

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماستر

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

العنوان:

الآليات البيوكيميائية لبعض الأمراض العصبية وعلاقتها
بالإجهاد التأكسدي

تاريخ المناقشة: 2023/06/21

من إعداد الطالبات:

- بن عباس لميس.
- بومعزة رانية.
- بوزيد نور.

لجنة المناقشة:

جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1	أستاذ التعليم العالي	الرئيس: عمراني أمال
جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1	أستاذ التعليم العالي	المشرف: خليفي التهامي فاطمة
جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1	أستاذ التعليم العالي	الممتحن أمداح سعاد
جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1	أستاذ مساعد قسم A	الممتحن: دهيلي نجوى

السنة الجامعية
2023 - 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شكر وتقدير

الحمد لله الذي وهبنا التوفيق والسداد والقوة والثبات وأعاننا على إتمام هذا العمل بعد أن سافرنا لنضع النقاط على الحروف ونكشف ما وراء ستار العلم والمعرفة فها هي ثمار علمنا قد أينعت وجاء وقت قطافها

نتوجه بخالص الشكر والتقدير والإمتنان إلى الأستاذة المشرفة "خلفي التهامي فاطمة" التي لها الفضل بعد الله تعالى في هذا البحث وتحويله من مجرد عنوان بسيط إلى رسالة وعلى كل ماقدمته لنا من دعم و توجيهات طيلة فترة كتابة هذه الرسالة كما نتقدم بشكرنا الجزيل إلى الأساتذة الموقرين في لجنة المناقشة لتفضلهم علينا بقبول مناقشة هذه الرسالة سائلين الله عزوجل أن يثيبهم عنا خيرا

في الأخير كل كلمات الشكر إلى كل من حثنا وغرس فينا الأمل و الإرادة من أصدقاء وأساتذة الذين كان لهم الفضل في تكويننا ومرافقتنا خلال مراحل دراستنا طوال مشوار الخمس سنوات بجامعة الإخوة منتوري -قسنطينة



الإهداء

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله ومن وفى
أما بعد الحمد لله الذي وفقنا لتتمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية
بمذكرتنا هذه ثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى مهداة إلى:
من ينبض القلب مع أنفاسها، من تجعل لحياتي معنى أسمى، وأعمق،
وأجمل.. أُمِّي العزيزة
إلى نور عيوني وبصيرتي في هذه الحياة.. من أستمد من لينه الحنان،
ومن قسوته الحكمة.. والذي الغالي حفصهما و أدامهما الله نور لدربي

إلى من تسعد عيني برؤية وجوههم،

ويفرح فؤادي بسماع رنات ضحكاتهم

أخوتي الأعمام "رندى" "ليليا" "أماني" "إسلام"

إلى من شاركوني الألم والأمل.. النجاح والفشل.. أصدقائي

"منار" "لينا" "شيماء"

"سكينة" "رانيا" "نور" "شيرين"

إلى روح جدي وجدتي الطاهرة رحمهما الله

إلى والداي الثانيان أطال الله في عمرهما وداما لي سند لايميل

جدي وجدتي

إلى أحد أسباب مسيرتي عمي الحبيب "عز الدين قليب"

إلى كل من إتخذوا من وقوعي شماتة وإلى كل من أمسكو بيدي وأمنو بي

ودعموني حتى ولو بكلمة طيبة

أما في الأخير نرجو من الله أن يجعل هذه الرسالة علم ينتفع به

LAMIS

الإهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ماتم جهد ولا ختم سعي إلا بفضل
الحمد لله الذي وفقنا لتثمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية بمذكرتنا هذه
ثمرة جهدنا التي أهديها إلى من كله هيبة ووقار الذي علمني العطاء دون
إنتظار إلى من أحمل إسمه بكل فخر والدي العزيز
إلى ملاكي في الحياة إلى معنى الحب والعطاء بسمة الحياة دعائها سر النجاح
و حنانها بلسم الجراح أعلى الحبايب أمي
إلى روح الروح أختي الغالية "توبة"
إلى سندي في الحياة إخوتي "شعيب" و "خليل"
إلى كل من كان لهم أثر على حياتي إلى كل من أحبهم قلبي ونسيهم قلبي
إلى رفيقاتي في هذا النضال
أما في الأخير فاللهم إنفعني بما علمتني وإجعل رسالتي علم ينتفع به

NOUR



الإهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات أما بعد أهدي نتائج مسيرتي وثمره
جهدي إلى فخري وإعتزازي وسندي في الحياة الذي يسهر على راحتي
وهو سبب نجاحي في الحياة أبي العزيز وإلى أمي رفيقة دربي

حفضهما الله وأطال في عمرهما

إلى إختوتي " راشا " " مروة " " رحمة "

إلى كتكوت العائلة حبيب قلبي " إباد "

إلى زوجي الذي كان عوناً لي وسنداً " ياسر "

إلى صديقاتي ورفاق درب حياتي بحلوها ومرها ورمز الوفاء

" روميصة " " الميس " " مروة " " سماح " " نجاه "

و إلى كل من ساعدني لإتمام هذا العمل من قريب أو بعيد حتى ولو

بمجرد كلمة طيبة

وفي الأخير أرجو من الله تعالى أن يجعل عملنا هذا نافعا

RANIA



قائمة الأشكال

- الشكل 1: يوضح فصوص الدماغ 6
- الشكل 2: الهيكل الداخلي ل DIENCEPHALE 7
- الشكل 3 : بنية ومكونات الخلايا العصبية..... 10
- الشكل 4: يوضح أنواع الخلايا العصبية..... 11
- الشكل 5: يوضح أنواع الخلايا الدبقية (GLIAL CELLS) في الجهاز العصبي..... 12
- الشكل 6: يوضح تموقع أنواع الخلايا الدبقية في الجهاز العصبي..... 13
- الشكل 7: يوضح هيكل الخلايا النجمية عند الإنسان..... 14
- الشكل 8: يوضح الهيكل الخلوي للخلايا الدبقية قليلة التغصن OLIGODENDROCYTES..... 15
- الشكل 9: يوضح التغيرات المرفولوجية التي تخضع لها MICRO GLIAL في السياق المرضي..... 17
- الشكل 10: يوضح الخلايا البطانة العصبية المصطفة..... 17
- الشكل 11: مسارات عمل خلايا البطانة العصبية CELLS EPENDYMAL..... 18
- الشكل 12: رسم توضيحي لمشبك بين خليتين عصبيتين..... 20
- الشكل 13: يوضح مسارات DOPAMINE..... 21
- الشكل 14: يوضح عدم التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة..... 28
- الشكل 15: يوضح آلية تشكيل الجذور الحرة..... 29
- الشكل 16: يوضح آلية تشكل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) 31
- الشكل 17: يوضح معادلة إنتاج أكسيد النيتريك من خلال أكسدة NOS للأرجينين إلى سيترولين وأكسيد النيتروجين عن طريق إستهلاك NADPH في جود الأكسجين 33
- الشكل 18: رسم تخطيطي وصفي يحدد المصادر الخارج الخلوية والداخل خلوية لتوليد ROS..... 33
- الشكل 20: تأثير الجذور الحرة على الجزيئات الحيوية..... 37
- الشكل 21: تفاعل قاعدة الجوانين (G) مع جذور الهيدروكسيل..... 38
- الشكل 22: يوضح آلية أكسدة الدهون..... 39
- الشكل 23: مخطط يوضح التعديل التأكسدي للبروتينات..... 40
- الشكل 24: يوضح المصادر المختلفة لمضادات الأكسدة 41
- الشكل 25: يوضح تفاعلات أهم الإنزيمات المضادة للأكسدة 42
- الشكل 26: يوضح معادلة إختزال بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء والأكسجين عن طريق الكاتالاز..... 43
- الشكل 27: تفاعل الأكسدة و الإرجاع لفيتامين (C) 45
- الشكل 28: يوضح التركيب الكيميائي لل TOCOPHEROLS 46
- الشكل 29: يوضح التركيب الكيميائي لبعض الكاروتينات الرئيسية 47
- الشكل 30 : يوضح التركيب الكيميائي لبعض مركبات الفلافونويد 48
- الشكل 31: يوضح آلية عمل مضادات للأكسدة 51
- الشكل 32: يوضح الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي 52
- الشكل 33: يوضح عدم التوازن بين إنتاج الجذور الحرة ومضادات الأكسدة وتأثيرها على الجهاز العصبي..... 60
- الشكل 34: يوضح دور الإجهاد التأكسدي في مختلف الأمراض..... 62
- الشكل 35: رسم تخطيطي لخلية عصبية سليمة (يمين) وخلية عصبية مريضة (يسار) في حالة مرض ALZHEIMER ... 63

- الشكل 36: البيولوجيا العصبية لمرض ALZHEIMER 64
- الشكل 37: رسم تخطيطي لبروتين TAU في الخلايا العصبية السليمة مقابل الخلايا العصبية المريضة. 65
- الشكل 38: يوضح وظائف الخلايا الدبقية الصغيرة في الإجهاد التأكسدي لمرض ALZHEIMER 67
- الشكل 39: دور الإجهاد التأكسدي في مسارات مرض الزهايمر 68
- الشكل 40: المصادر المختلفة للجذور الحرة المسببة لموت الخلايا في مرض PARKINSON 69
- الشكل 41: يوضح آليات موت الخلايا العصبية في مرض PARKINSON 70
- الشكل 42: يوضح دور الإجهاد التأكسدي في مسارات مرض PARKINSON 71
- الشكل 43: مصادر وعواقب الإجهاد التأكسدي الناجم عن تعاطي المخدرات. 72
- الشكل 44: يوضح مختلف مصادر مضادات الأكسدة الطبيعية وتأثيرها على الخلايا العصبية 74
- الشكل 45: الآليات الجزيئية الوقائية للأعصاب بـ QUERCETIN في نموذج PD المعالج بـ 6-OHDA 76
- الشكل 46: تأثير المخدرات على مختلف الوظائف الخلوية. 85
- الشكل 47 : يوضح مختلف سلالات CANNABIS 87
- الشكل 48: يوضح التركيب الكيميائي لـ THC 89
- الشكل 49: التركيب الكيميائي لـ CBN 90
- الشكل 50: يوضح التركيب الكيميائي لـ CBD 90
- الشكل 51: يوضح التركيب الكيميائي لـ CBG 91
- الشكل 52-A : التركيب الكيميائي L'ANANDAMIDE 92
- الشكل 52-B: يوضح التركيب الكيميائي لـ (2-AG) 2-ARACHIDONOYL-GLYCEROL 92
- الشكل 53: مخطط موجز يوضح مراحل تخليق AEA و 2-AG 92
- الشكل 54: يوضح مواقع مستقبلات CB1 و CB2 ENDOCANNABINOIDE 93
- الشكل 55: يوضح المسارات المختلفة أثناء تنشيط مستقبلات CB1 96
- الشكل 56: يوضح بنية المستقبلات CB1 / CB2 98
- الشكل 57: يوضح آلية عمل جزيئة THC 100
- الشكل 58: البنية الجزيئية لـ CANABIDIOL (CBL) 106
- الشكل 59: التأثيرات المضادة للأكسدة والالتهابات الخاصة بجزيئة (CBD).CANABINOID 108
- الشكل 60: يوضح آلية عمل CBD في مرض الزهايمر 114
- الشكل 61: يوضح آلية عمل CBD المضادة للسرطان 117
- الشكل 62: يوضح آلية عمل CBD كمضاد إلتهاب. 119
- الشكل 63: يمثل فرضية الدوبامين لمرض انفصام الشخصية 122
- الشكل 64: يوضح آلية عمل CBD في مرض انفصام الشخصية. 123
- الشكل 65: يوضح آلية عمل CBD في مرض التصلب المتعدد 125
- الشكل 66 : يوضح مسار PI3K/AKT/MTOR 126
- الشكل 67: رسم تخطيطي مبسط لتلف الخلايا العصبية الحركية في ALS 127
- الشكل 68: آلية عمل CBD في الصرع 130
- الشكل 69: خصائص ENDOCANNABINOID المفيدة في مرض باركنسون. 131

قائمة الجداول

- الجدول 1: أنواع الأوكسجين التفاعلية الرئيسية الجذرية وغير الجذرية..... 30
- الجدول 2: يمثل أليات العمل الرئيسية لبعض مضادات الأوكسدة..... 50
- الجدول 3: المكونات الكيميائية لـ CANNABIS 88
- جدول 4: نتائج دراسات بشرية توضح زيادة الإجهاد التأكسدي والعوامل الإلتهابية لدى متعاطي CANNABIS 102
- الجدول 5: جدول هاملتون..... 118

- قائمة المختصرات:

$^1\text{O}_2$ singlet oxygène

2-AG 2-arachidonyl-glycérol

AD Alzheimer disease

AEA Anandamide

ALS Amyotrophic lateral sclerosis

A β Amyloid beta

Bax Bcl-2 Associated X-protein

BBB Blood brain barrier

Camp Childhood Asthma Management Program

CAT Catalase

CBC cannabichromene

CBD Cannabidiol

CBE le cannabielsoin

CBG le cannabigérol

CBL le cannabicyclol

CBND le cannabinodiol

CBN le cannabinol

CBT le cannabitriol

COX 2 cyclooxygenase-2

CSF Cerebrospinal fluid

DAG diacylglycérol lipase

DAMPs damage-associated molecular patterns

ERO espèces réactives de l'oxygène

GABA Acide Glutamique en acide γ -aminobutyrique.

GFAP Glial fibrillary acidic protein

GSH Glutathion réduit

H₂O₂ Peroxyde d'hydrogène

HNE 4-hydroxy-2-nonenal

HO.Radical Hydroxyle

HOCl Acide Hypochlorique.

IL interleukin

INF -intererons

LA lipoic acid

MDA Malon dialdéhyde.

MS: multiple sclirosis

NADPH oxydase Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydase.

NFTs Neurofibrillary tangles

NO Monoxyde d'azote.

NRF-2 nuclear erythroid 2-related factor 2

O₂•⁻Radical superoxyde

OH• Radical hydroxyle

ONOO⁻ Peroxynitrite

PAMPS pathogens-associated molecular patterns.

PD Parkinson disease

PHF Paired Helical Filaments

PINK1 PTEN-induced putative kinase 1

Q10 Ubiquinone

SNC Le système nerveux central

SNP Système nerveux périphérique

SOD Super Oxydes Dismutases

TAC Total antioxidant capacity

THC Δ -9-tétrahydrocannabinol

TLRs toll-like receptors

TNF - α Tumor necrosis factor alpha

UCH ubiquitin C-terminal hydrolase

فهرس المحتويات

2	المقدمة
	الفصل الأول: البنية الوظيفية والتركيبية للجهاز العصبي
5	أولاً: الجهاز العصبي
5	1- البنية الوظيفية للجهاز العصبي
5	1-1- الجهاز العصبي المركزي
5	1-1-1- التنظيم البنيوي للدماغ
7	1-1-2- الحاجز الدموي الدماغي (BBB) THE BLOOD-BRAIN BARRIER
8	1-1-3- التنظيم البنيوي للنخاع الشوكي
8	1-1-4- البنية الوظيفية للسحايا
8	1-2- الجهاز العصبي المحيطي
8	ثانياً: البنية الوظيفية لخلايا الجهاز العصبي
9	1- الخلايا العصبية
12	2- الخلايا الدبقية GLIAL CELLS
13	1-2- الخلايا الدبقية النجمية ASTROCYTES
14	2-2- الخلايا الدبقية قليلة التعصن OLIGODENDROCYTES
15	3-2- الخلايا الدبقية الصغيرة MICROGLIAL
17	4-2- خلايا البطانة العصبية EPENDYMAL CELL
19	5-2- الخلايا الدبقية الشعاعية RADIAL GLIAL
19	6-2- خلايا شوان SCHWANN CELLS
19	7-2- الخلايا الساتلية SATELLITE CELLS
20	ثالثاً: النواقل العصبية
21	1- الدوبامين DOPAMINE
22	2- (5-HT) SEROTONINE
22	3- NORADRENALINE
22	4- ACETYLCHOLINE
22	5- GABA(GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID)
22	6- GLUTAMATE
22	رابعاً: دور الخلايا الدبقية في الأمراض التنكسية العصبية
	الفصل الثاني: الإجهاد التأكسدي
27	الإجهاد التأكسدي
28	أولاً: الإجهاد التأكسدي
28	1- تعريف الإجهاد التأكسدي
29	2- الجذور الحرة
29	1-2- تعريفها

29	2-2 أنواع الجذور الحرة.....
30	2-3 أنواع الجذور الحرة النشطة (ROS)
30	3- آليات إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية الرئيسية
31	3-1 أنيون أكسيد الفائق (-O ₂ •)
31	3-2 بيروكسيد الهيدروجين (H ₂ O ₂)
32	3-3 الهيدروكسيل الجذري (HO •)
32	3-4 الأكسجين الأحادي (1O ₂)
32	3-5 أكسيد النيتريك (NO)
33	4- مصادر الجذور الحرة
34	4-1 المصادر الداخلية
34	4-1-1 الميتوكوندريا
35	4-1-2 PEROXYSOMES
35	4-1-3 الشبكة الإندوبلازمية
35	4-1-4 الأكسدة التلقائية للجزيئات الصغيرة
35	4-1-5 انزيم XANTHINE OXYDASE
36	4-1-6 انزيم NADPH OXYDASE
36	4-2 المصادر الخارجية
36	5- الأدوار الفسيولوجية للجذور الحرة
37	6- تأثير ونتائج الجذور الحرة على الجزيئات البيولوجية:
37	6-1 أكسدة الحمض النووي
38	6-2 أكسدة الدهون
39	6-3 أكسدة البروتينات
40	6-4 أكسدة السكريات
40	ثانيا: مضادات الأكسدة.....
40	1- تعريفها
41	2- مصادر مضادات الأكسدة.....
41	3- نظام مضادات الأكسدة.....
41	3-1 نظام مضادات الأكسدة الذاتية الإنزيمية.....
42	-ديسموتاز الأكسيد الفائق (SOD) LA SUPEROXYDE DISMUTASE
42	-CATALASE (CAT)
43	-جلوتاثيون بيروكسيداز (GSH-PX) GLUTHATION PEROXIDASE.....
43	3-2 نظام مضادات الأكسدة الغير إنزيمية
43	3-2-1 مضادات الأكسدة غير الإنزيمية الذاتية.....
44	الجلوتاثيون (GSH) GLUTATHION
44	البيليروبين (LA BILIRUBINE)
44	-LE COENZYME Q10.....

44 L'ACIDE URIQUE حمض اليوريك
45 2-2-3-3- مضادات الأكسدة غير الإنزيمية الخارجية:
45 LA VITAMINE (C) الفيتامين
46 LA VITAMINE (E) الفيتامين
46 LES CAROTENOIDES-
47 LES FLAVONOIDES-
48 2-2-3-3- مضادات الأكسدة غير الإنزيمية الخارجية
48 LES OLIGOELEMENTS-
48 LE SELENIUM(SE) السيلينيوم
49 LE ZINC (ZN) الزنك
49 LE CUIVRE (CU) النحاس
49 LE MANGANESE (MN) المنغنيز
49 4-ألية عمل مضادات الأكسدة
50 - نظام الدفاع الأولي
50 -نظام الدفاع الثانوي
51 - الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض

الفصل الثالث الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض التنكسية العصبية

58 الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض التنكسية العصبية
59 مقدمة
60 أولاً: الإضطرابات العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي
62 ثانياً: الآليات البيوكيميائية للأمراض العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي
62 ALZHEIMER DISEASE مرض الزهايمر
62 ALZHEIMER تاريخ
63 2-1- الآليات البيوكيميائية لمرض ALZHEIMER
66 3-1- علاقة الإجهاد التأكسدي بمرض ALZHEIMER
68 2- مرض باركينسون (PD) PARKINSON
68 1-2- تاريخ مرض باركينسون
69 2-2- الإجهاد التأكسدي ومرض (PD) PARKINSON
73 ثالثاً: إستعمال مضادات الأكسدة الطبيعية(الخارجية) كعلاج للأمراض التنكسية العصبية
74 - آلية عمل مضادات الأكسدة الطبيعية في الأمراض التنكسية العصبية

الفصل الرابع تأثيرات CANNABIS على الجهاز العصبي

84 مقدمة
86 1-تاريخ القنب
86 2- تصنيف نبات القنب
88 3- مشتقات CANNABIS

88 Δ-9-TETRAHYDROCANNABINOL (THC) -1-3
89 CANNABINOL CBN الكانابينول -2-3
90 CANABIDIOL CBD جزئية -3-3
91CANNABIGEROL CBG جزئية -4-3
91 ENDOCANNABINOID نظام -4
93 مستقبلات القنب -5
93 مستقبلات CB ₁ -5
94 آلية عمل CB ₁ -5
96 مستقبلات CB ₂ -5
97 آلية عمل CB ₂ -5
97 مستقبلات ENDOCANNABINOIDE الجديدة -5
98 CANNABIS SATIVA جزئيات البيوكيميائية لبعض جزئيات -6
98 THC جزئية -1-6
98 (PHARMACOCINETIQUE) THC الحركية الدوائية لجزئية -1-1-6
99 ABSORPTION الإمتصاص -1-1-6
99 DISTRIBUTION التوزيع -1-1-6
99 METABOLISATION الأيض -1-1-6
99 ELIMINATION الإطراح -1-1-6
100 THC آلية عمل -2-1-6
101 THC سمية -3-1-6
102 THC والإجهاد التأكسدي للدماغ -4-1-6
102 دراسات بشرية -4-1-6
103 جزئية THC والتمثيل الغذائي على مستوى الدماغ -4-1-6
103 جزئية THC والتهاب الدماغ -6-1-6
105 تأثير THC على الوظيفة المشبكية -5-1-6
105 تثبيط إطلاق الناقل العصبي -5-1-6
105 جزئية CBD -2-6
105 (CBD) CANABIDIOLE5 البنية الجزئية لا -1-2-6
106 CBD النشاط البيولوجي لا -3-2-6
107 التأثيرات المضادة للأكسدة والالتهاب لا CANNABIS مع التركيز على CBD: -3-2-6
108 الآليات المضادة للتأكسد لعمل جزئية CBD -3-2-6
108 تنظيم مضادات الأكسدة لجزئية CBD -3-2-6
109 قدرة CBD على كسح الجنور الحرة -3-2-6
110 توازن الأكسدة والإختزال -3-2-6
110 التأثير الغير مباشر لمضادات الأكسدة على XO و NOX -3-2-6
111 التأثيرات المحرصة للأكسدة لجزئية CBD -3-2-6

112	PHARMACOCINETIQUE	الحركية الدوائية لـ CBD
112	ABSORPTION	- الإمتصاص
112	DISTRIBUTION	-التوزيع
112	METABOLISME	- التمثيل الغذائي
112	ELIMINATION	- الإطراح
113	3-6	- الآليات البيوكيميائية لـ CBD في بعض الإضطرابات العصبية
113	L'ALZHEIMER	1-3-6-مرض الزهايمر
113		- آلية عمل CBD في مرض الزهايمر
114	LA MIGRAINE	2-3-6-الصداع النصفي
115		- آلية عمل CBD في الصداع النصفي
116	LE CANCER	3-3-6-السرطان
116		- آلية عمل CBD في مرض السرطان
118	4-3-6	-الإكتئاب
118		- آلية عمل CBD في الإكتئاب
118		عمل CBD المضاد للإلتهابات
119	SEROTONINE	تأثير CBD على الـ
120	5-3-6	الألم
120		- آلية عمل CBD المضادة للألم
120		- عمل المسكن
121		-عمل CBD كمضاد للإلتهاب
121		-تقليل CBD من تناول المواد الأفيونية ومتلازمة الإنسحاب
121	LA SCHIZOPHRÉNIE	6-3-6-إنفصام الشخصية
122		- آلية عمل CBD في مرض إنفصام الشخصية
123	LA SCLÉROSE EN PLAQUES	7-3-6-التصلب المتعدد
124		- آلية عمل CBD في مرض التصلب المتعدد
124		-عمل CBD كمضاد للإلتهابات
125		-عمل CBD على الغلوتامات
125		- آلام الأعصاب والسمية المثارة
126		- CBD المضاد للتشنج
126	PI3K/AKT/MTOR	- CBD و مسار
127	LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE(ALS)	8-3-6-التصلب الجانبي الضموري
128		- آلية عمل CBD في التصلب الجانبي الضموري
128	LES TROUBLES ÉPILEPTIQUES	9-3-6- إضطرابات الصرع
129		- آلية عمل CBD في مرض الصرع
129	TRPV1	- تعديل نشاط مستقبلات
129	GPR5	-تعديل نشاط مستقبلات

129-زيادة مستوى الأدينوزين خارج الخلية
130- مضاد الاختلاج
130- حماية الأعصاب
130- مضاد للإلتهابات
130PARKINSON-10-3-6-مرض باركينسون
131-آلية عمل CBD في مرض باركينسون
147الخاتمة

الملخص

يعد الجهاز العصبي من أكثر الأجهزة تعقيدا في جسم الإنسان حيث يحتوي على أعدادا هائلة من المسارات التي تمكننا من القيام بمختلف الأعمال التي نؤديها. يتكون الجهاز العصبي من مليارات الخلايا التي نعتمد عليها في كل ثانية من اليوم للقيام بالوظائف على الوجه الصحيح ، ومن هذه الخلايا خلايا عصبية ودبقية حيث ترتبط هذه الخلايا ببعضها البعض ارتباطا وثيقا و عليه فأى خطأ في الاتصال بين هذه الخلايا قد يؤثر على باقي أنشطة الجهاز العصبي، وبالرغم من أن هناك الكثير من الأمراض التي تصيب الجهاز العصبي إلا أن أكثر هذه الأمراض تعقيدا هي الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض Alzheimer و مرض Parkinson ومرض التصلب المتعدد (MS) وغيرها من الأمراض العصبية ، تعد الأمراض التنكسية العصبية مثلا واضحا على الآثار المدمرة للخطأ في عمليات التواصل بين خلايا الجهاز العصبي، إضافة إلى ذلك تؤثر هذه الأمراض على حركة الفرد وحديثه وذاكرته وكذلك مستوى ذكائه. يعرف الإجهاد التأكسدي على أنه خلل في التوازن بين الجذور الحرة و الأنظمة المضادة للأكسدة ، وهناك أدلة كثيرة تشير الى أن الأمراض التنكسية العصبية تترافق مع الإجهاد التأكسدي، وذلك لأن هذه الأمراض تتميز بأضرار تأكسدية واسعة النطاق للدهون والبروتينات و الحمض النووي، تساهم سمية أنواع الأكسجين التفاعلية في اختلال تكوين البروتينات ، وتنشيط الخلايا الدبقية، والخلل الوظيفي في الميتوكوندريا وما يليه من موت الخلايا العصبية، وبالتالي فإن الإجهاد التأكسدي له تأثير كبير في تفاقم الأمراض التنكسية العصبية.

تعتبر ظاهرة تعاطي المخدرات من الظواهر القديمة في تاريخ الإنسان ، وارتبطت عند من يتعاطاها بالشعور بالسعادة والمتعة، وتعرف بأنها من المواد التي تسبب تسمما في الجهاز العصبي وتشمل نبات القنب ومشتقاته ؛حيث جذبت النباتات المعزولة من القنب ساتيفا *cannabis sativa* المعروفة على نطاق واسع باسم الماريجوانا *marijuana* اهتماما كبير كعلاج في بعض الأمراض العصبية، ومن أشهر مشتقات *cannabis sativa* هي (THC) Δ^9 -tetrahydrocannabinol الذي يملك تأثير نفساني و *canabidiol*(CBD) الذي يملك تأثير غير نفساني و ظهر مؤخرا كنموذج أولي محتمل لتطوير الأدوية الوقائية للأعصاب نظرا لخصائصه المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات وسلوكه الدوائي الجيد التحمل، و كما له تأثيرات وقائية ضد الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض Alzheimer ومرض Parkinson، إضافة إلى ذلك يملك *canabidiol* تأثيرات مضادة للأكسدة من خلال طرق مباشرة أو غير مباشرة.

الكلمات المفتاحية

الجهاز العصبي، الخلايا العصبية، الخلايا الدبقية، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، الجذور الحرة، الأمراض التنكسية العصبية، القنب، CBD ، THC , *cannabis sativa* .

Résumé

Le système nerveux est l'un des systèmes les plus complexes du corps humain, car il contient un grand nombre de voies qui nous permettent d'effectuer la différente action que nous effectuons. Le système nerveux est constitué de milliards de cellules sur lesquelles seconde de jour pour effectuer correctement diverses fonction, et parmi ces cellulesse trouvent les neurones et la glie, ou ces cellules sont étroitement liées les unes aux autres, et donc tout erreur de communication entre ces cellules peut affecter le reste des activités du système nerveux, et bien que il existe de nombreuses maladie qui affectent le système nerveux, les plus complexes de ces maladie sont les maladies neurodégénérative telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et d'autre maladies neurologiquees. En outre, ces maladies affectent le mouvement de l'individu, ainsi que son niveau d'intelligence. Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre enter les radicaux libers et le système antioxydant, il existe de nombreuses preuves suggérant que les maladies neurodégénérative sont associées au stress oxydatif. En effet, ces maladies se caractérisent par des dommages toxiques importants aux lipides, aux protéines et l'ADN. La toxicité interactivité dans la formation de la protéine, la dégénérescence cellulaire, dysfonctionnement mitochondrial et la mort subséquente des neurones par conséquent, le stress oxydatif a un impact significatif sur l'exacerbation des maladies neurodégénérative.

Le phénomène de l'abus de doges est l'un des phénomènes anciens de l'histoire de l'humanité, et il associé à un sentiment de bonheur et de satisfaction pour ceux qui en abusent. Il est connu une substance qui provoque un empoisonnement du système nerveux et comprend le plant de cannabis et ses dérivés. Les jardins de plantes isolées du cannabis sativa, largement connu sous le nome de marijuana, ont fait l'objet d'une grande attention. En tant que médicament dans certaines maladies neurologiques et parmi les dérivés les plus célèbres du cannabis sativa se trouve le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) qui a un effet psycho actif et le cannabidiol (CBD) qui a un effet non-psycho actif. Le médicament est bien toléré et a des effets protecteurs contre les maladies neurodégénérative telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. De plus, le cannabidiol a des effets antioxydants par voie directs ou indirects.

Mots clés

Système nerveux, stress oxydatif, les antioxydants, le radical liber, neurodégénérative, Cannabis, THC, CBD , cannabis sativa.

Abstract

The nervous system is one of the most complex systems in the human body, as it contains huge numbers of pathways that enables to perform the various actions that we perform. The nervous system is made up of billions of cells that we depend on every second to function properly, among these cells are neuronal and glial cells, these cells are closely linked to each other, and therefore any error in communication between these cells may affect the rest of the activities of the nervous system. Although there are many diseases that affect the nervous system, the most complex of these diseases are neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease, Parkinson disease, multiple sclerosis and other neurological diseases. Neurodegenerative diseases are a clear example of the devastating effects of error in the communication processes between cells nervous system, in addition , these diseases affect the movement, speech and memory, as well as the level of his intelligence. Oxidative stress is defined as an imbalance and antioxidant system, there is ample evidence indicating that neurodegenerative diseases are associated with oxidative stress, because these diseases are characterized by extensive oxidative damage to lipids, proteins and DNA, toxicity of ROS contributes to the disruption of protein supply, activation of glial cells, mitochondrial dysfunction and subsequent neuronal death, thus oxidative stress has a major influence in the exacerbation of neurodegenerative diseases.

The phenomenon of drug abuse is one of the ancient phenomena in human history, and it is associated with a feeling of happiness and pleasure for those who betake, it is known as a substance that causes poisoning in the nervous system, and includes the cannabis plant and its derivatives, plant isolated from cannabis sativa, widely known as marijuana have attacted great attention as a treatment for some neurological diseases, the most well-known cannabis sativa derivatives are Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) , which has a psychoactive effect, and cannabidiol (CBD), with has a non-psychoactive effect, and has recently emerged as a potential prototype for the development of neuroprotective drug due to its antioxidant and anti-inflammatory properties and its well-tolerated pharmacological behavoir,it also has protective effects against neurodegenerative diseases such Alzheimer disease and Parkinson disease, in addition cannabidiol has antioxidant effects through direct or indirect methods.

Key words

Nervous system, Neuronal, glial cells, oxidative stress, antioxidants, neurodegenerative, cannabis, THC, CBD , cannabis sativa.

مقدمة

المقدمة

ظاهرة التتس العصبي هي مصطلح يصف عملية موت العصبونات في كل من الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي. فبالتالي عندما يتأثر الجهاز العصبي المركزي تكون هذه الظاهرة هي المسؤولة عن ظهور العديد من الأمراض العصبية مثل مرض Alzheimer ومرض Parkinson وإضطرابات Huntington والتصلب الجانبي الضموري Amyotrophic Lateral Sclerosis وكذلك بعض الحالات الباتولوجية الأقل تكرارا. هناك العديد من العناصر الشائعة الفيزيوباتولوجية تكون مشتركة في الأمراض التنكسية العصبية Neurodégénérative D والصفة الشائعة المشتركة هي الاجهاد التأكسدي (Oxidatif Stress(OS) وكذا الإستجابات الإلتهابية . وللأسف الشديد في هذه الحالات عملية التداوي تكون صعبة ، فيرجع السبب في ذلك الى تقدم هذه الأمراض وكذا العوز والنقصان المتزامن للتداوي الفعال (الأدوية الفعالة) كما أن العلاج يمكن أن يكون هدفه معترض بتطور التتس العصبي . الشرط الجماعي لمرض التتس العصبي يشير الى الظروف التي لا تعد ولا تحصى والتي تؤثر على عصبونات الدماغ ، وعادة أمراض التتس العصبي التي لا رجعة فيها تكون مستدرجة ومتبوعة بفقدان الوظيفة . عادة الأعراض الفيسيولوجية للظروف الخاصة بمرض التتس العصبي تتمثل في ازالة الماييلين و فقدان في الزوائد الشجرية وكذا موت العصبون، فعندما يتدهور التركيب العصبوني يتبع ذلك فقدان التدريجي والمتقدم للمهارات المعرفية (dementia) أو المهارات الحركية (ataxia) والتي يمكن أن تؤدي الى الضعف العقلي والفقان الوظيفي وكذلك الوهن . كذلك تعتبر أمراض التتس العصبي منتشرة بشكل كبير عند كبار السن ، كما يمكن لها أن تظهر عند المرضى في جميع الأعمار، الفيزيولوجية التشخيصية الكامنة تكون شائعة في جميع أنواع الأمراض التنكسية حيث تتضمن جميعها الالتهاب العصبي Neuroinflammation و الإجهاد التأكسدي OS. إن التحدي الرئيسي للطب الحديث يؤدي الى وجود العديد من الطرق لتدبير على النحو الفعال الأمراض التنكسية العصبية عند المرضى الذين يعيشون لفترة طويلة ويمكن متعددي الأمراض (Rekatsinam et al., Multimorbid 2020)، إن إضطراب استعمال المادة Substance Use Disorder(SUD) هي تجمع ذهني وعلامات مرضية سلوكية وفيزيولوجية تظهر من خلال الاستعمال المستمر للمادة المستعملة بصرف النظر عن المشاكل المعنوية المتجمعة والناجمة عنها، العديد من الأدوية ممكن أن تتضمن تطور اضطراب استعمال المادة (SUD) مثل الكحول Alcohol و القنب Cannabis والمهلوسات Hallucinogènes والمستنشقات Inhalants والمهدئات Sédatives و مضادات القلق Anxiolytics و المنومات Hypnotics والمنشطات Stimulants و الجذيرة بالذكر أن استعمال الكحول يؤدي سنويا الى موت 2,8 مليون فرد في جميع أنحاء العالم بينما يبلغ عدد الموتى 450,000 فرد بسبب تعاطي العقاقير غير الشرعية وبما أن الانتكاسات المزمنة تميز اضطراب استعمال المادة (SUD) فإن حياة المرضى تتضمن محاولات و تجارب للعلاج، وكذلك إحتمال الصحة السلوكية والإجهاد للعديد من السنين وكذا التجارب السلبية. كما أن المشاكل ذات العلاقة باستعمال العديد من المواد و كذلك الحالات العصبية النفسية تعتبر واسعة الانتشار. وعند الأفراد المصابون بإضطراب استعمال المواد (SUD) فإن تجمع العوامل النفسية الاجتماعية و الخصائص الفارماكولوجية للعقاقير يمكن لها أن تؤثر على قدرات الدماغ و كذلك تؤدي الى سمية الجهاز العصبي والضرر الخلوي .

يعتبر كل من إجهاد الهرمونات والإلتهاب و كذلك الأكدسة هي الميكانيزمات الفيسيولوجية الرئيسية كلها تتضمن في عملية تحريض إضطراب إستعمال المواد SUD لسمية العديد من الأنظمة. الأنواع الاكسيجينية النشطة Reactive Oxygen

Species(ROS) و الأنواع النيتروجينية النشطة Reactive Nitrogen Species(RNS)تعتبر غير مستقرة وهي جزيئات نشطة جدا وتتكون أثناء ميتابوليزم الأوكسجين ، حيث تلعب دورا فعالا في التفاعلات الإنزيمية و كذلك النقل الإلكتروني الميتوكوندري ونقل الاشارة وتحويلها وتنشيط عوامل الإستتساخ النووي والتعبير الجيني وكذلك العمل المضاد للميكروبات لكل من كريات الدم البيضاء المتعادلة Neutrophils و البالعات Macrophage، بينما إختزال العوامل البيئية داخل الخلايا تكون مصانة بواسطة الانزيمات المضادة للأكسدة حيث تعمل على تنظيم وحماية الجذور الحرة التي تتوسط الضرر، إختزال العوامل البيئية معززة بواسطة فعل أي عمل للإنزيمات المضادة للتأكسد وكذلك المواد مثل Superoxide Dismutase(SOD) و Catalase(CAT) و Glutathion Peroxidase (GSH-Px) وغيرها. التغيرات التي تطرأ على حالة الأكسدة و الإرجاع وكذا إستنزاف مضادات الأكسدة الناجمة عن التعرض لأنواع الجذور الأوكسجينية الحرة ROS وكذا أنواع الجذور النيتروجينية RNS تقود وتعرض الإجهاد التأكسدي(OS) والضرر التأكسديOxidative Injury، ويعتبر إستعمال كل من القنب cannabis والكحول Alcohol الافيون Opiates و التبغ Tabacco ممكن أن تكون سببا في الإجهاد التأكسدي و بالتالي تؤدي الى إضطراب إستعمال المواد SUD التي تضر على سمية كل من الدماغ والجهاز العصبي، بالإضافة إلى ذلك فان إرتفاع نسبة المواد المعلمة المؤكسدة مقارنة بمضادات التأكسد عند مرض SUD في مختلف الأطوار العلاجية ممكن أن تؤدي وتقود الى فقدان أو خلل وظيفي للخلايا و كذلك موتها من خلال أو بسبب أكسدة الحمض النووي (DNA) و proteins و Phospholipids ويتبع ذلك الأدلة الإكلينيكية الهامة والتمثلة في الأمراض المبكرة و كذا معدل الوفيات (Viola et al., 2023)

نظرا لما يسببه cannabis في العالم عامة والجزائر خاصة، بإعتبار cannabis مادة محظورة وغير مشروعة على مستواها نسلط الضوء في هذه الرسالة على أمراض تنكس الجهاز العصبي التي يكون فيها في أغلب الأحيان الإجهاد التأكسدي هو السبب الرئيسي ، بالإضافة لمضادات الأكسدة ذات الدور الوقائي ، كما ركزنا على جزيئات cannabis بما فيها سمية THC الجزيئة الأكثر شهرة في نبات cannabis التي تمتلك خاصية المؤثرات النفسية وجزيئة CBD التي أثبتت إستخداماتها العلاجية والوقائية ، من أبرزها نذكر ال CBD المضاد للأكسدة هذه الوظيفة التي تفتح له الأفاق في مجال الأدوية على وجه الخصوص في الأمراض التنكسية العصبية.

الفصل الأول

البنية التركيبية والوظيفية

للجهاز العصبي

أولاً: الجهاز العصبي

1- البنية الوظيفية للجهاز العصبي

يعد الجهاز العصبي Nervous System (NS) مركز التنظيم والإتصال للكائن الحي (Marieb, 2008) ، ويقسم الجهاز العصبي الى قسمين رئيسيين، الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System (CNS) والجهاز العصبي المحيطي Peripheral Nervous System (PNS). (Solomon & Davis. 1981)

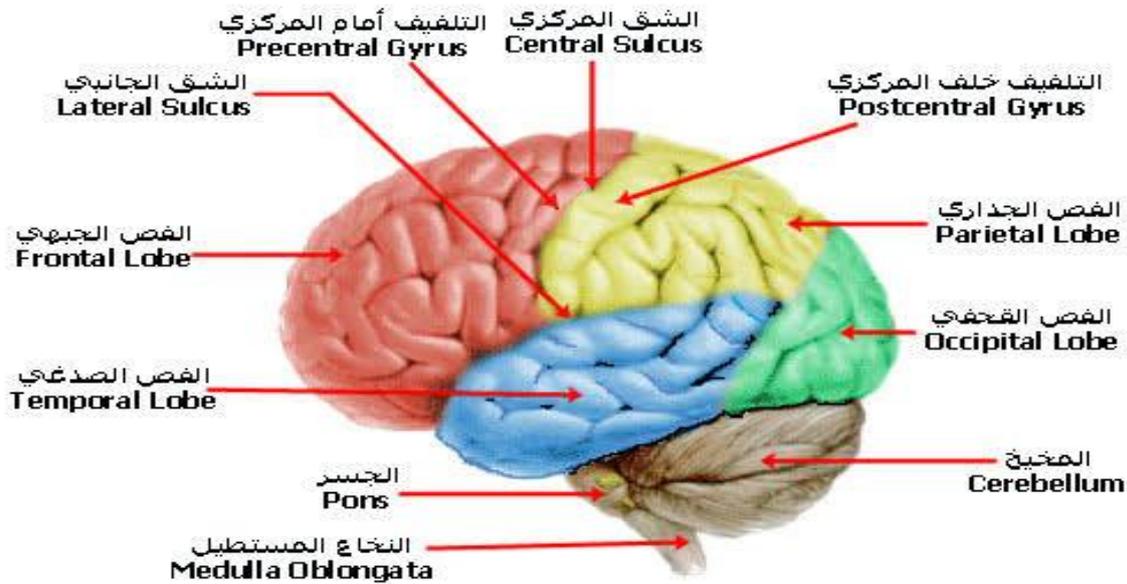
يمثل CNS جزء من الجهاز العصبي حيث يتكون من الدماغ والحبل الشوكي (Marieb, 2008) . أما بالنسبة للجهاز العصبي المحيطي PNS فهو يشمل الأعصاب القحفية والشوكية وكذلك العقد (Valla & Maggy, 2005).

1-1- الجهاز العصبي المركزي

1-1-1- التنظيم البنيوي للدماغ

يمثل الدماغ جزء من الجهاز العصبي المركزي ويكون مدرج في صندوق الجمجمة ويتكون من المخ والمخيخ وجذع الدماغ (Marieb, 2008). وهو عبارة عن كتلة نسيجية ناعمة ومتجعدة تزن حوالي 1,4 Kg

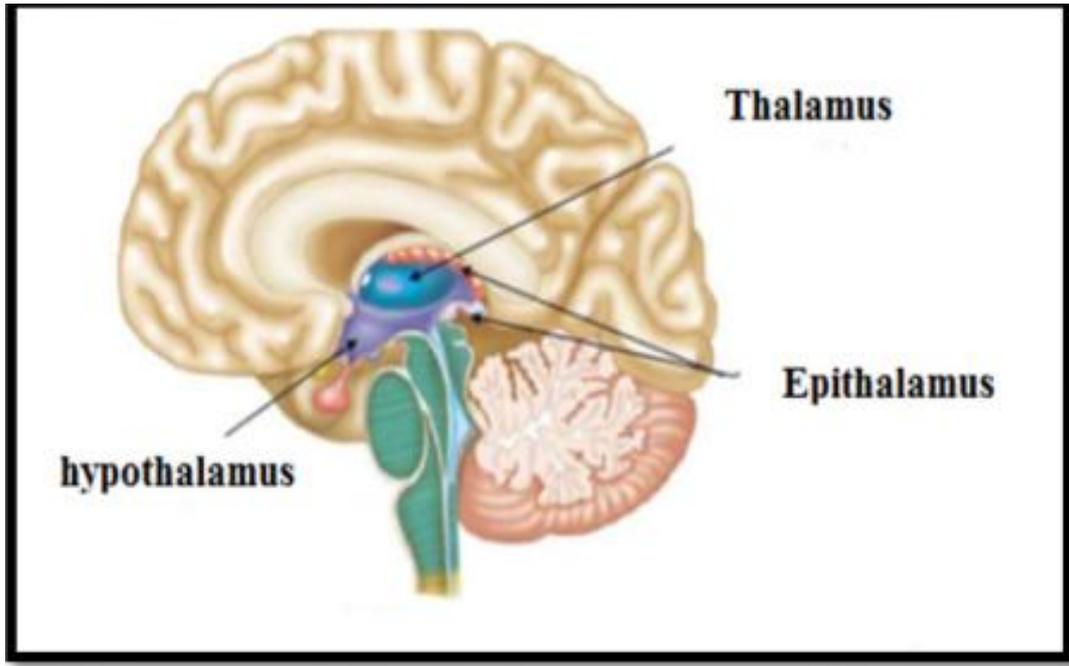
(Somolon & Davis. 1981)، 80 % من مكوناته عبارة عن ماء مما يمنحه مظهراً هلامياً (Sachneider, 2008). وينقسم الدماغ الى هيكليين مختلفين هما télencéphale الذي يعد أبرز جزء من دماغ الإنسان حيث يحتوي على أكثر من 15 مليار خلية عصبية و 50 مليار خلية دبقية ، ويتحكم هذا الجزء في مختلف الأنشطة والمهارات الحركية ويفسر الأحاسيس (Solomon & Davis. 1981). يحاط télencéphale بطبقة رقيقة من المادة الرمادية يضم 70% من الخلايا العصبية في الدماغ (Menche, 2006). تسمح الشقوق الموجودة على مستوى الدماغ (القشرة الدماغية) بتقسيمه طولياً الى نصفين ، نصف أيمن ونصف أيسر وكل نصف ينقسم إلى أربعة فصوص كبيرة (الشكل 1) ، منها الفص الجبهي frontal lobe الذي يقع في النصف الأمامي من الكرة المخية ويضم المراكز المسؤولة عن التحكم في العضلات والذاكرة والفكر والتفكير أي لكل ما يخص الشخصية. إضافة إلى الفص الجداري pariétal lobe الذي يقع في الجزء الأوسط من الدماغ ويتلقى معلومات حول اللمس والإدراك المكاني، أما بالنسبة للفص القذالي occipital lobe الذي يقع في الجزء الخلفي من نصفي كرتي المخ بالقرب من العظم القذالي للجمجمة، ويضم المراكز المسؤولة عن الرؤية، وأخيراً الفص الصدغي temporal lobe الذي يقع على الجانب بالقرب من الصدغ ويضم المراكز المسؤولة عن بعض الحواس مثل السمع و الذوق و الذاكرة، بالإضافة الى المخيخ الذي يعمل على الحفاظ على توازن الجسم (Jurg Hablutzel, 2009) .



الشكل 1: يوضح فصوص الدماغ (محمود مرسى، 2019)

أما بالنسبة للهيكل الثاني لدماغ diencéphale (الشكل 2) فهو يتكون من هياكل المهاد thalamus (تعني غرفة نوم باليونانية) له شكل بيضوي يتكون بشكل أساسي من المادة الرمادية ، يتصرف كعامل تصفية حيث يسمح بمرور الجزيئات الضرورية فقط (Menche, 2006 ; Maierb, 2008) .

كما يضم diencéphale الوطاء hypothalamus الذي يمثل الجزء السفلي من diencéphale يشكل إتصالاً بين الجهاز العصبي والنظام الهرموني (Menche, 2006) بالإضافة أنه يمثل مركز الشهية والعطش والألم والسرور، وأخيراً épithalames الذي يقع في الجزء الظهري من diencéphale ويعتبر عنصر ضروري لإنتاج السائل النخاعي الشوكي (Marien, 2008).



الشكل 2: الهيكل الداخلي ل diencephale

. (Simon, 2009)

1-1-2 الحاجز الدموي الدماغي (BBB) The Blood-Brain Barrier

على عكس الأنسجة الأخرى في الجسم، يحتاج النسيج العصبي للدماغ وسط داخلي ثابت للعمل بشكل جيد والحفاظ على التوازن، وكل ذلك يتم في وجود نظام بيولوجي معقد، الحاجز الدموي الدماغي (BBB) حاجز يفصل بين الدم، وسائل خارج الخلوي الخاص بالدماغ غائب في منطقة ماتحت المهاد و الضفيرة المشيمية (choroïde plexus) وغير مكتمل عند الأطفال حديثي الولادة (Marieb, 2008). الخلايا البطانية التي تشكل الطبقة الأولى من BBB ولا تحتوي على نفس الخصائص تلك الموجودة في باقي الجسم فهي لا تملك Windows، و تكون مرتبطة ببعضها البعض بواسطة تقاطعات ضيقة مانعة لتسرب الماء (Bailey et al., 2006). يعمل BBB على حماية عمل الدماغ والحبل الشوكي و جذور الأعصاب داخل الجافية (Lo, 2001). إن مرور المواد المذابة من الدم إلى برانشيم العصبي ليس مستبعد ولكن يتم التحكم فيه بحيث أن تلك المواد الصغيرة المذابة في الدهون تمر بسهولة عبر الحاجز وهناك مواد معينة مثل الأنسولين تخضع للإنتقام بواسطة مستقبلات (Ballabh et al., 2004).

يعتبر BBB أكثر عرضة للإختراق (يصبح نفوذ) بشكل غير طبيعي في ظروف: مختلفة مثل الحالات الإلتهابية أو التعرض للإشعاع أو وجود ورم في المخ. هذه النفاذية الغير الطبيعية هي أصل تغلغل المواد السامة الى الدماغ (ISPED, 2006). أظهرت دراسات أن نفاذية BBB في الأورام الدبقية تزيد من 10 إلى 30 مرة مقارنة بالدماغ السليم (Rousseau, 2007).

1-1-3- التنظيم البنيوي للنخاع الشوكي

يتواجد النخاع الشوكي على مستوى القناة الشوكية حيث يبدأ من النخاع المستطيل ويمتد نحو الأسفل طوله 43سم، يسكن النخاع الشوكي تجويف محمي من كافة الأطراف بالفقرات العظمية حيث سبعة منها توجد على مستوى الرقبة وإثنا عشر من العظام على مستوى طول الظهر و خمسة بكل من منطقة العجز والقطن ، كما تشكل بعض الفقرات العصب أو العجز النهائي وينتهي على شكل ذنب الفرس ، و يوجد بين الفقرات قرص غضروفي وهو المسؤول عن الحركة ، بالإضافة الى المادة الرمادية التي تأخذ شكل حرف H ، يسمى الذراع الأمامي لنخاع الشوكي بالقرن الأمامي الذي ينشأ منه الجذر الحركي للأعصاب الحركية الإرادية ، أما بالنسبة للقرن الخلفي تعبئه الأعصاب الحسية الواردة من مختلف الأعضاء الى القناة المركزية وسط المادة الرمادية ، إضافة الى ذلك يعمل النخاع الشوكي على نقل المعلومات الحسية الى الدماغ و ذلك من خلال تبادل أوامر الدماغ مع العصبونات الحركية، بالإضافة الى ذلك تتواجد المحاور العصبية على مستوى المادة الرمادية أما بالنسبة للمادة البيضاء فهي تحوي الأجسام الخلوية للخلايا العصبية (Richard & orsal, 2001) .

1-1-4- البنية الوظيفية للسحايا

تشكل السحايا ثلاث طبقات تحيط بالدماغ و النخاع الشوكي وبالتالي فوظيفتها هي الحماية والتغذية ومن بين هذه الطبقات ما تسمى بالأم الحنونة وهي عبارة عن غشاء رقيق جدا يغلف المخ مباشرة ويتخلل جميع تجاعيده وعن طريقه تنتزع الأوعية الدموية ، بالإضافة الى الأم الجافية وهي عبارة عن غشاء ليفي سميك يبطن السطح الداخلي لعظام الجمجمة ويطلق عليها إسم الأغشية السحائية ، وأخيرا طبقة الجمجمة العنكبوتية وهي الطبقة التي تبطن الأم الجافية (تليها من الداخل) وهي عبارة عن غشاء رقيق يفصل بين طبقة الأم الجافية وطبقة الأم الحنونة وتتمثل وظيفتها الرئيسية في حماية المخ من أثار الصدمات (بقيون, 2013).

1-2- الجهاز العصبي المحيطي

يرتبط الجهاز العصبي المحيطي بالجهاز العصبي المركزي و يتكون من العقد والأعصاب المحيطية (الطرفية) الواردة من الدماغ والحبل الشوكي إلى جميع نقاط الجسم مما يضمن نقل المعلومات الحسية للجهاز العصبي مثل حساسية الجلد و الرؤية والسمع والذوق وكذلك الشم ، بالإضافة إلى نقل الإشارات من الجهاز العصبي المركزي الى المؤثرات الطرفية مثل العضلات لأداء الحركات الإرادية (Poirier, 2020).

ثانيا: البنية الوظيفية لخلايا الجهاز العصبي

تم التعرف على أن الخلايا هي الوحدات الأساسية للكائنات الحية منذ بداية القرن التاسع عشر، ولم يكن حتى القرن العشرين متقدما بالفعل حتى تم التأكيد بأن الجهاز العصبي مثل الأعضاء الأخرى ، حيث يتكون من نفس الوحدات الأساسية ، والسبب في ذلك هو أن الجيل الأول من علماء علم الأحياء العصبية في القرن التاسع عشر لم يكن لديهم المجاهر ولا تقنيات التلوين ذات الدقة الكافية لتسليط الضوء على هذه الوحدات، وقد تبين أن خلايا الجهاز العصبي تتميز بأشكالها المعقدة وتفرعات واسعة لذلك يصعب تمييزها عن بعضها البعض، كما أدت الدراسات النسيجية التي أجريت في القرن التاسع عشر

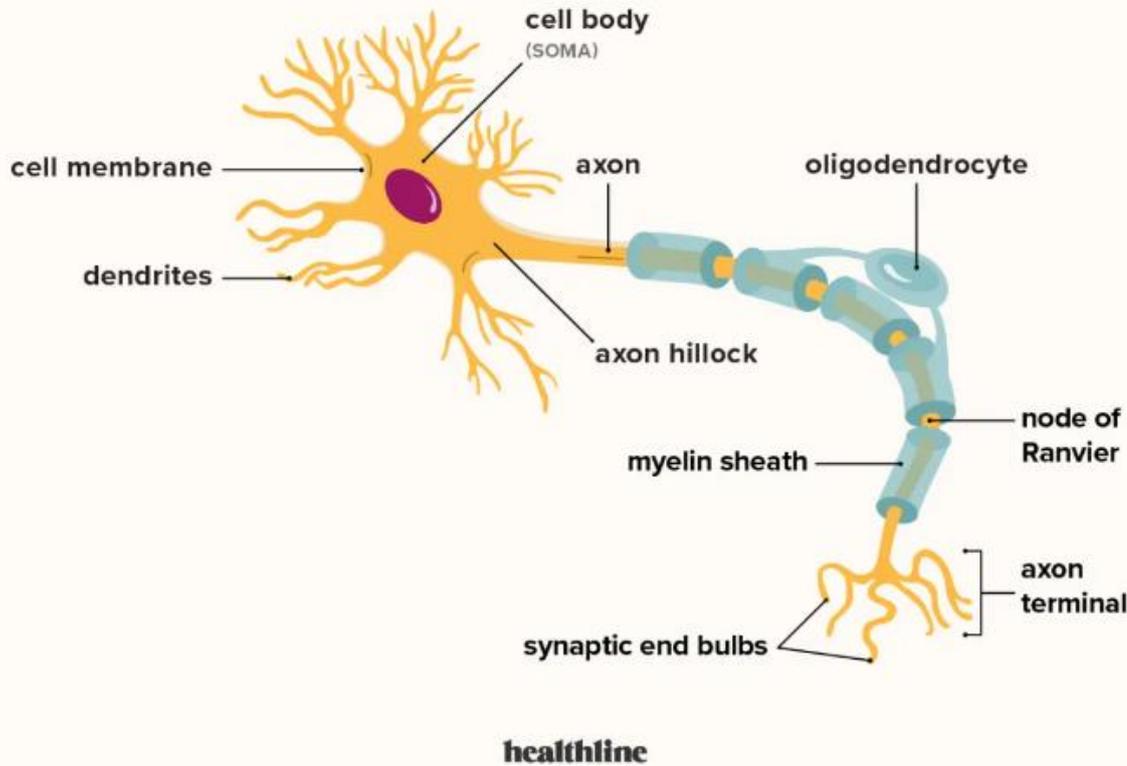
إلى إدراك أن خلايا الجهاز العصبي يمكن تصنيفها إلى فئتين أساسيتين الخلايا العصبية أو العصبونات والخلايا الدبقية، حيث تختص الخلايا العصبية في نقل الإشارات الكهربائية على مسافات طويلة على عكس الخلايا الدبقية حيث لا يمكنها نقل الإشارات الكهربائية لكنها تؤدي وظائف أساسية في الجهاز العصبي الناضج كما تعمل على إصلاح الأضرار التي تلحق بالجهاز العصبي وتساعد كذلك على تجديد الخلايا العصبية التالفة. تحتوي الخلايا العصبية و الدبقية على نفس العضيات الخلوية الموجودة في جميع الخلايا بما في ذلك جهاز غولجي، الميتوكوندريا، والشبكة الإندوبلازمية، النواة ومختلف التركيبات الحويصلية، لكن في الخلايا العصبية غالباً ما يتم توزيع هذه العضيات بشكل تفضيلي في مناطق معينة من الخلية. يتم تمييز الخلايا العصبية و الدبقية عن الخلايا الأخرى من خلال وجود هيكل خلوي مميز مكون من بروتينات ليفية أو أنبوبية (Jean, 2015).

1- الخلايا العصبية

العصبونات أو ما يعرف كذلك بالخلايا العصبية هي تلك الوحدات التي تعمل على نقل وإستقبال الإشارات. بالرغم من أنها تشترك مع بقية أنواع الخلايا المكونة للجهاز العصبي في مجموعة من العناصر إلا أنها تعتبر فريدة من نوعها من الناحية التركيبية والوظيفية. تتميز الخلايا العصبية بإستطالات عصبية تخرج من الخلايا العصبية تدعى بالمحاور العصبية حيث تعمل هذه الأخيرة على عملية نقل الإشارات الكهربائية والكيميائية إلى خلايا عصبية أخرى، كما أن العصبونات ممكن أن تستقبل هذه الإشارات عن طريق بنية شجرية تدعى بالزوائد العصبية (الشكل 3)، أوضح الباحث من خلال بحث مخبري موثق بأن حجرات دماغ الإنسان تمتلئ بحوالي 86 بليون خلية عصبية، عملية تخليق خلايا عصبية حديثة تسمى بتخليق النسيج العصبي (Neurogenesis) وتعتبر هذه الظاهرة غير مفهومة بشكل جيد ومن المعلوم بأن هذه الظاهرة تكون نشطة بشكل معتبر أثناء عملية التخليق الجنيني، ولكن في سنة 2013 فقد اتضح من خلال أبحاث موثوقة بأن مجموعة من تخليق النسيج العصبي (Neurogenesis) تظهر عند الإنسان البالغ طوال حياته. كما أوضح الباحث إكتشاف روابط بمعرفة دقيقة في كل من العصبونات وعملية تخليق النسيج العصبي وبالتالي فالعديد منهم ركز في أبحاثه بدقة حتى إتضح بأن هناك علاقة ببعض الأمراض التي سببها التتسكس العصبي أي أمراض التتسكس العصبي. (Neurodegenerative diseases) مثل مرض Alzheimer ومرض Parkinson.

كما تعتبر بنية الإشتباك العصبي هي أساس ومصدر جميع الإتصالات بين الخلوية حيث يتم على مستواها التكامل الفيزيولوجي وعملية التنسيق للجهاز العصبي، عموماً تحتوي الخلية العصبية على محور عصبي وحيد حيث تعتبر أطول جزء في الخلية فعلى سبيل المثال يمتد طول محور خلية عصبية محركة من النخاع الشوكي الظهرى إلى عضلة الرجل، كما يمكن للمحاور العصبية أن تمتد من الجزء الظهرى للنخاع إلى غاية القشرة الحديثة الحسية الجسدية مركز اللمس والأحاسيس والتوازن (Somatosensory Neocortex). (Carly, 2022).

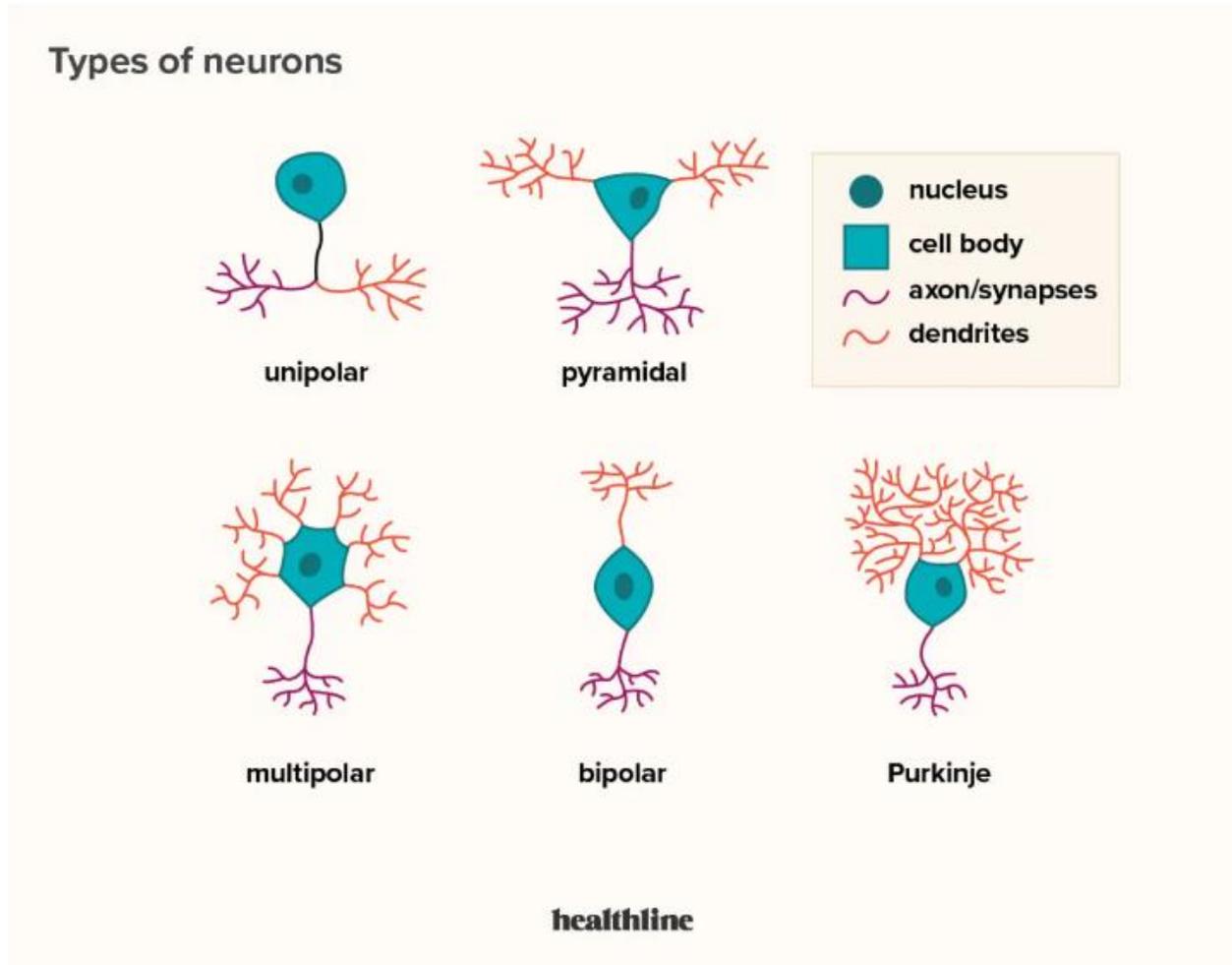
Structure of a neuron



الشكل 3 : بنية ومكونات الخلايا العصبية (Carly,2022) .

