



# ترکیبات فنولی گیاهی : سامانه‌های نانو حامل برای بهبود پتانسیل آنها در کاربردهای غذایی و زیست پزشکی

محبوبه زارع<sup>1\*</sup>، مرجان سادات نصری<sup>2</sup>، راضیه عظیمی<sup>3</sup>

1-دانشیار، گروه علوم پایه مرتبط، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران

2-دانشجوی کارشناسی، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران

3-استادیار، موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

\*نویسنده مسئول: کدپستی: 4615664616.

mahboobeh.zare93@gmail.com

and M.Zare@ausmt.ac.ir

پذیرش: 1402/7/19

دریافت: 1401/11/15

## چکیده

ترکیب‌های فنولی در طبیعت همه جا وجود دارند و به دلیل خواص فیزیوشیمیایی منحصر به فرد و کاربرد صنعتی گسترده آنها توجه پژوهش‌های زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این ترکیب‌های فنولی یکی از پرشمارترین و فراگیرترین گروه‌های متابولیت‌های گیاهی را تشکیل می‌دهند و مزایای بسیاری برای سلامت انسان دارند. باین حال، فراهمی زیستی کم پلی‌فنول‌ها چالش بزرگی در اثربخشی درمانی آنها است. نانوفناوری یک حوزه نوظهور علم است و مفاهیم نانوفناوری برای کاربردهای بالقوه در صنایع غذایی و زیست‌پزشکی مطالعه شده است. نانوذرات به دلیل اندازه و سایر خواص فیزیوشیمیایی، ویژگی‌های خاص و عملکرد بهتری دارند. نانوفناوری زمینه امیدوارکننده‌ای است که می‌تواند چالش‌های ترکیب‌های فنولی را برطرف سازد و منجر به بهبود فراهمی زیستی و دارورسانی هدفمند و رهاسازی پایدار آنها شود در حالی که دوز داروی مورد نیاز را نیز کاهش می‌دهد. این مقاله با هدف ارائه یک طبقه‌بندی شیمیایی جامع و تشریح متابولیسم و زیست‌دسترسی ترکیبات فنولی در بدن تدوین گردیده است. افزون بر آن، مروری مختصر بر سامانه‌های نانوحامل برای این ترکیبات ارائه شده و به روش‌های افزایش پتانسیل آنها در کاربردهای غذایی و زیست‌پزشکی پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ترکیب‌های فنولی، نانوذرات، کاربرد زیست‌پزشکی.

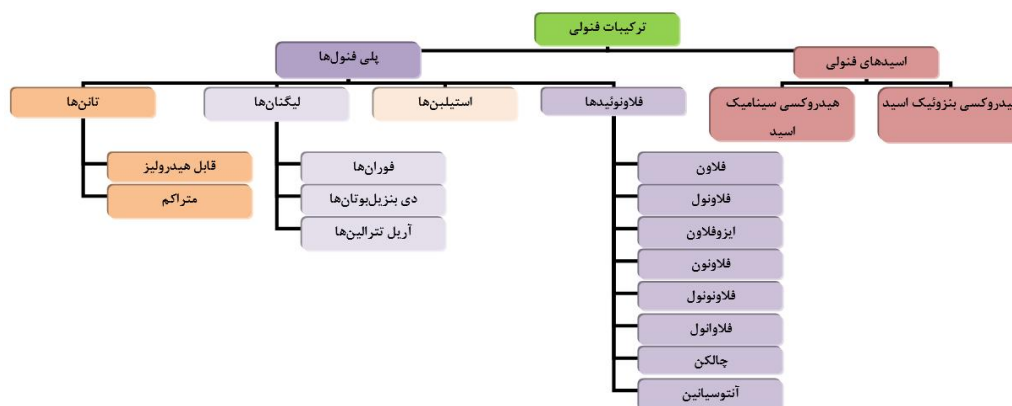
## 1- مقدمه

محصولات غذایی علاقه‌مند می‌شوند که علاوه بر برآورده کردن نیازهای غذایی، عملکرد فیزیکی و به‌زیستی را نیز بهبود می‌بخشد و خطر ابتلا به بیماری‌ها را کاهش می‌دهد [1]. گیاهان می‌توانند مواد مغذی ضروری و

ارتباط بین رژیم غذایی، سلامتی و ترکیب‌های زیست فعال موجود در مواد غذایی در سال‌های پیشین بسیار توجه شده است. به این ترتیب مصرف‌کنندگان به‌طور فزاینده‌ای به

امیدوارکننده در پیشگیری از بیماری‌های مختلف مانند دیابت، سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، پوکی استخوان، بیماری‌های عصبی و غیره است [5]. با این حال، خواص بیولوژیکی این ترکیب‌ها به عوامل بسیاری از جمله غلظت آنها در مواد مصرفی، دسترسی زیستی پس از مصرف، برهم‌کنش آنها با مولکول‌های دیگر، درجه پلیمریزاسیون و سایر موارد بستگی دارد. ترکیب‌های فنولی علاوه بر خواص بیولوژیکی، پتانسیل زیادی برای استفاده در کاربردهای تجاری مرتبط با رنگدانه‌های خوراکی و رنگ‌ها، بسته‌بندی مواد، محصولات آرایشی و بهداشتی، کودها، سورفکتانت‌ها، منسوجات، لاستیک و غیره دارند. علاوه بر موارد ذکر شده از مزایای این ترکیب‌ها می‌توان به در دسترس بودن، ویژگی پاسخگویی و سمیت کم آنها اشاره کرد در حالی که مشکلات اصلی این ترکیب‌ها متابولیسم سریع و پایین بودن فراهمی زیستی آنهاست [6-10]. این ترکیب‌ها طیف وسیعی از ساختارهای پیچیده دارند. پایه اساسی در ترکیب‌های فنولی، حلقه فنولی است و به‌طور کلی این ترکیب‌ها به‌عنوان اسیدهای فنولی و الکل‌های فنولی دسته‌بندی می‌شوند. بسته به قدرت حلقه فنولی، این ترکیب‌ها را می‌توان در کلاس‌های بسیاری طبقه‌بندی کرد. ترکیب‌های فنولی به اسیدهای فنولی و پلی‌فنول‌ها (فلاونوئیدها، استیلین‌ها، لیگنان‌ها و تانن‌ها) طبقه‌بندی می‌شوند (شکل 1) [5].

غیرضروری را برای بدن انسان فراهم کنند و نقش مهمی در سلامت انسان داشته باشند. مطالعه بر متابولیت‌های ثانویه گیاهی در سال‌های پیشین افزایش پیدا کرده است و به این ترکیب‌ها به‌طور جدی به دلیل ظرفیت آنها برای بهبود سلامت انسان توجه شده است. این فیتوکمیکال‌ها نقش مهمی در سازگاری گیاهان با محیط خود دارند و منبع مهمی از داروهای فعال هستند [2]. ترکیب‌های فنولی متابولیت‌های ثانویه هستند که به‌طور طبیعی از متابولیسم ثانویه گیاه سنتز می‌شوند. این مولکول‌های گیاهی بیشتر برای دفاع در برابر اشعه ماورای بنفش یا تهاجم عوامل بیماری‌زا تولید می‌شوند. برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که متابولیسم فنولی نه تنها یک سازوکار محافظتی در برابر تنش‌های زیستی و غیرزیستی است، بلکه بخشی از برنامه‌های مولکولی است که به رشد و نمو طبیعی گیاه کمک می‌کند [3; 4]. این ترکیب‌ها به دلیل آثار بالقوه درمانی بر سلامت، فراوانی آنها در رژیم غذایی و نقش احتمالی آنها در پیشگیری از بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو توجه زیادی از جامعه علمی را به خود جلب کرده‌اند. آثار بیولوژیکی آنها به‌طور عمده به توانایی مهار گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، انتقال الکترون‌ها به رادیکال‌های آزاد و فعال‌کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مربوط شده که منجر به بهبود استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود که نشان‌دهنده آثار



شکل 1 طبقه‌بندی ترکیب‌های فنولی گیاهی

به فلاونوئیدها (فلاون‌ها، فلاونول‌ها و ایزوفلاون‌ها، فلاونون‌ها، فلاونونول‌ها و فلاوانول‌ها، چالکن‌ها و آنتوسیانین‌ها)، استیلبن‌ها، لیگنان‌ها (فوران‌ها، دی‌بنزیل-یوتان‌ها، آریل‌تترالین‌ها و ...)، تانن‌ها (تانن‌های قابل هیدرولیز و تانن‌های متراکم) طبقه‌بندی می‌شوند [12].

