

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

مذكرة التخرج للحصول على شهادة الماستر

ميدان: علوم الطبيعة والحياة
الفرع: بيولوجيا الحيوان
التخصص: علم السموم

العنوان:

تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للالتهاب لمتعددات السكار
المستخلصة من نباتي إكليل الجبل و الثوم

بتاريخ: 2023/06/ 21

مقدم من طرف: بن طاق حدة

كريوط نورة

رزايقي فريال

اعضاء اللجنة:

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذة التعليم العالي
أستاذة مساعدة قسم أ
أستاذة التعليم العالي
أستاذة التعليم العالي

الرئيسة: الاستاذة أمداح سعاد
المشرفة: الاستاذة دهيلي نجوى
المتحنة 1: الاستاذة خليفي توهامي فاطمة الزهراء
المتحنة 2: الاستاذة عمراني أمال

السنة الجامعية:
2023 – 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



شكر و تقدير

نشكر الله أولاً على منحنا الصحة و الإرادة و القوة و الشجاعة و القدرة على تجاوز الأوقات الصعبة و تحقيق أهدافنا و التي بدونها ما كان لبحتنا أن يرى النور.

نشكر كل من ساهم و بذل جهداً في إنجاز هذه المذكرة، و بشكل أكثر لأولئنا على دعمهم لنا معنوياً و مالياً خلال هذه السنوات الطويلة و نخص بالشكر الوافر و الإمتنان غير المنقطع إلى الأستاذة المشرفة **دهيلي نجوى** على قبولها الإشراف على مذكرتنا و الدعم و التوجيه و الصبر لبلوغ نهاية البحث.

كما نشكر الأساتذة الكرام أعضاء لجنة المناقشة على تفضلهم قبول و تقييم المذكرة "**خليفي توهايي فاطمة**"، "**أمداح سعاد**" و "**عمراني أمال**".

إلى أساتذتنا الكرام فمنهم استقيننا الحروف، و تعلمنا كيف ننطق الكلمات و نصوغ العبارات.

و إلى جميع موظفين و عمال المخبر بكلية علوم الطبيعة و الحياة بجامعة الإخوة منتوري.

و إلى مدير مخبر التحاليل الطبية الحسيني - قسنطينة - و كل العاملين به.

و إلى جميع زميلاتنا و طلبة دفعة ماستر 2018/2023.

إهداء

" الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات "

بعد مسيرة دراسية حملت في طياتها الكثير من الصعوبات و المشقة و التعب، اليوم نقطف ثمارها و الحمد لله، كلمات شكر و امتان لمن كانوا لي مثل الشموع في الليالي المظلمات.

أهدي تخرجي إلى النور الذي أنار دربي و السراج الذي لا ينطفئ نوره أبدا و الذي بذل جهد السنين من أجل أن أعتلي سلم النجاح "والدي العزيز" حفظه الله.

إلى الملكة التي جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى التي غمرتني بفيض حنانها إلى التي إحترقت لكي تنير لي دربي و جاءت لأشبع و سهرت لأنام و تعبت لأرتاح و بكت لأضحك و سقتني من نبع رقتها و صدقتها إلى التي ربنتني صغيرة ونصحتني كبيرة قرة عيني وفؤادي " أمي الغالية " أطال الله في عمرها .

إلى مثال العطاء و التضحية إخواني "سعيد" و "رايح"

إلى من تسعد عيني برؤية وجوههم و يفرح قلبي بسماع رنات ضحكاتهم أخواتي الأعزاء "نرجس" و "أسيا" و أطفالها "ريتا"، "سراج الدين" و "ترتيل"

إلى صهري "حمزة" و خالاتي، عماتي، خالي و كل العائلة

إلى كل صديقاتي، زميلاتي و أحبائي من قريب و من بعيد.



حدا

إهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات
الحمد لله ما تم جهد ولأختتم سعي الا بفضلها وما تخطيت
من عقبات وصعوبات الا بتوفيقه
بفضل الله أتممت مسيرتي الجامعية
إلى أمي... ثم أمي... ثم أمي
امرأة عظيمة سهرت وتعبت وربت وأعطت دون مقابل
جنة الأرض ريحانة حياتي، دعواتك سر نجاحي، ولبسم جراحي
...إلى رجل الكفاح ... إلى من كلله الله بالهبة والوقار
...إلى من علمني العطاء بدون انتظار ...والذي العزيز
إلى سكان قلبي إخواني وأخواتي، سندي في الحياة الملجأ الدائم
كنفي الثالث الذي لايميل، الأيدي التي تمد لي العون عندما أتعثر
إلى زميلاتي اللواتي لم يبخلن علي بالنصح والإرشاد، خير سند في
.....كل خطوة أخطيهافريال.....سعيدة.....هاجر.....وفاء.....
إلى رمز الوفاء، رفيقة عمري...أميمة
إلى صغار العائلة صفاء، أنس، أسامة، عبد الحي، آدم، سدره، مريم البتول
بزن، أمير، رسيم
إلى خطيبي ما يدور برؤوسنا، أكثر بكثير مما نقوله
و ما نقوله أكثر بكثير مما نكتبه لذلك سأتوقف عند كلمة شكرا لدعمك
إلى كل من وقف بقربي حتى أصل إلى ما أنا عليه الآن.



نورة

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالى: "يرفع الله الذين آمنو منكم و الذين أوتو العلم درجات"

الحمد لله حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه، بفضل من الله سبحانه و تعالى أكملت مذكرة تخرجي للحصول على شهادة الماستر في علم السموم، فالحمد لله ما تم جهد ولا ختم سعي إلا بفضلته

أما بعد أهدي ثمرة جهدي إلى قدوتي الأولى إلى من أعطاني و لا يزال يعطيني، إلى من رفعت و أرفع به رأسي عاليا إفتخارا به، إلى من أحمل اسمه و أتجمل به، إلى من بذل جهد السنين لأعتلي سلالم النجاح أبي الغالي.

كما أهدي هذا النجاح إلى من كان دعاؤها سر نجاحي إلى أعلى الحبايب و نبع الحب و الحنان إلى القلب الناصع أبي الغالية بسمة الحياة و سر الوجود.

إلى أخواني و سندي في هذه الحياة الذي لا يبيل مهما مالت الظروف أخي أحمد، و أخي أسامة أسعدهم الله و أنار دروبهم.

إلى أخواني الداعمين لي في حلوة و المرة، أختي سناء و عصافيرها زياد، عبد الخالق، أكرم و تسنيم، أختي سعاد و عصافيرها يونس يقين و أريج، أختي نهاد، أختي التوأم إيمان و صغيرتنا رميساء، لكم مني كل الشكر و الحب.

أشكر كل صديقاتي و زميلاتي على كل الدعم و الحب و السنوات الجميلة التي قضيتها معا.

الشكر لكل قريب من القلب و كل من شاركني في هذه المسيرة و دعمني و لو بكلمة طيبة أو دعوة لإكمال هذا النجاح.

و أختم بقوله تعالى: "و آخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين "



فريال

تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر المستخلصة من نباتي إكليل الجبل و الثوم

الملخص:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر المستخلصة من أوراق نباتي إكليل الجبل و الثوم. تم استخلاص متعددات السكاكر باتباع طريقة الإستخلاص بالماء الساخن والترسيب بالإيثانول 96%، تم الحصول على مردود نسبي

5.6% بالنسبة لـ *Rosmarinus officinalis L* « ROP » و 8.12% لـ *Alluim Sativum* « ALP »

لتقييم النشاط المضاد لتخثر أجرينا ثلاث اختبارات: TCK، Tp و الفيبرينوجين عند تراكيز مختلفة من مستخلص نباتي إكليل الجبل و الثوم، و لتقييم النشاط المضاد للالتهاب قمنا بتحريض تورم القدم اليمنى للجرذان «Wister» بـ 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5%، و قدر النشاط المضاد للالتهاب عند جرعة 500 ملغ/كغ للمستخلصين بحساب نسبة تثبيط الورم .

أظهرت نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر أنه:

في اختبار زمن السيغالين المنشط بين أن ALP أطال زمن التخثر بشكل جد معنوي ($P<0.001$) عند تركيز 60 ملغ/مل حيث بلغ 177.65 ثانية، عند نفس التركيز خفض ROP زمن التخثر بشكل جد معنوي ($P<0.001$) مقارنة بالشاهد حيث بلغ 12.1 ثانية.

بالنسبة لاختبار زمن البروثرومبين أن ROP و ALP لهما القدرة على اطالة زمن التخثر عند تركيز 60 ملغ/مل بشكل جد معنوي ($P<0.001$)، حيث بلغ 15.7 ثانية و 16.19 ثانية لـ ROP و ALP على التوالي.

و أما في اختبار الفيبرينوجين فإن ROP و ALP لم يؤثر على تركيز الفيبرينوجين عند التراكيز (5 ملغ/مل - 25 ملغ/مل) للمستخلصين، بينما خفضا تركيز الفيبرينوجين عند تركيز 60 ملغ/مل بشكل جد معنوي ($P<0.001$) بلغ 0.03 غ/ل.

أظهرت النتائج تقييم النشاط المضاد للالتهاب أن مستخلص إكليل الجبل و الثوم بلغا أقصى نشاط لتثبيط الورم في الساعة الرابعة بنسبة 66.08% و 65.73% على التوالي.

نستنتج أن ALP يمتلك نشاط مضاد للتخثر و مضاد للالتهاب، أما بالنسبة لـ ROP بحوي نوعين من متعددات السكاكر؛ أحدهما يمارس نشاط مضاد للتخثر و الآخر يملك نشاط مجلط و كلاهما يمارسان نشاط مضاد للالتهاب.

الكلمات المفتاحية:

متعددات السكاكر، مضادات التخثر، مضادات الالتهاب، *Rosmarinus officinalis L*، *Alluim Sativum*، التخثر، الالتهاب.

Evaluation de l'activité anticoagulante et anti-inflammatoire des polysaccharides extraits des plantes de *Rosmarinus officinalis L* et d'*Alluim Sativum*

Résumé

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire et anticoagulante des polysaccharides extraits des feuilles de romarin et d'ail. Extraction des polysaccharides en suivant la méthode d'extraction à l'eau chaude et précipitation à l'éthanol 96%, un rendement relatif de 5,6% a été obtenu pour Des extraits d'*Alluim Sativum* et 8,12% de *Rosmarinus officinalis L*.

Pour évaluer l'activité anticoagulante, réalisés trois tests : Tp, TCK et fibrinogène à différentes concentrations d'extraits de romarin et d'ail,

Et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire en induisant un oedème du patte droit de rats Wister avec 50 µL de formol 2,5%, et l'activité anti-inflammatoire a été estimée à une dose de 500 mg/kg des deux extraits en calculant le pourcentage d'inhibition l'oedème.

Les résultats de l'évaluation de l'activité anticoagulante ont montré que : Dans le test du temps de prothrombine, la ROP et l'ALP ont la capacité de prolonger le temps de coagulation à une concentration de 60 mg/ml de manière très significative ($P < 0,001$), atteignant 15,7 secondes et 16,19 secondes pour la ROP et l'ALP, respectivement.

Comme pour le test du temps de céphaline activée, l'ALP a significativement prolongé le temps de coagulation ($P < 0,001$) à une concentration de 60 mg/ml, atteignant 177,65 secondes. A la même concentration, la ROP a réduit significativement le temps de coagulation ($P < 0,001$) par rapport au témoin qui était de 12,1 secondes.

Dans le test de fibrinogène, ROP et ALP n'ont pas affecté la concentration de fibrinogène aux concentrations (5 mg/ml - 25 mg/ml) des deux extraits, alors qu'ils ont réduit de manière significative la concentration de fibrinogène à une concentration de 60 mg/ml ($P < 0,001$) s'élevant à 0,03 g/ml.

Les résultats de l'évaluation ont montré que l'activité anti-inflammatoire des extraits de romarin et d'ail atteignait une activité anti-œdème maximale à 4 heures avec un taux de 66,08 % et 65,73 %, respectivement. .

En concluser L'ALP a une activité anticoagulante et anti-inflammatoire, tandis que la ROP contient deux types de polysaccharides ; L'un d'eux a une activité anticoagulante et l'autre a une activité coagulante et les deux ont une activité anti-inflammatoire.

Les Mots clés :

Polysaccharides, Anticoagulants, Anti-inflammatoires, *Alluim Sativum*, *Rosmarinus officinalis L*, Coagulation, Inflammation

Evaluation of anticoagulant and anti-inflammatory activity of polysaccharides extracted from *Rosmarinus officinalis L* and *Alluim Sativum* plants

Abstract

The objective of the study is to evaluate the anti-inflammatory and anticoagulant activity of polysaccharides extracted from rosemary and garlic leaves.

Extraction of polysaccharides following the method of water extraction and 96% ethanol precipitation, a relative 5.6% was obtained for *Alluim Sativum* extracts and 8.12% of *Rosmarinus officinalis L*.

To assess the anticoagulant activity, perform three tests: Tp, TCK and fibrinogen at different concentrations of plant extracts of rosemary and garlic.

for the activated partial thromboplastin time test, ALP significantly prolonged the clotting time ($P<0.001$) at a concentration of 60 mg/ml, reaching 177.65 seconds. At the same concentration, ROP significantly reduced the clotting time ($P<0.001$) compared to the control which was 12.1 seconds.

The results of the anticoagulant activity evaluation showed that: In the prothrombin time test, ROP and ALP have the ability to prolong the coagulation time at a concentration of 60 mg/ml very significantly ($P<0.001$), reaching 15.7 seconds and 16.19 seconds for ROP and ALP, respectively.

In the fibrinogen test, ROP and ALP did not affect the fibrinogen concentration at the concentrations (5 mg/ml - 25 mg/ml) of the two extracts, while they significantly reduced the fibrinogen concentration at a concentration of 60 mg/ml ($P<0.001$) rising to 0.03 g/ml.

The results showed that the anti-inflammatory activity of rosemary and garlic extracts reached the maximum edema suppressing activity at the fourth hour with 66.08% and 65.73%, respectively.

Conclusion ALP has anticoagulant and anti-inflammatory activity, while ROP contains two types of polysaccharides; One of them has anticoagulant activity and the other has coagulant activity and both have anti-inflammatory activity.

Keywords:

Polysaccharides, Anticoagulants, Anti-inflammatory, *Alluim Sativum*, *Rosmarinus officinalis L*, Coagulation, Inflammation

الفهرس

قائمة المختصرات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

1.....مقدمة

الجزء النظري

الفصل الأول: التخثر

3.....1.الهيموستازيا

3.....1.1.الخثرة الأولية

3.....1.1.1.العناصر المتدخلة في تشكيل الخثرة الأولية

3.....1.1.1.1.الصفائح الدموية

4.....2.1.1.1.الوعاء الدموي

6.....3.1.1.1.العامل von Willebrand

6.....4.1.1.1.الفيبرينوجين

6.....2.1.1.مراحل تشكل الخثرة الأولية

6.....1.2.1.1.زمن الإقباض الوعائي

7.....2.2.1.1.الزمن الصفائحي

7.....1.2.2.1.1.التصاق الصفائحي

7.....2.2.2.1.1.تنشيط الصفائح الدموية

8.....3.2.2.1.1.تجميع الصفائح الدموية

9.....2.1.الخثرة الثانوية

9.....1.2.1.عوامل التخثر

10.....2.2.1.مراحل الخثرة الثانوية

10.....1.2.2.1.مرحلة البدء

10.....2.2.2.1.مرحلة التضخيم

11.....	3.2.2.1. مرحلة الانتشار.....
11.....	3.2.1. منظمات الخثرة.....
11.....	1.3.2.1. مضاد الثرومبين.....
12.....	2.3.2.1. بروتينات C وS.....
12.....	3.3.2.1. « TFPI » Tissue Factor Pathway Inhibitor.....
12.....	3.1. تحلل الفيبرين.....
12.....	1.3.1. منشطات تحلل الفيبرين.....
12.....	1.1.3.1. « TPA » Tissue plasminogen Activator.....
13.....	2.1.3.1. « U-PA » Urokinase Plasminogen Activator.....
13.....	2.3.1. مثبطات تحلل الفيبرين.....
13.....	1.2.3.1. “PAI 1,2” “Plasminogen Activator Inhibitor type 1,2”.....
13.....	2.2.3.1. Alpha 2 Anti Plasmin.....
13.....	2. اختبارات التخثر.....
14.....	1.2. اختبار « TCK » Temps de Céphaline Kaoline.....
14.....	2.2. اختبار « TP » Temps de Pro-Thrombine.....
14.....	3.2. اختبار الفيبرينوجين.....
14.....	3. مضادات التخثر.....
14.....	1.3. مفهوم مضادات التخثر.....
14.....	2.3. تصنيف مضادات التخثر.....
15.....	4. باثولوجيا التخثر.....
15.....	1.4. الهيموفيليا.....
16.....	2.4. مرض von Willebrand.....
16.....	3.4. تجلط الدم.....

الفصل الثاني: الالتهاب

17.....	1. مفهوم الالتهاب.....
17.....	2. مسببات الالتهاب.....

- 17.....3. الاستجابة الالتهابية
- 18.....4. أنواع الالتهاب
- 18.....1.4. الالتهاب الحاد
- 18.....1.1.4. مرحلة الأوعية الدموية
- 19.....2.1.4. المرحلة الخلوية
- 19.....3.1.4. مرحلة الإصلاح
- 19.....2.4. الالتهاب المزمن
- 20.....5. وسائط الالتهاب
- 22.....6. الباثولوجيا
- 22.....1.6. التهاب المفاصل
- 22.....2.6. الربو
- 23.....3.6. المرض السكري
- 23.....7. مضادات الالتهاب
- 23.....1.7. أنواع مضادات الالتهاب
- 23.....1.1.7. مضادات الالتهاب الستيرويدية
- 23.....2.1.7. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
- 24.....3.1.7. مضادات الالتهاب ذات مصدر نباتي

الفصل الثالث: النباتات الطبية المدروسة إكليل الجبل و الثوم

- 25.....1. إكليل الجبل
- 26.....1.1. وصف نبات إكليل الجبل
- 26.....2.1. الأسماء الشائعة لإكليل الجبل
- 26.....3.1. موطن إكليل الجبل
- 26.....4.1. التصنيف النباتي لإكليل الجبل
- 26.....5.1. مكونات إكليل الجبل
- 26.....1.5.1. الزيوت الأساسية

27.....	2.5.1. المركبات الفينولية
27.....	3.5.1. Terpenes
27.....	6.1. سمية إكليل الجبل
29.....	7.1. الأنشطة البيولوجية لمركبات إكليل الجبل
29.....	8.1. مجالات استعمال إكليل الجبل
29.....	1.8.1. الاستعمالات الصناعية لإكليل الجبل
30.....	2.8.1. الاستعمالات الطبية لإكليل الجبل
30.....	2. الثوم
30.....	1.2. وصف نبات الثوم
31.....	2.2. الأسماء الشائعة لنبات الثوم
31.....	3.2. موطن نبات الثوم
31.....	4.2. التصنيف النباتي لنبات الثوم
32.....	5.2. المكونات الكيميائية النشطة لنبات الثوم
33.....	6.2. الأنشطة البيولوجية لنبات الثوم
35.....	7.2. سمية نبات الثوم
35.....	8.2. مجالات استعمال الثوم
35.....	1.8.2. الاستعمالات الشعبية الطبية لنبات الثوم
35.....	2.8.2. استعمالات الطب الحديث لنبات الثوم

الفصل الرابع: متعددات السكار

36.....	1. متعددات السكار
36.....	1.1. متعددات السكار المتجانسة Homopolysaccharides
36.....	2.1. متعددات السكار غير متجانسة Hétéropolysaccharides
36.....	2. تصنيف متعددات السكار
36.....	1.2. متعددات السكار من أصل نباتي
36.....	1.1.2. Pectine

37.....	Cellulose .2.1.2
37.....	Hémicellulose .3.1.2
38.....	Amidon .4.1.2
38.....	2.2. سكريات بكتيرية
38.....	Pullulan .1.2.2
39.....	Dextran .2.2.2
39.....	Xanthan gum .3.2.2
39.....	3.2. متعددات السكاكر من أصل حيواني
39.....	Glycogène .1.3.2
40.....	Chitin .2.3.2
40.....	Héparine .3.2.2
41.....	4.2. متعددات السكاكر ذات أصل طحلي
41.....	Carrageenan .1.4.2
41.....	Alginate .2.4.2
42.....	3. الأنشطة البيولوجية لمتعددات السكاكر

الجزء التطبيقي لوازم و طريقة العمل

44.....	1.لوازم العمل
44.....	1.1.النباتات الطبية الدروسة
44.....	2.1.المحاليل و الكواشف
44.....	3.1.الأجهزة
44.....	2.طريقة العمل
44.....	1.2.طريقة استخلاص متعددات السكاكر لنباتي إكليل الجبل و الثوم
44.....	1.1.2.تحضير عيني إكليل الجبل و الثوم
45.....	2.1.2. طريقة استخلاص متعددات السكاكر لنباتي إكليل الجبل و الثوم

46.....	2.2. تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكار
46.....	1.2.2. تحضير العينات
46.....	2.2.2. اختبارات التخثر
46.....	1.2.2.2. اختبار (TCK) Temps de Céphaline Kaoline
47.....	2.2.2.2. اختبار (TP) Temps de Pro-Thrombine
47.....	3.2.2.2. اختبار الفيبرينوجين
47.....	3.2. تقييم النشاط المضاد للالتهاب لمتعددات السكار
47.....	1.3.2. تحضير الحيوانات التجريبية
47.....	2.3.2. معاملة الحيوانات التجريبية
49.....	4.2. الدراسة الإحصائية

النتائج و المناقشة

50.....	1. نتائج الاستخلاص
50.....	2. نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكار و مناقشتها
51.....	1.2. نتائج اختبار (TCK) Temps de Céphaline Kaoline
52.....	2.2. نتائج اختبار (TP) Temps de Pro-Thrombine
54.....	3.2. نتائج اختبار الفيبرينوجين
55.....	3. نتائج تقييم النشاط المضاد للالتهاب لمتعددات السكار و مناقشتها
57.....	خاتمة
58.....	المراجع

قائمة المختصرات

- **α2AP:** Alpha-2-Anti Plasmine
- **ADP:** Adénosine –Diphosphate
- **ALP:** *Allium Sativum* Polysaccharides
- **ATP:** Adénosine-Triphosphate
- **AT :** Anti- Thrombine
- **AUG:** Augmentation
- **AVK:** Anti Vitamine K
- **B-Cl 3:** B-Cell Lymphoma 3
- **C3a:** Complement Component 3a
- **C5a:** Complement Component 5a
- **CAT:** Catalase
- **Cyp:** Cytochrome P
- **Cox:** Cyclo-oxygénase
- **FT:** Facteur Tissulaire
- **FVW:** Facteur de von Willebrand
- **GST:** Glutathione S-Transferase
- **HBPM:** Héparine de Bas Poids Moléculaire
- **HNF:** Héparine Non Fractionnées
- **Ig:** Immunoglobine
- **IL:** Interleukin
- **INH:** Inhibition
- **LB:** Lymphocytes B
- **LT:** Lymphocytes T
- **LTh:** Lymphocytes T helper
- **MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase
- **Nrf2:** Nuclear Factor Erythroid 2-Related factor 2
- **PAF:** Platelet Activating Factor
- **PAI-1:** Plasminogen Activator Inhibitor type 1
- **PAI-2:** Plasminogen Activator Inhibitor type 2

- **PAR:** Protease Activated Receptor
- **PC:** Protéine C
- **PCa:** Protéine C active
- **PDF:** Produits de Degradaation de Fibrine
- **PF4:** Platelat Factor 4
- **PG:** Prostaglandine
- **PL:** Phospholipide
- **PS:** Protéine S
- **ROP:** *Rosmarinus officinalis L* Polysaccharides
- **ROS:** Reactive Oxygen Species
- **SDF-1:** Stromal cell-Derived Factor 1
- **SIRT:** Sirtuin
- **SOD:** Superoxide Dismutase
- **TCK :** Temps de Céphaline Kaolin
- **TM:** Thrombomoduline
- **TNF- α :** Tumor Necrosis Factor
- **TP:** Temps de Pro-Thrombine
- **T-PA :** Tissue Plasminogen Activator
- **TXA2 :** Thromboxane A 2
- **U-PA :** Urokinase – type Plasminogen Activator