كما تتميز الخلية العصبية بأن كل جزء منها يتميز بدور خاص به، فالتفرعات الشجرية والغشاء الخلوي للعصبون متخصصين في عملية نقل وإدماج السيالة العصبية لجسم الخلية المتجهة نحو النهاية العصبية، وجسم الخلية العصبية يعمل على تخليق الجزيئات الغشائية وجزيئات الهيكل الخلوي والنواقل العصبية على مستوى جسم الخلية العصبية ثم يتم نقلها بواسطة النقل الفعال عبر المحور وبالإضافة إلى ذلك فإن غشاء النهاية العصبية له دور في نقل المعلومة المشفرة من طرف جهد العمل، ويتطلب الإتصال الكيميائي على مستوى النهايات العصبية نوعين من المستقبلات القبل مشبكية والبعد مشبكية وبالتالي فأى إضطراب أو أي خلل على مستوى هذه المكونات قد يؤدي إلى الإعتلال كإصابة الغشاء المايليني وتأثيره السلبي على نقل وسرعة السيالة العصبية. تختلف العصبونات من الناحية التركيبية والوظيفية والتركيب الجيني وبالتالي فهناك عدد مهول من أنواع العصبونات (الشكل 4) حيث تتواجد آلاف الأنواع من هذه الخلايا مثلما موجود آلاف الأنواع من الكائنات الحية على مستوى الكرة الأرضية، فعلى سبيل المثال هناك عصبونات متعددة الأقطاب وهو النوع المعتاد تواجده في الجهاز العصبي المركزي، كما أن النوع الثاني المتمثل في العصبونات ذات القطبين وهي متواجدة بصفة خاصة في شبكية العين و يمكن تواجدها كذلك في بعض الأجزاء من الجهاز العصبي حيث تساعد في وظيفة كل من الأنف والأذن، يتواجد نوع آخر من العصبونات ويتمثل في الخلايا العصبية الهرمية وهي الخلايا الأكبر حجمًا تتواجد بصفة خاصة في القشرة الدماغية

Cortex وهي المنطقة المسؤولة على الوعي والشعور، كما تتواجد خلايا عصبية مثبطة وتتمثل في عصبونات Purkinje حيث تطلق النواقل العصبية التي تعمل على منع مجموعة من عصبونات أخرى من الإطلاق.



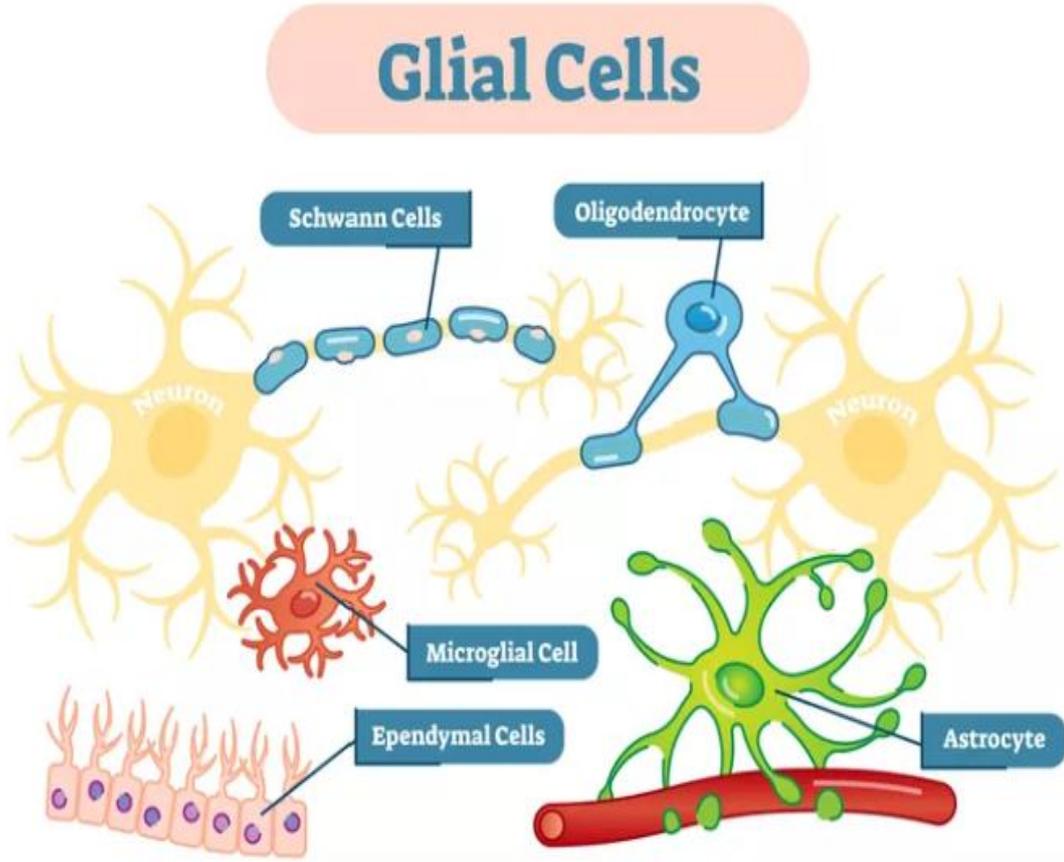
الشكل 4: يوضح أنواع الخلايا العصبية (Carly, 2022).

وبالتالي فحسب الوظيفة فقد صنف العلماء العصبونات إلى أربعة أنواع فمنها الحسية ومنها الحركية ومنها العصبونات البينية وأخيراً العصبونات المستقبلية، فالعصبونات الحسية تنقل السيالات الكهربائية خارج أجزاء الجسم (الغدد والعضلات و الجلد) إلى داخل الجهاز العصبي المركزي CNS، أما الحركية فوظيفتها تتمثل في نقل الإشارات من CNS إلى خارج أجزاء الجسم، أما المستقبلية فهي خلايا عصبية حسية للبيئة (الضوء والصوت، وكذا الكيماويات) المحاطة بالإنسان وتحولها إلى طاقة كهروكيميائية والتي ترسل بواسطة عصبونات حسية، وأخيراً العصبية البينية فهي تعمل على إرسال الرسائل من عصبون إلى عصبون آخر (Carly, 2022).

2- الخلايا الدبقية glial cells

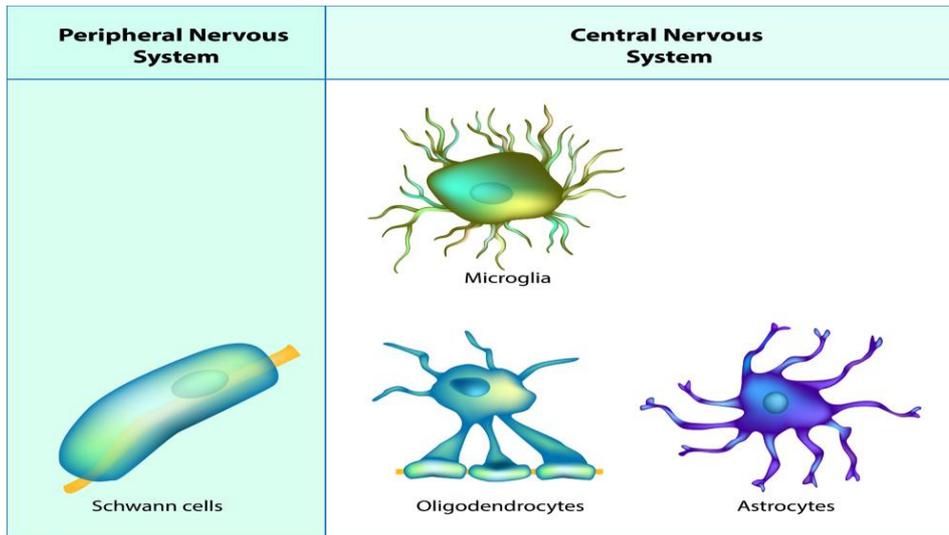
تعتبر الخلايا الدبقية نوع من أنواع الخلايا العصبية التي توفر الدعم المادي الكيمائي للخلايا العصبية حيث تحافظ على بيئتها المحيطة وتتواجد هذه الخلايا في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ، ويطلق على هذه الخلايا بغراء الجهاز

العصبي أو الخلايا الدبقية ، وتمثل هذه الخلايا تجمع Secretarial الجهاز العصبي وكذلك موظفي الصيانة والحراسة ، وقد لا تؤدي الخلايا الدبقية الوظائف الكبرى في الجهاز العصبي ولكن بدونها لن يتم إنجاز هذه الوظائف الكبرى على الإطلاق . (Adrienne, 2023)



الشكل 5: يوضح أنواع الخلايا الدبقية (glial cells) في الجهاز العصبي (Adrienne, 2023).

يحتوي الجهاز العصبي المركزي على خمسة أنواع من الخلايا الدبقية (الشكل 5) ولكل منها دورا محددًا تساعده على العمل بشكل صحيح، وتتمثل هذه الخلايا في الخلايا الدبقية النجمية Astrocytes والخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes، الخلايا الدبقية الصغيرة Micro glial و خلايا البطانة العصبية Ependymal وأخيرا الخلايا الدبقية الشعاعية Radial glial . أما بالنسبة للجهاز العصبي المحيطي فهو يحوي نوعين من الخلايا الدبقية (الشكل 6) المتمثلة في خلايا شوان Schwann Cells والخلايا الساتيلية Satellite وهي خلايا دبقية تشكل محفظة خلايا العقدة الظهيرية العصبية . (Adrienne, 2023)

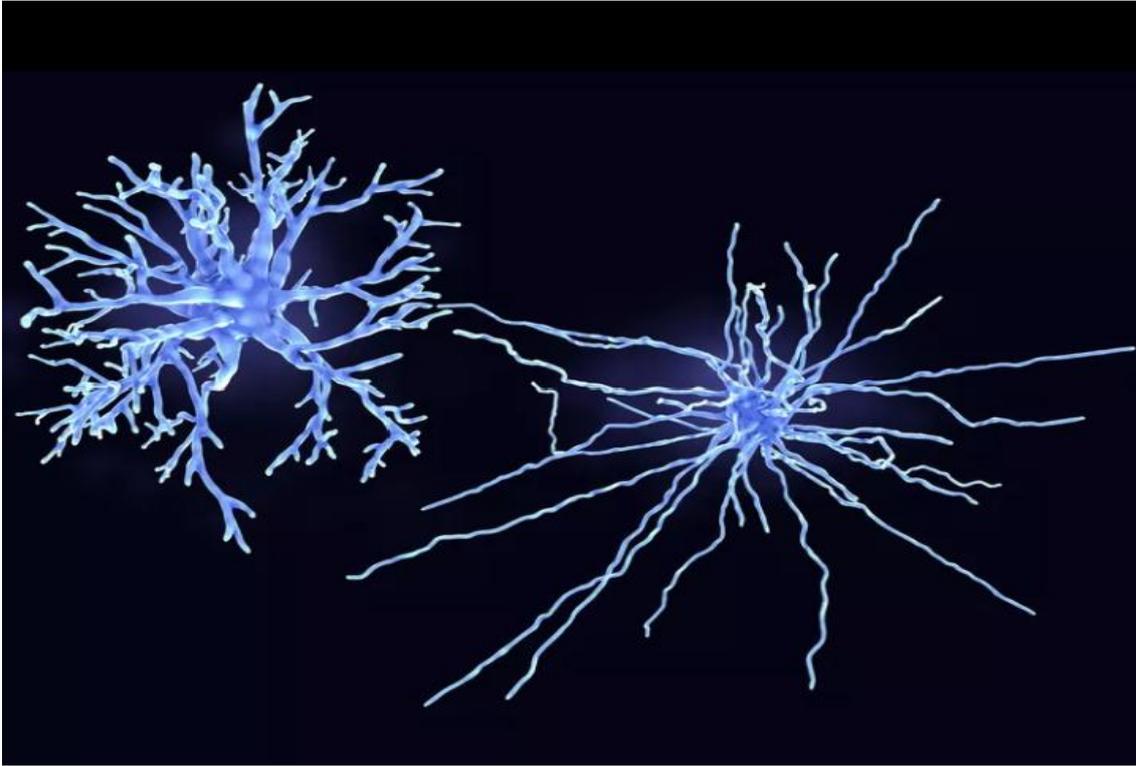


الشكل 6: يوضح تموقع أنواع الخلايا الدبقية في الجهاز العصبي (salama, 2020).

2-1- الخلايا الدبقية النجمية Astrocytes

تعد الخلايا النجمية Astrocytes النوع الأكثر شيوعاً من الخلايا الدبقية في الجهاز العصبي المركزي ، ويرجع الجزء "Astro" من الاسم إلى أن الخلايا Astrocytes لها إستطالات تجعلها تبدو على شكل نجمة (الشكل 7) ، هناك عدة أنواع مختلفة من الخلايا النجمية منها الخلايا النجمية البروتوبلازمية التي تتميز بإستطالات سميكة ويخرج منها العديد من التغصنات و يتواجد هذا النوع عموماً بين الخلايا العصبية في المادة الرمادية للدماغ، والخلايا Astrocytes الليفية تكون مجهزة بأذرع هزيلة و قليلة التغصنات تتواجد هذه الخلايا عادة في المادة البيضاء، وعلى الرغم من تواجدهم في أماكن مختلفة إلا أنهم يقومون بنفس الوظائف بما في ذلك تشكيل الحاجز الدموي الدماغي الذي يمثل نظام أمان صارم للدماغ ، حيث يسمح بالمرور للجزيئات الضرورية فقط مع طرد الجزيئات السامة ، ويعد BBB نظام تصفية ضروري للحفاظ على سلامة الدماغ ، كما تساهم الخلايا النجمية Astrocytes في تنظيم النواقل العصبية التي تعد وسائط ضرورية لتواصل الخلايا العصبية ، حيث بمجرد تسليم الرسالة العصبية تبقى النواقل العصبية معلقة حتى تقوم الخلايا النجمية Astrocytes بإعادة تدويرها ، وتعد هذه العملية (الإسترداد) هدف العديد من الأدوية بما في ذلك مضادات الاكتئاب ، إضافة لذلك تقوم الخلايا النجمية Astrocytes بتنظيف ما تبقى و ذلك عند موت الخلايا العصبية وكذلك التخلص من أيونات البوتاسيوم الزائدة ، كما تعمل هذه الخلايا على تعديل تدفق الدم إلى الدماغ لتأمين معالجة المعلومات بشكل صحيح ، فإنه يحتاج إلى كمية معينة من الدم تتوزع في مناطق مختلفة حيث المنطقة النشطة تحصل على كمية أكثر من المنطقة الغير نشطة. تلعب الخلايا النجمية Astrocytes دوراً في مزامنة نشاط المحاور العصبية لضمان إرسال الرسائل بين الخلايا العصبية ، إضافة إلى كل هذا تتدخل هذه الخلايا في تنظيم عملية التمثيل الغذائي في الدماغ من خلال تخزين السكر (Glucose) من الدم و تزويده كوقود للخلايا العصبية .

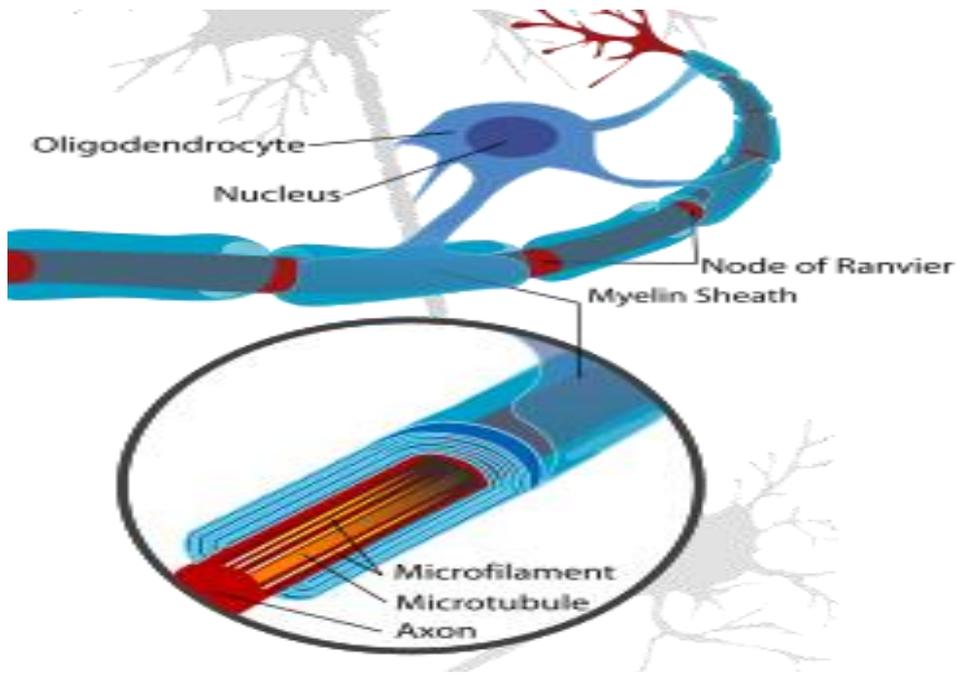
تم ربط ضعف الخلايا النجمية بالأمراض التنكسية العصبية بما في ذلك التصلب الجانبي الضموري Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) مرض شلل الرعاش وكذلك مرض Huntington حيث تساعد النماذج الحيوانية للأمراض ذات الصلة بالخلايا النجمية الباحث على معرفة المزيد عنها على أمل إكتشاف إمكانات علاج جديدة لها في البشر. (Adrienne, 2023).



الشكل7: يوضح هيكل الخلايا النجمية عند الإنسان (Brittany, 2021).

2-2- الخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes

تشتق الخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes من الخلايا الجذعية العصبية ، تتكون كلمة Oligodendrocytes من المصطلحات اليونانية التي تعني خلايا لها عدة فروع، وتتمثل الوظيفة الرئيسية لهذه الأخيرة في مساعدة المعلومات العصبية على التحرك بشكل أسرع على طول المحاور العصبية في الدماغ ، تبدو الخلايا Oligodendrocytes مثل الكرات الشائكة وتوجد على أطراف أشواكها أغشية بيضاء لامعة تلتف حول محاور الخلايا العصبية و تشكل طبقة واقية تشبه العازل البلاستيكي الموجود على الأسلاك الكهربائية(الشكل 8) ، وتسمى هذه الطبقة "غمد المايلين" ويكون هذا الأخير غير مستمر أي توجد فجوة بين كل غشاء تسمى "عقدة رانفير" تساعد هذه الأخيرة في إنتشار الإشارات الكهربائية بكفاءة على طول الخلايا العصبية و تنقل الإشارة فعليا من عقدة إلى أخرى وتزيد من سرعة نقلها مع تقليل مقدار الطاقة اللازمة للنقل ، حيث يمكن للإشارة أن تنقل على طول المحاور النخاعية بسرعة تصل إلى 200م/ثانية. عند الولادة يمتلك الإنسان عدد قليل من المحاور العصبية حيث تستمر في النمو حتى تصبح على وشك الإنتهاء في العمر الذي يتراوح بين 25 و 30 سنة ، كما يعتقد أن غمد المايلين يلعب دورا مهما في الذكاء ، إضافة إلى ذلك توفر الخلايا Oligodendrocytes الإستقرار ونقل الطاقة من خلايا الدم إلى المحاور (Adrienne, 2023) .



الشكل 8: يوضح الهيكل الخلوي للخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes

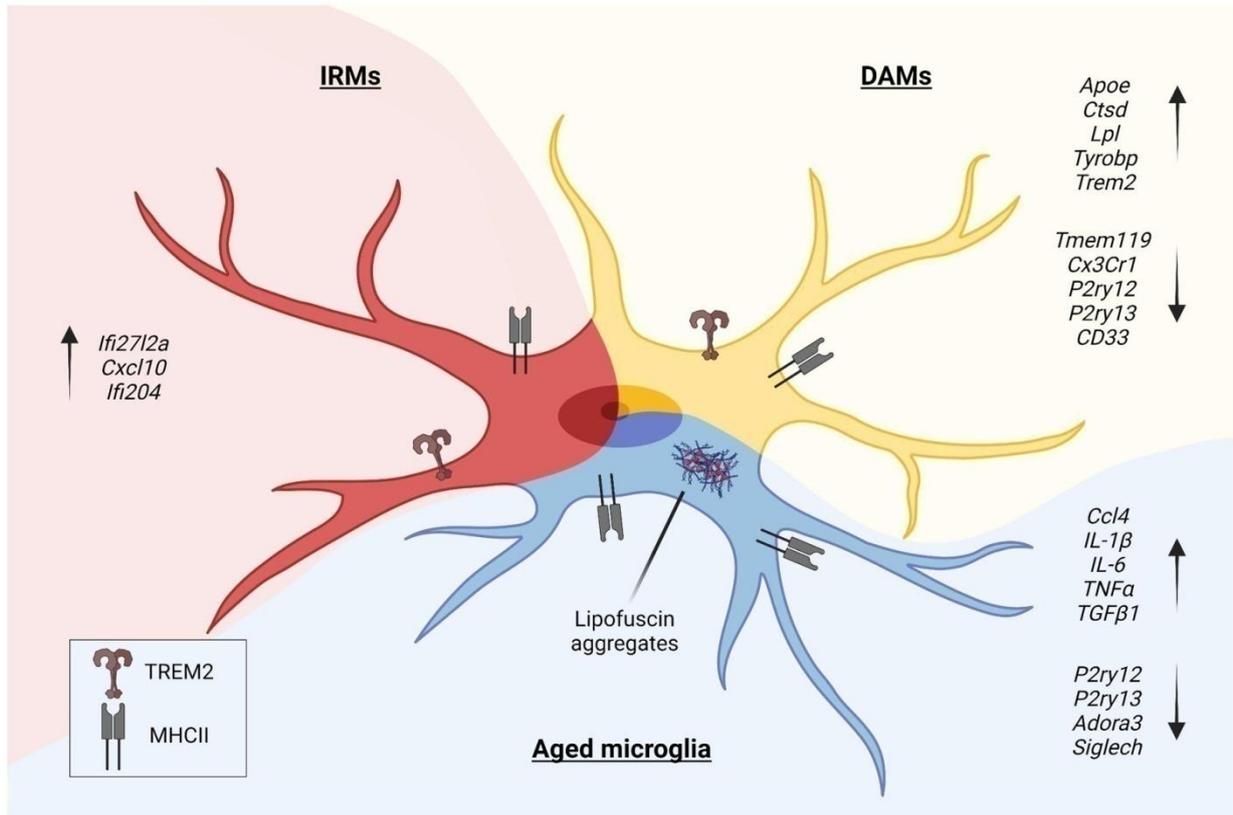
(Board et al, 2021) .

غالبًا ما يستخدم مصطلح "غمد المايلين" عند الحديث عن مرض التصلب المتعدد (MS) لأنه الجزء المتضرر في هذا المرض ، حيث يعتقد أن عند الأشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد يهاجم الجهاز المناعي أغلفة المايلين، مما يسبب خلل في الخلايا العصبية و بالتالي ضعف وظائف المخ . كما يمكن عند إصابة الحبل الشوكي يتم إتلاف أغلفة المايلين ، وتشمل الأمراض الأخرى المرتبطة بضعف الخلايا Oligodendrocytes مثل مرض leucodystrophie حثل المادة البيضاء المتبدل اللون و الورم الدبقي المسمى ب oligodendrogliom ومرض انفصام الشخصية Schizophrenia ومرض ثنائي القطب Bipolar disease . بالإضافة إلى ذلك يمكن للخلايا الدبقية قليلة التغصن أن تتضرر بواسطة الناقل العصبي glutamate حيث تكمن وظيفته في عملية تحفيز مناطق الدماغ حتى يتمكن الإنسان من التركيز وتعلم معلومات جديدة، لكن يعتبر glutamate ذو سمية مفرطة excitotoxine بمستويات أو بتركيز عالية حيث يمكن لهذا الأخير أن يحفز بطريقة مفرطة الخلايا إلى غاية موتها (Adrienne, 2023).

2-3- الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial

تعتبر الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial والتي تمثل الجهاز المناعي المتخصص للدماغ (لايمتلكه الدماغ) لايحتاج الدماغ ليمتلك الجهاز المناعي لأن هناك الحاجز الدموي الذي يعزل الدماغ عن باقي أجزاء الجسم، تكون الخلايا الدبقية في حالة إستعداد لإشارات الإصابة والمرض ، وبمجرد حدوث أي مشكلة تتدخل هذه لخلايا وذلك إما بإزالة الخلايا الميتة أو عن طريق التخلص من السم أو العامل الممرض، وعند إستجابتها للإصابة تسبب إلتهايا كجزء من عملية الشفاء وفي بعض الأحيان تسبب هذه الإستجابة مشاكل، فعلى سبيل المثال في مرض Alzheimer تكون الخلايا الدبقية شديدة النشاط فتسبب إلتهايا شديدا كما تؤدي هذه الإستجابة إلى ظهور لويحات الأميلويد و تغيرات دماغية أخرى مرتبطة بمرض Alzheimer. إلى جانب مرض Alzheimer هناك حالات مرضية أخرى مرتبطة بضعف الخلايا الدبقية الصغيرة مثل ألام الأعصاب المزمنة Chronic neuropathic pain ، اضطرابات طيف التوحد Autism spectrum disorder وأخيرا

إنفصام الشخصية Schizophrenia (Adrienne, 2023). تعمل الخلايا الدبقية الصغيرة كضمانات للجهاز العصبي المركزي حيث تقوم بمسح البيئة المحيطة بحثًا عن إشارات الخطر أو مسببات الأمراض ، حيث يتم توزيع خلايا Microglial في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي مثل الحراس تماما، حيث تخضع هذه الخلايا من خلال إشارات الخطر المحلية ، كما تتكيف هذه الخلايا بنشاط و مرفولوجيا الخلية إستجابة لهذه الإشارات وذلك من خلال زيادة حجم Soma وسحب إمتداداتها السيتوبلازمية الرقيقة. في الأمراض التنكسية العصبية تطلق الخلايا الدبقية الصغيرة بشكل مزمن السيتوكينات الإلتهابية مثل Tumor necrosis factor α (TNF- α) و IL-6 وكذلك IL-1 β بالإضافة إلى أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وكذلك excitotoxine بما في ذلك glutamate ، تمارس الخلايا الدبقية الصغيرة من خلال هذه الإفرازات تأثيرات ضارة وتأثيرات وقائية (الشكل 9) و إعتادا على خصائص البنية الدقيقة microenvironment، نجد أن من بين التأثيرات الوقائية العصبية التي تظهرها الخلايا الدبقية الصغيرة من خلال قدرتها على إزالة الخلايا المبرمجة وإطلاق عوامل التغذية العصبية وهرمونات النمو في الفضاء الخارج خلوي. للإستجابة على الفور للإشارات المسببة للأمراض المحلية يتم تجهيز الخلايا الدبقية بمستقبلات (TLRs) وهي مستقبلات عابرة للغشاء البلازمي تتميز بمجال خارج خلوي غني بالحمض الأميني leucine حيث يتمكن من إكتشاف الأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض (PAMPs) أو الأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر (DAMPs) . يؤدي تنشيط مسارات TLRs إلى إنتاج السيتوكينات المؤيدة للإلتهاب pro-inflammatory cytokines أو إلى إنتاج النوع الأول من interferon (INF-I) الذي يحفز إطلاق IFN- β و chemokines مثل CC- motif chemokine ligand 5 (CCL5) و CXCL10 (CXCL10) motif chemokine ligand C-X-C-motif. تزيد خلايا Microglial من معدل الإنتشار في جميع الإضطرابات العصبية التنكسية تقريبا التي تم فيها فحص هذه الخلايا، ربما تكون هذه سمة شائعة للخلايا Microglial التي ترتبط بقدرة هذه الخلايا على إفراز مجموعة واسعة من Cytokines ومع ذلك فمن المحتمل أن تكون الإستجابة الدقيقة لهذه الخلايا ومساهماتها في التنكس العصبي تعتمد على العمر، كما حاولت بعض الدراسات الجينية ربط الخلايا Microglial بالبيولوجيا المرضية للعديد من الاضطرابات العصبية. وعلى الرغم أن هذه الدراسات ليست شاملة إلا أنها تقدم مؤشرات مثيرة للإهتمام حيث تخلق بشكل مباشر أو غير مباشر روابط وظيفية بين الخلايا الدبقية الصغيرة و الإضطرابات التنكسية العصبية (mouzio et al., 2021) .

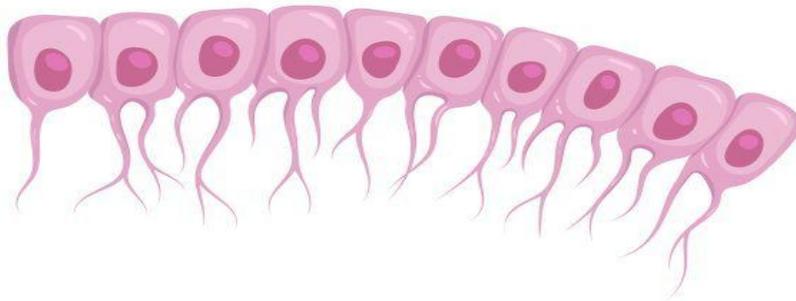


الشكل 9: يوضح التغيرات المرفولوجية التي تخضع لها Microglial cell في السياق المرضي

(Mouzio et al., 2021)

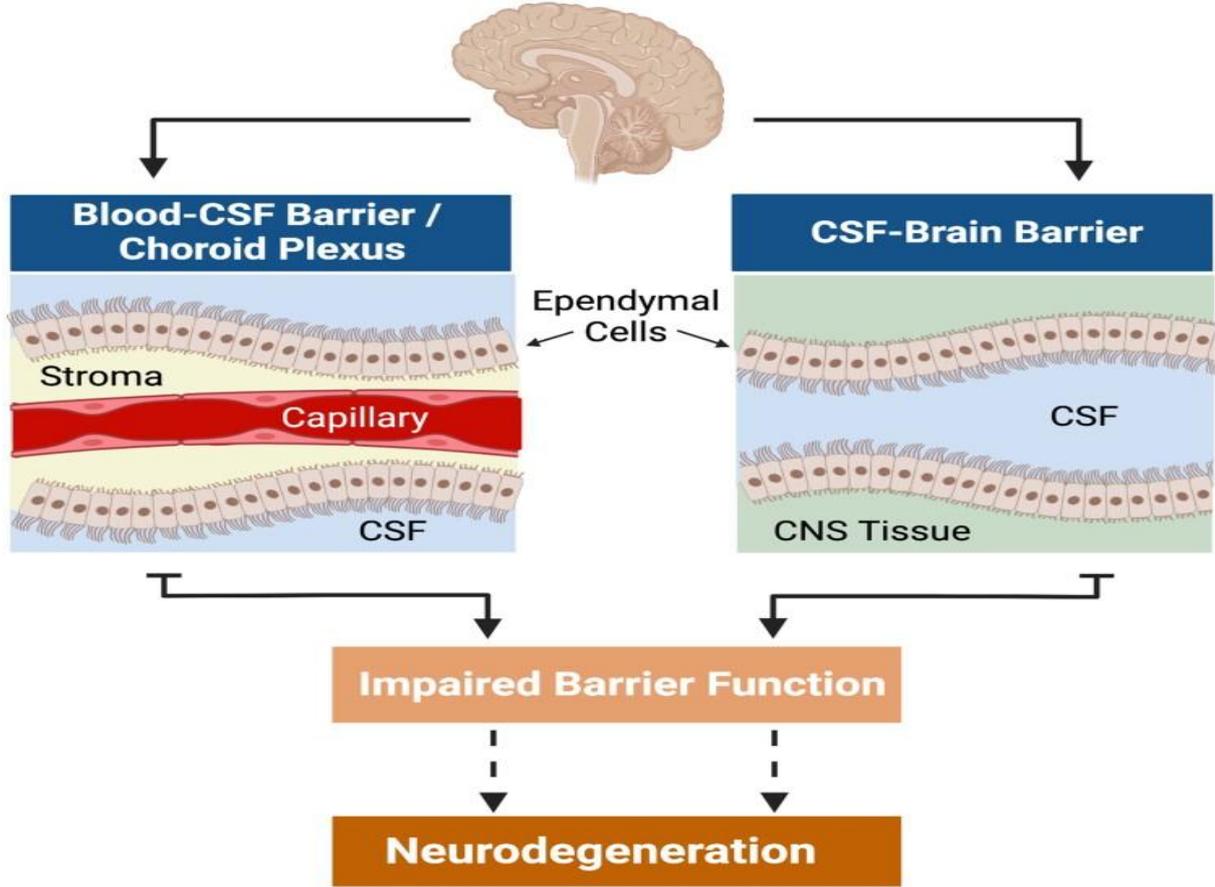
4-2- خلايا البطانة العصبية Ependymale cell

تشكل خلايا البطانة العصبية (الشكل 10) الغشاء الرقيق الذي يبطن القناة المركزية للحبل الشوكي والممرات (البطينات) في الدماغ (ependymale) كما أنها تعمل على تخليق السائل الدماغي النخاعي Cerebral cerebrospinal fluid (CSF) ولها دور مهم في الحاجز الدموي الدماغي، تتميز هذه الخلايا بحجم صغير وتصطف بإحكام لتشكل الغشاء . (Adrienne , 2023)



الشكل 10: يوضح الخلايا البطانة العصبية المصطفة (Latham, 2021).

داخل البطينين، تمتلك الخلايا Ependymal إستطالات شعيرية صغيرة أي ما يعرف بالأهداب ، حيث تتموج هذه الأخيرة ذهابا وإيابا للحفاظ على تداول السائل الدماغي النخاعي CSF الذي يقوم بتوصيل العناصر الغذائية إلى المخ و الحبل الشوكي كما يعمل على التخلص من الفضلات وكذلك إمتصاص الصدمات بين الدماغ و الجمجمة ، ويعتبر هذا السائل ضروريا للحفاظ على توازن الدماغ و ذلك بتنظيمه لدرجة حرارة الدماغ وبعض المميزات التي تجعله يعمل بشكل جيد . (Adrienne, 2023)



الشكل 11: مسارات عمل خلايا البطانة العصبية Ependymal cells

(Nelles et al.,2022)

إن توطين الخلايا البطانية العصبية Ependymale cells (الشكل 11) داخل الجهاز البطيني للجهاز العصبي المركزي تجعلها حواجز خلوية مهمة تنظم نقل وتبادل الجزيئات بين الدماغ و الجسم، ومن بين الحواجز الخلوية الثلاثة الموجودة في الجهاز العصبي المركزي، فإن الحاجز الأكثر دراسة هو الحاجز الدموي الدماغي الذي يتميز بنقاطات ضيقة بين الخلايا البطانية الشعيرية التي تتحكم في حركة الجزيئات إلى الدماغ لتوفير الحماية ضد المواد الغريبة ومسببات الأمراض والسموم المنقولة بالدم، تم تحديد إضطراب الحاجز الدموي الدماغي كسبب رئيسي في العديد من الأمراض التنكسية العصبية والحالات العصبية مثل مرض Alzheimer . الحاجزان المتبقيان ، وهما حاجز الدم-السائل الدماغي النخاعي و حاجز الدماغ النخاعي مشتقان من الخلايا البطانية ويعملان بشكل أساسي على تنظيم توازن و ديناميكيات السائل الدماغي النخاعي، وعلى الرغم من أن بعض الدراسات قد إقتترحت دورا لوظيفة الجهاز البطيني المتغيرة و إستتباب السائل الدماغي النخاعي في الأمراض التنكسية العصبية ، إلا أن 18 من الحواجز البطينية غير مدروسة نسبيا في سياق المرض. وبنفس الطريقة التي قد

يتسبب فيها تعطيل الحاجز الدموي الدماغي في حدوث تنكس عصبي، فإن تعطيل الحواجز البطانية قد يساهم أيضا في جوانب التنكس العصبي (Nelles et al ., 2022)

2-5- الخلايا الدبقية الشعاعية Radial glial

يعتقد أن الخلايا الدبقية الشعاعية Radial glial هي نوع من الخلايا الجذعية إذ يمكن لهذا النوع من الخلايا إنشاء خلايا أخرى وبالتالي فالخلايا الجذعية في الدماغ النامي تعتبر أم (parents) كل من الخلايا العصبية Neurons والخلايا النجمية Astrocytes وكذلك الخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes، وعند الجنين تنتج هذه الخلايا السقالات scaffolding لنمو الخلايا العصبية، حيث تتيح الألياف الطويلة لكي توجه خلايا الدماغ الفتية إلى مكانها المخصص عند تشكل الدماغ، ونظرا لقيامها بعدة وظائف مهمة كخلايا جذعية خاصة بإعتبارها مكونة للخلايا العصبية فقد نظر الباحثون في الخلايا الدبقية الشعاعية لمعرفة المزيد حول كيفية إصلاح تلف الدماغ الناتج عن المرض أو الإصابة، وفي وقت لاحق من الحياة تساهم هذه الخلايا في قدرة الدماغ على التغيير و التكيف أي المرونة العصبية neuroplasticity (Adrienne, 2023).

2-6- خلايا شوان Schwann cells

سميت هذه الخلايا بخلايا شوان Schwann نسبة الى العالم الفيزيولوجي الذي اكتشفها «Theodor Schwan»، تعمل هذه الخلايا مثل الخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes من خلال توفير أغلفة المايلين للمحاور إلا أن هذه الخلايا توجد في الجهاز العصبي المحيطي (PNS) بدلا من الجهاز العصبي المركزي (CNS)، وبدلا من أن تكون خلية مركزية ذات أدرع غشائية، تشكل لولبية مباشرة حول المحور العصبي وتقع بينهما عقد رانفير تماما كما تفعل مع الخلايا الدبقية قليلة التغصن Oligodendrocytes كمت أنها تساعد في عملية النقل المحوري بنفس الطريقة، وتعد خلايا شوان Schwann جزءا من جهاز المناعة في الجهاز العصبي المحيطي PNS حيث عند إتلاف خلية عصبية يمكنها أن تلتهم محاور العصبونات وتوفر مسارا محميا لتشكيل محور عصبي جديد. هناك عدد قليل من الأمراض التي تصيب خلايا شوان مثل متلازمة Guillain-Barre ومرض Charot-Marie-Tooth وChronic inflammatory demyelinating-Schwannomatosis. lepsy، وأخيرا Schwann. تتشارك خلايا شوان Schwann أيضا في بعض أشكال الألم المزمن حيث يساهم تنشيط هذه الخلايا بعد تلف الأعصاب عند حدوث خلل وظيفي في نوع من الألياف العصبية تسمى مستقبلات الألم والتي تستشعر العوامل البيئية مثل الحرارة و البرودة (Adrienne, 2023).

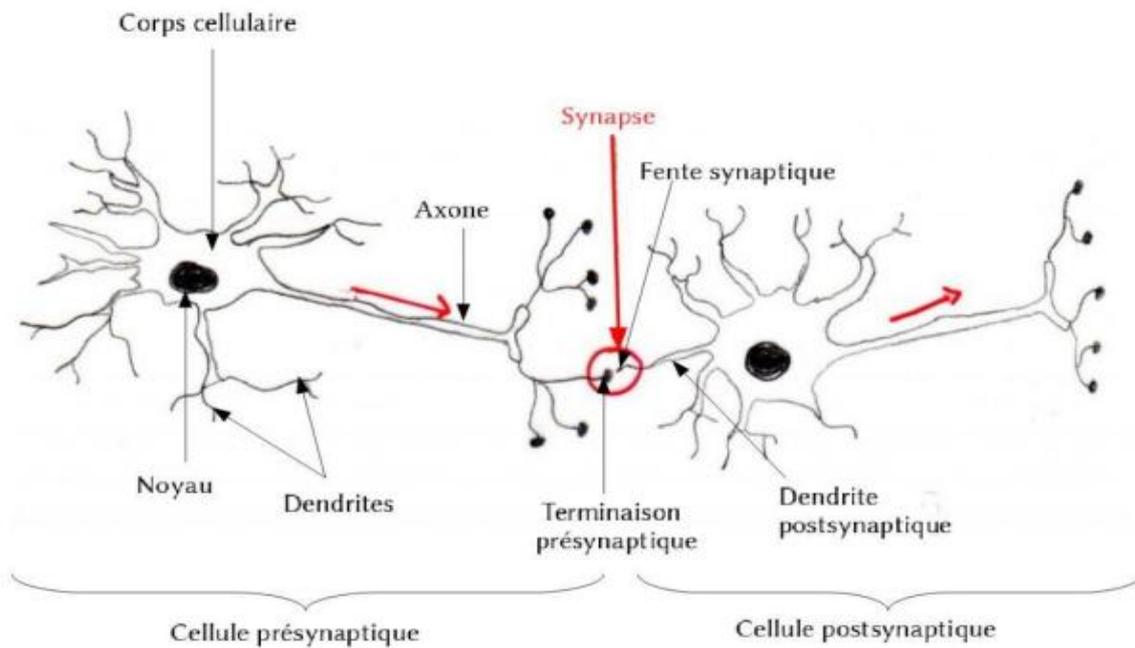
2-7- الخلايا الساتلية satellite cells

سميت هذه الخلايا بالخلايا الساتلية Satellite نسبة الى الطريقة التي تحيط بها خلايا عصبية معينة، و مع عدة خلايا ساتلية تشكل غمدا حول السطح الخلوي، تم التعرف على هذه الخلايا حديثا، ويعتقد العديد من البحاث أنها مشابهة للخلايا النجمية الا أنها توجد في الجهاز العصبي المحيطي PNS ليس في الجهاز العصبي المركزي CNS، يتمثل الدور الأساسي للخلايا الساتلية Satellite في تنظيم البيئة المحيطة بالخلايا العصبية والحفاظ على التوازن الكيميائي، وتشكل الخلايا العصبية ذات الخلايا الساتلية Satellite مجموعات من الخلايا العصبية في الجهاز العصبي اللارادي و الجهاز الحسي تسمى العقد، حيث يعمل الجهاز العصبي اللارادي على تنظيم الأعضاء الداخلية في حين أن الجهاز الحسي هو الذي يسمح بالرؤية و السمع و الاحساس و كذاك الشم و الدوق. توفر الخلايا الساتلية Satellite التغذية للخلايا العصبية، كما تقوم بامتصاص

سموم المعادن الثقيلة مثل الزئبق وبالتالي تمنع إتلاف الخلايا العصبية. مثل الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial تكتشف الخلايا الساتلية satellite الاصابات والالتهابات وتستجيب لها ولكن دورها في إصلاح تلف الخلايا العصبية لم يفهم بعد (Adrienne , 2023).

ثالثا: النواقل العصبية

يتكون الجهاز العصبي من خلايا عصبية (عصبونات) التي تشكل الجسم الخلوي بالإضافة إلى إستطالات (محاور) وفروع (تشعبات) بعضها يكون مجمع في هياكل هذه الخلايا ويؤدي وظائف محددة، تنتشر المعلومات العصبية داخل الدماغ بشكل سيالات عصبية كهربائية بحيث تنتقل من التشعبات إلى جسم الخلية أين تتم معالجتها ونقلها للمحور العصبي الذي يقوم بتحويلها من سيالة عصبية كهربائية إلى كيميائية وذلك من خلال إفراز جزيئات كيميائية تسمى النواقل العصبية Neurotransmetteurs حيث تنتقل هذه الأخيرة من خلية إلى أخرى مرورا بالمشابك العصبية (الشكل 12)، تسمح هذه الجزيئات بتواصل الخلايا العصبية فيما بينها وذلك من خلال آلية النقل المشبكي ولكل ناقل عصبي خصائص هيكلية ووظيفية ومن بين هذه النواقل Acétylcholine و Glutamate و Sérotonine و gamma-aminobuturique acide و Dopamine (GABA) و (Maestracciet al. ,2005).

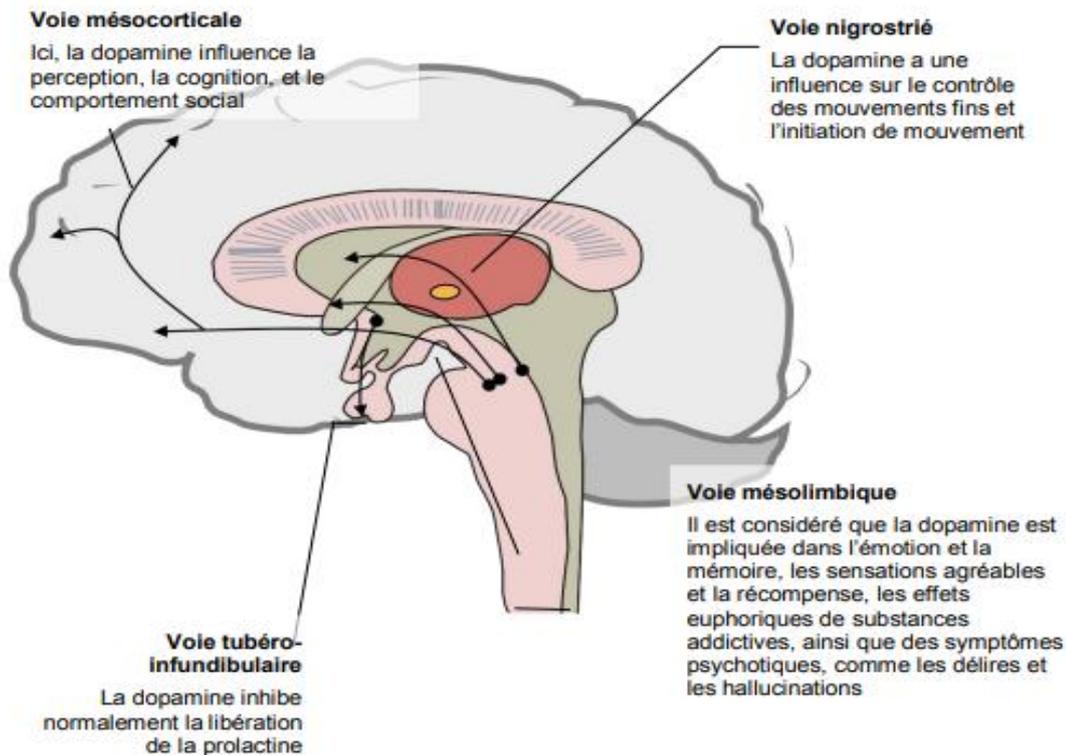


الشكل 12: رسم توضيحي لمشبك بين خليتين عصبيتين

(Maestracciet al. ,2005)

1- الدوبامين Dopamine

يعد dopamine ناقل عصبي يشارك في التحكم بالحركة والوضعية كما يعدل المزاج ويلعب دورا رئيسيا في التعزيز الإيجابي بالإضافة لعمله كهرمون ينظم عمل البرولاكتين، وتشكل مجموعة الخلايا العصبية التي يكون وسيطها الخلوي الدوبامين نظام خاص مكون من أربعة مسارات (الشكل 13) منها مسار الأحدوبي القمعي tuberoinfundibular pathway يحدث خلاله التنشيط الطبيعي للبرولاكتين prolactine بواسطة dopamine، أما مسار السوداوي المخططي nigrostriatal pathway الذي يحدث خلاله تحكم dopamine في الحركة وبدء الحركة، أما خلال مسار الوسطي القشري mesocortical pathway يؤثر dopamine على الإدراك و السلوك الاجتماعي، وأخيرا مسار الوسطي الطرفي mesolimbic pathway حيث يعتقد في هذا المسار أن dopamine متورط في العاطفة والذاكرة ، والمشاعر الممتعة وكذلك الأعراض الذهانية مثل الأوهام والهوس (Caron et al ., 1978 ; Jaber et al ., 1996)



الشكل 13: يوضح مسارات dopamine

(Caron et al., 1978 ; Jaber et al. , 1996)

2- Sérotonine (5-HT)

يملك sérotonine تأثير مزدوج وذلك راجع لتأثيره كهرمون وكناقل عصبي ، وله دور مهم في عملية الهضم و تنظيم حرارة الجسم. (Kolb et al., 2019)

3- Noradrénaline

يعرف بإسم هرمون التوتر نظرا لدوره المزدوج كهرمون وكناقل عصبي، حيث يؤثر على العواطف ، النوم، الحلم، التعلم ، الإنتباه يتم إطلاقه كهرمون في الدم ليضمن تقلص الأوعية الدموية .وزيادة معدل ضربات القلب .(Bordet et al .,2019)

4- Acétylcholine

يعد acétylcholine ناقل عصبي منشط على نطاق واسع يؤدي لانكماش وتقلص العضلات وإثارة الانتباه والغضب ،العطش العدوان ، بالإضافة لتحفيز إفراز هرمونات معينة في الجهاز العصبي المركزي (Descarries et al ., 2003)

5- GABA(gamma-aminobuturique acide)

يعتبر GABA ناقل عصبي مثبط شائع جدا في الخلايا العصبية القشرية يساعد على التحكم في محركات الرؤية وغيرها من الوظائف كما يعمل على تنظيم القلق (Revue médecine/sciences 1990)

6- Glutamate

هو ناقل عصبي منشط مرتبط بالتعلم والذاكرة (Eusebio et al. , 2010)

رابعاً: دور الخلايا الدبقية في الأمراض التنكسية العصبية

في سنة 1910 ذكر الطبيب الألماني Alois Alzheimer أن الخلايا الدبقية تشكل لويحات متشابكة و أن الخلايا العصبية تموت بسرعة عند الأشخاص الذين يعانون من مرض Alzheimer و أصبحت الإضطرابات العصبية مثل Alzheimer و Parkinson وكذلك Huntington تعرف فيما بعد بإسم الأمراض التنكسية العصبية، وخلال هذا العقد بين العلماء أن الخلايا العصبية تتلف وتموت عند الاشخاص الذين يعانون من هذه الأمراض ولم تلتفت إنتباههم الخلايا الدبقية.وفي العقود القليلة الماضية بدأ العلماء بجدية في تسليط الضوء والبحث على الخلايا الدبقية وإكتشاف العديد من خصائصها ووظائفها. تم نشر بحثين في سنة 2020 في مجلة Nature وأبحاث أخرى تم نشرها في مجلة Cell حيث وجدوا بأن الخلايا الدبقية يمكن لها أن تتحول الى عصبونات أي إلى خلايا عصبية ، البحاث وجدوا بأن الخلايا الدبقية النجمية Astrocytes تتحول إلى عصبونات مع الجدير بالذكر بأن كل الأبحاث تمت مخبريا على الفئران البيضاء (mice)وجدت دراسة أخرى نشرت في مجلة Science أن الخلايا الدبقية قد تلعب دورا في طول العمر الذي نعيشه حيث وجدوا أن أربعة خلايا دبقية في دودة Caenorhabditis elegans التي يبلغ طولها 1مم ، تتحكم في عمر الدودة من خلال التأثير على كيفية تفاعل خلايا الدودة مع الإجهاد. تتدخل كذلك الخلايا الدبقية في الشعور بالألم،حيث في سنة 2019، وجد فريق البحث

في السويد أن خلايا شوان الموجودة تحت الجلد قد تكون مسؤولة عن الشعور بالألم، ووجدوا أن الألم الميكانيكي (مثل الوخز بإبرة) تم إكتشافه بشكل أساسي بواسطة هذه الخلايا ، مما يعني أن الخلايا العصبية ليست الخلايا الحسية الرئيسة. كما تم ربط الخلايا الدبقية أيضا بالذاكرة والتعلم والسلوك الإجتماعي، حيث وجدت إحدى الدراسات المثيرة للجدل أنه من خلال حقن خلايا دبقية بشرية في الحصين، و هو يمثل جزء من الدماغ المرتبط بالذاكرة طويلة المدى، فلاحظوا أن الفئران طورت ذاكرتها أفضل حيث أصبحوا أكثر قدرة على تذكر الأشياء الخطرة وكذلك التنقل مقارنة مع الفئران التي تملك خلايا نجمية عادية (Salama, 2020).

A

Adrienne Dellwo .(2023). What Are Glial Cells and What Do They Do? Verywell Health. [Http://www.verywellhealth.com/what-are-glial-cells-and-what-do-they-do-4159734](http://www.verywellhealth.com/what-are-glial-cells-and-what-do-they-do-4159734).

Bellabeh, P., Braun, A., Nedergaard, M. 2004. The blood brain barrier: an overview: structure, regulation and clinical implications. Neurobiol Dis. 16: 1-13

Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T Pharmacologie du système noradrénergique de l'ouvrage Neuropsychopharmacologie .07/2019

Brittany Ferri. (2021). Astrocytes: Anatomy, Location, and Function. Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/astrocytes-anatomy-4774354>.

B

Carly Vander.(2022). What is a Neuron ? Diagrams, Types, Function, and More. <http://www.healthilin.com/health/neurons?fbclid=IwAR2I1KFBKD8VsZSLDAsHhz78qyytUHP-LwKTU3qoYGRvoMIMDIR5RMquzl>.

Caron M G, Beaulieu M, Raymond V, Gagné B, Drouin J, Lefkowitz R J, Labrie F. Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. Correlation of [3H] dihydroergocryptine binding with the dopaminergic control of prolactin release [Article] Sur site web :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/416027/>

D

Davis, P.W.&Solomon, E1981. Anatomie et physiologie humain. Ed. copyright. 232-274

Descarries.L, Krnjevic.K, Steriade.M .Acetylcholine in the cerebral cortex volume 145. Disponible sur:<https://books.google.com/bz/books?id=bUd8Pst1GkC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>

E

Eusebio.A, Micallef-Roll.J .Décembre 2010Glutamate et grandes fonctions cérébrales. La Lettre du Neurologue Vol 16- n° 11page 407-412.

H

Hablutzel, J. 2009. Les tumeurs cérébrales et du système nerveux central. Ed. Ligue suisse contre le cancer. Berne. 10p

I

Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED). 2006. Généralité sur la barrière hémato-encéphalique. 1p.

J

Jaber M, Robinson S.W, Missale C, M.G Caron, Review Dopamine receptors and brain function Vol. 35, No. 11. Neuropharmacology , 1996. Page 1503-19 .Britain

Jean-Marie Coquery. (2015). Neurosciences 3 émé édition , preface P : 1-2

K

Kolb B, Whishaw I.Q, Teskey G. C. livre Cerveau et comportement [livre] chapitre 5 p 162 3éme édition.

L

Latham, K.(2021, avril 21). Ependymal cells- The Definitive Guide. Biology Dictionary. <https://biologydictionary.net/ependymal-cells/>

Le système complexe des récepteurs GABA/benzodiazépine. Revue médecine/sciences 1990 ; 6 : 770-777. Elisabeth Bacon Françoise Viennot

Lo, E., Sigal, A ., et al ; 2001. Drug delivery to damaged brain. Brain Res Rev. 38:140-148.

M

Maestracci N. Que sais-je ? les drogues [livre]. 1 ère édition 2005. Presses universitaire de France. Paris.

Maggy, L. 2005. Neuropathies périphériques : généralités. EMC neurologie 2 :&Valla, J.M 175-181

Mangin J-F, Frouin V , Joliot F .Cerveau et santé mentale Source : Place de l'anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau. Sur site web : <https://www.fondationpierredeniker.org/>

Marieb, E.N. 2008. Principes anatomie et physiologie humain. Ed. de renouveau pédagogique Inc. De Boeck université. Bruxelles. Paris. 222-382.

Miller, S.D.2006. Innate and&Bailey, SL., Carpentier, PA., Mahon, E.J ., Beqolka, W.S ., adaptive immune reponses of the central nervous system. Crit. Rev immunol. 26: 149-188.

Muzio,L , Viotti ,A ., & Martino , G. (2021) . Microglia in Neuroinflammation and neurodegeneration : From Understanding to Therapy . Frontiers in Neuroscience, 15. <https://WWW.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.74065>

N

Nelles, D.G., & Hazrati, L.N.(2022). Ependymal cells and neurodegenerative disease: Outcomes of compromised ependymal barrier function. Brain Communication, 4(6), fcac288. <http://dio.org/10.1093/braincomms/fcac288>.

R

Richard, D., Orsal, D. 2001. Organisation et fonctionnement de système nerveux. Dunod. Paris. 17-61

Rouleau, C. 2009. Histologie du système nerveux central. PCEM2-histologie. Montpellier Nimes. France. 25p Menche, N. 2006. Anatomie Physiologie Biologie. Ed. Maloine. Paris. 181-193.

Rousseau, J. 2007. Chimio-radiothérapie des tumeurs cérébrales : intérêt de l'injection intratumoral de drogues antinéoplasiques. Thèse. Doc. Université de Grenoble 1. 9p.

S

Sachneider, A. 2008. Neurologie de comportement : la dimension neurologique de la neurophysiologie. Elsevier Masson S.A.S. 251p

Salama Yusuf. (2020, octobre 1). What Are Glial Cells? Science ABC. <http://www.scienceabc.com/pure-science/what-are-glial-cells.html>

Simon, M. 2009. Organisation et composition de système nerveux. Copyright cours pharmacie.

محمود مرسلّمياء, 2019. أجهزة جسم الإنسان (الجهاز العصبي- الدوري- جهاز النقل), عدد الصفحات _127

دار العلم و الإيمان للنشر والتوزيع

بقيون سمير, 2013. كتاب الأمراض العصبية عدد الصفحات _247_ دار اليازوري للنشر والتوزيع عمان / الأردن

الفصل الثاني

الإجهاد التأكسدي

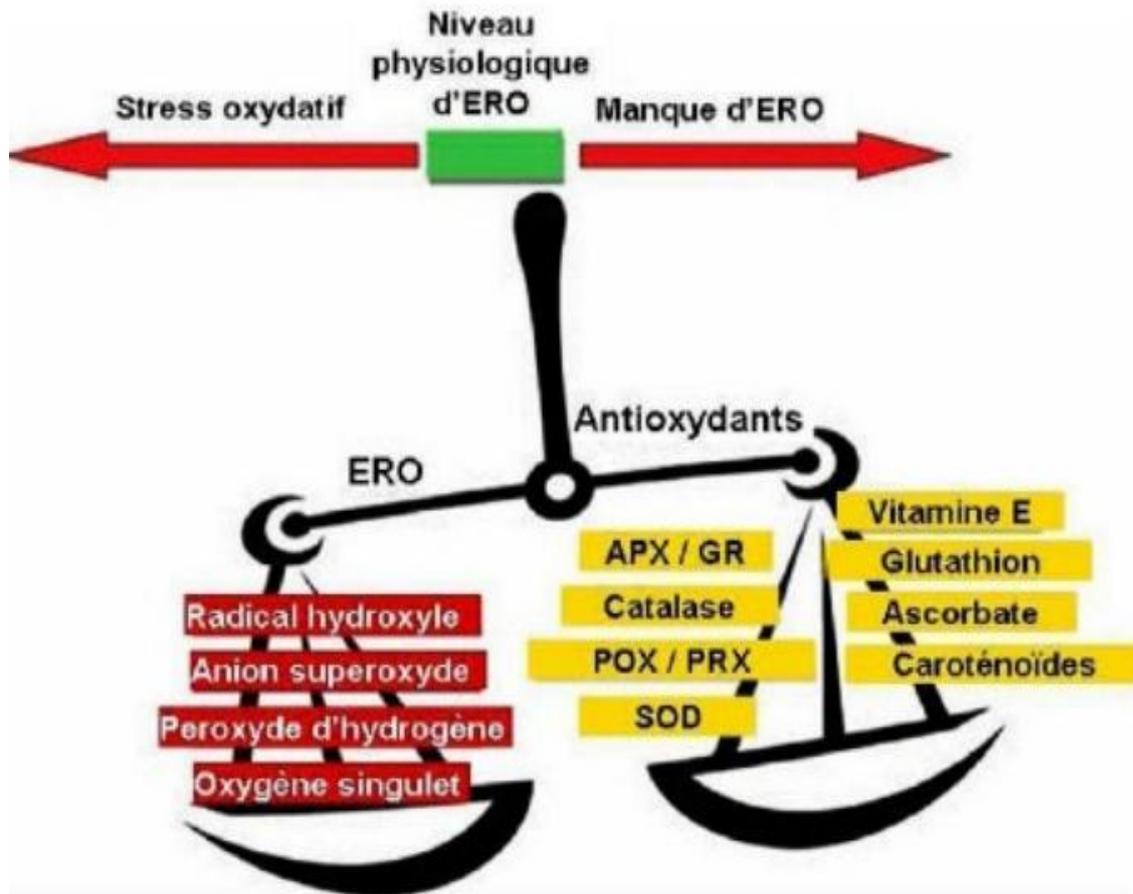
أولاً: الإجهاد التأكسدي

1- تعريف الإجهاد التأكسدي:

يتم تعريف الإجهاد التأكسدي على أنه عدم قدرة الكائن الحي الدفاع عن نفسه ضد أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)

(الشكل 14). يعود ذلك لإختلال التوازن بين إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (Pro-oxydants) ومضادات الأوكسدة (Antioxydants) والتي من المحتمل أن تؤدي إلى أضرار هيكلية ووظيفية (Bensakhria, 2018).

تتسبب العديد من العمليات البيولوجية الطبيعية في أجسادنا، مثل التنفس، وهضم الطعام، وإستقلاب الكحول والأدوية، وتحويل الدهون إلى الطاقة، في إنتاج الجذور الحرة (Sharifi-Rad et al, 2020). يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى إتلاف الجزيئات الحيوية الأساسية، مثل أكسدة الدهون، الحمض النووي والبروتينات، حيث ينتج عن هذه الإختلالات الخلوية مجموعة من الأضرار البيو كيميائية، المتغيرة حسب مستوى الإجهاد فقد تم تحديد العديد من الأمراض التي تتطوي تحت الإجهاد التأكسدي. مثل أمراض القلب، الأوعية الدموية، السرطان، الإضطرابات التنكسية العصبية وكذلك مرض السكري (Ighodaro et al, 2018).