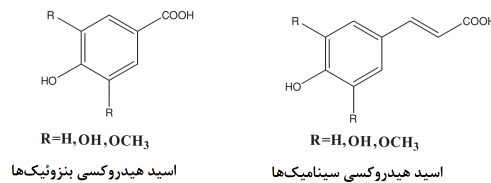
#### اسیدهای فنولی: مطالعه‌ها نشان می‌دهد که اسیدهای

فنولی به‌طور گسترده در سراسر قلمرو گیاهی وجود دارند. ترکیب‌های فنولی طعم، بو و خواص بینظیری به سبزیجات و میوه‌ها می‌بخشند. بنابراین افزایش محتوای فنولی در این گیاهان می‌تواند کیفیت آنها را افزایش دهد. اسیدهای فنولی به‌طور عمده مشتقات اسید بنزوئیک و سینامیک اسید هستند. اگرچه تعداد و مکان گروه‌های هیدروکسیل در حلقه‌های آروماتیک این اسیدها باید در نظر گرفته شود، اما دو اسکلت اصلی اسیدهای فنولی هیدروکسی سینامیک و هیدروکسی بنزوئیک است (شکل 2). حلقه آروماتیک موجود در اسیدهای هیدروکسی سینامیک یک زنجیره جانبی سه کربنی دارد. متداول‌ترین مشتقات اسید هیدروکسی سینامیک، اسیدهای *p*-کوماریک، کافئیک و فرولیک محسوب می‌شوند که اغلب به صورت استرهای ساده همراه با اسید کوئینیک یا گلوکز در گیاهان یافت می‌شوند. احتمالاً آشناترین آنها اسید کلروژنیک است. برخلاف این ترکیب‌ها، مشتقات هیدروکسی بنزوئیک اسید به‌طور عمده به شکل گلوکوزید در گیاهان وجود دارند. رایج‌ترین فرم آنها اسیدهای *p*-هیدروکسی بنزوئیک، وانیلیک و پروتوکاتچونیک به شمار می‌آیند [13؛ 14]. اسیدهای فنولی در گیاهان دارویی و گیاهان خوراکی وجود دارند. هیدروکسی بنزوئیک اسیدها در گیاهان خوراکی کم‌اند، بجز برخی از میوه‌های قرمز و پیاز. منابع غذایی اصلی اسیدهای هیدروکسی سینامیک میوه‌هایی مانند سیب، گیلان، هلو و مرکبات هستند [15؛ 16].

در مطالعه پیش‌رو، شیمی، منابع گیاهی، آثار بیولوژیکی و فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی گیاهی بررسی می‌شوند. در ادامه سیستم‌های نانو تحویل آنها برای بهبود پتانسیل در کاربردهای غذایی و زیست‌پزشکی ارائه می‌شوند.

## 2- شیمی و منابع گیاهی ترکیب‌های فنولی

ترکیب فنولی متنوع در گیاهان شناسایی شده است. چندین هزار مولکول با ساختار فنولی در گیاهان عالی وجود دارد و صدها مولکول در گیاهان خوراکی یافت می‌شوند. ترکیب‌های فنولی بسته به تعداد حلقه‌های آروماتیک (فنولی) و استخلاف‌هایی که به این حلقه‌ها متصلند، به گروه‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. ترکیب‌های فنولی مشتق از گیاه می‌توانند به فرم گلیکوزید نیز باشند. در این حالت یک کربن حلقه آروماتیک از مسیر پیوند کوالانسی به فنل (مونوساکارید، دی‌ساکارید یا الیگوساکارید) متصل می‌شود. ارتباط با سایر ترکیب‌ها مانند اسیدهای کربوکسیلیک، آمین‌ها، لیپیدها و پیوند با سایر فنول‌ها نیز رایج است [3؛ 11]. فنول‌های گیاهی به‌طور معمول در حلال‌های آلی قطبی محلول هستند مگر اینکه کاملاً استری، اتری و یا گلیکوزیده شوند. بیشتر گلیکوزیدهای فنولی محلول در آب هستند، اما آگلیکون‌های آنها به‌طور معمول حلالیت کمتری در آب دارند. به استثنای چند مورد، حلالیت در آب با افزایش تعداد گروه‌های هیدروکسیل موجود افزایش پیدا می‌کند. همه ترکیب‌های فنولی در ناحیه فرابنفش طیف جذب شدیدی دارند و آنهایی که رنگی هستند، جذب شدید در ناحیه مرئی نیز نشان می‌دهند [3]. ترکیب‌های فنولی براساس ساختار شیمیایی خود به اسیدهای فنولی (اسیدهای هیدروکسی بنزوئیک و اسیدهای هیدروکسی سینامیک) و پلی‌فنول‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. پلی‌فنول‌ها



شکل 2 ساختار شیمیایی اسیدهای فنولی

500 تا 3000 دالتون و تعداد کافی گروه‌های فنولی داشته باشند که قادر به تشکیل پیوند عرضی هیدروژنی با کلاژن باشند (عمل دباغی کردن). در سال‌های بعد دانشمندان زیادی تعریف پلی‌فنول را کامل کردند تا جایی که در سال 2011 کیدو<sup>3</sup> و همکاران با در نظر گرفتن تمام ملاحظه‌های شیمیایی، تعریف جدیدی از پلی‌فنول‌ها را به شرح زیر ارائه کردند: اصطلاح «پلی فنول» باید برای تعریف متابولیت‌های ثانویه گیاهی استفاده شود که بیش از یک حلقه فنول دارند و بدون هر گونه گروه عاملی مبتنی بر نیتروژن در ساختار پایه‌ای خود هستند و تنها از مسیر(های) فنیل پروپانویید و یا پلی‌کتید مشتق از شیکمات سنتز می‌شوند [3].

**فلاونوئیدها:** براساس ساختار شیمیایی، فلاونوئیدها اسکلت 15 کربنی دارند. اسکلت آنها به وسیله دو حلقه بنزن و زنجیره‌ای از سه اتم کربن که حلقه هتروسیکلی را تشکیل می‌دهد، ساخته شده است. اسکلت اصلی فلاونوئیدها به کلاس‌های مهم فلاون‌ها، فلاونول‌ها، فلاونون‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاوانول‌ها، فلاوانونول‌ها، چالکن‌ها و آنتوسیانین‌ها طبقه‌بندی می‌شود. این ترکیب‌ها به طور معمول به دلیل خصوصیات ساختاری خود رنگ-های متفاوتی دارند، برای مثال آنتوسیانین‌ها اغلب آبی، قرمز یا بنفش هستند در حالی که فلاون‌ها و فلاونول‌ها زرد کم‌رنگ را نشان می‌دهند. فلاونوئیدهای دیگر از جمله فلاونول‌ها، ایزوفلاون‌ها و فلاوانون‌ها بی‌رنگند. مهم‌ترین فلاونوئیدها، آگلیکون‌های کوئرستین، کامفرول، میریستین

**پلی فنول‌ها:** از نظر شیمیایی، پلی‌فنول‌ها گروهی از ترکیب‌های طبیعی با ساختار فنولی هستند. از نظر شیمیایی، اصطلاح «نول‌ها» شامل حلقه آرَن است که گروه هیدروکسیل دارد و براساس آن مفهوم، اصطلاح «پلی فنول» باید صرف‌نظر از تعداد هیدروکسی به ساختارهایی محدود شود که حداقل دو قسمت فنولی داشته باشند [9]. تعریف پلی‌فنول‌های گیاهی به‌طور سنتی براساس ویژگی‌های ساختاری و رسوب پروتئین بود [10]. اما این تعریف در سال‌های پیشین تغییر پیدا کرده است، به طوری که ویژگی‌های ساختاری و مسیرهای بیوسنتزی در نظر گرفته می‌شود [9]. این محصولات گیاهی قبل از اینکه پلی‌فنول نامیده شوند، به دلیل استفاده از عصاره‌های مختلف گیاهی حاوی آنها که در تبدیل پوست حیوانات به چرم استفاده می‌شوند، در سطح جهانی به‌عنوان تانن‌های گیاهی شناخته شدند. از آنجایی که این ترکیب‌ها در صنعت چرم بسیار مورد نیاز بودند، از آغاز قرن بیستم به بعد تلاش‌های چشمگیری در جهت مطالعه شیمی عصاره‌های گیاهان چرم‌سازی<sup>1</sup> و در نتیجه تعیین ساختار ترکیب‌های پلی‌فنولی آنها انجام شد [3; 9]. پژوهش‌ها روی پلی‌فنول‌های گیاهی بعد از سال 1945 با کشف کروماتوگرافی کاغذی و روش‌های تحلیلی پیشرفته‌تر و بیشتر، امکان جداسازی اجزای بیشماری از این ترکیب‌ها را فراهم کرد. یک شیمیدان صنعتی، تئودور وایت<sup>2</sup>، اشاره کرد که اصطلاح «تانن» باید به‌طور دقیق به مواد پلی‌فنولی گیاهی اطلاق شود که جرم مولکولی بین

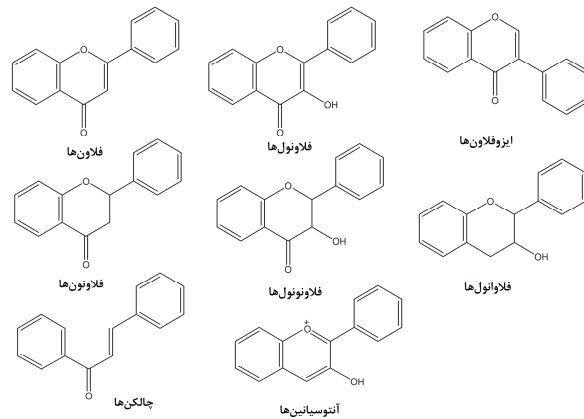
1 Tanning plant

2 Theodor white

3 Quideau

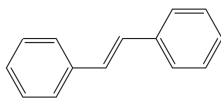
و گلیکوزیدهای آنها هستند. این ترکیب‌ها به‌طور گسترده در پیاز، بلوبری، سیب، انگور سیاه، گوجه‌فرنگی و چای

وجود دارند [12].



