ج ٌه ٍ ي ت ٍ س ا ٍ ي ن ذ ٍ ق ر ا ط ي ت ا ط ع ي ت
و ز ا ر ة ع ٍ ه ي ى ا ع ي ا ن ب ح ث ا ع ٍ ي
ج ا ع ة ق س ط ي ُ ت 1

N° 120/DS/2014
Serie 03/Bio A/2014

ك ه ي ة ع ى و ط ن ي ع ة ا ج ا ة
ق س ي ن ي ج ا ي ً أ
ر س ـ ا ن ـ ت

د ك ت ى ا ر ا ع ه ى و ف ي ي ن ي ج ي ن ي س و ي ج ي ن ي ا ه ي ج ا ن ت ا ي ً أ

ي ِ ط ر ف ب ي ـ ك ر ي َ س ـ ي ً ت
ا ن ع ُ ى أ

د ر ا س ت ا ل ق ت ي ا ب ي ِ ء ا ن س ـ ك ر ي ا ن ت ي ـ ب ي ، س ً ي ت إ ل ي ث َ ل و ا ن ً س ت خ ص ا ن ي ت َ ا ي ن ُ ب ا ث *Genista quadriflora* د ر ا س ت د ا خ ـ م و خ ـ ا ر ا ج ع ض ي ت.

أ ع ض ا ء ا ن ه ج ُ ت

ي ِ ا ي ح ي ف ي ت	أ س ت ا ر ة	ج ا ي ع ة ق س ُ ط ي ُ ت	ر ئ ي س ت
ز ع ً ت ج ِ ه ت	س ل ت ا ر ة	ج ا ي ع ة ق س ُ ط ي ُ ت	ي ر ف ت
ب ِ ع ي ا ش ف ي ه ت	س ل ت ا ر ة	ج ا ي ع ة ق س ُ ط ي ُ ت	ي ً ت ح ُ ت
ي ح ي ي ن ى د	س ل ت ا ر	ج ا ي ع ة ت ب ل ُ ت	ي ً ت ح
ب ي ص ي ح ً ذ	أ س ت ا ر ي ح ض ر	ج ا ي ع ة ت ج ي ج م	ي ً ت ح
ع ب ذ ا ن ُ ى ف ر ي ف	أ س ت ا ر	ج ا ي ع ة ت ع ُ ا ب ت	ي ً ت ح

2014

تشكرات

أحمد الله سبحانه وتعالى و أشكره جزيل الشكر الذي بعونه و توفيقه أتممت بحثيهذا.

أتقدم بأسمى عبارات الامتنان و العرفان لأستاذتي الفاضلة المشرفة على هذه الرسالة زعمة جميلة أستاذةبجامعة قسنطينة 1

على توجيهاتها القيمة و التشجيع على مواصلة العمل.

أتقدم بكل معاني الشكر و العرفان إلى الأساتذة الكرام

ـ الأستاذة الكريمة مرايحي زهية أستاذة بجامعة قسنطينة 1 التي تفضلت بترؤس لجنة المناقشة و إثراءالأطروحة بنصائحها القيمة.

ـ الأستاذة الفاضلة: بن عياش فضيلة أستاذة بمعهد الكيمياء ، الأستاذ كبيش محمد من جامعة جيجل، الأستاذ عبد النور شريف من جامعة عنابة و الأستاذ يحي مولود من جامعة باتنة علىتكرمهم لمناقشة الأطروحة و إثرائها بخبراتهم العلمية و مكتسباتهم الثرية و القيمة.

ـ أشكر الأستاذ بن عياش سمير، الأستاذة بن عياش فضيلة و الأستاذة بومعزة وهيبة على منحهم لنا المستخلصات النباتية.

كما أتقدم بالشكر للأستاذة بوكعباش رتيبة على قيامها بعملية الإستخلاص.

ـ و أشكر كذلك كل الأصدقاء الذين مدوا لي يد المساعدة الأستاذة عمراني أمال، لحنش مايا و جباري رجاء

ـ شكر خاص الى زوجي على مساعداته الجبارة لإنجاز هذه الرسالة.

قائمة المختصرات

ICA	Islet Cell Antibody
IA-2	Islet antigene-2
IAA	Insulin Auto-Antibody
GAD65	Glutamic acid decarboxylase
STZ	Streptozotocin
MDA	Malondialdehyde
AGE	Advenced Glycation Endproducts
$O_2^{\circ-}$	Superoxide anion radical
°OH	Hydroxyl Radical
H_2O_2	Hydrogen peroxide
ROO°	Peroxyl radical
RO°	Alkoxyl radical
ROOH	Organic peroxide
$^1O_2$	singlet oxygen
$^{\circ}NO$	Nitric oxide
$ONOO^-$	Peroxynitrite
ONOOH	Peroxynitrous acid
NO_2	Nitrogendioxide
NOX	NADPH-oxidase
XO	Xanthine oxidase
NOS	NO-synthase
LDL	Low density lipoprotein
DNA	Desoxyribonucleic acid
SOD	Superoxide dismutase
CAT	Catalase

GPx	Glutathione peroxidase
GR	glutathion-reductase
GSSG	Glutathione disulfide
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide IDDM
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
RAGE	Receptor of Advenced Glycation End products
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
FGF	Fibroblast Growth Factor
NF-kB	Nuclear factor (NF)-$_K$B
PLA_2	phospholipase A2
COX	Cyclooxygenase
LOX	Lipoxygenase
STZ	Streptozotocin
EtOH	Ethanol
ADH	Alcohol dehydrogenase
TBARs	Thiobarbituric acid reactive substances
TBA	Thiobarbituric acid
AST	Aspartate Transaminase (GOT/ Glutamate Oxaloacetate Transminase)
ALT	Alanine Transaminase (GPT/ Glutamate Pyruvate Transminase)
ALP	Alkaline phosphatase
DPPH	2, 2-diphenylpicrylhydrasyl

انفـــهرس

انمقذمة انعامة 1

انفصم ألول:دراسة انعالقة ما بين داء انسكري و انجهذ انتأكسذي

1 - داء انسكـــزي 3
1 - 1 - داء انسكزي نوع 1 4
1 - 2 - داء انسكزي نوع 2 4
2 - داء انسكزي و انجهذ انتأكسذي 5
2 - 1 - انجهذ انتأكسذي 5
2 - 1 - 1 - انجـــذور انحزة 6
2 - 1 - 2 - األضزار انتي تحذثها انجذور انحزة 8
2 - 1 - 3 - األنظمة انمضادة نألكسذة 11
2 - 2 - عالقة انجهذ انتأكسذي بانسكز انتجزيبي 14
2 - 2 - 1 - داء انسكزي انمحزض ب Streptozotocin 14
2 - 2 - 2 - دور انجهذ انتأكسذي في احذاث انسكز انتجزيبي 18
2 - 2 - 3 - دور انسكز في احذاث انجهذ انتأكسذي 18
3 االنتهـــاب 27
3 - 1- عالقة االنتهاب بانسكزي و انجهذ انتأكسذي 28
4 - طزق انتقهيم من انجهذ انتأكسذي نذى مزضى انسكزي 29
4 - 1 - انتغذية انمتكامهة بمضادات األكسذة نذى مزضى انسكزي 29
4 - 2 - تحذيذ انفالفونويذات 30
4 - 2 - 1 - انفالفونويذات 31
4 - 2 - 2 - انخصائص و االستعماالت انفالفونويذات 36
4 - 2 - 3 انشاي األخضز غني بانفالفونويذات 37
➢ انشاي انمعانج نهسزطان 38

➢ النشاط المضاد لداء السكري 38

➢ النشاط المضاد للالتهاب 40

الوسائل والطرق المستخدمة 43

المستخلصات النباتية 43

2 - طرق تحضير المستخلص الميثانولي 44

3 - دراسة النشاط المضاد لمرض السكري لدى الفئران المحرضة بـ STZ للمستخلص الميثانولي لنبات *Genista quadriflora* 45

3 - 1 - اختبار تحمل الجلوكوز Glucose tolerance test 45

3 - 2 - تحريض السكري التجريبي 45

3 - 3 - تشريح الحيوانات وأخذ عينات الدم والأنسجة 46

3 - 4 - طريقة الحصول على متجانس الكبد 46

3 - 5 - طريقة الحصول على السيتوسول 46

3 - 6 - المعايرة 47

3 - 6 - 1 - تقدير تركيز MDA في الكبد والكلية 47

3 - 6 - 2 - تقدير مستوى GSH 48

3 - 6 - 3 - تقدير نشاط الإنزيم GPx 48

3 - 6 - 4 - تقدير نشاط الإنزيم Catalase 49

3 - 6 - 5 - تقدير نشاط الإنزيم ALT و AST 49

3 - 6 - 6 - تقدير تركيز الكوليسترول 50

3 - 6 - 7 - تقدير تركيز الجليسريدات الثلاثية 50

3 - 6 - 8 - تقدير تركيز الجلوكوز 51

3 - 6 - 9 - تقدير تركيز الكرياتينين 51

3 - 7 - الدراسة النسيجية 51

4 - دراسة تأثير المضاد للالتهاب المحرض بـ carrageenan للمستخلص الميثانولي لنبات *Genista quadriflora* 52

4 - 1 - الحيوانات 52

4 - 2 - تحريض الالتهاب بواسطة carrageenan 52

5 - الدراسة الإحصائية 53

النتائج 54

1 - دراسة علاقة داء السكري المحرض بـ STZ ومستخلص البيوتانول لنبات *Genista quadriflora* 54

1 - 1 - اختبار تحمل الجلوكوز Glucose tolerance test 54

1 - 2 - تأثير مستخلص البيوتانول على بعض المؤشرات الكيموحيوية 55

1 - 2 - 1 - تركيز السكر 55

1 - 2 - 2 - تركيز الكوليسترول والجليسيريدات الثلاثية 56

1 - 2 - 3 - تركيز البولة 57

1 - 2 - 4 - نشاط ALT وAST 57

1 - 2 - 5 - تركيز MDA على مستوى الكبد والكلية 58

1 - 2 - 6 - تركيز MDA على مستوى البنكرياس 59

1 - 2 - 7 - تركيز GSH على مستوى الكبد والكلية 60

1 - 2 - 8 - تركيز GSH على مستوى البنكرياس 61

1 - 2 - 9 - نشاط GP_X على مستوى الكبد والكلية 62

1 - 2 - 10 - نشاط GP_X على مستوى البنكرياس 63

1 - 2 - 11 - نشاط Catalase على مستوى الكبد والكلية 64

1 - 2 - 12 - تطور وزن الحيوانات خلال التجربة 64

1 - 3 - الدراسة النسيجية 65

1 - 3 - 1 - على مستوى الكبد 65

1 - 3 - 2 - على مستوى الكلية 66

2 - الحماية من الالتهاب المحرض بـ carrageenan من طرف مستخلص البيوتانول لنبات *Genista quadriflora* 73

المناقشة 75

الاستنتاج 85

الفصل الثاني: دراسة العلاقة بين سمية الإيثانول و الإجهاد التأكسدي

دراسة العلاقة بين سمية الإيثانول والإجهاد التأكسدي 87

1 - الخصائص الكيميائية للإيثانول 87

2- امتصاص و استقلاب الإيثانول 88
3- الأضرار الفيزيولوجية لأكسدة الإيثانول 90
4- التليف الكحولي للكبد 91
5- الكحول والجهد التأكسدي 91
5-1- تشكل الجذور الحرة خلال استقلاب الإيثانول 91
5-1-1- السلسلة التنفسية الميكروزومية 92
5-1-2- السلسلة التنفسية الميتوكوندرية 92
5-1-3- NADPH oxydase 92
5-2- النظام المضاد للأكسدة 93
5-2-1- فيتامين C و E 93
5-2-2- الجلوتاثيون GSH 94
6- أضرار الجهد التأكسدي 94
6-1- الأكسدة الفوقية للدهون 94
6-2- أكسدة البروتينات 94
6-3- تلف ADN 95
الوسائل و الطرق المستخدمة 96
1- المستحضرات 96
2- معاملة الحيوانات 96
3- تشريح الحيوانات وأخذ العينات و الأنسجة 97
4- طريقة الحصول على المتجانس 97
5- طريقة الحصول على السيتوسول 97
6- قياس مؤشرات الجهد التأكسدي 97
7- تقدير نشاط الإنزيمين ALT و AST 97
8- تقدير تركيز الكوليسترول و الدهون الثلاثية 98
9- الدراسة النسيجية 98
10- الدراسة الإحصائية 98
النتائج 99
1- تأثير المستخلص البيوتانولي لنبات *Genista quadriflora* على نشاط AST و ALT 99

2 تأثير المستخلص النباتي على نسبة وزن الكبد والكلى إلى وزن الجسم 100
3 تأثير مختلف المعاملات على تركيز MDA على مستوى الكبد والكلية 101
4 تأثير مختلف المعاملات على تركيز GSH على مستوى الكبد والكلية 102
5 تأثير مختلف المعاملات على نشاط إنزيم Catalase على مستوى الكبد والكلية 103
6 تأثير مختلف المعاملات على نشاط إنزيم GP_X على مستوى الكبد والكلية 104
7-الدراسة النسيجية 105
7-1- على مستوى الكبد 105
7-2- على مستوى الكلية 105
المناقشة 109
الاستنتاج 113

الفصل الثالث: الاختبارات خارج العضوية (*In Vitro* Tests)

1- المقدمة 114
2- الوسائل والطرق المستخدمة 120
2-1 تقدير الفينولات الكلية 120
2-2 تقدير الفلافونويدات الكلية 120
2-3- اختبار النشاط المضاد لجذر DPPH 120
2-4- اختبار الأكسدة الفوقية للدهون (lipid peroxidation) 121
2-5- النشاط الاقتناصي لجذر الهيدروكسيل 122
3- النتائج والمناقشة 123
3-1- المحتوى الفينولي والفلافونويدي الكلي 123
3-2- النشاط المضاد لجذر DPPH 125
3-3- النشاط المثبط للأكسدة الفوقية للدهون (lipid peroxidation) 128
3-4- النشاط المضاد لجذر الهيدروكسيل 130
4- الاستنتاج 131
5- الدراسة المقارنة بين مستخلصات أجزاء نبات *Genista quadriflora* 132
الاستنتاج العام 133
المراجع 135

انًَّخضب انعفيت 161

انًَّخضبٌ انفزَسيت 163

انًَّخضب الإَجهيزيت 165

الملحق 167

الأعمال المنجزة 168

المقدمـــــــة

حست انَ ُظحّكيلبنّخنمظحخ (OMS) فئيأكّضش ي 200 يه ً ٍ ٌ شخضكيب َ ٌإن ً ٍو ي اكّشّب د فـاان ضّنإ غ ا ىكّش ٍ ٌنسا د انز ٌذخم كّ ٍ يظـح "داعلنكش ٌ". أطح حرُ ا انَش ع يشكهخ طحّكّيخ ورحيثوبـه ي ٍشف انَ ُظحّكيلبنّخنمظحخ. حشرق نشّكذد الأشخاص انذ كّيب َ ٌ ي ٍرُ ا انَش عنفيكّبت سُخ 2000 ثـ 171يه ً ٍ ٌ فـ َح ٌن وصل سنة 2010 انٌ 265يه ً ٍن و ٌ زق غ أ ٌظم انٌ 440يه ً ٍ ٌ سُخ 2030 (Wild et al., 2004). رشٍمَ ْ األسرقو شألكيبيأخنإهفخنذاء انسكش ٌ ي أ ٌبيش علنكش ٌ يإن ُ ٍع 1 وان ُ ٍع 2، حشٍ ٌظش الأولكُذ الأطفال وانشجبب و نّتيكيبنجخ ثبلأسن ٍ ٌفـ َح ٌ ٍ ٌظشان ُ ٍ جنـلب ذكّجُبنـ غ ٍ وهيشجٍثكيإي مكّذ خّضيـنس ٍ ، انسَنة و غشّب...

ٌمكي الإفـيوب عأضي ٍ فـسَنكشانذو دورا لـحّشا فـَ حذوس انجَاوكسل ذّ، ٍز ٌكيشف كّـه ٌ افّقذ انزاصيٍّـبث ٍإنُظبـوانَكيـبدنلأكسذح)antioxidants(و محفسا األكسذح)prooxidants(، و يرجـ غرُا الخ زلالـيب انفُشاىٍ فـزَابطانـ جزيـانشيخأرثبت مختلفة اوكـخض فـ انُظبـو ر اكيذنَب او طالإ ُي كيب. يَب ٌؤد ٌ انٌ اكّشّب د كّ ٍؤسن ٍ ٍ ٍ الإشلسا دراخه ٍخ و اكّشلب كّ ٍؤسن ٍ ن ٍجضيئب لنكّح ٌحْ (Sies and Jones, 2007) (oxidative stress) فـ َاحذلس ٍشبنَيقّثـنك ظش الدور ا نز ٌمكج ّ انجَ ٌذ انزّوك سدّ ٌش ع السكري و ر- ٍزنكيـق ٌ ذار ّ. كـَب ٌك ٍ نزَا انجَ نثالكسلٍن كّيـَب ل يكيبدا األكسذح انجَكيـية و ٍيَبس اسخُ ٍشبـ ئيانجذ َ (Grassi et al., 2005).

ٍكيزنخلـجـ بصـا ح ٌب وألـخّـ ضّ كّـ ٍكيٍ غذ ٌ فـَجـرى الإنسب ٌ إر ٌمكيـت دوسلب بسبث فـَاسقال ة الأدوية حـ ٌشٍ كيَ م كّصإاز نخانسَخ (Mroueh et al., 2004). كـَسوكي األلـيشا عـ ٍنكح ٍنخخّم ي ٍ أٌى ألـحـب قـإتئسٌخ فـَ حذوسانفـٍب انٍكيـبنىى، حشألكذ دكّذحكّّـَب ل أانز ُاوانفَشئن مكّل ٌحرسج يشبك م طحية خطيرة ورنكث إس-خرذخ انكيـذ ٌ ذ ٍٍنكيإيم ا شّنكّخضيـ م انجَاوكسذ ٌ االنزبثبت و رمف انزَ ٌ ٍرك ٍ ذسٍب (Tirapelli et al., 2011) فـ بجلاب َل ٌٌ جض ٌء طـ غنٌقبث مٍثـوب ٌ فـانَبء و انذ ٍ ٌ، ُ ٌزشرقشجب فـَكمَ لسجخاجسم ؤضٍش كـه انظبئ األلـطش ح ٌ ٍخ ألـكيبـ خبـطـ ٍنلـجذ، انخَ ٍنكهية و انقمـت (Chaturvedi et al., 2011).

أظش انكيـذ ٌ ذ يإنلسب د الدورناز ٌ رمكي ّ الجذون لـحش فـَ الإضلب لنكجذخ خالل كّـَ ٌخ انزسكّ ٍبجلاب َل، إ ٌؤد ٌ الإٍبطـانفّشألشكبل انُش ٍخنلأكسجـ ٍ إنٌ حذو األكسذاخ فـ ٍقخ نمذ ٍ ٌ، ألكسذاخ جشورُبت و ضعفكّبو فـانُظبـوانَكيـبدنلأكسذحيَب ٌؤدٌ إنٌ حذو إر الف فـانجُب دراخه ٍية و

ان ٍظفٓخ (Tirapelli et al., 2011). انًٕجٕدح انزٙ رزاثظ انجذٔر انششح ٚٗ جذا فٙ رفشٛش انحًبٚخ ٔك ٍزا انكجذ ٌّ.

ٔفٙ انسُٕاد الأخيرة، حظ ٙرسخٛى ا ُذسٍ نهكشف ػٍ انشخٛخخ انجزؼشح ثبنُجبربد انطجٛخ ركًُ فؼبنٛخ ن ٔفٙ كلا ٛشح ثبنُجبربد انطجٛخ ٔ ذسٛشخ انكٛ انشٛجٛظ ػ ٙ انشٛم ي ٔكٛ ف ئخ ة رشكمخ ف دٔس اعدخ نٓب انٍح ثب ٕنظ ركًُ فٙ ئٛب ٕٛخ (Sutha et al., 2010). حشأ كٓذ د ٔ ٛظ نخبص ٔرشكٛت ٛزاح ثنًُٕاد انجشٛش ٔانجسٕح ٔرشغٛم انكٛ ٔرشحٍٛ، ٛ ٓ ٔأحذ انجشٛش ٔانكٛ.

ئٚ٘ ٔأٌ ْٓ ٍٓ ذ ئج ًزشكٛ ٍٛ ٛ ٔ ٔ ٓ ٔ ح ٛ خ ث Genista quadriflora ٓشٙ ٔ ٍ STZ ٔانزٙ ٚ ة داء السكري ٔ انخ انجب ٔٚ خ ٔ carrageenan ْب ٕشح.

Genista ةب Genista quadriflora .Wistar Albinos ٍ ي سلالة ٔ ثٓذف Genista ٔ نجبرخ Genista quadriflora خارج الجسم (In vitro) ثبسزؼًبل خزجبر (DPPH، جذٔر OH ٔ) ٔ كزنك انفؼبنٛخ انًؼذٔٚخ.

ادت انعالقت ي ا بباِء انسك زٌ و ان جاوتأكس دٌ

لإمام ّ ناي ولاقةٍ ب ثٍّ ش ع ايغناش ^ ُ اي غناوؤم غذ ^ لا رذ م اي ّ ٍّغ ي ب ل ف ب اُي زغ غو ي اض ٍ ْ. أل ح ذلس لا ُض ا ض ثّ ي اي غ ذه : ف و زُ ذخ و اي غناوؤم غذ ف . اح ذلس ر سّ ا د داء ل ي غناش، أ ُ ّل ش ف. ق ذال ح ق ٍ ِ ر سّ ا ي غناش ^ ز ّغ ي ا ه وب م اي َض ٍ ِ ف ع ناش اي ذ ً ُن ّ ُ ٍغ ؤ لا ه ي ّ ح ذ س اي َك ب ف ب د ه ي ّ اي َذ ّ اي ـ ّ ُؤ؟ (Rosen et al., 2001) .

1داء انسك ـــ زٌ

ُ ش ٍ ش ع ايغناش ^ ٍ ِ ا أل ش ا ع اي َض ْ خ ل ل ض ش ش ا س ب ّ ا ي ي وب ي ٌ، ُ ش ف ب ف ه وب م ٍ ض ٍ ِ ف.
ع ناش اي ذ ً ض ي خ اي ظ ب ّ ق خ ّ ≥ 1.26 g/l ُ ز ظ ه ٍ غ ض ف ب ق ا ص الأ ّ غ ي ّ ٍ ِ / أ ُ غ ض ف ب. ع م ه ب ُ أي ز و ش ع ي ا ه وب م اي َض ٍ ِ ف ع ناش اي ذ ً ُ و د ^ اي ّ ح ذ س ٍ ك ب ف ب د ه ي ّ اي َذ ّ اي ـ ّ ُ و ر َظ ي و ذ ذ ٍ ِ الأ ك ب ٍ ض وا ي و ً ي ا ي ّ خ، الأ ه ظ ب ا ق ي ق ت ٍ ز م ي ل الأ ُ ه ّ خ ا ي ذ ٍ خ ; (Meltzer et al., 1998 .Sharma et al., 2010 ; Boopathy Raja et al., 2010)

1 - 1 - دا ي ن س ك ز ً ي ع 1

ُ ش ف ب ا ل ف ه وب م اي َض ٍ ِ ف ع ناش اي ذ ً. ش ف ع ق ت ب ش ع ناش ^ ش ر ج ش ب ا ل أ ّ غ ي ّ ٍ ِ أ ع ناش ^ اي ش ب ه، ُ ز ظ ه ر خ ش ت ي خ ا ل ب β ث ّ ٍ ّ ه ا ن س مما يعطي ه ت ّ ث ُ ب ت ٍ ّ ث ا ل أ ن س و ل ا ن. ّ ض و ع ناش ^ ٍ ِ اه ّ م 1 ح ّ اي 10% ٍ ِ ن ل م ن ع، ز ّ ُ ش ٍ ِ ئ ِ ا ل ع اي َب ه خ اي ز ا ر ّ خ ف 90% ٍ ِ إ ي ح ب ا ل د اي َ ُ د خ ّ اي ّ اي ز خ ش ّ ُ ت ا ي ذ س ّ ُ غ أي َض ٍ ي خ ا ل ب β ٍ ِ ث ف خ ا ل ب ط خ غ غ ٌ ر ا ب. ّ ن ي ي َ ش ع ا ُ ّ ز ا ع ذ ه ُ ش خ ض ي و ن ع ّ ا د د ُ ا ُ ر ل ش ه ي ي ه ا ش ا ع ل َ ش ع ، ح ّ ش ر ل ش ٍ ز الأ خ ي ر ة ه ُ ز خ ش ّ ت 70% ٍ ِ ا خ ا ل ب β (Alberti and Zimmet, 1998 ; Liu et al., 2013).

م َب ُ ع ذ ه ُ ذ 85 اي ّ 90 % ا أل ش خ ب ص اي َظ ب ّ ث ب ّ ث ش ن ع ^ ٍ ح ذ ا د د ٍ ب ه ّ خ ش ّ ث خ، ح ّ ش ّ ُ ع ا ذ ش ن أ ع غ ب ً ٍ ك ب د ح ر ا ح ّ س ٍ ّ غ ّ خ ر ذ خ و ف ا ي ز ب ه ا ل د اي ّ ب ه ّ خ:

- ا ع غ ب ً ٍ ك ب د ح ي خ ا ل ب β : ICA (Islet Cell Antibody) و IA-2 (Islet antigene-2)
- ا ع غ ب ً ٍ ك ب د ح أ ل ّ غ ي ّ ٍ ِ : IAA (Insulin Auto-Antibody)
- ا ع غ ب ً ٍ ك ب د ح ي- GAD65 : glutamic acid decarboxylase

ح ّ ش ق ُ ا ض ّ ً GAD65 ث ن ح ّ ُ و ح َ غ ي ا غ ي ز ّ ب ٍ ل اي ّ (GABA) γ-aminobutirique اي ز ^ ُ ذ خ و ف. اي ز ب ه ا ل د اي َب ه ّ خ ع ش ن ^ ّ ً م 1 ، إ ٍ ع ذ ا ُ ٍ ب ا ل ب ص و ٍ ب ث ق ٍ ِ ش ش ر ّ ٍ ِ (GAD65) ث ش ر ّ ب د

P2-C فٌ ّش ط B4 coxsacki (Kaufman et al., 1992). IA-2 جبس ح هثش رٌبٌ ثشٌٍ غش ب ء رز كٍن فغش ب ءاى جذ اشفص ح ر ق تٌ ٌٍ ّش ىTyrosine kinase اىذاخي. مَب ٌُ ش الأ غ ى م ٌ ب ٌٍٍ ذ كذ ، حٍش ا الأجسا اىكبدح ى ز خ ن ع خ خ ب ط خ كذ ىغلاسل B ألنسولين او ثثبروانسولين (Khardori and Pauza, 2003). وٌوت الأجسا اىكبدح ى خ ب ط خ ث ح ذد اى كٍ ذ ى خ الٌب β دسا ج ٍِ ش ف. زاى م اىغ ٍ ش ح ٍِ ش غذ ث غذ ث ر ش ف ى خ الأ ٍ ش خ ب ص اى ظ ب ث ث ى غ ش ن م 1. كما ان وجه قوى ش نسبة المعجهزية ضثلأشخاص المصابين ج * ذ نم 1 أو ب ق ز ذ ثلإصابة هي ه ج ب ث ث ل د و ر ي ه و ذ ٦ ل ج المجه ب ش ف و ا ث ي ه ث لمر ع.

ى ح ق الأ ٍ ش خ ب ص اى ظ ب ث ث ى غ ش ن م 1 ا ف ى ب م ف. هذ ِ اى ح ذ ا د اى ش ى غ غ ب ص اى ثٌ ه ى ى ح ض ث اى ع و ج ش ح ى ى اى ذ ى II HLA ع ضٍ ث اىسٌ ج اى ٍ ف خ و خ ي ICAM-1 و integrins α4β7)، الكب خ اى ى غ ز ٍ ب ث ى ال ح ن ٍ ت ث خ (IL-4 et IL-1α) و ه و ه ر ث ن ال ى ج ل ع ى ع ى ى ز Interferon-γ (Vaarala, 2004).

و ٌ وت ى و إو اى ح خ د سا ج ٍِ ف. اح ذ س ا ى غ ٍ ش م : و ص إ اى ذ اى غ ب خ) ش ق ث ب د ألص د(اف ّ ش ع ب ض و rubella mumps. ح ص ا ج ى ٍ س ا ع ب ثٌ ب ىٍ خ أ ى و ذ ف ل ه ش ع خ ذ اى غ. ر و د اى ح ذ ش ع ٍ ش م 1 ، حٍث انه 20% ألف ب ه اى ذ ا ظ ب ث خ rubella ش ف ت ث و ذ ع ٍ ش م 1 (van der Werf et al., 2007). ن ى و ا و ا خ ش ض و الأ غ خ ا ر ح ن س ر ن س ا ى غ ٍ ش م 1، ح ش اى ى ث اى ج ٍ ش ج ش ر حي ى ج ق ش ه ذ ح ذ ض ر ى لا ح ن ا خ ٍ ت ا ى غ ٍ ش (Akerblom et al., 2002).

ر ي و ت ا ى غ ز ٍ ب د اى غ ز ى ح ش ح د سا ج ٍِ ف. اح ذ س ر ب ه ا ل د اى ث ٍ ه خ ٍ ز ا خ ، حٍ ش ع ب ذ اى غ ز ٍ ب ث ٍ ش ٍ ن و ج ٍ ش ف. ك ب س ى ش ا ى ه ق ب ث ف خ ى د س ا ى غ ق ا ى ح ش ح ف ر ح ا خ ال ب ج ٍ ش ث ع خ ب أ ه غ ب ل ا ح ش ز ى غ ب س اى غ ش ش خ و ال ط ى غ ٍ ش ث ا ع خ ٍ ب د ا األ م ح ى ف. ٍ ب د س ق ب ى كذ ز ى غ ش س ر و ا ى غ ز ٍ ب د ه ي ر ك ٍ خ ى ش د اى ب ه اى كٍ و ، ر ش ى ا خ ال ب ث ى ب ث ث خ ، ى ش ى ب س ٍ ف. اح ذ س ا ث ب ة ض ع ش ى غ ش ب ط ث ب ض ب د ع ب خ ح ش ر و و ه ي ر ا ب ط ى غ ز ى ح ش ح ر ش ا ض ف ش ث خ ا ح ب د ا م غ ألص د NO ٍ ش ف ا خ ال ب ث ى ب ث ث خ ا خ الٌ ب β ف غ ب. ح ش ذ ع ج ز ه ث أ ل م ر ه ض ٪ ن ظ ا ث ر السمية ٍ ي و ث ق ر و ف ج ز ال ض ٪ ذ * أ ل ا ث ا ل و س ث، تخريب خ ى ٍ ب ث ن الي ا و موتها ه ض ٪ ث ذ ى (Timsit et al., 1996).

1 - 2 - داء السكري من النوع 2

يُعرّف داء السكري من النوع 2 بأنه اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع السكر في الدم وهو يمثل 90% من حالات داء السكري. يتميز هذا النوع من داء السكري بمقاومة الأنسجة المحيطية للأنسولين وبخلل في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس. تتأثر الأنسجة المحيطية بالأنسولين بشكل أساسي وهي العضلات والكبد والأنسجة الدهنية. يؤدي هذا الخلل إلى ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل وفي الحالة الصائمة. يتميز داء السكري من النوع 2 بتأخر ظهور الأعراض السريرية لسنوات عديدة، حيث يكون المريض خلالها في حالة ما قبل السكري. تظهر الأعراض السريرية عندما يتجاوز السكر في الدم العتبة الكلوية لإعادة الامتصاص (Stumvoll et al., 2008).

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى تأثيرات سامة على خلايا بيتا في البنكرياس وهذا ما يسمى بالسمية الغلوكوزية. تتأثر خلايا بيتا بالإجهاد التأكسدي الناتج عن ارتفاع السكر في الدم. يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى تثبيط إفراز الأنسولين وإلى موت خلايا بيتا بالموت المبرمج (apoptosis).

يتميز داء السكري من النوع 2 بوجود التهاب مزمن منخفض الدرجة في الأنسجة المحيطية وفي جزر لانغرهانس. يتميز الالتهاب في جزر لانغرهانس بزيادة إنتاج أكسيد النيتريك NO وبزيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين بيتا 1 (Interleukine -1 β) IL-1β وبتنشيط عامل النسخ NF_KB.

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى حدوث مضاعفات حادة وأخرى مزمنة. تحدث المضاعفات الحادة عند ارتفاع السكر في الدم بشكل كبير (hyperglycemia) وتظهر على شكل حماض كيتوني سكري في داء السكري من النمط 1 وعلى شكل غيبوبة فرط الأسمولية في داء السكري من النمط 2. تحدث المضاعفات المزمنة بعد سنوات عديدة من ارتفاع السكر في الدم وتشمل الاعتلال الوعائي الدقيق (microangiopathy) والاعتلال الوعائي الكبير (macroangiopathy) (Shimabukuro et al.,1998).

2 داء انسكري و انجهد انتأكسدي

2 - 1 - انجهد انتأكسدي

ٌُشف اىغزاء ٗاىؤغزٗ ٓا ٍفقت اىذٗساُ ثُِ ٍض اىل اىؤمسذح ٗ ٍضبداد الأكسذح (antioxidants) ٗ ٍؤمسذاد (prooxidants)، ٍَب ٌؤدي اىى ٍزالح اىغزٗس اىحشح ٗ اىزي ٌؤدي ثذٗسٓ إىى رخشٌت اىجضٌئبد اىحٍٍ٘خ ٍثو اىذّٕ٘ ٗ اىجشٗرٍْبد ٗ الإشبسح اىخيٌ٘خ (Sies and Jones, 2007).

2 - 1 - 1 - اىجزٗس اىحشح

اىجزٗس اىحشح ٕي ٍشمجبد مٍَْٗبئٍخ راد ٍذح حٍبح ٍحذٗدح جذا، ٗرفبعيٍخ مجٍشح ٍع اىجضٌئبد اىحٍٍ٘خ ... :

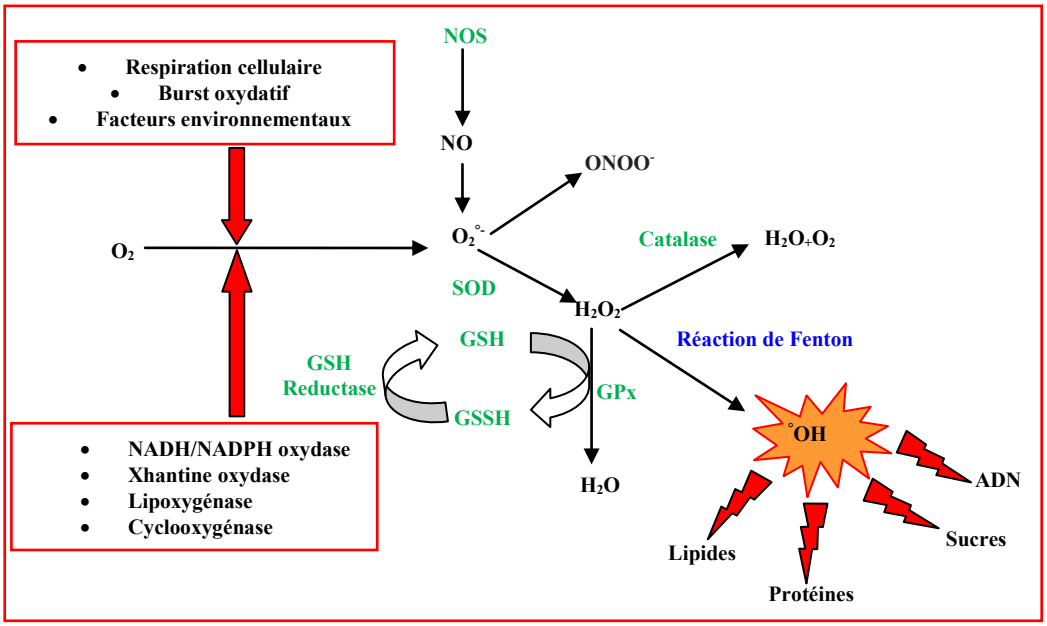
➢ **أشكال النشطة للأكسيجين ROS) Reactive Oxygen Species)**: ... الجذر الأكسيجيني superoxide ($O_2^{°-}$) ... hydroxyl radical ($^{°}OH$) ، Hydrogen peroxide) H_2O_2 ، peroxyl radical) ROO° ، hydroperoxide(ROOH ، singlet oxygen ($^1O_2$ ، Ozone (O_3).

➢ **أشكال النشطة للآزوت RNS)Reactive Nitrogen Species)**: ... nitricoxide($NO^{°}$ ، peroxynitrite($ONOO^-$ ، peroxynitrous acid (ONOOH ، Nitrogendioxide (NO_2) (جدول 1).

ِ ... الأشعة UV ، γ او x ... داخل الخلية ... الإنزيمات ... NADPH-oxidase ، xanthine oxidase (XO)، NO-synthase (NOS)، cyclooxygenase ، lipoxygenase ... (cytochrome P450) (جدول 1) (Cai and Harrison, 2000) .

الجدول 1: بعض الأشكال المختلفة للأنواع الأكسجينية و خصائصها
(Devasagayam et al., 2004)

الرمز	عمر النصف (sec)	الخصائص
ROS) reactive oxygen species)		
superoxide	10^{-6}	$O_2^{\circ-}$
hydroxyl	10^{-9}	$^{\circ}OH$
Hydrogen peroxide	غير معروف	H_2O_2
peroxyl	غير معروف	ROO°
hydroperoxide	غير معروف	ROOH
singlet oxygen	10^{-6}	$^1O_2$
Ozone	غير معروف	O_3
RNS)Reactive nitrogen species)		
nitric oxide	غير معروف	$^{\circ}NO$
peroxynitrite	10^{-3}	$ONOO^-$
peroxynitrous acid	غير معروف	ONOOH
Nitrogendioxide	غير معروف	NO_2



الشكل 1 : مخطط يمثل المصادر الداخلية و الخارجية للأنواع الأكسجينية و تفاعلاتها
(Favier, 2003) الخلية و الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي

ن ا ش و $O_2^{\cdot-}$ ، ف ظ س خ ي خ، ح ش ش و ، إ ت ف ج ه ض ج ؤ ل أ ك س ج ا ن ت ق ث ي ض خ إ ض ن ع ج ص ج ض خ ز ج ز. و ق و ط ي ه ث ض ج ه ب ض و ج ه إ ن ز و NADPH oxidase ا و xanthine oxidase، NO-synthase ، cyclo-oxygenase ، lipoxygenase و ك ي ك ا ن ز ي م ل س ث ش ذ ز ا ي خ ي خ ا ج ل ا ز م خ (cytochrome P450) ظ ز ه ي ل م ل ا ل ع م ا ز ا ل ب ل ع م ة و ض ش ت ق ث ن ٪ *. ض ج ه ع ض ش ب س ه ٪ ز ب ث ض ج ه ب ض و ج ه SOD ن H^+ و ا ج H_2O_2 (Hydrogen peroxide).

H_2O_2 ن ب غ ش ا و ل ه ر ه ج ز ه ، ا ل ر ك م ا ي م ك ن ه ض ش ه ث ل أ غ ش ا ر ث ن ٪ ض ق ب ث و ج ه Fe^{2+} ث ب ي ي ل ($^{\cdot}OH$) hydroxyl و ^{-}OH ف ب ه و Fenton(. م ب ن ه H_2O_2 ا ز ح ه ا ي ب ء ف ع ا ض catalase و glutathion peroxidase.

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow {}^{\cdot}OH + {}^{-}OH + Fe^{3+} \quad \text{..... Fenton ه ج ص}$$

و ض ث ي ً hydroxyl ض ش ر ب ه ال ، superoxide ف ظ ق ع ا ج ك ج ذ ر ر ى ي د ع م ى ً ر ه ا و ً و ج ا ن أ و د ن ق ل إ ض ً و ن ه ث ه * ف ش ش ً ث ن ز ا ن ز ا م ن ن ش ا ط xanthine oxidase أ و إ ن ز ي م ل س ن ظ ا ً ن ق ل إ ل ض ً و ن ل س ً ب ا ل م ي ك ر و ز و ً.

أ ً و ل أ ِ و س nitric oxide ه و ذ ج ً ر ع ن ً ج ِ و و خ د و ث ق ٪ ن ا ج أ ج ّ ج، ط ك ن ٪ ث ي ه د ع ً ر ي م ك ن أ ن ن ّ ج ِ ج، ض ج ه ِ ن أ ذ ا و ن superoxide ٪ ث peroxynitrite $ONOO^-$ ث د ن ق ط ض ك ً ب ث ن ل ا ج ث ا ل ة ا ز ا ل م ذ ع ز أ ل و ه ا ز و ث ؤ ظ ذ ٪ ن ل س و ث ج ؤ ج س ث ذ ّ ر و ش ض ْ م ن ا ل ح م ث أ ل ِ ع ب arginine ً ب وجه NO-synthase (Favier, 2003).

2 - 1 - 2 أ ل ك ش ا س ل ن ا ت ح ك ِ ن د ز و س ح ش ج

د ِ ك ث ت ق ً ب ِ ي ج ت ذ ا ٪ ا ج ث ن ٪ ي ة و ا ث ض ك ث ن ل ج ذ و ر ث ق ّ ر ث ه و ث ذ ق ٪ ا ز ه ا م ة. ه و ً ث ش ً ك و ف ة ت ع م ً ِ ً ع ج ذ ا ز و ى ْ ِ د ٪ ث ن ز ث ؤ ّ ر و ظ ِ ز thiol ً ب ق ا ج ض ش ا ن ً ب ث ض ع ج ت و ئ ْ د و غ ا ل ن ث ر ث ا ل أ ن ي ة و ه ٪ ث ِ ث ط ل ّ ع ج ك ف ظ د ئ ِ ا ن ه ا م ن ع ش ى ض ع ج ت ه ر غ ذ ى ث ّ م ، . ك م ا ت ل ع خ د و ث ً ب ن م ٪، ت م ا ي ز و ه ج ر ق ن ل ا ج)Forman et al., 2002(.

ك م ا ل ج ذ و ر ث ق ّ ر ا ل ق و ر ه ص ع ل ك ا ه ّ ر ا ل م ن س ا ل م ب ر ي ك ن ل ا ج ص و م ل ع ل ى ع ش ى ه ٪ ث ِ ث ْ ع ل (MAP kinase , P38 ,NF_KB) ث ل م س ؤ و ل ة ع ل ى ع ش ا ى ا ل م و ج س ا ل ض ا م و ه م ز ب ث ط ل ّ ى ذ ز ا ل ج ه ز ه ص و خ د و ث ذ ّ ث ف ي ت ع د ي ل ه ص ع ل ث ى ج ث ل م ش ف ر ة ل ل أ ن ز ي م ل س ا ل م ض ا ر ل أ ك س و ر (Barouki and Morel, 2001).

يؤدي تحرر هذا الدوبامين إلى تحفيز مستقبلات خاصة موجودة على سطح الخلايا العضلية الملساء الوعائية و التي تدعى guanylate cyclase حيث تقوم هذه الأخيرة بتحويل GTP إلى GMPc الذي هو المسؤول عن الاسترخاء الذي يطرأ على العضلات الملساء الوعائية، فسفرطة الشرايين التاجية تؤدي إلى انخفاض تدفق الدم إلى القلب مما يسبب الذبحة الصدرية (Archer et al., 1994).

إن الكولاجين هو أحد البروتينات الأساسية في الأنسجة الضامة فهي في حاجة إلى فيتامين C من أجل تصنيعها و هو ضروري لتحويل البرولين إلى هيدروكسي برولين و اللايسين إلى هيدروكسي لايسين و هذا التحويل ضروري من أجل تشكيل الألياف الكولاجينية المستقرة و الوظيفية (Martinon, 2010).

➢ تأثيرات الجذور الحرة على الدهون

تتأثر الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة الموجودة في الدهون الفوسفورية بالجذور الحرة، و يدعى هذا التفاعل الذي ينشأ على الروابط المزدوجة بالتفاعل الذي يسمى أكسدة الدهون (lipid peroxidation).

فأكسدة الدهون تتم على ثلاث مراحل: البدء، الانتشار و الإنهاء. في مرحلة البدء يقوم الجذر الهيدروكسيلي (OH°) المتشكل بسحب ذرة الهيدروجين من الحمض الدهني المتعدد غير المشبع مما يؤدي إلى تشكل جذر دهني (R°) و الذي يتفاعل مع الأكسجين لتشكل جذر بيروكسيلي (ROO°) peroxyl الذي يتفاعل مع حمض دهني آخر لتشكل هيدروبيروكسيد (ROOH) hydroperoxide و جذر دهني جديد. و في مرحلة الانتشار يتفاعل الهيدروبيروكسيد مع أيونات الحديد الثنائية (Fe^{2+}) لتشكل جذر الألكوكسيل (RO°) alkoxyle و جذر بيروكسيلي جديد و الذي يتفاعل بدوره مع حمض دهني آخر و هكذا تستمر سلسلة التفاعلات. و في مرحلة الإنهاء يتفاعل الجذر الهيدروكسيلي مع جذر دهني آخر لتشكل جزيئة من الأكسجين و هيدروبيروكسيد الدهون (ROOH) و الذي يتحلل بفعل إنزيمات phosphatase و Lipoxygenases. مما يسمح بتشكل جذور هيدروكسيلية جديدة. هذه الأخيرة تكون غير مستقرة و نظرا لعدم استقرارها فهي يمكن أن تتفاعل مع جزيئات أخرى من الدهون الأولية لتشكل جذور دهنية جديدة و هكذا تستمر سلسلة التفاعلات. و من بين نواتج أكسدة الدهون نجد malondialdehyde (MDA) و 4-hydroxynonenal، حيث يعتبران كمؤشرات لأكسدة الدهون. و هذه الأخيرة تكون سامة للخلايا حيث تقوم بتثبيط بعض وظائف الخلية (Requena et al., 1996).

الدهون المؤكسدة تعتبر من مهاجمات الخلايا البطانية و التي تقوم بتحريض تأكسد الدهون البروتينية و خاصة الدهون الفوسفورية و الكولسترول الحر و الذي يؤدي إلى تشكل LDL المؤكسد الذي يعتبر من أهم العوامل المسببة لتصلب الشرايين و الذي يتميز بتراكم الخلايا الرغوية و الخلايا العضلية الملساء و الخلايا الليمفاوية T في الطبقة الداخلية للشريان و هذا ما يؤدي إلى تشكل اللويحات الدهنية (Favier, 2003).