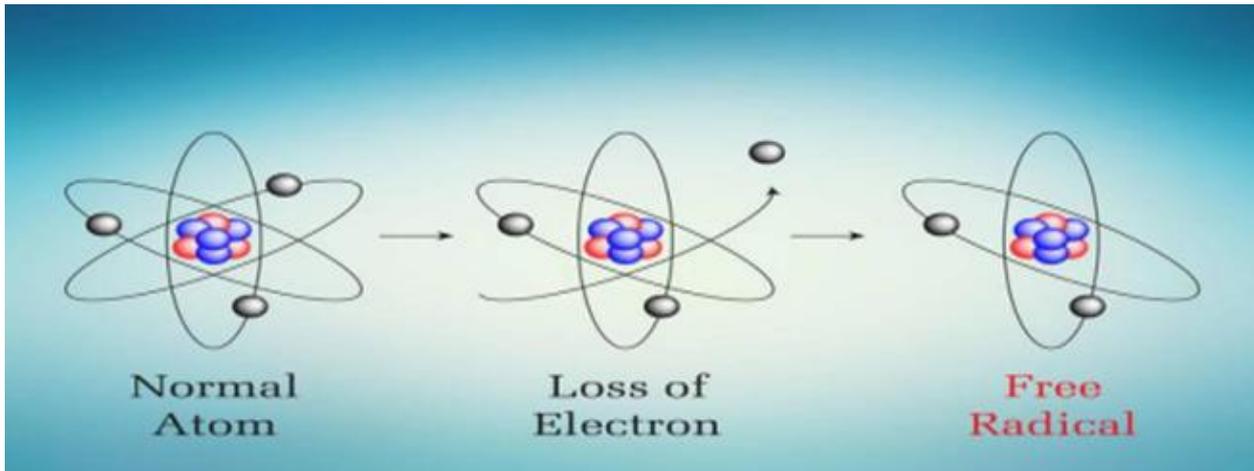


الشكل 14: يوضح عدم التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأوكسدة (Pourrut et al., 2008).

2- الجذور الحرة

2-1- تعريفها:

الجذور الحرة عبارة عن جزيئات تتكون في جسمنا أو تنتجها عوامل خارجية (Pham-Huy et al, 2008). تعتبر الجذور الحرة وتفاعلاتها الكيميائية جزءاً من العمليات الكيميائية الأساسية لعملية التمثيل الغذائي الطبيعي. حيث يمكن أن تعمل كجزيئات إشارات مهمة في ظل الظروف الفسيولوجية والفيزيولوجية المرضية (Phaniendra et al, 2015). إن الجذور الحرة عبارة عن ذرة أو جزيء يحتوي على واحد (أو أكثر) من الإلكترونات غير المرتبطة، نتيجة لفقدان واحد (أو أكثر) من الإلكترونات في مدارها الخارجي، مما يؤدي إلى تكوين رابطة نصفية يجب إشباعها بالنهب المحلي للإلكترونات، من خلال تفاعل الشوارد الحرة مع جزيئات مستقرة، من أجل الوصول إلى إستقرارها الكهروكيميائي. حيث أن الجزيء المستقر الذي يأخذ منه الإلكترون يصبح بدوره جذراً حراً، لكونه يصبح أيضاً إلكترون غير مزدوج، ومنه يبدأ تفاعل تسلسلي حقيقي يدمر الخلايا (Guerra et al, 2020). (الشكل 15) تعرف هذه الجزيئات التفاعلية بإسم أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأنواع النيتروجين التفاعلي (RNS) (Niedzielska et al, 2016) (Taibur et al, 2012).



الشكل 15 : يوضح آلية تشكيل الجذور الحرة (Pilluo, 2014).

2-2- أنواع الجذور الحرة:

من بين جميع أنواع الجذور الحرة المحتمل حدوثها في الخلايا، من الضروري التمييز بين ثلاثة مجموعات هي (Favier, 2003).

-الجذور الأولية: تلعب دور خاص في علم وظائف الأعضاء تتشكل بنقل الإلكترونات إلى ذرة الأكسجين. متوسط عمرها قصير جد مثل الأنيون الفائق ($O_2 \cdot^-$) والجذر الهيدروكسيل ($OH \cdot$)، وأونيتروجين مثل أكسيد النيتريك (NO) (Favier, 2003).

-الجذور الثانوية: هي تلك التي تشكلت عن طريق نقل جذر أولي إلى ذرة من جزيء عضوي أو عن طريق تفاعل جذرين أوليين مع بعضهما البعض تتميز بمتوسط عمر أطول (Avello et al, 2006) .

-أنواع أخر مشتقة من الأوكسجين :ليست جذورًا حرة، ولكنها أيضًا تفاعلية ويمكن أن تكون سلائف جذرية، مثل الأوكسجين المفرد ($1O_2$) أو بيروكسيد الهيدروجين ($2H_2O$) أو نيتروبيروكسيد ($ONOOH$). تعتبر الجذور الحرة وسلائفها أجزاء من عائلة كيميائية تفاعلية تسمى أنواع الأوكسجين (Favier,2003) .

2-3- أنواع الجذور الحرة النشطة (ROS) :

هي مجموعة مشتقة من الأوكسجين الجزيئي التي تحدث كسمة طبيعية للحياة الهوائية، تتكون عن طريق تفاعلات الأكسدة والاختزال أو الإثارة الإلكترونية. تنقسم إلى نوعين جذرية وغير جذرية (Sies et al, 2020) . بحيث ان الجذرية هي الأنواع التي تحتوي على إلكترون واحد على الأقل غير مرتبط في المدارات المحيطة بنواة الذرة وهي قادرة على الوجود المستقل ،جزيء الأوكسجين نفسه هو جذري و الأنواع الغير جذرية ليست جذورًا حرة ولكن يمكن أن تؤدي بسهولة إلى تفاعلات الجذور الحرة في الكائنات الحية (Phaniendra et al, 2015). (الجدول 1)

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxyde: $O_2^{\bullet-}$	Peroxyde d'hydrogène: H_2O_2
Radical hydroxyle: OH^{\bullet}	Ion hypochlorite: $ClO^{\bullet-}$
Peroxyde: RO_2^{\bullet}	Ozone: O_3
Alkoxyde: RO^{\bullet}	Oxygène singulet: 1O_2
Hydroperoxyde: HO_2^{\bullet}	Peroxynitrite: $ONOO^{\bullet-}$

الجدول 1: أنواع الأوكسجين التفاعلية الرئيسية الجذرية وغير الجذرية. (Dwassy, 2014)

3- آليات إنتاج أنواع الاكسجين التفاعلية الرئيسية :

تتشكل الأنواع المشتقة من إختزال الأوكسجين الجزيئي، حيث يعتبر الأوكسجين حيويًا وشديد التأثير لأنه يحتوي في مداراته الخارجية على إلكترونين عازبان يدوران بالتوازي يمنحها التكوين إستقرارًا عاليًا للغاية وتفاعلية منخفضة مما يسمح لها بالتفاعل فقط مع جزيئات مثلها، ومن ناحية أخرى ورهنًا بإمدادات كافية من الطاقة ،يمكن لجزيء الأوكسجين بسهولة الحصول على إلكترون إضافي عن طريق الإقتران بأحد إلكتروناته الغير مقترن (Guerra et al, 2020. ; Ighodaro et al,2018) حيث من 2 إلى 3% من

ويسمى أيضًا بثاني أكسيد الهيدروجين. ينتج بيروكسيد الهيدروجين عن إختزال الأكسجين بمقدار إلكترونين

(Wilson et al., 2003). بحيث يخضع أنيون الأكسيد الفائق في وسط بروتوني عمومًا لتفاعل غير تناسبي تلقائي، مما يؤدي

إلى تكوين بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) والأكسجين (St-Louis, 2011). يعتبر بيروكسيد الهيدروجين من الجذور الحرة

المحتملة السامة قليلة التفاعلية بالإضافة إلى قدرتها على عبور الأغشية (Shields et al., 2021).



3-3- الهيدروكسيل الجذري (HO•) :

جذور الهيدروكسيل (OH•) هي الجذور الأكثر سمية. تظهر تفاعلية شديدة نصف عمر محدود (9-10) ثوان تعمل وفقًا

لعدة آليات، و ذلك عن طريق تمزيق إلكترون أو ذرة هيدروجين أو عن طريق الإضافة معًا على الروابط المزدوجة. أهدافه

البيولوجية هي معظم الجزيئات العضوية وغير العضوية للخلايا ولاسيما الحمض النووي. يتم إنشاؤه في الخلايا إما عن

طريق: (Michel, 2012 ; Di Meo & Venditti, 2020).

- إنشاء شق الهيدروكسيل عن طريق تفاعل بيروكسيد الهيدروجين مع الأنيون الفائق la réaction d'Haber-Weiss (Phaniendra, 2015).



- أو تحلل بيروكسيد الهيدروجين المحفز بالمعادن الانتقالية، خاصة الحديد أو النحاس من خلال تفاعل فينتون la réaction de Fenton (Shields et al., 2021).



3-4- الأكسجين الأحادي (1O₂):

إنه ليس جذرًا حرًا ولكن يمكن أن يتشكل في بعض ردود الفعل الراديكالية، وينشأ من جزيئات بيروكسيد الهيدروجين فعند تحلله

يولد جزيئات الأكسيد الفائق والهيدروكسيل (Shiv, 2011). يتميز هذا النوع من الأكسجين بوجود إلكترونات محيطية ذات

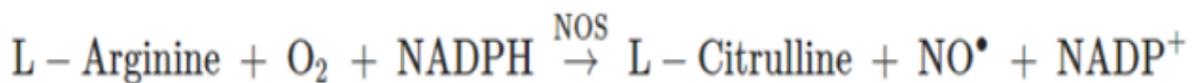
دوران مضاد و هو غير مستقر للغاية ومتفاعل للغاية. يتم تعطيله عند ملامسته للجزيئات الموجودة في بيئته، وخاصة الماء

وعن طريق إطلاق الطاقة وعمره محدود للغاية (Bensakhria, 2018).



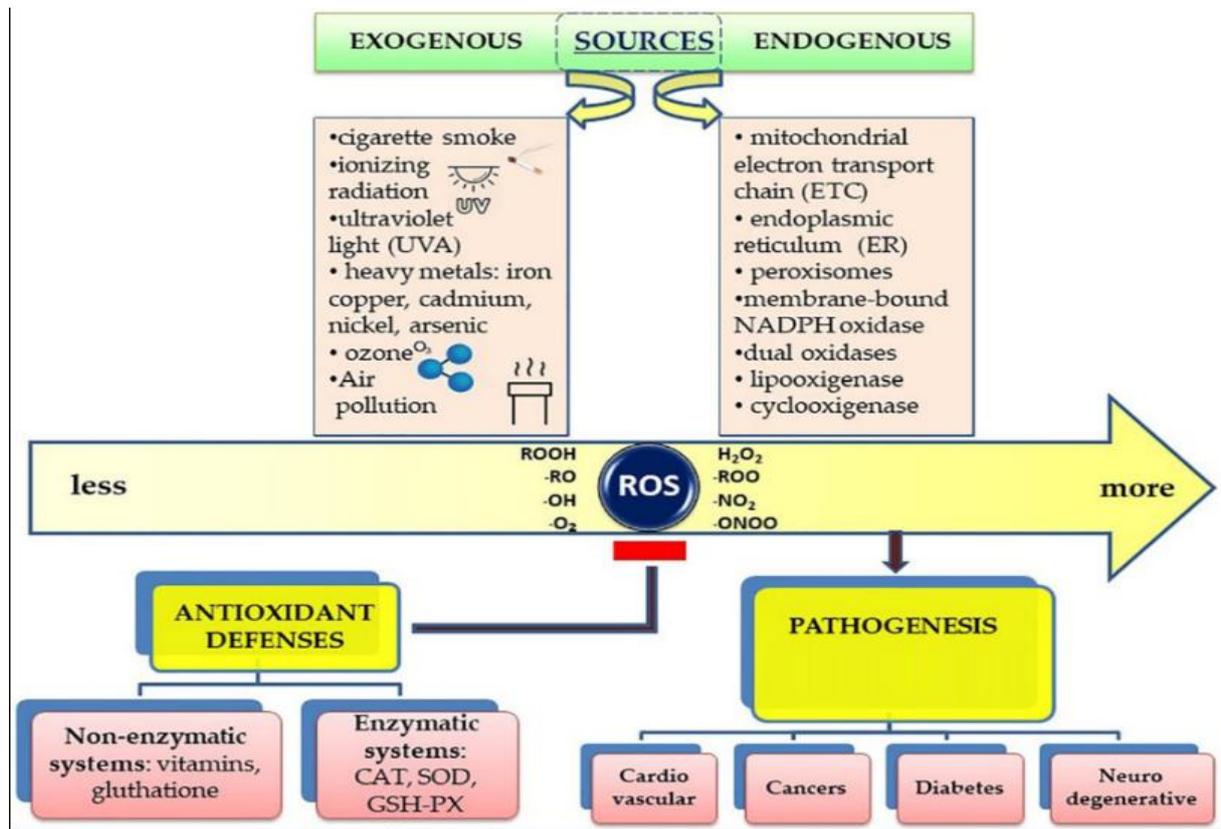
3-5-أكسيد النيتريك (NO)

هو رسول بين الخلايا موجود في جميع الفقاريات، يعدل تدفق الدم، تجلط الدم، والنشاط العصبي . وغيرها من العديد من الأنشطة البيولوجية (Phaniendra et al., 2015) . يتكون أكسيد النيتريك الجذري NO من ذرة أكسجين وذرة نيتروجين، ويتم إنتاج NO من L'arginine بواسطة انزيم NO-synthase (NOS) بحيث يتأكسد الأرجينين بنصف جزيء من الأكسجين، ويشكل جزيء من NO* في ظل الظروف الفسيولوجية، يكون أكسيد النيتروجين ضعيف التفاعل. إن عمل الأنيون الفائق على أكسيد النيتروجين هو الذي يؤدي إلى تكوين كواشف ذات تفاعل عالي (الشكل 17) (Pacher et al, 2007 ; Boyer, 2011)



الشكل 17: يوضح معادلة إنتاج أكسيد النيتريك من خلال أكسدة NOS للأرجينين إلى سيترولين وأكسيد النيتروجين عن طريق إستهلاك NADPH في وجود الأكسجين (Phaniendra et al., 2015) .

4- مصادر الجذور الحرة : عادة، إنتاج الجذور الحرة دائم ومستمر في الخلايا نتيجة لتفاعلات إنزيمية وغير إنزيمية. حيث أن التفاعلات الإنزيمية (Atasoy & Yücel, 2021). يتم إنتاجها داخليا أثناء إستقلاب الميتوكوندريا ،في البيروكسيسوم وكذلك عن طريق مجموعة متنوعة من أنظمة إنزيم العصارة الخلوية. تتولد داخل الخلايا من الأكسدة التلقائية أوالتعطيل من الجزيئات الصغيرة ،أيضا يمكن لعدد من العوامل الخارجية إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) (الشكل 18) (Tailur et al, 2012 ; Rao et al, 2011).



الشكل 18: رسم تخطيطي وصفي يحدد المصادر الخارجية والداخلية لتوليد ROS

(Mehdi et al., 2020).

4-1-1- المصادر الداخلية:

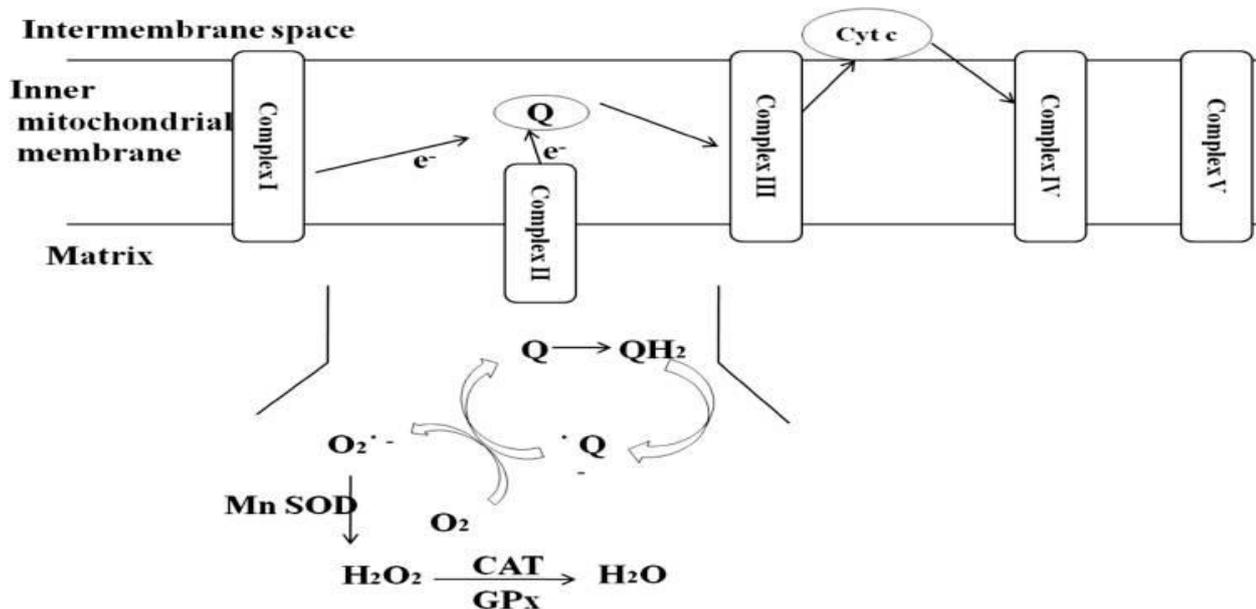
إن إنتاج ROS في خلايا الثدييات هو أساساً من أصل إنزيمي وينتج من عدة مصادر: الغشاء NADPH Oxydase والمركب الإنزيمي للميتوكوندريا في السلسلة التنفسية هما العنصران الرئيسيان. يمكن أن تلعب المصادر الأخرى، العصارة الخلوية الموجودة داخل العضيات الخلوية المختلفة، دوراً في تعديل الإشارات داخل الخلايا أو أكسيديزالزانتين، إنزيمات مسار acide arachidonique، إنزيمات الشبكة الإندوبلازمية الملساء السيتوكرومات (P450) و peroxysomes (Beaudeux et al., 2006)

4-1-1- الميتوكوندريا:

يتم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية في الميتوكوندريا أثناء التمثيل الغذائي الهوائي. نظراً لأن أكثر من 90% من الأكسجين الذي يتم إستهلاكه يتم استخدامه في الميتوكوندريا بحيث يرتبط لتوليد ROS (التمثيل الغذائي المؤكسد) ارتباطاً وثيقاً بتخليق ATP (الفسفرة المؤكسدة). من خلال أربعة مجمعات بروتينية المضمنة في غشاء الميتوكوندريا الداخلي يتم نقل الإلكترونات إلى المستقبل النهائي، الأكسجين الذي يتم تحويله تماماً إلى H_2O (المركب IV).

يولد تدفق الإلكترونات هذا تدرجاً كهروكيميائياً لأيونات H^+ على جانبي غشاء الميتوكوندريا الداخلي الذي ينشط المركب V (ATP سنتاز)، تتسرب نسبة كبيرة من الأكسجين من الإختزال الكامل إلى H_2O وتخضع للإختزال الأحادي على مستوى المجمعين الأول

والتالث (Ubiquinone cytochrome c reductase) من السلسلة التنفسية (الشكل 19). ينتج عنه توليد ($O_2 \cdot^-$) وتراكمه على مستوى المصفوفة والفضاء بين الغشاء في الميتوكوندريا (Ifeanyi et al, 2018; Di Meo et al, 2016).



الشكل 19: مواقع إنتاج الجذور في سلسلة نقل الإلكترونات في الميتوكوندريا

(Phaniendra et al., 2015)

4-1-2 Peroxisomes

البيروكسيسومات هي عضيات خلوية يحدها غشاء واحد، موجودة في جميع الخلايا وهي العضيات الخلوية الوحيدة مع الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية لاستهلاك الأوكسجين أثناء عملية التمثيل الغذائي (Miche, 2012). البيروكسيسوم عضية أساسية لعملية التمثيل الغذائي للدهون، كما تعتبر مصدرًا مهمًا لإنتاج H_2O_2 الخلوي يحتوي على العديد من الإنزيمات التي يتولد كمية كبيرة من H_2O_2 ومع ذلك، يتم إزالة سموم H_2O_2 المتولدة بسرعة بواسطة بيروكسيسوم كاتالاز (la catalase) (peroxysomale)، الذي يلعب دورًا خاصًا في التوازن، يكون هذا التفاعل كلويًا وكبديًا بشكل خاص لأن الخلل الوظيفي في الكاتالاز البيروكسيسومي (la catalase pexoxysomale) (Boveriset et al, 1972 ; Servais, 2004).

4-1-3 الشبكة الأندوبلازمية :

الشبكة الإندوبلازمية هي جزء فرعي من الخلية. يتم فصلها إلى شبكة إندوبلازمية خشنة وسلسة. تشارك بشكل أساسي في التخليق الحيوي للدهون والبروتينات. تحتوي الشبكة الإندوبلازمية الملساء على إنزيمات تحفز تفاعلات إزالة السموم للأدوية التي تذوب في الدهون وغيرها من المستقلبات السامة. أشهر هذه الإنزيمات هو السيتوكروم P450 الذي يعمل على أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة والمواد الغريبة الحيوية أثناء إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية

(Eddhima, 2019 ; Thannickal & Fanburg, 2000).

4-1-4- الأوكسدة التلقائية للجزيئات الصغيرة:

تعدا لأوكسدة التلقائية للجزيئات مثل الدوبامين والأدرينالين والفلافين مصدرًا مهمًا ROS (Halliwell, 2012). و في الغالب يكون المنتج المباشر لهذه الأوكسدة التلقائية هو ($O_2^{\cdot -}$) وبالتالي، فإن الأوكسدة الذاتية للدوبامين تشارك جزئيًا في عملية موت الخلايا المبرمج أثناء أمراض التنكس العصبي، ولاسيما أثناء مرض باركنسون (Thannickal & Fanburg, 2000).

4-1-5- إنزيم Xanthine oxydase :

هو إنزيم قابل للذوبان ينتج عنه ROS يوجد هذا الإنزيم في الدم، و الخلايا البطانية للشعيرات الدموية، وفي الكبد والأمعاء الدقيقة. يوجد في الأساس في السيتوبلازم. إنتاج ROS بواسطته منخفض في الظروف القاعدية. (Dwassy, 2014) هو إنزيم يحفز تحلل هيبوزانثين إلى حمض البولييك في ظل ظروف إرتفاع الطلب على ATP ونقص الأوكسجين. ولكن يمكن أيضًا أن تحفز أكسدة الزانثين في حمض اليوريك، ولاسيما أثناء نقص التروية وضخه أو نقص الأوكسجة. في هذا التفاعل، يعمل الأوكسجين الجزيئي كمستقبل للإلكترون وبالتالي ينتج ($O_2 \cdot^-$). (Garait, 2006)

Xanthine oxydase



4-1-6- إنزيم NADPH oxydase:

تتكون عائلة Nox (NADPH oxidases)، في البشر، من سبعة إنزيمات متشابهة. تتمثل وظيفتها في تحفيز إختزال الأوكسجين الجزيئي إلى أنيون الفائق ($O_2 \cdot^-$) والذي سيؤدي لاحقًا إلى ظهور أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) والمواد المؤكسدة والمواد السامة (Chuong et al., 2015).

هو إنزيم يشارك في الدفاع المناعي ضد مسببات الأمراض. بعد تنشيط البلعمة، يحفز هذا الإنزيم الموجود في غشاء البلازما في الخلايا البلعمية وينتج أيونات الأوكسيد الفائق ($O_2 \cdot^-$) عن طريق تقليل ثنائي الأوكسجين بواسطة NADPH. وهناك أيضًا أوكسيديز NADPH في الخلايا غير البلعمية الذي يتمثل دوره في تنظيم نمو الخلايا (Krause, 2004 ; Karimi, 2014)

NADPH oxydase



4-2- المصادر الخارجية :

البيئة ونمط الحياة هما أصل تكوين أنواع الأوكسجين التفاعلية وتراكمها. فهم من العوامل المولدة للإجهاد التأكسدي. يمكن تمثيل المصادر الخارجية (William, 2013) مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة السينية، فالإشعاع قادر على توليد الجذور الحرة، إما عن طريق تقسيم جزيء الماء في حالة الأشعة السينية المؤينة أو أشعة جاما أو عن طريق ترسيب الطاقة في الحمض النووي مما يؤدي إلى طرد الإلكترونات مما يؤدي إلى تكوين جذر حر فتؤدي إلى تلف تأكسدي للجزيئات الحيوية (DNA). (Meo et al, 2020)، والتلوث الموجود في الهواء الذي نتنفسه، وفي الماء وفي الطعام الذي نستهلكه أو التعرض لدخان

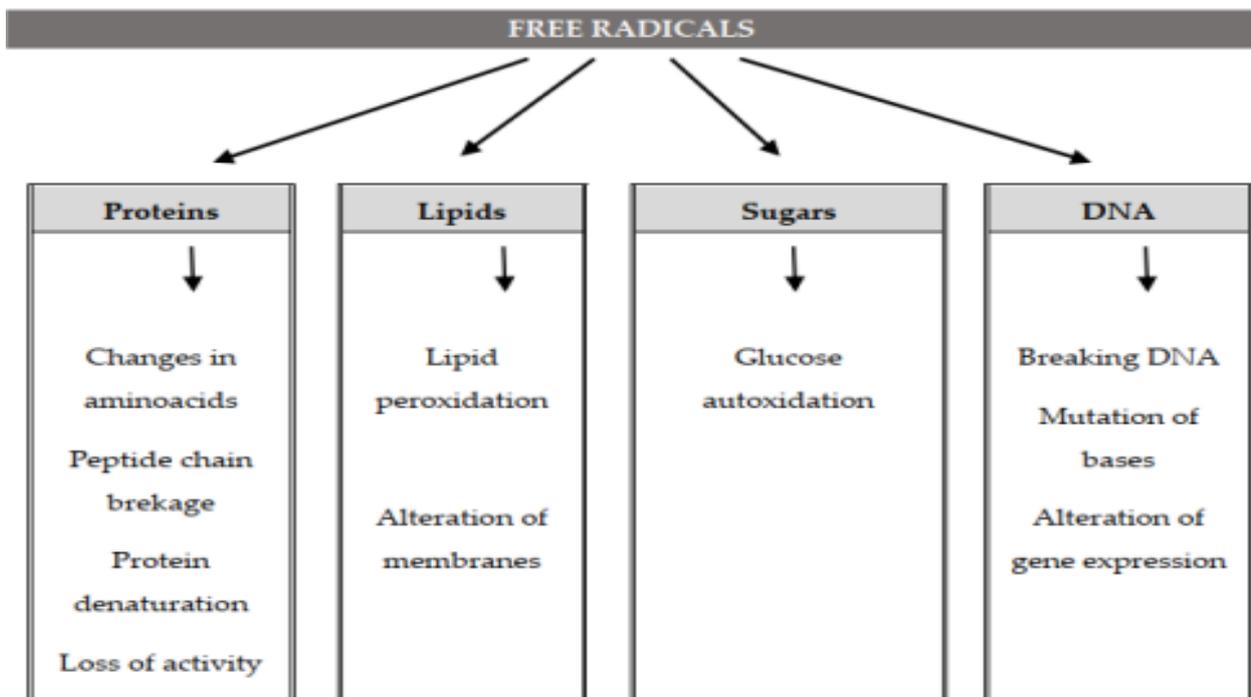
السجائر. تحتوي الأطعمة المطهية أو المحروقة أيضًا على الكثير من الجذور، الكحول. تناول الأدوية وحبوب منع الحمل. ممارسة الرياضة بشكل مكثف. الضغط الفكري أو العاطفي. التلوث، التعرض للمعادن الثقيلة والتلامس مع المواد المسرطنة (Juliette, 2013 ; William , 2013)

5- الأدوار الفسيولوجية للجذور الحرة :

تطور مفهوم الإجهاد التأكسدي، خاصة مع ظهور علم الأحياء الجزيئي، والذي أظهر أن AOE's لها أيضًا دور فسيولوجي مهم (Defraigne et al, 2008). بكميات منخفضة إلى متوسطة تلعب الجذور الحرة دورًا أساسيًا في العديد من العمليات البيولوجية، العديد من هذه العناصر ضروري للحياة، مثل تدمير البكتيريا داخل الخلايا بواسطة الخلايا البلعمية، وخاصة بواسطة الخلايا المحببة و البلاعم. و يعتقد أن الجذور الحرة تشارك أيضًا في بعض عمليات الإشارات الخلوية، والمعروفة باسم إشارات الأكسدة والاختزال (Sharifi et al., 2020). كما أنها مفيدة في تنظيم الجينات و المشاركة في عمل بعض الإنزيمات. توسع الأوعية الشعرية، وعمل بعض الخلايا العصبية، وإخصاب البويضة، وأخيرًا التدمير عن طريق موت الخلايا المبرمج للخلايا الورمية، وهي عمليات طبيعية تتطلب وجود الجذور الحرة (Favier, 2003).

6- تأثير ونتائج الجذور الحرة على الجزيئات البيولوجية:

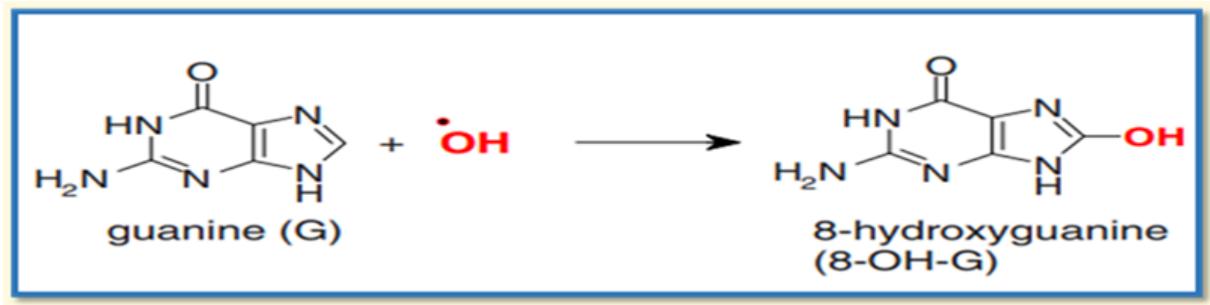
يؤدي الإنتاج المفرط للجذور الحرة إلى إحداث ضرر تأكسدي للجزيئات البيولوجية (أكسدة الحمض النووي والبروتينات والدهون والكربوهيدرات) (الشكل 20). يمكن أن تؤدي هذه التعديلات إلى فقدان الوظيفة والسلامة، وحتى موت الخلايا. (Di Meo et al., 2020)



الشكل 20: تأثير الجذور الحرة على الجزيئات الحيوية (Martemucci et al ., 2022).

6-1-أكسدة الحمض النووي:

تؤثر الجذور الحرة المختلفة على الحمض النووي و التي تتسبب في إحداث كسر السلسلة وتعديل القواعد والروابط المتقاطعة لبروتينات الحمض النووي. و تحريض الطفرات . من بين قواعد الحمض النووي، يعتبر الجوانين هو الأكثر عرضة للتلف التأكسدي. فيؤدي الى تكوين - (OH-8 dG) 2'-hydrox-8 deoxyguanosine والذي، بدلاً من الإقتران بالسيتوزين ،سوف يتزاوج مع الأدينين،مما يتسبب في حدوث طفرات داخل الحمض النووي ويؤدي إلى تغييرات في الرسالة الجينية المعنية في بداية السرطان (NAtaso et al., 2021). (الشكل 21)



الشكل 21: تفاعل قاعدة الجوانين (G) مع جذور الهيدروكسيل (Jomova et al, 2011)

6-2-أكسدة الدهون :

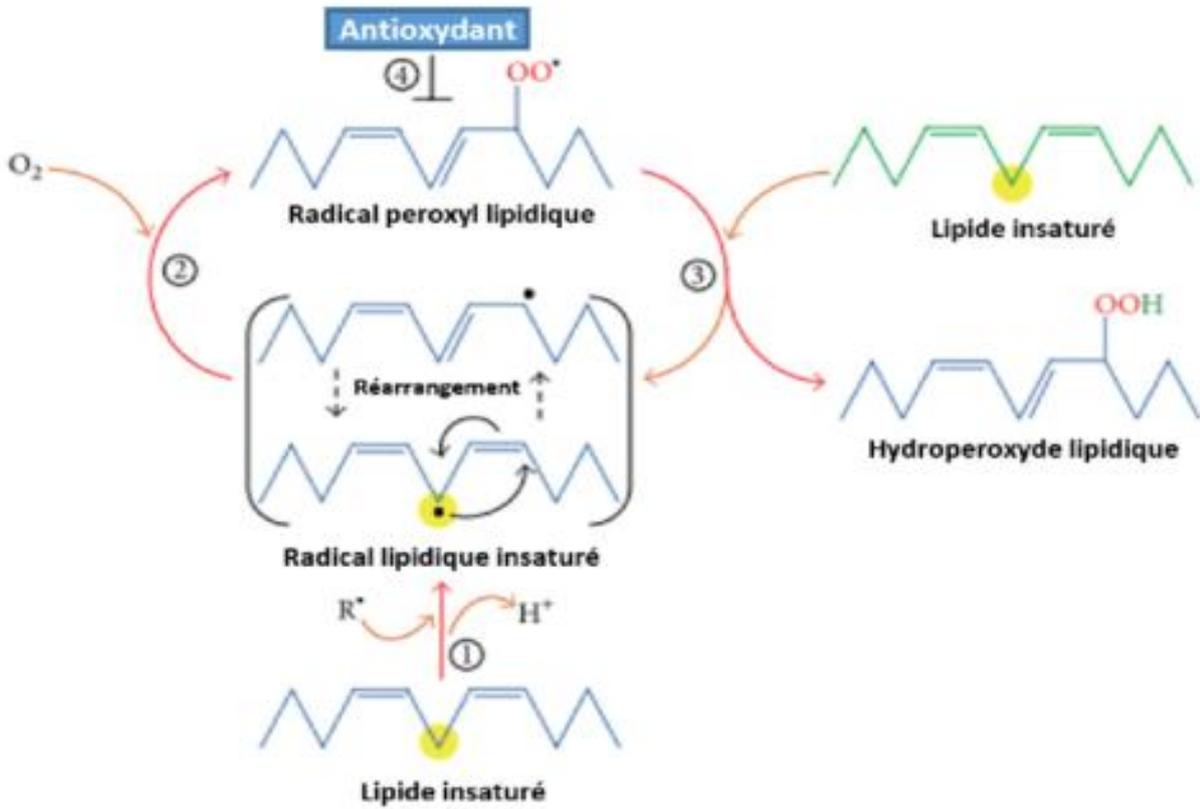
بيروكسيد الدهون هو تفاعل متسلسل لدهون بواسطة ROS. حيث يعتبر أحد أكبر مصادر الجذور الحرة داخل الجسم ويؤدي إلى تغيير لارجعة فيه في غشاء الخلية مما يؤدي إلى موت الخلية. (Valko, 2007).

يحدث بيروكسيد الدهون على الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (LH) الموجودة على أغشية الخلايا، في وجود الأوكسجين، من خلال تفاعل متسلسل جذري، والذي ينقسم إلى ثلاث خطوات: البدء، الإنتشار، والنهاية.

ترجع مرحلة البدء إلى هجوم نوع جذري (R•) متفاعل بدرجة كافية لإستخراج الهيدروجين من رابطة مزدوجة من أجل تكوين جذر دهني (LH) قادر على التفاعل بسهولة مع الأوكسجين لإعطاء شق بيروكسيل (LOO•) .

تهاجم هذه الراديكالية شديدة التفاعل الأحماض الدهنية الأخرى التي تشكل هيدروبيروكسيدات دهنية (LOOH) ، وبالتالي تخلق تفاعلاً متسلسلاً (مرحلة الإنتشار)، وسيشكل LOOH تحت تأثير المعادن (Fe²⁺ أو Cu⁺) ، في وجود (LO•) والهيدروكسيل (HO•).

و أخيرا ستؤدي مراحل التحلل النهائية الى إنتاج الألديهيدات من بينها نذكر malondialdehyde(MDA) أو isoprostanes (Phaniendra et al, 2015 ; Michel et al, 2008). (الشكل 22)

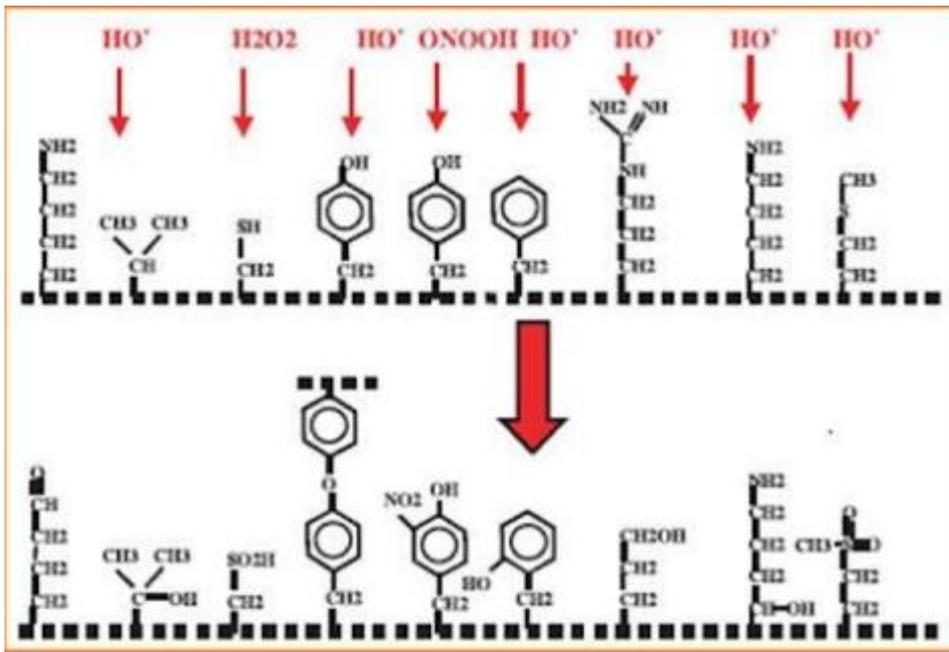


الشكل 22: يوضح آلية أكسدة الدهون (Ayala, 2014).

6-3-أكسدة البروتينات :

إن البروتينات التي تحتوي على مجموعة سيلفوهيدريل (SH) هي الأكثر عرضة لهجوم الجذور الحرة، تؤكسد وتعطل الجذور الحرة الأحماض الأمينية المختلفة الموجودة في البروتينات، يمكن للبروتينات بعد ذلك إيمان تخضع للربط المتشابك عن طريق تكوين جسور ثنائية التيروزين، أو الخضوع للتخفيضات في حالة حدوث عدوان قوي، وأجراء تعديلات على بعض الأحماض الأمينية في حالة العدوان المعتدل. تفقد البروتينات المعدلة بالأكسدة خصائصها البيولوجية (الإنزيم، مضاد الإنزيم، المستقبلات، إلخ).

تصبح البروتينات المؤكسدة أكثر حساسية لعمل البروتياز وخاصة البروتيازوم. وأيضًا كارهة للماء، إماعن طريق إزالة مجموعات الأمين المؤينة، أو عن طريق المناطق الكارهة للماء (Martemucci et al , 2022 ; Favier, 2003). (الشكل 23)



الشكل 23: مخطط يوضح التعديل التأكسدي للبروتينات. (Favier, 2003)

6-4-أكسدة السكريات:

يمكن أن تعمل الجذور الحرة أيضاً على أعلى الجلوكوز وتوليد مواد وسيطة تفاعلية. (Pastre. , 2005)

حيث أن الجذور الحرة (HO•) قادرة على قطع جزيئات السكر وبالتالي تكوين روابط بين السكريات والبروتينات مما يسبب سماكة الأغشية. تسبب الجذور الحرة للأكسجين أيضاً تفتيت بوليمرات الكربوهيدرات (Pasquier, 1995).

ثانياً: مضادات الأكسدة

1-تعريفها

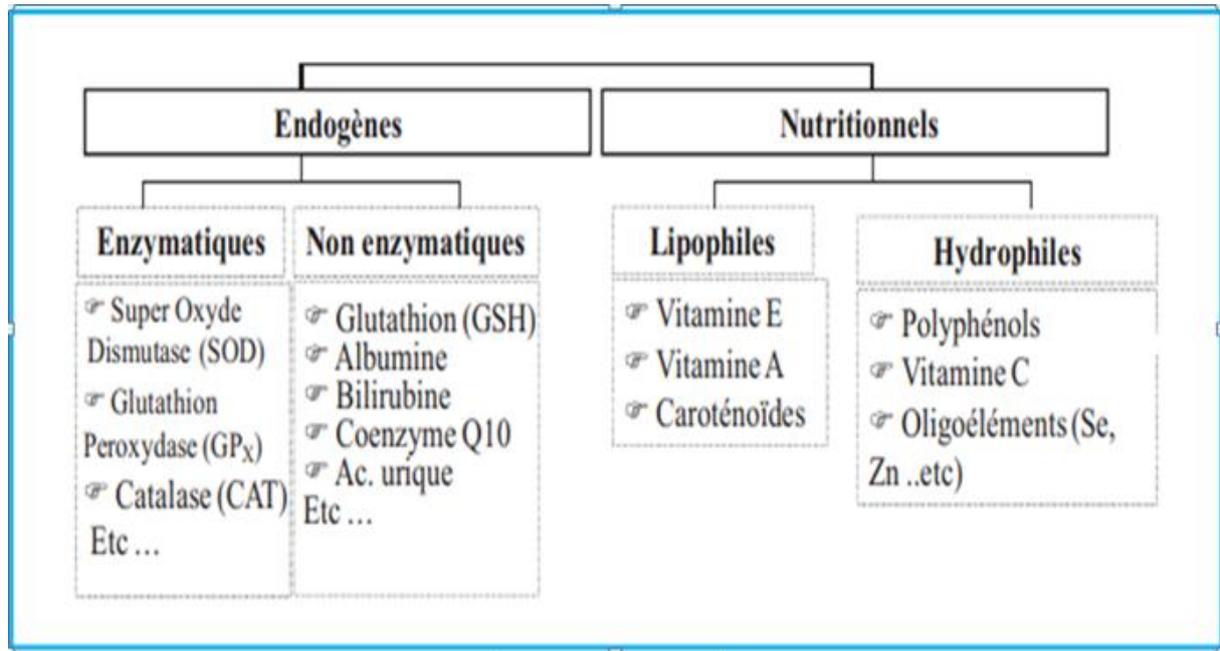
نظراً لأهمية الحفاظ على توازن الأكسدة والإختزال في الخلايا، تحتوي الخلايا على شبكة من آليات الدفاع المضادة للأكسدة لتقليل مخاطر الضرر التأكسدي عند زيادة إنتاج الجذور الحرة (ROS) (Shields et al., 2021).

بما أن إنتاج الجذور الحرة بشكل عفوي و ضروري داخل أجسامنا. فإن مضادات الأكسدة تعمل على تقليل الضرر الناجم عن الجذور والحماية من الإنتاج المفرط للجذور الحرة. يؤدي عجز أو خلل في هذه الأنظمة إلى زيادة تلف الأنسجة. مضادات الأكسدة هي أنظمة إنزيمية وغير إنزيمية (Ighodaro et al, 2018 ; Sharifi-Rad et al, 2020).

هي جزيئات تعمل على تحييد الجذور الحرة في تفاعل الأكسدة، وجعلها غير ضارة. لذلك فهي الترياق المثالي لمحاربة الآثار المخيفة للجذور الحرة (Juliette, 2013) من خلال قدرتها على تحييد الجذور الحرة بالتبرع بالإلكترون لجذر حر هائج أي التقاط الإلكترون الفردي، وتحويلها إلى جزيئات مستقرة (Lobo., et al 2010). تختلف إمكانات مضادات الأكسدة اعتماداً على النظام الغذائي متبع أو نمط حياة الفرد. بحيث يمكن تقوية أنظمة مضادات الأكسدة الضعيفة بإتباع نظام غذائي طبيعي ومتوازن. (Atasoy et al., 2021).

2-مصادر مضادات الأكسدة

يمتلك الجسم مجموعة نظام الدفاعات المضادة للأكسدة يوجد مصدرين لمضادات الأكسدة أحدهما يتم توفيره عن طريق الطعام على شكل فواكه وخضروات غنية بالفيتامينات C, E، الكاروتينات، يوبيكوينون، الفلافونويد، الجلوتاثيون أو حمض الليبويك (مضادات الأكسدة الغير انزيمية)،والآخر داخلية المنشأ توجد في الميتوكوندريا، السيتوبلازم والفضاء خارج الخلية وفي البيروكسيسومات. أيضاً تتمثل في الإنزيمات (ديسموتاز الفائق، الجلوتاثيون بيروكسيداز، الكاتالاز)، يضاف إلى ذلك بعض العناصر مثل السيلينيوم والنحاس والزنك التي تعد عوامل مساعدة للإنزيمات المضادة للأكسدة التي مصدرها الغذاء (Shields et al, 2007; Haleng et al, 2021) (الشكل 24)

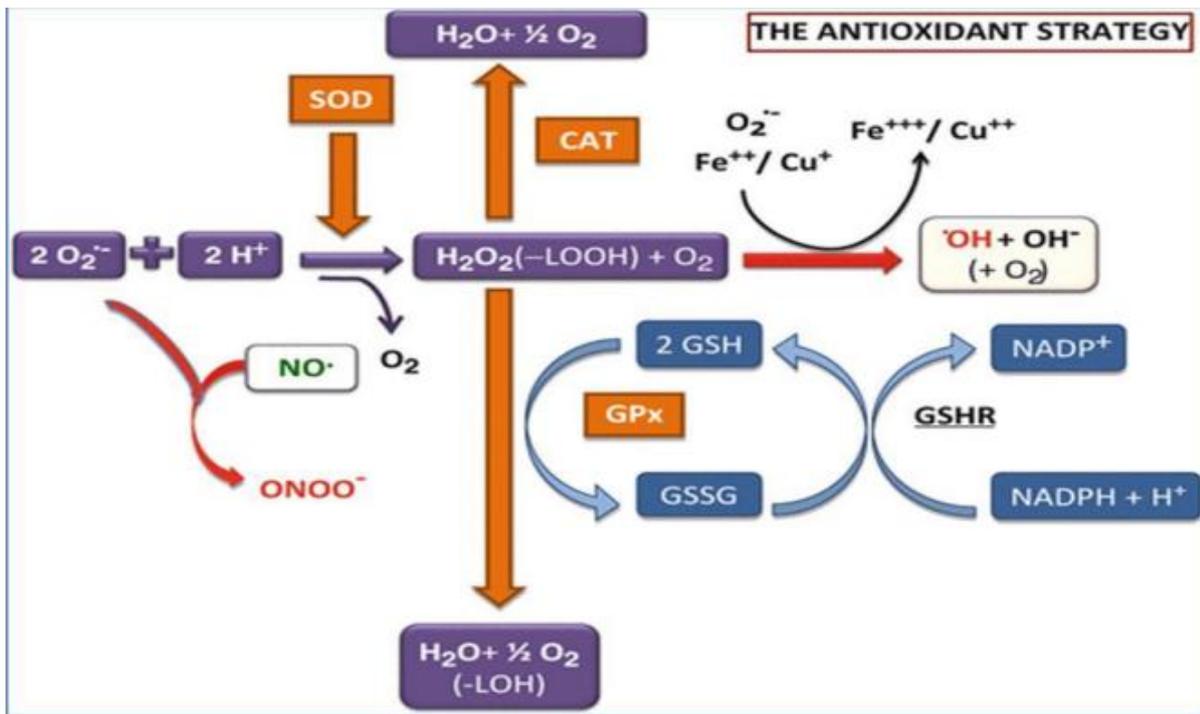


الشكل 24: يوضح المصادر المختلفة لمضادات الأكسدة (Durand et al, 2013).

3-نظام مضادات الأكسدة

3-1-نظام مضادات الأكسدة الذاتية الإنزيمية

تعتبر مضادات الأكسدة الإنزيمية (ديسموتاز الفائق، الكاتالاز، الجلوتاثيون بيروكسيداز وإختزال الجلوتاثيون) خط دفاع ضد أنواع الأكسجين التفاعلية، حيث تساعد وتكبح تكوين أنواع جديدة من أنواع الأكسجين التفاعلي من خلال تحويله إلى جزيئات أقل ضرراً، قبل أن تتفاعل، مما يمنع إنتاجها من الجزيئات الأخرى (Aguilar et al, 2018). (الشكل 25)



الشكل 25: يوضح تفاعلات أهم الإنزيمات المضادة للأكسدة (Sáez et al. , 2017)

-ديسموتازات الأوكسيد الفائق (SOD) La Superoxyde dismutase

هو بروتين معدني له نشاط إنزيمي لتحفيز عدم تناسق الأنيون الفائق في الأنواع الأقل تفاعلاً، والأكسجين وبيروكسيد الهيدروجين (Russo-Marie, 1998)، عند درجة حموضة متعادلة لا يتم إنتاج هذا الأخير بشكل مستمر، ولكن تركيزه يزيد إستجابة للهجوم التأكسدي. من ناحية أخرى يتم إنتاج شكلي SOD النحاس والزنك بشكل مستمر حتى في الظروف اللاهوائية (Wilson et al, 2003) في البشر تم تمييز ثلاثة أشكال مجزأة من إنزيم SOD كيميائياً حيويًا وجزئيًا وكلها تتطلب معدن انتقالي في موقعها النشط لتحديد أيونات الأوكسيد الفائق من خلال المرور بدورات الأكسدة والإختزال. حيث يوجد في العصارة الخلوية SOD1 و SOD3 خارج الخلية، والتي تستخدم النحاس والزنك كعوامل مساعدة (Cu / Zn-SOD)، بينما تستخدم الميتوكوندريا SOD2 المنغنيز (Mn-SOD) (Kurutas, 2015).

-Catalase (CAT)

الكاتالاز catalase هو إنزيم الهيم القادر على التحويل بيروكسيد الهيدروجين للماء والأكسجين الجزئي. (الشكل 26) توجد بشكل رئيسي في البيروكسيسومات وكريات الدم الحمراء. (Bensakhria, A. 2018) يتكون الكاتالاز من أربع وحدات فرعية، كل منها يحتوي على مجموعة هيم وجزء NADPH. يوجد هذا الإنزيم في بيروكسيسوم الخلايا الهوائية وهو فعال للغاية في تعزيز تحويل بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء وأكسجين جزئي. يمكن لجزء الكاتالاز الواحد تحويل ما يقرب 6 ملايين جزيء من بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء وأكسجين كل دقيقة. يوجد أكبر نشاط في الكبد وخلايا الدم الحمراء ولكن يوجد بعض الكاتالاز في جميع الأنسجة (Kurutas, 2015).

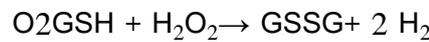


الشكل 26: يوضح معادلة إختزال بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء والأكسجين عن طريق الكاتلاز

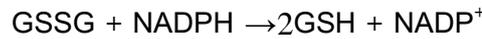
(Wilson et al., 2003).

-جلوتاثيون بيروكسيداز (GSH-Px) Glutathion peroxidase

يوجد Glutathion peroxidase (GPX) في بلازما الدم، وأيضًا في خلايا الدم الحمراء (العصارة الخلوية والغشاء)؛ تعتمد إنزيمات هذه العائلة على السيلينيوم (Se) يحفز تقليل بيروكسيدات الهيدروجين (H₂O₂) وبيروكسيدات الدهون باستخدام الجلوتاثيون المختزل (GSH) كما نحلل هيدروجين.



على العكس من ذلك، فإن الجلوتاثيون بيروكسيداز، المعتمد على السيلينيوم، له صلة قوية ببيروكسيد الهيدروجين وبالتالي يحفز التخلص من H₂O₂ الموجود حتى في تراكيزات منخفضة جدا. توجد أيضًا إنزيمات أخرى مضادة للأكسدة في الجسم. مثل إختزال الجلوتاثيون (GR) المرتبط بـ NADPH الذي يسمح بتجديد الجلوتاثيون المختزل (Zerargui, 2018 ; Baudin, 2020).



3-2-2-نظام مضادات الأكسدة الغير انزيمية:

3-2-1-مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الذاتية:

هناك العديد من المضادات الذاتية التي تشارك في حماية الكائن الحي ضد ROS، وأهمها Glutathion، bilirubine، وحمض urique، والإنزيم المساعد Q، والميلانين، والميلانوتين، وحمض lipoique (Michel, 2012).

الجلوتاثيون (GSH) Glutathion

الجلوتاثيون هو ثلاثي الببتيد يتكون من الجلوتامين والسيسيتين والجليسين (γ-L-Glutamyl-L-cystéinyglycine) الموجود في شكل مؤكسد أو مختزل. يتم تصنيع هذا المضاد للأكسدة بشكل أساسي في الكبد و ينتقل إلى الأنسجة عبر الدورة الدموية، يقع في ثلاث حجرات خلوية العصارة الخلوية (80-85%) والميتوكوندريا (10-15%) والشبكة الإندوبلازمية (<1%).

يتم تحقيق وظيفة GSH في مضادات الأكسدة إلى حد كبير بواسطة تفاعلات النشاط الإنزيمي Glutathion peroxidase (GPx) المحفزة، حيث يتأكسد GSH إلى GSSG ثم يتم إختزال GSSG ب دوره إلى GSH على حساب NADPH.

يمكن أن يتفاعل GSH مباشرة مع مجموعة متنوعة من الجذور عن طريق التبرع بذرة الهيدروجين. كما يمثل أحد الإجراءات المضادة للأكسدة الرئيسية لـ GSH في العمل كركيزة لـ GPx للتخلص من H₂O₂ والأكسدة المائية العضوية، علاوة على ذلك، يشارك GSH أيضاً في إختزال مضادات الأكسدة الأخرى في الخلية بما في ذلك الفيتامينات C و E وفي هذا الصدد، فقد ثبت أن GSH يختزل جذور فيتامين E التي تتشكل في تفاعلات كسر السلسلة مع جذور الكوكسيل أو دهون بيروكسيل. وبالمثل، يمكن أن يختزل GSH جزيء semidehydroascorbate (جذر فيتامين C) المشتق من إعادة تدوير فيتامين E تساعد التفاعلات التي تتم بواسطة GSH في الحفاظ على الموارد المحدودة لفيتامين C و E في الحالة المخفضة على حساب GSH. (Lu , 2013 ; Powers et al, 2008) .

البيليروبين (La bilirubine)

البيليروبين bilirubine هو منتج نهائي لهدم الهيم وينتج بشكل أساسي عن هدم الهيموغلوبين بواسطة الخلايا الشبكية البطانية. مركب غير قابل للذوبان في الماء، يرتبط بالألبومين بنسبة 1/1، مما يمنع تغلغها في الأنسجة الغنية بالدهون مثل الدماغ (Haleng et al., 2007).

يملك البيليروبين إمكانات قوية لمضادات الأكسدة ضد جذور البيروكسيل وقد ثبت أنه يحمي الخلايا من المستويات السامة لبيروكسيد الهيدروجين، وقد تم إقتراح أن التأثيرات الفسيولوجية القوية المضادة للأكسدة للبيليروبين هي نتيجة لدورة تضخيم حيث يعمل البيليروبين كمضاد للأكسدة، ويؤكسد نفسه مرة أخرى إلى البيليفيردين (biliverdin) ثم يعاد تدويره مرة أخرى إلى البيليروبين عبر bilirubine إختزال البيليفيردين (biliverdin) (Powers & Jackson, 2008) .

-Le coenzyme Q10

لإنزيم المساعد Q10، المسمى ubiquinone منتشر فيا لخلايا، حيث تصنع الخلايا البشرية هذا الإنزيم من خلال مسار التخليق الحيوي للكوليسترول. إن كره الماء والوزن الجزيئي الكبير لهذا الإنزيم يؤثر على إمتصاصه الذي يكون بطيئاً او محدوداً في النهاية، وهو مشتق من البنزوكينوليك مع سلسلة جانبية طويلة من الأيزوبرين. هذه السلسلة الجانبية تعطي جزيء ذو طبيعة محبة للدهون يسمح له بإدخال نفسه في الأغشية والبروتينات الدهنية. يلعب دوراً أساسياً في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا وهو مثبط قوي لبيروكسيد الدهون، بالتأزر مع فيتامين E (Haleng et al, 2007 ; Galli et al, 2012) .

-حمض اليوريك L'acide urique

يلعب حمض اليوريك دوراً مهماً في نظام مضادات الأكسدة. كما يعتبر حمض اليوريك مخفض قوي لجذور البيروكسيل وجذور الهيدروكسيل والأكسجين الأحادي.

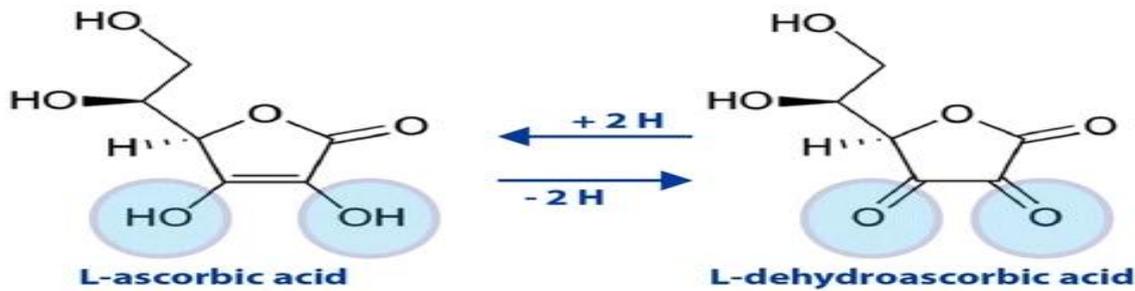
عند درجة الحموضة الفسيولوجية، يتم تحويل كل حمض اليوريك تقريباً إلى يورات urate، بحيث يمكن لليورات أن تحمي من أضرار الأكسدة من خلال العمل كمتبرع للإلكترون. وهو قادر أيضاً على تخليب أيونات المعادن مثل الحديد والنحاس ومنعها من تحفيز جذور الهيدروكسيل عبر تفاعل فنتون (Powers et al., 2008).

3-2-2- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الخارجية:

مضادات الأكسدة الخارجية، هي مركبات لا يمكن إنتاجه في الجسم بل تتوفر من خلال الأطعمة أو المكملات الغذائية، مثل فيتامين E وفيتامين C، والكاروتينات، والمعادن الانتقالية (السيلينيوم، والمنغنيز، والزنك)، والفلافونويد، يمكن العثور عليها في الغذاء بشكل طبيعي مثل الفاكهة والخضروات والمكسرات والبذور (Martemucci et al, 2022).

-الفيتامين (C) La vitamine (C)

حمض الأسكوربيك أو فيتامين C هو أحد مضادات الأكسدة أحادي السكاريد الموجود في كل من الحيوانات والنباتات. لأنه لا يمكن تصنيعه في البشر ويجب الحصول عليه من النظام الغذائي (Lobo et al., 2010). يمكن أن يتأكسد حمض الأسكوربيك في البيئة خارج الخلية في وجود أيونات معدنية إلى حمض ديهيدروأسكوربيك، والذي يتم نقله إلى الخلية من خلال ناقل الجلوكوز. شركاءه الرئيسيون في مضادات الأكسدة هم فيتامين E والكاروتينات بالإضافة إلى العمل بمفرده مع إنزيمات مضادات الأكسدة. يتعاون فيتامين C مع فيتامين E في تجديد α -tocopherol في الأغشية والبروتينات الدهنية، ويرفع أيضًا مستويات الجلوتاثيون في الخلية، وبالتالي فهو يلعب دورًا مهمًا في حماية مجموعة بروتين ثيول ضد الأكسدة. في الخلايا، يتم الحفاظ عليه في شكله المختزل عن طريق التفاعل مع الجلوتاثيون، الذي يحفز بواسطة بروتين ثاني كبريتيد إيزوميراز (protéine disulfure isomérase) و glutaredoxin. فيتامين C هو عامل مختزل ويمكن أن يقلل ويحيد، أنواع الأكسجين التفاعلية مثل بيروكسيد الهيدروجين (الشكل 27) (Kurutas, 2015).

