



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale..

قسم : بيولوجيا الحيوان

مذكرة معدة لنيل شهادة ماستر

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie مجال: علوم الطبيعة و الحياة

Filière : Sciences Biologiques شعبة: العلوم البيولوجية

Spécialité : Toxicologie تخصص: علم السموم

Intitulé:

دراسة الأثر الوقائي للمستخلص المائي لنبات الغار (*Laurus nobilis*) ضد
السمية الكلوية المحرّضة بـ رابع كلوريد الكربون CCl_4

يوم: 2021/09/19

من إعداد:

- خودر سارة
- دراج إيمان
- حسين نضرة

لجنة المناقشة:

- رئيس اللجنة: مناد أ. (بروفيسور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)
- المشرف: . بوالقندول ر (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)
- الممتحنين : بن ربيعي م (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)
- بحري ل (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)

السنة الجامعية:

2021-2020

شكر و تقدير

الحمد لله السميع العليم ذي العزة و الفضل العظيم والصلاة والسلام على المصطفى
الهادي الكريم وعلى آله وصحبه أجمعينوبعد

الشكر لله عز وجل الذي وفقنا في إتمام هذه المذكرة وأثار دربنا ووفقتنا في مسيرتنا
العلمية

نتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى الأستاذ المشرف بو لقتدول رمزي على كل ما قدمه لنا

من وقت وجهد وتوجيه وتشجيع طيلة انجاز هذه المذكرة

كما نتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة

نشكر كل من مد لنا يد العون والمساعدة في انجاز هذه المذكرة على أكمل وجه

إهداء

الحمد لله رب العالمين و الصلاة و السلام على أشرف الأنبياء و المرسلين
أولا و قبل كل شيء أشكر الله القدير و أحمده حمدا كثيرا كما ينبغي لجلال وجهه
و عظيم سلطانه الذي وفقني لانجاز هذا العمل المتواضع
أهدي هذا العمل إلى التي أخذت بيدي و وفرت لي سبيل التعلم و كانت لي الحنان
و الدعم، إلى من تعبت و سهرت من أجل سعادتني، إلى من أفتخر بها
التي ربنتني و أعاننتني بالدعوات، إلى أعلى إنسانة أمي الغالية حرشوش عقيلة
إلى أعلى إنسان على قلبي زوجي الغالي أمين
إلى أعز إخوة ، نوري، محمد، عادل و زوجاتهم رشا، سعيدة، فاطمة
إلى أختاي الحبيبتان اللتان كانتا الدعم و القوة نوال، سمية وأزواجهم حسين، فواز
إلى كل صغار العائلة شمس، مهدي، أحمد، لجين، ريماس، يحيى، رواد، ليان
و الكتوتتين ليليان و سجي
إلى كل أساتذتي الكرام الذي تتلمذت على أيديهم، إلى من أمدوني بنصائحهم
و توجيهاتهم، إلى كل زملائي و زميلاتي الكرام طلبة ماستر 2021
إلى كل هؤلاء أهدي ثمرة هذا الجهد المتواضع

إيمان

إهداء

بعد سنين من الجهد و التعب و المثابرة كانت مسيرة دراسية مسك ختامها لقد تعالت
أصوات الفرحة واقترب ما كان بالأمس حلما اقترب حلمي الذي طال انتظاره و امتزجت
العبارات لتبقى في القلب ذكريات.

الحمد لله و الشكر لله أولا ثم اشكر و أهدي تخرجي إلى من أخص الله الجنة تحت
أقدامها إلى نبع الحنان و مصدر الأمان والقلب الناصع بالبياض من تستقبلني بابتسامة
و تودعني بدعوة، التي تحملت كل الأعباء عني و من تعبت لتريحني، من سهرت لنومي
والدتي العزيزة أمي الغالية ماي خروفة

ولا أنسى النور الذي أنار دربي و السراج الذي لا ينطفئ نوره، إلى الذي كان سندي
و مرشدي إلى الذي بذل جهد السنين من أجل أن أعتلي سلالم النجاح والدي العزيز أبي
الغالي حسين عبد الرحمان، ولا أملك سوى بضع كلمات لعلها تعبر عن شكري وامتناني
لكم يا من كنتم لي خير سند افتخر بوجودكم بجانبني دائما كم يسعدني رؤيتكم وأنتم
فخورين وسعداء بنجاحي. حفظكم الله وأدامكم تاج على رأسي.

أهدي تخرجي إلى من قدموا لي كل أنواع الدعم أختي الغالية صاحبة القلب الحنون حواء
و وسندي في الحياة بعد أبي أخي الغالي زين الدين حفظكم الله لي .
كما أهدي تخرجي وفرحتي هذه إلى خطيبي وأهلي واقاربي وكل عزيز غائب عن عيني
وحاضر في قلبي اشكر الله لما وفقنا لهذا ونسأله التوفيق في الحياة وأن يوفقنا إلى مزيد
أفضل لنا لما يحبه ويرضاه علينا.

أشكر جميع أساتذتي من بداية المشوار الدراسي حتى نهايته .

واخيرا أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من مدّ لي يد العون والمساعدة في اخراج هذه الدراسة
على أكمل وجه فجزاهم الله عني خير الجزاء .

نصرة

إهداء

الحمد لله الذي أنار لي طريقي وكان لي خير عون

أهدي هذا العمل إلى من كان سندا وعونا لي إلى من عمل بكد في سبيل نجاحي وسعادتي
إلى من رفعت رأسي عاليا افتخارا به إلى من أكن له مشاعر التقدير والاحترام والعرفان
...أبي الغالي أطل الله في عمره.

إلى أعلى ما أملك بهذه الدنيا إلى نبع المحبة والحنان إلى صاحبة البصمة الصادقة في
حياتي إلى الشمعة التي أنارت طريقي إلى أروع امرأة في الوجود إلى أمي الحبيبة

إلى من هم سندي في الحياة إخواني سيف الدين وعبد الرؤوف وأختي العزيزة إكرام
إلى كل من كان سندا لي ونصحتني وقدم لي المساعدة المادية والمعنوية خاصة خالتي

الغالية وجدتي رحمها الله

إلى صديقاتي و كل من ساهم في انجاز هذه المذكرة

إلى كل هؤلاء أهدي هذا العمل المتواضع

سارة

قائمة الأشكال:

الصفحة

06	شكل رقم (01): أشكال توضيحية لمرفولوجيا الكلية .
15	شكل رقم (02): التركيب الكيميائي لرابع كلوريد الكربون .
19	شكل رقم (03): يوضح آلية استقلاب CCl_4 .
20	شكل رقم (04) آلية CCl_4 في انشاء الإجهاد التأكسدي
22	شكل رقم (05): يوضح مصادر عوامل ROS و RNS الداخلية و المحيطية .
23	شكل رقم (06): آلية تحويل الأوكسجين إلى جذور حرة .
27	شكل رقم (07): آلية تكوين و تفكيك الـ ROS .
31	شكل رقم (08): نبات الغار (<i>Laurus nobilis</i>) .
32	شكل رقم (09): أوراق الغار (<i>Laurus nobilis</i>) .
34	شكل رقم (10): أوراق الغار الجافة (<i>Laurus nobilis</i>) .
35	شكل رقم (11): الشكل المورفولوجي لنبتة الغار (<i>Laurus nobilis</i>)
38	شكل رقم (12): تركيب بعض المركبات النشطة الموجودة في ورق الغار .
40	شكل رقم (13): مخطط يمثل آلية أوراق الغار المضادة للاجهاد التأكسدي الناتج عن CCl_4
42	شكل رقم (14): مخطط يوضح خطوات تحضير المستخلص المائي لأوراق الغار .
42	شكل رقم (15): جهاز Rotavape .
42	شكل رقم (16): جردان بيضاء من سلالة Albinos wister .
44	شكل رقم (17): أخذ الدم من الوريد في العين .
50	شكل رقم (18) : تمثيل بياني لنشاط CAT في المستحلب الخلوي للجرذان .
51	شكل رقم (19) : تمثيل بياني لنشاط GSH في المستحلب الخلوي للجرذان .

52	شكل رقم (20): تمثيل بياني لنشاط SOD في المستحلب الخلوي للجرذان.
53	شكل رقم (21): تمثيل بياني لنشاط MDA في المستحلب الخلوي للجرذان.
54	شكل رقم (22): تمثيل بياني لتغيرات مستويات اليوريا في مصل الجرذان.
55	شكل رقم (23): تمثيل بياني لتغير مستويات Créat في مصل الجرذان.
56	شكل رقم (24): تمثيل بياني لتغير مستويات A.U في مصل الجرذان.
57	شكل رقم (25): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة الشاهدة السليمة حيث يلاحظ كبيبات طبيعية مع وجود نبيبات كلوية طبيعية تكبير 40X.
58	شكل رقم (26): توضح مقاطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة 3 مل/كغ حيث يلاحظ حدوث نزيف في النسيج الكلوي (←C1، غزو و ارتشاح للخلايا الالتهابية I و توسع و انحلال للأنبيبات الكلوية (+)، ضمور و انكماش واضح في الكبيبات الكلوية N في المقطع C2 تكبير 40X.
59	شكل رقم (27): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لورق الغار و CCl ₄ حيث يلاحظ تحسن نسيجي في الكبيبات G (B1) وكذلك النبيبات الكلوية RT مع وجود نزيف بسيط تكبير 40X.
60	شكل رقم (28): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة بالفيتامين هـ و CCl ₄ حيث يلاحظ نسيج كلوي يشبه نسيج المجموعة الشاهدة السليمة.

قائمة الجداول:

الصفحة

24	جدول رقم (01): أصل الأنواع التفاعلية الاكسجينية
36	جدول رقم (02): تصنيف <i>Laurus nobilis</i>
43	جدول رقم (03): تقسيم الجرذان إلى مجموعات و طرق معاملتها مخبريا

قائمة المختصرات:

ACHE: Acétylcholine estérase
AU: Acide urique
Ca²⁺: Calcium
CAT: Catalase
CCl₃·: Trichlorométhyle
CCl₃O₂: Trichloromethyldioxy
CCl₄: Tétrachlorure de carbone
CHCl₃: Chloroforme
Cl₃CCl₃: Hexachloroéthane
CO₂: dioxyde de carbone
Créat : Créatinine
Cr: Chrome
Cu: Cuivre
CYT 2 E1: Cytochrome p 450 2 E1
DO: Densité optique
EDTA: Ethylène diamine tetraacetic acid
GLOH: Glutamate d'hydrogène
GPX: Glutathion Peroxidase
GSH: Glutathion réduit
GSSG: Glutathion oxydé
H⁺: Proton
H₂O: Eau
H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène
K₂HPO₄: Hydrogénophosphate de potassium
KCl: Chlorure de potassium
KH₂PO₄: Phosphate de potassium monobasique
MDA: Malondialdéhyde
Mn: Manganèse
NaCl: Chlorure de sodium
NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
O₂: Oxygène
O₂·: Anion superoxide
OH·: Radical Hydroxyle
pH: Potentiel hydrogène
RNS: Espèces réactive de nitrogène
RO·: Radical alkoxy
RO₂·: Radical peroxyde
RO₂H : Hydro peroxyde

ROS: Espèces réactive de l'oxygène

SOD: Super oxyde dismutase

Ta: Talium

TBA: Thiobarbuteric acid

TCA: Trichloroacetic acid

Ur: Uranium

UV: Ultraviolet

Vit A: Béta carotène

Vit C: Acide ascorbique

Vit E : Tocophérol

Zn: Zinc

الفهرس

الصفحة

	قائمة الأشكال
	قائمة الجداول
	الاختصارات
1	مقدمة
5	الفصل الأول: الجانب النظري
5	I. الكلية
5	I.1. تعريف
7	I.2. مرفولوجيا الكلية
7	I.2.1. الكبسولة
7	I.2.2. القشرة Cortex
7	I.3.2. اللب Médulla
8	I.3. التقسيم المجهري
8	I.3.1. النيفرون
8	(أ) الأنبيبات القريبة
9	(ب) انحناء Henlé
9	(ج) الأنبيبات البعيدة
9	(د) أنبوب التجميع
9	(هـ) الكبيبة
10	(و) نظام Pelvic-caliciel
10	I.4. فيزيولوجيا الكلية
11	II. السمية الكلوية
11	II.1. تعريف
12	II.2. المؤشرات الحيوية

12	1.2.II معايرة الكرياتينين : Créatinine
12	2.2.II معايرة اليوريا : Urée
12	3.2.II معايرة حمض اليوريك : Acide urique
13	3.II مسببات السمية الكلوية
13	1.3.II الأفلاتوكسين Afflatoxine
13	2.3.II الإشعاع : Radiation
13	3.3.II المواد الكيميائية
13	أ) الأدوية
14	ب) المعادن الثقيلة
14	ج) الهيدروكربونات العطرية
14	4.II رابع كلوريد الكربون : (CCl ₄) Tétrachlorure de carbone
14	1.4.II تعريف
15	2.4.II الصيغة الكيميائية: CCl ₄
15	أ) التركيب الكيميائي
15	ب) الأسماء الكيميائية
15	3.4.II استعمال CCl ₄
16	أ) أماكن تواجده
16	ب) طرق ومسارات التعرض
17	4.4.II السمية الحركية لـ CCl ₄ : Toxicocinétiques
20	5.4.II آلية CCl ₄ في انشاء الإجهاد التأكسدي
21	III. الاجهاد التأكسدي
21	1.III تعريف
20	2.III أسباب الاجهاد التأكسدي
21	1.2.III الجذور الحرة
21	1.2.2.III أصل الجذور الحرة

21	(1) المصادر الداخلية
22	(2) المصادر الخارجية
25	2.2.III. مضادات الأكسدة
25	1.2.2.III. مضادات الأكسدة الانزيمية
27	2.2.2.III. مضادات الاكسدة اللانزيمية
29	3.2.2.III. النباتات الطبية
29	(أ) <i>Lamiaceae</i>
29	(ب) الزنجبيل والكرم
30	(ج) البقدونس
30	(د) أوراق الغار
30	(1) عموميات
32	(2) التاريخ و الأصل
32	(3) الديموغرافيا و الموقع
34	الفصل الثاني: المواد و طرق العمل
34	I. المواد
34	1.I. المواد النباتية
35	1.1.I. الوصف النباتي: (Description botanique)
35	2.1.I. التصنيف: (Classification)
36	3.1.I. الأسماء الشائعة
37	4.1.I. التركيب الكيميائي
38	5.1.I. الاستعمالات
40	6.1.I. آلية عمل أوراق الغار ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن CCl_4
41	2.I. تحضير المستخلص المائي
42	3.I. المواد الحيوانية
42	1.3.I. الحيوان المستخدم و شروط الإقامة

43	2.3.I. معاملة الجرذان
43	أ) تقسيم الجرذان
43	ب) أخذ عينات الدم
44	ج) استرجاع الكلى و تحضير المستحلب الخلوي للكلى
45	4.I. الكواشف
45	5.I. الأجهزة
45	II. الطرق
45	1.II. طرق معايرة المؤشرات البيوكيميائية للدم
46	1.1.II. Urée
46	2.1.II. Créatinine
47	3.1.II. Acide urique
47	2.II. طرق معايرة مؤشرات الإجهاد التأكسدي
47	1.2.II. معايرة نشاط (GSH)
48	2.2.II. معايرة نشاط (CAT)
48	3.2.II. معايرة نشاط (SOD)
48	4.2.II. معايرة (MDA) Malondialdehyde
49	III. التحليل الاحصائي
49	IV. الدراسة النسيجية
50	V. النتائج
50	1.V. تأثير المستخلص المائي لأوراق الغار على مؤشرات الإجهاد التأكسدي في المستحلب الخلوي
50	أ) CAT
51	ب) GSH
52	ج) SOD
53	د) MDA
54	2.V. تأثير المستخلص المائي لأوراق الغار على المؤشرات البيوكيميائية للدم

54	أ) Urée
55	ب) Créat
56	ج) A.U
57	3.V. الملاحظات المجهرية
61	VI. المناقشة
68	الخاتمة
70	الملخص
74	قائمة المراجع

مقدمة

تلعب الكلية دورا مهما في الحفاظ على توازن الجسم من خلال تخليصه من الفضلات و تنظيم السوائل في الجسم و التحكم في التوازن الحمضي القاعدي (G.O.Rankim et al, 2014)، و إخراج الفضلات الأيضية مثل اليوريا و الكرياتينين بالإضافة إلى الترشيح و إخراج المواد الكيميائية (Tilger, 2001)، لذلك فإن أي اضطراب في سائل الجسم قد يؤدي إلى حدوث اختلالات خطيرة تصل إلى الموت. (العلوجي، 2014)

إذ تعتبر أمراض الكلية من أخطر الأمراض المزمنة و أوسعها انتشارا في كثير من البلدان (Bijlani RL, 2004)، حيث تتعدد و تختلف ما بين التهابات بسيطة و فشل كلوي و تسمم الدم (محمود، 2012) إذ أنه بتطور هذه الأمراض تفقد الكليتين قدرتهما على أداء وظيفتهما الحيوية. (National Kidney, 2002)

تعتبر السمية الكلوية الناتجة عن المواد الكيميائية سببا رئيسيا في الإصابة الحادة للكلية و التي قد تكون ناتجة عن تغير في الدورة الدموية داخل الكبيبة و الالتهاب و اعتلال الأوعية الدقيقة و تسمم الخلايا الأنبوبية، و من بين هذه المواد رابع كلوريد الكربون حيث يعتبر من أقوى السموم التي يستخدمها الباحث العلمي لإنتاج نموذج تجريبي يحاكي الإجهاد التأكسدي. (Mohamed.M, 2018)

حيث أظهرت العديد من التقارير بأن CCl_4 يسبب اضطرابات في الكبد ، الكلية، الرئتين، القصبة الهوائية و أمراض الدم عن طريق توليد الجذور الحرة، أيضا ينتج CCl_4 أمراض كلوية حيث يمكن أن يؤدي التعرض المستمر له إلى تلف الكلية عن طريق الإجهاد التأكسدي. (Azab.E.I. et al, 2019)

ويستخدم الجسم للحماية من هذا الضرر التأكسدي مضادات الأكسدة الأنزيمية SOD، CAT، Gpx و مضادات الاكسدة اللانزيمية مثل الفيتامينات، Polyphénols و Flavonoïdes تلك الموجودة في النباتات. (Gabriele pizzino et al, 2017)

تلعب النباتات الطبية دورا مهما في الوقاية من أمراض الكلى (Azab.E.I. et al, 2019) حيث تساهم بشكل كبير في العلاج و ذلك لاحتوائها على مضادات الأكسدة و منها أوراق الغار . (Parthosarathy et al, 2008)

تتميز أوراق الغار بعدة نشاطات أهمها نشاط مضاد للتقرح (Patrakar et al, 2012) مسكن ومضاد للالتهابات (Saima Batool et al, 2020)، نشاط مضادات الميكروبات (Saima Batool et al, 2020) (Patrakar et al, 2012) مضاد للفيروسات مثل فيروس كورونا ونشاط مضاد للاكسدة . (Saima Batool et al, 2020)

هذا ما دفعنا في هذه الدراسة التجريبية لمحاولة معرفة الاثر الوقائي لمستخلص أوراق الغار ضد السمية الكلوية المستحثة برابع كلوريد الكربون CCl_4 .

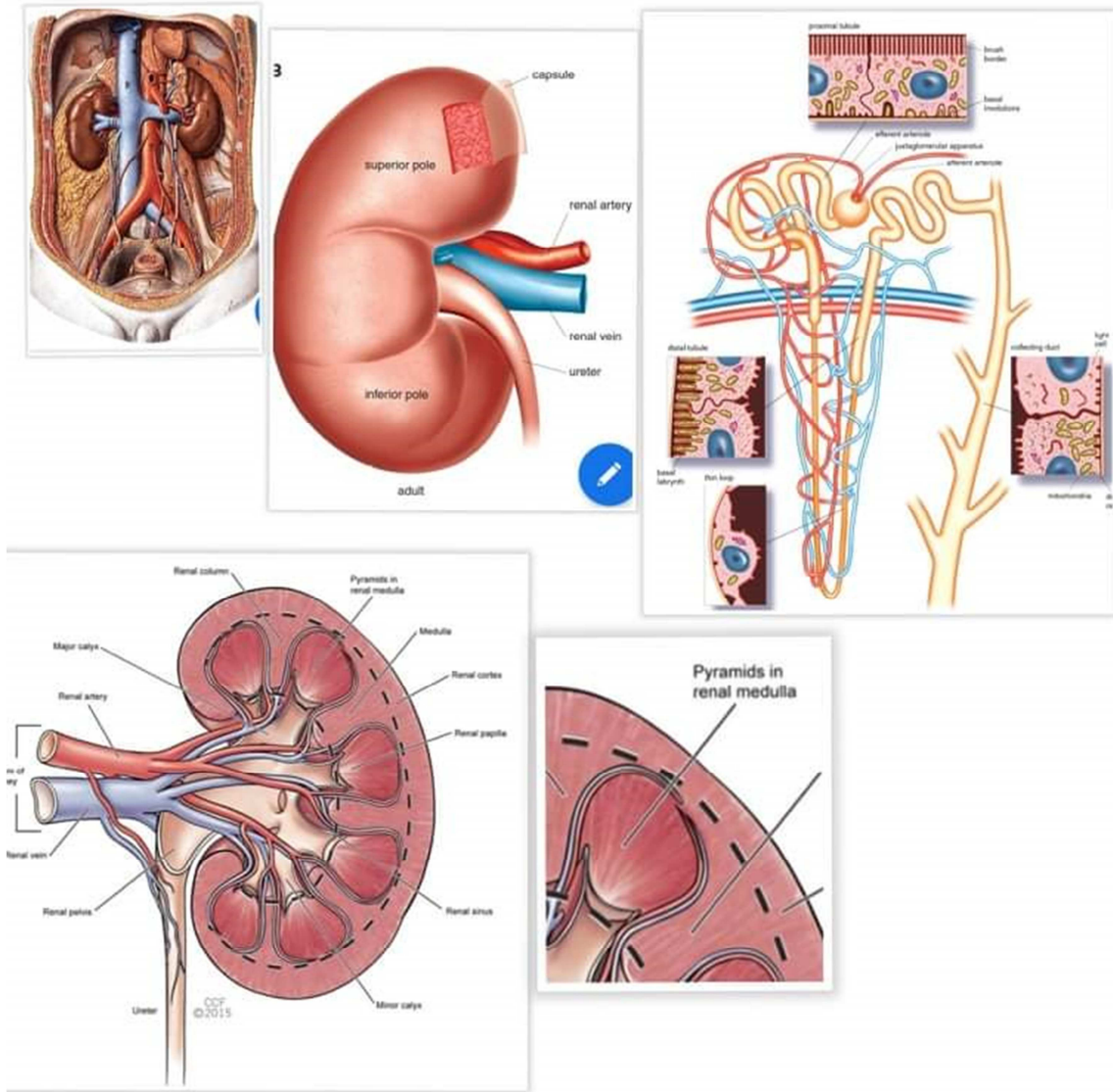
الفصل الأول

الجانب النظري

I. الكلية:

I.1. تعريف:

يحتوي جسم الإنسان على كليتين يمينى و يسرى تأخذ شكل حبة الفاصولياء (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، حيث تكون الكلية اليمنى أقصر و أعرض و تقل بمقدار 1 سم عن الكلية اليسرى و ذلك بسبب الكبد (Rizke.S et Thomas . E. Keane, 2000) ، لونها بني محمر تقع على جانبي خط الوسط في الغشاء خلف الصفاق، يبلغ وزنها 150 غ عند الرجل 135 غ عند المرأة، و يختلف طولها عند البالغين بين 11 سم إلى 14 سم و عرضها من 5 إلى 7 سم. (Rizke.S et Thomas . E. Keane, 2000)



شكل رقم (01): أشكال توضيحية لمرفولوجيا الكلية

(Benedikt, Hallgrimus. et al, 2003), (D.Hensel et al, 2016)

2.I. مرفولوجيا الكلية:

تتكون الكلية من عدة قطاعات منفصلة وظيفيا و تشريحيًا (Jihwan park, Rojesh) حيث تنقسم إلى: (Shrestha et al, 2018)

1.2.I. الكبسولة:

تحاط الكلية بكبسولة خارجية و هي غشاء ليفي أملس (D.Hensel et al, 2016) (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، و تتكون من كبسولة ليفية و كبسولة دهنية.