شکل 3 ساختار اسکلت فلاونوئیدها

محتوای بالایی از استیلبن هستند، اما به‌عنوان منابع غذایی استفاده نمی‌شوند [12].



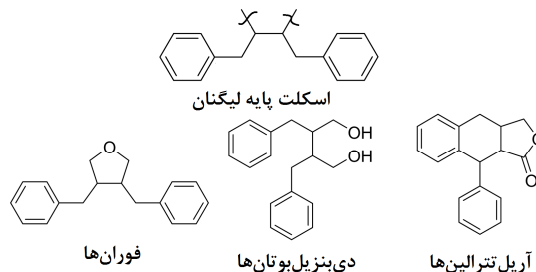
شکل 4 ساختار اسکلت استیلبن‌ها

**لیگنان‌ها:** لیگنان‌ها یک دسته غیرفلاونوئیدی از پلی‌فنول‌ها هستند که دو واحد پروپیل بنزن دارند (شکل 5). این ترکیب‌ها که به‌طور گسترده در طبیعت دیده می‌شوند و اغلب به چندین زیرگروه عمده از جمله، فوران‌ها، دی‌بنزیل بوتان‌ها و آریل تترالین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. در گیاهان لیگنان‌ها از اسیدهای فنیل پروپانوئیک (اسیدهای کافئیک، سینامیک، کوماریک و فرولیک) از راه جفت شدن اکسایشی و سایر فرایندها سنتز می‌شوند. آنها به‌طور عمده در شکل‌های آزاد خود وجود دارند و فرم گلیکوزیدی آنها کم است. لیگنان‌ها در بیش از 60 خانواده گیاهان آوندی یافت می‌شوند و از قسمت‌های مختلف گیاه، ترشحات و رزین جدا شده‌اند. این ترکیب‌ها را می‌توان

**استیلبن‌ها:** استیلبن‌ها ترکیب‌های فنولی هستند که دو حلقه آروماتیک دارند و به‌وسیله یک پل اتانی به هم متصل شده‌اند (شکل 3). از نظر ساختاری حضور یک هسته 2,1-دی‌آریل اتن با هیدروکسیل‌های استخلاف‌شده روی حلقه‌های آروماتیک مشخص می‌شوند. آنها در گیاهان عالی وجود دارند و به شکل الیگومرها و به‌صورت مونومر و به‌صورت استیلبن‌های دیمری، تریمری و پلیمری یا به‌صورت گلیکوزیدها وجود دارند. ترکیب معروف ترانس سوراترول، یک فیتوالکسین تولیدشده به‌وسیله گیاهان، عضوی از این خانواده شیمیایی است که در رژیم غذایی انسان به‌وفور دیده می‌شود (به‌ویژه پوست انگور قرمز) و اسکلت تری‌هیدروکسی استیلبن دارد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که استیلبن‌ها به‌عنوان فیتواستروژن برای محافظت در برابر تومورهای وابسته به هورمون می‌توانند عمل کنند [16]. محتوای استیلبن‌های به‌دست‌آمده از غذاها نسبت به فلاونوئیدها و فنولیک‌اسیدها محدود است. برخی از گیاهان دارویی از جنس علف هفت بند (بندواش)<sup>1</sup> مانند فالوپیا جاپونیکا (فالوپیا ژاپنی)<sup>2</sup> حاوی

1 Polygonum  
2 Polygonum cuspidatum (Reynoutria Japonica)

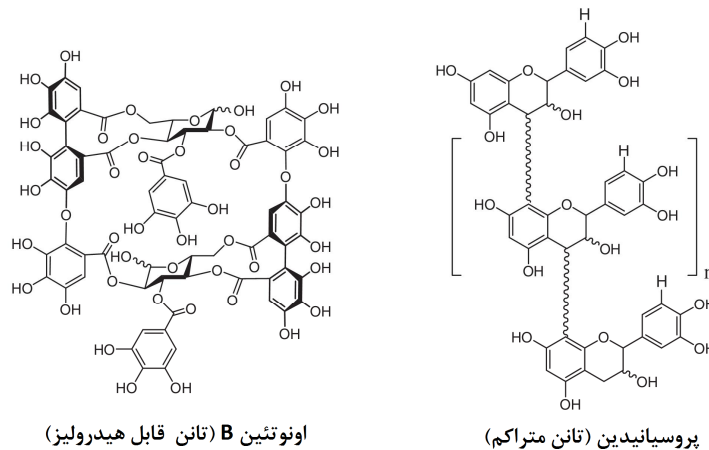
در حبوبات، دانه‌ها و روغن‌های گیاهی مشاهده کرد. بیشترین غلظت لیگنان‌های غذایی در دانه کتان به‌عنوان سکوایزولاتیسریزینول دی‌گلوکوزید دیده می‌شود [7]؛ [17؛ 13].



شکل 5 ساختار اسکلت لیگنان‌ها

یا کامل با اسید گالیک استری می‌شود و الاجی‌تانین‌ها با هگزا هیدروکسی دی فنول مشخص می‌شوند که از پیوند بین واحدهای گالویل از راه اتم‌های کربن آروماتیک آنها تشکیل می‌شود. تانن‌های متراکم از نظر ساختاری پیچیده‌تر و در بین گیاهان بیشتر از تانن‌های قابل هیدرولیز وجود دارند. آنها به‌طور عمده الیگومرها و پلیمرهای فلاوان-3-دیول‌ها (مشتقات کاتچین یا اپیکاتچین) هستند که به‌عنوان پروآنتوسیانیدین نیز شناخته می‌شوند. برخی از پزشکان معتقدند که محصولات پلیمریزه‌شده فلاوان-3،4-دیول‌ها نیز به دسته تانن‌های متراکم به نام لوکوآنتوسیانیدین تعلق دارند [18]. گیاهان چوبی بیشتر از گیاهان علفی تمایل به سنتز تانن دارند، اما استنهای زیادی وجود دارد [19].

**تانن‌ها:** ترکیب‌های فنولی در بسیاری از گیاهان به مولکول‌های بزرگ‌تری مانند تانن‌ها پلیمریزه می‌شوند [15]. تانن‌ها، محلول در آب و با وزن مولکولی بین 500 تا 30000 دالتون هستند که به دو گروه تانن‌های قابل هیدرولیز یا تانن‌های پیروگالول و تانن‌های متراکم یا پروآنتوسیانیدین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. این ترکیب‌های فنولی بیشتر همراه با آلکالوئیدها، پلی‌ساکاریدها و پروتئین‌ها یافت می‌شوند. تانن‌های قابل هیدرولیز می‌توانند با استفاده از تیمارهای اسیدی، قلیایی یا آنزیمی به مونومرهای سازندشان هیدرولیز شود. این تانن‌ها از استرهای اسید فنولی و یک پلی‌ال به‌طور معمول گلوکز تشکیل شده‌است که می‌تواند به گالتانین‌ها و الاجی‌تانین‌ها طبقه‌بندی شوند. در گالتانین‌ها، گلوکز به‌طور جزئی



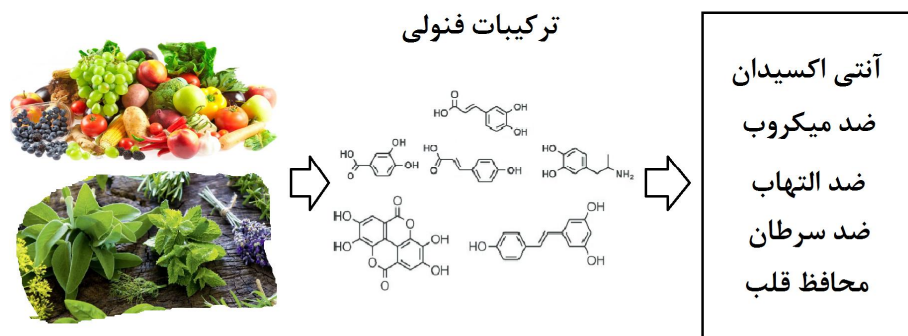
شکل 6 ساختار تانن‌های متراکم و قابل هیدرولیز

آنتی‌اکسیدانی خود مانند فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد سرطانی و محافظت از قلب دارند (شکل 7) [22]. این ترکیب‌های فیتوشیمیایی به‌عنوان عوامل درمانی بالقوه در برابر چندین بیماری دژنراتیو مزمن توجه بیشتری را به خود جلب می‌کنند. با این حال، یافته تجربی بسیار دیگری، سازوکارهای بالقوه مختلفی را برای عمل پلی‌فنول‌ها در پیشگیری از بیماری در حیوانات آزمایشگاهی مستقل از فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی آنها نشان می‌دهند. علاوه بر این، آثار پرواکسیدانی پلی‌فنول‌ها نیز شرح داده شده است. اثر پرواکسیدانی ترکیب‌های فنولی آثار متضادی بر فرایندهای فیزیولوژیکی سلولی دارد: ترکیب‌های فنولی به‌عنوان آنتی‌اکسیدان بقای سلول را بهبود می‌بخشند. ترکیب‌های فنولی به‌عنوان پرو اکسیدان ممکن است آپوپتوز را القا کنند و تکثیر سلولی را مسدود کنند [21].

