



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان. Département : Biologie Animale.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر
الشعبة: علوم البيولوجيا
تخصص: علم التسمم

تحت عنوان:

دراسة النشاط المضاد لتخثر الدم بمتعددات السكار

بتاريخ : 2020/09/17

مقدم من طرف: بوعنيمبة إيناس

بوحبيلة كريمة

مجدوب نور الهدى

أعضاء اللجنة:

أستاذ محاضر " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

رئيس : بن ربيعي معاد

أستاذة مساعدة " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

مشرفة : دهيلي نجوى

أستاذ محاضر " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

ممتحن : زواغي يوسف

السنة الجامعية

2020 - 2019

شكر و عرفان

الحمد و الشكر لله الذي وفقنا لإنجاز هذه المذكرة وأتار لنا طريقنا في مهمتنا العلمية و ألهمنا الصحة والعافية والعزيمة ، فالحمد لله حمدا كثيرا. و مصداقا لقول رسول الله: " إن الحوت في البحر ، والطير في السماء ، ليصلون على معلم الناس الخير " . لذا فلا بد لنا و نحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة شكر و تقدير و توقير لأساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير و بذلوا جهودا كبيرة لكي يمهّدوا لنا طريق العلم والمعرفة.

لا يسعنا بعد الإنتهاء من إعداد هذه المذكرة إلا أن نتقدم بجزيل الشكر وعظيم الإمتنان إلى الأستاذة الفاضلة "دهيلي نجوى" التي تفضلت بالإشراف على هذه المذكرة حيث قدمت لنا كل النصح والإرشاد والمعلومات القيمة التي ساهمت في إثراء موضوع دراستنا في جوانبها المختلفة فلها منا كل الشكر والتقدير .

كما لا يفوتنا أن نتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى أعضاء اللجنة الموقرة الأستاذ "بن ربيعي معاد" الذي نفتخر بترأسه للجنة المناقشة وإثراء المذكرة بنصائحه القيمة والهادفة و الشاملة و كذلك كل إحتراماتنا و تشكراتنا إلى الأستاذ "زواغي يوسف" على قبوله مناقشة هذه المذكرة وتشريفنا في لجنة المناقشة و إثراء هذا العمل بتوجيهاته ونصائحه السديدة.

و الشكر موصول لكل أساتذتنا الذين تتلمذنا على أيديهم في كل مراحل دراستنا.

في الأخير نشكر كل من ساعدنا من قريب أو بعيد ولو بكلمة أو دعوة صالحة.



إهداء

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين سيدنا محمد وعلى اله وصحبه
ومن تبعه بإحسان إلى يوم الدين وبعد...

فإني أشكر الله تعالى على فضله حيث أتاح لي إنجاز هذا العمل بفضلته فله الحمد أولاً وأخيراً
أهدي تخرجي و ثمرة جهدي و ذروة سنام دراستي وفرحتي التي أنتظرتها طوال حياتي....

إلى من جرع الكاس فارغاً ليسقيني قطرة حب... إلى من حصد الأشواك عن دربي ... ليمهد لي طريق
العلم .. إلى من تربيته على يديه... إلى من علمني القيم والمبادئ والأخلاق ...إلى من لا ينفصل إسمي
عن اسمه... إلى مصدر الدعم والعطاء، وإلى ينبوع الأمل والطموح إلى أبي الغالي

و إلى الصدر الدافئ والقلب الحنون إلى من لا تنساني بالدعاء في ليلها ونهارها، إلى من لا أجد لها
كلمات تعبر عنها قيمتها إلى أمي الغالية

إلى كل أخوتي: نسرين ، ريمة، أميرة ، أسيل الذين كان لهم بالغ الأثر في كثير من العقبات والصعاب ،
وأخص بالذكر كذلك زوجة أخي : نادية

ولا أنسى مصدر البهجة والسرور في حياتنا : عبد الرحيم، جواد ، يوسف ، اية ، خليل ، رتاج ، إسحاق ،
نورهان ، رحمة ، لوي .

إلى روح الكنكوت خالد رحمه الله الذي غادرنا منذ عام وكذلك أخي : نعيم رحمه الله
إلى من تتلمذت على أيديهم في كل مراحل دراستي

أنتهت هذه المرحلة بحياتي والتي قدمت لي أشخاص أعتز وأفتخر بمعرفتي لهم فهم
أروع من صادفت في دراستي : كريمة ، كنزة ، نورة ، حفصة ، عائشة ، خديجة ، هدى .

أحبكم من أعماق قلبي....

إيناس



إهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك ... ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ... ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك ... ولا تطيب الجنة إلا برويتك . أولاً وقبل كل شيء أشكر الله القدير وأحمده الذي وفقني إلى إنجاز هذا العمل المتواضع . إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ... ونصح الأمة ... إلى نبي الرحمة ونور العالمين ... سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم .

إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم إلى القلب الكبير... إلى منبع الخير والتضحية والإيثار أرجو من الله أن يمد في عمرك لترى ثماراً قد حان قطافها بعد طول إنتظار وستبقى كلماتك نجوم أهتدي بها اليوم وفي الغد وإلى الأبد ... **أبي الغالي**.

إلى ملاكي في الحياة ... إلى معنى الحب و الحنان و الإخلاص .. إلى بسمه حياتي وسر وجودي .. إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أعلى الحبابب ... **أمي الحبيبة** .

إلى أخي " **عبد الرحمان** " إلى أعلى الناس إلى قلبي .. إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي .. إلى من تطلع لنجاحي بنظرات الأمل... في نهاية مشواري أريد أن أشكرك على كل الدعم الذي قدمته لي و موافكك النبيلة.

إلى أخواتي " **رقية** " و " **أسماء** " إلى أقرب الناس إلى نفسي و سندي وقوتي وملاذي بعد الله .. إلى نبع المحبة و من علمان الصمود الوقوف بثبات و زرعو في قلبي الأمل.

إلى الأخوات اللواتي لم تلدهن أمي .. إلى من تحلو بالإخاء وتميزوا بالوفاء .. إلى يبابيع الصدق الصافي صديقاتي " **كنزة** " ، " **إيناس** " ، " **نورة** " ، " **هدى** " ، " **حفصة** " ، " **خديجة** " ، " **عائشة** "

أتقدم بأسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة... إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة ... إلى جميع أساتذتي الأفاضل.

أهدي إليكم رسالة تخرجي ، داعية المولى سبحانه وتعالى أن ينير دروبنا بنور العلم .

كريمة



إهداء

الحمد لله كثيرا وأشكره شكرا جزيلا لأنه سهل لنا المبتغى و أعاننا على إتمام هذا العمل
أما بعد :

أهدي ثمرة جهدي إلى من إسمها كريم و شأنها عظيم ..إلى أغلى من في الوجود ...
منبع العطاء و الجود .. من جاهدت وضحت لأجلي ... من تحملت الآلام حتى أشفى
...من كتمت الجروح حتى أسعد إليك كل التحية و التقدير ياهبة الحمان أمي الحبيبة أطال
الله في عمرك

نبع العطاء ... من كافح لأجلنا .. من ناضل لإسعادنا .. من كابد مشاق الحياة كي يخدمنا
... كل الفخر لمن زرع البذور و ها هو يجني الثمار ... والدي الغالي

من علمتني أن العلم يؤخذ بالصبر و النجاح يكون بالمتابعة ...كل كلماتي الثناء لن توفيتها
حقها حتى في لحظات الضيق سندي و عوني أختي العزيزة أميرة .

أحبة قلبي و عوني في طريقي رغم أنه لا يربطني بهما رابط الدم إلا أنهما جمععتني بهما
الصدائة الحقيقية "منى بوجلال " و " مروة مزياني " أدامكما الله عوننا لي سندنا لا يميل
ولا يمل أحبة قلبي خالتي و إبنتها " رحمة " أطال الله في عمرها .

زملاء الدراسة والعمل و من وسعته ذاكرتي و لم تسعه مذكرتي .

نور الهدى



الملخص

هيموستازيا الدم هي مجموعة من الظواهر البيولوجية التي تساهم في الحفاظ على الدم في حالة سائلة داخل الأوعية ، بتدخل العديد من العوامل المختلفة ، إما لوقف النزيف أو لمنع تشكل الجلطات الدموية داخل الأوعية الدموية . يؤدي العجز أو الزيادة في واحد أو أكثر من العوامل المساعدة على التخثر أو المضادة للتخثر إلى إختلال توازن هموستازيا الدم ، وبالتالي يمكن أن تسبب إضطرابات نزيفية (هيموفيليا) أو جلطات دموية (الخثار الوريدي ، الإنسدادات الرئوية ، السكتة الدماغية...).

يتم علاج مختلف الأمراض الخثارية بإستعمال مضادات التخثر ، وهي مواد كيميائية صنعت خصيصا مكافحة الأمراض الخثارية و ذلك عن طريق المنع أو التقليل من حدوث تخثر الدم داخل الدورة الدموية مطيلة بذلك زمن التجلط . من بين المضادات الأكثر رواجاً توجد مضادات الفيتامين K والهيبارين . إلا أن مختلف الأبحاث العلمية تطمح إلى ايجاد بدائل طبيعية تكون ذات تأثير علاجي أكثر فعالية و بأعراض جانبية أقل .

تعتبر متعددات السكار من بين الجزيئات الحيوية الأساسية و المتنوعة في الطبيعة ، التي تمتلك العديد من الأنشطة البيولوجية. هذا ما دفع العلماء إلى البحث في إمكانية إمتلاكها أنشطة مضادة للتخثر.

تطرقنا في هذه الدراسة النظرية إلى عرض نتائج بعض الدراسات التي تتعلق إستخلاص و بتنقية متعددات السكار من بعض الأعشاب الطبية التي أستعملت في الطب التقليدي و كذلك بعض الطحالب و الحيوانات و الفطريات ، حيث توصلت هذه الدراسات العلمية إلى أن هذه السكريات تعمل على منع تجلط الدم عن طريق وقف مسارات تخثر الدم سواء المسار الداخلي أو الخارجي ، و التأثير على مختلف العوامل و العناصر الداخلة في آلية التخثر من خلال تثبيط نشاطها وبالتالي وقف تشكل الجلطة الدموية. هذا ما يؤهل متعددات السكار إلى أن تكون بمثابة جزيئات طبيعية فعالة و مضادة لتجلط الدم . يبقى مجال البحث مفتوحاً لتطوير هذه التجارب ، بهدف الوصول إلى إمكانية إستعمالها مستقبلاً كبديل طبيعي لمختلف الأدوية المضادة للتخثر .

الكلمات المفتاحية : الهيموستازيا، التخثر، مضادات التخثر ، متعددات السكار، الهيبارين ، زمن الثرومبين، زمن السيغالين، زمن البروترومبين.

Résumé

L'hémostase est un ensemble de phénomènes biologiques qui contribuent à maintenir le sang en état vrac à l'intérieur des vaisseaux, par l'interférence de nombreux facteurs différents, soit pour arrêter le saignement, soit pour empêcher la formation de caillots à l'intérieur des vaisseaux sanguins. La carence ou l'excès d'un ou de plusieurs agents anticoagulants entraîne un déséquilibre de l'hémostase du sang et peut donc provoquer des troubles hémorragiques ou des caillots sanguins (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, attaque cérébrale, et autres).

Diverses maladies thrombotiques sont traitées par l'utilisation d'anticoagulants, qui sont des produits chimiques spécialement conçus pour lutter contre les maladies thrombotiques en empêchant ou en réduisant la formation de caillots dans la circulation sanguine, prolongeant ainsi le temps de coagulation. Parmi les anticoagulants les plus populaires : la vitamine K et l'héparine. Cependant, diverses recherches scientifiques aspirent à trouver des alternatives naturelles qui ont des effets thérapeutiques plus efficaces et moins d'effets secondaires.

Les polysaccharides font partie des molécules biologiques de base et diverses dans la nature, qui ont de nombreuses activités . Cela a incité les scientifiques à étudier l'activités anticoagulantes des polysaccharides.

Dans cette étude théorique, Nous avons présenté les résultats de certaines études qui concernent la purification et l'extraction des polysaccharides de certaines herbes médicinales utilisées en médecine traditionnelle, ainsi que de certaines algues, animaux et champignons. ces études scientifiques ont conclu que ces sucres agissent pour empêcher la coagulation sanguine qu'elle soit interne ou externe, et en affectant les différents facteurs et éléments impliqués dans le mécanisme de coagulation en inhibant leur activité et en arrêtant ainsi la formation de caillots sanguins. Cela qualifie les polysaccharides d'être des molécules anti-coagulantes naturelles efficaces contre la coagulation sanguine. Le domaine de la science reste ouvert pour développer ces expériences , dans le but d'atteindre la possibilité de les utiliser à l'avenir comme une alternative naturelle à divers médicaments anticoagulants.

Mots-clés : hémostase, coagulation, anticoagulants, polysaccharides, Heparine , Temps de céphaline activée , Temps de prothrombine, Temps de thrombine

Abstract

Haemostasis is a set of biological phenomena that help keep the blood in a bulk state inside the vessels, through the interference of many different factors, either to stop bleeding or to prevent the formation of clots inside the blood vessels. The deficiency or excess of one or more anticoagulant agents causes an imbalance in the hemostasis of the blood and can therefore lead to bleeding disorders or blood clots (venous thrombosis, pulmonary embolism, stroke, and others).

Various thrombotic diseases are treated by the use of anticoagulants, which are chemicals specially designed to fight thrombotic diseases by preventing or reducing the formation of clots in the bloodstream, thus prolonging the clotting time. Among the most popular anticoagulants are vitamin K and heparin. However, various scientific researches aspire to find natural alternatives that have more effective therapeutic effects and fewer side effects.

polysaccharides are among the basic and diverse biological molecules in nature, which have many activities . This has prompted scientists to investigate the possibility that it has anticoagulant activities.

In this theoretical study, we presented the results of some studies that concern the purification and extraction of polysaccharides from certain medical herbs used in traditional medicine, as well as from certain algae, animals and fungi. As these scientific studies have concluded that these sugars act to prevent blood clotting, whether internal or external, and by affecting the different factors and elements involved in the clotting mechanism by inhibiting their activity and thus stopping the formation of blood clots. This qualifies polysaccharides to be natural anti-coagulant molecules effective against blood clotting. The field of science remains open to develop these experiments, with the aim of achieving the possibility of using them in the future as a natural alternative to various anticoagulant drugs.

Keywords: Haemostasis ,coagulation, anticoagulants, polysaccharides, Heparine , activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time.

الفهرس:

قائمة المختصرات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

1 مقدمة
	فصل أول : التخثر
31. هيموستازيا الدم
42. الخثرة الأولية
41.2. العناصر المتدخلة في تشكيل الخثرة الأولية
41.1.2. الأوعية الدموية
62.1.2. الصفائح الدموية
73.1.2. العامل (Von willebrand) VWF
84.1.2. الفبرينوجين (fibrinogene)
82.2. مراحل تشكيل الخثرة الأولية
81.2.2. زمن تضيق الأوعية
82.2.2. زمن الصفائح الدموية
81.2.2.2. إلتصاق الصفائح بالتحت الطلانية
82.2.2.2. التنشيط الصفائحي
93.2.2.2. جذب الصفائح
94.2.2.2. تجميع الصفائح
93. تخثر البلازما
91.3. عوامل التخثر
132.3. المسار الخارجي
133.3. المسار الداخلي

14	4.3. المسار المشترك.....
14	4. عوامل تنظيم التخثر.....
14	1.4. مضاد الترومبين (AT).....
15	2.4. البروتين C (PC).....
16	3.4. البروتين S (PS).....
16	4.4. مثبط مسار العامل النسيجي (TFPI).....
16	5. إنحلال الفيبرين.....
16	1.5. عوامل تحلل الفيبرين.....
17	6. مثبطات إنحلال الفيبرين.....
18	7. إختبارات تخثر البلازما.....
18	1.7. زمن البروترومبين (TQ).....
18	2.7. زمن السيفالين المنشط (TCA).....
19	3.7. زمن الثرومبين (TT).....
19	8. باثولوجيا الدم.....
19	1.8. الهيموفيليا.....
19	2.8. مرض (MVW) MALADIE DE VON WILLEBRAND.....
20	3.8. تجلط الأوردة العميقة (DVT).....
	فصل ثاني : مضادات التخثر
21	1. تعريف مضادات التخثر (Les anticoagulants).....
21	2. تصنيف مضادات التخثر.....
21	1.2. مضادات التخثر عبر الحقن (LES ANTICOAGULANTS INJECTABLE).....
21	1.1.2. الهيبارين.....
21	أ. الهيبارين غير المجزء (HNF).....
23	ب. الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM).....
26	2.2. مضادات التخثر الفموية (les anticoagulant oraux).....

26.....	1.2.2 مضادات الفيتامين k (AVK).....
32.....	2.2.2 مضادات التخثر الفموية المباشرة (AOD) أو مضادات التخثر الجديدة (NACO).....
33.....	1.2.2.2 المثبطات المباشرة للثرومبين (anti-IIa).....
34.....	2.2.2.2 المثبطات المباشرة للعامل Xa (anti - Xa).....
	فصل ثالث : متعددات السكاكر
38.....	1. عموميات.....
38.....	2. تصنيف متعددات السكاكر.....
38.....	1.2 متعددات السكاكر من أصل نباتي.....
38.....	1.1.2 متعددات السكاكر النباتية المخزنة.....
39.....	1.1.1.2 أميلوز (amylose).....
39.....	2.1.1.2 أميلوبكتين (Amylopectin).....
40.....	3.1.1.2 المانان (Mannanase).....
41.....	2.1.2 متعددات السكاكر النباتية البنائية.....
41.....	- المادة اللجنينية السليلوزية.....
41.....	1.2.1.2 السليلوز (cellulose).....
43.....	2.2.1.2 الهيميسليلوز (Hemicellulose).....
44.....	3.2.1.2 البكتين (pectin).....
46.....	4.2.1.2 اللجنين.....
46.....	2.2 عديد السكاريد من أصل حيواني.....
46.....	1.2.2 الجليكوجين (glycogene).....
47.....	2.2.2 جليكو سامينو جليكان (Glycosaminoglycans).....
47.....	1.2.2.2 كبريتات الكيراتان.....
48.....	2.2.2.2 كبريتات الديرماتان.....
48.....	3.2.2.2 الهيبارين (Heparin).....
49.....	4.2.2.2 حمض الهيالورونيك (Hyaloronique acide).....
49.....	3.2 عديدات السكاكر من أصل بكتيري.....
49.....	1.3.2 الجيلان (gillene).....
50.....	2.3.2 دكستران Dextran.....

503.3.2 زانتان (Xanthan)
514.2 عديدات السكار من أصل طحلبي
511.4.2 الأجار (Les agars)
512.4.2 ألجينات (alginate)
523.4.2 الكاراجينان (Les carraghénanes)
535.2 متعددات السكار من أصل فطري
531.5.2 الكيتين (chitine)
533. النشاطات البيولوجية المتنوعة لمتعددات السكار
531.3 النشاط المضاد لأوكسدة
531.1.3 متعددات السكار من <i>Ganoderma Lucidum</i>
542.1.3 متعددات السكار من <i>Lycium barbarum. L</i>
542.3 النشاط المضاد للسرطان
541.2.3 متعددات السكار من <i>Mangifera indica L</i>
552.2.3 متعددات السكار من <i>Agaricus blazei</i>
553.3 النشاط المضاد للالتهابات
551.3.3 متعددات السكار من <i>Ortie (Urtica dioica L)</i>
552.3.3 متعددات السكار من <i>Aphanothece sacrum</i>
564.3 النشاط المحفز للمناعة
561.4.3 متعددات السكار من <i>Lentinula edodes</i>
562.4.3 متعددات السكار من <i>Platycodon grandiflorum</i>
	فصل رابع : النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكار

571 مقدمة
572 دراسة النشاط المضاد للتخثر
571.2 متعددات السكار ذات مصدر طحلبي
571.1.2 متعددات السكار من <i>F. Vesiculosus</i>
592.1.2 متعددات السكار من <i>Arthrospira platensis</i>
603.1.2 متعددات السكار من <i>Grateloupia livida (GL)</i>
622.2 متعددات السكار ذات مصدر فطري

62	متعددات السكاكر من <i>Keissleriella sp</i>
63	متعددات السكاكر ذات مصدر حيواني
63	متعددات السكاكر من <i>Hypomesus olidus</i>
64	متعددات السكاكر ذات مصدر نباتي
64	متعددات السكاكر من <i>Erigeron canadense</i>
66	متعددات السكاكر من <i>Cucurbita pepo</i> , <i>Lady godiva</i>
68	متعددات السكاكر من <i>(Lour) Leonurus artemisia</i>
70	متعددات السكاكر من <i>Blackberry (Rubus spp.)</i>
74	خاتمة
75	مراجع

قائمة المختصرات

- **4 PF-4** : Facteur Plaquettaire
- **AOD** : Anticoagulants Oraux Directs
- **AT III** : Anthithrombin II
- **AVK** : Antivitamines K
- **CAT**: Catalases
- **CS** : Chondroïtin sulfate
- **DDAVP** : 1-déamino-8-D-arginine vasopressine
- **DEAE** : Diméthylaminoéthyl
- **DM** : Degree of methylation
- **Dp** : Degree of polymerization
- **DS** : Dermatine sulfate
- **EC** : Ethyl cellulose
- **EPCR** : Récepteur endothélial De La Protéine C
- **ESR** : Erythrocyte sedimentation rate
- **FIB** : fibrinogène
- **FT** : Facteur tissulaire
- **GAGs** : Glycosaminoglycans
- **GSH** : Glutathion réduit
- **HA** : Hyaluronic acid
- **HAS** : HA synthases
- **HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire
- **Hct** : Hématocrit
- **HNF** : Héparine non fractionnée
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IL** : Interleukine
- **iNOS** : Induced nitric oxide synthase
- **INR** : International Normalised Ratio

- **KS** : Keratin sulfate
- **LBP**s : L.barbarum polysaccharides
- **LMWH** : low molecular weight heparin
- **LPS** : polysaccharide
- **MDA** : Malondialdéhyde
- **MVW** : Maladie De von Willebrand
- **NACO** : Nouveaux Anticoagulants Oraux
- **PAI-1 , PAI-2** : Activator Inhibitor Type Plasminogen 1 et 2
- **PC** : Protéine C
- **PE** : Embolie Pulmonaire
- **PGI₂** : Prostacycline 12
- **P-gp** : Glycoprotéine P
- **PGs** : proteoglycans
- **PRT** : plasma recalcification time
- **PS** : Protéine S
- **PV** : plasma viscosity
- **ROS** : Reactive Oxygen Species
- **SC** : Sous-cutané
- **SCCS** : Système Canaliculaire
- **SOD** : super oxyde dismutases
- **STD** : Système Tubulaire Dense
- **TCA** : Temps de céphaline activée
- **TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor
- **Th1** : T helper 1
- **TNF- α** : Tumor necrosis factor Alfa
- **TP** : Temps de protrombine
- **TT** : Temps De Thrombine
- **TVP** : Thrombose veineuse profonde
- **TXA₂** : Thromboxane A₂
- **VK** : Vitamines K
- **VWF** : Von Willebrand factor
- **WBV** : Whole blood viscos

قائمة الأشكال

الصفحة

- الشكل 01 : هيموستازيا الدم 3
- الشكل 02 : مراحل التخثر 4
- الشكل 03 : بنية الأوعية الدموية 5
- الشكل 04 : بنية الصفيحة الدموية 7
- الشكل 05 : مسارات التخثر ... 13
- الشكل 06 : المسار المشترك للتخثر 14
- الشكل 07 : آلية تأثير المثبط antithrombine على ترومبين 15
- الشكل 08 : آلية عمل البروتين C 15
- الشكل 09 : آلية عمل TFPI 16
- الشكل 10 : منشطات ومثبطات إنحلال الفيبرين 18
- الشكل 11 : تأثير الهيبارين على عوامل التخثر 22
- الشكل 12 : آلية عمل الهيبارين غير المجزأ 23
- الشكل 13 : دورة الفيتامين K وآلية عمل مضاد الفيتامين K (AVK) 27
- الشكل 14 : التركيب الكيميائي لـ Dabigatran 32
- الشكل 15 : آلية عمل Dabigatran 33
- الشكل 16 : التركيب الكيميائي Rivaroxaban 34
- الشكل 17 : ارتباط Rivaroxaban بالموقع النشط للعامل Xa 35

- الشكل 18 : آلية عمل Rivaroxaban 35
- الشكل 19 : التركيب الكيميائي Apixapan 36
- الشكل 20 : آلية عمل Apixaban 36
- الشكل 21 : بنية الأميلوز 39
- الشكل 22 : بنية الأميلوبكتين 40
- الشكل 23 : تمثيل تخطيطي لتنظيم المادة حول الألياف السليلوزية الدقيقة 41
- الشكل 24 : البنية الكيميائية للسليلوز 42
- الشكل 25 : تعدد أشكال السليلوز 42
- الشكل 26 : بنية Hemicellulose 44
- الشكل 27 : البنية الكيميائية للبكتين 45
- الشكل 28 : البكتين عالي الميثيل Héperméthylation 45
- الشكل 29 : البكتين منخفض الميثيل Hypométhylation 46
- الشكل 30 : المونومرات التي تشكل اللجنين 46
- الشكل 31 : بنية الجليكوجين 47
- الشكل 32 : وحدات تكرار disaccharide نموذجية في كبريتات Dermatan 48
- الشكل 33 : بنية الهيبارين 48
- الشكل 34 : بنية حامض الهيالورونيك 49
- الشكل 35 : التركيب الكيميائي للجيلان 49
- الشكل 36 : التركيب الكيميائي للدكستران المصنع بواسطة بكتيريا *L. mesenteroides* 50
- الشكل 37 : التركيب الكيميائي Xanthan 51
- الشكل 38 : التركيب الكيميائي للأجار 51

- الشكل 39 : التركيب الكيميائي لحمض الألجينات 52
- الشكل 40 : التركيب الكيميائي لأنواع carraghénanes 52
- الشكل 41 : التركيب الكيميائي المثالي للكيتين والشيتوزان 53
- الشكل 42 : رسم تمثيلي لبنية *F. Vesiculosus* 57
- الشكل 43 : *(AP) Arthrospira platensis* 59
- الشكل 44 : الطحالب الخضراء *M. latissimum* 61
- الشكل 45 : أسماك *Hypomesus olidus* 63
- الشكل 46 : رسم تخطيطي لنبته *Erigeron canadensis (L)* 65
- الشكل 47 : ثمار جنس *Cucurbita pepo* 67
- الشكل 48 : نبات *(Lour) Leonurus artemisia* 68
- الشكل 49 : فاكهة *Blackberry* 70
- الشكل 50 : زهرة *Blackberry* 71

قائمة الجداول

الصفحة

- الجدول 01 : عوامل التخثر.....12
- الجدول 02 : مضادات التخثر الفموية AVK.....26
- الجدول 03 : حركية وديناميكية مضادات التخثر الفموية AVK.....28
- الجدول 04 : التداخلات بين AVK و الأدوية الأخرى.....31
- الجدول 05 : خصائص الحركية والديناميكية الدوائية لـ Dabigatran.....33
- الجدول 06 : خصائص الحركية والديناميكية الدوائية لـ Rivaroxaban.....34

مقدمة

مقدمة

hemostase هي كلمة يونانية : hemo معناها الدم و stase معناها الركود و التوقف (Palta et al., 2014). يطلق هذا مصطلح على مجموع الآليات التي تمنع تدفق الدم من الأوعية الدموية. وهي حالة من التوازن الديناميكي بين التفاعلات المضادة والمحفزة للتخثر (Woźniak et al., 2017).

يعود مفهوم تخثر الدم إلى عام 1960، حيث تم وصف نظريات "الشلال" (waterfall)، التي تعرف بأنها سلسلة من التفاعلات الإنزيمية لتنشيط نظام تخثر الدم. تخثر الدم عملية فسيولوجية معقدة تهدف للمحافظة على سيولة الدم، يتم تنظيمها من خلال التوازن الدقيق الموجود بين آليات التخثر و الآليات المضادات للتخثر الموجودة في الجسم. يؤدي عدم التوازن بين هذه الآليات إلى تعرض المريض إما لحالة نزيف أو تجلط. يتم الحفاظ على التوازن الخثاري- النزيفي في الجسم عن طريق تفاعلات معقدة بين نظام تجلط الدم ونظام الفبرين والصفائح الدموية وجدار الأوعية الدموية (Palta et al., 2014).

بدأت دراسة مضادات التخثر في نهاية الثلاثينات عام 1935 (Decourcelle, 2009)، حيث تهدف إلى منع تجلط الدم عن طريق التأثير على سلسلة التخثر في نقاط مختلفة و ذلك اعتماداً على مضاد التخثر المستعمل. تؤثر موانع التجلط على آلية التخثر عن طريق إستهداف عوامل تخثر معينة لهدف تثبيط مسار التجلط (D'alesandro, 2014). إن إمكانية الوقاية من الجلطات الدموية و منعها ومعالجتها بمواد مضادة للتخثر حفزت العلماء للبحث عن مضادات تخثر مثالية لسنوات عديدة. هناك فئتان رئيسيتان تسيطران على هذه العائلة العلاجية هما: الهيبارين ومضادات الفيتامين K، ويتم حالياً إثراء الطرق العلاجية بالعديد من الجزيئات التي لا تزال قيد التقييم (Decourcelle, 2009).

متعددات السكاكر عبارة عن جزيئات كبيرة تتكون من وحدات هيكلية مكررة متصلة بروابط كيميائية تساهمية. مصطلح "polymer" تم صياغته في عام 1833 من قبل Jöns Jacob Berzelius، و هو مشتق من الكلمة اليونانية القديمة polys والتي تعني "كثير" وmer تعني "أجزاء" و الذي يشير إلى جزيء يتكون هيكله من وحدات متعددة. السكريات هي فئة متنوعة من المواد البوليمرية (polymeric) من أصل طبيعي (حيواني، نباتي، طحلي...)، تتكون من إرتباط السكريات الأحادية. تبعاً لطبيعة السكريات الأحادية تصنف السكريات على أنها إما سكريات خطية أو سكريات متفرعة السلسلة. يتراوح الوزن الجزيئي لعديدات السكاكر بين مئات وآلاف دالتون مما يزيد من تنوعها. على الرغم من توفر البوليمرات الاصطناعية، فإن إستخدام السكريات الطبيعية في التطبيقات الصيدلانية يكون أكثر جاذبية، لأنها اقتصادية ومتاحة بسهولة وغير سامة مع إمكانية إجراء تعديلات كيميائية عليها بسهولة (Pawer et al., 2015).

يمكن اعتبار العلاج الدوائي باستخدام المواد الطبيعية بديلاً واعدًا في المستقبل في علاج العديد من الأمراض (Yu et al., 2018). من بين الأنشطة البيولوجية التي تميزت بها السكريات، على سبيل

المثال: الأنشطة المضادة للفيروسات، المضادة للأكسدة، المضادة للميكروبات، المضادة للسرطان، المضادة لمرض السكري، مضادة للالتهابات (Ullah , 2019) .