➢ تأثير الجهد التأكسدي على البروتينات

يتعرض البروتين لعدة تغيرات تحت تأثير الجهد التأكسدي و ذلك بسبب تفاعل الجذور الحرة مع السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية و كذلك مع الرابطة الببتيدية. و تتعلق هذه التغيرات بالوظيفة و البنية الفراغية للبروتين. و من بين الأحماض الأمينية الأكثر حساسية للجهد التأكسدي نجد السيستين و الهيستيدين و الميثيونين و الليزين و البرولين و الأرجنين و التريبتوفان. و تعتبر مجموعة الثيول (SH) sulfhydryle الموجودة في السيستين من بين الأهداف الأساسية للجهد التأكسدي. و يؤدي تأكسد هذه المجموعة إلى تشكل جسور ثنائي الكبريت و تغير في البنية الفراغية للبروتين و بالتالي فقدان نشاطه الوظيفي. و تتعرض البروتينات الغشائية لتأثير الجهد التأكسدي الذي يؤدي إلى تغير في نفاذية الغشاء للماء و الشوارد و تغير في المجال الكهربائي للغشاء و إطلاق الكالسيوم المخزن في الشبكة الهيولية الداخلية و الميتوكوندريا و يؤدي تأكسد البروتينات إلى تشكل مجاميع كربونيل و تشكل جسور ثنائي الكبريت و تشكل مجاميع بيروكسيد و هيدروبيروكسيد (Favier, 2003).

➢ تأثير الجهد التأكسدي على الـ DNA

يتعرض الحمض النووي DNA لهجمات الجذور الحرة. و يمكن أن نميز خمسة أنواع من الأضرار التي تصيب الـ DNA بفعل الجذور الحرة: تشكل مواقع عديمة القواعد (abasic sites)، و تشكل روابط متقاطعة بين الـ DNA و البروتينات، و تشكل روابط متقاطعة بين سلاسل الـ DNA، و تشكل روابط متقاطعة بين القواعد المكونة لـ DNA (adducts intra-stranded)، و تكسر سلاسل الـ DNA. و تتعلق التغيرات التي تحدثها الجذور الحرة على القواعد المكونة للـ DNA بتشكل مجاميع الهيدروكسيل و تشكل الروابط المضاعفة و تكسر الحلقات. و من بين القواعد الأكثر تعرضا للهجمات الجذرية نجد:

8-oxoguanine ، 8-nitroguanine ، 8-oxoadenine ، مماوؤه* ث, ب سلاسل DNA المتجددة. و تعتبر الغوانين الأكثر حساسية للجهد التأكسدي. كما يمكن للجذور الحرة أن تهاجم السكريات منقصة من طول سلاسل الـ DNA. و تتشكل القواعد المعدلة نتيجة لهجمات الجذور الحرة مماوؤه* ث, ب سلاسل الحمض النووي.

يمكن للألويهيدات المتشكلة مثل الـ MDA أن تتفاعل مع الغوانين لتشكل روابط متقاطعة من نوع guanine - MDA. كما يمكن للهيدروكسيلات و انزيمات تكسير الـ DNA أن تحدث قطوعات في سلاسل الـ DNA (Favier, 2003; Cadet,2002).

➢ تأثير الجهد التأكسدي على الكاربوهيدرات

تتفاعل المعادن الانتقالية مع بيروكسيد الهيدروجين و الكيتوالدهيدات و الهيدروكسيل, hydroxyl , Hydrogen peroxide ,ketoaldehydes لتشكل مجاميع كربونيل تتدخل في عملية السكرة (glycation) و تسكر البروتينات و تشكل نواتج السكرة المتقدمة AGE (Advanced Glycation End product) (Favier, 2003).

2 - 1 - 3 - أَلَظ ً ح انً كيج انً كسذج

2 - 1 - 3 - 1 - أَلَظ ً ح انً كيج انً كسذج الأون ُ ح

➢ **أَلَظ ً ح الأون ُ ح الأض َ ح :** ٍ كيج ث لأ إسدة ه ٪ ً ً ٍ خ ٦ ً القـ وًر ه ث تقلل اسغ ا ث لأو ًر، إ ج تمء نض قا ث إل ض ًو نلس إ ث لأو ٍ ى ن ث ً ف ن ث ً ث ً ج ث ً ك ٪ ز، و إ ج ص ٪ ً ف نشاط ث ي و ً ث ق رة او ص ٪ ً ه ش ج ه ال سر ش ً ٍ ز ث ي و ً ث ق ً ر ث ً ك ٪ ز. كما يمكنها ان ص ظ ب ث ك ً ث ي ط ق و ع ا ث لجذور ث ق ًر.

تقسم الأنزيمات المضادة للأكسدة الى قسمان رئيسيان : superoxide و reductases. في الخط الأول نجد superoxide dismutase (SOD) و catalase (CAT)، في حين تتطلب الخطوة الثانية Glutathione peroxidase (GPx). هو انزيم يحتوي على السيلينيوم في موقعه النشط. الأعمدة الزرقاء تمثل الأنزيمات المضادة للأكسدة (Valko et al., 2006) .

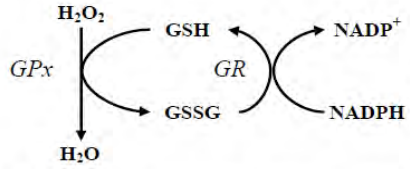
✓ **SOD** : هو أول انزيم يتدخل في الخط الأول للدفاع ضد الجذور الحرة. SOD : ثلاثة أشكال من SOD تحتوي على Cu و Zn , SOD الثاني يحتوي على Mn و SOD الثالث يوجد في الميتوكوندريا. SOD من اكثر الأنزيمات التي تحمي الخلية من الجذور الحرة $O_2^{\cdot-}$ الأول و H_2O_2 الذي يتحول بدوره إلى جذور أو إلى جزيئات أكثر خطورة.

$$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$$

✓ **CAT** : هو انزيم يتم تركيبه في الجسيمات الحمضية و الموجود في (peroxysomes)، وهو يلعب دور مهم في حماية الخلايا من H_2O_2.

$$2H_2O_2 \xrightarrow{CAT} 2H_2O + O_2$$

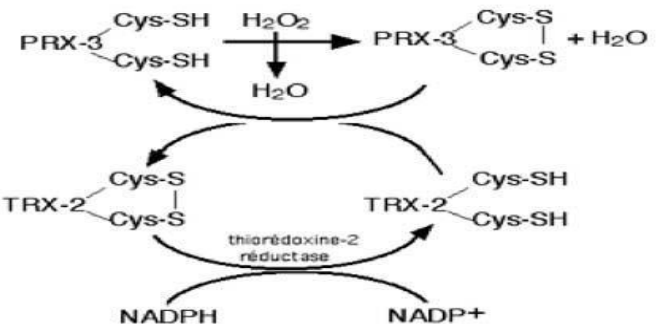
✓ **GPx** : هذا الأخير عن إنزيم يحتوي على السيلينيوم و الموجود في انسجة الثدييات و يعمل بتآزر مع H_2O_2 وتدميره وكذلك الجذور الحرة ، فالغلوتاثيون يعمل GSH.



تدخل H_2O_2 في الخلية من خلال تفاعلات الأنزيمين GPx و GR

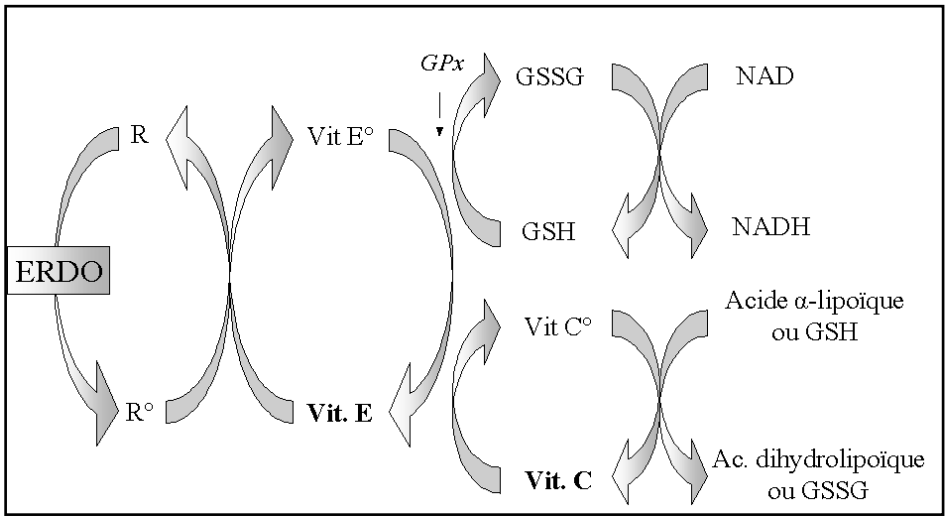
كمطرئضْنئو ٍّ ُـث آونقلأخيرة على انزيملس ثمٌ, ِكچِر ٰلأكسور ِغ ّتتّعج ٰئز :

thioredoxin reductase / thioredoxin (TrxR) ٰ peroxyredoxins (Prx). ف ٰ طضنٰ ذ ٌّ thioredoxin reductase انزضوٌج ف ب ُ ص ٤ل ٗ لجْ ثألوٌّر و الإرجاع ث ن٪* د٪ ثـّز نق ثإلٌضٌونلسٌثصٌلٍية من NADPH ٰ ئىٌ TrxR ٌوم ٰ ٌ ظهِ ٌ ث Trx نق ثألم ٌ ٰوضن َ ثضّْٰوع ٰ ج ٤ ص غ ٍٰ ٌ Prx. لى- Prx ٰ thioredoxin reductase تما ُ نشاطها المضاد ٰلأكسور ف ٰ ث تعمّ ٰ ٰ نضبْث ص من H$_2$O$_2$ ، peroxynitrite ٰ hydroperoxyde و ٰ ىْ ٍ ه, ضٌ ٪, بضّٰ وزول، الفنٰ ٪٪ذ و ً * ٌ ث ٌ دٌّوكسيزومات و نثّر ث ٰن ٰز (Wood et al., 2003) ّٰ لن و 2(.



شكل 2 : تخشٰ َة H$_2$O$_2$ تىاس ح peroxyredoxine-3 (Prx-3) و ت د ذٰ ذ هزا الأخٰ ر تىاس ـ ح َظاو
thioredoxine-2 (Trx-2) – thioredoxine-2 reductase حسة Wood et al., 2003

➢ **ألَظ َح ألونُح غٰ ش الأضَ ٰ ُح:** طلٰ ض ٰ ضّ ثلأنزيملس المضا ر ثألٰدٌة و حوهاٌ ج ه ٌ ر ٌ ه, جٰ عٰ وز ث ن ٰ ق ٰ ج ك ـ وث ٰ ئي و َث ق ٰ ر، ٰ طض ٰ وم ٰ. ٰ ققٰ ج ص أمٌ ,ٌ ج ه ٌ ر ه, ص ووو ٰ ث لجذور ث قٌ ّر ٰ بث ٰ ئ ٰ ث ٰ ج ٰ ٰ ٤ ش ج ئ ثلأنزيمي ً ٰ ا ٌ ٰ ج ُ ب ُ إن جي ٰ superoxide و Hydrogen peroxide ٰ ٰ ث ٌ ٰ ُ ـث ٰ ن ز مما ٰ ؤه * ٰ ث ٰ, ظه ٪ ً ئي ٰ hydroxyl ٰ ثي * ى ؤه * ٰ ث ٰ, فـوو ثألوٌّر ٰ ث ٰ ٪ ز للده ٪ن. كما انـثوٰ كـ ٪ ز ٰ ٰ لحرض ٰ قٰ وي على انزيملس ِكچِر ئ ٰ ي ٰ alkoxyle و peroxyle لكن يمكن لعملية الأكسور ثـٰ ؤقية ٰ اٰ ضن ٪ َ د ٪ ثـّز ٰ ققٰ ج ص ٰ انصة لجذور ٰ فٰ ىو ٰ ث أل ٍ ٌ د ـ ققٰ ج ص سه ز ث ألٰ فٰ ص ٰ ٪ ث ٰ ىٰ و ُ ب ٰ ضٌّٰ دال ٰ (glutathion ، vitamin C) أو ُ ب ٰ ثٰ شٰ ج هث ٰ ن ٪ * (vitamin E و β-carotene) ٰ جٰ ىث ٰ ص ش ٌ ٰ ز ث ٰ ئي و َث ق ٰ ر ٰ دٌّ ج ص ث ٰ ٌ غ ثـّتٰ قٌ ث ٰ ضٰ رٰ قٰ ٪ * أ ٰ فٰ ٤ ج ه, ِكچِ ٰ س ٰلأكسور ِ غٰ ض ٰ ج ٰ ج ت و دو غ ث ٰ ؤ ٤ ج ط ٌ ئ ٰ ج هٌ رص تمركز بعضها ُـ ثـ ٰ ئ َء المائي من ث ٰ ئ ٰ م و ثـذو ثألٰ مٌ ـث ٰ ئ َء الده ب. من دين مضهلث ثألوٌّرثذٰ ؤوز نجو vitamin E و coenzyme Q10 وكي ٰ ٍ ور الفن ض ٰ ج ٍ ين A. من دين مضهلث ثألوٌّرثقابلة ٰ ئي ٰ ؤجن ُ ب الماء نجو vitamin C. أ ٰ خ ٰ ه٥ المضهلث ٰ ص ٰ وتم و ٰ جٰ ص جهال ثألٰدٌة و الإرجاع و ٰ طرٰ ٰ ق جون ٤ ٰ ج د ٰ نها كما هو م ٪ كَ ـ ُـث ٰ ش ٌ ٰ ٌ 3 (Valko et al., 2006).

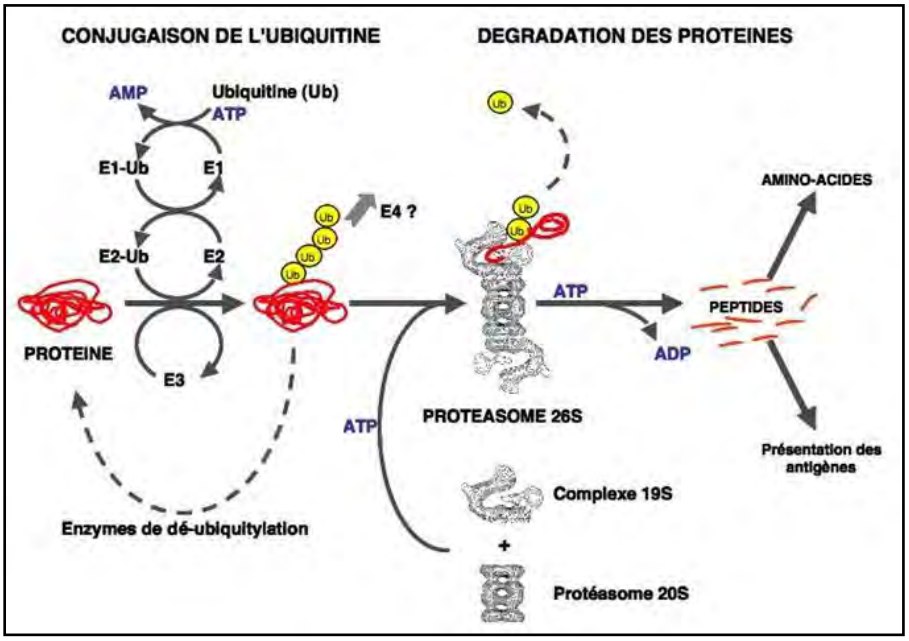


شكل 3: مكونات الجهاز الدفاعي ضد الأكسدة الخلوية (Valko et al., 2006).

2 - 1 - 3 - 2 - أنظمة الحماية ضد الأكسدة

تتميز الأنظمة الحية بوجود أنظمة دفاعية ضد الأكسدة تتمكن من تحييد أو تقليل تأثير الجذور الحرة، وتنقسم هذه الأنظمة إلى أنظمة وقائية وأنظمة إصلاحية وأنظمة تحمل.

تتضمن الأنظمة الوقائية proteolytic system والتي تعمل على تثبيط تشكل الجذور الحرة، أما الأنظمة الإصلاحية فتتضمن الأنظمة autophagic والتي تعمل على إصلاح الأضرار الناتجة عن الجذور الحرة، وأخيرا الأنظمة التحملية heat shock protein (HSP) والتي تعمل على تحمل الأضرار الناتجة عن الجذور الحرة (Coux et al., 1996).



شكل 4: مكونات نظام تحلل البروتينات بواسطة البروتيازوم (Coux et al., 1996).

فيما يخص الدهون فإن الخلايا تحتوي على نظام خاص للدهون (lipolytic system) وظيفته تحرير الأحماض الدهنية من الفوسفوليبيدات بواسطة إنزيم phospholipase A2 الذي يملك حساسية كبيرة اتجاه الدهون المؤكسدة مقارنة مع الدهون غير المؤكسدة.

أما الحمض النووي DNA فيتضرر بدوره من الجذور الحرة المؤكسدة من خلال الأنزيم الخاص:

oxoguanine-DNA-glycosylase (OGG1) (Bohr et al., 2002).

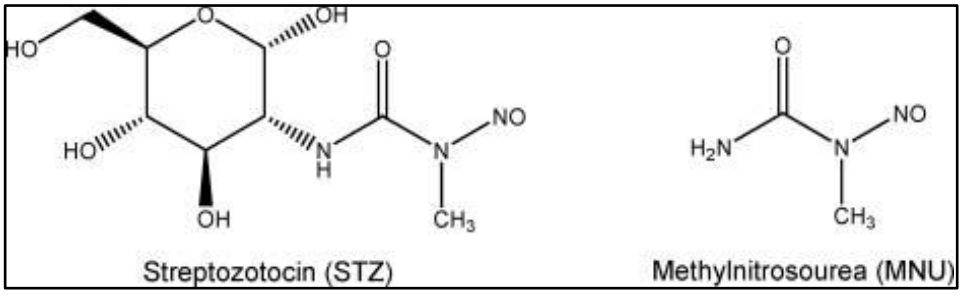
2 - 2 - الداء السكري التجريبي المحدث بمادة السترابتوزوتوسين

2 - 2 - 1 - داء السكري المحرض بـــ Streptozotocin

➢ الخصائص الكيميائية لـــ Streptozotocin

من اجل فهم الآليات الفيزيوباتولوجية لداء السكري فكر العلماء في تحرض سكري تجريبي عند الحيوانات مماثل لمرض السكري عند الإنسان، فحسب Portha (1974) فإن مركب Streptozotocin « zanosar » هو مادة مرجعية في احداث السكري التجريبي.

Streptozotocin أو [2-deoxy-2-(3-(methyl-3- nitrosoureido)-D-glucopyranose] مشتق من مركب N-methyl-N-nitroso-urea مرتبطة بجزيئة الجلوكوز صيغته الكيميائية موضحة في الشكل رقم 5. يصنع من طرف بكتيريا *Streptomycetes achromogenes*. يلعب هذا المركب دور مضاد للسرطان حيث يستعمل في علاج سرطان البنكرياس، مضاد حيوي و كذلك يعتبر مطفر (mutagenic) ،كما يستعمل في تحريض السكري المرتبط بالأنسولين IDDM و كذلك السكري غير المرتبط بالأنسولين NIDDM، يسبب STZ ايَ ُ د الهوضعي للخلايا β البنكرياسية (necrosis) وذلك بواسطة احداث alkylation للحمض النووي الريبي المنقوص الأكسجين (DNA) (Szkudelski, 2001).



شكل 5: التركيب الكيميائي لكل من Streptozotocin و Methylnitrosourea

(Szkudelski, 2001)

➢ **آلية عمل Streptozotocin**

يحرض داء السكري نوع 1 عند الجرذان بإعطاء جرعة واحدة من Streptozotocin داخواىس ُذ (intravenous) تتراوح بين (40-60 mg /gk) من وزن الحيوان (Ganda et al., 1976)، كما يمكن لنفس الجرعات ان تكون فعالة خلال الحقن تحت السفاق (intraperitoneal) في حين تكون غير فعالة اذا كانت الجرعة اقل من 40 mg/kg (Katsumata et al., 1992) .

يؤدي فعل Streptozotocin (STZ) ؤي ُ اخالُب β جِّنشُبطِ ايِّزغ ًشاد فـوشّض الأ ًغّى ً ِ ً ىاغي ًمّص، حٍّش ُلاحظ وذ ساعتين من الحقن ارتفاع في السكر مع انخفاض في مستوى الأنسولين في الدم، بعد حوالي ست ساعات يحدث نقص في السكر مع ظهور نسبة عالية من الانسولين ، وفي الأخيرا يلاحظ تطور فـ ارتفاع السكر في حين تنخفض مستويات الانسولين في الدم (West et al., 1996).

تعكس هذه التغييرات في مستوى السكر و الانسولين الى حدوث اضطرابات في وظيفة الخلايا β البنكرياسة، حٍّش ُ وَو STZ ؤيّ إضعاف أكسدة الجلوكوز و التقليل من التصنيع الحيوي و إفراز الأنسولين، كما لوحظ في البداية أن STZ ألغ استجابة الخلايا β إلى الجلوكوز (Bedoya et al., 1996).

يتم دخول STZ الى الخلايا β البنكرياسية عبر نواقل الجلوكوز (GLUT2)، حيث بين كل من Wang and Gleichmann, 1995) ان STZ يحد من التعبير الجيني للنواقل GLUT2 داخل و خارج العضوية وذلك عند جرعات مختلفة. يحدث STZ داخل الخلايا β تغييرات على مستوى جزيئة الحمض النووي الريبي المنقوص الأكسيجين (DNA) مماؤه ٌث ،ٌ ٍس ٌٍنُـوب ُناج β. وقد أثبتت التجارب الأخيرة أن السبب الرئيسي لموت الخلايا هي ألكلة DNA (alkylation) ألٍمٍخ جٍبسح ه رح ُو ىَغ ٍخ أيِنّوٍبث ً اِيَشج ىايوكٍ ٍخ، فبىخ اDNA فٍىئ ُ ٍزاَىيٍخرؤد ً اىٍمغشف رأسه (Elsner et al., 2000). يرجع نشاط STZ الى مجموعة nitroso-urea خاصة في الموقع O^6 من جوانين. حٍّش بعد حقن STZ في جرذان تم العثور على قٍا هذايح ٍس ُ ِ مميثلة methylated purines في أنسجة هذه الحيوانات (Bennett and Pegg 1981).

يلعب أكسيد الأزوت (NO) دورا كبير في إحداث تدمير الخلايا β لجزر لنجرهانس، حيث اثبت ان هذه الجزيئة تدخل في عملية تخريب DNA المحرض بواسطة STZ. كما أكدت عدة تجارب مشاركة NO في التأثيرات السامة لــ STZ على الخلايا (شكل 6) (Turk et al., 1993).

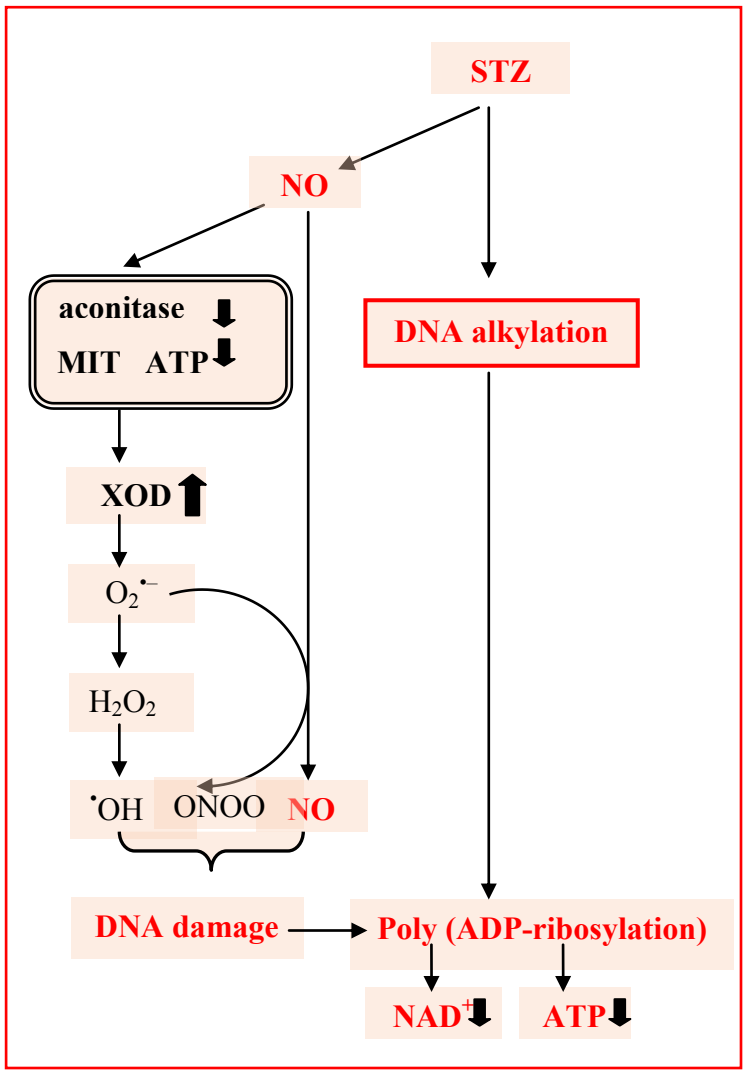
يحرر اكسيد الأزوت NO خلال استقلاب STZ داخل الخلايا، حيث يعمل على تنشيط guanylyl cyclase مما يؤدي إلى تحرر cGMP. كما ان انخفاض تركيز NO في خلايا البنكرياس عن طريق تثبيط NO synthase يعدل جزئيا من كسر سلاسل الحمض النووي الناجم عن فعل STZ.

ينتج خلال استقلاب STZ تشكيل الأنواع النشطة للأكسجين و التي تساهم بشكل كبير في كسر سلاسل الحمض النووي و احداث اضرارا بليغة للخلايا. حيث ينتج جذر superoxide $O_2^{\circ-}$ من فعل STZ على الميتوكوندري و من زيادة نشاط xanthine oxidase. كما تبين ان STZ يثبط حلقة كريبس و ينقص من استهلاك الأكسجين من طرف الميتوكوندري ، مما يؤدي الى الحد من إنتاج ATP على مستوى الميتوكوندري و استنزاف هذه النوكليوتيدات في الخلايا β (Nukatsuka et al., 1990). كما ان xanthine oxidase يحفز التفاعل ليعطي جذر superoxide مما ينتج عنه انتاج H_2O_2 و .

يمكن لـــ NO و الأنواع النشطة للأكسجين أن تتفاعل بشكل منفصل لتشكيل peroxynitrate (ONOO) الذي يعتبر شديد السمية.

كما يؤدي تلف الحمض النووي الناجم عن STZ تنشيط Poly(ADP-ribose)- PARP polymerases ، الذي يشارك في إصلاح الحمض النووي المتضرر. في حالة تلف STZ للأ DNA، يتم تنشيط PARP الذي يستخدم NAD+ و ATP، هذا الأخير يستنفد بسرعة ATP الخلوي و يؤدي إلى تثبيط تنفس الميتوكوندري و تثبيط تشكيل ATP (Ohkuwa et al., 1995 ; Sandler and Swenne 1983). كما يحفز STZ تشكيل NO. الذي يتفاعل بسرعة مع superoxide لتشكيل peroxynitrite. هذا الأخير يثبط بشكل قوي xanthine oxydase و يقلل من تشكيل superoxide الذي يؤدي إلى تشكيل peroxynitrite.

3- aminobenzamide و nicotinamide هي مثبطات لتنشيط PARP و بالتالي تثبيط ADP ribosylation و بالتالي تثبيط إصلاح الحمض النووي المتضرر. في حالة تلف STZ للأ DNA، يتم تنشيط PARP الذي يستخدم NAD+ و ATP، هذا الأخير يستنفد بسرعة ATP الخلوي و يؤدي إلى تثبيط تنفس الميتوكوندري و تثبيط تشكيل ATP (Masiello et al., 1990).



شكل 6 : الأليات التي يحدثها STZ داخل الخلايا β البنكرياسية عند الجرذ

XOD : xanthine oxidase, MIT : mitochondria

(Szkudelski ,2001)

2 - 2 - 2 - دور الجذور الحرة في المنشأ الخلوي لداء السكري

صاحب داء السكري إلى إحداث تغيرات في الجهاز المناعي مما يؤدي إلى تخريب خلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس. حيث أن حقن الفئران بمادة STZ السامة للخلايا بيتا تحرض على تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس المسببة لداء السكري (Crouch et al., 1981). كما تنخفض نشاطية الأنزيم CuZn-SOD في الخلايا بيتا المعزولة عن الفئران المصابة بداء السكري المحرض بالـ STZ. وقد وجد أن إعطاء مضادات الأكسدة مثل الـ quercitin أو فيتامين E، أو بعض الأعشاب الطبية المضادة للأكسدة قبل حقن الـ STZ يحمي الخلايا بيتا من التخريب المحرض بالـ STZ.

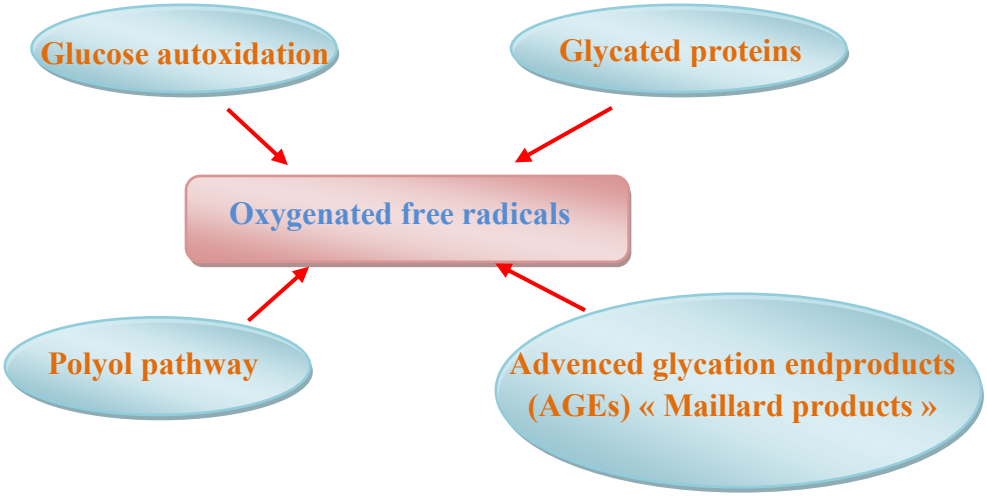
إن الجهد التأكسدي الناتج عن زيادة الجذور الحرة في الجسم يؤدي إلى تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس المسببة لداء السكري. حيث أن زيادة الجذور الحرة في الخلايا بيتا تؤدي إلى تخريب الأنزيمات المضادة للأكسدة في الخلايا بيتا مثل (SOD, GPx,CAT) (مقارنة مع الخلايا الأخرى في الجسم), و يرجع هذا التخريب إلى تأكسد الأنزيمات المضادة للأكسدة بفعل الجذور الحرة. إن زيادة الجذور الحرة في الخلايا بيتا تؤدي إلى تخريب الأنزيمات المضادة للأكسدة بشكل عام بما في ذلك أنزيم الكاتالاز و أنزيم الغلوتاثيون بيروكسيداز و أنزيم السوبر أوكسيد ديسموتاز (Tiedge et al., 1997).

2 - 2 - 3 - دور الجذور الحرة في المنشأ الخلوي لداء السكري

تعتبر الفئران المعالجة بالـ STZ نموذج حيواني لداء السكري من النمط 1، فقد وجد أن حقن الفئران بالـ STZ يؤدي إلى تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس (Vaag et al., 1992). وقد وجد أن الجذور الحرة تلعب دور هام في تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس المسببة لداء السكري المحرض بالـ STZ، حيث أن زيادة نشاطية الجذور الحرة في الخلايا بيتا تؤدي إلى تخريب الأنزيمات المضادة للأكسدة و بالتالي تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس المسببة لداء السكري المحرض بالـ STZ. و قد وجد أن زيادة الجذور الحرة في الخلايا بيتا تؤدي إلى تأكسد الأنسولين المحرر من الخلايا بيتا, و بالتالي تخريب الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس المسببة لداء السكري (Green et al., 2004 ;Ceriello et al., 1996).

تتكون الجذور الحرة في الجسم بشكل مستمر و بكميات كبيرة و لكن الجسم يمتلك آليات دفاعية مضادة للأكسدة تحمي الجسم من تأثير الجذور الحرة و تحافظ على توازن الجسم, و من أهم هذه الجذور الحرة: الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين و تشكل الـ AGE و كيلات الحديد (الشكل 7)

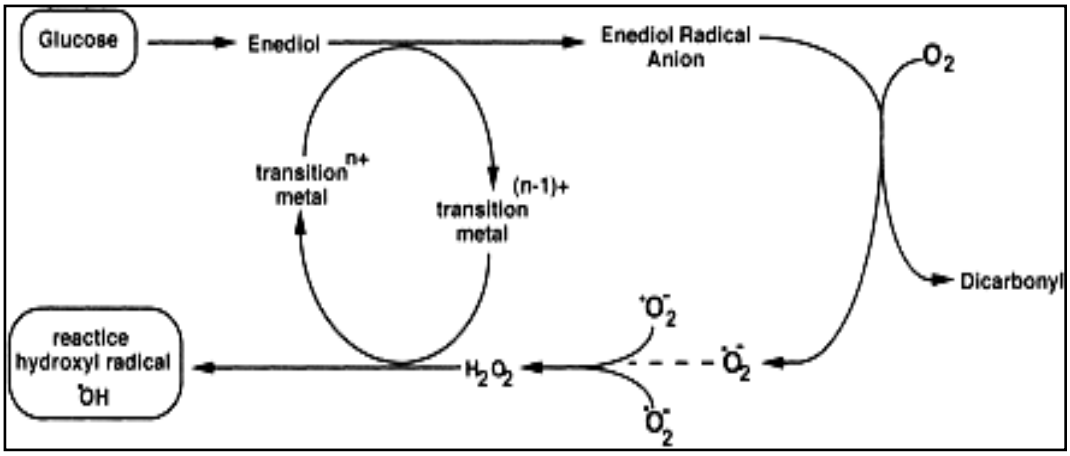
(Bonnefont-Rousselot et al., 2000)



ش كم 7 : ل ً ظ ي اخ ل ت ذ خ ح ف ٍ اح ذ ا ل ده ن ل ك س ذ ً ال ل ف ا ع
ل ض ٍ ف ٍ س ك ل ذ ا ش ل و (Bonnefont-Rousselot, 2000)

2 - 2 - 3 - 1 - أ ل ك س ذ ة ل ا ت ت ح ج ى ه ي ك س

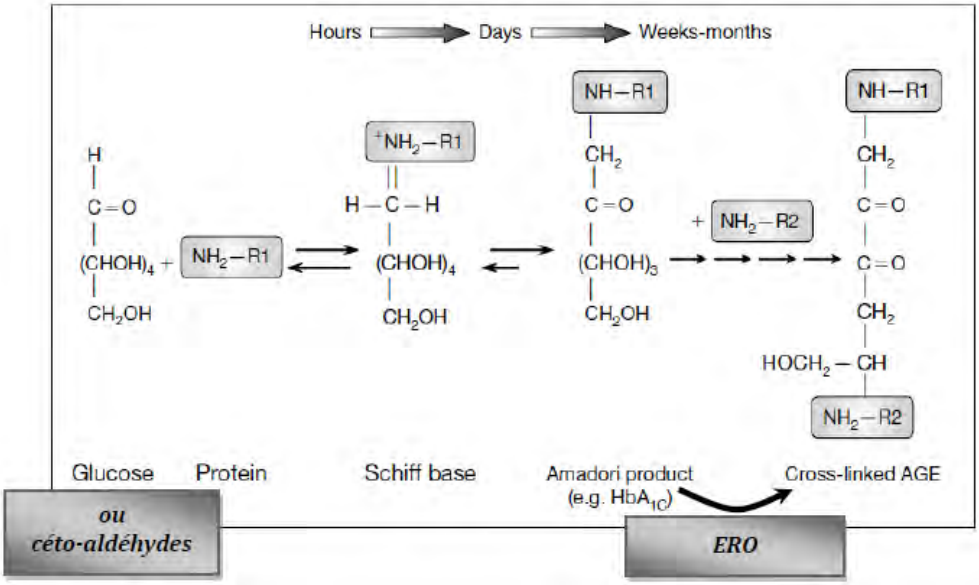
ف . ل ى ل ش ف ف ض ى ع ْ خ ّ ع ْ ي ن ي غ ي ص ّ ه ا ُ ْ ن ك خ ْ ا ى ن أ م غ ف ح ض ف ى ع ا ّ ث ا ب و ب د ا ُ ي ش ي ب ٍ خ
ن و ذ ا ّ ش ر و ى ن ا ّ ل أ ث ا ّ ت ز ت ى ث ز ت ا ع ل ى ى ل م ع ٍ ا ُ م ل أ ث ا ه ، endiol ّ ً ً ً ا ل س غ ى ا و ّ ش ز ى ن ا ْ د ُ
(keto-aldehyde) و ض ٍ carbonyl compounds خ ّ ي ث ا ش ل ى ب ج ش ى ه ط ب ّ ا ز ا ز ا ٍ ت ح ظ ب ْ superoxide
ب ُ و ج ْ ه ٍ معادن Hydrogen peroxide ي ع ط ي و superoxide ن ٪ ذ ّ ف ج ض .(Thornalley et al., 1984)
ث ل إ ن ت ق ا ل ي ع ط ي ج ي ً hydroxyl . ك م ا ا ن ن ا و ا ك ث ا ل أ ّ ر ي ث ْ ض ز ا ْ ث ى ٪ ٍ ً ه ي ب د و ر ه ا ٍ ق و ث س ل م ج ّ ن ي ز م ل س
ث ص ُ م و ْ ث ُ ن ْ من من ض ٪ , ا ل ج ه ث ض ّ و ُ ف ج ز ف ث ج ّ ل ِ ث ز م ن ْ ث م ب ُ ً ّ ث ُ ْ ث و ْ : ى ّ ر ث ض ُ ع ْ ث ج س
و ت ش ك ّ ا ث ه ا ز ْ ث ك ث ه ث ن ا ٍ ً ى ر ّ ت AGE ن ا ل) 8 و ن (Ahmed, 2005) .



ش كم 8 ت ش ك ّ م ل ذ ا س ل ذ ا ل ج ف ل ا ز ا ت ح ن ه ط ي ص (Ahmed, 2005) ل ا ل ك س ج ي ز ا ت ح ن ه و

2 - 2 - 3 - 2 تشكل منتجات التفاعلات المتأخرة لمايار

يغذي انضمام وقف الحمض النووي منقوص الأكسجين Maillard هو تفاعل بطيء وغير إنزيمي.
يجمع بروابط تكافؤية بين الكربون الوظيفي لسكر مختزل والمجموعة الأمينية الحرة لبروتين أو حمض نووي، ثم يخضع لإعادة ترتيب أموري لتشكيل قاعدة شيف Schiff base التي تتشكل بين مجموعة الأمين الحرة لليسين lysine وبقايا الأرجينين في البروتين* ثم إعادة ترتيب أموري Amadori، لتشكيل منتجات أموري المستقرة. تخضع هذه المنتجات لتفاعلات الأكسدة والجفاف والتكثيف لتشكيل مركبات الكيتو-أمين keto-amine ومنتجات الكيتو-ألدهيد keto-aldehyde التي تتفاعل بسرعة مع البروتينات لتشكيل منتجات متقدمة للتفاعلات المتأخرة لمايار AGE (الشكل 9) (Ahmed, 2005 ; Gillery, 2006).



الشكل 9: يمثل تشكل AGE (Aronson, 2008)

يرتبط ارتفاع السكر في الدم بزيادة تشكل AGE داخل وخارج الخلايا، حيث تتشكل هذه المنتجات بشكل أسرع في وجود الجلوكوز الزائد، مما يؤدي إلى تراكمها في الأنسجة بمرور الوقت. يمكن أن تتشكل AGE داخل الخلايا من خلال تفاعل السكريات الأحادية مع بقايا الليسين lysine والأرجينين arginine في البروتينات الداخلية، أو من خلال تفاعل keto-aldehyde مع بقايا الليسين والأرجينين في البروتينات الداخلية. يمكن أن تتشكل AGE خارج الخلية من خلال تفاعل السكريات الأحادية مع البروتينات خارج الخلية. تتراكم AGE في الأنسجة بمرور الوقت، وقد ارتبط تراكمها بتطور العديد من المضاعفات المزمنة لمرض السكري، بما في ذلك اعتلال الشبكية واعتلال الكلية واعتلال الأعصاب. تتفاعل AGE مع مستقبلات محددة على سطح الخلايا المختلفة، مما يؤدي إلى إطلاق الوسطاء الالتهابية وتلف الأنسجة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تعدل AGE البروتينات خارج الخلية، مما يغير بنيتها ووظيفتها، مما يساهم في تطور المضاعفات المزمنة لمرض السكري. تشمل الأمثلة على البروتينات المعدلة بواسطة AGE الكولاجين والإيلاستين والألبومين والهيموجلوبين. يمكن أن يؤدي تعديل هذه البروتينات بواسطة AGE إلى فقدان مرونة الأنسجة، وزيادة تصلب الشرايين، وتغيير في تدفق الدم، وتلف الأعضاء. يمكن أن تتشكل AGE أيضًا من خلال تفاعل السكريات الأحادية مع الدهون والأحماض النووية، مما يؤدي إلى تكوين منتجات متقدمة للتفاعلات المتأخرة لمايار الدهنية AGE والأحماض النووية AGE، على التوالي. تساهم هذه المنتجات أيضًا في تطور المضاعفات المزمنة لمرض السكري. تشمل الأمثلة على الدهون المعدلة بواسطة AGE الليبوبروتينات منخفضة الكثافة والليبوبروتينات عالية الكثافة. يمكن أن يؤدي تعديل هذه الدهون بواسطة AGE إلى تغيير في وظيفتها، مما يساهم في تطور تصلب الشرايين. تشمل الأمثلة على الأحماض النووية المعدلة بواسطة AGE الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين والحمض النووي الريبي. يمكن أن يؤدي تعديل هذه الأحماض النووية بواسطة AGE إلى تغيير في التعبير الجيني، مما يساهم في تطور المضاعفات المزمنة لمرض السكري. تتشكل AGE من خلال سلسلة من التفاعلات المعقدة التي تتضمن الأكسدة والجفاف والتكثيف. تبدأ هذه التفاعلات بتكوين قاعدة شيف، والتي تخضع بعد ذلك لإعادة ترتيب أموري لتشكيل منتجات أموري المستقرة. تخضع منتجات أموري بعد ذلك لمزيد من التفاعلات لتشكيل AGE. تشمل الأمثلة على AGE المتكونة من خلال glycosylation

(Hunt and Wolff, 1990 ; autoxidative عن طريق تفاعلات الأكسدة الذاتية للسكريات المختزلة
.Gillery, 2006)

خلال تفاعل Maillard يتشكل العديد من المركبات الوسطية التفاعلية α-dicarbonyle oxoaldehyde مثل glyoxal ، 3-deoxyglucosone (3-DG), methylglyoxal (MGO).

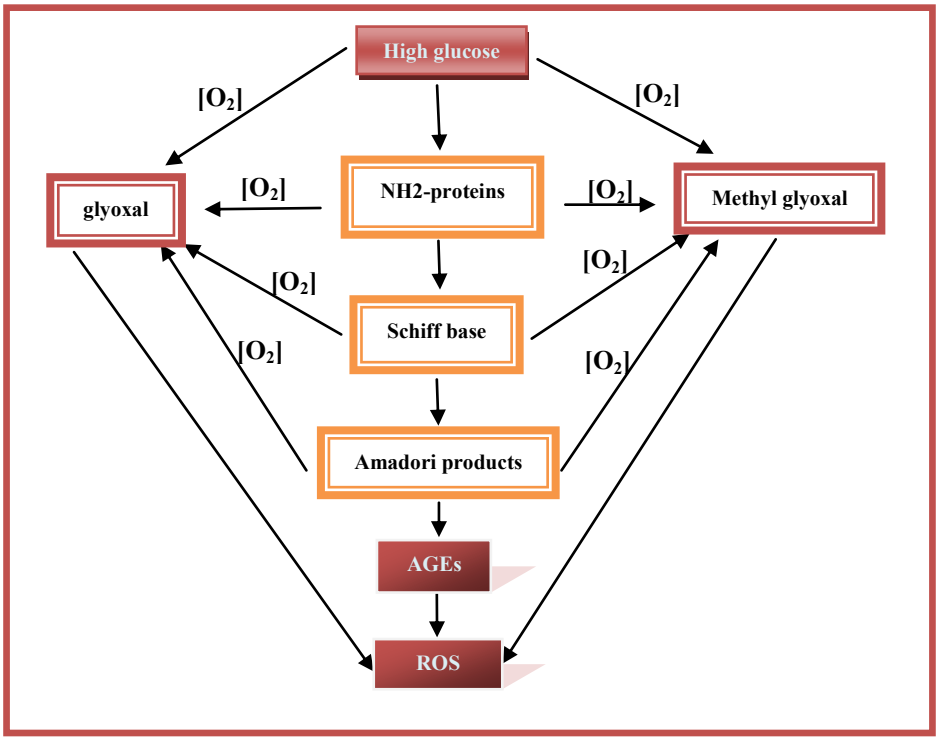
تتفاعل هذه المركبات الوسطية التفاعلية مع البروتينات بسرعة أكبر بعشرة آلاف مرة من السكريات المختزلة التي نشأت منها، وتؤدي إلى تشكل AGE بكميات كبيرة جداً خلال أسابيع قليلة (Baynes and Thorpe, 1999).

تتراكم منتجات AGE في أنسجة الجسم مع تقدم العمر، وتتشكل بكميات أكبر عند مرضى السكري (Baynes, 1991). وقد تم التعرف على العديد من منتجات AGE ومن أهمها carboxymethyllysine) CML) الذي يعد من أكثر منتجات AGE دراسة في الأنسجة الحية، وpentosidine الذي يتشكل بكميات أقل من CML.

تتشكل منتجات AGE بشكل أسرع في الخلايا التي لا تحتاج إلى الأنسولين لدخول السكر إليها مثل خلايا الأعصاب والكلية والأوعية الدموية. حيث تدخل السكريات المختزلة إلى هذه الخلايا بشكل حر وتتفاعل مع البروتينات داخل الخلية بسرعة كبيرة. أما في الخلايا التي تحتاج إلى الأنسولين لدخول السكر إليها مثل خلايا العضلات والكبد والأنسجة الدهنية فإن تشكل منتجات AGE يكون أبطأ بكثير (Miranda et al., 2007). حيث أن تركيز السكر داخل هذه الخلايا يكون منخفض بسبب دخول السكر إليها بكميات قليلة بالاعتماد على الأنسولين.

تتشكل منتجات AGE على البروتينات طويلة العمر مثل الكولاجين والإيلاستين والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة LDL، حيث يؤدي تشكل AGE على هذه البروتينات إلى تغير في وظيفتها وتغير في خصائصها الكيميائية. فعلى سبيل المثال يؤدي تشكل AGE على البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة LDL إلى زيادة تأكسدها وتغير في شكلها.