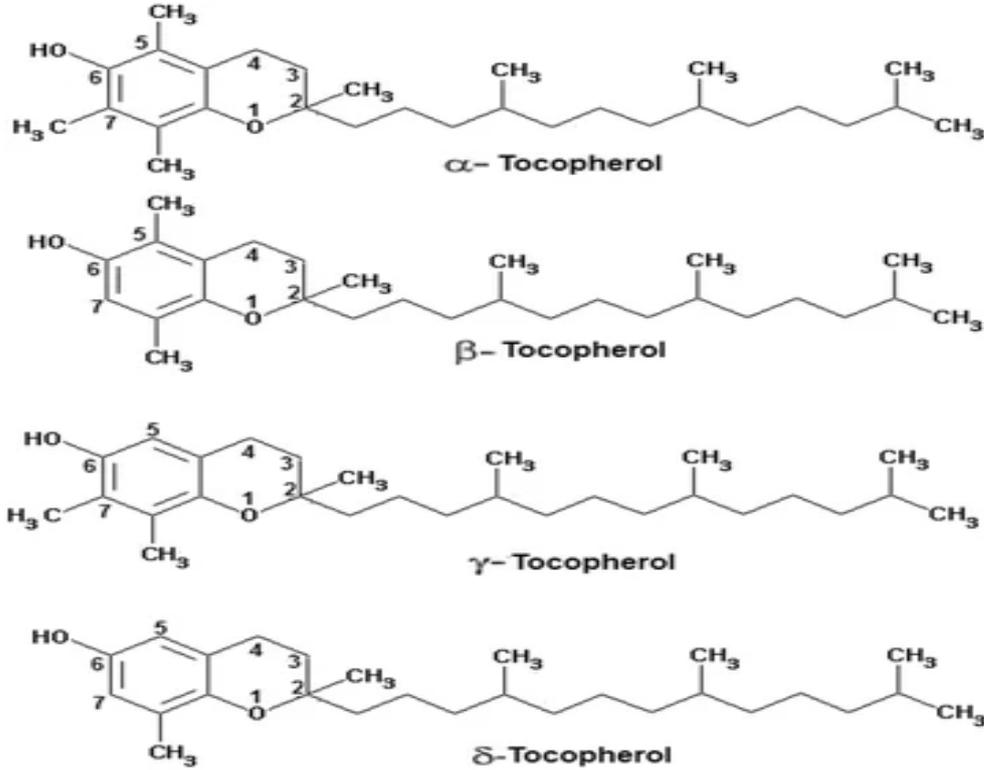


الشكل 27: تفاعل الأكسدة و الإرجاع لفيتامين (C) (Kurutas, 2015)

-الفيتامين (E) La Vitamine (E)

يوجد فيتامين E في أربعة أشكال مختلفة ($\delta, \gamma, \beta, \alpha$)، (الشكل 28) حيث أن (α -tocopherol) هو أكثر الأشكال نشاطا لدى البشر. يوجد في الزيوت النباتية، وبشكل رئيسي في جنين القمح وعباد الشمس وفول الصويا و الفول السوداني. يوجد أيضًا في الحبوب، اللوز والخضروات، و هو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية المحبة للدهون، يقوم بتعطيل تفاعلات الجذور الحرة. تتفاعل

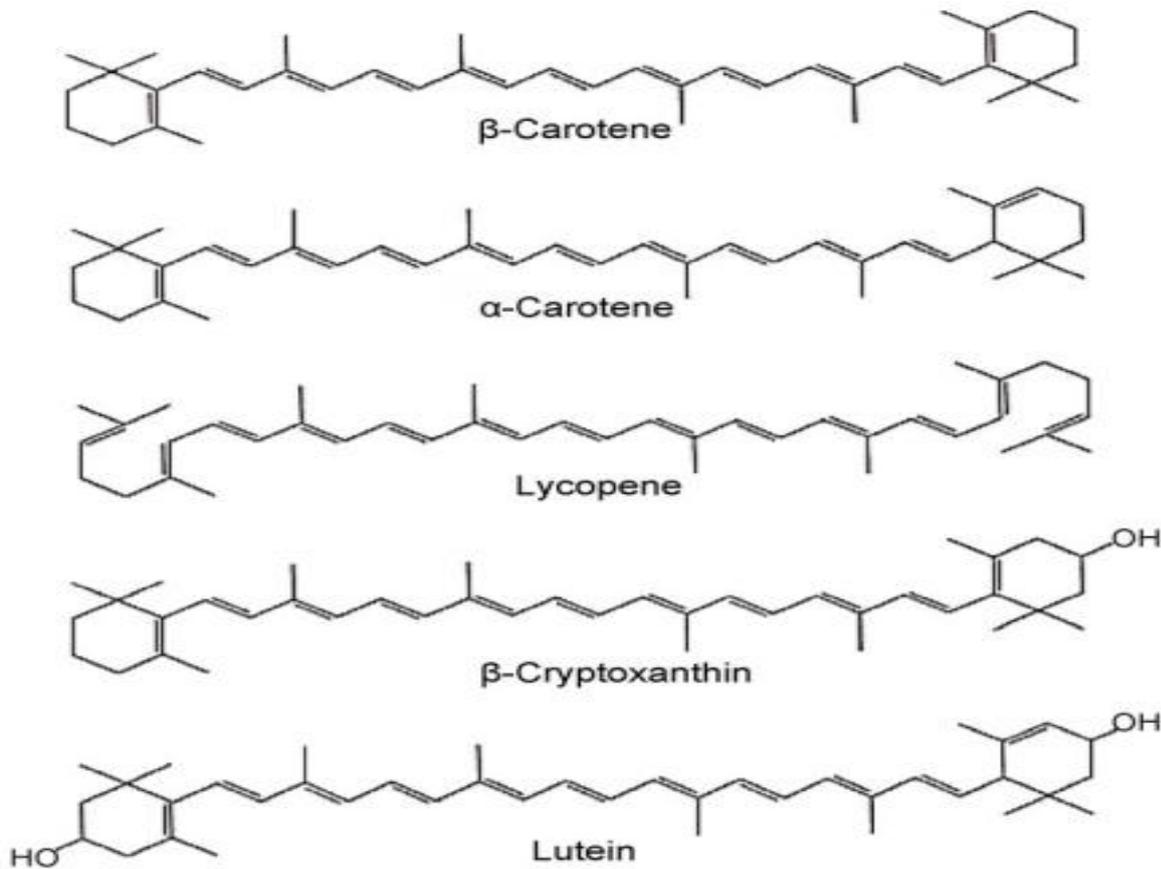
بسرعة أكبر من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة مع جذور البيروكسيل، وبالتالي تعمل على كسر سلسلة تفاعل بيروكسيد الدهون ليشكل جذراً مستقرًا نسبيًا من tocophéroxyles. بالإضافة إلى دوره كمضاد للأكسدة، له أيضًا دور هيكلي في تثبيت الأغشية. وجد أن α -tocopherol وحمض الأسكوربيك يعملان معًا أثناء تفاعل مضادات الأكسدة، حيث يتم تحويل (α -tocopherol) إلى (جذري) α -tocopherol. مع انتقال ذرة الهيدروجين إلى جذور بيروكسيل الدهون أو الدهون. بحيث يمكن اختزال جذور α -tocopherol إلى شكلها الأصلي من حمض الأسكوربيك (Atasoy et al, 2021; Kurutas, 2015).



الشكل 28: يوضح التركيب الكيميائي للـ tocopherol . (Kurutas. , 2015)

Les caroténoïdes-

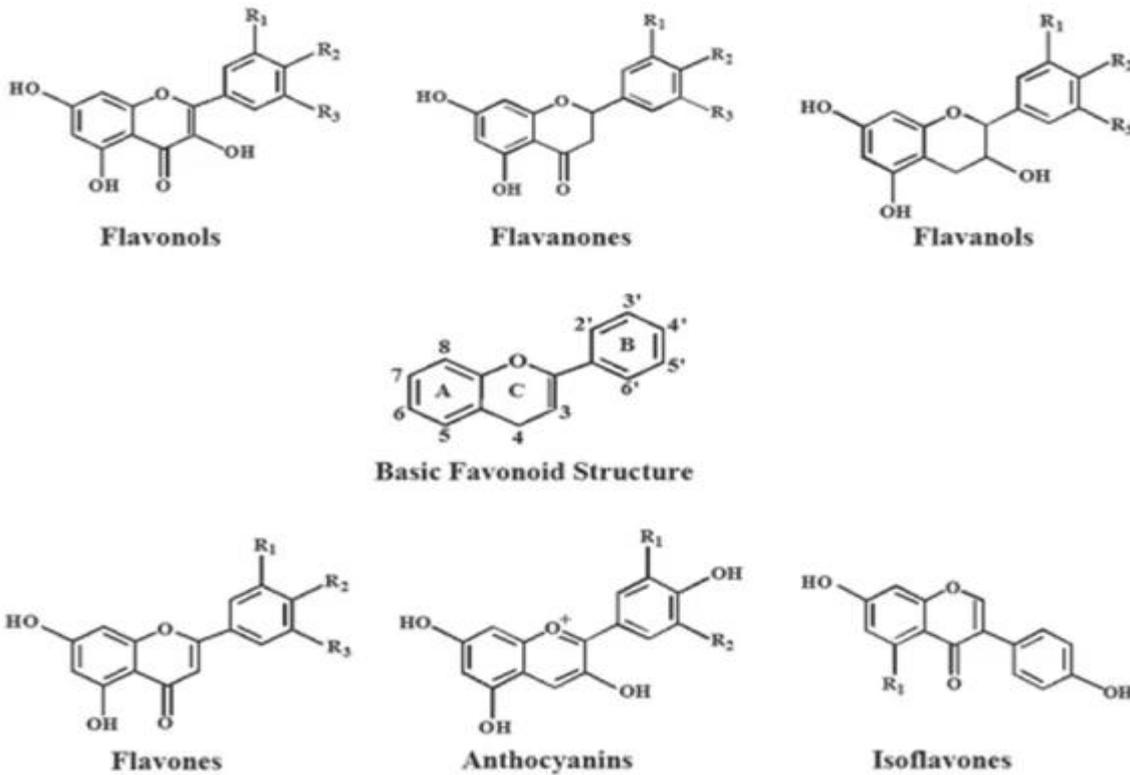
تم عزل أكثر من 600 نوع من الكاروتينات المختلفة من المصادر الطبيعية، ولكن يوجد عدد قليل منها فقط في دم و أنسجة الحيوانات. الفواكه والخضروات هي مصادرها الغذائية الرئيسية. يبدو أن الكاروتينات قادرة على منع ومقاطعة عمليات الأكسدة عن طريق تحييد الأكسجين الأحادي والجذور الحرة. الكاروتينات تحيد الأكسجين المفرد من خلال إلقاط طاقة التنشيط دون تعديل كيميائي. يبدو أن القدرات المضادة للأكسدة للكاروتينات تختلف باختلاف تركيبها الجزيئي وضغط الأكسجين ومايصاحب ذلك من وجود مغذيات أخرى مضادة للأكسدة (مثل فيتامين E) حيث أن أهم الكاروتينات هو بيتا كاروتين (β -carotène)، ويسمى أيضاً provitamine A لأنه، بعد التحلل المائي الكبدي، ينتج جزيئين من فيتامين (A) ليس كل الكاروتينات لها هذه الخاصية بالذات. يوجد بيتا كاروتين في المشمش، والبطيخ، والجزر، والخضروات الخضراء السبانخ، والخس، وما إلى ذلك. وهو قابل للذوبان في الدهون يعتبر أحد مضادات الأكسدة القوية التي تقضي على للأكسجين الأحادي. (الشكل 29 (Pham et al, 2008 ; Haleng et al, 2007)



الشكل 29: يوضح التركيب الكيميائي لبعض الكاروتينات الرئيسية (Rao et al, 2007).

Les Flavonoïdes- مركبات الفلافونويد (الشكل 30) هي مركبات بوليفينولية (Polyphenole) موجودة في معظم النباتات. ووفرتها في الأطعمة والمشروبات المختلفة، وفق التركيب الكيميائي، تم تحديد أكثر من 4000 من مركبات الفلافونويد، هي مركبات منخفضة الوزن الجزيئي هيكلها مكون من حلقتين عطريتين A و B تحملان العديد من وظائف الفينول وتربطهما سلسلة من ثلاث ذرات كربون (C6-C3-C6) diphenylpyrans ، وغالبًا ماشارك هذه الأخيرة في دورة غير متجانسة مع ذرة أكسجين. إن وجود العديد من وظائف الفينول يعطي هذه المركبات خصائص مضادة للأكسدة أو مؤكسدة، اعتمادًا على موضع الفينولات والوسط الذي يحدث فيه التفاعل. ومن المعروف أن استهلاكها له آثار وقائية ضد الأمراض المزمنة المختلفة (Stoclet et al., 2011).

تقوم مركبات الفلافونويد بكسح الأوكسجين التفاعلي خاصة في شكل الأيونات الفائقة أو جذور الهيدروكسيل وأبيروكسيدات الدهون أو الهيدروبيروكسيدات. وبهذه الطريقة تمنع الفعل الضار لهؤلاء المواد الموجودة على الخلايا (Martínez et al., 2002).



الشكل 30 : يوضح التركيب الكيميائي لبعض مركبات الفلافونويد. (Kurutas, 2015).

3-2-2- مضادات الأوكسدة غير الانزيمية الخارجية

Les Oligoéléments-

العناصر الإنتقالية المضادة للأوكسدة هي مغذيات دقيقة تشارك بقوة في توازن الطاقة. مثل المنغنيز (Mn) والنحاس (Cu) والزنك (Zn) والسيلينيوم (Se) هي عوامل مساعدة أساسية في التفاعلات الأيضية للإنزيمات المضادة للأوكسدة، ويشكل أساسي ديسموتاز الفائق (SOD)، والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) والكتلاز (Harani et al., 2012).

-السيلينيوم (Se) Le sélénium

في الغذاء نجد السيلينيوم العضوي بشكل أساسي، مرتبطاً بحمض أميني، السيستين. يتم إمتصاص السيلينيوم العضوي بشكل أفضل، ويخضع لعملية التمثيل الغذائي الكبدي مما يؤدي إلى مواد وسيطة ضرورية لتكوين المشتقات النشطة من الناحية الفسيولوجية مثل GPx (Haleng et al., 2007).

السيلينيوم عنصر ضئيل ذو ألفة كهربائية ملحوظة يمكن إدخالها في هياكل البروتين لتلعب دورها الهام في إستقلاب H₂O₂ والإشارات (Galli et al., 2012).

(Se) هو جزء لا يتجزأ من Glutathion peroxidase المعتمد عليه، وهو مجموعة من الإنزيمات القابلة للذوبان في الماء والتي تحفز تدمير الهيدروبيروكسيدات القابلة للذوبان في الماء، وفي بعض الحالات، الهيدروبيروكسيدات المرتبطة بالغشاء. في حالة نقص (Se)، يتم تقليل أنشطة Glutathion peroxidase المعتمدة على Se؛ وعند أخذ (Se) أعلى من المطلوب للنمو الأمثل، هناك زيادة طفيفة إلى معتدلة في أنشطة Glutathion peroxidase المعتمدة على (Se) (Bettger, 1993).

-الزنك (Zn) Le Zinc

يلعب الزنك دوراً مضافاً للأكسدة من خلال ضمان الحفاظ على SOD. حيث أن نشاط هذا الإنزيم لا ينخفض أثناء نقص الزنك وعادة ما ينخفض نشاطه عند تناول كميات عالية من الزنك. قد يعمل كمضاد أكسدة خاص بالموقع من خلال آليتين. أولاً، يتنافس مع الحديد والنحاس في الارتباط بأغشية الخلايا وبعض البروتينات، لتقليل تكوين OH من H₂O₂. ثانياً، يربط الزنك مجموعات السلفهيدريل (sulfhydryl) بالبروتينات، مما يحميها من الأكسدة (Powell, 2000 ; Bettger, 1993).

-النحاس (Cu) Le Cuivre

النحاس في الحالة الأيونية قادر على تحفيز تكوين مشتقات مخفضة للأكسجين وأيون فوق أكسيد وبيروكسيد الهيدروجين وجذور الهيدروكسيل، مشتقات الأكسجين هذه شديدة السمية للخلية، لأنها تستطيع أن تسبب تحريض وانتشار بيروكسيد الدهون، ولا سيما من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة من أغشية الخلايا (Evans et al, 2001 ; Starain, 1994).

النحاس هو العامل المساعد للإنزيمات مثل SOD. وبالتالي حماية الخلية من التأثير السام للجذور الحرة ومع ذلك بإعتباره معدناً انتقاليًا، فإنه يلعب دوراً مهماً في إثارة تفاعلات إنتاج EOA (تفاعلات فنتون) (Haleng et al., 2007).

-المنغنيز (Mn) Le Manganèse

المنغنيز هو أحد مكونات العديد من الإنزيمات المشاركة في الأحماض الدهنية والكوليسترول الحيوي وكذلك الميتوكوندريا SOD - Mn ، يؤدي العجز أو النقص في التوافر البيولوجي للمنغنيز في الأنسجة الغنية بالميتوكوندريا إلى تعطيل نشاط SOD - Mn، مما قد يزيد من الإجهاد التأكسدي (Evans et al., 2001).

4-آلية عمل مضادات الأكسدة:

يمكن أيضاً التمييز بين مضادات الأكسدة وفقاً لآلية تدخلها، ولكن بشكل خاص وفقاً للمستوى الذي تتدخل فيه في عملية الأكسدة (الجدول 2) (Durand et al., 2013).

	Nature	Mode d'action
Défenses non enzymatiques	- Vitamine E - Vitamine C - Bêta carotène - Ubiquinone, Acide urique,.....	Fixation des métaux de transition
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de $1'O_2^-$
	Catalase	Métabolise le H_2O_2
	Glutathion peroxydase	Réduction de H_2O_2 et les HO_2^*

الجدول 2: يمثل أليات العمل الرئيسية لبعض مضادات الأكسدة. (Pastre., 2005)

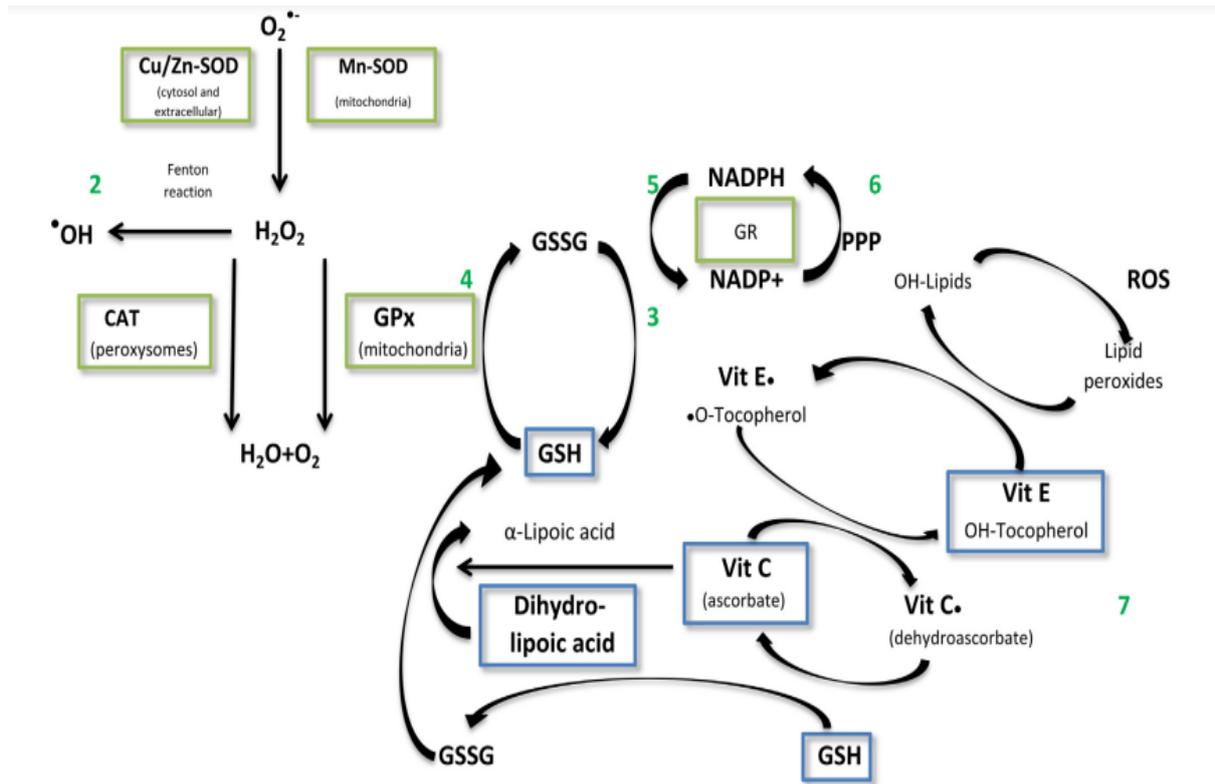
- نظام الدفاع الاولي

هذه المجموعة من مضادات الأكسدة تعمل على قمع أو منع تكوين الأنواع التفاعلية في الخلايا. إنها سريعة جدًا في تحييد أي جزيء يؤدي إلى تشكيل جذور حرة أخرى أهمها إنزيم ديسموتاز الفائق (SOD)، الكاتالاز (catalas) والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPX) (الشكل 31) (Ighadaro, 2018).

تقوم بتفكيك جذور الأكسيد الفائق، وتكسير بيروكسيدات الهيدروجين والهيدروبيروكسيدات إلى جزيئات غير ضارة كحول وماء. تشمل الفئة أيضًا على بروتينات تحبس الأيونات المعدنية مثل Transferrin و Ceruloplasmin و التي تعمل على عزل الحديد و النحاس على، وبالتالي منعها من تكوين الجذور الحرة (Lobo et al., 2010).

-نظام الدفاع الثانوي

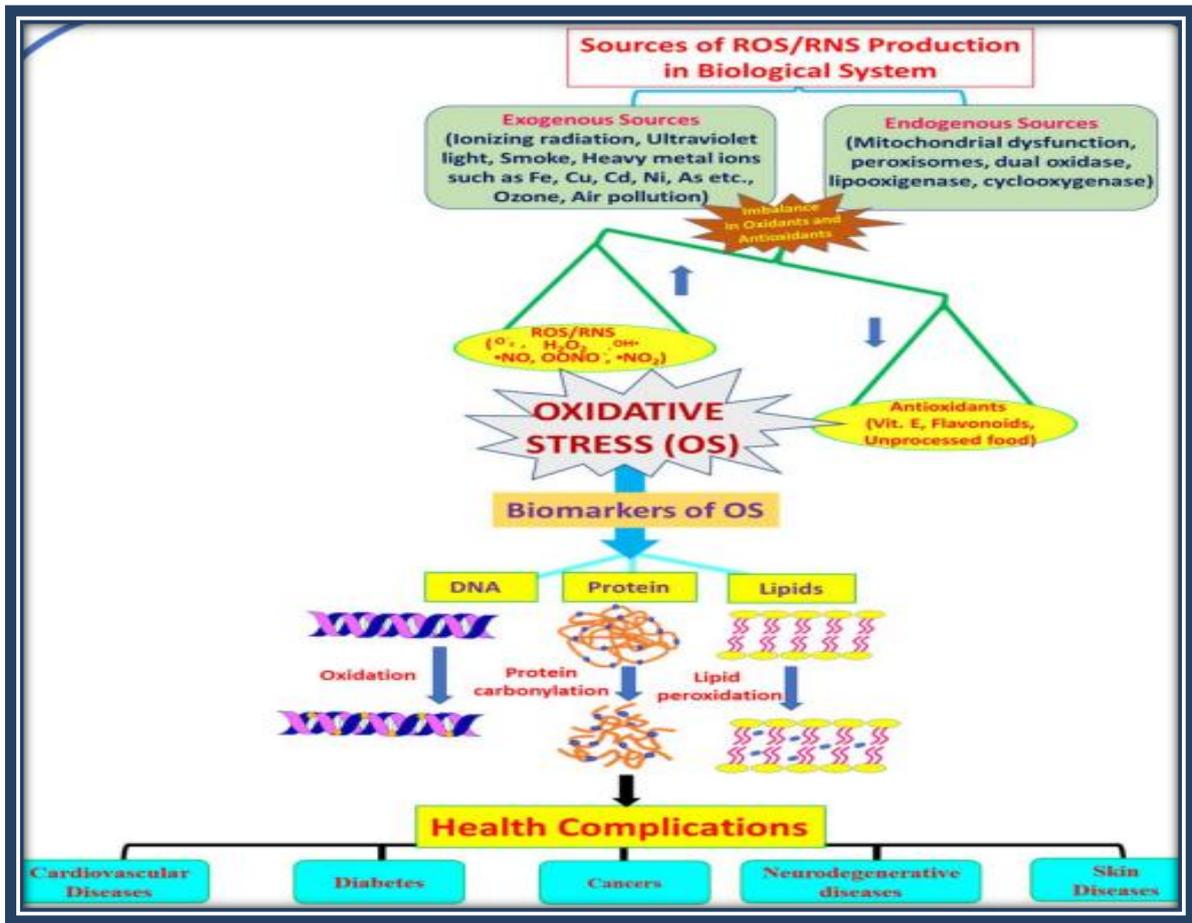
خط الدفاع الثاني هو مضادات الأكسدة التي تتظف الجذور النشطة لمنع بدء السلسلة و كسر تفاعلات إنتشار السلسلة. حيث يحيدون الجذور الحرة من خلال التبرع بالإلكترون لهم فتصبح جذورًا حرة ولكن أثارها أقل ضررًا. وبالتالي يمكن تحييدها بسهولة وجعلها غير ضارة تمامًا. حيث أن مضادات الأكسدة هذه بعضها محبة للماء والبعض الآخر محبة للدهون. فيتامين C، وحمض Thiole، Albumin، bilirubine، urique هي مضادات أكسدة محبة للماء، في حين أن فيتامين A و ubiquinole محبة للدهون (Ighodaro, 2018 ; Lobo et al, 2010). هناك خط دفاع آخر لا تدخل هذه الفئة من مضادات الأكسدة حيز التنفيذ إلا بعد حدوث ضرر جذري. يتمثل عملهم في إصلاح الضرر الذي لحق بالجزيئات المستهدفة أو في القضاء على المنتجات السامة الناتجة عن الهجمات الجذرية أو في النهاية في ضمان إستعادة الوظائف المتغيرة. كما يبدو أن مضادات الأكسدة يمكن أن تعمل بشكل مباشر كرسل خلوية تسمح بتنظيم مستويات مركبات مضادات الأكسدة أو الإنزيمات اللازمة لمحاربة الهجمات التأكسدية (Durand et al., 2013).



الشكل 31: يوضح آلية عمل مضادات للأكسدة (Mirończuk et al., 2018).

– الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض

الإجهاد التأكسدي يعد ظرف غير طبيعي تتعرض له الخلايا أو أحد الأنسجة من خلال الإنتاج المفرط الداخلي أو الخارجي من الجذور الحرة فتتجاوز قدرة أنظمة مضادات الأكسدة. فالكميات المفرطة من هذه الجذور الحرة ضارة جدًا بالجزيئات الكبيرة الأساسية للخلايا، فتؤدي إلى تغييرات لارجعة فيها، بما في ذلك البروتينات والكربوهيدرات والدهون والأحماض النووية، مما يتسبب في حدوث تشوهات التعبير عن الجينات ومستقبلات الغشاء، تكاثر الخلايا أو موتها، اضطرابات المناعة، الطفرات، رواسب البروتين أو الدهون في الأنسجة. يرتبط الإجهاد التأكسدي بالعديد من الأمراض (Liu 2019 ; Sharifi et al, 2020) وتطور المضاعفات المرتبطة بها (مثل مرض السكري) على سبيل المثال، أكسدة الدهون هو عامل يساعد في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية في حين تم العثور على أن الحمض النووي في مختلف المراحل تؤدي لتطور السرطان. أي أن الإجهاد التأكسدي ليس مرضًا في حد ذاته، فهو يشكل أرضية مواتية لتطوير العديد من الأمراض (الشكل 32) (Defraigne & Pincemail, 2008 ; Baudin, 2020).



الشكل 32 : يوضح الأضرار الناتجة عن الاجهاد التأكسدي (Singh et al., 2022).

A

, M., & Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, (494), 161-172.

Aguilar Paredes, O. A., Castillo Guevara, C., Díaz Godínez, R., Nieto Camacho, A., & Méndez Iturbide, D. (2018). Antioxidantes e inhibición de radicales libres: lipoperoxidación y carbonilación. *Mexican journal of biotechnology*, 3(1), 60-72.

Atasoy, N., & Yücel, U. M. (2021). Antioxidants from Plant Sources and Free Radicals.

Ayala, Antonio Mario F. Munoz and Sandro Argulles (2014). Lipid peroxidatio : production, metabolism, and signalling mechanism of malondialdehyde and 4-hydroxy_2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014 Spain,(32), 3-6.

B

Boveris, A., Oshino, N., & Chance, B. (1972). The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochemical Journal*, 128(3), 617-630.

Boyer, L. (2011). Rôle du Monoxyde d'Azote (NO) et des NO synthases dans la physiopathologie de la BPCO et de ses complications cardiovasculaires (Doctoral dissertation, Université Paris-Est).

Beaudeau, J. L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., & Legrand, A. (2006, November). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote : Implication dans la transcription et la régulation des gènes. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 373-381). Elsevier Masson.

Bettger, W. J. (1993). Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidation. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 71(9), 721-724.

Bensakhria, A. (2018). Le stress oxydatif. *Toxicologie générale*, 70-86.

Baudin, B. (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 22-30.

Baudin, B. (2020). Doser les enzymes du stress oxydant, oui ou non?. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 62-65.

C

Chuong Nguyen, M. V., Lardy, B., Paclet, M. H., Rousset, F., Berthier, S., Baillet, A., ... & Morel, F. (2015). Les NADPH oxydases, Nox: une nouvelle famille d'isoenzymes. *M/S Revues*

D

Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

DWASSY, A. (2014). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques (Doctoral dissertation).

Defraigne, J. O., & Pincemail, J. (2008). Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Revue médicale de Liège*, 63, 10-19.

Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020.

E

EDDHIMA, Z. (2019). LES RADICAUX LIBRES : EFFETS, MECANISMES ET APPROCHES THERAPEUTIQUES (Doctoral dissertation).

Evans, P., & Halliwell, B. (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. British journal of nutrition, 85(S2), S67-S74.

F

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. L'actualité chimique, 108(10), 863-832.

G

Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).

Galli, F., Battistoni, A., Gambari, R., Pompella, A., Bragonzi, A., Pilolli, F., ... Cabrini, G. (2012). Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1822(5), 690-713.

Guerra, Y. H., Gómez, A. R., Reinante, J. V., Silva, I. M., & Hernández, C. M. M. (2020). Influencia de los radicales libres en la génesis de la aterosclerosis. Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay, 10(2), 170-178.

H

Halliwell, B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? Journal of neurochemistry, 97(6), 1634-1658.

Harani, H., Otmane, A., Makrelouf, M., Ouadahi, N., Abdi, A., Berrah, A., ... & Koceir, E. A. (2012, November). Évaluation primaire du statut antioxydant oligominéral chez le patient diabétique de type 2 algérien: intérêt particulier du manganèse et du chrome. In Annales de biologie clinique (Vol. 70, No. 6, pp. 669-677).

Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutrition reviews, 70(5), 257-265.

I

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria journal of medicine, 54(4), 287-293.

Ifeanyi, O. E. (2018). A review on free radicals and antioxidants. Int. J. Curr. Res. Med. Sci, 4(2), 123-133.

J

Jomova, K., Jenisova, Z., Feszterova, M., Baros, S., Liska, J., Hudecova, D., & Valko, M. (2011). Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology*, 31(2), 95-107.

Justine P., Odile P., Carole P. (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat Université Paul-Sabatier de Toulouse. P : 14.

Juliette poyat-leclère en 2013 Livre diététique : radicaux libres et antioxydants.

K

Karimi, G. (2014). Etude de l'assemblage de la NADPH Oxydase du phagocyte (Doctoral dissertation, Paris 11).

Krause K.H. (2004). Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57 : 28-29.

Kurutas, E. B. (2015). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*, 15(1), 1-22.

L

Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3143–3153.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.

Liu, Z.-Q. (2019). Bridging free radical chemistry with drug discovery: A promising way for finding novel drugs efficiently. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112020.

M

Michel, F., Bonnefont-Rousselot, D., Mas, E., Draï, J., & Thérond, P. (2008, November). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique: aspects analytiques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 66, No. 6, pp. 605-620).

Michel Démarchez (samedi 16 juin 2012) Le stress oxydant cutané - [Biologie de la peau]. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>.

Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., & Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*, 17(6), 271-278.

1. Mehdi Sharifi-Rad¹, Nanjangud V. Anil Kumar², Paolo Zucca³, Paolo Zucca³, Elena Maria Varoni⁴, Luciana Dini⁵, Elisa Panzarini⁵, Jovana Rajkovic⁶, Patrick Valere Tsouh Fokou⁷, Elena Azzini⁸, Iliaria Peluso⁸, Abhay Prakash Mishra⁹, Manisha Nigam¹⁰, Youssef El Rayess¹¹, Marc El Beyrouthy¹¹, Letizia Polito¹², Marcello Iriti¹³, Natália Martins^{14,15}, Miquel Martorell^{16,17*}, Anca Oana Docea¹⁸, William N. Setzer¹⁹, Daniela Calina^{20*}, William C. Cho^{21*} and Javad Sharifi-Rad^{22*} 02 July 2020 Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases

Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48-78.

N

Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., & Filip, M. (2016). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Molecular neurobiology*, 53(6), 4094-4125.

P

Pillou, F (2014). « Radicaux libres – Définition », *Journal des Femmes*.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1), 11-26.

Pasquier C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Rev Fr Lab. juin (276) :87-92.*

Pastre, J. (2005). Intérêt de la supplementation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques (Doctoral dissertation).

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.

Pourrut B.,Perchet G.,Silvestre J.,Cecchi M.,Guirese M.et Pinelli E.(2008) Publishers, p 115–136

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.

Powell, S. R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1447S-1454S.

R

Rao, P. S., Kalva, S., Yerramilli, A., & Mamidi, S. (2011). Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants. *Free radicals and antioxidants*, 1(4), 2-7.

Russo-Marie, F (1998). « L'inflammation»,John Libbey Eurotext, 1998, 580 p.

RAO, A., & RAO, L. (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, 55(3), 207–216.

Sáez G.T., Están-Capell N. Antioxidant enzymes. In: Schwab M. (Eds) *Encyclopedia of Cancer*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2017, https://doi.org/10.1007/978-3-66246875-3_7210.

Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.

Shiv K. (2011). Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *Adv. Appl. Sci. Res.* 2 (1): 129-135.

St-Louis, R. (2011). Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le contrôle central de l'osmorégulation (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

Stoclet, J. C., & Schini-Kerth, V. (2011, March). Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 69, No. 2, pp. 78-90). Elsevier Masson.

Strain, J. J. (1994). Newer aspects of micronutrients in chronic disease: copper. *Proceedings of the Nutrition Society*, 53(3), 583-598.

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*, 27(3), 950.

Servais, S. (2004). Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone: effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3 (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).

Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694.

T

Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.

V

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

W

Wilson, A., & Salamatian, L. (2003). *Les Radicaux Libres: Une question d'équilibre*. Université de.

William R. (2013). Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse. P : 35..

Z

- Zerargui, F. (2018). Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L.

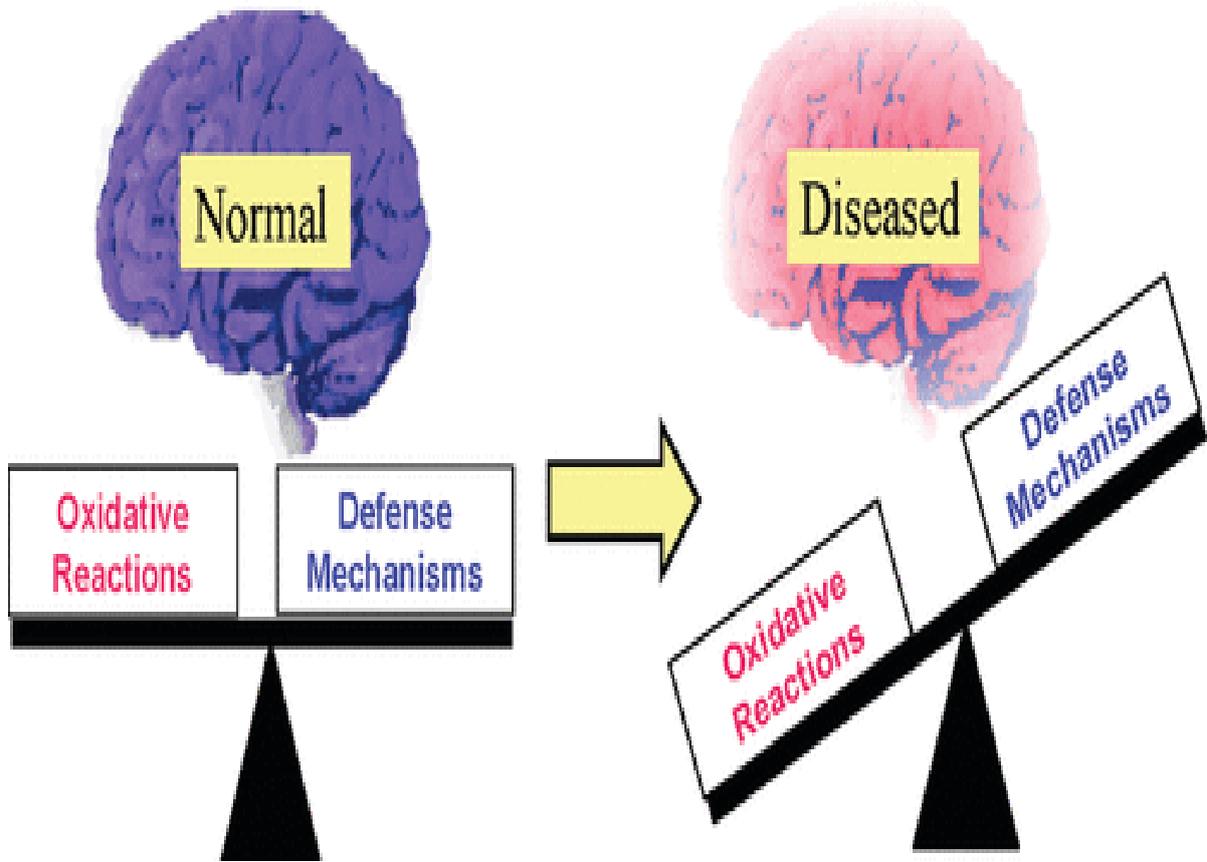
الفصل الثالث

الإجهاد التأكسدي وعلاقته
بالأمراض التنكسية العصبية

المقدمة:

يعرف الإجهاد التأكسدي بأنه إختلال في التوازن بين العمليات الكيميائية الحيوية التي تؤدي إلى إنتاج الجذور الحرة (ROS) ومضادات الأكسدة (الشكل 32)، حيث كشفت مجموعة الأبحاث التي أجريت على مدى العقود القليلة الماضية للإجهاد التأكسدي دورا في الحالات المرضية خاصة التي تزداد نسبة حدوثها مع تقدم العمر أي "نظرية الجذور الحرة في الشيخوخة" والتي تعد عقيدة مركزية لفهم التغيرات الكيميائية الحيوية التي تحدث في نهاية الحياة. تعمل الأنواع الأكسجينية التفاعلية على إتلاف أهم الجزيئات الحيوية الخلوية (دهون، سكريات، بروتينات، الحمض النووي)، وأدى هذا الخلل إلى توليد منتجات ثانوية ضارة مثل ROS أولي. يكون الجهاز العصبي المركزي أكثر عرضة للضرر التأكسدي بسبب زيادة استخدامه للأكسجين، والتركيزات الضعيفة نسبيا لمضادات الأكسدة الكلاسيكية والإنزيمات ذات الصلة وكذلك المحتوى العالي من الدهون غير المشبعة (الجزيئات الأكثر عرضة للأكسدة)، إضافة إلى التركيزات للمعادن الإنتقالية النشطة التي بدورها قادرة على تحفيز توليد الجذور الحرة، ومن هنا نستنتج أن الإجهاد التأكسدي نقطة نقاش شائعة للأمراض التنكسية العصبية، حيث يمكن أن يعكس تلف الخلايا العصبية زيادة في عمليات الأكسدة "وإنخفاض في الدفاع المضاد للأكسدة. يعتبر مرض الزهايمر (AD) Alzheimer's disease ومرض باركينسون (PD) Parkinson's disease وكذلك مرض التصلب الجانبي الضموري Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) وأمراض أخرى، من الأمراض العصبية التنكسية المرتبطة بالعمر، ويستمر تحديد قواعدها الوراثية من خلال التقدم في علم الوراثة الجزيئي، وغالبا ماتكون الأشكال المتفرقة لهذه الأمراض مجهولة المنشأ ولكن يعتقد أنها تعكس مزيجا معقدا من العوامل الوراثية، والبيئية ونمط الحياة، وينطبق الشيء نفسه على مرض التصلب اللويحي Multiple Sclerosis وهو مرض تدريجي للمناعة الذاتية ومزيل للميلين، وعلى العكس تماما فإن مرض هنتنغتون (HD) Huntington فهو مرض وراثي بشكل سائد ذو اضطراب تنكسي عصبي تدريجي.

في الواقع كان من السهل نسبيا توثيق إرتباط الإجهاد التأكسدي مع التنكس العصبي من خلال إيجاد مستويات عالية من علاماته في الأنسجة العصبية أثناء تطور المرض، أو إيجاد أدلة كيميائية تخليقية عن الأضرار التأكسدية للجزيئات الحيوية في مناطق الدماغ المصابة التي شوهدت عند التشريح وهذا مايلخص الدور الأساسي للإجهاد التأكسدي في أمراض عصبية معينة ويقدم نظرة ثاقبة للآليات المختلفة التي تربط الإجهاد التأكسدي بموت الخلايا. (Nishimura et al., 2021)



الشكل 32: يوضح عدم التوازن بين إنتاج الجذور الحرة ومضادات الأكسدة وتأثيرها على الجهاز العصبي

(Sayre et al., 2008).

أولاً: الإضطرابات العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي

هناك أربعة خواص مشتركة رئيسية تمر بها كل الأمراض التنكسية العصبية، على الرغم من أن كل مرض له مميزات خاصة به. تتمثل الخصية الأولى في التفاعل بين المكونات الإلتهابية العصبية والإجهاد التأكسدي المزمن ففي السنوات الأخيرة، ارتفعت الأبحاث حول أكسيد النيتريك (NO) بإعتباره رسولاً ثانياً شائعاً في الإشارات الإلتهابية إلى التعرف على إطلاقه الإنزيمي من الضامة (أو الخلايا الدبقية الصغيرة المنشطة في الجهاز العصبي المركزي)، جنباً إلى جنب مع الأكسيد الفائق. يؤدي تراكم مستويات أكسيد النيتروجين والأكسيد الفائق القابل للإنتشار إلى ظهور peroxynitrite . وأنواع النيتروجين التفاعلي (RNS) (Alvarez et al., 2003)، مما يؤدي إلى حالة تعرف بإسم "الإجهاد النتري"، وهناك نظريات متزايدة حول ROS و RNS على أنهما يعملان معاً للتوسط في الضرر في الأمراض التنكسية

(Calabres et al. , 2000 ;Contestabile al., 2003 ;Chung et al. , 2005 ; Floyd et al. , 1999)

لا تقوم أنواع ROS و RNS المشتقة من الخلايا الدبقية بالضغط على الخلايا العصبية المحيطة فحسب، بل على العكس من ذلك يمكنها أن تحفز مؤكسدات جينات النسخ المؤيدة للإلتهابات في الخلايا الدبقية، مما يخلق حلقة مفرغة. الميزة المشتركة الثانية هي تراكم البروتينات غير المطوية (unfolded) في خلايا الدماغ، مما يدفع لإشارات تتجم عنها أمراض

AD و PD و HD و ALS التي تعرف بأنها "أمراض إختلال تطوي البروتين". (الشكل 33) الميزة الثالثة الشائعة، الأكثر بروزاً في AD و PD و MS، هي خلل التوازن في كل من أيونات المعادن النشطة في الأكسدة والإختزال (مثل النحاس والحديد) والأكسدة غير النشطة (مثل الزنك). (Donnelly et al., 2007 ; Salazar et al., 2006 ; Sayre et al., 2005)

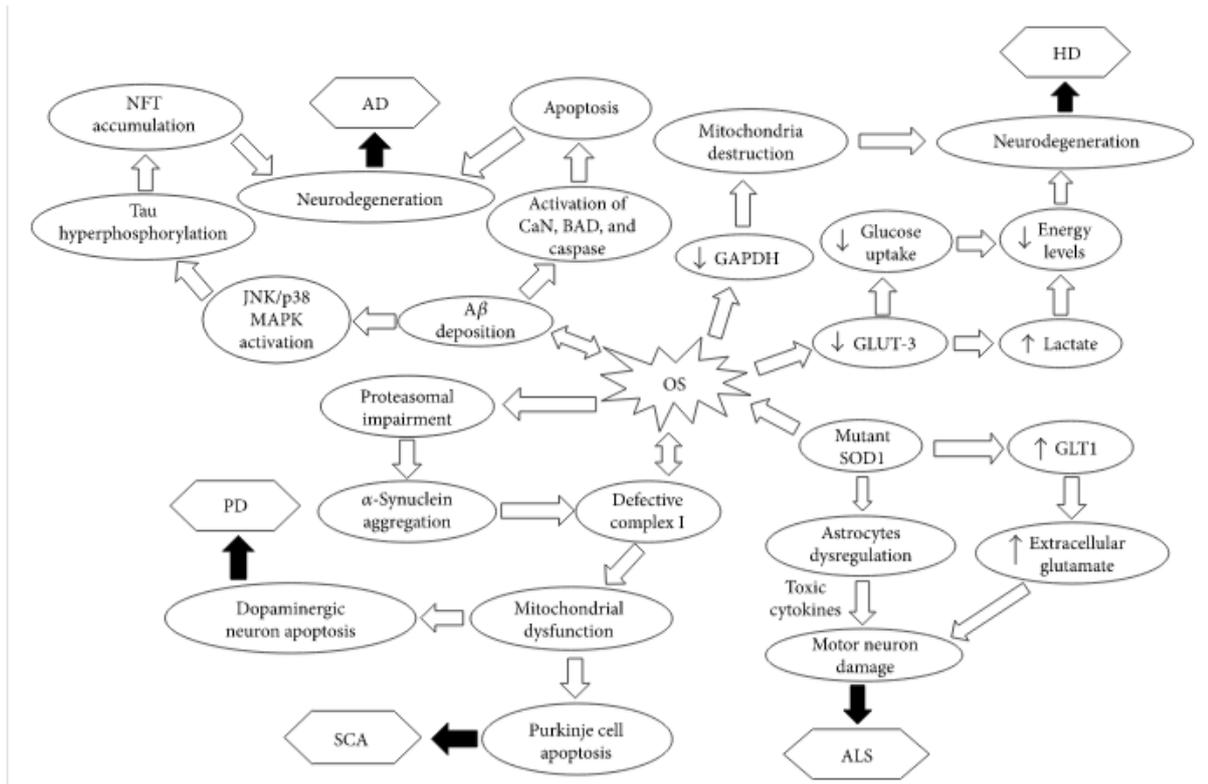
وأضرار الميزة الرابعة المشتركة هي الأداء غير الطبيعي للميتوكوندريا (Lin et al., 2006)، والتي تلعب دوراً مهماً في عملية التمثيل الغذائي وتنظيم دورة حياة الخلية بأكملها (فعلى سبيل المثال هي تتوسط في موت الخلايا المبرمج). هذه الميزات ليست مستقلة، يمكن أن تتوسط منتجات الجزيئات الصغيرة من الإجهاد التأكسدي في تفكيك البروتين (Bieschke et al., 2006)

نظراً لأن الفسفرة المؤكسدة في الميتوكوندريا هي المصدر الرئيسي لـ ROS، فهناك إرتباط جوهري بين تشوهات الميتوكوندريا في مرض التنكس العصبي و الإجهاد التأكسدي و في ظل الظروف الفسيولوجية العادية، تحمي الميتوكوندريا نفسها بواسطة عدد من كاسحات الجذور الحرة وأنظمة إزالة ROS الإنزيمية المتواجدة على مستوى الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ومع ذلك، في بعض الحالات المرضية، يمكن لدفاعات الميتوكوندريا أن تتعرض للخطر، إما بسبب الطفرات الجينية أو زيادة الإنتاج الجذري. على الرغم من أنه من الصعب عادةً التمييز بين ما إذا كانت عيوب الميتوكوندريا هي السبب الرئيسي للسمية أم أنها تعكس ضرراً جانبياً ثانوياً، يبدو أن مجموعة متزايدة من الأدلة تشير إلى أن الإجهاد التأكسدي المشتق من الميتوكوندريا هو الحدث الأساسي المرتبط بالتنكس العصبي (Mancuso., 2006)

إن إنتاج الميتوكوندريا لـ ROS يسبب ضرراً ذاتياً للسلسلة التنفسية، مما قد يؤدي إلى زيادة إنتاج ROS وبالتالي يسبب زيادة تلف بروتين الميتوكوندريا أيضاً، إن نقص الهستونات الواقية في الحمض النووي للميتوكوندريا (ADN mt) التي تعمل جنباً إلى جنب في الإصلاح يجعل ADN mt هدفاً سهلاً لـ ROS، يعتبر مرض AD و PD، على وجه الخصوص أبرز الأمراض التي يوجد بها الدليل الأكثر إقناعاً على دور إختلال الميتوكوندريا، وعدم التوازن الأيضي والإجهاد التأكسدي الناتج، وكلاهما يتم فرضه على عوامل وراثية ومن المحتمل أن يلعب دوراً أكبر في الأشكال التي تحدث تلقائياً لهذين المرضين (Andersen, 2004; Halliwell., 2006 ; Sayre., et al 2001)

تتوافق الأدلة الخاصة بالإجهاد التأكسدي في مرض AD و PD مع إكتشاف أن مناطق الدماغ المصابة بهذه الأمراض تحتوي على مستويات عالية بشكل غير طبيعي من المعادن النشطة في الأكسدة والإختزال، وخاصة الحديد. يُفترض أن الفائض من المعادن النشطة في الأكسدة والإختزال مسؤول جزئياً على الأقل عن الضرر التأكسدي الملاحظ للبروتينات والدهون المتعددة غير المشبعة والحمض النووي الريبي في كل من AD و PD

(Nunomura et al., 1999 ; Nunomura et al., 2001 ; Nunomura et al., 2002)



الشكل 33: يوضح دور الإجهاد التأكسدي في مختلف الأمراض (Dias et al. , 2013)

ثانياً: الآليات البيوكيميائية للأمراض العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي

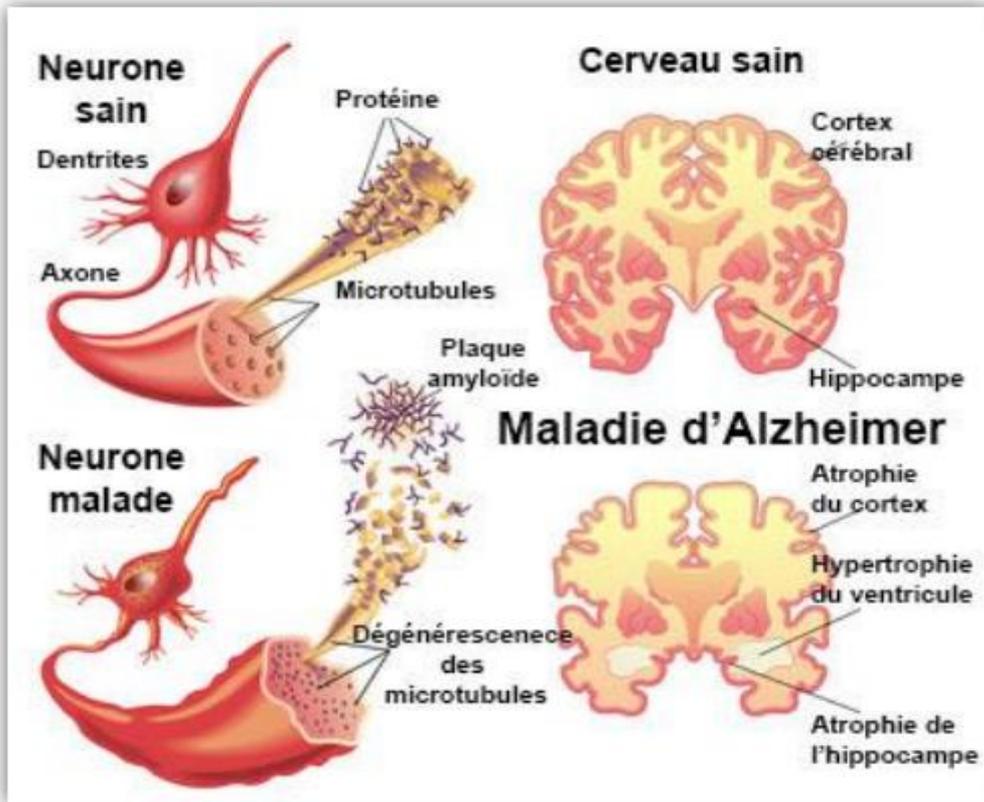
1- مرض الزهايمر Alzheimer Disease

تاريخ Alzheimer

قام الطبيب الألماني "Alois Alzheimer" المختص في الأعصاب من خلال دراسة حالة إحدى مرضاه " Auguste Deter" البالغة من العمر 51 سنة بوصف مرض الزهايمر بتاريخ 25 نوفمبر 1901 بحيث ظهرت عند هذه المريضة كمية لاتصدق من الأعراض التي تتراوح بين ضعف الفهم والذاكرة وفقدان القدرة على الكلام والإحساس بالإضافة إلى سلوكيات غير متوقعة وجنون العظمة (paranoïa) وهلوسات سمعية وضعف نفسي وإجتماعي وفقدان تدريجي لحصيلتها المعرفية وإستمر المرض لغاية وفاتها في 8 أبريل 1906 ، كما وصف Fischer في سنة 1911 حالات مماثلة لدى المسنين

(Maurer et al., 1997) في السبعينات قام الباحثون بعزل النواقل العصبية في حالة مرض الزهايمر ووضعوا فرضية نقص الأستيل كولين ،مع تقدم الأبحاث تم التعرف على تكوين لويحات الشيخوخة (βA peptides) والألياف العصبية (tau protein) بالإضافة للإكتشاف أن التغيرات الرئيسية التي تطرأ على الجهاز العصبي المركزي المرتبطة بمرض الزهايمر؛ في سنة 1987 تم إكتشاف وجود طفرة جينية في الشكل الجيني لمرض الزهايمر (Delacourte, 1997).

مع إستمرار وتقدم الأبحاث في الأونة الأخيرة بين العلماء بأنه باتولوجية مرض (AD) تتميز بتوضع لويحات عصبية وكذا تراكم للفسفرة الزائدة للبروتين الهيكلية tau (hyperphosphorylated cytoskeletal the of protein tau) وذلك داخل تشابك عصبي ليفي هذا التوضع يؤدي في النهاية إلى الخلل الوظيفي للعصبونات وفقدان الإشتباك العصبي وبالتالي موت العصبونات . كما أوضحت العديد من الدراسات بأن الإجهاد التأكسدي (OS) يعتبر من أهم العوامل المهمة التي تلعب دورا فعالا في باتولوجية مرض AD وبالتالي تحت دراسة دور الميتوكوندريا في ظهور ROS /RNS , حيث تبين أنه مع تقدم العمر يكون هناك خلل واضح على مستوى الميتوكوندريا المتمثل بالضبط في الإختزال في تحت الوحدة α (sous unit alpha) لعنصر F1 الخاص بإنزيم ATP synthase وهذا ما يؤدي إلى ضعف إطلاق ATP وكذا زيادة في تخليق الجذور الحرة وبالتالي إلى العديد من العواقب (Rodrigo ., et al 2011)



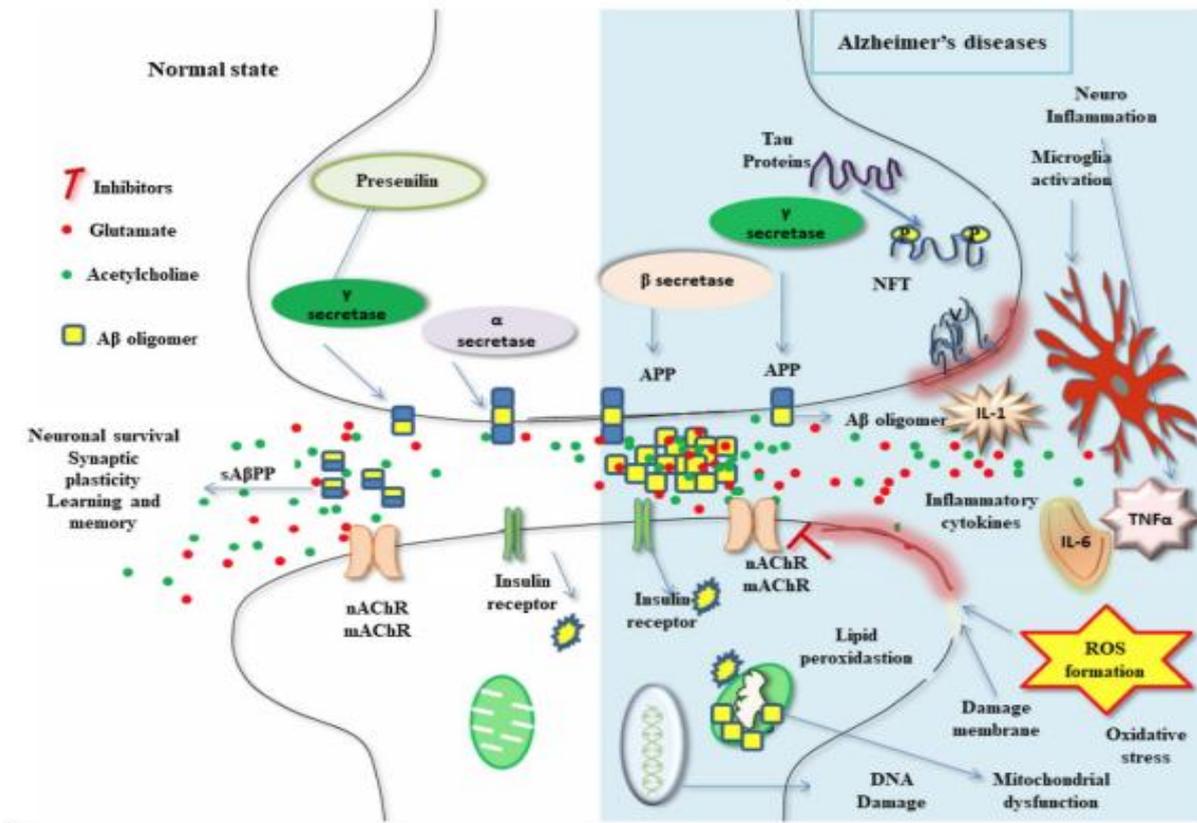
الشكل 34: رسم تخطيطي لخلية عصبية سليمة (يمين) وخلية عصبية مريضة (يسار) في حالة مرض Alzheimer

<http://www.docteurclic.com/maladie/signes-de-la-maladied-alzheimer.aspx>

1-2- الآليات البيوكيميائية لمرض Alzheimer

مرض الزهايمر لديه فيزيولوجيا مرضية معقدة ومتعددة الأسباب (الشكل 34). من الناحية المرضية، يتميز مرض الزهايمر بفقدان الخلايا العصبية الكولينية cholinergic والترسب خارج الخلية للبروتين Amyloid beta peptide ($A\beta$) بسبب المعالجة غير الطبيعية للبروتين السلائف أميلويد Amyloid precursor protein (APP) ، تشكيل (NFTs) Neurofibrillary tangles داخل الخلايا من بروتين tau وفرط الفسفرة في الخلايا الدبقية وبالتالي فقدان الخلايا

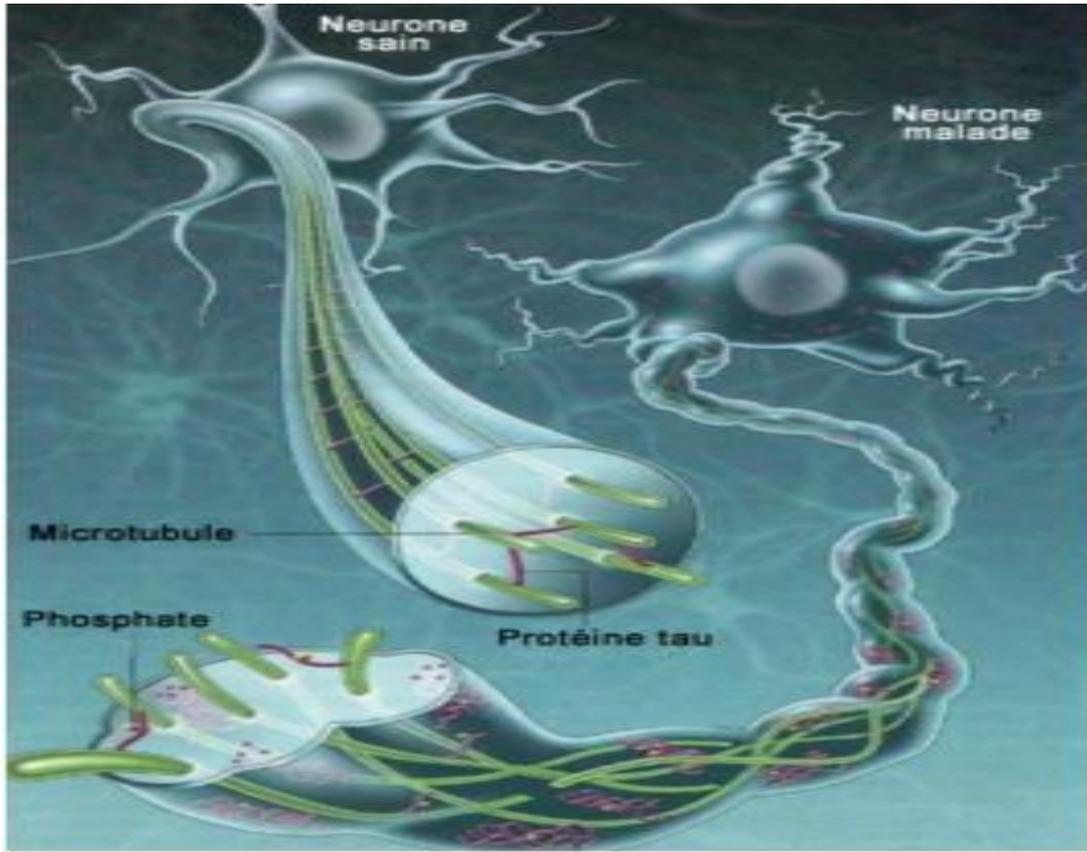
العصبية. علاوة على ذلك، ترسب $A\beta$ خارج الخلية وتشكيل التشابك داخل الخلايا تم توثيق أن البروتينين tau يلعب دوراً رئيسياً في الإجهاد التأكسدي والإثارة السمية (العملية المرضية لتغيير الخلايا العصبية وتدميرها) (Kumar et al., 2018).



الشكل 35: البيولوجيا العصبية لمرض Alzheimer (Kumar et al., 2018)

عرف علماء الأمراض العصبية ، منذ أيام الدكتور Alzheimer ، من خلال تشريح جثث المصابين بمرض الزهايمر عن وجود لويحات أميلويد ، أو لويحات الشيخوخة ، وهي رواسب خارج خلوية من بروتين $A\beta$ ، بروتين مشتق من بروتين APP في برانشيم الدماغ وفي الأوعية الدموية الدماغية. يتكثف هذا البروتين ويشكل لويحات الميزة الأخرى هي أنها تثير التتسك العصبي الليفي. (Neurofibrillary tangles (NFTs) ، والتي تتكون في الغالب من خلال إقترن خيوط حلزونية بروتينيات tau (الشكل 36) التي حدث لها فرط الفسفرة. وفي هذه الحالة يحدث تراكم هذه المرة داخل الخلايا العصبية (Kumar et al., 2015)

تعمل لويحات $A\beta$ كمادة سامة للعصبونات (الشكل 35) من خلال التدخل في التواصل بين الخلايا العصبية في نقاط الإشتباك العصبي. كما يمنع تشابك tau مرور الجزيئات والمواد المغذية الأساسية داخل الخلايا العصبية مما يسبب خلل في النقل المحوري وفقدان الخلايا العصبية، من ناحية أخرى يرتبط ضعف الذاكرة بخلل وظيفي في نظام الكولينيني (خلايا عصبية كولينينية)، الناتج عن فقدان الخلايا العصبية الكولينينية في الدماغ الأمامي القاعدي والحصين وهذا يقلل من القدرات المعرفية. (Bhuvanendran., 2018)



الشكل 36: رسم تخطيطي لبروتين tau في الخلايا العصبية السليمة مقابل الخلايا العصبية المريضة .

<http://lecerveau.mcgill.ca/> (Accessed: 3rd October 2018)

يتميز مرض Alzheimer بوجود جزيئين مميزين في الدماغ وهي المسؤولة عنه المتمثلة في لويحات الشيخوخة خارج الخلية (SP) والتشابك العصبي الليفي العصبي (NFT) Neurofibrillary tangles. يحتوي SP على بيتيد β -amyloïde ($A\beta$) بشكل $A\beta$ (1-42)، بينما يتكون NFT من بروتين المرتبط بالأنايب الدقيقة الموجود على شكل خيوط حلزونية مقترنة، بحيث ركزت الأبحاث حول أسباب مرض الزهايمر على مدى العقدين الماضيين وذلك للحصول على أدلة كيميائية حيوية كشفت عن جينات متعددة وهي التي تفسر الإصابة المتوارثة لدى العائلات تتضمن هذه الحالات الجينات التي تشفر بروتين السلائف أميلويد بيتا ($A\beta$ PP) amyloid- β protein precursor أو قد يكون في تلك الإنزيمات المحللة للبروتين التي تعالج $A\beta$ PP مما يؤدي إلى زيادة $A\beta$ (1-42) الموضوع الرئيسي في أبحاث مرض Alzheimer لسنوات عديدة هو أن مرض Alzheimer يبدأ من خلال تجمع $A\beta$ في رواسب ليفية سامة داخل الفضاء الخارج خلوي للدماغ، تشير الكثير من الأدلة إلى أن SP الناضج غير سام (Lee et al., 2007).

على الرغم من أن τ (بروتين tau) يعمل بشكل طبيعي على تنظيم تجميع الأنايب الدقيقة (والنقل) وبالتالي الحفاظ على عيار المحور العصبي الطبيعي، في AD يكون "مفرط الفسفرة"، في ما يصل إلى 22 موقعًا مختلفًا، وبالتالي يفقد وظيفته (Hanger et al., 1998) يعكس فرط الفسفرة كلا من العمل غير الطبيعي للكينازات، وكذلك انخفاض نشاط الفوسفاتيز (Stoothoff, 2005).