يرتكز محور دراستنا في هذا البحث حول دراسة النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر المعزول من العديد من المصادر الطبيعية. حيث قمنا بتقسيم البحث إلى أربعة أقسام :

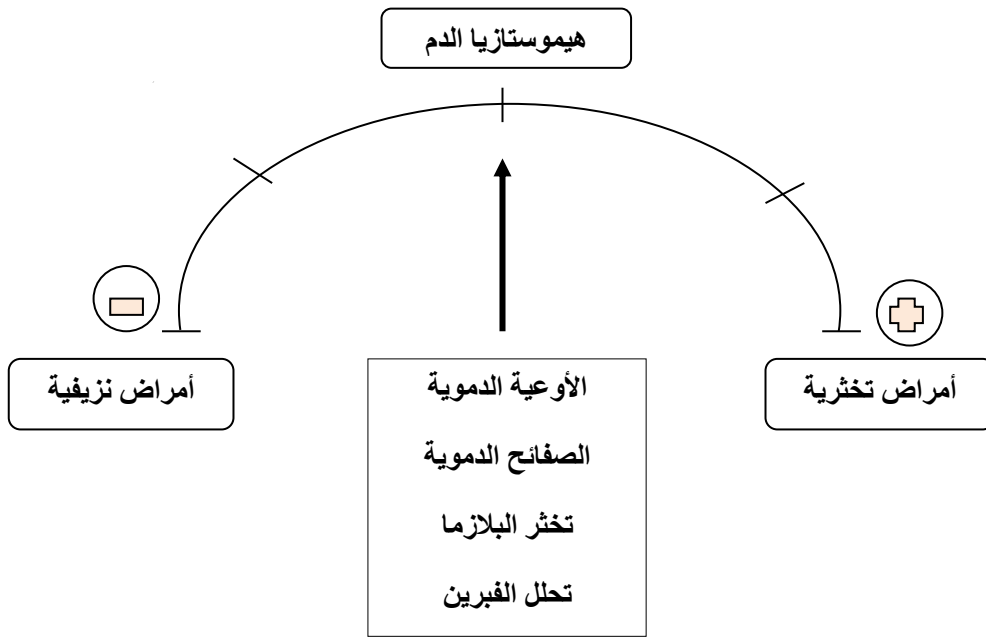
يهدف الفصل الأول إلى معرفة التخثر ومختلف آلياته ، أما الفصل الثاني فتطرقنا فيه إلى دراسة مختلف أنواع مضادات التخثر المستعملة حاليا في العلاج، بالإضافة إلى الفصل الثالث الذي قمنا فيه بدراسة مختلف أقسام متعددات السكاكر، وأخيرا ضمن الفصل الرابع قمنا بدراسة النشاط المضاد للتخثر.

فصل أول

التختر

1. هيموستازيا الدم

يسري الدم داخل الأوعية الدموية في حالة سائلة وذلك بفضل وجود عوامل فزيولوجية عديدة. فالحفاظ على سيولة الدم وحجمه لها أهمية كبيرة في الحفاظ على توازن فزيولوجية الدم. في حالة تمزق الأوعية الدموية ينشط الدم بسرعة عدة آليات للحد من ضياعه، فيحدث تغير في الحالة الفيزيائية للدم ليصبح على شكل هلام مما يسمح بسد مكان النزيف. تحدث هذه الآلية بمشاركة وتدخل عدة عوامل تعمل على حدوث التخثر وأخرى مضادة للتخثر (الشكل 01) (Harif , 2007).



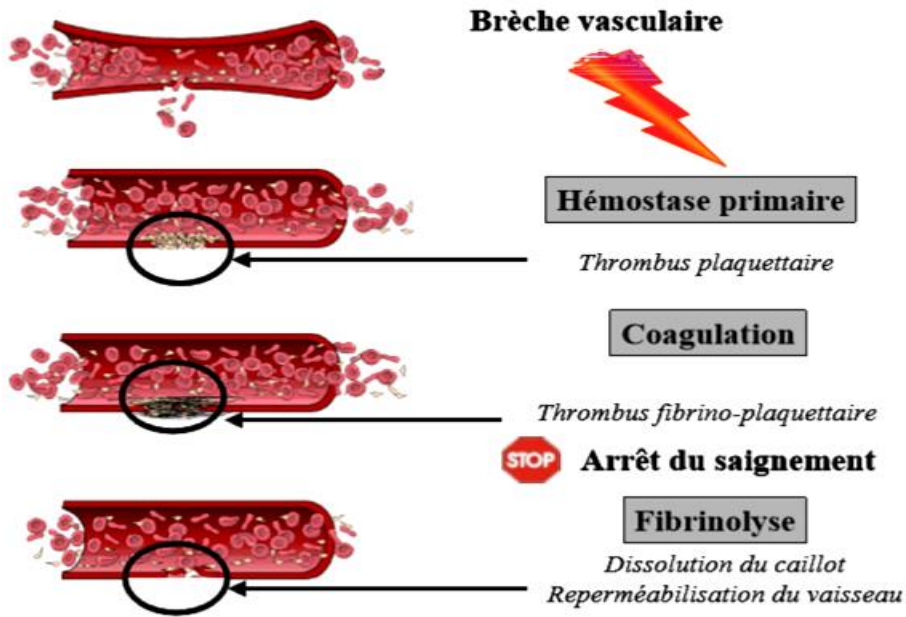
الشكل 01: هيموستازيا الدم (Boehlen , 2006).

■ تقسم آلية هيموستازيا الدم إلى ثلاثة مراحل أساسية: (الشكل 02) (Boehlen , 2006).

-الخثرة الأولية

- تخثر البلازما

-تحلل الفبرين



الشكل 02 : مراحل التخثر (Boehlen , 2006).

2. الخثرة الأولية (Hémostas Primaire)

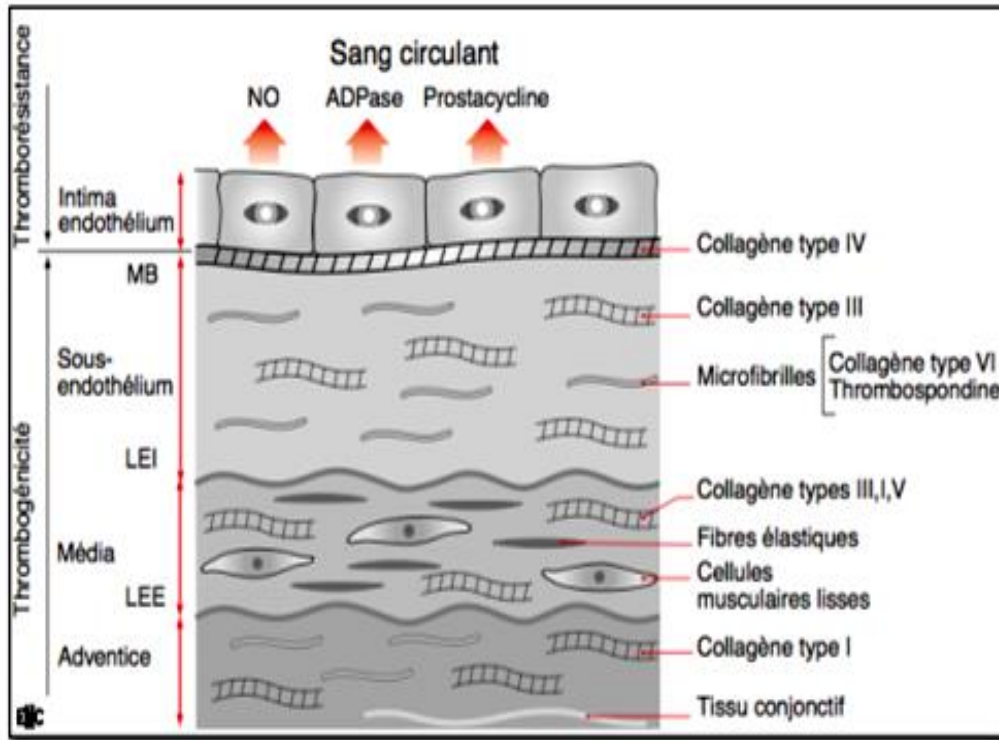
تشمل مجموعة من الآليات التي تعمل على تشكيل الخثرة لوقف النزيف . تتدخل عدة عناصر أساسية في هذه المرحلة : الأوعية الدموية ، الصفائح الدموية ، عوامل بلازمية (Prévo , 2015).

1.2.العناصر المتدخلة في تشكيل الخثرة الأولية

1.1.2.الأوعية الدموية

• بنية الأوعية الدموية

تتكون الأوعية الدموية من ثلاثة طبقات إبتداء من لمعة الوعاء الدموي : الطبقة الداخلية (intima) ، الطبقة الوسطى (endothélium)، الطبقة الخارجية (adventice) (الشكل 03) (Prévo , 2015).



الشكل 03 : بنية الأوعية الدموية (Prévoit , 2015).

أ. الطبقة الداخلية

تتشكل الطبقة الداخلية من طبقة من الخلايا الطلائية و طبقة تحت طلائية. حيث:

• الطبقة الطلائية

تتكون الطبقة الطلائية من صف واحد من الخلايا الطلائية، تنتزع على مساحة 6500 م² ما يقارب 1.5 كغ. لها دور أساسي في توازن و سيولة الدم ، تكون على إحتكاك دائم مع تيار الدم (Boehlen , 2006). تملك تأثيرين متعاكسين:

تأثير مضاد للتخثر وذلك من خلال إفراز مجموعة من الجزيئات:

• Prostacycline (PGI₂) ، Nitric Oxyde (NO) ، Thrombomoduline ، Antithrombine ، منشطات

Plasminogene (uricase , T-PA) (Boehlen , 2006).

تلعب الخلايا الطلائية أيضا دورا في التخثر بواسطة إفراز :

• العامل VWF، عامل الأنسجة Thromboplastine، مثبت منشط Plasminogene (PAI) (الشكل 05)
(Boehlen , 2006).

• الطبقة تحت الطلائية

هي طبقة شديدة اللزوجة تسمح بالالتصاق الصفائح الدموية وتنشيط عملية التخثر. تتكون من جزيئات تصنع من طرف الخلايا الطلائية منها : Collagènes، microfibrille، fibronectine، thrombospondine، facteur willebrand (Bezeaud et Guillin , 2009).

2.1.2. الصفائح الدموية

تتولد الصفائح الدموية من خلال تجزئة سيتوبلازم الخلايا النخاعية. حجم الصفيحة يقارب 8-11 ميكرون و مدة حياتها 8-10 أيام، عددها الطبيعي من 150000 إلى 3400000 مم³. بالمجهر الضوئي تبدو الصفائح عديمة النواة، قطرها 2-3 ميكرون، بيضوية أو دائرية الشكل وغنية بالحبيبات (Bezeaud et Guillin, 2009 ; Harif , 2007).

بالمجهر الإلكتروني تبدو الصفائح مكونة من غشاء بلازمي وسيتوبلازم يحتوي على 3 أنواع من الحبيبات : حبيبات ألفا 300-500 نانومتر، حبيبات كثيفة 200-300 نانومتر، ريبوزومات 175-200 نانومتر وحبيبات من الكولاجين (الشكل 04) (Bezeaud et Guillin , 2009 ; Harif , 2007) . حيث:

➤ الحبيبات ألفا

تفرز كل من : β -thromboglobine ، 4 ، facteur plaquettaire ، inhibiteurs de fibrinolyse ، VWF ، fibrinogène (Bezeaud et Guillin, 2009 ; Harif,2007) .

➤ الحبيبات الكثيفة

تفرز كل من : ADP ، sérotonine ، Calcium (Bezeaud et Guillin, 2009 ; Harif,2007) .

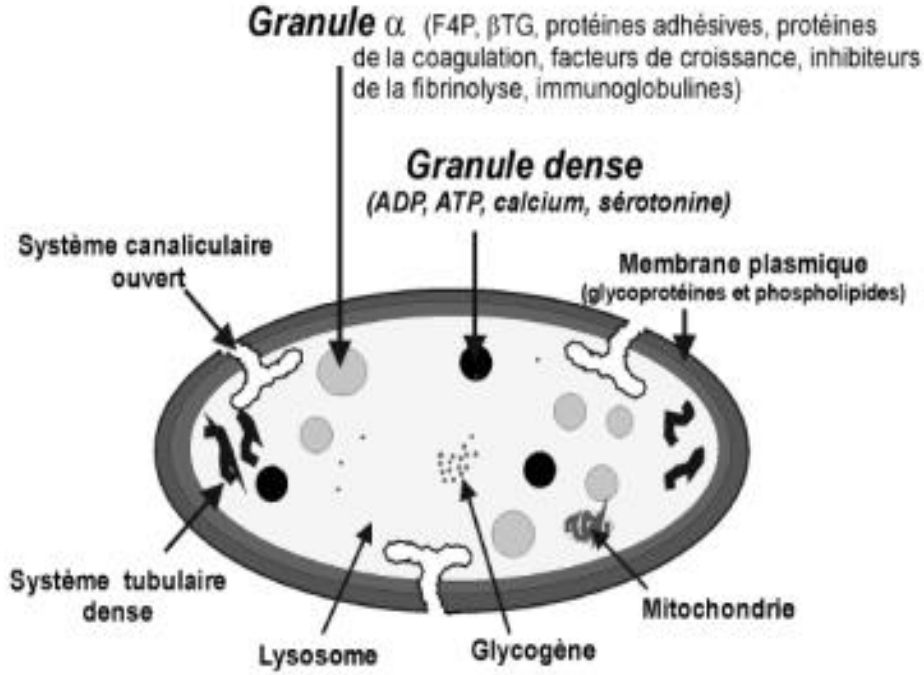
يوجد كذلك (SCCS) système canaliculaire و (STD) le système tubulaire dense (Harif , 2007).

➤ الهيكل الخلوي

يتكون من filaments d'actine و myosine و microfibrilles التي تتحكم في شكل الصفيحة الدموية (Harif,2007).

➤ الغشاء البلازمي

يتكون من فوسفوليبيدات توزيعها غير متناظر. الوريقة الخارجية تتكون من sphingomyéline أما الوريقة الداخلية فيغلب عليها le phosphatidyl- ، le phosphatidyl-inositol ، la phosphatidylsérine ethanolamine (الشكل 06) (Harif , 2007). وجود غليكوبروتينات غشائية لها دور مهم للصفائح : GPIIb - له دور في التصاق الصفيحة بالطبقة تحت طلائية عبر الوسيط VWF . GPIIbIIIa - مستقبل الفبرينوجين الذي يلعب دور في تجميع الصفائح الدموية (Harif , 2007).



الشكل 04 : بنية الصفيحة البلازمية (Grégory, 2016).

3.1.2. العامل VWF (Von willebrand)

هو بروتين سكري وزنه الجزيئي حوالي 540 كيلو دالتون. يصنع من طرف الخلايا البطانية والخلايا العملاقة (mégacaryosite). يتراوح تركيزه في البلازما بين 5 - 10 مغ / ل. يحتوي هذا البروتين على عدة مجالات وظيفية: مواقع إرتباط بالكولاجين ، مواقع أخرى للهيبارين ، وموقع واحد لـ GPIIb / GPIIb IIIa (Legru , 2008). يلعب العامل vwf دورا مهما في التخثر. حيث أنه :
 - يسمح للصفائح الدموية بالالتصاق بجدار الأوعية الدموية المصابة .
 - يعمل كبروتين ناقل لعامل التخثر VIII (Denis et Lenting , 2006).

4.1.2. الفبرينوجين (fibrinogene)

هو بروتين سكري وزنه الجزيئي 340 كيلودالتون . يتكون من تحت وحدتين كل تحت وحدة تتكون من 3 سلاسل عديدة الببتيد ألفا و بيتا و غاما. الجينات المشفرة للفبرينوجين تقع على الكروموزوم رقم 4. يصنع ويفرز الفبرينوجين من طرف خلايا الكبد، تتراوح كميته ما بين 2 إلى 4 غ/ل، ونصف عمره 3-5 أيام. يلعب دور أساسي في حدوث التخثر (Marguerie , 1986). حيث :

- يتحول الفبرينوجين الى فيبرين لتشكل الخثرة .
- يعمل على تجميع الصفائح عن طريق إرتباطه بالمستقبل GpIIbIIIa وتشكيل جسور بين الصفائح (Marguerie , 1986).

2.2. مراحل تشكيل الخثرة الأولية

1.2.2. زمن تضيق الأوعية

هي إستجابة فورية لإصابة الأوعية الدموية، مدعمة بإفراز عوامل محلية قابضة للأوعية، تصنع هذه العوامل من طرف الخلايا البطانية للتقليل من تدفق الدم. هذه الآلية تبدو أكثر وضوحا في الأوعية الصغيرة (الشرايين التي قطرها أقل من 100مكرومتر) تحت مراقبة مواد كيميائية موجودة في الدم (NO، Prostaglandine) (Nizamaldin et al., 2012).

2.2.2. زمن الصفائح الدموية

1.2.2.2. إلتصاق الصفائح بالتحته الطلائية

يتم إلتصاق الصفيحة الدموية بكولاجين الطبقة تحت الطلائية بتدخل الوسيط VWF الذي يثبت على المستقبل GP Ib-V-IX على غشاء الصفيحة الدموية أو تثبت الصفيحة الدموية عبر $\alpha 2\beta 1$ intégrine مباشرة بكولاجين الطبقة تحت الطلائية (Bezeaud et Guillin , 2009).

2.2.2.2. التنشيط الصفائحي

إلتصاق الصفائح الدموية بتحت الطلائية ينشط إشارات داخل خلوية ينتج عنها سلسلة من الإستجابات :

✓ تغيير شكل الصفائح فتصبح دائرية الشكل وتشكل أرجل كاذبة. الحبيبات ألفا والحبيبات الكثيفة تتجمع وتندمج مع Système ouvert canaliculaire. هذا الإندماج يسمح بتحرير محتوى الحبيبات : الحبيبات الفا تحرر بروتينات تشارك في تجميع الصفائح و عوامل التخثر و أخرى قابضة للأوعية الدموية .

✓ الفسفوليبيدات الغشائية تحرر acide arachidonique الذي يتحول الى thromboxane A2 (TxA2) (Bezeaud et Guillin, 2009) .

3.2.2.2. جذب الصفائح

ADP و TxA2 تملك مستقبلات نوعية على سطح الصفائح الدموية. يتم إفراز ADP و إنتاج TxA2 لجذب المزيد من الصفائح الدموية. كذلك يساعد thrombine في تجميع وتنشيط جذب الصفائح الدموية (Bezeaud et Guillin, 2009).

4.2.2.2. تجميع الصفائح

يتم تجميع الصفائح عبر الوسيط fibrinogène، الذي يثبت على مستقبله الغشائي $\alpha\text{IIb} \beta 3$ intégrine (GPIIb-IIIa) المتواجد بغشاء الصفيحة الدموية. أثناء تنشيط الصفائح، المستقبل GPIIb-IIIa يغير من بنيته من أجل التعرف على fibrinogène وتثبيته. هذه التداخلات تسمح بربط الصفائح ببعضها البعض لتشكيل كتلة من الصفائح الدموية (Bezeaud et Guillin, 2009; Prévot, 2015).

3. تخثر البلازما (Coagulation)

يعد تخثر البلازما مساراً رئيسياً في تخثر الدم . هو مجموعة من التفاعلات الإنزيمية تضم بروتينات بلازمية وعوامل التخثر. يتم تنشيط هذه التفاعلات عبر مسارين : المسار الخارجي و المسار الداخلي . ينتج عنه تكوين الثرومبين الذي يعمل على تحويل الفيبرينوجين البلازمي القابل للذوبان إلى شبكة فيبرين غير قابلة للذوبان تنتهي بتشكيل الخثرة (Diquélou et al., 2006).

1.3. عوامل التخثر

هي بروتينات سكرية بلازمية. يوجد 12 عامل بالإضافة إلى العاملين : kininogène ذو الوزن الجزيئي العالي و prékallicroïne . أغلب عوامل التخثر تصنع في الكبد (الجدول 01) (Pons , 2002 ; Decourcelle , 2009).

• العامل I (Fibrinogene)

يقدر وزنه الجزيئي 340 كيلودلتون . يتكون من 3 سلاسل بيبتيدي متجانسة (γ ; $B\beta$; $A\alpha$). تتواجد جينات تشفير (γ (FGG) ; $A\alpha$ (FGA) ; $B\beta$ (FGB)) على الكروموسوم رقم 4 . يتم تصنيعه في الكبد، حيث يلعب دوراً مهماً في التخثر. يقوم الثرومبين بتحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين لتشكيل الخثرة (Pilli, 2018) .

• العامل II (Prothrombine)

عند الانسان يتم تشفير البروثرومبين بواسطة جين 2F الموجود على الذراع القصير للكروموزوم 11. يتم تصنيع البروثرومبين بواسطة خلايا الكبد. يتواجد الشكل الناضج للبروثرومبين في البلازما بتركيز 0,1 مم/ملغ. يبلغ نصف عمره حوالي 60 ساعة. يعمل الثرومبين على تحويل الفيبرينوجين الى فيبرين وينشط الصفائح الدموية (chinnaraj et al., 2018).

• العامل III (Facteur tissulaire)

عامل الأنسجة هو بروتين سكري عابر للغشاء. عند حدوث تمزق للأوعية الدموية العامل النسيجي FT يصبح على اتصال مع تيار الدم، فيرتبط FT مع العامل VIIa ويشكلان معقد لتنشيط العامل X (Butenas , 2012).

• العامل IV (calcium)

الكالسيوم من عوامل المرحلة الأولى للتخثر، حيث يساهم في تحول البروثرومبين إلى ثرومبين (Bernard et al., 1992).

• العامل V (proaccelerin)

يبلغ وزنه الجزيئي 330 كيلودالتون. يتكون من عدة مجالات (1A ; 2A ; B ; 3A ; 1C ; 2C). يحدث تنشيط العامل V عن طريق العامل Xa و الثرومبين . يشارك Va مع Xa في تشكيل معقد البروثرومبيناز المسؤول عن توليد الثرومبين (Paraboschi et al., 2019).

• العامل IV

العامل السادس يعتبر الشكل النشط للعامل الخامس (proaccelerin) (Decourcelle , 2009).

• العامل VII (procovertine)

هو العامل المخصص لعلاج الهيموفيليا A. يتم ت نيعه في الكبد. يبلغ وزنه الجزيئي 50 كيلودالتون. يعتبر من العوامل المعتمدة على الفيتامين K . يعمل VIIa على تحفيز عملية التخثر. يتم تشكيل معقد III- IV من أجل تنشيط العامل السابع (Neumann et al., 2006).

• العامل VIII (Anti-hémophilique A)

يتكون من سلسلة ثقيلة وسلسلة خفيفة مرتبطة ببعضها بواسطة روابط غير تساهمية . يرتبط العامل VWF بالعامل VIII لحمايته من الهدم (Gangadharan , 2014). يتم تنشيط العامل VIII بواسطة منشطه الفسيولوجي الثرومبين. العامل VIIIa يعمل كعامل مساعد للعامل IXa (Gangadharan , 2014).

• العامل IX (Facteur anti-hémophilique B)

يعتبر من العوامل المعتمدة على فيتامين K . هو بروتين سكري أحادي السلسلة. يبلغ وزنه 57000 دلتون، و يصنع في الكبد. يقدر نصف عمره 24 ساعة. الجين المشفر له يقع على الكروموزوم X . يتم تحويل IX إلى IXa عن طريق الإنشطار البروتيني بعد الأحماض الأمينية arg180 و arg145 . العامل IX ينشط العامل X في وجود الكالسيوم و العامل المساعد VIIIa (Smith et Gailani , 2008 ; Harif , 2007) .

• العامل X (Facteur de Stuart -Prower)

هو أحد عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين K . يعتبر تنشيط العامل X النقطة التي تتقارب عندها مسارات التجلط الداخلية والخارجية (Jesty et Nemerson, 1976). يتم تنشيط العامل X بواسطة معقد يختلف من المسار الداخلي إلى المسار الخارجي حيث :

- يتكون المعقد المنشط للعامل X خلال المسار الداخلي من : (FIXa+VIII+phospholipide+Ca²).

- يتكون المعقد المنشط للعامل X خلال المسار الخارجي من : (Jesty et Nemerson, (VII+FT+Ca²), (1976).

• العامل XI (Thromboplastin Antecedent)

هو بروتين سكري يقدر وزنه الجزيئي 143 كيلودلتون ، يتم تصنيعه في الكبد. يقدر نصف عمره 52 ساعة. الجين المشفر له يقع على الكروموزوم رقم 4 . يرتبط العامل XI بالأسطح سالبة الشحنة بواسطة كينينوجين عالي الوزن الجزيئي و ينشط بتدخل العامل XIIa . يقوم العامل XIa بتنشيط العامل IX في وجود الكالسيوم (Cugno et Tedeschi , 2014; Harif , 2007).

• العامل XII (Facteur Hageman)

يتكون من سلسلتين واحدة ثقيلة والأخرى خفيفة موصولة معا بواسطة رابطة ثنائي الكبريت . يتم إنتاجه وإفرازه بواسطة الكبد. يعتبر العامل XII البروتين الذي ينشط تلقائيا عند التعرض للأسطح المشحونة سالبا ليصبح XIIa، فينشط بعد ذلك كل من العامل XI و Prekallikrein (Stavrou et Schmaier , 2010).

• العامل XIII (Stabilisateur De La Fibrine)

يعتبر من البروتينات الداخل خلوية. يبلغ وزنه الجزيئي 320 كيلودالتون . يتم إنتاجه وإفرازه بواسطة خلايا الكبد في البلازما. ينشط XIII بواسطة الثرومبين فيؤدي إلى تحفيز تكوين روابط تساهمية مما يزيد من صلابة وإستقرارية الفبرين (Muszbek et al., 1999 ; Alhenc-Gelas , 2000).

• العامل (Facteur Fletcher) prékalligréine

هو بروتين سكري أحادي السلسلة يقدر وزنه الجزيئي 85 كيلو دالتون، يصنع على مستوى الكبد . يتراوح تركيزه البلازمي بين 25- 50 ملغ / ل . عند الإنسان يقع الجين المشفر له على الكروموسوم 4 . يتم تفعيله من خلال α XIIa و β XIIa فينتج عنه جزيء kalligréine . هذا الأخير يتمثل دوره في تنشيط العامل XII و kininogen والعامل XII بمعدل ألف مرة أكبر من التنشيط الذاتي (Legru , 2008)

الجدول 01: عوامل التخثر (Decourcelle , 2009).

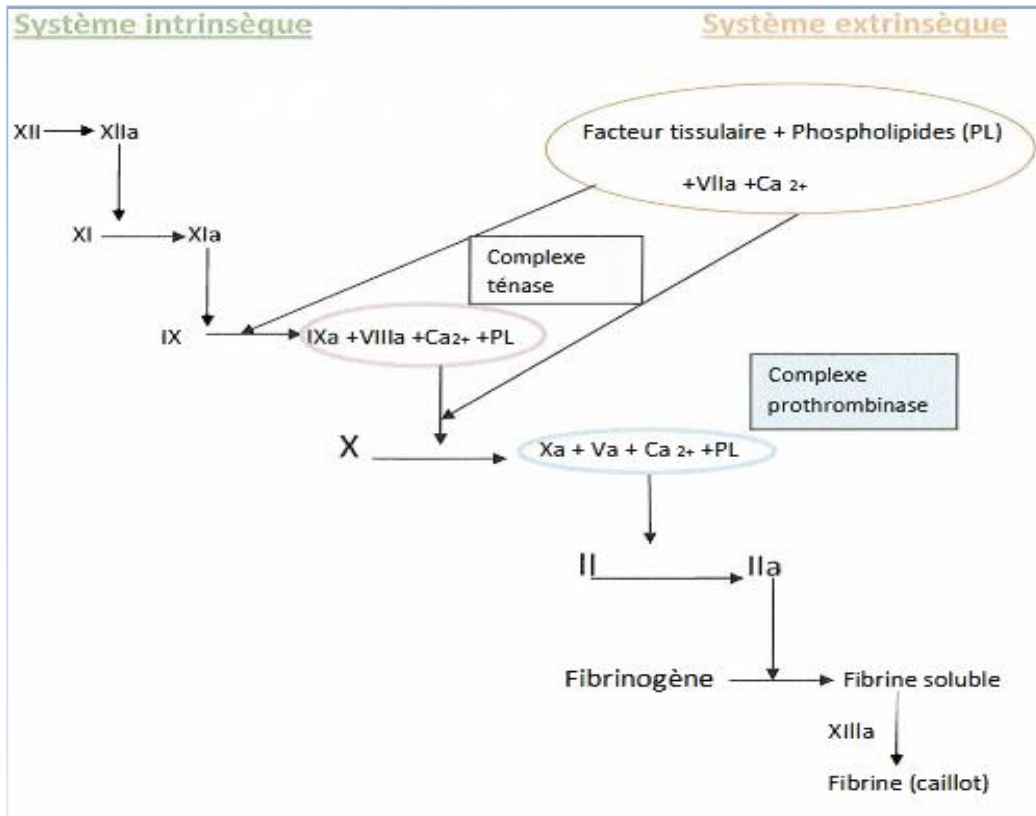
Facteur	Synonyme	Lieu de synthèse	Demi-vie plasmatique	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	4-6 jours	Non
II	Prothrombine	Foie	3-4 jours	Oui
V	Pro-accélérine	Foie et système réticulo-endothélial	15-24 heures	Non
VII	Proconvertine	Foie	4-6 heures	Oui
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-14 heures	Non
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie	20-28 heures	Oui
X	Facteur Stuart	Foie	48-60 heures	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	48 heures	Non
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70 heures	Non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie	3-7 jours	Non

2.3. المسار الخارجي

يبدأ المسار الخارجي بتنشيط العامل VII ليصبح VIIa تحت تأثير عامل الأنسجة والدهون الفوسفورية (Gerard , 2011). يتم تعزيز نشاط التخثر للعامل السابع من خلال العوامل IXa و Xa و XIIa والثرومبين (Troy , 1988). ارتباط العامل VIIa بعامل الأنسجة يؤدي إلى تكوين المعقد TF-VIIa (Norris , 2003) ، هذا الأخير يقوم بتنشيط العامل X إلى Xa (الشكل 05) (Gerard , 2011).

3.3. المسار الداخلي

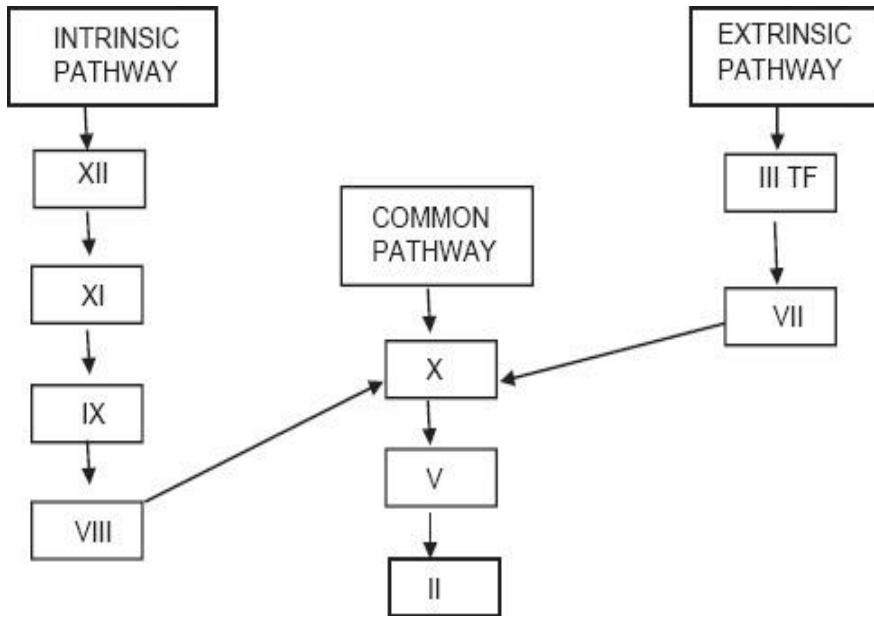
يطلق على الجزء الأول من المسار الداخلي بمرحلة الاتصال، يتم تنفيذ هذه المرحلة بواسطة العامل XII (عامل الاتصال) و prékallicroïne و kininogen عالي الوزن الجزيئي . تبدأ سلسلة التفاعلات بتنشيط العامل XII و في وجود سطح سالب الشحنة يصبح XIIa. العامل XIIa يقوم بتنشيط العامل XI ليصبح XIa. هذا الأخير ينشط بدوره IX وفي وجود الكالسيوم فيتحول إلى IXa . يشكل العامل التاسع المنشط مع العامل VIIIa معقد (VIIIa-IXa) ، هذا الأخير ينشط العامل X إلى Xa (الشكل 05) (Hiller , 2007).



الشكل 05 : مسارات التخثر (Decourcelle , 2009).

4.3. المسار المشترك

يبدأ المسار المشترك عن طريق تنشيط العامل Xa الذي يتحد مع العامل Va والكالسيوم على سطح الفوسفوليبيدات الغشائية لإنشاء معقد يعمل على تحويل البروثرومبين إلى ثرومبين (Troy, 1988).
 الثرومبين يحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين، فيتشكل راسب من الفيبرين بواسطة تشكيل روابط electrostatique بين منوميرات الفيبرين. يقوم العامل XIIIa المنشط بواسطة الثرومبين بالتأثير على الفيبرين و تحويله إلى فيبرين غير قابل للذوبان عن طريق تحويل الروابط الموجودة بين منوميرات الفيبرين إلى روابط تكافئية التي تزيد من إستقرار خثرة الفيبرين (الشكل 06) (Boutgourine, 2019).