قائمة الأشكال

الصفحة	الشكل	الصفحة	الشكل
39	الشكل 24: التركيب الكيميائي لـ Xanthan gum	4	الشكل 01: هيكل و محتوى الصفيحة الدموية
40	الشكل 25: التركيب الكيميائي لـ Glycogène	5	الشكل 02: بنية الوعاء الدموي
40	الشكل 26: التركيب الكيميائي لـ chitosan و chitin	6	الشكل 03: الاقْباض الوعائي
41	الشكل 27: التركيب الكيميائي للهيبارين	7	الشكل 04: ارتباط الصفائح الدموية بالكولاجين
41	الشكل 28: هيكل Carrageenan المختلفة	7	الشكل 05: تنشيط الصفائح الدموية
42	الشكل 29: التركيب الكيميائي لـ Alginate	8	الشكل 06: آلية تخليق TAX2
44	الشكل 30: المحلول المائي لمسحوق إكليل الجبل و الثوم داخل حمام مائي	8	الشكل 07: تراكم الصفائح الدموية
44	الشكل 31: إزالة البروتينات بالـ TCA	11	الشكل 08: مسارات تشكل الخثرة
44	الشكل 32: مختلف التراكيز لمحاليل متعددات السكاكر	13	الشكل 09: نظام تنشيط بلازمينوجين
48	الشكل 33: الحقن تحت الصفاق	18	الشكل 10: المراحل الأساسية للالتهاب
48	الشكل 34: الحقن تحت الجلد	20	الشكل 11: آليات الاستجابة الالتهابية الحادة و المزمنة
48	الشكل 35: قياس التورم بواسطة القدم القنوية الإلكترونية	24	الشكل 12: آلية عمل مضادات الالتهاب
50	الشكل 36: المستخلص قبل التجفيف	26	الشكل 13: شجيرة إكليل الجبل
50	الشكل 37: المستخلص داخل فرن التجفيف	26	الشكل 14: أوراق إكليل الجبل
50	الشكل 38: متعددات السكاكر بعد التجفيف	31	الشكل 15: نبات الثوم
51	الشكل 39: زمن السيفالين المنشط « TCK » لمستخلص متعددات السكاكر	32	الشكل 16: التركيب الكيميائي لـ Alliin
51	الشكل 40: زمن السيفالين المنشط « TCK » بدلالة تركيز متعددات السكاكر	36	الشكل 17: تمثيل تخطيطي لسكريات البكتينية
52	الشكل 41: زمن البروثرومبين « TP » لمستخلص متعددات السكاكر	37	الشكل 18: التركيب الكيميائي لـ Pectine
53	الشكل 42: زمن البروثرومبين « TP » بدلالة تركيز مستخلص متعددات السكاكر	37	الشكل 19: التركيب الكيميائي لـ Cellulose
54	الشكل 43: تركيز الفيبرينوجين لمستخلصات متعددات السكاكر و الهيبارين	37	الشكل 20: التركيب الكيميائي لـ Hémicellulose
54	الشكل 44: تركيز الفيبرينوجين بدلالة تركيز متعددات السكاكر	38	الشكل 21: التركيب الكيميائي لـ Amidon
55	الشكل 45: النسب المئوية لزيادة التورم (%AUG) للقدم اليمنى للجرذان بدلالة الزمن	38	الشكل 22: التركيب الكيميائي لـ pullulan
56	الشكل 46: النسب المئوية لتثبيط التورم (%INH) للقدم اليمنى للجرذان بدلالة الزمن	39	الشكل 23: التركيب الكيميائي لـ Dextran

قائمة الجداول

الصفحة	الجدول
9	الجدول 01: خصائص عوامل التخثر
15	الجدول 02: تصنيف مضادات التخثر
17	الجدول 03: مسببات الالتهاب
21	الجدول 04: الوسائط الكيميائية للالتهاب
22	الجدول 05: ملخص للسيتوكينات و وظائفها
26	الجدول 06: تصنيف نبات إكليل الجبل
26	الجدول 07: نسب المركبات المكونة للزيوت الأساسية لإكليل الجبل
27	الجدول 08: التركيب الكيميائي لإكليل الجبل
29	الجدول 09: الأنشطة البيولوجية لمركبات إكليل الجبل
32	الجدول 10: التصنيف النباتي لنبات الثوم
33	الجدول 11: التركيب الكيميائي لنبات الثوم لـ <i>Allium Sativum</i>
35	الجدول 12: الأنشطة البيولوجية لـ <i>Allium Sativum</i>
42	الجدول 13: الأنشطة البيولوجية لمتعددات السكار

مقدمة

مقدمة:

يعد كل من التخثر و الالتهاب نظامان بيولوجيان متكاملان، كشفت دراسات علم الأمراض التشريحية التي أجريت منذ أكثر من 150 عام أن التنشيط المفرط للتخثر يحدث في حالة الالتهاب (Jonathan *et al.*, 2016).

يعد التخثر عملية حيوية فيسيولوجية تعمل على إصلاح جدران الأوعية الدموية، ومنع تسرب الدم في حالة التمزق الوعائي، تحدث هذه العملية بتدخل مختلف العوامل منها: الصفائح الدموية و بروتينات التخثر وفقا لثلاث مراحل: الخثرة الأولية (تكوين سدادة الصفائح الدموية)، الخثرة الثانوية (تشكل شبكة الفيبرين) المرحلة الاخيرة (تحلل الفيبرين) (York, 2017). يؤدي اختلال نشاط هذه العوامل إلى نزيف أو تجلط الدم الذي، قد يتسبب هذا الأخير في أزمات قلبية و سكتات دماغية، و للوقاية من التجلط و علاجه يتم استخدام أدوية مضادة للتخثر منها الهيبارين من أصل حيواني، وبالرغم من نجاعته إلا أن له آثار جانبية كالنزيف و الحساسية (Petrucci *et al.*, 2020).

الالتهاب فهو إستجابة مناعية تهدف للقضاء على مسببات المرض المعدية و غير المعدية، بتدخل العديد من العوامل الالتهابية مثل السيتوكينات، الكيموكينات و الخلايا المناعية. تتميز نوعين من الالتهاب: الالتهاب الحاد قد يؤدي فشله في القضاء على مسببات المرض إلى التهاب مزمن، حيث يؤدي التحريض المستمر للالتهاب إلى أمراض التهابية مزمنة مثل: السمنة، مرض السكري و قصور الكلى. لعلاج الالتهابات الحادة و الأمراض الالتهابية المزمنة. يتم إستخدام أدوية مضادة للالتهاب إما سترويدية أو غير سترويدية مثل الأسبرين و ديكلوفيناك، حيث يتسبب تناولها لفترات طويلة في ظهور آثار جانبية مختلفة على سبيل المثال اضطرابات الجهاز الهضمي و إرتفاع ضغط الدم (Lordan *et al.*, 2019).

لتفادي هذه الآثار الجانبية للأدوية الصيدلانية إعمد ما يقارب 75% من سكان العالم على الأدوية ذات الأصل النباتي لكونها صديقة البشر (Dixit *et al.*, 2022). من بين هذه النباتات المستعملة إكليل الجبل، الذي يستخدم في مستحضرات التجميل (Stefania *et al.*, 2021)، و كتابل في الطبخ و حافظ للمواد الغذائية (Rafael *et al.*, 2019)، كما تم إستخدامه لعلاج العديد من الأمراض كأعراض الجهاز التنفسي، عسر الهضم و الطفح الجلدي (Begum *et al.*, 2013). موطنه الأصلي منطقة البحر الأبيض المتوسط ويزرع في جميع أنحاء العالم (Stefania *et al.*, 2021). و نبات الثوم الذي يستخدم كتابل في الطبخ (Ait *et al.*, 2021) و كعلاج للصداع، إنفلونزا، إتهاب الحلق، الحمى، إتهاب الأذن و الإسهال (Lawal *et al.*, 2016). المتواجد في آسيا الوسطى، الصين، الشرق الأوسط و شمال إفريقيا (Londhe *et al.*, 2011). تتميز هذه النباتات بإحتوائها على العديد من المركبات النشطة مثل: البوليفينول و متعددات السكار، التي تملك العديد من

الأنشطة البيولوجية (مضادة للميكروبات (Jokar et al., 2023)، مضادة للورم ، مضاد للتخثر (Natalia et al., 2017) و مضاد للإلتهاب (Aiman et al., 2021).

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للإلتهاب لمستخلصات السكاكر لنبات إكليل الجبل و الثوم،
ينقسم هذا البحث إلى جزئين رئيسيين:

الجزء الأول: تقدم فيه الجزء النظري المكون من أربعة فصول

الفصل الأول: المتعلق بالتخثر

الفصل الثاني: المتعلق بالإلتهاب

الفصل الثالث: عرض النباتات الطبية المدروسة " نبات إكليل الجبل و الثوم"

الفصل الرابع: المتعلق بمتعددات السكاكر

الجزء الثاني: يتمثل في الجزء التحريبي، يضم اللوازم و الطرق المستخدمة للقيام بدراسة النشاط المضاد للتخثر و المضاد للإلتهاب لمتعددات السكاكر، عرض النتائج التي تم الحصول عليها من خلال هذه الدراسة و مناقشتها.

و في الأخير نختم عملنا باستنتاج عام، يتبعه مراجع.

الجزء النظري

الفصل الأول

التختر

1. الهيموستازيا

تعد عملية بيولوجية أساسية في جسم الإنسان، تتم عبر ثلاثة مراحل: الخثرة الأولية، الخثرة الثانوية و إنحلال الفيبرين، تحدث في الدم بشكل مستمر وبنسب قليلة تزداد في وجود نزيف أو مرض معين، وهي آلية تشمل العمليات المنظمة لتخثر الدم، أي تحول الدم من الحالة السائلة إلى الحالة الهلامية عن طريق تنشيط الصفائح الدموية و عناصر الدم، لإصلاح الأوعية الدموية بعد الإصابة (Smith *et al.*, 2015 ; Velou et Ahila., 2020 ; Scridon., 2022).

1.1. الخثرة الأولية

هي مرحلة تمتد من 3 إلى 5 دقائق تمكن من إيقاف النزيف بالأوعية الصغرى، معتمدة على الزمن الصفائحي الوعائي و العامل WV (Versteeg, 2013).

1.1.1. العناصر المتدخلة في تشكيل الخثرة الأولية

1.1.1.1. الصفائح الدموية

تعد أجزاء مفلطحة من السيتوبلازم، تنشأ من الخلايا الجذعية، يتراوح قطرها من 2 إلى 3 ميكرومتر، و تكون محدبة الوجهين أي على شكل عدسة (الشكل 01)، عديمة النواة و يبلغ عددها 250 مليون/ململ، يتراوح عمرها من سبعة إلى عشرة أيام داخل الأوعية الدموية (El Filaly *et al.*, 2023). و تتكون من:

- الغشاء البلازمي: الغني بالفوسفوليبيدات، الكالسيوم، الكوليستيرول و البروتينات السكرية أهمها: GPIb-IX-V, PAR-1, GPVI التي تعد مستقبلات خاصة (Scridon, 2022).

- الهيولى: تحتوي على:

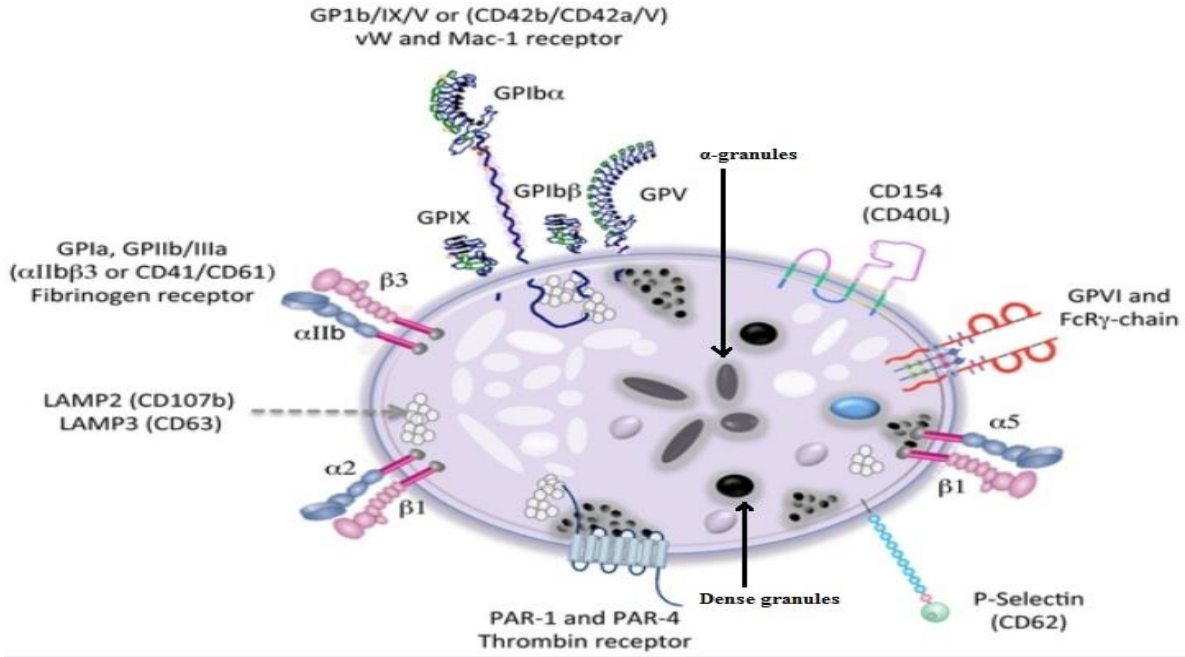
✓ الجسيمات الحالة.

- ✓ منطقة عاتمة ذات حبيبات دلتا كثيفة غنية بـ ATP, ADP، السيروتونين، الهيستامين، P-selectin، كالسيوم و مغنيزيوم.

- ✓ منطقة نيرة ذات حبيبات α الغنية بالعامل VW، protein S، P-selectin، الفيبرينوجين و 4FP.

- ✓ الميتوكوندري .

✓ أنابيب دقيقة (Scridon, 2022).



الشكل 01: هيكل و محتوى الصفيحة الدموية (Zapata *et al.*, 2014)

2.1.1.1 الوعاء الدموي

عبارة عن قنوات تتواجد في جميع أنحاء الجسم، يتدفق من خلالها الدم في دورتين الكبرى والصغرى، كما تنقل الغازات و العناصر المغذية و جميع مكونات الدم. يتكون من ثلاث طبقات نسيجية (الشكل 02):

✓ **الطبقة الخارجية:** تشكل جدار الوعاء الدموي، و تحتوي على أعصاب وأوعية دقيقة، تعمل على نقل الأوكسجين و

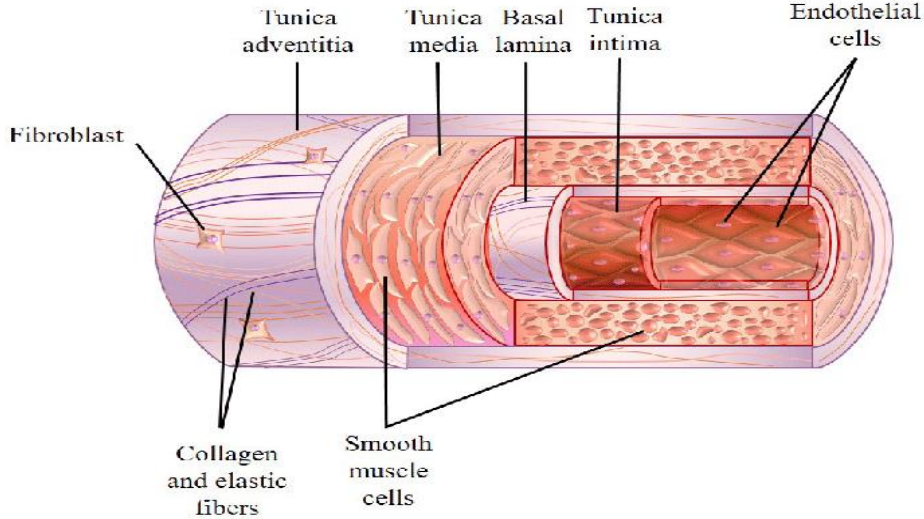
العناصر المغذية من الدم إلى الخلايا، وتساعد في إزالة الفضلات.

✓ **الطبقة الوسطى:** تتوسط الطبقة الخارجية والداخلية، تتكون من خلايا عضلية ملساء مرتبة بشكل حلقي، وتتخللها

ألياف الايلاستين و الكولاجين التي تعطي مرونة للوعاء لمقاومة تذبذبات ضغط الدم الناتج عن انقباض القلب

وإنبساطه.

✓ **الطبقة الداخلية:** تتكون من طبقة واحدة من خلايا طلائية حرشوفية محيطة بالدم، تمنعه من التخثر وتبقي السموم خارج الدم. تتوضع هذه الخلايا بحيث لا تبرز حوافها في مجرى الدم من أجل تقليل الإحتكاك ومنع تخريب مكونات الدم (Ng *et al.*, 2018).



الشكل 02: بنية الوعاء الدموي (Ng *et al.*, 2018)

يشمل الوعاء الدموي ثلاث أنواع من الأوعية: الشرايين، الأوردة و الشعيرات الدموية.

● الشرايين:

عبارة عن أوعية صغيرة، تعمل على نقل الدم الغني بالأكسجين من القلب إلى جميع أنسجة الجسم، يتميز ببنية مرنة لوجود بروتين الإيلاستين تسمح بتحمل ضغط الدم الذي يضخه القلب. وتنقسم هذه البنية إلى ثلاث طبقات: الطبقة الخارجية، الطبقة الداخلية و الطبقة الوسطى. (Torres-Vazquez *et al.*, 2003).

● الأوردة:

عبارة عن أوعية صغيرة، تتضخم تدريجياً كلما إقتربت من القلب، تنقل الدم غير المؤكسج ذو ضغط أقل بكثير من الضغط الموجود في الشرايين، كما تحتوي معظمها على صمامات تتحكم في تدفق الدم و تحافظ على تدفقه في اتجاه واحد. وتتميز بجدار أقل سمك من الشرايين لنقص الألياف وتجويدها أكبر نسبياً و أقل مرونة من الشرايين (Vazquez *et al.*, 2003).

الشعيرات الدموية :

عبارة عن أوعية دموية دقيقة، محاطة بطبقة واحدة من النسيج الطلائي، يتم فيها تبادل الأوكسجين و العناصر المغذية من الدم إلى الخلايا، و ثنائي أكسيد الكربون و الفضلات من الخلايا إلى الدم، كما تربط الشرايين بالأوردة (Torres-Vazquez *et al.*, 2003).

3.1.1.1 العامل von Willebrand

هو بروتين سكري يتم تصنيعه في الصفائح الدموية و الأنسجة الطلائية المكونة للأوعية الدموية على عكس باقي عوامل التخثر التي يتم تصنيعها في الكبد، له مستقبل خاص على سطح الصفائح الدموية GPIb-IX-V الذي يربط الصفيحة الدموية بالكولاجين إرتباطا غير مباشرا (William *et al.*, 2017).

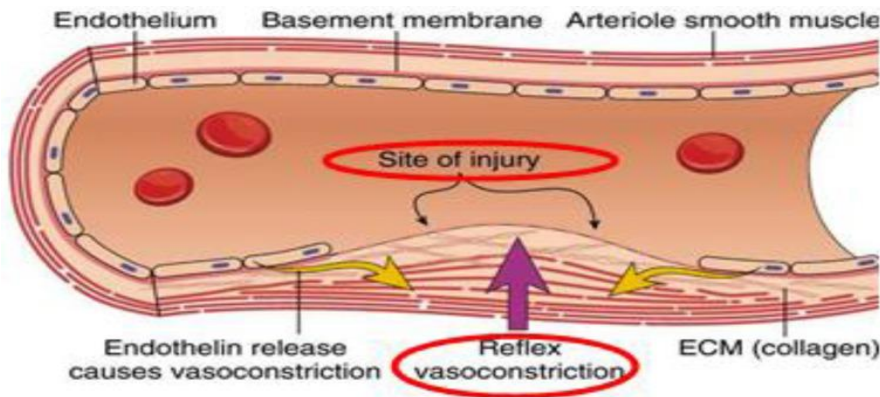
4.1.1.1 الفيرينوجين

يتكون من ثلاث سلاسل متعددة الببتيد مرتبط بجسور كبريتية، يربط الصفائح ببعضها البعض بواسطة مستقبل خاص به GPIIb/IIIa (Longstaff et Kolev., 2015).

2.1.1 مراحل تشكل الخثرة الأولية

1.2.1.1 زمن الإقباض الوعائي

يتميز الوعاء الدموي بخاصية التقلص و التمدد لوجود ألياف الإيلاستين في الطبقة الوسطى، في حالة التمزق يتقلص بتدخل إشارات كيميائية (الشكل 03)، تشمل نواقل كيميائية عصبية و هرمونات منها الأدرينالين، و زيادة تركيز أيونات الكالسيوم داخل الخلايا العضلية الملساء الوعائية، و تضمن الصفائح الدموية سلامة جدران الأوعية الدموية عن طريق سد الشغرات بإرتباطها مع الكولاجين و إفرازها لسيروتونين و TAX2 اللذان يمتنعان بخاصية تضيق الأوعية؛ أي تقليل تجويف الوعاء و تقليل سرعة تيار الدورة الدموية (Periayh *et al.*, 2017).

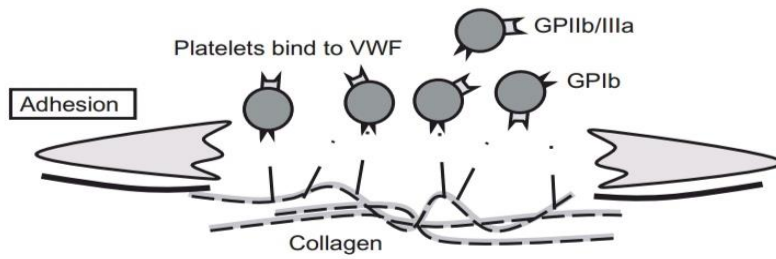


الشكل 03: الانقباض الوعائي (Periayh *et al.*, 2017)

2.2.1.1. الزمن الصفائحي

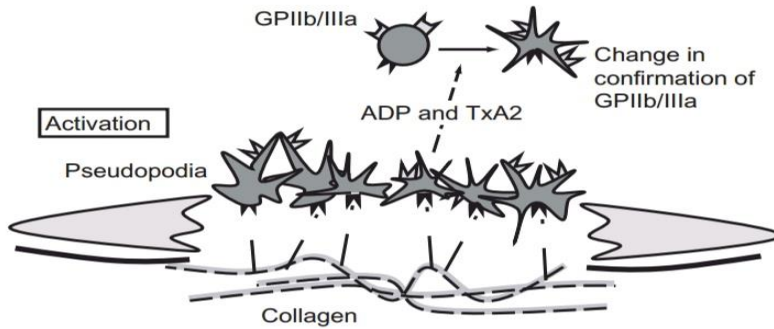
1.2.2.1.1. التصاق الصفائح

عند تمزق الأوعية الدموية يتم الكشف عن الكولاجين الذي تتحسس له الصفائح الدموية، وترتبط به ارتباطا مباشرا بواسطة مستقبله الموجود على سطحها GPIV، وارتباطا غير مباشر بتدخل FWV الذي يربط الكولاجين بالصفائح الدموية لوجود مستقبل خاص به على سطحها (الشكل 04) (Periayh *et al.*, 2017 ; Rudiger et Scharf., 2018 ; Scridon, 2022).

الشكل 04: ارتباط الصفائح الدموية بالكولاجين (William *et al.*, 2017)

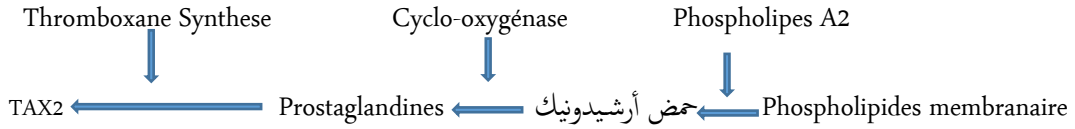
2.2.2.1.1. تنشيط الصفائح الدموية

عند التصاق الصفائح الدموية بالكولاجين تنتشط وتغير شكلها من قرص إلى كروي بامتداد الأرجل الكاذبة، وتطلق إشارات داخلية لتحريك الحويصلات و دمجها بغشاء الصفائح الدموية لإفراز الوسائط الذائبة ADP، TAX2، السيروتونين و الكالسيوم في الدورة الدموية باستهلاك الطاقة ATP (الشكل 05) (Periayh *et al.*, 2017 ; Rudiger et Scharf., 2018 ; Scridon, 2022).

الشكل 05: تنشيط الصفائح الدموية (William *et al.*, 2017)

3.2.2.1.1. تجميع الصفائح الدموية

TAX2: يعمل على تجميع الصفائح و تضيق الأوعية الدموية، يتم تخليقه من حمض أرشيدونيك (الشكل 06) (William *et al.*, 2017).



