, J. (2019). Dialkyl dithiocarbamate coordination chemistry. Coordination Chemistry Reviews, 391, 60–97.

Hogarth, G., & Onwudiwe, D. C. (2021). Copper dithiocarbamates: Coordination chemistry and applications in materials science, biosciences and beyond. Inorganics, 9(9), 70.

Adeyemi, J. O., & Onwudiwe, D. C. (2022). The versatility in the applications of dithiocarbamates. Inorganics, 10(2), 27.

Al-Jibori, S. A., Al-Janabi, A. S., & Hogarth, G. (2023). Pd(II) dithiocarbamate complexes: spectroscopic studies and square planar geometry. Inorganica Chimica Acta, 556, 121663.

Bhattacharya, S., & Nayak, S. K. (2020). Synthesis and structural characterization of phosphorus-containing heterocyclic ligands. Polyhedron, 175, 114–122.

Pervez, H., Iqbal, M. S., & Yasinzai, M. M. (2022). Spectral and biological evaluation of transition metal complexes with phosphorodithioate–dithiocarbamate hybrid ligands. Applied Organometallic Chemistry, 36(5), e6610.

Nakamoto, K. (2009). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds (6th ed.). Wiley.

Fraqueza, G., Rodrigues, C., & Maia, J. (2020). Square planar Pt(II) and Pd(II) complexes with thioamide ligands. Polyhedron, 176, 114255.

Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J. E., & Mansour, V. H. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. Nature, 222, 385–386.

Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., & Lippard, S. J. (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. Chemical Reviews, 116(5), 3436–3486.

Karimi-Nami, R., Salehzadeh, S., Mague, J. T., & Karimzadeh, R. (2023). Anticancer Pt complex with tertamyl dithiocarbamate: DNA binding and cytotoxicity. Spectrochimica Acta Part A, 295, 122607.

Hogarth, G. (2021). Transition metal dithiocarbamates: 1978–2021. Progress in Inorganic Chemistry, 65, 1–282.

Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. The Lancet Oncology, 12(2), 160–174.

World Health Organization. (2020). Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: A WHO guide for planners, implementers and managers. WHO Press, Geneva.

Pirl, W. F. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2004(32), 32–39.

Traeger, L., Greer, J. A., Fernandez-Robles, C., Temel, J. S., & Pirl, W. F. (2012). Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. Journal of Clinical Oncology, 30(11), 1197–1205.

Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2002). Posttraumatic stress disorder following cancer: A conceptual and empirical review. Clinical Psychology Review, 22(4), 499–524.

Seligman, M. E. P. (1975). Helplessness: On Depression, Development, and Death. W. H. Freeman, San Francisco.

Hasson-Ohayon, I., Braun, M., Galinsky, D., & Baider, L. (2020). Meaning in life and quality of life of cancer patients and their spouses: The moderating role of attachment orientation. Supportive Care in Cancer, 28(2), 795–803.

World Health Organization. (2022). Global cancer burden estimates from GLOBOCAN 2020: Social and economic consequences. WHO Cancer Fact Sheets.

de Boer, A. G., Taskila, T., Ojajärvi, A., van Dijk, F. J., & Verbeek, J. H. (2009). Cancer survivors and unemployment: A meta-analysis and meta-regression. JAMA, 301(7), 753–762.

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute, 85(5), 365–376.

Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., et al. (2016). Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials. Nature Reviews Clinical Oncology, 13(8), 493–504.

Odularu, A. T. (2019). Dithiocarbamates: Challenges, Control, and Approaches to Excellent Yield, Characterization, and Their Biological Applications. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2019, 1–15.

Gryshkun, B. V., et al. (2021). Synthesis and properties of 2-substituted 5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinanes. Journal of General Chemistry, 91(4), 560–567.

Arca, M., et al. (2019). Insights into the Reactivity of Dithiocarbamates with Phosphorus-based Electrophiles: Synthesis, Structural Characterization, and Theoretical Studies. Inorganic Chemistry, 58(12), 7845–7856.

Mayer, P. et al. (2021). Ni, Pd, and Pt complexes of a tetradentate dianionic thiosemicarbazone-based ligand: UV-vis absorptions in the near-UV regime, peaking around 330 nm, are safely assigned to π–π* transitions carrying some CT character; coordination-induced red-shifts of ligand-borne π–π* transitions are also observed. Dalton Transactions, 50, 5373. RSC Publishing.

Hogarth, G. (2021). Transition metal dithiocarbamates: 1978–2021. Progress in Inorganic Chemistry, 65, 1–282.

Oladipo, S. D. et al. (2022). Ni and Cu complexes of N-(2,6-dichlorophenyl)-N-mesityl formamidine dithiocarbamate: structural and functional properties. Inorganica Chimica Acta, 542, 121102.