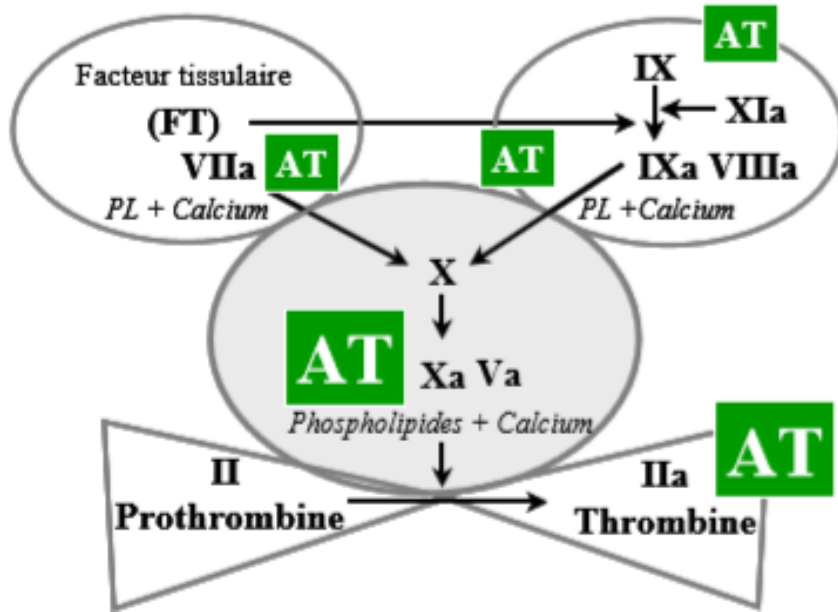


الشكل 06 : المسار المشترك للتخثر (Palta et al., 2014).

4. عوامل تنظيم التخثر

1.4. مضاد الثرومبين (antithrombine)

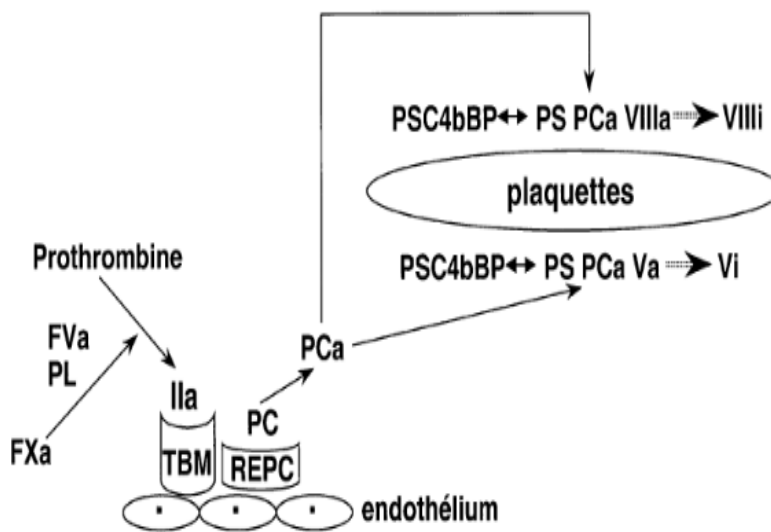
يعتبر AT المثبط الرئيسي للتخثر، حيث يقوم AT بتنشيط الثرومبين و العوامل (Xa، IXa، VIIa). يحدث النشاط المضاد للتخثر للثرومبين على سطح الخلايا البطانية أين سيرتبط مع GAG (glycosaminoglycane) (الشكل 07) (Moerlose et al., 2002).



الشكل 07: آلية تأثير المثبط antithrombine على ترومبين (Boehlen, 2006).

2.4 البروتين C (PC)

يصنف PC من بين البروتينات المعتمدة على الفيتامين K، يتم تصنيعه في الكبد. هو متعدد بيبتيدي مكون من 461 حمض أميني. يرتبط الترومبين مع الترومبومودولين لتشكيل معقد TM (thrombomodulin-) (thrombine) لتنشيط PC، هذا الأخير يرتبط مع مستقبل على الخلايا البطانية يدعى EPCR. يقوم PC بتنشيط كل من VIIIa و Va اللذان يعدان عاملين مهمين في تنشيط Xa و IXa (الشكل 08) (Moerlose et al., 2002; Pilli, 2018).



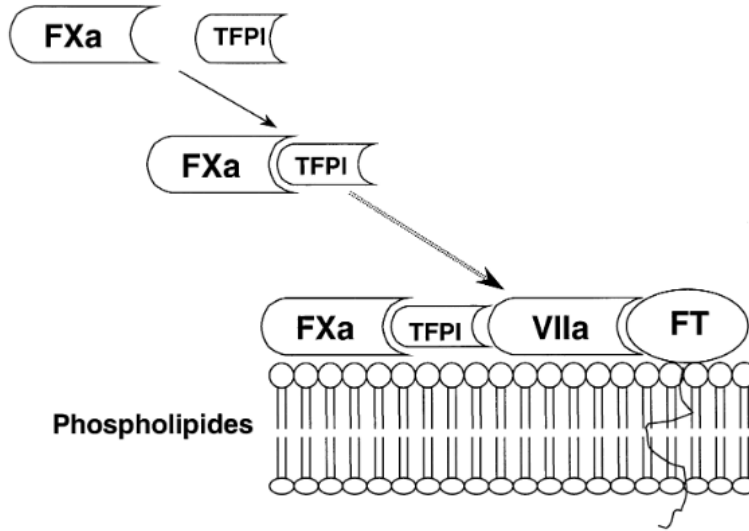
الشكل 08 : آلية عمل البروتين c (Moerlose et al., 2002).

3.4. البروتين S (PS)

هو متعدد بيبتيدي أحادي السلسلة، يعتمد على الفيتامين K. يتم تصنيعه في الكبد. يتواجد في البلازما بتركيز 450 نانوغرام. يعتبر PS عامل مساعد ل PC و TFPI في تنشيط العوامل FVa و FVIIIa والمعقد TF-FVIIa-FXa (Pilli , 2018).

4.4. مثبط مسار العامل النسيجي (TFPI)

يعتبر TFPI المثبط السريع لعوامل تنشيط التخثر الأولي (FX، FVII، FT) وذلك عن طريق إرتباطه بالمعقد TF-FVIIa-FXa. يحدث هذا على مرحلتين: في البداية يرتبط TFPI ب FXa لتعطيله، ثم يقوم المعقد (FXa-TFPI) بتنشيط العامل VIIa المرتبط بالعامل FT (الشكل 09) (Moerlose et al., 2002).



الشكل 09: آلية عمل TFPI (Moerlose et al., 2002).

5. انحلال الفيبرين

هي المرحلة الأخيرة بعد تشكل الخثرة، تحدث هذه الآلية للقضاء على خثرة الفيبرين (Bensaid, 2019). التحكم في هذه الآلية ضروري للحفاظ على توازن تخثر الدم (Norris , 2003).

1.5. عوامل تحلل الفيبرين

يتكون نظام تحلل الفبرين من البلازمينوجين وجميع الجزيئات التي تحول البلازمينوجين غير النشط إلى بلازمين. البلازمين هو المسؤول عن إذابة جلطة الفيبرين (Troy, 1988).

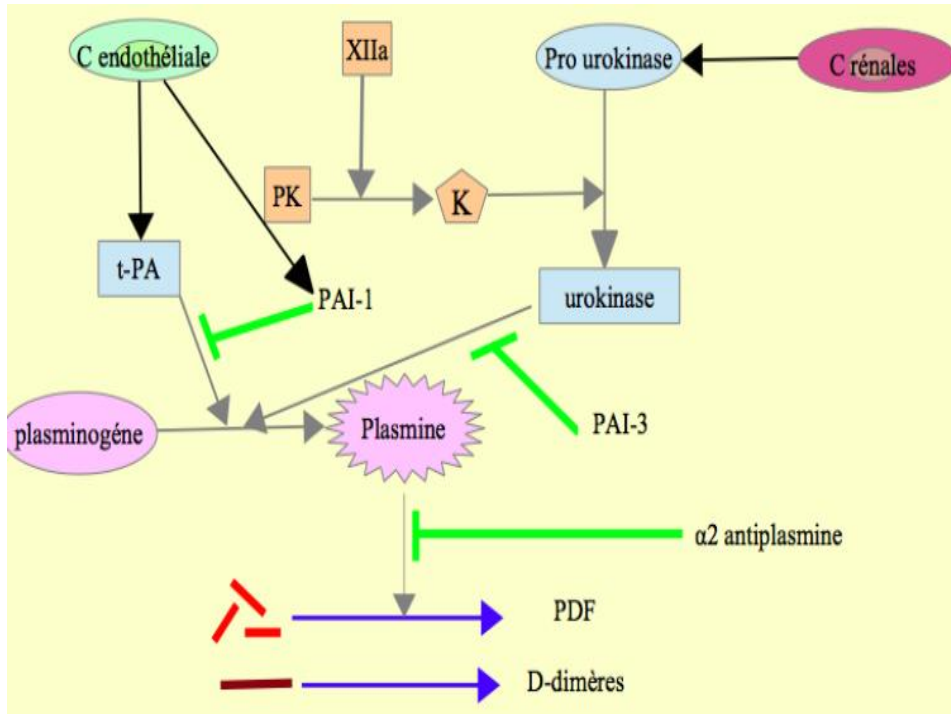
يتم تحويل بلازمينوجين إلى بلازمين بفضل تدخل العديد من العوامل المنشطة :

- **منشط بلازمينوجين الأنسجة أو منشط البلازمينوجين النسيجي (TPA):** هو المنشط الرئيسي، يتم تصنيعه وتخزينه بواسطة خلايا الأوعية البطانية وتحريره تحت تأثير الإجهاد والتمارين الرياضية، نقص الأكسجين، الأدرينالين (Bensaid , 2019).
- **Pro-urokinase:** تركيزه في البلازما منخفض، يتحول إلى urokinase نشط تحت تأثير البلازمين.
- **urokinase :** يتم تصنيعه عن طريق الكلى وطرحه في البول، يتم استخدامه في علاج أمراض التخثر بعد الحصول عليها من بول الإنسان أو عن طريق زراعة خلايا الكلى الجنينية (Bensaid , 2019).
- **العامل XIIa و kallikrein :** عملهم متواضع مقارنة بالمنشطات الأخرى.
- **Streptokinase:** هو منشط طبي يتم الحصول عليه من مزارع العقديات الحالة للدم (الشكل 10) (Bensaid,2019).

6. مثبطات انحلال الفبرين

يعتبر البلازمين العامل المسؤول عن تحلل الفيبرين (Palta et al., 2014)، لذلك يثبط نشاط البلازمين بالعوامل التالية :

- **مثبط منشط البلازمينوجين :** هو المانع الفسيولوجي الرئيسي للانحلال الفبرين، حيث تم وصف أربعة أنواع متميزة : PAI-1 و PAI-2 و PAI-3 و protease nexin . يعد PAI-1 الأهم في تثبيط TPA في البلازما (Norris , 2003).
- **TAFI :** وهو إنزيم يتم تصنيعه بواسطة الكبد ، يتم تنشيطه بواسطة الثرومبين. يقلل TAFI من تقارب البلازمينوجين إلى الفيبرين ، ويزيد من نشاط " مضاد الترسين " لتثبيط البلازمين (Norris , 2003).
- **مثبطات البلازمين (α 2-antiplasmin) و (α 2-Macroglobulin) :** عبارة عن بروتينات سكرية تمارس تأثيرها من خلال تثبيط البلازمين (الشكل 10) (Norris , 2003).



الشكل 10 : منشطات ومثبطات إنحلال الفيبرين (Prévoit , 2015).

7. إختبارات تخثر البلازما

1.7. زمن البروترومبين (TQ)

يكشف TQ عن المسار الخارجي للتخثر. وهو زمن تخثر البلازما citraté عند درجة حرارة 37 درجة مئوية، الخالية من الصفائح في وجود thromboplastine. يرتبط thromboplastine مع العامل VII وينشطه إلى VIIa، المعقد المتشكل ينشط العامل X إلى Xa، هذا الأخير له دورين : يعمل على تنشيط العامل VII فيصبح VIIa، أما الدور الثاني فهو تنشيط prothrombine إلى thrombine. هذا الأخير يتدخل الوسيط prothrombinase وفي وجود Xa و phospholipides والكالسيوم يحول fibrinogène إلى fibrine (Neu, 2011 ; Reber et Boehlen , 2008).

2.7. زمن السيفالين المنشط (TCA)

يستعمل TCA للكشف عن تخثر البلازما التي تم عزلها في أنابيب محتوية على السيراترات (plasma citraté) والخالية من الصفائح الدموية عند درجة حرارة 37 درجة مئوية في وجود céphaline ومنشط لمرحلة الإتصال مثل "silice" والكالسيوم. يكشف TCA عن عوامل مرحلة الإتصال: العوامل I ، II ، V، X، VIII ، IX ، X II ، XI والمسار المشترك (thrombinoformation ، complexe de prothrombinase) (Hafian et al., 2003 ; Boukhlet, (fibrinoformation 2016).

إن ارتفاع زمن TCA عن قيمته الطبيعية يعبر عن وجود خلل في المسار الداخلي لتخثر الدم ،حيث يفسر ذلك :

- وجود عوز في عوامل المسار الداخلي : في العامل VIII (hémophilie A) و IX (hémophilie B).
- وجود هيبارين غير وظيفي أو ذو وزن جزيئي منخفض (Boukhlet , 2016 ; Hafian et al., 2003).

3.7. زمن الثرومبين (TT)

هو زمن تخثر البلازما citraté الخالية من الصفائح الدموية عند درجة حرارة 37 درجة مئوية في وجود ثرومبين خارجي (Neu, 2011). هذا الفحص يكشف عن :

- مستوى الفبرينوجين
- Dysfibrinogénémie (اضطراب نزيفي بسبب خلل وظيفي في الفبرينوجين).
- afibrinogénémie (اضطراب نزيفي بسبب غياب للفبرينوجين).
- وجود مثبت الثرومبين (الهيبارين) (Neu, 2011).

8. باثولوجيا الدم

1.8. الهيموفيليا

هي اضطرابات نزيفية وراثية مرتبطة بالكروموزوم X . تنتج بسبب انخفاض في تركيز عوامل تجلط معينة. يسبب نقص العامل الثامن VIII حدوث الهيموفيليا A ، مما يؤدي إلى ضعف إنتاج الثرومبين ، وتعطيل آليات تكوين الجلطة. أما نقص العامل IX فينتج عنه الهيموفيليا B . كذلك يؤدي نقص أو غياب العامل XI إلى حدوث الهيموفيليا C لكن بشكل نادر (Bolton-Maggs et Pasi , 2003).

2.8. مرض (MVW) Maladie de von Willebrand

وصف MVW لأول مرة من طرف الطبيب Erik Von Willebrand سنة 1926. يتعلق MVW بعوز كمي أو نوعي في VWF (Grégory, 2016). يوجد ثلاثة أنواع رئيسة من مرض :

• النوع الأول:

يمثل هذا النوع 75% ، يتميز بإنتاج عادي للعامل VWF لكن بكميات ضئيلة أو مدة حياة قصيرة ، مما يسبب عوز جزئي في كميته (Grégory, 2016).

• النوع الثاني:

يمثل 20- 25% ، تتميز بخلل نوعي في العامل VWF (Grégory, 2016).

• النوع الثالث :

يوصف بعوز كلي في العامل VWF . غياب VWF يتسبب في حدوث عوز في العامل VIII و تعرضه للهدم. تظهر أعراضه في وقت مبكر من حياة المريض تظهر لديه أورام دموية ونوبات قلبية أو نزيف دماغي أو داخلي (Grégory, 2016) .

• علاج مرض Willebrand

أغلب الحالات لا تحتاج لعلاج دوائي. يتم وقف النزيف من خلال القيام ببعض الحركات البسيطة مثل : الضغط على مكان النزيف باليد لفترة قصيرة .

علاج دوائي: DDAVP يحقن بجرعة 0.3 ميكروغرام/كلغ عبر الوريد. إستعماله يؤدي لزيادة تحرير VWF و العامل VIII. هذ الدواء فعال في النوع الأول للمرض . أما بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون لدواء DDAVP وهم مرضى النوع الثالث و النوع الثاني، فيتم العلاج عن طريق الحقن عبر الوريد للعوامل الناقصة على شكل مركبات : مركز العامل VWF و مركز العامل VIII (Grégory, 2016) .

3.8. تجلط الأوردة العميقة (DVT)

يُعرف مرض تجلط الأوردة العميقة على أنه تطور و تجمع للجلطات الدموية في الأوردة العميقة. يؤثر بشكل أساسي على أوردة الساق العميقة و الأوردة العميقة في الحوض (Kesieme et al., 2011). في عام 1856 إفترض العالم Virchow أن تلف جدار الوعاء الدموي والتغيرات في التدفق وفرط تخثر الدم هي الأسباب الرئيسية لتكوين الخثرة. حيث تتكون الخثرة بشكل أساسي من خيوط الفيبرين وخلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية (Kyrle et Eichinger , 2005). تتسبب إصابة بطانة الأوعية الدموية في تباطؤ تدفق الدم ، مما يقلل من تدفق الدم الوريدي و يعزز تكوين الجلطات الدموية . في الحالات الشديدة يمكن أن تنتقل الجلطة من الأوردة العميقة إلى الرئتين عبر الأوعية الدموية فتؤدي لحدوث إنسداد رئوي (Osman et al., 2018) (PE).

يُعتبر حاليًا كل من التعبير المفرط للثرومبومودولين (TM) ومستقبل البروتين البطاني C (EPCR) ومستوى عامل (VWF) كلها عوامل و أسباب لحدوث مرض تجلط الأوردة العميقة (Osman et al., 2018).

• العلاج

الدعامة الأساسية لعلاج تجلط الأوردة العميقة هي مضادات التخثر. يعتبر الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي و الهيبارين غير المجزأ ومضادات الفيتامين ك هي العلاج الأنسب، من بينها أدوية: fondaparinux، apixaban ،rivaroxaban ،dabigatran (Kesieme et al., 2011).

فصل ثاني

مضادات التخثر

1. تعريف مضادات التخثر (Les anticoagulants)

هي أدوية تستعمل لعلاج أمراض تجلط الدم " Thrombo-embolique ". تستعمل خاصة عند فئة معتبرة من الناس بالأخص عند كبار السن.تأثرموانع التجلط على عدة مستويات مختلفة من عملية التخثر وتمنع تشكل الفبرين الغير الذائب (Sombert , 2016).

2. تصنيف مضادات التخثر

1.2. مضادات التخثر عبر الحقن (les anticoagulants injectable)

1.1.2. الهيبارين

الهيبارين عبارة عن جزيئات عديدات سكاريد مخاطية (mucopolysaccharidique) ذات أصل طبيعي. يتكون الهيبارين من وحدات D-glucosamines وأحماض جلوكورونيك أو إيدورونيك . يتم تصنيعها بواسطة خلايا mastocytes ، و تستخلص صناعياً من رئة الأبقار أو أمعاء الخنازير (Scala-Bertola , 2009).

الهيبارين الغير مجزأ والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يمارسان تأثيرهما المضاد للتخثر منها تنشيط بروتينات معينة ، وذلك بهدف تثبيط الثرومبين والعامل Xa (Scala-Bertola , 2009).

يتم تصنيف الهيبارين وفقاً لبنيته إلى :

❖ HNF : الهيبارين الغير مجزأ

❖ LMWHs : الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (Amara , 2019).

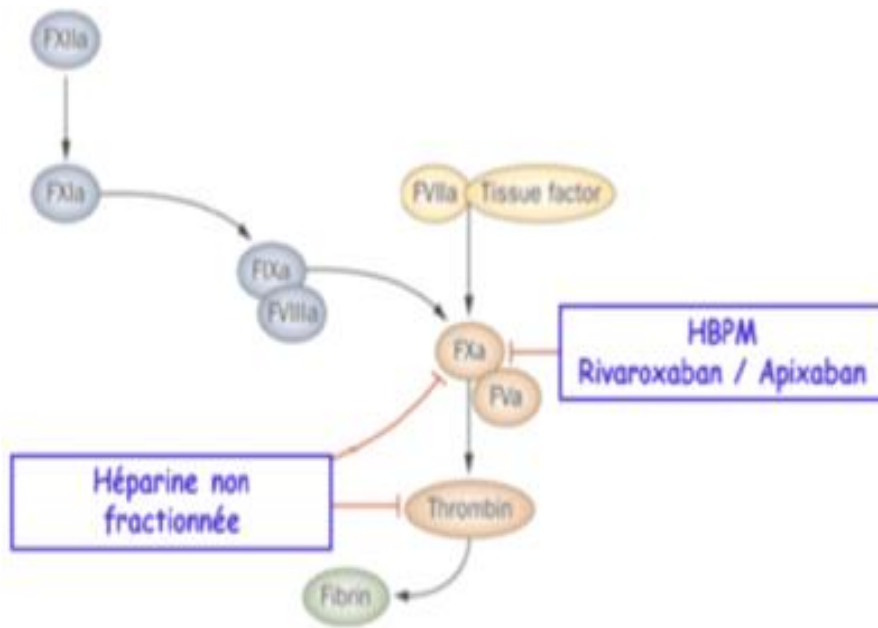
أ. الهيبارين غير المجزأ (HNF)

الهيبارين الغير مجزأ (الهيبارين القياسي) هو خليط معقد من عديدات السكاريد المخاطية الكبريتية المستخرجة بشكل رئيسي من الغشاء المخاطي المعوي للخنازير (Vigne , 2014).

يتراوح طول سلاسل HNF من 10 إلى 100 جزيئة سكر، وبالتالي تتفاوت كتلته الجزيئية من 3000 إلى 30000 دلتون . بسبب الأصل الحيواني لهذه المستحضرات، تظهر HNF تبايناً في تكوينها وبالتالي في تباين في نشاطها المضاد للتخثر (Vigne , 2014).

❖ آلية العمل

يرتبط الهيبارين بمضاد الترومبين III (AT III) بهدف زيادة قدرته على تثبيط عوامل التخثر: IIa ، Xa ، XIa ، XIIa . حيث يغير الهيبارين من بنية مضاد الترومبين III وذلك لزيادة ألفة وإنجذاب مضاد الترومبين III للعوامل IIa و Xa . حيث في غياب الهيبارين تستغرق عملية تثبيط IIa و Xa نصف عمر قدره دقيقة واحدة، أما في وجود الهيبارين تزداد سرعة كبح هذه العوامل 700 - 4000 مرة (الشكل 11) (Chassot et Marcucci , 2017).



الشكل 11 : تأثير الهيبارين على عوامل التخثر (Huguet , 2017).

❖ الحركية الدوائية

يأخذ الهيبارين HNF عن طريق الحقن عبر الوريد (نصف عمره 1 ساعة) أو الحقن تحت الجلد (نصف عمره 4 ساعات) (Boukerche , 2015). في الجرعات العادية لا تتدخل الكلى في القضاء عليه، وبالتالي يمكن استخدامه للمرضى الذين يعانون من إختلال كلوي . يثبط HNF في الجهاز الهضمي كذلك لا يعبر المشيمة ولا ينتقل إلى حليب الثدي (Vigne , 2014).

❖ الجرعات وطريقة الإعطاء لـ HNF

يمكن أن تدار HNF عن طريق الوريد كحقن مستمر أو تحت الجلد :

- تدار هيبارين الصوديوم (®Heparin Choay و ®Heparin sodium Panpharma) عن طريق الوريد.
- تدار هيبارين الكالسيوم (®Calciparine) عن طريق المسار العميق تحت الجلد (Boutgourine , 2019).

يستخدم الهيبارين غير المجزأ HNF بشكل رئيسي للأغراض العلاجية ويتم حقنه بواسطة :

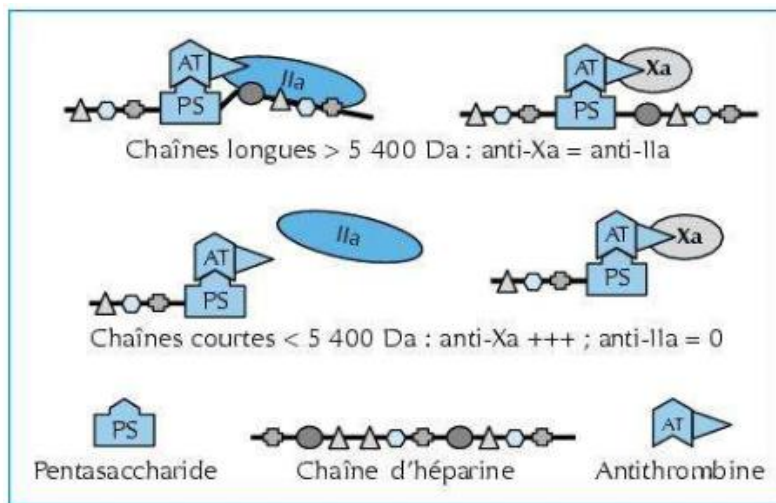
- ✓ **الطريق الوريدي:** على شكل ضخ مستمر للتدفق (حقنة كهربائية). الجرعة المدارة هي 400 إلى 800 وحدة دولية/كلغ/ 24 ساعة. جرعة التجربة تتكيف مع وزن المريض: بشكل عام تكون 500 وحدة دولية/كلغ/ 24 ساعة ، يتم تعديل هذه الجرعة بشكل منهجي وفقاً لنتائج TCA التي تمارس بعد أربع إلى ست ساعات من بدء الحقن (Boutgourine , 2019).
- ✓ **المسار تحت الجلد:** الجرعة الموصوفة في العلاج هي 500 إلى 600 وحدة دولية/كلغ/ اليوم ، مقسمة من حقنتين إلى ثلاث حقن يوميا (Boutgourine , 2019).

ب. الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM)

ينتج الهيبارين HBPM بواسطة *dépolymérisation* للهيبارين HNF . يتكون HBPM من سلاسل قصيرة وزنها الجزيئي أقل من 5400 دلتون وسلاسل طويلة وزنها الجزيئي أكثر من 5400 دلتون . التركيز العالي للسلاسل عديد السكار (التي تملك أكثر من 18 سكر) تسمح بكبح وتثبيط نشاط العامل Xa (Brungs 2006 ; Lapostolle et al., 2015 ; Bellity, 2006).

❖ آلية العمل

تمارس HBPM تأثيرها المضاد للتخثر من خلال الإرتباط بمضاد الثرومبين III (AT III) بواسطة سلاسل متعددة السكار الخماسية (Vigne, 2014) ، فتغير من بنية AT III مما يسمح بزيادة نشاطه المضاد للتخثر. المستهدف الرئيسي للAT III هو العامل Xa (أيضا لتثبيط العامل II يجب أن يكون طول السلسلة أكثر من 5400 دلتون) (الشكل 12) (Brungs , 2014).



الشكل 12 :آلية عمل الهيبارين الغير مجزأ (Vigne , 2014).

❖ الحركة الدوائية

- الإمتصاص: لا يتم امتصاص HBPM عن طريق الفم لذلك يتم إدارتها عن طريق الحقن (Decourcelle , 2009).
- التوافر البيولوجي: بعد الحقن تحت الجلد ، يكون التوافر البيولوجي للـ HBPM قريباً من 100% .(Decourcelle , 2009).
- نشاط البلازما : يكون أعظمي بين الساعة الثالثة والرابعة بعد الحقن (Decourcelle , 2009).

❖ طريقة إعطاء جرعة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM)

تدار HBPM عبر المسار تحت الجلد (SC) (Cambus et Boneu , 2009) . يتم تسويق أربعة جزيئات (nadroparin ، dalteparin ، enoxaparin ، tinzaparin) تحت إسم منتجات مختلفة (Fraxiparine® ، Fraxodi® ، Fraximine® ، Lovenox® ، Innohep®) (Abane et al., 2014) ، تملك هذه المنتجات نصف عمر أطول بمرتين من الهيبارين القياسي ، لذا فإن الجرعات التي يتم إعطاؤها تكون أقل بمرتين إلى ثلاث مرات مما هي عليه في حالة العلاج بالهيبارين القياسي (Cambus et Boneu , 2009).

❖ مراقبة ورصد الفعالية البيولوجية للعلاج بالهيبارين

- ✓ بالنظر إلى التباين الكبير في الاستجابة الفردية للهيبارين، يتم مراقبة العلاج بالهيبارين في الجرعات العلاجية يوميا بواسطة TCA (يكون عادة من 2 إلى 3 مرات مقارنة بوقت الشاهد والمعايير المعدلة من قبل كل مختبر) ، يجب إجراء هذا الفحص 4 ساعات على الأقل بعد بدء العلاج أو عند تغيير الجرعة (Bensaid ,2019).
- ✓ تعتمد الاستجابة العلاجية على هدفين : الحصول على تركيز الهيبارين الفعال لمريض معين والحفاظ على الهيبارين عند مستوى كاف وفي نفس الوقت منخفض لتجنب النزيف (Boutgourine , 2019).
- ✓ في حالة إعطاء الهيبارين عبر الوريد باستخدام حقنة كهربائية، يجب أخذ العينة الأولى من الدم للفحص بعد 6 ساعات من بدء العلاج . تعدل جرعة الهيبارين بناء على النتائج البيولوجية. يجب أخذ عينة الفحص بين 4 إلى 6 ساعات بعد كل تغيير في الجرعة (Boutgourine , 2019).
- ✓ في حالة الحقن تحت الجلد يتم رصد و مراقبة فعالية الهيبارين بين الحقنة الأولى و الثانية (إما 6 أو 4 ساعات بعد الأولى) إذا لم يتم الوصول إلى المنطقة العلاجية يجب تعديل الجرعة وفحصها حتى الوصول إلى نقطة التوازن العلاجي بعد ذلك يصبح الفحص مرة كل 24 ساعة (Boutgourine , 2019).

❖ تعداد الصفائح الدموية

يسبب نقص الصفائح الدموية الناجم عن الهيبارين أخطار ، لذا من المستحسن القيام بتعداد الصفائح الدموية لأنه أمر ضروري بغض النظر عن الجرعات المستخدمة. يتم تعداد الصفائح :

- قبل العلاج (لتحديد عدد الصفائح الدموية الأساسية) (Boutgourine , 2019).
- ثم مرتين في الأسبوع لمدة 21 يومًا. بعد هذه الفترة إذا كان العلاج لفترات طويلة يمكن تمديد فترة الفحص إلى مرة واحدة في الأسبوع حتى يتم إيقاف العلاج (Boutgourine , 2019).

❖ العلاج الوقائي

- ✓ حالات الإنسدادات الرئوية والذبحة الصدرية غير المستقرة .
- ✓ الإنسداد الشرياني خارج الدماغ .
- ✓ العلاج الوقائي للحوادث الإنصمامية الوريدية أو الشريانية عند الجراحة وأمراض القلب.
- ✓ علاج تجلط الأوردة العميقة (Abane et al., 2014) .

❖ الآثار الجانبية للعلاج بالهيبارين

➤ النزيف

- يعتبر النزيف من المضاعفات الرئيسية للعلاج بالهيبارين حيث تتفاوت خطورة العلاج بـ HNF مقارنة بالعلاج بـ HPBM (Decourcelle , 2009).
- ترتبط معظم مضاعفات النزيف بـ :
- ✓ التقدم في السن لمرضى الفشل الكلوي
 - ✓ إطالة فترة العلاج بعد عشرة أيام مع عدم الامتثال للطرق العلاجية (Decourcelle , 2009).
 - ✓ يكون النزيف أقل أو أكثر خطورة حيث يمكن أن يتطور من الرعاف البسيط أو نزيف اللثة إلى الأورام الدموية، نزيف هضمي أو داخل الجمجمة (Decourcelle , 2009).

➤ نقص الصفائح الناجم عن الهيبارين

- الخطر الرئيسي للهيبارين هو نقص الصفائح. هناك نوعين :
- قلة الصفائح المبكر : يسمى بالنوع الأول، تظهر من خامس يوم بعد العلاج. يحدث عن طريق تكوين تجمعات للصفائح الدموية وهي متكررة وحميدة وعادة ما تكون معتدلة ($< 100000 / \text{مم}^3$)، ولا تتطلب التوقف عن العلاج لأنه حادث بسيط وعابر وليس خطير (Boutgourine , 2019).