**3- آثار محافظتی ترکیب‌های فنولی در برابر بیماری**  
 ترکیب‌های فنولی تأثیر زیادی بر سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها دارند. این نکته قابل درک است که این فنول‌های گیاهی به‌عنوان آنتی‌اکسیدان ممکن است از ترکیب‌های سلولی در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت کنند و خطر ابتلا به بیماری‌های دژنراتیو (بیماری‌های فرسایشی تخریبی) مختلف مرتبط با استرس اکسیداتیو را محدود کنند. مطالعه‌های تجربی، نقش ترکیب‌های فنولی را در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، پوکی استخوان، دیابت و بیماری دژنراتیو عصبی بیان می‌کند. تعداد مطالعه‌های انسانی که آثار محافظتی فنول‌های گیاهی را بررسی می‌کنند، در دهه گذشته به‌سرعت افزایش پیدا کرده و آگاهی علمی در حال افزایش است. اثرات محافظتی پلی‌فنول‌ها بیشتر به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی آنها است [21]. از سوی دیگر، ترکیب‌های فنولی همچنین آثار بیولوژیکی دیگری مرتبط با ظرفیت







شکل 7 مروری بر آثار بیولوژیکی ترکیب‌های فنولی گیاهی

درگیر می‌شود، کارایی جذب اغلب کاهش پیدا می‌کند، زیرا فلور همچنین آگلیکون‌هایی را که آزاد کرده است، تجزیه می‌کند و اسیدهای آروماتیک ساده مختلفی را در این فرایند تولید می‌کند. در طول جذب، ترکیب‌های فنولی در روده کوچک و بعد در کبد مزدوج می‌شوند. این فرایند به‌طور عمده شامل متیل‌دارشدن، سولفات‌دارشدن و یا متصل‌شدن به اسید گلوکورونیک است. این یک فرایند سم‌زدایی متابولیک است که آثار سمی بالقوه را محدود می‌کند و با افزایش آب‌دوستی آنها، دفع صفراوی و ادراری آن را آسان می‌کند. این سازو کارها بسیار کارآمد محسوب می‌شوند و آگلیکون‌ها به‌طور معمول یا در خون وجود ندارند یا در غلظت‌های پایین پس از مصرف دوزهای تغذیه‌ای وجود دارند. این ترکیب‌ها در گردش، مشتقات مزدوج‌شده‌ای هستند که به‌طور گسترده به آلبومین متصل می‌شوند. ترکیب‌های فنولی می‌توانند به بافت‌ها نفوذ کنند، به‌ویژه بافت‌هایی که در آنها متابولیزه می‌شوند، اما توانایی آن‌ها برای تجمع در بافت‌های هدف خاص باید بیشتر بررسی شود. ترکیب‌های فنولی و مشتقات آنها به‌طور عمده از راه ادرار و صفرا دفع می‌شوند. این ترکیب‌ها از راه مجاری صفراوی به دوازدهه ترشح می‌شوند، جایی که تحت تأثیر آنزیم‌های باکتریایی به‌ویژه بتا-گلوکورونیداز در بخش‌های انتهایی روده قرار می‌گیرند و پس از آن ممکن است دوباره جذب شوند.

#### 4- فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی و استفاده از نانوحامل‌ها

از آنجایی که ترکیب‌های فنولی در پیشگیری از بیماری‌های مختلف مؤثرند، آگاهی از دسترسی زیستی آنها مهم است. توجه به این نکته مهم است که پلی-فنول‌هایی که رایج‌ترین در رژیم غذایی انسان هستند، به‌طور لزوم فعال‌ترین آنها در بدن نیستند، چه به این دلیل که فعالیت ذاتی کمتری دارند یا به این دلیل که جذب ضعیفی در روده دارند، به‌شدت متابولیزه می‌شوند و یا به‌سرعت حذف می‌شوند. علاوه بر این، متابولیت‌هایی که در خون و اندام‌های هدف یافت می‌شوند و از فعالیت گوارشی یا کبدی ناشی می‌شوند، ممکن است از نظر فعالیت بیولوژیکی با مواد اولیه خود متفاوت باشند. بنابراین اگر بخواهیم آثار سلامتی آنها را درک کنیم، دانش در مورد فراهمی‌زیستی پلی‌فنول‌ها ضروری است. فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی نه تنها تحت تأثیر توانایی آنها در عبور از یک غشا است، بلکه تحت تأثیر حفظ یکپارچگی ساختاری قرار می‌گیرد. آگلیکون‌ها می‌توانند از روده کوچک جذب شوند. با این حال، بیشتر ترکیب‌های فنولی در غذا به شکل استرها، گلیکوزیدها یا پلیمرهایی وجود دارند که به شکل اصلی خود قابل جذب نیستند. این مواد قبل از جذب باید به‌وسیله آنزیم‌های روده یا میکروفلور روده بزرگ هیدرولیز شوند. زمانی که فلور

این چرخه روده کبدی ممکن است منجر به حضور طولانی‌تر ترکیب‌های فنولی در بدن شود [8؛ 30]. فنول‌های گیاهی در محیط سلولی بسیار ناپایدارتر از حلال‌های آلی یا آب هستند که نشان می‌دهد حضور آنها در بدن انسان بسیار تجزیه‌پذیر است و منجر به فراهمی زیستی بسیار کم آنها می‌شود [30]. به عبارت دیگر، به دلیل نرخ جذب پایین، حلالیت کم در آب و افزایش ناپایداری برخی از این ترکیب‌ها در محیط‌های قلیایی و اسیدی، فراهمی زیستی این ترکیب‌ها به‌عنوان اجزای بالقوه ارتقای سلامت محدود است و کاهش چشمگیری در فعالیت بیولوژیکی دارد [20؛ 25]. فراهمی زیستی کم ترکیب‌های فنولی چالش بزرگی در اثربخشی درمانی آنها است.

راهبردهای گوناگونی برای افزایش پایداری شیمیایی و فراهمی زیستی این ترکیب‌ها استفاده شده است. این رویکردها به‌طور معمول متکی به افزودن مواد افزودنی شیمیایی مانند عوامل کاهنده برای حفظ ساختار، استفاده از عوامل حل‌کننده برای افزایش حلالیت، افزایش عوامل برهم‌کنش‌کننده و یا بازدارنده‌های آنزیمی برای گریز از تبدیل زیستی در فرایند هضم، استفاده از پلیمرها مانند پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و یا پروتئین‌ها برای مزدوج شدن با ترکیب‌های فنولی برای افزایش پایداری و بهبود حلالیت در آب می‌باشد [25؛ 26]. همچنین به‌تازگی نانوفناوری ثابت کرده است که راهبرد استفاده از نانوحامل‌ها زمینه امیدوارکننده‌ای است که می‌تواند این چالش‌ها را با بهبود فراهمی زیستی برطرف کند. از طرف دیگر این راهبرد جدید برای بهبود تحویل، توزیع و زیست‌فعالی ترکیب‌های فنولی مفید است. استفاده از نانوفناوری آثار مفید ترکیب‌های فنولی را در درمان بیماری‌ها داخل بدن از راه سازوکارهای مختلف تقویت می‌کند. تغییراتی که در سامانه‌های نانودارورسانی مشاهده می‌شود، به دلیل نقش مهمی که در پیشرفت فناوری دارورسانی بازی می‌کنند و

این واقعیت که آنها برای اعمال بیولوژیکی متمایز طراحی شده‌اند، قابل توجه است [25]. نانو ترکیب‌های فنولی به دلیل پایداری فیزیولوژیکی، زیست تخریب‌پذیری و ایمنی زیستی رضایت‌بخش و عملکردهای بسیار به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی و غذایی استفاده شده‌اند. در میان کاربردهای مختلف نانو پلی‌فنول-ها، مطالعات در زمینه کاربرد زیست‌پزشکی مهم‌ترین و گسترده‌ترین مورد است. با توجه به عملکردها و خواص متنوع، شکل‌های بسیار و زیست‌سازگاری عالی نانوذرات حاوی ترکیب‌های فنولی گیاهی، کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی از تصویربرداری زیستی گرفته تا تشخیص و درمان سرطان گزارش شده است. علاوه‌بر این، این ترکیب‌های گیاهی می‌توانند با تعداد زیادی مولکول و یا یون تعامل داشته باشند که برای تولید نانوذرات ترکیبی متنوع حاوی پلی‌فنول با عملکردهای جامع و غیرقابل جایگزین در کاربردهای زیست‌پزشکی مفید باشند [27]. جدا از فعالیت‌های بیولوژیکی، ترکیب‌های فنولی گیاهی پتانسیل‌های کاربردی بسیار زیادی در تغذیه، فراوری مواد غذایی و بسته‌بندی دارند. با این حال، کاربردهای آنها به دلیل فراهمی زیستی کم، نرخ جذب پایین در داخل بدن و پایداری کم محدود شده است. عیوب عملکردی ترکیب‌های فنولی که براساس راهبردهای نانو (ازجمله استفاده از نانوذرات، نانوآمولسیون‌ها، نانولیپیدها و غیره) توسعه پیدا کرده‌اند، با بهبود انتقال، آزادسازی و جذب مؤثر آنها در بدن انسان برطرف می‌شود [23]. این نانو ترکیب‌ها را می‌توان در فراوری مواد غذایی برای بهبود ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مانند تثبیت بافت، طعم و رنگ غذا یا خواص عملکردی مانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی یا ضد میکروبی استفاده کرد [31].