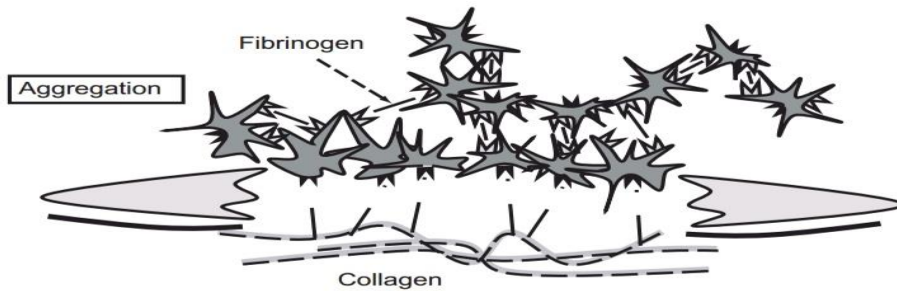
الشكل 06 : آلية تخليق TAX2 (William *et al.*, 2017).

ADP: يتم تصنيعه في المنطقة العاتمة من الصفائح الدموية، و من فرط النشاط الاستقلابي للكريات الحمراء (William *et al.*, 2017).

Thrombine: هو بروتين يعد أكبر منشط للصفائح حيث يرتبط بمستقبله PARP, PARPP2 الموجود على سطح الصفائح الدموية، و يحفز على زيادة تركيز الكالسيوم (Al-Amer, 2022).

يتم في هذه المرحلة تكوين سدادة للثغر بتجميع الصفائح مع بعضها البعض تحت تأثير TAX2، ADP، الكولاجين و Thrombine. و يرتباط TAX2 بـ TP، و ارتباط ADP بـ P2Y1 P2Y12 و ارتباط Thrombine بـ PARP, PARPP2، يتم تنشيط المستقبل GPII bIIIα مما يمكن من ارتباط الفبرينوجين مشكلا جسر يربط بين الصفائح الدموية (الشكل 07) (Rudiger et Scharf., 2018 ; Periyah *et al.*, 2022).

❖ الخلايا البطانية السليمة المجاورة تفرز Prostaglandine و أكسيد الأزوت NO، اللذان يعملان على تثبيط التصاق الصفائح ببعضها البعض، و بالتالي لا تمتد السدادة على كامل البطانة الوعائية، و إنما تتوضع في المنطقة المتضررة فقط (Rudiger et Scharf., 2018).



الشكل 07 : تراكم الصفائح الدموية (William *et al.*, 2017)

2.1. الخثرة الثانوية

ضرورية لتقوية سدادة الصفائح الدموية من خلال تحول الفيبرينوجين FI "القابل للذوبان" إلى الفيبرين FIIa "غير قابل للذوبان" بواسطة الثرومبين FIIa ، تؤدي إلى تكوين خثرة غير قابلة للذوبان تستغرق من 5 إلى 10 دقائق. وتتضمن سلسلة من العوامل التنشيطية و العديد من الخلايا (الخلايا الطلائية، الخلايا وحيدة النواة، الصفائح الدموية و الخلايا المحيطة بالأوعية الدموية) و البروتينات (عوامل التخثر و مشطات التخثر) لتشكيل شبكة الفيبرين التي تساعد هذه الأخيرة على سد موضع تلف الأوعية الدموية (Periayah *et al.*, 2017).

1.2.1. عوامل التخثر

عبارة عن جزيئات بروتينية سكرية تسري في الدم باستثناء عامل الأنسجة FT الذي تحرره الخلايا البطانية عند تلف الأوعية الدموية، تعمل على تخثر الدم، معظمها تصنع في الكبد ويعتمد إنتاج العوامل II ، VII ، IX، و X على الفيتامين k، يرمز لهم بالرموز الرومانية ويضاف لها a في حالة التنشيط (Periayah *et al.*, 2017) كما هو مبين في الجدول رقم 1.

الجدول 01: خصائص عوامل التخثر

الرقم	الإسم	المصدر	الوظيفة	الوزن الجزيئي (KD)	المرجع	نصف العمر (ساعة) (Palta <i>et al.</i> , 2014)
I	Fibrinogène	الكبد	يساعد على تكوين الفيبرين و تشكيل الجلطة	340		90
II	Prothrombine	الكبد	التواجد في الشكل النشط وبعد إنزيم رئيسي في التخثر	72		65
III	FT	الخلايا الوعائية النالفة والصفائح الدموية	عامل منشط للمسار الخارجي	37		—
IV	Calcium	العظام و الأمعاء	يسهل ارتباط عوامل التخثر بالفوسفوليبيد	—		—
V	Proacclerine	الكبد و الصفائح الدموية	عامل مساعد لتحويل البروثرومبين إلى الثرومبين (المعقد البروثرومبيناز)	330		15

5		50	ينشط المسار الخارجي بتعاون مع العامل النسيجي وتنشيط العامل X و IX	الكبد	Proconvertine	VII
10	(Peria yah et al, 2017)	330	عامل يتدخل في تشكل Tenase لتنشيط العامل X	الصفائح الدموية و الخلايا الطلائية	F Anti-hémophilique A	VII I
25		50	تنشيط العامل X ، عامل مساعد في تشكيل معقد Tenase	الكبد	F Anti-hémophilique B	IX
40		58,9	تنشيط العامل II	الكبد	F StuartbPrower	X
45		160	تنشيط العامل IX	الكبد	F Rosenthal	XI
-		80	تنشيط VII ، XI و prekallikrein	الكبد، الصفائح	F Hageman	XII
200		320	تثبيت الفيبرين	الصفائح، بلازما	F fibrin stabilizing	XII I

2.2.1.1 مراحل الخثرة الثانوية

تشمل الخثرة الثانوية ثلاث مراحل: مرحلة البدء، مرحلة التضخيم و مرحلة الانتشار (Velou et Ahila., 2020).

1.2.2.1.1 مرحلة البدء

أثناء التمزق الطلائي يتحرر العامل النسيجي، و يرتبط بالعامل VII لتشكل المعقد TF-FVII، الذي ينشط العامل السابع و في وجود

الكالسيوم ينشط FIX و FX.

يعمل FIXa على تنشيط FX في وجود العامل المساعد VIIIa، بارتباط العامل Xa مع العامل المساعد Va و في وجود الكالسيوم

و الفوسفوليبيدات يتشكل المعقد Prothrombinase الذي ينشط البروثرومين إلى الثرومين بكميات قليلة (Velou et Ahila., 2020)

2.2.2.1.2 مرحلة التضخيم

تحرر الثرومين لا يقوم بالتخثر فقط وإنما يفكك FVW من العامل المساعد VIII، يرتبط بمستقبله PARP1 المتواجد على سطح الصفيحة

الدموية مما يؤدي إلى تنشيطها، و يحول FXI إلى FXIa و يحول FXIII إلى FXIIIa و العامل V إلى Va و العامل IX إلى IXa الذي

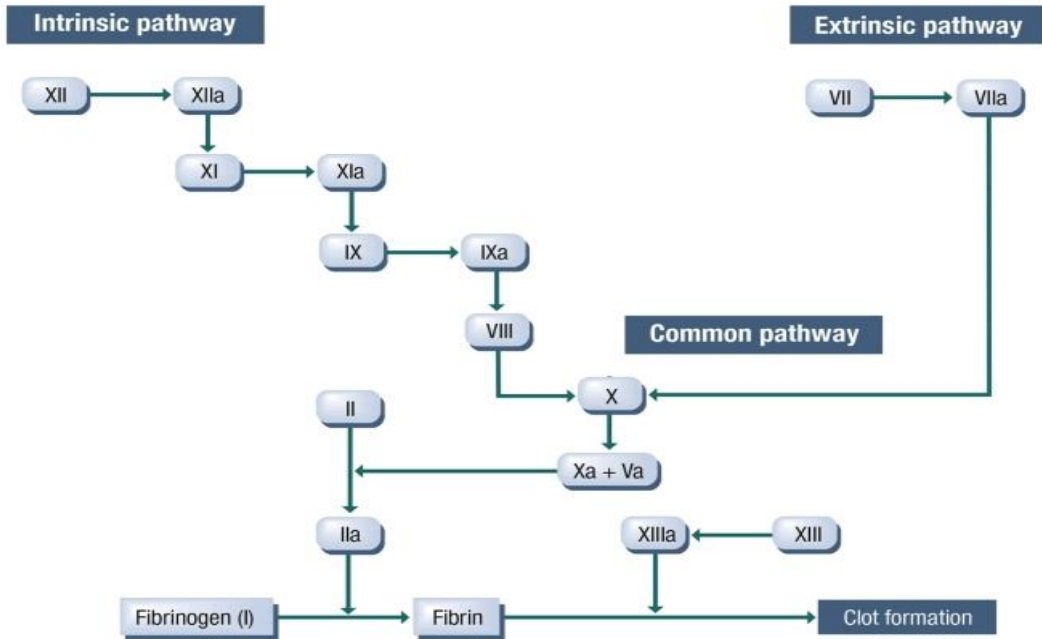
يرتبط بالعامل VIIIa لتكوين معقد، وفي وجود الفوسفوليبيد و الكالسيوم ينشط المسار Xa لتحث عملية التضخم (Velou et Ahila., 2020).

(2020).

3.2.2.1. مرحلة الانتشار

ترتبط الصفائح المنشطة فيما بينها بواسطة الفيبرينوجين، كما ترتبط بالـ fibroplastes و monocytes بـ FVW. يسمح الثرومبين بتشكيل الفيبرين عن طريق تحلل الفيبرينوجين إلى مونوميرات الفيبرين الذائبة و غير مستقرة، بتدخل العامل XIII الذي تم تنشيطه بواسطة الثرومبين إلى XIIIa يُنشئ هذا الأخير روابط تساهمية بين مونوميرات الفيبرين، و بالتالي تشكل شبكة فيبرين قوية و مستقرة، التي تحبس خلايا الدم الحمراء و من ثم ظهور جلطة حمراء تتهي التخثر (Velou et Ahila., 2020).

هناك مساران رئيسيان يعملان على تنشيط الخثرة الثانوية: المسار الخارجي أو مسار العامل النسيجي و المسار الداخلي اللذان يلتقيان في المسار المشترك و من ثم تكوين الجلطة تتكون من شبكة الفيبرين المستقرة (الشكل 08) (Douglas et al., 2014).



الشكل 08: مسارات تشكل الخثرة (Douglas et al., 2014)

3.2.1. منظمات الخثرة

1.3.2.1. مضاد الثرومبين

هو بروتين سكري ينشأ في الكبد، و يحتوي موقعه النشط على حمضين أمينيين أرجينين و السيرين، يصنف على أنه مثبط أساسي للثرومبين، FXa و FXa، كما يعمل على تثبيط FXIa ، FXIIa و Kallikrein، يزداد نشاطه بشكل كبير في وجود الهيبارين ذو مصدر داخلي أو خارجي (William et al., 2017).

2.3.2.1. بروتينات C و S

تعد مثبطات طبيعية لعوامل التخثر VIIIa و Va، و تسري في الدم، يرتبط الثرومبين بمستقبله الثرومبوموديولين المتواجد على سطح الخلية البطانية مشكل معقد " TM Thrombine " ينشط PC، حيث يحتاج PCa إلى العامل المساعد PS للقيام بنشاطه المضاد للتخثر (William et al., 2017).

3.3.2.1 "TFPI " Tissue Factor Pathway Inhibitor

هو بروتين يصنع بواسطة الخلايا الطلائية، مثبط لمسار العامل النسيجي بتثبيته لمعقد TF-FVIIa، و بالتالي يثبط نشاط كل من FXa و FXa (William et al., 2017).

3.1. تحلل الفيبرين

تؤدي الخثرة الثانوية إلى تشكل جلطة تنهي بالتحلل الفيبرين، الذي يحد من تمددها ثم إزالتها، يتكون نظام تحلل الفيبرين من سلسلة من البروتينات المنشطة أو المثبطة، التي تساهم في تشكل البلازمين، الذي يعمل على تحلل الفيبرين إلى نواتج تحلل الفيبرين " fdp "، يتم انتاجه من البلازمينوجين بواسطة منشطات البلازمين و يتم تصنيعه في الكبد (Urano et al., 2018).

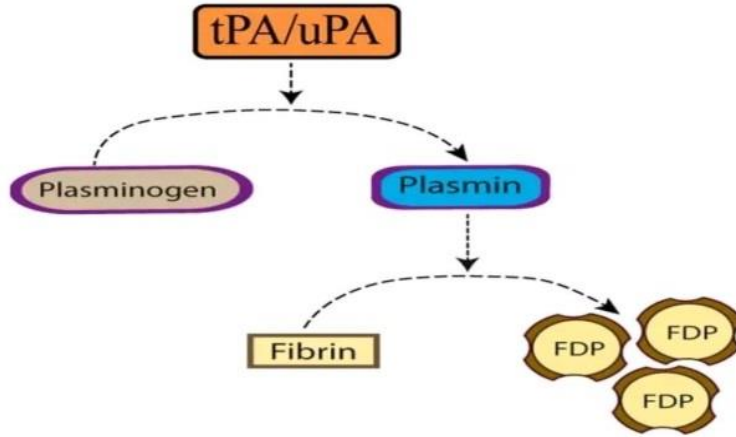
1.3.1. منشطات تحلل الفيبرين

1.1.3.1 "TPA" Tissue Plasminogen Activator

يصنع في الخلايا الطلائية في شكل Pro T-PA ، عبارة عن زيموجين أحادي السلسلة، يتم تحويله إلى الشكل النشط المكون من سلسلتين عن طريق الانقسام، وزنه الجزيئي 70 كيلو دالتون، منشط أساسي للبلازمينوجين، يتمتع بنصف عمر قصير من 2-3 دقائق (الشكل 09) (Chapin et Hajjar., 2015).

"U-PA" Urokinase Plasminogen Activator.2.1.3.1

يتم تصنيعه من الكريات البيضاء، و الطلائية، وزنه الجزيئي 53 كيلو دالتون، يشارك في إعادة تشكيل الأوعية الدموية الخارجية و إصلاحها بعد إصابة الأنسجة بتنشيط البلازمين (الشكل 09) (Chapin et Hajjar., 2015) .



الشكل 09 : نظام تنشيط بلازمينوجين (Law et al., 2013)

2.3.1.2.3.1 مثبطات تحلل الفيبرين

1.2.3.1 "PAI 1,2" "Plasminogen Activator Inhibitor type 1,2"

يتم تصنيعه في الخلايا البطانية ويخزن في الصفائح الدموية، يقلل من تحول البلازمينوجين إلى البلازمين، وبالتالي تقليل من تحلل الفيبرين، يتركز إفرازه في الجلطات الغنية بالصفائح الدموية، مما يؤدي إلى زيادة مقاومة الجلطة لانهلال الفيبرين (Longstaff et Kolev., 2015).

2.2.3.1 Alpha 2 Anti plasmin

بروتين سكري أحادي السلسلة يصنع في الكبد، يعمل كمشط أساسي للبلازمين بارتباطه تساهميا بالسلاسل الفيبرين ألفا تحت تأثير العامل

XIIIa (Longstaff et Kolev., 2015 ; William et al., 2017)

2. إختبارات التخثر

تعد فحوصات وظيفية لتقييم معدل تكوين الجلطة من وقت تنشيط التخثر، حيث تستخدم هذه الاختبارات لتحديد خلل عوامل

التخثر (William et al., 2017).

من بين هذه الاختبارات: اختبار TCK ، اختبار TP و اختبار الفيبرينوجين.

1.2 اختبار "TCK "Temps de Céphaline Kaoline "

هو وقت تخثر البلازما في وجود الفوسفوليبيدات (Céphaline) و المنشط Kaoline، و ينشط FXII في وجود الكالسيوم، يكشف هذا الاختبار عن المسار الداخلي (FXII, FXI , FIX , FVIII) ، و المسار المشترك (FX, FV, FII, FI) (Favaloro *et al.*, 2019).

2.2 اختبار "TP" Temps de Pro-Thrombine

زمن البروثرومبين يتم استخدامه لتقييم معدل تخثر البلازما في وجود الثرومبين، حيث يكشف عن المسار الخارجي و المسار المشترك FX و FV،FII,FI يتم قياسه بالثانية (William *et al.*, 2017).

3.2 اختبار الفيبرينوجين

تم تقييم تركيز الفيبرينوجين الذي يعتبر بروتين سكري يصنع في الكبد، يلعب دورا أساسيا في تخثر الدم، يتكون من ست سلاسل متعددة الببتيد، يتواجد في البلازما بتركيز فيزيولوجي 1.5-3.5 غرام /لتر (Chales *et al.*, 2018).

3. مضادات التخثر

1.3 مفهوم مضادات التخثر

هي واحدة من أكثر الأدوية شيوعا تستخدم عن طريق الفم أو الحقن (Anish *et al.*, 2016) ، كما تعتبر علاج أساسي للجلطة أو الوقاية منها (Mehammed *et al.*, 2013) .

2.3 تصنيف مضادات التخثر

في حالة فرط التخثر بسبب النشاط المفرط للعوامل المسببة للتخثر أو خلل وفقدان الوظيفة لمضادات التخثر، يتم إعطاء مضادات التخثر في شكل أدوية إما عن طريق الفم أو عن طريق الحقن كما هو موضح في الجدول رقم 02.

الجدول 2 : تصنيف مضادات التخثر

مرجع	آلية عمل	الدواء	طريقة الإعطاء
(Abuqayyas <i>et al.</i> , 2017)	مثبط مباشر للعامل Xa أي يمنع تحول العامل II إلى IIa ، يبلغ نصف عمره 12 ساعة ، وبعد تناوله ب ثلاث ساعات يبلغ تأثيره الذروة .	Apixaban	عن طريق الفم
	مثبط مباشر للعامل IIa حيث يمنع تحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين مما يمنع تشكل الخثرة، وبالتالي الوقاية من السكتة القلبية و الانسداد الشرياني.	Dabigatran	
	مثبط غير مباشر على عمل Vit K الذي يعتبر مساعد أساسي لعمل γ -carboxylase الذي يخلق II ، VII ، X ، XI و بروتين C و S.	AVK	
(Alquwaizani <i>et al.</i> , 2013)	يحتوي على التسلسل الحماسي للسكريد النشط، يرتبط ب AT و ينشطه مما يؤدي إلى تعطيل عدة عوامل IX ، X ، XI ، XII من مضاعفاته نزيف و نقص الصفائح للمرضى الذين يتلقون الهيبارين لمدة تزيد عن شهر ، هشاشة العظام . نصف عمره من 60 – 90 دقيقة .	الهيبارين غير مجزء (HNF)	عن طريق الحقن
	مشتق من HNF عن طريق الانقسام الكيميائي ، له نفس عمل HNF، حيث تكون آثاره الجانبية أقل من آثار HNF و تكون الاستجابة المضادة للتخثر أكثر نشاط.	الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM)	
	يثبط الثرومبين بشكل مباشر، ونص عمره 25 دقيقة حيث يكون أطول عند مرضى الكلى .	Bivalirudin	

4. باثولوجيا التخثر

إن نقص أو فرط نشاط العوامل المتدخلة في التخثر (عوامل التخثر "الثرومبين"، منظمات التخثر "PC"، ...) أو طفرات جينية؛ أي

تخليق عوامل غير وظيفية يتسبب في العديد من الأمراض منها: فرط التخثر كالتجلط و الأمراض النزيفية كالهيموفيليا و مرض فون ويلبراند

(Al-Koussa *et al.*, 2022).

1.4. الهيموفيليا

هي اضطرابات نزيفية وتنقسم إلى ثلاثة أنواع: هيموفيليا A ، هيموفيليا B ، هيموفيليا C

تعد هيموفيليا A الأكثر شيوعاً حيث ترتبط بنقص العامل VIII، و أما هيموفيليا B ترتبط بنقص العامل IX و نقصها يمنع تنشيط العامل X بالتالي عدم توليد الثرومبين أي لا يتحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين الضروري لتثبيت الخثرة، و تعتبر هيموفيليا C أقل شيوعاً ترتبط بنقص العامل XI (Al-Koussa *et al.*, 2022).

2.4. مرض von Willebrand

هو اضطراب نزيف وراثي يتميز بعشوائية التصاق الصفائح الدموية و تجمعها، يرتبط بإنتاج غير وظيفي لـ VWF (Al-Koussa *et al.*, 2022; Frank *et al.*, 2016).

3.4. تجلط الدم

هو اختلال في توازن نشاط عوامل التخثر ومنه تجلط الدم الوريدي الذي يرتبط بنقص في PC ، PS ، و مضاد الثرومبين (Al-Koussa *et al.*, 2022)، و التجلط الشرياني الذي يرتبط أيضاً بنقص مضادات التخثر كمضاد الثرومبين، قد يؤدي التمزق الشرياني إلى السكتة الدماغية أو الأزمة القلبية (Petrucci *et al.*, 2020).

الفصل الثاني

الالتهاب

1. مفهوم الالتهاب

هو رد الفعل الالتهابي، ينتج من العدوى أو تلف الأنسجة الناتج عن اختراق مسببات الأمراض للحواجز الخارجية للمناعة الفطرية مثل الجلد و الأغشية المخاطية . يمكن أن يكون الالتهاب حادا أو مزمن، حيث تواجه الإستجابة الإلتهابية الحادة المراحل الأولى من العدوى، وتبدأ العمليات التي تسمح بإصلاح الأنسجة التالفة (Chen *et al.*, 2018).

تم وصف علامات الإستجابة الالتهابية لأول مرة من قبل الرومان منذ حوالي 2000 عام: التورم، الإحمرار، الحرارة و الألم، و العلامة الثانية للالتهاب التي وصفها الفيزيائي جالينوس في القرن الثاني هي فقدان الوظيفة في غضون دقائق من إصابة الأنسجة، هناك زيادة في قطر الأوعية الدموية (توسع الأوعية الدموية)، مما يؤدي إلى زيادة حجم الدم، و بالتالي إرتفاع حرارة الأنسجة وإحمرارها، تزداد نفاذية الأوعية الدموية مما يتسبب في تسرب السوائل منها، يؤدي هذا الأخير الى تشكل الوذمة أي تضخم الأنسجة(الورم) (Kindt *et al.*, 2007).

2. مسببات الالتهاب

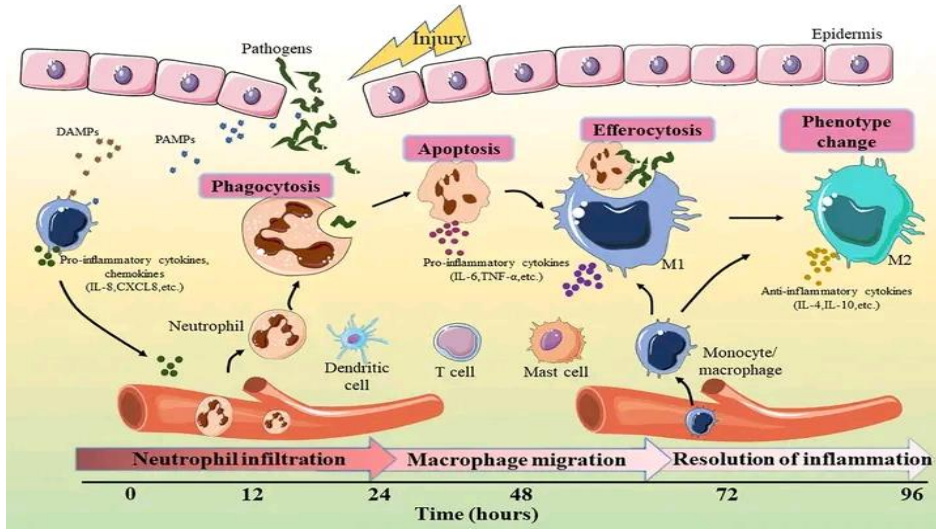
مسببات الالتهاب عديدة منها المعدية و غير المعدية كما هو موضح في الجدول رقم 03

الجدول 03: مسببات الإلتهاب (Chen *et al.*, 2018)

العوامل غير المعدية	العوامل المعدية
- الإصابات الجسدية: الحرق، الصدمات، الأجسام الغريبة، و الإشعاع المؤين	فيروسات ، بيكتيريا و الكائنات الحية
- المواد الكيميائية، الجلوكوز، الأحماض الدهنية، السموم، الكحول و المهيجات الكيميائية .	الدقيقة الأخرى .
- البيولوجية: الخلايا التالفة .	

3. الإستجابة الالتهابية

الإستجابة الالتهابية هي التنشيط المنسق لمسارات الإشارات، التي تنظم مستويات الوسيط الالتهابي في خلايا الأنسجة و الخلايا الالتهابية، التي يتم تحفيزها من الدم، على الرغم من أن عمليات الإستجابة الالتهابية تعتمد على طبيعة المحفز الأولي و موقعه في الجسم إلا أنها تشترك جميعها في آلية واحدة، و التي يمكن تلخيصها على النحو التالي: نوع مستقبلات سطح الخلية التي تتعرف على المنبهات الضارة، تنشيط مسارات الالتهاب و تجنيد الخلايا الالتهابية (الشكل 10) (Chen *et al.*, 2018).