- **نقص الصفائح المتأخر** : يسمى بالنوع الثاني ، من أصل مناعي يسببه الهيبارين، والذي يحدث بعد ثامن يوم من العلاج، هذا النوع خطير يمكن أن يصاحبه تجلط الدم مع نوبات نقص تروية قاتلة في بعض الأحيان. هذا النوع من قلة الصفائح يمكن تفسيره على أن الهيبارين يمكن أن يشكل معقدًا مع عامل 4- الصفائح الدموية الذي يثير تكوين الأجسام المضادة ، هذا التفاعل ينشط معقد الجسم المضاد الصفائح الدموية مما يسبب تراكم الصفائح الدموية والجلطات (Neu , 2011).

❖ موانع إستعمال الهيبارين (contre induction)

- حساسية معروفة للهيبارين، تاريخ نقص الصفائح المعروف لدى المريض (Boukerche, 2015).
- يمنع الهيبارين على المرضى المعرضون لخطر متزايد للنزيف: اضطراب التخثر الخلقي أو مكتسب، التهاب الوريد الخثاري الشديد، قلة الصفائح الحادة، القرحة الهضمية، السكتة الدماغية الواسعة (>72 ساعة) (Boukerche, 2015).
- في حالة الحمل والرضاعة لا يعبر الهيبارين حاجز المشيمة كما أنه لا ينتقل إلى الحليب الأمهات، لذلك يمكن استخدامه أثناء الحمل وبعد الولادة ، ومع ذلك فإن إستعمال مضادات التخثر لدى النساء الحوامل يتطلب الحذر الشديد بسبب المخاطر النزف الرحمي المشيمي خاصة أثناء الولادة (Boutgourine , 2019).

2.2. مضادات التخثر الفموية (les anticoagulant oraux)

1.2.2. مضاد الفيتامين k (AVK)

الأدوية المضادة للفيتامين K هي مشتقات 4-hydroxycoumarine، التي تمارس تأثيرها المضاد عن طريق تثبيط إختزال كل من VK epoxide reductase و VKH2 reductase (Mekaj et al., 2015). مضادات التخثر الفموية AVK تضم كل من :

• Les coumariniques التي تشمل:

- "acénocoumarol" الذي يسوق تحت إسم ®Sintrom ، ®Minisintrom (Abane et al., 2014).

- "Warfarine" الذي يسوق تحت إسم ®Coumadine (Abane et al., 2014).

• مشتقات indanedione التي تشمل :

- la fluindione الذي يسوق تحت إسم ®Previscan (الجدول 02) (Abane et al., 2014).

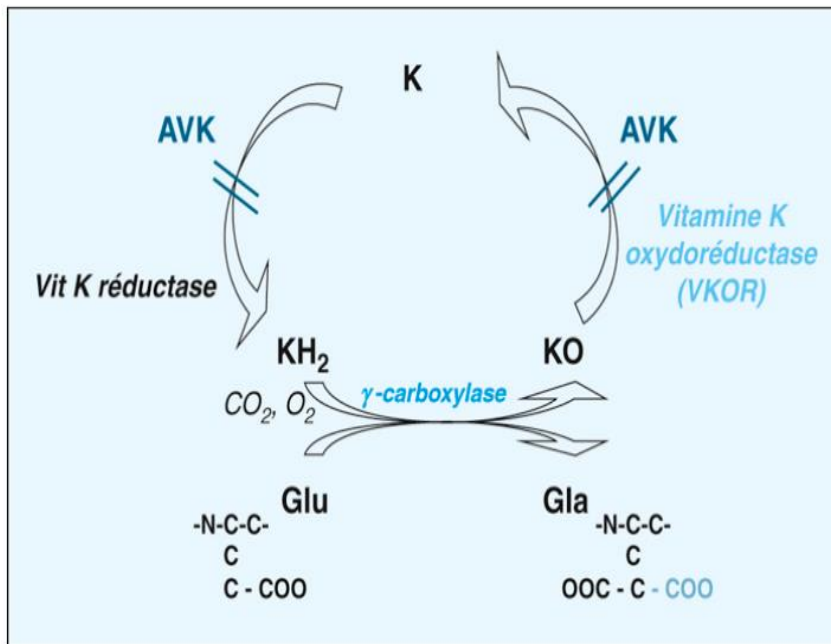
يعتبر الوارفارين من أفضل وأكثر مضادات التخثر وصفا خلال العلاج في جميع أنحاء العالم، بينما لايزال acenocoumarol و fluindion موصوفا بكثرة في فرنسا فقط . تعمل جميعها من خلال تثبيط إنزيم إختزال إيبوكسيد فيتامين K المستخدم لإعادة تدوير فيتامين K (Verstyft , 2013).

الجدول 02 : مضادات التخثر الفموية AVK (Abane et al., 2014)

الإسم التجاري	الإسم المتداول	العائلة الصيدلانية
Sintrom 4mg Comprine quadrisécable	Acénocoumaroi	Coumarinique
Minisintrom 1mg Comprimé sécable		
Coumadine 2mg Comprimé sécable	Warfarine	
Coumadine 5mg Comprimé sécable		
Previscan 20mg Comprimé sécable	Fluindione	مشتقات Indanedione

❖ آلية العمل

تعمل مضادات الفيتامين ك في خلايا الكبد عن طريق تثبيط إنزيم vitamine K époxyle-réductase (هو الإنزيم الذي يسمح للفيتامين K بالانتقال من حالة غير نشطة إلى حالة نشطة). AVK لها تأثير مضاد للتخثر غير المباشر عن طريق منع تخليق الأشكال النشطة للعديد من عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين K: العوامل II و VII و IX و X ، بالإضافة إلى مثبطين فسيولوجيين (البروتينات C و S)، مما يؤدي إلى تعطيل سلسلة تفاعلات التخثر وتبطين تكوين جلطة الفيبرين (الشكل 13) (Sombert , 2016).



الشكل 13 : دورة الفيتامين K والية عمل مضاد الفيتامين K (AVK) (Kervarrec , 2017).

❖ الحركية والديناميكية الدوائية

تستخدم AVK فمويًا. يتم إمتصاصها تقريبًا بالكامل بواسطة الجهاز الهضمي . ترتبط بشكل عكسي بالألبومين (90-97%)، بحيث يعتبر الجزء المرتبط بالألبومين كمخزون للفيتامين k. يعتمد النشاط المضاد للتخثر على الجزء الحر (Kervarrec , 2017). AVK لها تأثير فعال من 36 إلى 72 ساعة، لذلك فهي لا تشكل علاج طارئ. حيث يختلف نصف عمر عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K : حوالي 6 ساعات بالنسبة للعامل VII و البروتين C ، حوالي 2-4 أيام بالنسبة للعامل X، II. عند العلاج بال AVK العوامل الأولى التي تتأثر وينخفض نشاطها هي العوامل التي لها نصف عمر قصير أما الأخيرة التي تتأثر بال AVK فهي العوامل التي لها نصف عمر طويل، لهذا السبب أدوية AVK تتطلب بضعة أيام لتعطي مفعولها. بعد إيقاف AVK يستمر التأثير المضاد للتخثر لمدة 4 أيام تقريبًا وذلك حسب قدرة الكبد على تصنيع عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (Sombert , 2016). يتم إستقلاب AVK عن طريق الكبد وتفرز بواسطة القنوات الصفراوية في شكل مشتقات غير نشطة (Kervarrec , 2017).

❖ خصائص الأدوية المصنفة ضمن AVK

الجدول 03 : الحركية والديناميكية لبعض مضادات التخثر الفموية AVK

(Abane et al., 2014).

Acénocoumarole	Warfarine	Fluidione	/	/
سريع %60 3-2 سا	سريع	سريع	الإمتصاص التوافر الحيوي الزمن الأقصى	الحركية الدوائية
/	%97 مرتبطة (الشكل الغير مرتبط يكون غير نشط)	%97 مرتبطة (الشكل الغير مرتبط يكون غير نشط)	التوزيع: الإرتباط بالبروتينات	
/	الشكل الحر فقط	الشكل الحر فقط	الإستقلاب	
Cyp450 2C9 Cyp1A2 Cyp2C19	تنشيط إنزيمي	تنشيط إنزيمي	التنشيط	
غير نشطة	غير نشطة	غير نشطة	نواتج الأيض	
%60 كلية %29 براز	كلية	كلية	الإطراح	
11-8 سا	45-35 د	3 سا	زمن نصف العمر	
غير مباشر التأثير على تصنيع العوامل المضادة للتخثر في الكبد			التأثير المضاد للتخثر	
4-2 أيام	4 أيام	72-36 سا	مدة التأثير	
INR	INR	INR	المراقبة البيولوجية	
التقدم في العمر القصور الكلوي والكبد الأغذية الغنية بالفيتامين K، بعض النباتات و الأدوية			أهم العوامل المؤثرة على توازن INR	

❖ المراقبة و المتابعة

نظرًا لخطر النزيف والتنوع الفردي في الاستجابة للعلاج، فإن المراقبة بواسطة INR ضرورية. يجب إجراء INR يوميًا خلال 3-4 الأيام الأولى من بدأ العلاج، كذلك في حالة تناول جرعة زائدة أو في حالة وصفة طبية قد تتفاعل مع AVK كبعض المضادات الحيوية، لذلك يجب قياس INR خلال 48 إلى 72 ساعة إلى غاية الحصول على INR أكثر من 2. ثم تمدد فترة إجراء فحص INR مرتين في الأسبوع لمدة 3 أسابيع، ثم تتباعد بانتظام مرة واحدة على الأقل في الشهر إذا كان INR مستقرًا (Abane et al., 2014 ; Boukerche , 2015).

قيمة INR الطبيعية عند الشخص السليم حوالي $1.2 \geq$ بإستثناء بعض الحالات المرضية يتراوح INR العادي لديهم ما بين 2 إلى 3 تعتبر 2.5 كقيمة مثلى حيث :

- إذا كانت قيمة INR أقل من 2 : تشير إلى نقص في جرعة مضادات التخثر .
- إذا كانت قيمة INR أكبر من 3 : تشير إلى زيادة في جرعة مضادات التخثر .
- إذا كانت قيمة INR أكبر من 5 : تشير إلى خطر حدوث النزيف (Abane et al., Boukerche , 2015; 2014).

قيمة INR المثالية لبعض الحالات المرضية التي تستعمل AVK للعلاج :

- التهاب الوريد أو الانسداد الرئوي: INR المثالي 2.5 (بين 2 و 3) (Boukerche , 2015).
- الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية: INR المثالي 2.5 (بين 2 و 3) (Boukerche , 2015).
- صمام القلب الميكانيكي: يعتمد INR المثالي على نوع الصمام الميكانيكي وموقعه. حيث :
- 2.5 (بين 2 و 3) لصمام الجناح الأبهرى المزدوج (Boukerche , 2015).
- 3 (بين 2.5 و 3.5) لصمام الجناح الأبهرى المزدوج مع الرجفان الأذيني (FA) (Boukerche , 2015).
- 3 (بين 2.5 و 3.5) للصمامات المجنحة المزدوجة في الوضع التاجي (Boukerche , 2015).

❖ إرتباط AVK -Heparine

في حالة حدوث الجلطات الدموية لمرة واحدة عادة ما يكون العلاج الأولي يعتمد على استخدام الهيبارين أو fondaparinux لأن عملها أو تأثيرها يكون آني على عكس AVK الذي يستغرق تأثيرها من 2-3 أيام . إذا لم يكن هناك موانع للإستعمال يتم اقتراح متابعة العلاج بواسطة AVK بعد اليوم الأول أو الثاني من العلاج بالهيبارين مع إستمرار العلاج كذلك بالهيبارين لمدة 5-10 أيام، حيث يتم إيقاف العلاج بالهيبارين عند قياس INR مرتين منفصلتين خلال 24 ساعة وتكون نتيجته أكثر من 2 هذا يعني فعالية مضادات التخثر. يوصى بإستخدام أقصر للعلاج المزدوج بين AVK -Heparine لأن ذلك قد يسبب مضاعفات نزيفية غير مرغوب فيها (Sombert , 2016).

❖ العوامل التي تؤثر على فعالية جرعة مضادات فيتامين K

أ. الغذاء

يختلف التأثير المضاد للتخثر لـ AVK مع كمية فيتامين K التي يتم تناولها يوميًا. بعض الأطعمة غنية بشكل خاص بفيتامين ك: الخس، السبانخ، الملفوف، القرنبيط، الأفوكادو، الكبد. إستهلاك هذه الأطعمة مسموح به بالتأكيد ولكن بإعتدال. من المهم الحفاظ على نظام غذائي متوازن وثابت لضمان التوازن مع AVK. يجب أيضًا الإطلاع على محتوى فيتامين K لبعض مستحضرات الأدوية العشبية والكوكتيلات متعددة الفيتامينات وبعض المستحضرات المستخدمة للتغذية بالحقن (Cambus et Boneu , 2009).

ب. العمر

تنخفض جرعة AVK المطلوبة مع التقدم في السن خاصة الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عامًا (Cambus et Boneu , 2009).

ج. التفاعلات الدوائية

التفاعلات الدوائية هي سبب شائع جدًا لحدوث خلل أو حادث للمرضى الذين يعالجون بـ AVK. يتداخل عدد كبير من الأدوية مع حركية دواء AVK، فالبعض يحفزها والبعض الآخر يقلل من مفعولها. أخطر الأدوية هي تلك التي تحل محل ارتباط AVK بالألبومين مما يزيد بشكل كبير من الجزء النشط دوائيًا (Cambus et Boneu , 2009). الجدول (04) يبين بعض أنواع الأدوية المتداخلة :

الجدول 04 : التداخلات بين AVK و الأدوية الأخرى (Abane et al., 2014).

المادة	الخطر
Acide acétylsalicylique	زيادة خطر النزيف خاصة إذا كان المريض يعاني من القرحة الهضمية
Anti-inflammatoire non stéroïdiens	زيادة خطر النزيف من مضادات التخثر الفموية
Miconazole	نزيف حاد لا يمكن التنبؤ به
Millepertuis	إقتران هذا دواء مصافاة مع AVK يسبب إنخفاض في تأثيرها و إلغاء مفعولها.

❖ موانع الاستعمال الرئيسية

- حساسية لأحد مركبات الدواء
- الرضاعة الطبيعية (باستثناء Coumadine®)
- الحمل (يمنع AVK في الثلاثي الأول والأخير) (Boukerche , 2015) .

2.2.2. مضادات التخثر الفموية المباشرة (AOD) أو مضادات التخثر الجديدة (NACO)

تمثل مضادات التخثر الفموية الجديدة أدوية جديدة ذات مفعول مباشر، تكون إنتقائية لعامل تخثر معين إما الثرومبين أو العامل المنشط Xa. تمت الموافقة على هذه الأدوية مؤخرا للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي (Mekaj et al., 2015).

❖ تصنيف مضادات التخثر الفموية الجديدة

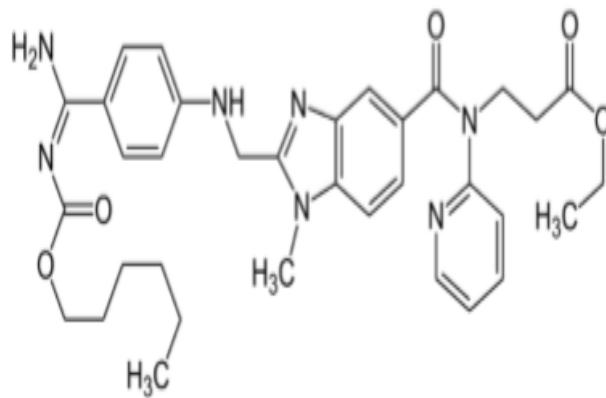
- مضادات IIa المباشرة : dabigatran (PRADAXA®)

- مضادات Xa المباشرة : rivaroxaban(XARELTO®) ; apixaban(ELIQUIS®) (Lansonneur et al ., 2013).

1.2.2.2. المثبطات المباشرة للثرومبين (anti-IIa)

يتم إستهداف العامل IIa بواسطة مضادات التخثر الجديدة بإعتباره العامل النهائي لسلسلة تفاعلات التخثر التي تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين. يعتبر أيضا أهم منشط فسيولوجي للصفائح الدموية. الرائد في هذه المثبطات الجديدة هو dabigatran (الشكل 14) (Lansonneur et al., 2013).

✦ دواء Dabigatran (pradaxa)



الشكل 14 :التركيب الكيميائي Dabigatran (Camille , 2018).

❖ الحركة الدوائية

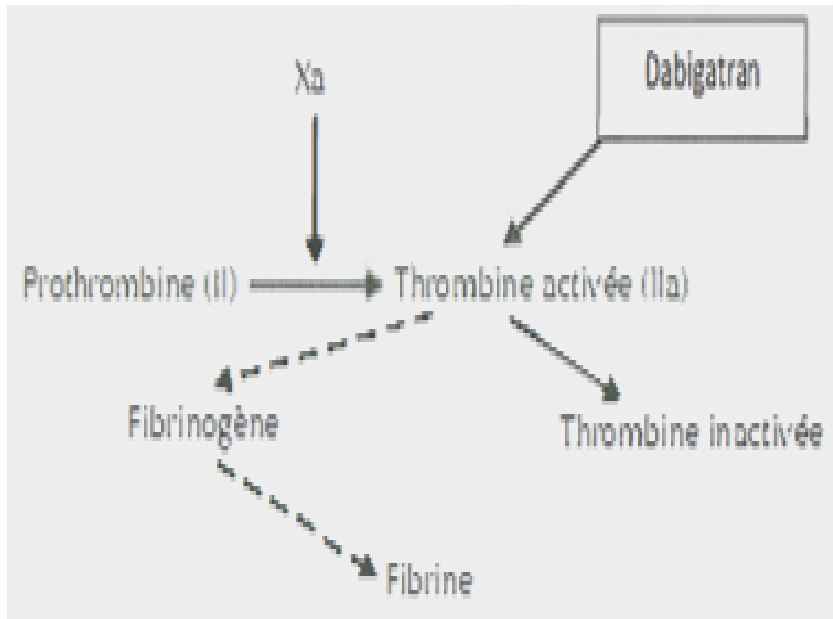
يأتي في شكل دواء مع توافر حيوي بنسبة % 7.2، نصف عمره حوالي 13 ساعة (Kaneko et al., 2014). لديه إمتصاص معوي ضعيف وهو السبب في إعطائه على شكل Dabigatran etexilate (منتج أولي بدون نشاط دوائي). إستقلابه كبدي ولكنه مستقل عن cyp450 (Dumont et al., 2011). Dabigatran etexilate عبارة عن ركيزة لبروتينات النقل الغشائية من نوع (P-gp) لكي تنظم تركيزها في البلازما (الجدول 05) (Dumont et al., 2011).

الجدول 05 : الحركية والديناميكية الدوائية Dabigatran (Decourcelle , 2009).

الجزينة	الإختصاص	الجرعة	الشكل الصيدلاني	المسار
Dabigatran Etexilate	PARADAXA	75g 110g	كبسولة	الفم

❖ آلية العمل

عبارة عن مثبط مباشر تنافسي و عكوسي للثرومبين، حيث يثبط الثرومبين الحر وكذلك الثرومبين المرتبط بالفيبيرين. هو جزيئة صغيرة تكون على شكل منتج أولي بدون نشاط دوائي dabigatran etexilate تنشيط بعد تناولها عبر الفم. تمتص سريعا وتحول إلى dabigatran بحيث تحدث له عملية تحلل مائي بواسطة estérases في بلازما الكبد . يتم الوصول إلى أعلى تركيز له بعد 1 - 2 ساعات من إمتصاصه (الشكل 15) (Boutgourine , 2019).



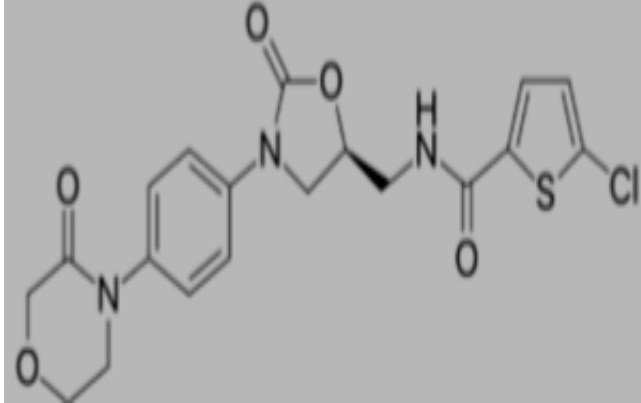
الشكل 15 :آلية عمل Dabigatran (Decourcelle , 2009).

2.2.2.2. المثبطات المباشرة للعامل Xa (anti - Xa)

يتم إستهداف العامل Xa بواسطة مضادات التخثر الجديدة ذات المفعول المباشر لأنها تآثر عند المسارات الداخلية والخارجية لسلسلة التفاعلات التخثر (Lansonneur et al., 2013).

+ دواء Rivaroxaban

هو مثبط مباشر إنتقائي للعامل Xa . حيث يآثر على المسار الداخلي والخارجي لتخثر الدم، كذلك يثبط تشكل الثرومبين ويمنع تكون الخثرة (الشكل 16) (Sombert , 2016).



الشكل 16 : التركيب الكيميائي Rivaroxaban (Camille , 2018).

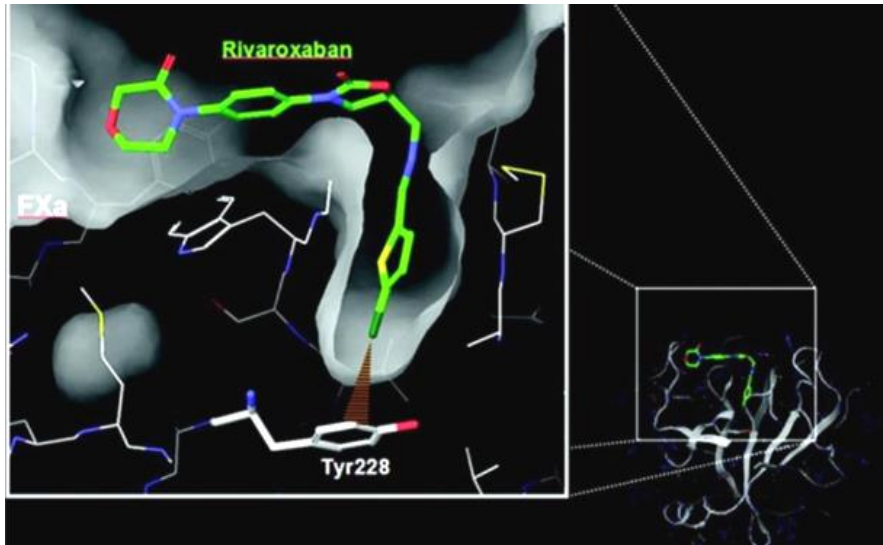
❖ الحركية الدوائية

يأخذ عبر الفم ، يمتص كلياً و بسرعة ، يصل إلى تركيزه الأعظمي بعد حوالي 2- 4 ساعات، توافره الحيوي حوالي 80- 100 %، يرتبط بالبروتينات بلازمية الألبومين 92- 95 % . 3/2 من كمية Rivaroxaban يتم إستقلابها عبر CYP 3A4 ، CYP 2J2 . نصف عمره 5- 9 ساعات عند الشباب و من 11- 13 عند كبار السن. يتم التخلص من نصف كميته المستقلبة عبر البول و النصف الآخر عبر البراز أما الربع المتبقي الذي لم يستقلب يتم التخلص منه في شكله الأصلي عبر الكلية (الجدول 06) (Sombert , 2016).

الجدول 06 : خصائص الحركية والديناميكية الدوائية لل Rivaroxaban (Decourcelle , 2009) .

الجزينة	الإختصاص	الجرعة	الشكل الصيدلاني	المسار
Rivaroxaban	Xarelto	10g	أقراص مغلقة	الفم

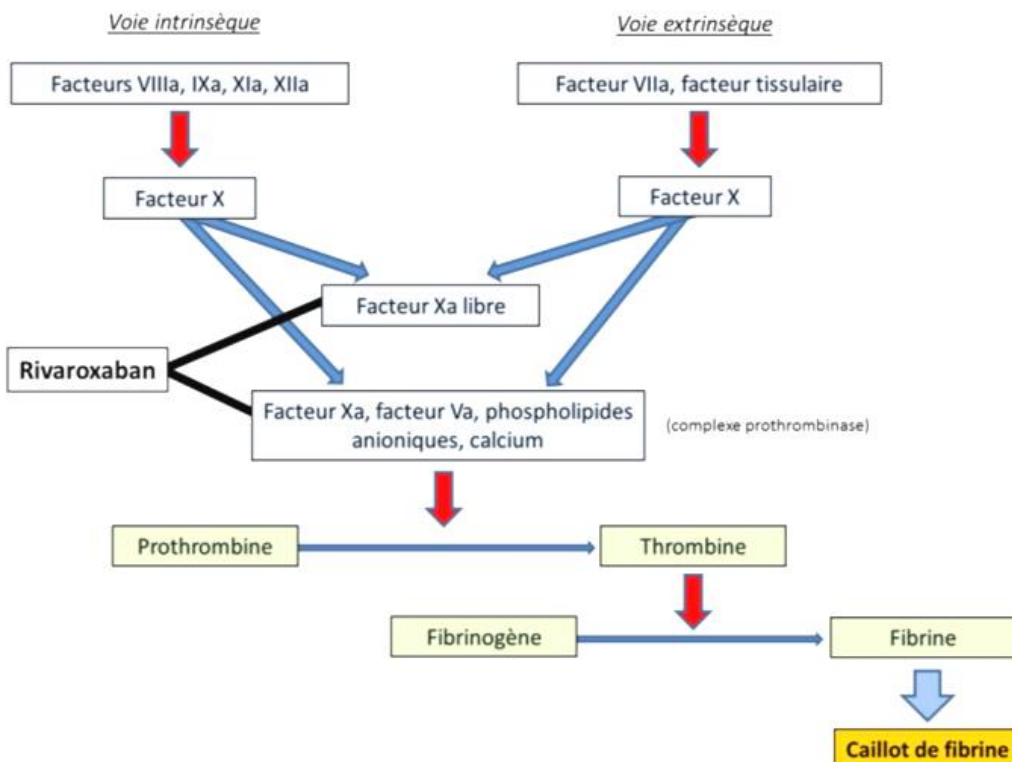
Rivaroxaban لديه تقارب قوي للثيروزين 228 (Tyr228) المعروف في الموقع النشط للعامل المنشط Xa، مما يؤدي إلى تثبيط مباشر وتنافسي لنشاط Xa (الشكل 17) (Brungs, 2014).



الشكل 17 : إرتباط Rivaroxaban بالموقع النشط للعامل Xa (Brungs, 2014).

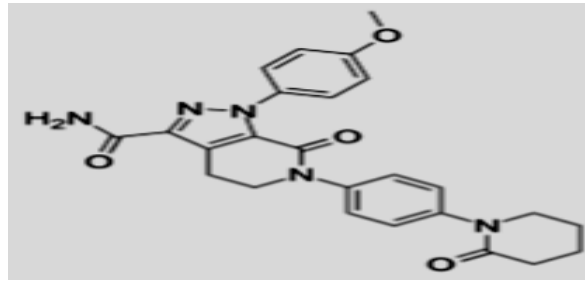
❖ آلية العمل

Rivaroxaban هو مثبط إنقائي مباشر لل Xa، مشتق من oxazolidinon. بحيث يلعب العامل Xa دورا مهما في التخثر لأنه يربط بين المسارات الداخلية و الخارجية. وبالتالي تثبيط هذا الأخير يؤدي إلى تعطيل مسارات التخثر وبذلك يثبط تشكيل الخثرة (الشكل 18) (Mekaj et al., 2015).



الشكل 18 : آلية عمل rivaroxaban (Brungs, 2014).

✦ دواء Apixapan



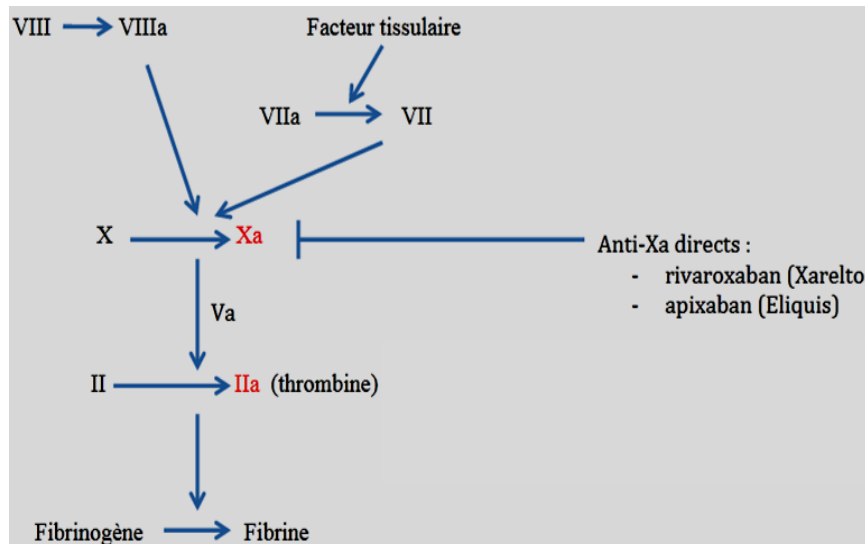
الشكل 19 : التركيب الكيميائي Apixapan (Camille , 2018).

❖ الحركية الدوائية

مثبط إنتقائي مباشر للـ Xa . توافره البيولوجي %50، يتم الوصول إلى التركيز البلازمي الأقصى من 2-4 ساعات، بحيث يتطلب إستقلابه الكبدي cyp3A4 (Dumont et al., 2011). يبلغ نصف عمره حوالي 7-12 ساعة ، يتم إزالة %25 من الدواء عن طريق الكلية (Kaneko et al., 2014).

❖ آلية العمل

Apixaban هو مثبط مباشر للعامل Xa. حيث ينتج عن تثبيط العامل العاشر تثبيط المسارات الجوهرية والخارجية لسلسلة تفاعلات تخثر الدم، وبالتالي يمنع تكوين الجلطة. (الشكل 20) (Kervarrec , 2017).



الشكل 20 : آلية عمل apixaban (Kervarrec , 2017).

❖ إستعمالات مضادات التخثر الفموية الجديدة (AODs)

- للوقاية من السكتة الدماغية (AVC)، للمرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني (AF) الغير صمامية،
منع الانسداد الرئوي (PE)، و لعلاج تجلط الأوردة العميقة (TVP) (Hainaut , 2016).

فصل ثالث

متعددات السكاكر

1. عموميات

يعتبر متعددات السكاكر من الجزيئات الحيوية الأساسية عند جميع الكائنات الحية. توجد في أجزاء مختلفة من النباتات والحيوانات والفطريات والبكتيريا والأعشاب البحرية. تلعب دورًا حيويًا مهمًا في العديد من الوظائف الفسيولوجية للكائنات الحية. يتم تصنيف السكريات جنبًا إلى جنب مع الدهون والبروتينات وعديد النوكليوتيدات باعتبارها الجزيئات الأربعة المحورية الأكثر أهمية في علوم الحياة (Ullah et al., 2019).

الصيغة الإجمالية للسكريات $(-CH_2O)_n$. تسمى الوحدات الأساسية للكربوهيدرات بالسكريات الأحادية المرتبطة ببعضها بواسطة روابط O-glycosidic. في بعض الأحيان ترتبط ارتباطًا تساهميًا بالبروتينات (بروتينات سكرية) أو دهون (دهون سكرية). التنوع الهيكلي والوظيفي للكربوهيدرات يمنحها خصائص فيزيائية وكيميائية وبيولوجية متنوعة للغاية (Chouana , 2017).

يصنف متعدد السكاكر إلى :

• سكريات متجانسة (Homopolysaccharides) :

إذا احتوت على نوع واحد فقط من بقايا السكر على سبيل المثال: cellulose ، glycogene ، amidon (Diego et al., 2019).

• سكريات غير متجانسة (Heteropolysaccharides) :

إذا كانت تحتوي على نوعين مختلفين أو أكثر من بقايا السكر في تركيبها على سبيل المثال: acide hyaloronique ، glucomannas ، arabinoxylans (Diego et al., 2019).