لا يفشل فرط الفسفرة فقط في وظيفته الطبيعية في تثبيت الأنابيب الدقيقة ، ولكنه يُظهر أيضاً اكتسابه للوظيفة السامة (Iqbal., 1994 ; Iqbal., 2005) .

1-3- علاقة الإجهاد التأكسدي بمرض Alzheimer

يرتبط التتس العصبي في الجهاز العصبي المركزي لمرض Alzheimer بالضرر التأكسدي لجميع أنواع الجزيئات الحيوية (الشكل 37) (Elizabeth et al.,2022)

بحيث تتميز أكسدة ADN وARN بزيادة مستويات 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8OHdG)

(Nunomura., et al 1999; Nunomura., et al 2001) و 8-hydroxyguanosine (8OHG) بالإضافة لذلك إنخفاض الإصلاح في سائل النخاعي (CSF) Cerebrospinal fluid

(Shayna et al ., 2022 ;Hailin et al . , 2022)، بينما أكسدة البروتينات تكون فيها مستويات عالية من البروتين الكربوني و nitrotyrosine (Smith et al ., 1997 ;Smith et al ., 1996 ;Hensley, 1998)

في المقابل أكسدة الدهون تؤدي لزيادة مستويات malondialdehyde و isoprostanes وتعديل héparine non acrolein (HNF) و بروتين fractionnée

(Dong et al., 2021;Luyan et al., 2021; Meenakshi et al., 2021 ; Ranis et al., 2021) أما أكسدة السكريات فتتميز بنسبة مرتفعة من السكر في البروتين glycooxidation

(Adaly , 2021 ; Aminata et al., 2021 ; Kehinde et al.,2021 ;Olakkaran et al.,2021 ;Yingjie et al.,2021 ;Yoko et al .,2021) .

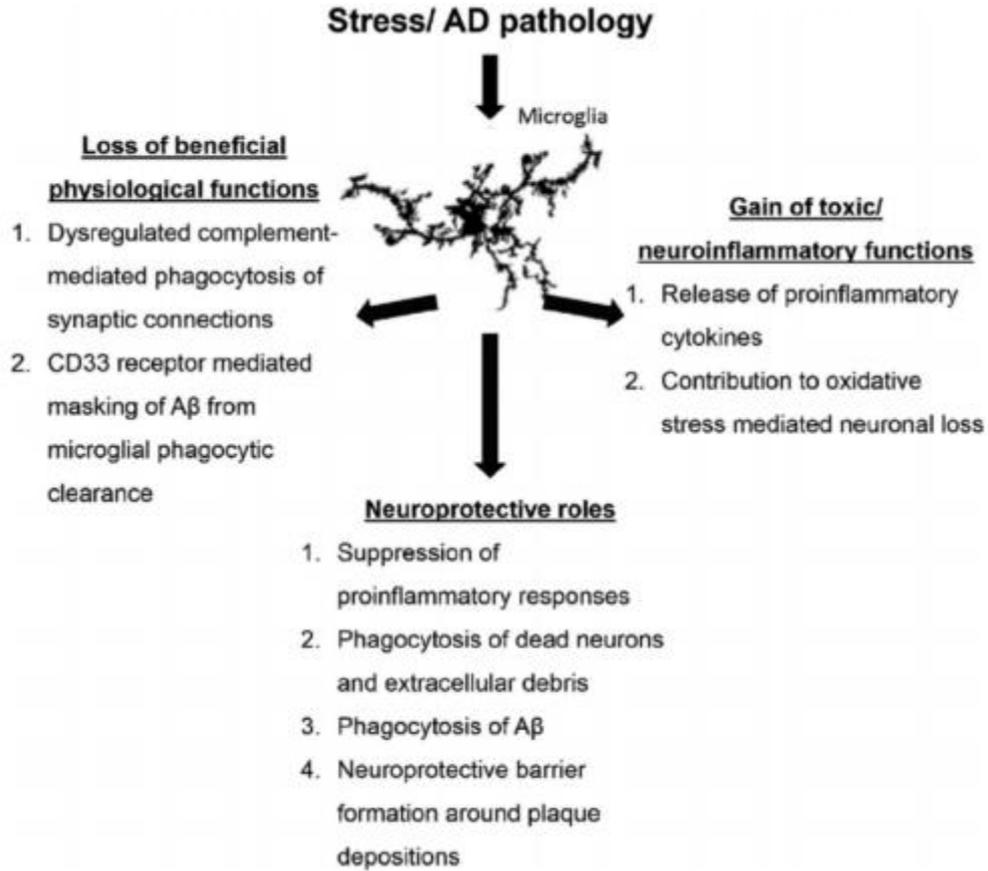
يرتبط أي نقاش حول دور الإجهاد التأكسدي في مرض Alzheimer إرتباطاً وثيقاً بالنتائج التي توصل إليها خلل في التوازن الرئيسي في أيونات المعادن في دماغ الزهايمر ، وخاصة تلك المعادن النشطة في الأكسدة والاختزال.بحيث يرتفع الزنك والحديد والنحاس بشكل ملحوظ في لدى المصابين بمرض Alzheimer

(Ayaka et al., 2021; Gauri et al .,2021 ;Jamila et al., 2021 ;Manoj et al., 2021 ;Oluwole et al ,2021) .

يكشف التحليل النسيجي الكيميائي لدماغ الزهايمر عن وجود نشاط الأكسدة غير الأنزيمية الذي يبدو أنه يمثل النحاس والحديد (Anna et al., 2021)

كما أظهرت دراسات أولية أن المعادن يمكن أن تحفز تراكم ببتيدات Aβ

(Soo Kyung et al. , 2012 ;Swathi et al .,2021 ; Trupti et al., 2021)



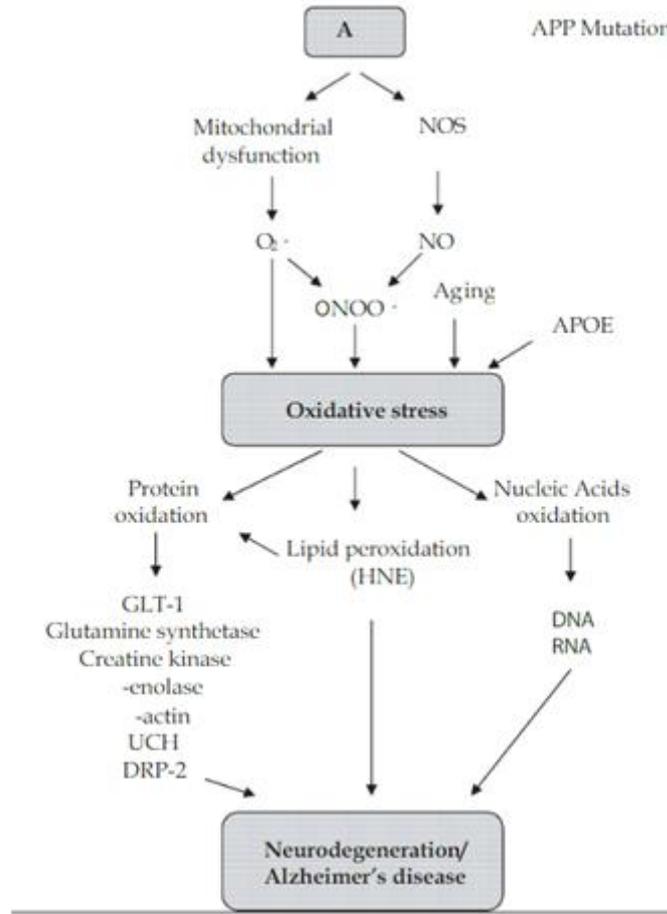
الشكل 37: يوضح وظائف الخلايا الدبقية الصغيرة في الإجهاد التأكسدي لمرض

(Bisht et al., 2018)

الإجهاد التأكسدي له دور في مسارات مرض الزهايمر بحيث على مستوى أدمغة مرضى الزهايمر (AD) الإجهاد التأكسدي له صلة في ارتفاع أنواع الأكسجين التفاعلي (ROS) ، وأكسدة البروتين ، وأكسدة الدهون وأكسدة الحمض النووي ، وذلك بسبب تأثير أميلويد بيتا (A β). هذا الببتيد قادر على تحفيز سينثاز أكسيد النيتريك (NOS) أيضاً ، مما يؤدي إلى تفاقم إنتاج ROS. وتكوين

4-hydroxy-2-nonenal (HNE) ، نتيجة لأكسدة الدهون ، وتراكم HNE المرتبط بالبروتين. ليس فقط HNE ولكن أيضاً ROS يمكن أن تتلف البروتينات. تشمل البروتينات المميزة التي تضررت في AD ناقل الغلوتامات الدبقي (GLT-1) ، creatine kinase و α -enolase ، dihydropyrimidinase related protein-2 (DRP-2) .

، و ubiquitin C-terminal hydrolase L-1 (UCH) ، يؤدي تلف كل من هذه البروتينات إلى موت الخلايا الذي يعتبر العنصر الرئيسي المسبب لمرضى الزهايمر (الشكل 38) وقد يكون كذلك مرتبطاً بالشيخوخة وإنتاج HNE. (Maria et al ., 2007)



الشكل 38: دور الإجهاد التأكسدي في مسارات مرض الزهايمر (Maria et al ., 2007)

2- مرض باركينسون (PD):

1-2- تاريخ مرض باركينسون:

عرفت مظاهر هذا المرض منذ فترة طويلة بحيث تمت الإشارة إليها بالفعل في النظام الطبي الهندي القديم للأيوورفيد (Ayurveda) تحت إسم Kampavata (Katzenschlager et al. , 2004) . في عام 1817 وصف Sir Lames Parkinson المرض لأول و في سنة 1865 أظهر Armand Trousseau أن هناك أشكالاً مختلفة من مرض Parkinson المتمثلة في الإرتجاف، وأعط وصف اللبء في الحركات العفوية (akinésie) في سنة 1872 طبيب الأعصاب الفرنسي Jean Martin Charcot الذي وسع الدراسات حول المرض أطلق عليه إسم مرض Parkinson . والذي يفسر ظواهر التصلب rigidity, الرعشة tremblement, akinésie (صعوبة في بدء الحركات)، وهي ثلاثة أشكال رئيسية في أعراض المرض. في عام 1919، أكد Konstantin Tretiakoff الموقع الدماغي للمرض إصابة (SN) (substantia nigra) والتي كانت هي أصل PD جعلت دراسات السنوات العشرين الماضية تهدف لمعرفة الهياكل

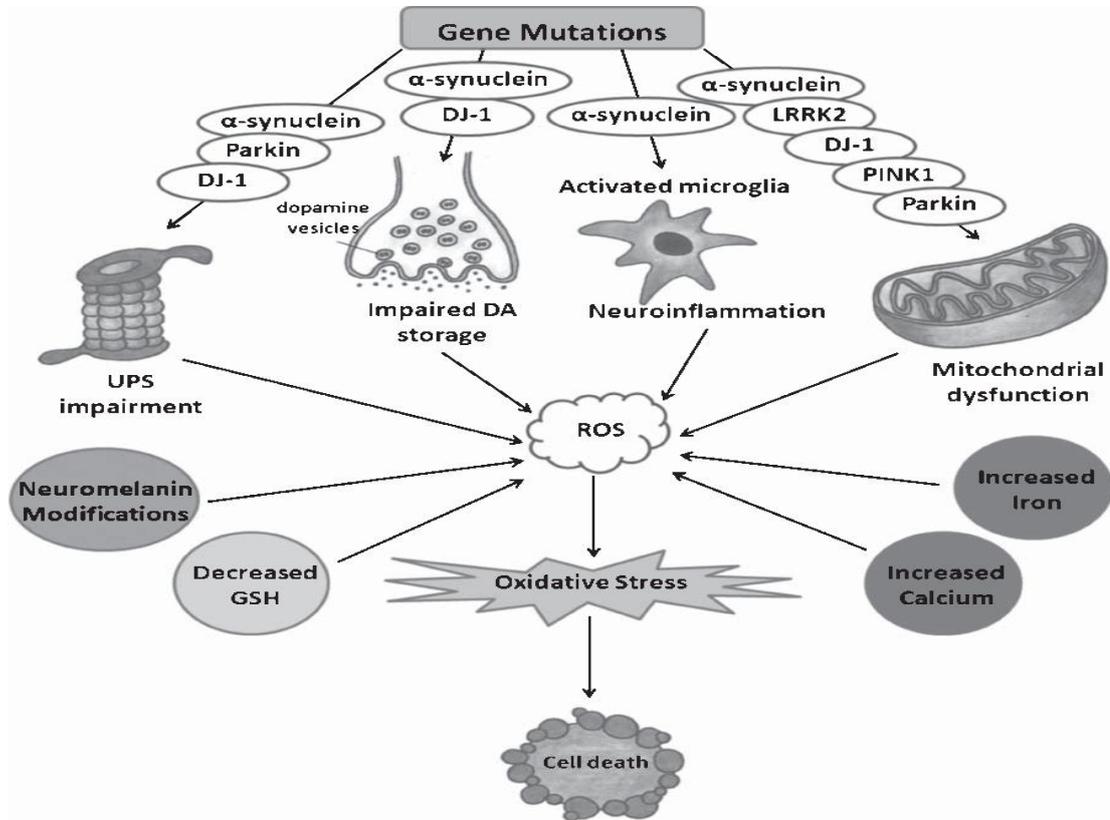
والقواعد البيوكيميائية التي تشرح الإضطرابات المتعلقة بإضطراب الشخصية الحادة الدراسات الحالية مستمرة في البحث عن علاجات جديدة وعلى وجه الخصوص مايسمى بالعلاجات الوقائية العصبية التي يمكن أن تبطئ من تطور المرض من خلال حماية الأعصاب (Bonnet et al ., 2010)

يعد PD هوثاني أكثر أمراض العصبية انتشارًا في العالم بينت العديد من الأبحاث أنه حوالي 1-2% من الاشخاص الذي يكون سنهم فوق 65 عامًا يعانون من المرض ويزداد معدل الإصابة إلى 4% في الأفراد فوق سن 85 عامًا (Zewen et al ., 2017)

إضافة لذلك يعد مرض Parkinson مرض إنتقائي ،حيث يؤثر فقط على مجموعة معينة من الخلايا العصبية والذي يتوافق مع فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية في الجزء المضغوط SN (substantia nigra) من المادة السوداء في الدماغ.

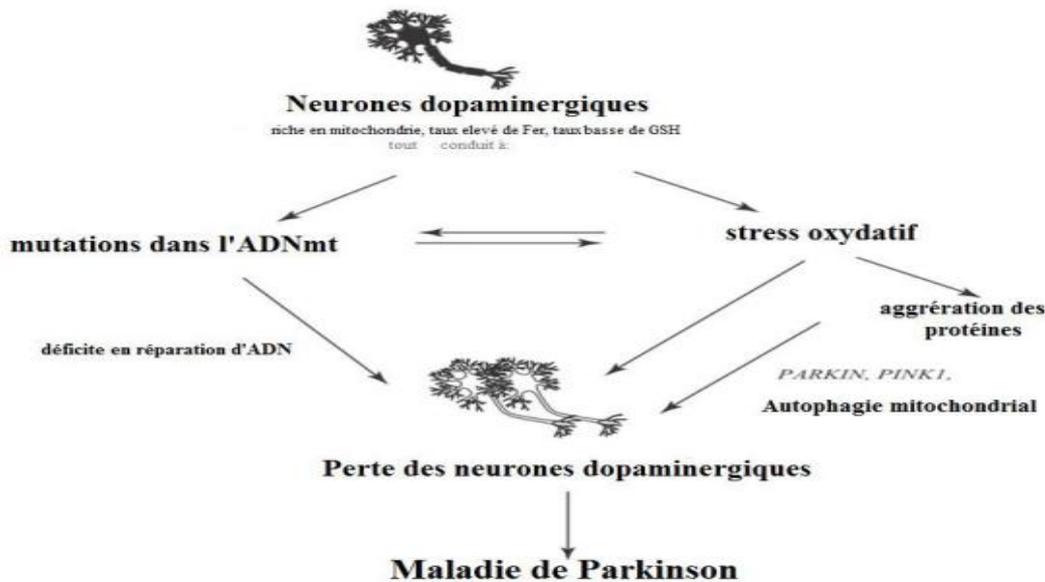
(Dias et al., 2013; Zewen et al ., 2017) ، أما بالنسبة للأليات الجزيئية الكامنة وراء فقدان هذه الخلايا العصبية لايزال بعيد ومحل الدراسات، كذلك لا يوجد علاج نهائي لل PD لكن يمكن تخفيف الأعراض بواسطة الأدوية والعلاجات الجراحية (Tan et al., 2007 ;Tarazi et al., 2014)

2-2- الإجهاد التأكسدي ومرض Parkinson (PD)



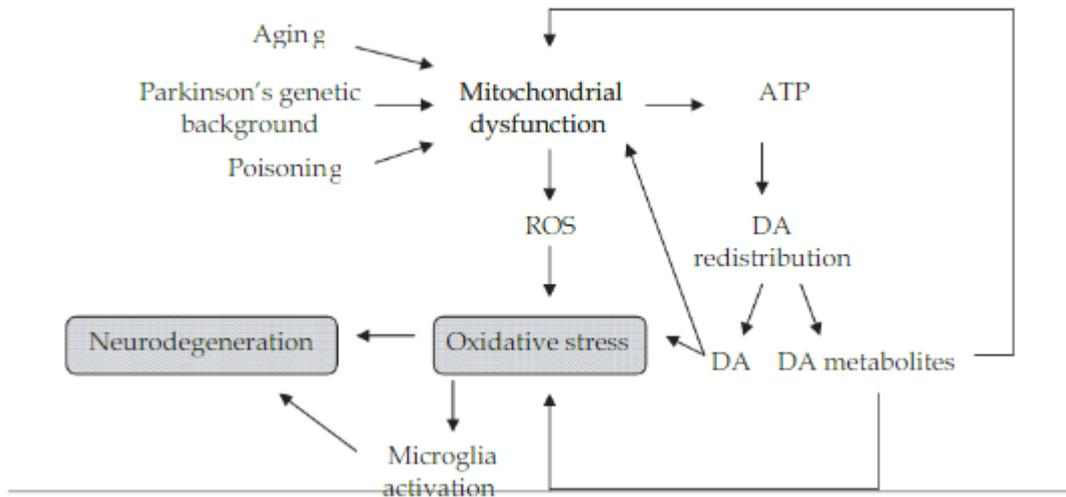
الشكل 39: المصادر المختلفة للجذور الحرة المسببة لموت الخلايا في مرض Parkinson (Dias et al .,2013)

ترتبط الآليات المرضية وراء تنكس الخلايا العصبية الدوبامينية الخاصة بمرض باركنسون بالتراكم المفرط لأنواع الأكسجين التفاعلية ROS أو تراكم أنواع أخرى من الجذور الحرة. كما بين العلماء أنه، يمكن أن يكون سبب الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) (الشكل 39) هو خلل وظيفي أو التهاب في الميتوكوندريا يعدل الحفاظ على توازن الأوكسدة والإرجاع أمراً بالغ الأهمية للوظيفة السليمة لإرسال الإشارات الحساسة الخاصة بالبروتينات (redox-sensitive signaling) في الخلايا العصبية وكذلك بقاء الخلايا العصبية على مستوى الدماغ المواقع الأولية لتوليد أنواع الأكسجين التفاعلية تشمل الميتوكوندريا في كل من الخلايا العصبية والدبقية . يتفاقم إنتاج الجذور الحرة في PD بسبب إتهاب الأعصاب، وتدهور الدوبامين، أو اختلال وظائف الميتوكوندريا والشيخوخة، وإستنفاد GSH، أو في حالة إرتفاع مستويات الحديد والكالسيوم (Ca²⁺)، كما أنه قد يتفاقم تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية في PD عندما يتعرض الأفراد لعوامل بيئية مثل المبيدات الحشرية والسموم العصبية لقد أثبت العلماء أن أنواع الأكسجين التفاعلية تساهم بشكل كبير في فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية وإقترحت دراسات أخرى أن فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية يمكن أن يرتبط أيضاً بوجود الميلانين العصبي نظراً لأن الخلايا العصبية كثيرة البقع الصبغية تكون أكثر عرضة للأضرار إلى إن تكوين الميلانين العصبي مرتبط بالأكسدة الذاتية للدوبامين، وهي عملية ناتجة عن فرط إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية يمكن أن يتسبب ROS الناجم عن التنكس العصبي في إتلاف البروتينات الخلوية الرئيسية وتعطيل الليبيدات الغشائية، مما يؤدي لخلل وظيفي على مستوى الميتوكوندريا وبالتالي زيادة إنتاج الجذور الحرة في السلسلة التنفسية ولقد تم تحديد أن complex I من الميتوكوندريا له دورا كبيرا في مرض PD في الواقع، يمكن أن يُعزى قدر كبير من الإستماتة للخلايا العصبية (الشكل 40) التي لوحظت في PD إلى خلل complex I، يرتبط هذا العيب بطفرة جين induced putative kinase 1 (PINK1) المشفر لبروتين induced putative kinase 1 (PINK1) kinase protein (PTEN) هذا الأخير الذي يتم التعبير عنه في الأنسجة البشرية ويلعب دوراً مهماً في محاربة الإجهاد التأكسدي والحفاظ على وظائف غشاء الميتوكوندريا. ترتبط طفرة PINK1 ببداية مرض (PD Zewen et al. , 2017)



الشكل 40: يوضح آليات موت الخلايا العصبية في مرض Parkinson (Sarah Ciccone et al., 2013)

بالإضافة إلى PINK1، فقد ثبت أن جينات أخرى تشارك في تطوير PD، مثل DJ-1 و parkin و α -synuclein و leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) كما يمكن أن تؤدي هذه الجينات إلى إضعاف وظيفة الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تفاقم توليد ROS و بالتالي تكون أكثر عرضة لنظام مضاد للأكسدة. عل سبيل المثال، قد يساهم parkin الطافر في التسبب في مرض باركنسون الوراثي نظرًا لأدوارها الحاسمة في قمع ROS ومنع تكوين البروتينات السامة العصبية كما أن تجمع α -synuclein يقطع أنشطة complex I بالميتوكوندريا، مما يؤدي إلى عدم تخليق ATP و بالتالي إختلال وظيفي في الميتوكوندريا كما تفسر العديد من الآليات تراكم α -synuclein في PD تشمل انخفاض كفاءة تحلل البروتين الناتج عن ضعف proteasomal، نتيجة تشكل ROS المشتق من الدوبامين، الذي يلعب دورًا مهمًا في التنكس العصبي في PD، على الرغم من عدم وجود وسائل فعالة حاليًا لعلاج PD، فإن فهم الآليات المرتبطة ب ROS في تطور المرض يوفر رؤية مهمة للعلاجات الممكنة التي تخفف من الأعراض تم تحديد إستراتيجيات لحماية الأعصاب والتقليل من الإجهاد التأكسدي للميتوكوندريا داخل الخلايا العصبية الدوبامينية. من المعروف أن الفواكه ومضادات الأكسدة تخفف من الآثار الضارة للجذور الحرة تعتبر الفيتامينات C و E و GSH من مضادات الأكسدة الأساسية التي يمكن إعادة تدويرها بواسطة حمض الليبويك (LA) liponic acid المضاد للأكسدة الذي يحمي الخلايا العصبية من خلل الميتوكوندريا الناتج عن الإجهاد التأكسدي عن طريق توليد GSH وتحفيز إستنفاد بيروكسيد الدهون في دراسة على الحيوانات. أثبت أن العلاج ب LA يؤدي إلى الحماية العصبية، عن طريق تحسين كفاءة ATP والتنسيق الحركي. (Zewen et al., 2017) تساهم العوامل المسببة لمرض باركنسون في تلف الميتوكوندريا (الشكل 41)، مما يؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). و انخفاض مستويات ATP، نتيجة لتنشيط الأكسدة الفسفورية، سيؤثر على المضخة التي يقودها الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) الموجودة في الحويصلات المشبكية، مما يؤدي إلى إعادة توزيع الدوبامين (DA) في العصارة الخلوية. يؤدي الدوبامين، وخاصة مستقبلاته، إلى حدوث إنتكاس هذه المنتجات المؤكسدة التي لها القدرة أيضًا على التفاعل مع البروتين الخلوي وتحفيز الإجهاد التأكسدي (Wilms et al., 2003)



الشكل 41: يوضح دور الإجهاد التأكسدي في مسارات مرض Parkinson (Wilms et al., 2003).

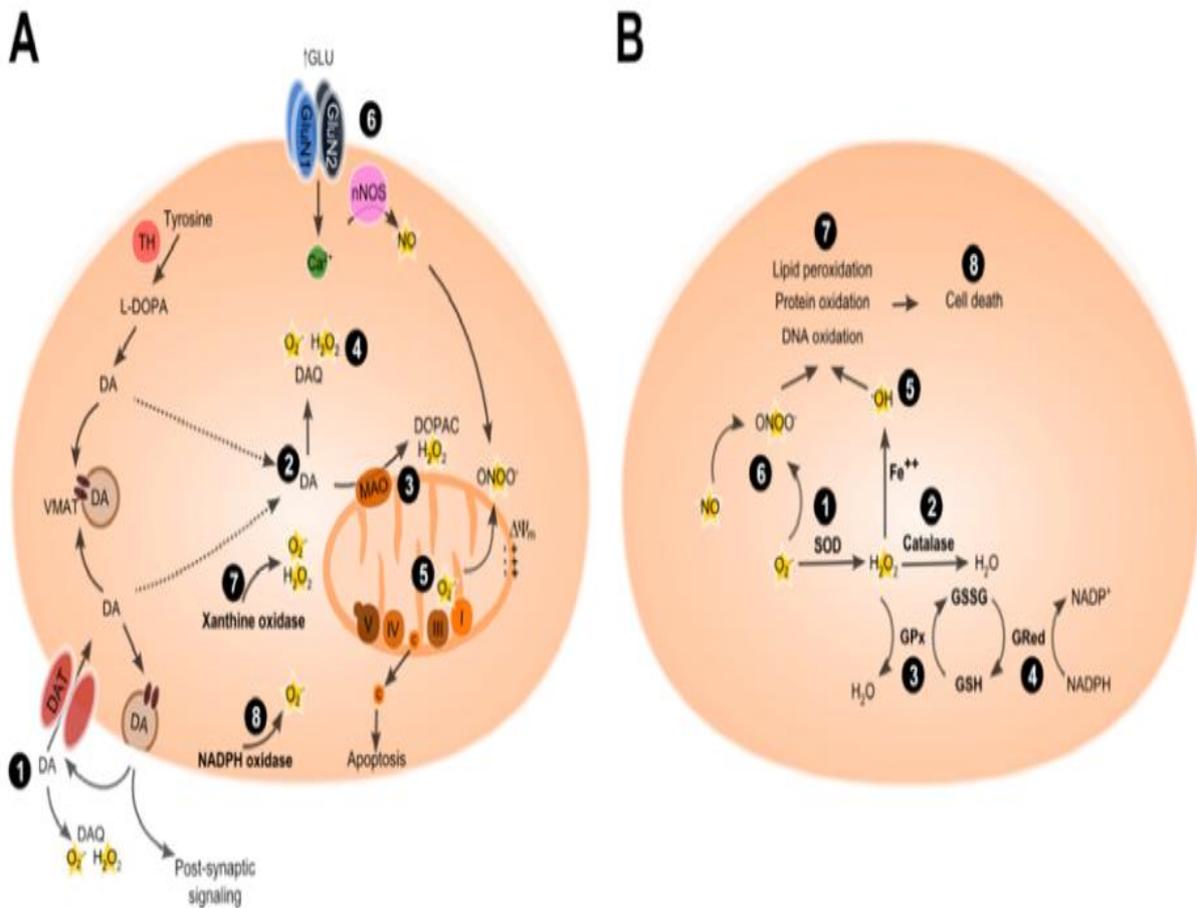
يشكل الإدمان على المخدرات خطراً بالغ الأهمية على الصحة العامة والحالات الاجتماعية (Cunha et al., 2008)

يعد Cannabis من أكثر المواد المخدرة تعاطياً في جميع أنحاء العالم و تليه الأمفيتامينات والكوكايين والمواد الأفيونية (World Drug Rep., 2011).

تسبب المخدرات سمية وإجهاد تأكسدي في أعضاء الجسم المختلفة (الدماغ والقلب والكبد والكلية) .

(Carvalho et al., 2012 ; Cunha et al., 2013 ;Riezzo et al., 2012) وخاصة في الجهاز العصبي المركزي (CNS) الذي يعتبر من أهم الخصائص التي تطور إدمان المخدرات والذي يمكن اعتباره مرضاً دماغياً ونفسياً (Leshner., 1997)

تؤدي زيادة مستويات المؤكسدات مقارنة بأنظمة الدفاع المضادة للأكسدة إلى أكسدة البروتينات أو الدهون الفوسفورية أو الحمض النووي ، مما يؤدي إلى إختلال وظيفي ينتهي بموت هذه الخلايا (Cunha et al., 2008)



الشكل 42: مصادر وعواقب الإجهاد التأكسدي الناتج عن تعاطي المخدرات (Teresa Cunha et al., 2013) .

وبالتالي إن تعاطي المخدرات قد يؤدي إلى إختلال التوازن بين المواد المؤكسدة ومضادات الأكسدة بسبب زيادة العناصر المؤكسدة المرتبطة بعملية التمثيل الغذائي للمخدرات المؤكسدة (الشكل 42) ، أكسدة أحادي الأمين (monoamine

(oxidation)، للميتوكوندريا وإختلال وظيفي أو حدوث سمية. بالإضافة إلى ذلك ، قد تضعف المخدرات أيضًا أنظمة مضادات الأكسدة الخلوية.

(الشكل A_42) في الجهاز العصبي المركزي معظم المخدرات تحدث زيادة في الدوبامين Dopamine خارج الخلية (1) وداخل الخلية (2) يتأكسد DA بواسطة أحادي الأمين أوكسيداز (MAO) Monoamine oxidases المرتبط بالميتوكوندريا (3) وتشكيل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) ، أو عبر طريق الأكسدة التلقائية (4) يتشكل H_2O_2 ، والأكسيد الفائق (O_2^-) والدوبامين التفاعلي كينون (DAQ) قد تحدث بعض هذه الآليات أيضًا للبعض الآخر من monoamines في الجهاز العصبي المركزي أو في الأنسجة المحيطة.

تؤدي بعض المخدرات أيضًا إلى حدوث خلل وظيفي في الميتوكوندريا ، مما يؤدي إلى زيادة تكوين الأوكسجين التفاعلي في سلسلة التنفسية للميتوكوندريا على مستوى كل من المعقد الأول والثالث (5) في بعض الحالات ، قد يؤدي التحفيز المفرط لمستقبلات glutamate (N-methyl-D-aspartate (NMDA)) بعد التعرض للعقاقير أيضًا إلى الإجهاد التأكسدي (6) وقد يكون ذلك بسبب زيادة في مستويات الجلوتامات (GLU) خارج الخلية ، أو ربما يرجع لتفاعلات مباشرة مع المخدرات التي تحتوي على مستقبلات NMDA. قد يؤثر ضعف إستقلاب الطاقة، الناتج عن إختلال وظائف الميتوكوندريا إلى زيادة إفراز الجلوتامات.

تنشيط مستقبلات (N-méthyl-D-aspartate NMDA) إلى تكوين أكسيد النيتريك (NO) من طرف الخلايا العصبية (NOS)، هذا الأخير يتفاعل مع O_2^- ويولد بيروكسينيتريت ($ONOO^-$) المصادر الأخرى للإجهاد التأكسدي xanthine oxidase (7)

أو (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) (8) وهذا الأخير يؤدي أيضًا إلى إستنفاده

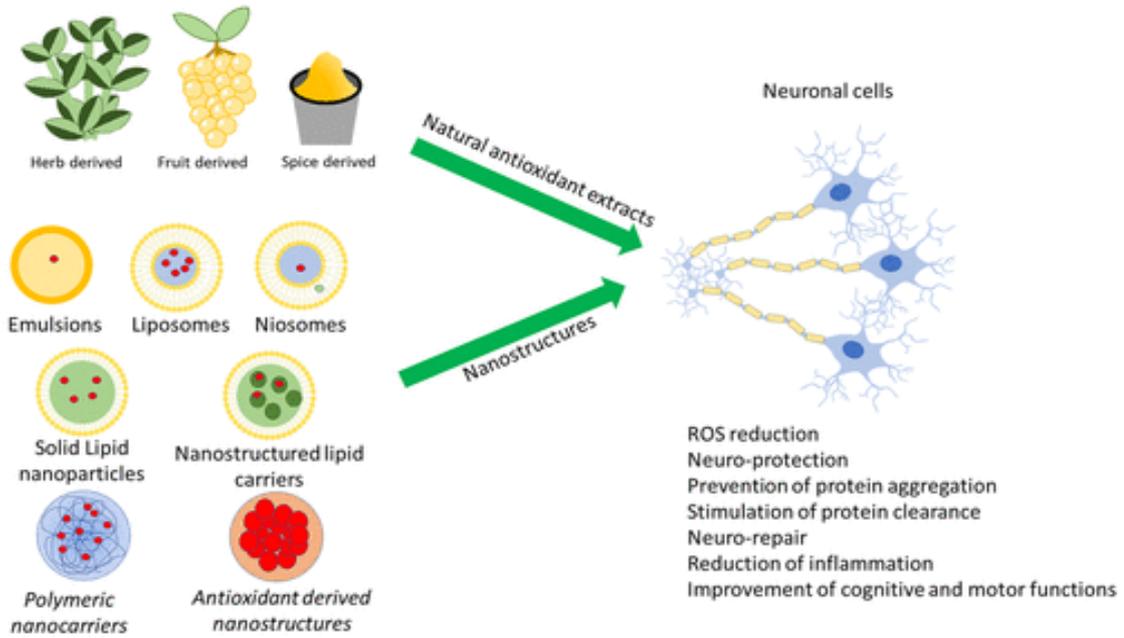
(الشكل B_42) تتم إزالة السموم الأنواع التفاعلية النشطة من خلال أنظمة مضادات الأكسدة الخلوية. O_2^- يمكن تحويله إلى H_2O_2 بواسطة (SOD) (1) يمكن إزالة سمية H_2O_2 من خلال تحويله إلى H_2O بواسطة الكاتالاز (2) أو عن طريق الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) (3)، مع إستهلاك الجلوتاثيون (GSH) ، والذي يمكن تجديده بواسطة إختزال الجلوتاثيون (GRed) (4) NADPH في حالة وجود أيونات معدنية انتقالية ، مثل Fe^{2+} ، يمكنه تحويل H_2O_2 إلى شق هيدروكسيل عالي السمية ($HO\cdot$) (5)

$ONOO^-$ الناتجة عن تفاعل NO مع O_2^- (6) وقد تتأكسد ($HO\cdot$) مباشرة مع الجزيئات الخلوية المهمة ، مثل الدهون والبروتينات والحمض النووي (7) عدم التوازن بين إنتاج المواد المؤكسدة والأنظمة المضاد للأكسدة يتوج بخلل أو موت في الخلية. (Teresa Cunha et al., 2013).

ثالثًا: إستعمال مضادات الأكسدة الطبيعية (الخارجية) كعلاج للأمراض التنكسية العصبية

مضادات الأكسدة الطبيعية هي مجموعة كبيرة ومتنوعة من الجزيئات المصنفة حسب النشاط (الإنزيمية أو غير الإنزيمية)، والخصائص الفيزيائية و الكيميائية (على سبيل المثال محبة للماء او محبة لدهون)، والتركيب الكيميائي (الفينامينات ومتعددات الفينول)، ويعد البحث عن مضادات الأكسدة الطبيعية في مختلف المجالات مثل الأدوية والمغذيات ومستحضرات التجميل من بين أكبر التحديات للصناعة والعلوم، ومن وجهة نظر الطب الحيوي فإن نشاط الكسح لأنواع الأوكسجين

التفاعلية (ROS) يجعلها أداة محتملة لعلاج الأمراض التنكسية العصبية بما في ذلك مرض Alzheimer ومرض Parkinson وغيرها من الأمراض التنكسية العصبية، بالإضافة إلى المركبات النباتية المنقاة تم بنجاح إستغلال مجموعة متنوعة من المستخلصات الطبيعية التي تتميز بمزيج معقد من مضادات الأكسدة والجزيئات المضادة للإلتهابات لإنقاذ النماذج السريرية لهذه الأمراض . تظهر المشتقات المستخلصة مثل المشتقة من العنب والكرمين والشاي و الجينسينغ تأثيرات علاجية متعددة من خلال العمل بشكل تآزري على مسارات كيميائية مختلفة علاوة على ذلك فإن السمة المنخفضة المرتبطة بالعديد من هذه المركبات تحد من حدوث الآثار الجانبية.(Marino et al ., 2022)



الشكل 44: يوضح مختلف مصادر مضادات الأكسدة الطبيعية وتأثيرها على الخلايا العصبية (Marino et al., 2022)

- آلية عمل مضادات الأكسدة الطبيعية في الأمراض التنكسية العصبية

تعد مضادات الأكسدة الطبيعية المستخلصة من الخضار والفواكه ومصادر أخرى في النظام الغذائي اليومي مصدرا أساسية تدعم نظام مضادات الأكسدة الذاتية وعادة ما يتم تجميع مضادات الأكسدة الطبيعية في فيتامينية وغير فيتامينية، وتلعب هذه الجزيئات دورا هاما في الحماية العصبية.

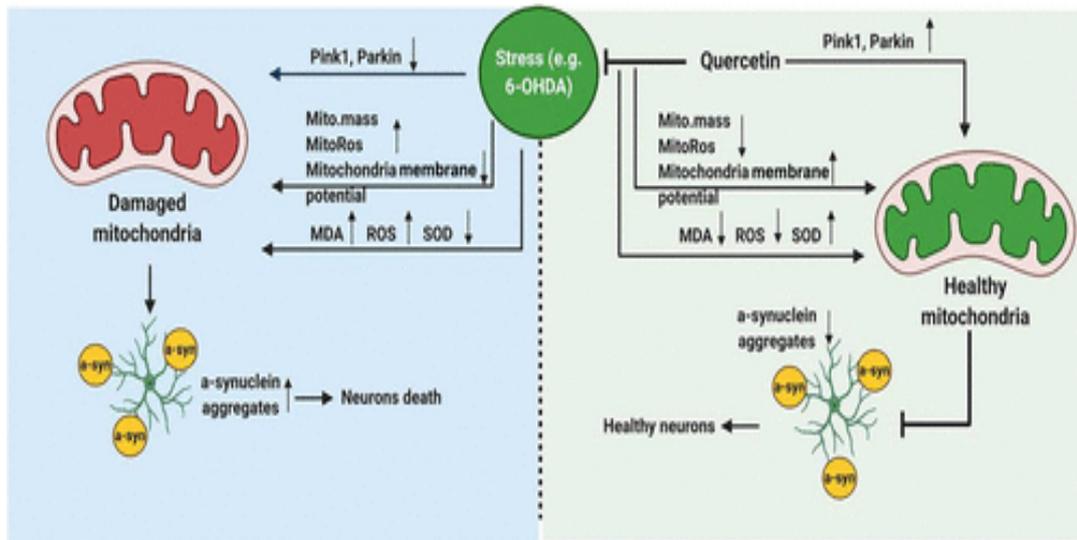
من بين مضادات الأكسدة الطبيعية الفيتامين C أو ما يعرف ب حمض الاسكوربيك وهو جزيئة قابلة للذوبان في الماء يتواجد في حجات مائية داخل الخلايا وخارجها، يشارك حمض الأسكوربيك في تخليق الكولاجين وكسح الجذور الحرة خاصة الأنيون فائق الأكسيد، علاوة على ذلك يتعاون حمض الأسكوربيك مع الفيتامين E لتجديد α -tocopherol لمنع أكسدة الدهون، ويعد حمض الأسكوربيك عنصر أساسي لجسم الإنسان وهو متوفر على نطاق واسع في الخضار والفواكه وكذلك الحمضيات مثل الطماطم، الفراولة، الكيوي وغيرها . يتسبب غياب حمض الأسكوربيك في حدوث نزيف دماغي وموت في اليوم الأول بعد الولادة، وتعود هذه الظاهرة إلى ضعف تخليق الكولاجين المعتمد على حمض الأسكوربيك والضروري لكل من الأوعية الدموية وتكوين المايلين، بالإضافة إلى ذلك تمت دراسة بواسطة Dixit و آخرون حول دور نقص الفيتامين C في مرض Alzheimer وتكوين المايلين، بالإضافة إلى ذلك تمت دراسة بواسطة Dixit و آخرون حول دور نقص الفيتامين C في مرض Alzheimer في نماذج الفئران ذات المنشأ الحيوي غير المتجانسة لناقل SVCT2 ومع طفرات AD البشرية في الجينات APP و

PSEN1 فلاحظوا أن ضعف الفيتامين C في الجهاز العصبي المركزي يضعف الإدراك ويعزز ترسب β -amyloide ويزيد من الإجهاد التأكسدي في كل من نموذج APP/PSEN1 في الفئران من النوع البري المسن، بالإضافة إلى ذلك يظهر الفيتامين C دورا في الحماية العصبية ضد السمية التي تعتمد على Glutamate والتكسب العصبي في دماغ الجرذان النامي بعد الولادة.

يعد الفيتامين E ضمن فئة المركبات القابلة لذوبان في الدهون و تتضمن أربع مركبات tocopherol وأربعة tochtrienols يتميز الفيتامين E بتأثيرات مضادة للأكسدة وتميز على وجه الخصوص α -tocopherol حيث يعد الأكثر نشاطا في الحماية من بيروكسيد الدهون lipide peroxidation وذلك من خلال نقل الهيدروجين إلى جذور البيروكسيل الدهنية فيتحول α -tecopherol إلى α -tocopherol جذري، بالإضافة إلى ذلك يختزل الفيتامين C جذور α -tocopherol فيعود إلى شكله الأصلي وبالتالي يستعيد نشاطه في كسح الجذور الحرة، يتواجد الفيتامين E في العديد من الأطعمة مثل الزيوت النباتية (الفول السوداني بذور عباد الشمس وزيت الزيتون) والقمح الكامل، وكذلك الفواكه المجففة ، ومن خلال الدراسة التي قام بها Schirinzi و زملائه تبين أنه على الرغم من ندرة نقص الفيتامين E إلا أنه يسبب مشاكل في الأعصاب حيث كانت هذه الدراسة على 100 شخص يعاني من مرض Parkinson و 100 شخص من الضوابط الصحية ، فلاحظوا إرتباط تناول كميات عالية من هذا الفيتامين بزيادة حدوث داء Parkinson بغض النظر عن الجنس والعمر و عدم إرتباطه بالشدة السريرية وفي نفس الدراسة تبين أن تناول المزمّن لهذا الفيتامين أنقذ اللدونة القشرية في نموذج PTEN_induced kinase-1 (PINK-1) الناتج عن PD ومن هذا تم تسليط الضوء على العمل الوقائي للفيتامين E. هناك أيضا مركبات مضادة للأكسدة طبيعية غير فيتامينية non-vitamins وهي الكاروتينات Caroténoïdes ومتعددات الفينول poly phénols. تعد الكاروتينات فئة من حوالي 850 tetraterpenes القابلة لذوبان في الدهون والتي تم تخليقها بيولوجيا بواسطة النباتات والطحالب وبكتيريا التمثيل الضوئي، حيث في النباتات تشارك هذه المركبات في عملية التمثيل الضوئي والحماية من التلف الضوئي، وعند الحيوانات يتم توفير الكاروتينات من مصادر غذائية مختلفة مثل الخضر والفواكه و الدهون الحيوانية ويتم تخزينها في الأنسجة الدهنية، تلعب الكاروتينات عند الحيوان أدوارا مختلفة بما في ذلك كونها مقدمة للفيتامين A والحواجز الضوئية ولها نشاط مضاد للأكسدة ومن معززات الجهاز المناعي، تمارس الكاروتينات نشاط مضاد للأكسدة وذلك من خلال إزالة الجذور الحرة ROS إما عن طريق تفاعلات فيزيائية من خلال قبول الطاقة الحرارية من الأكسجين المنفرد أو عن طريق تفاعلات كيميائية من خلال إقتناص جذور peroxinitrite / أو Nitrogene dioxide وتثبيط نترات Tyrosine. وبالإضافة إلى ذلك تعبر البقعة الموجودة في شبكية العين البشرية عن ثلاث كاروتينات Lutien ، Zeaxanthine ، Mesozeaxanthine حيث يتم الحصول على النوعين الأولين من النظام الغذائي وهما الكاروتينات الوحيدة القادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) blood-brain-barrier بينما يتم تصنيع الأخير من Lutien ويتمثل دورهم الرئيسي في حماية شبكية العين من الضرر التأكسدي الناتج عن الضوء المرتبط بالتكسب البقعي المرتبط بالعمر، حيث أظهرت دراسات رصدية مختلفة أن تناول كل من Zeaxanthine و Lutien يقلل من مخاطر هذه الحالة المرضية ، ومن بين هذين الكاروتينات يفضل أن يتراكم Lutien في الدماغ، حيث كشفت دراسة مستقلة أن Lutien له فوائد صحية معرفية، و أن تركيز هذا الكاروتين في الدماغ مرتبط بمستويات الوظائف المعرفية.

أما بالنسبة لمتعددات الفينول polyphenols فهي مجموعة غير مجانسة من الجزيئات الناتجة عن التمثيل الغذائي الثانوي للنباتات، حيث من الناحية الكيميائية تتميز بحلقات عطرية ووظائف الهيدروكسيل، توجد 8000 تركيبة فينولية

مختلفة معروفة ومجمعة في الفينولات phenols و flavonoides. تملك الفينولات حلقة فينولية ووظيفة وحمض الكربوكسيل العضوي، ويعد توافر حمض Gallic الذي هو حمض hydroxybenzoic تم فحصه بدقة حيث يمكن إستخراجه من الجوز و أوراق الشاي وزيت الزيتون و التفاح والعنب، يتميز حمض Gallic بنشاط مضاد للأكسدة مكافئ لـ Molar (TEAC) trolox يبلغ حوالي ثلاث أضعاف نشاط الفيتامين E و الفيتامين C علاوة على ذلك يظهر حمض Gallic خصائص رائعة مضادة للإلتهابات كما هو موضح في نموذج فأر المصاب بالإلتهاب الحاد الناجم عن الزيموسان Zymosan-induced. بالإضافة الى ذلك تمت مراجعة الأنشطة الوقائية العصبية المتعددة الأوجه لحمض Gallic في مختلف نماذج AD و PD من قبل Shabani وزملائه، بالإضافة إلى ذلك تم إستغلال حمض hydroxybenzoic بكفاءة لمواجهة كل من السمية العصبية التي يسببها Glutamat في الخلايا العصبية للقشرة الأولية للفئران، كما تمنع مشتقات حمض Gallic مثل glucose galattes تجمع بببتيدات tua الذي يعتبر من السمات المميزة لـ PD كما يعزز تفكك tua في الأنابيب الدقيقة. تمثل flavonoids المجموعة الرئيسية من متعددات الفينول، حيث تتكون من حلقتين فينيل وحلقة عطرية غير متجانسة، تحدد موضع البدائل وعدد مجموعات الهيدروكسيل خصائصها البيولوجية من حيث فعالية مضادات الأكسدة و كمعدلات لنشاط الإنزيمي، تمارس flavonoids وظيفتها المضادة لأكسدة في السلاسل الجذرية من خلال التفاعل مع الجذور الحرة و كمخلبات معدنية، حيث تتبرع مضادات الأكسدة الفينولية بذرة الهيدروجين للجذور الحرة وذلك لمنع الأكسدة ، ومن بين الأغذية الغنية بـ flavonoids البقوليات والأعشاب الطبية ومجموعة واسعة من الفواكه ، حيث تحتوي الأوراق و الزهور و الفواكه على مركبات flavonoids على شكل glucosides. تمثل flavonoles المجموعة الفرعية الأكثر شمولا من مركبات flavonoids الموجودة في الخضر والفواكه وهي مكونات proanthocyanins تتميز بوجود مجموعة hydroxyl في الموضع 3 من الحلقة C التي يمكن أن تكون أيضا glycosylated. وتشمل مركبات flavonoid الأكثر إثارة للإهتمام quercetine، kaempferol، fisetin . وفي تجربة حديثة تم إثبات إستعمال 20 ميكرو مول من quercetin لتحسين وظيفة الميتوكوندريا وتقليل التعبير عن بروتين α -synuclein في الخلايا PC12 المعالجة بـ 6-OHDA، علاوة على ذلك فإن تناول quercetin عن طريق الفم أيضا أنقذ بشكل كبير السلوكيات الحركية في نموذج الفئران PD 6-OHDA وذلك عن طريق تثبيط تلف الميتوكوندريا وتجميع بروتين α -synuclein وموت الخلايا العصبية المبرمج، بالإضافة إلى ذلك تتضمن الآلية الوقائية لـ quercetin إتجاه الخلايا العصبية الدوبامينية تنشيط AKT و بروتين (PKD1) Kinase D1 ومن المعروف أن بروتينات Kinases تلعب دورا رئيسيا في بقاء الخلية، كما يعمل quercetin أيضا على حماية الخلايا البطانية لدماغ البشري عند حدوث نقص الأكسجة وتلف reoxygenation وبالإضافة الى ذلك فإن تنشيط إشارات wnt ومسار HO-1 / Nrf2 / svt 1 يتدخلان في آلية الحماية التي يسببها quercetin من إصابة نقص التروية الدماغية (Marino et al ., 2022).



الشكل 45: الآليات الجزيئية الوقائية للأعصاب بـ Quercetin في نموذج PD المعالج بـ 6-OHDA

(Marino et al., 2022)

A

Adaly Garcia, Kinsley Wang, Fatima Bedier, Miriam Benavides, Zijian Wan, Shaopeng Wang, Yixian Wang. Plasmonic Imaging of Electrochemical Reactions at Individual Prussian Blue Nanoparticles. *Frontiers in Chemistry* **2021**, 9 <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.718666>

Aminata P. Coulibaly, Pinar Pezuk, Paul Varghese, William Gartman, Danielle Triebwasser, Joshua A. Kulas, Lei Liu, Mariam Syed, Petr Tvrdek, Heather Ferris, J. Javier Provencio. Neutrophil Enzyme Myeloperoxidase Modulates Neuronal Response in a Model of Subarachnoid Hemorrhage by Venous Injury. *Stroke* **2021**, 52 (10) , 3374-3384. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033513>

Anna Fracassi, Michela Marcatti, Olga Zolochovska, Natalie Tabor, Randall Woltjer, Sandra Moreno, Giulio Tagliatela. Oxidative Damage and Antioxidant Response in Frontal Cortex of Demented and Nondemented Individuals with Alzheimer's Neuropathology. *The Journal of Neuroscience* **2021**, 41 (3) , 538-554. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0295-20.2020>

Anonyme., 2010 <http://www.docteurcliv.com/maladie/signes-de-la-maladie-alzheimer.aspx>

Ayaka Sano, Toko Maehara, Ko Fujimori. Protection of 6-OHDA neurotoxicity by PGF2 α through FP-ERK-Nrf2 signaling in SH-SY5Y cells. *Toxicology* **2021**, 450 , 152686. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152686>

B

Bhuvanendran S, Kumari Y, Othman I, Shaikh MF. Amelioration of Cognitive Deficit by Embelin in a Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease-Like Condition in a Rat Model. *Front Pharmacol* 2018;9:665.

Bisht K, Sharma K, Tremblay M-È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress* 2018;9:9–21.

Bonnet C, Alamigeon F, Micheels P. Guide complet des soins esthétiques : du coté de ma vie. 2010 ; Edition Eyrolles , pp 14.

C

Carvalho, M.; Carmo, H.; Costa, V.M.; Capela, J.P.; Pontes, H.; Remiao, F.; Carvalho, F.; Bastos, M.L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch. Toxicol.*, 2012, 86(8), 1167-1231.

Cunha-Oliveira, T.; Rego, A.C.; Carvalho, F.; Oliveira, C.R. Medical Toxicology of Drugs of Abuse. Chapter 17, In Principles of Addiction- Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, Miller, P., Ed.; Academic Press: 2013; Vol. 1, 159-175.

D

Delacourte A. (2007) - Revue Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine thérapeutique, 1997 ; 3 (5) : 369-76. De Wouters N. - Ateliers d'arthérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer

Dias.V, E. Junn, and M. M. Mouradian, "The role of oxidative stress in Parkinson's disease," *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 3, pp. 461–491, 2013. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)

Dong Li, Jie Pan, Shuyu Xu, Shiyang Fu, Chengchao Chu, Gang Liu. Activatable Second Near-Infrared Fluorescent Probes: A New Accurate Diagnosis Strategy for Diseases. *Biosensors* **2021**, *11* (11) , 436. <https://doi.org/10.3390/bios11110436>

E

Elizabeth C. M. de Lange. Disease Influence on BBB Transport in Neurodegeneration. **2022**, 657-698. https://doi.org/10.1007/978-3-030-88773-5_22

G

Gauri S. Malankar, Arunima Sakunthala, Ambuja Navalkar, Samir K. Maji, Saravanan Raju, Sudesh T. Manjare. Organoselenium-based BOPHY as a sensor for detection of hypochlorous acid in mammalian cells. *Analytica Chimica Acta* **2021**, *1150* , 338205. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338205>

H

Hailin Zheng, Tamar Amit, Orit Bar-Am, Mati Fridkin, Silvia A. Mandel, Moussa B. H. Youdim. From Anti-Parkinson's Drug Rasagiline to Novel Multitarget Iron Chelators with Acetylcholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibitory and Neuroprotective Properties for Alzheimer's Disease. **2022**, 3167-3192. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2_234

Hanger, D. P., Betts, J. C., Loviny, T. L., Blackstock, W. P., and Anderton, B. H. **1998** New phosphorylation sites identified in hyperphosphorylated tau (p

Hensley, K., Maidt, M. L., Yu, Z., Sang, H., Markesbery, W. R., and Floyd, R. **A.1998** Electrochemical analysis of protein nitrotyrosine and dityrosine in the Alzheimer brain indicates region-specific accumulation *J. Neurosci.* *18* 8126 8132 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Scholar](#)

I

Ired helical filament-ta Cunha-Oliveira, T.; Rego, A.C.; Oliveira, C.R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res. Rev.*, 2008, *58*(1), 192-208.

J

Jamila Zaiter, Achraf Hibot, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Claudia M.B. Neves, Mário M.Q. Simões, M. Graça P.M. S. Neves, M. Amparo F. Faustino, Taner Dagci, Luciano Saso, Güliz Armagan. Evaluation of the cellular protection by novel spiropyrazole compounds in dopaminergic cell death. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, *213* , 113140. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113140>

K

Katzenschlager R et al .pruriensin Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study .Journal of Neurology .Neurosurgery, and Psychiatry.2004;75:1672- 1677

Kehinde D. Fasae, Amos O. Abolaji, Tolulope R. Faloye, Atinuke Y. Odunsi, Bolaji O. Oyetayo, Joseph I. Enya, Joshua A. Rotimi, Rufus O. Akinyemi, Alexander J. Whitworth, Michael Aschner. Metallobiology and therapeutic chelation of biometals (copper, zinc and iron) in Alzheimer's disease: Limitations, and current and future perspectives. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2021**, 67 , 126779. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126779>

Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018;98:297–307.. <http://lecerveau.mcgill.ca/> (Accessed: 3rd October 2018). Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* 2015;67:195–203.

L

Lauren Elizabeth Millichap, Elisabetta Damiani, Luca Tiano, Iain P. Hargreaves. Targetable Pathways for Alleviating Mitochondrial Dysfunction in Neurodegeneration of Metabolic and Non-Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22 (21) , 11444. <https://doi.org/10.3390/ijms222111444>

Leshner, A.I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 1997, 278(5335), 45-47

Luyan Wu, Yusuke Ishigaki, Wenhui Zeng, Takashi Harimoto, Baoli Yin, Yinghan Chen, Shiyi Liao, Yongchun Liu, Yidan Sun, Xiaobo Zhang, Ying Liu, Yong Liang, Pengfei Sun, Takanori Suzuki, Guosheng Song, Quli Fan, Deju Ye. Generation of hydroxyl radical-activatable ratiometric near-infrared bimodal probes for early monitoring of tumor response to therapy. *Nature Communications* **2021**, 12 (1) <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26380-y>

M

Manoj Govindarajulu, Sindhu Ramesh, Logan Neel, Mary Fabbrini, Manal Buabeid, Ayaka Fujihashi, Darby Dwyer, Tyler Lynd, Karishma Shah, Kochupurackal P. Mohanakumar, Forrest Smith, Timothy Moore, Muralikrishnan Dhanasekaran. Nutraceutical based SIRT3 activators as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* **2021**, 144 , 104958. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104958>

Maria Alexandra Brito, Alexandra Isabel Rosa, Rui F. M. Silva, Ana Sofia Falcão, Oxidative stress and disruption of the nervous cell January 2007

Maurer K., Volk S., Gerbaldo H.(1997). - Des archives retrouvées par hasard révèlent les symptômes de la malade Auguste d. première patiente du docteur Alzheimer- La recherche, 1997 ; 303:58-60,

Meenakshi Ahluwalia, Manish Kumar, Pankaj Ahluwalia, Scott Rahimi, John R. Vender, Raghavan P. Raju, David C. Hess, Babak Baban, Fernando L. Vale, Krishnan M. Dhandapani, Kumar Vaibhav. Rescuing mitochondria in traumatic brain injury and intracerebral

hemorrhages - A potential therapeutic approach. *Neurochemistry International* **2021**, *150*, 105192. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105192>

N

Nichimura, T., Kanada, Y., Sone, H., & Aoyama, H. (2021). Oxidative stress as a common Key Event in Developmental Neurotoxicity. *Oxidative medicine and Cellular Longevity*, 2021, e6685204. <http://doi.org/10.1155/2021/66855204>.

Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., Hirai, K., Takeda, A., Balraj, E. K., Jones, P. K., Ghanbari, H., Wataya, T., Shimohama, S., Chiba, S., Atwood, C. S., Petersen, R. B., and Smith, M. A. **2001** Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 60 759-767 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

Nunomura, A., Perry, G., Pappolla, M. A., Wade, R., Hirai, K., Chiba, S., and Smith, M. A. **1999** RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 19 1959-1964 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

O

Olakkaran Shilpa, Kizhakke Purayil Anupama, Anet Antony, Hunasanahally Puttaswamygowda Gurushankara. Lead (Pb) induced Oxidative Stress as a Mechanism to Cause Neurotoxicity in

Drosophila melanogaster. *Toxicology* **2021**, *462*, 152959. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152959>

Oluwole B. Akawa, Temitayo I. Subair, Opeyemi S. Soremekun, Fisayo A. Olotu, Mahmoud E. S. Soliman. Structural alterations in the catalytic core of hSIRT2 enzyme predict therapeutic benefits of *Garcinia mangostana* derivatives in Alzheimer's disease: molecular dynamics simulation study. *RSC Advances* **2021**, *11* (14), 8003-8018. <https://doi.org/10.1039/D0RA10459K>

R

Rajnish Srivastava, Pratim K. Choudhury, Suresh K. Dev, Vaibhav Rathore. Neuroprotective effect of α -pinene self-emulsifying nanoformulation against 6-OHDA induced neurotoxicity on human SH-SY5Y cells and its in vivo validation for anti-Parkinson's effect. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* **2021**, *35* (11) <https://doi.org/10.1002/jbt.22902>

Riezzo, I.; Fiore, C.; De, C.D.; Pascale, N.; Neri, M.; Turillazzi, E.; Fineschi, V. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr. Med. Chem.*, 2012, *19*(33), 5624-5646.

Rodrigo Medeiros, David Baglietto-Vargas, Frank M. LaFerla *CNS Neurosci Ther.* 2011 Oct; *17*(5): 514-524.

S

Sarah Ciccone, Emiliano Maiani, Giovanna Bellusci, Marc Diederich ,Stefania Gonfloni. Parkinson's Disease: A Complex Interplay of Mitochondrial DNA Alterations and Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2013 ;14 : 2388-2409.

Sayer, L.M., Pery, G., & Smith, M.A. (2008). Oxidative stress and neurotoxicite. *Chemicalresearch in toxicology*, 21(1), 172-188

Shayna L. Vicker, Eran N. Maina, Abigail K. Showalter, Nghi Tran, Emma E. Davidson, Morgan R. Bailey, Stephen W. McGarry, Wilson M. Freije, James D. West. Broader than expected tolerance for substitutions in the WCGPCK catalytic motif of yeast thioredoxin 2. *Free Radical Biology and Medicine* **2022**, 178 , 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.009>

Smith, M. A., Perry, G., Richey, P. L., Sayre, L. M., Anderson, V. E., Beal, M. F., and Kowall, N. **1996** Oxidative damage in Alzheimer's Nature 382 120 121 [[Crossref](#)], [Google Scholar](#)

Smith, M. A., Richey Harris, P. L., Sayre, L. M., Beckman, J. S., and Perry, G. **1997** Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease J. Neurosci. 17 2653 2657 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Scholar](#)

Soo Kyung Park, Sun Hee Hyun, Gyo In, Chae-Kyu Park, Yi-Seong Kwak, Young-Jin Jang, Bumseok Kim, Jong-Hoon Kim, Chang-Kyun Han. The antioxidant activities of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) and ginsenosides: A systemic review through in vivo and clinical trials. *Journal of Ginseng Research* **2021**, 45 (1) , 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.09.006>

Swathi Kesh, Rajaretinam Rajesh Kannan, Kalaiarasi Sivaji, Anandan Balakrishnan. Hesperidin downregulates kinases Irfk2 and gsk3 β in a 6-OHDA induced Parkinson's disease model. *Neuroscience Letters* **2021**, 740 , 135426. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135426>

T

Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Hum Mutat.* 2007;28:641 - 653.

Tarazi FI, Sahli ZT, Wolny M, Mousa SA. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. *Pharmacol Ther* 2014; 144:123-133

Teresa Cunha-Oliveira, A. Cristina Rego, and Catarina R. Oliveira :Oxidative Stress and Drugs of Abuse(An Update)2013,

Trupti C. Deshpande, Hemant D. Une. Effect of *Achyranthes Aspera* Linn. Leaves Extract on Reactive Oxygen Species (ROS) in Diabetes-induced Rats by Flow cytometry and Possible Molecular Mechanism through Molecular Docking. *Current Enzyme Inhibition* **2021**, 17 (1) , 71-81. <https://doi.org/10.2174/1573408016999201228193350>

U

United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Rep., 2011, 12.