الشكل 10: المراحل الأساسية للالتهاب (Jiang et al., 2022)

4. أنواع الالتهاب

يصنف الالتهاب إلى نوعين حسب المدة التي تستغرقها العملية، التهاب حاد قصير المدة و التهاب مزمن يستمر لبضعة أيام أو شهور:

1.1.4 الالتهاب الحاد

هو إستجابة فورية للإصابة، قصير المدة ويستمر لدقائق أو ساعات أو بعض أيام على الأكثر. ترتبط الإستجابة الالتهابية الحادة بمسببات الأمراض حيث يتنشط الجهاز المناعي. تعزز السيتوكينات وبروتينات المرحلة الحادة و الكيموكينات هجرة البالعات و Neutrophils إلى منطقة الالتهاب موضحة في الشكل 11 (Ptaschinski et Lukacs., 2018).

تحدث الإستجابة الالتهابية الحادة من خلال المراحل التالية:

1.1.4.1.1.4 مرحلة الأوعية الدموية

تكون فورية و مرتبطة بظهور الأعراض الرئيسية، الورم، الإحمرار، والألم حيث تحدث وفق الآليات التالية:

- تنشيط الصفائح الدموية (مرحلة التصاق، التنشيط و التجمع)، التي تسمح بتحرر عوامل نشطة في الأوعية الدموية مثل: serotonin

- تجنيد وتنشيط الخلايا الالتهابية مثل Neutrophils، Monocyte بواسطة السيتوكينات التي تنتجها الصفائح الدموية.

- تفعيل انحلال الفيبرين وتحرر عوامل كيميائية (C2-Kinine, C3a, C5a). (Elgazzar et Elmonayeri., 2014).

2.1.4. المرحلة الخلوية

تشمل المرحلة الخلوية إنتقال كريات الدم البيضاء إلى الأنسجة المصابة أو الملتهبة عن طريق توسع الأوعية الدموية للقضاء على مسبب المرض ، يكون مصدر الخلايا الالتهابية من الدم مثل Neutrophile أو من الأنسجة مثل البالعات (Elgazzar et Elmonayeri., 2014).

يمكن حصر الآليات الخلوية في:

- الإنجذاب الكيميائي:

و هي الظاهرة المسؤولة عن هجرة البالعات وحيدة و متعددة النوى و الخلايا للمفاوية نحو موقع الإصابة ، يتم تحفيز هذه العملية بواسطة جزيئات كيميائية جاذبة للخلايا المناعية مثل C3a، C5a، C3b. (Ptaschiski et Lukacs., 2018).

- الخلايا النسيجية:

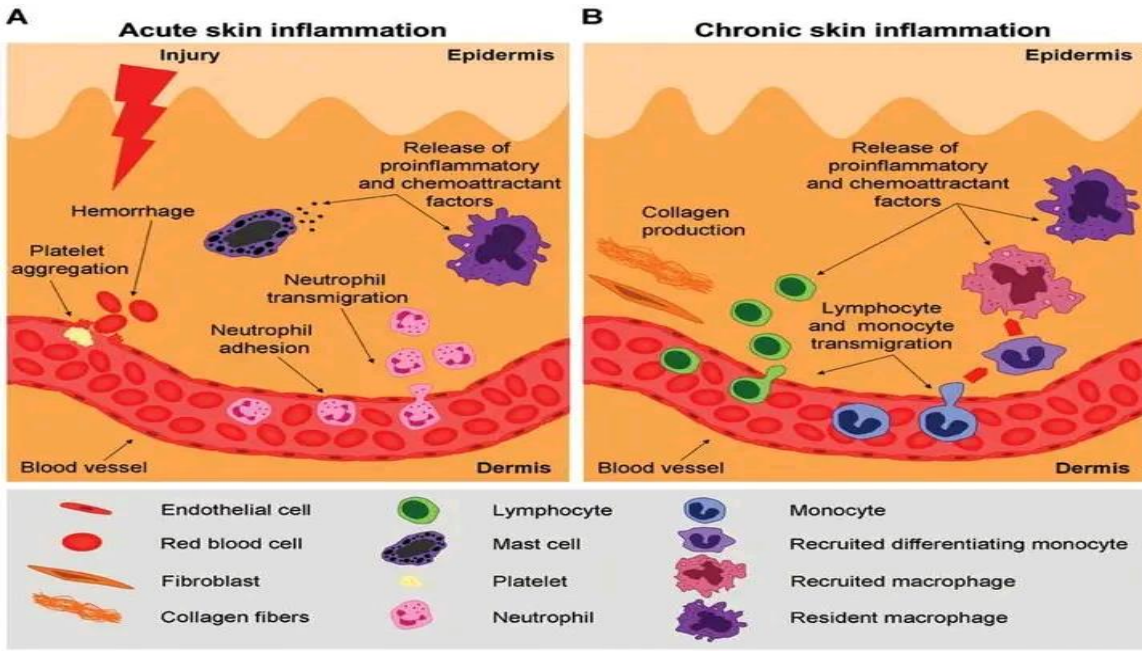
هي نوع من الخلايا الجهاز المناعي توجد في مختلف الأنسجة كالبالعات (خلايا Kubffer في الكبد، خلايا الدبقية للدماغ و Maste celles التي تحتوي على الحبيبات الغنية بالسيروتونين والهستامين) (Elgazzar et Elmonayeri., 2014).

3.1.4. مرحلة الإصلاح

في هذه المرحلة يتوقف التفاعل الالتهابي، حيث تقوم البالعات بالقضاء على نواتج الإصابة وتفرض السيتوكينات مما يسمح بإصلاح الأنسجة عن طريق الخلايا الليفية (الكولاجين) و الخلايا الطلائية (أوعية دموية جديدة) (Elgazzar et Elmonayeri., 2014).

2.4.الالتهاب المزمن

ينتج عن الفشل في القضاء على مسببات الالتهاب الحاد، يستمر لفترات طويلة من أشهر إلى سنين، حيث يختلف مدى تأثيرات الالتهاب المزمن حسب مسبب الإصابة وقدرة الجسم على الإصلاح و التغلب على الضرر ، يكون مصحوب بتحفيز الخلايا المتدخلة في الإستجابة المناعية (LT ، LB).. (Furman et al., 2019). كما يرتبط الالتهاب المزمن بزيادة مخاطر الإصابة بالأمراض و الإضطرابات المزمنة مثل الربو، مرض إتهاب الأمعاء، السرطان، أمراض القلب، الأوعية الدموية و السمنة (Rivera-Jimenez et al., 2022).



الشكل 11: آليات الإستجابة الالتهابية الحادة و المزمنة (Neagu et al., 2016)

5. وسائط الالتهاب

يتم تحرير مجموعات مختلفة من الوسطاء في حالات الالتهاب الحاد أو المزمن، تشمل إنزيمات البلازما وخلايا الجهاز المناعي (الجدول 4) و

مختلف السيتوكينات الملخصة في الجدول 05 (Ansar et Ghosh., 2016)

المجدول 4: الوسائط الكيميائية للالتهاب (Elgazzar et Elmonayeri., 2014)

وسائط الالتهاب	التأثيرات في التفاعل الالتهابي
أ-وسائط خلوية	
Histamine	يساهم في زيادة تدفق الدم إلى المنطقة المصابة، وتسريع الإستجابة الالتهابية
Sérotonine	يحفز زيادة وتوسع الأوعية الدموية
Platelet activating factor (PAF)	تجمع الصفائح الدموية وتحرير وسائط الإتهاب، يحفز إنتاج ROS وأفراز الإنزيمات الليوزومية بواسطة macrophage، éosinophile، neutrophil
Leucotriéne	زيادة نفاذية الأوعية الدموية
ب-وسائط بلازمية	
Prostaglandine	توسع الأوعية ، يعزز عمل الهيستامين
C3a	جذب الخلايا المناعية إلى موقع الالتهاب، يحث على تحلل الخلايا البدينة
C5a	زيادة نفاذية الأوعية الدموية ، يحرر الهيستامين من الخلايا البدينة
Kinin system	عامل نفاذية من سمات الالتهاب الحاد، وسيط للألم
Coagulation factors	يحول الفيبرينوجين إلى الفبرين وهو مكون رئيسي في الإفرازات الالتهابية الحادة
Fibrinolytic system	البلازمين يحلل الفبرين إلى FDP تؤثر على نفاذية الأوعية الدموية

الجدول 05: ملخص للسيتوكينات و وظائفها (Chen *et al.*, 2018).

الوظيفة	المصادر الرئيسية	السيتوكين
معرض للإلتهاب ، الإنتشار ، الموت المبرمج للخلايا ، التمايز	البالعات و Monocyte	IL-1 β
مضادة للإلتهاب ، تكاثر LT و LB و تمايز LB	الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة LTh	IL-4
معرض للإلتهاب ، التمايز و إنتاج السيتوكين.	البالعات ،LT، الخلايا الشحمية Adipocyte	IL-6
معرض للإلتهاب ، الإنجذاب الكيميائي، تكوين الأوعية الدموية.	البالعات ، الخلايا البطانية و الظهارية	IL-8
مضاد للإلتهاب ، تثبيط السيتوكينات المسببة للإلتهاب.	Monocyte ,LB ,LT	IL-10
معرض للإلتهاب ، تمايز الخلايا و تنشيط NK الخلايا القاتلة الطبيعية	البالعات ، Neutrophile ، الخلايا الشجرية	IL-12
مضاد للإلتهاب ، التمايز .	الخلايا الليفية ، الخلايا العصبية،الخلايا الظهارية	IL-11
معرض للإلتهاب ، إنتاج السيتوكينات ،تكاثر الخلايا ، موت الخلايا المبرمج،مضاد للعدوى.	البالعات ،LT4 ,Adipocyte ,NK	TNF α
محفز للإلتهاب ، تنشيط البالعات Neutrophile ، Monocyte	البالعات ، خلايا ليفية ،LT	GM-CSF
مضادة للإلتهاب ، تثبيط إنتاج السيتوكينات معرض للإلتهاب.	البالعات ، LT	TGF- β

6. الباثولوجيا

من المعروف منذ فترة طويلة أن الالتهاب الحاد الذي لم يتم علاجه يلعب دورا أساسيا في تطور الأمراض المزمنة منها:

1.6. التهاب المفاصل

هو اضطراب المناعة الذاتية المزمن الذي يغير فيسيولوجيا المفاصل نتيجة تآكل العظام و الغضاريف حول المفصل ، بتدخل الكريات البيضاء (Monocyte. Neutrophile, Conjonctive)، الخلايا LB و LTh و السيتوكينات منها IL TNF- α ، IL-17، IL-6 التي تعزز

تخريب المفاصل.(Dinesh *et Rasool.*, 2018)

2.6. الربو

مرض مزمن يصيب الجهاز التنفسي ، يتسبب في تضيق مجاري التنفسية يرتبط بـ IgE . (Martin *et al.*, 2019)

3.6. مرض السكري

هو اضطراب أيضي معقد يؤثر على نسبة الجلوكوز في الدم حيث يشارك تنشيط العديد من الخلايا المناعية المنتجة للسيتوكينات في موت خلايا β للبنكرياس الناتجة للأنسولين (Tsalamandris *et al.*, 2019).

7. مضادات الالتهاب

يوجد عدد كبير من الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية و غير الستيرويدية، توصف لمنع تطور الالتهاب الحاد إلى الالتهاب المزمن، و غالبا ما ترتبط هذه العلاجات الدوائية بآثار جانبية ضارة، بسبب الاستهلاك المطول لها، لذلك فإن المركبات الطبيعية، التي تظهر نشاطا مضادا للالتهاب، التي يمكن تضمينها في الأطعمة أو في تركيبة المغذيات هي بديل محتمل أفضل للأدوية الصيدلانية للوقاية من الأمراض الالتهابية و علاجها (Rivera-Jimenez *et al.*, 2022).

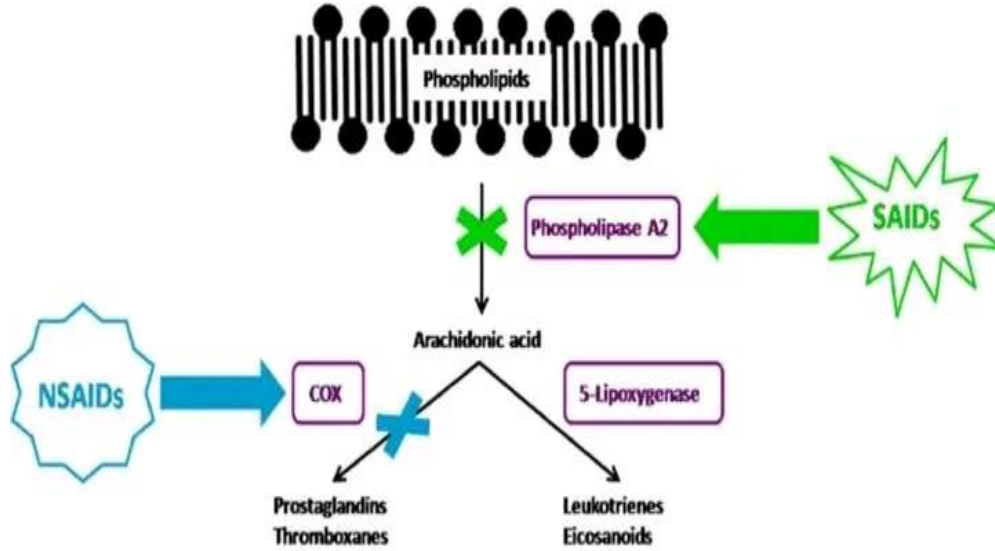
1.7. أنواع مضادات الالتهاب

1.1.7. مضادات الالتهاب الستيرويدية

هي عقاقير مضادة للالتهاب مشتقة من الكورتيزول، وتمثل العلاج الأكثر فعالية لأمراض الالتهاب المزمن كالتهاب المفاصل. تعمل نفس عمل glucocorticoides المفزة من الغدة الكظرية. تزيد من إنتاج lipocortine المثبط ل Phospholipase A2 أي عدم تحرير حمض الأرشيدونيك، تثبط هجرة الخلايا البيضاء و الحد من البلعمة وتكاثر الخلايا اللمفاوية، مما يؤدي إلى الحد من رد الفعل المناعي في موقع الالتهاب. (Chung, 2014).

2.1.7. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

تعد من الأدوية الأكثر شيوعا منها إيبوبروفين و نابروكسين و الأسبرين، تستخدم بشكل روتيني لخصائصها المسكنة للألم و الخافضة للحرارة عن طريق تثبيط نشاط إنزيمات الأكسدة الحلقية COX1 و COX2 المشاركة في تخليق الوسائط المحرزة للالتهاب : بروستجلاندين و TAX2 . من آثارها الجانبية السمية الشديدة و إرتفاع ضغط الدم، و هي ممنوعة على المرضى المسنين الذين يعانون من أمراض القلب، القصور الكلوي و فشل الكلى (Nagi *et al.*, 2015 ; Jimenez *et al.*, 2022).



الشكل 12: آلية عمل مضادات الالتهاب (Mazet *et al.*, 2020)

3.1.7. مضادات الإلتهاب ذات مصدر نباتي

تزايد إستخدام المركبات الطبيعية ذات الأصل النباتي لعلاج العديد من الأمراض منها الإلتهابية لإحتوائها على المركبات التي تعتبر

المصادر الرئيسية للأدوية منها العائلات النباتية: (Nunes *et al.*, 2020) Mimosaceae, Meliaceae, Caesalpiniaceae, Moraceae.

الفصل الثالث

النباتات الطبية المدروسة

إكليل الجبل و الثوم

1. إكليل الجبل

1.1. وصف نبات إكليل الجبل

يعرف إكليل الجبل بالإسم العلمي *Rosmarinus officinalis L*، و هو شجيرة دائمة الخضرة، معمرة، عطرية، كثيفة و متفرعة ذات أزهار زرقاء-بيضاء يصل إرتفاعها إلى متر (الشكل 14)، تتميز بأوراق إبرية الشكل بطول 1-4 سم و عرض 2-4 مم، تكون خطية متقابلة، جلدية و ذات حواف منحنية، حيث يكون السطح العلوي أخضر داكن و الوجه السفلي أخضر فاتح مع الوسط البارز (Andrade et al., 2018). حيث تخرج الأوراق من الساق في مجموعات ثلاثية الوريقات (الشكل 15).



الشكل 14: أوراق إكليل الجبل (Boulezazen, 2017)



الشكل 13: شجيرة إكليل الجبل (Marion, 2017)

2.1. الأسماء الشائعة لإكليل الجبل

يطلق عليه عدة تسميات منها:

- عند العرب: النبات القطبي، عشبة البوصلة، حصى البان، حشيشة العرب، اليازير أو الأزير و ندى البحر.

- فرنسا: Romarin

- إسبانيا: Romere

- ألمانيا: Rosmarin (حسن الحلبي، 2016).

- إيطاليا: Rosarine

3.1. موطن إكليل الجبل

يتواجد إكليل الجبل في منطقة البحر الأبيض المتوسط ويزرع في جميع أنحاء العالم (Stefania *et al.*, 2021)، ويتوفر إكليل الجبل بكثرة في الجزائر لإتائها إلى دول البحر الأبيض المتوسط خاصة شرق الجزائر (Boutabia *et al.*, 2016).

4.1. التصنيف النباتي لإكليل الجبل

يصنف نبات إكليل الجبل وفق الجدول رقم 06:

الجدول 06: تصنيف نبات إكليل الجبل (Andrade *et al.*, 2018)

Plantae	المملكة
Tracheobionta	تحت المملكة
Spermatophta	فوق الإقسام
Magnoliophyta	الإقسام
Magnoliopsida	الطائفة
Asteridae	تحت الطائفة
Lamiales	الرتبة
Lamiaceae	العائلة
<i>Rosmarinus L</i>	الجنس
<i>Officinalis</i>	النوع
<i>Rosmarinus officinalis L</i>	الإسم العلمي

5.1. مكونات إكليل الجبل

يتكون إكليل الجبل من الزيوت الأساسية، المركبات الفينولية و Terpenes.

1.5.1. الزيوت الأساسية

يتم الحصول عليها من أوراق *Rosmarinus officinalis L* عن طريق التقطير، حيث تكون هذه الزيوت عديمة اللون أو ذات لون أصفر قليلا و تختلف نسب مكوناته حسب درجة إضضرار الإكليل و الظروف المناخية الحيوية الموضحة في الجدول رقم 07 (Wollinger *et al.*, 2016).

الجدول 07: نسب المركبات المكونة للزيوت الأساسية لإكليل الجبل (Wollinger *et al.*, 2016)

نسبة %	مركب
30-15	1.8 – cinéole
25-10	Camphre
25-10	Alpha – pinène
20-3	Borneol
10-5	Camphène
5-1	Acétate de bornyle

2.5.1. المركبات الفينولية

عبارة عن مركبات كيميائية مضادة للأكسدة مسؤولة بشكل أساسي عن تلوين النبات و التي تصنف على أنها أحماض فينولية و مركبات فلافونويد و غير فلافونويد، أكثرها شيوعا genkwanina ، luteolin ، diosmin ، pigenin ، حمض الروزمارينيك، حمض الكافيك و حمض الكلوروجينيك (Andrade *et al.*, 2018).

3.5.1 Terpenes

تشمل أكثر من 10000 مركب مقسم إلى sesquiterpenes اعتمادا على ذرات الكربون و تشمل كروسول، حمض كرونوسيك، ثنائي، ثلاثي و حمض أولينوليك، حمض إيزوليك و Epirosmanol (Andrade *et al.*, 2018). كما يحتوي على مواد كيميائية نلخصها في الجدول رقم 08:

الجدول 08: التركيب الكيميائي لإكليل الجبل (حسن الحلبي، 2016)

المادة الكيميائية	القيمة الغذائية في 100 غ
الطاقة	131 kcal
الكربوهيدرات	20.70 غ
البروتينات	3.31 غ
الدهون	5.86 غ
كوليستيرول	0 ملغ
الألياف	14.10 غ
الفيتامينات	
Vit C, Vit B1, Vit B2, Vit B6, Vit B5; Vit B3 , Vit B12	191 ميكروغ، 0.912 ملغ، 0.804 ملغ، 0.336 ملغ، 0.152 ملغ، 0.036 ملغ، 21.8 ملغ
المعادن	
الصوديوم، البوتاسيوم، كالسيوم، النحاس، الحديد، المغنيزيوم، المنغنيز، الزنك	26 ملغ، 668 ملغ، 317 ملغ، 0.301 ملغ، 6.65 ملغ، 91 ملغ، 0.960 ملغ، 0.93 ملغ

6.1. سمية إكليل الجبل

تم التوصل في الدراسة التي أجريت على الجرذان باستخدام مستخلصات إكليل الجبل عن طريق الفم بجرعة 14.1 غ/كغ لمدة خمسة أيام إلى زيادة نسبية في وزن الكبد (Monice *et al.*, 2018).

يمنع على النساء الحوامل لكونه مسببا للإجهاض و كذلك بالنسبة لمرضى القلب لأنه منشط شديد للقلب، ولا ينصح به في حالة إنسداد مجري المرارة (حسن الحلبي، 2016).

7.1. الأنشطة البيولوجية لمركبات إكليل الجبل

تتميز مركبات إكليل الجبل بالعديد من الأنشطة البيولوجية الموضحة في الجدول رقم 09

الجدول 09: الأنشطة البيولوجية لمركبات إكليل الجبل

المرجع	آلية العمل	المركب النشط	النشاط البيولوجي
(Eric <i>et al.</i> , 2020)	يمنع تكاثر الخلايا بتعزيزه للموت الخلوي المبرمج من caspase 3 و caspase 8، caspase 9، تثبيط P38 و تحفيز BCI-2	حمض كروسليك، حمض الروزمرينيك و كروسول	نشاط مضاد للورم
- (Solomon, 2023) - (Ghasenzadeh et Hosseinzadeh., 2020)	- إزالة الجذور الحرة بتثبيط Nrf2 مما يزيد من إنتاج بروتينات مضادة للأكسدة SOD, GST, CAT - إستنشاق زيت إكليل الجبل يعزز نشاط إزالة الجذور الحرة	- حمض كروسليك و كروسول - الزيوت الأساسية	نشاط مضاد للأكسدة
(Solomon, 2023)	تعديل مختلف مسارات الإشارة للإلتهاب Nrf2, SIRT, NF-B و MAPK وتقليل السيتوكينات المحرصة للإلتهاب IL1، IL6، TNF alpha و البروستاجلاندين	حمض كروسليك و كروسول	نشاط مضاد للإلتهاب
(Andrade <i>et al.</i> , 2018)	تقليل إمتصاص الدهون بتثبيط إنزيم الليباز	حمض كروسليك و كروسول	نشاط مضاد للسمنة
(Boutabia <i>et al.</i> , 2016)	تعمل الزيوت الأساسية على تخريب غشاء الخلايا البكتيرية من خلال تداخله مع طبقة الدهون الثنائية بفضل خاصيته المحبة للدهون، مما يؤدي إلى زيادة النفاذية وفقدان مكونات الخلية، و بالتالي تدمير الحمض النووي للبكتيريا و موتها	الزيوت الأساسية	نشاط مضاد للميكروبات
(Andrade <i>et al.</i> , 2018)	التحكم في نسبة السكر في الدم	حمض كروسليك و كروسول	نشاط مضاد لارتفاع السكر في الدم
(Samo <i>et al.</i> , 2023)	تثبيط العامل X	الروزمرينيك، كروسول	نشاط مضاد للتخثر

8.1 . مجالات إستعمال إكليل الجبل

1.8.1. الإستعمالات الصناعية لإكليل الجبل

- يستعمل في الطبخ كتابل و كمواد حافظة للأغذية (Rafael *et al.*, 2019)

- تعديل النكهات وتعزيزها (Andrade *et al.*, 2018)

- يستخدم في مستحضرات التجميل للحماية من الضرر بمنع إمتصاص الأشعة فوق بنفسجية (Stefania *et al.*, 2021)

-يستخدم في صناعة العطور(Andrade *et al.*, 2018)

2.8.1. الإستعمالات الطبية لإكليل الجبل

- يتم إستخدام الزيوت الطيارة لمشاكل جهاز القلب، أمراض الجهاز البولي التناسلي، الجهاز التنفسي، عسر الهضم و الجروح، كما يخفف من آلام المفاصل،

و يمنع الصلع المبكر بفركه في الشعر لتحفيز بصيالات الشعر على تجديد نشاطها (Begum *et al.*, 2013)، و علاج الطفح الجلدي

. (Andrade *et al.*, 2018)

-يستخدم كمبيد للجراثيم و الفطريات، كما تم إثبات نشاطه على الجهاز العصبي المركزي كمهدئ و مزيل للقلق (Andrade *et al.*, 2018).
ومضاد للإكتئاب

- يعالج مرض السل(Dheyab *et al.*, 2020).