2. تصنيف متعددات السكاكر

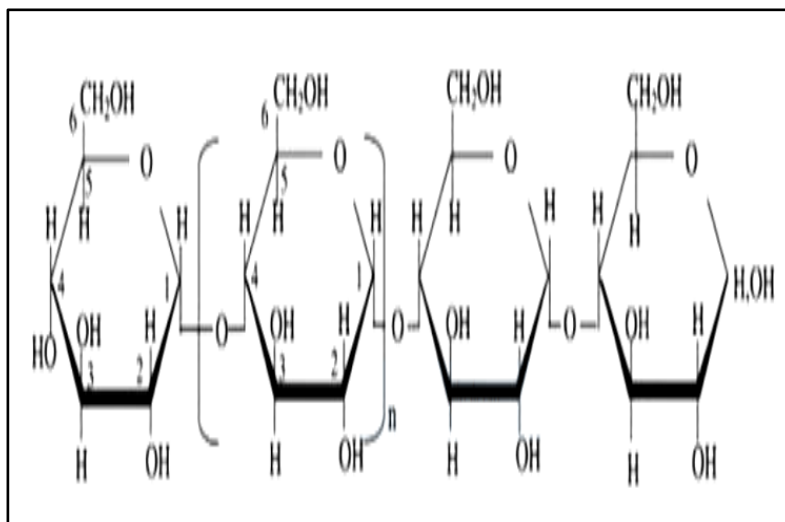
1.2. متعددات السكاكر من أصل نباتي

1.1.2. متعددات السكاكر النباتية المخزنة

تتكون السكريات المخزنة في الخلايا النباتية في مراحل نمو فسيولوجية معينة و خلال فترات التمثيل الضوئي. تخزن في البلاستيدات أو الفجوات الخلوية. يعتبر النشاء عديدات السكاريد الوحيد المتكون في البلاستيدات، تشكل هذه الأخيرة المقصورة الخلوية الوحيدة التي تشكل النشاء في النباتات العليا، أما السكريات غير النشوية فتخزن إما في فجوات أو خارج البلازما (Meier et Reid , 1982).

1.1.1.2. أميلوز (amylose)

يمثل 15-35% من وزن الكلي للنشاء . يتراوح وزن الأميلوز الجزيئي بين 105 و 106 جم / مول. بسبب التفرعات الضعيفة يميل الأميلوز إلى تكوين مجاميع شبه بلورية غير قابلة للذوبان. يتم تنظيم سلاسل الأميلوز في شكل حلزوني مفرد أو مزدوج حول الرابطة α - (4-1) (الشكل 21) (Bendaoud, 2014).

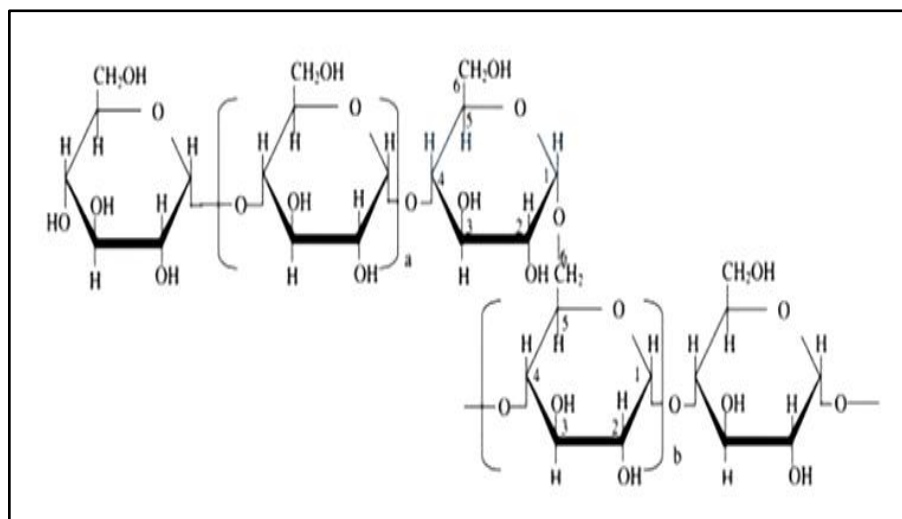


الشكل 21 : بنية الأميلوز. (Bendaoud, 2014)

2.1.1.2 أميلوبكتين (Amylopectin)

الأميلوبكتين عبارة عن بوليمر يتكون من نوعين من الروابط: روابط α - (4-1) تمثل الأغلبية بنسبة 96% وروابط ثانوية α - (1-6) بنسبة 4%. هذه الأخيرة تمثل نقطة التفرع والتشعب في سلاسل أميلوبكتين. تقدر الكتلة المولية للأميلوبكتين ما بين 107 و 109 جم / مول (الشكل 22) (Bendaoud, 2014). يحتوي الأميلوبكتين على بنية على شكل مجموعات ، ويتكون من 3 أنواع من السلاسل :

- سلاسل من النوع A بدرجة بلمرة قريبة من 15 ، وتشكل سلاسل قصيرة بدون تفرع.
- سلاسل من النوع B بدرجة بلمرة قريبة من 45 ، وتشكل سلاسل متصلة بالسلاسل A.
- سلاسل من النوع C بدرجة بلمرة قريبة من 60 ، يمكن إعتبار السلاسل C بمثابة سلاسل B (Bendaoud, 2014).



الشكل 22 : بنية الأميلوبكتين (Bendaoud, 2014).

3.1.1.2 المانان (Mannan)

هو عديدات سكاكر أساسي في Hemicellulose . يوجد في الأخشاب اللينة والعديد من المصادر النباتية . حيث أظهر mannane من مصادر مختلفة اختلافات كبيرة في التركيب والبنية. يلعب mannane دور تركيبى و كذلك له وظيفة تخزين احتياطي الكربوهيدرات في الفجوات و الأنسجة النباتية (Moreira et Filho , 2008). يصنف المانان في أربع فئات فرعية :

• linear mannan

هو أبسط فئة فرعية للمانان، وهو عديدات السكاكر متكون بصفة أساسية من سلاسل خطية من بقايا المانان (Moreira et Filho , 2008).

• Glucomannans

هو هيكل من بقايا mannose و Glucose، حيث يشكل الجزء الرئيسي من Hemicellulose يصل إلى 50% من Hemicellulose في الأخشاب الصنوبرية (Moreira et Filho , 2008).

• Galactomannans

يتكون من هيكل mannose و بقايا galactose (Moreira et Filho , 2008).

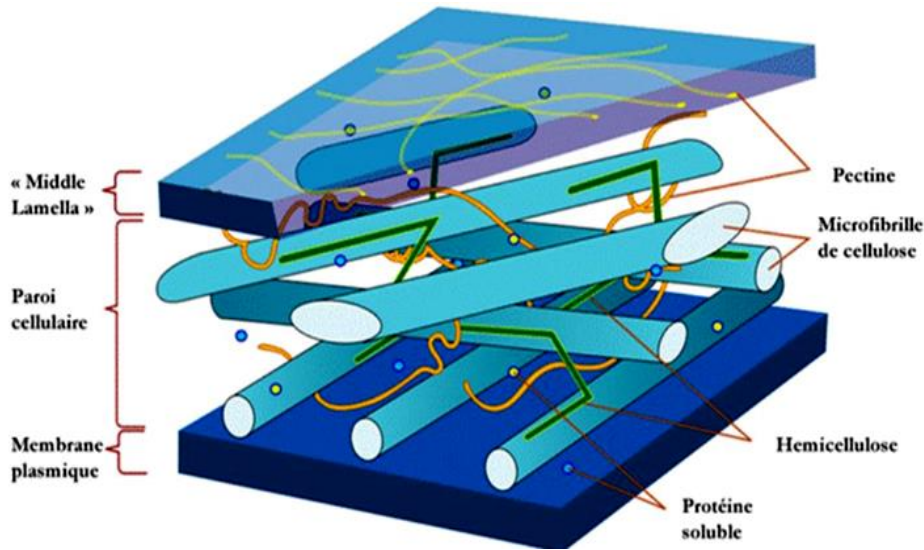
• Galactoglucomannans

يتكون الهيكل من سلسلة رئيسية تتكون من توزيع عشوائى لـ D-mannose و D- glucose و D- galactose (Moreira et Filho , 2008).

2.1.2. متعددات السكاكر النباتية البنائية

❖ المادة اللجنينية السليلوزية

تتكون المادة اللجنينية السليلوزية من ثلاثة مكونات رئيسية: 40-60 % من السليلوز و 20-40 % من الهيموسليلوز و 10-25 % من اللجنين. تتكون جدران النباتات من ألياف السليلوز التي يتم إدخال شبكتها في مصفوفة hemicellulosic. (الشكل 23) (Ben Hamou , 2015).



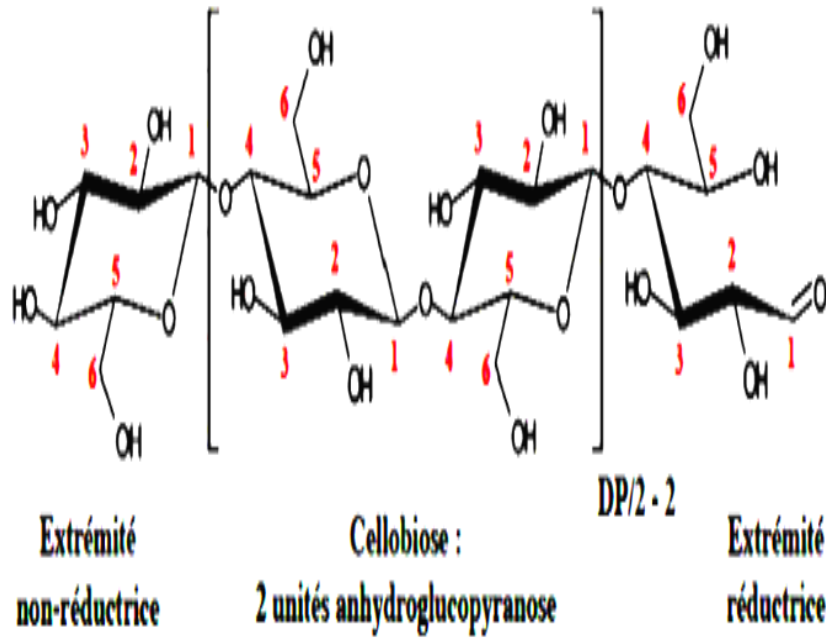
الشكل 23 : تمثيل تخطيطي لتنظيم المادة حول الألياف السليلوزية الدقيقة (Ben Hamou , 2015).

1.2.1.2. السليلوز (cellulose)

السليلوز هو البوليمر الحيوي الأكثر وفرة في الطبيعة (Gupta et al., 2019) ، حيث يمثل المركب الهيكلي الأساسي لجدران الخلايا للنباتات العليا. وهو بوليمر متجانس من anhydroglucose مع بقايا الجلوكوز (Jacquemin , 2012). يتميز السليلوز بخاصية إحتفاظه بحالة شبه بلورية للتجمع حتى في بيئة مائية (Gupta et al., 2019).

أ.بنية السليلوز

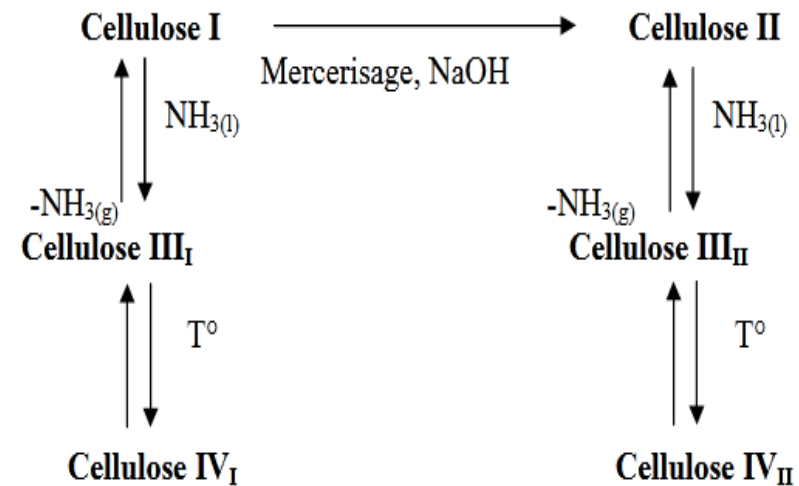
يتشكل من سلسلة β -D-glucans ، حيث السيلوبايوز (cellobiose) المكون من وحدتين من β -D-glucopyranoses هو المسؤول عن شكله المتكرر. لذلك فهو جزيء خطي يتكون من سلسلة (1 \rightarrow 4) β -D-glucopyranose . تشكل سلسلة جزيئات الجلوكوز في السليلوز حلزوناً مع بقايا الجلوكوز ، تستقر بواسطة روابط هيدروجينية التي تمنع عديد السكاريد من أخذ شكل شريط مسطح صلب (الشكل 24) (Jacquemin , 2012).



الشكل 24 : البنية الكيميائية للسليولوز (Ben Hamou , 2015).

ب. أشكال السليولوز

في معظم النباتات يأتي السليولوز في شكل سليولوز I ، حيث يتم وضع السلاسل بالتوازي، هذه الحالة غير مستقرة. يطلق على الشكل المستقر الديناميكي الحراري "السليولوز II" ، يحتوي هذا الأخير على سلاسل سكرية خماسية مضادة للتوازي (الشكل 25) (Rioux , 2003).



الشكل 25 : تعدد أشكال السليولوز (Rioux , 2003).

ج. أنواع السليلوز

• السليلوز الجرثومي (Bacterial cellulose)

العديد من البكتيريا من جنس *Gluconacetobacter* تشارك في إنتاج شكل غريب من السليلوز (Gupta et al., 2019a).

• خلاات السليلوز (Cellulose acetate)

خلاات السليلوز هو أستر مهم من السليلوز. يمكن استخدام أسيتات السليلوز في العديد من التطبيقات : الأفلام أو الأغشية أو الألياف (Gupta et al., 2019a).

• إيثيل السليلوز (Ethyl cellulose)

مشتق من السليلوز حيث يتم تعديل بعض مجموعات الهيدروكسيل على وحدات anhydroglucose المتكررة إلى مجموعات ethyl ether والتي تسمى إيثيل غير أيوني من السليلوز. (Gupta et al., 2019a).

• هيدروكسي بروبيل سليلوز (HPC)

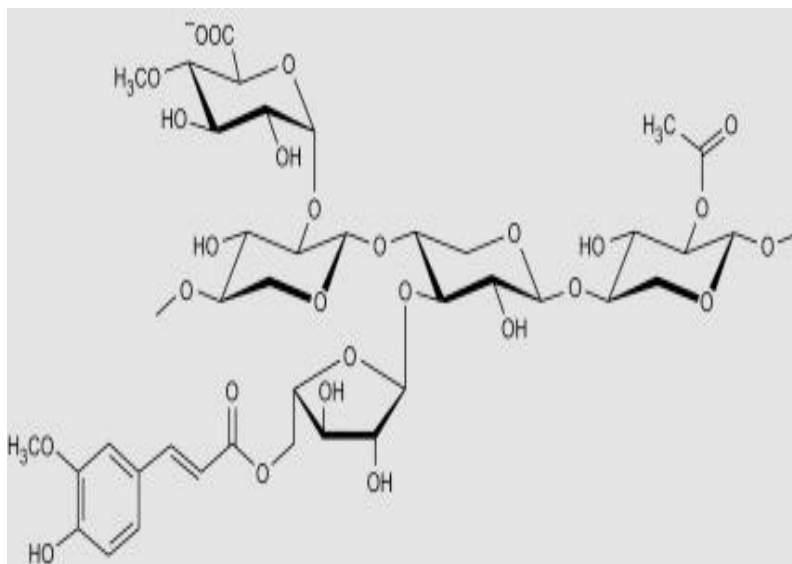
هو أحد مشتقات السليلوز القابل للذوبان في الماء والمذيب العضوي. يمكن استخدامه في علاج التهاب القرنية والملتحمة، يستخدم أيضا كمُشحم للمرضى الذين لديهم عين إصطناعية. (Gupta et al., 2019a).

2.2.1.2. الهيميسليلوز (Hemicellulose)

يتكون Hemicellulose من 50-3000 وحدة سكر مقابل 7000-15000 جزيء جلوكوز لكل بوليمر في السليلوز (Brunner, 2014)، بالإضافة لإحتوائه على عدد من السكريات الأحادية الخماسية والسادسية، وبالتالي يشكل نوعاً من السكريات غير المتجانسة ذات الهياكل المعقدة (Machmudah et al., 2017).

أ. هيكل الهيميسليلوز

يرتبط Hemicellulose بواسطة الرابطة التساهمية والهيدروجينية. يحتوي على سلاسل سكرية خطية ومتفرعة. يرتبط هيميسليلوز باللجنين عن طريق روابط أستر حمض cinnamate ومع السليلوز عبر روابط هيدروجينية. يسهم Hemicellulose بإقترانه مع السليلوز واللجنين في زيادة صلابة ومرونة جدار الخلية النباتية (الشكل 26) (Machmudah et al., 2017).



الشكل 26 : بنية نموذجية من hemicellulose (Machmudah et al., 2017).

ب. الأنواع الرئيسية للهيميسليلوز

• الزيلان Xylans

تحتوي السلسلة الرئيسية على وحدات xylopyranose مرتبطة بروابط β -1-4. يمكن ربطها بعناصر أخرى مثل arabinosyle ، glucuronosyle اعتمادًا على الأنواع النباتية. غالبًا ما تتكون من حمض الغلوكورونيك أو مشتقاته 4-O-methyl-ether و arabinose المرتبطة بوحدات xyloses (Mogni , 2015).

• الجلوكومانان Les glucomannanes

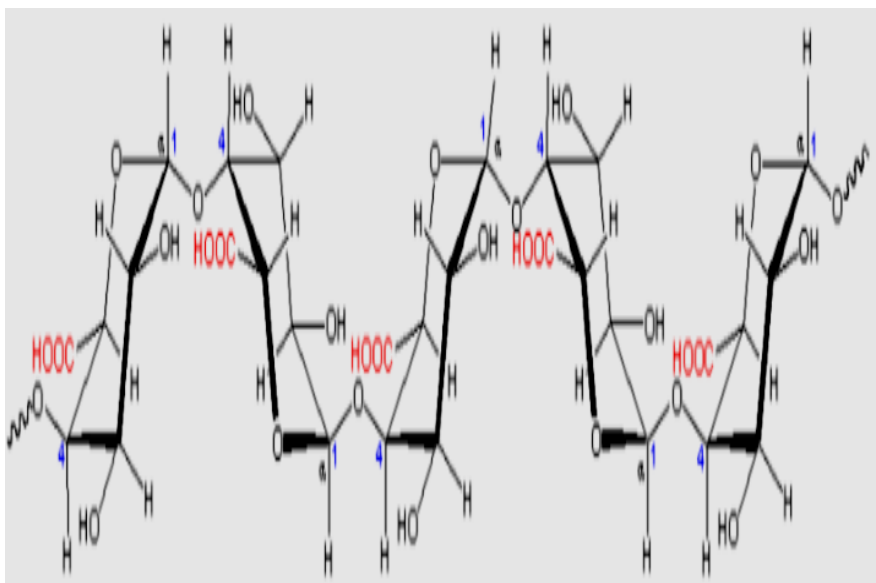
تتكون السلسلة من وحدات D-glucofuranose و D-mannopyranose ترتبط بروابط β -1-4 (Mogni , 2015).

• بيتا غلوكان Les β -glucanes

تتكون من وحدات D-glucofuranose مرتبطة بروابط β -1-3 و β -1-4 (Mogni , 2015).

3.2.1.2 البكتين (pectin)

هو من المكونات الرئيسية لجدار الخلية النباتية. يتكون من 17 نوع من السكريات الأحادية (Voragen et al., 2009). يشتق اسم البكتين من الكلمة اليونانية "pektikos" التي تعني التصلب. يعمل كإسمنت بين الخلايا (الشكل 27) (Joaquim , 2018).

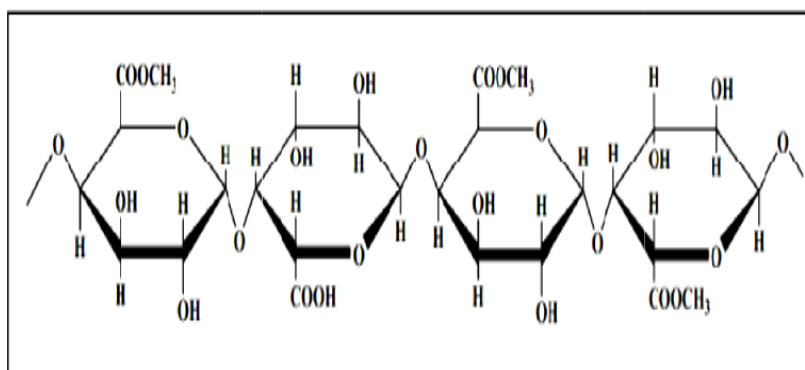


الشكل 27 : البنية الكيميائية للبكتين (Joaquim , 2018).

أ. أنواع البكتين

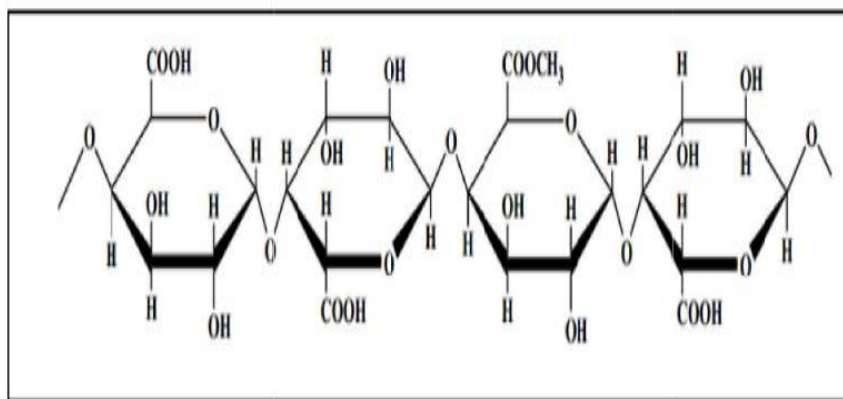
يتم تحديد أنواع البكتين حسب درجة الميثلة (DM) المعبر عنها بالنسبة المئوية (Sebaoui , 2018). وفقاً لدرجة الميثلة يتم تمييز :

البكتين "عالي الميثيل" الذي يحتوي على $DM > 50\%$ موجود بشكل أساسي في الطبيعة (الشكل 28) (Sebaoui , 2018).



الشكل 28 : البكتين عالي الميثيل (Sebaoui , 2018).

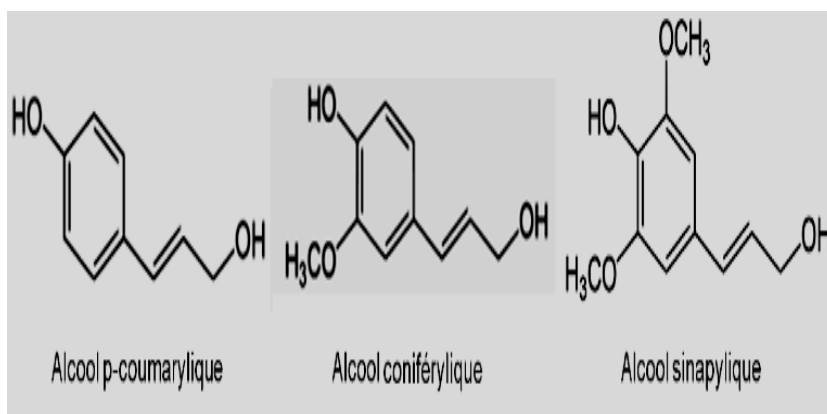
البكتين "ضعيف الميثيل" الذي يحتوي على $DM < 50\%$ ، يتم الحصول عليه من البكتين HM، إما كيميائياً (إزالة الأسترة القلوية عند درجة حرارة منخفضة) أو إنزيمياً (إستخدام البكتين ميثيل إستراز) (الشكل 29) (Sebaoui , 2018).



الشكل 29 : البكتين منخفض المثلث (Sebaoui , 2018).

4.2.1.2. اللجنين

هو مادة غير كربوهيدراتية يتم ترسيبها في خلايا نباتية معينة في نهاية تكوين الجدران الأولية والثانوية. هذا البوليمر غير المتبلور ثلاثي الأبعاد يطرد الماء من جدار الخلية مما يزيد من صلابة جدران الخلايا وبالتالي تكون المقاومة الميكانيكية كبيرة (الشكل 30) (Roig , 2011 ; Jacquemin , 2012).

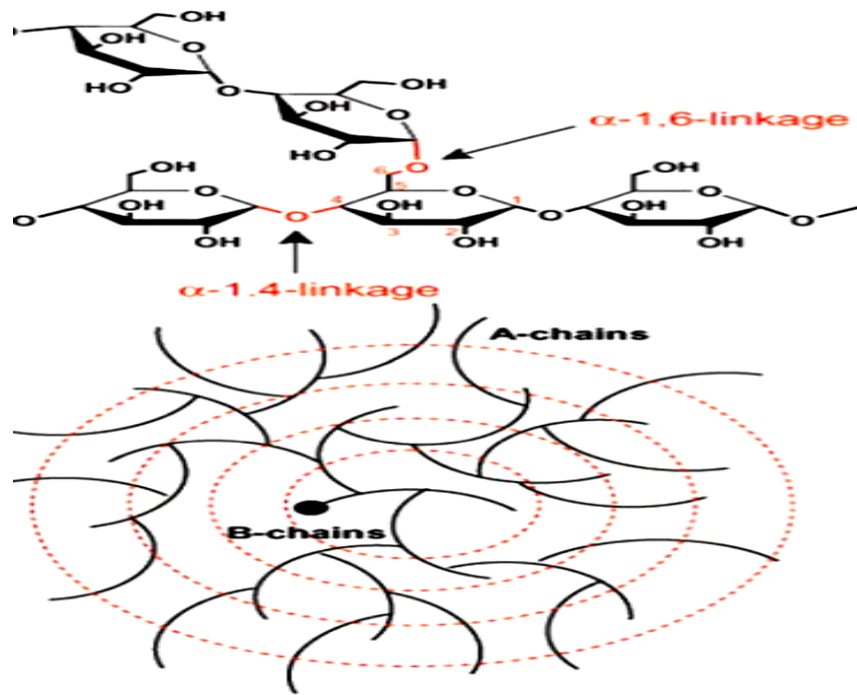


الشكل 30 : المونومرات التي تشكل اللجنين (Jacquemin , 2012).

2.2. عديد السكاريد من أصل حيواني

1.2.2. الجليكوجين (glycogene)

هو بوليمر متفرع من الجلوكوز يعمل كمخزن للطاقة في أوقات الاكتفاء الغذائي ثم يستخدم في أوقات الحاجة. وهو موجود في الكائنات الحية من البكتيريا إلى البشر (Roach et al., 2012). يتكون الجليكوجين من العديد من وحدات D-glucose المرتبطة بـ $\alpha(1 \rightarrow 4)$ ومتصلة في $\alpha(1 \rightarrow 6)$. يختلف وزنه الجزيئي من 1 إلى 5×10^6 غ/مول حسب أصله (الشكل 31) (Chouana , 2017).



الشكل 31: بنية الجليكوجين (Roach et al., 2012).

2.2.2. جليكوسامينوجليكان (Glycosaminoglycans)

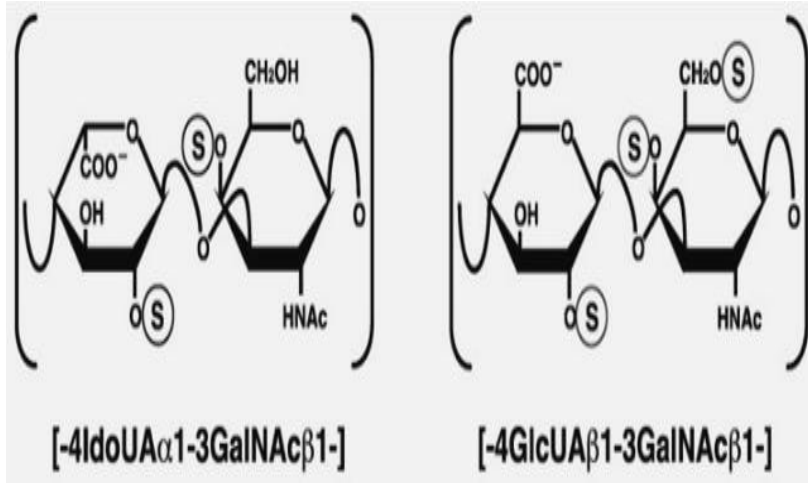
هي عبارة عن سكريات خطية غير متجانسة، تتكون من وحدات سكاكر متكررة. تتكون عمومًا باستثناء كبريتات الكيراتان (KS) من حمض سداسي (حمض الجلوكورونيك) أو (حمض الأيدورونيك) ومن Hexosamin (Talhoui, 2010). يتم تصنيف GAGs إلى خمس عائلات رئيسية اعتمادًا على طبيعة وحدة السكاريد (Talhoui, 2010).

1.2.2.2. كبريتات الكيراتان

عبارة عن بوليمر خطي [Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)] (Funderburg,) N-acetyllactosamine (2002)، يحتوي على الكبريتات والجالاكتوز و N-acetylglucosamine (GlcNAc) (Leiphakpam et al.,) (2019). اعتمادًا على بنية oligosaccharide التي تسمح بربط KS بالبروتين، يتم تمييز ثلاث فئات من KSI و KSII و KSIII (Talhoui, 2010).

2.2.2.2. كبريتات الديرماتان

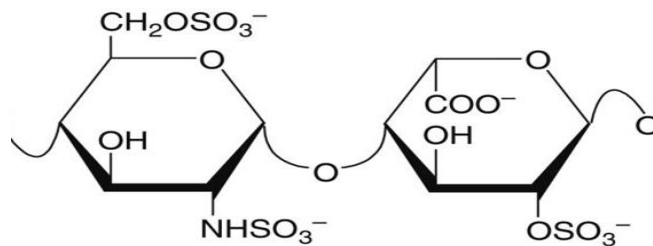
كبريتات الديرماتان (DS) هي عديدات سكاكر خطية ، التي تم تصنيفها على أنها جليكوسامينوجليكان كبريتي، والتي ترتبط تساهمياً بالبروتينات الأساسية للبروتيوغليكان (PGs). توجد DS-PGs بكثرة في الجلد والغضاريف. يتم التعبير عنها في أنسجة مختلفة مثل الدماغ والكبد والكلية والقلب. تتكون سلاسل DS من وحدات disaccharide متناوبة تشتمل على حمض (IdoUA) وبقايا N-acetyl-d-galactosamine (GalNAc) (الشكل 32) (Mizumoto , 2017).



الشكل 32 : وحدات تكرار disaccharide نموذجية في كبريتات الديرماتان (Mizumoto , 2017).

3.2.2.2. الهيبارين (Heparin)

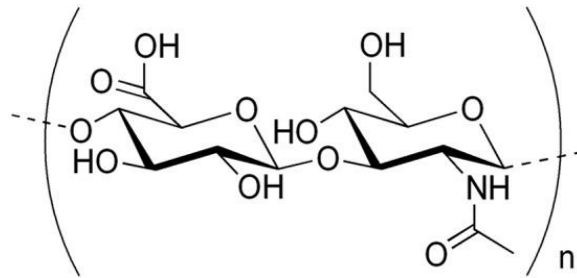
هو عديدات سكاكر خطية يتكون من 4 وحدات من α -L-iduronic acid 2-sulfate (α -IdA-2S) و α -D-glucosamine N,6-disulfated (α -GlcN-N,6diS) non-هي الجزيء في الموجودة في الجزيء هي-sulfated α -L-iduronic acid, α -D-glucosamine N-acetylated or N, 3, 6-trisulfated , β -D-glucuronic acid residues (الشكل 33) (Tovar et al., 2016).



الشكل 33 : بنية الهيبارين (Shriver et al., 2012).

