



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale.

قسم: بيولوجيا الحيوان .

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

## تقدير النشاط المضاد لتخثر الدم لمتعددات السكار المستخلصة من نبات إكليل الجبل

بتاريخ: 2021/09/19

مقدم من طرف: بوالجدي هنادي  
بوخروفة نجلاء  
مجاني إكرام

أعضاء اللجنة:

أستاذة : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة1  
أستاذة مساعدة قسم "أ" : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
أستاذ مساعد قسم "أ" : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
أستاذ : جامعة صالح بونيدر قسنطينة 3

رئيسة: زعمة جميلة  
مشرفة: دهيلي نجوى  
ممتحن 1: بوالجاج رضوان  
ممتحن 2: بلماحي محمد حبيب

السنة الدراسية  
2020- 2021



## شكر و تقدير

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا طيبا و مباركا فيه، الشكر لله عز وجل الذي كرمنا فأناز دربنا وأشرفنا بالإسلام ورفعنا بالقران فله الحمد في البدء والختام. وبعد

فإني أتقدم في بداية بحثي هذا بالشكر والتقدير والامتنان لأستاذتي الفاضلة **دهلي نجوى** التي تفضلت بالإشراف على هذه المذكرة، حيث قدمت لنا كل النصح والإرشاد والمعلومات القيمة التي ساهمت في إثراء موضوع دراستنا في جوانبها المختلفة فلها منا كل الشكر والتقدير كما لا يفوتنا أن نتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى أعضاء اللجنة الموقرة الأستاذة **زعمة جميلة** التي نفتخر بترؤسها للجنة المناقشة وإثراء المذكرة بنصائحها القيمة والهادفة و الشاملة . كذلك كل احتراماتنا و تشكراتنا إلى الأستاذ **بوالجاج رضوان** و الأستاذ **بلماحي** على قبولهما مناقشة هذه المذكرة وتشريفنا في لجنة المناقشة و إثراء هذا العمل بتوجيهاتهما ونصائحهما السديدة.

و الشكر موصول لكل أساتذتنا الذين تتلمذنا على أيديهم في كل مراحل دراستنا. و في الأخير نشكر كل من ساعدنا من قريب أو بعيد ولو بكلمة أو دعوة صالحة.

## الإهداء

### بسم الله الرحمن الرحيم

و صلى الله على صاحب الشفاعة سيدنا محمد النبي الكريم و على آله و صحبه الميامين و  
من تبعهم بإحسان إلى يوم الدين و بعد  
الحمد لله الذي وفقنا على تثمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية بمذكرتنا هذه ثمرة الجهد و  
النجاح.

أهدي تخرجي هذا و ثمرة تعبى ومحاولاتي إلى من وضع المولى -سبحانه و تعالى- الجنة  
تحت قدميها و قرها في كتابه العزيز، إلى من زينت حياتي بضياء البدر، و شموع الفرح ،  
إلى من منحنتني القوة و العزيمة لمواصلة الدرب ، وكانت سببا في مواصلة دراستي ، إلى  
من علمتني الصبر و الاجتهاد ، إلى الغالية على قلبي أُمي.

إلى دفء حياتي، إلى من بذل جهد السنين في كرم و صاغ من الأيام سلالم العلى لأرتقي بها  
في درج الحياة ، إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم، إلى سندي والدي  
العزيز.

إلى أحبة قلبي و عوني في طريقي، إلى أخواتي العزيزات نسرين و شروق.إلى من تذوقت  
معهم أجمل اللحظات، إلى من جعلهم الله أخواتي بالله، إلى صديقاتي هبة ، رانية، إيناس ،  
هنادي ، إكرام.

إلى من تذكرني بدعوة خالصة ، من شجعتني بكلمة طيبة، من ساندني ولو قليلا ومن دفعني  
إلى الأمام و لو لخطوة...

## نجلاء

## الإهداء

### بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله على نعمه التي لاتعد ولا تحصى والشكر لله أن فضلنا على جميع مخلوقاته  
ورزقنا عبادته و أفضل الصلاة وأزكى السلام على سيدنا وقائدنا محمد بن عبد الله وعلى

أهل بيته صلوات الله وسلامه عليهم. و بعد

أهدي ثمرة جهدي إلى أمي ثم أمي ثم أمي ليس فقط لأنك أويتني في رحمك الدافئ تسعة  
أشهر و تعاركت مع الموت لتمنحيني الحياة في ميدان المخاض فكل الأمهات تفعل ذلك ، إنما  
لأنك كنت منذ أنجبتني حتى هذه اللحظة أما عظيمة إلى الحد الذي أشعر فيه بأنك كثيرة علي.  
إلى أبي الإجابة الثابتة الفورية السريعة التي لا تقبل المراجعة أو التراجع عنها إذا سئلت عن  
أجمل الأقدار في حياتي، سندي، ثباتي و شموشي ...

إلى أخواتي ريان، وسام، إكرام و إلى أختي قرة عيني عبد الرحمان .

إلى أخوالي و خالاتي ، إلى أعمامي عماتي، إلى روح جدي الطيبة رحمها الله و أسكنها  
فسيح جنانه.

إلى صديقاتي و رفيقات دربي ليندة، أميرة، رانيا، رشا وإلى نجلاء و إكرام اللتان تشاركت  
معهما هذا العمل.

إلى ميمى و كل من ساعدني و شجعني ولو بكلمة طيبة ...

**هنادي**

## الإهداء

### بسم الله الرحمن الرحيم

أولاً لك الحمد ربي على كثير فضلك و جمال عطائك و جودك، الحمد لله ربي ومهما حمدناك فلن نستوفي حمدك و الصلاة والسلام على من لا نبي بعده. أما بعد إلى ذلك الحرف اللامتناهي من الحب و الرقة و الحنان، إلى التي بحنانها ارتويت و بدفئها احتमित و بنورها اهتديت و ببصرها اقتديت و لحقها ما وفيت ،إلى من يشتهي اللسان نطقها و ترفرف العين من وحشتها ، إلى التي كانت تتمنى رؤيتي و أنا أحقق هذا النجاح و شاء الله أن يأتي هذا اليوم . أهدي هذا العمل إلى أمي . إلى درعي الذي به احتमित به ، إلى من احترقت شموعه ليضيء لنا درب النجاح ، صدر أمانى و كبريائى و كرامتى أبى أطال الله فى عمره.

إلى من يذكرهم القلب قبل ان يكتب القلم ، من قاسموني حلو الحياة و مرها ، تحت السقف الواحد مريم ، امين ، مهدي، إلى الكتكوتة نورسين ، إلى جدتي عقيلة أطال الله عمرها . إلى كل من علمني حرفاً، إلى قدوتي فى العلم معلمتي رحيمة حفظها الله ، إلى أحسن من عرفني بهم القدر الأصدقاء القدامى و أصدقاء الدراسة.

إلى كل يد امتدت لي بالخير، إلى كل من يسره نجاحي و تقدمي أهدي الجميع ثمرة جهدي.

## إكرام

## الملخص

إزداد الاهتمام بدراسة النباتات في العصر الحالي باعتبارها مصدرا أساسيا لصحة الإنسان، فمختلف الأبحاث العلمية تطمح لإيجاد بدائل طبيعية تكون ذات تأثير علاجي أكثر فعالية و بأعراض جانبية أقل.

خصت الدراسة نبات إكليل الجبل كنموذج من العائلة الشفوية نظرا لسعة انتشاره في دول حوض البحر الأبيض المتوسط كالجزائر، و تهدف لمعرفة تأثير متعددات السكار على تخثر الدم ، حيث تم في هذا العمل استخلاص متعددات السكار من نبات إكليل الجبل (ROP : *Rosmarinus officinalis polysaccharides*) بخمسة تراكيز مختلفة (5 ملغ/مل، 15 ملغ/مل، 30 ملغ/مل، 60 ملغ/مل، 90 ملغ/مل) و تطبيقه على بلازما أشخاص سليمين ثم قياس زمن البروثرومبين و زمن السيفالين.

أظهرت النتائج أن ROP قادر على إطالة زمن التخثر بشكل جد معنوي ( $P < 0.001$ ) بالنسبة لزمن البروثرومبين ، فالتركيز من (10 ملغ/مل) الى (30 ملغ/مل) لم تظهر فرق كبير، لكن الفرق ظهر عند (60 ملغ/مل) ما دل على أن ROP و بدءا من هذا التركيز قادر على ممارسة نشاط مضاد للتخثر.

كما أن النتائج المتحصل تبين أن وقت تخثر البلازما يعتمد على تركيز ROP حيث هناك تناسب طردي بينهما. بالنسبة لاختبار السيفالين المنشط فقد بينت النتائج أن ROP قادر على خفض زمن التجلط بشكل جد معنوي ( $P < 0.001$ )، فالتركيز (15 ملغ/مل) أدى الى خفض زمن التجلط تقريبا 6 مرات مقارنة بالشاهد من خلال تنشيطه للمسار الداخلي، أما التركيزين (30 ملغ/مل) و (60 ملغ/مل) فقد حدث تخثر البلازما مباشرة بعد اضافة ROP للبلازما الطبيعية و قبل اضافة  $CaCl_2$  لها.

كما بينت النتائج المتحصل عليها أن زمن تخثر البلازما يعتمد على تركيز ROP ، بحيث هناك تناسب عكسي بينهما. مما سبق نستنتج أن ROP يحتوي على نوعين من متعددات السكار، نوع يمارس نشاطا مجلطا و الآخر يمارس نشاطا مضادا للتجلط.

## الكلمات المفتاحية:

هيموستازيا الدم، تجلط الدم، مضادات التخثر، متعددات السكار، *Rosmarinus officinalis* زمن السيفالين، زمن البروثرومبين.

## Résumé

L'étude des plantes a augmenté à l'ère actuelle en tant que principale source de santé humaine, car diverses recherches scientifiques aspirent à trouver des alternatives naturelles qui ont un effet thérapeutique plus efficace et moins d'effets secondaires.

L'étude a distingué la plante de romarin comme modèle de la famille des Lamiacées en raison de sa large diffusion dans les pays méditerranéens comme l'Algérie, et elle vise à connaître l'effet des polysaccharides sur la coagulation du sang, puis mesure du temps de céphaline active et du temps de prothrombine avec cinq concentrations différentes (5,15,30,60,90 mg/ml).

Les résultats ont montré que (ROP : *Rosmarinus officinalis* polysaccharides) était capable de prolonger significativement le temps de coagulation ( $P < 0.001$ ) par rapport au temps de Quick TQ (Temps de quick). Concentrations de (10 mg/ml) à (30 mg/ml) n'a pas montré de différence, significative, mais la différence est apparue à (60 mg/ml) indiquant que la ROP à partir de cette concentration est capable d'exercer une activité anticoagulante. Aussi, les résultats obtenus montrent que le temps de coagulation de la ROP dépend de la concentration en sucres, car il existe une proportion directe entre eux. Quant au test à la céphaline activée (TCA : Temps de céphaline activé), les résultats ont montré que la ROP était capable de réduire significativement le temps de coagulation ( $P < 0.001$ ). La concentration (15 mg/ml) a réduit le temps de coagulation d'environ 6 fois par rapport à la commande en l'activant pour la voie interne. Quant aux concentrations (30 mg/ml) et (60 mg/ml), la coagulation plasmatique s'est produite immédiatement après l'ajout de ROP au plasma normal et avant d'y ajouter  $\text{CaCl}_2$ . Les résultats obtenus ont



également montré que le temps de coagulation de la ROP dépend de la concentration en polysaccharides, de sorte qu'il existe une proportion indirecte entre eux.

De ce qui précède, nous concluons que la ROP contient deux types de polysaccharides, un type a une activité coagulante et l'autre a une activité anticoagulante.

**les mots clés:**

Hémostase, thrombose, anticoagulants, polysaccharides, *Rosmarinus officinalis* , temps de céphaline, temps de prothrombine.

## Abstract

Plants studies have been increased in the current era since it is considered as a primary source of human health. Various scientific researches aspire to find natural alternatives that have more therapeutic effect and less undesired ones.

Studies have specified Rosemary plant as a model of the Lamiaceae family due to its wide spread in the Mediterranean countries such as Algeria. This study aims to know the effect of polysaccharides on blood clotting by extracting polysaccharides from the Rosemary plant and applied it to the plasma of healthy persons. Then, measuring the time of the activated cephalin and prothrombin with five different concentrations.

The studies results showed that (ROP: *Rosmarinus officinalis* polysaccharides) was able to significantly prolong the clotting time ( $P < 0.001$ ) in relation to the TQ prothrombin time (Temps de quick). Concentrations from (10 mg/ml) to (30 mg/ml) did not significantly show a difference, but the difference appeared at (60 mg/ml) indicating that ROP starting from this concentration is able to exert anticoagulant activity. Also, the obtained results show that the clotting time of ROP depends on the concentration of sugars, as there is a direct proportion between them. For the activated cephalin test (TCA: Temps de céphaline activé), the results showed that ROP was able to significantly reduce clotting time ( $P < 0.001$ ). The concentration (15 mg/ml) reduced clotting time approximately 6 times compared to the control by activating it through the internal path. As for the concentrations (30 mg/ml) and (60 mg/ml), plasma coagulation occurred immediately after adding ROP to normal plasma and before adding  $\text{CaCl}_2$  to it. The obtained results also showed that the clotting

time of ROP depends on the concentration of polysaccharides, so that there is an indirect proportion between them.

From the previous studies, we deduce that ROP contains two types of polysaccharides. One type has a clotting role for the plasma and the other has an unclotting function.

**key words:**

Hemostasis, thrombosis, anticoagulants, polysaccharides, *Rosmarinus officinalis*, cephalin time, prothrombin time.

## الفهرس

قائمة المختصرات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

1.....مقدمة

### الفصل الأول: هييموستازيا الدم

3.....1. هييموستازيا الدم

4.....1.1 الخثرة الأولية (L'hémostase primaire)

4.....1.1.1 عناصر الخثرة الأولية

4.....1.1.1.1 جدار الأوعية الدموية

6.....2.1.1.1 الصفائح الدموية (Thrombocytes)

7.....3.1.1.1 العامل FVW (Facteur Von Willbrand)

7.....4.1.1.1 الفيبيرينوجين (Fibrinogène)

8.....2.1.1 زمن الأوعية الدموية

8.....3.1.1 زمن الصفائح الدموية

8.....1.3.1.1 التصاق الصفائح

9.....2.3.1.1 تنشيط الصفائح

11.....3.3.1.1 تجميع الصفائح

12.....2.1 تخثر البلازما (Coagulation plasmatique)

13.....1.2.1 الخلايا و البروتينات المتدخلة في عملية التخثر

13.....1.1.2.1 عوامل التخثر

14.....2.2.1 مراحل تخثر البلازما

14.....1.2.2.1 مرحلة البداية (Phase d'initiation)

15.....2.2.2.1 مرحلة التضخيم (Phase d'implification et de propagation)

15.....3.2.2.1 مرحلة تشكيل الفيبيرين (Phase de fibrinoformation)

- 16.....3.2.1. مثبطات التخثر.
- 16.....1.3.2.1. مضاد الثرومبين (L'antithrombine).
- 16.....2.3.2.1. نظام البروتين C / البروتين S.
- 17.....3.3.2.1. مثبط مسار العامل النسيجي (TFPI).
- 17.....3.1. انحلال الفيبرين (Fibrinolyse).
- 18.....1.3.1. منشطات انحلال الفيبرين.
- 18.....1.1.3.1. منشط البلازمينوجين النسيجي (t-PA).
- 19.....2.1.3.1. نظام Pro-urokinase/Urokinase.
- 19.....2.3.1. مثبطات انحلال الفيبرين.
- 19.....1.2.3.1. alpha-2- anti plasmine (α2AP).
- 19.....2.2.3.1. مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 1 (PAI-1).
- 19.....3.2.3.1. مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 2 (PAI-2).
- 20.....2. اختبارات تخثر البلازما.
- 20.....1.2. زمن السيفالين المنشط (TCA).
- 20.....2.2. زمن البروثرومين (TQ).
- 20.....3.2. زمن الثرومبين (TT).

## الفصل الثاني: تجلط الدم thrombose

- 21.....1. تجلط الدم (Thrombose).
- 21.....2. تجلط الدم الوريدي.
- 22.....1.2. الإصابة البطانية.
- 23.....2.2. تغيرات تدفق الدم.
- 24.....3.2. فرط تخثر الدم.
- 24.....1.3.2. طفرة العامل الخامس (Leiden).

- 24..... الحمل 2.3.2
- 25..... السرطان 3.3.2
- 26..... التجلط الرئوي 3
- 27..... التجلط الشرياني 4
- 27..... السكتة الدماغية 1.4
- 29..... السكتة القلبية 2.4
- 30..... مضادات التخثر 5
- 30..... تصنيف مضادات التخثر 1.5
- 30..... مضادات التخثر عبر الحقن 1.1.5
- 30..... الهيبارين 1.1.1.5
- 31..... أ- الهيبارين غير المجزأ (HNF)
- 32..... ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM)
- 33..... 2.1.5 مضادات التخثر الفموية (Les anticoagulants oraux)
- 33..... 1.2.1.5 مضادات الفيتامين K (AVK)
- 35..... 2.2.1.5 مضادات التخثر الفموية المباشرة او مضادات التخثر الجديدة
- 36..... أ- المثبطات المباشرة للعامل IIa (Anti-IIa)
- 37..... ب- المثبطات المباشرة للعامل Xa (Anti-Xa)

## الفصل الثالث : نبات إكليل الجبل

- 42..... 1.نبذة تاريخية
- 42..... 2. دراسة نباتية لإكليل الجبل
- 42..... 1.2 وصف نبات إكليل الجبل
- 43..... 1.1.2 الجهاز النباتي لإكليل الجبل

45	2.1.2. الجهاز التناسلي لإكليل الجبل
48	2.2. تصنيف نبات إكليل الجبل
49	3.2. موطن و أصل نبات إكليل الجبل
49	3. المكونات الكيميائية لنبات إكليل الجبل
51	4. النشاطات البيولوجية لنبات إكليل الجبل
52	5. سمية نبات إكليل الجبل
52	6. مجالات استعمال نبات إكليل الجبل
52	1.6. في الطبخ
53	2.6. في مستحضرات التجميل
53	3.6. في طب الأعشاب

## الفصل الرابع : متعددات السكاكر

54	1. تعريف السكريات
54	1.1. عديدات السكاريد المتجانسة
54	2.1. عديدات السكاريد غير المتجانسة
54	2. تصنيف متعددات السكاكر
55	1.2. السكريات البكتيرية
55	1.1.2. Dextran
56	2.1.2. Xanthan
56	3.1.2. Pullulan
57	2.2. السكريات الفطرية
57	1.2.2. Lentinane
58	3.2. عديدات السكاكر من أصل نباتي
58	1.3.2. Cellulose
58	2.3.2. Pectin

59.....	Xylan.3.3.2
59.....	Homoxylyans.1.3.3.2
60.....	Heteroxylyans.2.3.3.2
61.....	4.2. عديدة السكاكر من اصل حيواني.
61.....	Glycogene.1.4.2
61.....	Chitin.2.4.2
62.....	Heparin.3.4.2
63.....	5.2. عديدة السكاكر من اصل طحلي.
63.....	Carrageenan.1.5.2
65.....	3. النشاطات البيولوجية لمتعددات السكاكر
65.....	1.3. النشاط المضاد للتخثر
65.....	2.3. نشاط مضاد للاكسدة
66.....	3.3. نشاط مضاد للالتهاب
66.....	4.3. نشاط مضاد للورم / السرطان
66.....	5.3. النشاط المناعي

### الجزء التطبيقي: دراسة النشاط المضاد لتخثر الدم

67.....	1. استخلاص متعددات السكاكر.
67.....	1.1. تحضير النبتة
67.....	2.1. عملية استخلاص متعددات السكاكر
70.....	3.1. مخطط مختصر لعملية استخلاص متعددات السكاكر
72.....	2. البروتوكول المستعمل لقياس TQ و TCA
72.....	1.2. طريقة العمل
73.....	3. النتائج و المناقشة



73.....	1.3. نتائج استخلاص متعددات السكاكر
73.....	2.3. إختبار زمن البروثرومبين (TQ)
74.....	3.3. إختبار السيفالين المنشط ( cephalexin )
77.....	خاتمة
78.....	مراجع

## قائمة المختصرات

- **$\alpha$ 2AP** : Alpha-2-anti plasmine
- **ADP** : Adénosine-Diphosphate
- **AA** : Acide arachidonique
- **ASP** : Astragalus polysaccharides
- **AT** : Antithrombine
- **ATIII** : Antithrombine III
- **COX** : Cyclo-oxygénase
- **CPS** : Capsulaires polysaccharides
- **DVT** : Deep vein thrombosis
- **ECM** : Extracellular matrix
- **EPS** : Exopolysaccharides
- **FIB** : Fibrinogène
- **FT** : Facteur tissulaire
- **FVW** : Facteur de von Willebrand
- **GP** : Glycoprotéine
- **HIT** : Heparin – induced thrombocytopenia
- **HS** : Héparine sulfate
- **Ig** : Immunoglobuline
- **Ip3** : Inositol triphosphate
- **MI** : Myocardial infarction
- **PAI-1** : Plasminogen activator inhibitor type 1
- **PAI-2** : Plasminogen activator inhibitor type 2
- **PAR** : Protease activated receptor
- **PC** : Protéine C
- **PCa** : Protéine C activée
- **PDF** : Produits de dégradation de fibrine et du fibrinogène

- **PE** : Pulmonary embolism
- **PF4** : Platelet factor 4
- **PGI2** : Prostacycline
- **PL** : Phospholipide
- **PS** : Protéine S
- **qsLPS** : Lipopolysaccharide
- **RA** : Right atrium
- **ROP** : *Rosmarinus officinalis* polysaccharides
- **ROS** : Reactive oxygen species
- **SCCS** : Système canaliculaire connecté à la surface
- **SPS** : Sulphated polysaccharides
- **SRH** : Système réticulo- histiocytaire
- **STD** : Système tubulaire dense
- **TAFI** : Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
- **TCA** : Temps de céphaline activé
- **TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor
- **TM** : Thrombomoduline
- **t-PA** : Tissue plasminogen activator
- **TQ** : Temps de Quick
- **TSP** : Thrombospondine
- **TT** : Temps de thrombine
- **TXA2** : Thromboxane A2
- **u-PA** : Urinary-type plasminogen activator
- **VEGF** : Vascular endothelial growth factor
- **VK** : Vitamine K
- **VKOR** : Vitamine k oxyréductase
- **WSSPs** : Water-soluble sulfated polysaccharides

## قائمة الأشكال

- الشكل 1: التوازن الهيموستازي.....3
- الشكل 2: رسم تخطيطي لمراحل الهيموستازيا.....4
- الشكل 3: طبقات الوعاء الدموي.....5
- الشكل 4: بنية صفيحة دموية.....7
- الشكل 5: الخثرة الأولية – الزمن الوعائي.....8
- الشكل 6: التصاق الصفائح الدموية.....9
- الشكل 7: صفيحة دموية في الحالة الطبيعية.....9
- الشكل 8: صفيحة دموية منشطة.....10
- الشكل 9: التخليق الحيوي لثرومبوكسان A2.....11
- الشكل 10: كتلة الصفائح الدموية.....12
- الشكل 11: رسم تخطيطي لكتلة الصفائح الدموية.....12
- الشكل 12: عملية التخثر في جسم الكائن الحي.....15
- الشكل 13: نظام البروتين C / البروتين S.....16
- الشكل 14: مثبطات التخثر الطبيعية.....17
- الشكل 15: مخطط مبسط لانحلال الفيبرين.....18
- الشكل 16: العوامل الرئيسية للتخثر.....21
- الشكل 17: آلية تشكل الخثرة الدموية بسبب الإصابة البطنانية.....22
- الشكل 18: تمثيل تخطيطي لتأثير مضخة العضلات أثناء الانقباض والاسترخاء.....23
- الشكل 19: آلية عمل طفرة Leiden.....24
- الشكل 20: آلية فرط تخثر الدم عند الحمل.....25
- الشكل 21: آلية فرط تخثر الدم في حالة السرطان.....26
- الشكل 22: التجلط الرئوي.....27
- الشكل 23: المسارات الرئيسية لموت الخلايا الدماغية.....28

- الشكل 24 :تطور اللويحة الدهنية.....29.....
- الشكل 25 : التركيب الكيميائي للهيبارين.....30.....
- الشكل 26 : نشاط الهيبارين حسب كتلته الجزيئية.....31.....
- الشكل 27 : آلية عمل HBPM و HNF .....33.....
- الشكل 28 :آلية عمل مضادات الفيتامين K .....35.....
- الشكل 29 : التركيب الكيميائي لـ Dabigatran .....36.....
- الشكل 30 : التركيب الكيميائي لـ rivaroxaban .....37.....
- الشكل 31 : آلية عمل AOD .....38.....
- الشكل 32 : *Rosmarinus officinalis* .....43.....
- الشكل 33 : جذور *Rosmarinus officinalis L* .....43.....
- الشكل 34 : أوراق *Rosmarinus officinalis L* .....44.....
- الشكل 35 : رسم تخطيطي لمقطع عرضي لورقة *R. officinalis* .....45.....
- الشكل 36 : أزهار *Rosmarinus officinalis* .....46.....
- الشكل 37 : تنظيم زهرة *Rosmarinus officinalis L* .....47.....
- الشكل 38 : ثمار *Rosmarinus officinalis L* .....48.....
- الشكل 39 : بعض الفينولات لنبات إكليل الجبل.....50.....
- الشكل 40 : بنية بعض مركبات إكليل الجبل.....50.....
- الشكل 41 : الهيكل العام لفئة Dextran .....55.....
- الشكل 42 : التركيب الكيميائي لـ Xanthan.....56.....
- الشكل 43 : التركيب الكيميائي لـ pullulan .....57.....
- الشكل 44 : التركيب الكيميائي لـ lentinane .....57.....
- الشكل 45 : التركيب الكيميائي لـ cellulose .....58.....
- الشكل 46 : تمثيل تخطيطي للعناصر البكتينية البنيوية.....59.....
- الشكل 47: الهياكل الرئيسية من homoxylans النوع  $\beta$ -(1,3)-D-xylan(A) والنوع  $\beta$ -(B) .....60.....
- .....60..... (1,3, 1,4)-D-xylane

- الشكل 48 : الهيكل الرئيسي لـ Glucuronoxylane ..... 60
- الشكل 49 : الهيكل الرئيسي لـ arabinoglucuronoxylanes ..... 61
- الشكل 50 : التركيب التساهمي لـ chitin ..... 62
- الشكل 51 : N-acetylheparin ..... 62
- الشكل 52 : صور لأعشاب بحرية مستخدمة كمصدر Carrageenan ..... 63
- الشكل 53 : التراكيب الكيميائية لأنواع مختلفة من Carrageenan ..... 64
- الشكل 54 : تجفيف نبات إكليل الجبل ..... 67
- الشكل 55 : مسحوق نبات إكليل الجبل ..... 67
- الشكل 56 : السائل المتحصل عليه ..... 68
- الشكل 57 : الراسب بعد التجفيف ..... 68
- الشكل 58 : البروتينات بعد التجفيف ..... 69
- الشكل 59 : متعددات السكاكر بعد التجفيف ..... 69
- الشكل 60 : عملية التبخر الدوراني ..... 69
- الشكل 61 : مختلف تراكيز مستخلص متعددات السكاكر ..... 70
- الشكل 62 : مخطط يختصر عملية استخلاص متعددات السكاكر ..... 70
- الشكل 63 : زمن البروثرومبين (TP) لمستخلص السكاريد ..... 73
- الشكل 64 : زمن البروثرومبين (TP) بدلالة تركيزات مستخلصات عديد السكاريد ..... 74
- الشكل 65 : زمن السيفالين المنشط (TCA) لمستخلص السكاريد ..... 75
- الشكل 66 : زمن السيفالين المنشط بدلالة تراكيز متعدد السكاريد ..... 75

## قائمة الجداول

- الجدول 1: عوامل التخثر.....14
- الجدول 2: الخصائص الصيدلانية لمضادات الفيتامين K.....34
- الجدول 3: تصنيف نبات إكليل الجبل.....48
- الجدول 4 : المكونات الكيميائية لنبات إكليل الجبل.....49
- الجدول 5: أمثلة عن الأنشطة البيولوجية لمتعددات السكاريد.....65

# الجزء النظري



# مقدمة

## مقدمة

يستخدم الجسم الظواهر الفيزيولوجية للهيموستازيا و التخثر للتعامل مع احتمال تمزق جدران الأوعية الدموية، حيث يسمح التخثر بتكوين سداة من الصفائح الدموية التي تتشكل بسرعة تكون قادرة على تحمل الضغط داخل الأوعية و تمنع استئناف النزيف وبالتالي الشفاء التام للجرح كما يستخدم الجسم أنظمة تنظيمية قادرة على تثبيط العمل التخثري لآليات الهيموستازيا و التخثر للحد من انتشاره في نظام الأوعية الدموية بأكمله، ومن بين أمراض الهيموستازيا و التخثر مرض الإنصام الخثاري (thrombo-embolique) الذي يتسبب في أمراض القلب و الأكثر شيوعا و الأخطر إحشاء عضلة القلب (النوبة القلبية) ، السكتات الدماغية و أيضا تجلط الأوردة العميقة او الانسداد الرئوي (Scala-Bertola, 2009).