#### 5- نانوفرمولاسیون ترکیب‌های فنولی و کاربرد آن

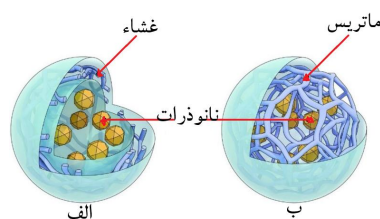
بررسی ساخت و استفاده از نانومواد حاوی ترکیب‌های فنولی از اولین استفاده آنها به‌عنوان مواد پوششی در سال

مکان‌های موردنظر استفاده شد. به‌طور کلی پلیمرها، لیپیدها و سورفکتانت‌ها برای تولید حامل‌های مناسب برای کاربردهای دارویی و غذایی به‌کار می‌روند. نانوکپسوله‌سازی برای توسعه فناوری تحویل دارویی پایدار و طولانی، تسهیل حمل‌ونقل، به‌حداقل‌رساندن تجزیه در مایعات بیولوژیکی، کاهش سمیت و بهبود خواص ترکیب‌های زیست‌فعال استفاده می‌شود [28؛ 32]. از طرف دیگر نانوکپسوله‌کردن به یک رویکرد مهم برای حفظ خواص اجزای فعال مواد غذایی در طول فراوری و مصرف مواد غذایی تبدیل شده است [31].

نانوکپسول و نانوکره، نانوذرات کلونیدی با قطرهای 10 تا 1000 نانومتر هستند. نانوکپسول‌ها سامانه‌های وزیکولی هستند که در آن ترکیب زیست‌فعالی به شکل جامد، مایع یا گاز، به‌عنوان هسته در داخل یک ماده ثانویه به نام پوسته قرار می‌گیرد. در یک فناوری مشابه نانوکره‌ها می‌تواند تشکیل شوند به‌طوری‌که ترکیب زیست‌فعال به‌طور یکنواخت در یک ماتریکس پراکنده می‌شود. از نانوکپسول‌ها یا نانوکره‌ها می‌توان به‌عنوان حامل برای ترکیب‌های زیست‌فعال آب‌دوست یا چربی‌دوست استفاده کرد [28].

2007 میلادی تاکنون که در صنایع مختلف نظیر پزشکی و غذایی بررسی می‌شوند، به‌سرعت رو به افزایش است [27]. نانومواد به‌طور معمول به‌صورت قطری در محدوده 100-1 نانومتر تعریف می‌شوند. باین‌حال، در اصل، این مواد طول 1-1000 نانومتر حداقل در یک بعد دارند. بسته به مواد تشکیل‌دهنده، نانومواد را می‌توان به‌طور عمده به نانومواد آلی و نانومواد معدنی و نانومواد ترکیبی آلی-معدنی طبقه‌بندی کرد [27؛ 28].

**نانومواد آلی:** اغلب پلیمرهای تشکیل‌دهنده نانومواد (شامل یک پلیمر طبیعی و یا سنتزی آلی) می‌توانند به‌عنوان حامل برای محصورکردن عوامل زیست‌فعال به‌منظور بهبود پایداری و کارایی آنها به‌کار روند. کپسوله‌کردن یک فناوری به‌سرعت در حال گسترش با کاربردهای بالقوه زیادی در زمینه‌هایی ازجمله صنایع دارویی و غذایی است. این فناوری فرایندی است که طی آن ذرات کوچکی از مواد هسته درون یک ماده دیواری بسته‌بندی می‌شوند تا کپسول‌ها را تشکیل دهند. روش کپسوله‌سازی برای محافظت از ترکیب‌های زیست‌فعال (پلی‌فنول‌ها، ریزمغذی‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد مغذی) و در کاربرد نهایی برای محافظت از آنها در برابر محیط نامطلوب و همچنین برای رهاسازی کنترل‌شده در



شکل 8 نمایشی از ساختار

الف - نانوکپسول؛ ب - نانوکره

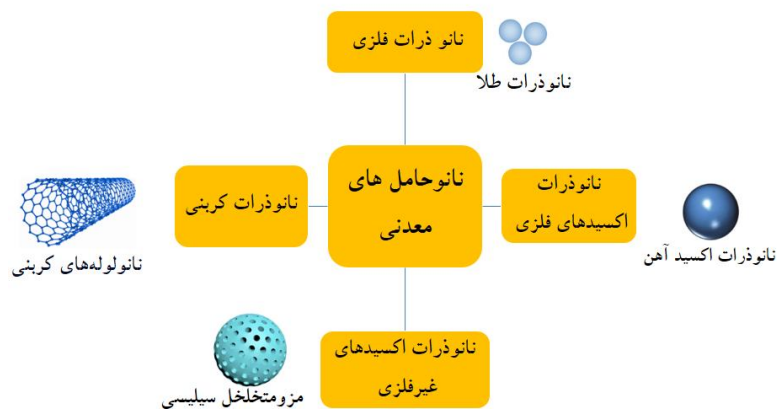
پلی‌لاکتید-گلیکولید- پلی‌اکریلیک اسید (PLGA-co-PAA) بر رده‌های سلولی سرطانی پانکراس (PANC-1) گزارش شد. این مطالعه نشان داد که کورکومین آزاد و

کورکومین یک پلی‌فنول است که در ریزوم گیاه زردچوبه وجود دارد، در سال 2021 میلادی فعالیت ضد سرطانی کورکومین آزاد و کورکومین نانوکپسوله‌شده با

غذایی را فراهم می‌کنند [38]. برای مثال همایونی و همکاران در سال 2017 از نانوحامل نشاسته و نشاسته ژلاتینه شده برای نانوکپسوله کردن کارواکرول به‌عنوان فیلم‌های زیست‌فعال استفاده کردند. کارواکرول انعطاف‌پذیری، حلالیت، نفوذپذیری بخار آب، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی فیلم‌های بسته‌بندی را افزایش داد [37].

**نانومواد معدنی:** نانومواد معدنی (شکل 9) مانند نانوذرات فلزی و اکسیدهای فلزی و غیر فلزی و ... می‌توانند به‌عنوان حامل برای ترکیب‌های زیست‌فعال در زمینه‌هایی مانند پزشکی، آرایشی، کشاورزی، غذایی و بسته‌بندی استفاده شوند. به دلیل عملکرد خوب نانوذرات معدنی از جمله پایداری بالا، سازگاری با سایر ترکیب‌ها (برای مثال پلیمرهای سنتزی) و آماده‌سازی و اصلاح آسان آنها، پژوهش‌هایی روی آنها انجام شده است [39].

محصول شده با نانو به‌طور چشمگیری باعث افزایش نرخ آپوپتوز و کاهش زنده ماندن، مهاجرت و تشکیل کلنی در رده سلولی PANC-1 شدند. کورکومین نانوکپسوله شده اثر آپوپتوز و ضد تکثیر بالاتری نسبت به کورکومین آزاد دارد [29]. نانوکپسول‌های لیپیدی (LNC) می‌توانند به‌عنوان حامل فلاونوئید استفاده شوند. کوئرستین یکی از بیوفلاونوئیدهایی است که در مواد غذایی از جمله سبزیجات، آجیل، انواع توت‌ها، حبوبات، چای سبز، پیاز و مرکبات وجود دارد. این ترکیب پلی‌فنولی خواص دارویی متنوعی مانند اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد تکثیر دارد. آثار ضد سرطانی کوئرستین بر انواع سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی بررسی شده است. این مطالعه‌ها گزارش کردند که کوئرستین برای سلول‌های سرطانی سمی است و به سلول‌های سالم آسیب نمی‌رساند [34]. کپسوله کردن کوئرستین در LNC حلالیت و پایداری آن را افزایش می‌دهد. این پیشرفت‌ها ممکن است امید جدیدی را برای تحویل کارآمد این داروهای فعال در زمینه‌های مختلف درمانی ایجاد کند [33]. رنجان 1 و همکاران [35] و سیلوا 2 و همکاران [36] نشان دادند که علاوه بر استفاده از کورکومین نانوکپسوله شده برای بهبود رنگ، نانوکپسوله کردن باز هم منجر به فراهمی زیستی بهتر شده و پایداری کورکومین را افزایش می‌دهد. نانوفناوری نقش مهمی در پژوهش و نوآوری در فناوری بسته‌بندی مانند بسته‌بندی هوشمند و فعال دارد. ادغام نانوذرات پلی‌فنول در مواد بسته‌بندی باعث ارتقای جلوگیری از انتقال گاز، آب و عطر، بهبود خواص مکانیکی یا اکسیژن‌زدایی می‌شود، در نتیجه کیفیت غذا را افزایش می‌دهد و ماندگاری آن را طولانی‌تر می‌کند. همچنین این نانومواد با انتشار آهسته و کنترل شده پلی‌فنول‌ها که خواص ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی دارند، ماندگاری طولانی مدت محصولات