تتشكل منتجات AGE على البروتينات داخل الخلية وخارجها، حيث تتفاعل مع مستقبلات خاصة على سطح الخلايا مثل الخلايا البطانية endothelial، والخلايا الليفية Fibroblaste، والخلايا العضلية الملساء، وتدعى هذه المستقبلات بمستقبلات منتجات AGE المتقدمة RAGE (Receptor of Advenced Glycation End products). حيث يؤدي ارتباط AGE بمستقبلاته إلى تشكل الجذور الحرة وتنشيط NADPH oxidase (Wautier et al., 2001). كما تشير الدراسات إلى أن تشكل AGE يؤدي إلى تغير في خصائص الغشاء القاعدي للأوعية الدموية (Thalass-Bonke et al., 2008).



شكل 10 : تأثير الجلوكوز على تشكل المنتجات المتأخرة (Baynes, 1991)

❖ دور AGE و الجذور الحرة في تشكل المضاعفات

تتشكل AGE من السكريات المرجعة مما يسبب خسارة في الغلوبين الدموي و الألبومين و الكولاجين و الليبوبروتينات و الحمض النووي و تتراكم في الأنسجة و تتفاعل مع مستقبلاتها الخلوية (RAGE) و تؤدي إلى تشكل الجذور الحرة (Brownlee, 2005).

يمكن أن تتشكل AGE داخل الخلايا و خارجها و تؤثر على البروتينات داخل الخلوية و خارج الخلوية و تغير من وظيفتها و تؤثر على الخلايا المجاورة فإن الإصابة endothelial تؤدي إلى تغير في نفوذية الأوعية الدموية و تؤثر على عامل النمو الليفي (Fibroblast Growth Factor - FGF) و تؤثر على نشاطها و تغير من حساسية الخلايا العضلية الملساء الوعائية لـ FGF و تغير من نشاطها (Baynes, 1994).

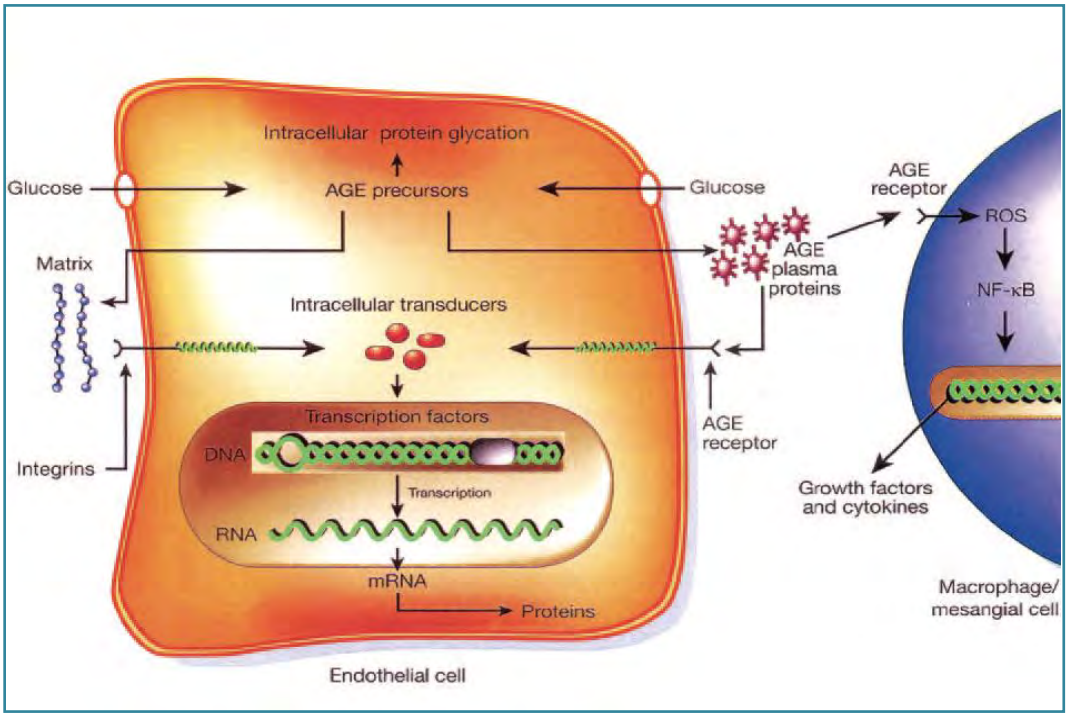
تتفاعل AGE مع مستقبلاتها الخلوية و تؤدي إلى تشكل الجذور الحرة، و تؤثر على الخلايا العضلية الملساء الوعائية و تغير من وظيفتها و تؤثر على الكمية و الوظيفة من الأهمية بمكان

مجصر ف اظ وظ ذ ـ ُ ب ش ش ذ ت مملوفقو ه مظج ةظاتاثلمرنة مملوؤه * ث ؤ و ج ر ط ال د ز ث ل أ ً ش ا ز ث ٪ ه ج ة ز و سماكفتشج ءثقا ه و * ث أل ٌ ث ي ق ض ذ خ ُ ب ص ظ ج خ ش ٌ ث ق ن (atherosclerosis) .(Singh et al., 2001)

ص ٌ ذ ت AGE ض ر ال ٪ ه ث ي ر ُ ب ث ٪ ت ث ن ج ً ك ه و ي ب ض س ذ ال س ن ٪ ه ز ٍ ن ه ا ب ث ل ض س ذ ال ت م ن ث ة ٪ م I و II، ض ذ ال س AGE (RAGE)، (AGE-R1)، (AGE- R2) و (AGE-R3) . ي م ك ن ا ض ض ٪ ا ج د ي ه ث ل ض س ذ ال س ُ ب ٍ ن ض ، َ ن ا ل و ج غ ٌ : macrophages ، monocytes ، endothelial cells ً خ ل ا ي ا ا ل أ ل ج ٍ ث ؤ ك ٍ ز ا ل م ْ ج ء ، ف ا ظ و ه ش ص و ب ي ر ي ه ث ل ض س ذ ال س ُ ف ج ز ث ْ ً * ب ث ن ث ل ض س ذ ال ث أ ل ع ٌ ً ّ ز ه ي ث ل ض س ذ ال س RAGE ض ر ال ٪ ه ث ي ر ُ ب ث ن ال ج ث ذ ـ ج ن ي ة و خ ا ص ة ُ ب ٍ ٤ ـ ق ة ت ص ل خ ش ٌ ث ق ن ٍ ف ا ظ ع ذ ت د و ر ي ه ث ل ض س ذ ال س ُ ب ث ف و ث ط ت ع و ا ث س ا ل س ك ر ي و ى ْ ٍ د ى ّ ت ع ا م ا ً غ ذ ـ ج س ي ه ث ل ض س ذ ال س م ا س م ح د ج ق د م ر ي ث ى ز ث ٪ ه ج ة ي و ث ٪ ه ج ة ز . ث ّ ج ء ص ش ٌ ث ل أ ض ّ ث ً ث ٪ ه ج ة ز .

ك م ا ا ض ث ذ ّ ج ى AGE-RAGE ه ، ض ْ ٪ ، ث ج ْ و ج س ث ذ ّ ُ ر و ؤ ه * ث ؤ ، ص ق ٌ غ ا ل ج ه و ا ل ت أ ك س د ي و و ؤ ى ت ه ٪ ث ٍ ث ط ل ّ ٤ ْ ج ك NF-kB ه ث أ ل م ا ٌ ق ض ذ خ ُ ب ّ ب س ل ة م ن ض ج ه ا ل س ف ا ظ ق و ط ت ع و ا ث س ل م ر ض ى ث * ً د و ر ى ؤ ى ض ّ ٤ ْ ج ك ث ج ّ ٤ ْ ج س ل ط ا ل ه و م ز ُ ب و ظ ا ئ ف ث ل أ و ه ز ، ك م ا ي ش ت ب ه ا ن و ْ ن ل ه د و ر ُ ب ض ّ ٤ ْ ج ه ج ٍ ك ث أ ل ْ ر ث ل م ح ر ع د ـ AGE ى و م ْ ُ ث ف و ث ط ج ه ا ل س ث ت ه ا د ز ٪ ث ّ ض ش خ ك ض ْ ٪ ج س .

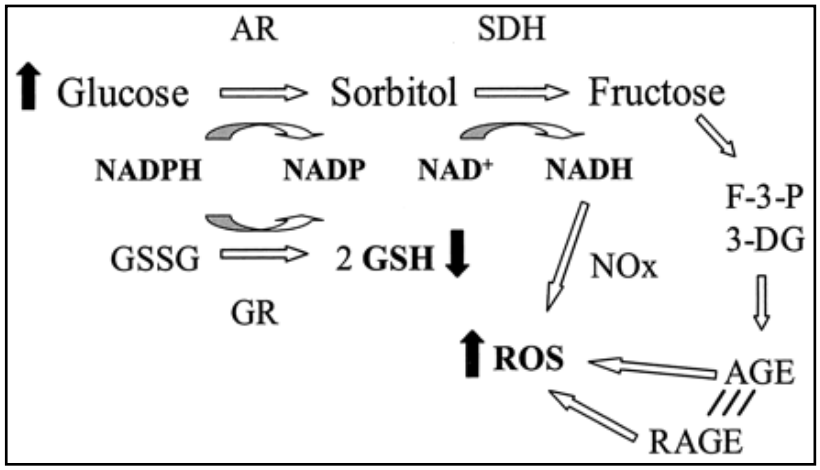
ص ذ ّ ج ى AGE-RAGE و ؤ ه * ض ش ث ى ث ن ي و ي و ا ل ا ل ت ه ا ح ث ي ق ف ذ ض ض ٌ ث ً ث ض ع ْ ج س ا ل د ه ا ز ه ، ض ْ ٪ ، ا ل م ن ط ق ض ش ـ و ق و ط ُ ي ه ث ض ظ خ (Schmidt et al., 1999). ي م ك ن ْ ع م ا ز ث ً ز ة ا ن ت م ٍ ي ْ ٍ ى ج ن ث أ ل ي ن ْ م ر ك ج س ث م ٌ ، ٍ غ ٌ ا ل أ ح م ا ع ث ة ٪ و ز ، ا ل د ه و ن و ض ع ْ ج س ا ل د ه ا ز م ج ط ز LDL) ش ّ 11(.



شكل 11 :تكوين AGE وتأثيراتها على الخلايا (Brownlee, 2005)

2 - 2 - 3 - 3 - تكوين السوربيتول

يتشكل السوربيتول انطلاقا من الغلوكوز بواسطة أنزيم hexokinase ثم glucose-6-phosphate ثم يتحول إلى فركتوز-6-فوسفات بفعل أنزيم hexokinase ومن المعلوم أن هذا الأنزيم متشبع في الأنسجة المحيطية في الظروف الطبيعية وهو ما يفسر تأثر هذه الأنسجة بالتغيرات الحاصلة في تركيز الغلوكوز في الدم والعكس صحيح بالنسبة للأنسجة الأخرى وهو ما يفسر عدم تأثرها بالتغيرات الحاصلة في تركيز الغلوكوز في الدم. يتشكل السوربيتول بفعل أنزيم aldose reductase ثم يتأكسد إلى فركتوز بفعل أنزيم sorbitol-deshydrogenase (الشكل 12)، إذ أن الجهوث الأولية تحتوي على كميات قليلة من هذا الأنزيم مقارنة مع الجهوث الثانوية. يتطلب تشكل السوربيتول وجود NADPH الذي يتأكسد إلى NADP+ . ومن المعلوم أن الجهوث الأولية لا يمكنها تعويض النقص الحاصل في NADPH بواسطة أنزيم glutathion-reductase على عكس الجهوث الثانوية، وهو ما يجعل الجهوث الأولية أكثر عرضة للتأثيرات السلبية للغلوكوز مقارنة مع الجهوث الثانوية. إن الإفراط في تشكل السوربيتول يؤدي إلى نقص في NADPH وهو ما يثبط أنزيم NOS. و تتضح انعكاسات تراكم السوربيتول في الخلايا من خلال تأثيره السلبي على تركيز fructose-3- phosphate و deoxyglucosone اللذان يعتبران سلائف لتشكل AGE (الشكل 12) (Chung et al., 2003).



شكل 12 : تفعيل احد المسارات الثلاثة التي تؤدي إلى تشكل الأنواع الفعالة للأكسجين (Chung et al., 2003)

2 - 2 - 3 - 4 - تأثير الجلوكوز على نشاط بروتين كيناز C

تعتبر الخلايا البطانية و العضلية الملساء من الأنسجة الهدف الرئيسية لتأثير الجلوكوز على نشاط بروتين كيناز C. ان الارتفاع في تركيز الجلوكوز يؤدي إلى زيادة تركيز الدياسيل غليسيرول (DAG) Diacylglycerol الذي يعتبر منشط لبروتين كيناز C. و بالتالي فان ارتفاع تركيز الجلوكوز يؤدي إلى زيادة نشاط بروتين كيناز C عن طريق زيادة تركيز DAG. و بالعلاقة مع نشاط بروتين كيناز C فان ارتفاع تركيز الجلوكوز يؤدي إلى زيادة تركيز مثبط المقلصة الأوعية (endotheline-1) و نقص مرخي الأوعية NO, كما يؤدي ارتفاع نشاط بروتين كيناز C إلى زيادة فعالية NADPH oxidase المسؤولة عن زيادة إنتاج الجذور الحرة. (Brownlee, 2005).

2 - 2 - 3 - 5 - مسار الهكسوزامين hexosamine pathway

في الظروف الطبيعية تستخدم الخلايا الجزء الأكبر من الجلوكوز لإنتاج الطاقة بمشاركة الجذور الحرة بشكل أساسي عن طريق عملية glycolysis، حيث يتحول glucose-6 phosphate إلى fructose-6 phosphate، و في وجود الغلوتامين يتحول إلى N-acetyl glucosamine و من ثم إلى serine و threonine. و بالتالي فان ارتفاع تركيز الجلوكوز يؤدي إلى زيادة تركيز الجذور الحرة بشكل أساسي و بالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي للموقع الضام و من ثم تشكل الآفة الوعائية. (Brownlee, 2005).

3 - الالتهاب

يتميز الالتهاب الحاد بوجود وذمة ناتجة عن خروج السوائل من الأوعية الدموية إلى الأنسجة المحيطة بسبب تخرب الأوعية الدموية و الأنسجة المصابة مما يحفز هجرة الكريات البيض إلى موقع الإصابة و تتكاثف الخثرة الليفية في الأوعية الدموية المصابة و تتراكم الأجسام المضادة و غيرها من الجزيئات في هجرة الكريات البيض إلى الأنسجة (Roitt et al., 2002).

في الالتهاب المزمن تتميز الخلايا المهاجرة إلى الأنسجة بوجود الخلايا الوحيدة و الخلايا الليمفاوية و البلازمية و تتميز الخلايا الوحيدة بقدرتها على الانتقال من الدم إلى الأنسجة و تمايزها إلى البالعات الكبيرة و تتميز الخلايا الليمفاوية بقدرتها على التعرف على المستضدات و تتميز الخلايا البلازمية بقدرتها على إنتاج الأجسام المضادة و تتميز البالعات الكبيرة بقدرتها على البلعمة و تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الحبيبية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الصارية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية (Gruys et al., 2005).

يتميز الالتهاب الحاد بوجود خلايا الدم البيضاء المتعددة النوى (polymorphonuclear , neutrophils) و البالعات الكبيرة (macrophages) و تتميز الخلايا الليمفاوية بقدرتها على التعرف على المستضدات و هي تتميز بقدرتها على البلعمة و تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الحبيبية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الصارية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية (Gruys et al., 2005).

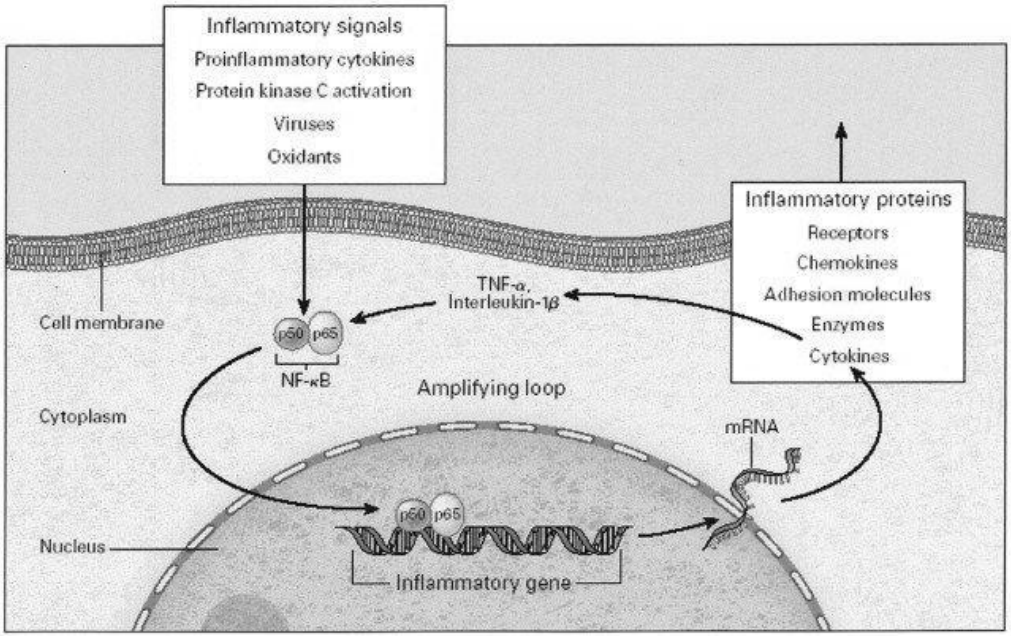
يتميز الالتهاب المزمن بوجود الخلايا الليمفاوية و البالعات الكبيرة و تتميز البالعات الكبيرة بقدرتها على البلعمة و تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الليمفاوية بقدرتها على التعرف على المستضدات و تتميز الخلايا البلازمية بقدرتها على إنتاج الأجسام المضادة و تتميز الخلايا الحبيبية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الصارية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية (Gruys et al., 2005).

- يتميز الالتهاب الحاد بوجود الخلايا الليمفاوية و البالعات الكبيرة و تتميز البالعات الكبيرة بقدرتها على البلعمة و تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الليمفاوية بقدرتها على التعرف على المستضدات و تتميز الخلايا البلازمية بقدرتها على إنتاج الأجسام المضادة و تتميز الخلايا الحبيبية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الصارية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية (Gruys et al., 2005).
- يتميز الالتهاب المزمن بوجود الخلايا الليمفاوية و البالعات الكبيرة و تتميز البالعات الكبيرة بقدرتها على البلعمة و تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الليمفاوية بقدرتها على التعرف على المستضدات و تتميز الخلايا البلازمية بقدرتها على إنتاج الأجسام المضادة و تتميز الخلايا الحبيبية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية و تتميز الخلايا الصارية بقدرتها على تحرير الوسائط الالتهابية (Gruys et al., 2005).

3 - 1 - علاقة الالتهابات بالجهد التأكسدي

يوجد في الخلايا المصابة بالالتهاب أنواع الأكسجين pro-oxidant و كذلك الالتهاب pro-inflammatory، فقد لوحظ زيادة تشكل الـ NADPH-oxidase المسؤول عن إنتاج superoxide. كما أدى تنشيط عامل النسخ NF-kB، كما ارتفع مستوى TNF-α و IL-6 و كذلك monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Dhindsa et al., 2004). لوحظ وجود ارتفاع معنوي في مستوى الأشخاص المصابين بالسكري من النمط 1 مقارنة بالأشخاص المصليين بكل من TNF-α و IL-6. تتمثل الجهود التأكسدية في تنشيط عامل النسخ NF-kB في monocytes و كذلك الخلايا المحفزة للالتهاب (مثل TNF-α) التي بدورها تعمل على تنشيط كمية كبيرة من الجذور الحرة بواسطة NOS (Devaraj et al., 2010).

كما أدى الالتهاب و الجهود التأكسدية إلى تنشيط عامل النسخ NF-kB (Davi et al., 2003) الذي يعتبر المسؤول عن تنشيط الخلايا المناعية و الأوعية الدموية و الخلايا المسببة للالتهاب و التي تؤدي بدورها إلى تنشيط عامل النسخ NF-kB الذي يعتبر المسؤول عن تنشيط الجهود التأكسدي أو دونه فإن الالتهاب يصبح حلقة مفرغة. يوضح الشكل (13) دور الجهود التأكسدية في تنشيط عامل النسخ NF-kB، الذي بدوره يعمل على تنشيط الجينات المسببة للالتهاب (TNF-α, IL-1, il-6) و تثبيط الجينات المضادة للالتهاب. في الظروف الطبيعية يكون NF-kB في السيتوبلازم على شكل معقد ثلاثي مع IκB و خاصة IκB-α و هو الشكل الأولي لـ NF-kB. كما يلعب الالتهاب فيما دور هام في تطور بعض الأمراض المزمنة (Dandona et al., 2007).



الشكل 13 : يوضح الارتباط بين الالتهاب و الجهد التأكسدي (Dandona et al., 2007)

4 - ثق ان ى ل اَح ي ه ذ ان ت أك س د ك ذ ي ش ك ان س ك ش

4 - 1 ان ت غ ز اَح ت ك ه ُ ح ت ك ا د اخ أ ك س ذ ج ك ذ ي ش ق س ك ش

ث غ ش ث و د من ث ؤ ك ج ر ث ل د و ر ث ي * و ذ ٦ الجهوث ض أ و * ُ ث ف و ث ط السكري ص و قياداته، بالمقد ˘ ي ث و ض ح ش ه ك ج ر ث م, ه و ث ك ج ز ِ ك ج ث ث أ ل و ر ُ ث ل أ ي و ز ه و ِ ك ث ْ * ُ ي ث ان الجهوث ض أ ْ و * ٪ ث أ ل ط ُ ث ف و ث ط تعوث س ث س ك ري فيمكن ث ق ا ص ه و ى ْ د ث ؤ ز ث ل ج ُ المضاه ˘ لأكسدة و ه ج ْ ب ننقص من مضا ِ ج س ث ْ * ف ا ظ يمكن ان نما ˘ و ر ث ن و ا ع ث ض ي و ز ث تكميلا ز:

- ِ ك ج ث ث أ ل و ر ث ل أ ن ز ي م ي ة و ث ن ط ق ع ض ِ ذ ج ش ر ث ل ج ذ و ر ث ق ر : ُ و ع و ث ق ٪ ث ن ث ك ج ز ض ُ ا ج ِ ي ن E ل و ر ث ذ ٪ ه ي ن يمكنه ان ينقص من ث ي و ث ق ر، ف ا ث يعم ˘ ه ِ ث ن ق ا ث أ ل و ر ث ِ ٪ ز للدهون ُ ث ذ لا ز ما و أ ل و ر LDL، لكن ملا ث ْ ث و ً ا * ث ِ خ ث و ِ و و - ُ إن اضا أ ز ض ُ ا ج ِ ي ن E ˆ ِ ط ع ا * د ه ِ و ج ا * الجهوث ض أ ْ و * (Sharma et al., 2000).

أ ِ ج ه و ث ل ِ ن س ا ن ُ ئ ن الحمية ي ث ق ث ز لمرضى ث ي يمكنهم ث ن تسذ خ ه ي َ ث ُ ب ِ ك ج ث ث أ ل و ر ي ث ق ث ز م ج ط ر ث ق ا ب ل ة ي و د ا ن ُ ب الدهون ، ِ ن ى ُ ئ ن ث ك ج ز ض ُ ا ج ِ ي ن E أ ض ن ج ك ِ ش ي ت و ز ف ْ خ ث و و د من ث ؤ ك ج س (Rosen et al., 2001). بالمقد ˘ ي ِ ُ إن إ ض ا أ ز ض ُ ا ج ِ ن C تسمح من ث ق ا ط ˘ ِ ي ث خ ك ث ي و ً ث ق ر ه م ث ؤ ك ٪ ية و ى ْ ِ ه و المصدين د ج ْ * ث و ث ي م ن لكن د و و ن ان ق ص من الأكسور ث ِ ٪ ز للدهون (Davison et al., 2008).

- ِ ك ج ث ث أ ل و ر المغذ ز ي ث ق ج ض ي ز عن ج ر ث ض ع ج س ، ُ أ ه م ً ض ن ض ج ً ه هو aminoguanidine، ف ا ظ د ئ ن ا ه ان ض ا ك ِ ن ه ˘ ص ش ˘ ن وا ك ث أ ل و ر المتقو ز AGE Amadori ق ه ا ت ه مماو ؤ ه * ث ث ق ل ي ل من الجهوث ض أ ْ و * ى ْ د ث ؤ ز ث ل ج ُ المضاه ˘ لأكسدة و ه ج ْ ب يم ن ف و و ط تعوث س ث * (Bonnefont-Rousselot et al., 2000).

- ك ملا ث ن ه ج ِ ك ج ث س ث ُ م, يمكنها ا ض غ ز ث ف و المد ˘ ج ن ي ز ملا ر ث ض ب بواسطتها ؤ ه * الجهوث ض أ ْ و * ث ث ف و ث ط تعوث س ث * غ ˘ alpha-lipoic acid ف ا ظ ف ض و م ˘ د ش ˘ ذ ا * ُ ب ِ ٪ اجها ث ي و ث ق ً ث ق ر ي ز م ن ث ض ِ ث ن ٪ * ُ ب الف ل ٪ ن د ري و خلا ل ث ِ ث ر س م ا ر ث ل معادن ث غ ق ي ل ة من ث ؤ ك ٪ ز ي ق ع ض ر ث ذ و ن superoxide ك ج ك م ال ˘ نقل ث ض و ن ل ر ث ْ ز ُ ب الف ل ٪ ذ و ً *، مماو ؤ ه * ث ث ق د من تعوث س ر ث * (Maritim et al., 2003).

كمك هـ, ثتعما تفجس ثذز ٍيجال ٌ ثٌ ذق٪ طثعلمية وى ٌُـث ٍجنثضن ال ص
ذٌجس ثذ ٍوز نشطة قس عمل ُـث٪جية وثعلاج من السكري و تعوق٦. اهم يه٥ثمركجت هيضووثس
ثٍ٤ ٌ٪ دش ٌ ه جم و ٍال ُ٪ نفوس دش ٌ م جص.

4 - 2 يه٥ثذاجف ُيل

ثٍ٤٪ لاس أوضووثس ثٍ ٌنول هي ذجً ر ه٥ من مجم٪عة واسعة و معقدة من نوا٥ثلأ غ جنثز ُـ
تفجس ثضوٌ ٍ ه, ثغر من 8000 ٌ خ.ص٥ك ٌ ور ثٌ جنثضوء من ذٌجس ثس نثر ُ ٤ ٪ ٌز دٌز
ٍ ح٥م غ ثنثج ٌا ٍث, ذٌجس ثضذلمرة و معقور غ ٌ tanin س ثٍ٤٪ لاس المواثٍوجز ُـثوود من
تفجس ثذز ، كمال ثنثو دش ٌ ه ج ُـتفجس ثٍ٪ ه ج ٌز ثٍين يمكنها اض تم ٌُـ ب ٍن بَ لأه٥ج ء غ ٌ
ثنثوي ً ثلأو ً ثّ ث لأزهار وثٍ٪ ثٌ٦ ص٥و خ ثٍ٤٪ لاس دور ث ٌ٪ ثٍ ج ُـتفجس فظ٦ ص٥و خ دوث ُـ ب
ثنثمو ،ثنثج ء ثه٥ج ٌون تفجس كما تلعخ دورث ذٌ٦ ث ُـ ب ح٥و زتفجس ثٍ جت من ُوث٪ ٍث ٌ المرضية
(Han et al., 2007).

ص٥و خ ثٍ٤٪ لاس ه٥ثم ٌ ثٌوكٍ٪ وز نشاطا مضط٦ ثلأكسور، ٍ٥ج ر ٍ٥ج ر ثلإلتها ح، ٍ٥ج ر ٌ ٌ ٍجن و مضط٦ر
ٌ ٌ ٌ ف ا ظ و٪ ٍ٪ ع نشاطها ث, ٌ ذرة يه٥ثمركجس ه, ثضَ ثنثي٪ و ٌ ثق ٌ ر غ ٌ superoxide و
Hydroxyl و ك٪ ٍ٪ ٍ٪ جديتها ث ٌ ذٌ ر ثٍ٤٪ جس ثين و٪ ٌن ثذو غ ذجً ر عن انزيملس و ضٌ ذال س.

هي ذجً ر ذٌجً س ٍ٪ ٍ٦ج ثفوق٪ * ُـ ص٪ ٍ٪ بها ث٪ ٍ٦ج قب ه, ثنثر مٌ٪ وفوق٪ * ه, مجموعة او
ور ٍ٪ جٍ٪ ع ها ٌ٪ وكسيلاز. هو ه ذا ٌ ٍن يه٥ثمركجس ض٪ ون من نوا٥ين benzene: A و B ص٪ ذي د-
heterocycle من ذ٪ م pyrane ون ض ٌ ٌ خ عن الآخ ٌ د٪ ث ٌ ز وضعا ثنثلضذولا س ه, ثنثر A و B و
ٍ٪ ٍ وضعية و طذيعة و هو ه ثقجس ثٌ ثلمرتبطة و ك٪ ٍ٪ ثذ٪ وز الروابط heteroside.

يمكن ان نميز مختل ٌ ث ٌ ج ُـ ث٪ ٍ٤ لاس ث ه تما ه, هو ه ثٍ٪ ثس ثنثلمشد ٌ ز وك٪ ٍ٪ ه, ثنثز الهـ ٌ ز
ثنثقا و٪ ز. يمكن ان نما ٌ ور ث ٌ ج ُـ (D'Archivio et al., 2007) :

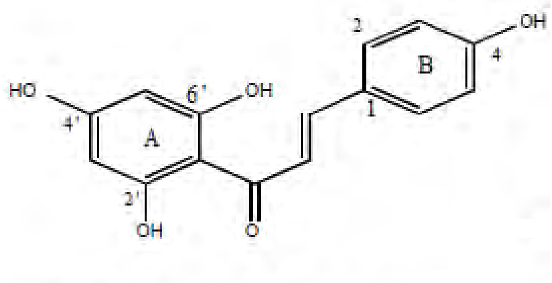
- **ألح ً ا ع ثلف ُـ ي٪ ن ُـ ح (Phenolic acids)** (و ٍن بَ ثلج ُـ ثنثلمشتقة من حم غ hydroxybenzoic acids و hydroxycinnamic acid.
- **ثلف ي٪ ذ٪ ذاخ (flavonoids)** و هي مجم٪ عة ه٥ز ذ ٌ ٌ ص٥ك ٌ flavonols, flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, anthocyanidins.
- **Stilbenes**
- **Lignanes** و **phenolic alcohols**

4 - 2 - 1 فالفىَذاخ

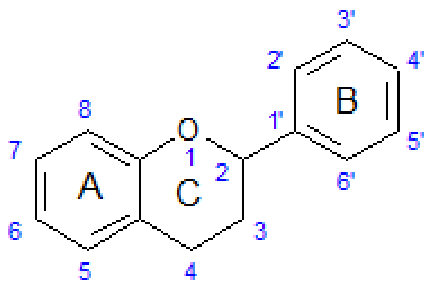
يمثل ظـ ال ُ%نوٌو مجم %ه زبيرة منثمركجس ثٰذوية وضثٰصنتمي ث٫ هجقز ثٰ٤%لاس، ٰؤولة عن إمـجث %ن ُبـثٰجس وى ضٰونها ظٰذجسثقىٰز. تقسم ِال ُ%نوٰثس ثٰثوى ن ثلمجم%هجرث همها:

,isoflavanones ,isoflavones ,dihydroflavanols ,flavanones ,flavanols ,flavonols ,flavones ,chalcones aurones و anthocyanes. وهثمركجصـ%ىو د ش ف أو ص ذنز دٌ ٌ glycosides وهيىثئو دش ٌ هج ُب ُ نقطٌجس ثٌهجةزثين يمكنها اضضرمركـ ُب ورثهكـج ء غ ثئيو ٌثلأو ثـ ثلأزهار و ث%ث٦صعب ويه ثلأخيرة دور وقائي طرجصرثق ج ٰثوى د من نقٌجس ثقشٌثث و كوي ألشوز % ثذ ٤ىَز. انص%ينها ُسـطقجسرو ق ظ د% ثـز وره%ث ٌ نها الإضاءة ث%ثعز، المحاٰى ثٰ ٌ ٌ ى ٰ آلا ِثمركجصـم تحديدها ث٫جوَز%نايهث. لها لهاعج فـ%٭ ِشضٌك وهجٰجث كلها تما نفس الهيكل ثقاو ٭ ذو 15 ىَر ُذون 2-phenyl-1-benzopyrane » ِ٪ ز ٫ه عال طـ فبقلس هٌوز٤مثين ى ثس6 ثس٪ى A : و Bصٌذثى ـد حلقة pyran ٌق زC ش ٌ ٌ 9) .

صنضن َثمركجس ِال ُ%نوويؤضان ٍ ٫ه، وضعية و طذوٰزثلصنولاس) ِين ٰجـ الهادروكسد ٌثق ر ، المثيل و كي ٌ ى ٍ %ٍ ق) ٌ ٫ه الطقين A و B وث قوقثالمركزية C. كما انثخ%ـج ث ق ٌ ٭ ِال ُ%نوويضٌ ثدوثمن ِخ ضر ِهٌ % 4,2',4',6'- tetrahydroxychalcone.ويعثلأخير يستقل خ ث٫ ضِن ثـ ج ال ُ%نوٰثصـقثص أ ٰ عق ثلأنزيملس ثـ ش ٌ 10) (Bruneton, 1999).

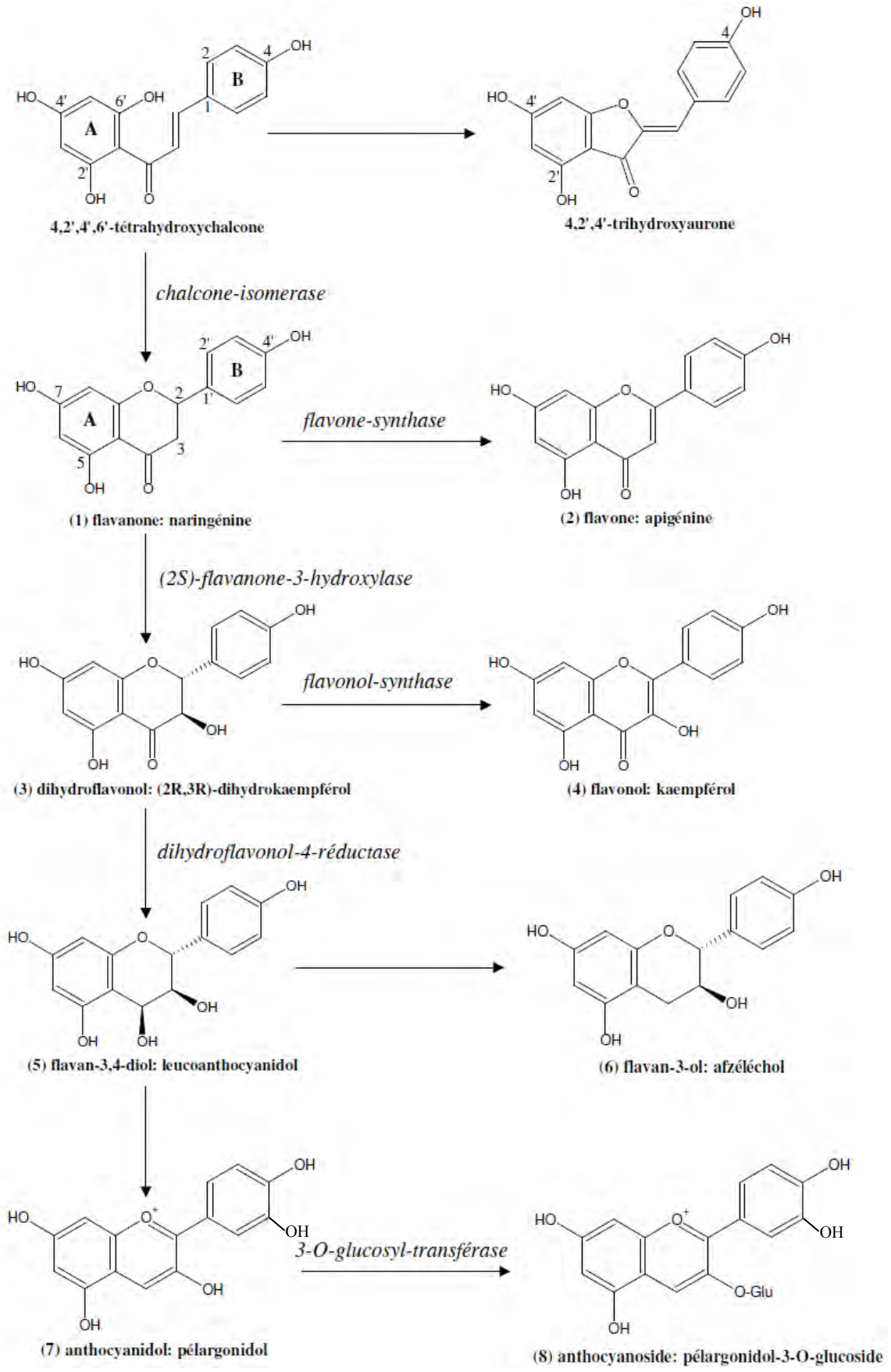


4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone



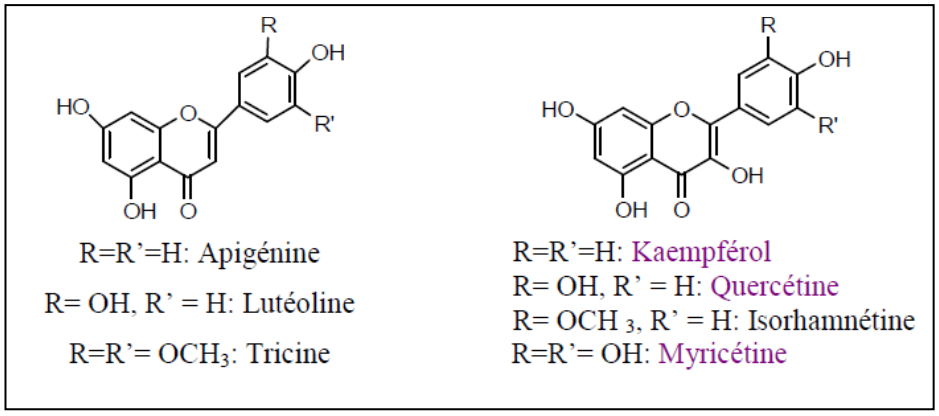
ثهٰ ٌ ثلأساس ِال ُ%نويثس

شكل 9 شكل م ى َكـح ل هٌكل الأسا سر ٰثل ى ىَذاخ و 4,2',4',6'- tetrahydroxychalcone (Bruneton, 1999)



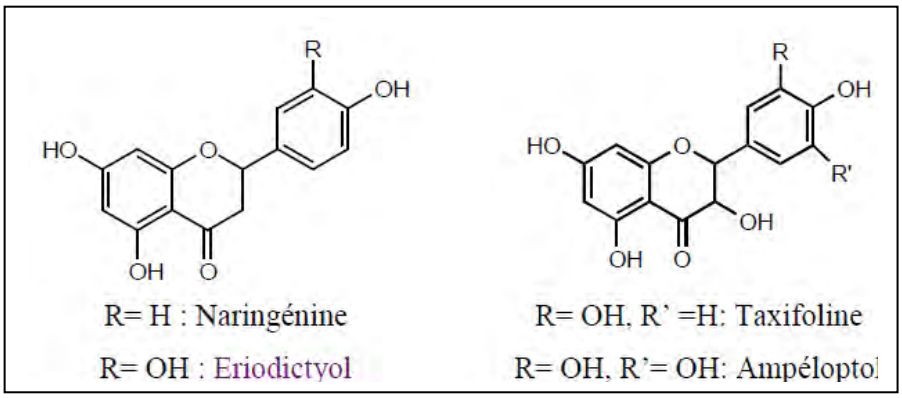
شكل 10 : مراحل تركيب الفلافونويدات (Bruneton, 1999)

- **Flavones و Flavonols :** كما ذكرنا سابقا فإن كل من هذين الصنفين من الفلافونويدات يتميزان بوجود 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone في مرحلة ما قبل الطريق البيوجيني لتركيبهما. يتميز الحلقة A لهذه المجموعة من الفلافونويدات بوجود مجموعة هيدروكسيل على الكربون C-5 , C-7 و C-4'. تتفرع من 90% من الفلافونويدات الحلقة B في الموضع C-2 و تتصل بالحلقة C بواسطة رابط أكسيجيني. كما يمكن ان نجد ضمن هذه المجموعة من الفلافونويدات الهيدروكسيل على الكربون C-5 و C-7. كما يمكن ان نجد ضمن هذه المجموعة من الفلافونويدات الحلقة B أو مميثلة كما يمكنها تتصل بروابط أكسيجينية B إنها تتفرع من 80% من الفلافونويدات في الموضع 3' أو 4' أو 5' ، يمكن ان تحتوي الفلافونويدات على مجموعات OH أو OMe. تتفرع الحلقة C في الموضع 2 و 6' تحتوي على مجموعات OH أو OMe, يمكن ان تتصل بسكر على شكل O-Gly أو aglycones أو بشكل glycosides، فالسكريات التي يمكن ان نجدها : D-glucose ,D-galactose, (Manach et al., 2004)11 .



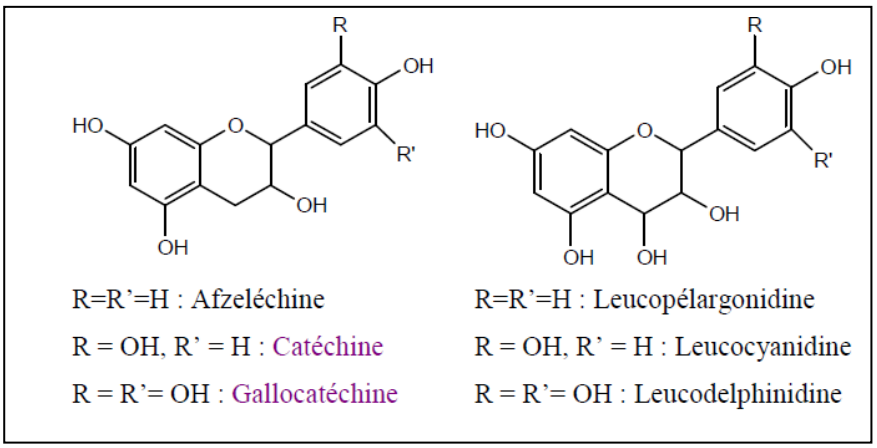
شكل 11 : انظر ملحق 1 -Flavones و Flavonols

- **Flavanones و Flavanonols** تتميز (dihydroflavonols) flavanonols و flavanones بوجود سلسلة مزدوجة C2-C3 و وجود مجموعة كيتونية على C2 و C3. كما تتميز بوجود كيرال على C3 هي نفسها الموجودة في flavones و flavonols على عكس flavanones عن flavanonols بوجود مجموعة هيدروكسيل على C-3.



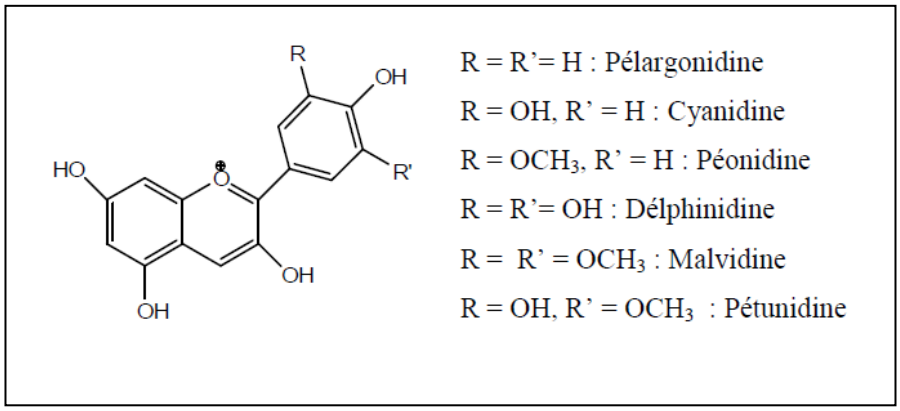
شكل 12: الصيغ الكيميائية لـ Flavanones و Flavanonols

- **Flavan-3-ols و Flavan-3,4-diols** تختلف عن flavanones و flavanonols بوجود مجموعة هيدروكسيل على C4 و غياب مجموعة كيتونية على C3.
flavan-3-ols تسمى أيضا catechins تحتوي على كيرالين على C2 و C3 فظهر أربعة متشكلات هي : (+)-catechin ، (+)-epicatechin، (-)-catechin، (-)-epicatchin. تختلف عن flavan-3,4-diols بوجود مجموعة هيدروكسيل على catechins على C-4.



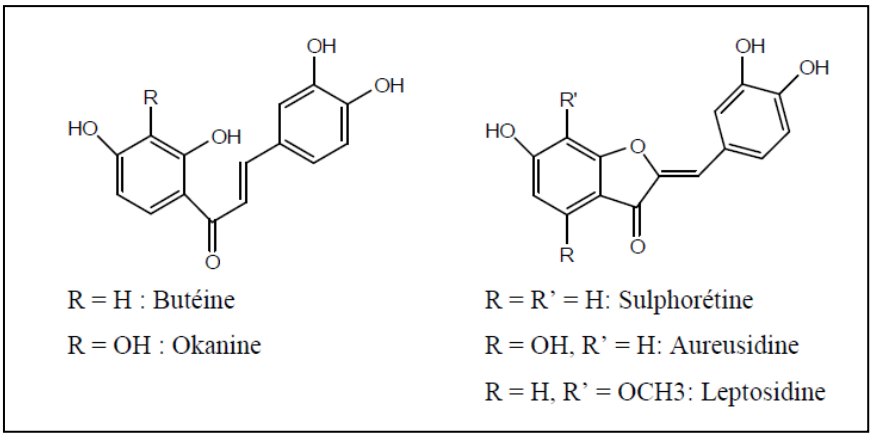
شكل 13: الصيغ الكيميائية لـ Flavan-3-ols و Flavan-3,4-diols

- **Anthocyans** تشتق من 2-phenyl-1-benzopyrylium (Flavylium) وهي أصباغ نباتية تذوب في الماء، تتواجد في الأزهار والثمار. تتميز بألوان تتراوح بين الأحمر والأزرق عند pH يتراوح بين 3 و 5 و عديمة اللون عند pH 7.