يمكن الوقاية و العلاج من هذه الامراض بالمواد المضادة للتخثر حيث توجد فئتان رئيسيتان تهيميان على هذه العائلة العلاجية : الهيبارين و مضادات الفيتامين (Decourelle, 2009).

يعد الهيبارين أحد العوامل الأكثر استخدامًا في العلاج والوقاية من تجلط الدم و يعد مضاد التخثر المفضل أثناء المجازة القلبية الرئوية ، غسيل الكلى ، ترشيع الدم و له فعالية الحفاظ على سالكية الشريان التاجي بعد علاج التخثر لإحشاء عضلة القلب الحاد (Chesterman et Chong, 1993).

قلة الصفائح التي يسببها الهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) هو أحد الآثار الجانبية للعلاج بالهيبارين و على الرغم من قلة الصفائح التي يسببها الهيبارين ، فإن التأثير الرئيسي في HIT هو زيادة خطر الإصابة بالختار الوريدي و / أو الشريان (Thromb , 2009)

تعتبر عديدات السكاريد الطبيعية مثل الجالاكتان galactans والعربينان arabinans والفوكانات fucans والفوكويدان fucoïdans الموجودة في الأعشاب البحرية واللافقاريات، من مثبطات تخثر الدم حيث يتم تحديد تأثير هذه البوليمرات الحيوية على نظام الهيموستازيا من خلال قدرة كبريتات البوليمر على التفاعل مع المجموعات موجبة الشحنة

في البروتينات المسؤولة عن التوازن ، مما يؤدي إلى تكوين مجمعات مستقرة.  
ترتبط الخواص المضادة للتخثر لعديد السكاريد المكبريت بشكل أساسي بتنشيط الثرومبين بواسطة مضاد الثرومبين (ATIII) III أو العامل المساعد الهيبارين (HCII) II و من الممكن أيضاً وجود آليات أخرى مثل التنشيط المباشر للثرومبين الذي يلعب أيضاً دوراً مهماً في تجلط الدم كمحفز لتراكم الصفائح الدموية ، ويمكن أيضاً التحكم في هذا الحدث عن طريق عديدات السكاريد الكبريتية (Nadezhda et al., 2013).

يهدف هذا البحث الى دراسة الفعالية المضادة للتخثر لمستخلص عديدات السكاريد الخام لنبات إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis L* النبات العطري من عائلة *Lamiaceae*. موطنه مناطق البحر الأبيض المتوسط حيث ينمو بشكل بري ، ولكنه الآن منتشر على نطاق واسع في جميع انحاء العالم . عادةً ما تُستخدم أوراق النبات الخضراء الداكنة التي تشبه الإبر كتوابل للتوابل في طهي الطعام كما يحتوي على مركبات تنتمي إلى الفئات الفينولية والفلافونويد والديتيربين و التريتربين ، فبفضل تركيبها الكيميائية تُستخدم مستخلصات إكليل الجبل في الغذاء في صناعات التجميل لمنع تلف الغذاء وحماية البشرة من أضرار الجذور الحرة وتستخدم لعلاج الأمراض بفضل تأثيرها المضاد للتخثر ، إمكاناتها الوقائية للكبد والإمكانيات العلاجية لمرض الزهايمرو تأثيرها المضاد للأكسدة (Stefaniar et al., 2021).

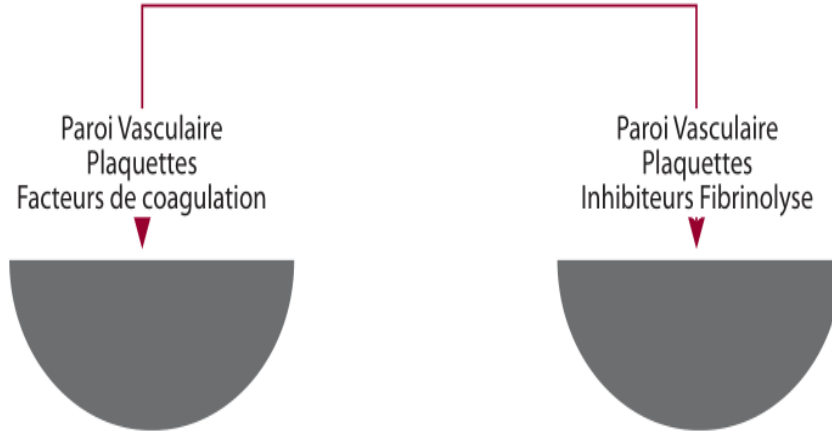
ينقسم عملنا إلى :

فصل أول متعلق بالتخثر ، الفصل الثاني يتمحور حول مضادات مختلف آليات مرض تخثر الدم **thrombose** و مضادات التخثر، الفصل الثالث تطرقنا فيه إلى دراسة نبات إكليل الجبل، الفصل الرابع قمنا فيه بدراسة مختلف أصناف متعددات السكاريد بالإضافة إلى الجزء التطبيقي المتخصص بالدراسة التجريبية ، مقسم الى جزئين : الأول يعرض الأساليب و التقنيات المستخدمة و الثاني متخصص لعرض و مناقشة النتائج المتحصل عليها.

# الفصل الأول

## 1. هييموستازيا الدم

هي سلسلة من الأحداث الفسيولوجية التي تضمن الوقاية من النزيف ، الذي ينشأ أثناء تمزق جدار الأوعية الدموية عن طريق تشكيل الخثرة. حيث يحدث تغيير في الحالة الفيزيائية للدم مما يجعله هلام ثم صلب، وبالتالي سد ثقب الأوعية الدموية . هذا النظام الهييموستازي متوازن من الناحية الفسيولوجية، ويتم تنظيمه للحفاظ على سيولة الدم من ناحية و من ناحية أخرى لوقف النزيف حيث يتسبب هذا النظام في تفاعل مكونات البلازما و الخلايا المنتشرة و جدار الأوعية تحت تأثير عوامل متعددة قد يكون لها أنشطة تخثرية أو مضادة لتخثر (الشكل 1) (Wahbi, 2014; Boutgourine, 2019; Harif, 2007) .



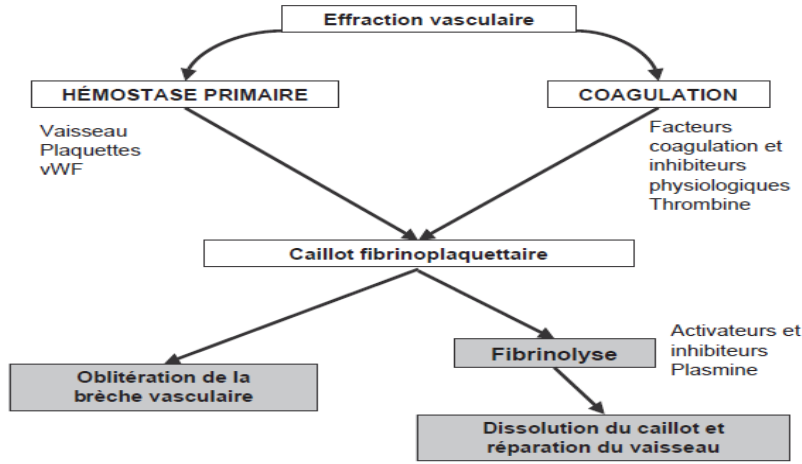
الشكل 1: التوازن الهييموستازي (Harif, 2007).

- تنقسم آلية الهييموستازيا إلى ثلاث مراحل: (الشكل 2) (Harif, 2007)

✓ الخثرة الأولية (L'hémostase primaire)

✓ تخثر بلازما (la coagulation plasmatique)

✓ انحلال الفيبرين (Fibrinolyse)



الشكل 2: رسم تخطيطي لمراحل الهيموستازيا (Boukhlet, 2016).

## 1.1. الخثرة الأولية (L'hémostase primaire)

هي أول مرحلة طارئة في السيطرة على النزيف، تهدف إلى إغلاق أولي لتقرب الأوعية الدموية عن طريق تشكيل خثرة الصفائح الدموية مدتها من 3 إلى 5 دقائق (Penche, 2015).

### 1.1.1. عناصر الخثرة الأولية

تتضمن الخثرة الأولية أربعة عناصر رئيسية :

#### • عناصر خلوية

✓ جدار الأوعية الدموية

✓ الصفائح الدموية

#### • عناصر بلازمية

✓ عامل فون ويلبراند (Facteur Von Willebrand :FVW)

✓ الفيبرينوجين (Fibrinogène :FIB) (Wahbi, 2014).

### 1.1.1.1. جدار الأوعية الدموية

نميز من داخل إلى خارج الوعاء الدموي عدة طبقات (الشكل 3)

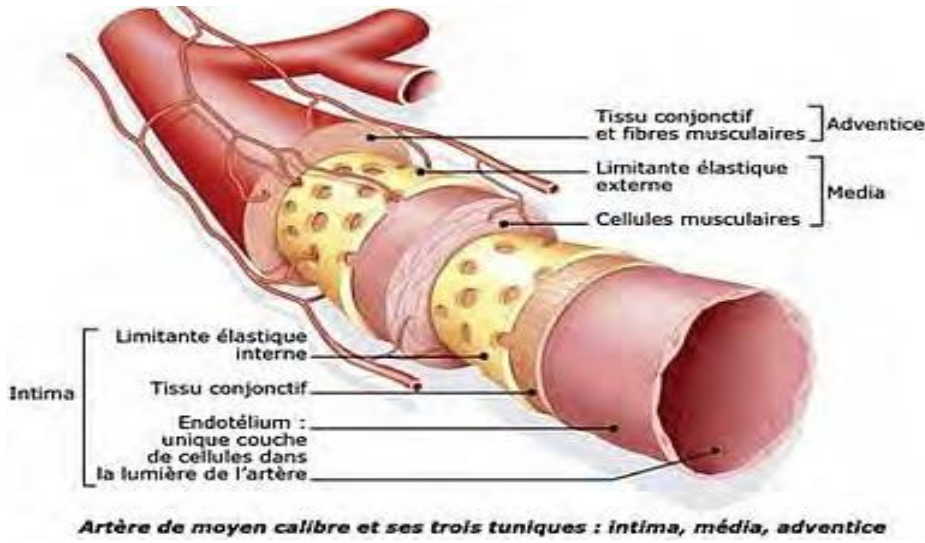
(Boutgourine, 2019)

✓ طبقة الخلايا الطلائية (la couche des cellules endothéliales)

✓ الطبقة تحت الطلائية (le sous-endothélium)

✓ الطبقة الوسطى (la média)

✓ الطبقة الخارجية (adventice)



الشكل 3: طبقات الوعاء الدموي (Penche, 2015).

#### • الطبقة الطلائية (Endothélium)

عبارة عن سطح مانع للتجلط حيث يمتلك عدة آليات مقاومة للتخثر من خلال إفراز البروستاسيكلين (PGI2: Prostacycline) من طرف الخلية الطلائية الذي له دور مضاد لتجمع الصفائح ، مثبطات التخثر (ATIII : antithrombine III) ومواد تحلل الفيبرين (t-PA : tissue plasminogene activator).

و أيضا من خلال تواجد (HS:Héparine sulfate) على سطح الخلية الطلائية، الذي له تأثير مضاد للتجلط (Boutgourine, 2019).

#### • الطبقة تحت الطلائية (Sous-endothélium)

هي طبقة تسمح بتجلط الدم (thrombogène) من خلال سطحها الذي يمكن أن تلتصق عليه الصفائح و تنتشط .

حيث تتكون من كولاجين ، الثرومبوسبوندين (TSP:thrombospondine)، الفيبرونيكتين (fibronectine) و عامل الأنسجة (FT: facteur tissulaire) (Boutgourine, 2019).

#### • الطبقة الوسطى (la média)

مكونة أساسا من ألياف عضلية ملساء حيث تعطي الوعاء الدموي خواصه الحركية الوعائية تحت تأثير الجهاز العصبي اللاإرادي (Harif, 2007).

• الطبقة الخارجية (adventice)

تمتاز هذه الطبقة بدورها الغذائي للوعاء الدموي (Harif, 2007).

2.1.1.1. الصفائح الدموية (Thrombocytes)

عبارة عن خلايا قرصية الشكل، قطرها من 2 إلى 3 ميكرو متر، عمرها من 8 إلى 10 أيام يتم إنتاجها في نخاع العظام من خلال تجزئة سيتوبلازم الخلايا نخاعية (mégacaryocytes médullaires) و عادة ما يكون عددها من 150000 إلى 450000 /مم<sup>3</sup>، محاطة بغشاء يحتوي على حبيبات و أنظمة قنوية و بروتينات لاصقة ، يتم إفراز محتوى هذه الحبيبات عبر نظام قنوي مفتوح (système canaliculaire ouvert) عند التنشيط (الشكل 4) (Harif, 2007; Penche, 2015; Boutgourine, 2019; Boukhlet, 2016).

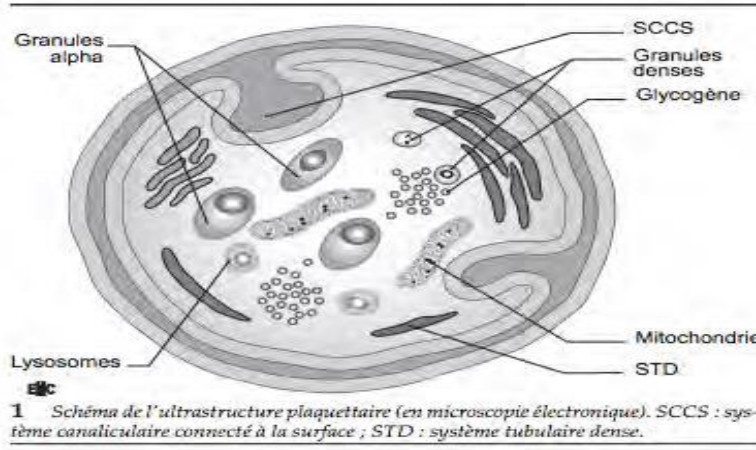
• الحبيبات ألفا  $\alpha$

تحتوي على عديد من البروتينات الخاصة بالصفائح الدموية : (4:Platelet factor PF4 ، thromboglobuline ، fibronectine ، thrombospondine ، fibrinogène و عوامل تخثر أخرى facteur Von Willebrand ، facteurs de croissance ، inhibiteur de la fibrinolyse ، Ig : immunoglobulines ، (Boukhlet, 2016).

• الحبيبات الكثيفة

تحتوي الحبيبات الكثيفة على ( ADP:Adénosine-Diphosphate ، calcium ، sérotonine ) ، كما تحتوي أيضا على (SCCS :Système canaliculaire connecté à la surface) و (le systèmes tubulaire dense :STD). يتكون غشاء الصفائح الدموية من طبقة فوسفوليبيدية مزدوجة، يتواجد فيها مستقبلات لعدد من الجزيئات (ADP ، thrombine ، collagène ... ) (Boukhlet, 2016; Harif, 2007)





الشكل4: بنية صفيحة دموية (Penche, 2015).

### 3.1.1.1 العامل FVW (Facteur Von Willbrand)

هو عبارة عن بروتين سكري يتم تصنيعه بواسطة الخلايا الطلائية الوعائية بنسبة 70%، و بواسطة الخلايا العملاقة (mégacaryocytes) بنسبة 30% لذلك فهو متواجد في كل من الدورة الدموية و الصفائح الدموية و الخلايا (mégacaryocytes) و في طبقة الطلائية و تحت الطلائية .

يلعب دورا رئيسيا في الخثرة الأولية مما يسمح بالتصاق الصفائح بطبقة تحت الطلائية عبر المستقبل gp1b المتواجد على مستوى الصفيحة الدموية، ومن ناحية أخرى يلعب دورا مهما في تنشيط تخثر البلازما لأنه ناقل لعامل VIII (Penche, 2015; Boutgourine, 2019).

### 4.1.1.1 الفيبرينوجين (Fibrinogène)

هو بروتين قابل لذوبان، يصنعه الكبد و يوجد في بلازما الدم كما يتكون من 6 سلاسل بيبتيدي. يلعب الفيبرينوجين (FIB) دورا مهما في الخثرة الأولية من خلال ارتباطه بـ GPIIbIIIa حيث يعمل كجسرين الصفائح، و تحت تأثير الثرومبين يتحول إلى فيبرين و يحرر الفيبرينوبيبتيدات A و B (Penche, 2015; Harif, 2007). تحدث الخثرة الأولية في مرحلتين متتاليتين:

✓ زمن الأوعية الدموية.

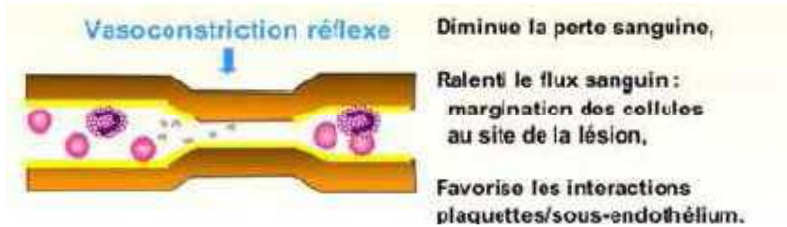
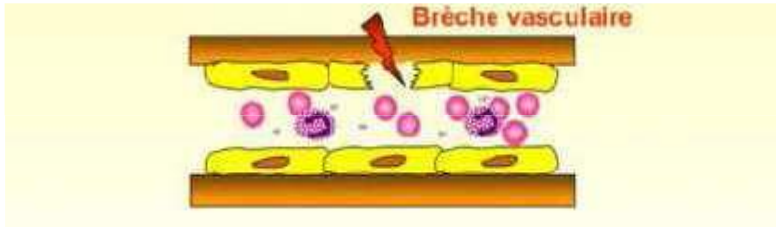
✓ زمن الصفائح الدموية (Penche, 2015).

## 2.1.1. زمن الأوعية الدموية

هي المرحلة الأولى بعد تمزق الوعاء الدموي تؤدي مباشرة إلى تضيق الأوعية (vasoconstriction) مما تبطئ من ديناميكية تدفق الدم التي تحفز على حدوث مراحل هييموستازيا المختلفة .

يحدث تضيق الأوعية بسبب مرونة الطبقة تحت الطلائية لخلايا العضلية الملساء، و أيضا عن طريق الجهاز العصبي اللاإرادي الذي يعصب هياكل الأوعية الدموية . هذه الظاهرة تستمر و تتزايد بواسطة العديد من المواد التي تفرزها الخلايا الطلائية أو الصفائح الدموية (مثل السيروتونين ' L'endothéline و TXA2) (الشكل 5)

(Boukhlet, 2016).



الشكل 5 : الخثرة الأولية – الزمن الوعائي (Wahbi , 2014).

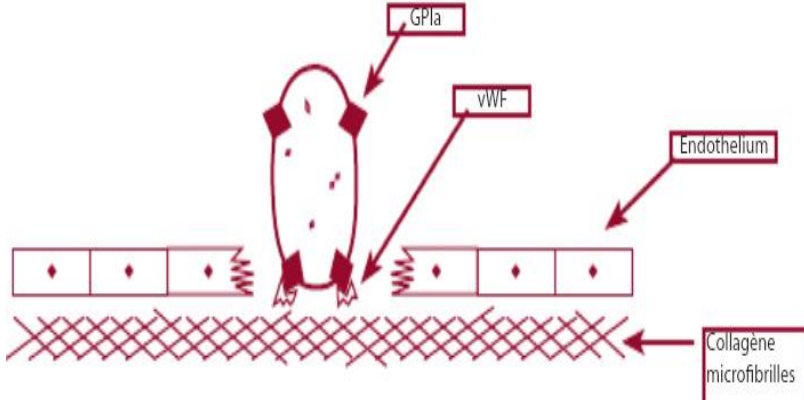
## 3.1.1. زمن الصفائح الدموية

### 1.3.1.1. التصاق الصفائح

في الحالة الطبيعية، لا تلتصق الصفائح الدموية بالخلايا الطلائية لأنها تحتوي على سطح غير مسبب للتجلط ، لكن بعد إصابة الأوعية الدموية وتلف الخلايا الطلائية، تلتصق الصفائح الدموية بالجزيئات الكبيرة لطبقة تحت الطلائية على وجه الخصوص عامل فون ويلبراند (FVW) ، و الكولاجين ، الفيبرونيكتين.

حيث يلتصق البروتين السكري Ib (GpIb) المتواجد على سطح الصفيحة الدموية مباشرة بالألياف الدقيقة و الكولاجين وبطريقة غير مباشرة عن طريق الوسيط (FVW) الذي يعمل بمثابة غراء بين الطبقة تحت الطلائية و الصفيحة الدموية.

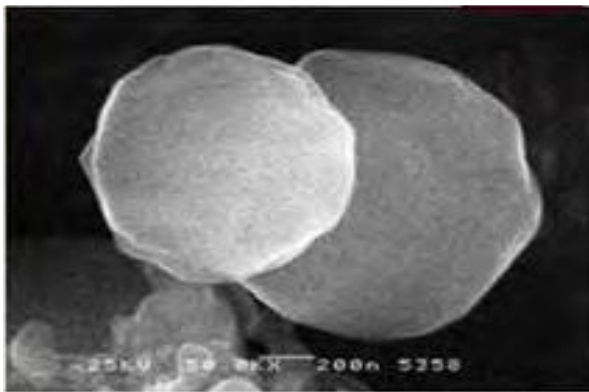
تشارك مستقبلات غشائية أخرى مثل GPIa و GPIIa و GP VI في هذا الالتصاق (الشكل 6) (Boutgourine, 2019; Harif, 2007).



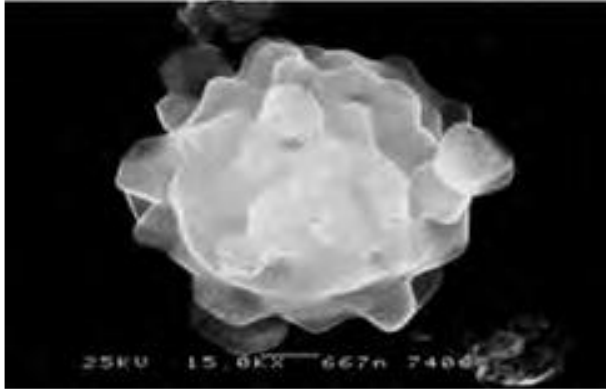
الشكل 6 : التصاق الصفائح الدموية (Harif, 2007).

### 2.3.1.1. تنشيط الصفائح

بعد ظاهرة الالتصاق ترتبط عوامل مختلفة بالمستقبلات الغشائية للصفحة الدموية، مما يؤدي إلى تنشيط إشارات داخل خلوية و تغيير في شكل الصفائح الدموية، حيث تصبح كروية الشكل و تنبعث منها أرجل كاذبة . يكون هنا عمل العوامل مختلفة متأزرا ،بعد ذلك تندمج الحبيبات مع الغشاء و تفرز محتواها مما يؤدي إلى تنشيط و تجميع الصفائح (الشكل 7،8) (Harif, 2007; Wahbi, 2014).



الشكل 7: الصفحة الدموية في حالة الطبيعية (Penche, 2015).



الشكل 8: صفيحة دموية منشطة (Penche, 2015).

#### • عمل المحفزات

يرتبط الثرومبين بمستقبله (PAR) حيث ينتج عن هذا الارتباط تنشيط إنزيم الفوسفوليبياز الذي يؤدي إلى تكوين اينوزيتول ثلاثي الفوسفوليبياز (Ip3)، يحفز هذا الأخير على الإفراز الحبيبي من النظام الأنبوبي الكثيف (STD) وبالتالي زيادة تركيز الكالسيوم، الذي يحفز على تخليق البروستاجلاندين (PGE) مما يؤدي إلى تغيير في تشكيل المعقد ( GPIIbIIIa ) وبالتالي يسمح بربط الفيبرينوجين و تراكم الصفائح الدموية.

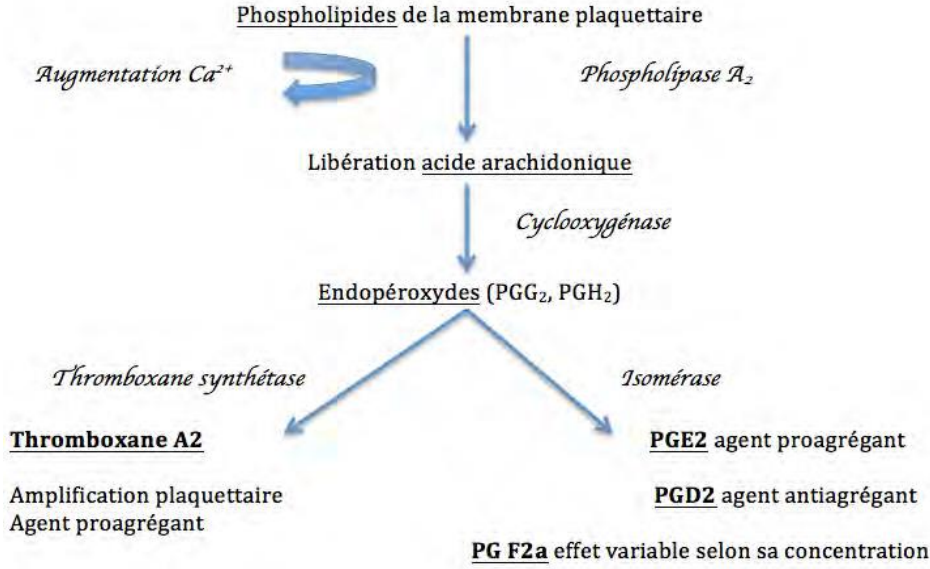
بعد تنشيط الصفائح الدموية، يعزز ADP الصادر من الحبيبات الكثيفة عمل العوامل المنشطة الأخرى، حيث يرتبط بمستقبله (P2) مما يؤدي إلى تنشيط فوسفوليبياز و تخليق (Ip3) و Diacylglycerol (Harif, 2007).

#### • تخليق الثرومبوكسان A2 (TXA2)

تؤدي زيادة تركيز الكالسيوم  $Ca^{2+}$  إلى تنشيط إنزيم الفوسفوليبياز A2 و تحرير حمض الأراشيدونيك (AA) من فوسفوليبيدات الغشاء. كما يؤدي العمل المتتالي لإنزيمات (Cyclo-oxygenase:COX) و (Thromboxane synthétase) إلى تخليق الثرومبوكسان A2 (TXA2) الذي يتم تحريره من الصفائح الدموية .

الثرومبوكسان A2 (TXA2) يعتبر أقوى عامل تجميع للصفائح الدموية أما بالنسبة للأسبرين فمعروف بتأثيره المضاد لتجمع الصفائح الدموية عن طريق تثبيط إنزيم (cyclo-oxygenase).