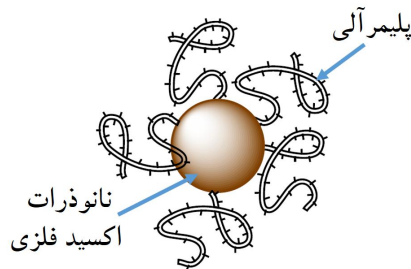
شکل 9 نمایشی از ساختارهای نانوحامل های معدنی

از سوی دیگر ویژگی های منحصر به فرد نانوذرات طلا (AuNPs) همراه با قابلیت های بسیار آنها، کاربردهای گسترده خود را در حوزه نانو بیوفناوری به ویژه به عنوان سامانه های دارورسانی افزایش داد، زیرا این نانوذرات زیست سازگارند و با توجه سطح خود منجر به بارگیری غلظت بیشتر دارو می شوند. این نانوذرات فعالیت های آنتی اکسیدانی و همچنین آثار محافظتی در برابر آسیب DNA ناشی از  $H_2O_2$  را نشان دادند. یافته های این پژوهش نشان داد که نانوذرات طلا - هسپریدین سازگار با سلول ها بوده و سمیت چشمگیر یا واکنش های رفتاری نامطلوب در موش ها ایجاد نمی کند که نشان از ایمنی آن در کاربردهای زیست پزشکی است. علاوه بر این، مطالعه حاضر تأکید می کند که این نانوذرات سمیت سلولی قوی و افزایش آپوپتوز در سلول های سرطان سینه انسان دارد [42]. علاوه بر این، پلی فنول های گیاهی به عنوان عوامل کاهش دهنده و تثبیت کننده برای سنتز سبز نانوذرات فلزی و اکسید فلزی استفاده می شوند. تاخوردگی نادرست پروتئین و فیبریلاسیون متعاقب آن نشان دهنده شروع شرایط مختلف بیماری های زوال آفرین است. باسو 2 و همکاران در سال 2020 میلادی نانوذرات طلا با پوشش پلی فنول های مختلف نظیر سیلیمارین، کورستین و اسید

پلی فنول ها برای پوشش و تثبیت نانوذرات فلزی و اکسید فلزی استفاده شده است [40]. گالیک اسید (GA) یک اسید فنولیک است که به طور گسترده در قلمرو گیاهی توزیع شده است و در آجیل، انگور و گیلاس فراوان است. این ترکیب خاصیت ضد میکروبی و آنتی اکسیدانی دارد. در سال 2019 میلادی دومینگز 1 و همکاران نانوذرات گالیک اسید - سیلیکا را سنتز کردند و فعالیت ضد میکروبی آن را بر لارو پانی باسیلوس و سمیت آن را بر زنبور عسل بررسی کردند. این پژوهش نشان داد که مصرف خوراکی نانوذرات سیلیس و هیبرید شده با گالیک اسید به طور عملی برای زنبورها بی ضرر است و خاصیت ضد باکتریایی دارد [41]. در مطالعه دیگر، نانوذرات طلا با استفاده از یک رویکرد ساده و کارآمد تولید شدند و هسپریدین روی آن ها قرار گرفت. مرکبات مانند پرتقال، لیمو، نارنگی و لیموترش منبعی غنی از ویتامین ها، آلکالوئیدها و فلاونوئیدها هستند. گزارش شده است که این فیتوکمیکال ها طیف گسترده ای از فعالیت های دارویی دارند. در میان بیوفلاونوئیدهای مرکبات، هسپریدین یک گلیکوزید فلاونوئیدی است که فعالیت های بیولوژیکی مانند محافظ عصبی، محافظ قلبی، ضد حساسیت، ضد میکروبی، ضد ویروسی و غیره دارد.

**نانومواد ترکیبی آلی - معدنی:** نانومواد ترکیبی آلی - معدنی از حداقل دو ترکیب مختلف برای تشکیل شبکه‌های داخلی و خارجی تشکیل شده‌اند (شکل 10). این حامل‌ها به دلیل رهاسازی برنامه‌ریزی شده، زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و قابلیت بارگذاری بالاتر، تحویل ایمن، هدفمند و مؤثر برای درمان بیماری‌ها توجه بیشتری می‌شود. از سوی دیگر، از عوامل آلی بر سطح نانوحامل‌های معدنی برای به‌حداکثر رساندن افزایش پایداری شیمیایی و همچنین کاهش سمیت آنها نیز استفاده می‌شود [45].

گالیک سنتز کردند و اثر این نانوذرات بر میزان فیبریلاسیون آلبومین سرم انسانی بررسی قرار شد. سیلیمارین فلاونوئید پلی فنولی استخراج شده از دانه‌ها و میوه‌های گیاه خارمریم، مخلوطی از سه فلاولینان شامل سیلینین، سیلیدیانین و سیلی کریستین است. این گروه از فلاونوئیدها فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی، ضد التهابی و ضد سرطانی دارند. یافته‌ها نشان داد که تولید رادیکال‌های آزاد در محیط آبی و در حضور نانوذرات طلای پوشیده‌شده با پلی فنول کاهش پیدا کرده و در نتیجه تا کردن اشتباه پروتئین را محدود می‌کند [43].



شکل 10 نمایشی از ساختارهای نانوحامل‌های آلی-معدنی

کربنی توانایی SWCNT-Cur را برای کاهش رشد سلول‌های تومور بهبود بخشید [46]. نانولوله‌های هالوئیت (HNTs)، نانولوله‌های خاک رس معدنی طبیعی به‌تازگی توجه زیادی را در کاربردهای زیست پزشکی به خود جلب کرده‌اند. HNTها ساختار لوله‌ای منحصر به فردی در مقیاس نانو دارند و پتانسیل خوبی به‌عنوان حامل‌های جدید برای داروهای مختلف نشان داده‌اند. پوشش‌دهی این نانولوله‌ها با یک پوسته پلیمری آب‌دوست می‌تواند به‌طور چشمگیری سمیت آنها را کاهش دهد و پایداری کلونیدی‌شان را در طول گردش خون فراهم کند. در یک پژوهش، HNTهای پیوندی با کیتوزان (HNTs-g-CS) سنتز شد و پتانسیل آنها را به‌عنوان نانو حامل کورکومین برای تهیه یک داروی ضد سرطانی بررسی کرد. نتایج نشان داد HNTها نانوحامل

نانولوله‌های کربنی تک‌جداره (SWCNTs) یک دسته مهم از نانومواد سنتزی با خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد به شمار می‌آیند که کاربردهای بالقوه‌ای در نانوپزشکی به‌خصوص تهیه سامانه‌های دارورسانی دارند. تحویل کورکومین با استفاده از SWCNTهای عامل‌دار شده به‌وسیله فسفاتیدیل کولین و پلی‌وینیل پیرولیدون در پژوهشی در سال 2014 انجام شد. نانوحامل سنتز شده SWCNT-Cur نه تنها حلالیت کورکومین را در محیط‌های آبی افزایش داد، بلکه کورکومین را از تخریب محافظت کرد. همچنین این ترکیب در برابر سلول‌های سرطان پروستات انسان (PC-3)، فعالیت ضد توموری کورکومین را افزایش داد. علاوه بر این، درمان حرارتی به‌واسطه حضور نانولوله‌های

مغناطیسی اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان در حضور هسپریدین و کوئرستین نیز افزایش پیدا می کند [34؛ 48].