- **الكبسولة الليفية:** صلبة، تتكون من ألياف الكولاجين، مما يعطي الكلية انعكاسًا لامعًا، على مستوى نظام الحوض الكلوي تندمج الكبسولة الليفية مع جدار الكؤوس وبالتالي تكون ثابتة.

- **الكبسولة الدهنية:** تتكون كبسولة الدهون من الدهون الاحتياطية التي تحيط بالكلية والغدة الكظرية (Bommas et al, 2008)، تعمل الكبسولة على تغطية النسيج الضام للكلية. (D.Hensel et al, 2016)

2.2.I. القشرة Cortex:

تتوضع القشرة تحت الكبسولة الليفية، و يتم التعرف على الأنسجة القشرية من خلال لونها البني المحمر (Bommas et al, 2008)، تحتوي على أهرام فيران (Férren)، (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، (D.Hensel et al, 2016). أيضا كبيبات و أنابيب نيفرونية تتوضع بين الأهرام. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، (D.Hensel et al, 2016)

3.2.I. اللب Médulla:

و هي تشكيل مركزي لونه أقل احمرارا من القشرة لقلة الأوعية الدموية، تتكون من:

- أهرام مالبيجي Malpighi عددها من 8 إلى 9 في الكلية الواحدة. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)
- أعمدة Bertina و هو امتداد القشرة بين أهرام مالبيجي. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000) (D.Hensel et al, 2016)

3.I. التقسيم المجهري:

1.3.I. النيفرون:

يعتبر الوحدة الهيكلية و الوظيفية الأساسية، حيث تحتوي كل كلية بشرية على أكثر من مليون نيفرون. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)

يتكون النيفرون من الجسم الكلوي (كبسولة بومان و لبيباته) و الأنبيبات الكلوية المتكونة من الأنبيبات القريبة و حلقة Henlé و الأنبيبات البعيدة و الجزء المتصل الذي يفرغ في قناة التجميع. (Benedikt, Hallgrimus. et al, 2003)

أ) الأنبيبات القريبة:

هو الجزء الأول و الأطول في النيفرون على مستوى القشرة (Benedikt, Hallgrimus et al, 2003) تتكون من جزء ملتوي و جزء مستقيم مع ظهارة متساوية نموذجية (Bommas et al, 2008)، تتميز بوجود مظهر حدوة كثيفة و التي تكونها الميكروفيلي التي تتوسع على سطح الامتصاص بشكل كبير، و هي تعمل على امتصاص البروتينات و الأحماض الأمينية و الجلوكوز ، الكلور و الصوديوم. (Benedikt, Hallgrimus et al, 2003)

ب) انحناء Henlé:

يتكون من أنبوبين الأول نازل على جهة اليمين ليصل إلى اللب و الآخر صاعد باتجاه القشرة (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000) و الجزء المستدير. و يمثل في دورها الحفاظ على التدرج الأسموزي في النخاع الكلوي. (Benedikt, Hallgrimus et al, 2003)

ج) الأنابيب البعيدة:

تتكون من جزئين، جزء مستقيم و جزء مستدير (Bommas et al, 2008)، الجزء المستقيم أيضا يدخل في تكوين الفرع الصاعد لحلقة Henlé و يقع في اللب و القشرة، و الجزء المستدير يتواجد في القشرة.

• يتمثل دورها في إعادة امتصاص الصوديوم و الكلور و Ca^{+2} . (Benedikt, Hallgrimus et al, 2003)

د) أنبوب التجميع:

ظاهرة متساوية بسيطة، مع حدود خلوية واضحة (مرئية) حيث يتم تمييز الخلايا الرئيسية والخلايا المظلمة، والتي يمكن أن تفرز أيونات قابلة للذوبان في الماء وبالتالي التحكم في الجسم الرقم الهيدروجيني (Bommas et al, 2008)

هـ) الكبيبة:

هي مجموعة متخصصة من الشعيرات الدموية التي تقوم بتصفية الدم، الترشيح الأساسي للماء و المواد المذابة مثل الصوديوم و البوتاسيوم...إلخ.

(Jihwan park, Rojesh Shrestha and al, 2018)

• الجهاز المجاور للكبيبات:

هو عبارة عن هيكل في القطب الوعائي للكبيبة يتكون من ارتباط نهاية الشريان الوارد و بداية الشريان الصادر و الميزانغيوم خارج للكبيبة، و الخلايا المجاورة للكبيبات و البقعة الكثيفة، حيث يتمثل دوره في الحفاظ على ضغط و حجم الماء. (Benedikt, Hallgrimus) et al, 2003

(و) نظام Pelvic-caliciel:

يعني المساحة المجوفة للكلية التي يتم فيها جمع البول. من الكؤوس الصغيرة في الجزء العلوي من الحليمات، يمر البول عبر الكؤوس الكلوية الرئيسية إلى الحوض الكلوي ومن هناك عبر كل حالب يمين أو يتم إدخاله إلى المثانة البولية. (Bommas et Al 2008)

4.I. فيزيولوجيا الكلية:

للكلية وظائف أساسية هي:

- ترشيح الدم و انتاج البول. (Bommas et al, 2008)
- تعمل كعضو إخراج رئيسي على التخلص من الفضلات الأيضية من الجسم. (Delmar.R. Finco,1997)، (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، (Bommas et al, 2008)
- تنظيم ضغط الدم عن طريق إفراز الرينين و المحافظة على الضغط الأسموزي للدم. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، (Bommas et al, 2008)
- إزالة المنتجات النهائية لاستقلاب النتروجين مثل اليوريا و الكرياتينين عن طريق البول. (Delmar.R. Finco,1997)، (Bommas et al, 2008)
- تنشيط الفيتامين D بواسطة عملية الهيدروكسيل. (Delmar.R. Finco,1997)
- تنظيم تكوين الدم عن طريق تكوين الهرمون المولد للكريات الحمراء و هو Erythropoietine. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)، (Bommas et al, 2008)

- المحافظة على توازن سوائل الجسم. (حكمت عبد الكريم فريحات، 2000)،
(Bommas et al, 2008)، (Delmar.R. Finco, 1997)
- المحافظة على توازن سوائل الجسم (التركيز و pH). (حكمت عبد الكريم فريحات،
(2000)، (Bommas et al, 2008)

II. السمية الكلوية:

II.1. تعريف:

تعتبر الكلية عضوا رئيسيا مستهدفا للتأثيرات السامة التي تسببها العديد من المواد والعوامل الكيميائية والفيزيائية (G.O.Rankin .M.T.Valentovic.2014)، ويرجع السبب الرئيسي لقابلية الكلية للتسمم بالمواد الكيميائية إلى التدفق الدموي الكبير إليها حيث تتلقى ما يقارب 25 بالمائة من النتاج القلبي، مما يضمن وصول مستويات عالية من المواد السامة إلى الخلية الكلوية. (Barnett.L.M.A, Cummings.B.S, 2019)

تحدث السمية الكلوية في كثير من الأحيان عن طريق مجموعة واسعة من الأدوية العلاجية مثل: المضادات الحيوية، مضادات الالتهاب بالإضافة إلى الملوثات البيئية مثل المذيبات العضوية مبيدات الحشرات وغيرها من المواد السامة

(Ying-Yong zhao et al., 2014) و التي تعمل على حث السمية الكلوية من خلال عدة آليات بما في ذلك:

- ألكلة جزيئات الخلية الكبيرة (Alkylolation).
- معقدات مع مجموعات Sulfhydryle الخلوية وغيرها من الروابط مثل المعادن الثقيلة.
- توليد الجذور الحرة، و أكسدة الدهون.

• تفكك وظيفة الميتوكوندري وإنتاج طاقة، مما ينتج عن ذلك الإصابة الكلوية الحادة، النخر الأنبوبي الحاد، التهاب الكلية الحاد، المتلازمة الكلوية، القصور الكلوي المزمن وما إلى ذلك. (Ying-Yong zhao.et al. 2014)، (G.O.Rankin.) (M.T.Valentovic. 2014)

يعتمد تقييم السمية الكلوية بشكل أساسي على معايرة المؤشرات الحيوية مثل اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك.

II.2. المؤشرات الحيوية:

II.2.1. معايرة الكرياتينين: Créat

غالبا ما يتم قياس الكرياتينين وهو المنتج النهائي الداخلي لعملية التمثيل الغذائي للعضلات، في البلازما و البول لتحديد غزارته ونظرا لأن الكرياتينين يتم ترشيحه بحرية في الكبيبات ولا يتم امتصاصه وافرازه بواسطة الأنابيب القريبة في معظم الأنواع، فإن تصفية الكرياتينين توفر مقياسا لمعدل الترشيح الكبيبي. (G.O.Rankin.M.T.Valentovic.2014)

II.2.2. معايرة اليوريا: Urée

تدل زيادة تركيز اليوريا في الدم على انخفاض معدل الترشيح الكبيبي ومع ذلك لا تحدث الزيادة في تركيزه في الدم إلا بعد اثبات تلف كلوي كبير. (G.O.Rankin) (M.T.Valentovic.2014)

II.2.3. معايرة حمض اليوريك: Acide urique

يعزى ارتفاع حمض اليوريك أساسا إلى انخفاض التصفية الكلوية، وغالبا ما يسبق ظهور البيلة البروتينية (protéine urée) أو الانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي، ويرتبط بشدة بالتغيرات المرضية الكلوية. (Anantch Karunanch.s, 2018)

3.II. مسببات السمية الكلوية:

يتعرض الجسم إلى مختلف المواد الضارة و السموم حيث يتلقاها من الغذاء لكثرة تنوعه أو عبر كثير من الآليات(دكتورة نور الهدى، دكتور فوزي إسماعيل، 2012) و من أبرز هذه السموم:

1.3.II. الأفلاتوكسين Afflatoxine:

هي عبارة عن سموم فطرية Mycotoxines، تفرزها بعض أنواع الفطريات حيث تنمو في الحبوب و البقوليات، و توجد 4 أنواع من هذه السموم: G_2 ، G_7 ، B_2 ، B_1 ، إضافة إلى ناتجين ميتابوليزميين هما M_1 و M_2 ، و مثال على ذلك الأفلاتوكسين الذي يفرز من طرف فطر *Aspergillus Flavus* الذي ينمو في الفول السوداني و المكسرات. (دكتورة نور الهدى، دكتور فوزي إسماعيل ، 2012)

2.3.II. الإشعاع: Radiation

يعتبر من أحد أكبر مؤثرات السمية على الجسم، حيث تتأثر الكلى كثيرا من اليورانيوم الممتص مما يؤدي إلى تلف خلايا الكلى و فقدان وظيفتها. (دكتورة نور الهدى، دكتور فوزي إسماعيل ، 2012)

3.3.II. المواد الكيميائية: من أهمها:

(أ) الأدوية:

هي عبارة عن مواد كيميائية مستخدمة في علاج الأمراض و العديد منها له القدرة على تغيير و تعطيل وظائف الكلى مثل:

- الأدوية المضادة للميكروبات: Colistine, Polymixine B.
- الأدوية المضادة للسرطان: Mitomycine, Platine.

• الأدوية المثبطة للمناعة مثل: Calcineurin inhibition، أيضا الأدوية التي تعطى بدون وصفة طبية مثل Paracétamol.

جرع الدواء و مدة العلاج أحد أهم عناصر السمية الكلوية، أيضا خصائص الأدوية (الذوبان، التركيب، الشحنة، آلية عملها). (Mark. A. Perazella, 2018)

ب) المعادن الثقيلة:

توجد كمجموعة واسعة من المعادن التي تحفز السمية الكلوية، (Mark. A. 2018) Perazella, حيث تعتبر من أهم و أكثر الملوثات سمية لقدرة تراكمها الإحيائية، و منها الكاديوم و الزرنيخ التي تحدث تأثيرات سامة كلوية، و أيضا المعادن الأخرى مثل النحاس (Cu)، الزنك (Zn)، المغنيز (Mn) (W. Zhong and Yan Feng Zhong et al, 2018)، أيضا الكروم (Cr)، التالسيوم (Ta) و اليورانيوم (Ur). (Weixiang.ke Zhong et al, 2018).

ج) الهيدروكربونات العطرية:

تعتبر الهيدروكربونات من المواد الكيميائية الخطرة على كل من الكبد و الكلى، (Tran T) (et Al, 2016) حيث تحدث عملية كلورة لبعض منها لنتج مواد سامة أهمها CCl_4 (E.del Rio et al. 2014)، (J.Fujimoto et al, 2010)

4.II. رابع كلوريد الكربون: (CCl_4) Tétrachlorure de Carbone

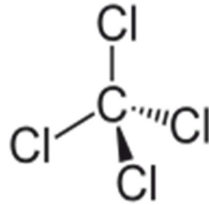
1.4.II. تعريف:

هو مادة كيميائية شفافة متطايرة وثقيلة، مصنعة لا توجد في البيئة بشكل طبيعي (M.Wohlenberg,et al, 2014)، يتم إنتاجه عن طريق الكلورة لمجموعة متنوعة من الهيدروكربونات المنخفضة الوزن الجزيئي (J.Fujimoto et al, 2014)، (E,del Rio et al, 2014)

(2010) مثل ثاني كبريتيد الكربون، الميثان، الإيثان، البروبان، ثنائي كلوريد الايثيلين و أيضا عن طريق الكلورة الحرارية لكلوريد الميثيل. (E.del Rio,et al, 2014)

II.2.4. الصيغة الكيميائية: CCl_4

أ) التركيب الكيميائي: يتكون رابع كلوريد الكربون من 4 ذرات كلور و ذرة كربون واحدة.



شكل رقم (02): التركيب الكيميائي لرابع كلوريد الكربون

ب) الأسماء الكيميائية:

الاسم الكيميائي الشائع هو رابع كلوريد الكربون Carbon tetra chlorid، وله العديد من الأسماء الأخرى منها: Methane tetrachloride , carbone chloride ,benziforme, tetrasol , tetrafinol (E.del et al, 2014)

II.3.4. استعمال CCl_4 :

يتم استخدامه كمذيب للدهون والزيوت، الشموع، الورنيش وفي سوائل التنظيف الجاف وكمزيل للبقع في المنازل (E.del Rio et al, 2014)، حتى عام 1986 كان رابع كلوريد الكربون يستخدم كمبيد للآفات. (Mehendole, (G.O.Rankin , M.A.Valentovic, 2014), (2010).

تم استخدامه في الطب حيث يتم تناوله عن طريق الفم لعلاج الديدان المعوية وكمخدر، (E.Del.Rio et al), (J.Fujimoto, y.limuro, 2010) حتى تم التعرف على أنه مسرطن و على إمكاناته كمادة سامة للكبد و الكلى، ونظرا لهذه التأثيرات السامة تقتصر استخداماته

في الوقت الحالي على المبيدات العضوية والكيميائية وذلك في ظل ظروف خاضعة للرقابة وكذلك الاستخدامات المخبرية (E.del et al, 2014) والتحليلية. (Teschke.R,) (2018) (G.O.Rankin , M.A.Valentovic, 2014).

أ) أماكن تواجده:

يتواجد رابع كلوريد الكربون في الماء والتربة والجزء الأكبر منه موجود في الهواء. (J.Fujimoto.Y.limuro, 2010)، و يتواجد معظم رابع كلوريد الكربون المنتج في الغلاف الجوي حيث أن نصف العمر التقديري لـ CCl_4 في الغلاف الجوي هو 30 إلى 100 سنة، كما يمكن أن تتواجد كميات صغيرة في الماء ولكن بسبب المعدل المرتفع نسبيا للتطاير من الماء فإنه سيتبخر في وقت قصير، كما تتبخر معظم الكمية التي يتم اطلاقها في التربة بسرعة بسبب ارتفاع ضغط البخار ولكن يمكن أن تظل نسبة صغيرة مرتبطة بالمادة العضوية في التربة.

ينتقل CCl_4 في معظم أنواع التربة اعتمادا على محتوى الكربون العضوي ويمكن أن يصل إلى المياه الجوفية حيث يبقى لفترات طويلة قبل أن ينحل إلى مواد كيميائية أخرى. (E.del.Rio et al 2014)

ب) طرق ومسارات التعرض:

يمكن أن يحدث التعرض عن طريق استنشاق رابع كلوريد الكربون الموجود في الهواء من خلال الرئتين أو من خلال الجهاز الهضمي بشرب المياه الملوثة أو عن طريق ملامسة الجلد للتربة الملوثة، وقد يتأثر الضرر الناجم عن التعرض لـ CCL_4 بعدة عوامل مثل الجرعة، المدة، مسار التعرض، العمر، الجنس، النظام الغذائي، السمات العائلية (الوراثة)، نمط الحياة و الحالة الصحية. (J.Fujimoto.Y.limuro 2010), (E.del.Rio et al, 2014)

4.4.II. السمية الحركية لـ CCl_4 : Toxicocinétiques

يتم امتصاص CCl_4 بسرعة من خلال الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجلد، وبعد الامتصاص يتم توزيعه على الأعضاء أو الأنسجة المختلفة، ونظرا لقابلية ذوبانه في الدهون فإن معظم المركب يتراكم في الأنسجة التي يوجد بها نسبة عالية من الدهون، كالنسيج الدهني، الكبد، الكلى والدماغ، العضلات، الطحال وغيرها، أثبتت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن التراكيز القصوى في الأنسجة تتحقق بشكل أسرع عن طريق التعرض الفموي أكثر من الاستنشاق، في الواقع بغض النظر عن مسار التعرض يتم الوصول إلى تركيز الأنسجة الأقصى في الدهون بشكل أبطأ منه في الأنسجة الأخرى، وبصرف النظر عن الدهون يتم توزيعه بالمثل في جميع الأنسجة، باستثناء الكبد حيث تكون المستويات القصوى أعلى ويتم الوصول إليها بسرعة أكبر. (E.Del Rio et al, 1995), (Sanzgiri U.Y et al, 1995), (E.Del Rio et al, 2014)

ويتم استقلاب CCl_4 في المقام الأول عن طريق الكبد ولكن أيضا عن طريق الأعضاء الأخرى التي تحتوي على إنزيمات Cytp450 مثل الكلى والرئة. (E.Del Rio et al, 2014)

و في الكلى يتم استقلابه بالضبط في الشبكة الاندوبلازمية للخلايا الأنبوبية القريبة من الكلى بواسطة إنزيمات Cytp2E1 إلى جذر ثلاثي كلوروميثيل شديد التفاعل وايون الكلوريد.