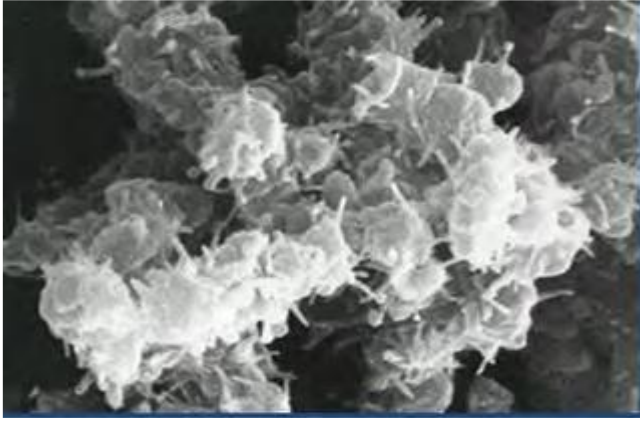
يمكن أيضا للأكسيدات الداخلية ( Endopéroxydes ) لصفائح الدموية أن تنتشر ويتم استقلالها عن طريق الخلية الطلائية لتخليق عامل البروستاسكلين (PGI2) المضاد لتجمع وعامل توسيع للأوعية (الشكل 9) ( Harif, 2007) .



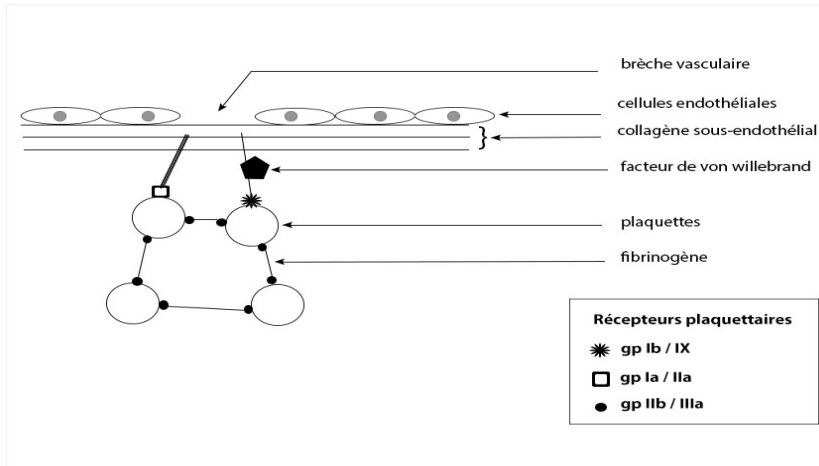
الشكل 9: التخليق الحيوي لثرومبوكسان A2 (thromboxane A2) (Penche,2015).

### 3.3.1.1. تجميع الصفائح

هذه الظاهرة يتم من خلالها تجميع الصفائح الدموية مع بعضها البعض لتكوين مجاميع الخلايا، تحت تأثير ADP، و thromboxane A2 المحرر من الصفائح الدموية، والكولاجين الموجود على طبقة تحت الطلائية و thrombine الناتج عن تنشيط التخثر. يتضمن هذا التجميع عاملين مساعدين أساسيين، عامل البلازما (الفيبرينوجين) والبروتين السكري لغشاء الصفائح الدموية (glycoprotéine IIb/IIIa) حيث يكون هذا التجميع قابل للعكس في البداية، و في المرحلة الثانية تحت تأثير thrombospondine و fibronectine المحرر من حبيبات α يتم دمج الروابط بين الصفائح الدموية مما يؤدي إلى ظهور كتلة من الصفائح الدموية (clou plaquettaire) (الشكل 10،11) (Boutgourine, 2019).



الشكل 10: كتلة الصفائح الدموية (Penche, 2014).



الشكل 11: رسم تخطيطي لكتلة الصفائح الدموية (Penche, 2015).

## 2.1. تخثر البلازما (Coagulation plasmatique)

يتم تنشيطها بشكل ثانوي عندما تكون الخثرة الأولية غير كافية لإيقاف النزيف ،من خلال حدوث سلسلة من التفاعلات الأنزيمية المتسلسلة التي تتضمن عوامل التخثر وعامل الأنسجة و ايونات الكالسيوم و الفوسفوليبيدات (PL). يؤدي هذا التفاعل الإنزيمي إلى تحويل كتلة الصفائح الدموية الهشة إلى جلطة دموية شديدة المقاومة، عن طريق تحويل الفيبرينوجين القابل للذوبان إلى فبرين غير قابل للذوبان بفضل إنزيم (Thrombine) و بمساعدة العديد من المنشطات والمثبطات التي تسمح بالتحكم الدقيق و الموضوعي في التخثر (Boukhlet, 2016; Sklarczyk, 2017).

## 1.2.1. الخلايا و البروتينات المتدخلة في عملية التخثر

### ✓ العناصر الخلوية

من أهم الخلايا التي تتدخل في عملية التخثر هي:

- الخلايا الطلائية
  - الخلايا وحيدة النواة (monocytes)
  - الصفائح الدموية
  - الخلايا المحيطة بالأوعية الدموية
- يحدث التخثر على سطح الصفائح الدموية المنشطة، حيث يقوم الغشاء بعد ذلك بتعريض الفوسفوليبيدات الأنيونية التي يمكن لعوامل التخثر الارتباط بها  
(Boutgourine, 2019).

### ✓ بروتينات التخثر

تشمل عوامل التخثر و مثبطات التخثر الفسيولوجية، حيث تنطلق عملية التخثر بواسطة العامل النسيجي الذي هو عبارة عن بروتين غشائي موجود في الغشاء الخارجي للوعاء الدموي (Boutgourine, 2019).

## 1.1.2.1. عوامل التخثر

هي بروتينات سكرية بلازمية يصنعها الكبد، بتدخل أو بدون تدخل الفيتامين K يشار إلى عوامل التخثر بالأرقام الرومانية مثال: (العامل II: البروثرومبين) و يكون مصحوب بحرف "a" عند التنشيط مثال: العامل Xa يحدد العامل X النشاط (الجدول 1)  
(Boutgourine, 2019; Wahbi, 2014).

الجدول 1: عوامل التخثر (Wahbi, 2014).

العامل	الاسم	مكان التصنيع
I	Fibrinogène	الكبد
II	Prothrombine	الكبد
V	Proaccélérine	الكبد - SRH
VII	Proconvertine	الكبد
VIII	Facteur anti-hémophilique A	الكبد
IX	Facteur anti-hémophilique B	الكبد
X	Facteur Stuart	الكبد
XI	Facteur Rosenthal	الكبد
XII	Facteur Hageman	الكبد
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	الكبد

### 2.2.1.1 مراحل تخثر البلازما

#### 1.2.2.1 مرحلة البداية (Phase d'initiation)

عندما يتعرض جدار الوعاء الدموي لتمزق يغادر العامل VII الدورة الدموية و يتلامس مع عامل الأنسجة FT ثم يرتبط العامل VII بعامل الأنسجة لتشكيل المعقد FT – FVII و بالتالي فان تكوين هذا المعقد يسمح بتفعيل العامل السابع (FVIIa). حيث توجد كمية قليلة من العامل VII النشط في البلازما، و لكن في حالة عدم وجود FT يكون له نشاط إنزيمي قليل جدا.

بعد تكوين المعقد FT – FVII هناك مساران ممكنان للتنشيط :

- عندما تكون كمية العامل النسيجي FT بوفرة، فان المعقد FT-FVIIa ينشط العامل X مباشرة. هذا المسار يمكن تثبيطه مباشرة بواسطة مثبط مسار عامل الأنسجة (TFPI).
- عندما تكون كمية FT منخفضة (أو يكون تثبيط بواسطة TFPI هو السائد)، فان معقد



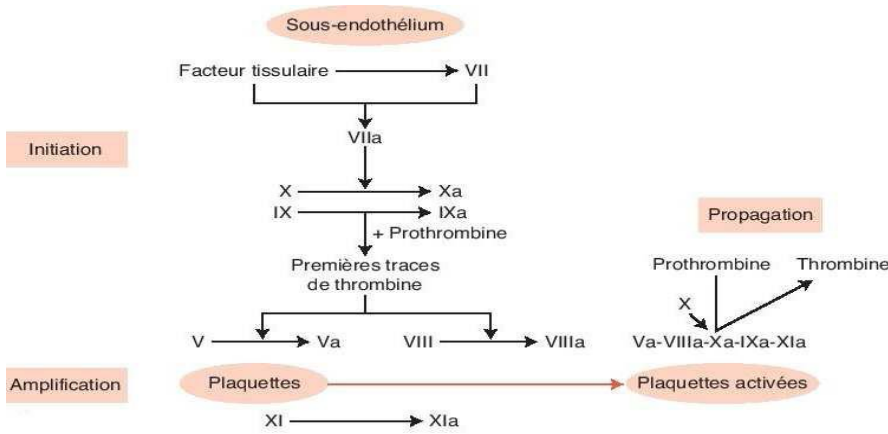
FT-FVIIa يقوم بتنشيط العامل FIX حيث يتراكم FIXa في وجود العامل المساعد FVIIIa و الفوسفوليبيدات و ايونات الكالسيوم (مركب التيناز). يسمح بشكل ثانوي بتنشيط عامل FX (الشكل 12) (Wahbi, 2014).

### 2.2.2.1. مرحلة التضخيم والانتشار (Phase d'amplification et de propagation)

في هذه المرحلة يقوم FXa بتنشيط FV ويشكل معقدا مع FVa، في وجود الكالسيوم و فوسفوليبيدات غشاء الصفائح الدموية هذا المركب يسمى أيضا "البروثرومبيناز"، حيث يقوم هذا الأخير بتنشيط البروثرومبين إلى الثرومبين بالإضافة إلى ذلك فان الثرومبين ينشط العوامل VIII، V، XI، مما يحدث تضخيم للإشارة كما انه ينشط العامل XIII الذي يلعب دورا رئيسيا في استقرار الخثرة (الشكل 12) (Wahbi, 2014).

### 3.2.2.1. مرحلة تشكيل الفيبرين (Phase de fibrinoformation)

في هذه المرحلة يمارس الثرومبين نشاطه المحلل للبروتين على الفيبرينوجين، عن طريق تحرير اثنين من البيبتيدات الصغيرة: الفيبرينوبيبتيدات A و B وهكذا تتبلر مونمرات الفيبرين تلقائيا وتشكل شبكة الفيبرين الأولى حيث تكون هشة و قابلة لذوبان. تنشيط الثرومبين للعامل FXIII إلى العامل FXIIIa حيث ينشا هذا الأخير روابط تساهمية بين مونمرات الفيبرين وخاصة بين المجالات D من الفيبرينوجين وبالتالي تتشكل شبكة فيبرينية قوية جدا ومستقرة التي تحبس خلايا الدم الحمراء ومن ثم ظهور الجلطة الحمراء (Thrombus rouge) التي تنتهي التخثر (الشكل 12) (Vigne, 2014; Boutgourine, 2019).



الشكل 12: عملية التخثر في جسم الكائن الحي (Wahbi, 2014).

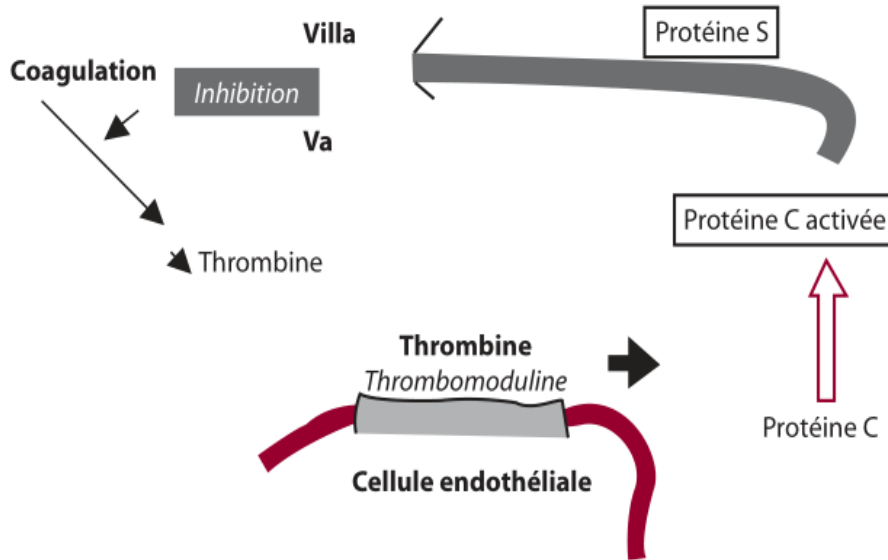
### 3.2.1.3.2.1. مثبطات التخثر

#### 1.3.2.1. مضاد الثرومبين (L'antithrombine)

يثبط مضاد الثرومبين (AT) العامل IIa بشكل أساسي و لكنه يثبط أيضا العوامل (Xa، IXa، XIa). يتم تصنيعه عن طريق الكبد والرئتين و الطحال و خلايا الطلائية لجدران الأوعية الدموية ويزيد نشاطه المضاد للتخثر بشكل كبير بواسطة الهيبارين (الداخلي أو خارجي المنشأ) (الشكل 14) (Penche, 2015 ; Boukhlet, 2016).

#### 2.3.2.1. نظام البروتين C / البروتين S (Le système protéine C / protéine S)

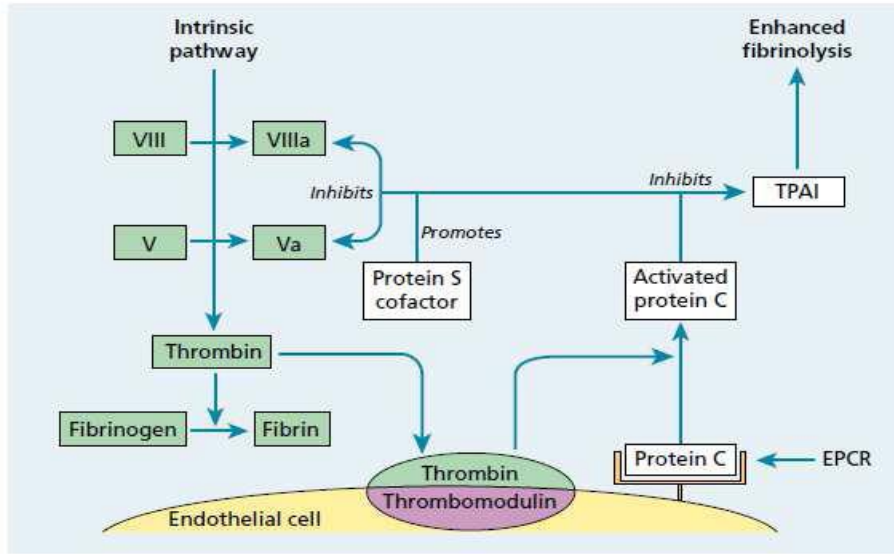
يسري البروتين C في شكل غير نشط ، و يمكن تنشيطه عن طريق الثرومبين المرتبط بالمستقبل (TM:thrombomoduline) . يعتبر البروتين المنشط (PCa)C مثبطا قويا للعوامل Va و VIIIa حيث يزيد تأثيره بواسطة مادة أخرى موجودة في الدم هي البروتين S (الشكل 13، 14) (Penche, 2014).



الشكل 13: نظام البروتين C / البروتين S (Harif, 2007) .

### 3.3.2.1.3. متببط مسار العامل النسيجي (TFPI)

هو بروتين يتم تصنيعه بواسطة الخلايا الطلائية. يقوم بتنشيط المعقد VIIa-عامل الأنسجة FT ، حيث يزيد تركيزه بواسطة الهيبارين . بالإضافة إلى تأثيره المثبط للمعقد VIIa-عامل الأنسجة FT فانه يثبط العامل Xa (الشكل 14) (Sklarcyk, 2017; Wahbi, 2015; Harif, (2007).



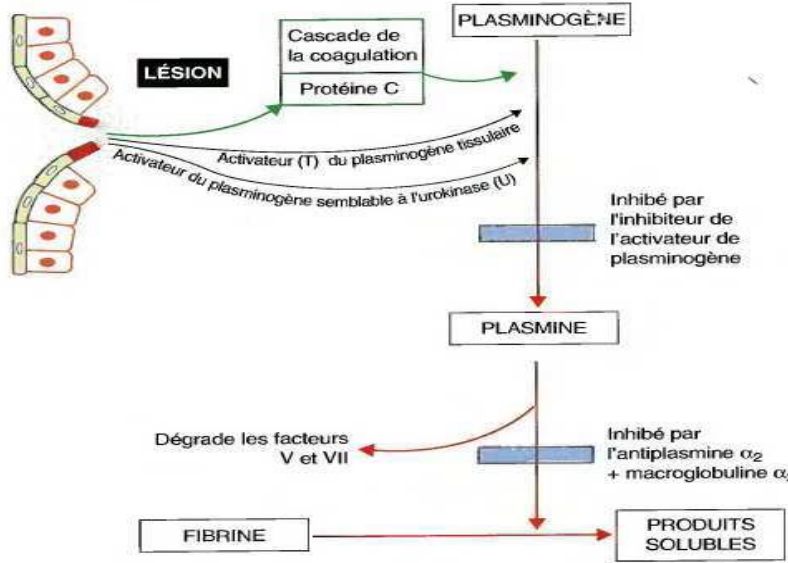
الشكل 14: مثبطات التخثر الطبيعية (Boukhlet, 2016).

### 3.1. انحلال الفيبرين (Fibrinolysis)

هي آخر عملية فيزيولوجية للهِموستازيا تسمح بانحلال خثرة الفيبرين بعد الشفاء التام للبطانة و إصلاح الأوعية الدموية في غضون 48 إلى 72 ساعة. تهدف إلى استعادة نفاذية الأوعية حيث يتحكم في هذه المرحلة مجموعة من المنشطات و المثبطات التي تسمح بتنظيم فيزيولوجي دقيق للغاية.

يعتمد نظام تحلل الفيبرين على إنزيم البلازمين (Plasmin) الذي يتكون من تنشيط البلازمينوجين (Plasminogène) هذا الأخير يصنعه الكبد ويسري في شكل غير نشط في البلازما ، يتم تفعيله من خلال المنشطات عن طريق تكسير الرابطة بين الأحماض الأمينية ليصبح بلازمين وهو إنزيم قوي جدا و محلل للبروتين قادر على هدم :

- الفيبرين في D-Dimers
  - الفيبرينوجين إلى PDF (منتجات تحلل الفيبرين)
  - عوامل التخثر المختلفة مثل العوامل (VIII،V و X)
- وهذا يفسر الحاجة إلى تنظيم دقيق للغاية للحفاظ على التوازن الفسيولوجي (الشكل 15)
- .(Penche, 2015; Sklarczyk, 2017; Wahbi, 2014; Boutgourine, 2019).



الشكل 15: مخطط مبسط لانحلال الفيبرين (Boukhlet, 2016).

### 1.3.1. منشطات انحلال الفيبرين

المنشطات الرئيسية للبلازميين هي: منشط البلازمينوجين النسيجي (t-PA) و-Pro Urokinase أو منشط البلازمينوجين البولي (u-PA) (Wahbi, 2016).

#### 1.1.3.1. منشط البلازمينوجين النسيجي (t-PA)

هو عبارة عن بروتياز سيرين، يلعب هذا المنشط دورا رئيسيا في انحلال الفيبرين داخل الأوعية الدموية. يتم تصنيع t-PA و تحريره بواسطة الخلايا الطلائية في العديد من الأنسجة. يتكون هيكل t-PA من مجالين يرتبطان بالفيبرين ويلعبان دورا مهما في انحلال الفيبرين على سطح الجلطة، ومجال آخر يحمل موقع محفز مسؤول عن تنشيط البلازمينوجين.

يبدأ إفراز t-PA الوعائي تحت تأثير العديد من المحفزات التنشيطية للخلية البطانية:  
(...stase ، acidose ، anoxie ، cytokines pro-inflammatoires ، thrombine)  
(Wahbi, 2016; Boutgourine, 2019).

### 2.1.3.1 نظام Pro-urokinase/Urokinase

Pro-urokinase يتم تصنيعه بواسطة خلايا الكلى وينشط إلى Urokinase عند ملامسته  
لخثرة الفيبرين. Urokinase ينشط أيضا تحويل بلازمينوجين إلى بلازمين ولكن بطريقة اقل،  
من المثير إلى الاهتمام أن نظام الاتصال و بما في ذلك (kallicréine ، FXII) يمكنه تنشيط  
Pro-urokinase.  
يفرز Urokinase من طرف الخلايا الطلائية، الخلايا البالعة، ووحيدات النواة.  
(Sklarczyk, 2017; Wahbi, 2014).

### 2.3.1 مثبطات انحلال الفيبرين

#### 1.2.3.1 alpha-2- anti plasmine ( $\alpha 2AP$ )

يتم تصنيعه في الكبد. يثبط البلازمين عن طريق الارتباط بروابط تساهمية في مواقع  
"lysine"، كما انه يرتبط بالفيبرينوجين و العامل XIII. هذا التقارب المزدوج يجعل من  
الممكن تأخير تأثير t-PA على البلازمينوجين ، ويضمن تثبيط البلازمين الحر الموجود في  
البلازما (Boukhlet, 2016).

#### 2.2.3.1 مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 1 (PAI-1)

هو بروتين سكري يتم تصنيعه من طرف الخلايا الطلائية و الخلايا الكبدية بشكل  
أساسي. يمنع انحلال الفيبرين المبكر عن طريق تثبيط t-PA و t-PA ، من خلال تكوين  
مركب تساهمي غير نشط. يتواجد بكميات كبيرة في الحبيبات الفا ، ويتم تحريره أثناء تنشيط  
الصفائح الدموية (Boukhlet, 2016; Wahbi, 2014).

#### 3.2.3.1 مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 2 (PAI-2)

يتم تصنيعه في المشيمة أثناء الحمل، في الغالب يثبط نشاط Urokinase والى حد اقل  
t-PA. ينتج بشكل أساسي من طرف وحيدات النواة (Monocytes) (Sklarczyk, 2017).

## 2. اختبارات تخثر البلازما

### 1.2 زمن السيفالين المنشط (TCA)

يكشف هذا الاختبار عن المسار الداخلي (العوامل VIII، IX، XI، و XII) والمسار النهائي المشترك (العوامل I، II، V، X)، حيث يتوافق TCA مع وقت تخثر البلازما منزوعة الكالسيوم و الصفائح الدموية، في وجود السيفالين و منشط مرحلة الاتصال مثل (kaolin) و الكالسيوم. تتراوح قيمته من 30 إلى 40 ثانية، اعتمادا على مواد التفاعل المستخدمة (Penche, 2015; Boutgourine, 2019)

### 2.2 زمن البروثرومين (TQ)

يتوافق وقت البروثرومين (TQ) مع وقت تخثر البلازما عند 37 درجة مئوية في وجود الثروموبلاستين والكالسيوم. يكشف هذا الاختبار عن المسار الخارجي (VII) والمسار المشترك (X، V، II و الفيبرينوجين)، يتم التعبير عن TQ بالثواني حيث تتراوح قيمته الطبيعية بين 10 و 14 ثانية (Hafian et al., 2003; Sklarcyk, 2017; Neu, 2017).

### 3.2 زمن الثرومين (TT)

وقت الثرومين (TT) هو وقت تخثر البلازما الفقيرة من صفائح الدموية في وجود الثرومين. TT هو مؤشر على البلمرة الأولية لمونومرات الفيبرين تحت تأثير الثرومين الخارجي. يتم التعبير عن TT بالثواني، عموما تتراوح قيمته الطبيعية بين 16 و 20 ثانية (Boutgourine, 2019)

# الفصل الثاني

## 1. تجلط الدم (Thrombose)

يؤدي عدم التوازن في نظام تخثر الدم إلى تكوين جلطة دموية أو خثرة Thrombus تؤدي إلى عرقلة تدفق الدم إلى الوريد أو الشريان فتشكل مخاطر صحية بما في ذلك تجلط الدم الوريدي والتشنج الوريدي العميق و يمكن أيضا انفصال الخثرة عن جدار الأوعية الدموية لتستقر في الرئة وتكون انسداد رئوي حاد (Yasser, 2014).

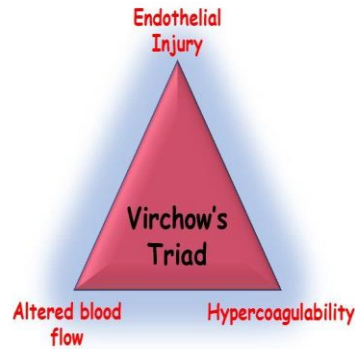
## 2. تجلط الدم الوريدي

يتشكل التجلط الوريدي في أحد أوردة الجسم، يعرف الأكثر انتشارا بتجلط الأوردة العميقة DVT أو thrombophlébite ، يمكن أن يظهر بعد التعرض لجرح ، سماكة في الدم ، انخفاض في سرعة الدورة الدموية أو بشكل عفوي. حيث أن الساقين هما الأكثر عرضة للإصابة بجلطات الأوردة العميقة (Krikor, 2018) .

هناك ثلاثة عوامل رئيسية تساهم في تكوين الجلطة هي الإصابة البطانية، التغيرات في

تدفق الدم، وفرط تخثر الدم تسمى معًا ثالثو فيرشو (الشكل 16) (Virchow 's Triad)

(Saranya, 2020).



الشكل: 16 عوامل رئيسية للتخثر (Saranya, 2020)

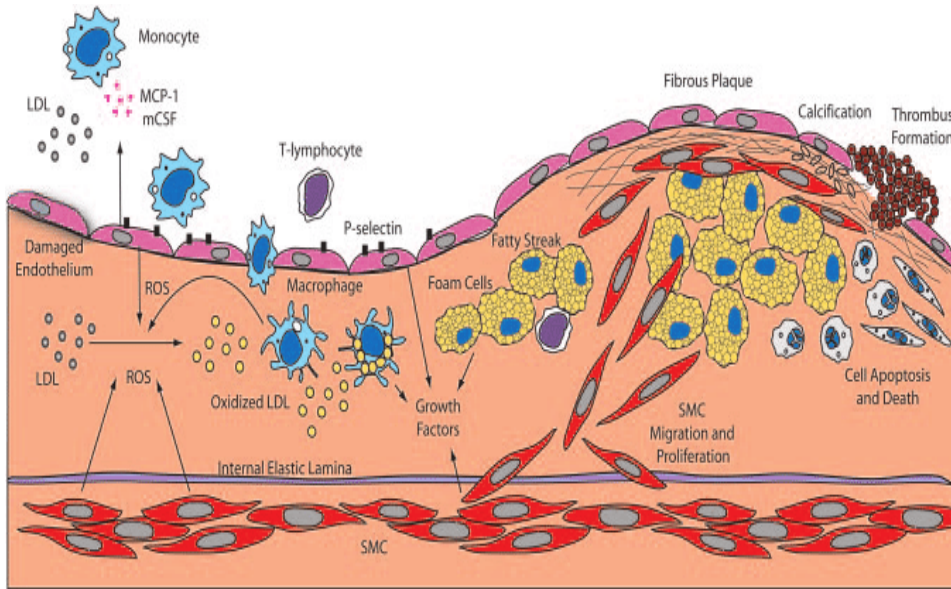


## 1.2. الإصابة البطانية

تلعب الخلايا البطانية دورا أساسيا في توليد الثرومبين من خلال التعبير عن العوامل المؤدية للتخثر التي تساهم في بدء و انتشار توليد الثرومبين. التنشيط المزمن والشديد للخلايا البطانية من خلال مجموعة متنوعة من المحفزات مثل السيتوكينات و السموم الميكروبية والعوامل المناعية قد يؤدي إلى خلل في الخلايا البطانية (Kenneth et Perumal, 1996).

تسبب الإصابة البطانية تعرض ECM (extracellular matrix) تحت البطانية، مما يؤدي إلى التصاق الصفائح الدموية وتنشيطها. يمكن أن تولد الخلايا البطانية المختلفة مستويات عالية من عوامل التجلط كجزئيات التصاق الصفائح الدموية، TF، ومثبطات منشط plasminogen وقد تنتج عدداً أقل من مضادات التخثر مثل thrombomodulin و prostacyclin (Hirotugu et al., 2019).

تعمل الأنواع Ros التي تنتجها الخلايا البطانية و SMC'S و البلاعم على أكسدة LDL الأوكسجينية التفاعلية في الفضاء تحت البطاني، في مواقع الضرر البطاني مما يؤدي إلى بدء الأحداث التي تبلغ ذروتها في تكوين اللوحة الليفية التي يؤدي تمزقها إلى تكوين جلطة و انسداد الوعاء (الشكل 17) (Nageswara et al., 2005).