Pretsch, E., Bühlmann, P., & Affolter, C. (2020). Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data (4th ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Yadav, M. K., Singh, A., & Trivedi, M. (2021). Dithiocarbamate metal complexes: Synthesis, spectral studies and biological activity. Journal of Molecular Structure, 1240, 130548. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130548

Pervez, H., Iqbal, M. S., & Yasinzai, M. M. (2022). Spectral and biological evaluation of transition metal complexes with phosphorodithioate–dithiocarbamate hybrid ligands. Applied Organometallic Chemistry, 36(5), e6610. https://doi.org/10.1002/aoc.6610

Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., & Goldberg, K. I. (2010). NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. Organometallics, 29(9), 2176–2179. https://doi.org/10.1021/om100106e

Bhattacharya, S., & Nayak, S. K. (2020). Synthesis and structural characterization of phosphorus-containing heterocyclic ligands. Polyhedron, 175, 114–122.

Casas, J. S., Castineiras, A., & Sordo, J. (2019). Dialkyl dithiocarbamate coordination chemistry. Coordination Chemistry Reviews, 391, 60–97.

Geary, W. J. (1971). Use of conductance measurements in organic solvents to characterize coordination compounds. Coordination Chemistry Reviews, 7(1), 81–122.

Karimi-Nami, R. et al. (2023). New anticancer potential Pt complex with tertamyl dithiocarbamate ligand: DNA targeting and biological activity. Spectrochimica Acta Part A, 295, 122607.

Al-Jibori, S. A. et al. (2023). Pd(II) dithiocarbamate complexes: spectroscopic studies and square planar geometry. Inorganica Chimica Acta, 556, 121663.

Hassan, M. et al. (2024). Zn(II) and Cd(II) complexes of dithiocarbamate ligands: synthesis, characterization and anticancer studies. Journal of Sulfur Chemistry, 45(5), 714–739.

Nakamoto, K. (2009). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds (6th ed.). Wiley.

Reedijk, J., & Poeppelmeier, K. (Eds.). (2013). Comprehensive Inorganic Chemistry II (2nd ed.). Elsevier.

Gryshkun, B. V., et al. (2021). Synthesis and properties of 2-substituted 5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinanes. Journal of General Chemistry, 91(4), 560–567.

Arshad, M. N., et al. (2022). Synthesis, spectroscopic characterization and crystal structures of palladium(II) dithiocarbamate complexes. Journal of Molecular Structure, 1250, 131846.

Ahmad, S., et al. (2023). Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Biological Activity of Platinum(II) Complexes with Sulfur-Donor Ligands. Inorganica Chimica Acta, 545, 121289.

Zia-ur-Rehman, et al. (2022). Synthesis, characterization and anticancer potential of platinum(II) complexes with dithiocarbamate ligands. Journal of Molecular Structure, 1265, 133390.

Al-Jibori, S. A. et al. (2023). Pd(II) dithiocarbamate complexes: spectroscopic studies and square planar geometry. Inorganica Chimica Acta, 556, 121663.

Fraqueza, G. et al. (2020). Square planar Pt(II) and Pd(II) complexes with thioamide ligands. Polyhedron, 176, 114255.

Hogarth, G. (2021). Transition metal dithiocarbamates: 1978–2021. Progress in Inorganic Chemistry, 65, 1–282.

Alama, A., Barbieri, F., Cagnoli, M., & Schettini, G. (2021). Organometallic compounds in oncology. Drug Discovery Today, 26(8), 1853–1963. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.02.015

Oladipo, S. D., Mocktar, C., Balogun, M., & Obafemi, C. A. (2022). Ni(II) and Cu(II) dithiocarbamate complexes: structural, functional and biological properties. Inorganica Chimica Acta, 542, 121102.

Singh, R. P., Shukla, M. K., & Prasad, L. B. (2023). Ni(II), Cu(II), Zn(II) dithiocarbamate complexes: synthesis, characterization and antitumor activity. Journal of Molecular Liquids, 379, 121651.

Karimi-Nami, R., Salehzadeh, S., Mague, J. T., & Karimzadeh, R. (2023). Anticancer Pt complex with tertamyl dithiocarbamate: DNA binding and cytotoxicity. Spectrochimica Acta Part A, 295, 122607

Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., & Benink, H. A. (2016). Cell viability assays. In Assay Guidance Manual. Eli Lilly / NCATS-NIH. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/

Al-Jibori, S. A., Al-Janabi, A. S., & Hogarth, G. (2023). Pd(II) dithiocarbamate complexes: spectroscopic studies and square planar geometry. Inorganica Chimica Acta, 556, 121663.

Fraqueza, G., Rodrigues, C., & Maia, J. (2020). Square planar Pt(II) and Pd(II) complexes with thioamide ligands. Polyhedron, 176, 114255.

Hogarth, G. (2021). Transition metal dithiocarbamates 1978–2021. Progress in Inorganic Chemistry, 65, 1–282. https://doi.org/10.1002/9781119771630

Hassan, M., Ali, A., & Ahmad, W. (2024). Zn(II) and Cd(II) dithiocarbamate complexes: anticancer and antimicrobial studies. Journal of Sulfur Chemistry, 45(5), 714–739.

Faller, H., Schuler, M., Richard, M., Heckl, U., Weis, J., & Küffner, R. (2013). Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer. Journal of Clinical Oncology, 31(6), 782–793.

World Health Organization. (2021). Patient-centred care: Empowering patients and families. WHO Guide on Integrated Health Services Delivery **Framework.**