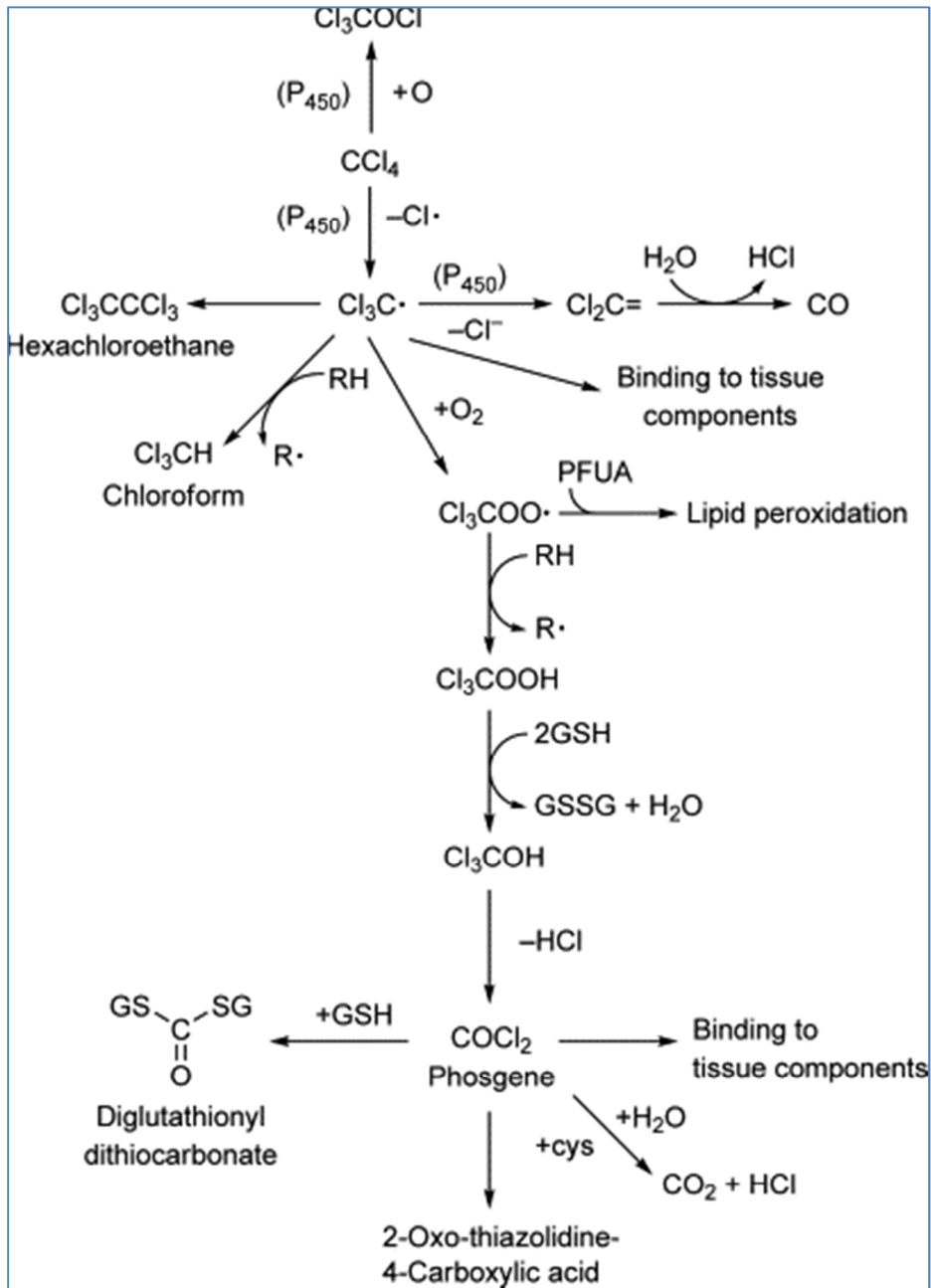
(A.Hermenea, et al.2013), (K.R.Ritesh.et al.2015)

(E.A.lock,C.J.Reed.1998)

يمكن لهذا الجذر ألكلة الجزيئات الكلوية الكبيرة (Alkylation) أو التفاعل مع غشاء الأحماض الدهنية غير المشبعة لبدء عملية بيروكسيد الدهون Peroxydation. ويمكن أيضا أن يتحد أو يتفاعل الجذر ثلاثي كلوروميثيل مع O_2 لتكوين جذر حر ثلاثي كلوروميثيل بيروكسي CCl_3O_2 الذي يكون أكثر تفاعلا من الجذر الحر ثلاثي كلوروميثيل وهو الآخر يتفاعل مع الأحماض الدهنية الغير مشبعة في الأغشية للحث على عملية بيروكسيد الدهون

مما يؤدي إلى تلف مورفولوجي ووظيفي للأغشية الخلوية، كما يمكن للجذر CHCl_3 الحصول على هيدروجين الجذر CCl_3 وتكوين مادة سامة وهي الكلوروفورم Cl_3CH ، أو تتحد CCl_3 مع جذور أخرى لتكوين سداسي كلورو الايثان $\text{Cl}_3\text{-CCCl}_3$ أو يتم استقلابه إلى ثاني أكسيد الكربون عن طريق تفاعلات الأكسدة المتتالية. (E.Del.Rio et al, 2014) (G.O.Rankin et al, 2014) (N.Cheng et al. 2013), (D.Popovic et al 2016), (2014

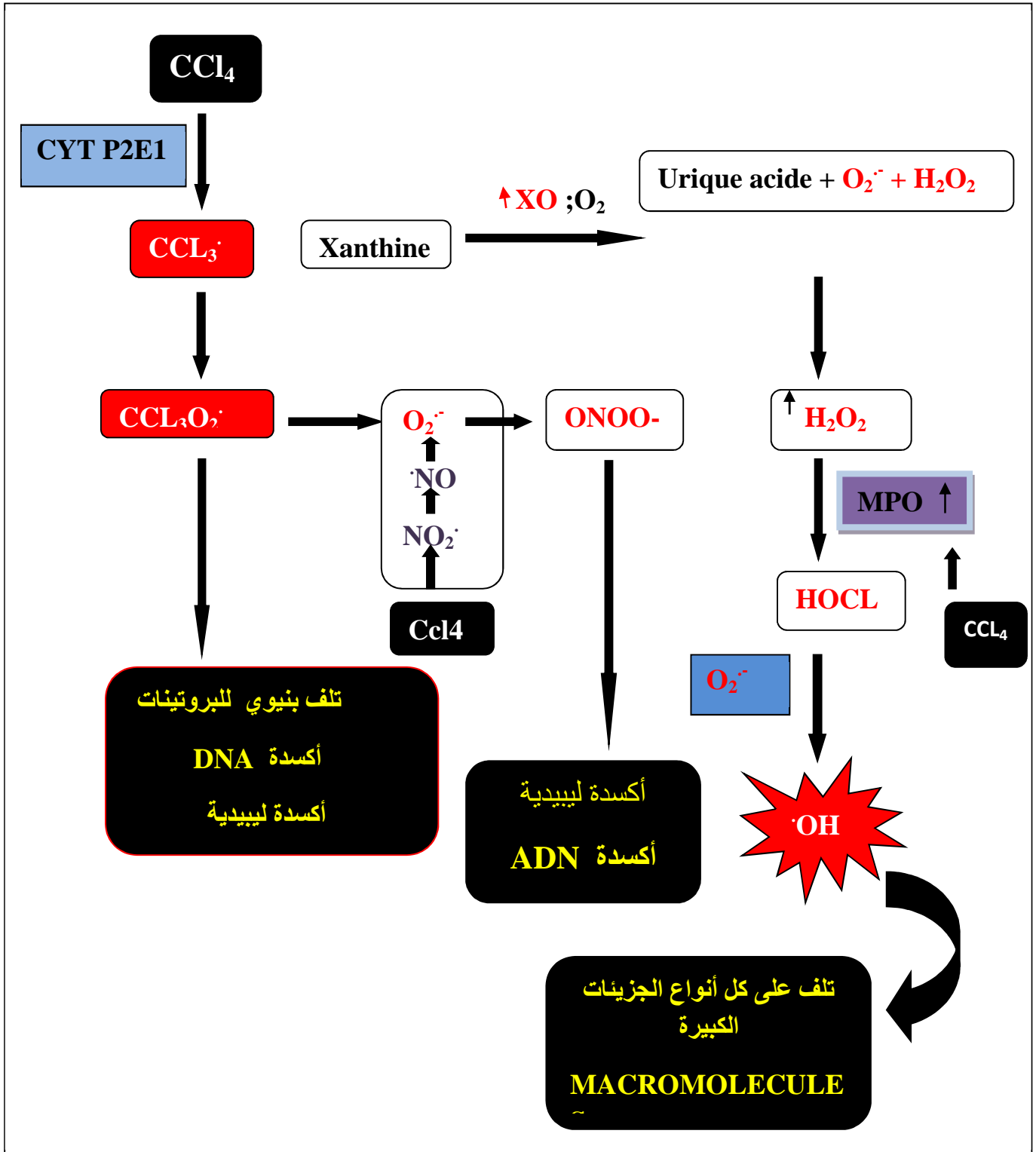
يتم طرح وإخراج رابع كلوريد الكربون من العضوية في عدة أشكال حيث يتم إفراز المركب الغير مستقلب والمستقلبات المتطايرة في هواء الزفير، بينما يتم التخلص من المستقلبات غير المتطايرة في البراز وفي البول بكميات قليلة. (E.Del Rio .et al, 2014)



شكل رقم (03): يوضح آلية استقلاب CCl₄

(Mehendale.2010)

5.4.II. آلية CCL₄ في انشاء الإجهاد التأكسدي:



شكل رقم (04) آلية CCL₄ في انشاء الإجهاد التأكسدي

(Dejan Popovic et al, 2019) (بتصرف)

III. الاجهاد التأكسدي:

III.1. تعريف:

هي ظاهرة معقدة كيميائية و فيزيولوجية، (Demidchik, 2014) و يعرف على أنه عبارة عن اختلال التوازن بين مضادات الأكسدة الدفاعية و الأنواع الأكسجينية النشطة ROS و التي تعرف أيضا بالجنور الحرة (V.I.Lushchak,2014), (Favier.A, 2003).

III.1.2. الجنور الحرة:

يشمل مصطلح « ROS » جميع المستقلبات غير المستقرة للأكسجين الجزيئي (O_2).

(Anu Rahal et al, 2014)

هي عبارة عن ذرات أو جزيئات تحتوي على إلكترون أو أكثر من الإلكترونات المزدوجة (Hecht et al, 2016)، و تنقسم الجنور الحرة إلى جنور حرة أكسجينية (ROS) و جنور حرة نيتروجينية (RNS). (Thanan et al, 2015).

III.1.2.2. أصل الجنور الحرة:

يتم إنتاج الجنور الحرة انطلاقا من مصادر داخلية و خارجية المنشأ (Poprac et al, 2017):

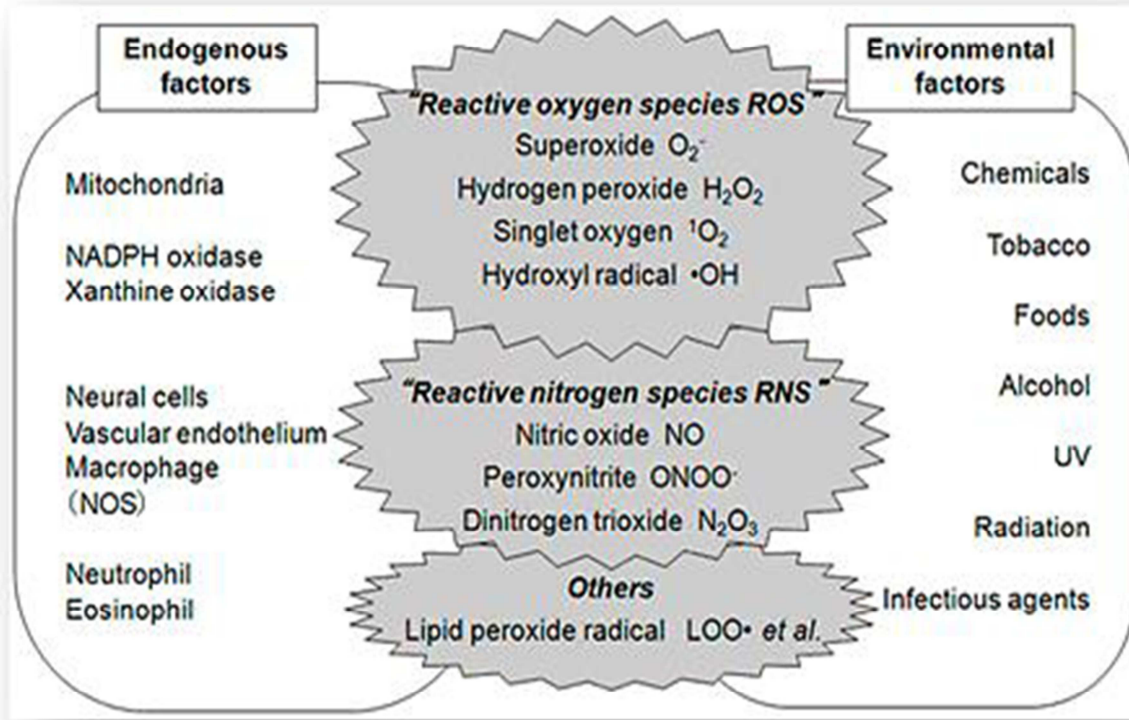
1) المصادر الداخلية:

من أهم مصادر إنتاج الجنور الحرة داخل الجسم ما يلي:

- التفاعلات الإنزيمية للسلسلة التنفسية للميتوكوندري. (Hecht et al., 2016)
- إنزيمي NADPH Oxidase و Xanthine oxidase.
- المعادن الحرة في الأكسدة والاختزال مثل الحديد والنحاس (تفاعل فنتون). (Poprac et al, 2017)

(2) المصادر الخارجية:

وتشمل كل من الكحول، تلوث الماء و الهواء، دخان السجائر، الأشعة UV، سوء التغذية وغيرها. (Thanan et al, 2015)

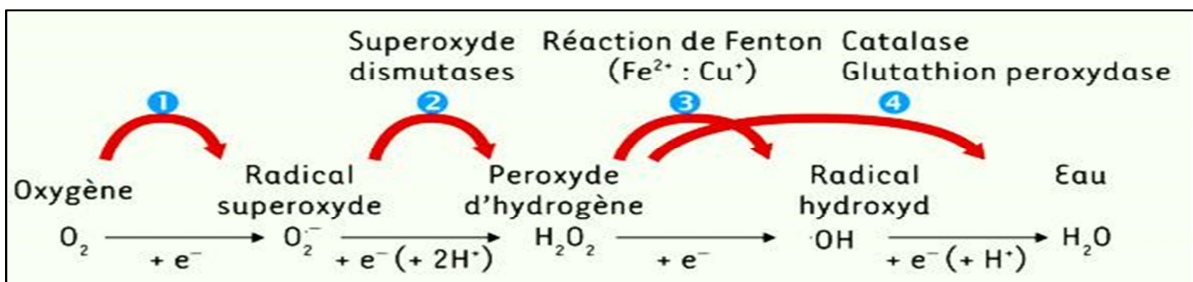


شكل رقم (05): يوضح مصادر عوامل ROS و RNS الداخلية و المحيطة

(Thanan et al., 2015)

*تشكيل الجذور الحرة :

- يتم تحويل ما يقرب من 2٪ من الأكسجين المستهلك على مستوى الميتوكوندريا إلى $O_2^{\cdot -}$ جذور فوق أكسيد أثناء أول اختزال إلكتروني للأكسجين. (الشكل 6-1).
- يتم التحكم في تحلل هذه الجذور بواسطة أنظمة الدفاع، مضادات الأكسدة، التي تتكيف مع مستوى الجذور الموجودة وبالتالي يتم تنظيم إنتاج جذور الأكسيد الفائقة بواسطة الإنزيمات المعدنية، ديسموتاز الأكسيد الفائقة SOD، والتي تحفز تفكيكها إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (الشكل 6-2). على الرغم من أن بيروكسيد الهيدروجين ليس جذرياً ولكنه جزيء، إلا أنه في حد ذاته سام وقادر على إحداث من خلال تفاعلات من نوع "تفاعل فانتون"، إلى أكثر أنواع الإجهاد الجذرية ضرراً ، جذر الهيدروكسيل المؤكسد OH^{\cdot} (الشكل 6-3).
- يتم تنظيم كمية بيروكسيد الهيدروجين بواسطة إنزيم الكاتالاز الهيم (CAT) الذي يسرع من تفككه (الشكل 6-4)، وعن طريق الجلوتاثيون بيروكسيديز (GPX) الذي يحفز تقليله بواسطة الجلوتاثيون (الشكل 6-5). هناك أيضاً ما يسمى بـ ROS الثانوية، مثل جذور البيروكسيل RO_2^{\cdot} (الشكل 6-6) هيدروبيروكسيدات RO_2H (الشكل 6-7) وجذور الكوكسيل RO^{\cdot} (الشكل 6-8).



شكل رقم (06): آلية تحويل الأكسجين إلى جذور حرة

(Camille Migdal et Mireil serres, 2011)

Réduction tétravalente de l'oxygène		$O_2 + 4 e^- + 4 H^+ \rightarrow 2 H_2O$
$O_2^{\cdot -}$	Anion superoxyde	1 $O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\cdot -}$
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	2 $O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} (+ 2 H^+) \rightarrow H_2O_2 + O_2$
$\cdot OH$	Radical hydroxyle	3 $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + OH^-$ 4 $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ 5 $H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O + GSSG$
RO_2^{\cdot}	Radical peroxyde	6 $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$
RO_2H	Hydroperoxyde	7 $RO_2^{\cdot} + RH \rightarrow RO_2H + R^{\cdot}$
RO^{\cdot}	Radical alkoxyde	8 $RO_2H + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + Fe^{3+} + OH^-$

جدول رقم (01): أصل الأنواع التفاعلية الاكسجينية

(Camille Migdal et Mireil serres, 2011)

اضرار الجذور الحرة :

- انهيار إشارات الأكسدة و الاختزال. (Naspolini et al, 2015)
- تلف الحمض النووي، البروتين و الدهون. (Gabriele Pizzino et al, 2017)
- العديد من الأمراض منها الأمراض الكلوية حيث تعتبر الكلية عضو معرض بدرجة كبيرة للتلف الناتج عن الجذور الحرة للأكسجين، و يرجع ذلك على الأرجح لوفرة الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة في تكوين الدهون الكلوية. (Das et Vasudevan, 2008)

III.2.2. مضادات الأكسدة:

مضادات الأكسدة بالمعنى الواسع هي جميع الجزيئات القادرة على تثبيط الإنتاج بشكل مباشر، والحد من انتشار أو تدمير ROS، يمكن أن تعمل مضادات الأكسدة هذه عن طريق تقليل أو تفكيك هذه الأنواع، وحبسها لتشكيل مركب مستقر. (Poisson, 2013) و هي تنقسم إلى قسمين:

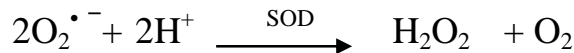
(1) مضادات الأكسدة الإنزيمية.

(2) مضادات الأكسدة اللانزيمية.

III.1.2.2. مضادات الأكسدة الانزيمية:

(1) SOD:

يعتبر خط الدفاع الأول، يتواجد في كل من الميتوكوندريا و السيتوبلازم في الخلية حيث يعتمد على النحاس و الزنك. (Gagné.F. 2014)، و هو إنزيم مضاد للأكسدة يحفز تفكيك أنيون الأكسيد الفائق شديد التفاعل إلى O_2 و H_2O_2 حسب المعادلة التالية :



H_2O_2 عبارة عن جذر يتم تدميره بواسطة تفاعلات CAT أو GPX (Praveen) (Krishnamurthy and Ashish Wadhvani, 2012)، و هناك 3 أنواع من SOD حسب موقعه:

1. السيتوبلازم : SOD1 (Cu-Zn-SOD) Cuiivre-Zinc-SOD.

2. الميتوكوندري: SOD2 (Mn-SOD) Manganèse-SOD.

3. خارج الخلية: SOD3 (EC-SOD) Zinc-SOD (Nicco et Batteux, 2017).

(Praveen Krishnamurthy and Ashish Wadhvani.2012)

:CAT (2)

الـ CAT إنزيم وقائي موجود في كل مكان في البيروكسيومات في جميع الأنسجة، يتكون من 4 وحدات بروتينية فرعية تحتوي كل منها على مجموعة هيم وجزء NADPH، هو إنزيم مسؤول عن تحلل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 إلى ماء و أكسجين، حسب التفاعل التالي:



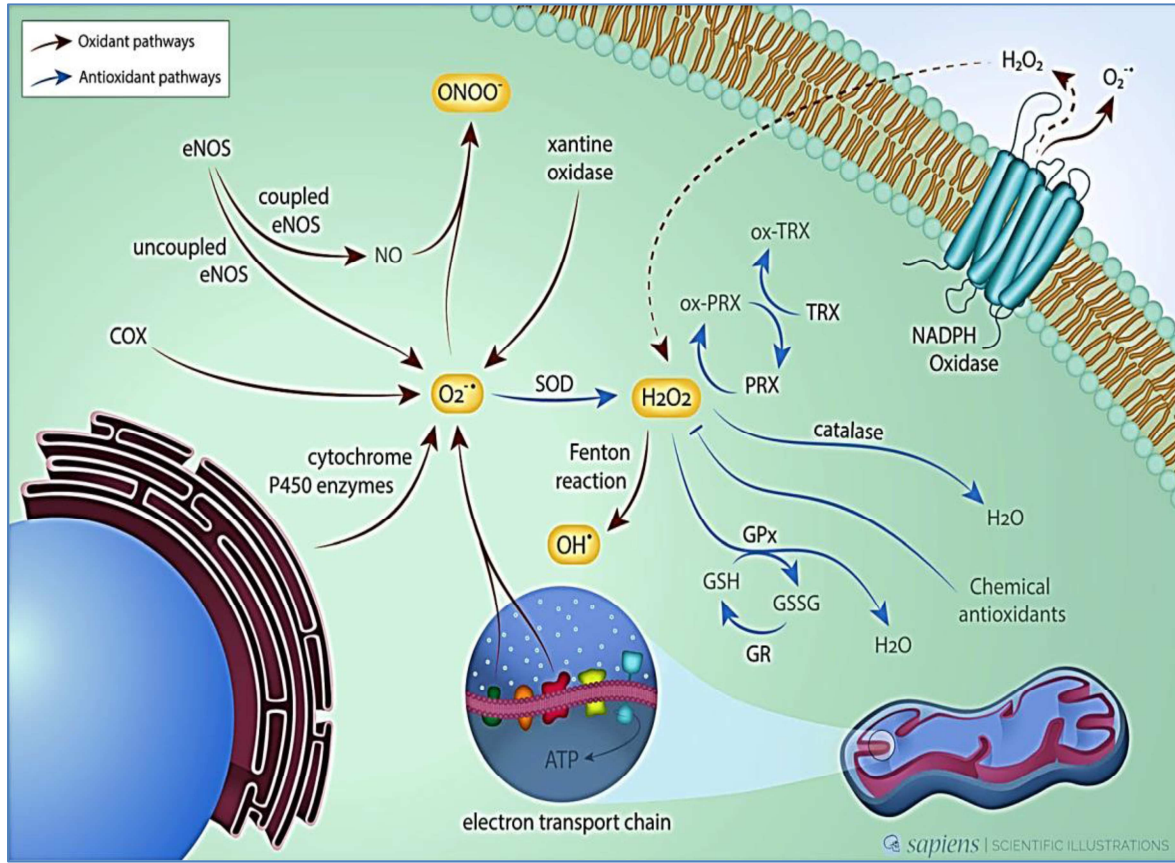
(Praveen Krishnamurthy and Ashish Wadhvani, 2012)

(Gagné.F, 2014)

:GPx (3)

الجلوتاثيون بيروكسيديز (GPx) إنزيم مهم داخل الخلايا يعمل على تحليل بيروكسيديات الهيدروجين (H_2O_2) إلى الماء، وبيروكسيديات الدهون إلى الكحولات المقابلة لها بشكل رئيسي في الميتوكوندريا وأحيانًا في العصارة الخلوية.