الشكل 17: آلية تشكل الخثرة الدموية بسبب الإصابة البطانية

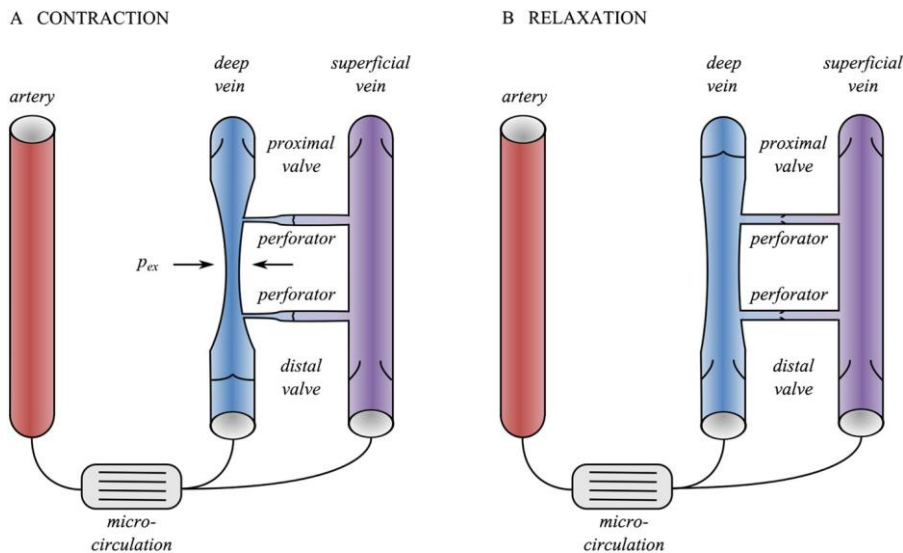
(Nageswara et al., 2005)

## 2.2. تغيرات تدفق الدم

استخدام كلمة "ركود" للإشارة إلى "انخفاض سرعة الدم الخطية" أو "انقطاع الدورة الدموية" (الغياب التام للحركة) يدرك الجميع في هذا المجال أن كلمة ركود تحمل معنى خاصاً غير قياسي فيما يتعلق بالتخثر المحتمل بين "الركود" الذي يعني "عدم الحركة" و "الركود" الذي يشير إلى "أبطأ من الطبيعي"، فالدم يتم إرساله للتوزيع على جميع أجزاء الجسم حيث يشق طريقه إلى العروق ثم يتدفق عبر الأوردة من المحيط على كل جانب إلى المركز و منه نستنتج أن الدم في حالة حركة مستمرة و بعبارة أخرى تتوقف حركة الدم -أي هناك ركود - فقط عند الموت .

ما الذي يعنيه "ضعف الدورة الدموية"؟ إن انخفاض سرعة الدم الخطي ليس هو العامل الحاسم في تكون الجلطة الوريدية، ما يهم أكثر بكثير هو عدم نبض حركة الدم في الأوردة العميقة، بعبارة أخرى يفسر على أنه "تدفق غير نابض" و تعتبر "مضخة العضلات" ضرورية للحفاظ على التدفق النبضي وكذلك ضمان العودة الوريدية الطبيعية (Malone et Agutter, 2006).

مضخة العضلات هي آلية تعزز العودة الوريدية عن طريق تقلص العضلات (الشكل 18) أثناء تقلص العضلات يزيد الضغط خارج الأوعية الدموية ويتجاوز الضغط داخل الأوعية الدموية (Keijsers et al., 2015).



الشكل 18 : تمثيل تخطيطي لتأثير مضخة العضلات أثناء الانقباض (A) والاسترخاء (B) (Keijsers et al., 2015)

### 2.3. فرط تخثر الدم

حالة فرط التخثر هي نتيجة النشاط المفرط للعوامل المؤدية للتخثر أو نقص في

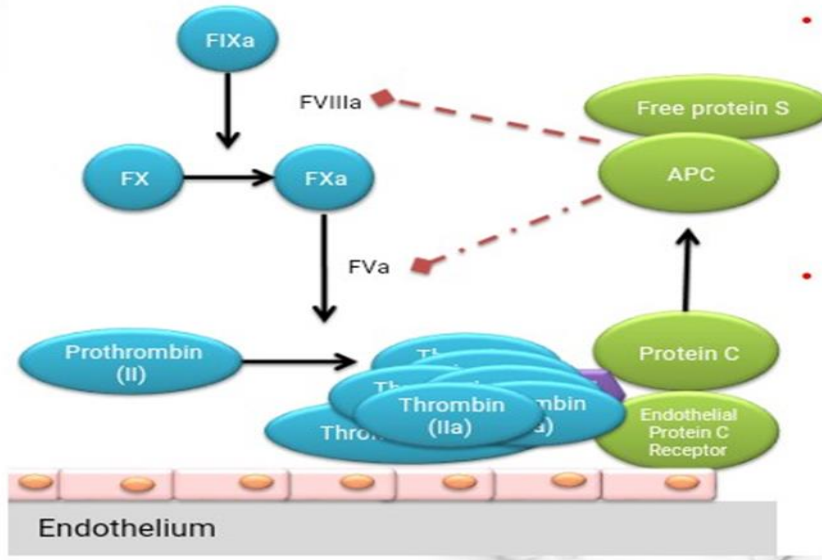
مضادات التخثر (Benjamin et al., 2021).

#### 1.3.2. طفرة العامل الخامس (Leiden)

تعد طفرة العامل الخامس Leiden العامل الوراثي الأكثر شيوعا المرتبط بفرط التخثر،

(Sanjay et Vineet, 2018)

حيث تجعل العامل الخامس مقاوما للتحلل البروتيني والذي يتم بواسطة مركب البروتين C-S ، تعرف هذه الحالة بمقاومة البروتين النشط APC مما يؤدي لاستمرار العامل الخامس المساعد و النشط (Va) (Zezo, 2016) و إنتاج المزيد من الثرومبين (Judith et al., 2014) و بالتالي المساهمة في حالة فرط التخثر (الشكل 19) (Zezo, 2016) .



الشكل 19: آلية عمل طفرة Leiden

(Judith et al., 2014)

#### 2.3.2. الحمل

قد يحدث فرط تخثر الدم في فترة الحمل بسبب الزيادات في عوامل التخثر I، II، VII، VIII، VIII، X مع انخفاض في البروتين S ، مقاومة البروتين النشط C و التعبير غير الطبيعي لمثبطات منشط 1-2 plasminogen حيث يزيد عمل كلا من PAL 1-2 و TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) و ينقص عمل t-PA (الشكل 20) (Wessel et al., 2019).

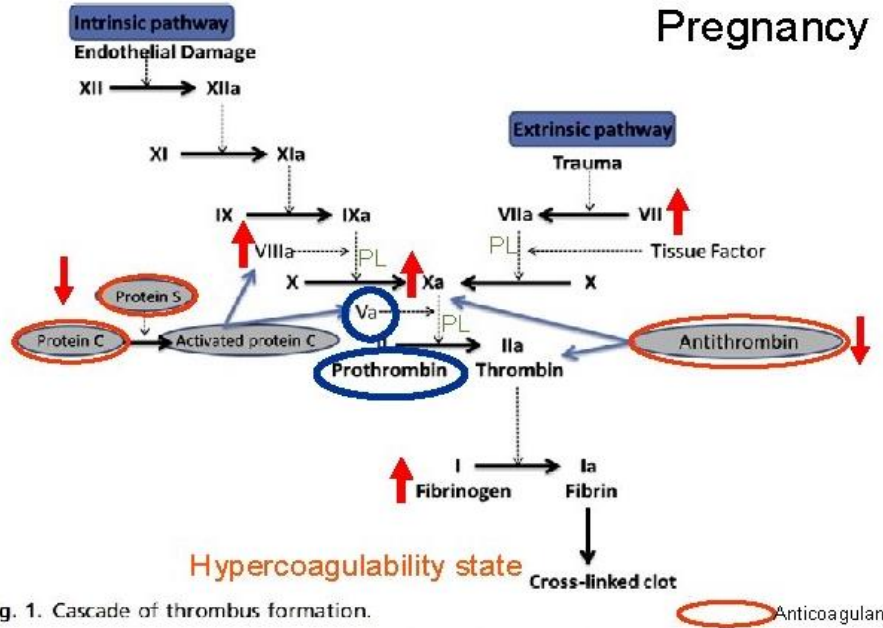


Fig. 1. Cascade of thrombus formation.

الشكل 20: آلية فرط تخثر الدم عند الحمل.

(Ivanova et Assoc, 2010)

### 3.3.2. السرطان

تشمل العوامل المسببة للتخثر في السرطان قدرة الخلايا السرطانية على إنتاج و إفراز مواد محفزة للتخثر، حيث تبدأ الآلية الدقيقة بقدرة الورم على التسبب في خروج البروتينات المسببة للتخثر من الأوعية الدموية و الدخول إلى البيئة الدقيقة للورم ويتم ذلك في الغالب من خلال زيادة نفاذية الأوعية الدموية عن طريق إنتاج VEGF

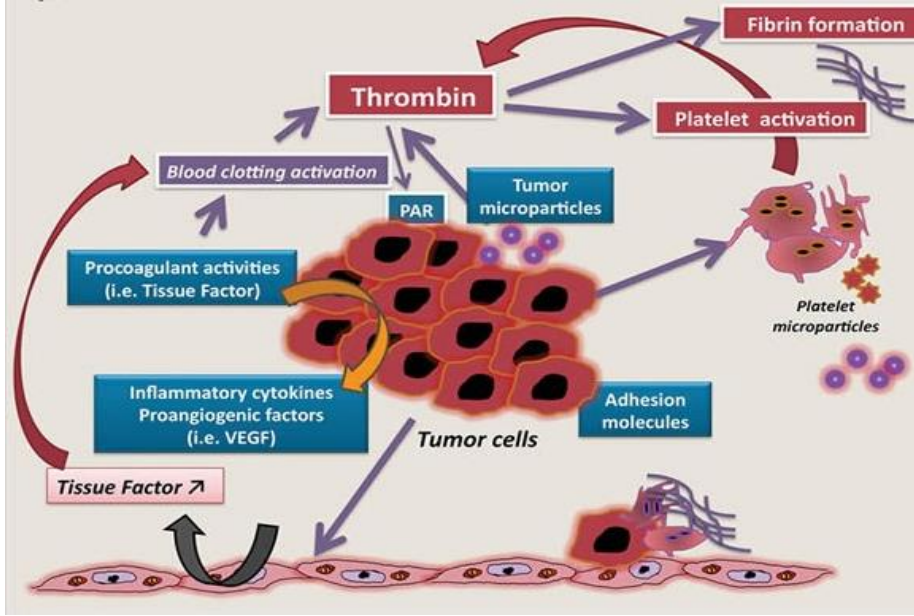
(vascular endothelial growth factor) يبدأ شلال تخثر الدم عند ارتباط العامل VIIa

ب TF (بروتين عابر للغشاء و يتم التعبير عنه بشكل أساسي على سطح الخلايا تحت

البطانية و بعض الأنسجة خارج الأوعية الدموية).

يؤدي هذا الارتباط لتنشيط التحلل البروتيني لعدة عوامل منها FIX، FX و البروثومبين

مما يؤدي لتكوين جلطة الفيبرين (الشكل 21) (Gulfo, 2016).

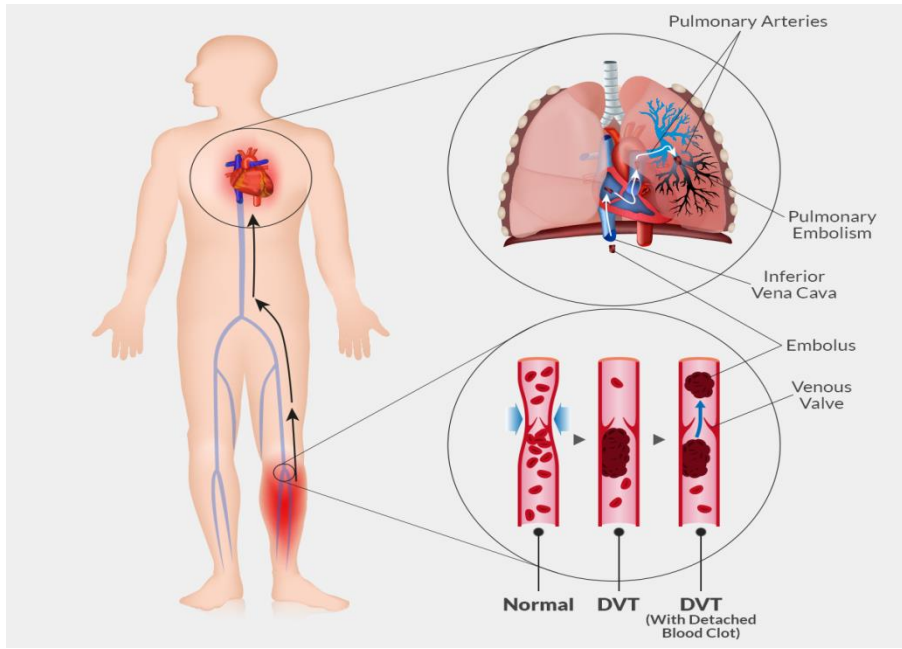


الشكل 21 : آلية فرط تخثر الدم في حالة السرطان ( Gulfo, 2016 ) .

### 3. التجلط الرئوي

يقوم القلب بضخ الدم المؤكسج عبر البطين الأيسر إلى الشريان الأورطي الذي ينقل الدم إلى الأعضاء الحيوية ، أما الدم الغير مؤكسج فينتقل عبر الجهاز الوريدي إلى الأذين الأيمن (RA) لإعادة الأكسجة.

غالبًا ما تتطور جلطات الدم التي تسمى الجلطات الدموية (DVT) في أوردة الساق العميقة و يحدث التجلط الرئوي (PE) عندما تنفصل الجلطات العميقة عن جدران الوريد و تنتقل عبر القلب إلى الشرايين الرئوية (الشكل 22) (Goldhaber et Ruth, 2002)



الشكل 22 : التجلط الرئوي.

(Lim et Ng, 2020)

#### 4. التجلط الشرياني

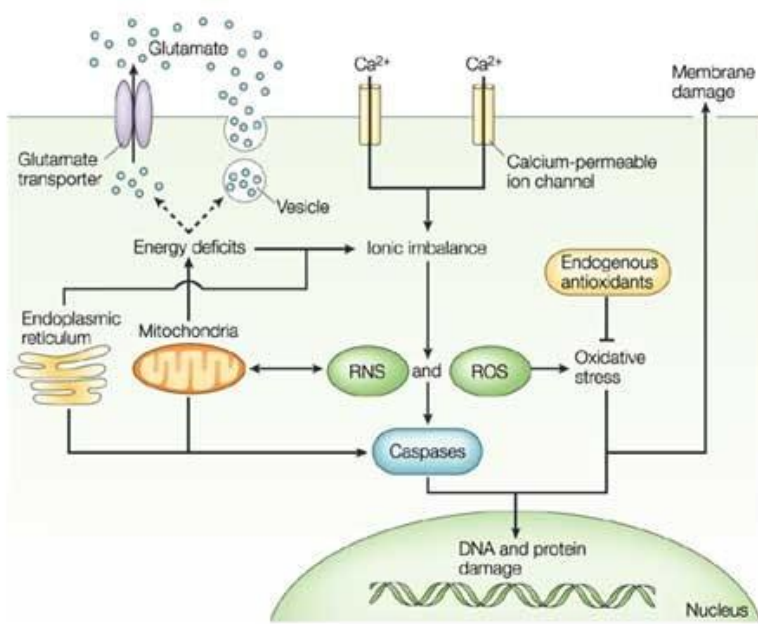
تجلط الدم الشرياني هو اضطراب معقد يتضمن عوامل وراثية متعددة تتفاعل لتحدث الخثرة، يُفهم الخثار الحاد في موقع اللويحة الغني بالدهون بأنه الحدث المُعجل في الانتقال من مرض تصلب الشرايين المستقر إلى احتشاء عضلة القلب الحاد (MI) myocardial infarction أو السكتة الدماغية ischemic stroke (IS) أو انسداد الشرايين المحيطية. وتتعدد الأشكال في عوامل التخثر (الفيبرينوجين ، البروثرومبين، العامل FVII و FXIII) (Barbara et Joseph, 2004).

#### 1.4 السكتة الدماغية

تسمى الأوعية الدموية التي تحمل الدم إلى الدماغ من القلب بالشرايين، يحتاج الدماغ إلى إمداد مستمر بالدم والذي يحمل الأكسجين والمواد المغذية التي يحتاجها ليعمل. تقوم شرايين معينة بتزويد الدماغ بالدم وعند انسداد أو انفجار أحد الشرايين المؤدية إلى الدماغ تحدث السكتة الدماغية، نتيجة لذلك لا يحصل جزء من الدماغ على الدم الذي يحتاجه لذلك يبدأ في الموت (American stroke association, 2020).

تتميز السكتة الدماغية بأحداث مكانية وزمنية معقدة تتطور على مدار ساعات أو حتى أيام . يكون نقص تدفق الدم وانخفاض مستويات ATP ومخزونات الطاقة والاضطراب الأيوني والفسل الأيضي شديداً ويتقدم موت الخلايا في دقائق.

الآليات الأساسية التي تؤدي إلى موت الخلايا أثناء إصابة الدماغ : التحفيز الزائد ، عدم التوازن الأيوني ، الضغوط المؤكسدة والنتروجينية وآليات الموت المبرمج كماهناك تفاعل وتداخل بين وسطاء متعددين لإصابة وموت الخلايا ( الشكل 23) (Lo et al., 2003) .



الشكل 23 : المسارات الرئيسية لموت الخلايا الدماغية (Lo et al., 2003)

بعد ظهور نقص تروية الدم، يؤدي فقدان ركائز الطاقة إلى خلل وظيفي في الميتوكوندري وتوليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأنواع النيتروجين التفاعلي (RNS). بالإضافة إلى ذلك يؤدي نقص الطاقة إلى اختلال التوازن الأيوني، تدفق الغلوتامات السام للإثارة وتراكم الكالسيوم داخل الخلايا.

تتضمن مسارات المصب في النهاية تلف الجذور الحرة لدهون الأغشية والبروتينات الخلوية والحمض النووي بالإضافة إلى البروتينات المنشط بالكالسيوم وشلالات كاسباس (caspases) التي تفكك مجموعة واسعة من البروتينات المتجانسة والتعويضية والهيكل الخلوي (الشكل 23) (Lo et al., 2003) .

توضح هذه الآليات ميزات متداخلة ومتكررة، إنها تتوسط في الإصابة داخل الخلايا العصبية و العناصر الوعائية ، أما على المستوى تحت الخلوي فتؤثر على وظيفة الميتوكوندري، النواة، أغشية الخلايا، الشبكية الأندوبلازمية والليزوزومات.

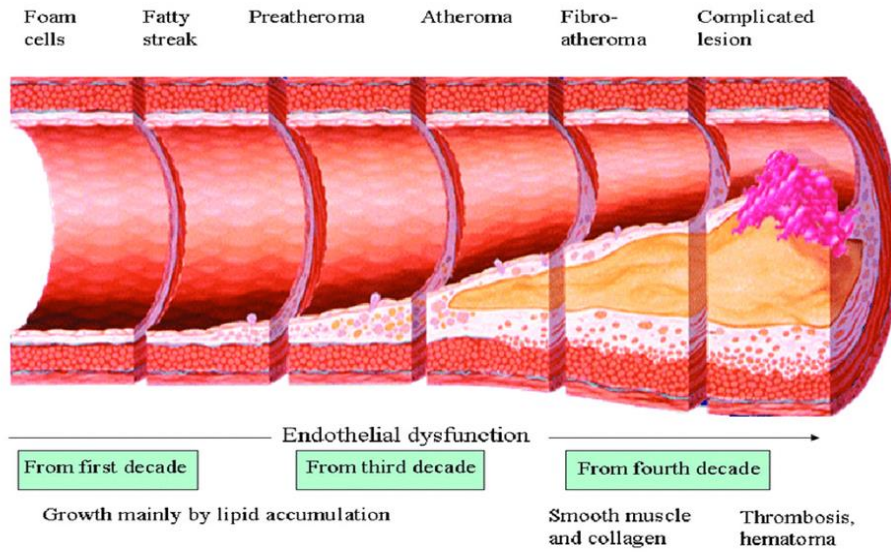
إن أجسام الخلايا وعملياتها ونهاياتها المتشابكة معرضة للخطر، وقد يستمر موت الخلايا بآليات تعزز التمزق، التحلل، البلعمة أو الانكماش (Lo et al., 2003).

## 2.4. السكتة القلبية

هي متلازمة الشريان التاجي الحادة التي يمكن أن تحدث أثناء المسار الطبيعي لتصلب الشرايين التاجية، غالبًا ما يكون مرض الشريان التاجي ناتجًا عن ضيق الشرايين وانسداد الوعاء الدموي.

تتكون اللويحة الناضجة من مكونين ، كل منهما مرتبط بمجموعة معينة من الخلايا حيث يتم تحرير اللب الدهني بشكل رئيسي من الخلايا الرغوية "foam cells" النخرية - الضامة المشتقة من خلايا أحادية والتي تهاجر إلى داخل البطانة وتبتلع الدهون.

تُشتق مصفوفة النسيج الضام من خلايا العضلات الملساء التي تهاجر من الوسط إلى البطانة حيث تتكاثر وتغير نمطها الظاهري لتشكل كبسولة ليفية حول اللب الدهني. عندما يضيق قطر اللويحة بنسبة أكبر من 50٪ فإن انخفاض تدفق الدم عبر الشريان التاجي يؤدي إلى الذبحة الصدرية (الشكل 24) (Ever, 2015).



الشكل 24 : تطور اللويحة الدهنية (Ever, 2015)

الأحداث التاجية الحادة عادةً ما تكون عندما يتبع تكوين الخثرة تمزق اللويحة وتسبب الإصابة الداخلية تعرية المصفوفة الخثرية أو تجمع الدهون وتؤدي إلى تكوين الخثرة. في حالة احتشاء عضلة القلب الحاد يكون الانسداد أكثر اكتمالاً منه في الذبحة الصدرية غير المستقرة حيث يكون انسداد الشرايين عادةً فرعياً كما قد يؤدي الانسداد إلى حدوث احتشاءات دقيقة (Ever, 2015).



## 5. مضادات التخثر (Les anticoagulants)

هي أدوية تعمل على مستويات مختلفة من خلال التخثر، حيث تهدف إلى إبطاء تخثر الدم الطبيعي و بالتالي تمنع تكوين خثرة الفيبرين لذلك هي ضرورية في العلاج والوقاية من حدوث الانصمام الخثاري (Thrombo-embolique) والذي يتسبب في أمراض القلب و السكتات الدماغية وأيضا تجلط الأوردة العميقة أو الانسداد الرئوي

(Scala-Bertola, 2009; Bellamine, 2013).

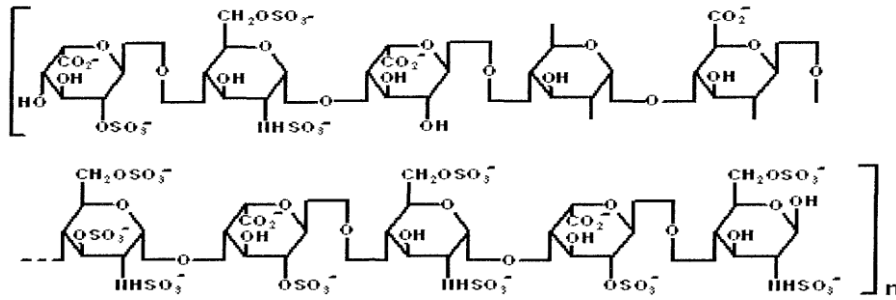
### 1.5. تصنيف مضادات التخثر

#### 1.1.5. مضادات التخثر عبر الحقن

##### 1.1.1.5. الهيبارين

هو أول مضادات التخثر الطبيعية التي تم اكتشافها حيث يتواجد في العديد من أنسجة الجسم ، تم استخدامه لأكثر من 70 عاما. يتكون الهيبارين بشكل طبيعي من جزيئات عديدة من السكريات المخاطية (mucopolysaccharide)، التي يعتمد نشاطها البيولوجي على تسلسل مشترك لخمسة سكريات (pentasaccharide) لكن هيكله متغير للغاية (الشكل 25) (Sombet, 2016; Huguet, 2017).

الهيبارين يتم تخزينه بشكل أساسي في الخلايا (mastocytes) المتواجدة في الأعضاء الغنية بالأوعية الدموية، ويتم استخلاص الهيبارين التجاري من الغشاء المخاطي المعوي للخنازير و رثة الأبقار (Decourcelle, 2009).



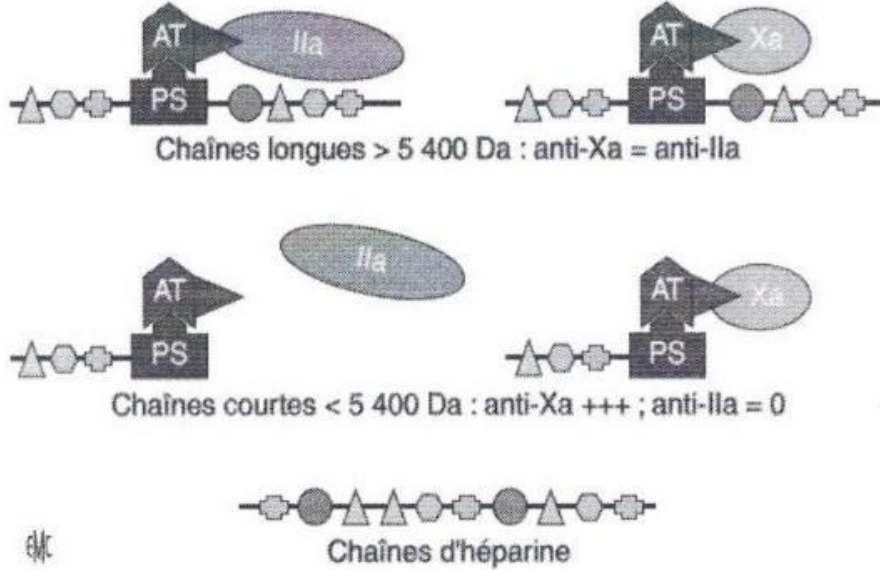
الشكل 25 : التركيب الكيميائي للهيبارين (Decourcelle, 2009).

يمكننا التمييز بين فئتين من جزيئات الهيباري وفقا لطول سلسلتها و كتلتها الجزيئية :

- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM) : السلاسل التي تقل كتلتها الجزيئية عن 5400 دالتون، لها نشاط مضاد لـ Xa.

- الهيبارين غير المجزأ (HNF) : السلاسل ذات الكتلة الجزيئية الأكبر من 5400 دالتون، لها نشاط مضاد لـ Xa و IIa.

و هذا يفسر سبب امتلاك HBPM نشاط مثبط لثرومبين اقل بكثير من نشاط HNF (الشكل 26) (Vigne, 2014; Sombert, 2016).



الشكل 26 : نشاط الهيبارين حسب كتلته الجزيئية (Sombert, 2016).

#### أ- الهيبارين غير المجزأ (HNF)

عبارة عن خليط معقد من سلاسل عديدة السكاريد الكبريتية الطبيعية ، يتم استخلاصه او الحصول عليه بشكل رئيسي من رئة البقر أو الغشاء المخاطي المعوي للخنازير (Bellamine, 2013).

HNF هو مضاد تخثر غير مباشر يتطلب وجود مثبط لتخثر (مضاد الثرومبين AT) لممارسة نشاطه المضاد لتخثر (Beauverd et al., 2011). سلاسل الهيبارين لها وزن جزيئي متغير بين 3000 و 30000 دالتون و ذروة تتراوح بين 12000 و 15000 دالتون (Sombret, 2016).

#### • آلية العمل

من خلال التسلسل الخماسي السكاريد (pentasaccharidique) يرتبط الهيبارين بمجال معين من مضاد الثرومبين AT ، حيث يغير من شكله و يسرع معدل تثبيط الإنزيمات المتولدة

أثناء سلسلة التخثر بحوالي 1000 مرة خاصة الثرومبين IIa و العامل Xa ، و بدرجة اقل العوامل XIa ، IXa ، VIIa (الشكل 27) (Brungs, 2014; Beauverd et al., 2011).