V

Veronica Diez, Sofia Traikov, Kathrin Schmeisser, Akshay Kumar Das Adhikari, Teymuras Vakhtang Kurzchalia. Glycolate combats massive oxidative stress by restoring redox potential in *Caenorhabditis elegans*. *Communications Biology* **2021**, 4 (1) <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01669-2>

W

Wilms, H; Rosenberg, P; Sievers, J; Deuschel, G; Zecca, L; Lucius, R. Activation of microglia by human neuromelanin is NF-kappaB dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease. *FASEB J.*, 2003, 17, 500-2

Y

Yingjie Han, Tian Wang, Chunyan Li, Zhenhua Wang, Yue Zhao, Jie He, Li Fu, Bing Han. Ginsenoside Rg3 exerts a neuroprotective effect in rotenone-induced Parkinson's disease mice via its anti-oxidative properties. *European Journal of Pharmacology* **2021**, 909, 174413. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174413>

Yoko Hirata, Yoshiyuki Tsunekawa, Mayu Takahashi, Kentaro Oh-hashii, Kyoka Kawaguchi, Masumi Hayazaki, Miyu Watanabe, Ken-ichi Koga, Yurika Hattori, Hiroshi Takemori, Kyoji Furuta. Identification of novel neuroprotective N,N-dimethylaniline derivatives that prevent oxytosis/ferroptosis and localize to late endosomes and lysosomes. *Free Radical Biology and Medicine* **2021**, 174, 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.015>

Z

Zewen Liu, Tingyang Zhou, Alexander C. Ziegler, Peter Dimitrion and Li Zuo : Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical 2017 | Article ID 2525967 | <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>

الفصل الرابع

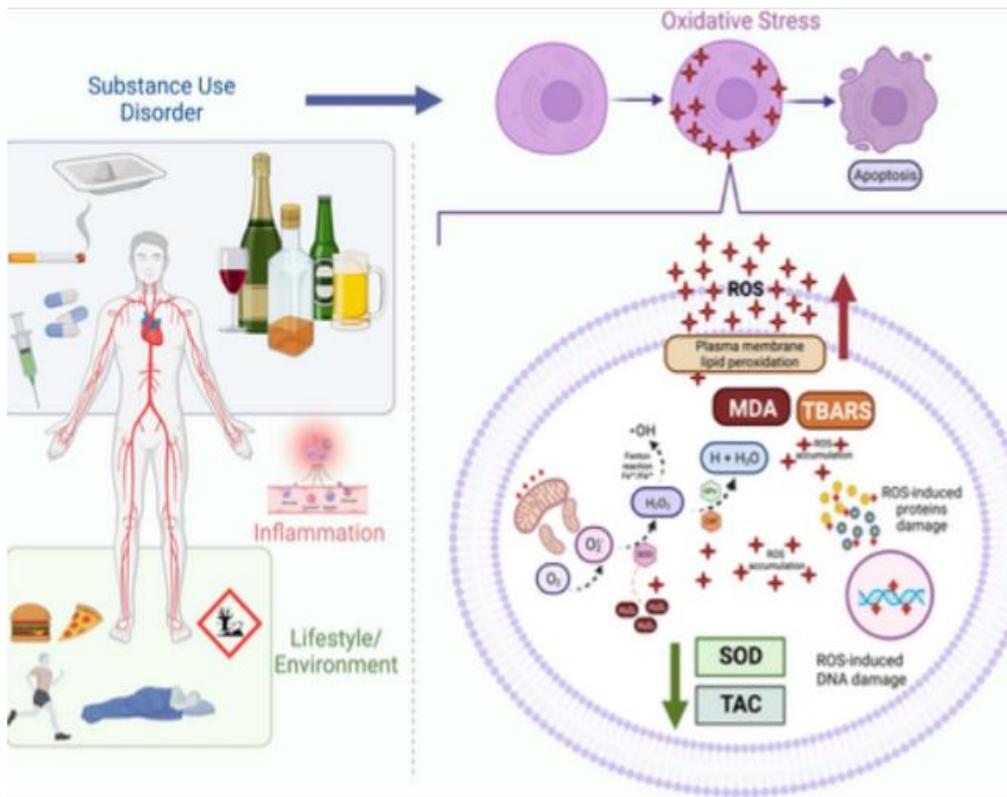
تأثيرات CANNABIS

على اضطرابات الجهاز العصبي

مقدمة

يرتبط إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ROS بشكل شائع بالإجهاد التأكسدي ودوره في الأمراض الالتهابية مثل مرض التصلب المتعدد والتهاب المفاصل الروماتيزمي (RA) وتصلب الشرايين ومرض تصلب الأمعاء (IDD)، وتنتج الخلايا المناعية أثناء العدوى الأنواع الأوكسجينية التفاعلية بواسطة إنزيم NADPH oxidase (NOX2) كآلية للقضاء على مسببات الأمراض، وبالتالي عند إختلال تنظيم إنتاج ROS الناتج عن NOX2 بسبب الطفرات في بروتينات NOX2 وهذا يؤدي إلى حدوث خلل في وظيفة البلعمة، حيث يتميز هذا الخلل بعدوى شديدة ومتكررة تعرف بمرض الورم الحبيبي المزمن، وإضافة إلى هذا فإن أنواع الأكسجين التفاعلية التي يتم إنتاجها في البلعمة لتنشيط الإنزيمات المحللة للبروتين يمكن أن تخرج من الخلية المناعية مما يؤدي إلى إتلاف الأنسجة المحيطة، وعلى الرغم من ذلك فإن النقص في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية قد يؤدي إلى تفاقم الأمراض، وإضافة إلى هذا تنتج الكريات البيضاء المعزولة من الأفراد المصابين بمرض التصلب العصبي المتعدد المزمن كمية ضئيلة من SOD مقارنة بالأفراد الذين يعانون من مرض أكثر إعتلالاً، وقد تم تحديد سيناريو مماثل في متلازمة Guillian-Barré وهي نوع فرعي من إعتلال الأعصاب المزيل للميلين الالتهابي الحاد، حيث تشير إلى أن الكريات البيضاء تنتج مستويات أقل من الجذور الحرة في الحالات المرضية الشديدة، وتدعم هذه النتائج دور ROS في تنظيم الإلتهاب عند المرض.

في السنوات الأخيرة، لفتت جزيئات cannabis مثل Cannabidiol (CBD) و Δ^9 -THC، إنتباه كبير بسبب خصائصها المضادة للإلتهاب والمضادة للأكسدة و حماية الأعصاب، وأكثر الأهداف الموصوفة جيداً للقنب هي مستقبلاتها الخاصة CB1 CB2، لكن تأثيره الدوائي لا يقتصر فقط على هذه المستقبلات. في الواقع يعد CBD جزيئة محبة لدهون مما يسمح لها بإستهداف مجموعة واسعة من المستقبلات بما في ذلك المستقبلات المنشطة بيروكسيزوم (PPAS)، والمستقبلات الكانثيونية العابرة المحتملة للفئة الفرعية V عضو 1 (TRPV1) و مستقبلات مقترنة بالبروتينين G (GPRs) و (5-HT(1A) ومستقبلات $\alpha_1\beta$ glycine₁. بالإضافة إلى قنوات أيونية (Ca⁺) والإنزيمات مثل Cyclooxygenase 2 و Adenosine membran transporter phospholipase A2, lipooxygenas(LO) و (COX2) وبهذا تختلف التأثيرات الدوائية CBD على حسب الخلية والأنسجة المستهدفة، وبشكل عام تم إثبات أن CBD يمتلك فعالية علاجية في العديد من الأمراض الالتهابية والعصبية، وبالتالي فإن إنتاج ROS هو سمة جوهرية للإلتهاب العصبي والإستجابات المناعية المحيطة.



الشكل 46: تأثير المخدرات على مختلف الوظائف الخلوية (Voila et al, 2023).

1- تاريخ القنب

مصطلح القنب (cannabis) مشتق من كلمة يونانية (kannabis) يعد من أقدم النباتات المعروفة لدى الإنسان، القنب الهندي في الأصل من آسيا الوسطى، لكن إنتقل مع الهجرات البشرية إلى شرق وغرب آسيا و وصل فيما بعد إلى أوروبا في القرن التاسع عشر. في هذه الحقبة فإن الصليبيون الذين عادوا من الأرض المقدسة قاموا ب جلب بذور القنب إلى أوروبا (Costentin, 2006).

تم إستخدامه منذ العصور القديمة في العديد من المجالات والجدير بالذكر أنه إستعمل لصنع الحبال و الأقمشة، وهذا ماوضحه هيرودوت في القرن الخامس قبل الميلاد وكما تعني كلمة القنب في اليونانية "مصنع النسيج.و إستعمل من قبل العديد من الحضارات (السكيثيين السابع قبل الميلاد) كمادة مخدرة (Carter, 1990).

في حين أوضح (Brand & Zhao, 2017) بأنه أول إستعمال للقنب عن طريق الفم كان محتمل في القرن الثاني قبل الميلاد، كما بين (Circa 2000) كأول دليل مؤرخ بأن القنب يلعب دورا هاما في الصحة أي العلاج ولكن بسبب العديد من الأمراض وهذا يرجع للطب الصيني المؤرخ إبتداء من القرن الأول إلى غاية القرن الثاني قبل الميلاد، وحسب (Dhunjibhoy, 1930) فإن الصيدلاني المسلم Iban Beitar (ابن بيطار الملكي 1197_1248) أول من إكتشف التأثيرات الضارة للقنب cannabis على الصحة النفسية، فيما بعد وفي سنة 1845 وصف الطبيب الفرنسي Jacques-Joseph Moreau تأثيرات القنب فعلى سبيل المثال التفاعلات الذهانية الحادة الدائمة عموما لساعات قليلة و أحيانا على مدى الأسبوع تكون رد فعل مرتبط بالجرعة وتشمل كل من التفكير بجنون العظمة paranoid ideation والأوهام illusions, والهوسات hallucinations وتبدد الشخصية والغياب عن الواقع depersonalization, والإرتباك confusion, بالإضافة للأرق restlessness, وفي الأخير الإثارة excitement وبالتالي فإن هذه الأعراض يمكن أن تؤدي إلى الهذيان délusions، والإرتباك désorientation وضبابية ملحوظة في الوعي marked clouding of consciousness (Moreau, 1845). توجي هذه الأدلة عن الدور المحتمل للقنب في الفيزيولوجية المرضية للذهان وكذا الإضطرابات النفسية الأخرى وهذا ماتم تأكيده خلال العديد من الدراسات والأبحاث التي أجريت خلال 50 سنة الماضية (Colizzi et al, 2020) أما الآن، في القرن الحادي والعشرين، في حين أن الخصائص الطبية للقنب تخضع أيضًا للتدقيق من خلال التطوير السريري والإختبارات المختلفة، التي أدت إلى التساؤل حول ما إذا كان نبات القنب سامًا أو معالجًا وبالتالي ركز الباحث على دراسة الآثار الجانبية والضارة المحتملة للعلاج لأن هذا الأخير يؤدي إلى الإضطرابات العصبية والنفسية وبالتالي إتجهوا إلى فصل الجزيئات البيوكيميائية الفعالة لعلاج مختلف الأمراض العصبية. (Colizzi, 2020)

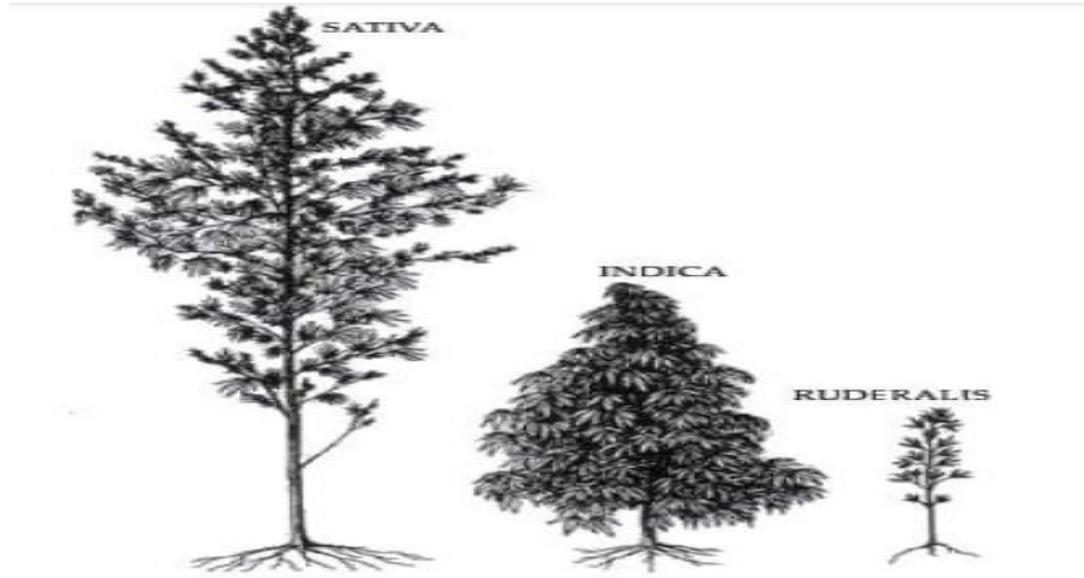
2- تصنيف نبات القنب:

القنب هو نبات طبي ينتمي إلى النباتات الزهرية phanérogames وإلى نوات الفلقتين dicotyledons, و إلى رتبة الورديات Rosales وإلى عائلة القنب الهندي Cannabaceae والنوع ويتبع هذا النوع تحت نوعين يتمثلان في الأتي

-(Cannabis sativa sativa): تحت هذا النوع تكون أليافه قوية جدًا تستخدم في المنسوجات يشتهر هذا النوع المزروع بتأثيراته العقلية لأنه يحتوي على تركيز عالٍ من THC وتركيز منخفض جدًا من CBD ينمو في المناطق الإستوائية. أوراقه

طويلة وضيقة، لها أهداب وهي أكثر ندرة من الأصناف الأخرى، ينمو هذا النوع في منطقة الهيمالايا ويستخدم بكثرة نظرا لتأثيراته النفسية .

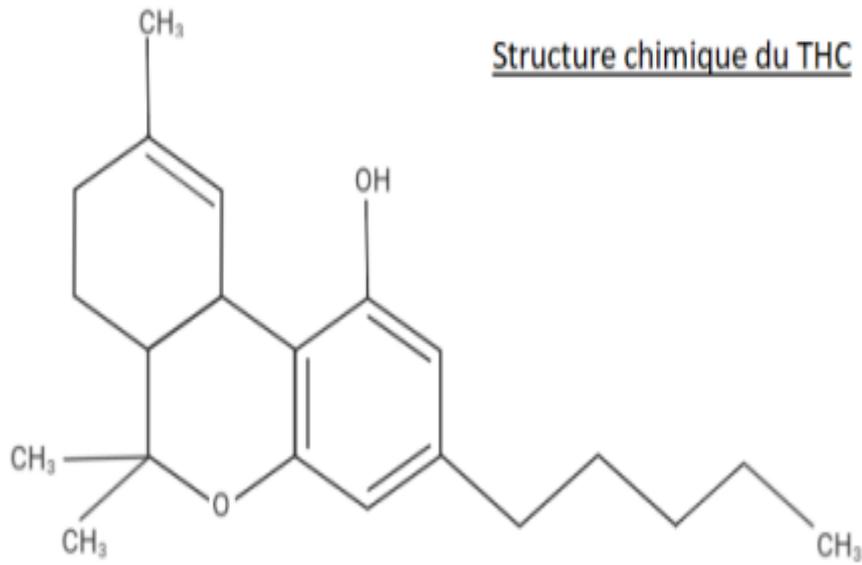
- (*Cannabis sativa indica*): تحت هذا النوع يسمى "القنب البري" يعد نوع نادر جدا من القنب يستخدم أساسا في المجال الصناعي (Arretier, 2019).



الشكل 47 : يوضح مختلف سلالات Cannabis (Arrestier, 2019)

للقنب العديد من السلالات (الشكل 47) ويعتبر نبات عشبي سنوي يتميز برائحة مميزة ذو جذع طويل (1-4 أمتار)، و أوراقها مسننة و أزهاره خنثى إذ تحتوي الزهرة على حبوب لقاح غنية بالجزئيات الفعالة (CBD) ; (Caron, 2014 ; Laugier ; Paczesny, 2014).

عن طريق الإستنشاق أو عن طريق الإبتلاع. يعمل Tetrahydrocannabinol المستنشق على الفور وهو أكثر فعالية بثلاث إلى أربع مرات منه عندما يؤخذ عن طريق الفم. أثناء عملية الهضم، يمكن تدمير جزء كبير من Tétrahydrocannabinol وقد يتحول إلى مركب غير نشط. وبما أن THC (الشكل 48) محب للدهون يتراكم في الأنسجة الدهنية ويبقى موجود في الجسم لأيام أوتى أسابيع ولا يتم التخلص منه إلا ببطء (80% عن طريق البول و20% عن طريق البراز). كونه مركب محب للدهون يسمح له بالمرور عبر الحاجز الدموي الدماغي إلى أن يصل إلى الدماغ. كما أنه يعبر الحاجز المشيمي وبالتالي يصل إلى الجنين عند النساء الحوامل. يخضع THC لعملية التمثيل الغذائي في الكبد. كما أن نواتج التتراهيدروكانابينول يمكن إكتشافها في البول لمدة 3-5 أيام للإستهلاك المنضبط كما يمكن إكتشافه في الدم لمدة أقصاها 24 ساعة. (Caron , 2014) .



الشكل 48: يوضح التركيب الكيميائي لـ THC

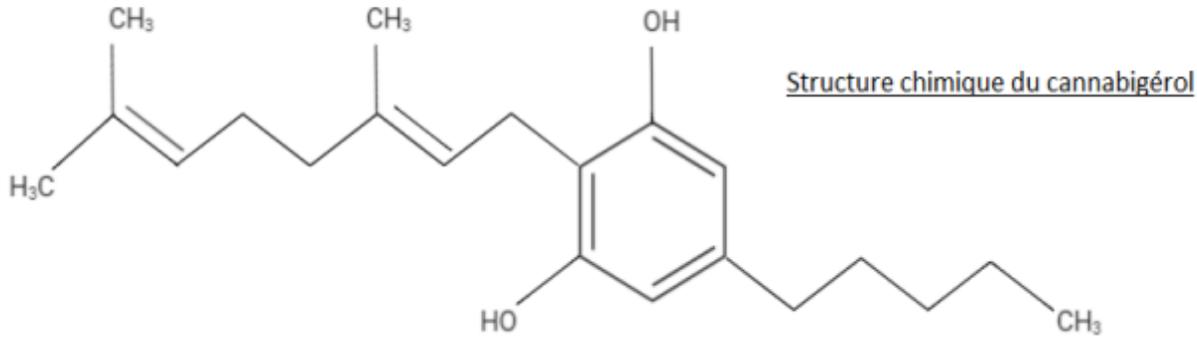
(Alchimiaweb, 2020 ; Konieczny, 2018)

3-2- الكانابينول Cannabinol CBN

غير موجود في النبات الطازج، يتم الحصول عليها فقط بعد التسخين. لها تأثير ضئيل جدا نفسيا. السمة الرئيسية لها هي تأثيره المهدئ، وله أيضًا خصائص علاجية أخرى. (Caron , 2014)

3-4- جزيئة Cannabigerol CBG

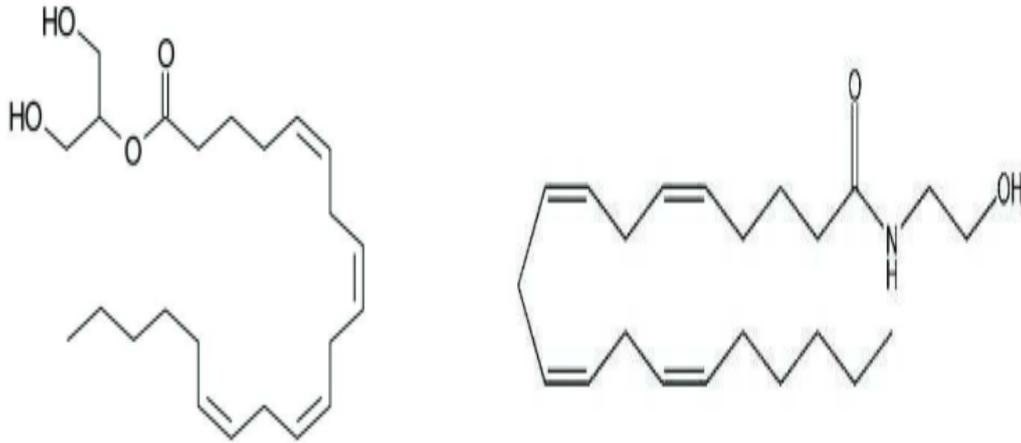
CBG تعتبر جزيئة CBG جزيئة آمنة أي لا تمتلك الخصائص المؤثرة على بسلوكولوجية الإنسان



الشكل 51: يوضح التركيب الكيميائي لـ CBG (Konieczny, 2018 ; Alchimiaweb, 2020)

4- نظام endocannabinoid

يعدل نظام Endocannabinoide على مستوى الجهاز العصبي المركزي ظاهرة النقل العصبي كما أنه له دور رئيسي في تنظيم الحركة والنوم والعواطف والشهية والذاكرة والإدراك والآلام. كما يقوم بتنظيم درجة حرارة الجسم. على مستوى الجهاز العصبي المحيطي يؤثر نظام endocannabinoide على بعض إفرازات الغدد الصماء وحركة المعدة ، ووظيفة المثانة والإستجابات المناعية. يشمل هذا النظام نوعين من المستقبلات CB1 و CB2 و endocannabinoids أو cannabinoïdes endogènes و anandamide (AEA) و 2-arachidonyle-Glycerol(2-AG) إنزيمات التخليق مثل (N-arachidonoyl-dopamine) و إنزيمات التفكيك الخاصة بـ endocannabinoid مثل Fatty acide amine hydrolase (FAAH) و Monoacylglycerol lipase (MAGL) (Greineisen & Turner, 2010).

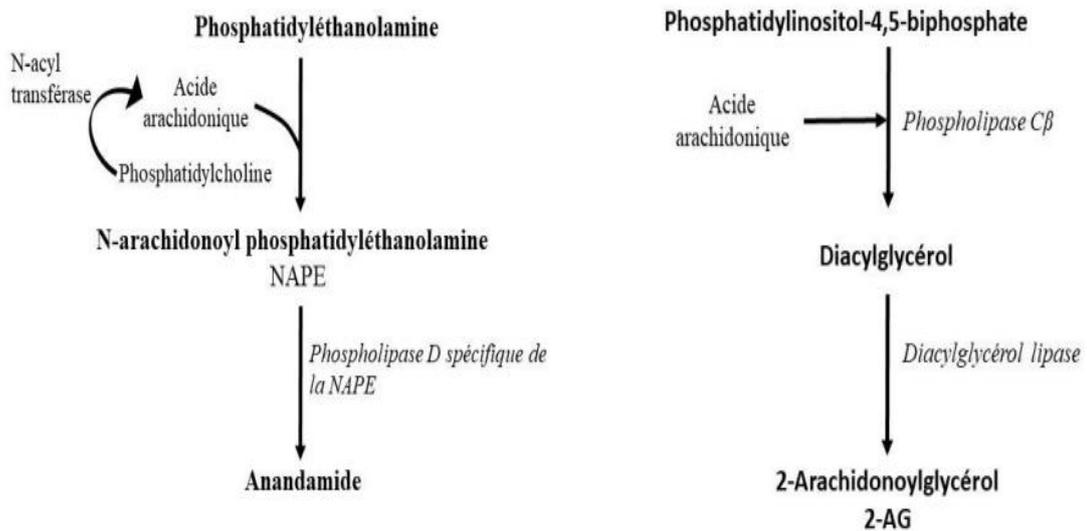


الشكل B-52: يوضح التركيب الكيميائي لـ 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG)

الشكل A-52 : التركيب الكيميائي لـ L'anandamide

(Greineisen & Turner, 2010).

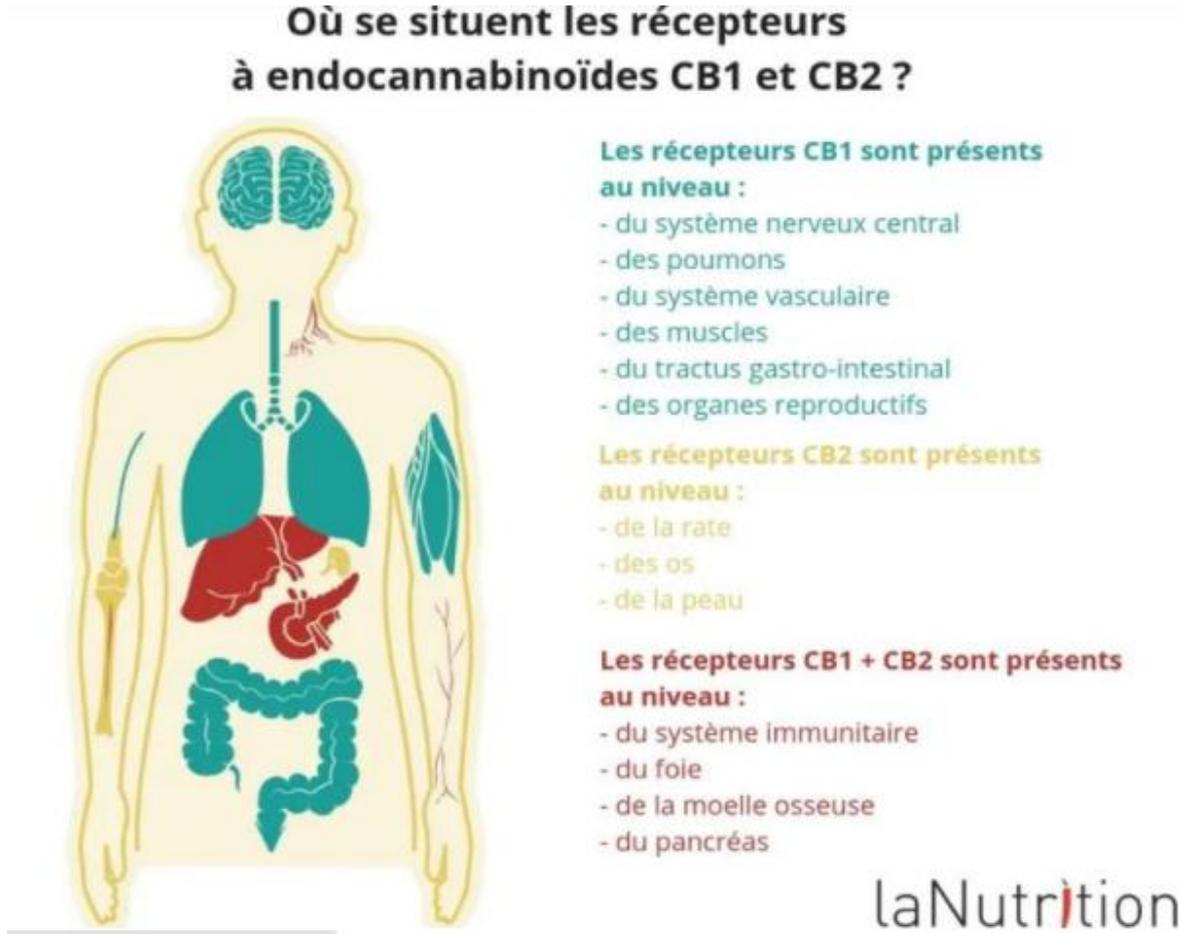
يتم تخليق endocannabinoide من طرف فسفوليبيدات العشائية بواسطة وظيفة الأنشطة الخلوية المختلفة. بعد تفعيل إنزيمات التخليق مثل phospholipase D أو diacylglycerol lipase (DAG) وكل هذا يؤدي لتشكل endocannabinoids في صورتين anandamide و 2-AG وهي مواد داخلية ذو طبيعة دهنية ، مشتقة من حمض الأراشيدونيك (acide arachidonique). هذا الأخير الذي يشارك ، في تخليق كل من prostaglandines و leucotriènes المسؤولة عن عمليات الألم والالتهابات (Greineisen & Turner, 2010).



الشكل 53: مخطط موجز يوضح مراحل تخليق AEA و 2-AG

(Venance et al., 2004).

5- مستقبلات القنب:



الشكل 54: يوضح مواقع مستقبلات CB1 و CB2 endocannabinoïde

LaNutrition.fr [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-est-le-systeme-endocannabinoïde>

- مستقبلات CB₁ :

تتواجد مستقبلات CB₁ بكثرة في الجهاز العصبي كما تتواجد أيضا في بعض الأنسجة المحيطة (الخصية والرحم والجهاز المناعي والأمعاء والمثانة). كما أظهرت دراسات عن وجود هذه المستقبلات بمستويات عالية في الهياكل المركزية مثل العقد القاعدية والمخيخ لأن له تأثير على الحركة ووجدت أيضا على مستوى الحُصين، ماتحت المهاد واللوزتين والقشرة وتعتبر هذه الأخيرة هي السبب في التأثيرات النفسية (Bibliothèque, 2018 ; Expertise, 2001) .

يتوضع هذا المستقبل بشكل رئيسي في المشابك العصبية التي تعمل في GABA ergique هذا التوضع، يعطيه خاصية عمل محدد جدا (Alger, 2020) .

آلية عمل CB1

مستقبل CB1 هو مستقبل غشائي يحتوي على 7 وحدات عابرة للغشاء مقترن ببروتين G من نوع Gi / G0

(Expertise,2001 ; Venance et al, 2004).

في بعض الحالات ،يمكن لمستقبلات CB1 أن ترتبط مع الوحدات الفرعية Gs . تفعيل هذاالمستقبل من قبل ناهضات (agonistes) سوف يسبب في سلسلة إشارات مميزة لهذا النوع من البروتين G. يتم تقسيم هذه الإشارات إلى ثلاثة مسارات رئيسية على مستوى الوظيفة الخلوية والتي يمكن توضيحها في النقاط التالية

- المسار الأول:

يتضمن المسار الأول تفكك الوحدة الفرعية Gi من البروتين G . مما يؤدي لتنشيط إنزيم الأدينيلات (AC) وبالتالي إنخفاض في تراكم أحادي فوسفات الأدينوزين الدوري (cAMP) adénosine monophosphate cyclique الذي بدوره يؤدي إلى عدم تنشيط بروتينات الكيناز (PKAs) protéines kinases هذه الأخيرة التي تشترك في العديد من الظواهر مثل تحلل الجليكوجين (glycogénolyse) أو تحلل الدهون (lipolys) أو تنظيم إنقباضات عضلات القلب بالإضافة إلى ذلك فإن PKA مسؤولة عن فسفرة قنوات البوتاسيوم من النوع A (Lauwagie, 2006 ; Venancal et al, 2004) .

- المسار الثاني:

يتم تعديل نفاذية القنوات الأيونية على المستوى العصبي، بحيث أن الإرتباط بين ناهض (agoniste) ومستقبل CB1 يعمل على القنوات الأيونية الموجودة في الخلية قبل مشبكية، والتي تعمل على تهيئة إطلاق النواقل العصبية، هذه المستقبلات موجودة بشكل رئيسي على مستوى الخلايا العصبية GABA ergique . إن نزع الإستقطاب قبل المشبكي يؤدي إلى زيادة الكالسيوم داخل الخلايا وإطلاق النواقل العصبية في الشق المشبكي بما في ذلك الناقلات العصبية من نوع GABA (حمض γ -aminobutyric) والغلوتامات (glutamate) و الـ GABA هو ناقل عصبي له تأثير مثبط عكس الجلوتامات الذي يكون له تأثير منشط. يمكن أن تكون هذه الناقلات العصبية منشطة أو مثبطة وفقاً للنظام العصبي الذي تعمل به. إرتباط هذه النواقل العصبية بمستقبلاتها يؤدي إلى إزالة الإستقطاب وبالتالي زيادة الكالسيوم داخل الخلايا وتنشيط تخليق ligands endocannabinoïdes endogènes التي يتم إطلاقها في الشق المشبكي، وتعمل على المستقبلات الموجودة على مستوى الخلايا العصبية قبل المشبكي. تفكك الوحدات الفرعية β و γ من البروتين G يؤدي إلى التعطيل المباشر les canaux calciques voltage-dépendants T (ذات الجهد الكهربائي) (Venance et al., 2004). مستقبلات endocannabinoids لها تأثير تنظيمي أكثر مما هو تشبطي على مشابك الخلايا العصبية التي تحيط به وتسمح بتعديل وتنظيم الرسائل، بالإضافة إلى الآليات السابقة يكون هناك تعديل في نفاذية القنوات من خلال آلية مستقلة لتنشيط AC. إن الوحدة الفرعية G0 للبروتين G. تؤدي إلى إغلاق قنوات الكالسيوم من النوع N و L و P / Q وفتح القنوات بوتاسيوم نوع A و D

(Wilson et al ., 2001)

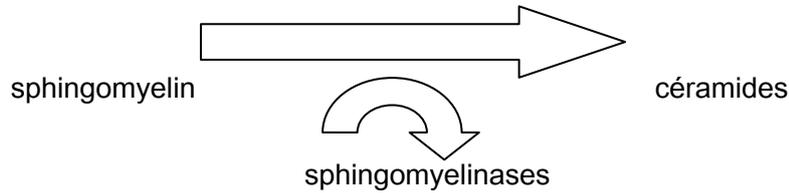
على مستوى الخلية قبل مشبكية تعديل نفاذية القنوات سيودي إلى فرط إستقطاب الغشاء ومنع إطلاق النواقل العصبية. هذه الآلية تسمى قمع التنشيط الناجم عن الإستقطاب (DSI) la suppression de l'inhibition induite par (DSI) dépolarisation التي تحدث نتيجة التأثير على مستوى الخلايا العصبية GABA ergic أو قمع اثاره الإستقطاب المستحث (DSE) la suppression de l'excitation induite par dépolarisation المتعلق بنظام الغلوتامات.

(Chevalèrent al., 2008) ، هذه الآليات لوحظت في تراكيب مختلفة من الجهاز العصبي المركزي على مستوى المخيخ، أو الحصين أو حتى خلايا بركنجي (Purkinje) ويظهر مدى تعقيد التأثيرات العصبية endocannabinoide (Expertise, 2001).

- المسار الثالث:

المسار الثالث مرتبط بمسار MAP kinase (Mitogène-activâtes protein kinase)

آلية تفعيل هذا المسار لم يتم توضيحها بالكامل لكن تم ذكر إحتمالين لها يتمثل الإحتمال الأول في تفكك الوحدة الفرعية β - γ لبروتين Gi / 0 سيودي إلى تنشيط phophatidylinositol 3kinase (PI3K) الذي سينشط بدوره بروتين Raf-1. هذا الأخير سينشط مباشرة MAP kinase. أما الإحتمال الثاني في تمثل في تدخل العامل المرتبط بتنشيط إنزيم (FAN) N-sphingomyélinases والذي من خلال إرتباطه بمستقبل CB1 سيسمح بتحول sphingomyelin إلى sphingomyelinases بواسطة céramides



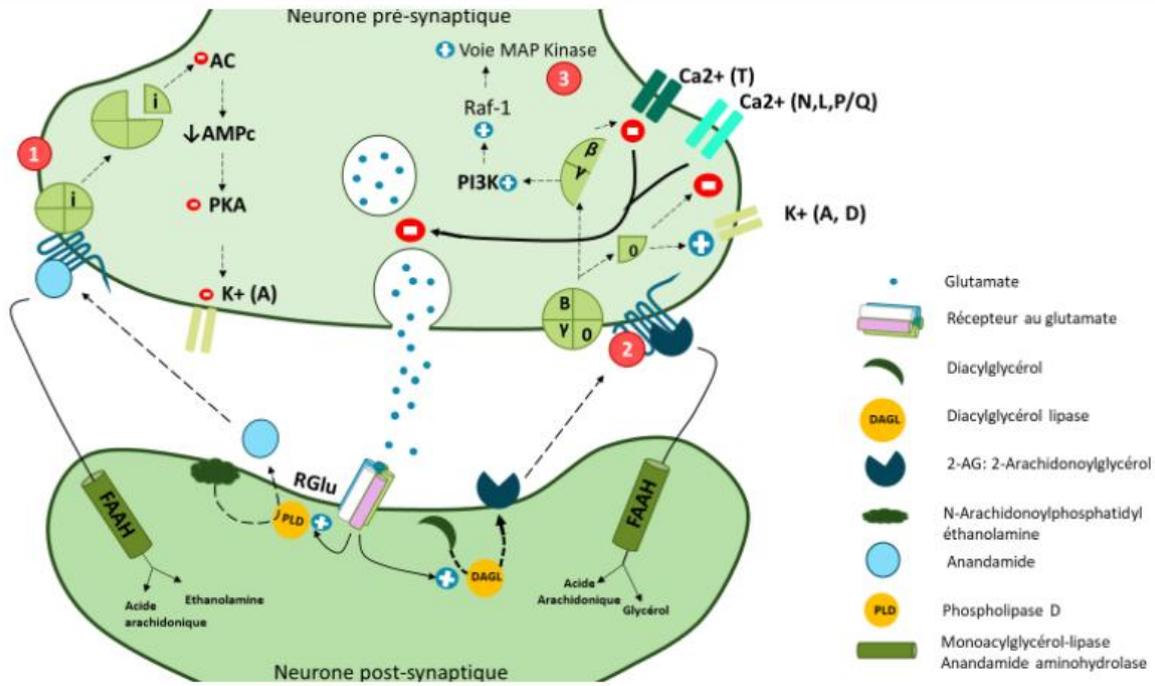
céramides هي عوامل إنقسامية ورسلة ثانوية في كل مكان تسمح بتنشيط بروتين Extracellular signal regulated

ERK kinase protein عن طريق تنشيط مسار بقاء الورم PI3K / AKT (Venance et al., 2004)

يشارك بروتين ERK بشكل مباشر في سلسلة إشارات mitogen activated protein kinase. هذا الأخير عند تنشيطه يؤدي إلى تنشيط عوامل النسخ Krox-24 protein و P38 mitogen activated protein kinase و c-Jun-N Terminal kinase (JNKs) بواسطة سلسلة من الفسفرة. تعمل هذه العوامل في دورة الخلية فعلى سبيل المثال يعزز JNKs موت الخلايا المبرمج والعامل P38 يحمي الأعصاب. كما يمكنها أيضاً تنشيط مسارات أخرى مثل العوامل النووية

celle du Nuclear factor-kappa B (NF κ B) التي ستتدخل في عمليات الإلتهاب الخلوي أو مع البروتين كيناز proteine kinase B PKB الذي يشارك في بقاء الخلية وتنشيط في الخلايا المعرضة لمختلف المحفزات مثل الهرمونات وعوامل النمو والمكونات الخارج خلوية للمصفوفة

سلطت الدراسات الحديثة الضوء على الآليات الأخرى التي يسببها تفعيل مستقبلات CB1، الموجودة في الميتوكوندريا بحيث أثبتت أنه يقلل من إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وبالتالي يقلل من نقل المعلومات على المستوى العصبي لأن عمل العصبون يحتاج طاقة (الشكل 55) (Hébert-Chatelain et al , 2017).



الشكل 55: يوضح المسارات المختلفة أثناء تنشيط مستقبلات CB1

(Hébert-Chatelain et al , 2017)

مستقبلات CB₂

تم العثور على مستقبلات CB₂ بشكل أساسي في الأعضاء المحيطة مثل البنكرياس والأنسجة الدهنية والطحال والغدة السعترية والخلايا المناعية مثل الخلايا الليمفاوية lymphocytes والبلعمية macrophages

(Galiègue et al, 1995 ; Starowicz et al, 2008 ; Juan-Picó et al, 2006).

كما بينت دراسات حديثة وجود CB₂ في الجهاز العصبي المركزي داخل الخلايا الدبقية والخلايا النجمية. كما وجدت أيضاً على مستوى الجذر الظهرى للعقد la racine dorsale des ganglions (Gong et al ; 2006)

تنشط هذا المستقبله تأثير على الإلتهاب والألم والاستجابة المناعية.

أظهرت دراسة عن زيادة في تعبير مستقبلات CB₂ في خلايا الجهاز العصبي المركزي في بداية المرحلة الإلتهابية. العديد من الدراسات جارية لتقييم تأثير ناهض (agoniste) مستقبلات CB₂ على العديد من الأمراض الإلتهابية مثل الآلام المزمنة

أوتصلب الشرايين (Steffens et al, 2006 ; Venance et al, 2004) لذلك سيكون متورطاً في إستتباب (homéostasie) العمليات الإلتهايبية. نظراً لخصائص CB₂ فإنه مثيلاً لإهتمام من الناحية العلاجية وذلك راجع لأنه غير موجوداً بكثرة في الجهاز العصبي المركزي بينما في الهياكل المتورطة في الإلتهايب والألم يكون بمستويات عالية.

-آلية عمل CB₂

تتفاعل مستقبلات CB₂ مع الوحدة الفرعية Gi لكن بنسب قليلة مقارنة مع مستقبلات CB₁ وهذا مايفسر الإختلاف في العمل بين هذين المستقبلين عند إرتباط CB₂ مع ناهض، سيكون له تأثير ضئيل على قنوات الكالسيوم والبوتاسيوم، على عكس مستقبلات CB₁، التي ليس لها نشاط معروف مع Gs، يؤدي إرتباط ناهض على مستقبلات CB₂ إلى تنشيط AC وتفعيل مسار MAP كيناز (Mitogen activated proteine kinase) (Venance et al., 2004).

تحت الوحدة الفرعية Gi / 0 تثبط إنزيم 'adénylate cyclase مما يؤدي إلى تنشيط فسفوليبياز C وتسرب أيونات الكالسيوم بالإضافة إلى تقليل نشاط PKA وبالتالي إنخفاض تخليق السيبتوكينات المؤيدة للإلتهايبات. مستقبلات CB₂ يقلل من نشاط الخلايا العارضة للمستضد أثناء العمل على بعض السيبتوكينات المؤيدة للإلتهايبات (cannabinoid receptor agonist) كما تم توضيح دور مستقبلات CB₂ في نضوج الخلايا المكونة للدم (Derocq et al, 2000).

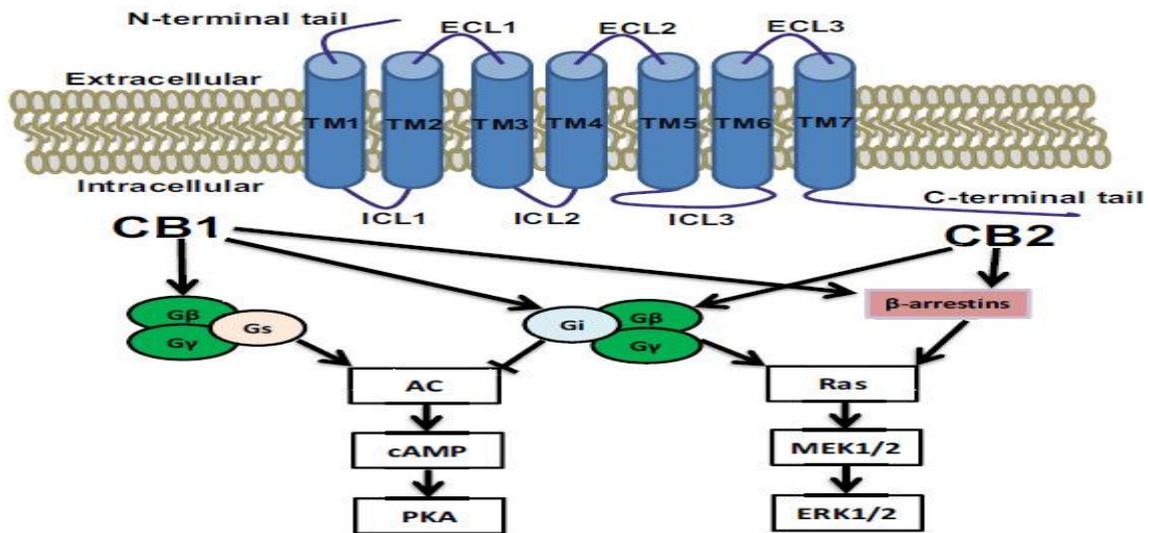
-مستقبلات endocannabinoide الجديدة

تم تحديد مستقبل GPR55 كمستقبل داخلي غير نمطي يتفاعل مع الروابط الطبيعية أو الإصطناعية الداخلية و الخارجية مثل CBD . (Baker et al, 2006 ; Ryberg et al, 2007)

تم العثور على هذا المستقبل في الجهاز العصبي المركزي على وجه الخصوص في (le putamen) وبكمية أقل في قرن آمون (l'hippocampe) والطحال.

مستقبل GPR119 و هو عبارة عن G-proteine coupled receptor يوجد بشكل رئيسي في البنكرياس وقناة الجهاز الهضمي (Irving et al, 2017).

يمكن تنشيطه بواسطة 2-AG التمثيل الغذائي لنسبة السكر في الدم وفي بعض أمراض التمثيل الغذائي مثل مرض السكري النوع 2. (Ye et al., 2017).



الشكل 56: يوضح بنية المستقبلات CB1 / CB2 (Ye et al., 2019).

6- التأثيرات البيوكيميائية لبعض جزيئات *Cannabis sativa*

في السنوات الأخيرة لفتت جزيئات القنب مثل THC و CBD محل الدراسات وذلك بسبب خصائصها المختلفة حيث يعتبر THC (trans-9-tetrahydrocannabinol) وهي الجزيئة الرئيسية للقنب التي تؤدي للإضطرابات النفسية الوخيمة حيث ينتج عند إستعماله من طرف الانسان "النشوة العالية" كما، أظهرت النتائج المختلفة لفعالية العلاجية لل CBD نظرا لأثره المزيل لقلق و المضادة للصرع والمضادة للأكسدة؛ وبالتالي توجي هذه النتائج بأن CBD يمكن إستعماله كمادة علاجية للعديد من الأمراض يمكن أن يوفر عددًا لا يحصى من الفوائد العلاجية الأخرى، بما في ذلك القدرة على تخفيف بعض الآثار الجانبية الضارة لـ THC، مثل التسمم والإضطراب النفسي والقلق والأعراض الذهانية. وهذا مهم بشكل خاص للمرضى الذين يسعون للحصول على فوائد علاجية من الجزيئات المستخلصة من القنب (Sarah et al., 2020).

6-1- جزيئة THC:

6-1-1- الحركة الدوائية لجزيئة THC: (Pharmacocinétique)

تختلف الحركة الدوائية لجزيئة الـ THC باختلاف وتيرة الإستهلاك وحسب الجرعة المستخدمة حيث أظهرت دراسة أنه بالنسبة للمستهلكين المنتظمين يزداد التوافر البيولوجي (la biodisponibilité) للـ THC ويكون التخلص منه يكون بطيء (Lorenzin, 2015).

-الإمتصاص Absorption

يعتمد إمتصاص THC (التتراهيدروكانابينول) على نوع وطريقة دخوله . حيث أنه عن طريق الإستنشاق ،ستحدث ذروة البلازما بعد 3 إلى 8 دقائق ،مع تركيز حوالي 160 نانوغرام / مل. و في حالة الإبتلاع يستغرق وقتاً أطول للظهور،تبلغ ذروة البلازما حوالي 60 إلى 120 دقيقة بعدالإبتلاع.إذا التوافر البيولوجي لـ THC يكون أقل في حالة الإبتلاع بحيث يتراوح بين 10 و 20% بينما عن طريق الاستنشاق بين 18 و 50% (124-125). (Goullé et al., 2008).

- التوزيع Distribution:

بمجرد وصول THC الى نظام الدوران فانه يرتبط مباشرة بالبروتينات الدهنية بينما المستقلب الرئيسي، 11-hydroxy- Δ -9- tetrahydrocannabinol يرتبط بالألبومين (l'albumine)

هذه الجزيئات كل منها محب للدهون،لذلك سيتم توزيعها بسرعة في الأنسجة الغنية بالدهون مثل الأنسجة الدهنية والمخ. وهكذا فإن ظاهرة الامتصاص المعتبرة هي المسؤولة عن الإنخفاض السريع في مستويات THC في الدم. يمكن تخزين THC لمدة أربعة أسابيع في أنسجة معينة. هذه الخاصية تعني أن مستوى THC في البلازما لايعكس بدقة آثاره. فبمجرد وصوله الى الذروة في البلازما سوف ينخفض مستوى THC بسرعة بينما تستمر التأثيرات العصبية عدة ساعات. كما أنه يعبر حاجز المشيمة ويكون كذلك موزع على نطاق واسع في الجنين. كما يُفرز في حليب الثدي (Goullé et al., 2008).

- الأيض Métabolisation:

يحدث التمثيل الغذائي (الأيض) لـ THC بشكل رئيسي في الكبد، ولكن إتضح بأن طريقة دخوله هي العامل المهيمن في هذه الخطوة. (Goullé et al., 2008).

أثناء الإستنشاق،لايوجد أيض قبل الوصول إلى نظام الدوران ثم على مستوى الكبد ،يتم تحويل 20% فقط من THC إلى 11- hydroxy- Δ -9-THC (11-OH-THC) بواسطة السيتوكروم Cyp2C9، وفي حالة الإبتلاع ،يتم هيدروكسيل THC إلى 11-OH-THC بواسطة الإنزيمات الميكروسومية في الغشاء المخاطي للأمعاء وذلك قبل الوصول إلى مجرى الدم. هذا المستقلب ذو تأثير نفسي وينتقل على نطاق واسع اذ يتوزع على مستوى الدماغ بفضل الألبومين الذي يعبر بسهولة الحاجز الدموي الدماغي إذا تكون التأثيرات العصبية أكبر عند تناولها عن طريق الفم. (Shaughnessy et al., 2017) (بعد ذلك،بغض النظر عن مسار الإعطاء، يتأكسد 11-hydroxy- Δ -9-THC بواسطة السيتوكرومات Cyp2C9. أو بواسطة إنزيمات أخرى مثل CYP2C19 et le 3A4 . ويتم في هذه الخطوة، الحصول على 11-céto- Δ -9-THC الذي يتحول إلى 11-nor- 9-carboxy- Δ -9-THC (THCCOOH). سيقترن مع الجلوكورونيد glucuronoconjugaison، بواسطة حمض اليوريدين (acide uridine diphosphoglucuronate) (UGT) glucuronosyltransférase الذي يسمح باطراحه عن طريق البول.

- الإطراح Elimination

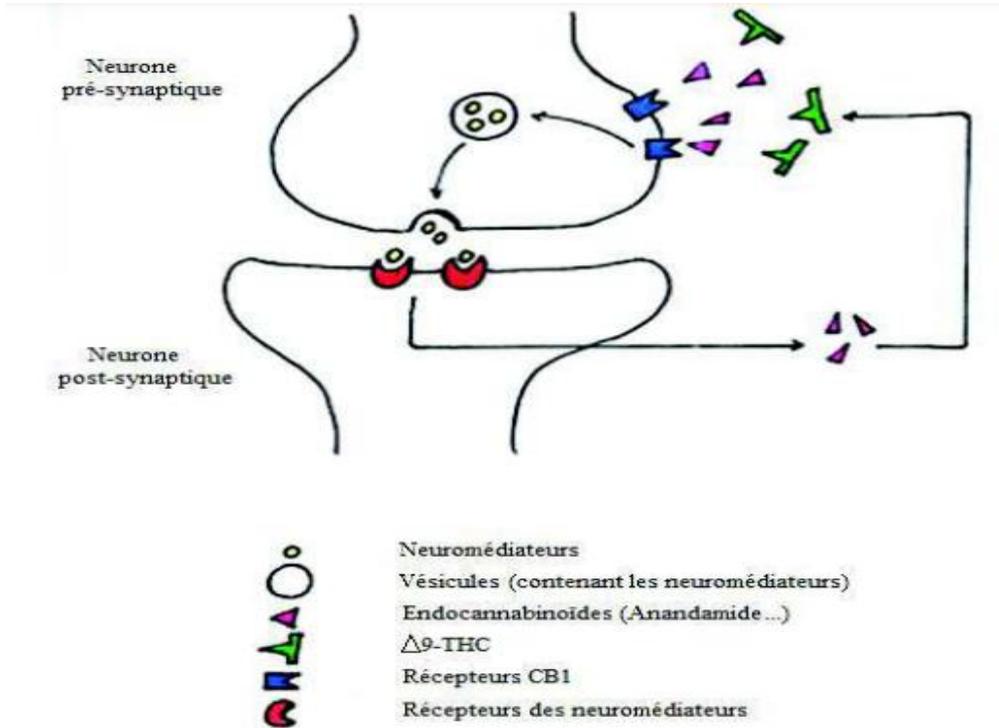
يتم التخلص من THC ومستقلباته عبر مسارين مختلفين : البراز والبول.

الطريق الرئيسي للتخلص هو طريق البراز يتوافق مع إزالة 65-80% من THC يتعلق بشكل رئيسي بالمستقلبات الحرة مثل-11 hydroxy- Δ -9-THC و Δ -9-THC-COOH، أما مسار البول يتخلص من 15 إلى 30% فقط من THC. بما أن جزيئة محبة لدهون هذا مايفسر سبب عدم كون المسالك البولية الطريق الرئيسي للإطراح. الجزيئات المحبة للدهون يعاد إمتصاصه بقوة على مستوى الكلى مما يطيل التأثير السريري لـ THC. نصف عمر هذه الجزيئات طويل، ما بين 44 و 60 ساعة، وهذا يسمح بالعثور على آثار للإستهلاك THC بعد عدة أيام، الإطراح يحدث أيضا من خلال العرق ولكنه مسار غير مدروس وله تأثير منخفض مقارنة بالآخرين (Goullé et al., 2008)

6-1-2-آلية عمل THC

extracannabinoide، و لاسيما THC، يمارس تأثيره الدوائي من خلال الإرتباط بمستقبلات يتم إستنشاق أو تناول مادة THC حيث تدخل مجرى الدم لترتبط بمستقبلات endocannabinoids والمتمثلة في مستقبلات CB1 و CB2.

(الشكل 57) تحرر المقابض المشبكية للخلايا العصبية قبل المشبكية وسيطها العصبي في شق متشابك سوف يلتصق هذا الأخير بمستقبلات الخلايا العصبية بعد المشبكية. بعد ذلك يمكن أن تولد نفس هذه الخلايا العصبية endocannabinoids (مثل anandamide)، ينتشر بإتجاه الخلايا العصبية قبل المشبكية ويصل إلى مستقبلات CB1. تحفيزه يجعل من الممكن قمع إطلاق الناقل العصبي؛ THC هو ناهض مستقبلات CB1. لديه تقارب أكبر بعشر مرات من endocannabinoids، THC يرتبط بمستقبلات CB1 بدلاً من endocannabinoids مثل anandamide وبالتالي يمنع الخلايا العصبية بعد المشبكية من ممارسة مراقبتها على الإطلاق المفرط للوسائط العصبية (Costentin, 2006)



الشكل 57: يوضح آلية عمل جزيئة THC

(Costentin., 2006)

6-1-3-سمية THC:

أجريت تجارب مخبرية لـ THC على الحيوانات التجريبية بحيث أعطت جزيئة الـ THC تأثير ضار على سلامة الخلايا العصبية (Chan et al, 1998 ; Wolff et al, 2015)

Sarafianl. وآخرون وجدوا أن تعرض الخلايا البطانية لتدخين سجائر الماريجوانا لمدة 30 دقيقة يسبب زيادة موت الخلايا بشكل كبير حيث بلغت 78% عند 48 ساعة. دراسات مخبرية باستخدام خلايا A549 وهي خط خلايا سرطان الرئة البشرية، أظهرت الدراسة بأن THC خفض في مستويات ATP في وقت مبكر بعد ساعة واحدة من التعرض لهذه الجزيئة وتسبب في موت الخلايا. (Sarafian et al, 1999 ; Sarafian et al, 2003)

(GFAP) بروتين حمضي ليفي دقيقي هو علامة على رد فعل الخلايا النجمية التي يتم تنشيطها إستجابةً لإصابة الدماغ.

(O'Callaghan et al, 2005). أظهرت الدراسات زيادة GFAP في الحُصين والقشرة الجدارية عند الفئران التي عولجت بـ THC (Lopez et al., 2014)

6-1-4- THC والإجهاد التأكسدي للدماغ

- دراسات بشرية

وجد في دراسة تضمنت مجموعة مدخني الماريجوانا على المدى الطويل لمدة 5-10 سنوات. مقارنة بمجموعة أصحاء طبيعياً إتضح أن مدخنو Cannabis كانت لديهم زيادة كبيرة MDA (Malondialdehyde) في الدم، وهي علامة على بيروكسيد الدهون بينما مستويات أكسيد النيتريك في المصل كانت مثارة بشكل ملحوظ مصحوبة بإنخفاض كل من الجلوتاثيون (GSH) في الدم، وإجمالي قدرة مضادات الأكسدة (TAC) في مصل الدم. علاوة على ذلك، زيادة بروتين C في المصل بنسبة 40% عند متعاطي القنب. مقارنة بالمجموعة الشاهدة وجد باحثون آخرون زيادة معنوية في المصل لكل من MDA و urinary 8- hydroxydeoxy guanosine (علامة بيولوجية للأكسدة وتلف الحمض النووي) وإنخفاض TAC في المصل لدى مدخني الماريجوانا مقارنة مع أشخاص بصحة جيدة لا يتعاطون Cannabis (Bayazit et al, 2017 ; Mohamed et al, 2016)

تم قياس مؤشرات كل من مضادات الأكسدة، الأكسدة الكلية ومستويات السيروتوكينات المنشطة للإلتهابات في مصل الدم لمرضى يعانون من اضطراب تعاطي Cannabis تتراوح أعمارهم بين 18 و 35 سنة ومقارنتها مع أشخاص أصحاء، أظهرت هذه الدراسة زيادة كبيرة في حالة الأكسدة الكلية، ومؤشرات الإجهاد التأكسدي. كما كان هناك زيادات كبيرة في الإنترلوكينات 1 β ، 6، 8، وعامل نخر الورم ألفا في الأشخاص المصابين بإضطراب تعاطي القنب. كما أوضحت دراسة أخرى على مرضى يعانون من إدمان القنب ذكرت بشكل كبير معاناتهم في زيادة هيدروبيروكسيد الشحوم، وانخفاض مستويات ثيولا (thiol) الحر ولكن زيادة السيرولوبلازمين (ceruloplasmine) في مصل الدم (Bayazit et la, 2020)

Oxidative stress biomarkers

↑ MDA in blood
↑ Nitric oxide in serum
↓ GSH in blood
↓ TAC in serum
↑ MDA in serum
↑ Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine
↓ TAC in serum
↑ Total oxidant status
↑ Oxidative stress index.
↑ Lipid hydroperoxide in serum
↓ Free thiols in serum

Inflammatory markers

↑ C-reactive protein in serum
↑ IL-1 β in serum
↑ IL-6 in serum
↑ IL-8 in serum
↑ TNF- α in serum
↑ Ceruloplasmin in serum

جدول 4: نتائج دراسات بشرية توضح زيادة الإجهاد التأكسدي والعوامل الإلتهابية لدى متعاطي Cannabis
(Bayazit et al, 2020 ; Toson et al, 2011 ; Bayazit et al, 2017 ; Mohamed et al, 2016)

- جزيئة THC والتمثيل الغذائي على مستوى الدماغ

أظهرت دراسات بأن تثبيط التمثيل الغذائي للنشاط للدماغ وانخفاض إنتاج ATP يمكن أن تكون آلية القنب طويلة الأمد وتتسبب في إصابة عصبية. كما وجد في دراسة أن اعطاء THC (10 مجم / كجم) في الفئران يؤدي لزيادة الأوكسدة على مستوى الميتوكوندريا في الدماغ والفسفرة عبر مستقبلات القنب CB1. بالإضافة لزيادة مستويات Lipoperoxide (أكسدة الدهون) مما يسبب زيادة امتصاص الأوكسجين من طرف الميتوكوندريا على مستوى الدماغ. في المقابل، إعطاء نفس الجرعة من THC (10 مجم / كجم مرتين يوميًا مدة 4.5 أيام)، أدى لإنخفاض استهلاك الأوكسجين من طرف الميتوكوندريا في الدماغ أي أن THC يعمل على تثبيط تنفس الميتوكوندريا (Fišar et al, 2014). عامل النسخ، (NRF-2) عامل التنفس النووي -2، المعروف أيضًا باسم بروتين ربط GA-losing proteine transcription factote يتوسط التعبير عن عدد من بروتينات الميتوكوندريا المشفرة نوويًا المطلوبة لوظيفة الجهاز التنفسي الميتوكوندريا للأوكسدة والفسفرة. Nrf2 مهم لتحكم الكائنات الحية بمختلف نشاطاتها الحيوية و وظائف الميتوكوندريا. فقدان Nrf2 ينتج عنه انخفاض كتلة الميتوكوندريا، واستهلاك الأوكسجين ويترتب على ذلك انخفاض كل من إنتاج ATP وتخليق بروتينات الميتوكوندريا

. (Scarpulla et al, 2008 ; Yang et al, 2014). وقد لوحظ في الفئران تم علاجها بمستخلص Cannabis لمدة 6 أسابيع انخفاض معتبر في مصطلح NRF-2، مما يشير إلى أن الحشيش يمكن أن يؤثر على الميتوكوندريا (التوليد الحيوي والنشاط) (Abdel-Salam et al, 2020) أظهرت الدراسات التي أجريت على الفئران أثناء الطفولة أيضًا وجود تأثير ضار وطويلا لأمد لـ THC على الدماغ بحيث إن التعرض المتكرر لفئران سليمة قبل المراهقة إلى THC (0.5 مجم / كجم) يوميًا لمدة 11 يومًا متتالية أثر على التعبير عن بروتينات الميتوكوندريا (المجمعات I و IV)، والفقدان الناجم عن سلامة الغشاء يسد

تنفس الميتوكوندريا (Kolb et al., 2018) في دراسة أخرى، وجد THC في الفئران التي يبلغ عمرها 10 أيام يكون له تأثير على مستويات نسخ الجينات المشاركة في التغذية العصبية والإجهاد التأكسدي الذي يشير إلى 24 ساعة بعد التعرض أي، تناقص مستقبلات التغذية العصبية، وزيادة نسبة Nrf2 / Keap1 في القشرة الجدارية والحصين. العلامة المؤيدة للإستماتة هي زيادة BAX القشرة الأمامية (Philippot et al., 2019).

أظهرت الفئران المعالجة ب-THC. إنخفاض كبير في نسبة الجلوكوز في الدماغ والذي قد يحدث ضعف في نشاط الدماغ ويأخذ كمثال تأثير القنب على الذاكرة (Abdel-Salam et al, 2013)، كما تبين بأن cannabis المتعاطى إماعن طريق الفم أو من خلال التدخين (6.9% سيجارة THC) أوعن طريق إستنشاق و القنب الساخن المبخر (Volcano®) زيادات كبيرة في الأمونيا يسببها النتراهدروكانابينول في الدماغ التي قد تكون سامة للأعصاب (Abulseoud et al., 2017).

6-1-5- جزيئة THC والتهاب الدماغ:

في دراسة بييطرية على الفئران، وجد أن THC يعمل على زيادة تركيز البروستاجلاندين E2 و F2 alpha في الدماغ والإعطاء المتكرر THC (10 مجم / كجم) في الفئران أدى إلى زيادة الدماغ تعبير انزيمات الأكسدة الحلقية -2 (cyclooxygenase-2) (Chen et al., 2013) مما يوحي أن THC يسبب إلتهاب الدماغ والجرعات المتزايدة من THC خلال فترة المراهقة يسبب حالة الإلتهاب العصبي في الفص الجبهي يرافقه زيادة في التعبير عن السيتوكينات المسببة للإلتهابات TNF- α ، و (iNOS) وانزيمات الأكسدة الحلقية -2 (COX2) cyclooxygenase-2 وإنخفاض السيتوكين المضاد للإلتهابات أنتلوكين 10 (interleukin-10) وتثبيط تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة. (Zamberletti et al., 2016).