4.2.2.2. حمض الهيالورونيك (Hyaluronique acide)

عبارة عن GAG غير كبريتية . يتكون من تكرار السكريات البوليمرية لحمض D-glucuronic و N-acetyl-D-glucosamine مرتبط برابطة β (1 → 3) glucuronidic. في المحاليل المائية يشكل HA هياكل ثلاثية مستقرة. يتم تصنيع HA بواسطة إنزيمات محددة تسمى HAS (HA synthases) (Papakonstantinou et al., 2012). يشارك HA في تفاعلات خلوية مختلفة (تمايز الخلايا، التكاثر، التطور) (الشكل 34) (Gupta et al., 2019b).

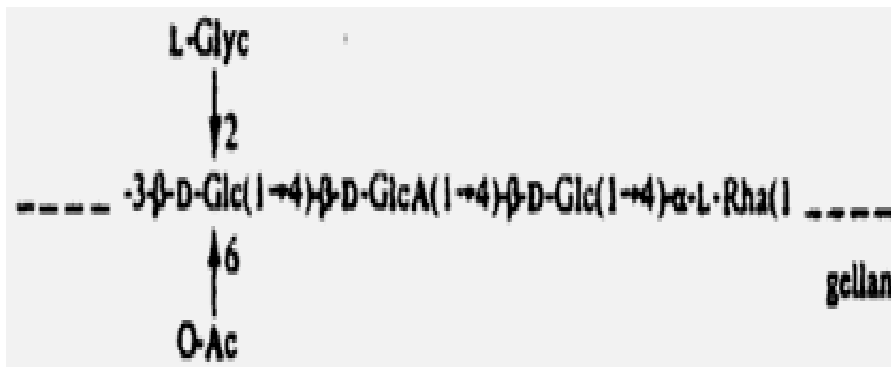


الشكل 34 : بنية حامض الهيالورونيك (Gupta et al., 2019b).

3.2. عديدات السكاكر من أصل بكتيري

1.3.2. الجيلان (gillene)

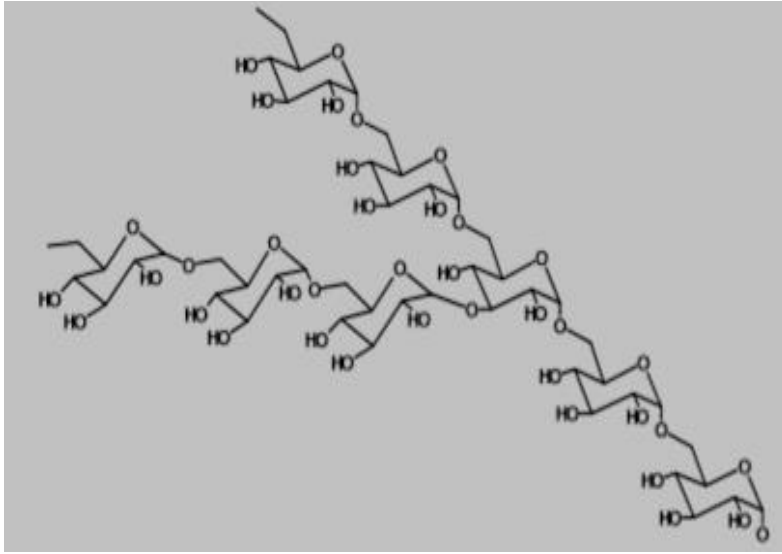
يتكون من D-glucose ، D-glucuronic acid (Rha) ، L-rhamnose . يتميز بأنه عديدات سكاكر خارج خلوي تنتجه بكتيريا Auromonas Elodea ، تم عزل هذه البكتيريا من الأنسجة النباتية (Elodea) (Dreveton , 1994). يتم إنتاج الجيلان عن طريق التخمر الهوائي (fermentation aérobie). الكربوهيدرات التي يمكن أن يتكون منها : mannitol glucose, fructose maltose, saccharose, xylose (الشكل 35) (Dreveton , 1994).



الشكل 35 : التركيب الكيميائي للجيلان (Dreveton , 1994) .

2.3.2. دكستران Dextran

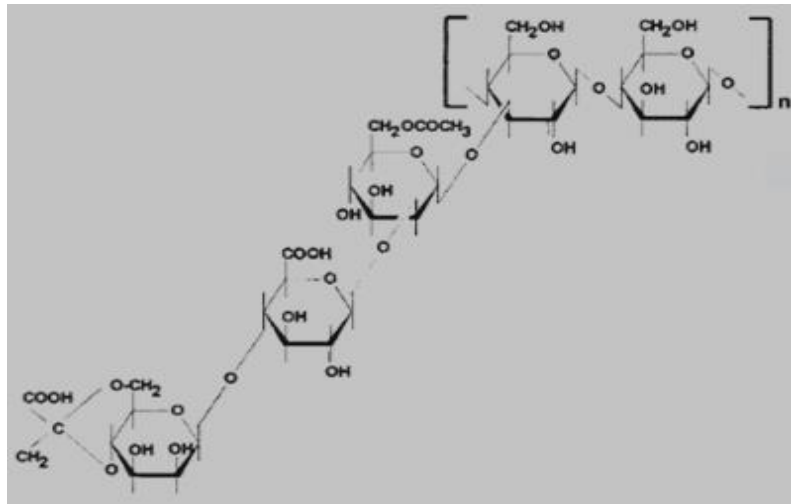
هو عبارة عن عديدات سكاكر خارجي يستخرج من البكتيريا. يتشكل من سلاسل رئيسية متكونة من-D glucopyranose مرتبطة بروابط α - (1 → 6) وروابط أخرى فرعية متغيرة α - (1 → 2)، α - (1 → 3)، α - (1 → 4). يتم تكوين ديكستران من سلالات مختلفة من البكتيريا التي تندرج تحت سلالة *Leuconostoc*. من بين هذه الأنواع المنتجة لديكستران نجد : *L. mesenteroides* B512F و *L. mesenteroides* NRRL B1299 (الشكل 36) (Covis , 2011).



الشكل 36 : التركيب الكيميائي للدكستران المصنع بواسطة بكتيريا *L. mesenteroides* (Covis .2011).

3.3.2. زانتان (Xanthan)

هو عبارة عن عديدات سكاكر تنتجها البكتيريا سالبة الجرام *xanthomonas campestris*. يتألف من وحدات متكررة خماسية السكاريد المبلعمة. كتلته الجزيئية حوالي 10^6 . 2.5 . يملك بنية حلزونية مضاعفة. يتكون من وحدات من D-glucose مرتبطة بروابط β -1,4 مع سلسلة جانبية تضم كل من المانوز وحمض الغلوكورونيك (الشكل 37) (Katzen et al., 1998).

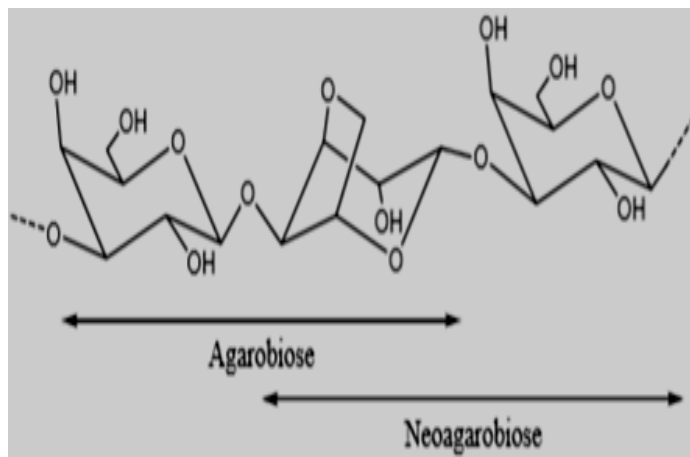


الشكل 37 : التركيب الكيميائي Xanthan (Katzen et al., 1998).

4.2. عديدات السكاكر من أصل طحلي

1.4.2. الأجار (Les agars)

يستخرج الأجار من الطحالب الحمراء . تتضمن الأجار مجموعة واسعة من السكريات تتكون من وحدة تكرار disaccharide التي تتكون من D-Galp و 3،6-anhydro-L-Galp على التوالي مرتبطة بروابط α - (1 → 3) و β - (1 → 4) . 90% من منتجات الأجار تستخدم في صناعة الأغذية لما تتمتع به من خصائص استقرار وتبلور و 10% المتبقية تستخدم في تطبيقات التكنولوجيا الحيوية (الشكل 38) (Ruiz , 2005) .

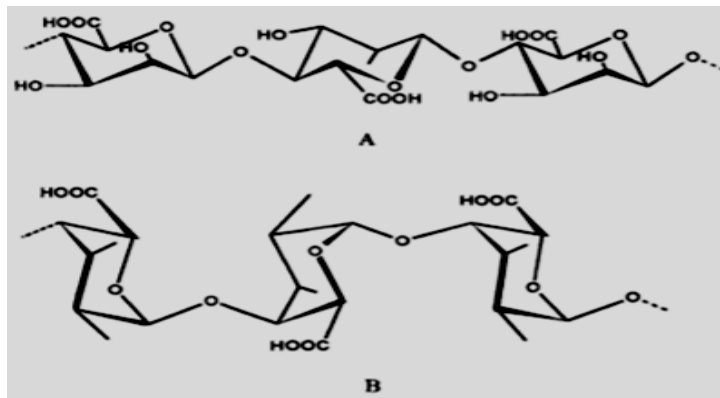


الشكل 38 : التركيب الكيميائي للأجار (Ruiz , 2005).

2.4.2. ألجينات (alginate)

عبارة عن بوليمرات تتكون من خليط من حمضين (acides uraniques) D-mannuronic و 1,4-L-glucuronic . يستخرج ألجينات من الطحالب البنية بالأخص laminaires . تؤدي الألجينات إلى تكوين بنية

تعرف باسم "صندوق البيض" (boîte à œufs) في وجود أيونات ثنائية التكافؤ مثل Ca^{2+} وتشكل روابط أيونية مع أحماض اليورانيوم (الشكل 39) (Rahaoui, 1999).

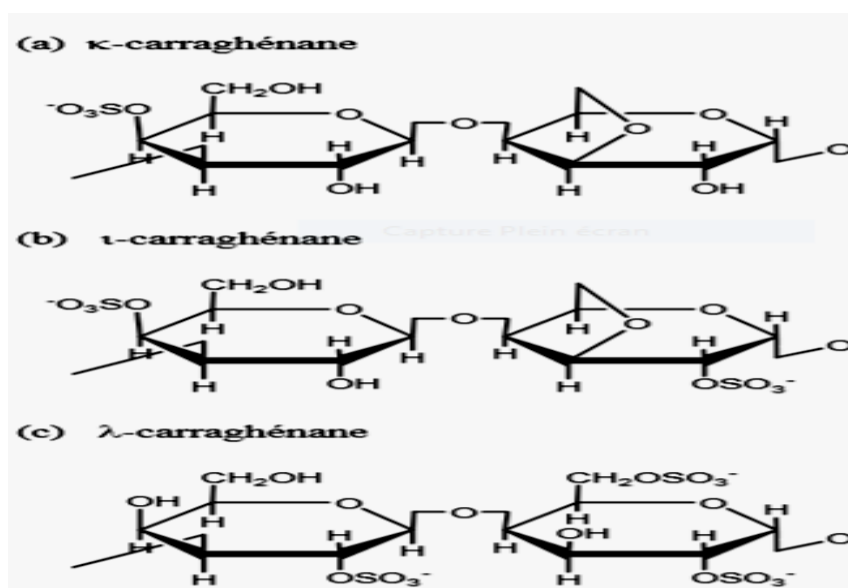


الشكل 39: التركيب الكيميائي لحمض الألبينات (Rahaoui, 1999).

3.4.2 الكاراجينان (Les carraghénanes)

يستخرج من الطحالب الحمراء من الأجناس *Euchema*, *Gigartina*. تتكون من جزيئات galactopyranose مرتبطة بالتناوب بروابط β - (1 → 3) و α - (1 → 4). تحتوي على حوالي 20-38% من الكبريت. تصنف عائلات الكاراجينان أولاً حسب قابليتها للذوبان في محلول كلوريد البوتاسيوم ثم وفقاً لعدد وموضع الكبريتات على الجلاكتوز في الجزء glycanique (Ruiz, 2005). وفقاً لهذه الشروط نميز ثلاثة عائلات أساسية من الكاراجينان:

lambda-carraghénanes, *kappa*-carraghénanes, *iota*-carraghénanes (الشكل 40) (Ruiz, 2005).



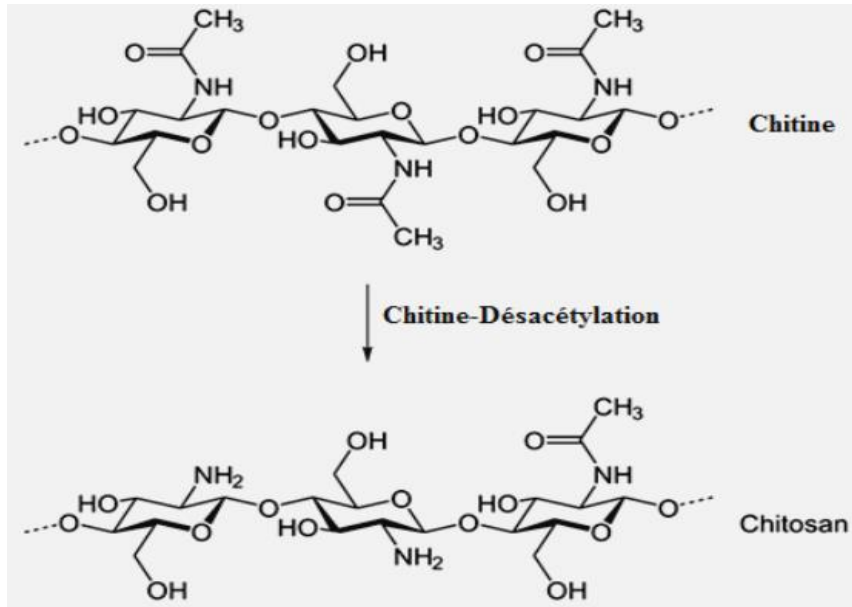
الشكل 40: التركيب الكيميائي لأنواع carraghénanes (Ruiz, 2005).

5.2. متعددات السكاكر من أصل فطري

1.5.2. الكيتين (chitine)

يعتبر المكون الرئيسي للهياكل الخارجية للفشريات وسرطان البحر. بالنسبة للتطبيقات الطبية الحيوية عادة ما يتم تحويل الكيتين إلى مشتقات الديسيتيل، الشيتوزان. الكيتين والشيتوزان كلاهما متوافقان بيولوجياً وقابلان للتحلل الحيوي وغير سامين (Komi et Hamblin , 2016).

الكيتين عبارة عن عديدات سكاكر متعدد (β-(1-4)-N-acetyl-D-glucosamine). شكل مادة الكيتين نيتروجيني صلب . هيكلها $(-C_8H_{13}O_5N)_n$ يشبه السليلوز لكن مع 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucose (NAG) وحدات مونومر متصلة ببعضها البعض عبر روابط (1 → 4) β (الشكل 41) (Komi et Hamblin , 2016).



الشكل 41 : التركيب الكيميائي المثالي للكيتين والشيتوزان (Ignat , 2012).

3. النشاطات البيولوجية المتنوعة لمتعددات السكاكر

1.3. النشاط المضاد لأكسدة

1.1.3. متعددات السكاكر من *Ganoderma Lucidum*

تم وصف النشاط المضاد للأكسدة من مستخلص عديدات السكاكر المستخرج من فطر *G. Lucidum* ، حيث أظهرت في تجارب على الجرذان المصابة بسرطان المعدة نتائج فعالة من خلال زيادة نشاط الإنزيمات

المضادة للأكسدة SOD، CAT و GSH-P ، كذلك أظهرت فعالية في إزالة الجذور و تثبيط بيروكسيد الدهون (Ferreira et al., 2014) .

أظهرت مستخلصات عديدات السكاكر من *G.lucidum* في دراسات أخرى زيادة في نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة لدى الجرذان المصابة بداء السكري، حيث كان مستخلص متعددات السكاكر قادرًا على تقليل الإصابة التأكسدية ومنع حدوث موت الخلايا المبرمج عن طريق زيادة نشاط هذه الإنزيمات المضادة للأكسدة (Ferreira et al., 2014) .

2.1.3. متعددات السكاكر من *Lycium barbarum. L*

حققت الدراسات في النشاط المضاد للأكسدة لمتعددات السكاكر LBP's المستخلصة من *Lycium barbarum. L* أظهرت النتائج أن LBP's لها نشاطاً مضاداً للأكسدة، حيث توصل إلى أن LBP يمكن أن تؤدي لإنخفاض كمية ROS و زيادة نشاط الإنزيمات المضاد للأكسدة SOD و GSH-Px في المصل وتنقص محتويات MDA بشكل ملحوظ . يمكن أن تزيد LBP's بشكل كبير من قابلية الخلايا الحيوية في تنظيم الإجهاد التأكسدي عن طريق تثبيط تنشيط caspase-3 (Tian , 2019) .

دراسات أخرى أثبتت فعالية LBP's كمضاد لأكسدة لدى الفئران المسنة : أظهرت بعض التقارير أن بعض الإنزيمات المضادة للأكسدة في الأعضاء المهمة مثل الكبد والقلب والدماغ ، إنخفضت مع تقدم العمر. في هذه الدراسة تم العثور على إصابة مؤكسدة ناتجة عن الشيخوخة تتسبب في انخفاض مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة (SOD ، CAT ، GSH-Px) . وجد أن علاج LBP يقلل من مستوى البيروكسيدات و يعيد بشكل ملحوظ نشاط إنزيمات SOD و CAT و GSH-Px و زيادة القدرة الإجمالية للأكسدة. (Li et al., 2007) .

2.3. النشاط المضاد للسرطان

1.2.3. متعددات السكاكر من *Mangifera indica L*

تم الحصول على متعددات السكاكر من ثقل المانجو (Hu et al., 2018) . نسبة متعددات السكاكر الذي تم إستخلاصه بلغت 3.89 % . تمت تنقية ثلاثة أجزاء من عديدات السكاكر (MG-1 و MG-2 و MG-3) . حيث أظهرت النتائج أن الأوزان الجزيئية لـ MG-1 و MG-2 و MG-3 كانت 104×1.78 و 104×3.26 و 106×2.79 دالتون على التوالي. تضمنت تركيبة السكريات الأحادية لـ MG-1 و MG-2 و MG-3 كل من : مانوز ورامنوز وحمض الغلوكورونيك وحمض الجلاكتورونيك والجلوكوز والجالاكتوز وزيلوز والأرابينوز والفوكوز. حيث تم التحقق من الأنشطة المضادة للسرطان من MGPs ، فأظهرت النتائج أن

MG-1 و MG-2 و MG-3 أظهروا أنشطة مهمة مضادة للسرطان ضد خلايا HepG2 و MCF-7 و A549 و HELA و A2780 و HCT-116 و BGC-823 بطريقة تعتمد على الجرعة (Hu et al., 2018).

2.2.3. متعددات السكاكر من *Agaricus blazei*

تم عزل متعددات السكاكر ومعقدات السكريات البروتينية المحتوية على بيتا جلوكان (beta-glucan) من الفطر *Agaricus blazei* . من مسحوق *ABM* (*Agaricus blazei* Murrill) تم تنقية الجزء الذي يملك نشاط المضاد للورم المعروف باسم *agaritine* لها كتلة جزيئية 267 دالتون. هذا المركب يثبط تكاثر خطوط خلايا سرطان الدم مثل U937 و MOLT4 و HL60 و K562. تشير النتائج إلى أن *agaritine* من *ABM* له نشاط مباشر مضاد للورم ضد الخلايا السرطانية في المختبر، و نشاطاً غير مباشر لكبت الورم عن طريق التنشيط المناعي (Endo et al., 2010).

3.3. النشاط المضاد للالتهابات

1.3.3. متعددات السكاكر من *Ortie (Urtica dioica L)*

تم إثبات النشاط المضاد للالتهابات من متعددات السكاكر المعزول من الجذر *Urtica dioica L* ، حيث تم تجربتها في الفئران تعاني من تضخم في البروستاتا . غالباً ما يكون تضخم البروستاتا الحميد مصحوباً بالتهاب تطلق فيه الكريات البيض العديد من البروتينات بما في ذلك الإيلاستاز، كذلك تضخم البروستاتا الحميد يولد مستويات عالية من البروستاجلاندين والليوكوترينات. أظهرت النتائج إنخفاض الإلتهاب بنسبة 36.8 % بعد 3 ساعات من الودمة التي يسببها *carraghénanes* (يستخدمها العلماء لتحريض التهاب الأنسجة لإختبار الأدوية المضادة للالتهابات)، بعد 22 ساعة إنخفض الإلتهاب بنسبة 63.6 % . بعدها تم إعطاء الجرعة عن طريق الفم وكان النشاط المضاد للالتهاب بعد 5 ساعات مشابهاً لنشاط دواء *indométacine* (دواء مضاد للإلتهاب) بجرعة 40 مكروغرام/كغ (Boyrie , 2016).

2.3.3. متعددات السكاكر من *Aphanothece sacrum*

Sacran يتم استخراجه من بكتيريا *Aphanothece sacrum* cyanobacterium . وهو عبارة عن عديدات سكاكر متكون من مخلفات السكر المختلفة مثل glucose ، galactose ، mannose ، xylose ، fucose ، rhamnose ، حمض galacturonic (Motoyama et al., 2016).

أجريت تجربة الودمة بمخالب الجرذان التي يسببها الكاراجينان كنموذج للالتهاب الحاد لتقييم الآثار المضادة للالتهابات من Sacran. يسبب حقن الكاراجينان تحت الجفن استجابة ثنائية الطور: المرحلة الأولية عن طريق إطلاق الهيستامين والسيروتونين لمدة ساعتين، و في المرحلة اللاحقة يتم إطلاق البروستاجلاندين

وكذلك ارتشاح neutrophil . أظهرت النتائج أن محلول Sacran يعمل على التنشيط تورم المخلب و تنشيط تسلل neutrophil. كان هذا التأثير مشابهاً لتأثير دواء BPAA (من الأدوية الغير الستيرويدية المضادة للالتهابات). بناءً على هذه النتائج ، تم إثبات قدرة Sacran على الحد من تكوين الوذمة في الجرذان التي يسببها الكاراجينان من خلال عمله على تنشيط تخليق البروستاجلاندين (Motoyama et al., 2016).

4.3. النشاط المحفز للمناعة

1.4.3. متعددات السكاكر من *Lentinula edodes*

Lentinula edodes (*L. edodes*) هو نوع من أنواع الفطر يعمل على تعزيز الإستجابة المناعية من خلال تعديل الخلايا البلعمية، بحيث يعمل على تنشيط مجموعة متنوعة من وظائف البلاعم، على سبيل المثال بعض السيتوكينات (Mizuno et Nishitani, 2013).

في هذه الدراسة، تم عزل ثلاثة أجزاء من عديدات السكاكر (F1 ، F2 ، F3) من مستخلصات *L. edodes*. كان لـ F1 تأثيرات كبيرة في تعزيز المناعة الخلوية فقط ، في حين حسنت F2 و F3 المناعة الخلوية والمناعة الخلطية والمناعة الفطرية. حيث كانت درجة التأثير المناعي لمتعددات السكاكر حسب الترتيب $F1 < F2 < F3$ ، وبذلك يكون الوزن الجزيئي عاملاً مهمًا في النشاط الحيوي لأجزاء عديدات السكاكر من *L. edodes* (Chen et al., 2020).

2.4.3. متعددات السكاكر من *Platycodon grandiflorum*

عديدات السكاكر المعزول من جذر *Platycodon grandiflorum* (PG) لديه تحفيز المناعي يتعلق بنوع الخلية. تم إثبات أن استخدام PG يؤدي إلى زيادة في إنتاج الأجسام المضادة IgM Polyclonal وتكاثر الخلايا B وتفعيل نسخ iNOS و إنتاج NO في البلاعم. علاوة على ذلك أدى الحقن داخل الصفاق من PG في الفئران إلى زيادة إنتاج الأجسام المضادة IgM في خلايا B ، لآكن لم يؤثر PG على تكاثر الخلايا التائية و الخلايا Th1 و Th2 (Han et al., 2001). أثبتت هذه الدراسة آثار عديدات السكاكر المعزول من *P. grandiflorum* على الجهاز المناعي خاصة على المستوى الخلوي ، و أن عديدات السكاكر ينشط بشكل إنتقائي الخلايا البائية والبلاعم (Han et al., 2001).

بالإضافة إلى الأنشطة المذكورة سابقا يوجد النشاط المضاد للتخثر من متعددات السكاكر .

فصل رابع
النشاط المضاد
للتخثر لمتعددات
السكار

1. مقدمة

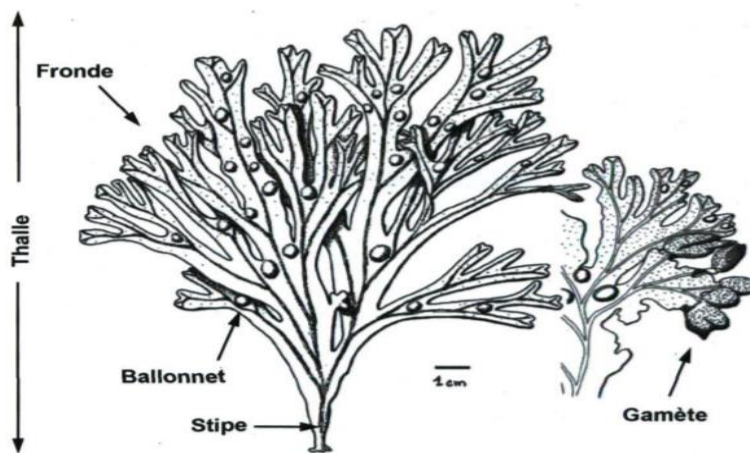
اكتسبت السكريات النشطة بيولوجيا إهتماما كبيرا من قبل العلماء باعتبارها جزيئات حيوية وظيفية. استخدمت السكريات كأداة وعنصر جديد في الصناعات الدوائية والطبية لتطوير منتجات مبتكرة في مجالات الصيدلة والمواد الغذائية ومستحضرات التجميل والصناعة الطبية الحيوية. التطبيقات العلاجية لمتعدد السكريات يرجع بشكل رئيسي إلى طبيعتها القابلة للتحلل الحيوي وغير سامة والمتوافقة حيويًا. تشتهر متعددات السكاكر بالعديد من الوظائف النشطة حيويًا، على سبيل المثال : مضادة الفيروسات، مضادة الأكسدة، مضادة للسرطان، مضادة لمرض السكري ، مضادة للالتهابات (Ullah , 2019).

2. دراسة النشاط المضاد للتخثر

1.2. متعددات السكاكر ذات مصدر طحلي

1.1.2. متعددات السكاكر من *F. Vesiculosus*

هو من أكثر أنواع الطحالب شهرة من جنس *Fucus*، يهيمن على مجتمعات الطحالب الضحلة، وهو من الأعشاب البحرية البنية (الشكل 42) (Rioux , 2010). تم وصف *F. vesiculosus* على أنه سلسلة خطية مرتبطة بروابط α -(1 - 2) من بقايا الفوكوز و الكبريت 4-O-sulfated. يوجد متعددات السكاكر بوفرة في *F. vesiculosus* بنسبة 26 % ، يتراوح وزنه الجزيئي من 100 إلى 1600 كيلودالتون، يتكون بشكل رئيسي من الفوكوز والكبريتات مع وجود كميات صغيرة من السكريات الأحادية الأخرى (مانوز، جالاكتوز، جلوكوز، زيلوز) (Rioux , 2010). الطحالب البنية يعيش معظمها في المياه المالحة وتتوافر على السواحل المعتدلة في المياه الباردة (Rioux , 2010).



الشكل 42 : رسم تمثيلي لبنية *F. Vesiculosus* (Rioux , 2010).

أ. الإستعمالات البيولوجية *Fucus Vesiculosus*

النشاط البيولوجي لمتعددات السكاكر الكبريتية معروف منذ فترة طويلة، حيث لا يوجد *Fucus* سام، ولا يحرض على الإلتهاب، ويمكن أن يعمل كمضاد تخثر، ومضاد للالتهابات، ومضاد للفيروسات، ومضاد للورم وكمانع للحمل (Rioux , 2010) .

يعتمد نشاطه على الوزن الجزيئي، وطبيعة الوحدات الأساسية، ومحتواه من مجموعات الكبريتات ومواقعها، ونوع الروابط (Rioux , 2010) .

ب. دراسة فعالية النشاط المضاد للتخثر من *Fucus Vesiculosus*

أظهرت العديد من الدراسات المخبرية أن Fucoïdians (السكريات الهيكلية الموجودة في جدار الخلية من الطحالب البنية) التي تم الحصول عليها من أنواع مختلفة بما في ذلك *F. Vesiculosus* ، أظهرت خصائص مضادة للتخثر متطابقة مع الهيبارين المشتق من الحيوانات المستخدم حاليًا كدواء مضاد للتخثر (Catarino et al.2018).

أثناء عملية نقل الدم ، لا يعد تخثر الدم ظاهرة مرغوبة، لذلك يتم إعطاء أدوية مثل الهيبارين والوارفارين للمرضى للحد من هذه الظاهرة، حيث تم اقتراح Fucoïdians كبديل للهيبارين (Rioux , 2010). حيث كشفت إحدى الدراسات عن تأثير Fucoïdians (متعددات السكاكر المستخلص من *fucus*) على المراحل الأولى من تجلط الدم بالأخص في مرحلة تنشيط الصفائح الدموية (Rioux , 2010).

أوضحت النتائج أن درجة التأثير متعلقة بالجرعة والوزن الجزيئي وعدد مجموعات الكبريتات من الفوكويد. أظهرت دراسات أخرى في الجسم الحي الإمكانيات المضادة للتخثر من fucoïdane ، حيث تم حقن fucoïdane عن طريق الوريد في الأرانب عشر دقائق قبل تحريض الجلطة. فأظهرت النتائج أن fucoïdane يثبط عمل العامل Xa، حيث يستمر عمل مضاد التخثر fucoïdane لفترة أطول من الهيبارين (Rioux , 2010). أثبتت دراسات أخرى أن fucoïdians المستخرجة من *F. vesiculosus* كانت أكثر فعالية من الهيبارين في تأخير تأثير الثرومبين على الفيبرينوجين، أيضا أبدت نشاطا مضادا للتخثر من خلال عملها كمنشط لمضاد الثرومبين الثالث و الهيبارين المساعد الثاني (Rioux , 2010) .

وقد تم إثبات أن الأنشطة المضادة للتخثر من fucoïdians تعتمد بشكل كبير على ميزاتها الهيكلية، ولا سيما درجة البلمرة و كمية الكبريت، حيث ظهر مؤخرًا أن إزالة البلمرة من *F. vesiculosus fucoïdians* أعاققت نشاطها المضاد للتخثر تدريجيًا. أظهرت الدراسات أن الخصائص المضادة للتخثر لـ *F. vesiculosus fucoïdians* كانت أفضل عندما تكون درجة البلمرة فوق 200 وحدة، كذلك أثبتت مزيد من الأبحاث أن إزالة

الكبريت من *F. vesiculosus fucoidans* تسببت في تأثير سلبي على نشاطها المضاد للتخثر (Catarino et al., 2018).

2.1.2. متعددات السكار من *Arthrospira platensis*

Arthrospira platensis (AP) معروفة باسم *Spirulina platensis* هي واحدة من الطحالب الضوئية الخيطية الخضراء التي أصبحت ذات أهمية طبية (Wollina et al., 2018). وهي عبارة عن Trichomes حلزوني ، تمتلك جدار خلوي غير مرئي (غمد غير واضح)، يبلغ عرض خلاياها من 2 إلى 4 ميكرومتر (Sguera , 2008).

تستخدم *Arthrospira* منذ فترة طويلة كمصدر غذائي غني بالمغذيات (خاصة في الفيتامين B12 والبروتين) (الشكل 43) (Borowitzka , 2018).



الشكل 43 : *Arthrospira platensis* (AP) (Borowitzka , 2018).

أ. التصنيف

- المملكة : Monera
- تحت المملكة : Prokaryota
- الشعبة : Cyanobacteria أو Cyanophyta
- الفئة : Cyanophyceae
- الترتيب : Oscillatoriales
- العائلة : Oscillatoriaceae
- الجنس : *Arthrospira*
- النوع : *Platensis* (Sguera , 2008).