في معظم الأوقات، يعتمد نشاطه على عامل مساعد للمغذيات الدقيقة يعرف بالسيلينيوم، لهذا السبب غالبًا ما يشار إلى GPX باسم بيروكسيديز سيلينوسيستين (Selenocysteine Peroxidase)، و يلعب الإنزيم دورًا أكثر أهمية في تثبيط عملية بيروكسيد الدهون، وبالتالي يحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي. (O.M. Ighodaro a,b,) (O.A. Akinloye b, 2018)



شكل رقم (07): آلية تكوين و تفكيك الـ ROS

(Hecht et al, 2016)

III.2.2.2. مضادات الأكسدة اللانزيمية:

تشتمل مضادات الأكسدة غير الإنزيمية على مركبات منخفضة الوزن الجزيئي، مثل الفيتامينات (فيتامينات C و E)، وبيتا كاروتين، وحمض البوليك، و GSH، وهو ثلاثي الببتيد (1-γ-glutamyl-L-cysteinyl-L-glycine) الذي يشتمل على مجموعة ثيول (Sulphydryle). (Esra Birben et al, 2012).

:GSH (1

أحد مضادات الأكسدة التي تمنع تلف الخلايا الناتج عن الجذور الحرة، البيروكسيدات، المعادن الثقيلة، يزيل GSH سموم بيروكسيد الهيدروجين وبيروكسيدات الدهون عن طريق عمل GSH-Px، بحيث تتبرع بالإلكترون الخاص بها إلى H₂O₂ لتقليله إلى H₂O

و O_2 يتم تقليل GSSG مرة أخرى إلى GSH بواسطة اختزال GSH الذي يستخدم NADPH كمانح للإلكترون. (Esra Birben et al, 2012), (A. Bensakhria.2018)

(2) الفيتامينات :

• Vit C :

هو أكثر مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الماء، يوجد بكميات كبيرة في الفواكه، على شكل كانيون الاسكوربات، يحتوي على 4 مجموعات OH التي يمكنها التبرع بالهيدروجين لنظام مؤكسد ويزيل H_2O_2 ، يقلل أيضاً أيونات المعادن التي تنتج الجذور الحرة بواسطة تفاعل فنتون وبالتالي هي جد حساسة لأيونات المعادن المخلبة (Fe^{2+}) بحيث تعمل على تحويلها إلى (Fe^{3+}) مانعة حدوث الأكسدة. (A. Bensakhria.2018)

• Vit E :

أحد مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الدهون، يعمل على إزالة جذر البيروكسيل عن طريق اعطائه إلكترون. (Esra Birben et al, 2012)، و α -Tocopherol هو الشكل الأكثر نشاطاً لفيتامين هـ ومضادات الأكسدة الرئيسية المرتبطة بالغشاء في الخلية.

(3) اللاكتوفيرين: (Lactoferrine)

بفضل تقاربها القوي مع الحديد الحر، تعمل كمضاد أكسدة محلي قوي يحمي الخلايا المناعية من الجذور الحرة المتولدة أثناء الاستجابة الالتهابية. (Freeman et Carel,2004)

(4) Les polyphénols et flavonoïdes :

تم استغلال العديد من مضادات الأكسدة في السنوات الأخيرة لتأثيرها المفيد الفعلي أو المفترض ضد الإجهاد التأكسدي، مثل الفلافونويد، والبوليفينول الموجودة في النباتات الطبية (Gabriele Pizzino et al, 2017)، و هي عبارة عن مستقلبات ثانوية في النباتات، مشتقة

من 2-phényl-benzyl- γ - pyrone. (Mierziak et al, 2014)

III.2.2.3. النباتات الطبية:

النباتات الطبية من أهم و أقدم النباتات التي عرفها الإنسان و استخدمها لأجل الغذاء والدواء على مر العصور وصولا لعصرنا الحديث، الذي اتضحت فيه الأهمية الكبيرة لهذه النباتات من الناحية الطبية والاقتصادية، فقد كانت النباتات الطبية هي أساس الطب التقليدي المستخدم في علاج مختلف الأمراض حول العالم.

و لا يزال حوالي 80% من سكان العالم يعتمدون فقط على الطب التقليدي أو طب الأعشاب لعلاج الأمراض، ومعظمها في إفريقيا والدول النامية الأخرى. (Theophine Chinwuba Okoye et al, 2014)

تحتوي النباتات الطبية على خصائص مضادة للأكسدة تكمن في مستقبلاتها الثانوية البيوليفينول والفلافونويد التي تحافظ على حالة الأكسدة والاختزال في الخلايا و تقلل من إنتاج ROS ، كما أن للفلافونويد آثار إيجابية على السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية، الاضطرابات المناعية والالتهابات الجرثومية والأمراض العصبية والالتهابات. (Russo, 2018)

و من بين هذه النباتات:

أ) *Lamiaceae*:

تشمل العديد من الأعشاب المستخدمة على نطاق واسع في الطهي مثل: المريمية، الاوريجانو، الفلفل، الزعتر و الريحان، (Roberta. C, Benvenuto. C, 2014)

ب) الزنجبيل والكرم:

هم أعضاء العائلة النباتية (*Zingib eraceae*) التي تستخدم كتوابل .

مستخلص الكركم، كركم لونجا هو أحد مضادات الأكسدة القوية التي توفر حماية فعالة ضد الأضرار التي تسببها الجذور الحرة. (Roberta. C, (Freeman et Carel, 2009) Benvenuto. C, 2014),

(ج) البقدونس:

ينتمي للعائلة الخيمية *Apiaceae* (رويحة وأمين، 1983)، يحتوي على خصائص مضادة للالتهاب ومضاد للأكسدة حيث يزيل المواد المؤكسدة الفوقية *Superoxide* والجذور الهيدروكسيلية الحرة (Fejes et al, 2000 & Campanella et al, 2003) تستخدم الأوراق الطازجة كمكمل غذائي يمكن أن يزيد من قدرة مضادات الأكسدة للبلازما في الجرذان (Hempel et al, 1999) (رويحة وأمين، 1983).

(د) أوراق الغار:

(1) عموميات:

ورق الغار (*Laurus nobilis*) (صورة رقم (1)) عبارة عن شجيرة دائمة الخضرة معمرة تنتمي إلى عائلة الغار (*Lauraceae*)، وقد تم استخدامه لـ 1000 عام، وهو عنصر أساسي في الطبخ وفي العديد من الممارسات التقليدية. (Parthasarathy et al, 2008)



شكل رقم (08) نبتة الغار (*Laurus nobilis*). (Patrakar et al, 2012)

يتراوح تعداد جنس *Laurus* بين 2400 و 2500 نوعًا، وتوجد أصنافها في منطقة جنوب البحر الأبيض المتوسط والمناطق شبه الاستوائية والمدارية في شرق آسيا وأمريكا الجنوبية والشمالية والبلقان وآسيا الصغرى، و يرجع التباين الكبير بين الأنواع إلى حد كبير إلى عدم اليقين في العدد الدقيق للأنواع بسبب التشكل ولون الزهرة وموائل النمو والأوراق والسيقان والتركيب الكيميائي، تم العثور على نوعان من الغار تقليديا: *L. nobilis* و *L. azorica*. (Saima Batool et al, 2020)



شكل رقم (09) : أوراق شجرة الغار

(2) التاريخ و الأصل:

من المحتمل أن يكون أصل ورق الغار هو جنوب آسيا، حيث بدأ انتشاره في آسيا الصغرى وجميع أنحاء العالم. (Saima Batool et al, 2020)

(3) الديموغرافيا و الموقع:

تزرع شجرة الغار في ظروف بيئية و مناخية مختلفة (Saima Batool et al, 2020)، موطنها الأصلي حوض البحر الأبيض المتوسط، ينمو *Laurus nobilis* في الأماكن الرطبة والمظللة، ولكن أيضاً في الحدائق، حيث يستخدم كتوابل (Iserin, 2001). حالياً يزرع النبات على نطاق واسع في العديد من البلدان للزينة وللإنتاج التجاري مثل تركيا والجزائر، فرنسا، اليونان والمغرب، أمريكا الوسطى وجنوب الولايات المتحدة. (Barla et al, 2007 ; Demir et al, 2004)، إضافة إلى الهند وباكستان وغيرها من دول جنوب شرق آسيا، بعض جزر المحيط الهادئ، أستراليا، حول ساحل البحر الأبيض المتوسط وجنوب أوروبا، اليونان، البرتغال، إسبانيا، بلجيكا، المكسيك وجزر الكناري. (Saima Batool et al , 2020)

الفصل الثاني

المواد و طرق العمل

I. المواد:

I.I. المواد النباتية:

تم اقتناء أوراق الغار الجافة من السوق المحلي للتوابل و النباتات الطبية في قسنطينة- الجزائر، يتم سحق الأوراق جيدا الى مسحوق ناعم و تخزين لتحضير المستخلص المائي.



شكل رقم (10): أوراق الغار الجافة

1.1.I. الوصف النباتي: (Description botanique)

نبته الغار (*Laurus nobilis*) هي شجيرة عطرية متعددة الفروع يصل ارتفاعها الى 6-8 امتار و قطرها يصل الى 15-40 سم، مع لحاء ناعم و رقيق بني (Saima Batool et al, 2020) ، ذات زهور ثنائية (Dioque) (أزهار صغيرة مذكرة و مؤنثة على أقدام منفصلة) صفراء، مجمعة من 4 مجموعات من الزهور الصغيرة لتشكل قبة كروية صغيرة. ثمارها عبارة عن توت بيضاوي صغير، يبلغ طوله 2 سم وعرضه 1 سم، ولونه أسود لامع عند النضج. (Iserin, 2001 ; Demir et al, 2004 ; Beloued, 2005)



شكل رقم (11): الشكل المورفولوجي لنبته الغار (*Laurus nobilis*)

(Beloued, 2005)

2.1.I. التصنيف: (Classification)

تم تصنيف *Laurus nobilis* وفقا لتصنيف (Patrakar et al, 2012) كما هو موضح في الجدول:

Royaume	<i>Plantea</i>
Division	<i>Magnolids</i>
Famille	<i>Lauraceae</i>
Genre	<i>Laurus</i>
Espèce	<i>Laurus nobilis</i>

جدول رقم (02): تصنيف *Laurus nobilis*

3.1.I. الأسماء الشائعة:

لقد عرفت أوراق الغار بمجموعة من الأسماء في مختلف الدول و البلدان منها تلك الشائعة (Saima Batool et al, 2020):

✓ اللغة العربية: ورق الغار (الرند).

✓ اللغة الفرنسية: Fleur de laurier.

✓ اللغة الإنجليزية: Bay leaf or Sweet bay.

✓ اللغة الألمانية: Lorber.

✓ اللغة اليونانية: Dafni.

✓ اللغة الهندية: Teej patta.

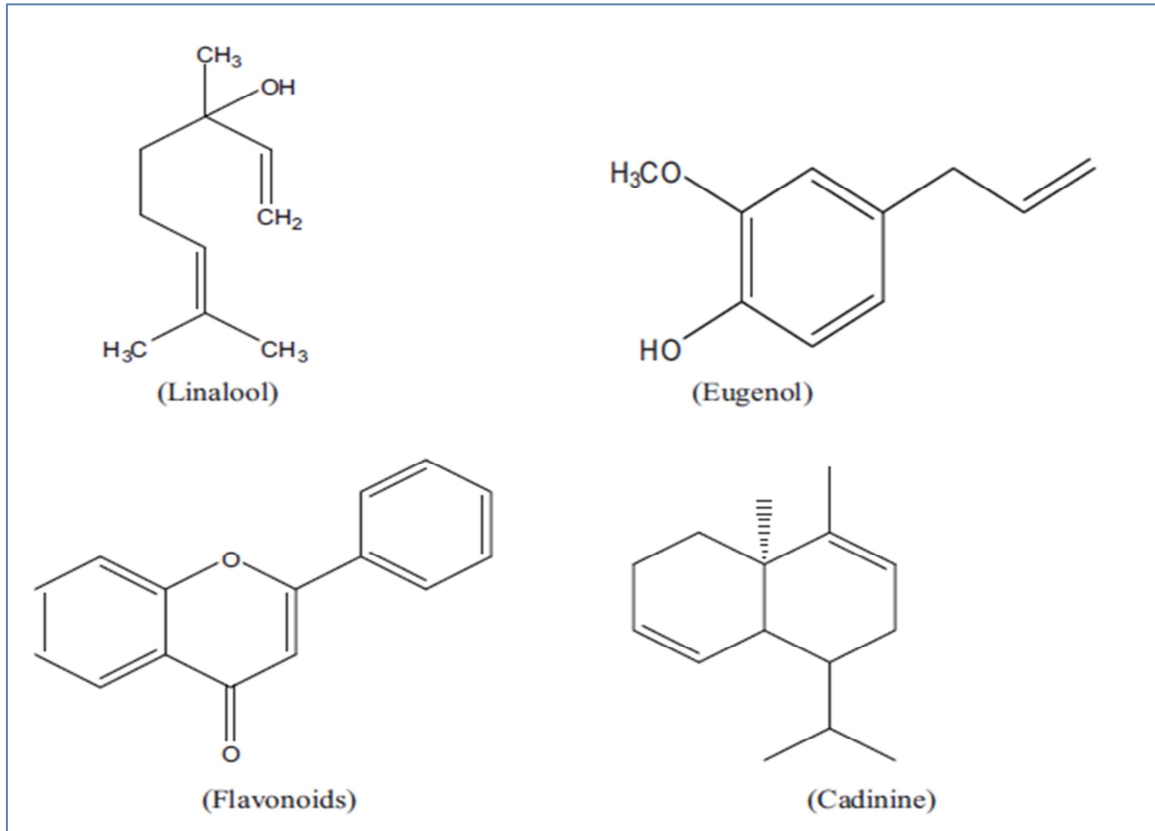
4.1.I. التركيب الكيميائي:

تمتلك أوراق الغار طعم حاد ومر، تتميز برائحة عطرية مختلفة ويرجع هذا الاختلاف إلى وجود الزيوت الأساسية في الأوراق والأجزاء الأخرى في النبات، وتحتوي أوراق الغار بالإضافة إلى الزيوت الأساسية على مختلف المركبات الكيميائية وهي كالتالي:

- العفص Tanins.
- الاوجينول Eugénol.
- حمض الستريك Acide Citrique .
- كربوهيدرات Carbohydrate.
- Alcaloïdes ،Stéroïdes ،Triterpénoïdes .

أهم هذه المركبات الكيميائية و المتمثلة في البوليفينول و الفلافونويد (Polyphénols، Flavonoïdes) لاحتواءها على مضادات الأكسدة التي تم اكتشافها في مستخلص أوراق الغار . (Saima Batool et al, 2020)

تحتوي أوراق الغار أيضا على كمية قليلة من الدهون بحيث يعرف على أنه مصدر جيد و رئيسي للفيتامينات مثل (Vit A و C) والعديد من المعادن، ويعتبر مادة غنية بالألياف الغذائية (Saima Batool et al, 2020).



شكل رقم (12): تركيب بعض المركبات النشطة الموجودة في ورق الغار.

(Saima Batool et al, 2020)

5.1.I. الاستعمالات:

تساهم العديد من الأعشاب والتوابل بشكل كبير في الصحة على الرغم من انخفاض استهلاكها، لأنها مليئة بمضادات الأكسدة وبعض المركبات المعدنية، بما فيها أوراق الغار فهي مليئة بمضادات الأكسدة و مصدر جيد للمعادن و الألياف الغذائية.

تُظف الأوراق وتجفف تحت الظل لاستخدامها كمادة منكهة في مجموعة متنوعة من مستحضرات الطهي، وخاصة في المطبخ الفرنسي، تُباع الأوراق العطرية تجارياً بورقة الغار والتوابل. (KK Chahal et al., 2017) يكمل نكهة الطعام، ويستخدم شاي الغار لعلاج آلام المعدة بشكل واضح حتى المخاط في الرئتين ونزلات البرد والتهاب الحلق، تستخدم أوراق

الغار كمادة لعلاج الروماتيزم والألم العصبي، بحيث تم استخدامه أيضا لعلاج الصداع عن طريق الاحتفاظ بورق الغار في فتحة الأنف لتخفيف هذا الألم.

تقليديا، تم استخدامه لعلاج مشاكل الجهاز الهضمي مثل ضعف الهضم وانتفاخ المعى ويستخدم كمدر للبول ولها العديد من التأثيرات المسكنة المفيدة. (Saima Batool et al, 2020)

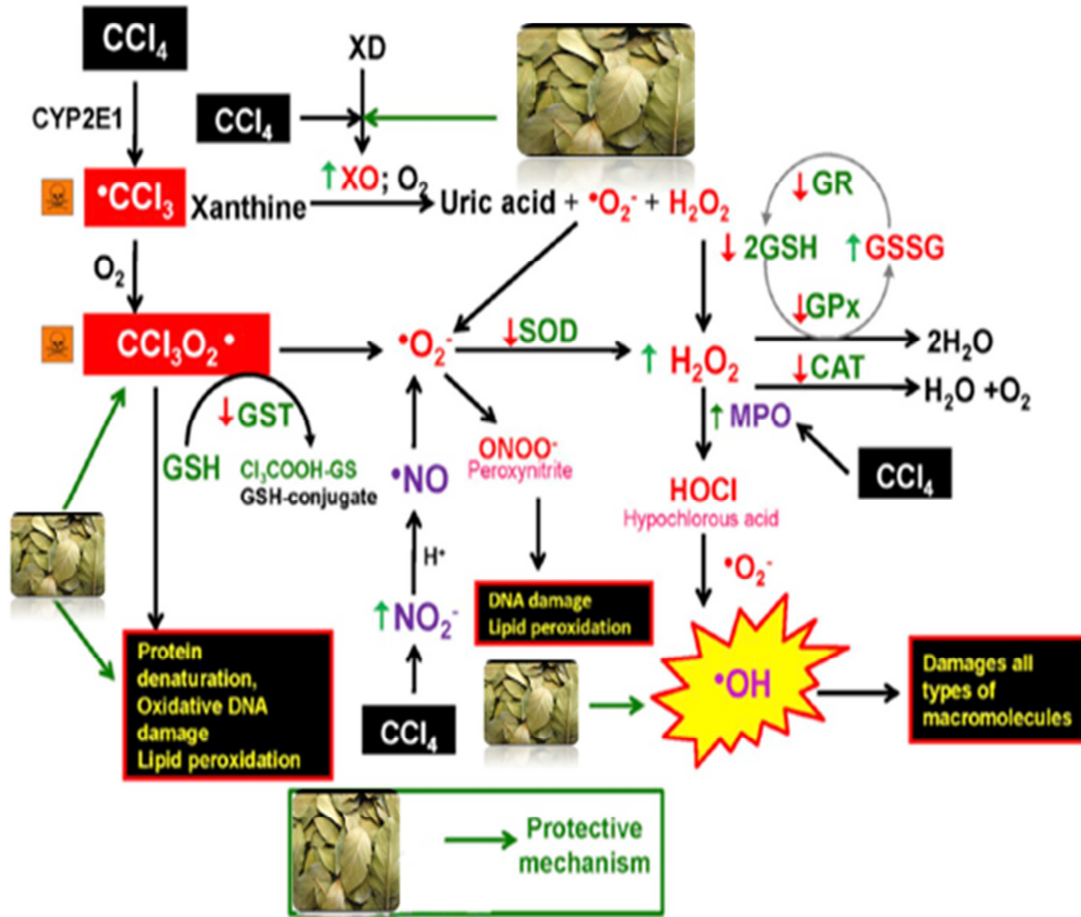
- الاستعمالات الصيدلانية:

- نشاط مضاد للتقرح (Activité Antiulcérogène)
- نشاط إلتئام الجروح (Activité de Cicatrisation) (Patrakar et al, 2012)
- مسكن ومضاد للالتهابات (Analgésique et anti-inflammatoire): (Saima Batool et al, 2020)
- مضاد للكولين : (Activité anticholinergique)
- نشاط طارد للحشرات: (Activité répulsive contre les insectes)
- نشاط مضادات الميكروبات: (Activité antimicrobienne) . (Patrakar et al, 2012) (Saima Batool et al, 2020)
- نشاط مضاد للفيروسات: مثل COVID19. (Valentina Roviello,2021)
- نشاط مضاد للأكسدة: (Activité antioxydante)