#### • الحركة الدوائية

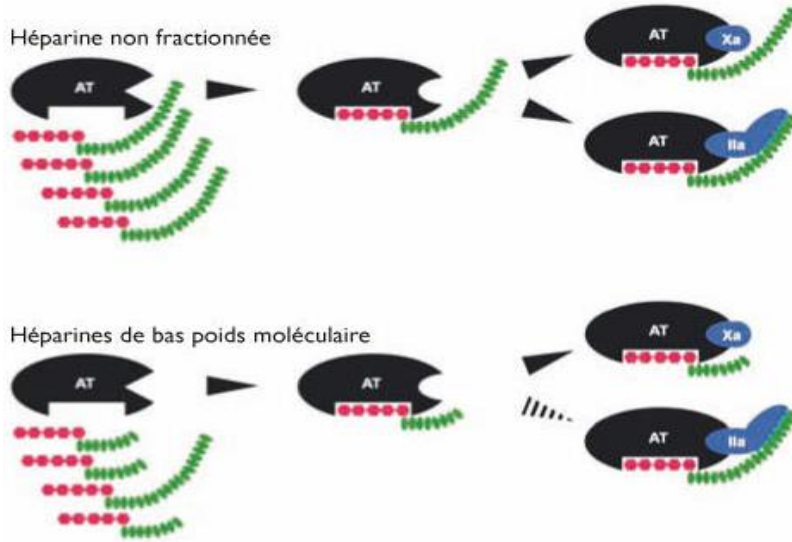
الجهاز الهضمي لا يمتص HNF، وبالتالي يتم إعطائه عن طريق الوريد IV للصوديوم الهيبارين، أو تحت الجلد SC للكالسيوم الهيبارين (Huguet, 2017). لا يعبر HNF المشيمة ولا ينتقل إلى حليب الثدي، و لا تشارك الكلى في إزالته لذلك يمكن استخدامه للمرضى القصور الكلوي (Vigne, 2014).

#### ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (HBPM)

يتم الحصول على HBPM عن طريق إزالة البلمرة (Dépolymérisation) الأنزيمية أو الكيميائية لـ HNF . يتراوح وزنه الجزيئي من 2000 إلى 10000 دالتون و ذوته تبلغ 5000 دالتون . بالنسبة لـ HNF يحتوي ما يقارب ثلث إلى ربع الجزيئات التي تشكل HBPM (Beauverd et al., 2011; Sombret, 2016).

#### • آلية العمل

بنفس آلية عمل HNF، يتفاعل HBPM مع مضادات الثرومبين (AT) بفضل التسلسل الخماسي السكاريدي (pentasaccharidique)، حيث يغير من بنيته مما يسمح بتنشيط خصائصه المضادة للتخثر. و نظرا لحجم HBPM (الكتلة الجزيئية للسلاسل تقل عن 5400 دالتون) فان الهدف الرئيسي لـ AT هو العامل Xa (الشكل 27) (Brungs, 2014; Sombert, 2016).



الشكل 27 : آلية عمل HNF و HBPM (Beauverd et al., 2011).

• الحركية الدوائية

بعد الحقن تحت الجلد، يكون التوافر الحيوي لـ HBPM مرتفع للغاية في حدود 90 إلى 100% كما يكون له نصف عمر أطول و اتصال اقل ببروتينات البلازما .  
يتم التخلص من HBPM عن طريق الكلى، حيث هناك خطر التراكم في حالة الفشل الكلوي ولا يعبر الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي حاجز المشيمة  
(Niclot, 2001; vigne, 2014).

2.1.5. مضادات التخثر الفموية ( Les anticoagulants oraux )

1.2.1.5. مضادات الفيتامين K (AVK)

هي مضادات التخثر الوحيدة التي يتم تناولها عن طريق الفم، ليس لها تأثير فوري حيث يتم استخدامها في مدة علاج طويلة. تعمل مضادات التخثر هذه عن طريق تثبيط مراحل معينة من شلال تخثر الدم وبالتالي الحد من تكوين الفيبرين غير قابل للذوبان.  
هناك فئتان من مضادات الفيتامين K:

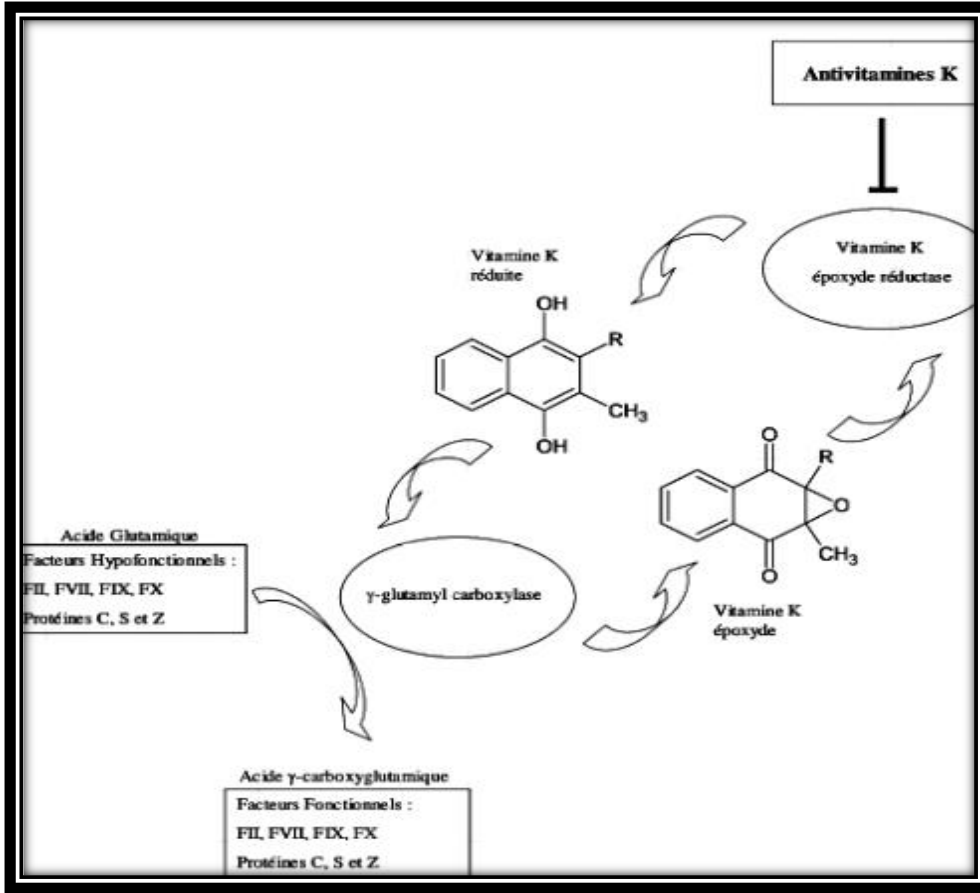
- مشتقات الكومارين (Coumariniques): وتشمل (Coumadine®، Sintrom® و Minisintrom®).
  - مشتقات indanedione : وتشمل (Préviscan®) (الجدول 2)
- (Bellamine, 2013; vigne, 2014).

الجدول 2: الخصائص الصيدلانية لمضادات الفيتامين K (Bellamine, 2013).

مدة التأثير	زمن نصف العمر 1/2	الاسم التجاري	الاسم المتداول	العائلة الصيدلانية
2 إلى 10 أيام	8 سا	Sintrom 4 mg	Acénocoumarol	Coumarinique
		Minisintrom 1 mg		
4 أيام	35 إلى 45 سا	Coumadine 2 mg	Warfarine	
		Coumadine 5 mg		
3 إلى 4 أيام	31 سا	Previscan 20 mg	Fluindione	Indanedione

● آلية عمل مضادات الفيتامين K

تمتلك مضادات الفيتامين K من خلال تشابهها الهيكلي مع الفيتامين K طريقة عمل مطابقة. تمنع AVK بشكل غير مباشر عمل الفيتامين K الضروري لنشاط (γ-carboxylase) حيث يعتبر هذا الأخير عنصر أساسي للتخليق الكبدي لبعض عوامل التخثر (العوامل II، VII، IX و X) و 2 من مثبطات التخثر (البروتينات C، و S). تثبط مضادات الفيتامين K إنزيم (VKOR : La vitamine k oxyréductase) المسؤول عن تحويل الفيتامين k من الشكل المؤكسد إلى الشكل المختزل حيث يعد الفيتامين K المختزل ضروريا للمرحلة النهائية في تخليق بروتينات التخثر المعتمدة على الفيتامين K أي تحويل جزيئات الجلوتاميك إلى حمض γ-carboxyglutamique . في حالة عدم وجود الفيتامين K فإن عوامل التخثر لا يمكن أن تلتصق بأسطح الفوسفوليبيد نتيجة لذلك تتباطأ سرعة التخثر بشكل كبير (الشكل 28) (Vigne, 2014; Scala-Bertola, (2009).



الشكل 28: آلية عمل مضادات الفيتامين K (Scala-Bertola, 2009).

### • الحركة الدوائية

يتم امتصاص AVK عن طريق الأمعاء وتنتقل على مستوى الكبد ويتم طرحها و التخلص منها عن طريق المسالك البولية.

ارتباط AVK بروتينات البلازما مرتفع جدا (98% على الألبومين) و الجزء الحر منها فقط هو الذي يستقلب.

تتدخل في آلية اختزال الفيتامين K على مستوى الخلايا الكبدية (Bellamine, 2013).

### 2.2.1.5. مضادات التخثر الفموية المباشرة (AOD) او مضادات التخثر

#### الجديدة (NACO)

تعمل مضادات التخثر هذه على شلال التخثر على عكس AVK (التي تثبط بشكل غير مباشر أربعة عوامل) فان AOD تكون انتقائية لعامل واحد (Sombret, 2016).

هناك فئتان من مضادات التخثر الفموية :

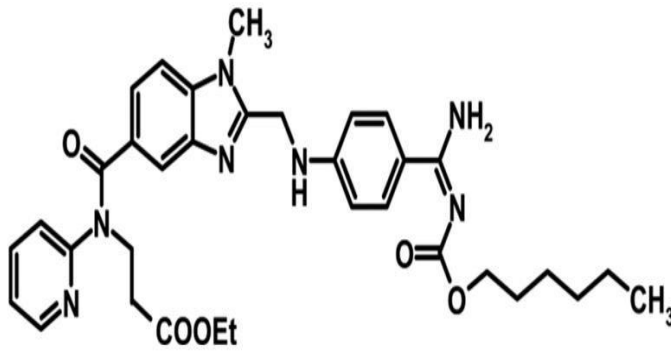
- مثبط الثرومبين (العامل II) : Dabigatran (PRADAXA®)

- مثبطات العامل Xa : Rivaroxaban (®XARELTO) و Apixaban (®ELIQUIS)
- (Kervarrec, 2017).

#### أ. المثبطات المباشرة للعامل IIa (Anti-IIa)

##### • دواء Dabigatran

Boehringer Ingelheim International من قبل مختبر Pradaxa® (الشكل 29) (Brungs, 2014).



الشكل 29 : التركيب الكيميائي لـ Dabigatran (Brungs, 2014).

##### • آلية العمل

Dabigatran étexilate هو دواء اولي غير نشط يتم تناوله عن طريق الفم، ولكن سرعان ما يتحول إلى Dabigatran عن طريق التحلل المائي المحفز بواسطة *estérases* في البلازما و الكبد.

Dabigatran هو مثبط مباشر و تنافسي و عاكس للثرومبين (IIa)، حيث يمنع تحويل الفيبرينوجين الى الفيبرين وبالتالي يمنع تكوين الخثرة. يستخدم Dabigatran للحد من مخاطر السكتة الدماغية (الشكل 30) (Mekaj et al., 2015; Kervarrec, 2017).

##### • الحركية الدوائية

- يبلغ التوافر البيولوجي لـ Dabigatran حوالي 6-7 % و يزيد بشكل متناسب مع الجرعات.
- تركيز البلازما يصل الى الذروة بعد 1,5 إلى 2 ساعة من تناوله.
- يلعب (p-glycoprotéine) pgp الموجود في القطب القمي للخلايا المعوية دورا رئيسيا في زيادة التركيز المضاد للتخثر لـ Dabigatran.

- نصف عمره يبلغ حوالي 12 ساعة و لكن يمكن أن يطول في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

- يفرز Dabigatran عن طريق الكلى بشكل أساسي و دون تغيير.

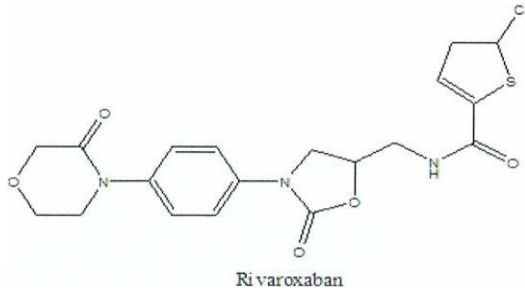
( Mekaj et al., 2015; Brungs, 2014; vigne, 2014)

### ب- المثبطات المباشرة للعامل Xa (Anti-Xa)

#### ● دواء Rivaroxaban

يتم تسويقه تحت اسم XARELTO® من قبل مختبر Bayer Healthcare (الشكل 30)

(Vigne,2014).



الشكل 30 : التركيب الكيميائي لـ rivaroxaban (Decourcelle, 2009).

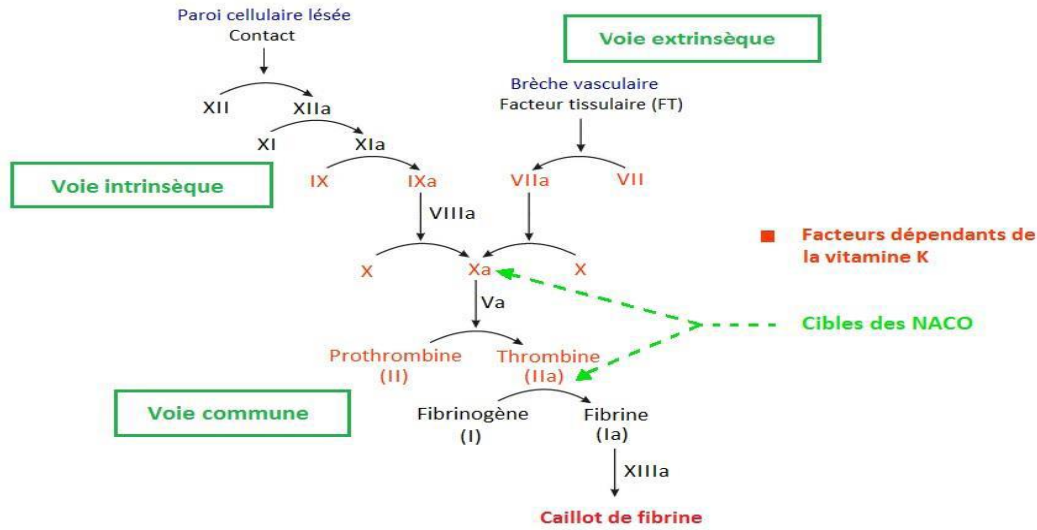
#### ● آلية العمل

يتطلب هذا الدواء التحلل المائي في الجسم الحي ليكون نشطا، يمارس rivaroxaban تأثيراته المضادة للتخثر بشكل مباشر و انتقائي عن طريق تثبيط العامل Xa الحر و المرتبط بالبروثرومبيناز (العامل Xa المرتبط بالفوسفوليبيدات الانيونية و العامل V المنشط). إن الاستهداف المباشر لعامل Xa يمنع تحويل العامل II إلى العامل IIa (الثرومبين) وبالتالي يقلل من انتاج الثرومبين. حيث يعتبر rivaroxaban اكثر انتقائية للعامل Xa بمقدار 100000 مقارنة بالثرومبين و FVIIa و FIXa.



الفصل الثاني..... تجلط الدم (thrombose)

أظهرت الدراسات في المختبر أن rivaroxaban لا يتداخل مع نظام البروتين C-نظام البروتين S-الثرومبومودولين. كما انه يمنع أيضا تراكم الصفائح الدموية بشكل غير مباشر والذي يمكن أن يكون مفيدا بشكل خاص للوقاية من الجلطة الشريانية أو علاجها (الشكل 31) (Vigne, 2014; Brungs, 2014).



الشكل 31 : آلية عمل AOD (Maeder, 2016).

• الحركية الدوائية

- يتم امتصاص Rivaroxaban بسرعة و بأقصى تركيز في البلازما بعد 2 إلى 4 ساعات .
- يبلغ التوافر البيولوجي عن طريق الفم حوالي 80% - 100% لجرعة 10 ملغ .
- يرتبط بشدة بروتينات البلازما (92%-95%) .
- يتم استقلابه عن طريق السيتوكروم P450 و على وجه الخصوص CYP3A4، CYP2J2 .
- يتم اطراح Rivaroxaban عن طريق الكلى و البراز
- (Decourcelle, 2009; Vigne, 2014).

# الفصل الثالث

## 1. نبذة تاريخية

حظي نبات إكليل الجبل بتقدير كبير من قبل القدماء في الاحتفالات الدينية غير أنه لم يستخدم إلا قليلا لخصائصه الطبية، بينما بالنسبة لديوسكوريدس و بليني فكان يحظى بتقدير كبير جدا باعتباره نباتا طبييا، فقد استعمل منذ العصور القديمة لتقوية الذاكرة و تحفيزها (leplat,2017) حيث صنع الطلاب اليونانيون أكاليل زهور منه و ارتدوها خلال الامتحانات لتحفيز ذاكرتهم (Di paxoli, 2012) و حتى اليوم يشربونه كشاي عشبي أو يقومون بحرقه في غرفهم كبخور أثناء المراجعة و الامتحانات لما يشتهر به من خصائص منشطة و محفزة الامتحانات لتحفيز ذاكرتهم (Iserin et al., 2001). كما ارتدت عرائس اليونان أكاليل منه رمزا للحب و الوفاء، و أما المصريون فوضعوا أغصان إكليل الجبل في مقابر الفراعنة لتحسين أرواحهم كما اعتبروها رمزا للتذكر و الصداقة (Di paxoli, 2012).

## 2. دراسة نباتية لإكليل الجبل

### 1.2. وصف نبات إكليل الجبل

الاسم العلمي لإكليل الجبل هو *Rosmarinus officinalis* L (Leplat, 2017)

يوجد حوالي 150 نوعا كل يتميز بحجمه و شكله الخاص به ولون الزهرة الخاص به

(Di paxoli, 2012) توجد أصناف عديدة منه نذكر :

*Rosmarinus officinalis* var. *albiflorus* (Romarin blanc), *Rosmarinus officinalis* «Aureus» (Romarin doré), *Rosmarinus officinalis* «Majorca pink», *Rosmarinus officinalis* «Roseus» (Romarin rosé). (Leplat, 2017)

يعرف بعدة أسماء عامية أخرى كحشيشة العرب، حصا البان، إكليل النفساء، ندى البحر، روزماري، النبات القطبي، عشب البوصلة و الأزير (زباله، 2016).  
إكليل الجبل نبات عشبي شجيري، معمر، دائم الخضرة، شجيرته شديدة التفرع لها رائحة عطرية قوية و طعم كافوري مر قليلا (حليمي، 1997)، تنمو في جميع الأتربة و بالأخص الكلسية، قد يصل ارتفاعها إلى المترين (الشكل 32) (حوة، 2013).



الشكل 32 : *Rosmarinus officinalis*

(Leplat, 2017)

### 1.1.2. الجهاز النباتي لإكليل الجبل

◀ الجذر: عميق و دوراني (الشكل 33).



الشكل 33 : جذور *Rosmarinus officinalis L*

(Boulezazen, 2017)

◀ السيقان: خشبية شبه دائرية مع لحاء بني داكن (Leplat, 2017).

◀ الأوراق:

إبرية بطول 2 – 4 سم و بعرض 0.2 – 0.5 سم، يكسوها زغب كثيف و قصير (صهيوني، 2021).

خطية، متقابلة، منقوشة، جلدية، صلبة، لامعة ذات حواف مطوية مطوية (Di paxoli, 2012) يميل سطح الورقة العلوي إلى الأخضر الفاتح و السفلي إلى الوردي، تخرج الأوراق من الساق في مجموعات ثلاثية الورقات (الشكل 34) (حوة، 2013).



الشكل 34 : أوراق *Rosmarinus officinalis L*

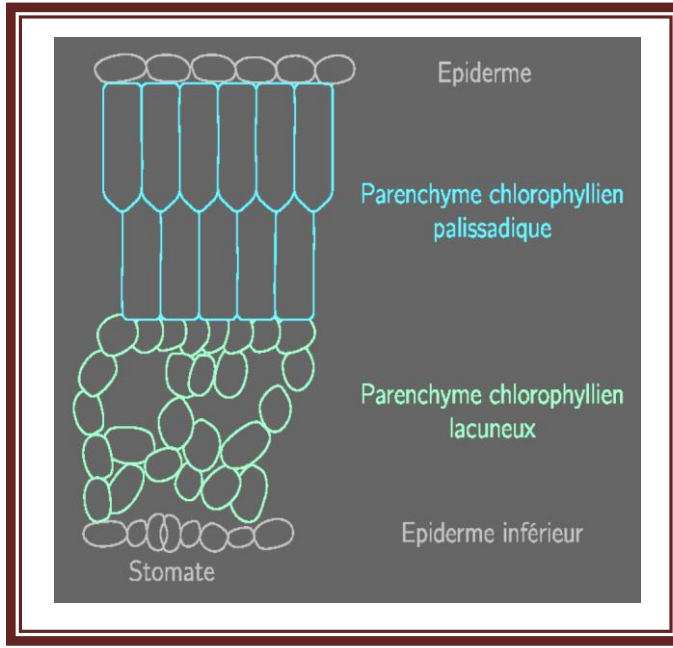
(Boulezaen, 2017)

على المستوى التشريحي تكون الطبقة الخارجية لورقة إكليل الجبل مغطاة بعدد قليل من الشعيرات المخروطية.

الميزوفيل يكون ثنائي الوجه أو غير متمائل و هذا يعني أن Parenchyme pallissadique يقع تحت البشرة العلوية في حين أن Parenchyme lacuneux يقع مقابل البشرة السفلية.

الأدمة السفلية لورقة إكليل الجبل تكون مغطاة بشعيرات طويلة وفيرة و خلايا متعددة الخلايا متفرعة و ثغور موجودة في القاع من أجل الحد من فقدان الماء (الشكل 35)

(Leplat, 2017).



الشكل 35 : رسم تخطيطي لمقطع عرضي لورقة *R. officinalis*

( Leplat, 2017)

يوجد على الوجهين شعيرات كروية و شعيرات إفرازية غدية برأس أحادي أو ثنائي الخلايا ، ترتبط هذه الشعيرات الإفرازية ب (limbe) الورقة بواسطة خلية قاعدية أين توجد الخلايا الإفرازية والتي تشكل قاع الجيب الذي يعمل كمكان تخزين يطرح محتواه عند تمزق تلك الخلايا الإفرازية (Leplat, 2017).

## 2.1.2. الجهاز التناسلي لإكليل الجبل

### ◀ البذور:

سمراء اللون، يتكاثر من خلالها نبات إكليل الجبل جنسيا بزرعها في فصل الخريف (عبد الباسط، 2004).

### ◀ الأزهار:

جميلة زرقاء بنفسجية أو مائلة إلى البياض (حليمي، 1997).

تكون على شكل كبيبات قريبة مرتبة في محاور الأوراق (Di paxoli, 2012) مجمعة في ثلاثة أو أربعة ، نحو الأعلى تكون الفروع قصيرة و نهائية تشكل مجموعة تشبه السنبل (الشكل 36) (Leplat, 2017).



الشكل 36 : أزهار *Rosmarinus officinalis*

<<http://pixabay.com/en/flower-purple-blue-rosemary-herb-189897/>>

الكأس (Le calice) ثنائياً على شكل جرس بيضاوي ناعم، عاري عند القاعدة. لديه شفة

سفلية مع فصين و شفة علوية كاملة بيضاوية مكونة من 3 كؤوس (Sépales).

التويج (la corolle) ثنائي بعرض 1,2 سم، طويل و أنبوبي بلون أزرق باهت أو أرجواني (نادراً أبيض) وغالباً ما يتم تلطيخه ببقع أرجوانية صغيرة (Leplat, 2017) ينقسم إلى شفتان إحداهما سفلية بها 3 فصوص متوسعة للغاية و الأخرى علوية تشكل نوعاً من الخوذة ذات

فصين (Di paxoli, 2012).

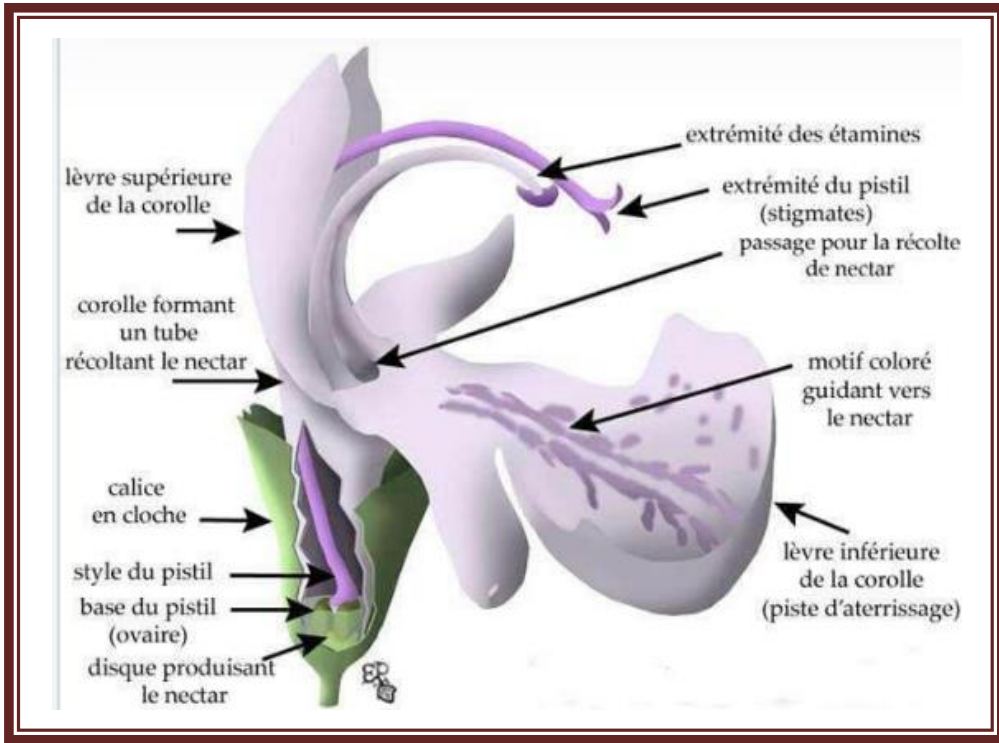
يتكون من l'androcée من 2 étamines تلتصق بالحلقة بواسطة خيوطها بسن صغير مع

des anthères ممدودة و أحادية العين بالإضافة لوجود 2 étamines معقمة و معلقة.

يحتوي النمط على Stigmate واحد فقط ، أما le gynécée فيستريح على قرص رحيق

سميك مكون من اثنين من الكاربيل Carpelles منفصلين ينصهران في المبيض الأعلى.

فالمبيض ينقسم إلى جزئين يحتوي كل منهما على بيضتان (الشكل 37) (Leplat, 2017).



الشكل 37 : تنظيم زهرة *Rosmarinus officinalis L*

(Boulezazen, 2017)

فترة الإزهار متغيرة، تتم بشكل رئيسي في الربيع و أحيانا على مدار السنة إذا كانت

الظروف مثالية (Leplat, 2017).

◀ النمار: هي مادة Tétrakane ببيضاوية الشكل، تقع في قاع الكأس (الشكل 38)

(Boulezazen, 2017).