#### 6- چالش ها و آینده

نانوتکنولوژی یک رویکرد مناسب برای توسعه پایداری و افزایش فراهمی زیستی است. اگرچه این فناوری می تواند فراهمی زیستی پلی فنول ها را بدون از بین بردن خواص بیولوژیکی آنها بهبود بخشد، هنوز چالش هایی در راهبرد های نانو پلی فنول وجود دارد، از جمله اینکه بیشتر نتایج پژوهش های فعلی در مورد بهبود پایداری و فراهمی زیستی پلی فنول ها به وسیله نانوحامل ها به طور عمده از راه آزمایش های محیطی شبیه سازی شده در شرایط آزمایشگاهی یا آزمایش های سلولی آزمایشگاهی به دست می آیند. لازم به ذکر است که محیط فیزیولوژیکی بدن انسان نسبت به این محیط های شبیه سازی شده در شرایط آزمایشگاهی پیچیده تر است. بنابراین، پژوهش های آینده باید بر حیوانات یا آزمایش های بالینی طراحی شود تا قابلیت اطمینان نتایج توصیف شده را تأیید کند. همچنین برای اطمینان از توسعه بدون اشکال این آزمایش ها، ایمنی نانوحامل های پلی فنول باید تضمین شود. در حال حاضر برخی از نانوحامل های رایج پلی فنول مانند نانوذرات فلزی سمیت کمی دارند. با این حال، سمیت فیزیولوژیکی نانوحامل پلی فنول ها به طور قطعی تعیین نشده است. از یک طرف، این نانوحامل ها به دلیل اندازه کوچک، نسبت سطح به حجم بالا، و شیمی سطح اصلاح شده، ممکن است سمی باشند که منجر به ویژگی های عملکردی و بیولوژیکی کاملاً متفاوت آنها با ویژگی های نشان داده شده به وسیله ذرات بزرگ تر از یک ماده می شود. از سوی دیگر، دوز این نانوحامل های پلی فنول نیز بر سمیت آنها تأثیر می گذارد و دوزهای بالای نانوحامل ها ممکن است سمیت بالاتری داشته باشند. بنابراین، مطالعات آینده باید به سمیت نانوحامل های پلی -

های مناسبی برای داروی ضد سرطان کورکومین به شمار می آیند. در این پژوهش HNTs-g-CS سازگاری و ثبات بیشتری نسبت به HNTs نشان دادند. همچنین HNTs-g-CS بارگذاری شده با کورکومین، سمیت خاصی را نسبت به سلول های سرطانی به ویژه برای سلول سرطانی مثانه انسان EJ نشان دادند. HNTs-g-CS می تواند به وسیله سلول های سرطانی جذب و منجر به افزایش آپوپتوز در سلول های EJ شود. همچنین نتایج نشان داد محتوای ROS که به وسیله HNTs-g-CS/Cur ایجاد می شود بیشتر از کورکومین آزاد است. بنابراین HNTs-g-CS می تواند یک نانوحامل بالقوه برای کورکومین برای دستیابی به اثربخشی ضد سرطانی پیشرفته باشد [47].

به تازگی نانوذرات مغناطیسی به ویژه نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن برای تشخیص و درمان سرطان توجه بیشتری را به خود جلب کرده اند. این ترکیب ها ویژگی های مفید بسیاری مانند تولید ساده، جداسازی آسان، زیست سازگاری، سمیت کم و قابلیت هدف گیری دارند. اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با مولکول های پلیمری می تواند زیست سازگاری و پایداری کلونیدی آنها را افزایش دهد. گروه پژوهشی ما در سال های گذشته، نانوذرات مغناطیسی مختلف اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان را طراحی و سنتز کرده و به عنوان حامل برای پلی فنول های مختلف نظیر سیلیمارین، هسپریدین و کوئرستین به کار برده است [34؛ 44؛ 48]. پژوهش ما نشان داد که خواص آنتی اکسیدانی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان در حضور سیلیمارین افزایش پیدا می کند. همچنین، سمیت سلولی نانوسیلیمارین سنتز شده روی رده های سلولی سرطان سینه (MCF-7) بررسی شد و نشان داد که ترکیب سنتز شده خاصیت ضد سرطانی بسیار امیدوارکننده ای دارد [44]. پژوهش انجام شده به وسیله تیم پژوهشی ما نشان داد که خواص آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی نانوذرات

### منابع

- [1] de Araújo F F, de Neri-Numa I A, Farias D, de P, Cunha G R M C da, Pastore G M. Wild Brazilian species of Eugenia genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. *Food Research International*; 121: 57-72, 2019.
- [2] Rasouli H, Farzaei M H, Khodarahmi R. Polyphenols and their benefits: A review. *International Journal of Food Properties*; 20(sup2): 1700-1741, 2017.
- [3] Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V, Komes D. Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols: Properties, recovery, and applications* Woodhead Publishing, pp: 3-44, 2018.
- [4] Charlton A J, Baxter N J, Khan M L, Moir A J, Haslam E, Davies A P, Williamson M P. Polyphenol/peptide binding and precipitation. *Journal of agricultural and food chemistry*; 50(6): 1593-1601, 2002.
- [5] Abbas M, Saeed F, Anjum F M, Afzaal M, Tufail T, Bashir M S, & et al. Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*; 20(8): 1689-1699, 2017.
- [6] Iglesias-Carres L, Mas-Capdevila A, Bravo F I, Aragonès G, Arola-Arnal, Muguerza B. A comparative study on the bioavailability of phenolic compounds from organic and nonorganic red grapes. *Food Chemistry*; 299, 2019.
- [7] Cunha W R, Silva M L A, Veneziani R C S, Ambrósio S R, Bastos J K. Lignans: Chemical and biological properties. *Phytochemicals-A global perspective of their role in nutrition and health*; 2012.
- [8] Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability 1, 2. *Am J Clin Nutr*; 79(5): 727-47, 2004.
- [9] Quideau S, Deffieux D, Douat Casassus C, Pouységu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*; 50(3): 586-621, 2011.
- [10] Haslam E, Cai Y. Plant polyphenols (vegetable tannins): gallic acid metabolism. *Natural product reports*; 11: 41-66, 1994.
- [11] Ho C-T, Lee CY, Huang M-T. Phenolic compounds in food and their effects on health, I:

فنول‌ها برای اطمینان از توسعه نانوحامل‌های ایمن و غیر سمی توجه کند [23]. یکی دیگر از جنبه‌های چالش برانگیز برای پژوهش‌های نانوداروسازی پلی‌فنول‌ها، افزایش تولید چنین فرمولاسیون‌هایی در سطح صنعتی بوده است. این موضوع مهم باید در گام‌های آینده بیشتر توجه شود که برای تنظیم دقیق فرمول‌سازی نانوپلی‌فنول‌های کنونی در تولید صنعتی، کار زیادی لازم است [24].

### 7- نتیجه‌گیری

پلی‌فنول‌ها از جمله قوی‌ترین ترکیب‌های فعال هستند که به وسیله گیاهان و موجودات دریایی سنتز می‌شوند و فعالیت‌های بیولوژیکی و ارزش‌های دارویی مختلف دارند. با این حال، کاربردهایشان به دلیل ناپایداری، حلالیت محدود آنها و فراهمی‌زیستی ضعیفشان محدود شده است. رفع این محدودیت‌ها منجر می‌شود تا این ترکیب‌ها قادر به پاسخگویی به تقاضاهای رو به رشد در سلامت و تغذیه انسان باشند. در این بررسی، نتایج مطالعه‌های اخیر در زمینه نانوحامل‌های پلی‌فنولی برای بهبود کاربردهای زیست‌پزشکی و تغذیه‌ای مورد مطالعه قرار گرفت. پژوهش‌های گزارش شده مختلف نشان داد که استفاده از نانوحامل‌های مختلف معدنی، آلی و یا هیبرید آنها، محافظت چشمگیری در برابر شرایط شدید مانند اکسیداسیون و تخریب حرارتی ایجاد کرده و در نتیجه به افزایش ماندگاری پلی‌فنول‌ها کمک می‌کند. علاوه بر این، نانوذرات قادر به کنترل رهاسازی، تغییر خواص فیزیکی ماده اولیه و بهبود فراهمی‌زیستی ترکیب پلی‌فنولی نیز هستند. در مجموع، پژوهش‌های زیست‌پزشکی و غذایی نانوذرات حاوی پلی‌فنول به دلیل ساختارهای انعطاف‌پذیر، فرایند ساخت ساده و سمیت کم، آینده روشنی دارد.