2 . الثوم

1.2. وصف نبات الثوم

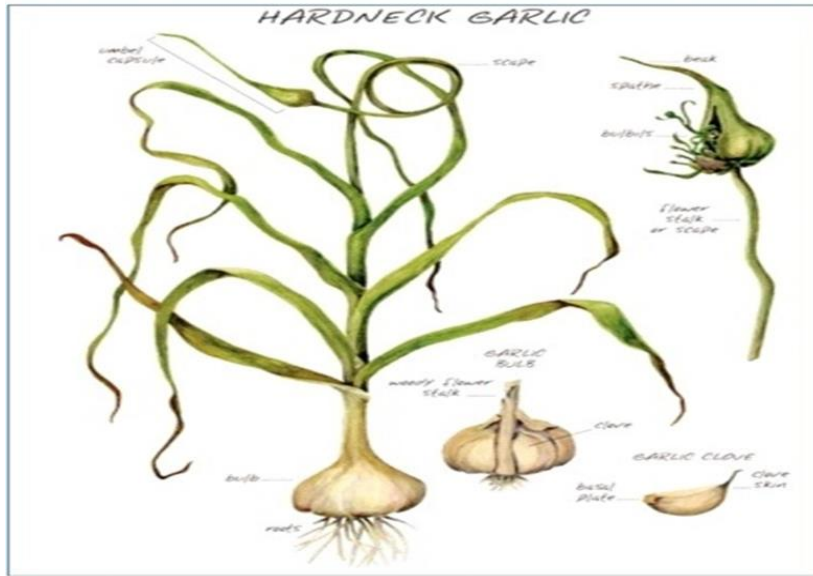
يعد الثوم من النباتات العشبية المعمرة أحادية الفلقة ذات رائحة قوية، ويعرف بالإسم العلمي (*Allium Sativum* Toluil *et al.*)

(2015)، يتميز بوجود بصلة تحت التربة مكونة من حوالي 15 فص يتم لف هذه الفصوص بغشاء رقيق أبيض أو وردي يدعى "

المعطف الورقي " تحيط بالبصلة أغشية مثبتة بواسطة صفيحة قاعدية ، كما يتكون من 4 إلى 12 ورقة طويلة على شكل سيف

متصلة بساق تحت الأرض و زهور تحمل في شكل كتلة كروية ذات لون أبيض مخضر أو وردي على مسمار " ساق الزهرة " يصل

طوله إلى 25 سم(الشكل 16) (Shailendra *et al.*, 2018).



الشكل 15: نبات الثوم (Suryawanshi *et al.*, 2018)

2.2. الأسماء الشائعة لنبات الثوم

- ألمانيا: Knoblauch, Lauch

- إنجلترا: Garlic

- العرب: الثوم

- كندا: Belluli

- إيطاليا: Aglio

- الصين: Syuntauh

(Suryawanshi *et al.*, 2018)

3.2. موطن نبات الثوم

بدأ انتشاره في آسيا الوسطى ثم انتقل إلى الصين، الشرق الأوسط (Londhe *et al.*, 2011)، كما إنتشر في وسط و جنوب أوروبا و شمال إفريقيا ثم المكسيك (هيام وآخرون، 2016).

4.2. التصنيف النباتي لنبات الثوم

يصنف *Allium Sativum* وفقا للجدول رقم 10

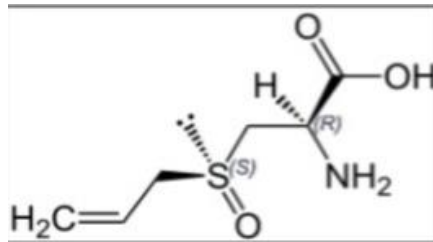
جدول 10: التصنيف النباتي لنبات الثوم (Touil et al., 2015)

Plantae	المملكة
Trachéophyte	تحت المملكة
Spermatophytes ou Phanérogames	الشعبة
Angiospermes	تحت الشعبة
Monocotyledomes	الصف
Liliidae	تحت الصف
Lilales	الرتبة
Liliaceae ou Lilacées	العائلة
<i>Allium</i>	الجنس
<i>Allium Sativum</i>	النوع

5.2. المكونات الكيميائية لنبات الثوم

يتكون نبات الثوم من مركبات عديدة منها:

- **Alliin**: المكون الرئيسي لنبات الثوم (الشكل 16)، حمض أميني غير بروتيني يحتوي على الكبريت ، يعد المسؤول على رائحة الثوم، يتم تصنيعه في الأوراق (Moien et al., 2020).



الشكل 16: التركيب الكيميائي لـ Alliin (Suryawanshi et al., 2018)

- **Alicin**: هو زيت عديم اللون ذو قابلية منخفضة للذوبان في الماء، يتم تصنيعه بشكل طبيعي مع البيروفات من سلائف الأليين، يتم استقلابه إلى العديد من المركبات الثانوية اعتمادا على درجة الحرارة و المحوضة، يتراوح نصف عمره بين 10-17 يوم و يزيد في درجة حموضة منخفضة (Bahare et al., 2019).

- **Diallyl Sulfide (DAS)**: ينتمي إلى فئة مركبات الكبريت العضوية ، يحتوي هذا المركب على أنشطة مضادة للاكسدة و الالتهاب، يمنع الاشارات الالتهابية بواسطة STAT3 و Nf-KB، هذا المركب فعال بعد تناوله عن طريق الفم لتخفيف التهاب القولون (Fitzpatrick et Woldemariam., 2017).

- Diallyl Disulfide (DADS): مركب عضوي يحتوي على ذرتان من الكبريت مع مجموعتين من الأليل، يتميز بالعديد من الأنشطة البيولوجية (Xiuxiu et al., 2021).

كما يحتوي على مواد كيميائية مختلفة النسب نلخصها في الجدول رقم 11

الجدول 11: التركيب الكيميائي لنبات الثوم (*Allium Sativum*) (Worku et Mehari., 2018)

القيمة الغذائية في 100 غ	لمادة الكيميائية
149 kcal	الطاقة
33.06 غ	الكربوهيدرات
1 غ	السكريات
2.1 غ	الألياف
0.5 غ	الدهون
6.36 غ	البروتينات
	الفيتامينات
0.2 مغ، 0.11 مغ، 0.7 مغ، 0.596 مغ، 1.2350 مغ، 3 ميكروغرام، 31.2 مغ	Vit C.Vit B9.Vit B6.Vit B5.Vit B3.Vit B1
	المعادن
181 مغ، 1.7 مغ، 25 مغ، 1.672 مغ، 153 مغ، 401 مغ، 17 مغ و 1.16 مغ	كالسيوم، الحديد، المغنيزيوم، المنغنيز، الفوسفور، بوتاسيوم، صوديوم و الزنك
59 غ	الماء

6.2. الأنشطة البيولوجية لنبات الثوم

لمركبات نبات الثوم العديد من الأنشطة البيولوجية كما هو موضح في الجدول رقم 12

الجدول 12: الأنشطة البيولوجية لـ *Allium Sativum*

مرجع	آلية	مركب نشط	نشاط بيولوجي
(Geber, 2020)	- تثبيط نشاط الجذور الحرة ، و زيادة الجلوتاثيون و المضادة للأكسدة مثل SOD الإنزيمات .	- Allicin و DADS ، DATS	نشاط مضاد للأكسدة
(Chen et al., 2016)	- التحكم في توليد الجذور الحرة و تثبيط المسار MAPK .	- Alliin	
(Geber et al., 2020)	- يثبط النشاط الإنزيمي للسيتوكروم p 450-2E1، مما يقلل من إنتاج الأوكسجين التفاعلي و أنواع النيتروجين .	- DAS	
(Neeraj et al., 2022)	- مضادة للجذور الحرة.	متعددات السكار	
(Zang et al., 2015)	- يحفز الموت المبرمج من خلال تعزيز caspase 3 و p 38	- Allicin و DADS ، DATS ، Alliin	نشاط مضاد للسرطان
(Bayan et al., 2014)	- يحفز موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان الدم البشري طريق تعزيز إنتاج البيروكسيد و إنتاج caspase 8 و caspase3-like	- Z-ajoene	
(Neeraj et al., 2022)	- يمنع نمو أنسجة الورم في الجسم من خلال إيقاف إقسام الخلايا في الطور 2	- متعدد سكريات	
(Geber, 2020)	- يثبط SDF1 alph في الخلايا المفاوية - يقلل توليد السيتوكينات الالتهابية و الجذور الحرة بتثبيط الكبد "cyp 2E1" نشاط إنزيم - يوقف NF-B لمنع إنتاج السيتوكينات المحرزة للالتهاب نشاط	- Allicin- - DAS- - Thiacremonone-	نشاط مضاد للالتهاب
(Geber, 2020)	- تحفيز الإقباض الوعائي - تحفيز عوامل الإسترخاء H2S و إنتاج NO	- جزيئات الكبريت النشطة	نشاط مضاد لإرتفاع ضغط الدم
(Faroughi et al., 2018)	- تقليل إفراز الأنسولين من خلايا البنكرياس	- Allicin, Alliin, cysteine et disulfide	نشاط مضاد لإرتفاع سكر في الدم
(Neeraj et al., 2022)	- نشاط مضاد لبكتيريا موجبة جرام	متعدد سكريات	نشاط مضاد

	<i>Staphylococcus aureus</i> و <i>Bacillus subtilis</i> و لبكتيريا سالبة جرام <i>Escherichia coli</i> و <i>Salmonella typhimurium</i>		للميكروبات
- (Neeraj <i>et al.</i> , 2022)	- تعزيز البلعمة و تعديل نشاطة السيتوكينات TNF alpha , IL 6 , IL 10	متعدد سكريات	النشاط المناعي

7.2.سمية نبات الثوم

إن استخدام الثوم كخضروات يخلو تماما من السمية (Lucie, 2016)، بينما أظهرت الدراسات على الجرذان وجود سمية عند جرعات أكبر من أو تساوي "5000ملغ/كغ" من مستخلص الثوم من أعراضها زيادة ضربات القلب و الارتباك (Lawal *et al.*, 2016).

8.2.مجالات استعمال ثوم

1.8.2.الاستعمالات الشعبية الطبية لنبات الثوم

- استخدمه المصريون الأوائل لعلاج الإسهال، حيث وجد الوصفة الطبية على الجدران القديمة للمعابد يعود تاريخها إلى 1500 قبل الميلاد، أما الأطباء اليونانيون فقد استخدموه لعلاج الأمراض المعوية و اليابانيون و الصينيون القدماء لعلاج الصداع، إنفلونزا، التهاب الحلق، الحمى و التهاب الأذن (Gebreselema et Mbrahtu., 2013).

- يعد نوع من التوابل الشعبية في المطبخ و يستخدم على نطاق واسع باعتباره نبات طبي (Ait *et al.*, 2021).

2.8.2.استعمالات الطب الحديث لنبات الثوم

- يعد الثوم من أهم المنتجات الطبيعية لحماية نظام القلب و الأوعية الدموية، حيث يقلل الثوم بشكل فعال من ارتفاع ضغط الدم، حيث أدت المعاملة بمستخلص الثوم لتحسن أنسجة قلب الفئران (Yusuf *et al.*, 2018).

- بعد تناول المرضى المصابين بجائحة كورونا "Covid-19" لثوم بجرعة ستة فصوص متوسطة الحجم محروسة " 24 غرام " ثلاث مرات في اليوم لمدة ثلاثة أيام أدى إلى تحسن الحالة العامة مع اختفاء معظم الأعراض (حمى، صداع، وهن، الإسهال و فقدان حاسة الشم) (Belkassam *et al.*, 2021).

- يستعمل كعلاج للسعات النحل و الحشرات، حيث يدعك مكان اللسعة بسن الثوم لتخفيف ألم اللسعة. كما يستخدم لتسكين ألم أسنان و ذلك بوضع فصوص الثوم محروسة موضع الألم، و يستخدم لمعالجة القشرة في فروة الرأس، كما يستخدم المستخلص المائي للثوم كطهر للجروح العفنة و القروح (حسين و آخرون،، 2014).

- يستخدم المستخلص المائي للثوم كمبيد لمكافحة الحشرات (جلعوط، 2013).

الفصل الرابع

متعددات السكاكر

1.1. متعددات السكار

متعددات السكار عبارة عن كربوهيدرات بوليميرية، تتكون من سلاسل طويلة للسكريات الأحادية ذات الصيغة الكيميائية $C_6H_{10}O_5$ مرتبطة بروابط جليكوسيدية ، لمتعددات السكار بنية جزيئية خطية أو متفرعة تتكون من سكريات أحادية متجانسة أو غير متجانسة،
 يسمح إختلاف البنية الجزيئية لمتعددات السكار خصائص فيزيائية و كيميائية مميزة لها (Naveed *et al.*, 2021).

تنقسم متعددات السكار حسب تركيبها الى نوعين رئيسين: متعددات السكار المتجانسة و متعددات السكار غير متجانسة.

1.1.1. متعددات السكار المتجانسة Homopolysaccharides

تتكون من نفس السكريات الأحادية منها الجلوكان الذي يتكون من متعدد الجلوكوز (Mohammed *et al.*, 2021).

2.1. متعددات السكار غير متجانسة Hétéropolysaccharides

تتكون من السكريات الأحادية المختلفة (Mohammed *et al.*, 2021).

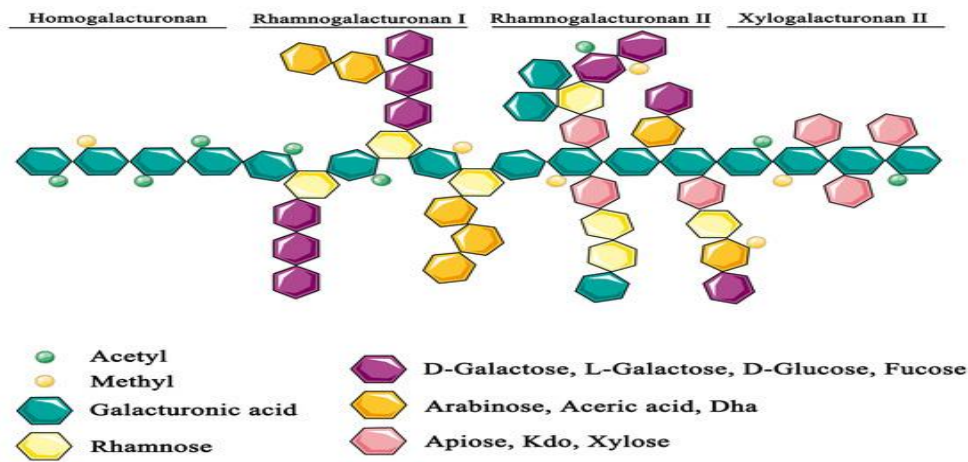
2. تصنيف متعددات السكار

تصنف متعددات السكار على أساس مصدرها إلى:

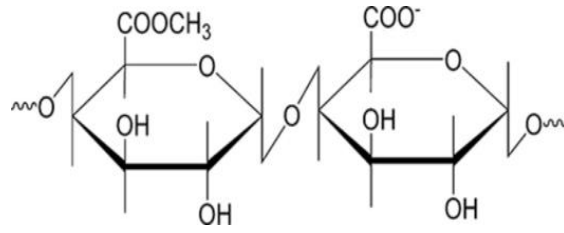
1.2. متعددات السكار من أصل نباتي

1.1.1.2. Pectine

مكون مهم لجدران الخلايا النباتية، يعد من متعددات السكار معقدة وغير متجانسة يتكون أساسا من سلاسل خطية للجلاكترونيك مرتبطة بروابط $\alpha(1-4)$ ، و سلاسل فرعية مكونة من سكريات مختلفة منها: Xylose, Fucose, Arabinose, Rhamnose (Wanchao *et al.*, 2023). يبلغ وزنه الجزيئي (50-150) كيلو دالتون (Mudgil, 2017).



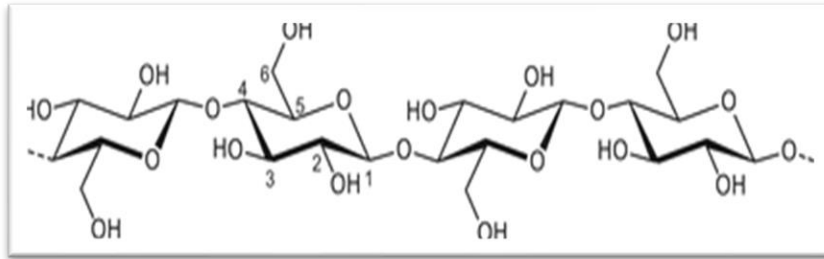
الشكل 17: تمثيل تخطيطي للسكريات البكتينية (Wanchao *et al.*, 2023)



الشكل 18: التركيب الكيميائي لـ Pectin (Wanchao *et al.*, 2023)

2.1.2 cellulose

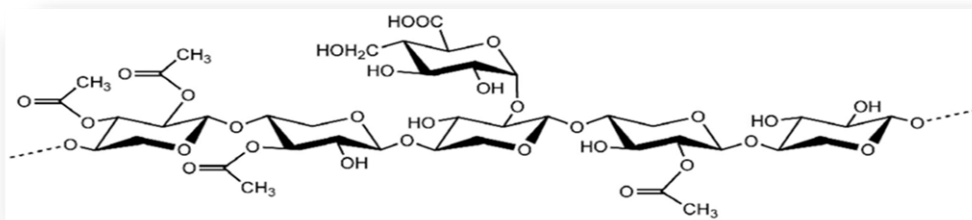
مكون مهم لجدران الخلايا النباتية، و يوجد أيضا في خلايا الطحالب و البكتيريا، هو بوليمير متجانس يتكون من سلاسل الجلوكوز مرتبطة معا بواسطة $\beta(1,4)$ glucosidic هذا الارتباط مسؤول على هيكلها الخطي و التبلور العالي (Yadav et karthikeyan., 2019)، يتراوح وزنه الجزيئي من 120 كيلو دالتون إلى 192 كيلو دالتون (Kadivar *et al.*, 2018).



الشكل 19: التركيب الكيميائي لـ Cellulose (Richards *et al.*, 2012)

3.1.2 Hémicellulose

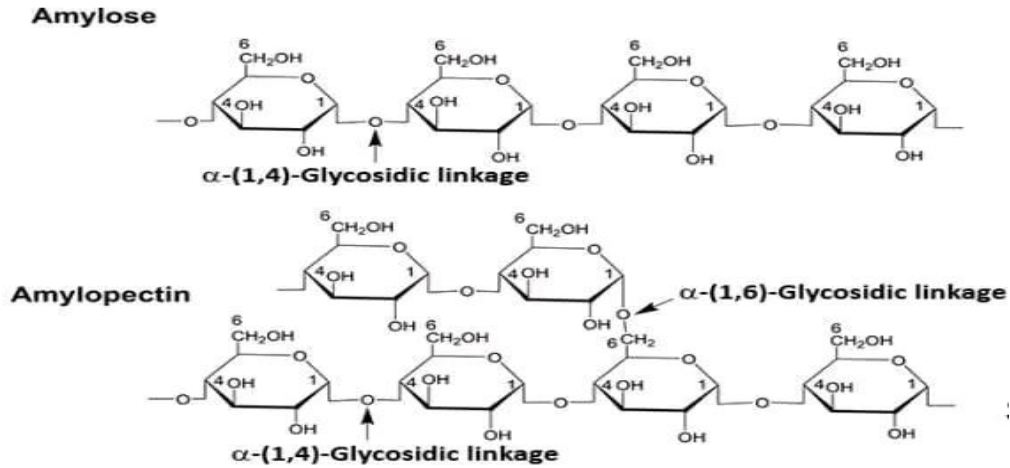
يعد من متعددات السكار غير متجانسة، و مكون مهم لجدران الخلايا النباتية، يتكون من سكريات خماسية (Xylose , Arabinose) و سكريات سداسية (الجلوكوز ، المانوز و الجلاكتوز)، و سكريات حمضية (حمض الجلوكورونيك و حمض الجلاكتونورونيك) ، حيث ترتبط هذه السكريات بروابط $\beta(1-4)$ glycosidic ، يبلغ وزنه الجزيئي 23.35 كيلو دالتون (Zhou *et al.*, 2023).



الشكل 20: التركيب الكيميائي لـ Hémicellulose (Lisong *et al.*, 2020)

Amidon .4.1.2

أكثر السكريات المتواجدة في النباتات بوفرة، يتكون من تكرار وحدات α -d-glucose المرتبطة معا بواسطة روابط α -(1-4)-glucosidic و α -(1-6)-glucosidic. يتكون النشاء هيكليا من أميلوز و أميلوبيكتين، يتراوح وزنه الجزيئي بين (107-109) كيلو دالتون (Yadav et .et Karthikeyan., 2019)

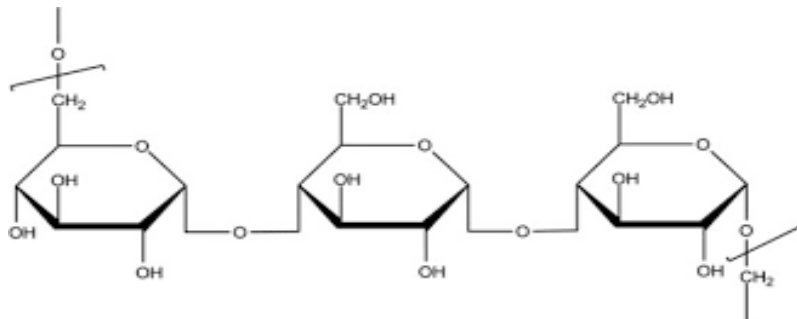


الشكل 21: التركيب الكيميائي ل Amidon (Yadav et Karthikeyan., 2019)

2.2. السكريات البكتيرية

Pullulan 1.2.2

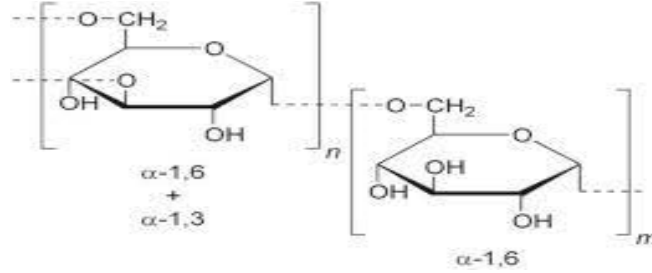
عديد السكار متجانس خطي، يتكون من وحدات مالتوزيور(ثلاث وحدات جليكوز متصلة بواسطة روابط α -(1-4) glucosidic و متصلة ببعضها البعض بواسطة α -(1-6)، يتم إنتاجه من النشاء بواسطة فطر *Aureobasidium pullulans* (Coltelli et al 2020).



الشكل 22: التركيب الكيميائي ل pullulan (Coltelli et al., 2020)

2.2.2.2 Dextran

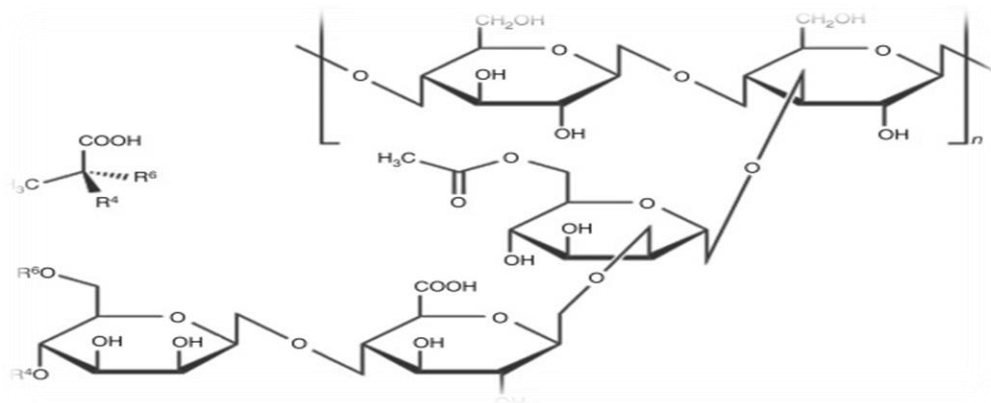
يصنع بواسطة بكتيريا حمض لاكتيك *Lactobacillus, Streptococcus*، يتكون من سلسلة خطية للجلوكون المرتبطة بروابط (1-6) α ، كما يحتوي على روابط جليكوسيدية متفرعة ((α -(1-4), α -(1-3), α -(1-2)) (Nasrollahzadeh et shfei., 2021). يتراوح وزنه الجزيئي من 40 كيلو دالتون إلى 70 كيلو دالتون (Diaz-Montes, 2021).



الشكل 23: التركيب الكيميائي لـ Dextran (Zarrintaj et al., 2020)

3.2.2 Xanthan gum

تنتجه بكتيريا *Xanthomes camprstris sp*، يتكون من خمس وحدات من β -d-glucose متكررة، ترتبط بواسطة روابط (1-4) β ، تحمل كل جزيئة جلوكون سلسلة جانبية ثلاثية السكار β -(1-3) manose، β -(1-4) manose، α (1-4) glucuronic acid، بنيتة تشبه بنية السيليلوز، يبلغ وزنه الجزيئي 2000 كيلو دالتون (Dayan et al., 2022).