الشكل 38 : ثمار *Rosmarinus officinalis L*

(Boulezazen, 2017)

## 2.2. تصنيف نبات إكليل الجبل

يصنف إكليل الجبل وفق الجدول الآتي:

الجدول 3: تصنيف نبات إكليل الجبل (حوة، 2013)

المملكة	نبات	Végétal	Règne
الشعبة	بذرية	Spermatophyte	Embranchement
تحت الشعبة	كاسيات البذور	Angiospermes	Sous- embranchement
الطائفة	ثنائيات الفلقة	Dicotylédones	Classe
تحت الطائفة	متحدة التويجيات	Gamopétales	Sous – classe
الرتبة	انبوبيات الزهر	Tubiflorales	Ordre
تحت الرتبة	شفويات	Lamiaceae	Sous- ordre
العائلة	شفوية	Lamiaceae/ labiatae	Famille
الجنس	روزمارينوس	<i>Rosmarinus</i>	Genre
النوع	اوفيسيناليس	<i>officinalis</i>	Espèce

### 3.2. موطن و أصل نبات إكليل الجبل

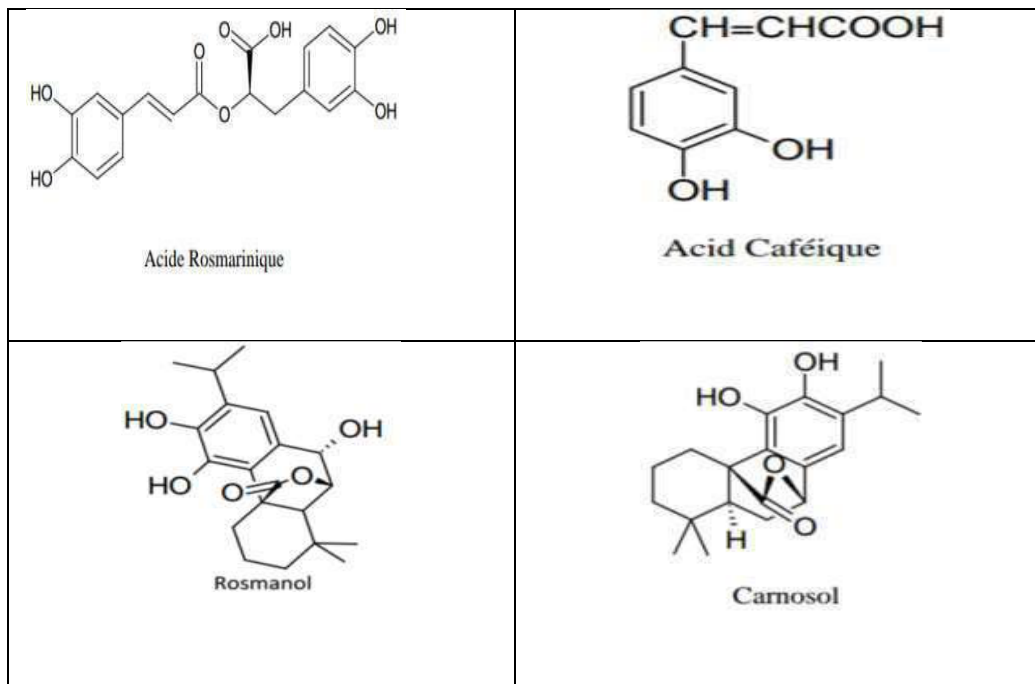
أصله مناطق البحر الأبيض المتوسط، ينمو بشكل عفوي في جنوب أوروبا و يزرع في العالم كله من الشتلات أو من القصاصات في الربيع (Iserin et al., 2001).

### 3. المكونات الكيميائية لنبات إكليل الجبل

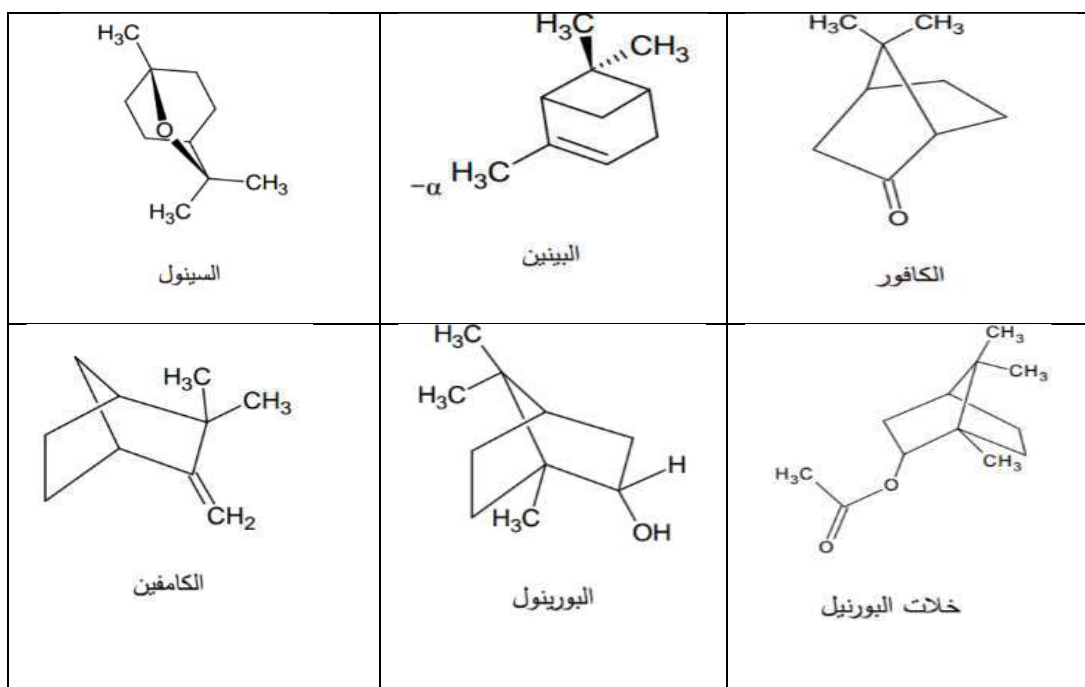
الجدول 4 : المكونات الكيميائية لنبات إكليل الجبل (Leplat, 2017).

المكونات الكيميائية	
acides phénols	acide rosmarinique
	acide caféique
diterpènes phénoliques tricycliques	acide carnos(ol)ique
	Carnosol
	Rosmanol
	Rosmadiol
	acide ursolique
Triterpènes	acide oléanolique
	$\alpha$ - et $\beta$ -amyrines
flavones méthylées	Lutéoline
	Genkwanine
huile essentielle (monoterpènes)	$\alpha$ -pinène
	1,8-cinéole
	Camphre
	bornéol libre et estérifié
	Camphène

أما الشكلين (39-40) فيبينان بنية بعض مركبات إكليل الجبل.



الشكل 39 : بعض الفينولات لنبات إكليل الجبل (خذران، 2019)



الشكل 40 : بنية بعض مركبات إكليل الجبل (خذران، 2019)

#### 4. النشاطات البيولوجية لنبات إكليل الجبل

◆ بينت دراسة أنه عند إضافة زيت إكليل الجبل ذي الرائحة النعناعية إلى بيئة تحتوي مجموعة كلاب فإن هذه الحيوانات تكثر من الحركة، إذ وجد أن زيت إكليل الجبل يؤثر على الجهاز العصبي من خلال حاسة الشم إذ أن المستقبلات الشمية الموجودة في الأنف تستجيب لهذا العطر و تنقله للدماغ محدثة تنشيطه (Graham et al., 2005).

◆ وجد أن زيت إكليل الجبل ينشط الأستيل كولين و هذا يتم بواسطة السيترول و البنين الموجودان ضمن المواد الكيميائية لنبات إكليل الجبل، فانخفاض الأستيل كولين يحدث اضطرابا في الخلايا العصبية كما يحدث أمراض الدماغ الشديدة مثل الزهايمر أو فقدان الذاكرة و الوهن العضلي الذي يحدث بسبب نقص كبير في الأستيل كولين في العضلات (Ilkay et al., 2008).

◆ وجد أن إعطاء 1 غ/كغ من مسحوق أوراق نبات إكليل الجبل مع غذاء الجرذان يسبب ارتفاعا معنويا في كالسيوم العظام مما يقلل هشاشتها (زباله، 2016).

◆ يقلل إكليل الجبل من سكر الدم فعند إعطاء مستخلص النبات إلى الأرانب التي أعطيت الألوكسان انخفض سكر الدم و ارتفع مستوى الأنسولين (Bakirel et al., 2008).

◆ يعمل مستخلص إكليل الجبل عند إعطائه للأرانب مدة 30 يوما على زيادة تكاثر الخلايا اللمفية و زيادة تركيز الأنترلوكين 2 مما يؤثر إيجابيا على المناعة (Beghelli et al., 2012).

◆ في العلاج بالروائح، يعمل زيت إكليل الجبل العطري كعامل يعزز الوضوح العقلي، حيث أدى استنشاقه إلى تحسن كبير في الذاكرة (Moss et al., 2003).

◆ الخلاصة الكحولية لأوراق نبات إكليل الجبل لها القدرة على تثبيط نمو فطر *Aspergillus flavus* وإفراز الأفلاتوكسين، فمن الممكن إذا أن تكون مبيدا فطريا معالجا (مها عبد اللطيف، 2009).

◆ بين بعض الباحثين فعالية حمض الروزمارينيك ضد مرض فيروسي يصيب درنة البطاطا في القضاء عليه و المحافظة على جودة البطاطا (Bādārāu et al., 2011).

◆ أدى تناول نبات إكليل الجبل العطري الغذائي إلى خفض مستوى الكوليسترول الكلي في الدجاج لذلك يمكن استنتاج أنه نظرا لمساهمة زيت إكليل الجبل و إكليل الجبل في الأنشطة

المضادة للأكسدة و في عمليات الأيض الأخرى فإن إضافة هذه المنتجات الطبيعية إلى غذاء الدجاج قد تكون مهمة لصحة الدجاج و الإنسان (Umit et al., 2011).

◆ بين حسين زباله من خلال نتائجه زيادة في مستوى هرمون الأستروجين و البروجسترون عند إعطاء مستخلص إكليل الجبل لإنات الجرذان (زباله، 2016).

◆ مضاد للجراثيم ( له نشاط مضاد للاتصاق و مضاد لتشكل الأغشية الحيوية)، مضاد للفيروسات، مضاد للفطريات و مضاد للطفيليات.

◆ عمل وقائي كيميائي حيث أن الوقاية الكيميائية تقنية تتضمن إعطاء الشخص الأدوية و الفيتامينات و المعادن و غيرها من المنتجات لتقليل إصابته بمرض معين غالبا ما يكون السرطان.

◆ له تأثير مضاد للألم بواسطة المستخلصات المائية و الإيثانولية للأجزاء الهوائية لنبات إكليل الجبل (Leplat, 2017) .

## 5. سمية نبات إكليل الجبل

◆ عدم وجود سمية حادة أو مزمنة حين استخدامه في الطهي بالجرعات المعتادة.

◆ تهيج المعدة أو الأمعاء أو حدوث تليف كلوي في حالة امتصاص جرعات عالية من الزيوت الأساسية.

◆ إثارة الصرع في حالة تناول جرعات عالية (Di paxoli, 2012) .

## 6. مجالات استعمال نبات إكليل الجبل

### 1.6. في الطبخ

◆ يستخدم نبات إكليل الجبل كنوع من التوابل النموذجية المستخدمة في المأكولات الإيطالية و الإسبانية كمنكه للحساء، الصلصات، اليخانات أو المشاوي.

◆ للزهور نكهة أكثر تداولا حيث تؤكل نيئة أو ترش للحصول على النكهة.

◆ يستخدم أحيانا كنقع ينكه الحلويات مثل الكاسترد، الكريما أو أنواع معينة من المرببات.

◆ عسل نبات إكليل الجبل صالح للأكل.

◆ يستخدم في تحضير الزيوت العطرية، سلطة التوابل و الحل(Di paxoli, 2012).

### 2.6. في مستحضرات التجميل

◆ تستخدم مستخلصات إكليل الجبل في الحمامات العطرية، غسول الشعر و في معجون الأسنان كما تستخدم الزيوت الأساسية في الصابون، مزيلات العرق، الشامبو، زيوت التدليك ما بعد الحلاقة و في الكولونيا.

◆ يستخدم كمنشط ، مقوي، مضاد للقشرة ، و مضاد لتساقط الشعر (Di paxoli, 2012).

### 3.6. في طب الأعشاب

◆ منبه للدماغ حيث ينشط الدورة الدموية الدماغية، يحسن التركيز و يقوي الذاكرة، يخفف الصداع و الصداع النصفي و يعزز نمو الشعر.

◆ لخصائصه الرافعة لضغط الدم يتم استخدامه في حالة الإغماء المرتبطة بفشل الدورة الدموية.

◆ منبه نفسي، يسرع فترة النقاهة عند مرضى الأمراض المزمنة، يحفز الغدة الكظرية

وفعال للغاية في علاج الوهن(Iserin et al., 2001).

# الفصل الرابع

## 1. تعريف السكريات

السكريات المتعددة وتسمى أيضاً الجليكانات ، هي بوليمرات (polymères) مكثفة تتكون من سلاسل طويلة من وحدات السكاريد، يمكن أن تكون السكريات المتعددة خطية (cellulose)، مستبدلة (galactomannans)، أو متفرعة (gomme arabique)

. (Di Donato et al., 2014)

السكريات أو الكربوهيدرات هي الجزيئات البيولوجية الأكثر وفرة، صيغتها ( $CH_2O_n$ ) تسمى الوحدات الأساسية للكربوهيدرات بالسكريات الأحادية وهي polyhydroxyaldéhydes أو polyhydroxycétones تحتوي على ما بين 3 و 7 ذرات من الكربون توجد في بدائيات النوى وحقيقيات النوى ويتم تصنيعها بواسطة استحداث السكر أو التمثيل الضوئي. في بعض الأحيان ترتبط تساهمياً بالبروتينات (glycoprotéines) أو دهون (glycolipides)

. (Chauana, 2017)

يتم تقسيم عديدات السكاريد حسب تركيبها الى نوعين رئيسيين :

### 1.1. عديدات السكاريد المتجانسة ( Homopolysaccharides )

تتكون من نوع واحد من السكريات الأحادية ( مثال: Amidon, Glycogène Cellulose, Pectine, Chitine)

### 2.1. عديدات السكاريد غير المتجانسة ( Hétéropolysaccharides )

مكونة من عدة وحدات مختلفة (مثال: عديدات السكاريد المخاطية Mucopolysaccharides) (Shumaila, 2020)

## 2. تصنيف متعددات السكار

تكون من أصل نباتي ( amidon ) ، حيواني ( chitosane ) ، بكتيري ( xanthane ) او فطري (pullulane).



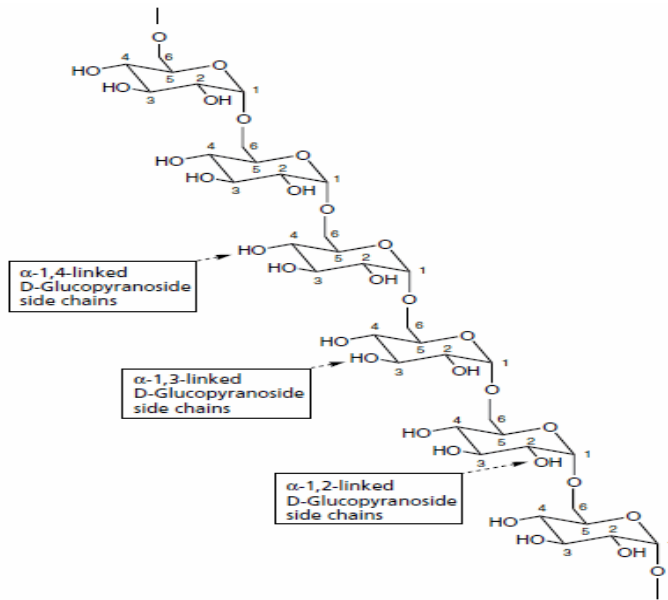
## 1.2. السكريات البكتيرية

تعد البكتيريا مصدرًا غنيًا للسكريات النشطة بيولوجيًا وبناءً على الخصائص الهيكلية تعرف السكريات البكتيرية في خمس فئات رئيسية: عديدة السكاريد الخارجية EPS (Exopolysaccharides) كبسولة السكريات المتعددة CPS (polysaccharides capsulaires) عديدة السكاريد الدهني LPS، الببتيدوغليكان peptidoglycans وأحماض التيشويك acides teichoïques (Samee et al., 2019).

### 1.1.2. دكستران Dextran

يتكون من العمود الفقري الخطي لوحدات تكرار من d-glucopyranosyl مرتبطة بروابط  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ . والذي تم تعديله بسلاسل جانبية صغيرة من فروع d-glucose مع  $\alpha(1 \rightarrow 2)$  أو  $\alpha(1 \rightarrow 3)$  أو  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  - (الشكل 10)

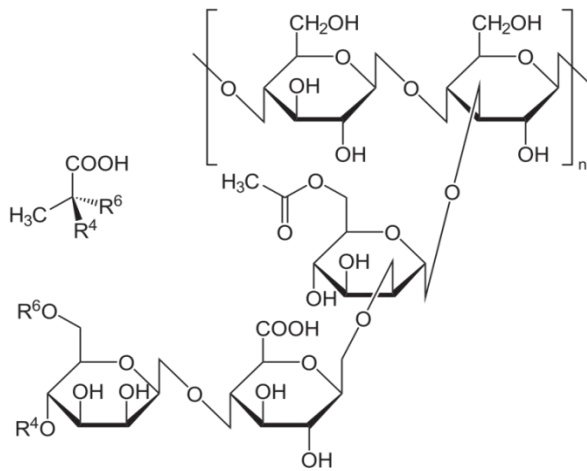
يتم تكوينها من السكروز بواسطة بكتيريا حمض اللاكتيك مثل *Leuconostoc mesenteroides* و *Lactobacillus brevis* و أيضًا عن طريق *Streptococcus mutans*. (Vick, 2008) (الشكل 41) المكونة للوحة الأسنان.



الشكل 41: الهيكل العام لفئة Dextran (Vick, 2008)

### Xanthan. 2.1.2

تتكون من سلسلة من وحدات السكاريد الخماسي المتكرر تحتوي هذه الوحدة على D-glucose و D-mannose و D-glucuronate . يتوافق الهيكل الأساسي للجزيء الكبير مع بنية السيليلوز (الرابطه (~ 1 ~ 4) بين مونومرات D- جلوكوز) مع سلسلة جانبية ثلاثية السكاريد يتكون كل من ثلاثي السكاريد الجانبي من بقايا جلوكوز (الشكل 42) . يتم إنتاجه بواسطة سلالات متحولة من *Xanthomonas campest* (Fabien, 2000).

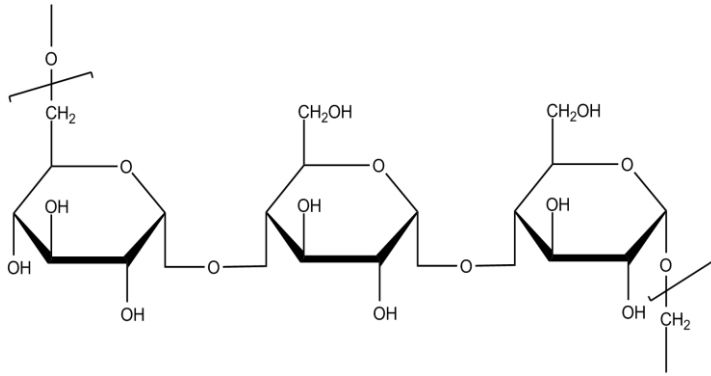


الشكل 42: التركيب الكيميائي لـ Xanthan

(Own work, 2008)

### Pullulan.3.1.2

هو عديد السكاريد القابل للذوبان في الماء والذي ينتج من النشاء بواسطة خميرة *Aureobasidium pullulans* . و تتكون من وحدات مالتوزية مرتبطة بروابط كيميائية  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  تتكون وحدة Maltotriose من ثلاث وحدات galactopyranose مرتبط بـ  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  (الشكل 43) (Covis, 2011).

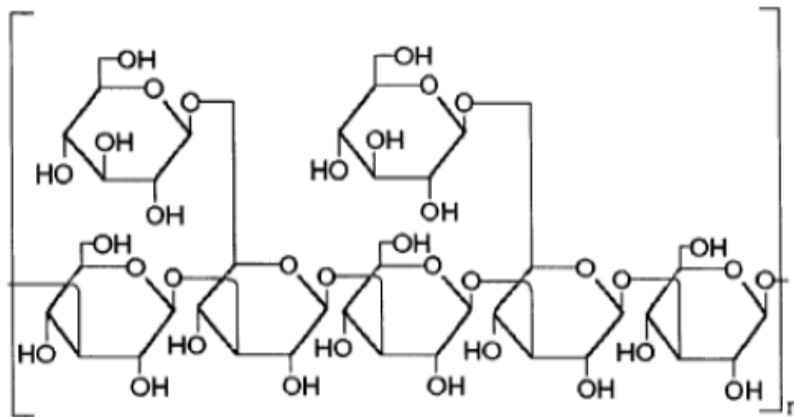


الشكل 43: التركيب الكيميائي لـ pullulan (Own work, 2008)

## 2.2. السكريات الفطرية

### 1.2.2. lentinane

هو أحد مركبات  $\beta$ -glucanes. يتم استخراجه من بوغ الفطريات ، يتميز بتكوين اللولب الثلاثي الذي يعطيه خصائص مضادة للورم بحيث يعتبر في الصين و اليابان من الادوية المعززة للمناعة . يحتوي العمود الفقري للجليكوزيد على سلسلة رئيسية تشبه بيتا (3->1) جلوكان مع سلسلة جانبية من النوع بيتا (1<6) جلوكان (شكل 44) يستخرج Lentinan من عيش الغراب (Louis, 2019).



الشكل 44: التركيب الكيميائي لـ lentinane (Louis, 2019)

### 3.2. عديدات السكاكر من اصل نباتي

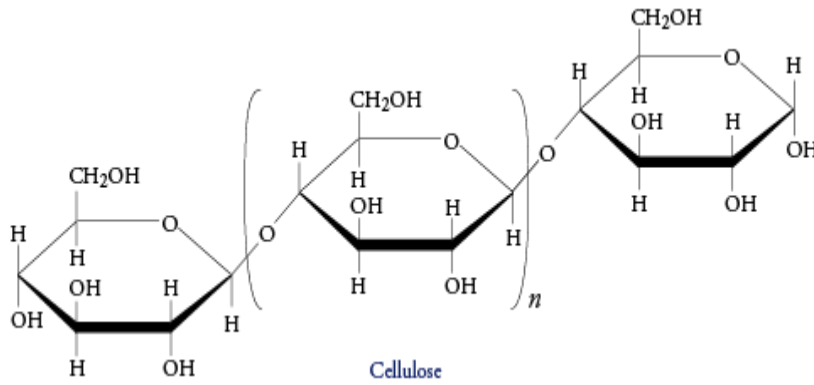
#### Cellulose .1.3.2

هو أكثر عديد السكاكر وفرة في الطبيعة، إنه نبات بشكل أساسي على الرغم من أن بعض البكتيريا مثل *Gluconacetobacter xylinus* قادرة على إنتاجه كعديد سكاكر خارجي (Chouana, 2017).

السليولوز عبارة عن سلسلة عديد السكاكر تتكون من وحدات D-glucopyranose مرتبطة بروابط  $\beta$ -1، 4-glycoside .

يتكون الرابط في سلسلة السليولوز من سكر بسيط  $\beta$ -D-glucose (الشكل 45)

( khalil, 2017)



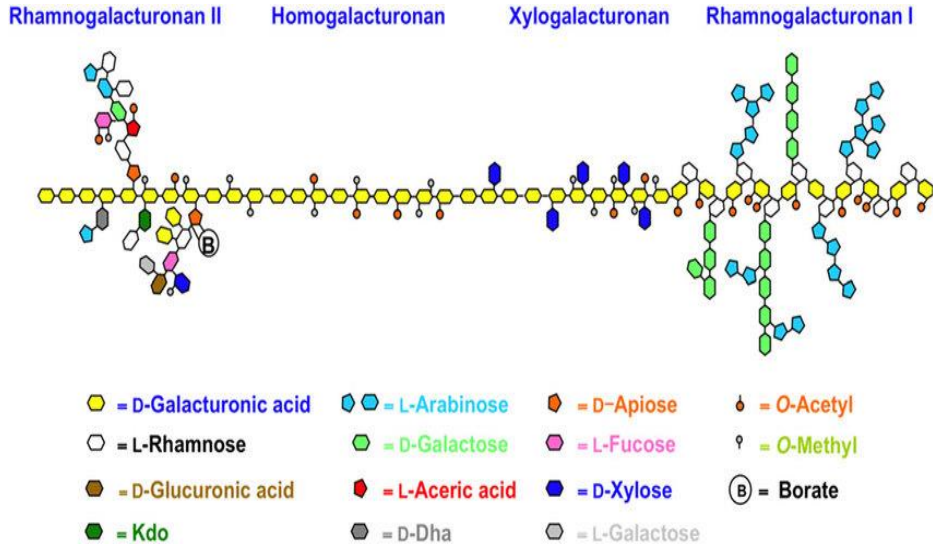
الشكل 45: التركيب الكيميائي لـ cellulose (preparatory chemistry, 2016)

#### Pectin .2.3.2

البكتين هو أحد المكونات الرئيسية لجدار الخلية النباتية ، يمكن أن يتكون من ما يصل إلى 17 سكريات أحادية مختلفة تحتوي على أكثر من 20 رابطًا مختلفًا . يُعرّف على أنه عديد السكاكر غير المتجانس الذي يحتوي في الغالب على بقايا حمض الجالاكتورونيك (GalA) حيث توجد نسب مختلفة من مجموعات الأحماض على شكل استرات ميثوكسيل ، في حين أن كمية معينة من السكريات المحايدة قد تكون موجودة كسلاسل جانبية ( Alphans, 2009).

\*العناصر الهيكلية البكتينية

Rhamnogalacturonan II , Homogalacturonan , Xylogalacturona  
,Rhamnogalacturonan I (الشكل 46) (Alphons, 2009).



الشكل 46 : تمثيل تخطيطي للعناصر البكتينية البنيوية

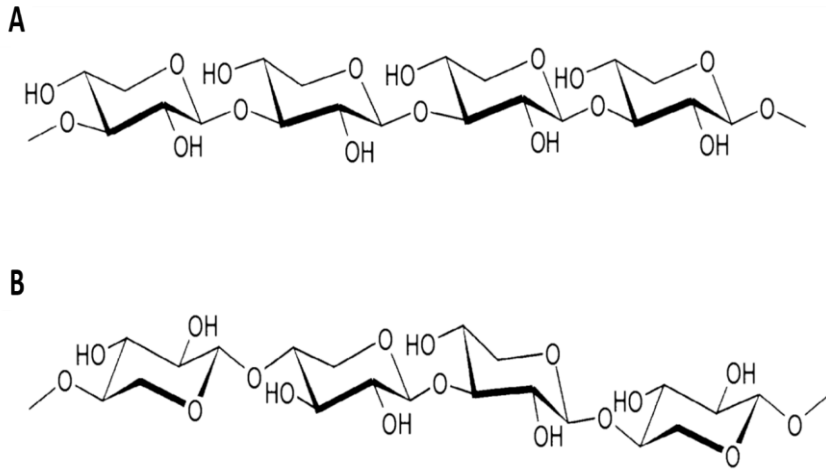
( Jesper et al .,2010)

### 3.3.2 Xylan

عبارة عن بوليمرات غير متجانسة تتكون من سلسلة رئيسية من D-Xylp مرتبطة بـ  $\beta$ -(1,4)، متصلة بواسطة سلاسل قليلة السكرية او بقايا طرفية مثل L-Ara أو D-GlcA أو D Glc أو D / L-Gal أو L-Rha. يمكن فصل Xylans إلى عدة فئات وهي homoxylans و heteroxylans (Benaoun, 2017).

### 1.3.3.2 Homoxylans

تم العثور على homoxylans نقية حقيقية في الطحالب مثل Caulerpa ، Palmariales ، Pryopsis أو Nemaliales. وهي تتكون من عمود فقري D-Xylp مرتبط في  $\beta$ (1,3) أو بدلاً من ذلك  $\beta$ (1,3) /  $\beta$ (1,4) (الشكل 47) (Benaoun, 2017).