6-1-6- تأثير THC على الوظيفة المشبكية

-تثبيط إطلاق الناقل العصبي

يوحي تواجد مستقبلات CB1 في الخلية قبل المشبكية بدور THC في تعديل إطلاق النواقل العصبية من المحاور وقد تم التأكيد من ذلك من خلال مجموعة متعددة من التجارب المخبرية (Gill et al, 1970 ; Roth, 1978).

بحيث أظهرت العديد من التقارير أن THC يمنع إطلاق الأسيتيل كولين في خنزير غينيا المحفز كهربائياً وقد لوحظت تأثيرات مثبطة مماثلة لـ THC وأنواع أخرى على إطلاق مجموعة متنوعة من الناقلات العصبية من الخلايا العصبية للجهاز العصبي المركزي في العديد من الدراسات اللاحقة (Schlicker & Kathmann, 2001)، تشمل النواقل العصبية المعنية -L glutamate و GABA و noradrenaline و dopamine و serotonin و acetylcholine. المناطق الدماغية التي غالباً ما تمت دراستها في المختبر لتحضير شرائح الأنسجة لدراسة نسيجية تمثلت في المخيخ أو الحصين أو القشرة المخية الحديثة. تمت دراسة إطلاق الناقل العصبي مباشرة في المستحضرات سائلة ، وبشكل غير مباشر عن طريق قياس التيارات ما بعد المشبكي على الرغم من أن معظم هذه الدراسات تضمنت دماغ الفئران، إلا أن بعض الدراسات أظهرت نتائج مماثلة باستخدام أنسجة. المخ البشري (Katona et al, 2000 ; Schlicker & Kathmann, 2001).

نظراً لأن THC ضعيفة الذوبان في الماء فقط ، تم استخدام ناهضات مستقبلات CB1 الإصطناعية الأكثر قابلية للذوبان WIN552123 أو HU210 أو CP55-2940 في هذه الدراسات المختبرية. تم تأكيد خصوصية تأثيرات THC من خلال إثبات أن التأثيرات تم حظرها تماماً بواسطة مضاد انتقائي CB1 rimonabant (مثبط) لا تزال الآليات الخلوية المشاركة في تثبيط إطلاق الناقل العصبي بواسطة THC غير واضحة. إقترح البعض أن هناك تأثيراً مثبطاً مباشراً لتنشيط مستقبلات CB1 على تيارات (N-type Ca²⁺) (Caulfield and Brown, 1992 ; MacKie and Hill, 1992).

ومع ذلك، إن التأثير أكثر احتمالاً يشمل مواقع أسفل مجرى قنوات Ca²⁺ المعتمدة على الجهد ، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن القنب يقلل من ترددات التيارات المتشابهة المثبطة أو المثبطة والتي هي Ca²⁺ مستقلة ، بدلاً من تغيير إتساعها ، والتي يعتبر Ca²⁺ حساساً (Caulfield and Brown, 1992 ; MacKie and Hill, 1992).

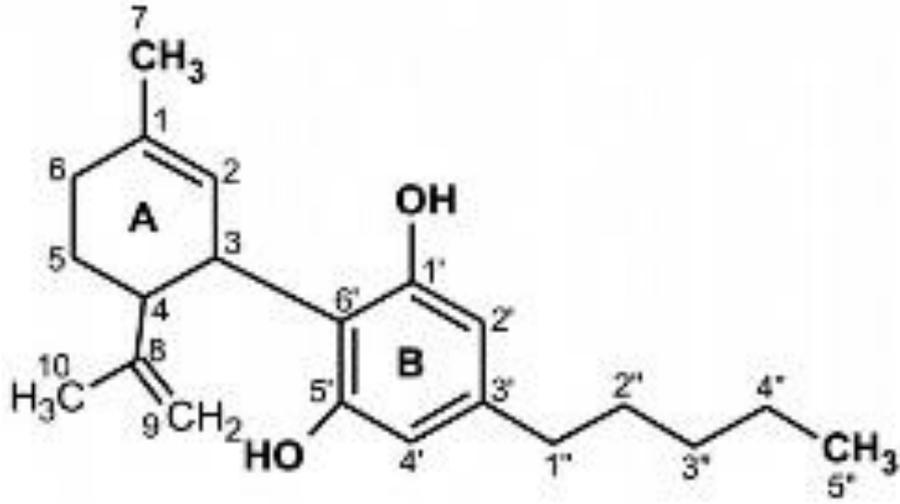
إن التأثير المثبط لتنشيط مستقبلات CB1 على نشاط حلقة adenylylate يؤدي إلى تقليل الفسفرة لقنوات A-type K⁺ بواسطة إنزيم protein kinase A المعتمد على الرسول cAMP وهذا بدوره سيؤدي إلى تنشيط قنوات A-type K⁺ التي تسبب تقصير مدة إمكانات العمل قبل المشبكي لأنها تغزو المحاور الطرفية (Deadwyler et al., 1995).

6-2-6- جزيئة CBD:

6-2-6-1- البنية الجزيئية لـ (CBD) Canabidiol:

CBD عبارة عن مركب terpenophenol يحتوي على 21 ذرة كربون ذو الصيغة الكيميائية C₂₁H₃₀O₂، وزنه

الجزيئي 314.464g/mol. (الشكل 58)



الشكل 58: البنية الجزيئية لـ Canabidiol (CBD)

(Atalay et al., 2019).

إن التركيب الكيميائي لجزيئة CBD يكون كالتالي

، 2-[TR-3 methyl-6R-(1-methylphenyl)-2-cyclohexane-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol

تحتوي جزيئة CBD على حلقة (A) Cyclohexane، وحلقة (B) Phenolic، وسلسلة Pentyl جانبية، بالإضافة إلى ذلك تقع الحلقة (A) terpenic والحلقة (B) العطرية في مستويات متعامدة تقريباً مع بعضها البعض.

تمت معرفة أربعة سلاسل جانبية متشابهة وتمثل في كل من methyl و Propyl و butyl وأخيراً n-pentyl.

يرجع النشاط الكيميائي لجزيئة CBD بصفة خاصة إلى تموقع ومحيط مجموعات الهيدروكسيل في حلقة الفينول في كل من C-1' و C-5' للمواقع B، بالإضافة إلى ذلك مجموعة الميثيل في الموقع C-1' للحلقة (A) Cyclohexane وسلسلة الـ Pentyl في الموقع C-3' للحلقة الفينولية (B)، ومع ذلك فإن حلقة CBD المفتوحة في الموقع C-4 تكون غير نشطة، وبسبب مجموعة الهيدروكسيل في الحلقة (B) في الموقعين C-1' و C-5'، فإن CBD يمكنه الارتباط بالأحماض الأمينية مثل Threonine و Tyrosine وحمض glutamic أو glutamine بواسطة رابطة هيدروجينية.

تمتلك جزيئة CBD خصائص مضادة للتأكسد كامنة وهذا يرجع إلى امتلاكها جذور كتيونية حرة تتعرض إلى تراكيب مطيافية بحيث تتوزع الإلكترونات الحرة بصفة خاصة على أجزاء أو شقوق كل من ether والـ alkyl وكذلك على حلقة الـ benzene.

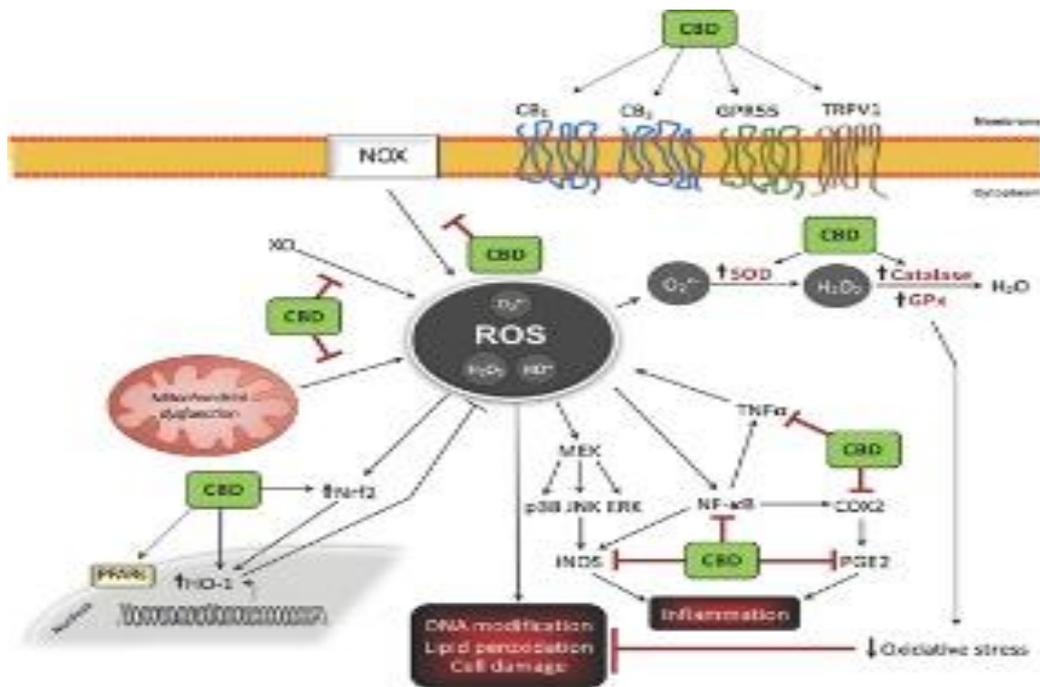
6-2-3- النشاط البيولوجي لـ CBD

جزيئة CBD سلسلة واسعة من النشاط البيولوجي، وتتضمن هذه الأخيرة النشاط المضاد للأكسدة وبالتالي هذه الأخيرة لها نشاط الوقاية من الأمراض وكذا علاج الأمراض حيث أكد الباحث مخبرياً بأنها تتدخل في عدم توازن عملية الأكسدة والإرجاع وكذا ظاهرة الإلتهاب، وبناءً على نتائج الأبحاث المتحصل عليها يمكن إستعمال CBD لعلاج مرض السكري

Diabetes وكذا السكري المرتبط بإعتلال عضلة القلب Cardiomyopathy والأمراض القلبية الوعائية بما في ذلك (تصلب الشرايين Arteriosclerosis)، (ارتفاع ضغط الدم Hypertension) والسرطان والتهاب المفاصل arthrites والقلق anxiety والذهان psychos والصرع epilepsy ومرض التكتس العصبي neurodegenerative مثل (مرض Alzheimer)، وكذا الأمراض الجلدية، وبالتالي أظهرت التحاليل المخبرية بأن النشاط للتأكد لجزيئة CBD يمكن أن يعدل عملية الأكسدة والإرجاع مباشرة وذلك بتأثيره على مكونات نظام الأكسدة والإرجاع، وكذلك بطريقة غير مباشرة حيث يتداخل مع الأهداف الجزيئية المتجمعة مع مكونات الأكسدة والإرجاع (Atalay et al., 2019).

- التأثيرات المضادة للأكسدة والإلتهاب لـ Canabinoid مع التركيز على CBD:

تم وصف ودراسة الخصائص المضادة لتأكسد والمضادة للإلتهابات لجزيئات Canabinoids على مستوى أنواع مختلفة من الأنسجة وكذا النماذج الخلوية حيث يوضح (الشكل 59) فعالية أي قدرة جزيئية CBD لنشاط المضاد لتأكسد وتعتبر هذه الأخيرة هي الجزيئة الرئيسية لـ Canabinoid النباتي phytocannabinoid لنبات الطبي Cannabis sativa حيث تتميز بميول لتأثيرات المضادة للإلتهابات كما أن لها الإستعداد والميول لتعديل العمليات المؤكسدة في كل من النماذج الخاصة بالإعتلال العصبي والإلتهاب، كما يمكن لـ CBD التصرف من خلال آليات cannabinoid receptor-dependant و independent، وبالتالي فإنه يوضح أقل نشاط (ألفة جد منخفضة) لكل من CB₁ و CB₂ بالإضافة إلى ذلك آليات independent لـ CB_{1/2} بـ CBD قد تم تعريفها وكذا مستقبلات PPAR وكذلك مستقبل TRPV₁ ومستقبل GPR55 ومستقبل 5-HT ومستقبل μ - δ -*opiod*، كما بينت العديد من الأبحاث بأن CBD يمتلك الفعالية المضادة للأكسدة، ويعمل على تقليل الميتابوليزم التأكسدي في الكريات الدموية البيضاء ذات النواة متعددة الأشكال Polymorphonuclear (leucocyte)، وكذا تخفض من المؤشرات البيوكيميائية للإجهاد التأكسدي في الخلايا البالغة للبنكرياس، وبالإضافة إلى ذلك له القابلية على حيوية الخلية بعد علاجها بمادة H₂O₂، كما أوضح الباحث Barichello ومجموعته بأن CBD يختزل الإستجابات المناعية للمضيف للhost immune réponse في الجهاز العصبي المركزي الجرذان المعرضة (Intrathecal Streptococcus pneumoniae) (Pereira et al., 2021) وتعطي دور المفتاح الذي يلعب بواسطة TNF- α في الجهاز العصبي المركزي وبصفة خاصة في المظاهر المرتبطة مع التهاب الأعصاب وتتكس الأعصاب وكذا تخليق النسيج العصبي، بين الباحث سابقاً بأن CBD يتميز بتأثيره المثبط على TNF- α expression في مسار النماذج الخاصة بالإلتهاب وهذا ما أكدته كل من Nicols و Kalan وذلك في 2020 ومن المثير للاهتمام فإن CBD يُضعف من تخليق الجذور الخاصة الأوكسجينية (ROS) الناتجة من العصبونات المعاملة بالكادميوم مثلها مثل فيتامين E (α -tocopherol acetate) وهناك دليل آخر يقترح أو يبين بأن لجزيئة CBD له حماية عصبونية أكثر قدرة مقارنة بالـ ascorbate و α -tocopherol ضد سمية glutamate. وبالتالي فيسبب تنوع وظيفته والنشاط الفرماكولوجي وكذا الدليل القاطع لقدرة نشاط المضاد لتأكسد، لذلك يعتبر CBD عامل علاجي لتعديل المناعة وكذا لمرض الصرع (Pereira et al., 2021).



الشكل 59: التأثيرات المضادة للأكسدة والالتهاب للـ Cannabinoid الخاصة بجزئية CBD (Pereira et al., 2021).

- الآليات المضادة للتأكسد لعمل جزئية CBD

- تنظيم مضادات الأكسدة لجزئية CBD

أكدت الأبحاث بأن جزئية الـ CBD تغير إيزان عملية الأكسدة والإختزال وذلك بتغيير نشاط الجزيئات المضادة للتأكسد (الشكل 60) وفي الواقع تبين بأنها CBD تستهدف تنظيم عملية إستنساخ عوامل الأكسدة والإرجاع والمثال على ذلك Nrf_2 في الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial المتواجدة في الدماغ والحبل الشوكي والخلايا الكيراتينية $k\acute{e}ratinocytes$ والطلائية الداخلية Endothelial والتي لها أهمية في إعطاء دور المفتاح لـ Nrf_2 لبدء عملية إستنساخ الجينات المختصة لمضادات الأكسدة والجينات الخاصة لحماية الخلايا. وفي الواقع أظهرت النتائج الحديثة بأن CBD يمكنه أن يستهدف عملية الإستنساخ الخاصة بـ $keap_1$ و Nrf_2 التابعة للخلايا الخاصة بالعضلات الملساء لشرابين الرئة وبالتالي يمكن أن تتدخل في تأثيرها المضاد للتأكسد في نموذج الشريان الرئوي ذو العلاقة بارتفاع ضغط الدم، كما أثبتت الدراسات بأن جزئية الـ CBD تعمل على تنظيم تحريض استنساخ الإنزيم المضاد لتأكسد HO-1 وهذا في الخلايا الكيراتينية $k\acute{e}ratinocytes$ والنسيج الدهني المشتق من الخلايا الميزانشمية. والخلايا الخاصة بالورم الأرومي العصبي (نوع من أنواع السرطان ينمو من خلايا عصبية غير ناضجة تدعى بالخلايا العصبية الجنسية) وكذا العضلات الملساء، وبالتالي هذا ما يمكن أن يؤدي تأثير هذه الجزئية النباتية phytocannabinoid بأن تقوم بتنظيم مستويات الجذور الحرة الأوكسيجينية (ROS)، وفي الواقع فإن CBD يزيد بمعنوية كل من HO-1 mRNA وكذا التعبير البروتيني Protein expression في العضلات الملساء الخاصة بالشريان السري وهذا له علاقة بمستقبلات CB وهذا التأثير يعكس عن طريق سابق لـ glutathione والمتمثل في N-acetyl cystein (NAC) وهذا ما يوضح ويبين مشاركة الجذور الحرة الأوكسيجينية المرسله للإشارات (Ros Signalling) في هذه الظاهرة (Pereira et al., 2021).

نفس التأثيرات لا CBD تم التحصل عليها وذلك في الخلايا الطلائية الداخلية للوريد السري (Umbilical Vein endothelial cells).

ومن جهة أخرى فإن الأبحاث أكدت بأن لا CBD يمكن له أن يعمل على تنظيم نشاط إنزيم SOD وكذا النشاط الإنزيمي لكل من Cu-SOD و Zn-SOD وكذا $Mn-SOD_1$ والتي تعمل على ميتابوليزم جذور فائق الأكسيد Superanionoxide. تأثيرات الـ CBD إسترخاء الأوعية تختزل بواسطة مثبط انزيم SOD وهذا دليل بأن الـ CBD يعمل عبر SOD لكي يعزز تأثيراته على مستوى الأوعية الدموية، كذلك من خلال أبحاث أخرى تبين بأن CBD يقلل من ضرر تأكسد الخسین (تأكسد الغص الصدعي)، كما أنه يزيد من عملية تنظيم مستويات GSH وبشكل متزامن يزيد من نشاط كل من SoD و GPX، كما دعمت هذه النتائج عند إعطاء الـ CBD (in vivo) فإنها تضيف عملية الإختزال في ظاهرة نسبية إختزال وأكسدة الـ GSH (GSH/GSS) وذلك في نسيج العضلة القلبية للفئران المصابة تجريبياً بداء السكري. وبالإضافة إلى ذلك فإن الجزيئة أي CBD تقي من إستنفاد GHS في النسيج القلبي بعد السمية القلبية المحرصة بواسطة دواء Doxorubicine تجريبياً (Pereira et al., 2021).

- قدرة CBD على كسح الجذور الحرة

أظهرت النتائج من خلال التجارب التي أجريت على الكائن الحي بأن جزيئة الـ CBD لها مقدرة على الكسح الذاتي للجذور الحرة، (الشكل 60) وفي الواقع فإن CBD أوضح بأنه يقلل من إنتاج ROS المحرصة بواسطة الـ Lps على مستوى الخلايا الدقيقة الصغيرة (Microglial)، كما أن الـ CBD يثبط إنتاج فوق الأكسيد الميتوكوندري المحرض على مستوى الخلايا الطلائية الداخلية التاجية للإنسان بواسطة التحفيز العالي التركيز لجزيئة الجلوكوز (high glucose-stimulated)، كما أنه يعمل على إختزال ظهور الجذور الحرة الأوكسيجينية النشطة (ROS) الناجمة عن الضرر التأكسدي للحسين المحرض بواسطة (post-oxygen-glucose/reprefusion)، كما تم التأكد تجريبياً أن الوقاية العصبية لا CBD في نماذج حيوانية لسمية الشبكية حيث أن CBD يقلل ويضعف مباشرة إنتاج Nitrotyrosine (الناجم عن نترتة الـ tyrosine). وبطريقة مشابهة لكل من الخلايا السلفية للخلايا الدبقية قليلة التغصن (oligodendrocyte progenitor cells) والخلايا الكيراتينية Kératinocytes، تمت حمايتها بواسطة الـ CBD من H_2O_2 المحرض لموت الخلية وبالتالي هذا ما يوضح ويدل بأن CBD النباتي يقوم بكسح الجذور الأوكسيجينية النشطة (ROS) أي له خصائص كسح الجذور الأوكسيجينية الحرة ضد H_2O_2 المحرض على إنتاج ROS داخل الخلايا السلفية للخلايا الكيراتينية Kératinocytes، كما تبين حديثاً بأن CBD يلعب دوراً في التأثير على H_2O_2 المحرض إنتاج الـ ROS في الخلية المعوية أحادية الطبقات وبالإضافة إلى ذلك فإن النتائج المتحصل عليها من طرف الباحث Branca وزملائه سنة 2019 التي أظهرت بأن CBD يقلل ويضعف إنتاج الجذور الحرة العصبية الناتجة من بعد عملية التعرض لا Chloride cadmium بنفس الطريقة التي يقوم بها α -tocopherol acetate، كما أن CBD بجرعة تعتمد على خفض أي تختزل من إنتاج الجذور الأوكسيجينية النشطة العصبية المحرصة بواسطة (β -amyloid) كما أن جزيئة CBD أظهرت بأنها تعدل من إنتاج Nitrotyrosine في الكلى المحرصة بواسطة دواء السرطان Cisplatin والذي يعمل على سمية الكلى أي أن Cisplatin بجرعة معينة يؤدي إلى سمية الكلى في الحيوانات التجريبية وبالتالي يؤدي إلى إنتاج Nitrotyrosine وهذا الأخير يتم تعديله بواسطة الـ CBD، كما تبين كذلك بأن

CBD(dose-depend) تخفض من الجذور الحرة الأوكسجينية المحرصة بواسطة (tert-fentyl hydroperoxide) وذلك في الخلايا الكيراتينية Kératinocytes، بالإضافة إلى ذلك يعمل الـ CBD خفض إنتاج ROS في الخلايا الكيراتينية ذات الأنوية متعددة الأشكال (Polymor phonuclear leucocysts) المحرصة بواسطة Chemotactic peptide كما أظهرت النتائج بأن إعطاء جزيئة CBD(invivo) تعدل من إنتاج الـ ROS وكذا فوق الأوكسدة الليبيدية lipide peroxide وذلك لنسيج العضلة القلبية للفئران المصابة بداء السكري التجريبي، وأخيراً بينت معطيات أو نتائج من قبل Baeri وزملائه سنة 2020 بأن CBD يخفض من ارتفاع الجذور الحرة الأوكسجينية الناتجة أو المرتبطة بالعمر وذلك بالجزر البنكرياسية، وبصفة إجمالية يتضح مما سبق بأن جزيئة الـ CBD لها إستعداد وميل بأن تقوم بكسح (خلب) الجذور الحرة الأوكسجينية استجابة للمؤثرات المتعددة. (Pereira et al, 2021)

- توازن الأوكسدة والاختزال

أكدت مجموعة من البيانات أن الـ CBD يؤثر على الأوكسدة والاختزال عن طريق مجموعة من آليات جوهرية، وذلك بأن CBD يقطع سلسلة تشكل الجذور الحرة ويحولها إلى جزيئات خاملة عبر المنطقة الجزيئية العطرية المحبة للكهرباء ومجموعة الهيدروكسيل في حلقة الفينول، كما أوضح الباحث Hampson سنة 1998 وباستخدام الفولط متر الدوري أنه يعطي أيضا الكترولونات لها إمكانيات مماثلة لمضادات الأوكسدة المعروفة، وأنه أيضا يمنع التلف التأكسدي الناجم عن الهيدروكسيل في الخلايا العصبية الناتج عن نظام إنتاج ROS المحفز بالحديد Fenton reaction، بالإضافة إلى ذلك وباستخدام الفولط متر مرة أخرى Hamelink وآخرون سنة 2005 أن الـ CBD هي أحد مضادات الأوكسدة المماثلة لمضادات الأوكسدة الشائعة مثل Tocopherol و Butylated hedroxytoluene كما أنه يقلل من إنتاج الجذور الحرة عن طريق Chelating transition التي تشارك في تفاعل Fonton وفي دراسات أخرى تم عرض التأثيرات الوقائية العصبية للـ CBD في Anti - yo المتبوع بتتسك التحلل المخيخي المصاحب للورم حيث بينت النتائج بأن CBD يخفض من ضرر غشاء الميتوكوندري المحرض بواسطة Anti-yo بطريقة مشابهة لـ ROS Scavenger Butylated Hydroxytoluene بالرغم من تعزيزها لإنتاج الجذور الحرة المحفز بـ Yo في نفس الوقت، بالإضافة إلى ذلك يحمي CBD الخلايا العصبية في الحصين من إجهاد الطاقة عن طريق تعديل استهلاك الجلوكوز وذلك من خلال تثبيط مسار Pentose - Phosphate - في model Oxygen-deprivation reperfusion injury. (Pereira et al, 2021).

- التأثير الغير مباشر المضاد للأوكسدة على XO و NOX

إضافة الى وضيفة CBD المضادة الأوكسدة فهو يعمل أيضا على تغيير الإستقلاب المؤكسد من خلال مجموعة من الآليات غير المباشرة لتعديل وسائط الإجهاد التأكسدي المترددة. كما أظهر مؤخرا Atalya و زملائه سنة 2020 أن CBD يمكنه أن يخفض نشاط XO في الخلايا الكيراتينية المعرضة لإشعاع (الشكل 60) UVB و H2O2، كما يعمل على التقليل من التعبير عن مولدات الأوكسيد الفائق NOX1 و NOX4. وفي نموذج الفأر الذي يعاني من السمية الكلورية الناجمة عن cisplatin إضافة الى الدراسة الشاملة التي قام بها Rajsh وزملائه سنة 2010 حيث حددوا فيها ميل CBD لتخفيف التعبير عن لوحات NADH oxidase الفرعية (P22 phox, P67 phox, gP 91 phox) في أنسجة عضلة القلب باستخدامهم لنموذج diabetic cardiomyopathy. وبصورة مماثلة فان حقنه في جسم الكائن الحي يقلل من التعبير الكبدي

للـ NADPHOX2 isoforms P67 phox /gP91 phox والضغط النتري لدى الفئران المعالجة بالإيثانول مع تقليل الاندفاع التأكسدي في خلايا neutrophils المعزولة من كبد الفئران السابقة، كما يعمل CBD على التقليل من إجهاد النيتروجين في أنسجة القلب بعد معالجة الجرذان بـ doxorubicin و بذلك يعزز تقليل العامل النووي Caspase 3KB, FAS ligande و TNF α كما يعمل على تقليل COX2 و INOS في الخلايا اللمبية و الناجمة عن H2O2 ويقلل كذلك INOS td في عضلة الفئران المصابة بداء السكري و التعبير عن NO في أنسجة القدم بعد إصابة العصب الوركي وحقن coplete freund'Sadjuvant، وبالتوازي مع ذلك، بين Rajesh وزملائه سنة 2007 أن CBD له القدرة على إضعاف الأيونات في الخلايا البطانية التاجية للبشر المحفزة بالجلوكوز، كما تشير بيانات أخرى انه يثبط الأيونات الكلورية الناتجة عن cisplatin لنموذج فأر لسمية الكلورية، كما يعمل تحسين مستويات ال prostaglandin في البلازما في النماذج الحيوانية لآلام الأعصاب والالتهابات باستخدام العصب الوركي و حقن complete Freund'Sadjuvant من خلال خفض مستويات ROS وبالتالي فهو يحمي مضادات الأكسدة غير الإنزيمية ويمنع تأكسدها، تشير الأدلة الحديثة أن CBD يمكنها تحسين IL-1 β الناتج عن H2O2 والتعبير عن الجينات الأخرى المرتبطة بالالتهاب مثل NLRP3، ويستدعي هذا المجال إلى التحقيق (Pereira et al., 2021).

– التأثيرات المحرزة للأكسدة لجزيئة CBD

بالرغم من أن النتائج المتحصل عليها من قبل الباحث تعزز الميتابوليزم المضاد لتأكسد في مختلف الخلايا والأنظمة لكن هناك نتائج متضاربة متعلقة بتأثير CBD على حالة الأكسدة والاختزال. إن تأثيرات CBD على قابلية الخلية للحياة وكذا عملية الإنقسام تعتمد على الجرعة، وكذلك فيما يتعلق بوظيفتها المضادة للتأكسد. في الواقع فيما يخص إنتاج ROS فقد تبين بأن CBD يعطل mitochondrial integrity كما أنه يحرص على إنتاج ROS في عملية التكاثر لخلايا الانسان CD 14+ Monocyt بطريقة تعتمد على الفترة الزمنية والخلايا السرطانية الثديية وبالعات الفئران وكذلك أورام الخلايا الدبقية للإنسان، ومن خلال النتائج التي تحصل عليها الباحث Panja و زملائه سنة 2019 أن CBD يزيد من انتاج الجذور الحرة في النموذج الحيواني لعلاج postparaneoplastic cerebrallar degeneration بواسطة تحريض yo، كما تبين بأن CBD يتغلب على مقاومة Oxaliplatin في الخلايا السرطانية للقولون وذلك بتحريض الخلل الوظيفي الميتوكوندري وذلك بواسطة زيادة أو ارتفاع ROS وانخفاض إنزيم DOD2، كما بينت النتائج التي تحصل عليها Gonzalez-Garcia وآخرون سنة 2017 بأن CBD يقوم بتحريض الموت المبرمج للخلايا الدماغية الملتهبة Encephalitogenic cell بواسطة الإجهاد التأكسدي في مرض التصلب المتعدد (MD).

كما تبين بأن CBD يزيد من معدل استهلاك الأوكسيجين ويعزز الطاقة الحيوية الميتوكوندرية، كما أنه وبتراكيزات عالية يمكن أن يعزز COX-2 expression في البالعات المعاملة بـ LPS، كما تبين النتائج وتدعم قدرة CBD على تحريض المؤكسدات (Pro-Oxidant) وهذا مهم جدا حيث تبين بأن CBD يزيد من تعبير كل من NOX4 و p22phox و NAP(P)H، كما أنه يحسن من إنتاج تحت وحدة p47 الخاصة بـ NADPH oxidasePrp-oxidative في الخلايا المتعادلة Neutrophils المعاملة بـ endotoxin للأشخاص الأصحاء. وأخيرا فإن CBD يعزز اختزال كمية GSH في خلايا الطحال، كما تبين بأنه استنفد كمية GSH في الكتلة الورمية للخلايا الدبقية. (Pereira et al., 2021).

الحركية الدوائية CBD Pharmacocinetique CBD

الطريق الرئيسي لإستخدام CBD هو عن طريق الفم، (Fabresse et al, 2019).

- الامتصاص: Absorption:

CBD جزيئة محبة للدهون جداً، لها إمتصاص بطيء ومتغير، التوافر البيولوجي biodisponibilité منخفض جداً ويساوي 6% بسبب تأثير المرور الأول بالكبد (Lucas et al, 2018).

أما عن طريق الإستنشاق، يمر 15 إلى 50 % من الكانابيديول في مجرى الدم biodisponibilité يبلغ حوالي 31%. هناك العديد من العوامل تؤثر على الأداء مثل عدد النفثات وحجم الإستنشاق ووقت إحتجاز الدخان. عن طريق المسار تحت اللسان، يكون الإمتصاص سريعاً جداً مع الحصول على ذروة البلازما بين 45 و 120 دقيقة.

يمكن زيادة مستواه في البلازما عن طريق الفم إذا تم تناوله بشكل مترامن مع مادة غذائية غنية بالدهون تزيد من عملية الإمتصاص.

- التوزيع Distribution :

نظراً لأن CBD محب للدهون، فهو لا يحتاج إلى نواقل محددة لدخول الخلية. يتم توزيع 90% من الكانابيديول في البلازما و 10% فقط في خلايا الدم الحمراء. الحجم الأولي للتوزيع من خفض (3 لتر) مما يعكس إرتباطه القوي بالبروتين في بلازما. يخترق CBD بسرعة الأنسجة والأوعية الدموية (الكبد والقلب، الرئتين والكلى والدماغ). تراكم هي كون مكثف في الأنسجة وينسبة أقل في الأوعية الدموية، نظراً لخاصيته المحبة للدهون، فهو قادر على عبور المشيمة والوصول أيضاً إلى حليب الثدي. يعتمد توزيع CBD أيضاً على عمر ووزن وطول الشخص. تعتمد تراكيزات ذروة البلازما (Cmax) والمنطقة الواقعة تحت المنحنى (AUC) على الجرعة (Tmax). الوقت الذي يتم بعده الوصول إلى حوالي 1 إلى 4 ساعات (Millare et al., 2021).

- التمثيل الغذائي: Métabolisme :

يتم إستقلابه بشكل رئيسي في الكبد (CYP 3A4) و(CYP2C19) والأعضاء عن طريق الهيدروكسيل (7-OH-CBD) والأكسدة الميكروسومية المحفزة بواسطة السيتوكروم P450 (3A4 et 2C19) وبواسطة diposphogluronosyl (UGT) transférase. (Millar et al, 2021).

- الإطراح: Elimination:

تكون بشكل رئيسي عن طريق الصفراء وعن طريق الكلى أيضاً. يتفاعل CBD مع العديد من الإنزيمات وبالتالي يتم التخلص منه بسرعة في البراز وقليلاً منه في البول. يقدر نصف عمر CBD (t1 / 2) عند البشر بمتوسط 9 ساعات لرذاذ الفم المخاطي، عند 1 ساعة بالنسبة لجرعة فموية واحدة وما يقارب 3 أيام (70 ساعة) لجرعة فموية مزمنة. تقدر تصفية الكلينين 960 و 1560 مل / دقيقة. (Millar et al, 2021).

6-3-3- الآليات البيوكيميائية لـ CBD في بعض الاضطرابات العصبية

من خلال العديد من التجارب على الحيوانات وبعض الدراسات السريرية على الإنسان تم إثبات أن CBD يلعب دور المسكن، ومضاد للإلتهابات، كما أن له دور وقائي للأعصاب عن طريق خلب الجذور الحرة مثله مثل الفيتامين C، ومضاد للقيء ومضاد للسرطان والإختلاج كما تمت دراسة فعاليته في عدة مؤشرات.

6-3-3-1- مرض الزهايمر L'ALZHEIMER

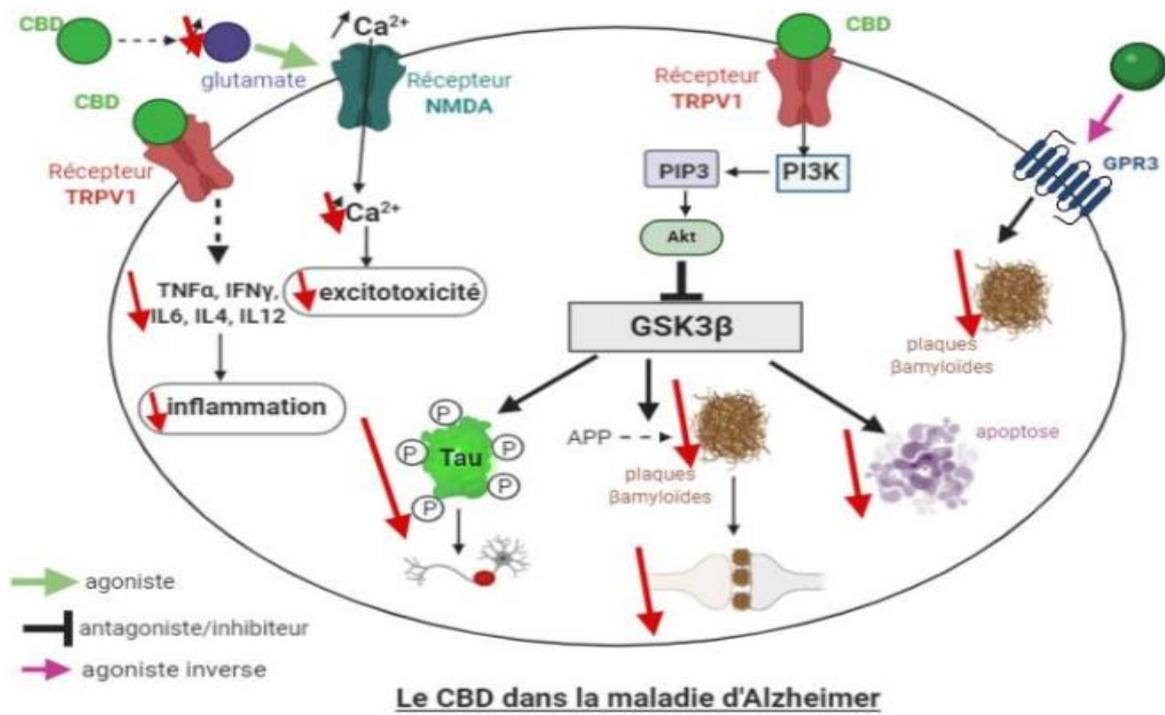
وهو مرض تنكسي عصبي مزمن يصيب 15% من الأشخاص فوق سن الثمانين. مزيج من متلازمة الخرف مع التدهور التدريجي للوظائف الإدراكية، مثل الوظائف التنفيذية، والوعي بالذات والبيئة هذه الأعراض مرتبطة بضمور دماغي سببه فقدان الخلايا العصبية. بعد ضعف الذاكرة أكثر الأعراض شيوعاً لمرض الزهايمر تتفاقم فيه أعراض الخرف بشكل تدريجي على مر السنين. يوجد في دماغ المرضى راسب من β -amyloid peptide الذي يحفز سمية الخلايا العصبية، ويتسبب في فسفرة بروتين Tau، وبالتالي التتسكس العصبي الليفي هناك أيضاً عيوب في هذا المرض متمثلة في خلل بوظيفة الميتوكوندريا، وزيادة في أنواع الأكسجين التفاعلية وفشل في الإنزيمات المشاركة بإنتاج الطاقة (Inserm, 2020).

- آلية عمل CBD في مرض الزهايمر:

أظهرت دراسات مخبرية أن CBD له خصائص واقية للأعصاب و مضادة للإلتهابات ومضادة للسموم والأكسدة مما يجعله وسيلة جيدة لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر. وفقاً لدراسة أجريت عام 2017، أظهرت أن CBD له القدرة داخل الجسم الحي في نموذج حيواني على الحد من الدبق التفاعلي والاستجابة الإلتهابية العصبية والإجهاد التأكسدي بالإضافة إلى تعزيز تكوين الخلايا العصبية (Watt, 2017). أظهرت دراسة أخرى أن إعطاء الكانابيديول يخفف من فقدان الذاكرة في نماذج الفئران لمرض الزهايمر بعد علاج لمدة أسبوع ب CBD حيث لوحظ زيادة في قدرتهم على التعلم (Hana Levi, 2008). دراسات أخرى بينت فعالية CBD في تقليل الضرر الذي يلحق بالجهاز العصبي المركزي، وللحد من الإستجابة الإلتهابية العصبية الموجودة في الأمراض. (Martín, 2011 ; Esposito et al, 2006). يعد مرض الزهايمر عموماً مرتبطاً بالإجهاد التأكسدي، بسبب عمل مجاميع البيبتيد بيتا أميلويد. فعند معالجة الخلايا بـ CBD قبل تعرضها للإجهاد التأكسدي، لوحظ إنخفاضاً في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية وبيروكسيد الدهون مستويات caspase كما تم تثبيط تكوين لويحات أميلويد، وبالتالي بشكل عام زيادة في بقاء الخلية. لذلك إستنتج أن CBD لها تأثيرات على الأعصاب، ومضاد للأكسدة ومضاد للأورام ضد سمية بيتيدات بيتا أميلويد (Iuvone et al, 2004). وحسب دراسة أخرى أجريت عام 2014 تبين أن CBD يؤدي إلى تقليل تنظيم الجينات التي تشفر الكينازات المسؤولة عن فسفرة بروتينات Tua (الشكل 61) والإفرازات المختلفة في توليد الأميلويد β . في الواقع، فإن مستقبل TRPV1 قادر على التوسط في تأثير التعديل لـ CBD على محور PI3k / Akt / GSK3 β (سبب رئيسي في تحريض مرض). (الشكل 61)

كما أوضحت دراسة أخرى بأن CBD يقلل تقليل فسفرة بروتين Tua من تدمير هيكل الخلايا العصبية (الشكل 60)، والحد من لويحات الأميلويد وتحسين مرور النواقل العصبية في المشابك (Libro et al., 2016) كما يحفز الكانابينديول الدماغ على إنتاج خلايا جديدة تشارك في الذاكرة (لحصين) (Beale et al., 2018). (الشكل 61)

وفقاً لبحث تم نشره سنة 2018، تبين بأن مستويات مستقبلات CB2 تزداد في الخلايا الدبقية الصغيرة حول لويحات الشيخوخة، ويؤدي تحفيزها إلى القضاء على الأميلويد β بواسطة البلاعم (Hana, 2018). وسابقاً، تم اكتشاف هدف جديد يتمثل في مستقبلات GPR3. إذ أثبت الباحثون أن فقدان GPR3 يقلل من عبء لوحة β -amyloid وبالتالي يحسن ذاكرة نماذج الفئران المصابة بمرض الزهايمر (Beale et al, 2015 ; Laun, 2015).



الشكل 60: يوضح آلية عمل CBD في مرض الزهايمر

(Libro et al., 2016)

6-3-2- الصداع النصفي LA MIGRAINE

هو مرض عصبي يتميز بالصداع النصفي (صداع أحادي الجانب) يمتد لأكثر من 4 ساعات يحصل على الأقل 4 مرات في الشهر. بشكل نبض معتدل أو شديد يكون أسوأ في حالة الحركة. عادة ما يكون مصحوباً بغثيان أو قيء بالإضافة لرهاب الضوء، هناك نوعان من الصداع النصفي، الصداع النصفي المصحوب بهالة (aura) أو بدونها. و من 20 إلى 30% من حالات الصداع النصفي، يسبقه الهالة، وهو اضطراب عصبي عابر وقابل للإنعكاس، مثل اضطرابات بصرية (رؤية نقاط وبقع لامعة) واضطرابات حسية ولغوية لمدة تقل عن ساعة (Inserm, 2020).

يرجع الصداع النصفي إلى استثارة عصبية غير طبيعية، لكنه لا يزال غير واضح في المحتمل أن تكون الهالة ناتجة عن عطل عابر للقشرة مما يؤدي إلى موجة بطيئة من الإستقطاب للخلايا العصبية الممتدة من الجزء الخلفي إلى الأمامي للدماغ. يرتبط الصداع بتنشيط الجهاز الوعائي الثلاثي (الأعصاب الثلاثة التوائم التي تعصب السحايا والأوعية داخل الجمجمة). تفعيل هذا النظام يطلق الببتيدات العصبية ويسبب توسع الأوعية في السحايا والتهاب الخلايا العصبية. كما أنه يؤدي إلى إنتقال مركزي للألم عبر الجذع دماغي. وخلل بين النواقل العصبية (بما في ذلك السيروتونين الذي يساعد على تنظيم الألم في الجهاز العصبي المركزي). لقد حققت دراسات حول دور السيروتونين في الصداع النصفي بأن تعبيره يكون منخفض أثناء النوبات (Launay, 2003) .

- آلية عمل CBD في الصداع النصفي

حددت دراسة نُشرت في عام 2018، بناءً على الملاحظات السريرية، أن مستويات (anandamide (endocannabinoid) يتم تقليله في CSF والبلازما للمرضى الذين يعانون من الصداع النصفي المزمن ، وأن هذا التقليل من شأنه أن يترافق مع تخفيف الألم على المستوى الحبل الشوكي. يتم إنتاج Anandamide في الحالات الإلتهابية وتتحلل بسرعة بسبب إنزيم FAAH. مستويات أناناميد في CNS و SNP يمكن تعديلها بسهولة بواسطة مثبطات FAAH (كبت). لذلك فإن تدهور (زيادة في تركيبه) anandamide هو هدف علاجي واعد للصداع النصفي لأنه يترافق مع زيادة توافر مادة endocannabinoid على مستوى الموقع الذي توجد فيه وذلك بتحفيز تكوينها، وبالتالي إطالة أمد عملها. CBD هو مثبط لإنزيم FAAH و لذلك سيكون هدفًا علاجيًا واعدًا من خلال آلية عمله (Greco et al, 2020 ; Greco et al, 2018) .

في دراسة بإسبانيا نُشرت في عام 2016 أُثبتت أن CBD يعمل على تحسين الإشارات القشرية بما في ذلك هرمون السيروتونين والجلوتامات من خلال آلية تعتمد على مستقبلات HT1A-5. وبالتالي فإن الزيادة في السيروتونين التي يسببها الكانابيديول ستكون هدفًا محتملاً للعلاج الصداع النصفي (Linge et al ., 2016). درس فريق إيطالي للقنب الهندي للوقاية من الصداع النصفي والصداع الحاد. من خلال استخدام جرعات مختلفة من خليط CBD / THC بجرعات تزيد عن 200 مجم فلاحظوا تقليل الألم بنسبة 55%. في دراسة ثانية لدى المرضى تم استخدام 79 مريضاً يعانون من الصداع النصفي المزمن الذين تلقوا 25 ملغ من أميتريبتيلين (amitriptyline) يوميًا (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تستخدم لعلاج الصداع النصفي) والبعض تلقى 200 مجم CBD / THC لمدة 3 أشهر. وجد الباحثون إنخفاضًا بنسبة 40.4% في نوبات الصداع النصفي في مجموعة CBD / THC وإنخفاض بنسبة 40.1% في مجموعة الأميتريبتيلين. كما قلل القنب من شدة الألم لدى المرضى صداع النصفي بنسبة 43.5% (Pulling, 2017).

6-3-3- السرطان LE CANCER

السرطان مرض شائع يتميز بالإنقسام المفرط وفوضوي لخلايا غير طبيعية. حيث تتحول الخلية وتكتسب خصائص الخلية السرطانية المتمثلة في إنتشار غير محدود و عدم الحساسية لإشارات تثبيط النمو، بالإضافة لفقدان تثبيط الإتصال والقدرة على تجنب موت الخلايا المبرمج و تنتشر لأوعيتها الدموية عن طريق الدم أو اللمف، وكل هذا هو أصل الإنبتاث (الهجرة السرطانية). يمكن أن يصيب السرطان العديد من الأعضاء (الثدي، البروستاتا، القولون، الكبد... إلخ) وخلايا الدم

(اللوكيميا، المايلوما... إلخ). يجمع العلاج في كل من الجراحة والعلاج الإشعاعي أي العلاجات الكيميائية (وهي علاجات سامة للخلايا المستهدفة) (Savenet, 2017) .

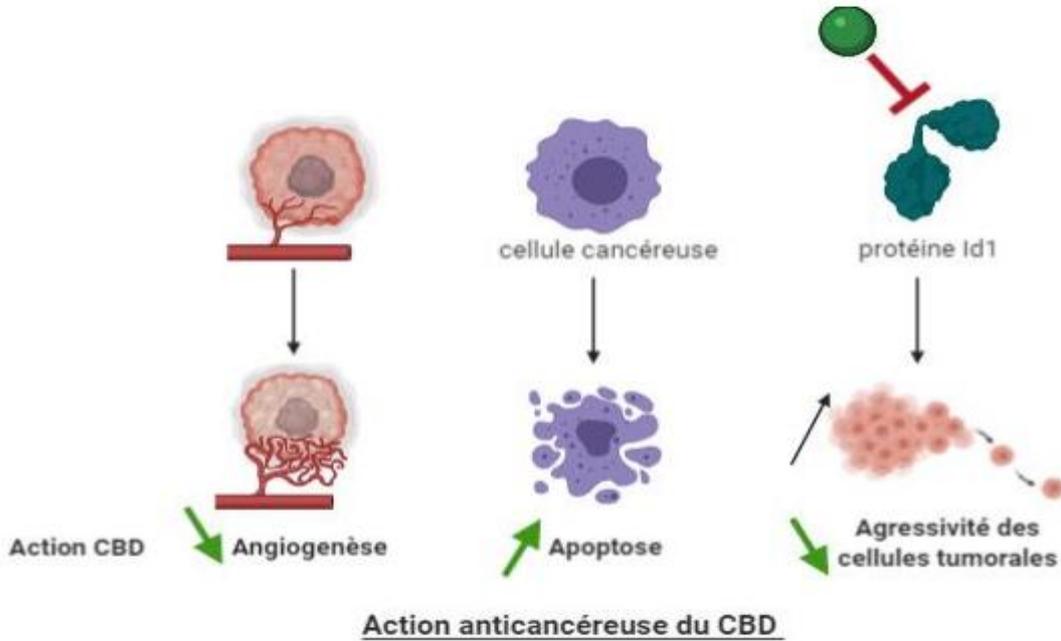
- آلية عمل CBD في مرض السرطان:

أظهرت بعض الدراسات أن الكانابينويد يزيد من فعالية العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي. (Dall’Stella, 2018)، كما أن له تأثيرات مثبطة على خلايا سرطان الثدي وسرطان البروستات ، وسرطان الرئة (Ramer et al., 2012) والورم الدبقي، والورم النخاعي (Nabissi et al., 2016) وحتى في سرطان عنق الرحم (Lukele & Motedi, 2016).

يعمل CBD كمضاد للسرطان (الشكل 61) من تلقاء نفسه، لكن الآلية ليست معروفة أظهر بعض الباحثين أن CBD يتسبب في موت المبرمج للخلايا السرطانية خاصة في سرطان القولون والمستقيم أو سرطان الجلد الخبيث (Jeong et al, 2019 ; Simmerman, 2019) .

تشير دراسات أخرى إلى آلية ثانية للعمل وهي أن CBD يمنع تكوين الأوعية. التي تكون ضرورية للتغذية ونمو الورم من خلال هذا الإجراء يمنع CBD تطور الورم (Solinas et al., 2012) .

يمنع تخليق CBD بروتين Id-1. الذي يلعب دوراً مهماً في بيولوجيا خلايا سرطانية. ويكون مسؤولاً جزئياً عن عدوانية الخلايا السرطانية في الصدر وفقاً لبعض البحوث فإن جزيئة CBD هي أول مادة خارجية غير سامة قادرة على تقليل تعبير بروتين Id-1 بشكل ملحوظ في خلايا سرطان الثدي النقيلي (McAllister et al., 2007) .



الشكل 61: يوضح آلية عمل CBD المضادة للسرطان

(McAllister et al, 2007 ; Solinas et al, 2012 ; Sevent, 2017)

كما أن استخدام CBD أدى إلى انخفاض للآثار الجانبية لعقار Doxorubicin الفعال في علاج سرطان الثدي، ولكن يمكن أن يؤدي إلى تلف القلب أحيانا، الفرضية الأكثر احتمالا لهذه الاضطرابات القلبية هي تحريض الإجهاد التأكسدي بواسطة دوكسوروبيسين. وبالتالي تهاجم ROS أغشية خلايا عضلة القلب. إذا فإن الـ CBD يلعب دورا مضادا لتأكسد وجدت بعض الدراسات أن CBD هي أحد مضادات الأكسدة القوية (Hao et al., 2015) كما وجد أن أنواع جزيئات cannabis المختلفة لها نشاط مميز لكل نوع من أنواع السرطان و على سبيل المثال أثر الـ CBD على خلايا الورم العصبي حيث قلل من الاجهاد التأكسدي المحرض بواسطة Doxorubicin بفعالية أكثر مقارنة بـ THC (Fisher et al, 2016) .

درس باحثون آخرون تأثير خمسة من أشباه القنب على سرطان الثدي؛ ومرة أخرى كان، CBD المادة الأكثر فعالية في منع تكاثر الخلايا الخبيثة (Ligresti et al., 2006).

6-3-4- الإكتئاب

الإكتئاب هو مرض عصبي يتميز بوجود انعدام التلذذ (فقدان الإهتمام) و مزاج مكتئب و مشاكل في النوم، فقدان للطاقة، التفكير والميول إلى الإنتحار... خلال فترة لا تقل عن أسبوعين. كل هذه الأعراض تؤثر على الحياة الإجتماعية التي يمكن أن يكون لها في بعض الأحيان عواقب وخيمة (Inserm, 2020).

مقياس هاملتون هو الإختبار الأكثر استخداما لتقييم شدة أعراض الإكتئاب، صالح لجميع الناس بمن فيهم كبار السن. هناك نوعان من النسخ تضم من 17 إلى 21 عنصرا. كلما زادت النتيجة، زادت شدة الإكتئاب:

- من 10 إلى 13: أعراض إكتئاب خفيفة

- من 14 إلى 17: أعراض إكتئاب خفيفة إلى معتدلة

- فوق 18 سنة: أعراض إكتئاب متوسطة إلى شديدة (Delaffre, 2013).

1- L'humeur dépressive	8- Le ralentissement psychomoteur	15- L'hypochondrie
2- Les sentiments de culpabilité	9- L'agitation	16- La perte de poids
3- Les idées suicidaires	10- L'anxiété psychique	17- La prise de conscience
4- L'insomnie d'endormissement	11- L'anxiété somatique	18- Variation nyctémérale
5- L'insomnie du milieu de nuit	12- Les symptômes gastro-intestinaux	19- La dépersonnalisation
6- L'insomnie du matin	13- Les symptômes somatiques généraux	20- Symptômes délirants
7- Le travail et les activités	14- Les symptômes génitaux	21 - TOC

الجدول 5: جدول هاملتون (Delaffre, 2013).

أسباب الإكتئاب متعددة، لكن الفرضية الأكثر احتمالا تفترض وجود نقص في النواقل العصبية أحادية الأمين (السيروتونين ، الدوبامين ، النوريبيفرين) هي أصل فرط حساسية مستقبلات ما بعد المشبك ، وبالتالي الإكتئاب

تشير مجموعة متزايدة من الأبحاث إلى أن الاكتئاب يرجع إلى التهاب الأعصاب. يرتبط إتهاب الدماغ هذا بانخفاض مستويات السيروتونين وزيادة ضرر الإجهاد التأكسدي الذي يهاجم الخلايا بواسطة الجذور الحرة غير المستقرة والسامة (Wichers et al., 2005).

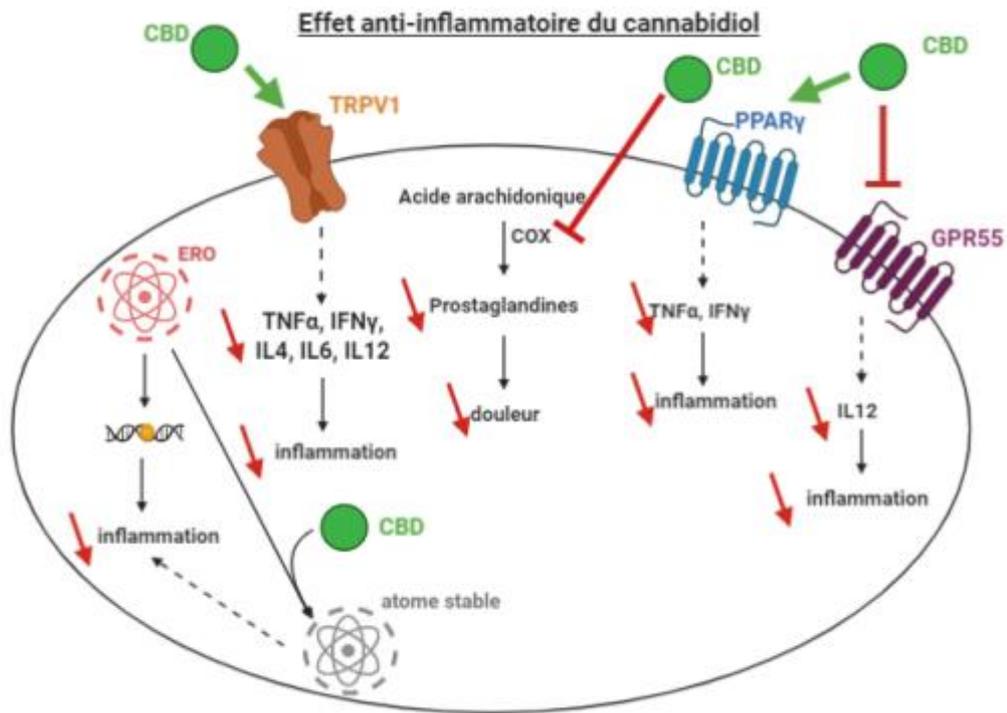
- آلية عمل CBD في الاكتئاب

عمل CBD المضاد للإلتهابات:

يلعب CBD دوراً فعالاً كمضاد للإلتهابات من خلال العمل بعدة طرق

(Tsuji et al, 2010 ; Filips et al, 2011 ; Ruhaak et al, 2011 ; Bursteint, 2015).

بالإضافة إلى ذلك، و وفقاً لبعض الدراسات، يمتلك CBD مضاد للأكسدة الواقية للأعصاب وبالتالي فإنه يقلل من الإجهاد التأكسدي الحاصل في العديد من الأمراض بما في ذلك الإكتئاب (Hampson et al 1998 ; Booz, 2011).



الشكل 62: يوضح آلية عمل CBD كمضاد لإتهاب.

(Tsuji et al, 2010 ; Filips et al, 2011 ; Ruhaak et al, 2011 ; Bursteint, 2015).

تأثير CBD على السيروتونين

وجد باحثون من جامعة Cantabrie في دراستين على الحيوانات أنه يمكن أن يكون CBD مضاداً سريعاً للإكتئاب، من خلال العمل على مستقبلات HT1A-5. كما أظهرت أن CBD يتحكم في مستويات السيروتونين والغلوتامات

في القشرة الدماغية. وإن إعطاء مضادات مستقبلات HT1A-5 قد منع تأثيراته، إستنتج هؤلاء الباحثون أن مستقبلات هرمون serotonin هذه كانت متورطة في إجراءات مضادات الإكتئاب الخاصة ب CBD. (Linge et al, 2016).

قيمت دراسة أخرى التأثير المضاد للإكتئاب ل CBD عن طريق تنشيط مستقبلات HT1A-5 ووجد أنه يحفز تأثيرات مضادة للإكتئاب مماثلة لتلك الموجودة في إيميبرامين imipramine. من المحتمل أن يتم التوسط في هذه التأثيرات عن طريق تنشيط مستقبلات HT1A-5 (Zanelati et al., 2010).

أظهر CBD أيضًا تأثيره المضاد للإكتئاب في العديد من الدراسات الحديثة الأخرى، دون أن يتمكن الباحثون من استنتاج آلية عمله بدقة (Shoval et al, 2016 ; Sales et al, 2018).

6-3-5-الألم

وفقاً لتعريف IASP (الرابطة الدولية لدراسة الألم) الألم "تجربة حسية وعاطفية غير سارة مرتبطة بالتلف الفعلي أو المحتمل للأنسجة، الألم هو أمر ذاتي فهو يعتمد قبل كل شيء على مشاعر المريض التي تجعل من الصعب تحديده، هناك نوعان من الألم: ألم يعود لمسبب للألم (حرق أو إتهاب على سبيل المثال)، أو من أصل ميكانيكي أو إنتهائي وآلام الأعصاب (المرتبطة بتلف الجهاز العصبي المركزي SNC والمحيطي SNP). إذا وصفنا الألم الحاد (الحرق على سبيل المثال)، فإن الحرق سيحفز نهايات الأعصاب (مستقبلات الألم) في الجلد. ثم تنتقل المعلومات على طول الأعصاب المستقبلية للألم، لتصل لنخاع الشوكي ثم إلى الدماغ. هذا عندما تكون الإشارة تم تحديده على أنه ألم. على مستوى الحبل الشوكي يوجد قوس منعكس (من أجل سحب اليد من مصدر الحرارة على سبيل المثال) بالإضافة إلى أنظمة التعديل الأولى للألم تضم أيضا الناقل العصبي GABA أو الإندورفين. الآلام الحادة شديدة وغالبا ما تكون قصيرة. يكون الألم مزمناً عندما يتكرر لأكثر من 3 أشهر (Inserm, 2020).

ينتج ألم الاعتلال العصبي عن فرط النشاط التلقائي لمسارات الألم ناتج عن خلل في المسارات الحسية للجهاز العصبي المركزي و المحيطي. هناك العديد من المسببات: على سبيل المثال متلازمة قناة الجذر le syndrome canalaire، والسكري، والقوباء المنطقية le zona، وفيروس نقص المناعة البشرية VIH أو ورم (SCHMIT. , 2011)

- آلية عمل CBD المضادة للألم

-عمل المسكن

أثبتت CBD فعاليته في علاج الألم المزمن وكذلك آلام حادة. أظهرت العديد من الدراسات أن نظام endocannabinoid متورط في نظام المركزي ومحيطي في معالجة إشارات الألم. أثبت الباحثون أن endocannabinoids يمنع من خلال آلية رجعية عبر مستقبلات CB1 إطلاق النواقل العصبية التي تتحكم في مدخلات مسبب للألم، وكذلك تم رفع مستويات هذه الناقلات العصبية في هذه المناطق، المعروف أنها متورطة في إنتقال أو تعديل الألم: النهايات الحسية والجلد والعقد الليمفاوية الجذر الظهري (Greco et al., 2010). لا يحفز CBD مباشرة مستقبلات CB1 المتضمنة في الألم (على عكس THC) ولكن له نشاط قوي مضاد للإتهابات. ففي مراجعة نشرت في عام 2008 تم فيها تقييم فعالية CBD في تخفيف الألم المزمن. وقاموا بتضمينها في أبحاثهم وجميع الدراسات بين عامي 1980 و 2007،

توصلوا في أبحاثهم إلى أن CBD كان فعال في التدبير الشامل للألم ، دون إظهار أي آثار جانبية غير مرغوب فيها CBD (Russo, 2008). هو ناهض لمستقبلات TRPV1 المتورطة في الألم اذ يعمل بسرعة ويؤدي إلى الحساسية. يستعمل كبخاخات، وهو علاج مشهور لآلام الأعصاب له نفس آلية عمل المسكنات.

(De Petrocellis et al,2011 ; Lannotti et al, 2014) .

-عمل CBD كمضاد للإلتهاب

تأثير المضاد للإلتهابات يعمل على عدة مستويات تتمثل فيما يلي (الشكل 63)

1- ينشط مستقبلات (TRPV1) المسؤولة عن تنظيم العديد من عوامل الإلتهابات مثل TNFalpha أو IFNgamma أو IL6 أو IL4 أو IL12 (Tsuji et al ., 2012).

2- يثبط النشاط الإنزيمي لـ COX1 و COX2 المسؤولين عن إنتاج البروستاجلاندين من حمض arachidonique. ومع ذلك، فإن prostaglandine هو وسيط الإلتهاب (Ruhaaket al., 2011)

3- ينشط مستقبل PPAR γ المسؤول عن تنظيم البروتينات المسببة للإلتهابات (De Filippis et al., 2011).

4- يعمل كمضاد لمستقبلات GPR55 وبالتالي يقلل من إنتاج IL12 والإلتهابات (Burstein,2015).

تقليل CBD من تناول المواد الأفيونية ومتلازمة الانسحاب

أظهرت العديد من الدراسات أن CBD يقلل جرعة المواد الأفيونية الموصوفة لعلاج الألم ، بشكل كبير وهذا قد يكون ذا فائدة عند التفكير في عدد المرضى الذين يشكون من الآثار السلبية للمواد الأفيونية. وفقاً لدراسة نُشرت في عام 2016، إستهلاك القنب للأغراض الطبية (ليس على وجه التحديد CBD) يرتبط بانخفاض إستهلاك المواد الأفيونية بنسبة 64٪، وتحسن أسلوب الحياة بنسبة (45٪) (Boehnke et al., 2016). كما أنه يخفف من أعراض انسحاب المواد الأفيونية (katsidoni et al, 2013 ; De Ccarbualho et al, 2017 ; Makos et al, 2018) .