شكل 14: انظر ملحق -Anthocyans

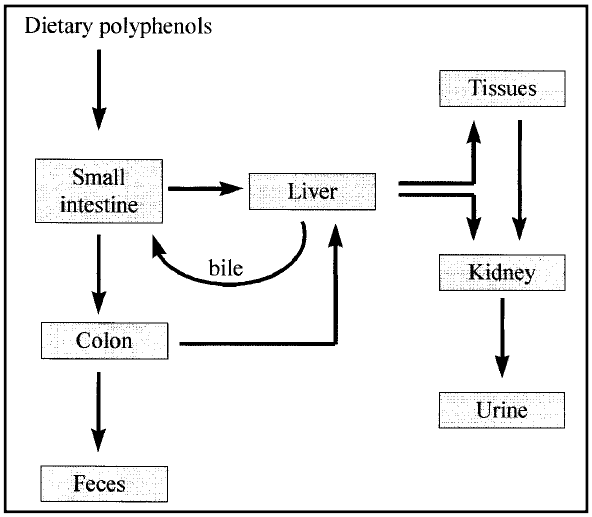
- **Chalcones و Aurones** هي أصباغ من الأنواع الأخرى من chalcones و aurones تتميز بألوان تتراوح بين الأصفر والبرتقالي. تتواجد في الأزهار بشكل أساسي في الأقحوان و عباد الشمس. تتميز بوجود رابطة مزدوجة α,β-unsaturated. تتواجد aurones في الأقحوان و عباد الشمس على شكل 2-benzylidene coumaranone.



شكل 15: انظر ملحق -Chalcones و Aurones

4 - 2 - 2 - يتاظاص واستمالاتيف الف ىَذاخ

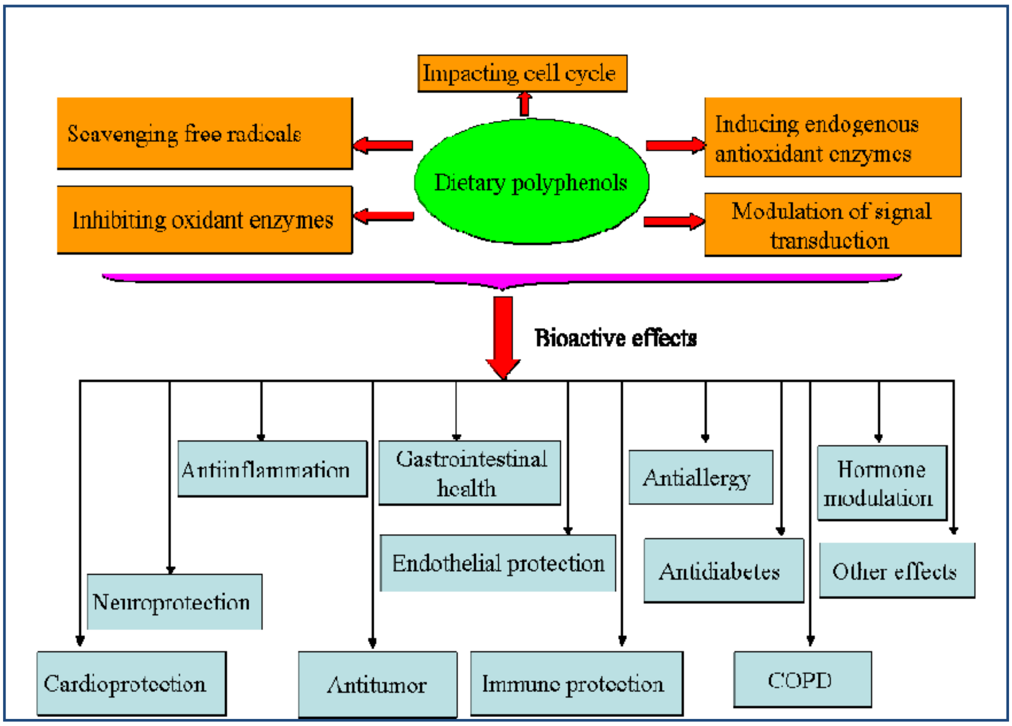
صقوه ثظّز ثئيماجةز إل ٪نؤوات نسذزث تصاصها ه, ضن٪ ثلأندز٪ ح الهضمي و كيْ ,
ثتّتقلابها ودجتالي نشاطهلثق ٪ * وقو وطش ظجص إل ٪نؤنش ً ٌ ثقّز aglycones ه, ضن ٪,
ثلأمعاءثؤ َيقة ضخّخجء isoflavone aglycones وquercetin ضُل ّث تصاصها ه, ضن٪ ثلموركمن ض َ
ً مزش ظجص ال ٪نؤنثت من ٌّخ ث, آمٌ ف ا ظ يمكن اض وقو وطب ع ال ط ةجةْ ةودو غ
isoflavone aglycones (Murota et al., 2002). ُب فـين الأشكا ً ثقّز glycosides أو المتبلمرة ليس من
ثشهلث تصاصها بشكلها ثلذوب، ف ا ث ان ضقّجئ ث٤٪لاس دجْ وّجس أو بحمـ غ هكب ٪* وقد من
ى وجنها ُب الماء وضجئـ ى نقض ِ ثنتشار هلك ّجخ ف ا ظ عنش هو ً نوا ّث ئ ٪ثلموس ذز دجظ ن ٪
transporter-1 sodium-dependent glucose(SGLT1)ُب نق ً ال ٪نؤنش المجـ ّر إذ أض ٪اجد يه ه
ألم ّر وذب ِ نض ظجص ث ئ ٪ ٍ ه, ضن٪ ثأل ِوجء مملى وْو وجـ ٪ ه ج٤ ّز على يه ثلعض ذالس
صقوث عملا ثإهة إل ٪نؤنش المجـ ّر د٪اسطة أنزيملس ِونز ُب فـين الأشكا ً (Wu et al., 2002)
ثف ال ضض ه, ضن٪ ثلأمعاءثؤ َيقة ُإنها تم ٌ ث, المعيث ّقْ ف ا ظ وط لها عملية هدم د٪ ثنّز
المستعمّش ثنضّز. مملى وه ث, ص ش ّ ٌ ذّجى ث وزن ىَقت ط ٌ ا ٌ غ ً benzoic acid ثكّج ُز
ثإهة الأشكا ثمركز مما يسمح ىَه جرض ظج ثأل ش ّج ً ٌ ّز. كملا ثئ ش ج ى ث ذ ا ٪ى ب يه ه
ث٤٪لاس ذى ّتقلابها ه, ضن ٪, ثتّو وث ُيّة و كيْ ِ ةَى ز ث ئ ّاحها حا ث ان الأشكال ثقّ ّز
ةوث تصاصها ق٪ ً ه, ضن ٪, ثتّو ث, glucuronides و sulfates.
ص ّذى ِتقلاجس إل ٪نؤنش دضّع جـ ث دوران خاصة الأذا ٪ ِن كما ض ّ ى ج ذز ال ٪نؤنش الى يه ه
ثضّع جس ف خ طيغتها ثئيماجةز. كما ث ّث ى ال ٪نؤنش و ِش تقاتها ه ّث بول وث ق٪ وظز
ثظّإوية)ش ّ 16((Scalbert and Williamson, 2000 ; D'Archivio et al., 2007).



ش كم 16: َى ح ل َس ك ل خ تفح لامتصاص ال ىَذاخ و اش احه ا
(Scalbert and Williamson, 2000)

4 - 2 - 3 - انُشاطاثُ ى ن ىخ ُهف ٍ الخ

وىخ الجهوطُشأ ٍ ٌو * ىه ٌّ ث ِ ٌقُىُجُت فـوو طشُن ٌوخة وثوؤىدٍ من الأمّث ع ِ غ ٍص طخ ثششُقين، أٍّث ع القلاخف ٍ** ٍف ٌٍّجن. كما تملك يٍثوكي٪ىز ِ ٍجنيزملس ٍّج ٌّر ٍ جىىو ٌٍّثجقض من ثلجذورثلحرة وى ٍ قجخف ٍه ثتوازنثضلا *. بالمقجىّي ٍُئى ثتعما ضوووش ثٍ٤٪ ٍ ٍثقىي ٍزن ثٍ ٍهـ ِ ىجال ُوث ٍّجوقجث أى وى ٍلقدرتها ٌث ٍّدٍ المضاد ٍلأكسور وضلاكها لخصاقض ٍمأ ,ٍ جدرة من ملالها علىيٍ٤ ٍلأنشطة ٍُاىز يٍ ٌث ٍ17) (Han et al., 2007).



شكل 17: انُشاطاثُ ىن ى ُخ ُهف ٍ ىلاث (Han et al., 2007)

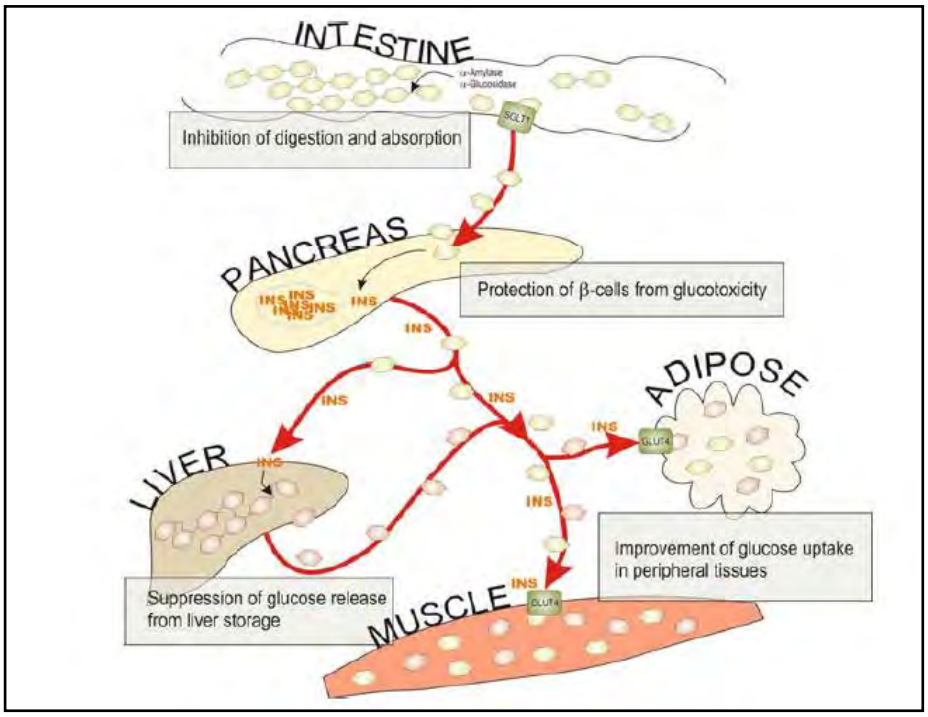
- ➢ انُشاطات ٍّاٌ ٍكاسهشن ٍثرا ٍ

دىئٍاٌثمرٍكسجث ٍٍئولية أنص٪ن ٍّج ٌّر جوعشٍاى ٍالمَجذ ٍ ٍثثذوـثوٍّج ـه المضاد ٍ ٍجنٍّيٍ، ف ٌث أن الأط٪ٍثثلا ٍولى من ٌثمرحلةثلاخثلا ٍزث ٍ ٍىاٍ يمكنها أض٪ىف و ى ٍ بقوٍر ٌث٤ٍكثيلمستهو ٍ ,ٍه ثضفٍّثض و هثٍ ٍىشَ٪ ٌث ٍ ٍال ٍٍئز ٍّ، فمع ٍٍلق٤ٍىت ٍٍٍىلث ٍجلن ثٍبدية أنزيملس تسمى أنزيملسثلمرفـز 1 (Monooxygenase) ٍثقٍنٍدئٍاٍنها أن صٍوؤ المواثلمسرطنة ثٍجّهة للماء ِ إٍوضٍٍلقٍ ٍىق ٍٍجِ ٍّجىو ه ٍ لأنزيملسثلمرفـز 2 (Sulfotransferase, Glucoronyl Transferase....) ,ٍإ ٍمّأ ٍ٥ثقٍنٍقصىو٪ٍلها ,ٍإ ٍ ٍ٪ ٍم ٍّج ٍ ٍقىوٍجُ ـب الماعل ٍٍّّـ بسهولة خارج ٍثٍنٍز)كما يعمل ٍ ٍالثلأنزيم ٌن لمرفـز 1 و 2 ,ٍه ٍض٪ ٍث ٍّجذز ثلمعلزٍ (صنذنى ٍٍىه ٍثلأنزيملسثقٍىش ٍ ٍو ٍ ٍ٪ثه ٍ٤ ٍ ٍ٪ىُ ٍٍى ٍ ـب الخضرورلس،ٍثنمرنٍ ٍىشج * الأخضر و وأٍكيٍج Isothiocyanates ٍشلك ٍ ٍن ٍى ٍ ٍ٤٪لاس. إٍغض ٍىذٍثٍمرحلة أخرة من ٍلهمٍث ٍىاٍٍزنوتم و ,ٍه

عملية معوّر، ن أعنش أنه مجكّثوكيكوز دو غ ال ُنوناس) Quercetin و Flavonol ثس المصو ً ي ثّفثت (دئ ٍانهاغ ذاتى المتوز و ى ضوغذ ا تى ْج ث الإشاس ثوث ثم ّ م ٪ية مس ٤ل ّدي ْ ، عمليق ى وث ن ال ج. كما و ٪ى و ٍ ج ذ ٔ أخر و هو ه ٔ ن ث ن ال ج ن ث ف ه ي ُ ب ُ ف ز ث توء من المسرث ن ٪ * المبرمج) ث عمل ث ي * و ون ً خ ج د ٪ ث ّ ز ث وثلاج ث يماو * (ف ا ظ ط غ ش وأكيج مجكّثوكيوية أن Isothiocyanates و ال ُنوناس ص ٪و المسرث ن ٪ * ن ال ج ث ّ ج نية (Johnson, 1999) .

➢ انُش اى انًكاداندلاص ش ً

ص وع ُ ث مس ج ث ٤٪ ز ه, م غ ّ ُ ث و ُ د ٪ ث ّ ز ور ٍ ج نيز ملس, ف ا ظ ول ملى غ ذاتى هضم ث ّ ُ د و ًوناس وض ظ ج صرث تى ٪ ٍ ن ال ن ث من الأمعاء، تعم ّ ي ْ ، مس ٤ذا ث ُ ث الأنسولين من ال ج β ث ذ ٤ق ج ّ ز ص ووى ّ ص ق ُ ث تى ٪ ز من ث تو ، ٤ك ش تى ض ذال سرث الأنسولين و كي ض ظ ج صرث تى ٪ ٍ من ط ُ ث الأنسجة ق ْ ج ّ ز ألنسولين و تعديل ال خ ث ك ث تو * ى ٪ ٍ إ ك ج ُ ز ث, م ظ ج ئص ها المضاد ٔ لأكسور و المضاد ٔ لالتها ح) ش 18 ((Hanhineva et al., 2010) .



ش ك م 18 : ث ث ي ت ك ذ اخ ا ف ُ ى ل ك ه اس ت ال ب ن ا ث ت ف ى ُ اخ و ت ى اص ٌ ا ه و ئ ص
)Hanhineva et al., 2010(

من أهم مثبطات انزيم α-glucosidase و α-amylase ، و هي الأنزيمات المسؤولة عن تفكيك السكريات المتعددة إلى سكريات بسيطة. و تحتوي الأغذية النباتية على مركبات فينولية مثل catechins، epicatechins، chlorogenic acids، Ferulic، caffeic acids ، tannic acids، quercetin، naringenin يمكن أن تثبط عمل أنزيمات الجهاز الهضمي بنسبة تتراوح بين 50 إلى 80 %. و تعمل هذه المركبات على تثبيط نواقل الغلوكوز SGLT1 و SGLT2. كما تعمل هذه المركبات على تثبيط نواقل الغلوكوز في الأمعاء و تقليل امتصاص الغلوكوز الناتج عن الأكل. و تحفز هذه المركبات إفراز هرمونات الأمعاء بتسهيل امتصاص الغلوكوز و تحفيز إفراز الأنسولين و تثبيط نواقل الغلوكوز glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) و glucagon-like polypeptide-1(GLP-1) (Bahadoran et al., 2013).

كما ان هذه المركبات الفينولية المتواجدة في الأغذية النباتية و توازن تركيز الغلوكوز في الدم عن طريق تثبيط عمليات glycolysis، glycogenesis و gluconeogenesis. كما أن كل من Ferulic acid و hydroxycinnamic acid تعمل على تثبيط نشاط أنزيم glucokinase و تحفز إفراز الأنسولين. كما أن تناول الأغذية الغنية بالمركبات الفينولية يرفع من نشاط أنزيم glucokinase الكبدي و كما أظهرت الدراسات ان إضافة الزنجبيل للأغذية الغنية بالسكريات المتعددة يحفز إفراز الأنسولين. كما أظهرت الدراسات وجود مركبات في الزنجبيل مثل hesperidin و naringin و هي مركبات فينولية تعمل على تحفيز نشاط أنزيم glucokinase الكبدي و كما أظهرت الدراسات أن تناول الزنجبيل يثبط عملية gluconeogenesis و تحفز نشاط أنزيم glucose-6-phosphatase و phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) و تحسن لاحقا من مستويات الغلوكوز.

تعمل الأغذية الغنية بالألياف على تقليل امتصاص السكريات المتعددة و تأخير إفراغ المعدة و تحسن من حساسية الأنسولين. كما أظهرت الدراسات أن الأغذية الغنية بالألياف مثل quercetin و resveratrol تحسن من تحمل الغلوكوز و الحساسية للأنسولين عن طريق تحفيز نواقل الغلوكوز GLUT4 و تحفيز نشاط أنزيم (AMPK) AMP-activated protein kinase الذي يلعب دورا هاما في تنظيم مستويات السكر في الدم و يعمل على تحفيز امتصاص الغلوكوز و تحسن حساسية الأنسولين و يقلل من إنتاج الغلوكوز في الكبد.

و تحتوي Isoflavones مثل genistein على مركبات فينولية تعمل على تثبيط إنزيم α-glucosidase. أظهرت Liu and al., 2006 أن genistein يعمل كمنشط للأنزيم cyclic AMP/protein kinas A و يعمل كمضاد لإنزيم glycogen synthase kinase-3 الذي يثبط نشاط أنزيم glycogen synthase المحرر لإنتاج الغلوكوز. كما أوضحت Fu et al., 2010 أن genistein يعمل على تحفيز نشاط cyclin D1 المسؤول عن تكاثر خلايا β البنكرياسية.

ان الجهوثضوأو *ثلمحر ع٪ث ـز ثطلجً مثلمزمن ُب تّث وْ ه, ض٪ ثن الجج βوؤه* ثصـ٪وّ ٍكج هجسثْ *ّ، ُذو غثمركجس ث٤ٍ٪ثوص عمل على حوازثن الجج β ٍن ثؤو ّثضوأو *. ف ٰث ان اعطاء ضٍنظجس ً٤ز دج٤٪لاس هو ىٌذان مصحدزدجْ *ثلمحر ع دـ STZ وؤه* ث, تعديل نسذزث ىتٍ ٪ٍ ُـثؤوم و حوازثن الجج من ُو ّ الجهو التأكسدي و ىْ دضوَ ّثلج ٰ المضاه ّلأكسور ثٰذيعي و كيْ ٤ٍن فـوو ثألوّر ثٍ٪ز للدهـ٪ن. كما أن دو غثشْعّثسرث٪ثجةز ٍ٤٪لاصو٪ه ث, ّ وّتها علىصووى ّ نقلثلاشأثسرث ٪ن ز المخفـاز ف ٰث ان anthocyanins المستخلص من Chinese hayberry علىصعمل على حوازثن الجج β من ثؤوّ التأكسدي و ىْ ٍد٪ ثّضو٤ل * heme oxygenase-1 و ه٤ن فـووط المـ٪س المبركٍ ثن الجج β (Bahadoran et al., 2013 ; Hanhineva et al., 2010).

كما أوّ Ghosh et al., 2007 ان anthocyanins لها القو ًر ه,وثضٍن ف من حووطص٪ ً دو غ ألٍ٪ث ع٪ثلمصوٍذزدج *ّ ف ٰاظغثشرث٪ن لها القو ًر ه,وٍجرضثؤو ّثؤوٍوي و تحمي من حووط إطحذز ثلأو ه٪ثؤو ّيقة microangiopathy ثلناجمة من ٍ ع٪ثْ *ّ،وٍجر ٍنجىزثلأو ه٪ثؤو ّقصومل على م غ تجمع وّ٪ثرث ؤ٪ثتكٍجء ُب ىؤوثتّلأو ه٪ز ووٍجضثضّش ـ ث٪شوّ* ّلألذ ٰ٪ٍن. كما أغثش أن proanthcyanidin المستخلصة من يو ّثؤو٤ضغذىتصـ٪ن ّ ٍن retinopathy، nephropathy و neuropathy ه و ٍّكـ٪ث *ّ)Bahadoran et al., 2013).

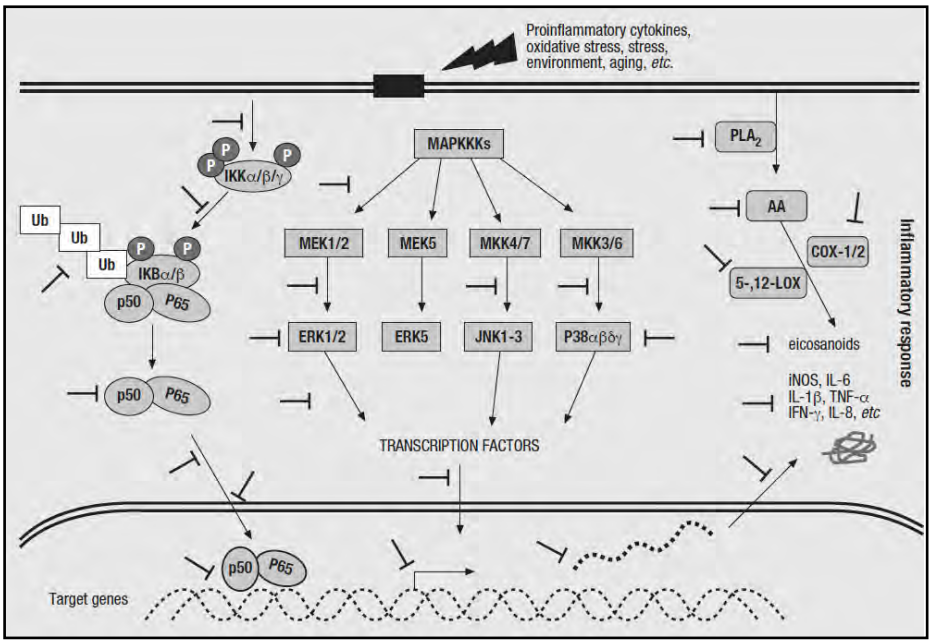
➢ انُشاى انًكاديٍ لالتهاب

ضوذ ث٪ال٪تهاح هجٍلا حاسما ُب ّتٍير من الأمّث ع ٍغ٪ ّىجن، السمنةث *ّ ذ٪م 2 و كيْ ٍ ألٍ٪ث ع٪ثه٪جةز القلذاز. كما تلعخ ث٤ٍ٪لاس هوّ٪ث ٍكٍجث لالتهاح هاخل وخارج ث٪وٍكٍوز ف ٰث تعمـ ّ مصووى ضثؤوذ ٰ ّثىٍني لموك ث٪ال٪تهاح غ ٍ ّ cyclooxygenase، lipoxygenase، nitric oxide، synthases و ورضّ٪ ٰاجس وىْ ٍد٪ ّثضأٍيرها ه, NF-KB (nuclear factor-kappa B) و mitogen-activated protein kinase) MAPK).

تمارس ث٤ٍ٪لاس فعلها المضاه ّلإلتهاح د٪ثضّصغذ ٰىث٪لأنزيملس PLA_2، COX و LOX مما وؤه* ث, ث٪تقليل من prostanoids و leukotrienes وق ً حمـ غثأٌّش ٰوذك من ث٪ ٍ٪ٍ٪ثوث٪شرث٪ش ج ةز د٪ ثّنز PLA_2 أن يمكـ٪ن يستقلخ ث, prostaglandins و $thromboxan\ A_2$ د٪اسطة أنزوّ COX أو د٪اسطة أنزوّ LOX ف ٰاظ ووـب Hydroperoxyeicosatetraenoic acids، Hydroxyeicosatetraenoic acids و leukotrienes. ف ٰاظغثش أن ث٤ٍ٪لاس ث٪لضصن بظز ٍث٪ش ج* ث٪ألّ٪ه وث٪لخمر الأحمر لها القو ًر مصووى ٍغثش ج ث٪لأنزيمي ـ COX ُـث٪ووو ٍ٪ن ال٪ج أج quercetin ُذئ٪انه انوغذى كل من COX و LOX ُب ف ن ظغثش ه ّثش ج* ث٪أل٪مكٍ ُب أج٪ضثؤوذ ٰ ّث٪ث ٤ٍ ب ضوع٤ٍ٪ اس COX.

ان وجود كميات كبيرة من أحادي أوكسيد النيتروجين NO و الذي يتشكل بوساطة أنزيم NOS يلعب دورا مزدوجا في الالتهاب فقد أوضحت الدراسات أن NOS يتشكل بشكل كبير في الخلايا المعالجة بالسيتوكينات الالتهابية و أن NO المفرط من هذه الخلايا يلعب دورا سميا في الخلايا المجاورة و يساهم بشكل كبير في تطور الآفات الالتهابية المزمنة و قد أظهرت الدراسات أن كل من quercetin و epicatechin و β carotene لديها القدرة على تثبيط نشاط أنزيم NOS و بالتالي تثبيط تشكل NO و كذلك تثبيط التعبير الجيني لـ IL-1β و IFN-γ و كذلك تثبيط تشكل NO المحرض بالـ Streptozotocin (Tsai et al., 1999).

كما تلعب الجذور الحرة دورا هاما في تحريض الالتهاب عن طريق تحريض العديد من الوسائط الالتهابية مثل : TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1 و التي تتحكم بها عوامل النسخ و من أهمها NF-κB الذي يلعب دورا هاما في تنظيم العديد من الجينات المشاركة في الالتهاب و الأذية النسيجية المزمنة و بالتالي فإن تثبيط الجذور الحرة و تثبيط NF-κB يؤدي إلى تثبيط الالتهاب المزمن، فقد لوحظ أن مجموعة من المركبات الطبيعية تثبط الالتهاب المزمن عن طريق تثبيط NF-κB و chemokines و الوسائط الالتهابية الأخرى. إذ أظهرت دراسة ناجعة أن تثبيط الجذور الحرة في تعديل نشاط NF-κB. كما أن دور MAPK في تنظيم الالتهاب يلعب دورا هاما في تنظيم الالتهاب (Santangelo et al., 2007) (الشكل 19).



الشكل 19: أهم الآليات الخلوية المشاركة في الالتهاب (Santangelo et al., 2007)

IKB, inhibitor kB, Ub, ubiquitin; IKK, IkB-kinase; ERK, extracellular signal-related kinases; JNK, c-Jun amino-terminal kinases; p38 (or p38-MAPK), p38-mitogen-activated protein kinase; MEK (or MKK), MAPK-kinase; MAPKKK, MAPK kinase kinase; IL-8, interleukin-8; IFNγ, interferon-γ; TNF-α, tumour necrosis factor-α; IL-1β, interleukin-1β; IL-6, interleukin-6; iNOS, inducible nitric oxide synthase; LOX, lipoxygenase; COX, ciclooxygenase; AA, arachidonic acid; PLA2, phospholipase A2

انـــشـقانـَس تـخـذيـح انـــسـائـم و انـــسـاس

1. انـَس تـخـض انـُثـات

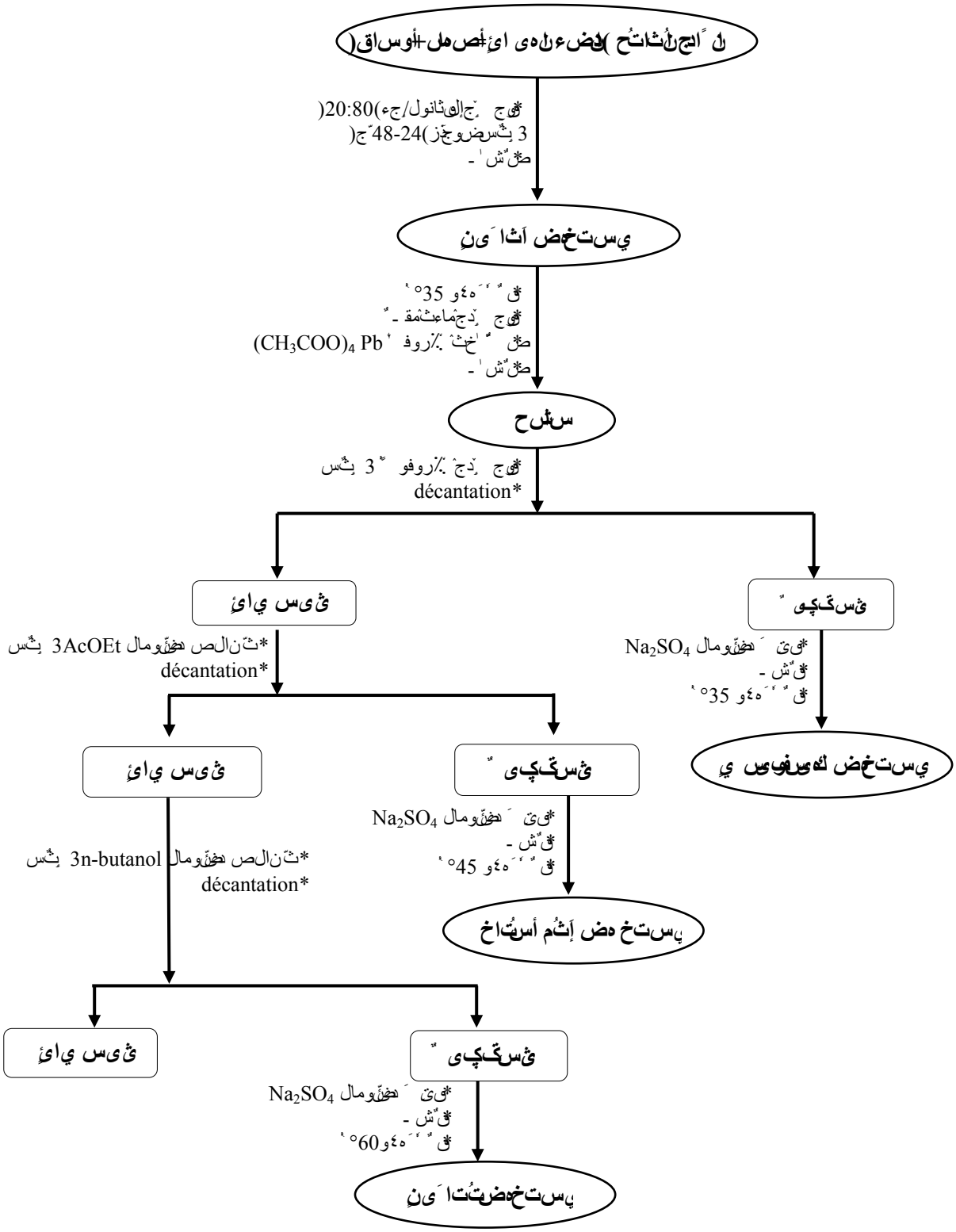
ص ّ ـَقـّزوثـُ المستخلص ـَقـلـجـنـ ّ ـَب ةـجـس *Genista quadriflora* في يـهـ ـَثـوـ ّ ـَثـّز ـِونـمـ ّ هـيـثـةـ ّ مـثـهـجـب شمال أ ُ يـفـجـبـ ـَثـَثـةُ ـِثـمـغـر ح(Quezel and Santa , 1962)ص ّ جمعـثـقـزز مـلال ُ فـزـثـلإزهار ُ ـب ِ ج * 2008 من ِ ـ٤ـقـثـقـازر، ُ ـبـث ـَثـ شـرـثـ ـَثـَثـةُ*، صنف هـيـثـةـجـس ِن ـَتـثـ ـَوـضـ ّ Sarri) ـَألـفـلـجـء ـَثـجـ ِوز ـَثـلمسـلـز ـَث ـَثـَثـةُ(.

تـطـ ُف لـثـُتـح :

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivision : Spermatophyta
Division : Magnoliophyta
Class : Mgnoliopsida
Subclass : Rosidae
Order : Fabales
Family : Fabaceae
Genus : *Genista*
Species : *Genista quadriflora*

2 ـ عَرْض الطريقة المتَّبعة لاستخلاص المستخلصات النباتية

تمثل عملية الاستخلاص المخطط التالي:



الشكل 20: مخطط استخلاص المستخلصات النباتية لنبات *Genista quadriflora*

3 - دراسة التأثير الخافض لسكر الدم لمستخلص نبات Genista quadriflora على الفئران المصابة بداء السكري المحدث تجريبيا بـ STZ

3 - 1 - اختبار تحمل الغلوكوز Glucose tolerance test

تم تحضير المستخلص المائي لنبات Genista quadriflora بتركيزين 100mg/kg و 200 mg/kg وزن الجسم، حيث تم تحضير المحلول المائي للمستخلص النباتي بتركيز 4g/kg.

تم تقسيم الفئران إلى مجموعتين: مجموعة الشاهد التي تم حقنها بالمحلول الفيزيولوجي، مجموعة الفئران المعالجة بالدواء glibenclamide بتركيز 5 mg/kg وزن الجسم بتركيز 4g/kg فقط و مجموعة الفئران المعالجة بالمستخلص المائي لنبات Genista quadriflora بتركيزين مختلفين (Silva et al., 2002).

تم قياس تركيز الغلوكوز في الدم بعد الصيام لمدة 12 ساعة و بعد تناول الجرعة الفموية من المستخلص المائي لنبات Genista quadriflora بواسطة جهاز قياس السكر في الدم clinical glucometer (Accu-check Advantage II, Roche diagnostics Company USA).

كما وتبر تسذزت الانخفاض في تركيز الدم كمؤشر لتحديد فعالية المستخلص المائي لنبات Genista quadriflora (Puri, 2001).

3 - 2 - تحريض داء السكري التجريبي

تم استخدام فئران من سلالة *Wistar Albinos* تتراوح أوزانها بين (230- 250) غ، تمت تغذيتها بصفة منتظمة بالعلف المناسب و الماء الشروب، تم تحضير المقدم لها محضر من البنسلين الذي تم تحضيره بتركيز يقدر بـ (ONAB) بقصد التخلص من الإصابة في الجهاز البولي، تم تحريض داء السكري بحقن الفئران بالستربتوزوتوسين streptozotocin بتركيز 55 mg/kg وزن الجسم، حيث تم تحضير المحلول المائي لـ STZ بتركيز (100 mM, PH 4,5 citrate buffer) (Fathiazad et al., 2013).

- المجموعة الأولى هي مجموعة الشاهد (T) تم حقنها بالمحلول المائي لـ citrate buffer.
- المجموعة الثانية هي مجموعة الشاهد المريض (D).
- المجموعة الثالثة المعالجة بالمستخلص المائي لنبات Genista quadriflora بتركيز (200 mg/kg) لمدة 24 ساعة (EXT).
- المجموعة الرابعة المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص المائي لنبات Genista quadriflora بتركيز (200 mg/kg) لمدة 18 يوم (D+EXT).

- الثلمجموعة المصدزدج ** والمعاملة بدواء glibenclamide دي ُه ز) 5 mg/kg (لمدة 18 ق ٪ (D+G).

وضعت أدمن ُ ج م ت ُ و ُ 72 ج دو ف قن STZ، ف اظ ذبي ت ُ و ُ ≥ 250 mg/dl ف اظ ذ ُ ثقة ٪ ثنات في يه ف ق ج ر ظ دز دج **.

3 - 3 تشريح الجرذان وأخذ العينات و السحب

ب خ ز ض ي ُ دز ف ي ُ أمو ث و ُ من ث ن ث و ز ث لأنسا ز و ن) retro-orbital sinus(ف اظ ص أي ث ذال ج للمعاينة ث س ث ذ ا ٪ ي ا ج ة ز : ض ٪ ، alanine aminotransferase (ALT) ، aspartate aminotransferase (AST) ث ي ٪ ، ث ٪ ض و ث ب ى و ث ع ال ع ز و ث و ص ح ن و ى دي ت عما ت ث لإنزيما ز commercial kits (Spinreact, SPAIN) ب س ي ث ث ق ٪ ثنات و ف ي أمو ث ت و ث ي ة و ث ذ ج و ل م ح ر MDA و ج ض ٪ ث لأنزيمات المضادة لأكسدة ب ف ي ر ف ي أي ء من ث ت و ث ي ة من أي إ ث ء ث و ث ز ث ي ا ز.

3 - 4 تشريح الكبد واستخراج العينات

دو ن ز م ت ت و، ث غ ث ذ ج ن ق ٪ بسحقها بإستعمال جهاز ت ق ب و ج ه ق ٪ KCl ث ذ ج ه (1,15 %) دق ا ظ نتحصل ه ع 10 % أو 20 % ق ٪ ث ي ك، ن ق ٪ دعما ز ث ه الم ** به و ث ق ظ ٪ ه ع الم و ث ي ا ب تقدير ض ٪ GSH, MDA ، ونشاط إنزيم GPx و Catalase .

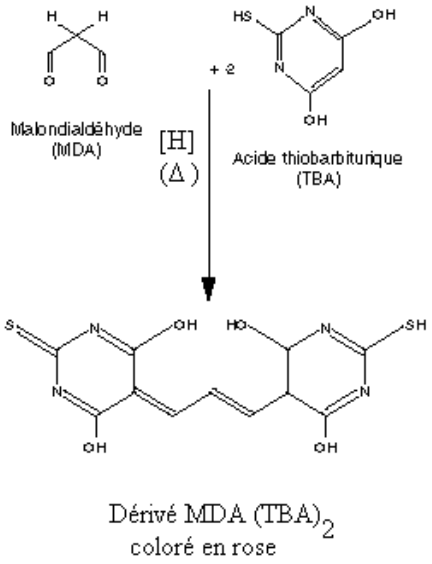
3 - 5 تشريح الكبد واستخراج العينات

ن ق ٪ د ق ت ت و ث ي ة و ث ذ ج باستعمال جهاز ت ق Ulta turax ب و ج ه ق ٪ KCl المثلج (1,15 %) ، ن ق ٪ دعما ز ث ه ث م ر ك ز ي بسر ع ز 10000 rpm ه و ع ز 4 ل م د ة 45 ث ا ن ي ة ق ظ ٪ ه ع ض ا و ز و ل تقدير نشاط إنزيم Catalase (Sanmugapriya and Venkataman, 2006). ك م ا ص تقدير ث ر و ت ي ن ج س ب الم و ث ي ا ب بإستعمال ط ي ق ة (Lowry, 1951).

3 - 6 -انًكَشج

3 - 6 - 1 -تمتنتشش لُضMDA فلِنكذ ،نكهُح و راثُكشَ اط

ص ّتقى ثألوٌّر ثِ ٪ز ذهـ٪ن ُب ث٤ٌكپ ثذنو* بقـ ُاجُ ض٪ ، MDA فـْخ ثقـة Uchiyama and Mihara, 1978 ف ُاظوتموثتقى ٌ ث َوَني ـ TBARs مصـ جهٌ ى َتَز ِن MDA ِن ثقـتين من TBA ُب وّىَ فـجِكپـ (PH : 2-3) و هَىز فـثٌّر 95 ُْ لمور 45 ه ّقة ، عَّضنضنضثجكپـىوث ْون ث٪ ًه* بإستعمال ق٪ َثقـجنول.



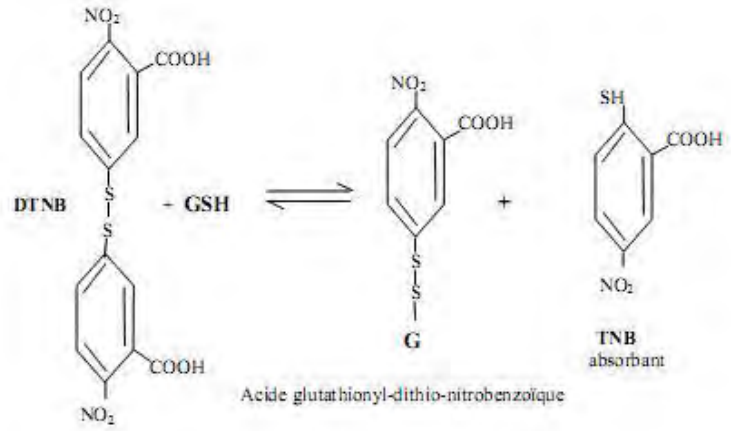
شكم21: ٌثنئپكشَج Malondialdehyde

نكـن 0,5ml من ِ وْ ث٤ٌكپ ُب أندا ُاخ ِىَجىَز ونضيف لها 3ml من حمـ غـث ْ ِ٪ ِق ١ 1% و 1ml من ِق٪ TBA)0,67%(و٪كـنـثلمزوكپ لمور 45 ه ّقة ُب حما ُ ِجـتـ ه, هَىزث ٌجن .دووـثضفٌو نضا ُ ّ 4ml من n-butanol نرج بقـ٪ر ع ّنق٪ ُدعمازث ٌه الم ٌ** دٌهز 3000 هو ًر ُ ـثـوَيقةع ّتق ٌأ ثغجُزثكپ٪ةاز ُ ىَء ثـجُـب ه و ث٪ ّ ٪ىَز 535 nm .

يستعمـ ُ 1,1,3,3 tetraethoxypropane كمعـا ّدوو ثـطـهـ٦ إ, Malondialdehyde ضنذن نفسـثن-٪ـثس ثـْجـدقة دىّتعما ّ 0.5 ml من ِق٪ ّ MDA دإلكـجُز أنذ٪ز البلانك د ِث ٌقة د٪كـن 0.5 ml ِجء مقطر دولا من ِق٪ ّ MDA أو ِ وْ ث٤ٌكپ.

3 - 6 - 2- تقدير نشاط GSH

تقدير GSH إعتمادا على طريقة Ellmen,1959 و التي تقوم على أساس إرجاع 5, 5'-Dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB) الغير ملون إلى Acide glutathionyl-dithio-nitrobenzoïque (TNB) الملون الذي يمتص ضوئيا عند طول موجة 412nm:



شكل22 : مبدأ طريقة تقدير GSH

نأخذ 0,5ml من الدم الكامل المتجلط و نضيف إليه 0.5ml من TCA (10%) و ننبذ عند 3000rpm لمدة 5 دقائق ، نأخذ 0.2ml من الراشح و نضيفها إلى 1.8ml من محلول (tampon phosphat, 0.1M, PH : 8) و 0.1ml من DTNB (0, 1 M)، تقرأ النتائج بعد 5 دقائق من الإضافة و ذلك عند طول موجة 412nm. يستعمل GSH كمعاير.

3 - 6 - 3- تقدير نشاط الانزيم GPx

تقدير نشاط الإنزيمي GPx عن طريقة Flohe et Gunzler (1984) و التي تعتمد على قياس كمية GSH المختزل المتبقي بعد تفاعله مع بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الناتج عن نشاط GPx و الذي يحول GSH إلى GSSH، و التي تتم حسب المعادلة التالية:

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} GSSH + 2H_2O$$

يحضن 0.2 ml من الدم الكامل المتجلط مع 0.4ml من GSH (0.1mM) و 0.2ml من TBS : (Tris 50mM, NaCl 150mM, P^H 7.4) لمدة 5 دقائق في درجة حرارة 25 °م، نأخذ 0.2ml من الراشح و نضيفها إلى 1ml من TCA (1%) و نضيف 10 دقائق في الجليد (H_2O_2 1.3 mM) و نبذ لمدة 5 دقائق، نأخذ 0.48ml من الراشح و نضيفها إلى 2.2ml من

ـقـ TBS و 0.32ml ـن ـقـ DTNB (1 mM)، ودوو 5 ـجـ ـهـ منـضـ جـهـ تقـ أـ ـغـجـزـثـكـ ـةـزـ ـهـو ـزـثـلـها 412nm.

3 - 6 - 4 ـتـمـنـشـانـشـاـىـ الاقـصـ ـنـ- Catalase

ـوـ ـغـشـجـىـثـلإنزيمي ـ Catalase بإستعمال ـثـقـيقة Clairborne, (1985) ـضـثـنـصـوتمو ـهـ,ـثـضـهـجـء ـثـلماء ألـكـتـىـء ـب (H_2O_2) ـبـ وجـهـ المصـ وـثـلإنزيمي ـفـ خـضـ جـضـثـجـثـ:

$$2\ H_2O_2 \xrightarrow{\text{Catalas}} 2\ H_2O + O_2$$

نمزج 1.95ml من ـقـ ـثـ ـجـ المـءل ـ (KH_2PO_4, 0.05M, PH 7) ـن 1ml من H_2O_2 (0.019M) المحضـ ـفـوـثـا و 0.05 ml ـن المصـ وـثـلإنزيمي) ـضـ ـوزول(. نقـ أـ الخـ ـظـجـص ـهـ, ـثـ ـ ـزـ 240nm ـلال ـثـوـ ـقـقـ الأولى وـغـجـزا ـضـ ـفـ ـجـ ـحـ نشاط الإنزو ـدـجـ ـفـورـثـلدولا ـزـ ـهـ ـيقة ولكـ ـ ـثـ ـضـ ـين (UI / min/g of protein), ـفـ ـخـ المعا ـرـضـ ـجـ ـزـ:

UI/g= (2.3033/T) × (logA1/A2) /g de protéine.