ب. المكونات

يحتوي *Arthrospira platensis* في المتوسط على وزن جاف يصل إلى 70% من البروتينات و 15 إلى 25% من الكربوهيدرات وما يصل إلى 11% من الدهون بالإضافة إلى الفيتامينات والمعادن والكلوروفيل (Sguera , 2008).

ج. دراسة فعالية *Arthrospira platensis*

في تجربة تم إستخراج متعددات السكار من *Arthrospira platensis* عن طريق الترشيح و تمت تقييم نشاطه المضاد للتخثر. حيث تم تجزئة جزء من متعددات السكار بواسطة كروماتوغرافيا التبادل الأنيوني على DEAE-cellulose (Majdoub et al., 2009). حيث كشف كروماتوغرافيا التبادل الأنيوني في كامل أجزاء متعددات السكار المرشح وجود مكون يشبه السبيرولان المسمى بالكبريتات PUF2. أشار التخصيص الفيزيائي الكيميائي إلى وجود الرامنوز (49.7%) وحمض الجالاكتورونيك وحمض الغلوكورونيك (32% من السكر الإجمالي). التأثير المضاد للتخثر لمتعددات السكار المسلفن يرجع بشكل رئيسي إلى تقوية تثبيط الثرومبين بواسطة العامل المساعد heparin II، وكان أعلى بأربع مرات من تأثير sulfate dermatan، في حين أنه لم يكن له تأثير على نشاط العامل Xa. أظهر *platensis* نشاطاً مضاداً للتخثر بواسطة العامل المساعد للهيبارين II (Majdoub et al., 2009). إستنتج العلماء أن *platensis* يعتبر مصدراً مهماً لـ PUF2 الشبيه بالسبيرولان الذي يتميز بخصائص مضادة للتخثر (Majdoub et al., 2009).

3.1.2. متعددات السكار من *Grateloupia livida* (GL)

Grateloupia livida هي أعشاب بحرية حمراء تنتمي إلى : Rhodophyta ، Rhodophyceae ، Halymeniaceae ، Gigartinales. يتم توزيعها بشكل رئيسي في بحر الصين الجنوبي. يستخدم السكان المحليون GL كمضادات للحمى ومضادات الإسهال ومضاد للبكتيريا و لعلاج داء المبيضات وآلام المعدة (Jiang et al., 2013).

أ. دراسة النشاط المضاد للتخثر من *Grateloupia livida*

أجريت تجربة لإثبات النشاط الحيوي لمتعددات السكار من *Grateloupia livida* (GL) ، حيث تم فيها عزل وتنقية ثلاثة أجزاء من الكبريتات القابلة للذوبان في الماء (GLP-1 ، GLP-2 ، GLP-3) من الأعشاب البحرية *Grateloupia livida* بواسطة نظام DEAE Sepharose CL-6B و Sephadex G-100. بالإضافة إلى ذلك تم تحديد الأنشطة المضادة للتخثر بواسطة زمن الثرومبوبلاستين الجزئي (APTT)، زمن الثرومبين (TT) وزمن البروثرومبين (PT) في المختبر (Tang et al., 2017).

أظهر تحليل السكريات الأحادية أن ثلاثة قطفات من عديد السكاريد كانت متضمنة للجالاكتوز فقط ، وقد أشارت الفحوصات المضادة للتخثر إلى أن GLP-1 و GLP-2 و GLP-3 يطولان بشكل فعال زمن APTT و TT بإستثناء PT . أظهر GLP-2 أنه أفضل مضاد للتخثر مقارنة مع GLP-1 و GLP-3. هذه النتائج توضح أن السكريات المعزولة من *Grateloupia livida* يمكن أن تستخدم كمصادر طبيعية بديلة للعوامل المضادة للتخثر (Tang et al., 2017).

4.1.2. متعددات السكاكر من *Monostroma latissimum*

Monostroma هو جنس من الطحالب الخضراء متعددة الخلايا. إسم *Monostroma* مشتق من الكلمة اليونانية : mono (مفرد) والكلمة اللاتينية: stroma (طبقات)، مما يعكس بنية thallus التي تتكون من طبقة واحدة من الخلايا (الشكل 44) (Bast , 2010). تنمو الطحالب الخضراء البحرية *M. latissimum* في منطقة المياه المالحة. أستخدمت كمصدر للغذاء البشري والطب الصيني التقليدي. تتميز هذه الأعشاب البحرية بئرهاها بالسكريات (Mao et al., 2009).



الشكل 44 : الطحالب الخضراء *M. latissimum* (Bast et Okuda , 2010).

أ. دراسة فعالية *M. latissimum*

في تجربة تم إستخلاص عديدات السكاكر المسلفن من الطحالب الخضراء *Monostroma latissimum* . تم تحضير خمسة أجزاء من عديدات السكاكر المسلفن بأوزان جزيئية مختلفة. كانت الأوزان الجزيئية لعديدات السكاكر الكبريتي الأم وأجزائه 725.4 و 216.4 و 123.7 و 61.9 و 26.0 و 10.6 كيلودلتون على التوالي. تحتوي هذه المستحضرات من عديدات السكاكر الكبريتية على محتويات عالية من الرامنوز (Zhang et al., 2008).

تم فحص الأنشطة المضادة للتخثر من عديدات السكاكر الأم وأجزائه من خلال دراسة زمن APTT وزمن TT وزمن PT باستخدام البلازما البشرية. حيث أطالت بشكل فعال زمن APTT و TT بإستثناء PT. أجزاء السكريات المسلفنة ذات الأوزان الجزيئية من 61.9 - 216.4 كيلودلتون لها أنشطة مضادة للتخثر مماثلة للسكريات الأمينية المسلفنة. أدى الإنخفاض في الحجم الجزيئي لأجزاء عديدات السكاكر المسلفنة إلى تقليل نشاطها المضاد للتخثر بشكل كبير. أوضحت النتائج أن الحجم الجزيئي كان له تأثير مهم على النشاط المضاد للتخثر لعديدات السكاكر المسلفن الذي تم الحصول عليه من *M. latissimum*، حيث كان من الضروري وجود سلسلة أطول لتحقيق التأثير المثبط للثرومبين (Zhang et al., 2008).

2.2. متعددات السكاكر ذات مصدر فطري

1.2.2. متعددات السكاكر من *Keissleriella sp*

Keissleriella sp.YS4108 فطر خيطي بحري. من الناحية التركيبية يتكون من الجالاكتوز، الجلوكوز، رامنوز، مانوز وحمض الغلوكورونيك (Sun et al., 2005).

أ. دراسة فعالية *Keissleriella sp.YS4108*

في تجربة تم تحضير عديدات السكاكر YCP من فطريات خيطية بحرية *Keissleriella sp.YS4108* ذات وزن جزيئي 2.4 كيلودلتون، ومشتقاته الكبريتية الثلاث (YCP-SL و YCP-SM و YCP-SH) (Han et al., 2005).

تم تقييم النشاط المضاد للتخثر والنشاط المضاد لتراكم الصفائح لهذه المشتقات الكبريتية من خلال زمن APTT و PT و TT وقياس تراكم الصفائح الدموية. أظهرت النتائج أن كبريتات YCP أطالت بشكل ملحوظ كل من APTT و TT و PT. لم تظهر المشتقات أي تأثيرات على الثرومبين في وجود أو في غياب مضاد الثرومبين الثالث (AT III) أو العامل المساعد للهيبارين II (HC II)، في حين أنها ثبتت بشكل فعال العامل Xa في وجود AT III. في الوقت نفسه أظهرت YCP-SH نشاط عالي ضد تجمع الصفائح في المختبر مقارنة بالأسبرين (Han et al., 2005).

توصل العلماء إلى أن كبريتات YCP تتداخل بشكل خاص في مراحل مختلفة من سلسلة التجلط وتحسن النشاط المضاد للتجلط مع زيادة وإنخفاض كمية DS (Han et al., 2005).

3.2. متعددات السكاكر ذات مصدر حيواني

1.3.2. متعددات السكاكر من *Hypomesus olidus*

Hypomesus olidus هي من أسماك المياه الباردة من جنس *Hypomesus* ، توجد في المسطحات المائية العذبة (الشكل 45) (Malyutina et al., 2017).



الشكل 45 : أسماك *Hypomesus olidus* (Nam et Sohn , 2000).

أ. تواجد *Hypomesus olidus*

تتوزع البرك التي توجد فيها *H. olidus* على نطاق واسع على طول ساحل القطب الشمالي في آسيا وأمريكا الشمالية وفي سواحل المحيط الهادئ (Malyutina et al., 2017).

ب. دراسة فعالية *Hypomesus olidus*

أظهرت الدراسات أن المنتجات الثانوية للمنتجات المائية (كرؤوس الأسماك التي عادة ما يتم التخلص منها) أنها تحتوي على مجموعة متنوعة من المواد الفعالة مثل البروتين وعديدات السكاكر والأحماض الدهنية، حيث تملك أنشطة كبيرة مضادة للتخثر والعديد من الأنشطة البيولوجية الأخرى (Zhang et al., 2020).

تم تنقية متعددات السكاكر من رؤوس *Hypomesus olidus* ، حيث قدرت نسبة السكريات الخام 7.73٪. تم تقييم الأنشطة المضادة للتخثر لثلاثة أجزاء من متعددات السكاكر 1-GYT ، 2-GYT ، 3-GYT ، عن طريق فحص زمن الثرومبين كيناز الجزئي ووقت البروثرومبين (Zhang et al., 2020).

حيث تم استخدام زمن الثرومبين كيناز الجزئي لتقييم مسار التخثر الداخلي ، و زمن البروثرومبين لتمييز عوامل التخثر الخارجية ، وزمن الثرومبين الذي يكتشف تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين. وجد أن GYT بتركيزات ≤ 15 ملغ/مل يمكن أن تطيل APTT و TT بشكل ملحوظ ، مما يشير إلى أن GYT كان له نشاط كبير مضاد للتخثر. مما يثبت أن GYT من رؤوس *Hypomesus olidus* حقق تأثيرات مضادة

للتخثر عن طريق تثبيط مسار التخثر الداخلي وتثبيط تشكيل الفيبرين بواسطة الثرومبين (Zhang et al., 2020).

كان النشاط المضاد للتخثر لـ 1 - GYT و 3 - GYT بتركيزات ≤ 4 ملغ/ملل أقوى، وقد وجد أن الأنشطة المضادة للتخثر لـ 1 - GYT و 3 - GYT كانت تعتمد على التركيز. الزيادة في تركيز 2 - GYT لم تحدث أي تأثير، مما يشير إلى أن ال جزء 2 - GYT ليس له نشاط مضاد للتخثر. أشارت هذه الدراسة إلى أن النشاط المضاد للتخثر في GYT كان بسبب وجود 1 - GYT و 3 - GYT (Zhang et al., 2020).

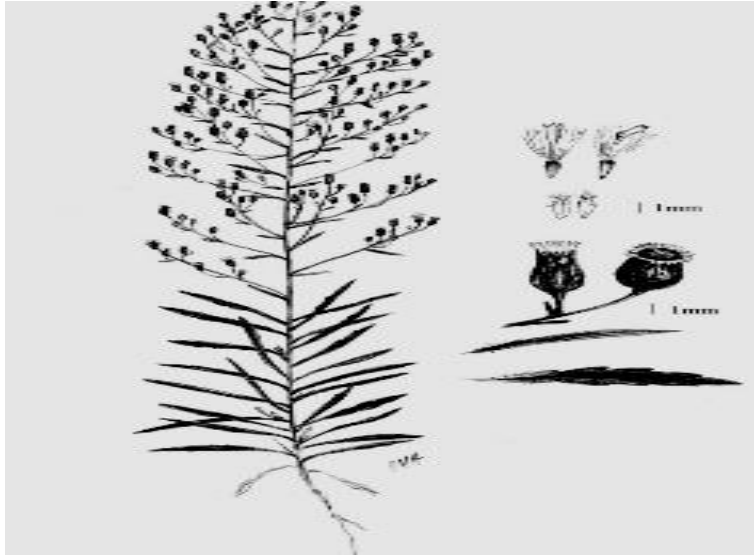
تلعب مجموعات الكبريتات أيضا دورًا رئيسيًا في النشاط المضاد للتخثر. أثبتت نتائج الخواص الفيزيائية و الكيميائية أن محتوى الكبريتات من 3 - GYT كان أعلى بكثير من محتوى 1 - GYT، لذلك كان النشاط المضاد للتخثر لـ 3 - GYT أعلى من 1 - GYT (Zhang et al., 2020).

النشاط المضاد للتخثر لـ 3 - GYT يعتمد أيضا على تركيز AT - III في البلازما. حيث كان النشاط المضاد للتخثر لـ 3 - GYT في نقص AT - III بالبلازما أقل بكثير منه في البلازما العادية. حيث كانت التأثيرات المثبطة لـ 3 - GYT على العامل IIa و Xa مرتبطة بتركيز AT - III في البلازما، أي أن التأثير المضاد للتخثر لـ 3 - GYT تم تحقيقه من خلال دمج مع مضاد الثرومبين AT - III (Zhang et al., 2020).

4.2. متعددات السكار ذات مصدر نباتي

1.4.2. متعددات السكار من *Erigeron canadense*

يستخدم 75 % من سكان العالم النباتات للعلاج (Al-Snafi, 2017) من بينها *Erigeron canadensis* (L) التي تسمى أيضا *Conyza canadensis*، *Leptilon canadense*. يصنف من بين النباتات العالمية الأكثر شيوعا في المنطقة المعتدلة الشمالية، حيث يتم استخدام الأجزاء المزهرة من *E.canadensis* بشكل أساسي في الطب الشعبي (الشكل 46) (Pawlaczyk et al., 2011).



الشكل 46 : رسم تخطيطي لنبته *Erigeron canadensis* (L) (Kozuharova et al., 2019).

أ. التصنيف

- المملكة : Plantae
- المملكة الفرعية : Viridiplantae
- القسم : Tracheophyta
- التقسيم : Spermatophytina
- الفئة : Magnoliopsida
- الترتيب : Asterales
- الأسرة : Asteraceae
- الجنس : Erigeron / Conyza
- النوع : *Erigeron canadensis* (Al-Snafi , 2017).

ب. مكونات النبتة

كشفت الدراسات الكيميائية النباتية الأمريكية أن *Erigeron canadensis* يحتوي على diter-penoids ، flavonoids ، glycosides ، terpenoids (Kozuharova et al., 2019).

ج. الأنشطة البيولوجية

أظهرت الدراسات أن *Erigeron canadensis* تملك أنشطة مضادة للجراثيم، ومضادات للأكسدة، مضادة للتخثر، مضادة للالتهابات ومضادة للسرطان (Al-Snafi , 2017).

د. دراسة فعالية *Erigeron canadensis L*

في تجربة أستخلص عديدات السكار متعدد الفينول من *Erigeron canadensis L* بالطرق الكروماتوغرافية ، بحيث يشكل جزء عديدات السكار 32 % من الكتلة الإجمالية . يحتوي بشكل أساسي على أحماض سداسية، وكميات أقل بكثير من الجلوكوز والأرابينوز والجلالكتوز، بالإضافة إلى بعض آثار المنوز، الزيلوز والرامنوز (Pawlaczyk et al., 2011).

أظهر المستخلص وجود نشاط مضاد للتخثر في الجسم الحي، وتم معادلة التأثير بواسطة كبريتات البروتامين. أيضا كان له نشاط مضاد للصفائح الدموية. تم تجزئة المستحضر النباتي لأخذ الجزء الذي يملك تأثير مضاد للتخثر. تمت مقارنة تأثيرات المستحضر النباتي مع للهيبارين من حيث قدرته على تثبيط الثرومبين والعامل Xa بواسطة مضاد الثرومبين الثالث ، وتثبيط الثرومبين بواسطة العامل المساعد للهيبارين الثاني. حيث أظهرت النتائج أن المستحضر النباتي المختبر ثبط الثرومبين و العامل Xa في وجود مضاد الثرومبين الثالث ، ولكن عند تركيزات عالية للحصول على نفس تأثيرات الهيبارين غير المجزأ. تعتمد آليات النشاط المضاد للتخثر لمستخلص النبات على التفاعلات مع العامل المساعد للهيبارين II لتعطيل الثرومبين (Pawlaczyk et al., 2011).

قد يصبح مستحضر البوليفينوليك - عديد السكاريد من *E. canadensis* مصدرًا جديدًا في العلاج المضاد للتخثر والمضاد للصفائح (Pawlaczyk et al., 2011).

2.4.2. متعددات السكار من *Cucurbita pepo* , *Lady godiva*

Cucurbita pepo L تحتوي الكتلة الحيوية لليقطين على مجموعة متنوعة من الفيتامينات والبروتينات والنشاء والفيبرين (Nosálová et al., 2010). من مواصفاتها :

- لون البذور: أصفر
- شكل الورقة: مثلث ، مفصص للغاية
- شكل ساق الفاكهة: مكون من 5 زوايا (الشكل 47) (Benalia , 2016).



الشكل 47 : ثمار جنس *Cucurbita pepo* (Leber , 2019).

أ. الإستعمالات

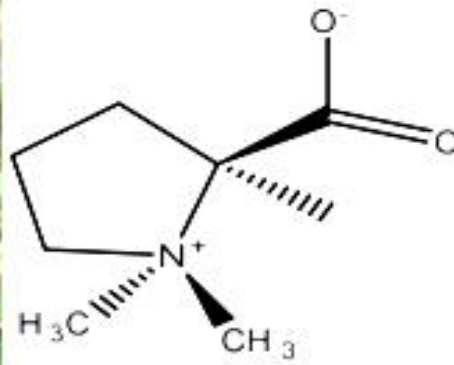
- تستخدم ثمار اليقطين (البذور والكتلة الحيوية) في أنظمة مختلفة من الطب البديل للعديد من الأمراض (مضادات السكر، ومضاد للرطوبة، والمناعة، ومضاد للميكروبات) (NosáFová et al., 2010).
- تستخدم كذلك بذور اليقطين كمدرة للبول، ضد الطفيليات في الجهاز الهضمي، لعلاج الحمى واضطرابات الجهاز الهضمي وكذلك اضطرابات الجهاز البولي، وتهيج المثانة (Benalia , 2016).

ب. دراسة فعالية *Cucurbita pepo*

في تجربة تم تعديل الكبريت من عديدات سكاكر اليقطين باستخدام CS مع البيريدين كمحفزات تحت ظروف مختلفة للحصول على درجات مختلفة من الكبريت في المختبر. تم التحقيق في الأنشطة المضادة للتخثر من عديدات سكاكر اليقطين ومشتقاته الكبريتية. حيث وجد أن إضافة نسبة عالية من CS / البيريدين في ظل ظروف ثابتة يمكن أن تزيد من درجة الاستبدال. تشير قيم Df المتراوحة بين 2.11 إلى 2.73 إلى التشكيل الموسع نسبياً للمشتقات الكبريتية. أظهرت السكريات المسلفنة نشاط مضاد للتخثر عالي من خلال إطالة زمن APTT، TT، PT. قياس النشاط المضاد لل Xa كشفت عن أنه يمكن الحصول على أنشطة مضادة للتخثر أفضل عندما كان DS في مستوى عالي (Liang et al., 2017).

3.4.2. متعددات السكاكر من *Leonurus artemisia* (Lour)

نبات *Leonurus* تتميز بجذور كثيفة وليفية ، تنمو إلى إرتفاع من 30 إلى 120 سم وقطرها حوالي 5 مم ، السيقان مغطاة بالشعر الناعم، الكأس أنبوبي الشكل طوله 6-8 مم بأسنان مثلثة عريضة، الأزهار بيضاء أو حمراء أرجوانية. (الشكل 48) (Shang et al., 2014). ينتمي هذا النبات إلى عائلة Lamiaceae التي تتكون من حوالي 236 جنس، من بينها *Leonurus* التي تحتوي على *L. artemisia* (Sayed et al., 2016).



الشكل 48: نبات *Leonurus artemisia* (Lour) (Shang et al., 2014).

أ. أماكن تواجد *Leonurus Artemisia*

في الصين ينمو *Leonurus* بشكل أساسي على التلال وفي معظم المناطق بارتفاع 3000 م . له أسماء مختلفة مثل : Yema ، *Leonurus artemisia* و *Leonurus sibiricus* . تم توزيع *Leonurus* في مناطق أخرى بما في ذلك اليابان، ماليزيا، وبعض البلدان أفريقية وأمريكا الشمالية والجنوبية (Shang et al., 2014).

ب. تاريخ النبتة

تعد واحدة من بين 50 من الأعشاب الأساسية المستخدمة في الطب الصيني التقليدي ، تستخدم لعلاج أمراض مختلفة في الصين. كانت تستخدم على نطاق واسع خاصة لعلاج أمراض النساء لتنظيم الدورة الدموية واستعادة تدفق الطمث (Shang et al., 2014). يستخدم هذا النبات أيضا لعلاج لمرض السكري، مضاد للالتهابات، مضاد للأكسدة ومضاد للنزيف ، مضاد للبكتيريا (Sayed et al., 2016).

ج. التركيب الكيميائي *Leonurus Artemisia*

حاليا تم عزل ما يقارب من 140 من المكونات الكيميائية من *Leonurus* من بينها:

Alkaloids (... leonurinine ، leonuridine) و diterpenes (Leosibiricin، Leosibirin Isoleosibirin) و glycosides و Phenylethanoid glycosides و الزيوت الأساسية و flavones (.....Tilioside، Rutin) و glycosides و Phenylethanoid glycosides و الزيوت الأساسية (Shang et al., 2014).

د. دراسة فعالية *Leonurus Artemisia*

تم إستخلاص متعددات السكاكر بمساعدة الموجات فوق الصوتية من *Leonurus Artemisia* من الجزء الهوائي المجفف من عينات نبات *Leonurus*. تم استخدام الإيثانول للعينات عند 60 درجة مئوية في نظام مستخلص Soxhlet، ثم طرد بالطرد المركزي عند 8000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة ، تم تجفيف الراسب ، بعد ذلك تم استخراج السكريات بمساعدة الموجات فوق الصوتية عند 40 كيلو هرتز (Hu et al., 2020).

تم ترسيب مكونات السكريات بواسطة الإيثانول، تم غسل الراسب بالتتابع مع الإيثانول والأسيتون والإيثر، يليه التجفيف بالتجميد. بعد ذلك أستخدمت تقنية كروماتوجرافيا التبادل لتنقية العينة التي تم الحصول عليها. خلال عملية التنقية أظهر متعددات السكاكر الحمضي تركيزاً عالياً و أكثر نقاوة من الجزء العلوي من النبتة مقارنة مع الأجزاء الأخرى. تم تجزئة الجزء الناتج المسمى LAP-1 وتجميعه (Hu et al., 2020).

أوضحت النتائج أن عديد السكاريد الحمضي المسمى LAP-1 يتكون بشكل أساسي من : حمض الجالاكتورونيك (GalA)، مانوز (Man)، زيلوز (Xyl)، رامنوز (Rha)، أرابينوز (Ara)، جلوكوز (Glc)، جالاكتور (Gal)، فوكوز (Fuc) ، الريبوز (Rib)، وحمض الغلوكورونيك (GlcA) (Hu et al., 2020).

تم تقييم النشاط المضاد للتجلط فأظهر LAP-1 :

نشاطا مضاد للتخثر عند 4 ملغ /ملل من مستخلص LAP-1، علاوة على ذلك تم إطالة زمن APTT و PT و TT بأضعاف وكانت النتائج كالتالي : 1.24 ، 1.04 ، 1.14 على التوالي ، و كذلك تم تمديد زمن تخثر الدم إلى 33.85 ثانية (Hu et al., 2020).

بناءً على النتائج المذكورة أعلاه، توصل الباحثون إلى أن النشاط المضاد للتخثر لـ LAP-1 يكون من خلال تثبيط نشاط الثرومبين ومنع تحويل fibrinogen إلى fibrin، وتثبيط المسارات الجوهريّة والمشاركة مع فعالية معتدلة وسمية منخفضة ونزيف أقل و كذلك لا توجد ردود فعل سلبية أخرى (Hu et al., 2020).

إستناداً إلى النتائج أعلاه إستنتج العلماء أن LAP-1 له تأثير مضاد للتجلط مع سمية منخفضة مقارنةً بالعقار المضاد للتخثر التقليدي هيبارين الصوديوم . يمكن تطويره كدواء مضاد للتخثر وتطبيقه في علاج الأمراض المرتبطة بالتجلط (Hu et al., 2020) .

4.4.2. متعددات السكاكر من (*Blackberry (Rubus spp.)*)

Blackberry (Rubus spp.) التوت، هي فاكهة تنتمي للعائلة النباتية Rosaceae ومن جنس *Rubus* الذي يضم ما يقارب 700 نوع، حيث يتكون *Rubus* من 12 أجناس فرعية (12 subgenera) . (Zia-Ul-Haq et al., 2014) .



الشكل 49 : فاكهة *Blackberry* (Lee et al., 2014).

هي شجيرة مشهورة بفاكهة تسمى فاكهة التوت. ينمو الجذع حتى 7 أمتار. يبلغ قطر الزهرة حوالي 2-3 سم تحتوي على 5 بتلات زهرية أو بيضاء (الشكل 50)، بعد سقوط البتلات تظهر الفاكهة حيث تكون الثمرة *blackberry* في شكل كتلة كثيفة من وحدات منفصلة (*drupelets forms*) ، عند النضج تتحول إلى اللون الأسود أو الأرجواني الداكن أو الأحمر (الشكل 49) . يعتقد أن أصل الشجيرة في أرمينيا وهو الآن موزع في جميع أنحاء أوروبا وآسيا وأمريكا الشمالية والجنوبية (Zia-Ul-Haq et al., 2014).



الشكل 50 : زهرة Blackberry (Graham et al., 2008).

أ. الكيمياء النباتية:

تعد مصدرا غني بالفيتامينات والأحماض الدهنية و الزيوت، المعادن وكذلك الألياف الغذائية، الفلافونويد، الجليكوسيدات، توكوفيرول وستيرول والأحماض الأمينية والفيتامينات والكربوهيدرات (Zia-UI-Haq et al., 2014).

يشير تكوين السكريات المكتشفة في الفاكهة إلى أن الفركتوز هو الأساسي ثم يليه الجلوكوز، فواكهها تحتوي أيضا على كمية أقل من البروتين والصوديوم، لا يزيد محتوى الدهون في ثمار الفاكهة عن 1% ، وجود الفيتامينات A و C و E وحمض الفوليك في مسحوق الفاكهة والمعادن كالزنك والنحاس والكالسيوم (Zia-UI-Haq et al., 2014).

ب. الإستخدامات التقليدية

Rubus spp يتميز بأنشطة دوائية متنوعة مثل مضادات الأكسدة، مضادات السرطان، مضاد للالتهابات، مضاد للسكري. خارجياً يتم استخدامه لعلاج التهاب اللثة ، يستخدم عصير الفاكهة لعلاج الربو، كما تستخدم أوراق النبات لمشاكل الجهاز التنفسي ، أيضا استخدمت لالتئام الجروح و كمنظف (Zia-UI-Haq et al., 2014).

ج. دراسة فعالية *Rubus spp*

تم إستخلاص وتنقية عديدات السكار من بذور العليق، في النتيجة تم الحصول على أربعة أجزاء منقاة من بذور بلاك بيرى تسمى: BSP-1a و BSP-1b و BSP-2 و BSP-3. تحتوي BSP-1a على 96.31% من

إجمالي الكربوهيدرات، BSP-1b تحتوي 94.29% من الكربوهيدرات ، BSP-2 تحتوي 93.76% من الكربوهيدرات و BSP-3 تحتوي على 92.35% من الكربوهيدرات . (Wang et al., 2017).

- يتكون BSP-1b من xylose , galactose, fructose, rhamnose , arabinose .
- يتكون BSP-2 من galactose ، fructose ، rhamnose ، arabinose و xylose .
- يتكون BSP-3 من galactose ، fructose ، rhamnose ، arabinose .

فحوصات تقييم النشاط المضاد لتخثر الدم لـ BSP-1a و BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 تم اختبارها بواسطة PT و APTT و TT و PRT. حيث يستخدم زمن بروثرومبين لتقييم نشاط عوامل التخثر V و VII و X في الكفاءة الكلية لمسار التخثر الخارجي، من ناحية أخرى يستعمل زمن البروثرومبين كيناز الجزئي لإختبار نشاط عوامل التخثر VIII و IX و XI و XII في مسار التخثر الداخلي ، و زمن الترومبين يستعمل كمقياس لتحويل الفبرينوجين إلى الفيبرين، وفحص PRT لقياس نشاط عملية التخثر الداخلي (Wang et al., 2017).

يمكن أن يطيل BSP-1b و BSP-2 بشكل كبير زمن PRT ، APTT ، TT و PT ، لذلك فإن الأنشطة المضادة للتخثر لـ BSP-1b مرتبطة بالمسار الداخلي والمسار الخارجي ، ويمكن أن تنقص بشكل كبير محتوى الفبرينوجين بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (Wang et al., 2017).

كذلك BSP-3 تطيل PRT ، APTT ، TT و PT ، ويمكن أن تقلل بشكل كبير من الفبرينوجين ، مما يشير إلى أن BSP-3 تملك أنشطة مضادة للتخثر من خلال التأثير على المسار الجوهري و المسار الخارجي وتقليل محتوى فبرينوجين و PGI2 و TXA2 في الجسم . فالتوازن بين التخليق الحيوي لـ PGI2 و TXA2 مهم للوقاية من تجلط الدم (Wang et al., 2017).

أشارت الأبحاث إلى أن TXA2 هو عامل تنشيط للصفائح والذي يمكن أن يعزز تكوين الجلطة، و PGI2 هو مثبط لوظيفة الصفائح الدموية ، إذا فالتوازن بين التخليق الحيوي لـ PGI2 و TXA2 مهم في الوقاية من تجلط الدم . تقليل محتوى TXB2 يشير إلى أن الآلية المضادة للتخثر لـ BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 ارتبطت بتوازن بين TXB2 و 6-keto-PGF1 (Wang et al., 2017).

BSP 1b و BSP-2 و BSP-3 يمكن أن يقلل بشكل كبير من محتوى ET-1 ويمكن أن يزيد بشكل كبير من محتوى eNOS (يمكن تنشيط eNOS لتوليد NO الذي يمنع تراكم الصفائح الدموية). أشارت النتائج إلى أن BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 يمكن أن تمنع تشكيل الجلطة من خلال تنظيم محتوى ET-1 و eNOS (Wang et al., 2017).

شذوذ WBV (whole blood viscosity) يمكن أن يزيد من مقاومة سيولة الدم وإبطاء سرعة تدفق الدم، مما يؤدي إلى مخاطر القلب والأوعية الدموية. لذا يمكن لـ BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 تقليل WBV عن طريق تقليل Hematocrit (Hct) (Wang et al., 2017). أيضا يمكن أن ينقص BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 بشكل ملحوظ من أمراض ESR و PV (Wang et al., 2017).

أظهرت النتائج أن BSP-1b و BSP-2 و BSP-3 كان لها تأثير تثبيط على تكوين الجلطة في الفئران نموذج انزلاق الدم (blood stasis model rats) وكانت الأنشطة المضادة للتخثر مرتبطة بتنظيم المواد الفعالة في الأوعية الدموية البطانية وتنشيط تدفق الدم وزيادة النشاط المضاد لتخثر الدم (Wang et al., 2017).

خاتمة

خاتمة

يعد تخثر الدم الآلية التي تحمي الجسم من ضياع الدم و ضمان دورانه في نظام محكم الإغلاق ، يقوم بها الجسم كردة فعل طبيعية من خلال تشكيل الخثرة تم إنحلالها. إلا انه في بعض الأحيان قد تحدث بعض الإختلالات في عملية التخثر، مما يؤدي الى إنعكاسات باثولوجية على مستوى العضوية تستوجب تدخلا إكلينيكيًا لإنحلال الخثرة ، حيث لعبت مضادات التخثر دورا مهما في الوقاية وعلاج مختلف أمراض تجلط الدم .

يرتكز عمل مضادات التخثر على منع تكوين الجلطات بشكل أساسي. لكن و كباقي الأدوية المختلفة بالإضافة لجانبها الإيجابي فهي تملك جوانب سلبية ، لذلك تطرق الكثير من الباحثين لتطوير أدوية جديدة مضادة للتخثر تكون ذات أصل طبيعي وأكثر فعالية و ذات أعراض جانبية أقل من سابقتها من العقاقير الطبية .