-6-3-6-إنفصام الشخصية LA SCHIZOPHRÉNIE

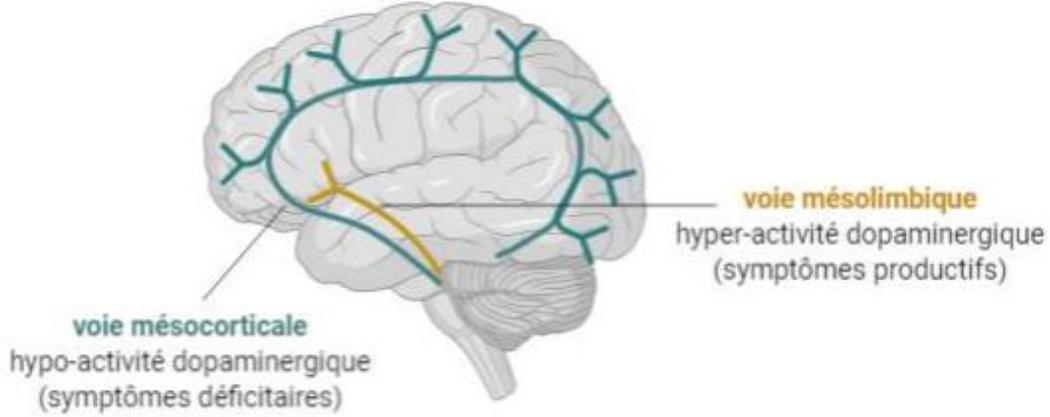
الفصام هو مرض نفسي يتميز بأعراض غير متجانسة وتتمثل هذه الأعراض فيما يلي

- الأعراض الإيجابية / الإنتاجية: الأوهام والهلوسة الحسية، وشعور الاضطهاد وجنون العظمة (paranoïa)

- الأعراض السلبية: الإفقار العاطفي والانسحاب من العلاقات بالأسرة والمجتمع. نجد تعبيرًا عاطفيًا متضائلًا، ضعف الإرادة (aboulie)، إنعدام التلذذ و الإرتباط.

- عدم تنظيم الأفكار والكلمات والعواطف والسلوكيات. تظهر الأعراض الذهانية غالبًا في أواخر المراهقة (الذروة بين 18 و25 عامًا)، وهو ما يتوافق مع الوقت الذي كانت فيه قشرة الفص الجبهي لا تزال تتطور. لم يتم التعرف على السبب (الأسباب) الدقيقة لهذا المرض، ولكن الفرضية الأكثر إنتشارًا هي فرضية الدوبامين. وفقًا لهذه الفرضية، سنجد فائضًا من الدوبامين في

مستوى المسار الحوفي (المسؤول عن الأعراض الإيجابية)، ونقص الدوبامين في مستوى مسار القشرة المخية (المسؤول عن أعراض العجز) (Contarino, 2017 ; Iserm, 2020) .



Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

الشكل 63: يمثل فرضية الدوبامين لمرض انفصام الشخصية (Contarino, 2017 ; Iserm, 2020) .

- آلية عمل CBD في مرض انفصام الشخصية:

قيمت ست دراسات خاصة بتأثير الـ CBD على مرض انفصام الشخصية (الشكل 64) لدى الإنسان فتبين أن الـ CBD له تأثير على أربعة حالات

(Zuardi et al, 1995 ; Lewke et al, 2012 ; Lewke et al, 2013 ; McGuire et al, 2018) بينما الحاليتين

الأخريين تبين بأن لها تأثير سلبي أي لم تتحسن الأعراض الذهانية (Boggs et al, 2018 ; Zuardi et al, 2006)

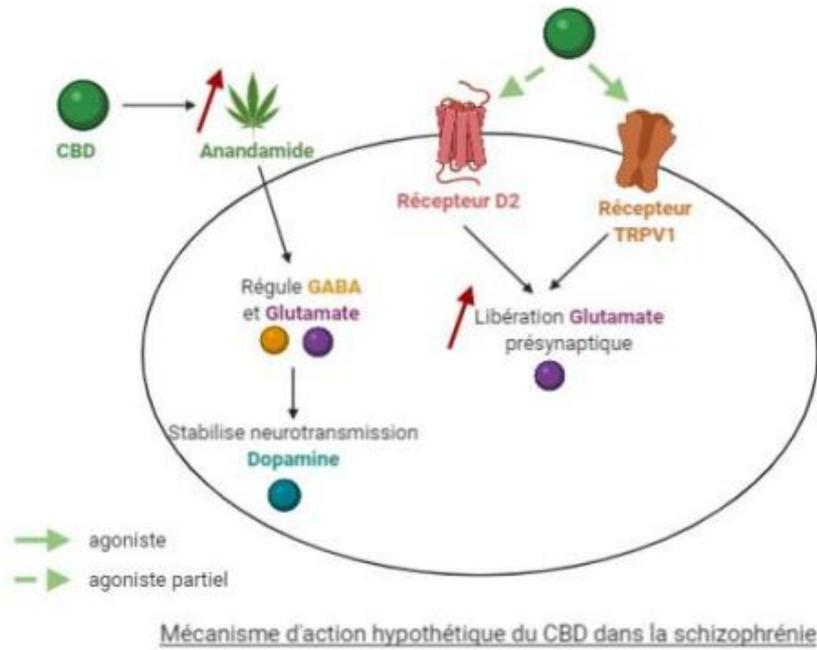
و في الحيوانات أثبت CBD بالفعل خصائصها المضادة للذهان (Osborne et al, 2017 ; Peres et al, 2016).

معظم دراسات التأثير المضاد للذهان لـ CBD كانت نتائجها تحسن إشارات endocannabinoid، لأن CBD يمنع إعادة إمتصاص anandamide يعمل Endocannabinoïde المضاد للإلتهابات، على تقليل الإلتهابات عن طريق منع وظيفة هيدرولاز أحماض الأميد الدهنية (hydrolase des acides gras amidés) (Pisanti, et al 2017).

الزيادة في endocannabinoids (مثل anandamide) في الخلايا العصبية بعد المشبكية ينظم إطلاق d'acide gamma-aminobutyrique و glutamate، وبالتالي إستقرار الدوبامين العصبي (Gururajan & Malone, 2016).

في الواقع، يفترض العديد من الباحثين أن glutamatergique نهج جديد لسبب هذه الحالة المرضية. وفقا لهم، فإن مرض انفصام الشخصية يحدث بسبب نقص وظيفة الجلوتامات في المنطقة القشرية من الدماغ. هذا قد يرتبط بنقص الدوبامين والغلوتامات الزائد كما يفترض بعض المؤلفين أن CBD قد يلعب دور مضاد للذهان مع نشاط ناهض جزئي على مستقبلات

الدوبامين D2، (مثل Aripiprazol) (Seeman, 2016). وذلك من خلال تنشيط مستقبل TRPV1 مما يسهل إطلاقه Glutamate قبل المشبكي (Campos et al., 2012).



الشكل 64: يوضح آلية عمل CBD في مرض انفصام الشخصية

(Campos et al, 2012 ; Gururajan &Malone, 2016)

في تجربة أجريت سريريا بطريقة عشوائية خاضعة للرقابة تم تقديم CBD إلى 20 مريض و amisulpride إلى 19 مريضًا آخر لمدة 28 يومًا. أظهرت تحسنا مهم سريريا في المجموعتين، مع عدم وجود فرق كبير في الفعالية بين هاتين المجموعتين، لكن الكانابينديول تسبب في آثار ضارة أقل مقارنة مع amisulpride، مما يجعله يجعل علاجًا محتملاً حقيقياً (Leweke et al ., 2012). في دراسة حديثة عشوائية مزدوجة إستعمل لـ 43 مريض وقاموا بعلاج 45 مريضًا بدواء آخر لمدة 6 أسابيع. وجدوا أعراض إيجابية كبيرة، وتحسين الأداء الإدراكي وكذلك أداء أفضل في مجموعة CBD. كما أنهم لم يجدوا أي آثار جانبية في هذه المجموعة (McGuire et al., 2018).

6-3-7- التصلب المتعدد LA SCLÉROSE EN PLAQUES

تصلب المتعدد هو أحد أمراض المناعة الذاتية المزمنة والمتقدمة للجهاز العصبي المركزي الإصابة الأولية تكون في مرحلة الشباب يتميز بالتهاب المايلين الغمد المحيط الذي يحمي الألياف العصبية في الجهاز العصبي المركزي والأعصاب البصرية والنخاع الشوكي العمود الفقري يتم على مستواها تعديل إنتقال النبضات العصبية، لذلك نجد لدى هؤلاء المرضى اضطرابات عصبية حسية (ضبابية بصرية، انخفاض حدة) وحركة (تتمل وآلام عضلية مؤلمة)، بالإضافة إلى اضطرابات التوازن والتركيز والمسالك البولية والجنسية. يمر هذا المرض بمرحلتين هما

- المرحلة 1: مرحلة الدفع

تتميز ب ظهور أو عودة ظهور أو تفاقم العلامات العصبية تحت الحاد لمدة 24 ساعة على الأقل ، مع تعافي كامل إلى حد ما لعلاج الانتكاسات يتم استخدام corticostéroïdes بشكل عام والتي تولد العديد من الآثار الجانبية طويلة المدى نذكر منها الأرق ، وتقلب المزاج وإحتباس الماء وهشاشة العظام

- المرحلة 2: مرحلة التقدم

تفاقم الأعراض (العصبية) بشكل مستمر على مدى 6 أشهر على الأقل (Inserm, 2020).

- آلية عمل CBD في مرض التصلب المتعدد:

تم إجراء القليل من الدراسات حول استخدام CBD في التصلب المتعدد. ولكن قد تكون خصائصه المضادة للإلتهابات والمناعة والمضادة للأعصاب تبطئ تقدم التتسكس العصبي.

- عمل CBD كمضاد للإلتهابات

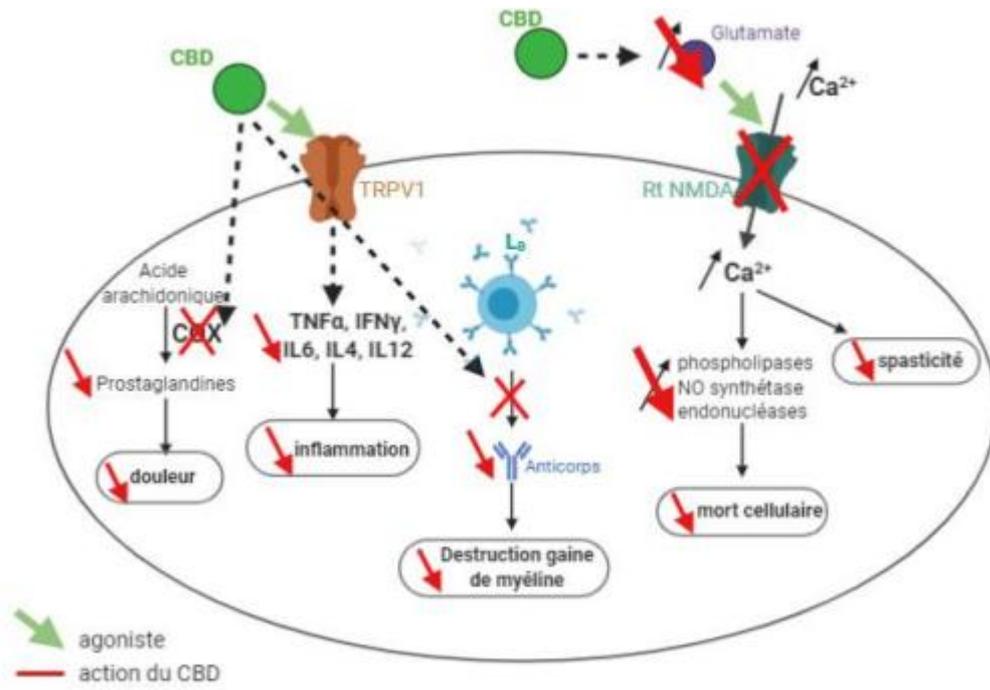
CBD هو مضاد قوي للإلتهابات يعمل على عدة مستويات

- ينشط مستقبلات (TRPV1) المسؤولة عن تنظيم العديد من العوامل إلتهابات مثل TNFalpha أو IFNgamma أو IL6 أو IL4 أو IL12، والتي تدمر الخلايا المنتجة للمايلين (Tsuji et al., 2010).

- يبطئ تنشيط الخلايا المناعية مثل الخلايا الليمفاوية T و B وبالتالي يمنع إنتاج الأجسام المضادة التي تدمر غمد الميالين (Nagarkatti et al., 2009).

- يثبط النشاط الإنزيمي لـ COX1 و COX2 المسؤولين عن إنتاج البروستاجلاندين من حمض الأراكيدونيك. باعتبار أن البروستاجلاندين هو وسيط إلتهاب (Ruhaak et al., 2011).

إن الإلتهاب العصبي يدمر الميالين، وهو مسؤول عن تطور المرض. درس باحثون تأثير CBD في العلاج الموضعي، على شكل كريم يستعمل في التصلب المتعدد. عند التطبيق اليومي لكريم 1% كانابيديول كان هناك شفاء في شلل الأطراف الخلفية في الفئران، وإنخفض أيضا تسلل الخلايا الليمفاوية وإزالة الميالين. بالإضافة إلى ذلك، التطبيق يوميًا أدى إلى الإنخفاض في إطلاق خلايا TCD4 و CD8 والتعبير عن السيتوكينات الرئيسية المؤيدة للإلتهابات (IFN γ ، IL10، TGF β ، iNOS....) (Giacoppo et al., 2015).



Action du CBD dans la sclérose en plaques

الشكل 65: يوضح آلية عمل CBD في مرض التصلب المتعدد

(Nagarkatti et al, 2009 ; Ruhaak et al, 2011 ;Giacoppo et al, 2015).

- عمل CBD على الغلوتامات

- آلام الأعصاب والسمية المثارة

Glutamate هو ناقل عصبي مثير في الجهاز العصبي المركزي. متعدد المحفزات (مثل الإجهاد التأكسدي، والكالسيوم الزائد) يمكن أن تؤدي أي تشوهات في إشارات الغلوتامات إلى تعطيله وهذا يمكن أن يؤثر التوازن الداخلي على جميع الوظائف الفسيولوجية بما في ذلك التفاعلات بين الخلايا الماغية، مما يؤدي إلى السمية المثارة (Stojanovic et al., 2014).

السمية الإستثنائية أو المستتارة هي عملية تدمير الخلايا العصبية التي تحدث عند Glutamate الموجود بشكل مفرط ويحفز المستقبلات بشكل مفرط مما يؤدي إلى تلف أو موت الخلايا العصبية. بناءً على دراسة 2014 بينت على نطاق واسع إن التغيرات في الخلايا الدبقية المحيطة بالخلايا العصبية لها دور في تطور الأمراض (Schmit, 2011).

تعديل إطلاق الغلوتامات ونقله وكذلك تنشيط مستقبلاته يمكن أن تكون أهدافاً ذات صلة بمعالجة مرض التصلب العصبي المتعدد. يمنع CBD إطلاق الغلوتامات ويقلل من الإجهاد التأكسدي. كما يقوم بتنشيط مستقبلات CB1 قبل المشبكية المقترنة ببروتينات Go و Gi، مما يؤدي إلى تنشيط adenylate cyclas، يليه إنخفاض في نشاط cAMP وبروتين kinase A

يؤدي فرط الإستقطاب في الخلايا قبل المشبكية إلى إغلاق قنوات الكالسيوم وبالتالي إنخفاض في إطلاق النواقل العصبية المخزنة مثل الغلوتامات (Shen et al., 1996). بالإضافة إلى ذلك، أظهرت هذه الدراسة أن CBD يؤدي إلى إنخفاض في سمية الغلوتاماتمن خلال نشاطه القوي كمضاد للأكسدة. على الرغم من أن آلية العمل غير معروفة بعد، إلا أن هذا النشاط الوقائي لا يمكن إنكاره. (Hampson et al., 1998)

في هذه الحالة المرضية تتلف الأعصاب، ويعاني معظم المرضى من ألم الاعتلال العصبي. فتكون عند هؤلاء المرضى مستويات الغلوتامات عالية. يطلق الغلوتامات بيببتيد عصبي (مادة P) وهو المسؤول عن تصور الألم. (SCHMIT, 2011)

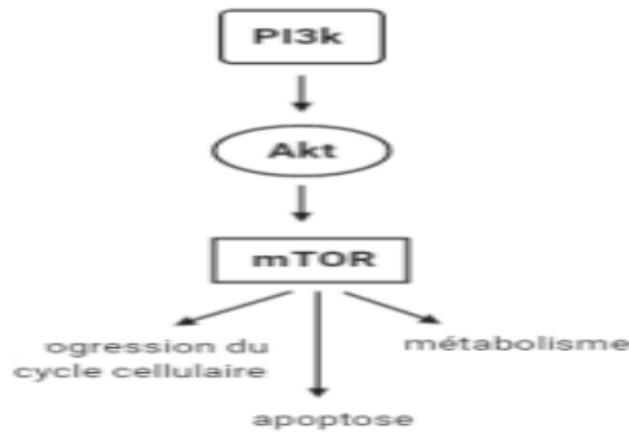
أظهرت دراسة أجريت على الفئران في عام 2017 نتائج واعدة على خصائص مضادات الإستماتة لـ CBD ضد عمليات التنكس العصبي لمرض التصلب العصبي المتعدد (Giacoppo, 2015).

- CBD المضاد للتشنج

يعتبر التشنج من الأعراض التي تصيب ما يقارب من 70% من المرضى يتسبب في تقلصات لا إرادية وشديدة وطويلة الأمد لألياف العضلات المخططة للألم. وفقاً لبعض الدراسات، يرتبط هذا العرض أيضاً بزيادة إنتقال الجلوتامات. وبالتالي يمكن أن يكون تنشيط مستقبلات CB1 بواسطة anandamide مفيد في علاج هذه الأعراض. كما هو معلوم أن CBD يمنع تدهور anandamide وبالتالي يزيد من تركيز anandamide المتاح (Leussink et al, 2012 ; Laugier, 2019).

- CBD و مسار PI3k/Akt/mTOR

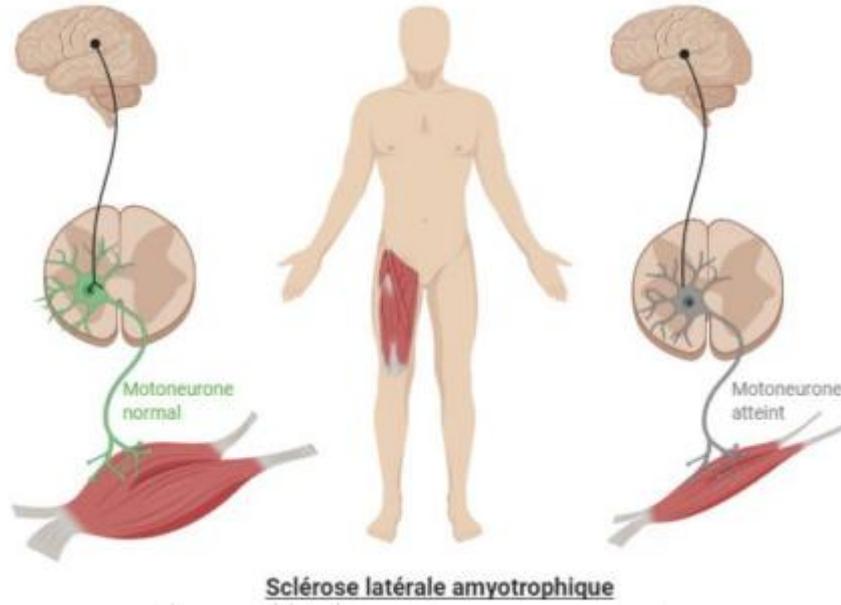
حللت دراسة حديثة تأثير CBD على نماذج الفئران نوع تجريبي مصاب بالتصلب المتعدد فوجد الباحثون إنخفاض في نشاط مسار PI3k / Akt / mTOR (الشكل 66) المتضمن في تنظيم دورة الخلية والتمثيل الغذائي. العلاج بواسطة CBD سمح بإستعادة مسار الإشارات السابق، وبالتالي سيكون وفقاً لـ الباحثون "هدف علاجي جديد محتمل لعلاج التصلب المتعدد (Giacoppo et al., 2017)



الشكل 66 : يوضح مسار PI3k/Akt/mTOR (Giacoppo et al., 2017).

6-3-8- التصلب الجانبي الضموري (ALS) (LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE)

التصلب الجانبي الضموري، المعروف أيضًا باسم مرض Charcot، أحد أمراض اضطراب تنكس العصبي الشديد يتجلى في شلل تدريجي للعضلات (الشكل 67) المصابة وفقدان المهارات الحركية التطوعية. كما أنه يؤثر على النطق والبلع وعضلات الجهاز التنفسي. يتسبب بالوفاة في غضون 3 إلى 5 سنوات بعد التشخيص. وتعد الخلايا العصبية هي الخلايا المتحكممة في العضلات الإرادية. يميز هذا المرض الخلايا العصبية الحركية المركزية الموجودة في الدماغ والخلايا العصبية الحركية الطرفية، في كل من جذع الدماغ والحبل الشوكي. هذا الأخير يضمن التتابع بين العصبونات الحركية بالمراكز والعضلات. يحدث التصلب الجانبي الضموري بسبب الموت التدريجي لكلا النوعين من الخلايا العصبية الحركية. غالبًا ما تظهر الأعراض الأولى للمرض بين سن 50 و70. يمتاز المرض في مراحله الأولى (بصعوبة التعبير أو البلع في حالة بداية إصابة البصلة، وعدم الراحة في الذراع أو الساق في حالة بداية إصابة العمود الفقري). ثم يتفقم المرض بالتدريج وينتقل الضرر إلى عضلات أخرى وبالتالي يؤدي إلى مشاكل في التنسيق وهزال عام للعضلات (Inserm, 2020).



الشكل 67: رسم تخطيطي مبسط لتلف الخلايا العصبية الحركية في ALS (Inserm, 2020).

- آلية عمل CBD في التصلب الجانبي الضموري:

تهدف العلاجات التقليدية لـ ALS إلى قمع الإجهاد المؤكسد والالتهاب، مع توفير الحماية العصبية. يبدو أن CBD لديه هذه الأنشطة، ويمكنه أيضًا إطالة بقاء الخلايا العصبية وبالتالي منع تطور هذا المرض. درس الباحثون الدور المعدل للكانابيديول على الجينات المرتبطة بمرض التصلب الجانبي الضموري على الخلايا البشرية في عام 2016. سلطوا الضوء على التغييرات في التعبير عن الجينات المرتبطة بـ ALS، والإجهاد التأكسدي والخلل الوظيفي في الميتوكوندريا، والسمية المثارة، في الخلايا المعالجة بـ CBD (Rajan et al., 2017).

بالإضافة إلى ذلك، تسبب CBD في انخفاض في إنتاج اللعاب. غالبًا ما تعتبر تأثير سلبي، يمكن أن يكون ذا إمكانات علاجية لأن المرضى يتراكم لديهم في كثير من الأحيان اللعاب بسبب مشاكل البلع (Bayle, 2018).

كما هو الحال في مرض التصلب اللويحي، يُظهر مرضى ALS التشنج العضلات (تصلب عضلي مؤلم). يمتاز Anandamide، وهو أحد مكونات endocannabinoid، بتنظيمه لتشنج العضلي عن طريق تنشيط مستقبلات CB1، هناك كثافة عالية من مستقبلات CB1 في المخيخ والعقد القاعدية، وهي مناطق تتحكم في الأنشطة الحركية. يمنع الكانابيديول تحلل الأنانداميد، وبالتالي يطيل تأثيره المضاد للتشنج (Sañudo et al., 1999).

أظهرت دراسة أجريت عام 2010 على القنب في مرض التصلب الجانبي الضموري أنه يسبب أيضًا توسع القصبات، إسترخاء العضلات وتحفيز الشهية والتحريض على النوم؛ مما يحسن الأعراض المرتبطة بهذا المرض (Carter et al, 2010).

6-3-9- اضطرابات الصرع LES TROUBLES ÉPILEPTIQUES

اضطرابات الصرع عرف منذ العصور القديمة و لا يزال هذا المرض العصبي الشائع إلى يومنا هذا يعاني من الكثير من الألغاز، تشير التقديرات إلى أن هناك حوالي خمسين من متلازمات الصرع وهي مجموعة أمراض يتنوع مظاهرها وأصلها بشكل كبير. يتميز بإثارة متزامنة وغير طبيعية لمجموعة من الخلايا العصبية في القشرة الدماغية، والتي يمكن أن تنتشر لاحقًا إلى مناطق أخرى من الدماغ. وهذا يولد صدمة كهربائية مفاجئة وشديدة وطويلة الأمد في منشأ أعراض الأزمة تتميز بحركات لا إرادية، هلوسة سمعية أو بصرية... إلخ. أسباب مرض الصرع متعددة: نذكر منها جلطة أو ورم أو نقص سكر الدم، أو ربما راجع لمكون وراثي أو صدمة في الرأس أو إدمان مزمن للكحول أو التهاب السحايا.

في بعض الأحيان لا يمكن معرفة السبب المؤدي للمرض، وهذا ما يسمى الصرع مجهول السبب. ويتم التمييز بين النوبات المعممة والنوبات الجزئية. النوبات المعممة تتبع الإثارة المتزامنة للخلايا العصبية لكل من نصفي الكرة المخية. بشكل عام يفقد المريض وعيه وتظهر عليه علامات مثل تقلصات أو تشنجات عضلية تتنوع مظاهر النوبات البؤرية بشكل كبير لأنها تعتمد على المنطقة التي يشارك الدماغ فيها. يمكننا أن نجد صلابة و وخز و هلوسة بصرية أو سمعية، اضطرابات لغوية. وفقًا لعدة نظريات، فإن ظهور نوبات الصرع يرتبط جزئيًا بتشوهات أو تفعيل قنوات الأيونية أو الناقلات العصبية. في الواقع، هناك انخفاض في مستوى GABA وزيادة في مستوى الغلوتامات على المستوى المشبكي. كما قد ترتبط مستقبلات NMDA أيضًا بتكرار النوبات. إذا يبدو أن الخلايا والناقلات العصبية الأخرى متورطة في المرض. لا يوجد علاج يؤدي إلى

الشفاء من الصرع إلا أن العلاج بالأدوية عادة ما يعمل على إستقرار حالة المرض. العلاجات جيدة لكن في كثير من الأحيان تكون شديدة السمية (Inserm, 2020).

- آلية عمل CBD في مرض الصرع:

الآليات التي تمارس بها CBD تأثيراتها المضادة للصرع ليست معروفة بالكامل، ولكن يبدو أنها متورطة في تعديل الكالسيوم داخل الخلايا عن طريق قنوات TRPV1 أو GPR55 أو ENT by حيث أن CBD يسمح بالحد من استثارة الخلايا العصبية والانتقال العصبي. في الواقع، CBD يعادي GPR55 في نقاط الاشتباك العصبي المثيرة، ويزيل حساسية قنوات TRPV1 ويمنع ناقلات إعادة إمتصاص الأدينوزين ENT1، والتي يسبب زيادة في الأدينوزين خارج الخلية، وإنخفاض في الكالسيوم داخل الخلايا (Devinsky et al, 2014 ; Gray et al, 2020).

-تعديل نشاط مستقبلات TRPV1

يزيد تعبير TRPV1 في حالات الصرع البشري ويلعب دورًا في إستثارة قشرية (Sun et al., 2013).

CBD هو ناهض لمستقبل TRPV1، ويسبب بسرعة إزالة تحسسهم، وبالتالي تقليل إتساع ومدة نوبة الصرع. إذا فرط الفسفرة لمستقبلات TRPV1 يكون متورطاً في بداية نوبات الصرع. و CBD يتحكم في هذا النشاط المفرط وبالتالي تقلل من تكرار النوبات (Iannotti et al., 2014).

-تعديل نشاط مستقبلات GPR5

درس الباحثون تأثير CBD على التأثيرات المؤيدة لإثارة ناهض GPR55 المتورط في الصرع. وأظهروا أن تأثيرات الترابط الناهض تم حظره عن طريق المعالجة المسبقة باستخدام CBD، مما يمنحه خصائص مضادة للصرع

(Rosenberg et al ., 2018)

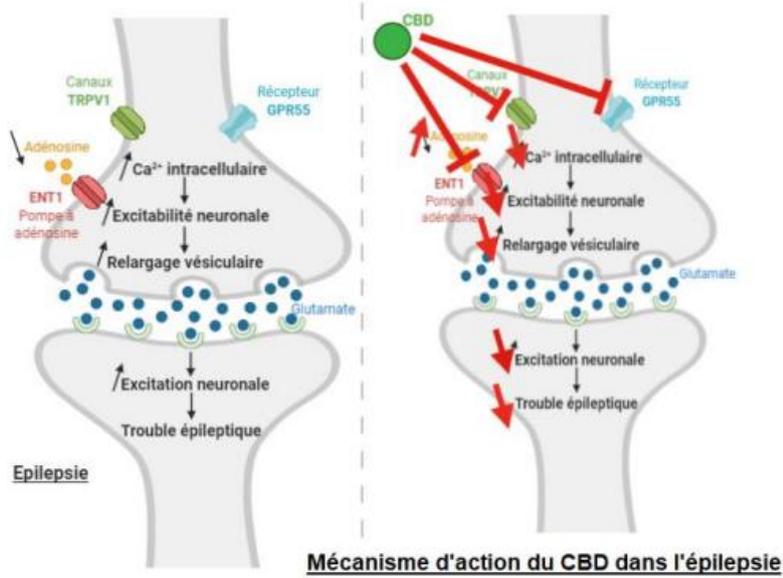
-زيادة مستوى الأدينوزين خارج الخلية

يوصف الأدينوزين بأنه مُعدّل داخلي للإستثارة العصبية. وهو من مضادات الإختلاج الذاتية. يرتبط بمستقبلات الأدينوزين A1 التي تتوسط تثبيط تدفق الكالسيوم قبل المشبكي وفرط الاستقطاب المتشابك. يحظر CBD مستقبلات ENT1 وبالتالي يسمح بزيادة في الأدينوزين مما يؤدي إلى انخفاض في نوبات الصرع (Gray, 2020 ; Weltha et al, 2019).

بالإضافة إلى ذلك، يمنع CBD مستقبلات melastanine العابرة من النوع 8 (TRPM8)، مما يعزز نشاط مستقبلات HT1A-5 و TRPA (Nichol, 2020).

- مضاد الإختلاج:

أظهرت CBD تأثيرات مضادة للإختلاج في النماذج الحيوانية للنوبات المعممة وفي تجارب بشرية محدودة. هناك انخفاض كبير في حدوث النوبات و الإصابات الخطيرة والوفيات، وكذلك انخفاض في تقلصات العضلات أثناء النوبات (Jones et al, 2010).



الشكل 68: آلية عمل CBD في الصرع (Devinsky et al, 2014 ; Gray et al, 2020).

- حماية الأعصاب

يبدو أن النشاط الوقائي العصبي لـ CBD مرتبط بتأثيراته المضادة للإلتهابات ومضادات الأكسدة وتقليل سمية الغلوتامات وبيروكسيد الهيدروجين، وهو أقوى من الحمض أسكوربيك (ascorbique) أو توكوفيرول (tocophérols) أي مضادات الأكسدة المشهورة (Hampson et al, 1998 ; Chen et al, 2016).

- مضاد للإلتهابات

كما هو الحال في معظم الأمراض العصبية، يزيد إلتهاب الدماغ من فرط الإستثارة العصبية ويساهم في حدوث نوبات الصرع و يؤدي الصرع إلى إنتاج السيبتوكينات الإلتهابية والتي بدورها تؤثر على شدته. وبالتالي فإن العمل المضاد للإلتهابات لـ CBD مفيد ومشارك في تأثيره المضاد للصرع (Vezzani et al., 2011).

10-3-6- مرض باركينسون PARKINSON

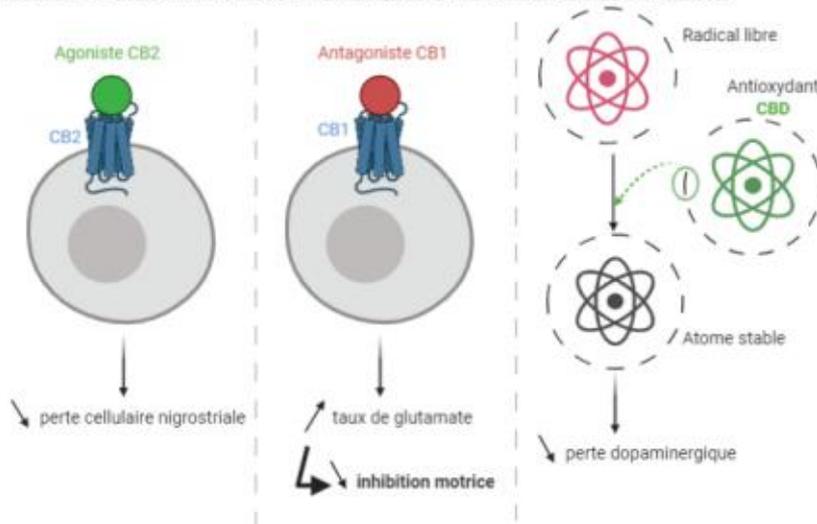
مرض باركينسون هو مرض تنكسي عصبي تقدمي ومتأخر الظهور. هذا المرض ينتج عن فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية في المادة المدمجة السوداء ولكن المسببات لا تزال مجهولة. نجد في الأساس علامات سريرية حركية تسمى التالوث، أعراضه تتمثل في: عدم القدرة على الحركة (بطء في الحركة)، تصلب العضلات والرعدة. يتجلى هذا المرض أيضاً في الأعراض غير الحركية مثل مشاكل النوم، فقدان حاسة الشم، اضطرابات معرفية، اضطرابات في التوازن، إمساك، اكتئاب...

- العلاج من الأعراض بشكل أساسي: يتم تعويض نقص الدوبامين. هذا العلاج فعال في الأعراض الحركية، لكن ليس لها أي تأثير على الأعراض الأخرى وعلى تطور التنكس. علاوة على ذلك، بعد 5 إلى 10 سنوات من العلاج، يمر المرضى على مراحل، تصل لفترات من عدم الحركة خلال النهار. (Inserm 2020)

-آلية عمل CBD في مرض باركنسون:

في مرض باركنسون (الشكل 69)، توجد آلية تعويض في المخطط (بنية الدماغ حيث نجد استنفاد الدوبامين وبالتالي زيادة الأسيتيل كولين بواسطة أناناميد، للحد من إستنفاد الدوبامين المزمن ولذلك يكون نظام endocannabinoid مفرط النشاط . (Pisani et al., 2005)

Propriétés des endocannabinoïdes bénéfiques dans la maladie de Parkinson



الشكل 69: خصائص endocannabinoid المفيدة في مرض باركنسون (Demontoux , 2016).

في مقال لمجلة برازيلية للطب النفسي المنشورة في عام 2020، حلل الباحثون العديد من الدراسات السريرية الحيوانية التي تنطوي على استخدام CBD في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون، بحيث أظهروا تحسناً في نوعية حياة هؤلاء المرضى (Histoire du chanvre 2020). كما أظهرت دراسة سريرية أجريت على مرضى باركنسون وذلك بتقديم جرعات يومية من CBD (150 إلى 400 مجم / يوم) وهذا مرتبط بالعوامل المضادة للباركنسون الكلاسيكية، لوحظ انخفاض الأعراض الذهانية، مع عدم وجود آثار جانبية خطيرة (Zuardi et al., 2009).

أظهرت دراسة حديثة أجريت على نماذج الفئران وجود نقص في المستقبلات GPR6 وهذا الذي عدل التركيزات القائلة للدوبامين و cAMP، وبالتالي سمح بتخفيض خلل الحركة (Oeckl et al., 2014). دراسة أخرى نشرت بعد ثلاث سنوات تظهر تأثير ناهض معكوس يمارسه CBD على مستقبلات GPR6 (Laun et al., 2017). هذا الإكتشاف يمكن

أن يفسر جزئياً الآثار والفوائد التي لوحظت في مرضى باركنسون. في سلسلة تجريبية من أربعة مرضى، خفض CBD من تكرار أعراض المرضى الذين يعانون من اضطرابات سلوك نوم حركة العين السريعة، مثل فقدان الوهن في العضلات أثناء النوم المتناقص (sommeil paradoxal)، كوابيس. تم العثور على هذا النوع من Parasomnias (اضطرابات نوم) في العديد من مرضى باركنسون. (Chagas et al., 2014)

في هذه التجربة السريرية المنشورة في عام 2014، أدى العلاج بـ 300 ملغ من الكانابيديول إلى تحسين التنقل والرفاه العاطفي والإدراك لهؤلاء المرضى، مقارنة بدواء آخر. هذا التأثير يمكن أن يرتبط جزء منه بخصائص مزيلة للقلق ومضادة للذهان الإكتئاب في CBD. (Changas et al., 2014).

A

Alger RN Braley. Du cannabis dans le cerveau [Internet]. Purlascience.fr. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/sd/neurosciences/du-cannabis-dans-le-cerveau-3587.php>

ARRESTIER A. Cannabis sativa : quel avenir en thérapeutique ? [Clermont-Ferrand]; 2019.
Atalya , S., Jarocka-Karpowicz, L., & Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and anti-inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidant*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.3390/ant901021>
ARRESTIER A. Cannabis sativa : quel avenir en thérapeutique ? [Clermont-Ferrand]; 2019.

B

Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1 janv 2006;27(1):1-4.

Bayle A. CBD contre la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique) - Hemppedia [Internet]. 2018 [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://hemppedia.org/fr/cbd-contre-la-sla-sclerose-lateraleamyotrophique/>

Beale C, Broyd SJ -Maruszewska A, Horr  K, Vandewyer E, Wolfs L, Snellinx A, et al. Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models. *Sci Transl Med*. 14 oct 2015;7(309):309ra164.

Beale C, Broyd SJ, Chye Y, Suo C, Schira M, Galettis P, et al. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 avr 2018;3(1):94-107.89.

Bibliothèque numérique canadienne (Firme). Renseignements destinés aux professionnels de la santé: Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes : plante s ch e ou fraîche et huile destin es à l'administration par ingestion ou par d'autres moyens. [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.deslibris.ca/ID/10098859>

Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2016;17(6):739-44.

Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1923-32.

Booz GW. Cannabidiol as an Emergent Therapeutic Strategy for Lessening the Impact of Inflammation on Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med*. 1 sept 2011;51(5):1054-61.

Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 1 avr 2015;23(7):1377-85

Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 1 avr 2015;23(7):1377-85.

C

C. Sorin – « Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ? » - Université de Bordeaux - 2012

C. Sorin – « Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ? » - Université de Bordeaux – 2012

C. Sorin – « Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ? » - Université de Bordeaux – 2012

Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 5 déc 2012;367(1607):3364-78.

Caron M. Le cannabis : de la drogue au médicament. Bordeaux; 2014.

Caron M. Le cannabis : de la drogue au médicament. Bordeaux; 2014.

Carter GT, Abood ME, Aggarwal SK, Weiss MD. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Am J Hosp Palliat Care.* août 2010;27(5):347-56.

Carvalho, M.; Carmo, H.; Costa, V.M.; Capela, J.P.; Pontes, H.; Remiao, F.; Carvalho, F.; Bastos, M.L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch. Toxicol.*, 2012, 86(8), 1167-1231.

Caulfield MP, Brown DA. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 231–2
CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015 triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2 selective ligands as immunosuppressive agents [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1864948/>

Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther.* oct 2014;39(5):564-6.

Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2014;28(11):1088-98.

Chen J, Hou C, Chen X, Wang D, Yang P, He X, et al. Protective effect of cannabidiol on hydrogen peroxide-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in nucleus pulposus cells. *Mol Med Rep.* sept 2016;14(3):2321-7.

Chevalyere V, Heifets BD, Kaeser PS, Südhof TC, Castillo E. ENDOCANNABINOID-MEDIATED LONG-TERM PLASTICITY REQUIRES cAMP/PKA SIGNALING AND RIM1. 2008;23

Contarino A. SNC cours 1 - Les principales maladies psychiatriques. 2017.

Cunha-Oliveira, T.; Rego, A.C.; Carvalho, F.; Oliveira, C.R. Medical Toxicology of Drugs of Abuse. Chapter 17, In Principles of Addiction- Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, Miller, P., Ed.; Academic Press: 2013; Vol. 1, 159-175.

Cunha-Oliveira, T.; Rego, A.C.; Oliveira, C.R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res. Rev.*, 2008, 58(1), 192-208.

D

Dall’Stella PB, Docema MFL, Maldaun MVC, Feher O, Lancellotti CLP. Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Front Oncol.* 2018;8:643.

de Carvalho CR, Takahashi RN. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol.* mai 2017;22(3):742-51.

De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis. *PLoS ONE* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 30 oct 2020];6(12). Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232190/>

De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis. *PLoS ONE* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 30 oct 2020];6(12). Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232190/>

De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1479-94.

Deadwyler SA, Hampson RE, Childers SR. Functional significance of cannabinoid receptors in brain. In: Pertwee RG, editor. *Cannabinoid receptors*. London: Academic Press; 1995. p. 206–31. Delaffre B. Echelle de Hamilton [Internet]. 2013 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur:<https://www.mgfrance.org/images/utilitaires-medicaux/test-hamilton.htm>

Demontoux J. Le cannabis thérapeutique, application à la maladie de Parkinson et essai de mise en forme galénique [Internet]. Bordeaux; 2016. Disponible sur:<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01267037/document>

Derocq J-M, Jbilo O, Bouaboula M, Ségui M, Clère C, Casellas P. Genomic and Functional Changes Induced by the Activation of the Peripheral Cannabinoid Receptor CB2 in the Promyelocytic Cells HL-60: POSSIBLE INVOLVEMENT OF THE CB2 RECEPTOR IN CELL DIFFERENTIATION. *J Biol Chem.* 26 mai 2000;275(21):15621-8.

Des cellules cérébrales en forme d'étoile éclairent le lien entre consommation de cannabis et sociabilité [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur:<https://presse.inserm.fr/des-cellules-cerebrales-en-forme-detoile-eclairent-le-lien-entreconsommation-de-cannabis-et-sociabilite/40141/>

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* juin 2014;55(6):791-802.

Disponible sur:<https://www.alchimiaweb.com/blogfr/cannabinoides-proprietes-medicales/>

Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/cannabinoïdes-proprietes/medicales/>

E. Quertemont – « Regards croisés sur le cannabis : Un état des lieux de sa consommation » - Mardaga – Paris – 2010 – 279 pages

E

E. Quertemont – « Regards croisés sur le cannabis : Un état des lieux de sa consommation » - Mardaga – Paris – 2010 – 279 pages

Esposito G, De Filippis D, Maiuri MC, De Stefano D, Carnuccio R, Iuvone T. Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta-amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappaB involvement. *Neurosci Lett.* 15 mai 2006;399(1-2):91-5.

Expertise collective. Cannabinoïdes et système nerveux central. Les éditions Inserm. 2001;297-310.

Expertise collective. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes. Les éditions Inserm. 2001;285-96

F

Fisher T, Golan H, Schiby G, PriChen S, Smoum R, Moshe I, et al. In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol Tor Ont.* mars 2016;23(2):S15-22.

G

Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 15 août 1995;232(1):54-61.

Giacoppo S, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *DARU J Pharm Sci [Internet].* 21 oct 2015 [cité 31 oct 2020];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618347/>

Giacoppo S, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia.* janv 2017;116:77-84.

Giacoppo S, Soundara Rajan T, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, et al. Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of *Cannabis sativa*, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* déc 2015;19(24):4906-19.

Gill EW, Paton WDM, Pertwee RG. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis. *Nature* 1970; 229: 134-6

Gong J-P, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu Q-R, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 3 févr 2006;1071(1):10-23.

Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 1 janv 2020;22(S1):10-5

Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 janv 2020;22(S1):10-5.

Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci*. 2018;12:172

Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Tumelero E, Reggiani A, Misto A, et al. FAAH inhibition as a preventive treatment for migraine: A pre-clinical study. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104624

Greco R, Gasperi V, Maccarrone M, Tassorelli C. The endocannabinoid system and migraine. *Exp Neurol*. juill 2010;224(1):85-91

Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Nappi G, Tassorelli C. Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model. *J Headache Pain*. 2014;15(1):14

Grotenhermen F. CBD: un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique. 2019.

Grotenhermen F. CBD: un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique. 2019.

Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):281-90.

H

Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9- tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 juill 1998;95(14):8268-73.

Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9- tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 juill 1998;95(14):8268-73.

Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9- tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 juill 1998;95(14):8268-73.

Hana Levi J. Israeli Research Shows Cannabidiol May Slow Alzheimer's Disease - Inside Israel - Israel National News [Internet]. 2008 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur:<https://www.israelnationalnews.com/News/News.aspx/125564>

Hao E, Mukhopadhyay P, Cao Z, Erdélyi K, Holovac E, Liaudet L, et al. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. *Mol Med Camb Mass*. 6 janv 2015;21:38-45.

Hébert-Chatelain É, Marsicano G. Un nouveau lien entre les cannabinoïdes et la mémoire: Les mitochondries. *médecine/sciences*. juin 2017;33(6-7):579-81.

Histoire du chanvre et du CBD - Professeur-CBD.com [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur:<https://professeur-cbd.com/apprendre/histoire>

I

Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize

transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. ACS Chem Neurosci. 19 nov 2014;5(11):1131-41.

Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. ACS Chem Neurosci. 19 nov 2014;5(11):1131-41

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>

iox9010021.

Irving A, Abdulrazzaq G, Chan SLF, Penman J, Harvey J, Alexander SPH. Cannabinoid Receptor-Related Orphan G Protein-Coupled Receptors. Adv Pharmacol San Diego Calif. 2017;80:223-47.

Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. J Neurochem. avr 2004;89(1):134-41.

J

Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. Cancer Lett. 10 2019;447:12-23. 116. Simmerman E, Qin X, Yu JC, Baban B. Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. J Surg Res. 2019;235:210-5

Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. J Pharmacol Exp Ther. févr 2010;332(2):569-77.

Juan-Picó P, Fuentes E, Javier Bermúdez-Silva F, Javier Díaz-Molina F, Ripoll C, Rodríguez de Fonseca F, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β - cell. Cell Calcium. 1 févr 2006;39(2):155-62

K

Katona I, Sperlagh B, Maglóczy Z, et al. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience* 2000; 100: 797–804.

Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol.* mars 2013;18(2):286-96.

Konieczny E. Healing with cbd: how cannabidiol can transform your health without the high. Berkeley, CA: Ulysses Press; 2018.

Konieczny E. Healing with cbd: how cannabidiol can transform your health without the high. Berkeley, CA: Ulysses Press; 2018.

L

Laugier M. Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques. [Lille]; 2019

Laugier M. Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques. [Lille]; 2019.

Laugier M. Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques. [Lille]; 2019.

Laun AS, Song Z-H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun.* 12 2017;490(1):17-21.

Laun AS, Song Z-H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun.* 12 2017;490(1):17-21.

Launay JM. La lettre du neurologue - supplément céphalées - Sérotonine et migraine. juin 2003; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7497.pdf>

Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *P Harmacologie.* 2006;20:11

Les cannabinoïdes et leurs propriétés médicales- Alchimiaweb [Internet]. [cité 27 oct 2020].

Les cannabinoïdes et leurs propriétés médicales- Alchimiaweb [Internet]. [cité 27 oct 2020].

Leshner, A.I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 1997, 278(5335), 45-47

Leussink VI, Husseini L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord.* sept 2012;5(5):255-66.

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 20 mars 2012;2:e94.

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 20 mars 2012;2:e94.

Leweke M. The Endocannabinoid System in Schizophrenia - a Mechanistically New Approach to its Pathophysiology and Treatment. *Schizophr Bull* 39. 2013;

Libro R, Diomede F, Scionti D, Piattelli A, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 23 déc 2016;18(1).

Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2006;318(3):1375-87

Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology.* avr 2016;103:16-26.

Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology.* avr 2016;103:16-26.

Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 1 sept 2016;16(1):335.

M

M. Caron – « Cannabis : de la drogue au médicament » - Université de Bordeaux – 2014

M. Caron – « Cannabis : de la drogue au médicament » - Université de Bordeaux – 2014

MacKie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*1992; 89: 3825–9

Markos JR, Harris HM, Gul W, ElSohly MA, Sufka KJ. Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice. *Planta Med.* mars 2018;84(4):221-4.

Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol.* juin 2011;79(6):964-73

McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez P-Y. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* nov 2007;6(11):2921-7.

McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 01 2018;175(3):225-31.

McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 01 2018;175(3):225-31.

N

Nabissi M, Morelli MB, Offidani M, Amantini C, Gentili S, Soriani A, et al. Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration. *Oncotarget*. 22 nov 2016;7(47):77543-57.

Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel antiinflammatory drugs. *Future Med Chem*. oct 2009;1(7):1333-49.

Nichol K. Mécanismes d'action du cannabidiol [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/aan/2019/ej/mecanismes-action-cannabidiol>

O

Oeckl P, Hengerer B, Ferger B. G-protein coupled receptor 6 deficiency alters striatal dopamine and cAMP concentrations and reduces dyskinesia in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. juill 2014;257:1-9.

Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang X-F, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2017;42(7):1447-57. 212. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. juill 2017;175:133-50.

P

Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Internet]. Grenoble; 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00983072/document>

Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Internet]. Grenoble; 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00983072/document>

Pereira, S.R., Hackett, B., O'Driscoll, D. N., Sun, M.C & Downer, E.J. (2021). Cannabidiol modulation of oxidative stress and signalling. *Neuronal signalling*, 5(3), NS20200080 <http://dx.doi.org/10.1042/NS20200080>.

Peres FF, Diana MC, Suiama MA, Justi V, Almeida V, Bressan RA, et al. Peripubertal treatment with cannabidiol prevents the emergence of psychosis in an animal model of schizophrenia. *Schizophr Res*. avr 2016;172(1-3):220-1.

Pisani A, Fezza F, Galati S, Battista N, Napolitano S, Finazzi-Agrò A, et al. High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*. mai 2005;57(5):777-9.

Pulling L. EAN 2017: Cannabinoids suitable for migraine prophylaxis - Neuro Central [Internet]. 2017 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.neuro-central.com/ean-2017-cannabinoids-suitable-migraine-prophylaxis/>

R

Rajan TS, Scionti D, Diomede F, Grassi G, Pollastro F, Piattelli A, et al. Gingival Stromal Cells as an In Vitro Model: Cannabidiol Modulates Genes Linked With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Cell Biochem.* 2017;118(4):819-28.

Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Hausteim M, et al. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2012;26(4):1535-48.

Riezzo, I.; Fiore, C.; De, C.D.; Pascale, N.; Neri, M.; Turillazzi, E.; Fineschi, V. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr. Med. Chem.*, 2012, 19(33), 5624- 5646.

Rosenberg E, Bazelot M, Salah A, Chamberland S, Nebet E, J. Whalley B, et al. CANNABIDIOL (CBD) EXERTS ANTIPILEPTIC PROPERTIES BY TARGETING THE LPI-GPR55 LIPID SIGNALING SYSTEM POTENTIATED BY SEIZURES. *Annu Meet Abstr - Am Epilepsy Soc [Internet].* 2018 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/502400

Roth SH. Stereospecific presynaptic inhibitory effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on cholinergic transmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Can J Physiol Pharmacol*1978; 56: 968–75

Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):774-8.

Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):774-8.

Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):774-8.

Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* févr 2008;4(1):245-59.

Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci [Internet].* 18 oct 2018 [cité 30 oct 2020];12. Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200872/>

Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):154-65

Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* déc 2007;152(7):1092-101

Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 2018;86:255-61.

S

Sañudo-Peña MC, Tsou K, Walker JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci*. 1999;65(6-7):703-13.

Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. [Review]. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 565–72.

SCHMIT A. Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche. [Internet]. [Nancy]; 2011. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal01738833/document>

SCHMIT A. Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche. [Internet]. [Nancy]; 2011. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal01738833/document>

SCHMIT A. Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche. [Internet]. [Nancy]; 2011. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal01738833/document>

Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry*. oct 2016;6(10):e920

Sevenet N. UE PM 1.5 : Cancérologie - Cours 4 - Biologie du cancer, mécanismes cellulaires et moléculaires. 2017.

Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA. Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Glutamatergic Synaptic Transmission in Rat Hippocampal Cultures. *J Neurosci*. 15 juill 1996;16(14):4322-34.

Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, et al. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology*. 2016;73(2):123-9.

Solinas M, Massi P, Cantelmo A, Cattaneo M, Cammarota R, Bartolini D, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol*. nov 2012;167(6):1218-31.

Starowicz KM, Cristino L, Matias I, Capasso R, Racioppi A, Izzo AA, et al. Endocannabinoid Dysregulation in the Pancreas and Adipose Tissue of Mice Fed With a Highfat Diet. *Obesity*. mars 2008;16(3):553-65.

Steffens S, Mach F. Vers un usage thérapeutique de ligands sélectifs du récepteur cannabinoïde 2 dans l'athérosclérose. *médecine/sciences*. janv 2006;22(1):7-9.

Stojanovic IR, Kostic M, Ljubisavljevic S. The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2014;121(8):945-55

Sun F-J, Guo W, Zheng D-H, Zhang C-Q, Li S, Liu S-Y, et al. Increased expression of TRPV1 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci MN*. janv 2013;49(1):182-93.

T

Teresa Cunha-Oliveira, A. Cristina Rego, and Catarina R. Oliveira :Oxidative Stress and Drugs of Abuse(An Update)2013,

The Endocannabinoid System and Its Therapeutic Exploitation - PubMed [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340387/>

Tsuji F, Murai M, Oki K, Inoue H, Sasano M, Tanaka H, et al. Effects of SA13353, a transient receptor potential vanilloid 1 agonist, on leukocyte infiltration in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *J Pharmacol Sci.* 2010;112(4):487-90.

Tsuji F, Murai M, Oki K, Inoue H, Sasano M, Tanaka H, et al. Effects of SA13353, a transient receptor potential vanilloid 1 agonist, on leukocyte infiltration in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *J Pharmacol Sci.* 2010;112(4):487-90.

Tsuji F, Murai M, Oki K, Inoue H, Sasano M, Tanaka H, et al. Effects of SA13353, a transient receptor potential vanilloid 1 agonist, on leukocyte infiltration in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *J Pharmacol Sci.* 2010;112(4):487-90

U

United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Rep.*, 2011, 12.

V

Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* janv 2004;20(1):45-53.

Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* janv 2011;7(1):31-40.

W

Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017;8:20.

Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull.* 2019;151:46-54.

Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry.* juin 2005;10(6):538-44.

Wilson RI, Kunos G, Nicoll RA. Presynaptic Specificity of Endocannabinoid Signaling in the Hippocampus. *Neuron.* août 2001;31(3):453-62.

Y

Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Curr Mol Pharmacol.* 29 juill 2019;12(3):239-48.

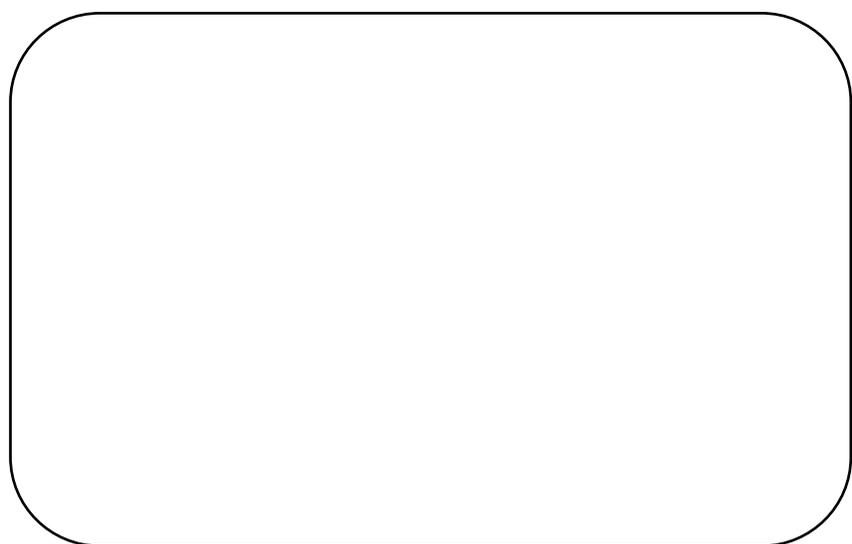
Z

Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. Br J Pharmacol. janv 2010;159(1):122-8.

Zuardi AW, Crippa J a. S, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. J Psychopharmacol Oxf Engl. nov 2009;23(8):979-83.

Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl. sept 2006;20(5):683-6.

Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. J Clin Psychiatry. oct 1995;56(10):485-6



الخاتمة

يلعب الإجهاد التأكسدي دورا مهما في الشيخوخة، ويحدث بشكل رجولي عندما يكون نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة غير كاف لموازنة توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ، حيث يمكن أن يؤدي الإنتاج المرتفع للـ ROS إلى تغيير بنية البروتينات و الدهون و الأحماض النووية مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج، والأنسجة المختلفة لديها قابلية مختلفة للإجهاد التأكسدي، والجهاز العصبي حساس للغاية لهذا النوع من الضرر وذلك راجع لاحتوائه على مستوى منخفض من الإنزيمات المضاد للأكسدة ويقابله محتوى عال من الركائز القابلة للأكسدة وكمية عالية من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي يتم إنتاجها أثناء التفاعلات الكيميائية العصبية، بالإضافة إلى العديد من العوامل البيئية أو الجينية الأخرى ، يساهم الإجهاد التأكسدي في التتسكس العصبي حيث تهاجم الجذور الحرة الخلايا العصبية لذلك تعني الخلايا العصبية من فقدان وظيفي أو حسي أثناء عملية التتسكس العصبي، حتى لو كان الأكسجين لا غنى عنه للحياة فان المثل الغذائي غير المتوازن والإنتاج الزائد للـ (ROS) ينته بهما المطاف في سلسلة من الحالات المرضية مثل مرض Alzheimer (AD) و مرض Parkinson (PD) والعديد من الاضطرابات العصبية الأخرى، وبالتالي فان الجذور الحرة تسبب أفات على مستوى أهم الجزيئات البيولوجية مثل البروتينات والأحماض النووية وتنشط العمليات الالتهابية وما يتبعها من موت الخلايا المبرمج.

نبات القنب الهندي هو أحد أنواع النباتات المخدرة التي تحتوي على مواد كيميائية يكون لتعاطيها أثر مباشر وبالغ على الجهاز العصبي المركزي ومن أشهر أنواع نبات القنب الهندي هي Cannabis sativa التي تحتوي على عدة مشتقات ، يحتوي نبات القنب ساتيفا cannabis sativa المعروف باسم marijuana على مجموعة من المشتقات النشطة ذات التأثيرات العلاجية ومن بين هذه المشتقات $\Delta-9$ -tetrahydrocannabinol (THC) الذي يعد المكون النفسي الرئيسي للقنب ساتيفا، و cannabidiol (CBD) الذي يعد أكثر أنواع phytocannabinol غير النفسية وفرة و الذي يمثل نموذجا أوليا لتطوير الأدوية المضادة للالتهاب للأمراض البشرية حيث يلعب كل من الالتهاب والإجهاد التأكسدي دورا مهما في مسبباتها وتطورها، معظم حالات الأمراض التنكسية العصبية لها مسببات معقدة مع مجموعة متنوعة من العوامل التي تساهم في تطورها مثل الإجهاد التأكسدي والعمليات الالتهابية، لذلك يجب أن تستهدف استراتيجيات العلاج الواعدة في وقت واحد ركائز متعددة من أجل إيقاف أو إبطاء التتسكس العصبي، وفي هذا السياق قد يكون CBD الذي يتفاعل مع مع نظام Endocannabinoid مرشحا جيدا كنموذج أولي لتطوير الأدوية المضادة للأكسدة والاضطرابات التنكسية العصبية.

من إعداد:
- بن عباس لميس.
- بومعزة رانية.
- بوزيد نور.

Année universitaire : 2022-2023

الآليات البيوكيميائية لبعض الأمراض العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي

مذكرة لنيل شهادة ماستر في ميدان علم السموم

ملخص:

يعد الجهاز العصبي من أكثر الأجهزة تعقيدا في جسم الإنسان حيث يحتوي على أعدادا هائلة من المسارات التي تمكننا من القيام بمختلف الأعمال التي نؤديها. يتكون الجهاز العصبي من مليارات الخلايا التي تعتمد عليها في كل ثانية من اليوم للقيام بالوظائف على الوجه الصحيح ، ومن هذه الخلايا خلايا عصبية ودبقية حيث ترتبط هذه الخلايا ببعضها البعض ارتباطا وثيقا و عليه فأى خطأ في الاتصال بين هذه الخلايا قد يؤثر على باقي أنشطة الجهاز العصبي، وبالرغم من أن هناك الكثير من الأمراض التي تصيب الجهاز العصبي إلا أن أكثر هذه الأمراض تعقيدا هي الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض Alzheimer و مرض Parkinson ومرض التصلب المتعدد (MS) وغيرها من الأمراض العصبية ، تعد الأمراض التنكسية العصبية مثلا واضحا على الآثار المدمرة للخطأ في عمليات التواصل بين خلايا الجهاز العصبي، إضافة إلى ذلك تؤثر هذه الأمراض على حركة الفرد وحديثه وذاكرته وكذلك مستوى ذكائه. يعرف الإجهاد التأكسدي على أنه خلل في التوازن بين الجذور الحرة و الأنظمة المضادة للأكسدة ، وهناك أدلة كثيرة تشير الى أن الأمراض التنكسية العصبية تترافق مع الاجهاد التأكسدي، وذلك لأن هذه الأمراض تتميز بأضرار تأكسدية واسعة النطاق للدهون والبروتينات و الحمض النووي، تساهم سمية أنواع الأكسجين التفاعلية في اختلال تكوين البروتينات ، وتنشيط الخلايا الدبقية، والخلل الوظيفي في الميتوكوندريا وما يليه من موت الخلايا العصبية، وبالتالي فإن الإجهاد التأكسدي له تأثير كبير في تفاقم الأمراض التنكسية العصبية.

تعتبر ظاهرة تعاطي المخدرات من الظواهر القديمة في تاريخ الإنسان ، وارتبطت عند من يتعاطاها بالشعور بالسعادة والمتعة، وتعرف بأنها من المواد التي تسبب تسمما في الجهاز العصبي وتشمل نبات القنب ومشتقاته ؛حيث جذبت النباتات المعزولة من القنب ساتيفا *cannabis sativa* المعروفة على نطاق واسع باسم الماريجوانا *marijuana* اهتماما كبيرا كعلاج في بعض الأمراض العصبية، ومن أشهر مشتقات *cannabis sativa* هي Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol) الذي يملك تأثير نفساني و *cannabidiol*(CBD) الذي يملك تأثير غير نفساني و ظهر مؤخرا كنموذج أولي محتمل لتطوير الأدوية الوقائية للأعصاب نظرا لخصائصه المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات وسلوكه الدوائي الجيد التحمل، و كما له تأثيرات وقائية ضد الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض Alzheimer ومرض Parkinson، إضافة إلى ذلك يملك *cannabidiol* تأثيرات مضادة للأكسدة من خلال طرق مباشرة أو غير مباشرة.

الكلمات المفتاحية:

الجهاز العصبي، الخلايا العصبية، الخلايا الدبقية، الاجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، الجذور الحرة، الأمراض التنكسية العصبية، القنب، CBD، THC

جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1

جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1

جامعة الإخوة منتوري-قسنطينة 1

الرئيس: عمراني أمال

المشرف: خليفي التهامي فاطمة أستاذ التعليم العالي

الممتحن أمداح سعاد أستاذ التعليم العالي