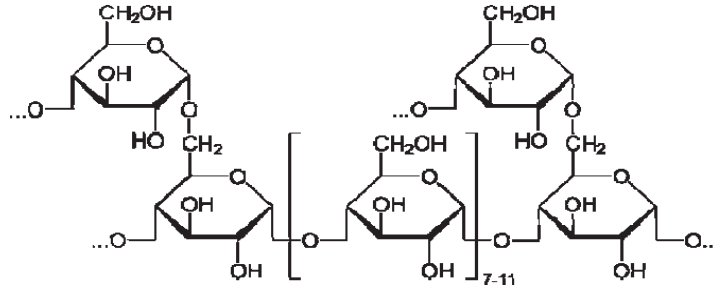


الشكل 24: التركيب الكيميائي لـ Xanthan gum (Dayan et al., 2022)

3.2 متعددات السكار من أصل حيواني

1.3.2 Glycogène

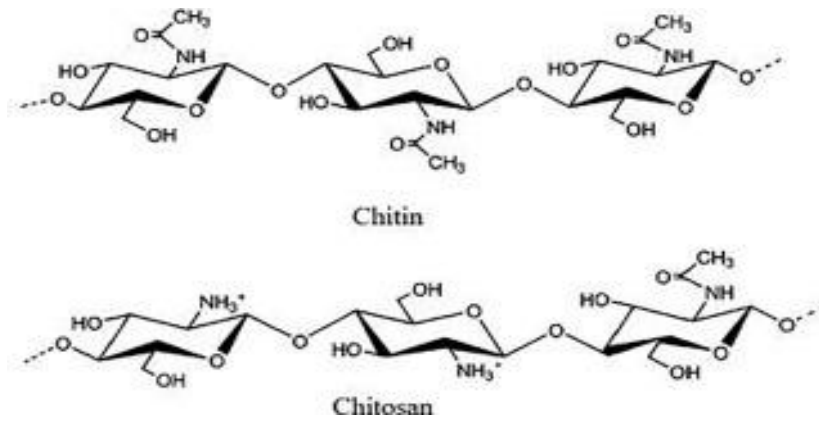
يحتوي على خمس وحدات جليكوزيل، ترتبط السلسلة الخطية للجليكوجين بواسطة روابط α - (1-4) glucosidic بينما السلاسل الفرعية ترتبط من خلال α -(1-6) يوجد في الهيولى للخلايا الحيوانية في شكل حبيبات، يخزن في الكبد والعضلات، دوره الأساسي تخزين الطاقة، يبلغ وزنه الجزيئي 10000 كيلو دالتون (Bezborodkina *et al.*, 2018).



الشكل 25: التركيب الكيماوي لـ Glycogène (Klein *et al.*, 2012)

2.3.2 Chitin

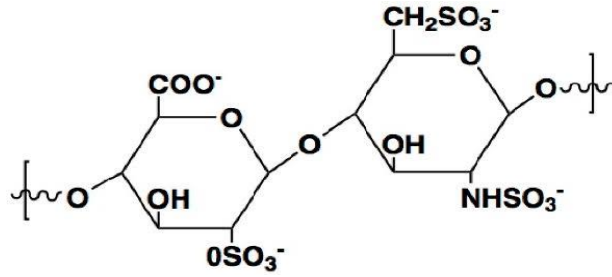
يعد من متعددات السكار غير متجانسة، و أحد مكونات جدران خلايا الفطريات (*Aspergillus*, *Penicillium*) والهيكل الخارجية للمفصليات والقشريات. يتكون من سلسلة خطية طويلة لوحدات N-acetyl-glucosamine المرتبطة بروابط β -(1-4)، له بنية مشابه لسيليلوز. إن غابت مجموعة الأستيل عن N-acetyl-glucosamine ينتج Chitosan، وهو مكون لجدران الخلايا الفطرية، و يعد بوليمر خطي غير قابل لذوبان في الماء. (Younes et Rinaudo., 2015)



الشكل 26: التركيب الكيماوي لـ chitin و chitosan (Younes et Rinaudo., 2015)

3.3.2 Héparine

متعددات السكار حمضية خطية و معقدة، و يعد مضاد طبيعي للتخثر، موجود في الأنسجة الحيوانية في شكل كبريتات الهيبارين، تنتمي إلى عائلة الجليكوزامينوجليكان "GAG" (Nidhi *et al.*, 2020).

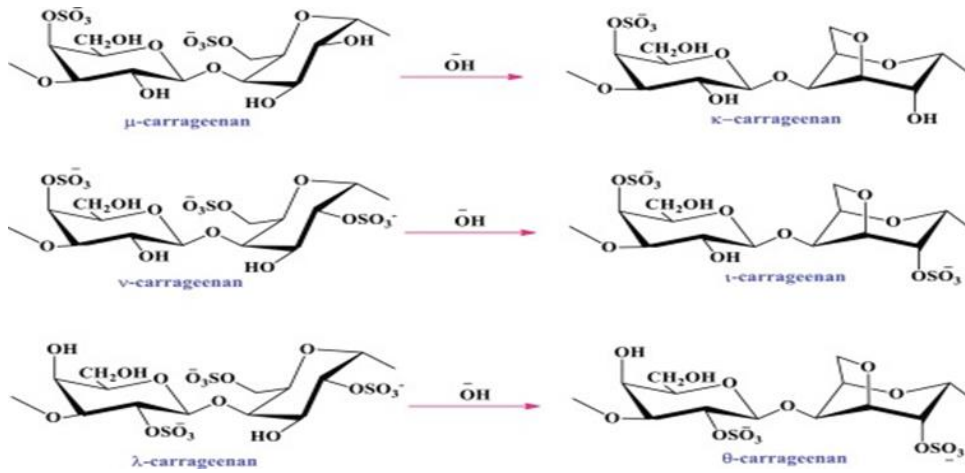


الشكل 27: التركيب الكيميائي للهيبارين (Wang *et al.*, 2017)

4.2. متعددات السكار ذات مصدر طحلي

1.4.2 Carrageenan

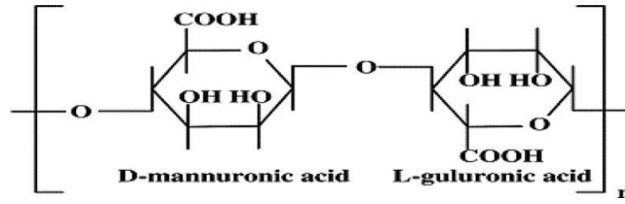
عديد السكريات خطي طبيعي موجود في بعض الأعشاب البحرية الحمراء من عائلة (*Eucheuma, Gigartina, Rhodophyceae*) (prajapati *et al.*, 2014)، و يتكون من وحدات متكررة للسكريات galactose 4-sulfate و anhydrogalactose-3,6 متناوبة عبر الروابط جليكوسيدية $\beta(1-4)\alpha(1-3)$. يبلغ وزنه الجزيئي 100 كيلو دالتون، تنقسم CRG الى ستة فئات أساسية وهي: kappa (κ), lambda (λ), iota (ι), mu (μ) nu (ν) ، Theta (θ) (Nasrollahzadeh *et al.*, 2021).



الشكل 28: هيكل Carrageenan المختلفة (Nasrollahzadeh *et al.*, 2021)

2.4.2 Alginate

هي أملاح حمض الألجنيك و تمثل مجموعة البوليمرات المشتقة من متعددات السكار البحرية، يتم إستخلاصها من الطحالب البحرية (*Macrocystis, Laminaria*)، تتكون الألجينات كيميائيا من حمض α -L-galuronic وحمض β -D-mannuronic متصلة بواسطة روابط (1-4)glucosidic (Hasnain et Nayak., 2018).



الشكل 29: التركيب الكيميائي لـ Alginate (Annu et Shakeel, 2021)

3. الأنشطة البيولوجية لمتعددات السكار

لمتعددات السكار العديد من الأنشطة البيولوجية موضحة في الجدول رقم 13

الجدول 13: الأنشطة البيولوجية لمتعددات السكار

مرجع	آلية عمله	متعدد سكار	نشاط بيولوجي
- (Minzamova <i>et al.</i> , 2018) - (Mikinoni et Tastsuya., 2014) - (Pangestuti et Kim., 2014)	- يقلل من تكاثر الخلايا بتحفيز الموت المبرمج - تحريض عامل النخر TNF- α - تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية	Pectine – Alginate – Carrageenan-	نشاط مضاد لسرطان
- (Minzamova <i>et al.</i> , 2018) - (Pangestuti et Kim., 2014)	- تحفيز البلعمة بزيادة إنتاج الأجسام المضادة و تعزيز إنتاج السيتوكينات - تحفيز جهاز المناعة بتعزيز إنتاج الكريات البيضاء و السيطرة على نشاط البالعات	Pectine – Carrageenan-	نشاط تعديل المناعة
- (Armaz <i>et al.</i> , 2021) - (Pangestuti et Kim., 2014) - (Soeiro <i>et al.</i> , 2016)	-إزالة الجذور الحرة بتفاعلها مع المجموعات الأمينية و الهيدروكسيلية لـ Chitosan - تثبيط بيروكسيد الدهون ، إزالة أكسيد النيتريك و جذور الهيدروكسيل ، Carrageenan λ له نشاط مثبط للجذور الحرة أقوى من K Carrageenan و l Carrageenan - يعمل كواقٍ ضد الجذور الحرة بإختزال و إزالة معدن النحاس و الحديد و من ثم جذور الهيدروكسيل و بيروكسيد الهيدروجين	Chitosan – Carrageenan- Dextran –	نشاط مضاد للأكسدة

<p>- (Jokar <i>et al.</i>, 2023) - (Pangestuti et Kim., 2014)</p>	<p>- تعزيز تجديد الخلايا الجلدية و إلتئام الجروح مما يمنع دخول الجراثيم - يمنع دخول الفيروسات المغلفة للخلايا، يحمل شحنات سالبة تتفاعل مع الشحنات الموجبة الموجودة على الفيروس أو سطح الخلية ، و بالتالي منع تغلغل الفيروس إلى داخل الخلايا المصابة</p>	<p>Dextran – Carrageena -</p>	<p>نشاط مضاد للبكتيريا و الفيروسات</p>
<p>- (Minzamova <i>et al.</i>, 2018)</p>	<p>- خافض لسكر الدم بتنشيطه لمسارات إشارات الأنسولين</p>	<p>Pectine -</p>	<p>نشاط تعديل سكر الدم</p>
<p>- (Cui <i>et al.</i>, 2018) - (Natalia <i>et al.</i>, 2017) - (Raniere <i>et al.</i>, 2012)</p>	<p>- يعطل فعالية عوامل التخثر " الثرومبين " بإرتباط Heparin بمضاد الثرومبين - يمنع تراكم الصفائح الدموية، مما يقلل من تكون الجلطات - تثبيط نشاط العامل VW والعامل Xa - يمنع تخليق فيتامين K المتدخل في إنتاج عوامل التخثر</p>	<p>Heparin – Dextran- Xylan -</p>	<p>نشاط مضاد للتخثر</p>
<p>- (Minzamova <i>et al.</i>, 2018) - (Aiman <i>et al.</i>, 2021) - (Vesela <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>يمنع إفراز السيتوكينات المؤيدة للإلتهاب ويدعم غفران السيتوكينات المضادة للإلتهاب - منع هجرة خلايا الإلتهاب (خلايا البيضاء والخلايا البدينة) إلى الأنسجة الملتببة - تثبيط إفراز وسائط الإلتهاب مثل (IL-1, IL-6, TNFα) - منع إنزيمات الأكسدة الحلقية (COX) عن إنتاج البروستاجلاندين - يخفض مستوى السيتوكينات المحرزة للإلتهاب</p>	<p>Pectine – Carrageenan Alginate -</p>	<p>نشاط مضاد للإلتهاب</p>

الجزء التطبيقي

لوازم و طرق العمل

1. لوازم العمل

1.1. النباتات الطبية المدروسة

- نبات إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis L* من منطقة سيدي مروان "ميلة"

- نبات الثوم *Allium Sativum* من منطقة شلغوم العيد "ميلة"

2.1. المحاليل و الكواشف

- Ethanol 96° (SPECILAB)

- حمض ثلاثي كلورو الخليك TCA (Fluka Chemika)

- Formol 37°

- diclofénac 75 مغ (صيدال)

- الهيبارين Varinox^R (FRATER-RAZES)

- الكواشف الخاصة بـ TCK، TP، Fibrinogène (BIOLABO)

3.1. الأجهزة

- ميزان (ENTRIS822 – 1S)

- الحاضنة (memmert)

- القدم القنوية الإلكترونية (Tolsen)

- حمام مائي (WNB 14)

- جهاز الطرد المركزي (Hettich UNIVERSAL 320 R)

- جهاز Coagulomètre (bioMérieux)

2. طرق العمل

1.2. طريقة اسنخلاص متعددات السكاكر لنبات إكليل الجبل والثوم

1.1.2. تحضير عينات نبات إكليل الجبل و نبات الثوم

بعد عملية قطف أوراق نبات إكليل الجبل و الثوم نظفت من الشوائب، ثم جففت في مكان بعيد عن الرطوبة، الغبار و أشعة الشمس، بعد التجفيف سحقت الأوراق و عُربلت.

2.1.2. طريقة إستخلاص متعددات السكاكر لإكليل الجبل ونبات الثوم

تم إستخلاص متعددات السكاكر من أوراق إكليل الجبل وفقا لطريقة (Xu et al, 2012)، بعد تجفيف و طحن أوراق إكليل الجبل و الثوم ثم حضر منه محلول مائي 1غ/10ملل، ثم وضع في حمام مائي "100°C" لمدة ثلاث ساعات.



الشكل 30: المحلول المائي لمسحوق إكليل الجبل و الثوم داخل حمام مائي

و بعد تركه في المبرد ليلة كاملة تم ترشيحه، و خضع للتردد المركزي 5000 دورة/دقيقة لمدة 15 دقيقة، ثم إضافة أربعة أحجام من الإيثانول إلى السائل الطافي لتسيب السكريات، و إجراء الطرد المركزي لإستعادة السكريات، و تجفيفها داخل الفرن على 40°C. و لإزالة البروتينات أذيب المستخلص و عومل بنفس حجم الـ TCA (20%) لمدة ساعة الشكل (Oliveira et al., 1999). وفي الأخير تمت إضافة أربعة أحجام من الإيثانول، و إجراء الطرد المركزي لاستعادة متعددات السكاكر و تجفيفها عند 40°C.



الشكل 31: إزالة البروتينات بالـ TCA(20%)

حساب المردود:

تم حساب المردود من استخلاص متعددات السكاكر الخام وفقا لـ (Dery et Lou., 2020)

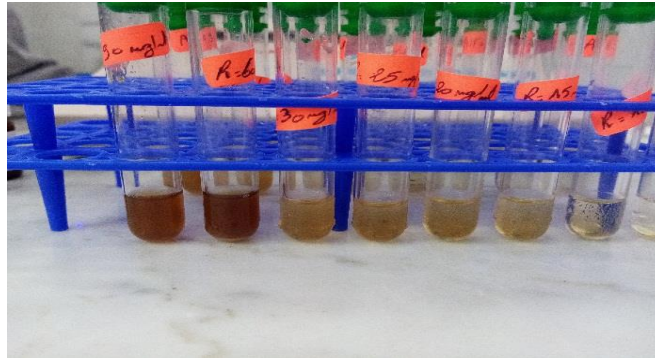
مردود المستخلص % = متعددات السكاكر الناتجة من الاستخلاص (غ)/ وزن المسحوق الجاف للنبات * 100

2.2. تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر**1.2.2. تحضير العينات**

تم سحب الدم لشخص سليم حيث وضع في أنابيب حاوية على Citrate ، و وضعت في جهاز الطرد المركزي 5000 دورة/دقيقة للحصول على البلازما، ثم تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر عن طريق ثلاث إختبارات التخثر.

- تحضير الهيبارين بتركيز 0.5 ملغ/ملل (الشاهد الإيجابي).

- حضرت محاليل لمتعددات السكاكر بتركيز (5 ملغ/ملل - 90 ملغ/ملل).



الشكل 32: مختلف التراكيز لمحاليل متعددات السكاكر

وتم تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر عن طريق اختبارات التخثر (TP, APTT, TT, Fibrinogène) باستخدام جهاز التخثر وفقا لطريقة (Zhenhua et al., 2017).

2.2.2. تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر**1.2.2.2. اختبار « TCK » Temps de Céphaline Koaline**

تم وضع 25 ميكرو لتر من متعددات السكاكر في أنبوب اختبار ثم إضافة 100 ميكرو لتر من البلازما و 100 ميكرو لتر من الكاشف

وحضن هذا الخليط لمدة 3 دقائق في درجة حرارة 37°م وسجل زمن التخثر بجهاز Coagulomètere.

1.2.2.2 « TP » Temps de Pro-Thrombine اختبار

تم وضع 25 ميكرو لتر من متعددات السكاكر في أنبوب اختبار ثم إضافة 100 ميكرو لتر من البلازما و حضنه عند درجة حرارة 37°م لمدة 3 دقائق وفي الأخير إضافة 200 ميكرو لتر من الكاشف بدرجة حرارة 37°م و سجل زمن التخثر.

3.2.2.2 اختبار الفيبرينوجين

خلط 200 ميكرو لتر من البلازما مع 100 ميكرو لتر من متعددات السكاكر 700 ميكرو لتر من buffer محلول منظم وحضن الخليط عند 37°م لمدة 3 دقائق . أخذنا 200 ميكرو لتر من المحلول السابق و أضفنا له 100 ميكرو لتر من الكاشف و سجل زمن التخثر .

3.2 تقييم النشاط المضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر

1.3.2 تحضير الحيوانات التجريبية

تم الحصول على 20 جرد (جنس ذكر من سلالة *Wister albinos*) من مستودع حيواني، يتراوح وزنها (190غ - 230غ)، ثم قسمت إلى أربع مجموعات، و وضعت في أقفاص بلاستيكية، و تركت لمدة أسبوع من أجل التأقلم، في درجة حرارة ملائمة (22-24)°، و 12سا ضوء/ظلام.

2.3.2 معاملة الحيوانات التجريبية

قسمت الجرذان إلى 4 مجموعات متساوية في كل مجموعة 5 جرذان، (5 جرذان غير معاملة و 15 معاملة بالفورمول بالحقن تحت جلد باطن القدم اليمنى الخلفية) (Francesco *et al.*, 2017)، و تم إستخدام (Diclofénac, Nacl)، متعددات السكاكر لإكليل الجبل، متعددات السكاكر للثوم) تحت الصفاق:

- المجموعة الأولى (5 جرذان): المعاملة بالفورمول "الكاشف السلبي": حقنت الجرذان بالـ Nacl تحت الصفاق بجرعات 10مل/كغ، و بعد 30 دقيقة تم حقن 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5% في باطن القدم اليمنى للجرذ (Tsutomu *et al.*, 1996)
- المجموعة الثانية (5 جرذان): الفورمول + Diclofénac: حقنت الجرذان بـ Diclofénac تحت الصفاق بجرعات 10مغ/كغ، و بعد 30 دقيقة تم حقن 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5% في باطن القدم اليمنى للجرذ (Sandoz, 2020).
- المجموعة الثالثة (5 جرذان): الفورمول + متعددات السكاكر لإكليل الجبل: حقنت الجرذان بمتعددات السكاكر تحت الصفاق بجرعة 500مغ/كغ، و بعد 30 دقيقة تم حقن 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5% في باطن القدم اليمنى للجرذ (Jinxiu *et al.*, 2022).

- المجموعة الرابعة (5 جرذان): الفورمول + متعددات سكار الثوم: حققت الجرذان بمتعددات السكار تحت الصفاق بجرعة 500مغ/كغ، و بعد 30 دقيقة تم حقن 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5% في باطن القدم اليمنى الجرذ (Jinxu *et al.*, 2022).



الشكل 34: الحقن تحت الجلد



الشكل 33: الحقن تحت الصفاق

تم قياس كف القدم المحقونة عند 0،30،60،120،180،240 دقيقة بعد حقن الفورمول



الشكل 35: قياس التورم بواسطة القدم القنوية الإلكترونية

تقدير حجم التورم القدم اليمنى للجرذان بعد حقن الفورمول عن طريق حساب النسب المئوية للزيادة في حجم قدم الجرذ، التي يتم حسابها وفقا للعلاقة التالية:

$$\%AUG = \frac{(V_t - V_0)}{(V_0)} \times 100$$

- V_t : حجم القدم في كل زمن t

- V_0 : الحجم الأول للقدم قبل حقن الفورمول.

تم تقييم النشاط المضاد للالتهاب عن طريق حساب النسب المئوية للتثبيط وفقا للمعادلة التالية:

$$\%INH = \frac{(\%AUG\ Temoin - \%AUG\ Trait )}{(\%AUG\ Temoin)} \times 100$$

4.2. الدراسة الاحصائية

إجراء جميع التجارب وفقا لثلاث تكرارات، و التعبير عن الاختبارات التي تم إجراؤها بـ (المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري).

رسم المنحنيات و الرسوم البيانية بواسطة (Microsoft Excel 2010)، تم تحليل البيانات باستخدام تحليل التباين في اتجاه واحد (Anova) و

حساب المدى ومنها حساب المعنوية ($P < 0.05$) بواسطة (SPSS, Version 20.0).

النتائج و المناقشة

1. نتائج الإستخلاص

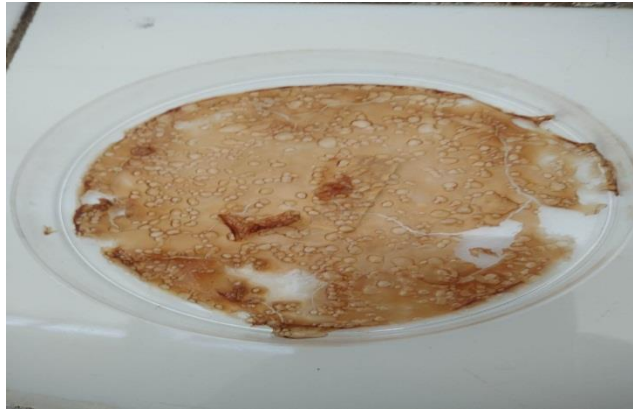
بعد اعتماد طريقة الغليان لإستخلاص متعددات السكاكر لـ 100 غ من مسحوق إكليل الجبل و 100 غ من مسحوق أوراق الثوم .
تحصلنا على 6,34% من مستخلص متعددات السكاكر لإكليل الجبل. و 8,12% من مستخلص متعددات السكاكر لنبات الثوم.



الشكل 37: المستخلص داخل فرن التجفيف



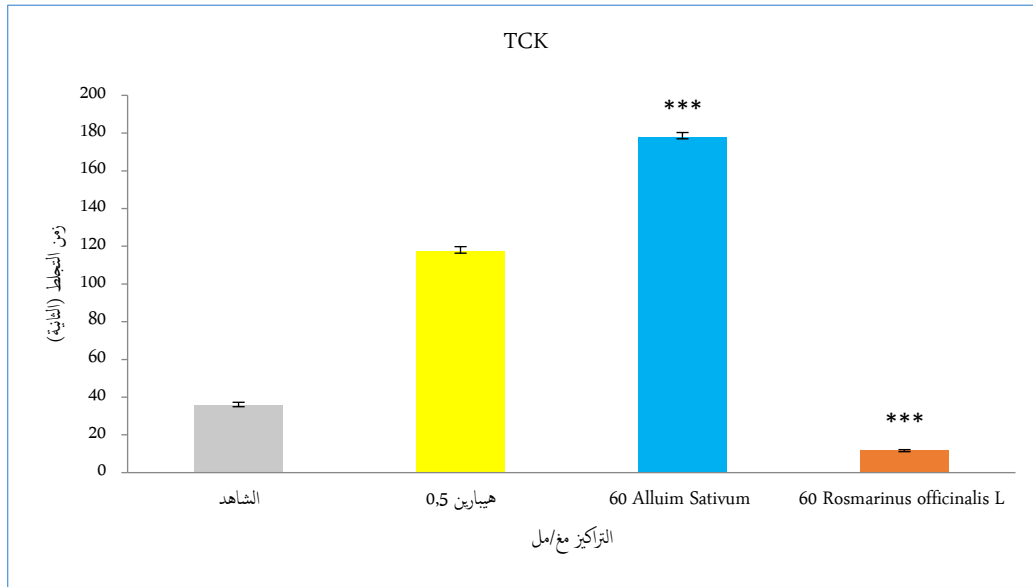
الشكل 36: المستخلص قبل التجفيف



الشكل 38: متعددات السكاكر بعد التجفيف

2. نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكار و مناقشتها

1.2. نتائج اختبار TCK

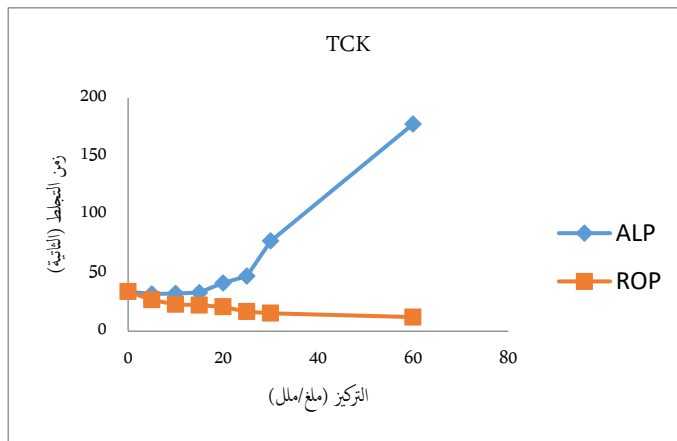


الشكل 39: زمن السيفالين المنشط "TCK" لمستخلص متعددات السكار

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

(***) : جد معنوي "P<0.001"

أظهرت النتائج (الشكل 39) أن مستخلص نبات الثم "ALP" عمل على إطالة زمن التخثر، أي ممارسة نشاط مضاد للتخثر بشكل جد معنوي ($P<0.001$) عند التراكيز (5ملغ/ملل - 60 ملغ/مل) خاصة عند 60 ملغ/ملل حيث بلغ 177,65 ثانية مقارنة بالشاهد الإيجابي "الهيارين" الذي يمارس نشاط قوي مضاد للتخثر، أما مستخلص نبات إكليل الجبل "ROP" وجد أنه قادر على خفض زمن التجلط بشكل جد معنوي ($P<0.001$) مقارنة بالشاهد عند التراكيز (5ملغ/ملل - 60ملغ/ملل) حيث بلغ 12,1 ثانية عند 60 ملغ/ملل.