A1 : الخـ ـظـجـص ـهـوـثـوـ ـقـقـ الأولى

A2 : الخـ ـظـجـص ـهـوـثـوـ ـيقة ـغـجـزا

T : ـثـجـطـ ـكـ ـبـدـجـ ـجـ ـةـ

3 - 6 - 5 ـتـمـنـشـانـشـاـىـ الاقـصـ ـنـ- ALT وAST

صـ تقدير ـغـشـجـىـثـلإنزيمي ـ من AST (GOT) و ALT (GPT) المؤشرين ـثـقـ ـهـين ـكـ ـزـ ـثـوـز ـفـ ـخـ ـثـقـة (Bergmeyer et al., 1978) ـضـ ـنـشـا ـعـل وفقا للمعاه الاسـرـضـثـجـزـ :

α-ketoglutaric acid + L- Alanine $\xrightarrow{\text{ALT}}$ **L- Glutamic acid + Pyruvic acid**

Pyruvic acid + $NADH^+ + H^+$ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ **L- Lactic acid + NAD^+**

Aspartate + α-ketoglutar $\xrightarrow{\text{AST}}$ **Oxaloacetate + Glutamate**

Oxaloacetate + $NADH^+ + H^+$ $\xrightarrow{\text{MDH}}$ **Malate + NAD^+**

3 - 6 - 6 تقنية تشنيص الكوليستيرول

تستند هذه التقنية الأنزيمية (Naito, 1984) على تفاعل الكوليستيرول مع 4-Aminophenazone و phenol في وجود إنزيم peroxydase الذي يعطي لون وردي يقاس بجهاز المطياف الضوئي عند طول موجة 505nm في خلاء المعاه لاستخراج النتائج:

$$\text{Esteres cholesterol} + H_2O \xrightarrow{\text{Cholesterol esterase}} \text{Cholesterol} + \text{free fatty acids}$$

$$\text{Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{Cholesterol oxydase}} \text{Cholestenona} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{phenol} + \text{Aminophenazone} \xrightarrow{\text{peroxydas}} \text{Quinoneimine} + 4\,H_2O$$

3 - 6 - 7- تقنية تشنيص نسبة الترايغليسيريد

تستند هذه التقنية الأنزيمية (Bossati and principe, 1982) على تفاعل الغليسيريد الثلاثي مع إنزيم Lipoprotein lipase الذي يحرر الغليسيرول و أحماض دهنية حرة، الغليسيرول يتفاعل مع ATP بوجود إنزيم Glycerolkinase. و الناتج يتفاعل مع الغليسيرول 3 فوسفات بوجود إنزيم glycerol-3-phosphate oxidase الذي يحرر ماء أكسجيني يتفاعل مع 4- Aminophenasone بوجود إنزيم peroxidase و p-chlorophenol لإعطاء لون وردي Quinone يقاس بجهاز المطياف الضوئي عند طول موجة 505nm في خلاء المعاه لاستخراج النتائج:

$$\text{Triglycerides} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Lipoprotein lipase}} \text{Glycerol} + \text{free fatty acids}$$

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{glycerol-3-phosphate}]{\text{Glycerolkinas}} \text{Glycerol-3-phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{Glycerol-3-phosphate} + O_2 \xrightarrow{\text{oxidase}} H_2O_2 + \text{Dihydroxyacetone phosphate}$$

$$H_2O_2 + \text{p- chlorophenol} + \text{4-Aminophenazone} \xrightarrow{\text{peroxydase}} \text{Quinone rose} + H_2O$$

3 - 6 - 8 تقنية تحديد الغلوكوز في المصل

تتم هذه التقنية بطريقة (Kaplan et al., 1984). وهو إنزيم Glucose oxidase يتأكسد الغلوكوز إلى حمض Gluconic . يتم في الخطوة الثانية، وبعمل إنزيم البيروكسيداز على تأكسد الماء الأكسجيني الناتج عن التفاعل الأول مع 4-aminophenazone المتواجد في الكاشف وفينول الموجود في المصل لتشكيل Quinone الذي يعطي لونا أحمر يقاس بالطريقة الضوئية عند طول موجة 505 nm في المعايرة الضوئية:

$$\text{D-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Glucose oxidase}} \text{Gluconic acid} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{phenol} + \text{4-Aminophenazone} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinone} + H_2O$$

3 - 6 - 9 تقنية تحديد الكوليسترول

تتم هذه التقنية بطريقة (Spierto et al., 1979) حيث يعمل الكاشف على أكسدة الكوليسترول الموجود في المصل بواسطة الإنزيم الذي يحتويه الكاشف ويتشكل معقد ملون يقاس بالطريقة الضوئية عند طول موجة 510 nm.

3 - 7 الدراسة النسيجية للكبد

تتضمن الدراسة النسيجية للكبد مجموعة من المراحل تبدأ بتثبيت عضو الكبد المأخوذ من الجرذان بمحلول الفورمول (formol 10%) لحفظها، ووضعها في الماء لإزالة الفورمول الزائد، ثم تقطيع العينات بواسطة microtome بسماكة 5 µm، ثم تلوين المقاطع بالهيماتوكسيلين-إيوزين Hematoxylin-eosin. يظهر الهيماتوكسيلين اللون الأزرق بينما يظهر الإيوزين eosin اللون الوردي.

دراسة التأثير المضاد للإلتهاب الحاد لمستخلص نبات *Genista quadriflora* على وذمة الأطراف الخلفية المحدثة بـ carrageenan

4 - 1 - الحيوانات المخبرية

تتمثل العينة المدروسة في فئران إناث من سلالة *Wistar Albinos* تزن حوالي (150- 200) غ. تقسم الفئران إلى 4 مجموعات متجانسة كل مجموعة تحتوي على 8 فئران.

4 - 2 - دراسة التأثير المضاد للإلتهاب الحاد لمستخلص carrageenan

تم تقييم التأثير المضاد للإلتهاب الحاد للمستخلص النباتي و المتمثل في The acute hind paw edema المحدث بـ carrageenan (50 µl من 1% w/v, محضر في 0.9% NaCl) في القدم الخلفية اليمنى للفئران (Winter et al., 1962).

تقسم الفئران إلى 4 مجموعات متجانسة كل مجموعة تحتوي على 8 فئران:

G100 مجموعة الفئران المعالجة بالمستخلص النباتي بجرعة (100 mg/kg), **G200** مجموعة الفئران المعالجة بالمستخلص النباتي بجرعة (200 mg/kg), **T** مجموعة الفئران المعالجة بالمضاد الالتهابي الموضعي المحضر في 50 µl من carrageenan, **Asp.100** : مجموعة الفئران المعالجة بـ aspirin بجرعة (100 mg/kg) عن طريق الفم بعد 30 دقيقة من حقن carrageenan. تم قياس حجم الإستسقاء المتعامل جها بـ plethysmometer و ذلك بعد 0,5 , 1, 2 , 3 , 4 , 5 و 6 ساعات من حقن carrageenan. كما تم أخذ قياسات الإستسقاء الناتج عن المعالجة بالمستخلص النباتي و الأسبرين و كذا الشاهد الزمن (Vo), و قياسات الإستسقاء من جهة و دورة معالجة المعالات و قياسات الزمن (Vt). تم حساب نسبة تثبيط الوذمة الناتجة عن الإستسقاء في المعالجة بالمستخلص النباتي (Ananthi et al., 2010):

$$\% \text{ inhibition of edema} = [(Vt - Vo)control - (Vt - Vo)treated/(Vt - Vo)cotrol] \times 100 .$$

5انذسساس إل حظاىُح

ص ّ صوقيطثتئجحصنج م ىُقةتشذجين ANOVA، و مقارنتض ٪جس المعا الس بإستعمال طيقذجًا Student t. دإلكجُز إ, ه ًثّز طلقًجىَ بينإنض َ الضٌّثس و ى ٔدجلا ءتماه ه, ثذّنايك ثلإحصاف SPSS 13.0 .

❖انشيص إل حظاىُح

a : ثٍّ ٍو٤وي مقارنة معثلمجم٪ ءزثلمعاملة بالجنول.

b : ثٍّ ٍو٤وي مقارنة معثلمجم٪ ءزثش اهور ثٌلمعاملة

*: $p \leq 0.05$

**: $p \leq 0.01$

***: $p \leq 0.001$

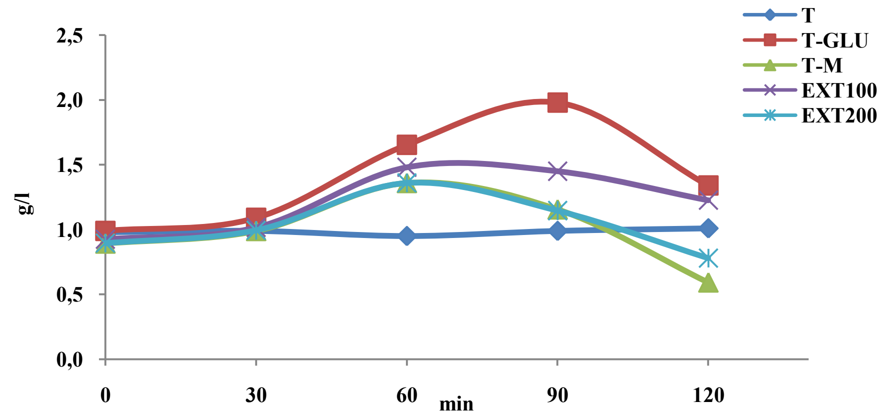
ns : ثٍ ٌ ٍو٤٪ *.

انُتائح

1 سدراسح انالنحيِ تٍ داء انسكريّ شنّ انَحشعت- STZ و انًتخهض انًُتائىنٍ نـ *Genista quadriflora*

1 - اخرثاسانرحًمنهغهىكىص Glucose tolerance test

انُرائجانًتحصل عليها تقٍ ٍٍِِّ َُشٍِْ َُشٌِْ - رِث تٍ ٪٪ ٍ ويَؤث ٍَْنُث المتعرضة نلإجٍِشو ُ ب ّ ّثؤّو و المعا ٍز بالمستخلصانًٍثإٌِ ٪ُب ّجه *Genista quadriflora* ٪نًقُك ُ ب ث شّ ّ 23.



شكم 23:َدحٍ ىَك ٌرُتائسٍنيح جغٍهىكىص ٌَذ ُ خشوانًٍمكَحشٍَ ٍىًٍفلاعٍ ف ٍ سكشيّزوٌ ٍجح ٍرًُسانًٍتخهضٍثنٍ ا و دواء glibenclamide.

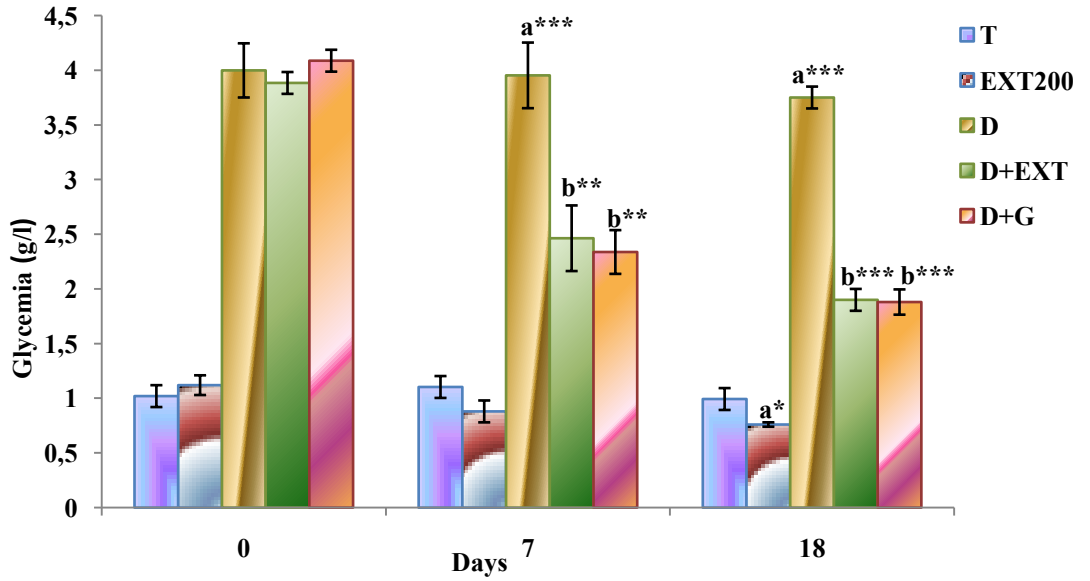
الفرق بٍن مال نُرائجانًتحصل عليها أن ٍجحٍِ أِ غٍّ ٪ 4ٍ* كل من glibenclamide و المستخلصانًٍثإٌنولي ه،ٍ ضٍْ ٪ث تٍ ٪٪.ٍف ُ ظ ٍو ٍن ونإجٍِشم ُب تّ ْ وٍْ ضٍِأنُ ٌهوثانًجًىّعح يٍ انًجًىّعح المعاٍيزدجلدواء و المستخلص مجطز ثّثّ ٍز (200 mg/kg) و هذا مقارنة معثانًجًىّعح ٌُشَاهر نإجٍِشو ب ُ تّ ْ وٍْ (60 ْ 90 قخَقٍ ىٍ اٍيز ى.(ف ُ ظ ٍأ ٍُنخشض ّ ٍ ثوٍ ٍ يؤٍ ٌجح ًُتوثانًجًىّعح المعاٍيزدجلدواء و المستخلصانًٍثإٌنولي ذّثٍ ٍز (200 mg/kg) (p≤0.001) و هذا مقارنة معثانًجًىّعح ٌُشَاهر نًٍإ أٍِضٍكُرٍجٍح ٌَجٍِ يوه ثٍّثٍ ٍز (100 mg/kg) (p≤0.01) مقارنة معثانًجًىّعح ٌُشَاهر.ف ُ ظ نلاحظ أن ثٍّثٍ ٍز (200 mg/kg) لها ُو ٍجز ٍ أذ ٍ ٍن ثٍّثٍ ٍز (100 mg/kg). و يمكن أن يرجع هزًىٍِ أٍِضٍ إٍ ثٍث ٍج ٍنٌيٍقح ٌذٍ آٍ ثٍِ ثلأنسولين منٍث ٍنخلايا β تٍ ٍ ٍُ ٍ٤ ٍ ثٍّهانس أو ينٍض ٍظ ٍجضٍشيتٍ ٪٪ ٍ ه،ٍ ضٍْ ٪نٍأل ٍوجء) شّ 23).

1 - 2 تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى السكر في الدم

1 - 2 - 1 تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى السكر في الدم عند الفئران المصابة بداء السكري المحدث بـ STZ

تم تحريض داء السكري عند الفئران بحقن STZ بجرعة 60 mg/kg، حيث أدى إلى ارتفاع معنوي في مستوى السكر في الدم مقارنة مع الشاهد (3.95±0.30) مقارنة مع (0.99±0.05) citrate buffer ($p\leq0.001$). كما أدى المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* (200mg/kg) لمدة 18 يوم إلى انخفاض معنوي في مستوى السكر في الدم (1.90±0.05) مقارنة مع الشاهد ($p\leq0.001$)، حيث وصل إلى مستويات قريبة من مستويات الشاهد، كما أدى المعالجة بدواء glibenclamide (5 mg/kg) إلى انخفاض معنوي في مستوى السكر في الدم (1.88±0.1) مقارنة مع الشاهد ($p\leq0.001$). كما أشارت النتائج إلى أن المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* (200mg/kg) فقط لمدة أربعة و عشرون ساعة أدى إلى انخفاض معنوي في مستوى السكر في الدم مقارنة مع مجموعة الشاهد (0.76±0.02) citrate buffer ($p\leq0.05$).

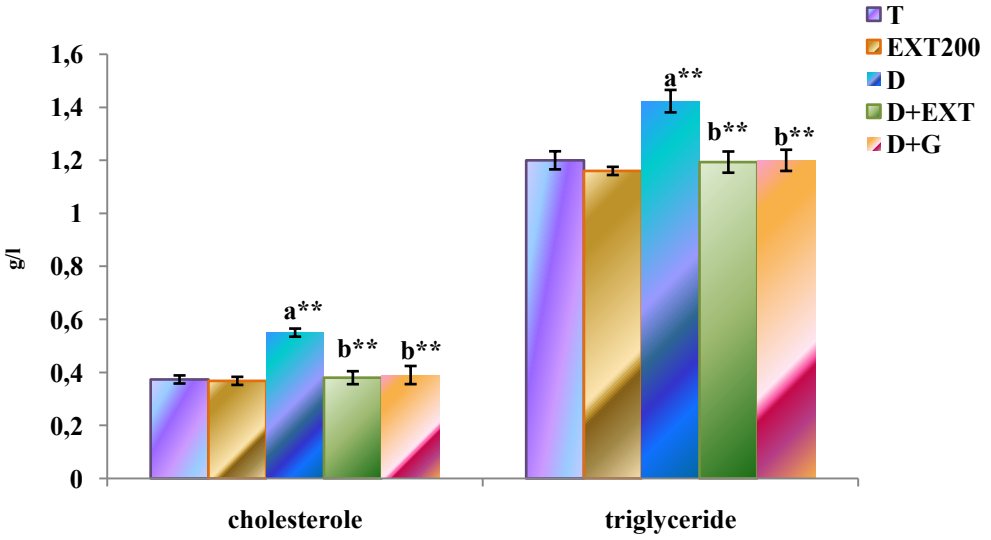
لوحظ انخفاض نسبة الوفيات عند الفئران المصابة بداء السكري و المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة 200 mg/kg، حيث سجلت نسبة الوفيات 60% و 80% بعد 7 و 18 يوم على التوالي، في حين سجلت نسبة الوفيات 100% عند الفئران المصابة بداء السكري و المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة 200 mg/kg، و 70% و 90% عند الفئران المعالجة بدواء glibenclamide بجرعة 5 mg/kg، و 100% عند الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة (الشاهد) بعد 24 ساعة من حقن STZ.



الشكل 24: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى السكر في الدم عند الفئران المصابة بداء السكري المحدث بـ STZ. a الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد، b الفرق المعنوي مقارنة مع citrate buffer. تم حساب الفروقات المعنوية باستخدام اختبار ANOVA ذو اتجاه واحد متبوع باختبار Tukey. *: $p\leq0.05$, **: $p\leq0.01$, ***: $p\leq0.001$

1 - 2 - 2 تأثير خلاصة نبات *Genista quadriflora* على بعض المؤشرات البيوكيميائية عند الفئران المصابة بالسكري

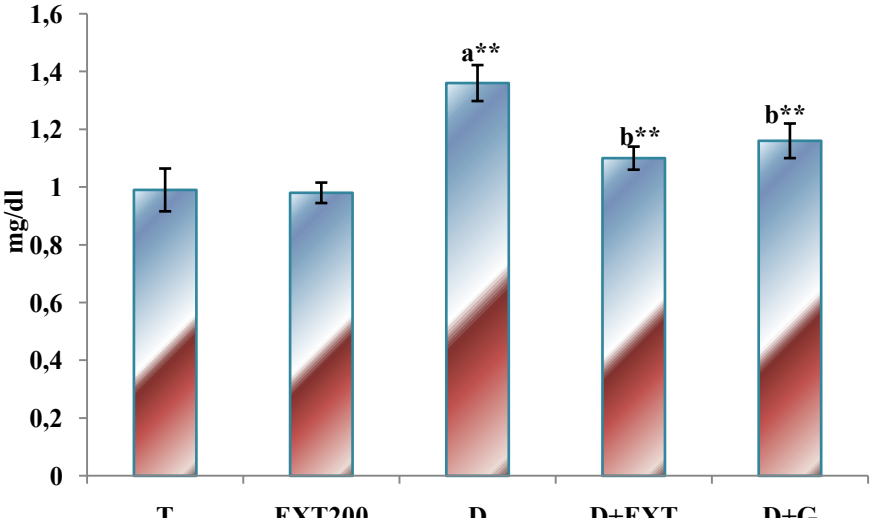
يمثل كل من الشاهد السلبي و الشاهد الإيجابي و دواء glibenclamide فقط الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* بجرعة 200 mg/kg لمدة 24 ساعة. كما أن المعالجة بالمستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* بجرعة 200 mg/kg لمدة 24 ساعة أدت إلى انخفاض معنوي ($p \leq 0.01$) في نسبة الكولسترول و الشحوم الثلاثية مقارنة مع الشاهد السلبي، كما أن المعالجة بدواء glibenclamide بجرعة 5 mg/kg لمدة 24 ساعة أدت إلى انخفاض معنوي في نسبة الكولسترول و الشحوم الثلاثية مقارنة مع الشاهد السلبي ($p \leq 0.01$).



الشكل 25: تأثير خلاصة نبات *Genista quadriflora* على نسبة الكولسترول و الشحوم الثلاثية. a بالنسبة للشاهد السلبي، b بالنسبة للشاهد الإيجابي citrate buffer. الأعمدة تمثل المتوسط الحسابي ± الخطأ المعياري. * $p \leq 0.05$، ** $p \leq 0.01$، *** $p \leq 0.001$.

1 - 2 - 3 تأثير خلات الخلات المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى الكوليسترول الكلي

أدى حقن الجرذان بالجرعة الواحدة من STZ (55mg/kg) إلى ارتفاع مستوى الكوليسترول الكلي بشكل معنوي ($p\leq0.01$) مقارنة مع مجموعة الشاهد، بينما أدى حقن الجرذان المصابة بالسكري بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة (200mg/kg) إلى انخفاض مستوى الكوليسترول الكلي بشكل معنوي ($p\leq0.01$ ، $p\leq0.001$) مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بالسكري، كما تحسنت هذه المعاملة بشكل معنوي ($p\leq0.01$ ، $p\leq0.001$) مقارنة بالمعاملة بـ glibenclamide (5 mg/kg) التي أدت إلى انخفاض معنوي ($p\leq0.05$ ، $p\leq0.05$) مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بالسكري.

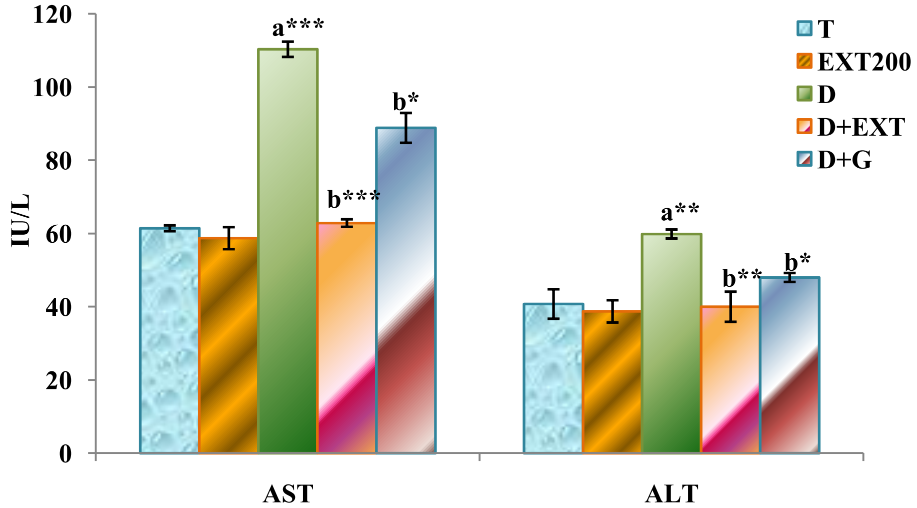


الشكل 26: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى الكوليسترول الكلي. a الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد, b الفرق المعنوي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بالسكري المعالجة بـ citrate buffer, * : $p\leq0.05$, ** : $p\leq0.01$, *** : $p\leq0.001$

1 - 2 - 4 تأثير خلات المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى الـ ALT و AST

أدى حقن الجرذان بالجرعة الواحدة من STZ (55mg/kg) إلى ارتفاع مستوى الـ AST و ALT بشكل معنوي ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) مقارنة مع مجموعة الشاهد، بينما أدى حقن الجرذان المصابة بالسكري بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة (200mg/kg) إلى انخفاض مستوى الـ AST و ALT بشكل معنوي ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بالسكري، كما تحسنت هذه المعاملة بشكل معنوي ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) مقارنة بالمعاملة بـ glibenclamide (5 mg/kg) التي أدت إلى انخفاض معنوي ($p\leq0.05$ ، $p\leq0.05$) مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بالسكري.

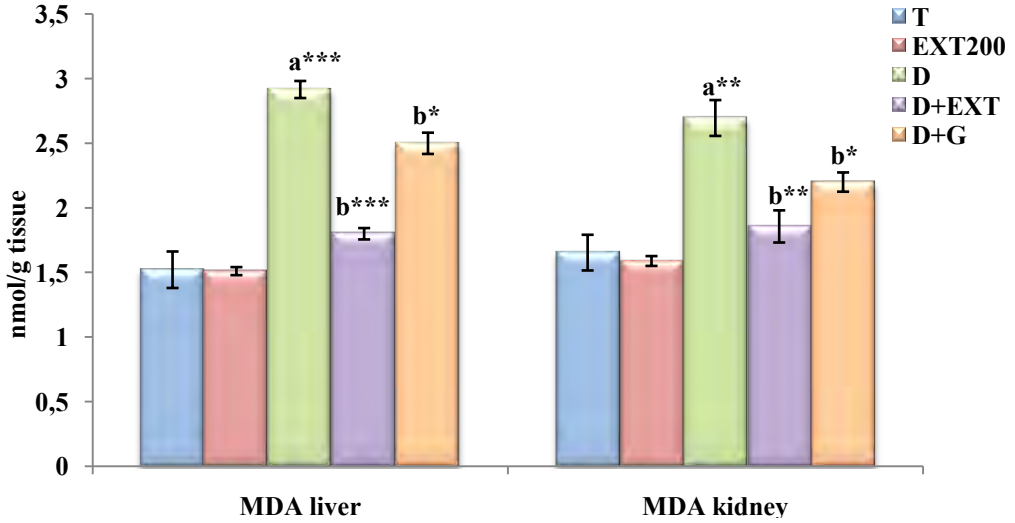
رؤمذ ٍزاَقبٌٍظ أاُغزخٍضاٌحبٌّ ٔ . ٍٔزاى ٌخُ ٌٍحٍُجٍز ٍِ ازاى غأٍبعبء ه اٌإلفيوبن ِىاٍْض ف.
عنشأٍذ ً ٌلٍىلفوو STZ (شً ّ 27).



شكم 27: تبثٍز ٍَسزخٍصىبُبتارىٍ بٍُبد *Genista quadriflora* عهى َشبط كم ٍِ AST و ALT. a فٍزوق ٍعُىٌت يقبرَت ٍع انًجًىعت انشبهذة، b فٍزوق ٍعُىٌت يقبرَت ٍع انًجًىعت انًصببت -citrate buffer. انًعطٍبث تًثم انًتىسظ ± انخطأ انًعٍبري. *: p≤0.05, **: p≤0.01, ***: p≤0.001

1 - 2 - 5 تأثٍز يستخهص انُبتبث عهى تزكٍش MDA فً انكبذ وانكهٍت

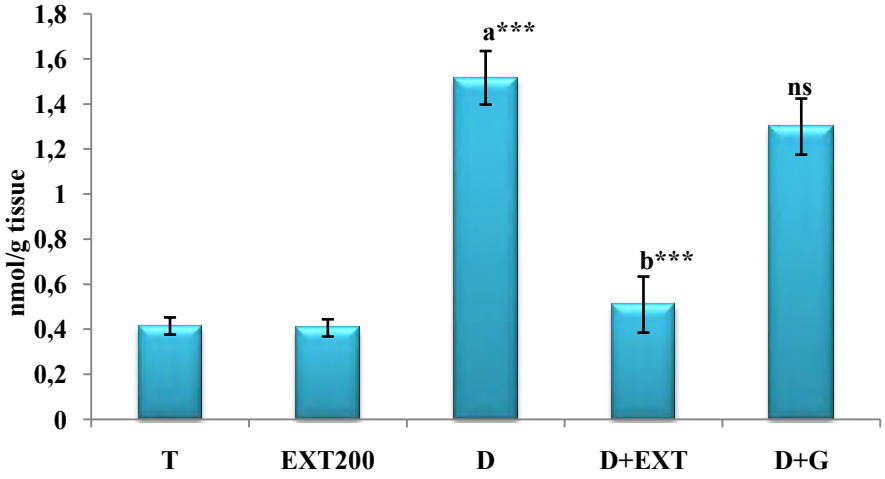
فٍقُق ًٔحظ ٍ ِٕ ٔبىع % *ب ُ ص ً ّٓ ّ MDA ٍ ٕضبّ % ل من كٍو و زٍ ًذث ٍقٍ ٍُ المصابة بالسكري و
ٍُقي مقارنة مع المجموعة الشاهد و المعالجة بـ citrate buffer (p≤0.001 ٍ p≤0.01) ًبُ ثٍ ٍٛ ف ٔ ٚظأس
ٍ جٍ زٍقذ زٍ ًزثٍُ المعالجة ٍّّ بالمستخلص ب (200mg/kg) ٌٓىس 24 ٍع% ٍاَخفبض ٍع ٍٕ ٍ%*
ُ ٍضٍٕ ًُئ المؤشذ ٍ (p≤0.001) ٍِٕ ٍضٍ % ,ُ ٍُب ثٍُ ٍبٍٕ كانت الإنخفبض ع ٍٍّ ٍٕ ضٍٍ % , ثٌزٍ ٍَ ٔ
(p≤0. 01) مماثم ٍإثٌٍ ظ ٍُُب ٍخٍض المضاد ٌٍأكسور ٌل المستخلص ٍ أثل ٍ نفسه دٍ ٍٕذ ٍٕ لمجموعة المعالج
بدواء glibenclamide (5 mg/kg) ٍٕ ضٍٕ % , ث ٍُُب ٍزٍ ٍل كرٍق أقل من المستخلص ب
(p≤0.05 ٍ p≤0.05)) شً ّ 28).



الشكل 28: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى MDA في الكبد و الكلية عند الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين. a : مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer, b : مقارنة مع الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين فقط. * : مستوى المعنوية $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.001$

1 - 2 - تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى MDA في الكبد و الكلية عند الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين

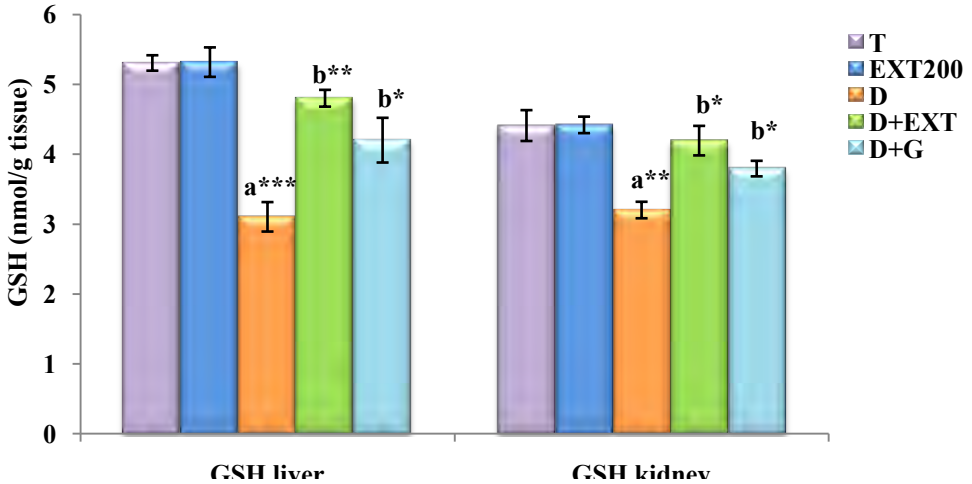
يوضح الشكل 28 أن الجرعة اليومية من المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* (200mg/kg) لمدة 24 يوم أدت إلى انخفاض معنوي في مستوى MDA مقارنة مع الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين فقط ($p \leq 0.001$)، كما أدى المعالجة بالمستخلص إلى انخفاض معنوي في مستوى MDA مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer ($p \leq 0.001$) مما يدل على أن المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* له تأثير وقائي ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن سمية STZ، و هذا ما يتوافق مع دراسة أجريت على فئران مصابة بالسكري المعالجة بـ glibenclamide (5 mg/kg) أدت إلى انخفاض معنوي في مستوى MDA و هذا مقارنة مع الشاهد المعالج بالستربتوزوتوسين فقط ($p \leq 0.001$) [29].



شكل 29: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى MDA في كبد الجرذان. a: الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer, b: الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد المصاب بالسكري. ns: الفرق غير معنوي، *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$.

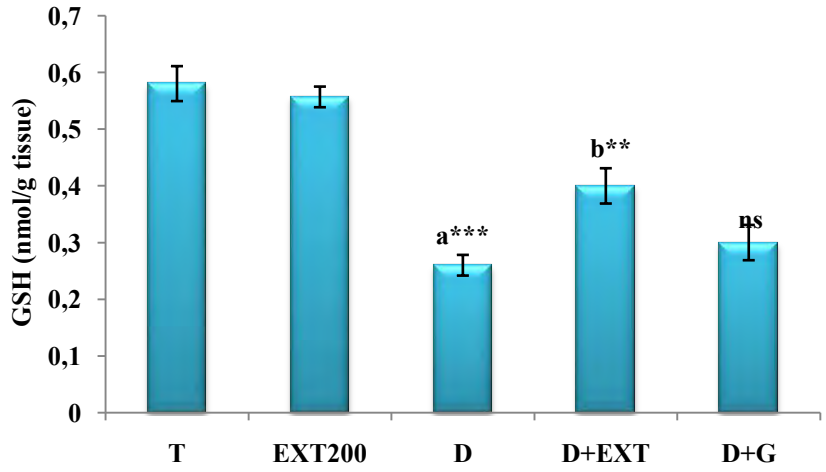
1 - 2 - 7- تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى GSH في كبد الجرذان

يوضح الشكل 30 نتائج تجربة تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على مستوى GSH في كبد الجرذان، حيث نلاحظ أن الحقن لمدة 30 يوم بالستربتوزوتوسين يؤدي إلى انخفاض معنوي (** $p \leq 0.01$ * $p \leq 0.001$) في مستوى GSH مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer، كما تحصلنا على نتائج مشابهة عند معالجة الجرذان المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة 200 mg/kg حيث نلاحظ ارتفاع معنوي (* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$) في مستوى GSH مقارنة مع الشاهد المصاب بالسكري، و لا يوجد فرق معنوي مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer. كما أن المعالجة بالدواء المرجعي glibenclamide (بجرعة 5 mg/kg) تؤدي إلى ارتفاع معنوي في مستوى GSH مقارنة مع الشاهد المصاب بالسكري (** $p \leq 0.05$).



شكل 30: تأثير الخلاصة المائية لنبات *Genista quadriflora* على مستوى GSH في الكبد و الكلية. a قارنت مع الشاهد، b قارنت مع الداء السكري بواسطة citrate buffer. تحليل التباين ANOVA ذو اتجاه واحد متبوع باختبار Tukey. * :$p \leq 0.05$, ** :$p \leq 0.01$, *** :$p \leq 0.001$

1 - 2 - 8 تأثير الخلاصة المائية لنبات *Genista quadriflora* على مستوى GSH لكلية الفئران السكرية

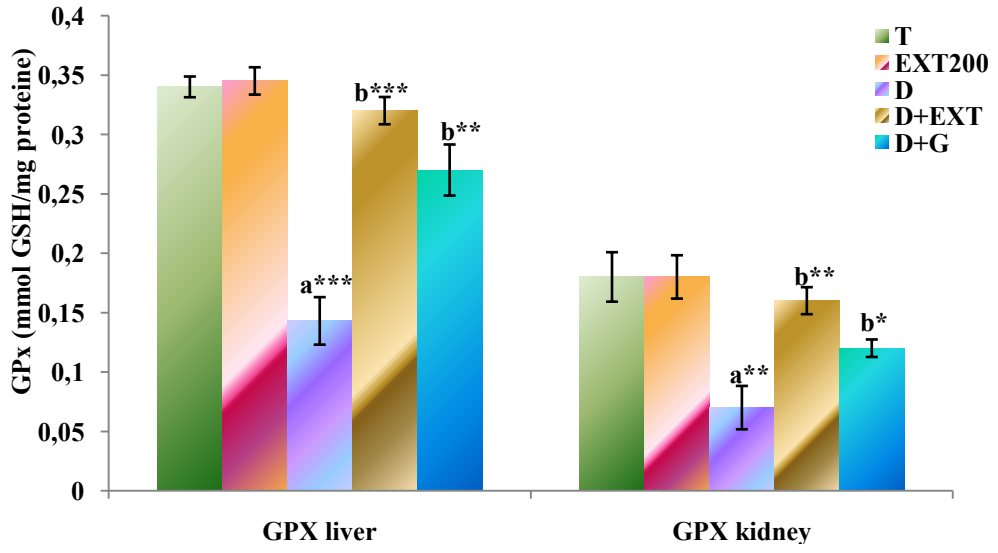


شكل 31: تأثير الخلاصة المائية لنبات *Genista quadriflora* على مستوى GSH في الكلية. a قارنت مع الشاهد، b قارنت مع الداء السكري بواسطة citrate buffer. تحليل التباين ANOVA ذو اتجاه واحد متبوع باختبار Tukey. * :$p \leq 0.05$, ** :$p \leq 0.01$, *** :$p \leq 0.001$ .ns : لا توجد فروق معنوية بين المجموعات المدروسة.

ى ك ث ش 31 ج خ ج GSH ص ب ض ه ، ض ث ق ث ن ث ن ا ش ا ه ر * (p≤0.001) مقارنة مع المجموعة المحقن بـ citrate buffer، كما تحصلنا على نتائج مماثلة بالنسبة للمجموعة المعالجة بالمستخلص المائي و المعالجة بالسكري و المعالجة بالمستخلص المائي و (p≤0.01) GSH ض ث ق ث ن ا ش ا ه ر * مقارنة مع المجموعة المعالجة بـ glibenclamide دواء مرجعي (5 mg/kg) ص ب GSH ض ه ، ض ث ق ث ن ا ش ا ه ر * مقارنة مع المجموعة المعالجة بالماء المقطر.

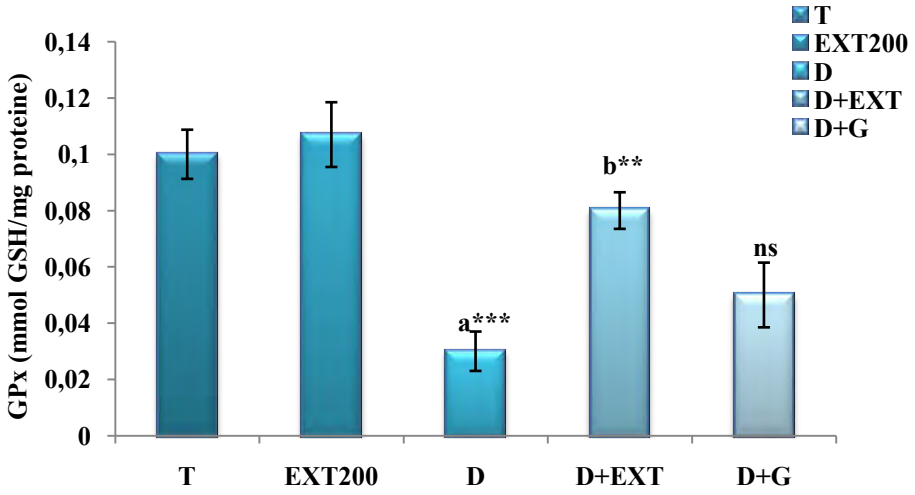
1 - 2 - 9 - تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على نشاط إنزيم GPx في الكبد و الكلى

أدى حقن STZ بجرعة (55mg /kg) إلى انخفاض نشاط إنزيم GPx في الكبد ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) مقارنة مع مجموعة الشاهد المحقنة بـ citrate buffer. أما المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* بجرعة (200mg/kg) و دواء glibenclamide أدى إلى ارتفاع معنوي في نشاط إنزيم GPx في الكبد مقارنة مع مجموعة المصابين بالسكري ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) *. أما بالنسبة للكلى فقد سجلت المعالجة بالمستخلص المائي نشاط إنزيمي مرتفع مقارنة مع المجموعة المصابة بالسكري ($p\leq0.01$ ، $p\leq0.05$) *. و نلاحظ من خلال الشكل 32 أن المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* أحسن من glibenclamide و يرجع هذا إلى احتوائه على مضادات الأكسدة.



الشكل 32: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على نشاط إنزيم GPx في الكبد و الكلى.
a تمثل الفروق المعنوية مقارنة مع مجموعة الشاهد المحقنة بـ citrate buffer, b تمثل الفروق المعنوية مقارنة مع مجموعة المصابين بالسكري.
p≤0.001:* ,p≤0.01:** ,p≤0.05: * :مستويات الدلالة المستعملة**

1 - 2 - 10تأثير خلاصة النبات على نشاط GPx في الكبد عند الفئران المصابة بالسكري



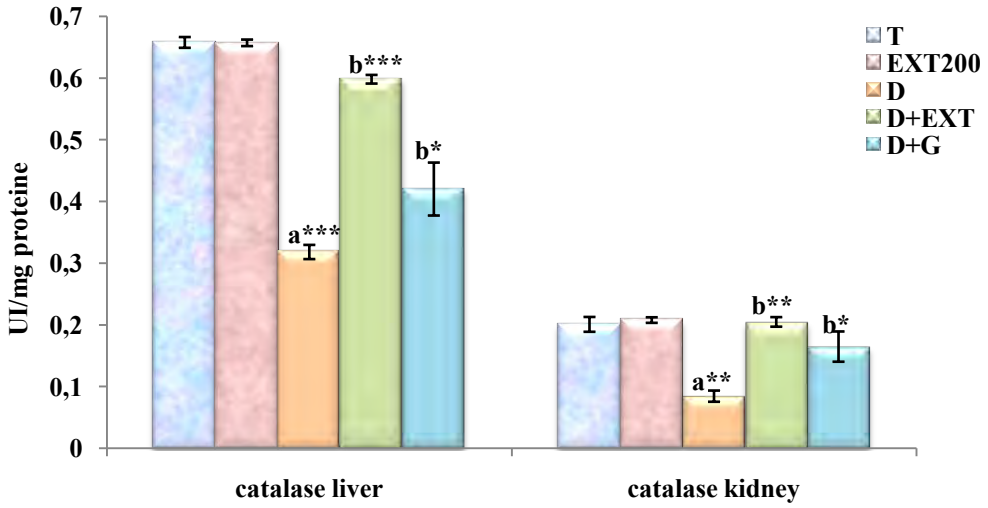
الشكل 33: تأثير خلاصة نبات *Genista quadriflora* على نشاط GPx في الكبد. a مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer, b مقارنة مع الشاهد المعالج بالسكري - تحليل إحصائي لنتائج اختبار ANOVA متبوع باختبار Fisher LSD عند مستوى الدلالة: $p\leq0.05$: * , $p\leq0.01$: , $p\leq0.001$:*** . ns: غير دال إحصائيا.**

على نشاط انزيم GPx في الكبد عند الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بكل من المستخلص الخلوي و دواء glibenclamide

يوضح الجدول (33) تأثير المستخلص الخلوي لنبات *Genista quadriflora* على نشاط انزيم GPx في الكبد عند الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص الخلوي بتركيز (200mg/kg) لمدة 4 أسابيع، كما أسفرت النتائج المتحصل عليها عن انخفاض معنوي* في نشاط انزيم GPx عند الفئران المصابة بالسكري مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer ($p\leq0.001$)، كما أسفرت النتائج المتحصل عليها عن ارتفاع معنوي* في نشاط انزيم GPx عند الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص الخلوي مقارنة مع الشاهد المعالج بالسكري ($p\leq0.01$)، في حين لم يكن هناك فرق معنوي** بين الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص الخلوي و الفئران المعالجة بدواء glibenclamide (5 mg/kg) (الجدول 33).

1 - 2 - 11 تأثير مختلف خلاصات نبتة Genista quadriflora على نشاط Catalase في الكبد و الكلية

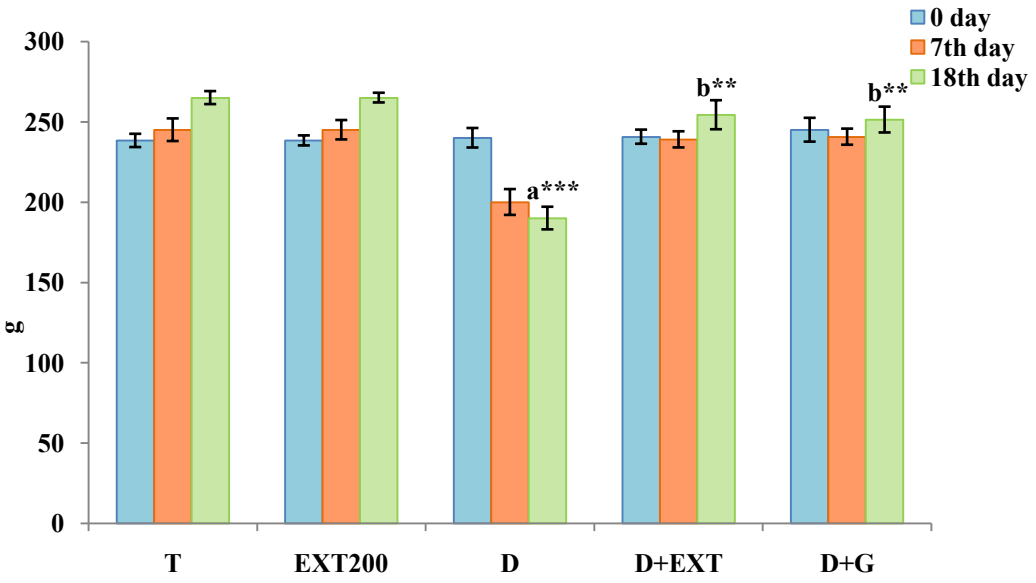
تم تحريض داء السكري عند الجرذان بواسطة حقن الستربتوزوتوسين بجرعة 35 mg/kg. بعد أسبوع من التحريض تم التأكد من الإصابة بالسكري بقياس نسبة السكر في الدم و التي كانت أكبر من 2 g/l. بعد ذلك تم تقسيم الجرذان المصابة إلى أربع مجموعات و تم معالجتها لمدة 28 يوم بالمستخلص المائي لنبتة Genista quadriflora بجرعة 200 mg/kg و بالدواء glibenclamide بجرعة 5 mg/kg. و تم قياس نشاط Catalase في الكبد و الكلية عند الجرذان المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص و بالدواء و مقارنتها مع نشاط Catalase عند الجرذان السليمة و الجرذان المصابة بالسكري و غير المعالجة.



الشكل 34: تأثير الخلاصة المائية لنبتة *Genista quadriflora* على نشاط catalase في الكبد و الكلية عند الجرذان. a تمثل الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد السليم، b الفرق المعنوي مقارنة مع الشاهد المصاب بالسكري، citrate buffer الشاهد السلبي. *: $p \leq 0.05$، **: $p \leq 0.01$، ***: $p \leq 0.001$

1 - 2 - 12 تحديد الشاهد الإيجابي المناسب

تم قياس أوزان الجرذان السليمة و المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص المائي لنبتة Genista quadriflora و بالدواء glibenclamide و غير المعالجة و ذلك بعد 28 يوم من المعالجة. و لوحظ أن وزن الجرذان المصابة بالسكري و غير المعالجة أقل بكثير من وزن الجرذان السليمة و المعالجة بالمستخلص المائي لنبتة Genista quadriflora و بالدواء glibenclamide. و لوحظ أن وزن الجرذان المعالجة بالمستخلص المائي لنبتة Genista quadriflora و بالدواء glibenclamide أكبر من وزن الجرذان المصابة بالسكري و غير المعالجة. و لوحظ أن وزن الجرذان المعالجة بالمستخلص المائي لنبتة Genista quadriflora أكبر من وزن الجرذان المعالجة بالدواء glibenclamide.