أظهرت مستخلصات الإيثانول من *L. nobilis* أنشطة قوية مضادة للأكسدة بحيث تم تحديد نشاط مضادات الأكسدة من خلال تقييم الجذور الحرة الناتجة عن المركبات الفينولية الموجودة في المستخلص، كما لوحظ نشاط قوي مضاد للأكسدة لأوراق الغار في مستحلب حمض اللينوليك بتركيز 20 و 40 و 60 مجم / مل (94.2%، 97.7%، 98.6% تثبيط بيروكسيد الدهون على التوالي). (Saima Batool et al, 2020)

تمت دراسة المستخلص المائي والإيثانولي المجفف من *Laurus nobilis* لخصائصهما المضادة للأوكسدة. (Patrakar et al, 2012) وقد ثبت أن كل من المستخلص المائي والجزء الغير القطبي لأوراق الغار يمتلكان نشاطا عاليا لمضادات الأوكسدة أولا بسبب احتوائه على البوليفينول والفلافونويد و ثانيا لمحتواه العالي من التربين Terpenes. (Roberta. C, Benvenuto. C, 2014)

6.1.I. آلية عمل أوراق الغار ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن CCl₄:



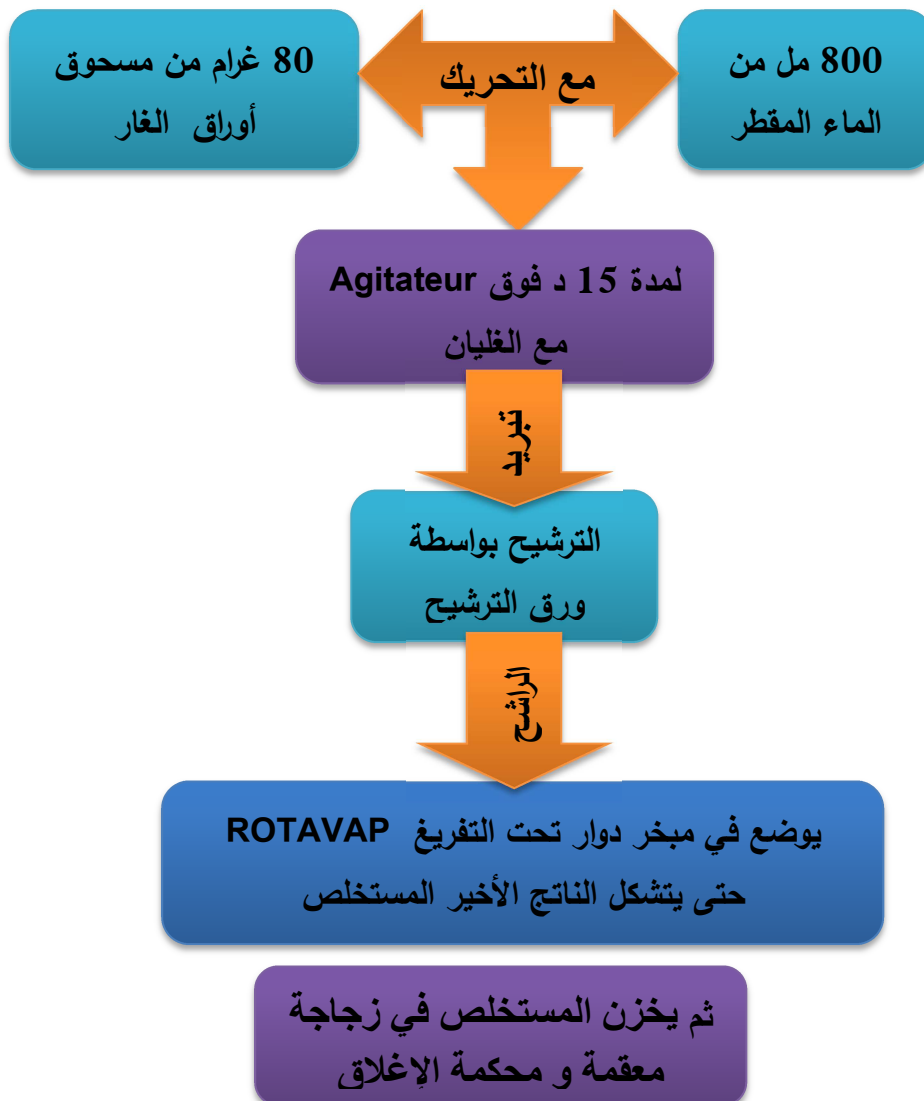
شكل رقم (13): مخطط يمثل دور أوراق الغار المضادة للاجهاد التأكسدي الناتج عن

(Noorah S et al, 2014) (Dejan Propovic et al, 2019) CCl₄

(Saima Batool et al, 2020) (KK.Chahal, 2017) (M.Makni, 2012) (بتصرف)

2.I. تحضير المستخلص المائي:

تم وضع 80 غ من مسحوق أوراق الغار في 800 مل من الماء المقطر مع التحريك بواسطة جهاز Agitateur لمدة 15د مع التسخين بعدها يتم تبريد الخليط ثم ترشيحه بواسطة ورق الترشيح، نأخذ الراشح إلى المبخر الدوار تحت التفريغ حتى يتشكل الناتج المستخلص المكون من رشاحة أوراق الغار ثم يحفظ في زجاجة مغلقة عند درجة الحرارة و الرطوبة (T=4°) في الثلاجة.



شكل رقم (14): مخطط يوضح خطوات تحضير المستخلص المائي لأوراق الغار

(Pacôme Serge Gouegoui. B et al, 2018)



شكل رقم (15): جهاز Rotavap

3.I. الحيوانات المخبرية:

1.3.I. الحيوان المستخدم و شروط الرعاية:

استخدمنا في دراستنا 20 أنثى من الجرذان البيضاء، من سلالة ألبينو *Albinos wester* تزن ما بين 130 - 210 غرام، تم الحصول عليها عن طريق التكاثر في منشأة حيوانية تابعة لجامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1، يتم إيواء الجرذان في 4 أقفاص بلاستيكية مغطاة بأغطية معدنية شبكية، وتفرش بنشارة الخشب حيث يتم تبديلها يوميا، كل قفص يحتوي على 5 جرذان مزودة بالماء و الغذاء، و يتم وزن الجرذان يوميا.



التزويد بالماء و الغذاء

5 جرذان أنثى داخل كل قفص

شكل رقم (16): جرذان بيضاء من سلالة ألبينو *Albinos*

2.3.I. معاملة الجرذان:

أ) تقسيم الجرذان: تم تقسيم الجرذان إلى 4 مجموعات (1 شاهدة و 3 معالجة بـ

CCl_4) كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول رقم (03): تقسيم الجرذان إلى مجموعات و طرق معاملتها مخبريا.

المجموعة 1: الشاهد T	المجموعة 2: C	المجموعة 3: V	المجموعة 4: E
- تتلقى يوميا 1 مل من NaCl (0.9%) عن طريق الفم، لمدة 8 أيام، في اليوم 9 يحقن في الصفاق 1 مل من NaCl (0.9%)	- تتلقى 1 مل من NaCl (0.9%) لمدة 8 أيام عن طريق الفم، في اليوم 9 يحقن في الصفاق بجرعة 3 مل/كغ من CCl_4 (50% زيت الزيتون) (Brai et al,2014)	- تتلقى 200 مغ/كغ من فيتامين هـ (Vit E) لمدة 8 أيام عن طريق الفم، في اليوم 9 يحقن في الصفاق بجرعة 3 مل/كغ من CCl_4 (50% زيت الزيتون) (Brai et al,2014)	- تتلقى 200 مغ/كغ من المستخلص عن طريق الفم لمدة 8 أيام، في اليوم 9 يحقن في الصفاق بجرعة 3 مل/كغ من CCl_4 (50% زيت الزيتون) (Brai et al,2014)

ب) أخذ عينات الدم:

يتم أخذ الدم عن طريق ثقب الوريد الحجابي الجببي للعين، و يوضع مباشرة في أنابيب

الهيبارين Héparines، يتم جمع الدم و استخدامه لفحص العوامل البيوكيميائية.



شكل رقم (17): أخذ الدم من الوريد في العين

ج) استرجاع الكلية و تحضير المستحلب الخلوي للكلية :

قتل الجرذان عن طريق الفصل العنقي ثم التشريح وعملية التروية عن طريق حقن NaCl في الوريد البابي الكبدي و استعادة الكليتين و شطفهما بمحلول الفسيولوجي NaCl 0,9%، ثم تتم إزالة الكبسولة الكلوية و اللب الأبيض من الكليتين.

1 - وضع 1 غ من الكلية و يضاف إليه 10 مل من 0,1 مولار من المحلول المنظم فوسفات Tris-EDTA في درجة حموضة 7,4، يجنس الخليط بواسطة المجنس الكهربائي، ثم يتم الطرد المركزي عند 5000 دورة في د لمدة 30 د عند 4 درجات مئوية، يتم استعادة الطافي و إعادته طرده مركزيا في نفس الشروط ، يؤخذ الطافي لاستخدامه في معايرة نشاط (CAT) (SOD).

2- وضع 1 غ من الكلية و يضاف إليه 3 مل من محلول KCl ذو التركيز 1,15 % و استخدامها لمعايرة (MDA).

4.I. الكواشف :

حمض الثيوباربيتوريك (TBA)، الجلوتاثيون (GSH)، Tris et EDTA، KH_2PO_4 , K_2HPO_4 ، حمض الخليك ثلاثي الكلور (TCA)، بيرو كسيد الهيدروجين H_2O_2 , KCl.

5.I. الأجهزة:

معدات المختبرات:

- جهاز الطرد المركزي Sigma 3K30
- جهاز ال pH متر Hanna
- جهاز المطياف الضوئي 7305 Jenway
- جهاز الحمام المائي
- جهاز السحق IKA-Labortechnik
- ميزان دقيق Ohaus
- ميزان غير دقيق KEERN
- خلاط كهربائي مزود بسخان IKA

II. الطرق:

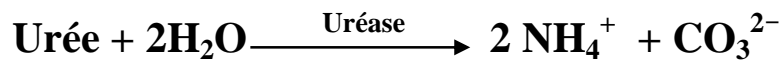
1.II. طرق تقدير المؤشرات البيوكيميائية:

تم إجراء معايرة المؤشرات البيوكيميائية وفقا لمختبر كوباس Cobas في مستشفى الكلى الدقي، قسنطينة، حسب المبادئ التجريبية التالية:

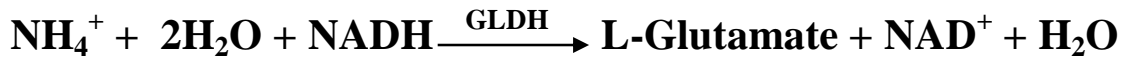
II.1.1.1 : Urée

المبدأ :

يعتمد الاختبار على استخدام Uréase و Glutamate déshydrogénase و تحت تأثير L'uréase، يتم تحليل اليوريا إلى كربونات و الأمونيا حسب التفاعل التالي:



- في تفاعل ثاني، يتفاعل 2Oxogutarate مع الأمونيا في وجود هيدروجين الجلوتامات (GLOH) و NADH لتكوين Glutamate.

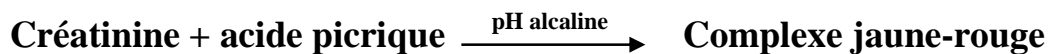


- تتناسب سرعة تناقص NADH طرديا مع تركيز اليوريا في العينة ويتم قياسه ضوئيا.

II.2.1.1 : Créat

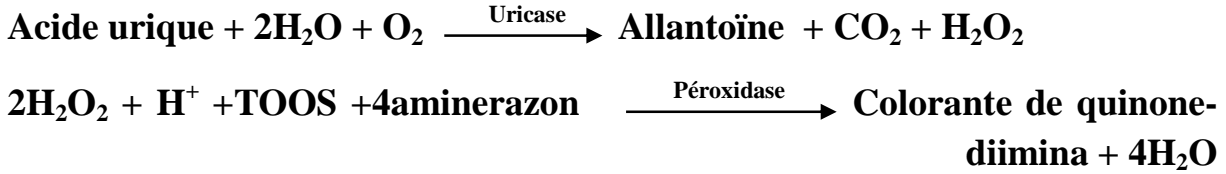
المبدأ:

يعتمد هذا الاختبار الحركي على طريقة جات Jatte، حيث يشكل الكرياتينين مركبا أصفرا محمرا مع الباربات Perate، يتناسب معدل تكوين الصبغة مع تركيز الكرياتينين في العينة. كما يعتمد الاختبار على تحديد الهدف لتقليل تداخل البيروبين Bierubine، لتصحيح التفاعلات غير المحددة للكروموجينات غير الكرياتينية في المصل و البلازما مثل البروتينات.



3.1.II :Acide urique

يعتمد هو الآخر على الاختبار اللوني الإنزيمي، حيث تقوم إنزيم Uricase على تقسيم حمض اليوريك إلى Allantoïne و بيرو كسيد الهيدروجين.



تتناسب الكثافة اللونية لتكوين الكوينون-دومينا بشكل مباشر مع تركيز حمض البوليك ويتم تحديدها عن طريق زيادة في الامتصاصية.

2.II. طرق معايرة مؤشرات الإجهاد التأكسدي:

1.2.II. معايرة نشاط GSH:

المبدأ:

تم اجراء فحص الجلوتاثيون وفقا لطريقة (Beutler et al., 1963)، يعتمد هذا المبدأ أيضا على تفاعل اكسدة GSH بواسطة حمض 5,5 dithio-bis-2 nitrobenzoique (DTNB) و تحرير حمض thionitrobenzoic (TNB) عند pH=8-9

الطريقة:

تم أخذ 0,5 مل من حجم العينة و من محلول TCA ثم تحريكه من 10 إلى 15 د ثم الطرد المركزي 2000 دورة /دقيقة لمدة 5 د ، بعد ذلك تم أخذ 0,1 مل من الطافي وإضافة 1,7 مل من PBS (pH=8) و DTNB ثم تركه لمدة 5 د في درجة حرارة الغرفة و في الأخير قراءة DO عند 412 نانومتر.

II.2.2. معايرة نشاط CAT :

المبدأ:

هي إنزيمات تهدم H_2O_2 إلى ماء و أكسجين بكفاءة عالية، يتم تحديد CAT وفقا لطريقة (Aedi.H, 1984)

الطريقة:

وضع حجم من المستحلب الخلوي في Cuvette و إضافة H_2O_2 ثم قراءة الـ (DO) في 1 د و 3 د عند 240 نانو متر. (Aedi.H, 1984)

II.3.2. معايرة نشاط SOD:

المبدأ:

يتم تحديد SOD وفقا لطريقة (Marklund et al 1974)

الطريقة:

وضع حجم من المستحلب الخلوي تم إضافة بترتيب HCl tris و Pyrogallol ثم قراءة الـ (DO) في 1 د و 3 عند 420 نانو متر. (Marklund et al 1974)

II.4.2. تقدير تركيز MDA:

المبدأ:

هو دلالة على بيروكسيد الدهون، و يتم تحديد MDA وفقا لطريقة (Ohkahawa et al) (1979)

الطريقة:

وضع 0,5 مل من المستحلب الخلوي ثم إضافة 0,5 من 0,25% TCA و 1 مل من 0.67 TBA %، ثم يسخن الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 15 د، يبرد ثم يضاف إليه 4 مل من n- بوتانول، ثم الطرد المركزي للخليط لمدة 15 د عند 3000 دورة/ د، يتم تحديد الكثافة الضوئية (DO) على المادة الطافية بمقياس 520 نانو متر.

III. التحليل الاحصائي

كل قيمة تمثل المعدل (+ ، -) الانحراف المعياري، n=5 جردان ، مقارنة المعدلات بين الأربعة مجموعات بواسطة اختبار ANOVA ويكمل باختبار TUKEY و يتم إجراء هذا التحليل باستعمال برنامج IBM SPSS الإصدار 20.

- (p>0.05) تأثير غير مهم (ns) effet non significatif .
- (p=0.05) * effet significatif .
- (p=0.01) ** effet hautement significatif .
- (p=0.001) *** effet très hautement significatif .

IV. الدراسة النسيجية:

تم تقطيع الكلية إلى قطع صغيرة ثم وضعت في فورمول 10% عند pH=7,4 حفظت للفحص النسيجي.

القطع المأخوذة من الكلية (Les biopsies) تم دمجها في Parafine و في الأخير تمت عملية التلوين.

تم إجراء هذه الدراسة من طرف Melle Aouati Lina بمخبر التحليل الطبي في علم الأنسجة وعلم الخلايا المرضية .

V. النتائج:

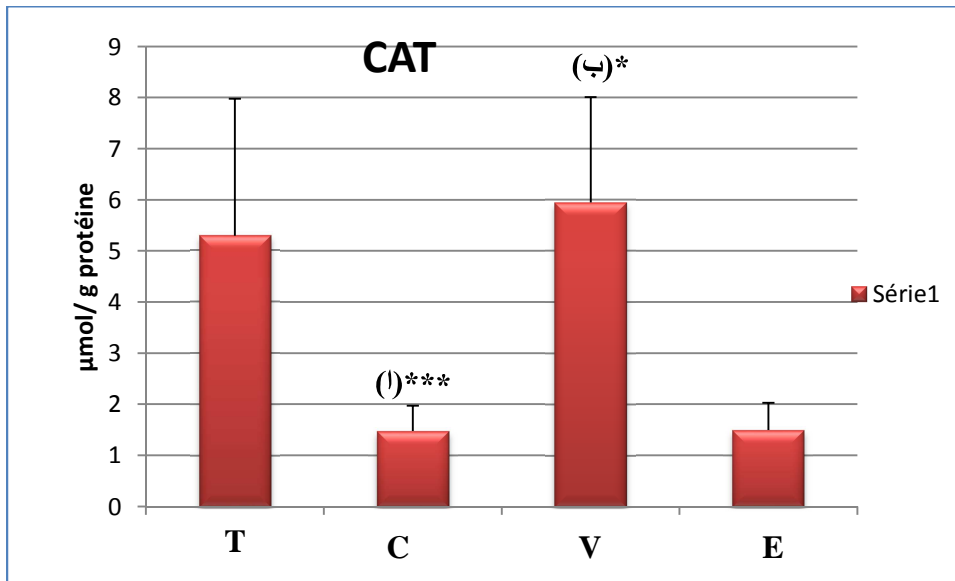
1.V. تأثير المستخلص المائي لأوراق الغار على مؤشرات الإجهاد التأكسدي في

المستحلب الخلوي:

النتائج المتحصل عليها في دراستنا التي تهدف لمعرفة و دراسة الفعل الوقائي للمستخلص المائي لأوراق الغار بجرعة (200 مغ/كغ) و سمية CCl_4 بجرعة (3 مل/كغ) و هذا لمدة 9 أيام.

- المقارنة بالنسبة للمجموعة الشاهدة = (أ)
- المقارنة بالنسبة للمجموعة المعاملة بـ CCl_4 = (ب)

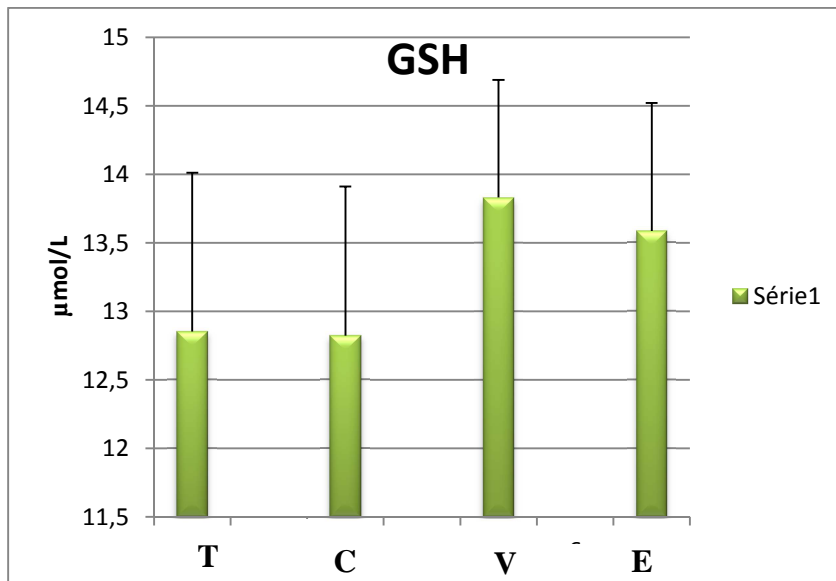
(أ) CAT:



شكل رقم (18): تمثيل بياني لنشاط CAT في المستحلب الخلوي للجرذان

- أظهرت النتائج في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ) انخفاضا كبيرا جدا (très hautement significative) في مستوى الـ CAT بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (أ).
- أظهرت نتائج المجموعة المعاملة بالفيتامين E (200 مغ/كغ) ارتفاعا كبيرا جدا ملحوظ (significant) في مستوى CAT مقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 1,5 مل/كغ) (ب).
- بالمقابل هناك ارتفاع في مستوى الـ CAT في المجموعة المعاملة بالفيتامين E (200 مغ/كغ) مقارنة بالمجموعة الشاهدة (200 مغ/كغ).