- [22] Cosme P, Rodríguez A B, Espino J, Garrido M. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. *Antioxidants*; 9(12): 1263, 2020.
- [23] Niu L, Li Z, Fan W, Zhong X, Peng M, Liu Z. Nano-Strategies for Enhancing the Bioavailability of Tea Polyphenols: Preparation, Applications, and Challenges. *Foods*; 11(3): 387, 2022.
- [24] Zhang X, Parekh G, Guo B, Huang X, Dong Y, Han W, & et al . Polyphenol and self-assembly: metal polyphenol nanonetwork for drug delivery and pharmaceutical applications. *Future Drug Discovery*; 1(1): FDD7, 2019.
- [25] Conte R, Calarco A, Napoletano A, Valentino A, Margarucci S, Di Cristo F, & et al. Polyphenols nanoencapsulation for therapeutic applications. *J. Biomol. Res. Ther*; 5(2), 2016.
- [26] Zare M, Norouzi Sarkati M, Tashakkorian H, Partovi R, Rahaiee S. Dextran-immobilized curcumin: An efficient agent against food pathogens and cancer cells. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*; 34(4-5), 309-320, 2019.
- [27] Guo Y, Sun Q, Wu F G, Dai Y, Chen X. Polyphenol-Containing Nanoparticles: Synthesis, Properties, and Therapeutic Delivery. *Advanced Materials*; 33(22): 2007356, 2021.
- [28] Rambaran T F. Nanopolyphenols: A review of their encapsulation and anti-diabetic effects. *SN Applied Sciences*; 2(8): 1-26, 2020.
- [29] Farhodi M, Shadman B, Chavoshi R, Seyedsani N, Aghaei E, Taheri E, & et al. Enhanced Anticancer Potency of Hydroxytyrosol and Curcumin by PLGA-PAA Nano-Encapsulation on PANC-1 Pancreatic Cancer Cell Line. *Environ Toxicol*; 36(6):1043-1051, 2021.
- [30] Chen L, Cao H, Xiao J. Polyphenols: Absorption, bioavailability, and metabolomics. In *Polyphenols: properties, recovery, and applications*. Woodhead Publishing, pp: 45-67, 2018.
- [31] Milinčić D D, Popović D A, Lević S M, Kostić A Ž, Tešić Ž L, Nedović V A, Pešić M B. Application of polyphenol-loaded nanoparticles in food industry. *Nanomaterials*; 9(11): 1629, 2019.
- [32] Ezhilarasi P N, Karthik P, Chhanwal N, Anandharamakrishnan C. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. *Food Bioproc. Tech*; 6(3): 628-647, 2013.
- analysis, occurrence, and chemistry. ACS Symposium Series 506. Washington, DC: American Chemical Society; 1992.
- [12] Zhang L, Han Z, Granato D. Polyphenols in foods: Classification, methods of identification, and nutritional aspects in human health. *Advances in Food and Nutrition Research*; 98: 1-33, 2021.
- [13] Singla R K, Dubey A K, Garg A, Sharma R K, Fiorino M, Ameen S M, & et al. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International* ; 102(5): 1397-1400, 2019.
- [14] Mattila P, Kumpulainen J. Determination of free and total phenolic acids in plant-derived foods by HPLC with diode-array detection. *J. Agric. Food Chem*; 50(13): 3660-3667, 2002.
- [15] Ali G, Neda G. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of medicinal plants research*; 5(31): 6697-6703, 2011.
- [16] Huang W Y, Cai Y Z, Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. *Nutr. cancer*; 62(1): 1-20, 2009.
- [17] Park J B. Flaxseed secoisolariciresinol diglucoside and visceral obesity, A closer look at its chemical properties, absorption, metabolism, bioavailability, and effects on visceral fat, lipid profile, systemic inflammation, and hypertension. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity Book*, 1st ed.; Watson, RR, Ed, pp: 317-328, 2014.
- [18] Farha A K, Yang Q Q, Kim G, Li H B, Zhu F, Liu H Y, & et al. Tannins as an alternative to antibiotics. *Food Bioscience*; 38: 100751, 2020.
- [19] Barbehenn R V, Constabel C P. Tannins in plant-herbivore interactions. *Phytochemistry*; 72(13): 1551-1565, 2011.
- [20] Islam F, Khadija J F, Islam R, Shohag S, Mitra S, Alghamdi S, & et al. Investigating Polyphenol Nanoformulations for Therapeutic Targets against Diabetes Mellitus. *Evid.-based Complement. Altern. Med*; 2022.
- [21] Sharma R. Polyphenols in health and disease: Practice and mechanisms of benefits. In *Polyphenols in human health and disease*, (pp. 757-778). Academic Press, 2014.

- Bioactivity of gallic acid-conjugated silica nanoparticles against *Paenibacillus* larvae and their host, *Apis mellifera* honeybee. *Apidologie*; 50(5): 616-631, 2019.
- [42] Sulaiman G M, Waheeb H M, Jabir M S, Khazaal S H, Dewir Y H, Naidoo Y. Hesperidin loaded on gold nanoparticles as a drug delivery system for a successful biocompatible, anti-cancer, anti-inflammatory and phagocytosis inducer model. *Scientific reports*; 10(1): 1-16, 2020.
- [43] Basu A, Kundu S, Das A, Basu C, Bhayye S, Das S, Mukherjee A. Polyphenol capping on a gold nanosurface modulates human serum albumin fibrillation. *Materials Advances*; 1(5):1142-1150, 2020.
- [44] Zare M, Sarkati M N. Chitosan functionalized  $Fe_3O_4$  nanoparticles as an excellent biocompatible nanocarrier for silymarin delivery. *Polymers for Advanced Technologies*; 32(10): 4094-4100, 2021.
- [45] Zare M, Norouzi Roshan Z, Assadpour E, Jafari S M. Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 61(3): 522-534, 2021.
- [46] Li H, Zhang N, Hao Y, Wang Y, Jia S, Zhang H, Zhang Y, Zhang Z. Formulation of curcumin delivery with functionalized single-walled carbon nanotubes: characteristics and anticancer effects in vitro. *Drug delivery*; 21(5): 379-87, 2014.
- [47] Liu M, Chang Y, Yang J, You Y, He R, Chen T, Zhou C. Functionalized halloysite nanotube by chitosan grafting for drug delivery of curcumin to achieve enhanced anticancer efficacy. *Journal of Materials Chemistry B*; 4(13):2253-63, 2016.
- [48] Zare M, Sarkati M N, Rahaiee S. Fabrication of Nanoparticles based on Hesperidin-Loaded Chitosan-Functionalized  $Fe_3O_4$ : Evaluation of In vitro Antioxidant and Anticancer Properties. *Macromolecular Research*; 29(11): 785-790, 2021.
- [33] Barras A, Mezzetti A, Richard A, Lazzaroni S, Roux S, Melnyk P, & et al. Formulation and characterization of polyphenol-loaded lipid nanocapsules. *International journal of pharmaceuticals*; 379(2): 270-277, 2009.
- [34] Zare M, Sarkati M N, Tashakkorian H, Rahaiee S. Quercetin immobilization onto Chitosan-Functionalized  $Fe_3O_4$  magnetic nanoparticles: Biocompatible nanomedicine for overcoming cancer cells. *Journal of Cluster Science*; 33(2): 449-455, 2022.
- [35] Ranjan S, Dasgupta N, Chakraborty A R, Melvin Samuel S, Ramalingam C, Shanker R, Kumar A. Nanoscience and nanotechnologies in food industries: Opportunities and research trends. *J. Nanopart. Res*; 16:2464. doi: 10.1007/s11051-014-2464-5, 2014.
- [36] Silva H D, Cerqueira M Â, Vicente A A. Erratum to: Nanoemulsions for Food Applications: Development and Characterization. *Food Bioprocess Technol*; 7:306. doi: 10.1007/s11947-013-1094-8, 2014.
- [37] Homayouni H, Kavousi G, Nassiri S M. Physicochemical, antioxidant and antibacterial properties of dispersion made from tapioca and gelatinized tapioca starch incorporated with carvacrol. *LWT Food Sci. Technol*; 77: 503-509, 2017.
- [38] Milinčić D D, Popović D A, Lević S M, Kostić A Ž, Tešić Ž L, Nedović V A, Pešić M B. Application of polyphenol-loaded nanoparticles in food industry. *Nanomaterials*; 9(11): 1629, 2019.
- [39] Ge X, Cao Z, Chu L. The Antioxidant Effect of the Metal and Metal-Oxide Nanoparticles. *Antioxidants*; 11(4): 791, 2022.
- [40] Wu D, Zhou J, Creyer M N, Yim W, Chen Z, Messersmith P B, Jokerst J V. Phenolic-enabled nanotechnology: Versatile particle engineering for biomedicine. *Chemical Society Reviews*; 50(7): 4432-4483, 2021.
- [41] Domínguez E, Moliné M P, Churio M S, Arce V B, Mártire D O, Mendiara S N, & et al.

# Plant Phenolic Compounds: Nano-delivery systems to improve their potential in food and biomedical applications

Mahboobeh Zare<sup>1\*</sup>, Marjan Sadat Nasri<sup>2</sup>, Razieh Azimi<sup>3</sup>

- 1- Associate Professor, Department of Science, Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
- 2-Student, Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
- 3- Assistant Professor, Research Institute of Forests and Rangelands, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Tehran, Iran.

\*Corresponding Author: mahboobeh.zare93@gmail.com and M.Zare@ausmt.ac.ir

Received:2023/2/4

Accepted: 2023/10/11

## Abstract

Phenolic compounds are present in nature and have gained extensive research attention because of their unique physicochemical properties and widespread industrial use. These phenolic compounds are one of the most numerous and ubiquitous groups of plant metabolites and have many benefits for human health. However, low bioavailability of polyphenols is a big challenge in their therapeutic and nutritional effectiveness. Nanotechnology is an emerging field of science, and nanotechnological concepts have been studied for potential applications in the food and biomedical industry. Nanoparticles have specific characteristics and better functionality, thanks to their size and other physicochemical properties. Nanotechnology can overcome challenges of Phenolic compounds and lead to improved bioavailability and targeted drug delivery and sustained release of them, while also reducing the required drug dose. This review aims to present a comprehensive chemical classification and elucidate the metabolism and bioavailability of phenolic compounds in the body. Furthermore, it provides a concise overview of nanocarrier delivery systems for these compounds, thereby highlighting approaches to enhance their potential for food and biomedical applications.

**Key Word:** Phenolic compounds, Nanoparticles, Biomedical application.