الشكل 47: الهياكل الرئيسية من homoxylans النوع (A)  $\beta$ -(1,3)-D-xylan والنوع

(Benaoun, 2017)  $\beta$ -(1,3, 1,4)-D-xylane (B)

### heteroxylans .2.3.3.2

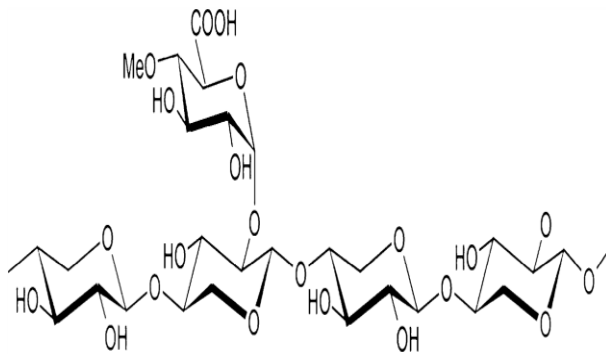
تتضمن (arabino) arabinoxylanes , glucuronoxylanes ومجمعات hétéroxylanes

(Benaoun, 2017)

### Glucuronoxylanes (A)

تحتوي على O-Me- $\alpha$ -D-GlcpA-4 بقايا متفرعة في موضع O-2 من السلاسل الرئيسية لـ

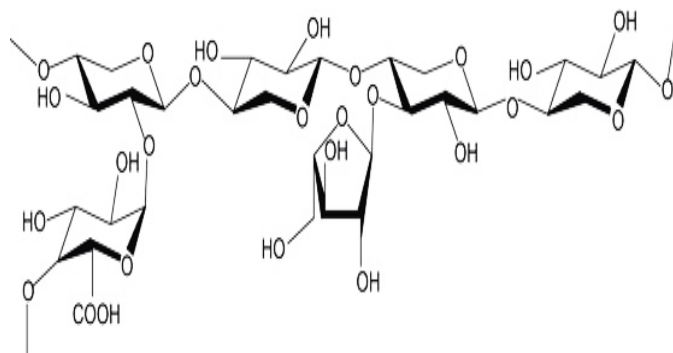
Xylp (الشكل 48) (Benaoun, 2017)



الشكل 48 : الهيكل الرئيسي لـ Glucuronoxylane

(Benaoun, 2017)

(الشكل 49) arabinoglucuronoxylanes (B)



الشكل 49: الهيكل الرئيسي لـ Arabinoglucuronoxylanes

(Benaoun, 2017)

4.2. عديدةات السكاكر من اصل حيواني

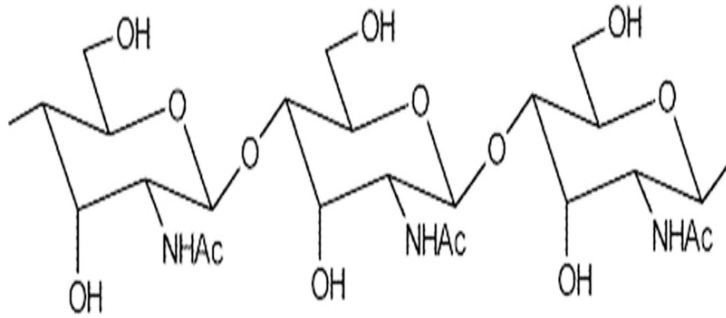
1.4.2 Glycogène

يتكون من روابط  $\alpha$ -1-4 glycosidic ، مع روابط  $\alpha$ -1-6، تستخدم هذه السكريات لتخزين الطاقة وينتجها الكبد والعضلات. بعض الأمثلة على السكريات الموجودة في جسم الإنسان هي حمض الهيالورونيك ، كبريتات شونديترين ، كبريتات ديرماتان ، كبريتات كيراتان والهيبارين (Boris et al., 2019) .

2.4.2 Chitin

هو عديد السكاريد الموجود على نطاق واسع في الطبيعة ، فهو يشكل الهياكل الخارجية الليفية الصلبة للحشرات والقشريات ومفصليات الأرجل ، بالإضافة إلى وجوده في بعض الفطريات ، و يوجد في طحلب واحد على الأقل. يشبه هيكل الكيتين هيكل السليلوز ولكن مع استبدال الجلوكوز بوحدات N-acetyl-Dglucosaminyل المرتبطة  $\beta$ -D-1,4، في سلسلة خطية (الشكل 50). وعادة ما يتم إنتاجه من قشور جراد البحر أو سرطان البحر أو

الجمبري(Whistler et BeMiller, 1993)



الشكل 50: التركيب التساهمي لـ chitin (Lawson et al., 2017)

### 3.4.2 Heparin

هو جليكوزامينوجليكان (glycosaminoglycan) الذي يحدث في العديد من أنسجة

التدبيبات ، وخاصة الخلايا البدنية وله خصائص مهمة مضادة للتخثر. التركيب الكيميائي

معقد ويتكون بشكل أساسي من وحدتين متكررتين ثنائيي السكاريد A و B

A هو حمض L-iduronic 2-sulphate المرتبط  $\alpha$ -1,4 إلى 2-deoxy-2-sulfamido-D-

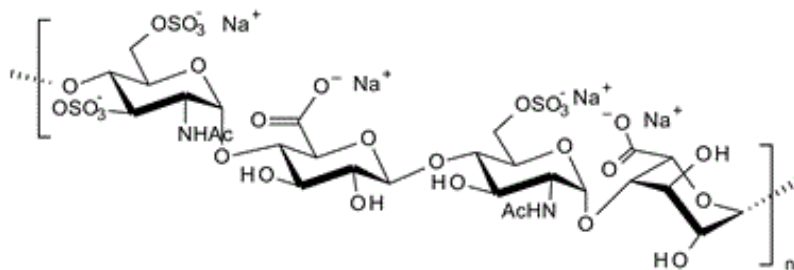
galactose 6-sulphate- بينما B عبارة عن حمض  $\beta$ -1,4-D-glucuronic مرتبط ب

2-deoxy-2-sulfamido-D-glucose6--sulphate (Lawson et al., 2017).

لقد ثبت أن N-acetyl heparin (الشكل 51) و هو أحد مشتقات الهيبارين الخالي من

التأثيرات المضادة للتخثر يمكن أن يحمي القلب من الإصابة المرتبطة بنقص التروية

(Lawson et al., 2017).



الشكل 51: N-acetyl heparin (Lawson et al., 2017)



## 5.2. عديدات السكار من اصل طحلي

تحظى السكريات المتعددة الموجودة في الطحالب باهتمام كبير من قبل علماء الأغذية نظرًا لخصائصها الفيزيائية الاستثنائية (القدرة على الاستقرار والتبلور والسماكة) والإمكانات البيولوجية (مضاد للتخثر ، مضاد للأورام ، مضاد للأكسدة ، مضاد للالتهابات) تم تحديد عديدات السكاريد الكبريتية المحددة في الطحالب على أنها تمتلك أنشطة مساوية أو حتى أكبر من تلك المرتبطة بالهيبارين على سبيل المثال (mpg carrageenan galactane ) (amplifié) المعزول من الطحالب الحمراء و المستخرج من الطحالب البنية له خصائص ممتازة مضادة للتخثر (samee et al., 2019)

### 1.5.2 Carrageenan

تم استخراج أول مرة في عام 1837 من الأعشاب البحرية ، و بعد ذلك أصبح يستخرج بشكل رئيسي. الانواع الرئيسية هي بشكل رئيسي من عائلة Rhodophyceae و *Chondrus crispus* ، *Gigartina stellata* ، *Hypnea sp* ، *Eucheuma sp* ، *Solieria sp* و *Agardhiella sp* (الشكل 52) (Ali et Ahmed, 2018) .



*Gigartina stellate*

(Gigartina(54), 2001)

*Chondrus crispus*

(biopix.eu, 2003)

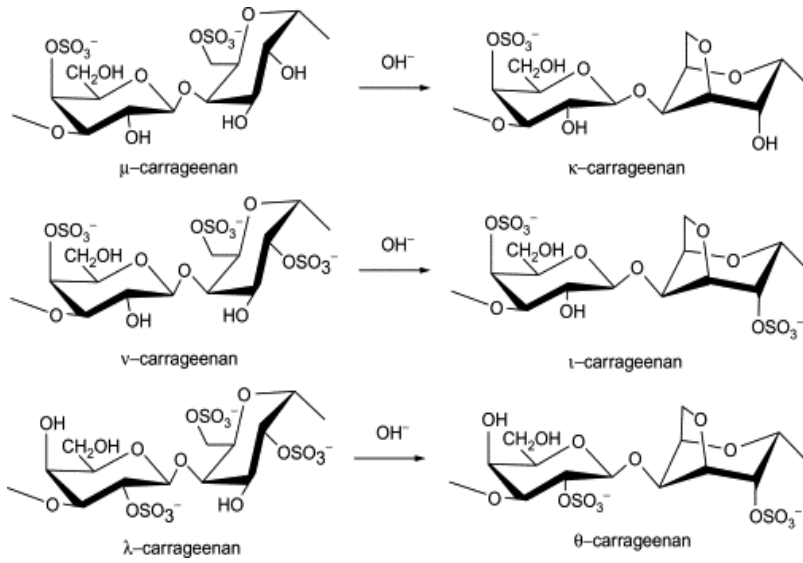
الشكل 52: صور لأعشاب بحرية مستخدمة كمصدر

Carrageenan

الكارجينان هو عبارة عن عديدات سكريات خطية عالية الوزن الجزيئي تتكون من وحدات تكرار السكاريد ، الجالاكتوز و 6, 3-أنهيدروغالاكتوز. كل من الوحدات الكبريتية وغير الكبريتية مرتبطة ببعضها البعض بالتناوب  $\alpha$ -(1, 3) و  $\beta$ -(1, 4) روابط جلوسيدية . يتم تقسيمه الى ستة اشكال اساسية :

theta( $\theta$ ) و nu ( $\nu$ ) , mu ( $\mu$ ) , iota ( $\iota$ ) , lambda ( $\lambda$ ) , kappa ( $\kappa$ ) (الشكل 53)

. (Guangling et al., 2011)



الشكل 53: التراكيب الكيميائية لأنواع مختلفة من Carrageenan

(Guangling et al., 2011)

### 3. النشاطات البيولوجية لمتعددات السكاريد

تلعب السكريات دورا مهما في الانشطة البيولوجية المختلفة (Heinze et al., 2006)

الجدول 5: أمثلة عن الانشطة البيولوجية لعديدات السكاريد (Heinze et al., 2006)

عديد السكاريد	النشاط البيولوجي
Cellulose	خصائص مضادة للتخثر نشاط مضاد للاورام نشاط مضاد لفيروس الايدز
Dextran	خصائص مضادة للتخثر تحفيز المناعة نشاط مضاد لفيروس الايدز
Xylan	خصائص مضادة للتخثر نشاط مضاد للورم
Chitin	تثبيط تكاثر الخلايا

### 1.3. نشاط مضاد للتخثر

يمتد الهيارين المضاد للتخثر وغيره من السكريات الكبريتية (sulphated SPS polysaccharides) إلى ما بعد من منع تخثر الدم، له تأثيرات تحلل الفيبرين و خافض للحرارة . يعتمد نشاط مضادات التخثر بشكل كبير على كمية وموضع مجموعات الكبريتات والوزن الجزيئي للمركب. بالإضافة إلى ذلك يمكن لبعض SPS أيضاً أن تمنع الارتباط بين الثرومبين والصفائح الدموية البشرية (Faggio et al., 2015).

### 2.3. نشاط مضاد للاكسدة

تلعب الخصائص الهيكلية لعديد السكاريد دوراً مهماً في تحديد نشاط مضادات الأكسدة ، على الرغم من أن السكريات التي تحمل ذرة أكسجين واحدة فقط لا تحتوي على مضادات أكسدة مهمة ، تعتبر عديدات السكاريد الكبريتية من المشتقات الرئيسية التي تظهر أنشطة كبيرة مضادة للأكسدة وتحمي من بيروكسيد الدهون ، عديدات السكاريد الكبريتية من *Corallina officinalis* أظهرت إمكانات مضادات أكسدة أعلى من الأنواع منزوعة الكبريت. ومن المعروف أيضاً أن عديدات السكاريد المرتبطة بالبوليفينول تساهم بشكل كبير في نشاط مضادات الأكسدة (Boris et al., 2019).

### 3.3. نشاط مضاد للالتهاب

من المعروف أن عديدات السكاريد استراغالوس (Astragalus polysaccharides) ASP تمتلك تأثيرات مضادة للالتهابات على السيتوكينات لخلايا CD4 + Th (T-helper). يتم أيضاً

تصنيف عديدات السكاريد القابلة للذوبان في الماء (WSSPs ( Water-soluble sulfated polysaccharides) المعزولة من الطحالب البحرية على أنها مركبات مضادة للالتهابات (Samee et al., 2019).

### 4.3. نشاط مضاد للورم / السرطان

اكتشف العديد من العلماء أن الألياف الغذائية تمتلك خصائص قوية مضادة للسرطان لتقليل هجرة الخلايا السرطانية ونمو الورم في نموذج فأر تم إعطاؤه بكتين الحمضيات المعدل مما يؤدي إلى عمل مثبط على بعض أنشطته الوظيفية . يرتبط وضع الإجراءات المضادة للورم المرتبط بالبكتين الغذائي بتأثيره المناعي وتثبيط نمو الورم والقدرة المضادة للطفريات ، وعمله التنظيمي للجينات المسرطنة المرتبطة بالتحول (Samee et al., 2019)

### 5.3. النشاط المناعي

البكتين عبارة عن مجموعة غير متجانسة من السكريات ذات البنية المعقدة، يفسر هذا التعقيد الهيكلي الأنشطة البيولوجية المختلفة. عدة أعمال أظهر أن البكتين الحمضي المعزولة من النباتات، لها تأثيرات بيولوجية على الخلايا اللمفاوية B , T والخلايا القاتلة الطبيعية (Angone et al., 2010).

# الجزء التطبيقى

## 1. استخلاص متعددات السكاكر

تم اعتماد طريقة الاستخلاص بالماء الساخن للحصول على متعددات السكاكر من أوراق نبات إكليل الجبل (Xu et al., 2012)، ثم إزالة البروتينات باستعمال TCA بتركيز 20% (Oliveira et al., 1999).

### 1.1. تحضير النبتة

بعد عملية قطف أوراق نبات إكليل الجبل نظفت من الشوائب ثم جففت في مكان بعيدا عن المؤثرات الخارجية (رطوبة، غبار، أشعة الشمس) للحفاظ على المركبات التي يحتويها وهذا لتفادي تأثير مختلف الإنزيمات الموجودة في النبات ثم جففت بشكل جيد بوضعها في الحاضنة. (الشكل 54).

بعد التجفيف سحقت الأوراق بالخلاط الكهربائي ثم غربل المسحوق الناتج (الشكل 55).



الشكل 55 : مسحوق أوراق نبات إكليل الجبل.

الشكل 54: تجفيف أوراق نبات إكليل الجبل

### 2.1. عملية استخلاص متعددات السكاكر

قمنا باستخلاص متعددات السكاكر باعتماد طريقة الماء الساخن حسب الطريقة التالية:

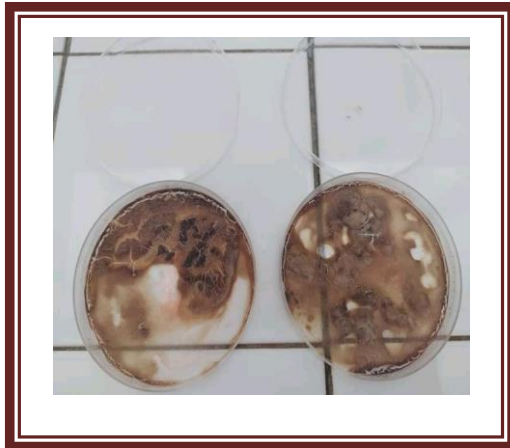
وزنت كمية قدرها 124.70 غ من مسحوق إكليل الجبل، أضيف لها 12470 مل من الماء

المقطر و وضع الخليط في الحمام المائي مدة 3 سا على 100 درجة مئوية ثم ترشيحه بعد تركه في المبرد ليلة كاملة (الشكل 56).



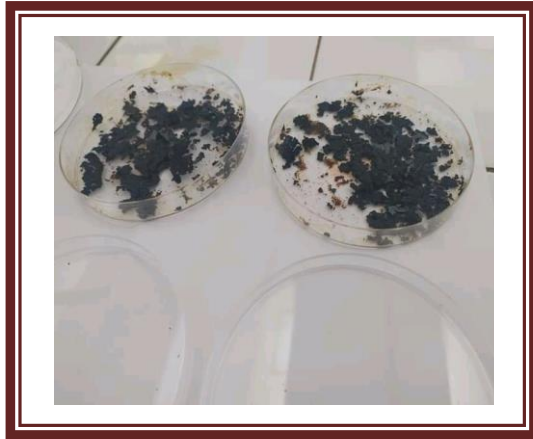
الشكل 56: السائل المتحصل عليه.

أضيف للسائل 4 أضعاف حجمه من الإيثانول لترسيب متعددات السكار وتم حفظه في المبرد مدة 48 سا على 4 درجة مئوية، ثم القيام بعملية الطرد المركزي 5000 دورة لمدة 15 د لفصل الإيثانول عن الراسب المحتوي على متعددات السكار و الذي تم تركه ليجف في الهواء بعيدا عن أشعة الشمس (الشكل 57).



الشكل 57 : الراسب بعد التجفيف.

وجد وزن الراسب 4.39 غ، أضيف له 43.9 إلى 50 مل من الماء المقطر مع التحريك المستمر حتى ذوبانه ثم أضيف له نفس الحجم من محلول TCA المحضر بتركيز 20% ووضع الخليط في الجليد مدة 1 ساعة ثم رسبت البروتينات و فصلت عن السائل الطافي المحتوي على متعددات السكار بعملية الطرد المركزي و تركت لتجف في الهواء بعيدا عن أشعة الشمس (الشكل 58).



الشكل 58 : البروتينات بعد التجفيف.

أضيف للسائل الطافي المحتوي على متعددات السكار 4 أضعاف حجمه من الإيثانول، حفظ في المبرد 48 ساعة على 4 درجة مئوية و بعملية الطرد المركزي 5000 دورة لمدة 15 د رسبت متعددات السكار و تركت لتجف في الهواء بعيدا عن أشعة الشمس (الشكل 59) أما السائل الطافي فاسترجع منه الإيثانول بواسطة جهاز التبخر الدوراني (الشكل 60).

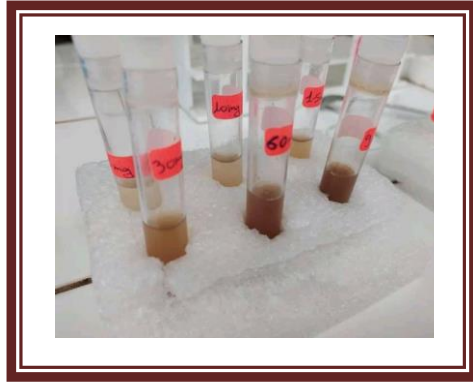


الشكل 60 : عملية التبخر الدوراني.

الشكل 59 : متعددات السكار بعد التجفيف.

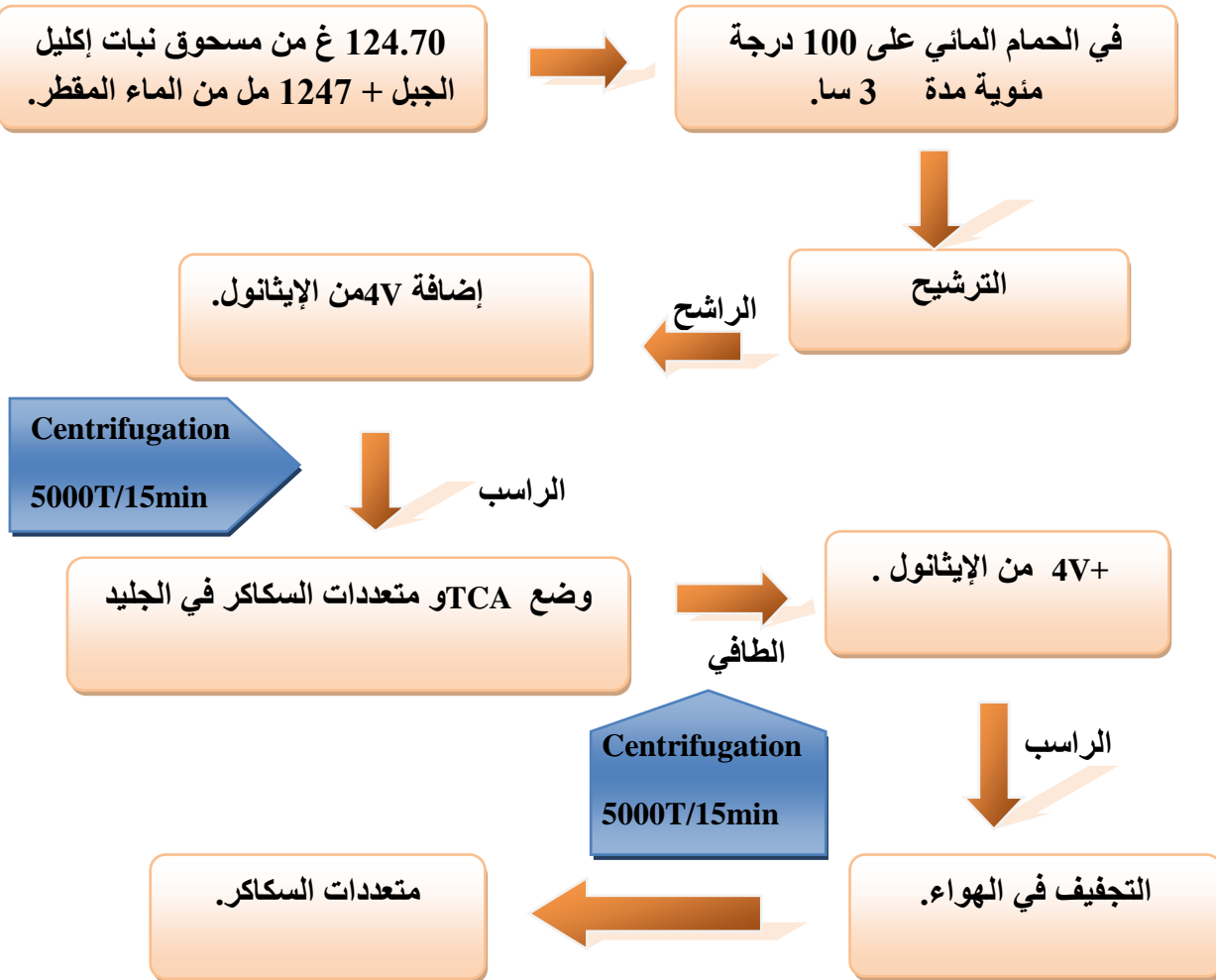


تسحق متعددات السكار المتحصل عليها بشكل خفيف و يحضر منها 5 محاليل بتركيز مختلفة (5، 15، 30، 60، 90 مغ/مل) ، ثم تحفظ في المبرد لحين استعمالها (الشكل 61).



الشكل 61: مختلف تراكيز مستخلص متعددات السكار.

### 3.1 مخطط مختصر لعملية استخلاص متعددات السكار :



الشكل 62: مخطط يختصر عملية استخلاص متعددات السكار.

## 2. البروتوكول المستعمل لقياس TQ و TCA

### 1.2. طريقة العمل

#### ◆ اختبار (le temps de quick) TQ :

بالنسبة لاختبار TQ يضاف 200 ميكرو لتر من كاشف TP(thromboplastine) إلى الخليط المحتضن لمدة 2 د (100 ميكرو لتر من البلازما + 25 ميكرو لتر من محلول متعددات السكاكر).

#### ◆ اختبار (temps de céphaline activé) TCA :

وضع في كل أنبوب 100 ميكرو لتر من البلازما + 25 ميكرو لتر من متعددات السكاكر + 100 ميكرو لتر من كاشف (céphaline kaolin) محلول ثم حضن الخليط لمدة 3 د عند 37 درجة مئوية + 100 ميكرو لتر  $CaCl_2$ .

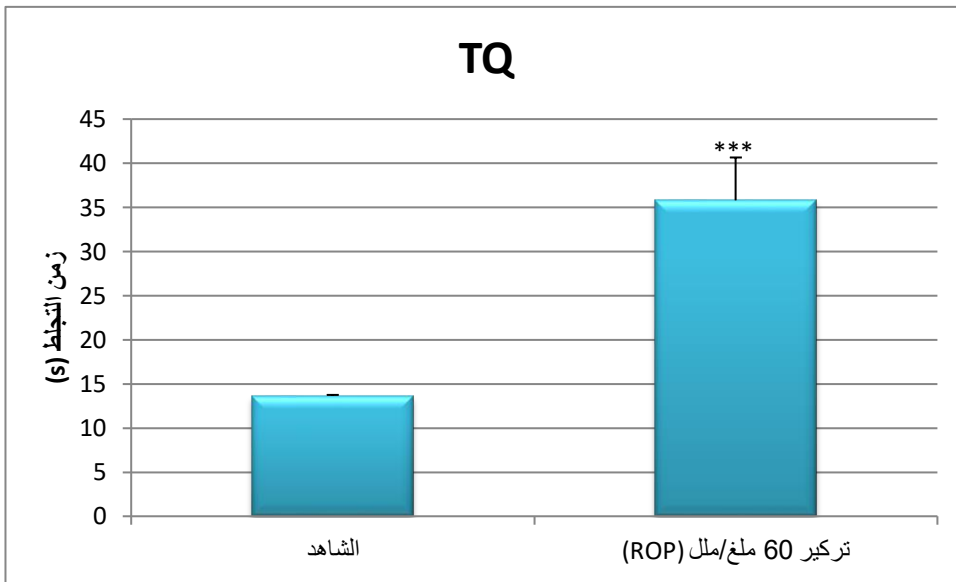
◆ تم تسجيل وقت التخثر باستخدام جهاز Coagulomètre و تم التعبير عن نتائج الاختبار بالثواني.

### 3. النتائج و المناقشة

#### 1.3. نتائج استخلاص متعددات السكاكر:

وزن الراسب المحتوي على كل من متعددات السكاكر و البروتينات : 4.39 غ .  
بعد ترسيب البروتينات وجد وزنها 1.24 غ ، أما وزن متعددات السكاكر بعد الترسيب فهو:  
2.21غ. و بالتالي نلاحظ نقص في مجموع وزني البروتينات و متعددات السكاكر عن وزن  
الراسب الإجمالي ، حيث يمكن تفسير ذلك النقص بوجود مركبات أخرى قابلة للذوبان  
الإيثانول.

#### 2.3. إختبار زمن البروثرومبين (TQ)



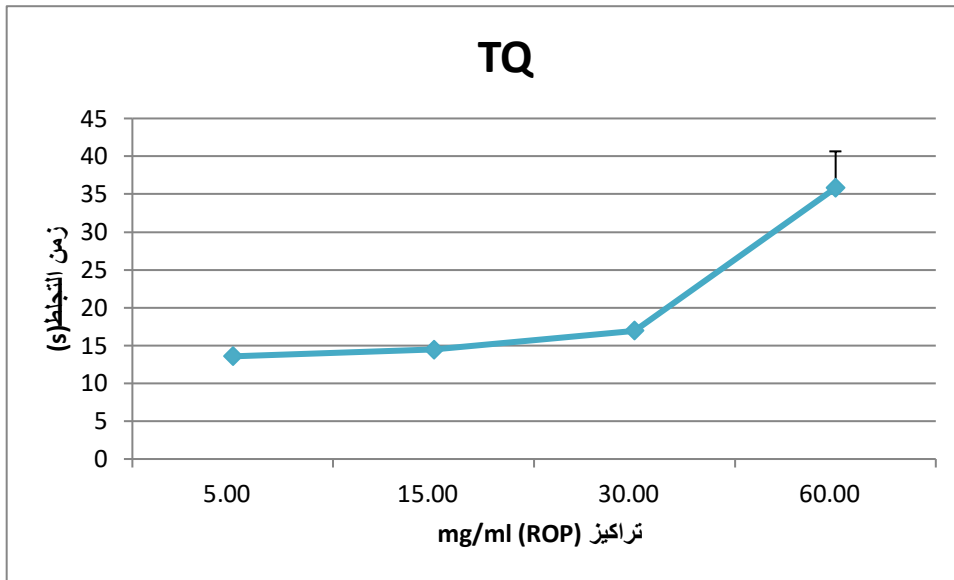
الشكل:63 زمن البروثرومبين (TP) لمستخلص السكاريد (تمثل كل قيمة متوسط

ثلاثة اختبارات  $\pm SD$ )

تظهر نتائج الدراسة أن المستخلص (*Rosmarinus officinalis polysaccharides* : ROP) قادر على إطالة زمن التخثر بشكل جد معنوي ( $P < 0.001$ ).