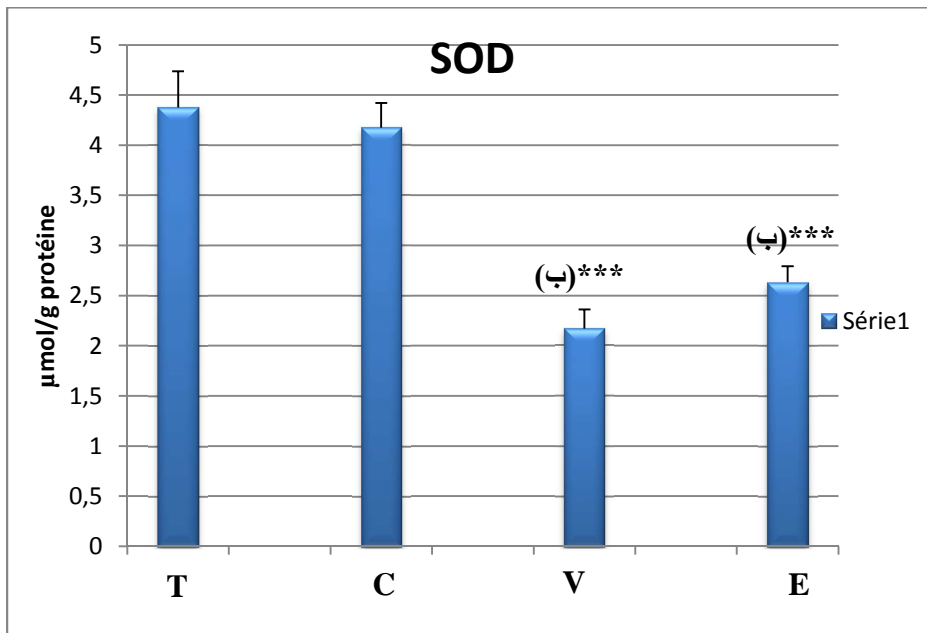
ب) GSH:



شكل رقم (19): تمثيل بياني لنشاط GSH في المستحلب الخلوي للجرذان

- أظهرت النتائج في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ) انخفاض طفيف في مستوى GSH بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.
- بينما لوحظ في المجموعتين المعاملة بمستخلص أوراق الغار (200 مغ/كغ) و الفيتامين E (200 مغ/كغ) تحسن و ارتفاع في مستوى GSH بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 1,5 مل/كغ)
- أظهر المستخلص المائي لأوراق الغار نتائج أفضل من تلك المسجلة في المجموعة الشاهدة.

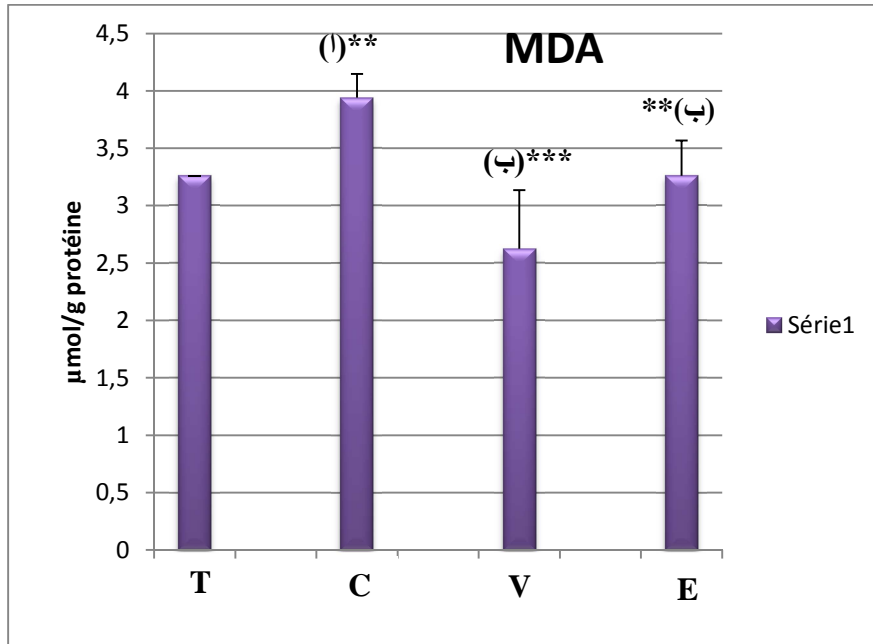
ج) SOD:



شكل رقم (20): تمثيل بياني لنشاط SOD في المستحلب الخلوي للجرذان

- أظهرت النتائج في مجموعة الجرذان المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ) انخفاض في مستوى SOD بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.

(د) MDA:

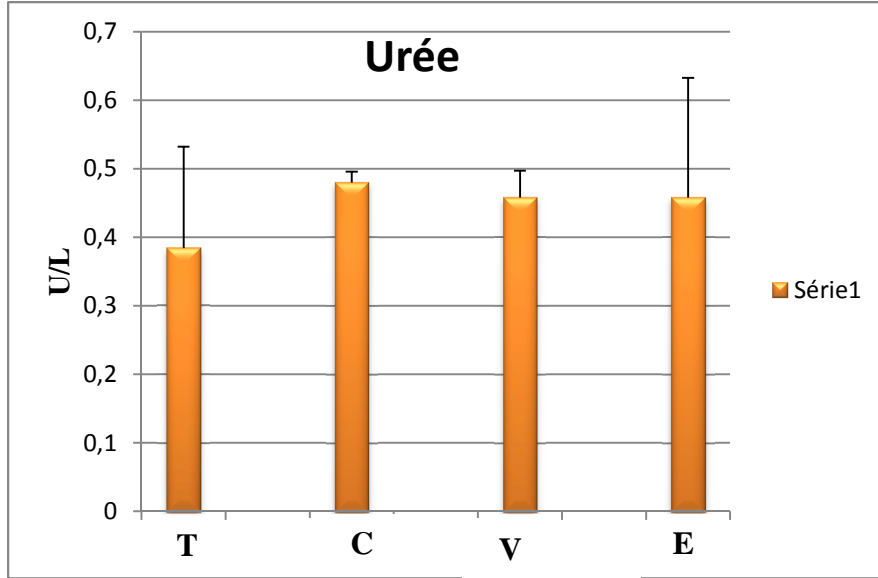


شكل رقم (21): تمثيل بياني لنشاط MDA في المستحلب الخلوي للجرذان

- أظهرت النتائج ارتفاعا كبيرا (hautement significative) في مستوى MDA عند المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3مل/كغ) بالمقارنة بالمجموعة الشاهدة (أ).
- أظهرت النتائج انخفاضا كبيرا جدا (très hautement significative)، وانخفاضا كبيرا (hautement significative) في مستوى MDA عند كل من المجموعتين المعالجة بالفيتامين E (200 مغ/كغ) و المستخلص (200 مغ/كغ) بالترتيب بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3مل/كغ).
- أظهرت النتائج تحسن و تساوي في مستوى MDA بين كل من المجموعة المعاملة بالمستخلص (200 مغ/كغ) و المجموعة الشاهدة.

2.V. تأثير المستخلص المائي لأوراق الغار على المؤشرات البيوكيميائية في المصل:

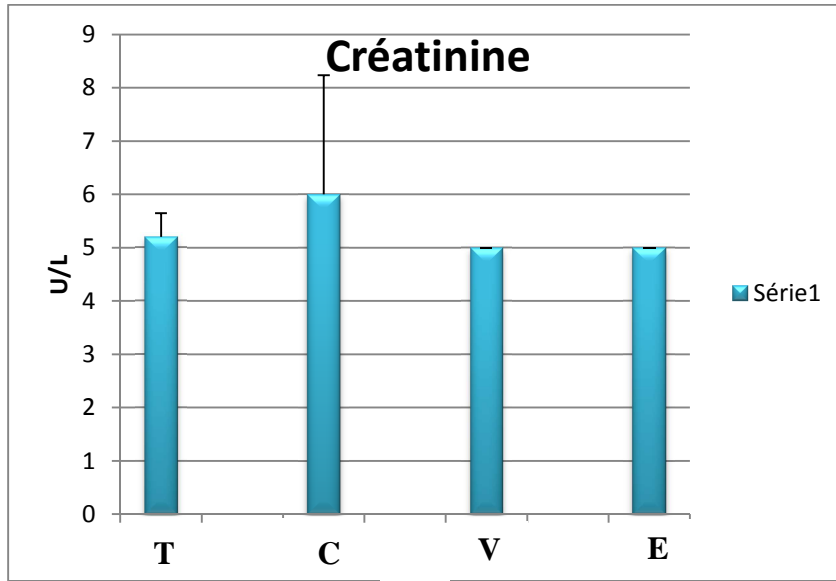
أ) Urée:



شكل رقم (22): تمثيل بياني لتغيرات مستويات اليوريا في مصل الجرذان

- أظهرت النتائج ارتفاع في مستوى اليوريا عند المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3مل/كغ) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.
- بينما أظهرت النتائج انخفاض في مستوى اليوريا بالنسبة للمجموعتين المعاملة بمستخلص أوراق الغار (200 مغ/كغ) و الفيتامين E (200 مغ/كغ) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3مل/كغ).

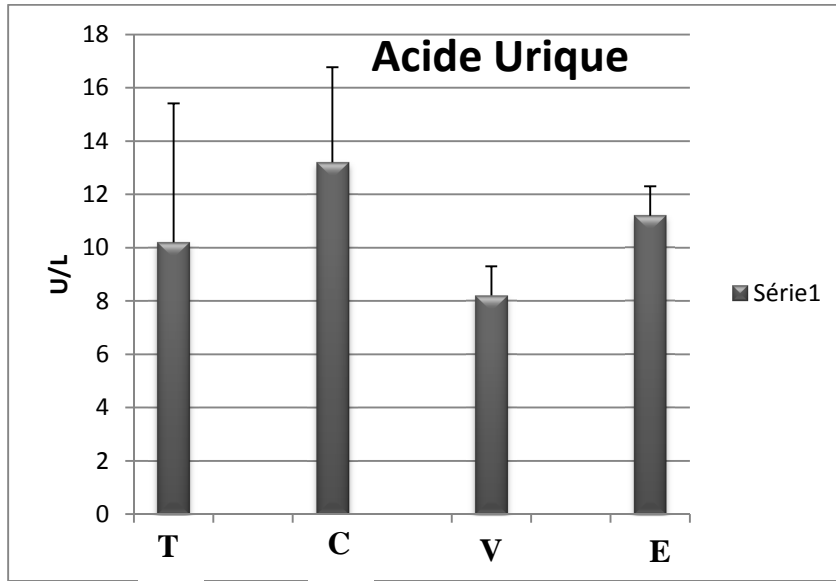
ب) Créat



شكل رقم (23): تمثيل بياني لتغير مستويات الكرياتينين في مصلى الجرذان

- أظهرت النتائج ارتفاع في مستوى Créat عند المجموعة المعالجة بـ CCl_4 (جرعة 3مل/كغ) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.
- بينما أظهرت النتائج انخفاض في مستوى Créat في كل من المجموعتين المعاملة بمستخلص أوراق الغار (200 مغ/كغ) و الفيتامين E (200 مغ/كغ) بالمقارنة مع المجموعة المعالجة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ)
- بينما بالنسبة لمستوى Créat في كل من المجموعتين المعاملة بالمستخلص (200 مغ/كغ) و الفيتامين E (200 مغ/كغ) فإنها تقريبا متساوية مع مستواه في المجموعة الشاهدة.

ج) A.U:

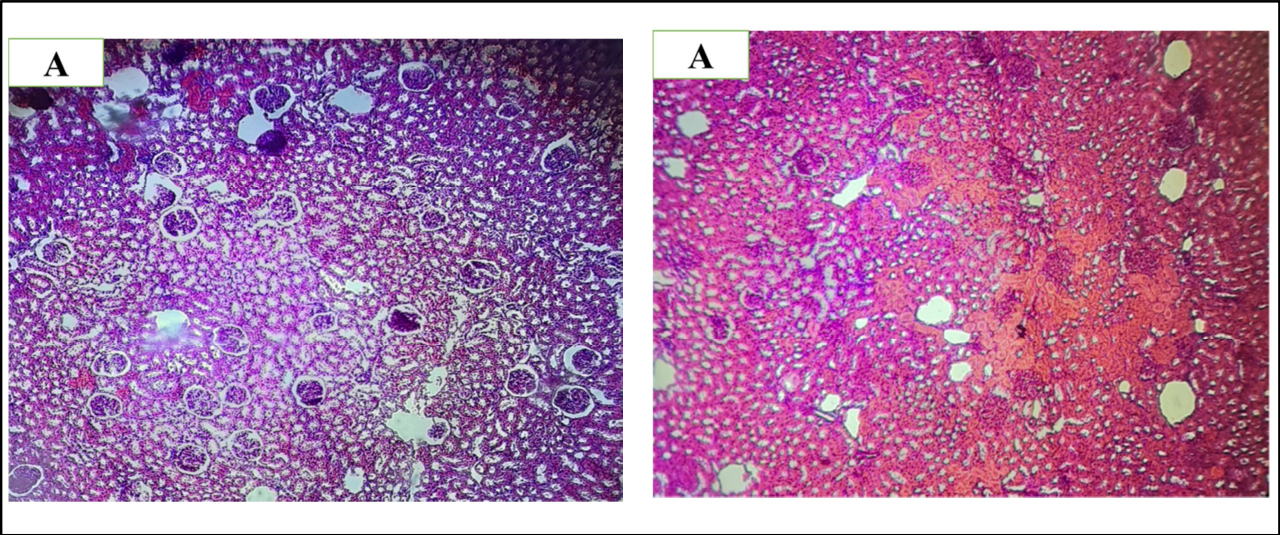


شكل رقم (24): تمثيل بياني لتغير مستويات حمض اليوريك في مصّل الجرذان

- أظهرت النتائج ارتفاع في مستوى AU في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.
- بينما نتائج المجموعتين المعاملة بمستخلص أوراق الغار (200 مغ/كغ) و الفيتامين E (200 مغ/كغ) أظهرت انخفاض في مستوى AU بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (جرعة 3 مل/كغ).

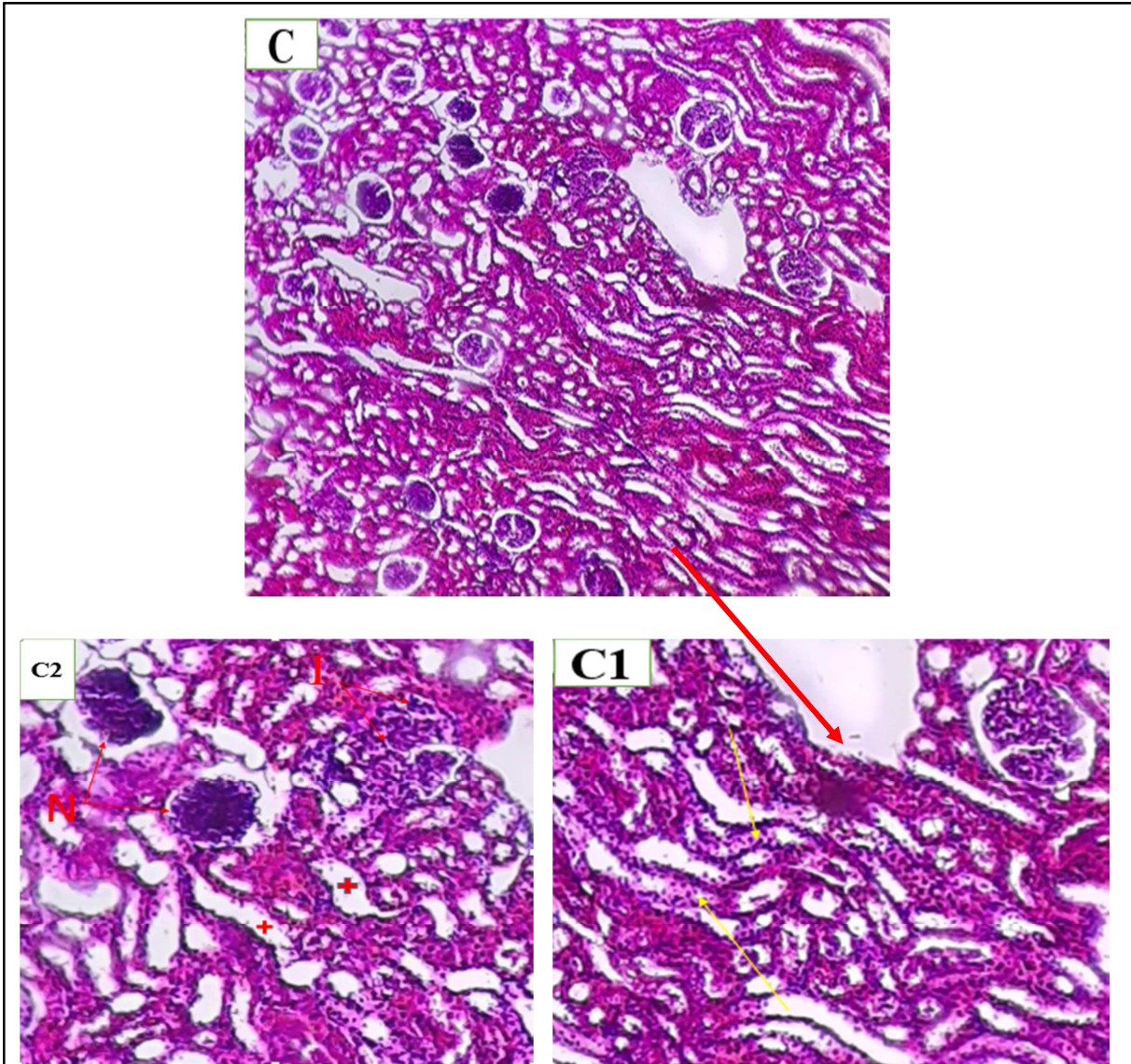
3.V. الملاحظات المجهرية:

1- أظهر الفحص المجهرى للنسيج الكلوي لمنطقة القشرة في المجموعة الشاهدة السليمة التركيب الطبيعي للكبيبات الكلوية والأنبيبات الكلوية التي تظهر مبطنة بخلايا عمودية أو مكعبة طبيعية وتبطن الكبيبة بخلايا حرشفية بسيطة كما هو موضح في الصورة (08).



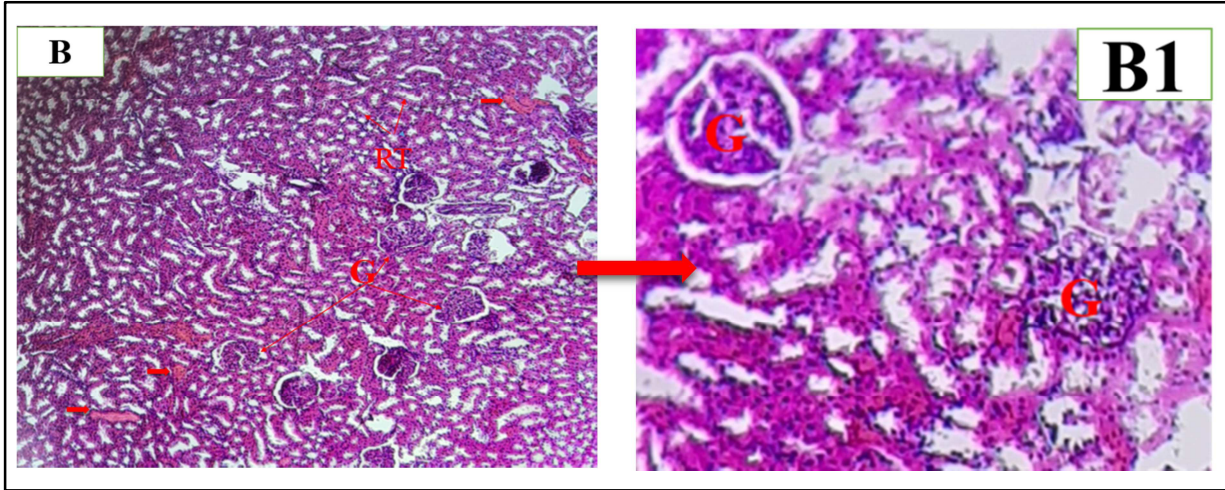
شكل رقم (25): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة الشاهدة السليمة حيث يلاحظ كبيبات طبيعية مع وجود نبيبات كلوية طبيعية تكبير 40X

2- أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلى في المجموعة المعاملة بـ رابع كلوريد الكربون (CCL_4) بجرعة (3مل/كغ) من وزن الجسم وجود تغيرات نسيجية واضحة في منطقة القشرة حيث يلاحظ وجود احتقان مع نزيف دموي شديد في النسيج الكلوي مع توسع في تجويف النبيبات الكلوية و انكماش و انكماش للكبيبات الكلوية و تنكس لبعض الخلايا المبطنة للأنيبيبات الكلوية وارتشاح وغزو للخلايا الالتهابية كما موضح في الصورة (09).



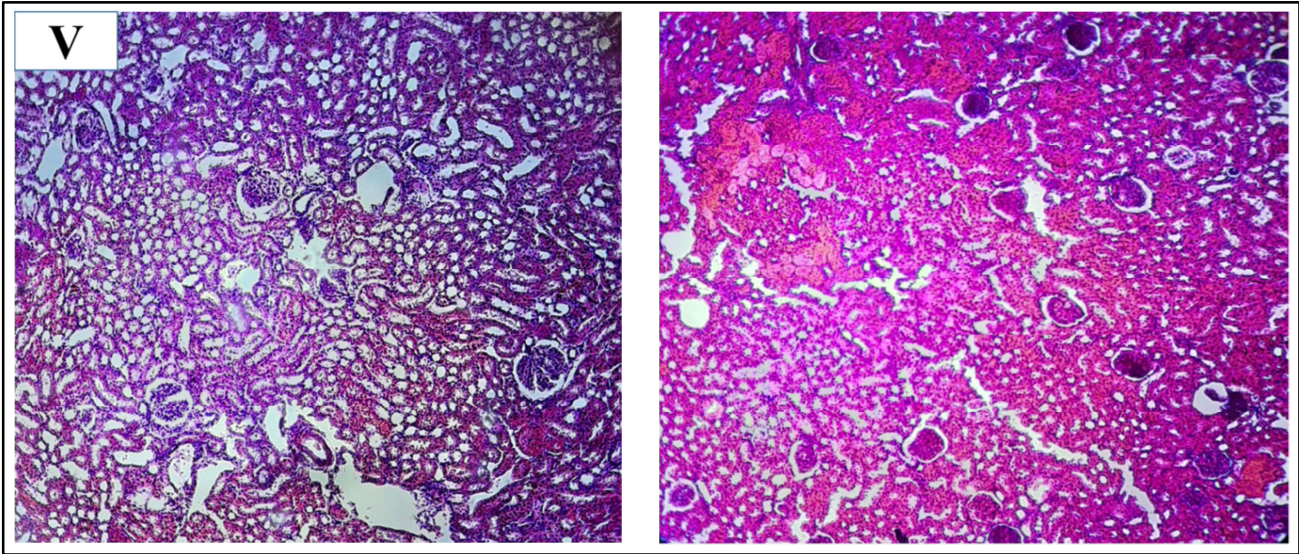
شكل رقم (26): توضح مقاطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون بجرعة (3مل/كغ) حيث يلاحظ حدوث نزيف في النسيج الكلوي (← C1)، غزو و ارتشاح للخلايا الالتهابية I و توسع و انحلال للأنيبيبات الكلوية (+)، ضمور و انكماش واضح في الكبيبات الكلوية N في المقطع C2 تكبير 40X.