شكل 35: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على الوزن الرطب للكبد. a: مقارنة مع الشاهد المعالج بـ citrate buffer, b: مقارنة مع المجموعة المعالجة بالسكري. ANOVA two way متبوع باختبار Bonferroni. $p \leq 0.05$: * ,$p \leq 0.01$: ,$p \leq 0.001$:***.**

1 - 3 - دراسة النسيج الكبدي

1 - 3 - 1 - دراسة النسيج الكبدي للفئران الشاهد

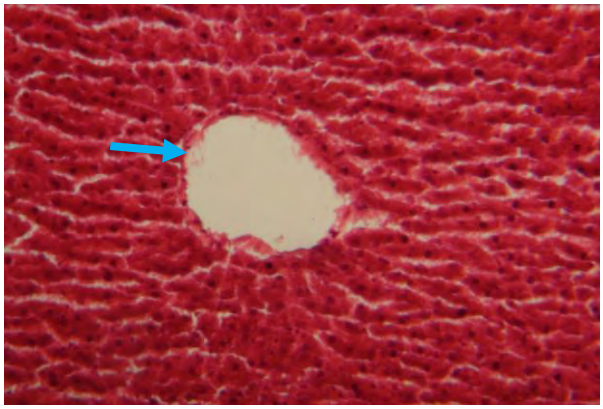
يظهر المقطع النسيجي للكبد لفئران الشاهد المعالجة بالماء المقطر بنية نسيجية طبيعية تتوزع فيها الخلايا الكبدية على شكل حبال متراصة تتجمع بين الحبال الكبدية الجيوب الدموية (sinusoide) التي تصب في الوريد المركزي (centrilobular vein) الذي يظهر في وسط الفص الكبدي، كما تظهر الخلايا المجاورة للوريد المركزي بنواة كروية واضحة ذات صبغة مستمرة من الخلايا الكبدية المحيطة بالوريد المركزي (الشكل 1). كما أوضحت الملاحظة المجهرية للنسيج الكبدي لفئران الشاهد المعالجة بالمستخلص المائي فقط (200mg/kg) بنية نسيجية طبيعية كما هو مبين في الشكل 2.

أما النسيج الكبدي لفئران السكري المحرض بـSTZ (55g /kg) فيظهر تغيرات نسيجية واضحة، حيث لوحظ ضمن الفص الكبدي أغلفة خلوية أظهرت أشكال مختلفة من النخر (necrosis) تتمثل في تكثف النواة (nuclear pycnosis) والتي تأخذ شكل كروي، و تسلل الخلايا الالتهابية (inflammatory cell infiltrates) (الشكل 3).

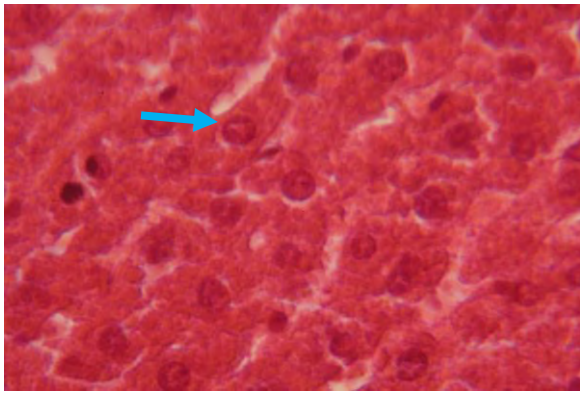
بالمقدّي أمس وجزئ ئذان بالمستخلص شق لجنولي و دواء glibenclamide إ,ثتقليل من نقش لثس ثمرفول ئز ثمحرضة دـ STZ.ف لث نلاق هوثلمجم ٪هز المصحدزدج * وثلمعاملة بدواء glibenclamide أن إلهاه المس المكوب ن الجثذووز و تقلصش د ٤ذز 45 - 50%) ط٪ر 4(. ب فين نلاق هوثلمجم ٪هزثلمعاملة ٍبقا بالمستخلص شق لجذ٪ب أن يهوثلمظاهه و تقلصش د ٤ذز 70 - 80 % مملق وؤثلدورث٪جتثي* وبوبه هي المستخلص ب ثق و ٍن ثؤو ثج ٍ ثج ٍ STZ) ط٪ر 5(.

1 - 3 - 2 - كه ي ستى ي ن ك ح

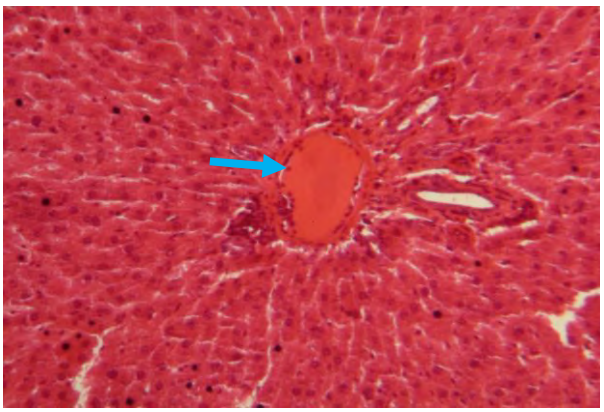
نلاق ه, ض ٪, المقطع ث٤ى ب ٍزئ ئذان ثش واهو الهتز ث٤ى٪ وثؤوج هوز ٍز) ط٪ر 6(. كضانيك هن ٍوجزئ ئذان دـ STZ فوط ث طجس ه, ض ٪, ثتذلجس ث٪ز (glomerulopathy) ، ف ظ تبدو ثتذلجس أ حجما و بلون داكن) ط٪ر 8(. هوثلمجم ٪هز المصابة بالسكري و المعا ز بدواء glibenclamide الفق نقض ب هوه ثتذلجس المصحدز د٤ذز 55%) ط٪ر 10(، أ ثلمجم ٪هز ثلمعاملة ٍبقا بالمستخلص ثؤجتي و المصحدزدج * إن هوه ثتذلجس المصلز فقو جن أ غ) د٤ذز 88%(و هذا مقارنة مع ثلمجم ٪هز المصحدزدج * فقط) ط٪ر 9(.



a1: نسيج كبدي طبيعي لفأر أبيض يظهر الوريد المركزي (centrilobular vein) (100x)

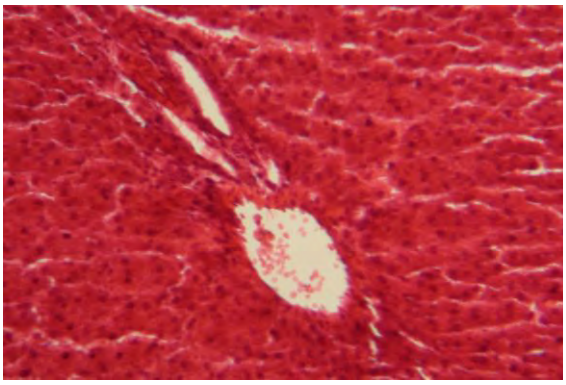


a2 : نسيج كبدي لفأر أبيض يظهر الخلايا الكبدية (400x)

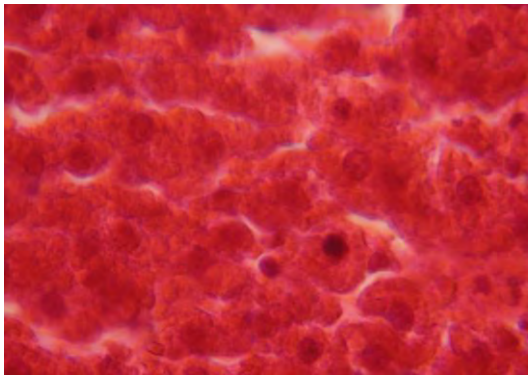


a3: نسيج كبدي لفأر أبيض يظهر الوريد البابي (portal vein) (100x)

الشكل 1: الفحص النسيجي لكبد فأر أبيض مذكر (a1,a2,a3)

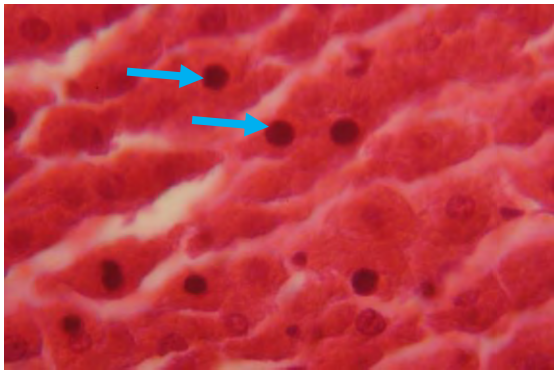


b1: شريحة نسيج كبدي لفأر مخبري معالج بالمستخلص الإيثانولي لنبات الفليفلة بتكبير 100x (200mg/kg)

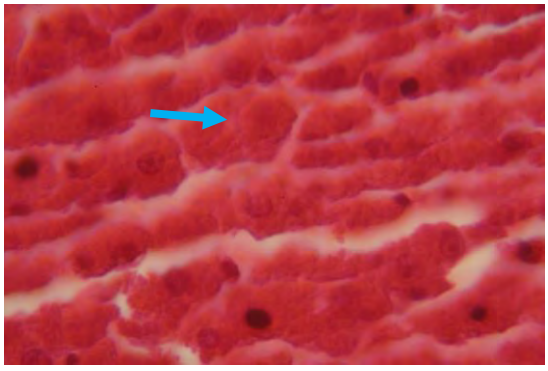


b2: شريحة نسيج كبدي لفأر مخبري معالج بالمستخلص الإيثانولي لنبات الفليفلة بتكبير 400x (200mg/kg)

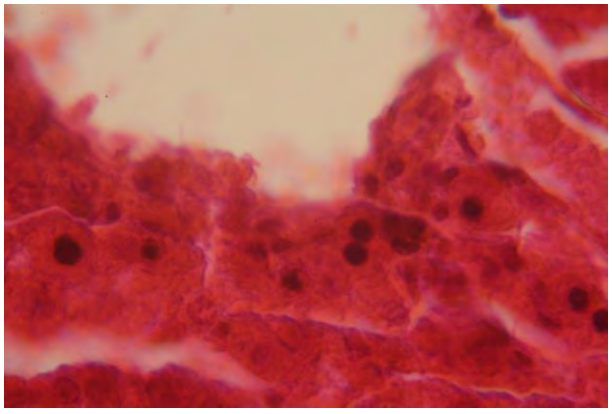
الصورة 2: الصورة المجهرية لشريحة نسيج كبدي لفأر مخبري معالج بالمستخلص الإيثانولي لنبات الفليفلة (b1,b2) (200mg/kg)



c1 : نخر نووي (nuclear pycnosis (400x

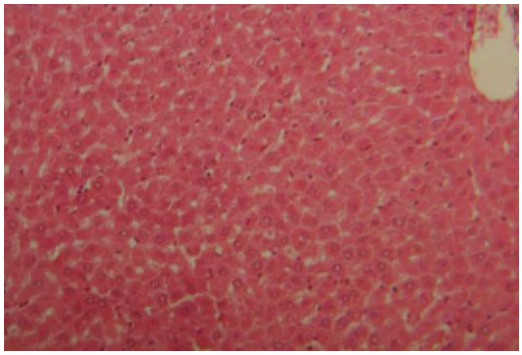


c2 : نخر تنكسي (necrosis) (400x)

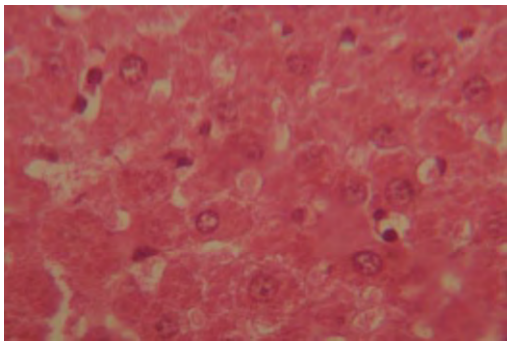


c3: تنكس دهني متمركز حول الوريد المركزي (centrilobular) (400x)

الصورة 3: الصورة المجهرية لشريحة نسيج كبدي لفأر مخبري معالج بـ STZ (c1,c2,c3) (200mg/kg)

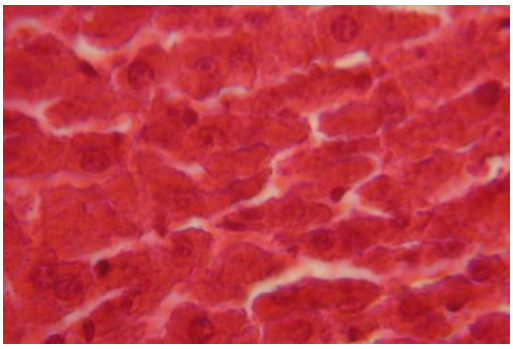


d2 شريحة خشرأ يظلع استانس ّ يوكيب حول
100x (5mg/kg) glibenclamide تذواء

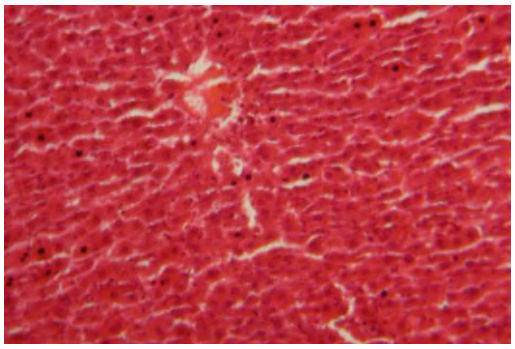


d1 شريحة خشرأ يظلع استانس ّ يوكيب حول
400x (5mg/kg) glibenclamide تذواء

طوسجلا 4: الحظي دشرَحك ثذ ل دشرأ يظلع استانس ّ و لاًكيب حول تذواء
(d1,d2) (5mg/kg) glibenclamide

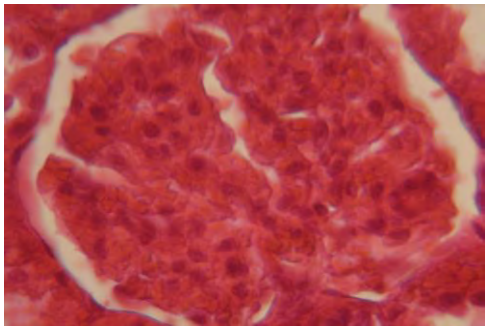


E2 شريحة خشرأ يظلع استانس ّ يوكيب جول تاًرتس خوض
400x (200mg/kg) نيِ اَتاُثلا

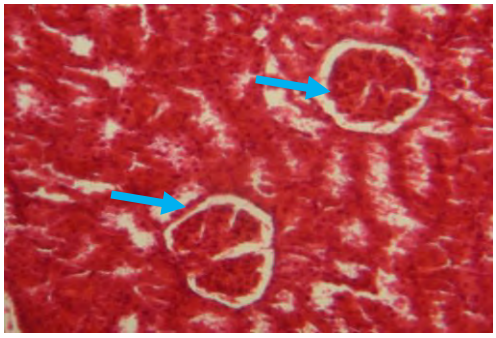


e1 شريحة خشرأ يظلع استانس ّ يوكيب جول تاًرتس خوض
100x (200mg/kg) نيِ اَتاُثلا

طوسجلا 5: الحظي دشرَحك ثذ ل دشرأ يظلع استانس ّ و لاًكيب حول تاًرتس خوض
(e1,e2) (200mg/kg) نيِ اَتاُثلا

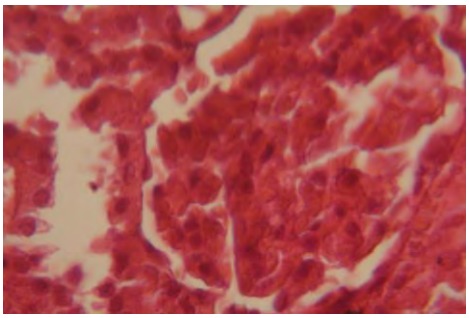


f2: كلية أرنب نيوزيلاندي 400x

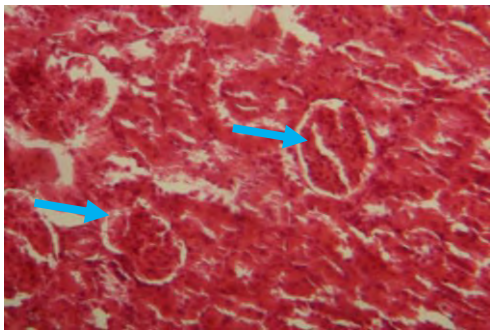


f1: كلية أرنب نيوزيلاندي 100x

طحلية 6: الحظ كلية أرنب نيوزيلاندي (f1, f2)

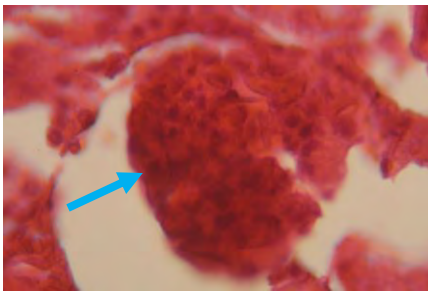


g2: كلية أرنب نيوزيلاندي مخدرة بالكتامين (200mg/kg) 400x

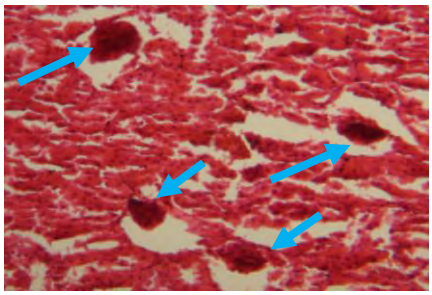


g1: كلية أرنب نيوزيلاندي مخدرة بالكتامين (200mg/kg) 100x

طحلية 7: الحظ كلية أرنب نيوزيلاندي مخدرة بالكتامين (g1,g2) (200mg/kg)

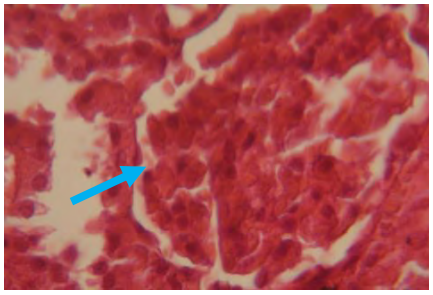


h2: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين × 400

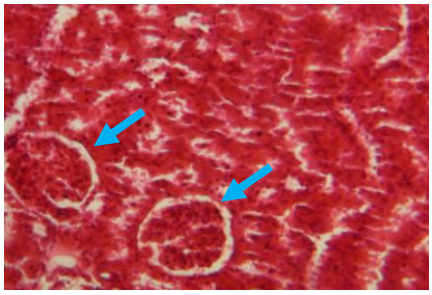


h1: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين × 100

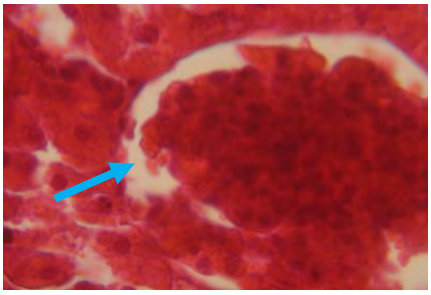
طحول 8: الملاحظ في قشر كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين (h1,h2)



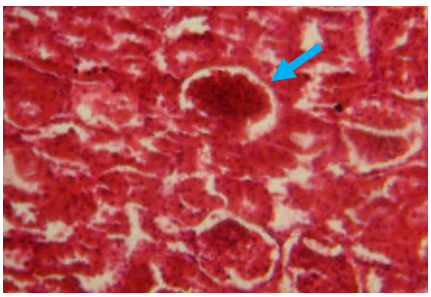
i2: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين لمستخلص نبات الثوم 400x (200mg/kg)



i1: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين لمستخلص نبات الثوم 100x (200mg/kg)

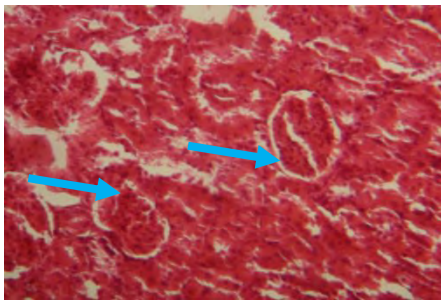


i4: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين لمستخلص نبات الثوم 400x (200mg/kg) (glomerulopathy)

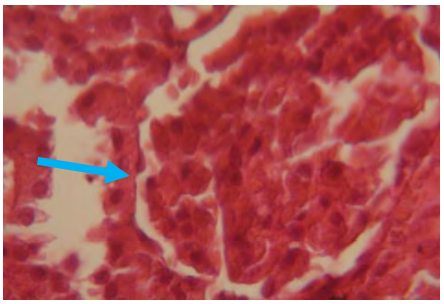


i3: كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين لمستخلص نبات الثوم 100x (200mg/kg) (glomerulopathy)

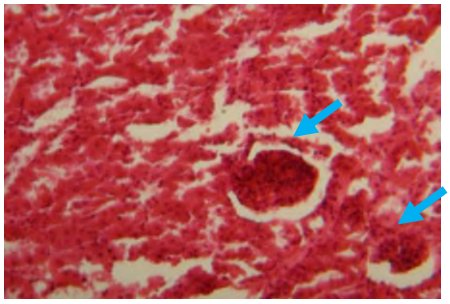
طحول 9: الملاحظ في قشر كلية خرفان مصبوغة بالهيماتوكسيلين و الايوزين لمستخلص نبات الثوم (i1,i2,i3,i4) (200mg/kg)



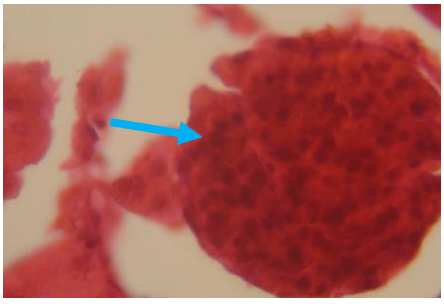
حيواني ٌ شق ّ استئصال عظمي ٌ خشراً ٌ هك ّ k1
تذواء glibenclamide (5mg/kg) 100x
Glomérules seins



حيواني ٌ شق ّ استئصال عظمي ٌ خشراً ٌ هك ّ k2
تذواء glibenclamide (5mg/kg) 400x
Glomérules seins



حيواني ٌ شق ّ استئصال عظمي ٌ خشراً ٌ هك ّ k3
تذواء glibenclamide (5mg/kg) 100x
Glomérules malade

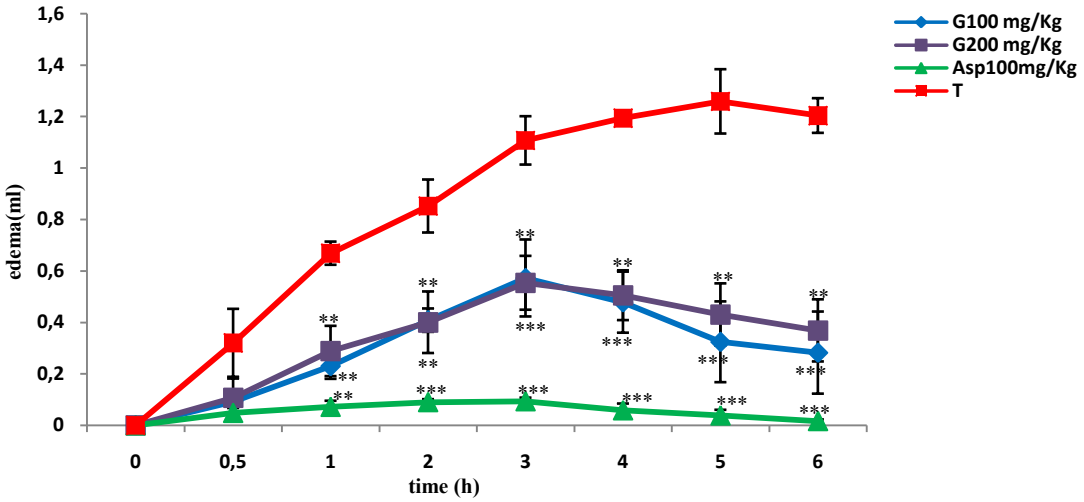


حيواني ٌ شق ّ استئصال عظمي ٌ خشراً ٌ هك ّ k4
تذواء glibenclamide (5mg/kg) 400x
Glomérules malade

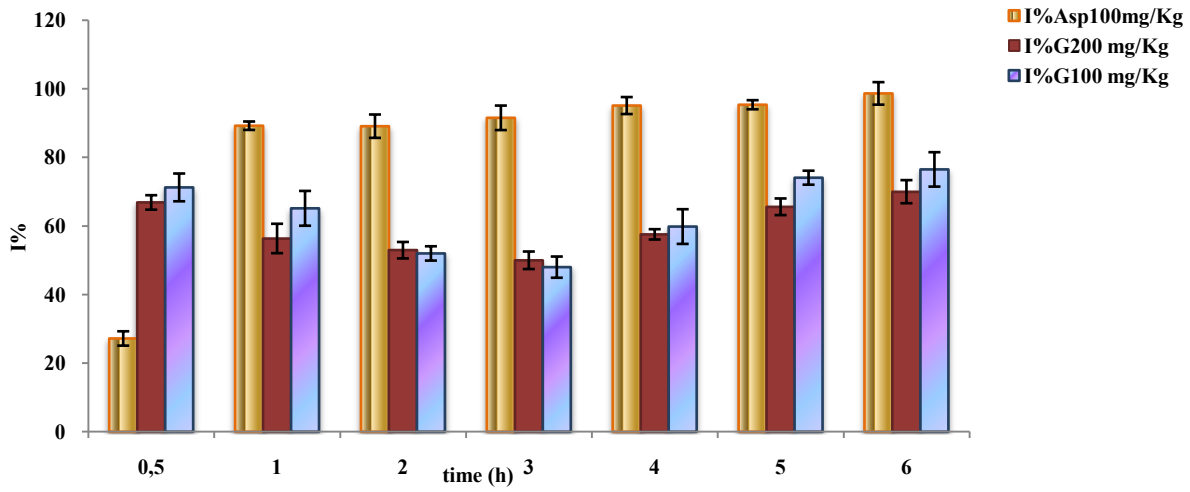
طحلب 10: الملاحظة المجهرية لكلى ٍ فئران مشقوقة استئصال عظمي ٌ و لكل ّ حيواني ٌ تذواء
(k1,k2,k3,k4) (5mg/kg) glibenclamide

2 لنفخ انكماش الالتهابات الحادة عند الفئران بواسطة carrageenan خلاصة نبات *Genista quadriflora*

أظهر المستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* تأثيرا مضادا للالتهاب على نموذج وذمة الأطراف الخلفية للفئران المحدثة بالكاراجينان بعد 36 ساعة من الحقن، حيث سجل تثبيطا معنويا ($p\leq0.001$) للوذمة بعد 3 ساعات من الحقن، وبلغت نسبة التثبيط 79,56 % و 70,99 % على التوالي عند الجرعتين 200 mg/kg و 100 mg/kg مقارنة مع الشاهد الذي سجل نسبة تثبيط 97,76 % بعد 3 ساعات من الحقن. كما أبدى المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* تأثيرا مضادا للالتهاب على نموذج وذمة الأطراف الخلفية للفئران المحدثة بالكاراجينان بعد 36 ساعة من الحقن، حيث سجل تثبيطا معنويا ($p\leq0.001$) للوذمة بعد 3 ساعات من الحقن، وبلغت نسبة التثبيط 79,56 % و 70,99 % على التوالي عند الجرعتين 200 mg/kg و 100 mg/kg مقارنة مع الشاهد الذي سجل نسبة تثبيط 97,76 % بعد 3 ساعات من الحقن.



الشكل 36: تأثير المستخلص المائي لنبات *Genista quadriflora* على وذمة الأطراف الخلفية للفئران المحدثة بالكاراجينان. $p\leq0.001$:*, $p\leq0.01$:**.**



شكل 37: تأثير الأسبيرين و الغار على rat paws edema المحدث بـ carrageenan. (Edema %) كما تم التعبير عن النتائج بـ mean ± S.D.

انٌالشرح

وضدٌ ٍ عثسلسكري من الأمٌث عثمزهزثلأكثرثنتشاث ُ ثـثوج ٌ ، وو ٌ ٍ صحً جم ٍَن ُ ب ٌ ٌ ثوم وفوٍك هن عجز ُ ثـ ٌ ثٍ ثلأنسولين و/ أو عجز في عمله. كما أن ثضوٌ ع ثلاض ٍ جم ثمزمن ُ ب ٌ ٌ ث ٌوٌوٍه* ثٍ, فـووط ٍكٍ ج ٍج س ه ثـمدى ث ٌ ثـصمس ثـوو ٍن ثلأهكٍ جء (Meltzer et al., 1998 ; Sharma et al., 2000 ; ADA, 2010 ; Oyedemi et al., 2011). ٍن ص ـ ثـثلأق ج ط ظهر مفه ٪ الجهو ثـضأو* ثـي* و و خ دوث هاماب فـووط ثـووو من ثـألٌ ثـض منها ث ٌ *، ف ا ظ و ٌ ٍ جم ض ال ـ ض ثـ ٍن ٍ ج دين مضهك ث ألٌ دة وث ي و ً ثـق ر ٍ ج ض ق ي ز عن ض ً ج م ُ ب ثـض ٌ ا َ ثـ ث م ٌ وث ن ٍ ج ً ك م٪* ض ٪ ٍن ٍ ج دين مضهك ث ألٌ دة وث ي و ً ثـق ر ٍ ج ض ق ي ز عن ض ً ج م ُ ب ثـض ٌ ا َ ثـ ث م ٌ وث ن ٍ ج ً ك م٪* ٌ ث ٪. ٍ ص أو حدوث ٍ ه ث ل ا ه ر ه و كل من ث ق ٪ ثـنلس المحدز دج ٌ ثـض ق ٍ بي و ك ي ث لأشخاص المصدين دج ٌ * ن٪م 1 و 2

. (Dellatre et al., 1999 ; Baynes and Thorpe, 1996 ; Calabrese et al., 2007)

تظهـ ٌ ثـ ق ٍ ج ٍك الض ق ظ ٌ عليها من ض ج ٍ ً ـ ٍن ث ٌ ٪ز أن المستخلص ث ق ا ج ن٪ب ه ج س *Genista quadriflora* ٦ ٌ نشاط خا ُ غ ٌ ٌ ثـ ٍ ، ف ا ظ أن ث ٌ ه ز 200mg/kg لها أ ع ٌ م ج ُ غ ٌ ٌ ث ٍ ُ أحسن من ث ٌ ه ز 100mg/kg و هذا مقارنة مع دواء glibenclamide د ٌ ه ز 5mg /kg.

ض ورث ا من 30 ه ٌ قية عم ٌ كل من المستخلص د ٌ ه ز 200mg/kg و دواء glibenclamide ه . ٌ ذ ـ ط ً ج م ُ ب ٌ ٌ ثـ ٍ م و منعه من ب٪ ى ث ق وث لأ ٌ ظ , و هذا مقارنة مع ث لمجم٪ ه ز ث ش ا هر ث لإض ً ج م ُ ب ٌ ٌ ث ٍ ض ٪ ك ح ي ه ع ث ق ج ي ض ن ث ث لأنسجة المح ا ز ٌ ث ٪ ٍ دش ٌ ُ و ج مما ٍ ق ً ج م ُ ثـض ٍ ج ٍ ـ ٍن ث ٌ ٪ز من طرف ي ه ث لأنسجة ه وث ق٪ ث نلس المعا ز بالمستخلص ث ق ا ج ي، ي ه ع ث ق ج ٍك ث ض ن ج ٍك د ق ج ط: Ariful Islam et al., 2009 ; Oguanobi et al., 2012.

تمكنا في ي ه ث ٍ و ً ث ز ٍن تحرو غ ث ء ث ٌ ض ق ٍ ذب و , ٍ ذان ى ٪ ً ٍن ث لالة *Wistar Albinos* د٪ ث ز Streptozotocin (STZ) ض ذ ٌ ر ٍ ى و ز ُ ث ف و ث ط ث ٌ ض ق ٍ ذب (د ٌ ه ز 55mg /kg و ى ٍ ٍ بحقنها و ر و ج ٍ) Aslan et al., 2007 ; Fathiazad et al., 2013(، أدت ي ه المعا ز ث ٍ, فـووط ض ً ج م مزمن ُ ب ٌ ٌ ث ٍ ه وث لمجم٪ ه ز ث ش ا هر للسكري و ى ٍ ٍ قارنة مع ث ق٪ ث نلس ث ش ا هر المعا ز د ـ citrate buffer (P≤0.001)، ي ه ع ث ق ج ٍك ث ض ن ج ٍك د ق ج ط ٍ ن:

.Muruganandan et al., 2005 ; Orhan et al., 2011 ; Kante and Reddy, 2013

أظهرت الدراسات أن STZ يضر بما يقارب 60% من خلايا بيتا في الجزر الهضمية خلال 72 ساعة من الحقن، وتتميز خلايا بيتا بوجود ناقل الغلوكوز (GLUT2) في غشائها الخلوي، وهذا الناقل يسمح بدخول الغلوكوز إلى داخل الخلية بشكل سريع، وبالتالي فإن الحمض النووي (DNA) لخلايا بيتا يكون عرضة للتلف (Szkudelski ,2001 ; Akbarzadeh et al., 2007).

وهذا يؤدي إلى نقص في إنتاج خلايا بيتا للأنسولين مما يحرض على حدوث داء السكري من النمط الأول (Mathé, 1995). وهذا ما يؤكد أن خلايا بيتا هي الهدف الرئيسي لتأثير STZ، حيث تتلف الخلايا بشكل كبير وتفقد قدرتها على تصنيع الأنسولين وإفرازه، وتظهر هذه الخلايا تغيرات في الحجم والشكل والمظاهر الخارجية، أهمها انتفاخ الخلايا وتمزق أغشيتها الخلوية، وتظهر أيضا تغيرات في النواة والعضيات الخلوية (Akbarzadeh et al., 2007). وهذا ما يؤدي إلى انخفاض في إنتاج الجليكوجين Glycogen synthase مما يسمح بتدفق الجلوكوز إلى الدم، وبالتالي ارتفاع نسبة السكر في الدم، وهذا ما يعرف بفرط سكر الدم (Akbarzadeh et al., 2007). وهذا ما يؤدي إلى زيادة في عملية تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية مثل الأحماض الأمينية واللاكتات والجلسرول، وهذه العملية تسمى gluconeogenesis، وهي تحدث في الكبد والكلى والأمعاء الدقيقة (Al-Numair et al., 2010).

وهذا يؤدي إلى زيادة في تحلل الدهون (Lipolysis) مما يرفع من مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى تراكم الدهون في الكبد، وبالتالي حدوث تنكس دهني في الكبد، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم.

وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم.

وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم.

وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم.

وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الأحماض الدهنية الحرة والجلسرول في الدم، وهذا يؤدي إلى حدوث عملية هدمية في الخلايا الكبدية، وبالتالي فقدان المحتوى الخلوي من الجليكوجين والبروتينات والإنزيمات، وهذا ما يعرف بالتنكس الدهني الكبدي. وهذا ما يؤدي إلى زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والثلاثي الغليسريد والكولسترول الحر والفوسفوليبيدات في المصل، وانخفاض في مستويات البروتينات الكلية في المصل، وهذا ما يعرف بفرط شحميات الدم.

أوسع آخرون أن هذا التنكس الدهني الكبدي يتميز بزيادة في إنتاج البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (VLDL)، كما يلعب عامل نخر الورم (TNF) tumor necrosis factor دورا مهما في حدوث هذا التنكس الدهني الكبدي، وفي حالة الفئران المصحوبة بداء السكري الناتج عن STZ، فإن هذا يعمل على تثبيط نشاط إنزيم lipoprotein lipase (LPL) في الأنسجة الدهنية (Feingold et al., 1991).

ثْ ٍرضُخز إكـجُز ثڂ ٌٍثىٍَّذز ٌٍثىٍَّؼ مال ٍٓوزُـٍو ٌٍ خٕؼ ٌٍثىٍََّوث وٍثنٍّؽ ٓ وشُـٍؽ ٌٍثنىٍَّـ ٌٍرٍٍّي٪ ثىٍَّ ٍضى ٌٍرٍٍّي٪ ُـٍب ثؽشَّخ ُـٍ ٍ) ٌٍ ثفًْ وؿىٍي٪ ثى ٌٍ ضُٕخ ٌٍثفْ (Mandade and Sreenivas, 2011 ; Reagan et al., 2002)، ثلاًضخ فـــووط ٌٍ ثزِّ ٍَثفًْ ٍؽًُ ٍٓ ص ٍَّك فـٍ ٍ ٍَ ٌٍّثومثٍ ثلمفرط ُـب ٍ ٌٍ ثنىٍَّـ ْ ثنىٍَّـ ٍَّثنٍٍ ٌٍ ٌٍ ثنٍّؽ ، ُـب فـٍين ثٍَّؿُْٓ عند ثفْ ثىٍَّيٍـ ثنىٍَّـ عند ثؽـٍ ثىٍَّذاٌ ٍُ ثـٍْ ٍَ إلى عملية ثل ٌٍ ثنٍّؽ نقص وزن ثىٍَّذاٌ ٍُ ثىٍـ ثنٍّؽ ثٍّي٪ ثىٍَّ ٌٍ ثنٍّ ٍ ثلمكونة ثنٍّؽ ٌٍ ٌٍ ثنٍٍُّ) ٍَّ ٌٍثلأنسولين (. فـٍ ثلاحظ ثنىٍَّـ وزن ثىٍَّ ٍو ثنٍٍّ ثنٍٍّ ثىٍّي٪ ثنٍٍّـ من الأسذ٪م ثلأو ٍفض، ثـ ٍـ ثىٍّي٪ ثنٍٍّ ٍو ثنٍّؽ ثفْ ثىٍَّيٍ ٍُ ثفْ:

.(Zhang and Tan, 2000 ; Girija et al., 2011)

دلت ثنٍّؽ ثنىٍَّـ ٌٍ عليها أن معا ثنىٍَّـ ثىٍّي٪ بالمستخلص ثنٍّؽ ثنٍٍّ *Genista quadriflora* دثنٍّز 200mg/kg ضَّز ٍَّأج ٌٍ ٍَّ ٍٓ ٍُ غ السكري و 18٪ ج دو ٍص ٍ٦ أه ، ثنٍّؽ ثنىٍَّـ ٌٍ ع ٍ ٌٍ٪ * ُب ضٍْ٪ ثىٍّ وكوز مقارنة مع ثلمجم٪ ثنىٍَّـ ٌٍ *ٌ (p≤0.001) و ثى ٌٍ 60% من ثىٍّي٪ ثنىٍَّـ ٌٍ ٪ ثنٍّؽ دن ثنٍٍّ ثىٍَّؿبة و 80% ُـب ثنٍّؽ ثىٍّي٪ ثىٍَّذز، مما ٍُ ثنٍٍّ ٍ ٍ غ ٌٍ ٌٍ ثىٍّي المستخلص. و يرجع ثنٍّ ثنٍٍّ ٪ المستخلص ثنٍٍّ جنولي من ثنٍّ ثلمركبات ثنٍٍّ ٪ية و خاصة ثنٍٍّ ٪ ثنٍٍّ فـٍ ٍ أوس ثنٍّؽ ثنىٍّ ثلأكسدة دور ثنٍّؽ ٌٍ غ ٌٍ ثنٍّ ، فـٍ ٍ عمل ثنٍّ ٪ ثلاس مثل ال٪ ثنٍّؽ ، phenolic acids و tannins ٍثنٍّ ثنٍٍّ تثبيط انزيم α-glucosidase و α-amylase و هي ثلأنزيمات ٍٍ ثنٍّ فـٍ ثنٍّ ٍ ثنتقال ح ثنٍّ ثلموكوز ٍٍ ٪ ، كما يمكن ثلمركبات ثنٍّ ٪ أن تعمل ٍ ٍ غ ٍ ٪ ٍٍ ثنٍّ دور ٍجنيز ، فـٍ ثلموكوز ٍٍ ثنٍّ ٪ ثلأمعاء، تعمل ٍ ٍ ثنٍّ ثلأنسولين من ثنٍّ β ثنٍّ ٍٍ ثنٍّ ٪ من ثنٍّ ، كما ثنٍّ ضد ثلأنسولين و ثنٍّ ٍٍ ٪ من ثلأنسجة ثنٍّ ألأنسولين و تعديل ثنٍّ ثنٍّ * ٍ ٪ (Hanhineva et al., 2010).

ص ٍ Vasconcelos et al., 2011 ثنٍّ ٍٍ ثىٍّذان مصابة ثنٍّ ثلمحر ع د STZ بالمستخلص المائي ثنٍّ *Caesalpinia ferrea* Martius لمدة 28 ٪ ثنٍّ ثنىٍَّـ ع ٍ ٪ * ُب ضٍْ ٪ ثنٍّ ٪ ٍ ثنٍّ أكثر من 70% من ثىٍّ ثنٍّات مقارنة مع ثنٍّ ، ُب فـٍين لم يكن ثنٍّ ٍٍ ثنٍّ ٪ ٍٍ و ثنٍّ ٍٍ و ثنٍّ ثنىٍّ ثنٍّ ٍقارنة مع ثىٍّ ثنىٍَّـ ٌٍ * ثنٍّ ٍٍ .

ُب فـٍين ٍ Gupta et al., 2008 ثنٍّ ٍٍ ثىٍّذان من سلالة *Wistar Albinos* ثنٍّ ** ثلمحر ع د STZ بالمستخلص المائي ثنٍّ *Annona squamosa* ثنٍّ ثنىٍَّـ ع ٍ ٪ * ُب ضٍْ ٪ كل من ثنٍّ ٪ ، ثنٍّ ٪ ثلكولسترول الكلي و ثنٍّ ثنٍّ الدهنية مقارنة مع ثلمجم٪ ثنىٍَّـ ٌٍ *.

أظهرت ثوود منثوًتجت أن دو غ ثِٕ٤٪لاس غ caffeic acids، epicatechins،catechins ، naringenin ،quercetin ،tannic acids يمكن أن تثبط عمل ظجصرث ثً ٪ ه, ض٪ ثلأمعاء و ى د٪ ثضغذًن نوا ثً ٪ٍ لص ذز دجظ٪و SGLT1 و SGLT2. كما دشدق ج ط أم, و ر ثِٕ٤٪لا س ص وو ثؤدوو الأكل صغذًص ٪ق هونظضج - رث ثوكوز و ى بتسه ضرخ دز ثلأنسولٍن وثتقل رث ث (GIP) glucose-dependent insulinotropic polypeptide و glucagon-like polypeptide-1(GLP-1) (Bahadoran et al., 2013).

كما ان دو غ ثِٕ٤٪لاس ج م ص وو المسأثرث ز لى غ ثجو هوث و توازن ثً ٪ ثنوي بما ى ك عملٍ ث glycolysis، glycogenesis و gluconeogenesis مع مال هثعث ص و غ ثِٕ٤٪لا س ي ه, ثتهلاك ثً ٪ المح ب ثلأنسجة ق جز و ث ف جز ألنسولٍن. كما أظهرت دو غ ثوًتجس مجًكثوكوية ان دو غ ثِٕ٤٪لا س غ quercetin و resveratrol تحسن من ثتهلاك ثً ٪ لص ذ ج لأنسولين ه, ض٪ ثن لى ث وكية و الدهنية و ى د٪ ثز صغشٍن نوا ثً ٪ GLUT4 ثشجء نض دال ب من ضق ج ث (AMPK) AMP-activated protein kinase ف شط٤ شيط في المسا ضد ولاج وو للبدانة وث ذ٪م 2 و ك وج ج أل وز المضاد (Hanhineva et al., 2010; Bahadoran et al., 2013).

ج ثلمجم٪ز المعا ز د- glibenclamide دز 5mg /kg ثنخج ع ٤٪ ب ض٪, ثً ٪ ، ث٪ترول وثًن ث ع ل ز (P≤0.001 ;P≤0.01 ;P≤0.01) ث٪ث ، مقارنة مع ثلمجم٪زثشاور glibenclamide ث لأ ز ثلص وملة ب م غ ث ثوث . كما تحصل ج ه,ثنخج ع ب وزن ث ثنلس ب ث ث ثجبع من نض ز مقارنة مع وزنها ب ثض ز ن في ث ون وج, ب ف ن ى ض ج م ٤ ٪ ب وزن ث ثنلس هو زن ز و هذا مقارنة مع ثلمجم٪زثشاور (P≤0.01) مما وؤ ثوثن ج غ ثوث ثوثء. ثفقن جدق ج ط ن Erejuwa et al., 2011; Gupta et al., 2012، ف طق ظ Gupta et al., 2012 ملال ٦ قئران مجدز دج ثلمحر ع د- STZ بالمستخلص ذ *Passiflora incarnata Linn.* و دواء glibenclamide دز 10mg /kg لور 15 ى ج ه, ض ج م ٤ ٪ ب وزن ثنلس وثنخج ع ٤٪ ب ض٪ , الدم مقارنة مع ثلمجم٪زثشاور ثك ج ز ث, ض ج م ثلمخزون ث و رث ثً ٪ ن.

ص ق ج ثلمجم٪ ز المصابة بالسكري و المعا ز دج ز 200mg/kg من المستخلص ث ج نولي هو ن ض د ز ه, ض ج م ٤ ٪ ب وزن ث ثنات مقارنة مع ثلمجم٪زثشاور (P≤0.01) ، ف ث أن و ر المستخلص ه, م غ ض٪, ث و ق ج ق ه, ثتقرار وزن ثذان و هي

ص٪ث ضٌزنجكٍدقٌج ط (Peungvicha et al., 1998) . كما صق ظ ˙كل من Pari and Umamaheswari, 2000 هو ث˙تعمالهما للمستخلض ث٪وفورمي ةجس *Musa sapientum* flowers دتٌّجس قدرها 0.15 , 0.20 و 0.25 ى/ ئي) ٪زنث ثىق (لمو ع الع يرق٪ ج هـثنخج ع ٫و٤٪ * ُب ضن ٪, تٌلدم، هيم٪ ٪ذين المج ˙ و وجر الهيم٪ ٪ذين ثبٌإكٍجُز إ, المحا ُلز ه, وزنث ق٪ثنلس المعا ٍز بهث المستخلض.

تمكنا في يهـ٥ث˙ وٌاسة من مقارنة ض٫ا ˙ ٍن دواء glibenclamide)5 mg/kg(و المستخلض ضق٫جنز٪ب ةجس *Genista quadriflora* دتٌّهز 200mg/kg ه, ٫ؤشٌّث س الجهو ثنضأ ٌو* ه, ضن ٪, ˙ من˙ ث˙ ذةٌّوجُ، ثتو وث ضن٫ ن.