نلاحظ أن التراكيز 10 ملغ/مل إلى 30 ملغ/مل لم تظهر فرق كبير و أن 60 ملغ/مل (ROP) قادرة على ممارسة نشاط مضاد للتخثر عن طريق الإمداد بالتحكم الطبيعي (عدم وجود مضاد للتخثر) والذي بلغ وقته 35.8 ثانية ثم زاد إلى 100 ثانية عند التركيز 90 ملغ/مل .

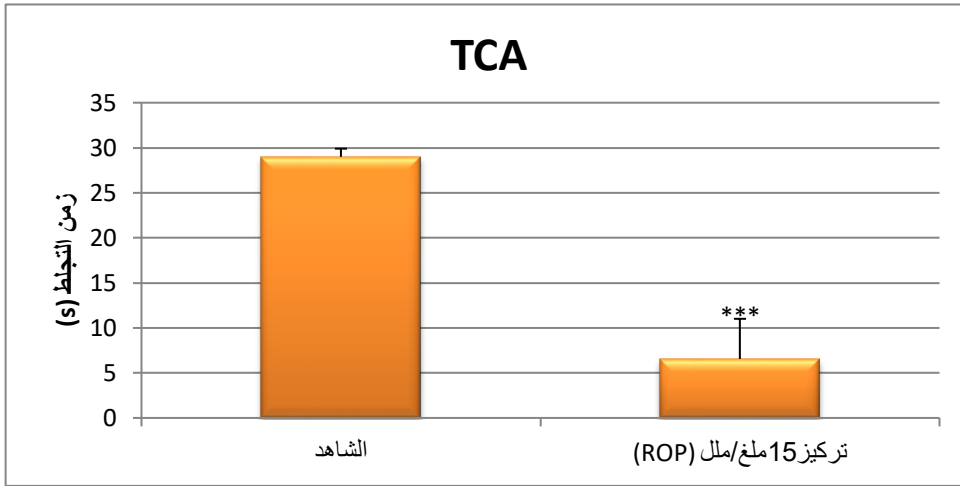
حتى لو زاد تركيز المستخلص من 10 ملغ/مل إلى 30 ملغ/مل فإن التأثيرات المضادة للتخثر لا تكون واضحة و بمقارنة أوقات التخثر لـ TQ تحت تأثير التراكيز المختلفة من (ROP) نجد أن التركيز 60 ملغ/مل من (ROP) أدى إلى إطالة زمن التجلط (35.80 ثانية) مقارنة بالشاهد (63.13 ثانية)



الشكل 64 : زمن البروثرومبين (TP) بدلالة تركيز مستخلص عديد السكاريد (تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات  $\pm$ SD)

زمن البروثرومبين الملاحظ للتراكيز المختلفة من المستخلص المختبر : 56.13 ثانية (5 ملغ/مل)، 14.46 ثانية (15 ملغ/مل)، 16.93 ثانية (30 ملغ/مل) ، 35.8 (60 ملغ/مل) ، 100 ثانية (90 ملغ/مل) .  
من النتائج التي تم الحصول عليها (الشكل 64) يبدو أن وقت تخثر المستخلص يعتمد على تركيز عديد السكاريد بحيث هناك تناسب طردي عندما يزيد تركيز المستخلص يزيد النشاط المضاد للتخثر.

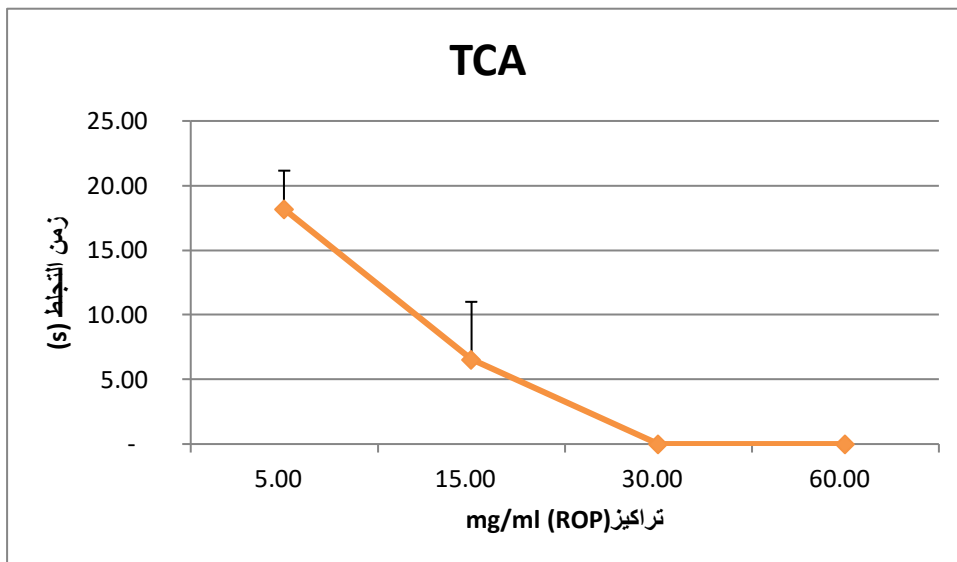
### 3.3 اختبار السيفالين المنشط (cephaline)



الشكل 65: زمن السيفالين المنشط (TCA) لمستخلص السكريد

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات  $\pm$  SD)

على ضوء النتائج المتحصل عليها (الشكل 65) ، يبدو أن المستخلص (ROP) قادر على خفض زمن التجلط بشكل جد معنوي ( $p < .001$ ) و بمقارنة زمن التخثر لـ TCA تحت تأثير التراكيز المختلفة من مستخلص متعدد السكريد (15ملغ/مل، 30ملغ/مل، 60ملغ/مل، 90ملغ/مل)، نجد أن التركيز 15ملغ/مل من (ROP) أدى إلى خفض زمن التجلط (6,55 ثانية) تقريبا 6 مرات مقارنة بالشاهد (18,17 ثانية) من خلال تنشيطه للمسار الداخلي.



الشكل 66 : زمن السيفالين المنشط بدلالة تركيز متعدد السكريد

(تمثل كل قيمة متوسط ثلاثة اختبارات  $\pm$  SD)

الزمن الملاحظ لـ TCA (الشكل 66) تحت تأثير التراكيز المختلفة للمستخلص (ROP) هو 18,17 ثانية (5ملغ/ملل) ، 6,55 ثانية (15 ملغ/ملل)، أما بالنسبة لتركيزين 30 ملغ/ملل و 60 ملغ/ملل حدث تخثر البلازما مباشرة بعد إضافة المستخلص للبلازما الطبيعية و قبل اضافة  $CaCl_2$ .

من النتائج المتحصل عليها (الشكل 66) يبدو أن وقت تخثر المستخلص يعتمد على تركيز متعدد السكاريد ، بحيث هناك تناسب طردي عندما يزيد تركيز المستخلص يزيد النشاط المجلط للبلازما.

مما سبق نستنتج أن ROP يحتوي على نوعين من عديدات السكار؛ نوع يمارس نشاط

مضادا لتخثر البلازما والنوع الآخر يمارس نشاط مساعدا على التخثر ( Yin et al., 2017).

خاتمة

## خاتمة

تم استخلاص متعددات السكار من أوراق نبات *Rosmarinus officinalis L* باتباع طريقة الماء الساخن ثم الترسيب بالايثانول فكان ناتج متعددات السكار 5%.

بينت النتائج أن المستخلص له تأثيراً مضاداً للتخثر على المسار الخارجي و تأثير منشط للتخثر على المسار الداخلي.

و في الختام و بعد أن تمكنا من أن نعرض لكم هذه النتائج نكون قد وصلنا الى آخر نقاط هذه المذكرة و التي تؤكد بشكل قاطع على أن النتائج الخاصة بهذا البحث سوف تكون حافزا على مواصلة البحث لمعرفة عدد وأنواع متعددات السكاريد المتواجدة في مستخلص (ROP)، تركيبها و كيفية تأثيرها على مستوى الجزيئي و لاسيما أن هذا الموضوع قد تناول النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكار المستخلصة من نبات اكليل الجبل والذي لم يتم التطرق اليه سابقا.



مراجع

## مراجع

## A

**Ali, A., Ahmed, S. (2018).** Carrageenans: Structure, Properties and Applications. In marine polysaccharides. Jenny stanford publishing. 185211. P : 29,52

**American stroke association. (2020).** Explaining Stroke. National Center 7272 Greenville Avenue. Dallas, Texas 75231-4596.

[https://www.stroke.org//media/Stroke-Files/Stroke-Resource-Center / Brochures / Explaining\\_Stroke\\_Brochure\\_2020.pdf](https://www.stroke.org//media/Stroke-Files/Stroke-Resource-Center / Brochures / Explaining_Stroke_Brochure_2020.pdf)

**Angone, S. A., Nguema-Ona, E et Driouich, A. (2010).** La thérapie par les plantes en Afrique: activités immunostimulantes des polysaccharides de la paroi végétale. *Phytothérapie*, 8(4), p 2,3.

## B

**Bădărău, C., Mărculescu, A ., Chiru, N., Damsa, F et Nistor , A . (2011).** Effects of *Rosmarinus officinalis* oil treatments on the photosynthetic pigments in healthy and potato virus y infected plants *Solanum tuberosum* l. romanian biotechnological letters. Vol 16. No 1.

**Bakirel, T., Utku, B., Oya üstüner, K., Günes ülgen, S et Yardibi, H. (2008).** In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosmary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of ethnopharmacology*. Vol 116. Issue 1. P : 64-73.

**Beauverd, Y. (2011).** Surveillance biologiques. *Rev Med Suisse*, 7, 2014-7.

**Beghelli, D., Raffaella , C., Caterbi, S., Onelia , B., Alessia, A., Roberto, G et Cesare, C. (2012).** Phytoderivates in rabbit diet and immune reponses. World rabbit congress- 78september 3-6. Sharm El Sheikh- Egypt,1019-1023.

**Bellamine, F. (2013).** Règles de prescription des anticoagulants. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Mohammed V- Souissi. P : 6,10,11,28,33.

**Benaoun, F. (2017).** Caractérisation structurale et potentiel biologique des polysaccharides issus de *Plantago notata* Lagasca (Plantaginaceae) et *Urginea noctiflora* Batt. Trab (Liliaceae) (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne(2017-2020)). P : 39,43,45.

**Benjamin, S ., Prasanna, T ., Amandeep, G et Arif, J.(2021).** Hypercoagulability .state pearls.

**Boukhet, H. (2016).** La coagulation intravasculaire disséminée :Actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie .Université de Mohammed V.Rabat. P : 3-5,7,11,12,14,16.

**Boris V, Nemzer., Diganta, K., Ya Yashin, A., Nifantiev, N et Yakov,Y. (2019).** In vitro Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides: An overview, Journal of Food Research; Vol. 8, No. 6, p : 80.

**Boutgourine, M. (2019).** Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université cadi ayyad. Page 5,7-13,17,19,20,43,45.

**Boulezaen, A. (2017).** Evaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'une plante aromatique ( *Rosmarinus officinalis L*) de la foret 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.

**Brungs, T. (2014).** Anticoagulants oraux directs : impacts des résultats du bilan d'hémostase de routine dans le dialogue clinico-biologique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Limoges.P : 72,62,66.

## C

**Caligur, V. (2008).** Dextran and related polysaccharides. BioFiles, 3(10), 17.

**Chouana, T. (2017).** Caractérisation structurale et activités biologiques des polysaccharides d'*Astragalus gombo bunge* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne(2017-2020)).p :27-28.

**Chesterman, C. N et Chong, B. H. (1993).** Uses of heparin. BMJ: British Medical Journal, 306(6882), p : 871-872.

**Covis, R. (2011).** Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine). P : 19,32 .

## D

**Decourcelle, A. P. (2009).** Les anticoagulants : mise au point en 2009. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy 1. P : 18,109, 35, 36,110.

**Di Donato, P., Poli, A., Taurisano, V et Nicolaus, B. (2014).** Polysaccharides: application in biology and biotechnology/ polysaccharides from bioagro-waste new biomolecules-life. Spiner international publishing Switzerland. p : 1-29.

**Di paxoli , T. ( 2012) .** Le romarin, *Rosmarinus officinalis L.* M2 VRV. valorisation industrielle des substances naturelles végétales. Faculté des sciences de la vie. Université de Strasbourg.

## F

**Faggio, C., Pagano, M., Dottore, A., Genovese, G et Morabito, M. (2016).** Evaluation of anticoagulant activity of two algal polysaccharides. Natural product research, 30(17), p:2,3.

## G

**Gigartina (54).(2001).** Под Gigartina Stackh. wsbs-msu.ru/files/ws-algae/g5/gigartin.htm

**Graham, L., Deborah, L., Wells, Peter G et Hepper.(2005).** The influence of olfactory stimulation on the behaviour of dogs housed in a rescue shelter. Applied animal, behaviour science. Vol 91. Issues 1-2. P : 143-153.

**Grech, E. D. (2003).** Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. Bmj, 326(7397), p : 1027-1030.

**Greinacher, A. (2009).** Heparin-induced thrombocytopenia. Journal of thrombosis and haemostasis, 7, 9-12.

**H**

**Harholt, J., Suttangkakul, A et Vibe Scheller, H. (2010).** Biosynthesis of pectin. *Plant physiology*, 153(2), 384-395.

**Harif, M. (2007).** Hémostase de la physiologie à la pathologie. Tangiers université. <https://www.researchgate.net/publication/282074149> . P: 11,12,14,15,17,18,38,39.

**Hafian, H., Furon, V et Mauprivez, C. (2003).** Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. *médecine buccale chirurgie buccale*. 9 (3 ) p: 188.

**Heinze, T., Liebert, T et Koschella, A. (2006).** Esterification of polysaccharides. Springer Science et Business Media. P 187.

**Huguet, M. (2017).** Des Patients sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaire en chirurgie buccale : étude de cas. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université du Droit Et de La Sante de Lille 2. P : 33,34, 58.

**I**

**Ilkay, O ., Sinen, A., Kartal, M., Bilge Sener, k et Can Baser, H. (2008).** Inhibitory effect of Turkish Rosmarinus officinalis l. on acetyl cholin esterase and butyryl cholin esterase enzymes. *Food chemistry*. Vol 108. Issue 2. P : 663-668.

**Iserin, P., Masson, M et Restellini, J. (2001).** encyclopédie des plantes médicinales, identification, préparations, soins. 2nd edition. Paris. P : 128.

**Ivanova, P et Assoc. (2010).** Pregrancy loss-notion, diagnostic, treatment. Ob/GYNS clinical institute for reproductive medicine IVF unit medical. University Pleven. Biochemistry department. 93(4) :1234-43.edup 2009 mar 31.

**J**

**Jiao, G., Yu, G., Zhang, J et Ewart, H. S. (2011).** Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. *Marine drugs*, 9(2), 196-223.

**Joseph Gulfo, Md. (2016).** How cancer induces a hypercoagulable state. Cancer biology. Discussions of new developments and updates. College of arts and sciences. Department of biology. Ston Hall university.

**Judith, A., Shawna, M et June, C.(2014).**factor V Leiden. Genetics education Canada- knowledge organisation.

## K

**Kervarrec, C. (2017).** Les patients sous traitements anticoagulants connaissent-ils leur traitement ? Comparaison des antivitamines K versus anticoagulants oraux directs en Seine Maritime. Thèses pour le doctorat en médecine. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de rouen. P : 33.

**Khalil, H. P. S., Tye, Y. Y., Saurabh, C. K., Leh, C. P., Lai, T. K., Chong, E. W. N... et Syakir, M. I. (2017).** Biodegradable polymer films from seaweed polysaccharides: A review on cellulose as a reinforcement material. Express Polymer Letters, 11(4), p :248.

**Krikor, O . (2018).** La thrombose et l'anticoagulation, livret destiné à la clientèle ayant un traitement anticoagulant. Chu sainte- Justine . le centre hospitalier universitaire mère-enfant. Université de Montréal. F-2792 GRM: 30009170 (REv.02-2018).

**Keijsers, J. M. T., Leguy, C. A. D., Huberts, W., Narracott, A. J., Rittweger, J et Van de Vosse, F. N. (2015).** A 1D pulse wave propagation model of the hemodynamics of calf muscle pump function. International journal for numerical methods in biomedical engineering, 31(7), e02714. p :2.

## L

**Lamponi, S., Baratto, M. C., Miraldi, E., Baini, G et Biagi, M. (2021).** Chemical profile, antioxidant, anti-proliferative, anticoagulant and mutagenic effects of a hydroalcoholic extract of Tuscan Rosmarinus officinalis. Plants, 10(1), p :1-2.

**Lawson, c., Ian, S ., Stephen, H., Maitland, M., Ten Fei Mulloy, B et Guiry, M. (2017).** Toolbox for Polymeric sugars, Handbook of Polysaccharides, p : 61,62.

**Leplat, M. (2017)** . Le romarin, *Rosmarinus officinalis L.*, une lamiacée médicinale de la garrigue provençal. Thèse en vue d'obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie . Université de Marseille. France.

**Létisse, F. (2000)**. Quantification des contraintes nutritionnelles et métaboliques associées à la production de gomme xanthane par *Xanthomonas campestris* (Doctoral dissertation).p :8.

**Lim , Z et Ng,C. (2020)**. What is pulmonary embolism ? Center for clinical haematology. <https://cfch.com.sg/pulmonary-embolism/>

**Lo, E. H., Dalkara, T et Moskowitz, M. A. (2003)**. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature reviews neuroscience*, 4(5), 399-414.

## M

**Madamanchi, N. R., Vendrov, A et Runge, M. S. (2005)**. Oxidative stress and vascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(1), 29-38.

**Maeder, M. (2016)**. Etude descriptive de la prescription des anticoagulants oraux dans les cabinets de médecine générale. Thèse pour diplôme d'état de docteur en médecine. P : 13.

**Malone, P. C et Agutter, P. S. (2006)**. The aetiology of deep venous thrombosis. *Journal of the Association of Physicians*, 99(9), 581-593.

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

**Mery, L. (2019)**. *Lentinula edodes* (Shiitake), champignon médicinal comestible: Les modes de culture, les effets secondaires liés à sa consommation et leurs traitements (Doctoral dissertation).P : 21.

**Moss, M., Cook, J., Wesnes, K et Duckett, P.(2003).** Aromas of rosemary and lavender essential oils differently affect cognition and mood in healthy adults. International journal of neuroscience, 113,15-38.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00207450390161903>

## N

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

**Niclot, P. (2001).** Anticoagulants: héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux. La Lettre du neurologue, 5(4), 207-212.

## O

**Oliveira, R., Marques, F et Azeredo, J.** Purification of polysaccharides from a biofilm matrix by selective precipitation of proteins. Biotechnology Techniques 13. P : 391-393,1999.

## P

**Penche, L. (2015).** Peut on prédire le risque hémorragique par biais d'un interrogatoire médical ? .Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Toulouse III-Paul Sabatier .P : 15-21,25,27,30.

## R

**Renjie Xu., Hong Ye., Yi Sun., Youying Tu et Xiaoxiong Zeng.** Preparation, preliminary characterization, antioxidant, hepatoprotective and antitumor activities of polysaccharides from the flower of tea plant (*Camellia sinensis*).Food and Chemical Toxicology 50 (2012) 2473–2480.

## S

**Samuel Z, Goldhaber et Ruth B, Morrison.(2002).** Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Circulation. Vol 106. No 12. p : 1436-1438.

**Sanjay, S et Vineet, C.(2018).**Hypercoagulable states. The saint chopra guide to inpatient medicine (4ed). publisher : oxford university press.



**Scala-Bertola, J. (2009).** Développement de formes orales d'héparine et de formes à libération prolongée de warfarine : une réponse à l'amélioration de la prévention de la thrombose. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur. Université Henri Poincaré- Nancy 1. P : 10,107,108.

**Shumaila Asim. (2020).** Heteropolysaccharide. p : 2.

**Sklarcyk, T. (2017).** Hémostase en chirurgie orale : Guide de bonne pratique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de lorraine. P : 27,33-35,41.

**Sombert, H. (2016).** Prise en charge du traitement anticoagulant chez le sujet âgé. Thèse Pour Le Diplôme D'état de docteur en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. P : 10,11,13,20.

## U

**Ullah, S., Khalil, A. A., Shaukat, F et Song, Y. (2019).** Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides. Foods, 8(8), 304.

**Umit , P., Yesilbag, D et Eren , M.(2011).** Serum biochemical profile of broiler chickens fed diets containing rosemary and rosemary volatile oil. J. biol. environ. sci., 5(13). P :23-30.

## V

**Vigne, C. (2014).** Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : état des lieux et perspectives au travers d'une étude de 12 cas. Thèse Pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie. Université Lille 2 –Droit et Santé. Page 20, 38,39,41,45,46,56,57,62.

**Voetsch, B et Loscalzo, J. (2004).** Genetic determinants of arterial thrombosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 24(2), 216-229.

**Voragen, A. G., Coenen, G. J., Verhoef, R. P et Schols, H. A. (2009).** Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. Structural Chemistry, 20(2), p: 1.

## W

**Wahbi, M. (2014).** Diagnostic biologique d'un syndrome hémorragique. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université de Mohammed V. Rabat .P : 5-8,10,12,13,15-17.

**Wang, J., Lian, P., Yu, Q., Wei, J et Kang, W. (2017).** Antithrombotic mechanism of polysaccharides in Blackberry (*Rubus spp.*) seeds. Food & nutrition research.

**Wessels., Mb Chb., Mmed (Haem) et Cert Clim Haematology(SA).(2019).** Venous thromboembolism in pregnancy. Ampath laboratories and department of medical oncology. Faculty of health sciences. University of Pretoria, South Africa. SAMJ. Vol 109.No 11. 824-832.

**Whistler R. L et BeMiller J. N (1993).** eds., Industrial Gums, Polysaccharides and Their Derivatives, Academic Press, Third Edition p : 601.

**Wu, MD, K. K et Thiagarajan, MD, P. (1996).** Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annual review of medicine, 47(1), 315-331.

## Y

**Yin, Z., Zhang, W., Zhang, J et Kang, W. (2017).** Isolation, purification, structural analysis and coagulatory activity of water-soluble polysaccharides from *Ligustrum lucidum* Ait flowers. Chemistry Central Journal, 11(1), 1-10.

## Z

**Zezo in pathology et laboratory medicine.(2016).** Bleeding and thrombotic disorders. Basicmedical key. Fastest basicmedical insight engine. Word press themes by UFO themes.

<http://pixabay.com/en/flower-purple-blue-rosemary-herb-189897>

**مها عبد اللطيف.(2009).** دراسة تأثير الخلاصة الكحولية لأوراق نبات إكليل الجبل

*Rosmarinus officinalis* في نمو فطر *Aspergillus flavus* و إفراز الأفلاتوكسين

B1 . مجلة جامعة دمشق للعلوم الزراعية. المجلد 25. العدد 1. ص : 121-134 .

حوة ، إ. (2013). دراسة الفعالية البيولوجية لبعض نباتات العائلة الشفوية و الفعالية ضد الأكسدة. مذكرة تخرج لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء. تخصص كيمياء عضوية و فيزيوكيمياء الجزيئات. جامعة قاصدي مرباح. ورقلة.

زباله ، ح. (2016). دراسة تأثير المستخلص المائي الحار

لأوراق إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* في فعالية الجهاز التناسلي و مستويات بعض الهرمونات لدى الجرذان البيض المعاملة بنترات الصوديوم. بحث مقدم إلى مجلس كلية العلوم. جامعة القادسية و هي جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس علوم في علوم الحياة.

صهيوني، م. آخر تحديث 30 يونيو 2021. معلومات عن إكليل الجبل (الروزماري). كتابة فريق إضاءات.

حليمي ، ع. النباتات الطبية. وزارة الفلاحة. الجزائر. (1997).

خدران ه. (2019). تأثير المذيب في استخلاص المركبات الفينولية من نبات إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis*. مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماستر أكاديمي. تخصص هندسة كيميائية. جامعة قاصدي مرباح. ورقلة.

بوالجدي هنادي

المشرفة: دهيلي نجوى

بوخروفة نجلاء

مجاني إكرام

تقدير النشاط المضاد لتخثر الدم لمتعددات السكاكر المستخلصة من نبات إكليل الجبل

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر في علم السموم

### الملخص:

إزداد الاهتمام بدراسة النباتات في العصر الحالي باعتبارها مصدرا أساسيا لصحة الإنسان، فمختلف الأبحاث العلمية تطمح لإيجاد بدائل طبيعية تكون ذات تأثير علاجي أكثر فعالية و بأعراض جانبية أقل.

خصت الدراسة نبات إكليل الجبل كنموذج من العائلة الشفوية نظرا لسعة انتشاره في دول حوض البحر الأبيض المتوسط كالجزائر، و تهدف لمعرفة تأثير متعددات السكاكر على تخثر الدم ، حيث تم في هذا العمل استخلاص متعددات السكاكر من نبات إكليل الجبل (5 ملغ/مل، 15 ملغ/مل، 30 ملغ/مل، 60 ملغ/مل، 90 ملغ/مل) و تطبيقه على بلازما أشخاص سليمين ثم قياس زمن البروثرومبين و زمن السيفالين.

أظهرت النتائج أن ROP قادر على إطالة زمن التخثر بشكل جد معنوي ( $P < 0.001$ ) بالنسبة لزمن البروثرومبين ، فالتركيز من (10 ملغ/مل) الى (30 ملغ/مل) لم تظهر فرق كبير، لكن الفرق ظهر عند (60 ملغ/مل) ما دل على أن ROP و بدءا من هذا التركيز قادر على ممارسة نشاط مضاد للتخثر.

كما أن النتائج المتحصل تبين أن وقت تخثر البلازما يعتمد على تركيز ROP حيث هناك تناسب طردي بينهما. بالنسبة لاختبار السيفالين المنشط فقد بينت النتائج أن ROP قادر على خفض زمن التجلط بشكل جد معنوي ( $P < 0.001$ )، فالتركيز (15 ملغ/مل) أدى الى خفض زمن التجلط تقريبا 6 مرات مقارنة بالشاهد من خلال تنشيطه للمسار الداخلي، أما التركيزين (30 ملغ/مل) و (60 ملغ/مل) فقد حدث تخثر البلازما مباشرة بعد اضافة ROP للبلازما الطبيعية و قبل اضافة  $CaCl_2$  لها.

كما بينت النتائج المتحصل عليها أن زمن تخثر البلازما يعتمد على تركيز ROP ، بحيث هناك تناسب عكسي بينهما. مما سبق نستنتج أن ROP يحتوي على نوعين من متعددات السكاكر، نوع يمارس نشاطا مجلطا و الآخر يمارس نشاطا مضادا للتجلط.

### الكلمات المفتاحية:

هيموستازيا الدم، تجلط الدم، مضادات التخثر، متعددات السكاكر، *Rosmarinus officinalis* زمن السيفالين، زمن البروثرومبين.

### أعضاء اللجنة:

رئيسة: زعمة جميلة  
مشرفة: دهيلي نجوى  
ممتحن: بولجاج رضوان  
ممتحن: بلماحي محمد حبيب  
أستاذة : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
أستاذة مساعدة قسم "أ" : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
أستاذ مساعد قسم "أ" : جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
أستاذ : جامعة صالح بوبنيدر قسنطينة 3

تاريخ المناقشة: 2021/09/19