تطرقنا من خلال هذا البحث البيبليوغرافي الذي أجريناه، إلى تبيان دور متعددات السكار في مختلف الأنشطة البيولوجية وفصلنا بشكل أساسي في النشاط البيولوجي المضاد للتخثر من متعددات السكار، وذلك من خلال إجراء دراسة مفصلة للعديد من التجارب التي أجريت سلفا .

حيث أثبتت دراسات متنوعة أن متعددات السكار المستخلصة من مختلف النباتات والطحالب والحيوانات و كذلك بعض البكتيريا التي قمنا بتناولها في هذه الدراسة ، أنها أبدت نشاطا مضادا لتجلط الدم في العديد من تجارب تخثر الدم من خلال إستهدافها لمختلف العوامل و الإنزيمات المسؤولة عن التخثر بالأخص الثرومبين والعامل Xa ، و ذلك من خلال تثبيط عملها ووقف مسارات آلية تجلط الدم و بالتالي تثبيط تشكل جلطة الفبرين .

إن المميزات و الخصائص المتنوعة التي يمتلكها متعددات السكار من (إختلاف في الوزن الجزيئي و كذلك طبيعة الوحدات السكرية الأساسية من عديد سكاريد لآخر ، ومحتواه من مجموعات الكبريتات ومواقعها و و درجة البلمرة ونوع الروابط و عوامل أخرى مختلفة) جعلت من متعددات السكار سلاحا بيولوجيا ذو أنشطة علاجية متنوعة (محفزات مناعية، مضادات سرطانية، مضادات إلتهاب ، مضاد لأكسدة ... إلخ) . لذلك رشح العلم هذه الجزيئات كمصادر طبيعية مبهرة يمكن الإعتماد عليها في الساحة البيولوجية مستقبلا ، فهي تستحق البحث و التعمق الدقيق في قدراتها العلاجية الجمّة .

مراجع

مراجع

A

Abane, M., Boudali, L. H. B., Pallot, D., Bouillon, K., Zureik, M., and Canarelli , Veyries, T.(2014) .Les Anticoagulants en France en 2014 état des lieux, synthèse et surveillance. P65.consulter le (28/03/2020 .14H 31) [https://www.ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs avril+2014](https://www.ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs_avril+2014).

Alhenc-Gelas, M .(2000). Le facteur XIII, polymorphismes génétiques et conséquences fonctionnelles.Hématologie. 6:131-135.

Al-Snafi, A .E. (2017). Pharmacological and therapeutic importance of erigeron Canadensis (Syn: Conyza Canadensis). 4 (2): 248-256.

Amara, Y.(2019). La gestion des anticoagulants dans le service d'urologie à l'hôpital militaire avicenne de Marrakech. These pour l'obtention de doctorat en medecine. P 52.

B

Bast, F. (2010). Comparative ecophysiology and phylogeography of *Monostroma* (Chlorophyta) in Southern Japan. Theses de Kochi University, Japan. P 69.

Bast, F., et Okuda, K. (2010) . Gametangial ontogeny in intertidal green alga: *Monostroma latissimum* (Kützinger) Wittrock. the international journal of plant Reproductive Biology. 2(1): 11-15.

Bellity, A . (2006). Surveillance biologique d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (hbpm). faculté de médecine – chu 49000 angers France. P2.

Ben Hamou, K. (2015). Extraction de nanofibrilles de cellulose a structure et propriétés contrôlées : caractérisation, propriétés rhéologiques et application nanocomposites. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur de L'université Grenoble Alpes. P 28-29.

Benalia, M. (2016). Etude de la fraction lipidique de quelques graines de cucurbitacées. Thèse Présentée a L'universite Kasdi Merbah-Ouargla Pour Obtenir Le Diplome De Docteur en Sciences. P 5.

Bendaoud,A. (2014). Fluide supercritique et liquide ionique comme plastifiants de polymères biosourcés : application à l'amidon et à l'acétate de cellulose. these de doctorat de Université Jean Monnet - Saint-Etienne. P 23-25.

Bensaid, Ch. (2019). Les Thromboses vasculaires inhabituelles. these pour l' obtention du doctorat en medecine universite Sidi Mohamed Ben Abdallah. P123,124.

Bernard, J., Bessis, M., and Binet, JL. (1992). Histoire illustrée de l'hématologie de l'Antiquité à nos jours. Roger Dacosta edit. Paris. 279 p.

Bezeaud, A., Guillin, M.C . (2009). Physiologie et exploration de l'hémostase. p 4,5-9

Boehlen, Ph .M.F. (2006). Hemostase. Service d'angiologie et hémostase hôpitaux Universitaires Et Faculté De Médecine De Genève. P 3-7.

Bolton-Maggs, P. H., and Pasi, K. J. (2003). Haemophilias A and B. The Lancet. 361(9371):1801–1809.

Borowitzka, M. A. (2018). Biology of microalgae. microalgae in health and disease prevention. p23–72

Boukerche, F. (2015). Anticoagulants & Thrombolytiques . Service de cardiologie - CHUOran département de médecine – faculté de Médecine d'Oran . P 7.

Boukhlet, H. (2016). la coagulation intravasculaire disséminée:actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques. these du doctorat en pharmacie . université Mohammed V-Rabat . p18.

Boutgourine, M . (2019). Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. these pour le diplôme d'état de docteur en medecine. université Cadi Ayyade. p 330-331.

Boyrie, J. (2016). Urtica Dioical:une plante aux usages multiples. thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie.p 69-70.

Brungs, T.(2014). Anticoagulants oraux directs : impacts des resultats du bilan d'hémostase de routine dans le dialogue clinico-biologique. these pour le diplome d'état de docteur en medecine. université de Limoges. P73-74,57-58.

Brunner, G. (2014). Processing of biomass with hydrothermal and supercritical water. 5: 395-509.

Butenas, S. (2012). Tissue Factor Structure and Function. Scientifica .p 1–15. doi:10.6064/2012/964862 .

C

Cambus, J.P., Boneu, B. (2009). physiopathologie des thrombose traitement antithrombotiques. p 23.

Camille, N . (2018). Un patient traité par anticoagulant oral en fonction des structures sanitaires (hôpital, officine) : comment optimiser les échanges ville-hôpital. these pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. université de Limoges. P 52 ,58-59.

Catarino, M. D., Artur M. S., Silva, I.D., and Susana M. Cardoso .(2018). Phycochemical constituents and biological activities of fucus spp. journal marine drugs. 16(8):249. doi:10.3390/md16080249.

Chassot, P. G., Marcucci, C. (2017). Coagulation, anticoagulation et hemostase en chirurgie cardiaque.version 5 – 08 coagulation et hémostase. p 28.

Chen, S., Liu, C., Huang, X., Hu, L., Huang, Y., Chen, H., Fang, Q., dong, N., Li, M., Tang, W., and Nie, S. (2020). Comparison of immunomodulatory effects of three polysaccharide fractions from *Lentinula edodes* water extracts. Journal of Functional Foods. 66, 103791. doi:10.1016/j.jff.2020.103791.

Chinnaraj, M., planer, W., and pozzi, N. (2018) . Structure of coagulation factor II :Molecular Mechanism of thrombin generation and development of next generation anticoagulant .front Med(lausanne) . Front Med (Lausanne). 5: 281.

Chouana, T. (2017). Caractérisation structurale et activités biologiques des polysaccharides d'Astragalus Gombo Bunge. Thèse Présentée à l'université Kasdi Merbah de Ouargla pour l'obtention du grade de docteur d'universite. P 1, 27,51.

Covis , R. (2011). Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrans et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, Français. P 36.

Cugno, M., tedeschi, A. (2014). Coagulation factor autoantibodies . p 499-509.

D

Decourcelle, A. P. (2009). Les anticoagulant : mise au point en 2009 THESE. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.universite Henri Poincare - Nancy 1. P 18-29,42-49.

Denis, C. V., Lenting, P. J.(2006). Clairance du facteur von Willebrand. 12 (1) :34-43.

Diego, M. D. L., Navarro, Jerubella J. Abelilla ., and Stein, H . (2019). Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs. journal of animal science and biotechnology. 10 :39.

Diquelou, A., Trumel, C., Bourgés-Abella, N., and Guelfi, J-F.(2006). Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique chez le chien et le chat In: Encyclopédie vétérinaire - Biologie clinique. Elsevier, Paris .1 (0600) : 1-10.

Dreveton, E. (1994). Le Gellane : influence de l'hydrodynamique du fermenteur sur sa production, ses caractéristiques physico-chimiques et ses possibilités d'application dans les fluides de forage. thèse doctorat de l'institut national polytechnique de Wrraine . p 44,46.

Dumont, B., Faille, D., and Ajzenberg, N . (2011). New oral anticoagulant drug :dabigatran, rivaroxaban ,apixaban present and future. Med Sci (Paris). 27 :493-500.

E

Endo, M., Beppu, H., and Akiyama, H. (2010).Agaritine purified from Agaricus Blazei murrill exerts anti-tumor activity against leukemic cells.march. biochimica et biophysica acta. 1800(7):669-73.

F

Ferreira, I. C. F. R., Sandrina, A., Helenoa, B., Filipa, S., Reisa, C., Stojkovicd. D., Maria João R.P. Queirozb, M., Vasconcelosc , H.,and Sokovic ,M. (2014). Chemical features of Ganoderma polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. p 5,13,14.

Funderburgh, J. L. (2002). Keratan sulfate biosynthesis. *IUBMB Life*. 54(4): 187–194.

G

Gangadharan, B. (2014). Structural and functional aspects of factor VIII in initiation of anti-factor VIII immune response. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université Paris VI. P 25-26.

Gerard, J. F. (2011). Les Antithrombotiques a l'officine. Elaboration de fiches pratiques officinales pour sept médicaments. These pour le diplome d'etat de docteur en pharmaci.P 9, 21.

Graham ,J ., Ratnaparkhe, M.B and Powell, W. (2008) . Molecular mapping and breeding of 7 physiological traits. *molecular breeding* . p 230.

Grégory, L. (2016). maladie de willebrand : rôle du pharmacien auprès des patients et conseils à l'officine . these pour le diplôme d'etat de docteur en pharmacie. p 26, 47-49,67.

Gupta, P .K., Raghunath, S. S., Prasanna, D. V., Venkat, P., Shree, V., Chithanathan, C., Choudhary, S., Surender, K., and Geetha, K. (2019). An update on overview of cellulose, its structure and applications. DOI: 10.5772/Intechopen.84727.

Gupta, R. C., Lall, R., Srivastava, A., and Sinha, A. (2019). Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. 6: 192.

H

Hafian, H., Furon, V., and Mauprivez, C. (2003) . Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. *médecine buccale chirurgie buccale*. 9 (3) : 186.

Hainaut, Ph., D. I., M. D., and P .h . (2016). Anticoagulants oraux directs. *Louvain med*. 135 (5): 253-258.

Han, S. B., Park, S. H., Lee, K. H., Lee, C.W., Lee, S. H., Kim, H. C., Kim, Y. S., Lee, H. S., and Kim, H. M. (2001). Polysaccharide isolated from the radix of *Platycodon grandiflorum* selectively activates B cells and macrophagesbut not T cells. *International Immunopharmacology*. 1(11): 1969–1978.

Han, F., Yao, W., Yang, X., Liu, X., and Gao, X. (2005). Experimental study on anticoagulant and antiplatelet aggregation activity of a chemically sulfated marine polysaccharide YCP. *International Journal of Biological Macromolecules*. 36(4) : 201–207.

Harif, M. (2007) .Hemostase de la Physiologie à la Pathologie. Tangiers University. p 11,14-16.

Hiller, E. (2007). Basic Principles of Hemostasis. *Modern Hematology*. P 327–345. doi:10.1007/978-1-59745-149-9_19 .

Hu, H., Zhao, Q., Pang, Z., Xie, J., Lin, L., and Yao, Q. (2018). Ultrasonic-assisted extraction of polysaccharides from Mango pomace and its anticancer activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. 117: 1314–1325.

Hu, C., Li, H-X., Zhang, M-T., and Liu, L-F. (2020). Structure characterization and anticoagulant activity of a novel polysaccharide from *Leonurus Artemisia* (Laur.) S. Y. Hu F. *journal The Royal Society of Chemistry*. RSCAdv.10: 2254–2266

Huguet, M. (2017). Des Patients sous anticoagulants et antiagregants plaquettaire en chirurgie buccale : étude de cas . *Universite du Droit Et de La Sante de Lille 2*. P 34.

I

Ignat, C-M. (2012). Compatibilité et co-structuration dans des systèmes contenant des scléroprotéines et des polysaccharides. These pour obtenir le grade de Docteur. université de pau et des pays de l'adour. P 17.

J

Jacquemin, L.(2012). Production d'hémicelluloses de pailles et de sons de blé a une echelle pilote etude des performances techniques et evaluation environnementale d'un agro-procédé. these en vue de l'obtention du doctorat. université de Toulouse. P 23-24.

Jesty, J., Nemerson, Y. (1976). The activation of bovine coagulation factor X. Published by Elsevier Inc . 45: 95-107.

Jiang, Z., Chen, Y., Yao, F., Chen, W., Zhong, S., Zheng, F., Shi, G. (2013). Antioxidant, antibacterial and antischistosomal activities of extracts from *Grateloupia livida* (harv). yamada . PLoS one 8(11): e80413.

Joaquim, M. (2018). La Pectine applications d'un polymère biodégradable dans le domaine de la santé. Diplôme d'état de docteur en pharmacie Thèse d'exercice : Pharmacie. P 4-7.

K

Kaneko, T, Maroun, Y., and Aranki, S. F. (2014) . New oral anticoagulants—what the cardiothoracic surgeon needs to know. 148(5): 1794-1801.e1.

Katzen, f., ferreiro, d. U., oddo, c. G m., ielmini, v. N., becker, a., hler,a. P., and ielpi, l. (1998). Xanthomonas campestrispv. campestrisgummutants: effects on xanthan biosynthesis and plant virulence. journal of bacteriology. 180(7) : 1607–1617.

Kervarrec, C. (2017). Les patients sous traitements anticoagulants connaissent-ils leur traitement ? Comparaison des antivitamines K versus anticoagulants oraux directs en Seine Maritime. These pour le doctorat en medecine. Faculte mixte de medecine et de pharmacie de rouen. P 25-26.

Kesieme, E., Kesieme, C., Jebbin, N., Irekpita, E., and Dongo, A. (2011). Deep vein thrombosis: a clinical review. J Blood Med. 2: 59–69.

Komi, D. E. A., Hamblin, M. R. (2016). Chitin and chitosan: production and application of versatile biomedical nanomaterials. int jadvres (indore). 4(3): 411–427.

Kozuharova, E., Ionkova, I., & Raimondo, F. M. (2019). Invasive alien species: potential cheap resources of plant substances for medicinal use. Fl. Medit. 29: 13-25.

Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2005). Deep vein thrombosis . The Lancet. 365(9465) : 1163–1174.

L

Lansonneur, C., Guillou, P., Hacquard, A., Devisse, M., Lelievre, J., Le Gal, G., Gastrin, S. B. (2013). Nouveaux anticoagulants. Mise au point et enjeux en chirurgie orale. *Med Buccale Chir Buccale*. 19:11-19.

Lapostolle, F., Reuter, P.G., and ET, F. (2015). Anticoagulation des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST. p 3.

Leber, M. (2019). Intoxications par les cucurbitaceae (notamment *citrullus colocynthis* (L.) Schrad.). prise en charge à l'officine. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de rouen normandie. P : 54.

Lee, J., Dossett, M and Chad E. Finn. (2014). Mistaken identity: clarification of *Rubus coreanus miquel* (Bokbunja). *Journal Molecules*. 19 : 10524-10533.

Legru, S. (2008). Les troubles héréditaires de l'hémostase chez les carnivores domestiques. These pour le doctorat veterinaire Présentée et soutenue publiquement devant la faculte de medecine de creteil P : 36,37,50,58.

Leiphrakpam, P. D., Patil, P. P., Remmers, N., Swanson, B., Grandgenett, P. M., Qiu, F., Yu, F., and Radhakrishnan, P. (2019). Role of keratan sulfate expression in human pancreatic cancer malignancy. *Sci Rep*. 4 .9(1):9665. doi: 10.1038/s41598-019-46046-6.

Li, X.M., Mab, Y.L., and Liuc, X.J. (2007). Effect of the *lycium barbarum* polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice. *journal of ethnopharmacology* .111 :504–511.

Liang, L., Ao, L., Ma, T., Ni, Y., Liao, X., Hu, X., and Song, Y. (2017). Sulfated modification and anticoagulant activity of pumpkin (*Cucurbitapepo*, LadyGodiva) polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106: 447–455.

M

Machmudah, S., Wahyudiono, Kanda, H., and Goto, M. (2017). Hydrolysis of biopolymers in near-critical and subcritical water. p 69-107

Majdoub, H., Ben Mansour, M., Chaubet, F., Roudesli, M. S., and Maaroufi, R. M. (2009). Anticoagulant activity of a sulfated polysaccharide from the green alga *Arthrospira platensis*. 1790(10): 1377–1381.

Malyutina, A. M., Pichugin, M. Y., Polyakov, M. P., and Kuzishchin, K. V. (2017). Pond Smelt *Hypomesus olidus*, a new species of the Ichthyofauna of the Commander islands Journal of ichthyology. 575 (1): 89–98.

Mao, W., Li, H., YiLi, Zhang, H., Qi, X., Sun, H., Chen, Y., and Guo, S. (2009). Chemical characteristic and anticoagulant activity of the sulfated polysaccharide isolated from *Monostroma latissimum*(Chlorophyta). International Journal of Biological Macromolecules. 44(1) : 70–74.

Marguerie, G . (1986). Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase. 2(5): 260-263.

Meier, H., Reid, J. S. G. (1982) .Reserve polysaccharides other than starch in higher plants. p 419.

Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci., S. B., and Miftari, E. I . (2015). New oral anticoagulants : their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events .ther clin risk manag. 11: 967-977.

Mizumoto, S., Kosho, T., Yamada, S., and Sugahara, K. (2017). Pathophysiological significace of dermatan sulfate proteoglycans revealed by human genetic disorders. pharmaceuticals (basel). 10(2) :34.

Mizuno, M., Nishitani, Y.(2013). Immunomodulating compounds in basidiomycetes. j clin biochem nutr. 52(3): 202–207.

Moerloose, P., Reber, G., and Pugin, J. (2002). Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ?. Unité d'hémostase, soinsintensifs de médecine, hôpital universitaire de Genève,1211 Genève14, Suisse. 11: 584-90.

Mogni, A. (2015) .Fractionnement des complexes lignine-polyphenols-polysaccharides issus de différentes biomasses lignocellulosiques par extrusion bi-vis et separaton chromatographique. thèse En vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse. P 20-29.

Moreira, L. R. S., Filho, E. X. F. (2008) .An overview of mannan structure and mannan-degrading enzyme systems. *appl microbiol biotechnol.* 79:165–178.

Motoyama, k., tanida, y., hata, k., hayashi, t., abu hashim, i. I., higashi, t., ishitsuka, y., kondo, y., irie, t., kaneko, s., and arima, h. (2016). Anti-inflammatory effects of novel polysaccharide sacran extracted from cyanobacterium *aphanothece sacrum* in various inflammatory animal models. 39 (7) : 1172-1178.

Muszbek, L., Yee, V.C., and Hevessy, Z. (1999). Blood coagulation factor XIII : structure and function *Thromb Haemost.* 94:271-305.

N

Nam, H-S., Sohn, W-M. (2000). Infection status with trematode metacercariae in pond smelts, *Hypomesus olidus* . the Korean Journal of parasitology. 38(1): 37-39.

Neu, C. (2011). Les Interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. these docteur en pharmacie .université Henri Poincare - Nancy 1. P 28.

Neumann, C .B., Merier, F-J., and Veyradier, A. (2006). Facteur VII active recombinant (novoseven) : indication et limites ;recombinant activated factor VII (novoseven) :indication and limits. *Réanimation* 15(2006): 576-583.

Nizamaldin, Y., Abi Najm, S., El Hage, M., and Samson, J.(2012). Hémostase locale en chirurgie orale.1ère partie : physiologie de l'hémostase. *Med Buccale Chir Buccale.*18:119-127.

Norris, L. A. (2003). Blood coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 17(3): 369–383.

Nosál'ová , G ., Prisenžňáková , E., Košť'álová, Z ., Ebringerová , A., and Hromádková, Z. (2010) . Suppressive effect of pectic polysaccharides from *Cucurbita pepo L.* var. *Styriaca* on citric acid-induced cough reflex in guinea pigs, *Fitoterapia.* 82(3):357–364.

O

Osman, A. A., Ju, W., Sun, D., and Qi, B. (2018). Deep venous thrombosis: a literature review. *Int J Clin Exp Med.* 11(3) :1551-1561.

P

Palta, S., Saroa, R., and Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 58(5): 515–523.

Papakonstantinou, E., Roth, M., and Karakiulakis, G. (2012). Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *dermatoendocrinol.* 4(3): 253–258.

Paraboschi, E .M., Menegatti, M., Peyvandi, F., Duga, S., and Asselta, R. (2019). Understanding the impact of Aberrant splicing in coagulation factor V .deficiency. *int.j.mol.sci.* 20(4): 910. doi :10.3390/ijms 20040910

Pawlaczyk, I., Czerchawski, L., Kuliczkowski, W., Karolko, B., Pilecki, W., Witkiewicz, W., and Gancarz, R. (2011). Anticoagulant and anti-platelet activity of olyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant *Erigeron canadensis* L. *Thrombosis Research.* 127(4): 328–340.

Pilli, V. S . (2018) .Understanding the Clotting Cascade, regulators, and clinical modulators of coagulation. *Hematology - Latest Research and Clinical Advances*, Margarita Guenova and Gueorgui Balatzenko. Intech Open. DOI: 10.5772/intechopen.75141.

Pons, A. (2002). Exploration de la coagulation plasmatique chez les chien ; essai de sca 2000. Thèse pour l'obtention du grade de docteur veterinaire . université Paul – Sabatier de Toulouse. P 7.

Prévo, D. (2015). Risques hémorragiques en odontologie pédiatrique. these docteur en chirurgie dentaire. université Nice-Sophia Antipolis. P 16-17,22,29.

R

Rahaoui, A. (1999).Ecophysiologie de *Rhodella Violacea* (Rhodophyta) production et proprietes structurales des exopolysaccharides et de l'amidon florideen. these de doctorat. l'universite des sciences et technologies de Lille. P 03-04.

Reber, G., Boehlen, F. (2008) . Le temps de prothrombine revisité 70 ans après . *Rev Med Suisse.* 4 : 350-353.

Rioux, J. L. (2003). Modification des fibres cellulosiques amelioration des proprietes hydrophiles des pates bisulfites. These presentee a l'universite bordeaux I pour obtenir le grade de docteur. P 27-28.

Rioux, L-E.(2010). Caracterisation structurale et évaluation de l'activité biologique de polysaccharides extraits de saccharin a longicuris. thèse présentée a université Laval dans le cadre du programme de doctorat en sciences et technologie des aliments pour l'obtention du grade de philosophiae doctor (ph.d.) . p 6, 32,36.

Roach, P. J., Anna, A., Roach, D., Hurley, T. D., and Vincent, S. (2012). Tagliabracci2.glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *biochem j.* 441(3): 763–787.

Roig, F. (2011). Transitions et dynamique relaxationnelle de polymères issus de la paroi végétale. Thèse en vue de l'obtention du doctorat . université de toulouse. P 30-31.

Ruiz, g. (2005) . extraction determination structurelle et valorisation on chimique de phycocolloide d'ague rouge. thèse pour obtenir le grade de docteur . université de Limoges. P 24-26.

S

Sayed, A., Alam, A., Shariful, I., Taif, A., Emdad U., Shibly, A. Z., Aslam, A., and Olive, M. H . (2016) . *Leonurus sibiricus L.* (honeyweed). *asian pacific journal of tropical biomedicine journal homepage.* 6(12): 1076–1080.

Scala-Bertola, J. (2009). Développement de formes orales d'héparine et de formes à libération prolongée de warfarine : une réponse à l'amélioration de la prévention de la thrombose. These présentée pour l'obtention du titre de docteur. universite Henri Poincare-nancy 1. P 23,43,45.

Sebaoui, O. (2018) .Modélisation et optimisation de l'extraction de la pectine apartir du zeste de citron et de son utilisation dans l'encapsulation des composés phénoliques des margines de l'industrie oléicole. These De Doctorat LMD. Universite Mouloud Mammeride Tizi Ouzou. P 6-8.

Sguera, S. (2008). Spirulina platensis et ses constituants : intérêts nutritionnels et activités thérapeutiques. these Pour obtenir le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincaré- Nancy 1. P 18,24.

Shang, X., Pan, H., Wang, X., He, H., and Li, M.(2014) . Leonurus japonicus Houtt.: ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional chinese medicine . journal of ethnopharmacology. 152(1):14-32.

Shriver, Z ., Capila, I., Venkataraman, G., and Sasisekharan , R . (2012). Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity. handb exp pharmacol. (207): 159–176.

Smith, S. B., Gailani, D. (2008). Update on the physiology and pathology of factor IX activation by factor XIa .expert rev hematol. 1(1) :87-98.

Sombert, H. (2016). Traitement anticoagulant chez le sujet age. Université de Picardie Jules Verne. these Pour Le Diplôme D'état de Docteur en Pharmacie .P 1,9,18,23.

Stavrou, E., Schmaier, A. H. (2010) .Factor XII :what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. thromboses. 125(3) : 210-215.

Sun, C., Shan, C.Y., Gao, X.D., and Tan, R.X. (2005). Protection of PC12 cells from hydrogen peroxide-induced injury by EPS2, an exopolysaccharide from a marine filamentous fungus Keissleriella sp. YS4108. journal of biotechnology. 115(2): 137–144.

T

Talhaoui, I. (2010). Les enzymes de biosynthèse des glycosaminoglycanes: Etude structurale et fonctionnelle de la β 4GalT7 humaine et caractérisation moléculaire des mutations responsables du syndrome progéroïde d'Ehlers-Danlos. Thèse Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de Docteur . université Henri poincaré. P 15, 17.

Tang, L., Chen, Y., Jiang, Z., Zhong, S., Chen, W., Zheng, F., and Shi, G. (2017) Purification, partial characterization and bioactivity of sulfated polysaccharides from Grateloupia livida. International Journal of Biological Macromolecules. 94: 642–652.

Tian, X., Liang, T., Liu, Y., Ding, G., Zhang, F., and Ma, Z. (2019). Extraction, structural characterization, and biological functions of lycium barbarum polysaccharides. *journal biomolecules*. 9(389):1-17 .

Tovar, A. M. F., Santos, G R. C., Capillé, N. V., Piquet, A. A., Glauser, B. F., Pereira, M. S., Vilanova, E., and Mourão, P. A. S. (2016). Structural and haemostatic features of pharmaceutical heparins from different animal sources: challenges to define thresholds separating distinct drugs. *scientific reports*. 6 (35619). DOI: 10.1038/srep35619.

Troy, G. C. (1988). An Overview of Hemostasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 18(1): 5–20.

U

Ullah, S., Khalil, A. A., Shaukat, F., and Song, Y.(2019). Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides. 8(8):304. doi: 10.3390/foods8080304.

V

Verstyft. C. (2013). pharmacogénétiques des antivitaminas K. 27 (3): 69-71.

Vigne, C. (2014). Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : etat des lieux et perspectives au travers d'une etude de 12 cas. These Pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie. Université Lille 2 –Droit et Santé. P 37-39.

Voragen, A. G. J., Coenen, G-J., Verhoef, R. P., and Schols, H. A. (2009). Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. *struct chem*. 20:263–275.

W

Wang, J., Lian, P., Yu, Q., Wei, J., and Kang, W. (2017). Antithrombotic mechanism of polysaccharides in Blackberry (*Rubus spp.*) seeds . *Food & Nutrition Research*. 61(1): 1379862.

Wollina, U., Voicu, C., Gianfaldoni, S., Lotti, T., França, K., and Tchernev, G. (2018). *Arthrospira Platensis*–Potential in dermatology and beyond. 6(1):176-180.

Z

Zhang, H., Mao, W., Fang, F., Li, H., Sun, H., Chen, Y., and Qi, X. (2008). Chemical characteristics and anticoagulant activities of a sulfated polysaccharide and its fragments from *Monostroma latissimum*. 715(3): 428-434.

Zhang, X., Ma, X-T., Xu, Y., and Et Al. (2020). Extraction, purification characterization anticoagulant activity and anticoagulant mechanism of polysaccharides from the heads of *hypomesus olidus*. 8:849–861.

Zia-Ul-Haq, M., Riaz, M., De Feo, V., Jaafar , H. Z. E., and Moga, M . (2014). *Rubus Fruticosus. L*: constituents, biological activities and health related uses. *Molecules* 19(8): 10998-11029.

بوعنيمبة إيناس
بوحبيبة كريمة
مجدوب نور الهدى

المشرفة : دهيلي نجوى

دراسة النشاط المضاد لتخثر الدم بمتعددات السكار

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر في علم التسمم

الملخص:

هيموستازيا الدم هي مجموعة من الظواهر البيولوجية التي تساهم في الحفاظ على الدم في حالة سائلة داخل الأوعية ، بتدخل العديد من العوامل المختلفة ، إما لوقف النزيف أو لمنع تشكل الجلطات الدموية داخل الأوعية الدموية . يؤدي العجز أو الزيادة في واحد أو أكثر من العوامل المؤيدة للتخثر أو المضادة للتخثر إلى إختلال توازن هيموستازيا الدم ، وبالتالي يمكن أن تسبب اضطرابات نزيفية (هيموفيليا) أو جلطات دموية (الخثار الوريدي ، الإنسدادات الرئوية ، السكتة الدماغية....) .

يتم علاج مختلف الأمراض الخثارية بإستعمال مضادات التخثر ، وهي مواد كيميائية صنعت خصيصا لمكافحة الأمراض الخثارية و ذلك عن طريق المنع أو التقليل من حدوث تخثر الدم داخل الدورة الدموية مطيلة بذلك زمن التجلط . من بين المضادات الأكثر رواجاً توجد مضادات الفيتامين K والهيبارين . إلا أن مختلف الأبحاث العلمية تطمح إلى ايجاد بدائل طبيعية ذات تأثير علاجي أكثر فعالية و بأعراض جانبية أقل . تعتبر متعددات السكار من بين الجزيئات الحيوية الأساسية و المتنوعة في الطبيعة ، التي تمتلك العديد من الأنشطة البيولوجية. هذا ما دفع العلماء إلى البحث في إمكانية إمتلاكها أنشطة مضادة للتخثر.

تطرقنا في هذه الدراسة النظرية إلى عرض نتائج بعض الدراسات التي خصت بتنقية و إستخلاص متعددات السكار من بعض الأعشاب الطبية التي أستعملت في الطب التقليدي و كذلك بعض الطحالب و الحيوانات و الفطريات . حيث توصلت هذه الدراسات العلمية إلى أن هذه السكريات تعمل على منع تجلط الدم عن طريق وقف مسارات تخثر الدم سواء المسار الداخلي أو الخارجي ، و التأثير على مختلف العوامل و العناصر الداخلة في آلية التخثر من خلال تثبيط نشاطها وبالتالي وقف تشكل الجلطة الدموية. هذا ما ياهل متعددات السكار إلى أن تكون بمثابة جزيئات طبيعية فعالة مضاد للتجلط الدم . ويبقى مجال العلم مفتوح لتطوير هذه التجارب ، بهدف الوصول إلى إمكانية إستعمالها مستقبلا كبديل طبيعي لمختلف الأدوية المضادة للتخثر .

الكلمات المفتاحية : الهيموستازيا، التخثر، مضادات التخثر ، متعددات السكار، الهيبارين ، زمن الثرومبين، زمن السيغالين، زمن البروتروميين

أعضاء اللجنة :

رئيس : بن ربي معاد
مشرفة : دهيلي نجوى
ممتحن : زواغي يوسف
أستاذ محاضر " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة1
أستاذة مساعدة " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة1
أستاذ محاضر " أ " : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة1

تاريخ المناقشة : 2020/09/17