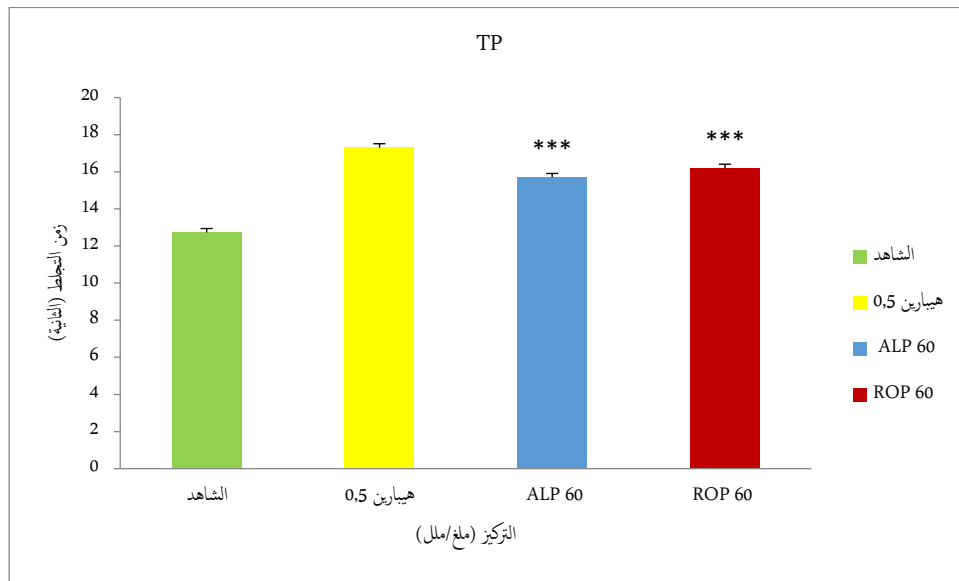
الشكل 40: زمن السيفالين المنشط "TCK" بدلالة تركيز متعددات السكار

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

يلاحظ من المنحنيات (الشكل 40) أن ROP يعمل على خفض زمن التجلط بزيادة التراكيز، حيث سجل فرق جد معنوي عند التراكيز (5ملغ/مل-60ملغ/مل) ($P<0.001$)، حيث سجل عند 5ملغ/مل 26.88 ثانية، و ينخفض بشكل تدريجي حتى وصوله الى زمن 12.1 ثانية عند التركيز 60ملغ/مل، على عكس ALP الذي يعمل على إطالة زمن التجلط بزيادة التراكيز بشكل جد معنوي ($P<0.001$)، حيث سجل عند التركيز 5ملغ/مل 31.96 ثانية و يرتفع بشكل تدريجي حتى وصوله لأعلى قيمة التي تقدر بـ 177.65 ثانية عند التركيز 60 ملغ/مل.

إنطلاقاً من النتائج المتحصل عليها من الشكل (40) وجد أن زمن التجلط يعتمد على تركيز متعددات السكاكر، حيث سجل تناسب طردي مع زمن التجلط و تركيز ALP و هذا راجع لتداخله مع عوامل التخثر للمسار الداخلي و تثبيطها (VIII, IX, X, XII) و بالتالي منع تكوين الجلطة و تحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين الموافقة لنتائج الدراسة عند (Xuan et al., 2019)، بينما سجل تناسب عكسي مع زمن التجلط و تركيز ROP و هذا راجع لتنشيطه لعوامل المسار الداخلي المتدخلة في تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين و بالتالي تكوين الجلطة، يعتمد النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر على الوزن الجزيئي و المجاميع الكبريتية (Xuan et al., 2019).

2.2 اختبار « TP » Pr-Thrombine



الشكل 41: زمن البروترومين "TP" لمستخلص متعددات السكاكر

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

(***: جد معنوي " $P<0.001$ ")

أظهرت نتائج (الشكل 41) أن مستخلص ROP و ALP قادر على إطالة زمن التجلط بشكل كبير عند التركيز 60مغ/مل بشكل جد معنوي ($p < 0.001$) مقارنة بالشاهد الإيجابي "الهيبارين"، حيث وجد عند تراكيز من 5مغ/مل إلى 30 مغ/مل لم يظهر فرق كبير في زمن التجلط و عند 60 مغ/مل قدرة على ممارسة نشاط مضاد للتخثر حيث بلغ زمن التجلط 16.2 ثانية و 15.7 ثانية لمستخلص نبات إكليل الجبل و الثوم على التوالي ثم زاد زمن التجلط بنسبة قليلة حيث بلغ 16.19 ثانية عند 90مغ/مل.



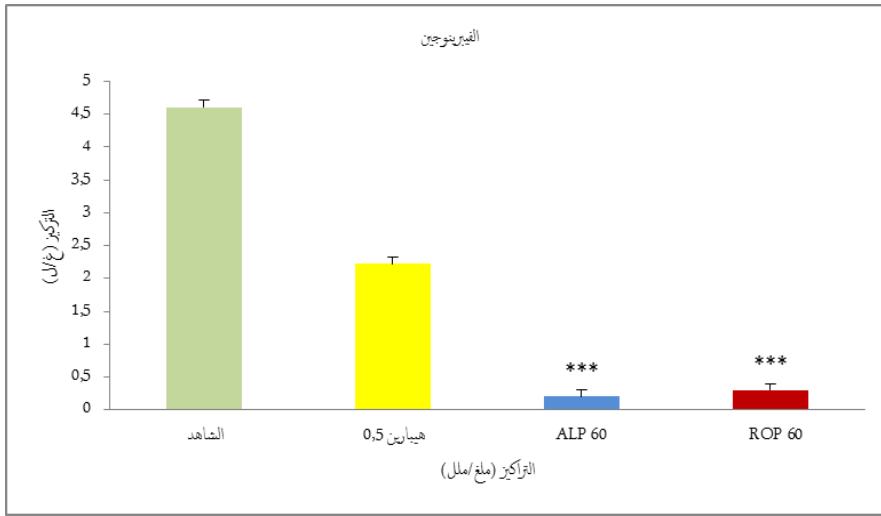
الشكل 42: زمن البروثرومين "TP" بدلالة تركيز مستخلص متعددات السكار

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

لوحظ من منحنيات الشكل (42) أن زمن التجلط يزداد بنسبة قليلة عند التراكيز المنخفضة و بنسبة أكبر عند تركيز 20مغ/مل و عند تركيز 60مغ/مل لـ ALP و ROP، و تفسر هذه الزيادة بأن ROP و ALP يعملان على تنشيط عوامل المسار الخارجي المتدخلة في تحويل الفيبرينوجين إلى الفبرين و بالتالي منع تكوين الجلطة، و تختلف هذه النتيجة عن نتائج الأبحاث التي أجراها

(Xuan et al., 2019).

3.2. اختبار الفيبرينوجين

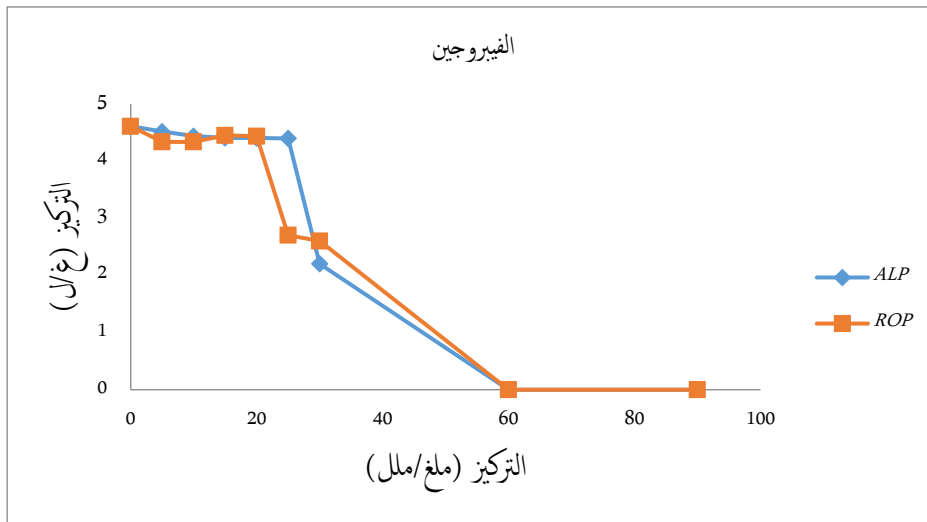


الشكل 43: تركيز الفيبرينوجين لمستخلصات متعددة السكاكر و الهيبارين

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

(***) : جد معنوي " P<0.001 "

من خلال البيانات (الشكل 43) لوحظ أن تراكيز (5 ملغ/ملي - 25 ملغ/ملي) من ROP و ALP لم تؤثر على تركيز الفيبرينوجين، بينما ينخفض بزيادة تراكيز بداية من 30 ملغ/ملي إلى 90 ملغ/ملي، حيث قدرت أصغر قيمة بـ 0.1 ملغ/ملي و 0.2 ملغ/ملي لـ ALP و ROP على التوالي .

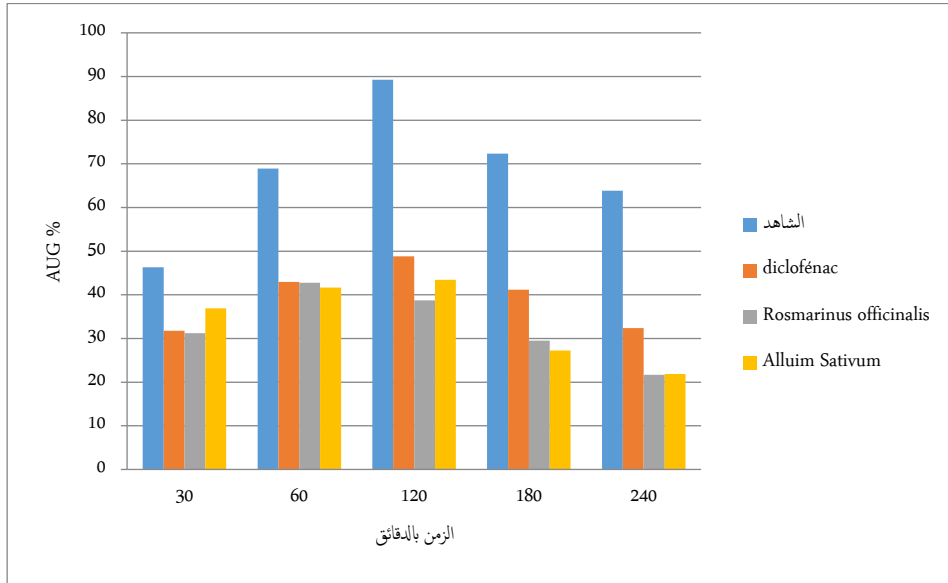


الشكل 44: تركيز الفيبرينوجين بدلالة تركيز متعددات السكاكر

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=3")

لوحظ من منحنيات الشكل (44) أن تركيز الفيبرينوجين ينخفض بنسبة قليلة " شبه منعدمة" عند التراكيز المنخفضة لـ ROP و ALP ، و يفسر هذا بأن ROP و ALP لها القدرة على ممارسة نشاط مضاد للتخثر بتثبيط عمل البلازمينوجين أي منع تحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين، و ينخفض بشكل جد معنوي ($P<0.001$) عند تراكيز (30ملغ/ملل – 90ملغ/ملل) لكل من ROP و ALP و يرجع هذا للتراكيز العالية من متعددات السكاكر التي يرتبط معاها الفيبرينوجين كونه بروتين سكري (Zhenhua *et al.*, 2017).

3. نتائج تقييم النشاط المضاد للالتهاب و مناقشتها



الشكل 45: النسبة المتوقعة لزيادة التورم (AUG%) للقدم اليمنى للجرذان بدلالة الزمن

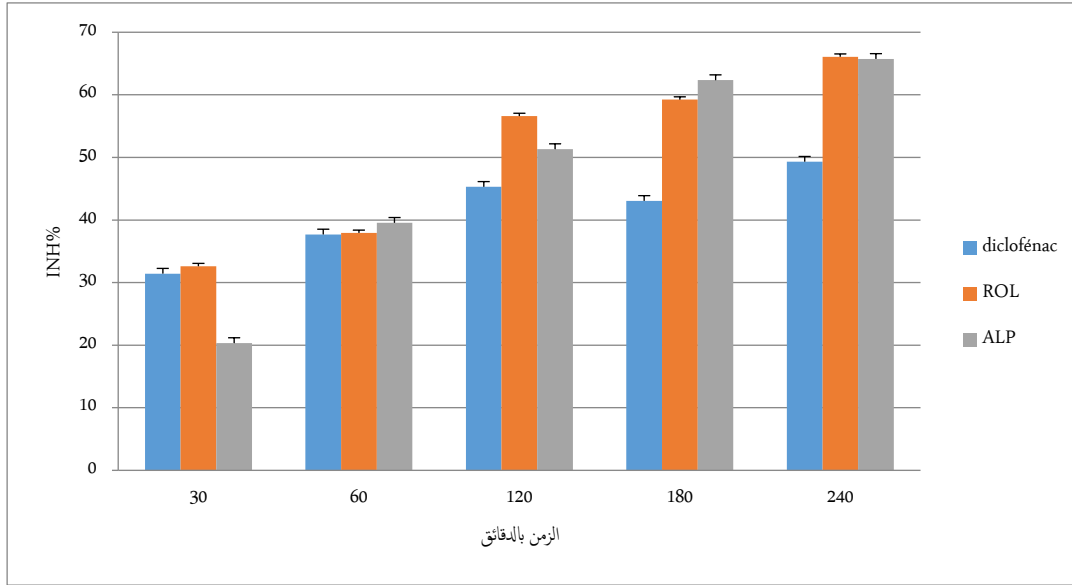
(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات "n=5")

من خلال الشكل (45) أظهرت النتائج انخفاض ملحوظ في حجم أقدام الجرذان المعاملة بـ diclofenac بجرعة 50 ميكرو لتر ، مقارنة بالشاهد السلبي الفورمول، حيث بلغ أقصى قيمة للانخفاض عند 240د بنسبة 32.35%.

فيما يخص ROP و ALP بجرعة 500 ملغ/كغ لوحظ زيادة معنوية مقارنة بالمجموعة الشاهدة بنسبة 31.21%، بعد ساعتين يقلل نسبة التورم على التوالي 48.82% ، 41.17% ، 32.35%، لوحظ أنه يقلل من حجم الورم بنسبة أكبر من diclofenac ، و بلغ أقصى نسبة عند 120 د بنسبة 48.82% و بالتالي يمكن القول بأن ROP و ALP يمارسان نشاط مضاد للالتهاب.

في الفترة الأولى من 30 د - 60 د كانت نسبة الزيادة في حجم وذمة قدم الجرذان الشاهدة أكبر من حجم وذمة قدم الجرذان المعاملة بـ ROP و ALP ؛ يُفسر هذا بتحريض الفورمول للالتهاب عن طريق إفراز الهيستامين و السيروتونين من الخلايا البدينة في مرحلة مبكرة من (1-2 ساعة)، و تشكل تورم بسبب توسع الأوعية الدموية (Damas et Liégeois ., 1999).

في الفترة الثانية من 120 د إلى 240 د ينخفض حجم الوذمة عند الجرذان المعاملة بـ ROP و ALP ، يُفسر هذا بقدرت متعددات السكاكر على تثبيط هجرة كريات الدم البيضاء و تسلل Netrophile المتواجدة بوفرة في الدم (Sousa, 2018)، كما يمكن لمعدّات السكاكر تثبيط وسائط الالتهاب IL-8+PAF, TNF α و IL-6 المحفزة لهجرة الخلايا المناعية Netrophile إلى منطقة الالتهاب (Celina *et al.*, 2013).



الشكل 46: النسب المئوية لتثبيط التورم (INH %) لقدم اليمنى للجرذان بدلالة الزمن

من خلال نتائج الشكل (46) لوحظ أن نسبة تثبيط الوذمة عند الجرذان المعاملة بـ ROP و ALP أكبر من نسبة تثبيط التورم عند الجرذان المعاملة بـ diclofenac ، أي أن نشاط متعددات السكاكر المضاد للالتهاب أكثر فعالية من نشاط diclofenac المضاد للالتهاب حيث قدرت أقصى نسبة عند 240 د لديكلوفيناك بـ 49.32% و لـ ROP بـ 66.08% و لـ ALP بـ 65.73%.

أظهرت النتائج المتحصل عليها من المستخلصات النباتية أنها تقلل من التورم الناتج عن الفورمول 2.5%، و يمكن مقارنته مع diclofenac و يفسر هذا بتأثير المستخلص على التورم من خلال تثبيط وسائط الالتهاب (Rahmani *et al.*, 2016). يمتلك diclofenac خصائص مسكنة، خافضة للحرارة و مضادة للالتهاب يرتبط نشاطه بتثبيط البروستجلاندين، Cox1 و Cox2 .

خاتمة

خاتمة:

تعد النباتات الطبية من أهم مصادر الدواء التي عرفها الانسان على مر العصور، ذات أهمية كبيرة لاحتوائها على مختلف المركبات ذات أنشطة بيولوجية متنوعة، من بين هذه النباتات الطبية نبات إكليل الجبل و نبات الثوم.

في هذه الدراسة اهتمنا بنبات إكليل الجبل الذي تم الحصول عليه من منطقة سيدي مروان و نبات الثوم من شلغوم العيد ولاية ميللة ، تم استخلاص متعددات السكاكر من أوراق نباتي إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis L* و الثوم *Allium Sativum* بالماء الساخن ثم الترسيب بالإيثانول 96° ، لتقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر لإكليل الجبل " ROP " و متعددات السكاكر للثوم " ALP " .

تحصلنا على مردود 5.6% من ROP و 8.12% من ALP، و قد بينت النتائج أن ALP يمارس نشاط مضاد للتخثر بتثبيط المسار الخارجي و الداخلي و مضاد للالتهاب، أما ROP يمارس نشاط مضاد للتخثر بتثبيط المسار الخارجي و نشاط محفز للتخثر بتنشيط المسار الداخلي لاحتوائه على أكثر من نوع من متعددات السكاكر، كما يمارس نشاط مضاد للالتهاب.

و في الأخير نوصي بإجراء المزيد من البحوث لمعرفة عدد متعددات السكاكر لـ *Rosmarinus officinalis L* و *Allium Sativum* ، تركيبها و كيفية تأثيرها على المستوى الجزيئي و الكشف عن المزيد من الأنشطة لـ ROP و ALP.

المراجع

- Abuqayyas S, Raju S, John R, Abu Hwelj R, Atul C Mehta (2017):** Management of antithrombotic agents in patients (undergoing flexible bronchoscopy. *J European Respiratory Review*;26,(10-18)
- Aiman S ,mohammed M ,Norbet J (2021):** Polysaccharides; Classification ,Chemical Properties ,and Future perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Application and Upcoming potetentialities . *J of Polymers and Environment* ,(2359-2371) .
- **Ait Abderrahim L, Taib k, Boussaid M, Al-Shara B, Ait A.N et Ait AS(2021):** Allium sativum mitigates oxidative damages induced by Microcystin-LR in heart and liver tissue. *J of Mice Toxicol*,(30-37)
- **Al – Rooqi M.M, Hassan M.M, Moussa Z, Obaid R.J, Suman N.H, Wagner N.H, Natto S.S.A, Ahmed S.A (2022):** Advancement of chitin and chitosan as promising biomaterials. *J of Saudi Chemical Society*. 26 (6) , (101561-1011573).
- **AL-Amer O.M (2022):** The role of thrombin in haemostasis. *J Bmood Coagul Fibrinolysis*, 33(3) , (145-148)
- **Al-Koussa H, Alzaim I, El-Sabban M.E (2022):** Pathophysiology of Coagulation and Emerging Roles for Extracellular Vesicles in Coagulation Cascades and Disorders . *J of Clinical Medicine* . 11, (4932-4960).
- **Alquawaizani A, Buckley L, Adams C, Fanikos J (2013):** Pharmacy Departement, Brigham and Women’s Hospital,75 Francis Street, Bostsn, MA 02115 USA John Fanikos . *J Curr Emerg Hosp Med Rep*,1(2), (83-97).
- **Andrade J.M, Faustion C, Garcia C, Diogo L, Reis C.P, Rijo P(2018):** Rosmarinus officinalis L: an update review of its phytochemistry and biological activity. *J National Library of Medicine*, 4(4),(124-136).
- **Ansar W et Ghosh S (2016):** Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators:Role of CRP in Some Inflammatory Diseases. *J Biology of C Reactive Protein in Health and Diseases*,(67-107).
- **Arnaz I, Alcantara A.R, Civera M.C, Arias C, Elorza B, Caballero A.H, Acosta N (2021):** Chitosan: an Overview of Its Properties and Applications. *J Polymers*, 13(19), (3256- 3267).
- **Bahare S, Paolo Z, Ilkay E.O, Elena A et al(2019):** Allicin and health: A Comprehesive. *J Food Science and Technology*, 86, (502-516).
- **Bayan L, Loulivand P.H, Gorji A(2014):** Garlic: A review of potential therapeutic effects. *J Phytomed* . 04, (1-14)

- **Begum A, Sandhy S, Shaffath A.S, Vinod K.R, Reddy S, Banji D (2013):** An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). J Acta Sci Pol Technol Aliment, 12(1),(61-73)
- **Belkessam N, Messafeur A, Romane A, Kandouci A, Ghanassi F (2021):** Preliminary study of the effect of garlic (*Allium Sativum* L) in patients with SARS-COV-2. J Health Sciences, 1(3), (9-14).
- **Bezborodkina N, Chestnova A, Vorobev M, Kudryavtsev B (2018):** Spatial Structure of Glycogen Molecules in Cells. J Biochemistry, 83 (5), (467-482).
- **Boulezaen A(2017):** evaluation de l'activité antioxydant et antimicrobienne d'une plante aromatique *Rosmarinus officinalis* L de la forêt Béni Melloul – Khenchela. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme Master Académique .Filière : science biologique, université El Chahid Hamma Lakhder-El Oued
- **Boutabia L, Telailia S, Bougietof I, Guenadili F, Chefrou A (2016):** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* L. de la région de Hammamet (Tébessa-Algérie). J Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège, 85, (174-189).
- **Celina M,Santos M .P,Gueerra D,Castro A .G,Rafael B .G (2013) :**Antiangiogenic activity and direct antitumor effect from a sulfate polysaccharide isolated from seaweed,88,(8-12).
- **Chaipin J.C, Hajjar K.A (2015):** Fibrinolysis and the control of blood coagulation . J Blood Reviews, 29, (17-24).
- **Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J,Yinglun L, Wang X, Zhao L (2018) :** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. J the National Institutes of Health, 9(6), (7204-7218).
- **Chen Y, Sun J, Dou C, Li N, Kang F, Wang Y, Cao Z, Yang X, Dong S (2016):** Alliin attenuated RANKL-induced osteoclastogenesis by scavenging reactive oxygen species through inhibiting NOX1. J Mol Sci. 17,(1516-1517).
- **Chung W.J (2014):** Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding . J Clinical and Molecular Hepatology,20, (1-5).
- **Coltelli M, Danti S, Clerc K, Lazzeri A (2020):** Pullulan For Advanced Sustainable Body-and Skin- Contact Applications. J Funct Biomater, 11 (1), (20-29).
- **Cui H, Hongmei, X, Lingfan Y, Lijuan Z (2019):** Heparin: An essential drug for modern medicine. J Molecular Biology and Translational Science, 163, (1-19).