ّتى ˙ضٌّج م ٫و٤٪ * ُب صٌّ٫ ث˙ألوٌّر ث˙ ٪ز للدهون ه, ضن ٪, ثتو ث ٌية وث˙ ذةٌّوجُ هو ثلمجم٪ هزثش٫اهور ˙ ٌّ* و هذا مقارنة مع ثلمجم٪ هزثش٫اهور المعا ٍز د citrate buffer (P≤0.001 ; P≤0. 01 ; P≤0.001) ، و يهـ٥ث˙ ضٌزنجكٍدقٌج ط كل من Unlucerci et al., 2000 ; Ashok Kumar et al., 2011. ف٫ظ يما ُ STZ ٌوسمي ه, ضن ٪, ث˙ ذةٌّوجُ و يهـ٥ بطيهـ ث˙ٌو ˙ دضش˙ث لجذور ث لحرة وضج˙ث ضٌّج م ضن , ث˙ألوٌّر ث˙ ٪ز للدهن مماوؤه* إ ˙ ٫ ٪س ٪كوب ˙ن ال ج β ضٌّ٫ ˙ هم٪ ˙ STZ ث˙ث˙ن ال ج β ث˙ ذةٌّوجُ ذ ٌ نوا ت˙ ث ى ٪ (GLUT2)، وق وط STZ ه ث˙ث˙ن ال ج β ضٌّ٫ ث˙ش ه, ضن ٪ , وهتز الحم غ˙ث٫٪و * ث وٌذب المنق٪ ث˙ألٌّتين (DNA) مماوؤه* ث˙ ˙ ٫٪س ٪كوب ˙ن ال ج β. و ٌوطغ˙ش ضث ى ج ث˙ألم ٫رة أن ث˙ت˙ خ ˙ ٌّ ث˙ ٪س ٪ هي أ ٌز DNA (alkylation))أل كلة هي ذج ٌر عض ق٪ ˙لمجم٪ هز أٌج دين ث˙مر كج س ث˙وكٍ٪ز ، ٌُف جٌز ث˙ـ DNA ئن يهـ٥ العمليض ه* ث˙, ُب أ ى ه٦ ((Elsner et al., 2000).

ضق٫كٍ م لال ث˙تقلا ح STZ ص˙ش˙ث لأنوا ع˙ث٫ش ز لأكسجين وض˙ث ص˙ا ه ˙دش˙ ˙ ٌّ ُب ّ ّ ّلاسـ ˙ الحم غ˙ث٫٪و * وث فوث ط˙ث˙كٌّث˙ث د ٌّز ˙ن ال ج. ف٫ظ ضق٫كٍ ى ي ٌ $O_2^{\cdot-}$ superoxide من ُو ˙ STZ ه, الض٫ ٪ندري و من وٌجر نشاط Xanthine oxidase. كما ذ˙ث˙ن STZ وغ˙ى ف بقة ٌّبس ون قص من ث˙ت˙هلاك ث˙ألٌّتين من ى ٌّ ٍ الض٫ ٪ذ وٌّ* ، مماوؤه* ث˙ث˙ق و ٍن ض٫اخ˙ك ATP ه, ضن ٪, الض٫ ٪ذ وٌّ* و ض˙ف٤٪ يهـ٥ ث˙ س ث˙ن ال ج β ث˙ ذةٌّ جٌز (Nukatsuka et al., 1990). كما ان Xanthine oxidase وق ضٌّج ه ˙ٌو ب ى ي ٌّ superoxide مماوؤه ضق٫خ˙ك H_2O_2 و ى ي ٌّ الهـ٫ وٌّوكسيل. يمكن ˙ NO و ألنوا م˙ث٫ش ز لأكسجين أض ض ج ٌّدش˙ ˙ ٍ٤ظ ˙ ض˙ش˙ peroxynitrate (ONOO)ث ي* وض دٌّش و ث˙لسم˙ز. ف٫ظ ضق٫كٍ مماوؤه* ص˙ث˙ث ى ي و ٌّث ق ٌّ ر ث˙, ف وو ث˙ألوٌّر ث˙ ٪ز للدهن مماوؤه* ث˙, ضٌّج م ُب ضن ٪, MDA ُب ضن ٍن ب˙ لأنسجة و ث˙خ ج ع نشاط ٍن ب˙ لأنزيملس المضلر لأكسور. ف٫ظ ضق٫كٍ ج هـ˙ث˙خ ج ع ٫و٤٪ * في نشاط كل من ض˙ث˙لاز و GPx و كي˙ ٍ ص˙ٌّ ˙ GSH ه, ضن ٪, ˙ث˙دد و ˙ث˙ٌز

(P≤0.001) ، (P≤0.01) هبضنلثنب وبهث هوبثلمجم.٪هزثشاهور لسكري مقارنة معثلمجم.٪هزثشاهور .
ُب ف اثنخفض نشاط GPx و كيْ اِصّ ا َ GSH (P≤0.05) هـ, ضن ٪,ثـ ذ ٤ّياس، يهـ مثنغ عكس٪ثـ ُ ن
ضرنجةكپ ً ن Dohi et al., 1988 ف اظطرقظ ً هو ىُذان مصحدزدج ** (ثلمحر ع دـ STZ(هـ,هثزّج م
و٤٪ * ُب صّ MDA هـ, ضن ٪,ثتلازما وانخِج ع و٤٪ * في نشاط GPx ُب ثـ٤ثكپ القلب عند يهـ ه
ث ىُذان مقارنة معثشواهو ثلمعاملة. كمطرقظ ً Matkovics et al., 1982 هـبثنخِج ع و٤٪ * ُب
نشاط انزوّ SOD ُب ثـلأنسجة المدروسة ا(نخ ا ن، اى-حباوقيت أيجنشنبط (و هيْ هو ىُذان
ظخدزدجْ ** ثلمحر ع دـ STZ.ُب ف ا الفـق Loven et al., 1986 ثنخِج ع و٤٪ * في نشاط انزوّ
CuZnSOD ُب ثتو، ثزّ و وّجرث وْ الحمّثعثكّجُز ثـثنخِج ع و٤٪ * ُب صّ ا َ GSH هـ,
ضن ٪, ثتو دو و هشُر أوجْ ن تحرى غث ** د٪ ثـّز STZ.

إن الاضرجهثمزمن ُبث ** ه و ٍكّث ** ذ٪م 1 هـ٪ثـّىُ ُب كما ثـ ** المـ٪ىُ٪ر ُب
ثـوْ ُب ّج ح ثـلأنسولا ن ُىُ٪نث ىُ٪ثـ ىُ٪ضرو٪ثىُ و دشّ ً دّ ُبث ن ال ج (Vaag et al., 1992)ثـ٪ين٪وقوط
ثـتقلابه ُب الضا ٪ذ وّ * ، مملوؤه * ثـ٪ث ُ ن ن نشاط ثـ٪ن ٍ ثـزّ الضا ٪ذ وّية وظ٪ر ٍ ضَ ثـ٤ز
و٪وقو ط صّ ح ٪لإلكترونلس مملوؤه * ثـ٪ثـ٪خ٪ك لجذورث ق٪ر. ه ثـألم ُص مملوؤه * ثـ٪ثـ٪ثـ٪ثـ٪جس ُبث ٍ
ثـلأنسولا ن ثلمحر ع د٪ثـّزث ىُ٪ ٍ ٪ هـ, ضن٪ ثـ ن ال ج β و٪ثبث٪نص٪ن ف ّجّز للجهوثـ٪ضأوّ * Green)
(et al., 2004 ثـ٪ك ّجُز ثـ٪ ىُ٪ضرو٪م ً ور ٍ ّج نيز ملس ُبص٪ن ُ الجهو٪ثـ٪ضأ ْ و * ُب وجـ٪ه٪هشّج م مزمن ُب
ثـ ّ ْ ذيّ ُ ٍنها : ثـألوّر٪ثـ٪ضز ْ ىُ ٪ ٪ر ثـ٪ضوّ٤ج س و تشكا ً AGE و كيْ ا ٍ ْ د٪ ً
ألـ٪ثـ٪ي * و٪ه* إ, ثـ٪ضّج م صّ ا َ MDA هـ, ضن٪ ثـ٪ذال ٍ ج و٪ثـلأذ ىُ٪ز ثـألمّ ,
.(Bonnefont-Rousselot et al., 2000)

كما يمكن ىُ ٪ر ثـ٪ضوّ٤ج ات اضرفع من الجهو٪ثـ٪ضأوّ * دشّ ً ا ّ ٍ ش ّ و٪ىُ٪ديُ٪فو٪ثـ٪ط٪ثـ٪ثـ٪ث ً
هـ, ضن ٪,ثـ٪ج ا ٪ المضاه ٪لأكسور ف اظ يمكن ٪ك ٍ ز ثـألوّ٪يهيدية اضرغ٪ش ه .٪ ٍ و ن ثـ٪ج ا ين :٪ثـ٪ء
ه٪ثـ٪ثنها ثـألم ٍ ٤ز ٪ج ٪ين أو هـ, مجم٪ز ثـألم ن ُب lysine من ثـ٪ز ثـ٪ضوّ٤ز)ُبـ٪ق ج ز ثـألم ُ ر
و٪فو٪ق٪ثـلأنزوّ ىُ٪ج ٪ح ٦ لما٪ر٪ثـ٪ضّ ج ٪ مملوؤه * ثـ٪, ف٪ق نشاطه(ثـ٪كد يهـ٪ثـ٪ ٍ ك ز Miranda et al., 2007 ف اظ
دين ان انزوّ GPX و٪فقد نشاطه هـ٪ق ك٤ ٦ ٍ ثـ٪ ىُ٪ثـ٪ ٪. كما يمكن٪ثـ٪ك ج ل هـ٪ثـ٪تج اضرغ ذىُ٪ نشاط ثـلأنزوّ
٪ثـ٪ء د٪ ثـ٪ضرغ ذا ىُ ٪ ٦ ثـ٪و ج ل اوصّ ُ ٪ ب ش٪ ٦.

ُ٪ع٪ش٪ثـ٪و و ٍ ن ثـلأ٪ق ج ط ثـلدورثـ٪ي٪ض٪ر و ذ ٪ ثـ٪ىُ٪ي٪ و ً ثـ٪ق٪ر ٪ ٪ثـ٪ء هـ٪ ف ٪ثـ٪نلس٪ر٪ض ىُ٪ج ب أو هـ٪ثـ٪لأشخاص
المصلدين دجْ ** ُبث٪ف٪ثـ٪ ثـألوّر ثـ٪ ٪ز للدهـ٪ن، ف اظ و ىُ٪ن ش٪ج م MDA ُبـ٪ثـ٪تلازما و ثـ٪تو إ,
ش٪ج م٪ن ٪ك ٍ ي superoxyde. ف اظ٪ر٪ق ظ ً Kakkar et al., 1997 ُب دق ظ أ٪ثـ٪ه هـ, ىُ٪ذان مصحدز
دجْ ** ثـ٪ض٪ىُ٪ذ ٪ب ثـلمحر ع ذ STZ(ص٪ق ظ هـ,هثزّج م و٤٪ * ُب صّ ا َ (LPO) هـ, ضن ٪,ثـ٪تلازما و

ثالأنسجة)ﻫ ذ ٤ ّ و ج ُ، القلب، ثدّد و ثق ج(ُ ب ف ا ن ثنخفض غ ض ٪ ثش ج ي ث لأنزيمي)ض ثلاز و SOD(، ي ه ث ِ ج ى و ؤ ث لدور ث ي *ق و ذ ٦ الجهو ث ض أ ّ و * م ال ه َ ث ء ث ْ ً * ُ إ ف و ث ث أل ك ّ ث ن ّ ث ض ر ق ّ ذ ز أل نسجة.

ق ُ ى ن ض ج م ص ّ ا َ (LPO) ُ ب ث تو إ ث نخ ِ ج ع نشاط ّ ض ٪ و م P450 و ّ ض ٪ و م b5 و ي ه ث ِ ج و ؤ ع ه, نشاط أ غ ث لأ ه و ز ُ ب ث ً * ث م ز من. ك ما ى ٤ ن غ ص ّ ا َ GSH ه, ض ٪, ث دّد و ربما ق ُ ى ى ْ إ, و ِ ج ر استعماله من ط ٌ ث ن ا ج ث تو ية و ى ْ لم ٪ اجهة الأكسور ث ِ ٪ ز للدهون، ك ما ى ٤ ن غ نشاط أنزو ّ SOD و ض ال ٍ ُ ب ث تو و ث ق ج ّ م ا ل ث ً * و يرجع ى ْ ٍ إ, ص ّ ث ّ ي ً Superoxyde و H_2O_2 (Kakkar et al., 1995).

ك ما ّ ى ّ ه و ث ق ٪ ث ن اس المصابة بالسكري و المعا ِ ز د ج ث ّ ه ز 200mg/kg ث نخ ف ك ج ِ و ٪ ج ُ ب ض ٪, MDA (P≤0.001 ;P≤0.01 ;P≤0.001) ه, ض ٪, ً ٍ ن ث تو ف ض ا ن و ث ذ ٤ ّ و ج ُ ه, ض ٪ ث ث، ُ ب ف ا ن ّ ى ث ّ ض ٪ ج م ِ و ٤ ٪ * في نشاط انزو ّ ض ٪ لاز (p≤0.001 ً p≤0.01) ، GPx (p≤0.001 ً p≤0.01) و ك ي ْ ا ص ّ ا َ GSH ه, ض ٪, كل من ث تو و ث ض ا ن. أ ج ه, ض ٪, ث ذ ٤ ّ و ج ُ فقو ّ ى ج ض ٪ ج ِ و ٪ ج في نشاط GPx و ترك ا َ GSH (P≤0.001) ُ ب ف ين لم نسجل ث * نشاط د ج ٤ ّ ز للأنزو ض ال ِ ه, ض ٪ ث ث ذ ٤ ّ و ج ُ. ي ه ث ن ث و ود من ث ذ ز ن ٌ ِ و د ف غ ين ث ن ظ ج ض المضاد ٪ ث ك ث أل م ّ ، ف ا ظ ش ث ن ظ ج ض المضاد ٪ لأكسور ْ و د من ث ج س ث ذ ز ن ٌ ِ و د ف غ ين (Krishnakumar et al., 1999) ف ا ظ ق ظ ّ Pari and Umamaheswari, 2000 من خلال ث ت عمالهما للمستخلص ث ٪ و ٪ ً ب لأز ها ً *Musa sapientum* ه ث نخ ِ ج ع ِ و ٤ ٪ * ُ ب ص ّ ا َ MDA ه ث ث ذان المجد ز د ج ٤ ّ ث لمحر ع د ج لألوكسان و ك ي ْ ا ض ٪ ج م في نشاط (GSH),(GSH-Px), SOD و ض ٪ لاز ُ ب ث لأنسجة م ى ٪ ك ث ن ظ ج ض المضاد ٪ لي ض ز دا ك ج ُ ز إ, م ظ ج ئ ص ها المضا ر ط ً ج م ت ّ و. أ ج Prince and Menon,1999 فقو ظ ج ث ن ظ ج ض المضاد ٪ لأكسور للمستخلص ث ن ج ْ ي و ً ج س *Tinospora cordifolia*.

ص ض ذ ٌ و ث س ث ِ ٤ ٪ م ج ط ز ِ ال ٪ ن و ث س ِ ن أهم ث م ر ك ج س المضاد ٪ لأكسو ث س ِ ظ و ً ج ب، ف ا ظ ض و م ل كوا َ ز أل و ه ز ث و ٪ ز، ِ ك ج ر ا ل ت ا ح، غ د ج س إنزيما ز، ِ ك ج ر ْ ٌ ج ن و م ض ا ر و ث ء ث ً * (Han et al., 2007) ج س ع م ل ال ٪ ن و ث ت كمضاد ٪ لأكسور بم ُ ج ن ي ز ا س ِ ن ض ز ف ا ظ ض و م ل على ث لا ج ص المباشر لجذور ث ق ّ ر ص و غ د ٪ ث لأنزيما س ل ض و م ز ُ ب الجهو ث ض أ ّ و * و ِ ن ز ث و ٤ ج ط ٪ لمعو ز ث لمسؤولة ع ن ث ك ث لجذور ث ق ّ ر، إ ك ج ُ ز الى ح ما ز ث ل ج ْ المضاد ٪ لأكسور (Scalbert et al., 2005).

ك ما يمكن ِ ال ٪ ن و ث س أ ض ج ّ ن ث ض ٤ ج س م ج ّ ك ث و ٪ ز ف ا ظ ض و م ل على ص غ د ٪ ى ج م ز ذ ا ّ ر ِ ن ث لأنزيما س، ي ْ ص و و ّ و ظ ا ة َ ث و ٪ و ِ ن ث ل ض ذ ال ت ض و ج ْ ص و و ّ ن ث ض ٤ ج س د و غ ث ي ج ك. ان

صرغذ ضخكثيو ثقر د ثز ث ٤ لات و خاصة ال نوش يمكن اضقو طجش و ثز صش معقوغذ - انزو / أو ثلاج ص المباشر لجذورث قر.

صرغذ ال نوث ثألور ث ز للدهون ب فز ثذوا د ثزطن اصها لأذون Superoxyde و جي Hydroxyl ف ظ تعم ه, إنهاصرج ه ث نثيو ز بم٤- ذرة ه وجان ث ي Peroxy و ضون دي ي ال ذو * (Phenoxyl)، ث ألم و ضج ه نثيو ثقر فض, نهاز ز ث لإنتشار. كما دين Cos et al., 1998 أن ه ج ملاقة ج دان ثظز ث يمج ز ال نوث ت و وتها على صرغذ صش ي superoxide و ى ضغذ xanthine oxidase و/ أو غ صش superoxide.

كما يق وج ه ث من القور المضاد لأكسور لمجامان الهدروكسد ضالمتجور، وهث ج وج ز ال نوش aglycones صرغذ LPO هم ث وكز مقارنة الضوز, ه, glucosides ج من ى ضق ال نوث ث ى quercitrin و rutin غ وز إ, ذج aglycone ه, ض , أل وجء هوث لإنسان دك المستعمش ث نضوز مما وبها ور ك جر لأكسور (Cook and Samman,1996).

كما يمكن مركجس ال نويدية اض ومل على ذ٤ ٦ أو جوز ث ل ج ث وج مب المضاه لأكسور، ف ظ ش ان Curcumin و quercetin تعم ه, وجدة نشاط ث و ن ث لأنزيمات المضاد لأكسور غ GPx, SOD, CAT و GR هم ث و م ج ك ث وكز (Han et al., 2007).

صرق ج هوث لمجم ه ز المعا ز المصحدزج * وث لمعاملة بدواء glibenclamide د ز 5mg/kg هبث نخج ع و٤ * ب ض , (P≤0.05, P≤0.05) MDA ه, ض , كل من ث تو وث ز، ب ف ين لم يكن ث و ج ه, ض ث ذ ج، أ ج ه, ض ٤ ش ج ث لأنزيمي فقد أدت ي ه وث لمعاملة ث وجدة نشاط أنزو ض ال و GPx (p≤0.05 ; p≤0.05) و (p≤0.05 ; p≤0.05) ن وجر ص GSH (p≤0.05 p≤0.05) هبث ب ه, ض , كل من ث تد و ث ز، أ ج ه, ض , ث ذ ج فلم نسجل أ * و٤ * في نشاط GPx و ترك GSH مقارنة مع ث لمجم ه ز ث ش اهور * .

ف ظ أعبتت ي ه ث وا سة أض أع المستخلص ث ج ب أحسن من دواء glibenclamide ه, ض , MDA و ٤ ش ج ث لأنزيمي و يرجع ي ه ث , م ظ ج ة ظ المضاد لأكسور. ي ه ت ج ك ث ث و ن ث لأق ج ث ألم , (Maharana et al.,2012)، ص ق ظ Pari and Latha, 2005 ه و استعماله للمستخلص الملف ج س *Scoparia dulcis* د ز 200mg/kg هبث نخج ع و٤ * ب ض , MDA و ث ج م و٤ * ث ٤ ش ج ث لأنزيمي كل من SOD، CAT، GPx وث نخج ع ب ص GSH، ف ظ ض أثير ي المستخلص أف ن من ه ء glibenclamide د ز 600 µg/kg.

كما تحصل Erejuwa et al., 2011 وهو وجود انخفاض معنوي في مستوى الجلوتاثيون المختزل عند الفئران المحقون بدواء STZ و glibenclamide بجرعة 600 µg/kg مقارنة مع مجموعة الشاهد، في حين لم يكن هناك أي تغير في مستوى MDA وهذا يشير إلى أن كل من SOD، CAT، GPx، و يرجع هذا الى ان glibenclamide لا يملك خاصية مضادة للأكسدة و إنما له تأثير مخفض لسكر الدم.

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكبد عند الفئران المحقونة بـ STZ بجرعة 55mg /kg، أن هذه الجرعة تسببت في حدوث تغيرات نسيجية كبيرة و واضحة، و ارتفاع معنوي في نشاط أنزيمات AST و ALT و انخفاض معنوي في مستوى الجلوتاثيون المختزل مقارنة مع مجموعة الشاهد المحقونة بـ citrate buffer (عند مستوى الدلالة $p\leq0.001$ و $p\leq0.01$)، و هذا ما يتفق مع ما توصلت إليه العديد من الدراسات السابقة (Arkkila et al., 2001 ;Watkins and Seef, 2006; Fernandes et al., 2007 ; Erejuwa et., 2012). و هذا ما يؤكد الدور الذي تلعبه الجذور الحرة المتولدة من التأكسد الزائد للجلوكوز في حدوث المضاعفات المزمنة لمرض السكري خلال السنوات الأخيرة، و التي تم التأكيد عليها في تحرير هذه الإنزيمات المصل.

كما أوضحت الدراسة التي قام بها Singh et al., 2013 أن المستخلص الميثانولي لنبات *Cassia sophera* و دواء glibenclamide لمدة 28 يوم أدى إلى انخفاض معنوي في مستوى الجلوتاثيون المختزل في كبد الفئران المحقونة بـ STZ، و هذا ما يشير إلى الدور الذي تلعبه الجذور الحرة المتولدة من مرض السكري، بالمقابل فإن المستخلص الميثانولي لنبات *Cassia sophera* و دواء glibenclamide أديا إلى انخفاض معنوي في نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة في كل من الكبد و الكلى.

و قد أن أظهرت المعاملة المسبقة بالمستخلص الميثانولي لنبات *Cassia sophera* إنخفاض معنوي في نشاط AST و ALT، و قد كانت هذه الإنخفاضات مماثلة لتلك التي سجلت في حالة الفئران المعالجة بـ glibenclamide و هذا ما يؤكد الدور الذي يلعبه المستخلص كمضاد للتأكسد. و هذا ما يتفق مع ما توصل إليه Yakubu et al., 2013 في دراسة أجريت على نبات *Vitex doniana* حيث سجل انخفاض معنوي في نشاط AST و ALT مقارنة مع الفئران المحقونة بـ STZ.

كما أظهرت دراسة Karhik and Ravikumar, 2011 التي أجريت على الفئران المحقونة بـ STZ و التي عولجت بالمستخلص الميثانولي لنبات *Cynodon dactylon* انخفاض معنوي في نشاط AST، ALT مقارنة مع الفئران المحقونة بـ STZ.

أما المعالجة بـ STZ و بجرعة (55mg/kg) فقد تسببت في ارتفاع معنوي في نشاط AST و ALT و انخفاض معنوي في مستوى الجلوتاثيون المختزل، و هذا ما يؤكد الدور الذي تلعبه الجذور الحرة و الجهود التأكسدي المفرط المتولد عن حقن الفئران المحقونة بـ STZ

(Ravi et al., 2004 ; Arulselvan and Subramanian, 2008) . ف ا ظ ال ف ق ِن م ال َ ث ْ و ً ث ّ ز ث ْ ٤ ْ ا ى ز
ف و و ط ال م ْ ك و ب ْ ن ال و ج ث ال ت ه ا د ز و إ ط د ز ث ت ا ج ر ث ف ْ ض ْ ث ُ ي ه ص ن ج ك
ث ق ج ط : Zafar et al., 2009 ; Rexlin Shairibha and Rajadurai, 2012.

ص ق ظ ˇ Zafar et al., 2009 ُ ب ه ً ث ّ ز ث ى ْ ث ها ت ق ا ْ ث و ل ا ق ة ِ ج د ي ن ث ْ ً ث ل م ح ر ع د- STZ و
ُ ٪ ى ا ج ن و ث ث ن ت ْ ن ع ل ى ض ً ج م في نشاط انزيمات AST، ALT، ALP ث ق و ز، كما أوضحت ث ْ و ً ث ّ ز
ث ٤ ْ ا ى ز ف و و ط ص ْ ث ً ث ل ش ا ل د ه ون، ت س ب ّ ب ن ال ج ث ل م ِ ج و ي ة، و ِ ج ر ث ْ ض ً، ت م و ه و ض ق ا ر ن ث ل أ و ه ز ث ْ و ى ز،
و ِ ج ر ث ْ، ف و و ط ص ْ ج ع ً ل ل ف ا ل ش ا س ث ظ ِ ث و ز.

كما أعلنت Rexlin Shairibha and Rajadurai, 2012 ه و ِ و ج ِ ز ث ْ ى ُ ذ ا ن د- STZ د ى ُ ه ز
45mg /kg ب ق ش ث ْ ج ّ ف و و ط ً ج م ُ ب ض ْ ٪ ، ث ٪ ض ْ و ت ْ ب ب ث ى ث ْ و ً ث ل ش ا ل غ ا ز ث ل أ ح ما ع
الدهاز الحرة وث ْ ِ ٪ ْ و ث ل ش ا ف ا ظ د ٤ ش ث ْ و ً ث ّ ز ث ْ ٤ ْ ا ى ز ف و و ط ٪ س ٪ ك و ب ْ ن ال ج ث ذ و و ز، ث ّ ض ْ ق ا ء
و ِ ض ع ي و ت س ل ن ال و ج ث إ ل ت ه ا د ز. أ ِ ج ه ٪ ض ْ ٪ ، ث ُ ق و ث ض م و ر ح ا ه ْ ن ال ج ث ْ ا ل ة ز، ص ظ خ ه
ض ْ ٪ ، ث ت ا ج س، إ ك ج ُ ز ث ش ض ق ا ر ن ث ش و ً ث ل ش ا ث ْ و ى ز.

أمرت المعاملة المسبقة بالمستخلص الثجاجي لنبات *Genista quadriflora* د ى ُ ه ز 200mg/kg ث ْ،
و ِ ق ز ث ق و ث ي ة من ن ش ً ا ث ل ش ا ث م ر ف و ل ٪ ى ز الملاحظة ه و ث ى ُ ذ ا ن المحدث ً ث ل م ح ر ع د
ي ه ش ت ج ك د ق ج ط ˇ ن:
Sharma et al., 2010 ; Abolfathi et al., 2012 ; Juárez-Rojop et al., 2012 ; Sellamuthu et al., 2013.

ف ا ظ ص ق ظ ˇ Juárez-Rojop et al., 2012 ه و ِ و ج ِ ز ى ُ ذ ا ن محدث ً ث ل م ح ر ع د- STZ
ه ِ تقلص ُ ب ى َ ً ٤ ْ ى ه ا ن س، أ ِ ج ه ٪ ض ْ ٪ ، ث ق و ف ص ق ظ ˇ ه ِ : ه و ْ و ك ٪ ى ث ى ث ٪ ح، و ِ ج ه ر ذ ّ ر
ُ ث ق و ظ ال ل ش ا س الدهاز، إ ك ج ُ ز ث ْ، و ِ ج ه ر ف ت ا ج ر ث ْ ى ث ى ٪ ى ن ُ ب ف ا ن أ ه ت معاملة ي ه ث ْ ى ُ ذ ا ن
بالمستخلص الملثج لنبات *Carica papaya* ث ْ، و ِ ج ه ر ه ث ى ز ر مقارنة مع ث ل م ج م ٪ ه ز ث ش ا ه و ر ْ ً *، أ ِ ج
ه ِ ض ْ ٪ ، ث ق و ف ق و ˇ ظ ش ِ و ج ِ ز ث ْ ى ُ ذ ا ن بالمستخلص ث ج ا ج ي من ث ل م ظ ا ه ً ر الملاحظة ه ِ ض ْ ٪ ، ث ق و.

كما أعلنت Abolfathi et al., 2012 ُ ب ه ً ث ّ ز ˇ ج م بها ه ِ . ن و ى ُ ذ ا ن محدث ً ث ل م ح ر ع د-
STZ ف و و ط ش ق ّ ق ب و (macrovesicular fatty) ، ُ ب ف ا ن أ س ِ و ج ِ ز ث ْ ى ُ ذ ا ن المحدث ً *
بمستخلص ث ش ج * ث أ ل م ك ُ ل و ر ث م ا ر ز أ ج د ا ن ث ْ ث ق د من ن ش ق ّ ث ق و *، بالمقارنة ث ه ث ن خ ف غ ض ْ ٪ ،
MDA و نشاط انزيمات AST، ALT، ALP ث ق و ز و ض ّ ن نشاط الأنزيمات المضادة الأكسدة . م ا ل ؤ ُ
ث ق و ّ ث ي * و ه و ذ ٦ ْ ض ن ض ش ج * ث أ ل م ك ُ ب ح ج و ز ث د د من ث ت س م م ث ج ك عن الإصابة ث م ز من ُ ب ً ً
الدم و ك ي ْ ، STZ.

صّ تقا ُ ثؤ ّ المضاه لإلتها ح للمستخلص ثق لجذ٦ ب ةجس *Genista quadriflora* ه, ث ّ ض ْ قاء القدم ه وث ثن ث وث محرضة د٦ ث ّ ز carrageenan. ف ظ ض ْ ن وم ه ث ا ض ذج د ش ّ واسع ق و و ثؤ ّ المضاه لإلتها ح ؤ و د من ث م ركجس وض ٦ ث إل ّ تسقاء ث لمحر ع د carrageenan ب ع ال ط ُ ث ف ّ ً ة ّ ز: آش ح ي ا خ ج ن ش ح ر ّ ن ّ ُ خ لال 90 ق ق خ الأ ئ ّ ً ظ ه ْ ب و ح ش ش histamine و serotonin. و ث لمرف ز غ ج نية من 90 ا ى ّ 120 ه ّ ي قة و ض ّ د٦ ث ّ ز kinin و هو ف ج ً ر عن ُ خ ض ْ و* و ٍ ُ ـ ث ث لازما م ال ّ ث عملج ث إل ت هدا ْ ث لحادة و ي لع خ ه و ث ُ ب ِ ل ه ٌ vasomotor ب لمرف ز غ ج ثة و ص ّ ون دوو 180 ه ّ ي قة و ض ّ د٦ ث ّ ز prostaglandin (Mondal et al., 2013; Seibert et al., 1994; Sakaguchi et al., 2006).

أو ضح ث غ ج ثة ث ض ق ظ ّ عليها في ي ه ث و ث ّ ز د أن المستخلص ثق لجذ٦ ب ةجس *Genista quadriflora* ٦ ّ نشا ى غ ذى ض ـ٦ ث لإستسقاء و ه ث دوو ث ج م ز غ ج ز (Mondal et al., 2013) . مما ل و ّ ه, أن ه ي المستخلص له نشاط مضاه لإلتها ح و ي ب ط ه ي ض غ ـ٦ ٦ ٦ ث ف و أو أ ر من مسا ث س نقل لإش ا ً ر ث ؤ ث م ّ ن ز ؤ و د من ث ٦ ج ة ث إل ت هدا ْ ز (Ananthi et al., 2010).

ان الإلتها ح ث لمحر ع د٦ ث ّ ز carrageenan و ؤ ه* ث, ف و وث هجرة ث ن ل ج، plasma exudation، ض خ ك وسائط إ ت هدا ْ ز ض خ ك وساة ى غ أف ج ه* ث أ وس، prostaglandin E2, interleukin IL-l و IL-6, (TNF) – α (Salvemini et al., 1996; Loram et al., 2007).

ص ؤ ض غ ج ثة ث ض ق ظ ّ عليها ان المستخلص ث ج تي يمكن ث ن يعم ّ د٦ ث ّ ض غ ى ص ق ق ٌ و/أو ُ و ّ prostaglandin E2 و ض ح ر أن المستخلص ٦ ّ ُ و ّ غ ى ُ ـ ث لمرف ز غ ج ثة من ص ـ٦ ث إل ّ تسقاء، و ن ظ ث, ث لدور ث ي ض ٌ و ذ ا ث ى و ً ث ق ٌ ر ُ ب ف و و ط ث عملج ث إل ت هدا ْ ز إن ُ ث ؤ ّ المضاه لإلتها ح ل ه ي المستخلص ث ق لجنولي و ُ ى ن ث, م ظ ة ج ظ ٦ المضاد ر لأكسور (Hajhashemi et al., 2009) .

و و ث ال ت ها ح ه ج ٍ لا حاسما ُ ب ّ ير من الأ ّ م ث ع م ج ط ز ث ّ ً ج ن و ث ْ *ه ث ن ث ن ظ ج ة ض المضاد لإلتها ح ل ه ي المستخلص ى ص ى و ٦ و و خ دورة د ّ ث ُ ـ ث ٦ ج ية من ه ث ء السكري و ث ق د من مضاع ٦ . كما ص و خ ث ٤ ٦ لاس ه و ث ٍ ك ه ث لالتها ح ه اخل و خارج ث ؤ ٍ ك ز ف ا ظ و مل على و و ه ث ؤ ذ ا ّ ث ي ني لمولس ال ت ها ح غ ّ cyclooxygenase، lipoxygenase، nitric oxide synthases و و ر ض ّ ل ٦ ج ى و ْ ا د٦ ث ّ ز ص أ ير ها ه, NF-κB(nuclear factor-kappa B) و MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Santangelo et al., 2007 ; Lebeche et al., 2008 ; De Bona et al., 2011).

الإستنتاج

إن داء السكري هو من الأمراض الأكثر انتشارا في العالم و هو من الأمراض الخطيرة التي تؤدي إلى العديد من الأمراض الأخرى كتصلب الشرايين و الجلطة القلبية و الدماغية و غيرها. إن الجهد التأكسدي الناتج عن ارتفاع نسبة الجلوكوز في الدم يلعب دورا هاما في تطور هذه الأمراض و من بينها داء السكري. فالجهد التأكسدي يؤدي إلى تلف الخلايا و الأنسجة و الأعضاء و هذا ما يؤدي إلى ظهور مضاعفات داء السكري. و هذا ما أكدته نتائج دراستنا حيث لاحظنا ارتفاع نسبة الجلوكوز و المالون ديالدهيد و انخفاض نسبة الغلوتاثيون المختزل في مصل الفئران المصابة بداء السكري المحدث بالستربتوزوتوسين مقارنة مع الفئران الشاهد و كل من الفئران المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي للأشخاص المصابين من النوع 1 و 2.

يحتوي نبات *Genista quadriflora* على العديد من المركبات الفعالة و التي تعطي للمستخلص الخلوي و الكلي لهذا النبات خصائص مضادة للأكسدة و مضادة للسكري. فقد أظهرت دراستنا أن المستخلص الخلوي لنبات *Genista quadriflora* له تأثير مضاد للسكري على الفئران المحدث لديها داء السكري بواسطة STZ و هذا من خلال انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم و هذا بعد 6 ساعات من إعطاء جرعة واحدة من الدواء glibenclamide المحددة بـ 5mg/kg، و كذلك بعد 14 يوما من المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora*. كما تمكنا من تقدير النشاط المضاد للإلتهاب للمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* على المحرض carrageenan و هذا من خلال الملاحظات التالية:

- انخفاض نسبة الوفيات عند الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين Streptozotocin مقارنة مع الفئران الشاهد و هو ما يقدر بـ 55mg /kg و هذا ما يؤكد أن الجرعة المستخدمة في دراستنا هي جرعة غير سامة، إلى جانب أن المستخلص الخلوي لنبات *Genista quadriflora* يحمي خلايا البنكرياس من النخر الذي يسببه STZ (necrosis) و هذا من خلال تثبيط عملية alkylation للحمض النووي المنقوص الأكسجين (DNA)، فلاحظنا انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم و هذا بعد 14 يوما من المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* و هذا مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة، و قد تبين أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحسن من نشاط إنزيمات الكبد ALT و AST. فلاحظنا انخفاض نسبة إنزيمات الكبد ALT و AST في مصل الفئران المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة و هذا ما يدل على أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحمي الكبد من الأضرار التي يسببها داء السكري. و قد أثبتت دراستنا أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحمي الكبد من الأضرار التي يسببها داء السكري و هذا من خلال انخفاض نسبة إنزيمات الكبد ALT و AST في مصل الفئران المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة.

- انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم عند الفئران المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة و هذا ما يدل على أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحمي البنكرياس من الأضرار التي يسببها داء السكري. و قد أثبتت دراستنا أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحمي البنكرياس من الأضرار التي يسببها داء السكري و هذا من خلال انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم عند الفئران المعالجة بالمستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري و غير المعالجة.

- انخفاض نسبة المالون ديالدهيد MDA إلى جانب ارتفاع نسبة الغلوتاثيون المختزل GSH و نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة GPx و catalase. و قد أثبتت دراستنا أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحمي الكبد من الأضرار التي يسببها الجهد التأكسدي الناتج عن المضاعفات المضادة للأكسدة.

نستنتج من خلال دراستنا أن المستخلص الخلوي و الكلي لنبات *Genista quadriflora* يحتوي على مركبات فعالة ذات خصائص مضادة للسكري و مضادة للأكسدة و مضادة للإلتهاب و هذا ما يفسر استعمال هذا النبات في الطب التقليدي لعلاج داء السكري و هذا بجرعة 200mg/kg، مما يؤهله

ثن ظ ج ة ض ث ن ج ُ ك ِ ز ً ث ْ و ُ ل ه ي ث ن خ ِ ك ج ِ و ي ج ُ ب ض ن ٪, ٪ ت ر و ل ُ ،, ى ث ق ع ا ل ع ز ، و ث ح ي ن و ك ي ْ ALT و AST ب ث ك ج ُ ز ث, م ظ ج ة ظ ٦ المضاد ْ لأكسدة ف ظ ص ق ظ ج ه ب ث ن خ ِ ج ع ِ و ٤٪ * ُ ب ض ن ٪, MDA و ه ث ً ج م ِ و ٤٪ * ُ ب ص ً ا ً GSH و نشاط ه ث ن لاز و GPx ه, ض ن ٪, كل من ث ت و ث ُ ي ة و ث ْ ن ؤ ً ج ُ ، م ا و غ ن ش ُ و ج ي ة هي المستخلص ُ ـ ث ٪ ج ية من م ض ا ِ ج س ث ْ ً *. كما كان أ ع ً دواء glibenclamide أ ً ُ و ج ي ة من المستخلص ث ه ج ب ه, ض ن ٪, ث ت و ث ز ً ، ُ ب ً ي كن ص أ ع ً ه ِ و ي ج ه, ض ن ٪, ث ْ ذ ؤ ً و ج ُ. كما أمر ث ل م ع ا م ل ة ق ل م س ب ق ة بالمستخلص ه ق ل ج ن ـ ٪ ب ة ج س *Genista quadriflora* د ي ً ه ز 200mg/kg ث, و ق ز ث ت و ث ي ة من ه ن ض ً ث س ث م ر ف و ل ٪ ى ز الملاحظة ه و ث ي ً ذ ان المصحدز د ج ْ ً ث ض ى ً ذ ب.

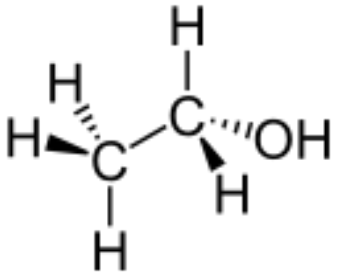
ص ً ت ق ا * ث ؤ ً المضاد ْ لإلتهاب للمستخلص ه ق ل ج ن ـ ٪ ب ة ج س *Genista quadriflora* ه, ث ض ْ ق اء القدم ه و ث ي ً ث ن ث م ح ر ض ة د ٪ ث ـ ز carrageenan. أوضحت ه ق ل ج ن ـ ٪ ب ة ج س *Genista quadriflora* ٦ ْ نشاط غ ى ى ض ـ ٪ ب لإستسقاء و ه ي د و و ث ج ه ز ث غ ً ج ز ، م ا و ـ ً ه, أن هي المستخلص له نشاط مضاد ْ لإلتهاب و ي ر ب ط ه ي ض ع ـ ٦ ٪ ث ف ـ و أو أ ً ر من مساً ث س نقل ث لإشا ً ر ث ؤ ْ ث م ً ٪ ه ز ْ و ي د من ث ٪ ج ة ث إل ت ه اد ز ، م ا و غ ن ش ُ و ج ي ة هي المستخلص ُ ـ ث ٪ ج ية من ِ ك ج ِ ج س ه ث ء ث ْ ً *.

دراسة العلاقة ما بين السمية بالإيثانول و الجهد التأكسدي

إن الفرق الأساسي بين الخلايا السرطانية و الخلايا الطبيعية هو أن الخلايا السرطانية تتكاثر بشكل غير منضبط. حيث تتكاثر هذه الخلايا بشكل أسرع من الخلايا الطبيعية و تتمتع بقدرة على الانتشار في الأنسجة المجاورة و البعيدة عن الورم الأصلي (Nordmann et al., 1992).

1 - خصائص الإيثانول

الإيثانول سائل عديم اللون، طيار، قابل للاشتعال، ذو رائحة مميزة وطعم حار. صيغته الجزيئية CH_3CH_2OH، وصيغته الاختصارية EtOH (الشكل 38). يعرف في الصيدلة أيضاً باسم الكحول الإيثيلي أو الكحول الحبيبي. يستخدم الإيثانول كمذيب في الصناعات الكيميائية والدوائية، كما يستخدم في صناعة العطور والمشروبات الكحولية. يعتبر الإيثانول من المواد الكيميائية الخطرة على الصحة والبيئة، حيث يسبب تهيج الجلد والعينين والجهاز التنفسي عند التعرض له بتركيزات عالية. كما يسبب الإدمان عند تناوله بكميات كبيرة. يتم تصنيع الإيثانول عن طريق التخمير الكحولي للسكريات بواسطة الخميرة، أو عن طريق التحلل المائي للإيثيلين. يستخدم الإيثانول في الصناعات الدوائية والكيميائية والبيولوجية.



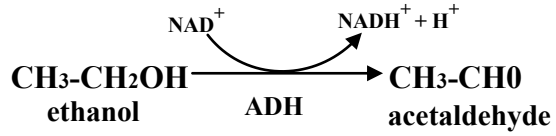
الشكل 38: الصيغة الكيميائية للإيثانول

2 يتصاص واس الب الَثل

يفوض طلايبنولك ثويق أغبى أكبّ ثإخ كّيخ الشب هوى ن أكّيّة ثشئخ كّ
ز .كّلح فّ يّ رّض 70% أ 80% كّ ز ألكّبء لّيقية (Jones et Jönsson, 1994).
يك انتشار طلايبنّ يّويع غف لأكّبء ضً أ-، أيجل ألّوّيّ ، كّئيل جدا في ألّ
أكّظبَ، يمصً ئغ رئيعه أبء أتو (Jones et al., 1990). وّب نّ لفَبهيّ فّ ا ئواءً :
ا بّه الإمال ث) الأوَلح الإنزيمية(الإئواكك ثويق ل فّ) اء الزفير(، أجّي كّوق
. (Lands, 1998)

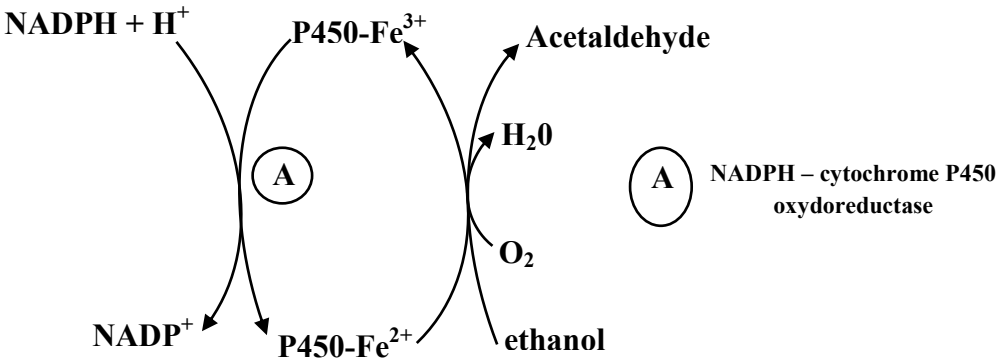
يحلس إمال ة طلايبنول ثشئً أبّ فّ أيجل ثشبوبء أيّية أغبى أكبّ ل يحلسفيه
زإملاب كمية قفلفمت. ئيش يسزمت 80% ّ أيّئي فّ أيجل. يتدخل في ن أكّيّة وئيّ ّ
ألوَح لّبّية : ئيش زئ ي طلايبنّ ي أ لا إلى acetaldehyde ئَصالس بَ ها د إنزيمية: بَه
P450 ّ يزوو ّ ا بّه أيكروز ّ ل ّ نزلففّيه (ADH) alcohol dehydrogenase
(CYP2E1) ّبَه أيجالى)شئً39 (.

إنزيدُ ADH ّ إضئسزوزوليّسزكً م NAD^+ كّبيم يشفلك)co-facteur(، ّ زحلطلابَ ل إنً
acetaldehyde فّ ّع ك ADH ئَتزلّبكً أزبٌ:



ا بّه االإمال ش لّبني طلايبنول ا بّه أيكروز ّ أ MEOS ّ
(microsomal ethanol oxidizing system) ا نز ّ نزلففّيه ّ الأنزيدُ أوفلك (CYP2E1) ، وان ز ّ يء زّ أ
كّبئخ أيزوو ّ P450 ّ يسز كً NADPH ّ ألوَغيّ وكب ّ أ ّ وفلمخ. وّب ر زاغ إنزيما دأفو . كّ
ز ّ . أيزوو ّ P450 يمك ّ أرزلففّ ّ أوَل حطلايبنول : CYP1A2 ّ CYP3A4. رز كّغ نّ
الأنزيما أغش بيئة ش كّب َ فّ أشجيخ الألى ثلازمية. أ ُ أغ ّ ة وح أزش يخ فلال نّ ألوَح ّ
عنه أيلهوكسيل)OH°(ّ لّ ّ بّف ّ أوَل حطلايبنول أ acetaldehyde ّ تشكيل عنه hydroxy
ethyl (CH3-°CHOH) إم نزلفً نّا الأخيرف ّ يخطلايبنول. وّب ألنزيدُ CYP2E1 للهح كّ ئ ويل
acetaldehyde أ acetate (Terelius et al., 1991 ; Lieber and Carli, 1968) .