3- كما أوضح الفحص المجهرى للمقاطع النسيجية لكلية المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق الغار و رابع كلوريد الكربون معا وجود تحسن واضح في النسيج الكلوي حيث لوحظ وجود كبيبات طبيعية واتضحت سلامة الأنبيبات الكلوية مع وجود نزيف بسيط كما هو موضح في الصورة (10).



شكل رقم (27): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لورق الغار و CCl_4 حيث يلاحظ تحسن نسيجي في الكبيبات G (B1) وكذلك النيبات الكلوية RT مع وجود نزيف بسيط تكبير 40X.

4- أما بالنسبة للمجموعة المعاملة بالفيتامين هـ و رابع كلوريد الكربون معا فقد أوضح الفحص المجهرى للمقاطع النسيجية للكلية تحسن واضح جدا في النسيج الكلوي حيث لوحظ فيها وجود كبيبات و أنبيبات الكلوية طبيعية كما هو موضح في الصورة (11).



شكل رقم (28): توضح مقطع في قشرة الكلية في المجموعة المعاملة بالفيتامين هـ و CCl_4 حيث يلاحظ نسيج كلوي يشبه نسيج المجموعة الشاهدة السليمة.

VI. المناقشة:

تعتبر الكلية عضو إخراج رئيسي في الجسم إذ أنها تعمل على التخلص من الفضلات الأيضية (Delmar, R, 1997) أي تقوم بإزالة مختلف المنتجات النهائية الشارة لعملية الاستقلاب (حكمت عبد الكريم فريحات، 2007)، مما يجعلها عضو مستهدف للتأثيرات السامة التي تسببها العديد من المواد الكيميائية و الفيزيائية التي تعمل على حث السمية الكلوية بعدة آليات. (M.T. Valentorice, 2014)، (G.O.R.A.Wkid et al, 2014).

في أغلب الأحيان تكون هذه المواد عبارة عن أدوية، ملوثات بيئية، مبيدات حشرية أهمها المواد الكيميائية مثل CCl_4 . (Ying Yong et al, 2014).

CCl_4 مادة كيميائية مصنعة و شفافة، لا توجد في البيئة بشكل طبيعي (M.Whlenbery et al, 2014)، استخدم في العديد من المجالات حتى تم التعرف على إمكاناته كمادة سامة للكبد و الكلى. (G.O.Rankin. M.A.Valentovic, 2014).

حيث يمكن تفسير الآلية المسببة للضرر بواسطة CCl_4 في الأنسجة على أنها تلف مؤكسد ناتج عن أكسدة الدهون بسبب زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية و هو ما يعرف بالإجهاد التأكسدي (Velid unsal et al, 2021)، حيث يؤدي إلى تلف الخلايا، نكرزة، أكسدة ليبيدية و العديد من الأمراض الكلوية لكونها أكثر عرضة للتلف الناتج عن "ROS" لوفرة الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة في تكوين الدهون الكلوية (Das et al, 2008) لكن الجسم يستخدم نظامه المضاد للأكسدة للحماية من هذا الضرر التأكسدي و الذي يحتوي على مضادات الأكسدة الأنزيمية SOD، CAT، GPX (Gagné.F, 2014) و مضادات الأكسدة غير الإنزيمية: GSH، فيتامينات، Polyphénoles و Flavonoides (Gabriele pizzino et al, 2017) هذه الأخيرة تتواجد في النباتات من بينها : البقدونس، الزنجبيل الكركم، *Lamiaceae*، أوراق الغار.

أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على أوراق الغار *Laurus nobilis* بأنها تحتوي على العديد من النشاطات، أهمها نشاط مضاد للأكسدة (Saima Batool et al, 2010) و قد ثبت أن المستخلص المائي لأوراق الغار يمتلك نشاط عالي من مضادات الأكسدة لاحتوائها على البوليفينول و الفلافونويد. (Roberta. C, Benvenuto. C, 2014)

أظهرت نتائج دراستنا أنه بعد معاملة الجرذان باستخدام رابع كلوريد الكربون CCl_4 بجرعة (3مل/كغ) أدى إلى زيادة في مستوى كل من اليوريا و الكرياتينين و حمض اليوريك في البلازما و التي تعد من علامات و مؤشرات القصور الكلوي بمعنى أن CCl_4 أدى إلى حدوث سمية كلوية.

و هذا ما يتوافق مع نتائج كل من Khaled و Azab Elsayed Azab et al, 2019 و Bellassoued et al, 2018.

الكرياتينين و اليوريا هما المنتج النهائي النيتروجيني لعملية التمثيل الغذائي في الدم و يتم توزيعهما في جميع أنحاء الجسم و تتم إزالتها عادة من الدم عن طريق الكلى (Mohammed M.Safhi, 2018)، أما حمض اليوريك فهو حمض ضعيف يرتبط بشدة بالتغيرات المرضية الكلوية و يتم إفرازه و التخلص منه عن طريق الكلى. (Hassam Izzedine, 2011)

يدل ارتفاع مستويات اليوريا و الكرياتينين و حمض اليوريك على ضعف وظائف الكلية فهي تعتبر مقاييس و مؤشرات لصحة أو تلف الكلية و بالتالي ارتفاع في تركيز هذه المؤشرات في المصل يدل على الإصابة الكلوية (J.A Olajuju et al, 2009) ، (Oztturk et al, 2003)

كما يدل ارتفاع مستوى الكرياتينين إلى تخرب النيرونات مما يؤدي إلى نقصان عددها و بالتالي انخفاض معدل الترشيح الكبيبي و الإفراز الكلوي لجميع المنتجات السامة (Khan,

(et al, 2009) و هذا ما يتوافق مع التقارير التي تؤكد أن مستوى الكرياتينين في الدم يرتفع فقط في حالة تلف نصف نرون الكلية على الأقل. (Khaled Bellassoued et al, 2018)

أما بالنسبة للمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لورق الغار (E) و Vit E فقد أظهرت نتائج متماثلة والتي تتمثل في حدوث انخفاض في مستوى كل من اليوريا (0,458µg/L) و الكرياتينين (5µg/L) وبالنسبة لحمض اليوريك فهي على التوالي (11,2µg/L)، (8.2 µg/L) وذلك مقارنة بالمجموعة (C) المسممة بـ CCl₄، اليوريا (0,48µg/L)، الكرياتينين 6µg/L، حمض اليوريك (13,2µg/L).

من خلال دراستنا فإن هذه النتائج تشير إلى أن إعطاء المستخلص المائي لأوراق الغار عبر الطريق الفموي بجرعة توفر وقاية معتبرة و تحافظ على السلامة الوظيفية للكلى.

أثبتت العديد من الدراسات البحثية، منها دراسة Shawkat Ahmed Ganie, 2011 أن CCl₄ هو المصدر الرئيسي لتوليد الجذور الحرة في العديد من الأنسجة.

مثل الكبد و الكلية فالجذور الحرة الأكثر شيوعا التي يسببها CCl₄ هي جذور CCl₃ و جذور ثلاثي كلوروميثيل بيروكسيد CCl₃O₂ (Dejan Popovic et al, 2019)، و تمتلك هذه الجذور القدرة على الارتباط بالجزيئات الكبيرة منها البروتينات و الدهون و إزالة الـ H من الأحماض الدهنية غير المشبعة وبالتالي بداية تفاعل متسلسل لبيروكسيد الدهون و تلف في الحمض النووي الذي يؤدي إلى تلف مرفولوجي و وظيفي لأغشية الخلية و العضيات (Dejan Popovic ; Azab Elsayed et al, 2009) و بالتالي موت الخلايا. (Mohammed M.Safhi, 2018)

بيروكسيد الدهون هو أحد المؤشرات الهامة للإجهاد التأكسدي و المنتج النهائي لأكسدة الدهون في النيرون (Muhammed Rachid Khan, Hina Zehra, 2013)، يعد الـ MDA منتج داخلي لبيروكسيد الدهون و يعتبر أهم مؤشر يدل على حدوث الأكسدة الليبيدية

(Peroxydation lipidique)، حيث أظهرت نتائج دراستنا ارتفاع في مستوى الـ MDA (3,94 $\mu\text{mol/g}$ proteine) عند المجموعة (C) المعاملة بـ CCl_4 و هذا كما ورد في نتائج دراسة Showkat Ahmed Ganie et al, 2011 و Muhhamed Rachid Khan, 2014 .

أظهرت النتائج أن المعاملة بالمستخلص المائي لورق الغار و الـ VitE تناقص كبير في مستوى الـ MDA حيث بلغت على التوالي (3,26 $\mu\text{mol/g}$ proteine) و (2,624 $\mu\text{mol/g}$ proteine) و هذا ما يتوافق مع نتائج دراسة Showkat Ahmed Ganie et al, 2011 .

يعود هذا التناقص في مستوى الـ MDA إلى الخصائص المضادة للأكسدة في ورق الغار التي تقوم بإزالة الجذور الحرة و بالتالي تمنع بيروكسيد الدهون و هذا لاحتواء ورق الغار على المركبات الفينولية مثل البوليفينول و الفلافونويد التي تعرف بتأثيرها الوقائي كونها تعتبر من مضادات الأكسدة التي تحمي مكونات الخلية من الضرر التأكسدي (Rakesh Shoma, 2014) تعرف أيضا الفلافونويد بمضادات الأكسدة القوية التي يمكن أن تخفف من الإجهاد التأكسدي نظرا لتأثيرها المثبط لإنتاج الجذور الحرة و النشاط الكاسح لأنواع الجذور الأوكسجينية الحرة "ROS" و النيتروجينية "RNS" (Soheila J.Maleki et al, 2019) بشكل عام، يتم تعطيل مضادات الأكسدة مثل GSH، CAT، SOD بسهولة عن طريق بيروكسيدات الدهون أو ROS، مما يؤدي إلى انخفاض في أنشطتها كما ورد في نتائج دراسة Rakni, 2012 .

GSH هو أحد مضادات الأكسدة الهامة التي تظهر دورا مهما في منع تلف المكونات الخلوية بسبب الجذور الحرة و البيروكسيدات. (A.Bensakhria, 2018)، (Esra Birben et al, 2012)، (Mohammed.M.Safhi, 2018) كما أنه عامل مساعد بلجلوتاثيون S-ترانسفيراز و هو إنزيم في المرحلة 2 يمنح الحماية ضد المواد الكيميائية السامة عن طريق تكوين إتحاد GSH-électrophile. (Muhhamed Rachid Khan, 2013)

حيث أظهرت نتائج المجموعة المعاملة بـ CCl_4 بجرعة (3ml/kg) إنخفاض في مستوى GSH بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة وهذا ما تؤكدته دراسة Muhammed Rachid Khan, Hina Zehra, 2013 و Mohammed M.Safhi, 2018، كما لوحظ تغير و تحسن في مستوى الجلوتاثيون بعد العلاج بكل من المستخلص المائي لورق الغار و الفيتامين E.

كما أظهرت النتائج في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 بجرعة (3ml/kg) إنخفاض كبير جدا في مستوى الـ CAT (1,4742 $\mu\text{mol/g proteine}$) مقارنة بالمجموعة الشاهدة (5,2962 $\mu\text{mol/g proteine}$) حيث يعمل الـ CAT على تحليل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 إلى ماء و أكسجين وبالإضافة الى ذلك فقد أظهرت النتائج إنخفاض في مستوى الـ SOD في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 (4,17 $\mu\text{mol/g proteine}$) مقارنة بالمجموعة الشاهدة (4,37 $\mu\text{mol/g proteine}$) حيث يوفر الـ SOD الحماية من الأضرار الناتجة عن الجذور الحرة بتفكيك $O_2^{\bullet-}$ إلى O_2 و H_2O (Gagné.F, 2014)، قد يكون انخفاض نشاط الـ SOD في الكلية في الفئران المعالجة بـ CCl_4 يشير إلى زيادة بيروكسيد الدهون أو تعطيل الإنزيمات المضادة للأكسدة مما يؤدي إلى زيادة تراكم جذور $O_2^{\bullet-}$.

تظهر جميع النتائج أن إعطاء المستخلص المائي لأوراق الغار عبر الطريق الفموي تأثيرات وقائية للكلية في الجرذان المعالجة بالـ CCl_4 و هذا ما تؤكدته الدراسة النسيجية.

فقد أظهرت النتائج مقارنة مع المجموعة الشاهدة السليمة حدوث تغيرات في مقاطع نسيج الكلية في المجموعة المعاملة بـ CCl_4 حيث يلاحظ وجود احتقان مع نزيف دموي، توسع في تجويف النبيبات الكلوية، ضمور و انكماش للكبيبات الكلوية، تنكس لبعض الخلايا المبطنة للأنبيبات الكلوية وارتشاح وغزو للخلايا الالتهابية وهذا كما ورد في نتائج دراسة كل من Dejan Popovic et al., 2019، Volcan Gelen et Emir Sengul., 2021، kalantari et al., 2017 و Jing _ ying et al., 2010.

بينما أظهرت نتائج الفحص المجهرى لنسيج الكلية في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لنبات *Laurus nobilis* و CCl_4 معا وجود تحسن واضح في النسيج الكلوي حيث لوحظ وجود كبيبات طبيعية واتضحت سلامة الأنبيبات الكلوية مع وجود نزيف بسيط و يُعزى التحسن الملحوظ الذي شهدته أنسجة الكلية إلى الدور الفعال لورق الغار *Laurus nobilis*.

الخاتمة

الخاتمة:

تعتبر الكلية عضو إخراج رئيسي للتخلص من الفضلات الأيضية من الجسم و المحافظة على توازن سوائل الجسم بالإضافة إلى إطراح الأجسام الغريبة السامة التي تستهدف عضوية الكائن الحي مثل المواد الكيميائية من بينها CCl_4 الذي استخدم في العديد من المجالات حتى تم التعرف على إمكاناته كمادة سامة للكبد و الكلية، يمكن أن يكون بمثابة سبب رئيسي لحدوث السمية الكلوية.

في الوقت الحاضر، حظي استخدام العلاجات العشبية في طب الأعشاب باهتمام كبير في البحوث الطبية الحيوية، و أصبح لا يقل أهمية عن العلاج الكيميائي، يأتي هذا الاهتمام من ناحية أن حقيقة النباتات الطبية تمثل مصدرا من المواد النشطة بيولوجيا و المركبات الطبيعية بالإضافة إلى أنها مصدر لغالبية مضادات الأكسدة الطبيعية.

أظهرت النتائج المتحصل عليها من خلال دراستنا بشكل واضح أن معاملة الجردان من نوع "Albinos Westor" بـ CCl_4 نتج عنه سمية كلوية و التي تظهر من خلال زيادة في مستويات الكرياتينين، حمض اليوريك، كما سجلنا انخفاض في نشاط النظام المضاد للأكسدة الإنزيمية (SOD، CAT، GSH) و زيادة في الأكسدة الدهنية في المجنس الكلوي "MDA"، بالإضافة إلى التغيرات النسيجية حيث تم الكشف عن النخر الأنبوبي و الكببي و القشري.

أدت المعالجة بالاستخلص المائي لأوراق الغار إلى حدوث تغيرات إيجابية ضد التسمم الكلوي الذي يسببه رابع كلوريد الكربون في التركيب النسيجي للكلى و المتغيرات الكيميوحيوية (A.Urique، Créa، Urée) من خلال تراجع إرتفاعها.

و منه يمكن استخدام المعالجة بمستخلص أوراق الغار لاحتوائه على مضادات الأكسدة بشكل فعال للتخفيف من التأثيرات السامة للكلية التي تسببها المواد الكيميائية المختلفة مثل

CCl₄ و التي من الياتها السامة الاجهاد التاكسدي ، حيث يظهر تأثير هذه النبتة بوضوح من خلال نتائجنا و دراستنا النسيجية.

الآفاق البحثية:

تفتح هذه الدراسة مجال واسع للبحث بعمق حول نبات الغار *Laurus Nobilis* و ذلك من خلال البحث:

- عن الجزئيات والمركبات الفعالة.

-البحث في آليات عملها ضد السمية الكلوية.

ملخص:

تعتبر الكلية عضو إخراج رئيسي في الجسم بحيث تخلصه من الفضلات الأيضية مما يجعلها عضو مستهدف للتأثيرات السامة التي يسببها العديد من العوامل و المواد الفيزيائية و الكيميائية، ومن هذه المواد CCl_4 وهو مادة مصنعة مولد للسمية الكلوية، حسب آلية التحول إلى جذر CCl_3^{\bullet} الذي يعمل على توليد الجذور الحرة ROS عبر سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى الإجهاد التأكسدي.

لكن الجسم يستخدم نظامه المضاد للأكسدة للحماية من هذا الضرر التأكسدي، والذي يحتوي على مضادات الأكسدة الأنزيمية: SOD، CAT، Gpx و اللانزيمية GSH الفيتامينات، Polyphénols و flavonoïdes التي تعتبر مستقبلات نهائية للنباتات منها نبات الغار *Laurus nobilis*.

وقد استعمل في هذه الدراسة المستخلص المائي لأوراق الغار، بحيث أن المعاملة بهذا المستخلص أعطت نتائج ايجابية و تظهر في ارتفاع مستويات كل من SOD، CAT، GSH وانخفاض في مستويات Créat، A.U، Urée بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4 .

وهذه النتائج مشابهة للمجموعتين الشاهدة و المعاملة بـ Vit E، وهذا ما يبين أن للمستخلص المائي لنبات *Laurus nobilis* تأثير وقائي مضاد للأكسدة و التي أكدته الدراسة النسيجية.

الكلمات الدالة: الكلية، CCl_4 ، السمية الكلوية، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، أوراق الغار *Laurus nobilis*، الجذور الحرة ROS.

Résumé:

Le rein est un organe excréteur majeur dans le corps, car il élimine les déchets métaboliques, ce qui en fait un organe cible pour les effets toxiques causés par de nombreux facteurs et substances physiques et chimiques. L'une de ces substances est le CCl_4 .

C'est une substance synthétique génératrice de la néphrotoxicité, selon le mécanisme de transformation en radical CCl_3^\bullet , qui agit sur la formation de radicaux libres par une réaction en chaîne menée au stress oxydatif.

Mais l'organisme utilise leur système antioxydant pour la protection contre ces dommages oxydatifs, qui contiennent les antioxydants enzymatiques : SOD, CAT, Gpx et les antioxydants non enzymatiques : GSH, vitamines, les polyphénols et flavonoïdes qui sont considérés comme des métabolites finaux des plantes, y compris fleur de laurier *Laurus nobilis*.

Dans cette étude on a utilisé l'extrait aqueux de *Laurus nobilis*, si bien que le traitement avec cet extrait a donné des résultats positifs et il apparaît dans des taux plus élevés de GSH, CAT, SOD et une diminution des taux d'Urée, A.U, Créat par rapport au groupe traité avec CCl_4 .

Ces résultats sont similaires aux deux groupes, le contrôle et le traité avec le Vit E, et cela montre que l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* a un effet antioxydant protecteur, ce qui a été confirmé par l'étude histologique.

Mots- clés: Rein, CCl_4 , Néphrotoxicité, Stress oxydatifs, Antioxydant Radicaux libres ROS, *Laurus nobilis*

Summary

The kidney is considered as a fundamental excretion organ in the human body, as it gets rid of the metabolic wastes, which makes it prone to toxic effects caused by several chemical and physical factors/substances such as:

CCl_4 , which is a processed renal toxicity generator according to the mechanism of transforming into a radical.

$\text{CCl}_3\cdot$ which works on generating free radicals ROS through a chain reaction, that leads to oxidative stress.

However, the body responds to that with its antioxidant system to protect itself from this oxidative damage through: antioxidant enzymes (SOD, CAT, GPX), non-enzymatic (GSH), vitamins, polyphenols and flavonoids which are final receptors to plants like Laurel (*Laurus Nobilis*).

It has been used in this study laurel aqueous extract, which positively resulted, the level of: CAT, SOD, GSH has raised, unlike that one of Urée, A.U, Créat that has reduced, comparing to the group that dealt with CCl_4 .

These results are similar to the pair dealt with Vit E.

That shows that laurel aqueous extract has a protective antioxidant effect which histological study confirmed.

Keywords: CCl_4 , Nephrotoxicity, oxidative stress, antioxidant activity, Bay Leaf, free radicals.ROS

قائمة المراجع

I. المراجع العربية:

1. **حكمت عبد الكريم فريحات:** كتاب تشريح جسم الإنسان، الإصدار 2000، دار الشروق، ص 265، 276...280.
2. **رويحة و أمين:** (1983) التداوي بالأعشاب، دار القلم، بيروت، الطبعة السابعة.
3. **العلوجي صباح ناصر:** علم وظائف الأعضاء، ماس دار الفكر للطباعة والنشر، عمان، الأردن، 2014.
4. **محمود سامي:** كيف تعيش نباتيا، المركز العربي للنشر والتوزيع، الإسكندرية، مصر، 2012، الطبعة الأولى ص 1824.
5. **نور الهدى، فوزي إسماعيل:** مجلة أسبوط للدراسات البيئية 2012، السمية الكبدية و الكلوية لبعض الملوثات البيئية و كيفية الوقاية منها..