- **Damas J et Liégeois J (1999)** : The inflammatory reaction induced by formalin in the rat paw. J Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 359 (3), (220-227).
- **Dayan L, Véronique S, Ronal A, Thibault R et al(2022)**: Effect of Silica Nanoparticles in Xanthan Gum Solutions : Evolution of Vescosity Over Time. J Nanomaterials, 12 (11), (1916-1927).
- **Dery B et Lou Z (2020)**: Dietary Polysaccharides From *Alluim* Species: A Critical in Dietary Polysaccharides from *Alluim* Species: Extraction, Characterization, Bioactivity, And Potential Utilization. J Acta Scientific Agriculture, 4(2), (1-15).
- **Dheyab A.S, Kanaan M.Q, Hussein N.A, Alomar M.K, Sabran S.F et Bakar M.F.A (2020)**: Antimycobacterial Activity of *Rosmarinus officinalis* (Rosemary) Extracted by Deep Eutectic Solvents. Separations, 9, (271)
- **Diaz-Montes E (2021)**: Dextran: Source, Structures, and Properties. J Polysaccharides, 2(3), (554-565).
- Dinesh P ,Rasool M(2018)**: uPA/uPAR signaling in rheumatoid arthritis: shedding light on its mechanism of action. J Pharmacological Research, 134 ,(31-39).
- **Dixit J, Saini R, Mishar A.K, Vzrma P, Kumar P, Tiwari K.N (2022)**: Chapter 10- Somatic embryogenesis in medicinal plants. Advances in Plant Tissue Culture, (223-258).
- **Douglas M.O, Edward L.J, Thomas N.R (2014)**: How Hemostatic Agents Interact With the Cascade. J AORN, 100 (2), (149-151)
- **El Filaly H, Mabrouk M, Atifi F, Guessous F, Akarid K, Merhi Y, Zaid Y (2023)**: Dissecting Platelet's Role in Viral Infection : A Double-Edged Effector of the Immune System. J Mol Sci, 24(3), (2009)
- **Eric J, Danja J D.H, Karim A, Evangelia T(2020)**: Anticancer Properties of Carnosol: A Summary of in Vitro and in Vivo Evidence. J National library of Medicine,9(10),(961)
- **Faroughi F, Charandabi A.M.S, Javadzadeh Y, Mighafourvand M (2018)**: Effects of garlic pill on blood glucose level in borderline gestational diabetes mellitus: A Randomized Controlled Trial . J Iranian Red crescent Medical . In press: e 60675
- **Favaloro E.J, Kershaw G, Mohammed S, Lippi G (2019)**: How to Optimize Activated Partial Thromboplastin Tim Testing: Solutions to Establishing and Verifying Normal Reference Intervals and Assessing APTT Reagents for Sensitivity to Heparin , Lupus Anticoagulant , and Clotting Factors. J Semin Thromb Hemost, 45, (22-35)

-
- **Fitzpatrick L.R et Woldemariam T (2017)**: Small-Molecule Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease, Books Comprehensive Medicinal Chemistry III. J Chemistry , Molecular Sciences and Chemical Engineering, (495-510).
- **Fiume M.M, Bergfeld W.F, Belsito D.V, Hill R.A, Klaassen C.D, Liebler D.C, Marks J.G, Shank R.C, Slaga T, Snyder P.W, Gill L.J and Heldreth (2018)**: Safety Assessment of *Rosmarinus officinalis* (Rosemary)-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. J of Toxicology, 37(3),(125-505).
- **frank W.K, Leebeek M.D, Jeroen C.J, Eikenboom M.D (2016)**: Von Willebrand's Disease. J of Medicine . (24), (2067-2079).
- Francesco M, Vincenza C, Simona P, Bislo A, et al (2017)**: Anti-inflammatory and analgesic activity of carnosol and carnosic in vivo and in vitro and in silico analysis of their target interactions. J pharmacology.174,(1497-1508).
- **Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy D.W et al (2019)**: Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span . J the National Institytes of Health, 25(12), (1822-1832).
- **Gaber EB, Amany M.B, Lamiaa G.W et al(2020)**: Chemical Constituents and phaemacological Activities of garlic (*Allium sativum*). J of nutrients.12, (872-884).
- **Gebreselema G et Mbrahtu G (2013)**: Medicinal Values of garlic : A review. Inter J of Medicine and Medical Sciences, 5(9), (401-408).
- **Ghasemzadeh R.M et Hosseinzadeh H (2020)**: Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L) and its active constituents on nervous system disorders. Iran J Basic Med Sci, 23(9), (1100-1112).
- **Jiang Y, Xu X, Xiao L, Wang L, Qiang S (2022)**: The role of microRNA in the Inflammatory response of wound healing. J the Immune Component of Inflammation, 13, (132-143).
- **Jinxu F, Jingzhang G, Jinhui W, et al(2022)**: A Potential Role of Plant/Macrofungi/ Algae-Derived Non-Starch Polysaccharide in Colitis Curing: Review of Possible Mechanisms of Action, molecules,27, (6466-647).

- **Jokar F, Rahiee S, Zare M, Kenari M.N, Mirzakhani N (2023)**: Bioactive wound dressing using bacterial cellulose/dextran biopolymers peel extract: preparation , characterization and biological properties. J of Drug Delivery Science and technology, 84 .
- **Jonathan H ,Foley M ,Edward M (2016)**: Cross Talk Pathways Between coagulation and Inflammation. J Circulation Research,118, (1392-1408).
- **Kadivar N, Tavanai H, Allafchian A (2018)**: Fabrication of cellulose nanoparticles through electrospaying. J Nanobiotechnology, 12(6), (807-813).
- **Kindt T.J, Goldsby R.A, Osborne B.A (2007)**: Immunologie le cours de Janis Kuby Avec questions de revision. J First Published in the United States, (57-60).
- **Klein M, Pulidindi I N, Perkaas N, Meltzer-Mats E, Gruzman A, Gedanken A (2012)**: Direct of glucose from glycogen under microwve irradiation . J RSC Advances, 2 (18) ,(7262-7267).
- **Lawal B, Oluwatosin K S, Florence I.O, Hadiza M, Sheriff I.U, Garba M.H (2016)**: Antimicrobial evaluation , acute and sub-acute toxicity studies of *Allium Sativum*. J of Acute disease.5, (296-
- . **Law R.H.P, Abi-Ssaydeh D, Whisstock J.C (2013)**: New insights into the structure and function of the plasminogen/Plasmin system. J Curr. Opin. Struct. Biol, 23, (836-841).
- **Lisong h, Xuezhi F, Menghao D, Fan L, Shaohai G (2020)**: Hemicellulose –Based Polymers Processing and Application.American. J of Plant Sciences. 11 (12) (2066-2079).
- **Londhe VP, Gavasane AT, Nipate SS, Bandawane DD et Chaudhari PD (2011)**: Rol of garlic (*Alluim Sativum*) in various diseases: an Overview. J Innvative,1 ,(129-134)
- **Longstaff C et Kolev K (2015)**: Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. J of Thrombosis and Haemostasis, 13(1), (98-105)
- **Lordan R, Tsoupras A, Zabetaki L (2019)**: Chapter 2 – Inflammation. The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases, (23-51). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9>
- **Lucie C (2016)**: L'ail et sons interet en phytherapie diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculte de Pharmacie universite de lorraine, (141-153) .

- **Marion L (2017)**: Le Romarin, *Rosmarinus officinalis L*, une Lamiacée médicinale de la garrigue provençale. Docteur en Pharmacie, Université d'Aix-Marseille, (50).
- **Mikinori U et Tatsuya O (2014)**: Biological Activities of Alginate . J Food and Nutrition. 72, (95-112).
- **Minzanova S.A, Mironov V.F, Arkhipova D.M, Khabibullina A.V, Mironova L.G, Zakirova Y.M, Milyukov V.A (2018)**: Biological Activity and Pharmacological Application of Pectic Polysaccharides . J Polymers . 10(12), (1407-1424).
- Martin K, Eléonore D, Florian D (2019)**: Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme New protagonists in asthma pathophysiology .J Lapress Médicale,48 (3), (255-261).
- Mazet R, Josias Y, Wouessidjewe D, Choisnard L (2020)**: Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and their Biopharmaceutical Evaluation. J Pharmaceutics 12 (6): (570).
- **Mohammed A.S, Naveed M, Jost N (2021)**: Polysaccharids , Classification, Chemical, Properties, and future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). J of Polymers and the Environment, 29(8), (2359-2371).
- **Mudgil D (2017)**: Chapitre 3- The Interaction Between Insoluble and soluble Fiber . Dietary Fiber for the Prevention of Cardiovascular Disease ,(35-59) <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9>
- Nasrollahzadeh M, Sajjadi M, Nezafat Z, Shafei N.(2021)**: Chapter 3- polysaccharide biopolymer chemistry Biopolymer –Based Metal Nanoparticle Chemistry for Sustainable Application :classification , properties and synthesis.(1), (45-105).
- **Natalia D ,Yuliya S.L , M .A. Torlopov (2017)**: Effet Of Sulfation and Molecular Weight on Anti coagulant Activity of Dextran .J Bulletin of Experimental Boilogy and Medicine, 162 (10) ,(462-465).
- **Naveed M, Joste M, Mohammed A (2021)**: Polysaccharides; Classification Chemical Properties and Future Perspective Applications in Fields of pharmacology and Biological Medicine. J Polym Envirn, 29 (8), (2359-2371).
- **Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Boda D (2016)**: Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models. J Oncology Reports, 35(5). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018->

- **Neeraj K, Radha R, Manoj K, Jose M.L (2022)**: Onion and garlic polysaccharides: A review on extraction, characterization, bioactivity, and modifications. *J of Biological Macromolecules*.07,(163-165).
- **Nidhi M , Vinod K.T, richad R . S (2020)**: Chapetr one – Recent trends and challenges on carbohydrate –based molecular scaffolding : general consideration toward impact of carbohydrate in drug discovery and development . Development synthesis and Application, (1-19). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9>
- **Ng H.Y, Lee K-X.A, Kuo C-N, Shen Y-F (2018)**: Bioprinting of artificial blood vessels. *International J of Bioprint*, 4(2), (140-150).
- **Nunes C.D.R, Arantes M.B, Cruz L.L et al (2020)**: Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents. *J Molecules*, 25(16), (3726- 3735).
- **Oliveira R, Marques F, Azeredo J (1999)**: Purification of polysaccharides from a biofilm matrix by selective precipitation of proteins. *J Biotechnology Techniques*, 13,(391-393).
- **Pangestuti R, Kim S (2014)**: Chapter Seven Biological Activities Of Carrageenan, *Advances in Food and Nutrition Research* ,72 (113-123).
- **Palta A, Palta S, Saroa R (2014)**: Overview of the coagulation system. *J of Anaesthesia*, 58 (5), (517-521).
- **Periayh MH , Halim AS , Mat saad A(2017)**: Mechanism Action of platelets and crucial Blood coagulation pathways in Hemostasis. *Int J Hematol oncol stem cell*, 11 (4), (327-337).
- **Petrucci G, Habib A, Rocca B (2020)**: Pathophysiology of thrombosis in peripheral artery disease. *Current Vascular Pharmacology* , 18 (3), (204-214).
- **Prajapati V.D, Maheriya P.M, Jani G.K, Solanki H.K (2014)**: **RETRACTED**: carrageenan ;a natural seaweed polysaccharide and its application . *J Carbohydr Polym*. 105. (97-112).
- **Ptaschinski C et Lukacs N.W (2018)**: Chapter 2-Acute and Chronic Inflammation Induces Disease Pathogenesis. *J Molecular Pathology*, (25-43). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813741-3.00003-0>
- **Rafael J, Esteves S, Dias L (2019)**: *Rosmarinus officinalis L* (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *J Biomed Sci*, 26 (1), (5-19).

- **Rahmani S, Belboukhri N, Sekkoum K, Cheriti A (2016)**: Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extrait aqueux de feuille *Limoniastrum Feei* (Plumbaginacea). *J arid en environment*, 6 (1), (80-86).
- **Ramanathan A, Begum K.M.M.S, Junior A.O.P, Cohen C (2022)**: Chapitre 1- pyrolysis of waste biomass : toward sustainable development. *A Thermo-Economic Approach to Energy From Waste*, (1-34).
- **Raniere F.M, Gabriel P, Mariana S.S, Cinthia B.S.T, Nednaldo D, Susana O et al (2012)**: In Vitro Antioxidant, Anticoagulant and Antimicrobial Activity and in Inhibition of Cancer Cell Proliferation by Xylan Extracted from Corn Corbs. *J Mol Sci*, 13 (1), (409-426).
- **Richards H.L, Baker P.G.L, Lwuoha E (2012)**: Metal Nanoparticle Modified Polysulfone Membranes for Use in Wastewater Treatment. *J of surface Engineered Materials and Advances Technology*, 2 (3), (183-193).
- **Rivera-Jimenez J, Berraquero-Garcia C, Perez R, Guadix A et al (2022)**: peptides and protein hydrolysates exhibiting anti-inflammatory activity: sources, structural features and modulation mechanisms. *J Food and Function*, (24).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9>
- **Rudiger E et Scharf (2018)**: Platelet Signaling in Primary Haemostasis and Arterial Thrombus Formation. *J Hamostaseologie*, 38, (203-210)
- **Samo L, Marko J, Urban B (2023)**: Mechanistic Insights of polyphenolic Compounds from Rosemary Bound to Their Protein Targets Obtained by Molecular Dynamics Simulations and Free-Energy Calculations. *J Foods*, 12 (2), (408-419).
- **Sandoz (2020)**: Dérivés de l'acide acétique et Substances apparentées «Diclofenac Rapide », (1-41)
- **Saryawanshi SS, Darshan KN, Radhakrishna DB, Rakesh MN, Sameed K et Zaranappa (2018)**: phytochemicals and potential Biological Activities of *Allium Sativum* Linn. *J of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(6), (662-670).
- **Scridon A (2022)**: Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis –From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *J of Molecular Sciences*, 23,(12772-12790)
- **Smith S.A, Travers R, Morrissey J.H (2015)**: How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Journal Crit Rev Biochem Mol Biol*, 50 (4), (326-336) .

- Soeiro V.C, Melo K.R, Alves M G, Medeiros M.J, Grilo M.L, Almeida-Lima J, Pontes D.L, Costa L.S, Rocha H.A (2016): Dextran: Influence of Molecular Weight in Antioxidant Properties and Immunomodulatory Potential, J National Library Of Medicine, 17 (8), (1340-1351).
- Solomon H(2023): Anti-Inflammatory Therapeutic Mechanisms of Natural Products: Insight form Rosemary Diterpenes, Carnosic Acid and Carnosol. J Biomedicines,11 (2), (545)
- Sousa S, Faustino A, Batista J,Pereira C, (2018): Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia*. J Carbohydrate polymers,197,(515-523).
- Thon J.N, Italiano (2012): Platelets: production , morphology and ultrastructure. J Hamdb EXP pharmacal ,210,(3-22).
- Torres-Vazquez J, Kamei M, Weinstein B.M (2003): Molecular distinction between arteries and veins . J Cell Tissue Res, 314, (43-59).
- Touil A, Litaïem J et Zagrouba F (2015): Isothermes de sorption et propriétés thermodynamique de *l'Allium Sativum*. J of the Tunisian chimecal Society, 17, (105-114)
- Tsalamandris S, Antonopoulos A.S, Oikonomou E, Papamikroulis G.V, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D (2019): The role of Inflammation in Diabetes : Current Concepts and Future Perspectives. J the National Institutes of Health, 14 (1), (50-59).
- Tsutomu S, Yayoi K, Miwa M (1996): Formalin-and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine. Life Sciences, 59 (19), (1667-1674).
- Urano T, Castellino F.J, Suzuki Y (2018): Regulation of plasminogan activation on cell surfaces and fibrin. J Thromb Haemost, 16,(1487-1497).
- Velou M.S et Ahila E (2020): Changing concepts of clotting mechanism of blood : from cascade model to cell-based model. J International Archives of Integrated Medicine,7(8), (66-74).
- Versteeg H.H, Heemskerk J.W, Levi M, Rettsma P.H (2013): New fundamentals in hemostasis. J Physiological reviews ,93,(327-358)

- **Vesela K, Paolina L, Alexandra B, Plamen K et al (2023)**: Extraction, Structural Characterization, and In Vivo Anti-Inflammatory Effect of Alginate from *Cystoseira crinite* (Desf) Borry Harvested in the Bulgarian Black Sea. *J Marine Drugs*, 21 (4), (245-256).
- **Wanchao H, Anne-Marie C, Dragos C (2023)**: Pectin in Metabolic Liver Disease. *J Nutrients*, 15 (1), (157-166).
- **William E, Winter M.D, Sherri D, Flax M.D, Neil S, Harris M.D (2017)**: Coagulation Testing in the Core Laboratory. *J Laboratory Medicine*, 48 (4), (295-313).
- **Wollinger A, Perrin E, Chahboun J, Jeannot V, Touraud D, Kunz W(2016)**: Antioxidant activity of hydro distillation water residues from *Rosmarinus officinalis* L. leaves determined by DPPH assays. *Comptes Rendus Chimie*, 6(19), (754-765).
- **Wang H ,Cheol M ,Meong Cheol S,Yaping W.(2017)**: Heparine – Regulated Prodrug –Type Macromolecular Thernosic Systems for cancer therapy 1(1), (114-130) .
- **Worku A.N et Mehari A.B (2018)**: The Significance of Garlic (*Allium sativum*) on the Livelihood of the Local Community. *J Food and Industrial Microbiology*, 4 (1);(1-5).
- **Xiuxiu S, Ziqi Y, Lulingxiao N, Pengfei Z, Zhu k, Qi W (2021)**: Biological Functions of Diallyl Disulfide, a Garlic-Derived Natural Organic Sulfur Compound. *J National Institutes of Health*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9>
- **Xu R, Ye H, Sun Y, Tu Y, Zeng X et al(2012)**: Preparation , preliminary characterization , antioxidant, hepatoprotective and antitumor activities of polysaccharides from the flower of tea plant (*Camellia Sinensis*). *J Food and Chemical Toxicolgy*, 50,(2473-2480).
- **Xuan Z, Xun T, Yu X, Guo-Chuan J, Jia-Lin Z, Xue-Jun L, Xiao-Hui Y (2019)**: Extraction, purification, characterization, anticoagulant activity, and anticoagulant mechanism of polysaccharides from the heads of *Hypomesus olidus*. *J Food Science and Nutrition*, 8, (849-861).
- **Yadav H et Karthikeyan C (2019)**: Polysaccharide Carriers For Drug Delivery ,Natural polysaccharides: Structural features and properties, (1-17). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102553-6.00001-5>
- **York M.J (2017)**: Chapter 14-Clinical Pathology, A comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803620-4.00014-1> Development, (325-374).

- **Younes I et Rinaudo M (2015):** Chitin and Chitosan preparation From Marine Sources. Structure, Properties and Applications. J Mar Drugs, 13 (3), (1133-1174)
- **Yusuf A, Fagbuaro SS, Fajemilehin S.O.K (2018):** Chemical Composition, phytochemical and mineral profile of garlic (*Alluim Sativum*). J of Biosceince and Biotechnology Discovery, 3 (5), (105-109)
- **Zapata J.C, Salvato M, Cox D (2014):** The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers. J Plos Neglected Tropical Diseases, 8 (6), (28-58).
- **Zarrintaj P, Paran S.M. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018-9R>, Jafari S.H (2020):** Application of compatibilized polymer blends in biomedical fields, (511-537). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00018->
- **Zhang X, Zhu Y, Duan W, Feng C, He X(2015):** Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. J Mol.Med Rep. 64, (2755-2760).
- **Zhenhua Y, Wei Z, Juanjuan Z, Wenyi K (2017):** Isolation, Purification, Structural analysis and coagulatory activity of Water-Soluble polysaccharides from *Ligustrum lucidum* Ait flowers. J Chemistry Central, 11 (98), (1-10).
- Zhou J, Du X, Wu S et al(2023):** Selectively isolated hemicellulose with high whiteness and molecular weight from poplar by sodium perborate-assisted alkali extraction. J Cellulose, 30, (4855-4871)

- **حسين الحلبي (2016):** كتاب إكليل الجبل Rosmary (1-14).

- **جلعوط (2013):** تأثير المستخلص المائي لأبصال *Alluim Sativum* و نبات الكرفس على الفعالية الحيوية لبالغات الذبابة المنزلية نبات الثوم

Musca domestica مجلة جامعة الانبار للعلوم الصرفة . المجلد 7(1) .

- **هيام ر و معصومة ع (2016):** أسرار العلاج بالزيتون . دار القلم ، الطباعة و النشر و التوزيع ، بيروت لبنان ص 67

- **حسين س. ص و سالي ب.ش(2014):** الطب البديل عن طريق معرفة القيمة الغذائية للفواكه و الخضار و الأعشاب. الطبعة الأولى، الدار الدولية للإستثمارات الثقافية، القاهرة، مصر، ص 74. للإعلام و دار عالم الثقافة ص 67

تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر المستخلصة من نباتي إكليل الجبل و الثوم

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر في علم السموم

الملخص :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للتخثر والمضاد للالتهاب لمتعددات السكاكر المستخلصة من أوراق نباتي إكليل الجبل و الثوم. تم استخلاص متعددات السكاكر باتباع طريقة الاستخلاص بالماء الساخن والترسيب بالإيثانول 96°، تم الحصول على مردود نسي 5.6% بالنسبة لـ *Rosmarinus officinalis L* « ROP » و 8.12% لـ *Alluim Sativum* « ALP »

لتقييم النشاط المضاد لتخثر أجرينا ثلاث اختبارات: TCK ، Tp و الفيبرينوجين عند تراكيز مختلفة من مستخلص نباتي إكليل الجبل و الثوم . و لتقييم النشاط المضاد للالتهاب قمنا بتحريض تورم القدم اليمنى للجرذان «Wister» بـ 50 ميكرو لتر من الفورمول 2.5%، و قدر النشاط المضاد للالتهاب عند جرعة 500 ملغ/كغ للمستخلصين بحساب نسبة تثبيط الورم .

أظهرت نتائج تقييم النشاط المضاد للتخثر أنه:

في اختبار زمن السيفالين المنشط بين أن ALP أطال زمن التخثر بشكل جد معنوي ($P<0.001$) عند تركيز 60 ملغ/ملل حيث بلغ 177.65 ثانية، و عند نفس التركيز خفض

ROP زمن التخثر بشكل جد معنوي ($P<0.001$) مقارنة بالشاهد حيث بلغ 12.1 ثانية.

بالنسبة لاختبار زمن البروثرومين أن ROP و ALP لها القدرة على اطالة زمن التخثر عند تركيز 60 ملغ/ملل بشكل جد معنوي ($P<0.001$)، حيث بلغ 15.7 ثانية و 16.19 ثانية لـ ROP و ALP على التوالي.

و أما في اختبار الفيبرينوجين فإن ROP و ALP لم يؤثر على تركيز الفيبرينوجين عند تراكيز (5 ملغ/ملل-25 ملغ/ملل) للمستخلصين، بينما خفضا تركيز الفيبرينوجين عند تركيز 60 ملغ/ملل بشكل جد معنوي ($P<0.001$) بلغا 0.03 غ/ل .

أظهرت نتائج تقييم النشاط المضاد للالتهاب أن ROP و ALP بلغا أقصى نشاط لتثبيط الورم عند الساعة الرابعة بنسبة 66.08% و 65.73% على التوالي. نستنتج أن ALP يملك نشاط مضاد للتخثر و مضاد للالتهاب، أما بالنسبة لـ ROP يحوي نوعين من متعددات السكاكر؛ أحدها يمارس نشاط مضاد للتخثر و الآخر يملك نشاط مجلط و كلاهما يملك نشاط مضاد للالتهاب

الكلمات المفتاحية : متعددات السكاكر، مضادات التخثر، مضادات الالتهاب، *Rosmarinus officinalis L*، *Alluim Sativum*، الالتهاب، التخثر

مخابر البحث: مخبر البيولوجيا الجزيئية (المخبر البيداغوجية)

الرئيسة :الأستاذة أمداح سعاد	أستاذة التعليم العالي	جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
المشرفة :الأستاذة دهيلي نجوى	أستاذة مساعدة قسم أ	جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
الممتحنة 1: الأستاذة خليفي توهامي فاطمة	أستاذة التعليم العالي	جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
الممتحنة 2: الأستاذة عمراني أمال	أستاذة التعليم العالي	جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1