II. المراجع الفرنسية:

A

1. **A. Bensakhria.** Chapter9.le stress oxydatif.(2018)page 82 83.
2. **A.Hermenea, A.Ardelean,M. Stan,H.Herman,C.V.Mihali, M.Costache, A.Dinischi_otu,** (2013). Protective effects of naringenin on carbon tetrachloride induced acute nephrotoxicity in mouse kidney, chem biol interact.205 :138-147.
3. **Abio Hecht 1,2 & Carolina F. Pessoa3 & Luciana B. Gentile1 & Doris Rosenthal2 & Denise P. Carvalho2 & Rodrigo S. Fortunato1.** Received: 16 October 2015 /Accepted: 15 January 2016
International Society of Oncology and BioMarkers (ISOBM) 2016
Tumor Biol.
DOI 10.1007/s13277-016-4873-9, The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy.
4. **Aedi H,** 1984. catalase in vitro . Methods Enzymol pages 105, 121-127.
5. **Anantch karumanch.S ,** (2018). (Pregnancy and the kidney. Textbook of nephro-Endocrinology, 319-345.
6. **Anu Rahal,1 Amit Kumar,2 Vivek Singh,3 Brijesh Yadav,4 Ruchi Tiwari ,2 Sandip Chakraborty ,5 and Kuldeep Dhama 6 .**Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay.Prooxidant Mechanisms in Toxicology .Volume 2014 |Article ID 761264 |

7. **Azab Elsayed Azab¹, Fikry Ali Abushofa², Halima M. A. Abdul Rahman.** (2019). Nephroprotective Effect of Aqueous Extract of Parsley against Nephrotoxicity Induced by Carbon Tetrachloride in the Male Rats. *Journal of Biotechnology and Bioengineering*. Volume 3, Issue 4, 2019, PP 16-26.
- B**
8. **Barnett,L.M.A.,Cumming,B.S.**(2019). Cellular and Molecular Mechanisms of kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39 (2),141-151.
9. **Beloued A.** (2005) *Plantes médicinales d'Algérie*. Office des publications universitaires. Alger. Pp : 124.
10. **Benedikt Hallgrímsson, Hallgrímur Benediktsson, Peter D Vize .** *Anatomy and histology of the human urinary system 2003* . Pages 149_156_160_162.
11. **Beutler E, Duron 0 et Kefly B M.** Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.* 61:882-8, 1963. (Department of Medicine, City of I-lope Medical Center, Duarte, CA]
12. **Bijlani RL.**(2004(.Applid renal physiology In:Understanding medical physiology.Third edition.Jaypee Brothers ,New Delhi.4: 522_23.
13. **Bommas-Ebert Ulrike, Philip Teubner, Reiner Voss.** *Cours d'anatomie 2008*.De Boeck Supérieur.
- C**
14. **Camille Migdal et Mireille Serres .** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant.*Med Sci (Paris)*.Volume 27, Number 4, Avril 2011.Page(s)405 – 412
15. **Campanella L, Bonanni A, Favero G, and Tomassetti M.** (2003). Determination of antioxidant properties of aromatic herbs, olives and fresh fruit using an enzymatic sensor. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 375(8) : 1011-1016.
16. **Clémentine Poisson-Moreau de Lizorieux.** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. *Sciences agricoles*. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. ffNNT : 2013PA114849ff. fftel-00950141
- D**
17. **D.Hensel et al,** *Embrayology,Anatomy and histology of the kidney*, 2016, P10-16.
18. **D.Popovic,D.Dukic,V.Katic,Z.Jovic,M.Jovic,J.Lalic,I.Golubovic,Sto janovic, N.p. Ulrih,M.Stankovic,D.Sokolovic,**(2016). Antioxidant and proapoptotic effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to hepatotoxic effects of carbon tetrachloride,*Life Sci* 157:168-177.
19. **Das, S. K., et Vasudevan, D. M.** (2008). Alcohol induced effects on kidney. Department of Biochemistry, Amrita Institute of Medical

- Sciences, Elamakkara P.O., Cochin 682026, Kerala. Indian Journal of Clinical Biochemistry.
21. **Dejan Popovića*, Gordana Kocića, Vuka Katićb, Zorica Joviće, Aleksandra Zarubicad, Ljubinka Janković Veličkovića, Valentina Nikolić, Andrija Joviće, Braca Kundalićf, Violeta Rakićg, Nataša Poklar Ulrihh, Mihaela Skrth, Danka Sokolovići, Ljubomir Dinićj, Marko Stojanovičk, Aleksandar Milosavljevičk, Filip Veličkovičk, Dušan Sokolovića.** Protective effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to nephrotoxic effects of carbon tetrachloride. *Chemico-Biological Interactions*. journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint. (2019)
 22. **Delmar.R. Finco,** *Kidney function* 1997, P441, 442.
 23. **Demidchik, V,** Mechanisms of oxidative stress in plants: From classical chemistry to cell biology. *Environ. Exp. Bot.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.envexpbot.2014.06.021>.
 24. **Demir V., Guhan T., Yagcioglu A.K., Ddegirmencioglu A.,** (2004) Mathematical modeling and the Determination of some Quality Paramaters of Air-dried Bay leaves. *Biosystems Engineering.* 88 (3) : 325-335.
- E**
25. **E.A.Lock,C.j.Reed,**(1998). Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney, *Toxicol.Pathol* 26:18-25.
 26. **E.del Rio,L.Rojo,E.Vilanova.**(2014). Carbon tetrachloride .*Encyclopedia of Toxicology.*687-690.
 27. **Esra Birben PhD,1 Umit Murat Sahiner MD,1 Cansin Sackesen MD,1 Serpil Erzurum MD,2 and Omer Kalayci, MD1.**(2012).**Oxidative Stress and Antioxidant Defense.**(*WAO Journal* 2012; 5:9–19)
- F**
28. **Fabio Hecht 1,2 et Carolina F. Pessoa3 et Luciana B. Gentile1 et Doris Rosenthal2 et Denise P. Carvalho2 & Rodrigo S. Fortunato1 .** 9 The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy . *Tumor Biol.* 37, 4281–4291 (2016).
 29. **Favier A.**(2003). Le stress oxydant Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *l'actualité chimique,* 108-115
 30. **Fejes S.Z , Blazovics A , Lemberkovics E , Petri G , Szoke E , and Kery A.**(2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* (Hoffm) L.and *Petroselinum crispum* (Mill) Nym. Ex A. W. Hill. *Phytotherapy Research,* 14 : 362-365.
 31. **Feral ozturk, muharrem ucar, i. Cetin ozturk, nigar vardi, kadir batcioglu .**(2003), Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and

- Protective effect of betaine in sprague-dawley rats . Basic science . Elsevier .
32. **Freeman Linus et Yolaine Carel** (2004). Nutranews science, nutrition, prévention et santé, la lactoferrine en première ligne des défenses immunitaires, nutranews, fondation pour le libre choix.
WWW.NUTRANEWS.ORG
 33. **Freeman Linus et Yolaine Carel** (2009). Stimuler la détoxification de l'organisme, nutranews, fondation pour le libre choix.
WWW.NUTRANEWS.ORG
- G**
34. **G.O.Rankin, M.A.Valentovic**, (2014) .kidney. Encyclopedia of toxicology,20-30.
 35. **Gabriele Pizzino,1 Natasha Irrera,1 Mariapaola Cucinotta,2 Giovanni Pallio,1 Federica Mannino,1 Vincenzo Arcoraci,1 Francesco Squadrito,1 Domenica Altavilla,2 and Alessandra Bitto1** . Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health.Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2017
 36. **Gagné.F. (2014)**.oxidative stress .ch06.Biochemical Ecotoxicology (103-115).
 37. **Gutteridge JM and Halliwell B**, (1992) Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. Free Radic Biol Med 12, 93-95.
- H**
38. **H.M.Mehendale**. 2010. Halogenated Hydrocarbones.comprehensive Toxicology,459_474.
 39. **Hanahan D, Weinberg RA**. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–74.
 40. **Hassan Izzedine, Gilbert Deray**, Acide urique et fonction rénale,Revue du Rhumatisme 78 (2011) S134-S14.
 41. **Hassan Izzedine, Gilbert Deray**, Acide urique et fonction rénale,Revue du Rhumatisme 78 (2011) S134-S14.
 42. **Hecht Fabio et Carolina F. Pessoa et Luciana B. Gentile & Doris Rosenthal et Denise P. Carvalho et Rodrigo S. Fortunato**. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy, Tumor Biol, 2016.
 43. **Hempel J, Pforte H, Raab B, Engst W, Bohm H, et Jacobasch G.(1999)**. Flavonols and flavones of parsley cell suspension culture change the antioxidative capacity of plasma in rats. food/ Nahrung.43(3): 201-204
- I**
44. **Iserin P.** (2001) Encyclopédie des plantes médicinales. 2ème Ed. Larousse. Londres Pp : 143 et 225-226.

J

45. **J.Fujimoto,y.limuro.**(2010). Carbon tetrachloride-induced Hepatotoxicity.Comprehesive Toxicology.437-455
46. **Jennifer M McBride** .Embryology, anatomy, and histology of the kidney 2016 .page 10_16.
47. **Jihwan Park, Rojesh Shrestha, Chengxiang Qiu, Ayano Kondo, Shizheng Huang, Max Werth, Mingyao Li, Jonathan Barasch, Katalin Suszták** . Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease 2018 .science journal .page 1.
48. **Jones DP**. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;4:C849–68.
49. **Jones DP**. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;4:C849–68. **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M**. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160:1–40.
50. **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 2012 36: 147 originally published online 1 February 2012.

K

51. **K.R.Ritesh,A.Suganya,H.V.Dilleepkumar,Y.Rajashekar,T.Shivana ndappa,A,** (2015). single acute hepatotoxic dose of ccl4 causes oxidative stress in the rat brain,*Toxicol.Rep*.2: 891-895.
52. **Khaled Bellassoued1*, Anis Ben Hsouna2, Khaled Athmouni3, Jos van Pelt4, Fatma Makni Ayadi5, Tarek Rebai6 and Abdelfattah Elfeki1,** Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl4 induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats, . *Lipids in Health and Disease* (2018) 17:9.
53. **KK Chahal, Mandeep Kaur, Urvashi Bhardwaj, Nancy Singla and Amandeep Kaur.**(2017).A review on chemistry and biological activities of *Laurus nobilis* L. essential oil.*Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2017; 6(4): 1153-1161

L

54. **Lambeth JD, Neish AS**. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:119–45.

M

55. **M Makni, Y Chtourou, EM Garoui, T Boudawara and H Fetoui.** Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and DNA damage in rats: Protective role of vanillin . *Hum Exp Toxicol* 2012 31: 844 originally published online 2 July 2012 . Published by: <http://www.sagepublications.com>.
56. **M. Wohlenberg, D. Almeida, L. Bokowski, N. Medeiros, F.**

- Agostini, C. Funchal, C. Dani**, Antioxidant activity of grapevine leaf extracts against oxidative stress induced by carbon tetrachloride in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of rats, *Antioxidants* 3 (2014) 200–211
57. **Mark. A. Perazella**, *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2018/Pharmacology behind common drug nephrotoxicity, P1, 2, 3.
58. **Marklund et al**, Involvement of the superoxide anion Radical in Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase 1974 page 469-474.
59. **Mierziak Justyna; Kamil Kostyn et Anna Kulma**. Flavonoids as important molecules of plant interactions with the environment; *molecules* 2014, 19, 16240-16265.
60. **Mohammed M. Safhi**, (2018). Nephroprotective Effect of Zingerone against CCl₄-Induced Renal Toxicity in Swiss Albino Mice: Molecular Mechanism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2018, Article ID 2474831, 7 pages.
61. **Muhammad Rashid Khan, Hina Zehra**, Amelioration of ccl₄-induced nephrotoxicity by oxalis corniculata in rat, *Experimental and Toxicologic Pathology* 65(2013) 327-334.
- N**
62. **N.Cheng, N.Ren, H.Gao, X.Lei, J.Zheng, W.Cao**. (2013). Antioxidant and hepatoprotective effects of Schisandra chinensis pollen extract on Ccl₄ induced acute liver damage in mice, *Food Toxicol.* 55:234-240.
63. **Nabila Bourebaba, Katarzyna Kornicka-Garbowaska, Anna Kawalczuk, Krzysztof Marycz, Lynda Bourebaba**. (2021). *Laurus nobilis* ethanolic extract attenuates hyperglycemia and hyperinsulinemia-induced insulin resistance in HepG2 cell line through the reduction of oxidative stress and improvement of mitochondrial biogenesis possible implication in pharmacotherapy. *Mitochondrion*. Volume 59; p190-213.
64. **Napolini Nathalia Ferraco; Maiara Brusco De Freitas; Emilia Addison Machado Moreira; Raquel Kurten De Salles; Sônia Maria De Medeiros Batista et Danilo Wilhelm Filho**. Effects of calorie restriction and soybean and olive oils on oxidative stress in obese. *Journal of Food & Nutritional Disorders, Scitechnol*, 2015. 4:6
65. **National Kidney Foundation**. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation; Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2) 1:1-266.
66. **Nicco Carole et Frédéric Batteux**. ROS modulator molecules with therapeutic potential in cancer treatments, *Journal Molecules* 2017, p23- 84.
67. **Noorah S. Al-Sowayan¹ and H.M. Mousa²**. Ameliorative effect of

olive leaf extract on carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in rats
. Life Science Journal 2014;11(5)

O

68. **O.M. Ighodaro a,b,?, O.A. Akinloye b.(2018).**First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid . Alexandria Journal of Medicine Volume 54, 2018.
69. **Ohkawa Hiroshi . Nobuko Ohishi . Kunio Yagi,** assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction .Analytical Biochemistry . ELSEVIER 1979 VOLUME 95 Issue 2 pages 351-358.

P

70. **Pacôme Serge Gouegoui B et al.** Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales :Azadirachta indica et psidium guajava . Journal de Société Ouest-afr chimie 2018.
71. **Parthasarathy, V.A, Chempakam, B., Zachariah, T.J,** 2008. Chemistry of Spices.
72. **Patrakar, R., Mansuriya, M., Patil, P.,** 2012. Phytochemical and pharmacological review on *Laurus nobilis*. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences 1, 595e602.
73. **Poprac Patrik; Klaudia Jomova ; Miriama Simunkova ; Vojtech Kollar ;Christopher J. Rhodes et Marian Valko.** Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases, ELSEVIER2017, vol. 38, no. 7:592-607.
74. **Praveen Krishnamurthy et Ashish Wadhvani.(2012).** Antioxidant Enzymes and Human Health.Submitted: November 4th 2011Reviewed: May 5th 2012Published: October 3rd 2012
DOI: 10.5772/48109

R

75. **Rakesh Sharma,** Polyphenols in Health and Disease Practice and Mechanisms of Benefits, Polyphenols in Human Health and Disease, [Volume 1](#), 2014, Pages 757-778.
76. **Ramling Patrakar*, Meera Mansuriya and Priyanka Patil.(2012).**Phytochemical and Pharmacological Review on *Laurus Nobilis*.INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL SCIENCES ISSN: 2277-5005
77. **Rao et al,** 1996; Ranieri et al.,2003; **Apel and Hirt,** 2004; **Zhang et al,** 2010; **Nawkar et al,(2013).**
78. **Rizke.S et Thomas . E. Keane,** Embryology, Anatomy and surgical application of the kidney and ureter, February 2000 (P382).
79. **Roberta Cazzola , BenvenutoCestaro .**Antioxidant Spices and Herbs

Used in Diabetes .Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants
2014, Pages 89-97

80. **Russo. Daniela.** Flavonoids and the structure-antioxidant activity relationship ; russo, j pharmacogn nat prod 2018, 4:1.
S
81. **Saima Batool1, Rasheed Ahmad Khera1, Muhammad Asif Hanif1, Muhammad Adnan Ayub2.**(2020)Chapter 5 - Bay Leaf.Medicinal Plants of South Asia Novel sources for drug discovery 2020, Pages 63-74.
82. **Sanzgiri u y,kim H J Muralidhara S.E dallas E,and Bruckner JV.** (1995). Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics and acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride.Toxicology applied pharmacology,134:148-154.
83. **Showkat Ahmad Ganie1, Ehtishamul Haq3, Abid Hamid4, Yasrib Qurishi4, Zahid Mahmood1, Bilal Ahmad Zargar2, Akbar Masood1, Mohmmad Afzal Zargar1,**Carbon tetrachloride induced kidney and lung tissue damages and antioxidant activities of the aqueous rhizome extract of Podophyllum hexandrum, Ganie et al. BMC Complementary and Alternative Medicine 2011, 11:17.
84. **Soheila J. Malekia, Jesus F. Crespob, Beatriz Cabanillasb,c,** Anti-inflammatory effects of flavonoids, Food Chemistry 299 (2019) 125124.
T
85. **Teschke R.** livre injury by carbon tetrachloride intoxication in 16 patients treated vith forced ventilation toi accelerate toxin removal via thé lungs : Aclinical report.toxics.2018 apr 27; 6(2)
86. **Thanan Raynoo; Shinji Oikawa ; Yusuke Hiraku ; Shiho Ohnishi ; Ning Ma ;Somchai Pinlaor ; Puangrat Yongvanit ; Shosuke Kawanishi Et Mariko Murata.** Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer, Int. J.Molsci 2015, vol 16 :193-217.
87. **Theophine Chinwuba Okoye 1Phillip F.Uzor2Collins A.Onyeto1Emeka K.Okereke1 .**Safe African Medicinal Plants for Clinical Studies . Toxicological Survey of African Medicinal Plants 2014, Pages 535-555
88. **Tilger sharol ND.**(2001) Urinary kidney support ,medical herbalism.clinical articles and case studies.10(2):5_13.
89. **Tran Thi Tuyet-Hanh et al .**Exposure assessment of chemical hazards in pork meat, liver, and kidney, and health impact implication in Hung Yen and Nghe An provinces, Vietnam 2016 .Int J Public Health.
90. **Tugba Yalmin-O et al .** Carbon tetrachloride-induced kidney damage and protective effect of Amaranthus lividus L.in rats . Toxicology and

Industrial Healyh 2016 volume 36 1143-1152.

V

91. **V.I. Lushchak**, Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification, *Chemico-Biological Interactions* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>

92. **Valentina Roviello1 · Giovanni N. Rviello2** .Lower COVID-19 mortality in Italian forested areas suggests immunoprotection by Mediterranean plants . *Environmental Chemistry Letters* (2021) 19:699–710

93. **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M**. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160:1–40.

W

94. **W. Zhong et Yan Feng Zhong et al**, Journal homopage, ecotoxicity and environmental safety 2018/Health risk assesement of heavy metalism fresh water fish in the central and eastern north China.

95. **Weixiang Wu, Ke Zhang, Shunli Jiang, Dayang Liu, Hao Zhou, Rong Zhong, Qiang Zeng, Liming Cheng, Xiaoping Miao, Yeqing Tong, Qing Lu** . Association of co-exposure to heavy metals with renal function in a hypertensive population 2018 .*Environment international.*

96. **Wood ZA, Schroder E, Harris JR, Poole LB**. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem Sci.* 2003;28:32–40.

Y

97. **Ying yong Zhao,Ru-chaolin**, (2014), *Metabolimics in Nephrotoxicity. Advances in clinial Chemistry*, 69-89.

	<p>مقدمة و معدة من طرف:</p> <ul style="list-style-type: none"> - خودر سارة - دراج إيمان - حسين نضرة
	<p>دراسة الأثر الوقائي المستخلص المائي لنبات الغار (<i>Laurus nobilis</i>) ضد السمية الكلوية المحرصة برابع كلوريد الكربون CCl_4</p>
	<p>مذكرة معدة لنيل شهادة ماستر</p>
	<p>تعتبر الكلية عضو إخراج رئيسي في الجسم بحيث تخلصه من الفضلات الأيضية مما يجعلها عضو مستهدف للتأثيرات السامة التي يسببها العديد من العوامل و المواد الفيزيائية و الكيميائية، ومن هذه المواد CCl_4 وهو مادة مصنعة مودل للسمية الكلوية، حسب آلية التحول إلى جذر CCl_3^{\bullet} الذي يعمل على توليد الجذور الحرة ROS عبر سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى الإجهاد التأكسدي. لكن الجسم يستخدم نظامه المضاد للأكسدة للحماية من هذا الضرر التأكسدي، والذي يحتوي على مضادات الأكسدة الأنزيمية: SOD، CAT، Gpx، و اللانزيمية GSH الفيتامينات، Polyphénols و flavonoïdes التي تعتبر مستقلبات نهائية للنباتات منها نبات الغار <i>Laurus nobilis</i>.</p> <p>وقد استعمل في هذه الدراسة المستخلص المائي لأوراق الغار، بحيث أن المعاملة بهذا المستخلص أعطت نتائج ايجابية و تظهر في ارتفاع مستويات كل من CAT، SOD، GSH وانخفاض في مستويات Créat، A.U، Urée بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بـ CCl_4.</p> <p>وهذه النتائج مشابهة للمجموعتين الشاهدة و المعاملة بـ Vit E، وهذا ما يبين أن للمستخلص المائي لنبات <i>Laurus nobilis</i> تأثير وقائي مضاد للأكسدة و التي أكدته الدراسة النسيجية.</p> <p>الكلمات المفتاحية: الكلية، CCl_4، السمية الكلوية، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، أوراق الغار <i>Laurus nobilis</i>، الجذور الحرة ROS.</p>
	<p>الكلمات المفتاحية: الكلية، CCl_4، السمية الكلوية، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، أوراق الغار، (<i>Laurus nobilis</i>)، الجذور الحرة ROS.</p>
	<p>لجنة المناقشة:</p> <ul style="list-style-type: none"> - رئيس اللجنة: مناد.أ. (بروفيسور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1) - المشرف: بوالقندول.ر (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1) - الممتحنين: بن ربيعي.م (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1) بحري.ل (دكتور جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)
	<p>السنة الجامعية: 2021-2022</p>