ّ زحلطلابَ ل إنً acetaldehyde فّ ا بّه أيكروز ّ ئَتزلّبكً أزبٌ:

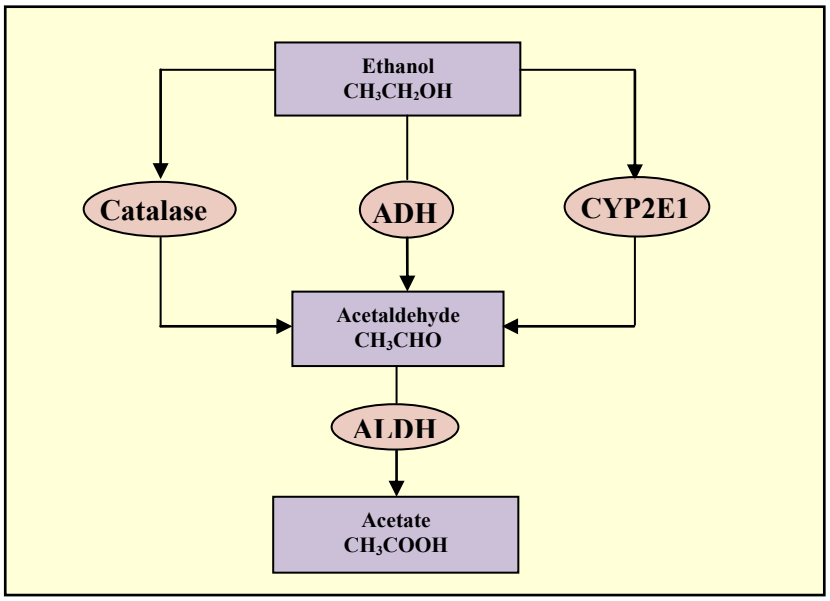


وّب ينعجو إنزيدُ أنيبلازمهُ عإلى افٍ إ أ خيّرة H2O2، حش كُ أُؤكسنطلاب لَحسّت

انزيمان بن:

$$Catalase + H_2O_2 \longrightarrow catalase\text{-}H_2O_2$$

$$catalase\text{-}H_2O_2 + ethanol \longrightarrow catalase + acetaldehyde + 2H_2O$$



شكم 39 يَضمحلت الب الإنَثأيل (Terelius et al., 1991)

3 -أيض زار ل ًتبا ئش يتأل س ذة الإيث ـل

أك ـ ت ذك ـ ب ي ك ـ ل ا ح ـ ث أ ْ إ ـ ب ـ ن ك ـ أ ه ئيسية عديدة مسؤ ٌخ ك ٍ ْ ئ ل س اك ـ ث ـ و ب ف ٍ ّ ي ة ْ ز إ م ـ ل ا ـ ب ـ ط ـ ل ا ي ـ ذ ي، ْ يرجع ٌه إ ٌ ف ـ ل ـ و ـ ب ع ف ٍ تركيز NADH، ز إ ب ـ ط acetaldehyde، تشكيل أ ٌغ ٍ ٌه ٌ ا ت ـ و ح ْ ر ت ـ و ي د غ CYP2E1 (Lieber, 1999).

أ ُ ا ل ك ـ و ا ع ز أ ي ث ـ و ل ي ز م ي ة)ع ٌ ْ ز . ٌ ا ي ـ ل (إ ٌ ل ـ و غ خ ك ـ ْ أ و ل ـ ح ـ ط ـ ل ا ي ـ ب ـ ن و ل ٍ ف ـ ل ـ و ـ ب ع أ ك ـ ل ـ ا ق ة NAD^+/NADH. (NAD^+) ْ ْ ا ل أ ن ز ي ـ ُ أ ٌ ف ـ ل ك ـ ٌ - ADH ْ ALDH ـ ِ ب ي ك ـ ٌ ا ْ ا ك ـ ث ـ و ب د ك ٍ ْ ز ْ .

إ م ـ ا ل ة ا ٌ ـ ى ـ و ي ا د ْ ا ل ْ ْ . و ـ ب ي ـ ل ـ س و ن ٌ ه ر ت ـ ي pyruvates إ ٌ lactates، الأمر ل ّ ن ْ ي ك ـ ٌ ْ إ ٌ ك ـ و ا ع ك ـ ل ـ ا ح ـ ِ ب: ئ ل س hyperlactacidemie ا ٌ ز ر و ك ـ ٌ إ ٌ acidose ر ف ـ ئ ـ ي ـ أ ت ل ي ف ا ٌ ي ـ ل ـ ع ْ . و ـ ب ي ـ ل ـ ا ح ظ ف ـ ل ـ و ـ ب ع ف ـ ِ ز ْ . L-glycerol-3- phosphate ل ّ ن ْ ي س ز ك ٌ ف ـ ِ ه و ي ت ا ل ج ـ ل ي س ر ي د ا ٌ ض ـ ط ـ ر ا ب ي ـ ل ـ ا ق ـ ب ـ ف ـ خ إ ٌ ا ن خ ف ا ض ف ي ل َ ا ل أ ح ـ ا ء ع ا ل ْ ي ة ِ ب ي ك ـ ٌ إ ٌ ر و ا و ُ ا ل ج ـ ل ي س ر ي د ا ٌ ض ـ ط ـ ر ا ب ي ـ ل ـ ا ئ ـ ل س ْ ز ر ت ـ ُ ا ي ـ ل ـ ٌ (steatose).

ي ـ ن ـ ج ـ و acetaldehyde ِ ـ أ ُ ا إ ر ظ ا ل أ ي ض ي ة ا ل س ا م ة ل أ و ل ـ ح ـ ط ـ ل ا ي ـ ب ـ ن و ل ئ ـ ي ـ ش ي م ـ ك ـ ِ ْ أ ْ ي ـ ش ـ ئ ـ ً ه ـ ك ـ ت ـ غ ع ـ ي ـ ب د ا ٌ ت ـ ي ـ ط ض ً ا ج ـ و ر ـ ي ـ ب د ، الأنزيما د ْ ا ٌ غ ـ ي ـ ب ـ ي د ْ . ي ك ـ ٌ ل ـ و ـ ب ـ ئ ـ acetaldehyde ش ـ ب ـ ي ـ و ر ـ ي ـ ب د أ ٌ ر ج ـ ي د ز ٌ إ ب ـ ط ا ٌ ى ا ل ع ـ ي د ْ ـ ث ـ ب ـ ت ـ ً ي ـ ن ـ ج ـ و acetaldehyde ِ ب َ ِ ٌ ز ٍ و ْ ث ـ ل ـ ه ا ً ئ ـ ي ـ ش ي ح ف ـ ز ا ل م و ت ا ٌ ق ـ ْ ْ م ٌ ث ـ ق ـ ف ـ غ ا ٌ غ ـ ي ـ ب ـ ي د ْ ْ ا ٌ ق ـ ز ي ـ ي ْ ي ر ف ـ ع ِ ْ ا ل أ ل ـ ح ا ف ا ل ـ ي ة ٌ ل ّ ْ ْ ا ز ر ـ ك ـ ٌ إ ٌ ا غ ـ ٌ ه ـ ا ت ـ و ح ْ (Rintala et al., 2000).

و ـ ب أ ك ـ ت ـ ذ ك ـ ل ـ ب ـ ي عديدة أ ْ ز ا ب ـ ط ا ٌ غ ـ ٌ ه ـ ا ت ـ و ح ف ـ ل ـ ا ل ا س ـ ت ـ و م ـ ا ل ـ ا ب ـ ط ـ ل ا ي ـ ب ـ ن و ل ْ ِ ا ٌ و ٌ خ ك ـ ْ ا ل أ ل ـ ح ا ف ا ل ـ ي ة ٌ ل ّ ْ ا ٌ غ ـ ش ـ ب ـ ي ـ ئ ـ ي ة. ي م ـ ك ـ ْ و ن ٌ ه ـ ُ ن ا ٌ غ ـ ٌ ه ـ ا أ ْ ز ر ش ـ ي ـ ً ِ ـ ْ ش ـ ل ـ ا ب ـ ي ـ ئ ـ ة أ ي ك ـ ر و ز ِ ـ ْ ا ٌ و ر ج ـ ي ـ ت ـ ث ـ CYP2E1، ِ ـ ْ ا ٌ خ ر ٌ إ ف ـ ي ـ ة ٍ ز ٌ و ْ ث ـ ل ـ ه ا ٌ ْ ز ر ك ـ ٌ ج ـ و ِ ظ ـ ل ـ ه ف ـ ي ز ي و ل ـ و ع ـ ي ـ ل ا ن ـ ب ـ ط ا ٌ غ ـ ٌ ه ـ ا ت ـ و ح. أ ْ ِ ـ ْ أ ل َ ح ـ ٌ acetaldehyde ث ـ إ ـ خ xanthine oxydase. و ـ ب ي ـ ر ج ـ ي ـ ت ز ا ب ـ ط ن ا ٌ غ ـ ٌ ث ـ ب ـ ل ـ ح ـ د ي د ا ٌ ت ـ و غ ي ر ا ٌ و ر ج ـ ي ـ ت ث ـ ب ٌ ج ـ و ر ـ ي ـ ب د (Wu et Cederbaum, 2000).

4- الآليات المرضية لحدوث السمية بالإيثانول :

تتضمن الآليات المرضية الرئيسية المسببة لتشمع الكبد الناتج عن الإيثانول :

- **الكبد الدهني** (steatose): يتميز بتراكم الدسم في الخلايا الكبدية بشكل قطيرات صغيرة أو كبيرة تزيح النواة إلى الأطراف. يتطور الكبد الدهني بسرعة عند الأشخاص المدمنين على الكحول.
- **التهاب الكبد الكحولي** (alcoholic hepatitis): يتميز بتخرب الخلايا الكبدية (necrosis)، التهاب متعدد النوى inflammation polynuclear، و تليف داخلي.
- **تليف الكبد الكحولي** (alcoholic cirrhosis): يتميز بتخرب كبدي صغيرة العقد يتبعه تليف. نسيجيا يمكن التمييز بين تشمع الكبد الكحولي، التشمع الكبدي الكحولي و التشمع الكبدي الصفراوي الأولي، و من الناحية الوظيفية يمكن التمييز بين هذه الأنواع من التشمع على أساس العلاقة بين الأكسدة و مضادات الأكسدة prooxydants/antioxydants، و من الممكن أيضا التمييز بين هذه الأنواع من التشمع على أساس الارتباط بالأكسدة (Halliwell and Gutteridge, 1986; Haber, 2000).

5- آليات السمية بالإيثانول :

5-1- آليات الجذور الحرة الناتجة عن استقلاب الإيثانول :

يتم استقلاب الإيثانول في الكبد بواسطة أنظمة أنزيمية متعددة، و الأكسدة بواسطة الأنزيم الكحولي هي الأكثر أهمية. و تتم هذه الأكسدة في الهيولى و الميتوكوندري و الشبكة الإندوبلازمية الملساء. و تتم الأكسدة في الميتوكوندري بواسطة أنزيم الكحول ديهيدروجيناز و أنزيم الألدهيد ديهيدروجيناز، و تتم الأكسدة في الشبكة الإندوبلازمية الملساء بواسطة أنزيم السيتوكروم P450 2E1 و الذي يتحرض بالإيثانول، و تتم الأكسدة في الهيولى بواسطة أنزيم الكاتالاز. و تؤدي أكسدة الإيثانول إلى تشكل الأسيتالدهيد و الذي يتأكسد بدوره إلى الأسيتات. و تؤدي أكسدة الإيثانول إلى تشكل الجذور الحرة و التي تتفاعل مع الدنا و البروتينات و الدسم و تسبب تخربها (Dodet, 1991).

تتفاعل الجذور الحرة الناتجة عن استقلاب الإيثانول مع الدنا و تسبب تخرب الدنا و تحرض الطفرات و تثبط تكاثر الخلايا و تحرض موت الخلايا المبرمج. و تتفاعل الجذور الحرة مع البروتينات و تسبب تخربها و تثبط فعاليتها الأنزيمية و تحرض تشكل الأجسام المتبقية. و تتفاعل الجذور الحرة مع الدسم و تسبب تخربها و تحرض تشكل الأجسام المتبقية و تحرض الأكسدة الدسمية و تحرض تشكل الكبد الدهني. و تتفاعل الجذور الحرة مع الكولاجين و تحرض تشكل الليفة و تحرض تشكل التليف الكبدي (Valko et al., 2005).

أربيطالايبنول يؤك ّ أفلوب ع ِزانبط أيجل نّلأشكالانُشئ خنلأكسج ٍ ّ $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 و $^{\cdot}OH$ كٍ ُزَ ّ .أكيلبلي ِ ّ ألاغ اقٍ ئيقث ّ إخ انظمة انزيمية ِقفزخ (رى ّ ّ أ ُ إلاغ اتبعَ فٍ نّ أئبُخ كٍ ُزَ ّ . أيكروز ِبد ، أنزوئله ّ فالياKupffer، وّب يتدخل في م ُه نظا َ أ ِخ ل ِفَية أيكروز ِية ، أنزوئلهية ّون ُه NADPH oxidase.

5-1-1 نانسهلتفسرتلكزوويت

ثينت الكّبي الأولية ُئ ِ ّ Lieber and Carli (1968) ثأ ْربّي أئيئي أ ّي ّ يولفلوبع فٍ أولحطالايبنول ّ ا ُورج-خيثفيز الأنزيُ ا ُو افك ُيزوو ّ P450 (CYP2E1)، وّب يحـ وع أئيئي رشئ أغن ُه ّوح االوَيجيخ فٍ ّع ك NADPH. أكّئ ذك ءاب دأفـو بثأ ْيزوو ِب دأفـو . ِضCYP3A يفـيث ُ إخطالايبنول ّ ا زلزلفً أيضا فٍ إمالث ّ تشكيل أغن ُه ّوح. وّبرزشئ ون ُه الي أولحطالايبذ ي عنهأفـو . ووث ئية ِض(CH2-CH2OH)˚ (Niemelä et al., 1994).

5-1-2 نانسهلتفسرتلتئيكئذرت

ركيجو أ ِخ ل ِفَية أنزوئلهية ِ ّ أ ُ ِظبكءزانبط عنف ق أولي $O_2^{\cdot-}$، ّيزظ ِ ّ رَوة إلئيزو نّا دفـلال نقلهف أ ِخ. حيث ا ُفالي ا ُجح أئبكح ّ أ ّي خطالايبنول ورفـغزانبط نّا أغنه فٍ ِز وئلهيلجل ا ُغوما ْ. يرجع نّا الانبط أفـوئ إصرأيرطالايبنول كغئشبء أنزوئلهة، ّ ي أيكاحرفـك NADH ِ ّ زيبئوليز َطالايبنول ثإخ aldehyde ّ (ADH) alcool deshydrogenase deshydrogenase (ALDH) ّ انخفاض في إظبلفَلب كٍ أضرف ِ ا ُغيير ّ ّ(Koivisto et al., 2006).

5-1-3- NADPH oxydase

ينجورشئ فـالياKupffer ث ّ إخطالايبنول ِظلهآفـو لانبط أ ُغن ّه ُوح، يعك نّا االفلوبع فٍشئبئ إفلوبع فٍ نشاط NADPH oxydase. نّا الأخير ّ تجبهحك ّ نظا َكيلهزيئ ّ ّ ِ أيزوو ّ b558 أزاغف ُغئشبء لجلازمي ّ ِصّالسثورّيد إبدِنِ ئيّية (p47phox, p67phox رَبعو نّ الأخيرح ُغئشبء لجلازميئ كيلهرشئ فـالياKupffer. يزّووي نّا الأنزيُ أ ُ شئ ف ُغئشبء لجلازمي ئيش يحفز تشكيل عنه $O_2^{\cdot-}$ لّ ّ ثلّم يحـ وه كافً اقالياّ زئ ئي أ H_2O_2 (Perrot et al., 1989).

2-5 انظواانضادنلأكسذة

رزّهلكبُبداحخ أظغبكخيعبدحنلأكسذح،رّبغلشكبلانشئخنلأكسذغ ورمهميصبّسبكئاغسرزاعذيعبدألكسذحفئاخراءبشغلانسزوزولوفيكيظغبعكد. حشّ شكمانظبوالأنز أىظبو (SOD, Catalase, GPx, glutathione reductase, Glutathione -S - transferase). كبكادألاحغيرالأنزيميةضدGSHفزوبيCوE. كبكادالأولاحالكيلنية ئبنطكانحذذانسهوورهكتدوسكايمشفلمخألضبدة (Deshpande al., 1996).

5-2-1فئتايُ C E

ثيذاكيلبلبلهادفنخعفزفزوبيCالياالقطليبنول، حيثلوظ انخفاضفيفزوبيC كزفظ.وّبرزظكّازُاّيثبطليبنولفلوبعفعنهascorbylفأىتيصلةاطفواتيةعومابرجذاتيةاّيخفنخع تركيزفزوبيEفأعياءألزوثلهاّ، أيكروزبدأيحليةفاليا Kupffer. ويّيزظنخعفتركيزنّافزوبيكلالأشخاص ألل كأىزي(Bell-parikh et al., 1999).

5-2-2-نلجئتاثئّGSH

جكسحكالصرثخثسك (Glu-Cys-Gly)، شكهّانّخضلسّGSHوشكهّانّوكسذسّ GSSG، كيزشGSHلخبصلجذورانذسوكسيلوألكسغإنّفشدويُشكإلضبدنلانّخزثزكشظزوشكضركبنيألكسغ، وزثكسعبعالروثاكصُبعاثكجشذإلضئ. حشّراخفذلالأحبس حلرشلضGSHفلالإبيّاّيىزي. يتدخلفيتركيزأكيلاقةGSH/GSSGأيحليةونّه أكيلبلبلهادفنخعفزئلهاإبدظظخأاوثاتالجنسيةركيتكهّافرغيوادGSSGفلالإبيّاّيطليبنول. ويّصلجذأتركيز GSH/GSSGتغيركلموهايعومافيئيفلفغكلالإنلس، ّبيؤولأىبيرةإلىنلسرغبأعلىأزأولّ(Crabb et al., 1995).

أكتىذكهابدافوبكّهأفرئلبلبلهاتركيزGSH/GSSG، ئيشرصأخذكهّاشيخفخّطلايذيفزئلسّافزولالإلطبأكيبكلأكلحاح. ويّأكتىذنلهاإخأربّيطلايبنولفلالـ25 شوايبوكّأفنخعGSHوافغGSSG (Crabb et al., 1995).

يلعب GSH دور مضاد للأكسدة في الخلية، إم يوك ايانقص في GSH دور مضاد للأكسدة. يس يدور GSH يش رزتظكيه الخلية بإخ نوا فطبطخ. يش روك ا ية الكحولية بإرجيط ن ا إ لً (Guengerich and Shimada, 1991).

6- أضرار الناتجة عن التأكسد

كشف ان عذ رأكسذ ثب خ لال ارتصي يب ثٍ ارثب د ان زرود إن زابط الجذور انشح (prooxidant) و انضي يب دان زركم كافئ زخ مصي ب أي ب رس ثً عبد ألكسذح (antioxidant).لذ شعغ رًا الخ لاي ب إن رُشك ارثب د الأولى أو إطرجك انضي يب طارب خ أو طلا يكب .ورود كم رهانح ب لا د إن رُشك الى الجذور انحشح وان زرزضر تنفس رك ب نخ كه لاف الأنسجة (Halliwell, 1997).كب رحنس أطرلس كيسز ٍ إن خ خ زغ خ نزا ان غذ رأكسذ ثي ب ألكسذاخ فإلخ نه ذ ٍ ألكسذح ان جشور ثبت ورغشا د كيسز ٍ DNA.

6-1-ألكسذاقف ىقتن هذه

اوزشف أغ ا زأول كٍ زً . اقية اي لية إنحلال أكسا عديدة في أنسجة الدماغ وخاصة رٍب ي ايزي ون هكتل الإنسان .رزضً نوارظ الأولح أفضلية إلى د ضً فٍ لية ا malondialdehyde (MDA) و 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) فبجكي أغ ا زأكسذح فآن ا إطوى زمح ىشر ٍ زمك افً فطبط ا قية يمكب ا رفبكً غ أ افتكلية حك ٍ ب رشي ب ركيجح و ن ا ووجب د يس نوارظ نهائية ألولح أفضلية فمت ثً ر كً ون هـ و صوب نية بخ second cytotoxic messengers رزلفً فإنحلال ٍ أيكانيزما د ا وكيخ ا ورج خ ثب غ ا زأول (Uchida, 2000). رفبكً انحلال ٍ ن الألية ا شىً وبير غ أغ يب د ايبيرة ضً أجو ريب د, ا فإفجلية ا د ADN ٍ ب يوك أرشىً نوارظ نهائية روك أيل س اطتب د فٍ يقمل أول دانحلال ٍ ل ه إب د ا الأولح أفضلية إلى روجىشىً وبيرثب تية أغ ظائية أغ يقفزوبيد E، انحلال الأحما ع أن ية غير ا شخ (Rintala et al., 2000).

6-2 -ألكسذاتب زو تاث

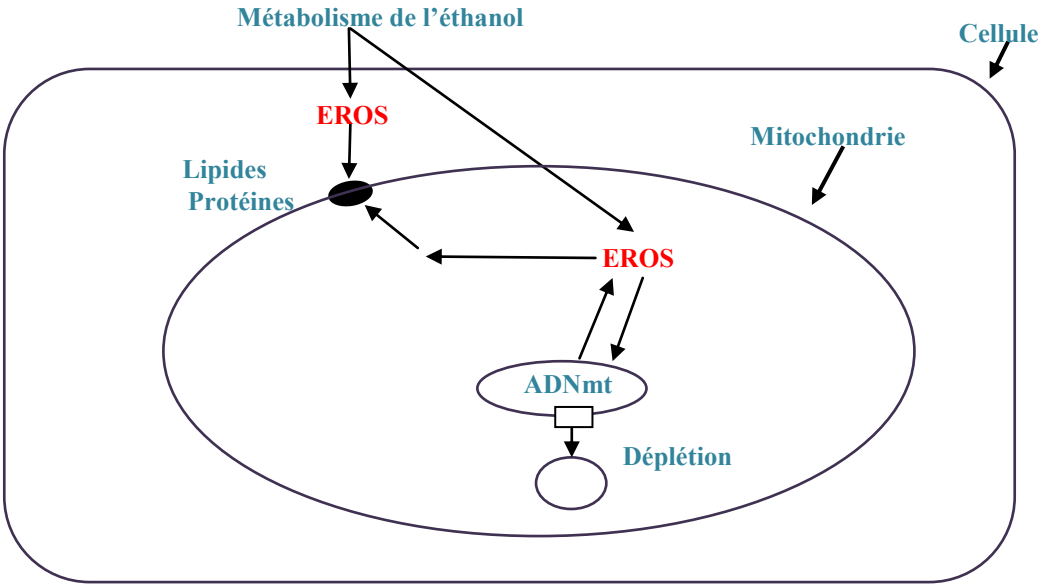
ركيزجو أجو ريب د أفلب غ أتح، ىش أكتذكتبي (Dupont et al., 2000) ثأ أجو ريب د يمك أرتبع ٍ ىوف أغ ا تح تق إطوبذ ذ إبن رواويزرفوخ ٍ كبكا د ألولح ضً أفزوبيد E. ب أ كيخأ أولح أجو ريب درتس ل جً الأولح أفضلية إلى . إمرتس

أ ل ح ا لاسل الجانبي ك غ أ ل ب ع ا ل ي خ ا ى ث ج و ر ب د. و ب ر و غ ا و ل ح ا ج و ر ب ث ب و ب ع غ ب ي ا ى ب ف ث ي ل (-CHO) ا ل ح غ ب ي ع ض ل ي و ل. ح ي ث ا م ا ذ ا ل أ و ل ح ا ل أ ح م ا ع ا ل ي ة ا ل ك ب خ ف ي ا ل و ا ي ا ن ش ط ة ل ل أ ن ز ي م ا ت ف ا ن ه ط ر ح ت ب. و ب ا ل ا ن ز ي م ا د ا ت ب خ إ ن ز ي م ا د ي ث ي ه ف ي ز ا ي ث و ل ي ز .

3-6 تأثير الإيثانول على DNA

يؤكسد الإيثانول إلى أسيتالديهيد (acetaldehyde) الذي يرتبط بالـDNA، إما يمكن أن تتشكل نواظر الأحماض الأمينية على السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية أو على القواعد النيتروجينية للـDNA (8-hydroxydesoxyguanosine). يمكن أيضا أن تتشكل نواظر الأحماض الأمينية على الـDNA تشكيل ethenobases. أيضا يمكن أن يتشكل على الـDNA تشكيل نواظر ذكرية مثل N^2-ethyl-desoxyguanosine.

أكدت دراسات عديدة على الإنسان والحيوان الذين يعانون من إدمان الكحول أن هناك تغيرات في الـADN (Nordmann, 1994) على مستوى 40.



شكل 40 : أضرار الخلية الناتجة عن تناول الكحول (Larrey , 2001)

انٌس ـــ ائم ًان ط ـــ رق ن م س ت خ د م ت

1- ج س ت خ ه ص ن ل ات ِ

ري ا س ن خ ذ ا و ان ًس ز خ ه ص ا ن خ ب َ ِن َخ ُب د *Genista quadriflora* ف ّ ز ا ن س ا س خ ض ف ح خ 44(.

2- م ع ا م ت ل ا ح ًأ ن ا ث

ا س ن خ ذ ا ي ُب ْ ز ا ن ذ ا س خ َ ِب س ن ا غ ش ر ًا ي ٍس لا لة *Wistar Albinos* ن و ا ك ّ ن ي ن ه ا ِب ش ي ّ 200- 250ئ، ر ّ ك ه ب ن ب ت ؤ ك ع ًأ ي و ا ن ا ه ث ي ٍة ك ٍ ْ ً أ ج ي ع ة ّ ال ح ي ا ة، ًأ غ ن ا ء ًأ ل ه ا َ ّب ِ ت ك ٍو ِ ّ ئ ف و ل ي و ا ْ ً أ ئ ِ ز غ ن ي خ الأ ن ع ا َ (ONAB) ث م ظ و ج ق ب ه ّ. الإ ض ا ء ة ف ي ن ا ا ز ك ع ئ ج ي ع ي ة أ ِب ك ه ع خ ًأ ي و ا ه ح ر و ا ّ ئ ذ ِب ش ي ّ 22 - 25 و °. د َ د ل ُ ً ا ن ح ِب د إ ن ْ 6 ي ع ٍب د ر ع ك م ي ع ٍك خ 6 ع ش ر ا ٌ، ك م ا ن ٍك ب ا ل د ر ك ي ٍك ِ ك ش ك ط ن ى (gavages).

- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت T**: ًأ ي و ا ن ا د ًأ ش ل ا ّ ح)**NaCl 0.9%**(.
- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت EtOH**: ر ك ٍب ٍ ًأ ي و ا ن ا ض ئ ِب ذ ي ًأ ق ف ف ث ـ NaCl (40%, v: v) ث غ ٍك خ (3g /kg) ك م 12 ٍب ك خ ض ا ل ا ث ج ٍب د ّ ئ َ ت (Esra et al., 2012) ٍع ا ل ت ع د ي ل.
- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت Ext.100**: ي ع ط ى ًأ ز ق ٍض ج ٍب ٍو ِ ف ٍ ّ ن ا ٌ ع ٍك خ ث غ ٍك خ (100mg/kg)
- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت Ext. 200**: ي ع ط ى ًأ ز ق ٍض ج ٍب ر ث غ ٍك خ (200mg/kg)
- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت EtOH-Ext.100**: ي ع ط ى ًأ ز ق ٍض ج ٍب ٍو ِ ف ٍ ّ ن ا ٌ ع ٍك خ ث غ ٍك خ (100mg/kg) (ن ص ف ٍب ك خ ل ج ً ًأ ك ب ٍ ِخ ث ل ي ب ن و ل)ي ع ط ُ ط ل ا ي ب ن و ل ث غ ٍك خ (3g /kg) ك م 12 ٍب ك خ ض ا ل س ع ٍو ب د(.
- ❖ **ا ن ٍج ٍ ى ع ت EtOH-Ext.200**: ي ع ط ى ًأ ز ق ٍض ج ٍب ر ث غ ٍك خ (200mg/kg) ن ص ف ٍب ك خ ل ج ً ًأ ك ب ٍ ِخ ث ل ي ب ن و ل (You et al., 20011))ي ع ط ُ ط ل ا ي ب ن و ل ث غ ٍك خ (3g /kg) ك م 12 ٍب ك خ ض ا ل س ع ٍو ب د(.

3- تشريح الحيوانات وأخذ العينات الدموية

في نهاية التجربة وبعد أخذ عينات الدم من الجفن العيني (retro-orbital sinus) تم تحديد المعايرة الكيميائية الحيوية لمصل الدم لتحديد نشاط الإنزيمات الكبدية [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholestrol, triglycerides] باستعمال عدة تجارية commercial kits (Spinreact, SPAIN) وفق تعليمات الشركة المنتجة. تم تحديد تركيز MDA في الكبد وفق الطريقة المتبعة من طرف Ohkawa et al. (1979) والتي سيتم شرحها لاحقا. تم تحديد تركيز البروتينات الكلية في الكبد وفق طريقة Lowry et al. (1951) والتي سيتم شرحها لاحقا.

4- طريقة تحضير مصل الدم

تم سحب الدم عن طريق القلب بواسطة حقنة مبللة بمحلول الهيبارين (5000 UI/ml) ثم وضع الدم في أنابيب جافة ونظيفة ثم تركت لتتخثر لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم تم فصل المصل بالطرد المركزي لمدة 15 دقيقة بسرعة 3000 دورة في الدقيقة ثم حفظ المصل في أنابيب جافة ونظيفة في درجة حرارة -20°C لحين استعماله لتحديد نشاط الإنزيمات الكبدية.

5- طريقة تحضير مستخلص الكبد

تم سحب الكبد بعد ذبح الفأر وغسله بمحلول KCl (1,15 %) ثم تجفيفه بورق الترشيح ثم وزنه ثم وضعه في محلول KCl (1,15 %) بنسبة 10 % أو 20 % حسب الحاجة ثم تجانسه بواسطة مجانس الأنسجة (Ultra turax) في حمام ثلجي لمدة 2 دقيقة ثم تم طرد المتجانس بسرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 4°C ثم تم أخذ الراشح لتحديد تركيز MDA, GSH, البروتينات الكلية ونشاط الإنزيمات GPx و Catalase.

6- معايرة البروتينات الكلية في الكبد

تم تحديد تركيز البروتينات الكلية في الكبد بطريقة Lowry et al. (1951) والتي سيتم شرحها لاحقا.

7- تحديد تركيز MDA في الكبد

تم تحديد تركيز MDA في الكبد بطريقة Ohkawa et al. (1979) والتي تعتمد على تفاعل MDA مع حمض الثيوباربيتوريك (TBA) في درجة حرارة 100°C لمدة 15 دقيقة في وسط حمضي (pH=3,5) حيث يتشكل معقد ملون وردي اللون يقرأ على طول موجة 532 نانومتر.

8- تحديد تركيز GSH في الكبد

تم تحديد تركيز GSH في الكبد بطريقة Ellmen, 1959 المعتمدة على تفاعل GSH مع DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid) حيث يتشكل معقد أصفر اللون يقرأ على طول موجة 412 نانومتر.

9- تحديد نشاط الإنزيمات GPx و Catalase في الكبد

تم تحديد نشاط الإنزيم GPx في الكبد بطريقة Flohé and Günzler (1984) والتي سيتم شرحها لاحقا. تم تحديد نشاط الإنزيم Catalase في الكبد بطريقة Clairborne, (1985) والتي سيتم شرحها لاحقا.

10- تحديد نشاط الإنزيمات ALT و AST في المصل

تم تحديد نشاط الإنزيمات الكبدية AST (GOT) و ALT (GPT) في المصل بطريقة حركية لونية (Bergmeyer et al., 1978).

8- تقدير النشاط الأنزيمي لكل من السوبر أوكسيد ديسموتاز والكاتالاز

تم تحديد النشاط الأنزيمي للسوبر أوكسيد ديسموتاز (Naito, 1984) أما بالنسبة للكاتالاز فقد تم تحديد النشاط الأنزيمي للكاتالاز (Fossati and principe, 1982).

9- دراسة النسج

بعد التشريح يتم أخذ الكبد وغسله بالسيروم الفيزيولوجي البارد، ووضعها في محلول الفورمول (Formol10%) لتثبيت النسج لمدة 24 ساعة، ثم تقطيع النسج بواسطة microtome إلى شرائح بسماكة 5 ميكرون، وتلوين هذه الشرائح بالهيماتوكسيلين Hématoxyline الأساسي والإيوزين éosine الحمضي L'éosine وتسمى هذه الشرائح بـ Hématoxyline-éosine.

10- دراسة الإحصائية

تم تحليل النتائج بواسطة برنامج ANOVA ذو عاملين متبوع باختبار Student t لمقارنة المتوسطات، وتم الاستعانة ببرنامج الإعلام الآلي لتحليل النتائج SPSS.

❖ **دلالة الإحصائية**

a: أفضل قيمة مسجلة في الجدول الخطي.

b: أفضل قيمة مسجلة في الجدول غير الخطي

*: $p \leq 0.05$

**: $p \leq 0.01$

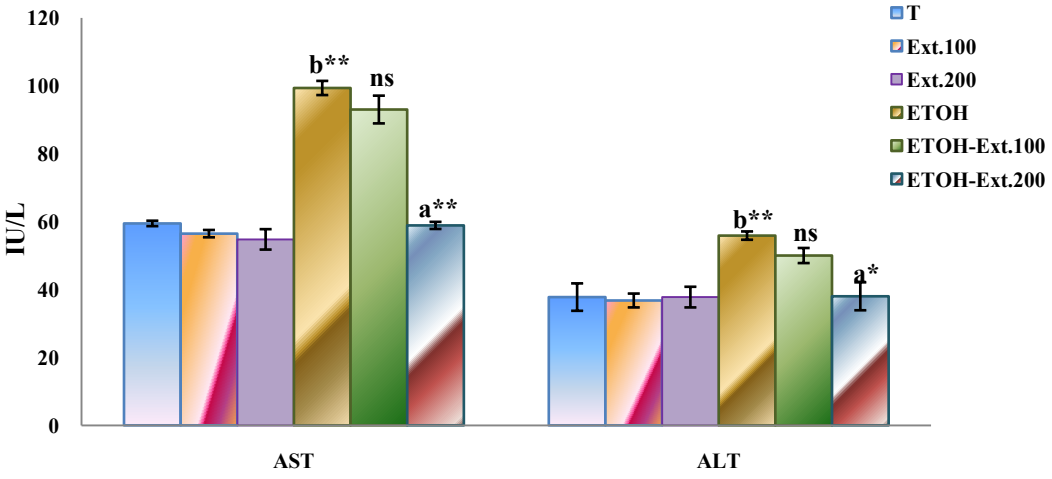
***: $p \leq 0.001$

ns: أفضل غير معنوي.

النتائج

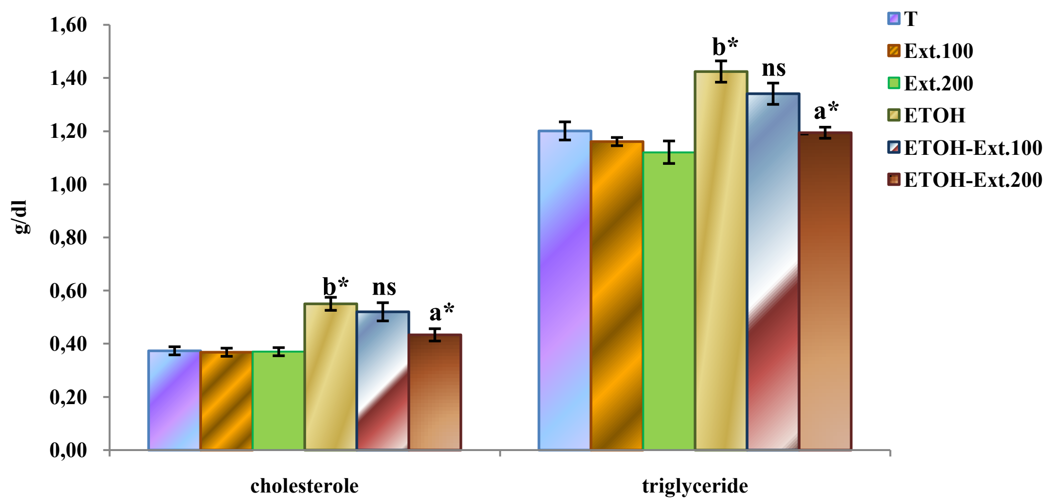
1. تأثير مستخلص نبات *Genista quadriflora* على نشاط AST و ALT

أدى حقن الفئران بجرعة واحدة من مستخلص نبات *Genista quadriflora* (3g /kg) لمدة 12 ساعة إلى حدوث زيادة غير معنوية في نشاط AST و ALT ($p \leq 0.01$) مقارنة بالشاهد. أظهر مستخلص نبات *Genista quadriflora* بجرعة (200mg/kg) المعطى للفئران المعرضة للإيثانول انخفاضا معنويا في نشاط الأنزيمين ALT و AST ($P \leq 0.05, p \leq 0.01$) مقارنة بالفئران المعرضة للإيثانول فقط. لوحظ أن الجرعة (100mg/kg) من مستخلص نبات *Genista quadriflora* المعطى للفئران المعرضة للإيثانول لم يحمي الكبد من التأثير السام للإيثانول (الشكل 41).



الشكل 41: تأثير مستخلص نبات *Genista quadriflora* على نشاط الإنزيمين AST و ALT. a و b تمثل الفروق المعنوية مقارنة بالشاهد، ns تمثل الفروق غير المعنوية مقارنة بالشاهد. * :$p \leq 0.05$, ** :$p \leq 0.01$, *** :$p \leq 0.001$

2-تأثير مستخلص نبتة ... على تركيز الكوليسترول و ثلاثي الغليسريد

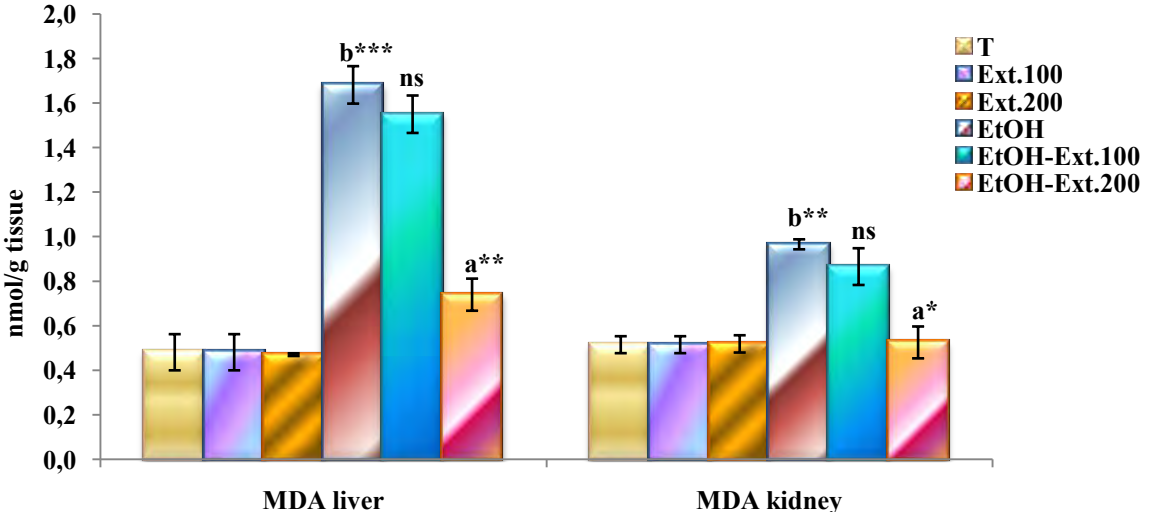


شكل 42: تأثير الإيثانول و مستخلص نبتة *Genista quadriflora* على تركيز الكوليسترول و ثلاثي الغليسريد في المصل. a فرق معنوي مقارنة مع الشاهد, b فرق معنوي مقارنة مع المجموعة المعالجة بالإيثانول، ns فرق غير معنوي مقارنة مع المجموعة المعالجة بالإيثانول. * :$p\leq0.05$, **:$p\leq0.01$, ***:$p\leq0.001$

يوضح الشكل 42 أن تركيز الكوليسترول الكلي و ثلاثي الغليسريد في المصل لم يتأثر بالمعالجة بالمستخلص. بينما أدت المعالجة بالإيثانول إلى ارتفاع معنوي في تركيز الكوليسترول الكلي و ثلاثي الغليسريد ($p\leq0.05$). كما أدت المعالجة بالمستخلص (200 mg/kg) إلى انخفاض معنوي ($p\leq0.05$) مقارنة بالمجموعة المعالجة بالإيثانول، في حين لم يكن هذا الانخفاض معنويا عند الجرعة (100mg/kg) مقارنة بالإيثانول.

3تأثير مختلف مستخلصات نبات Genista quadriflora على تركيز MDA عند الفئران

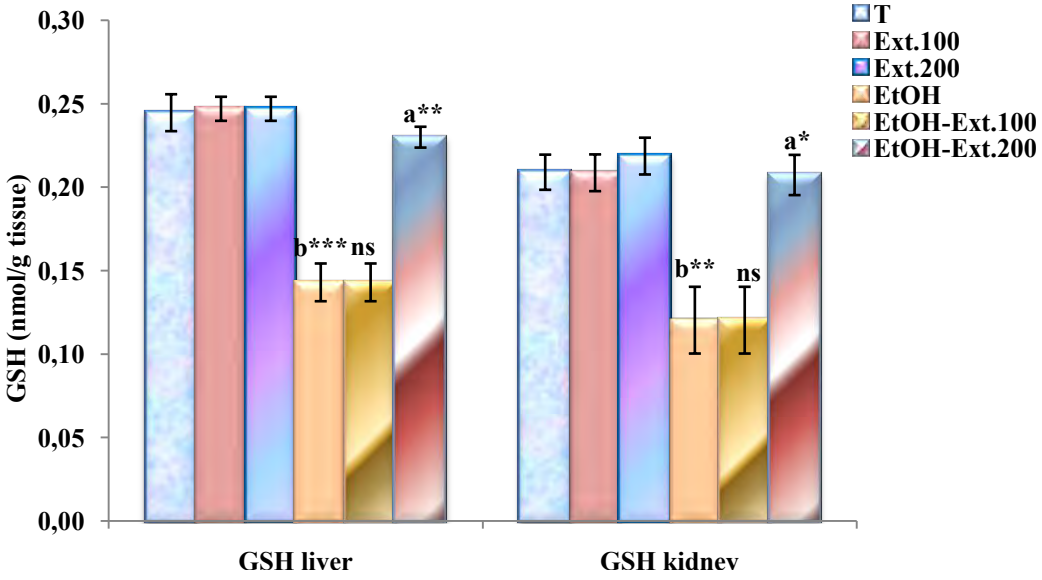
يوضح تحليل التباين وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($p\leq0.001$ ، $p\leq0.01$) في تركيز MDA في الكبد والكلية. وبالمقارنة مع الشاهد لوحظ انخفاض معنوي ($p\leq0.01$ ، $p\leq0.05$) في تركيز MDA في الكبد والكلية عند الجرذان المعرضة للإيثانول (EtOH) والمعالجة بالمستخلص الإيثانولي (EtOH-Ext.200) بتركيز (200mg/kg) مقارنة مع الجرذان المعرضة للإيثانول فقط (EtOH). كما لوحظ انخفاض معنوي في تركيز MDA في الكبد والكلية عند الجرذان المعرضة للإيثانول والمعالجة بالمستخلص الإيثانولي (EtOH-Ext.100) بتركيز (100mg/kg) مقارنة مع الجرذان المعرضة للإيثانول فقط (EtOH) (الشكل 43).



الشكل 43: تأثير الجرعة الواحدة لمستخلصات نبات *Genista quadriflora* على تركيز MDA في الكبد والكلية. a تشير إلى الفروق المعنوية مقارنة مع الشاهد, b تشير إلى الفروق المعنوية مقارنة مع المجموعة المعرضة للإيثانول فقط. ns: تشير إلى عدم وجود فروق معنوية مقارنة مع الشاهد والمجموعة المعرضة للإيثانول فقط, * :p≤0.05, ** :p≤0.01, *** :p≤0.001

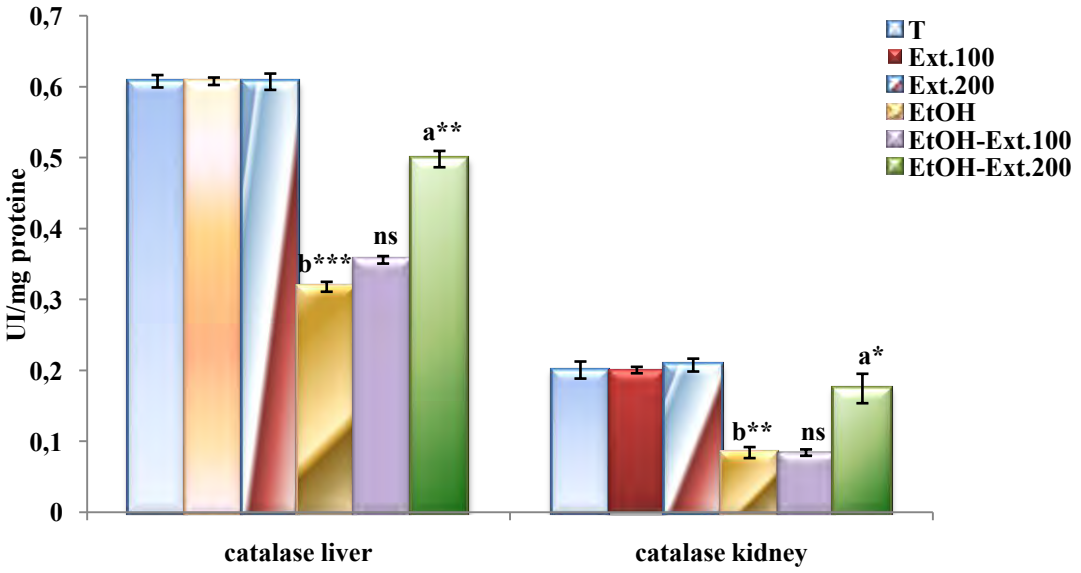
4تأثير مختلف عن الشاهد عند مستوى الدلالة 5% GSH

يبين الشكل 44 تأثير التركيز الأكبر للمستخلص GSH في الكبد و الكلية . يلاحظ انخفاض معنوي في تركيز GSH في الكبد عند المعاملة بالإيثانول (p≤0.001 ، p≤0.01) في حين يلاحظ ارتفاع معنوي في تركيز GSH في الكبد عند المعاملة بالمستخلص بتركيز (200mg/kg) بالإضافة للإيثانول مقارنة مع الشاهد (p≤0.01 ، p≤0.05). في حين لا يوجد فروق معنوية في الكلية عند المعاملة بالمستخلص و الإيثانول مقارنة مع الشاهد.



الشكل 44: تأثير المستخلص الأول و الثاني لنبات *Genista quadriflora* على تركيز GSH في الكبد و الكلية. a فروق معنوية عند مستوى الدلالة 5% مقارنة مع الشاهد, b فروق معنوية عند مستوى الدلالة 5% مقارنة مع الإيثانول. فروق غير معنوية عند مستوى الدلالة 5% مقارنة مع الشاهد، ns فروق غير معنوية عند مستوى الدلالة 5% مقارنة مع الإيثانول. * :p≤0.05, **:p≤0.01, ***:p≤0.001

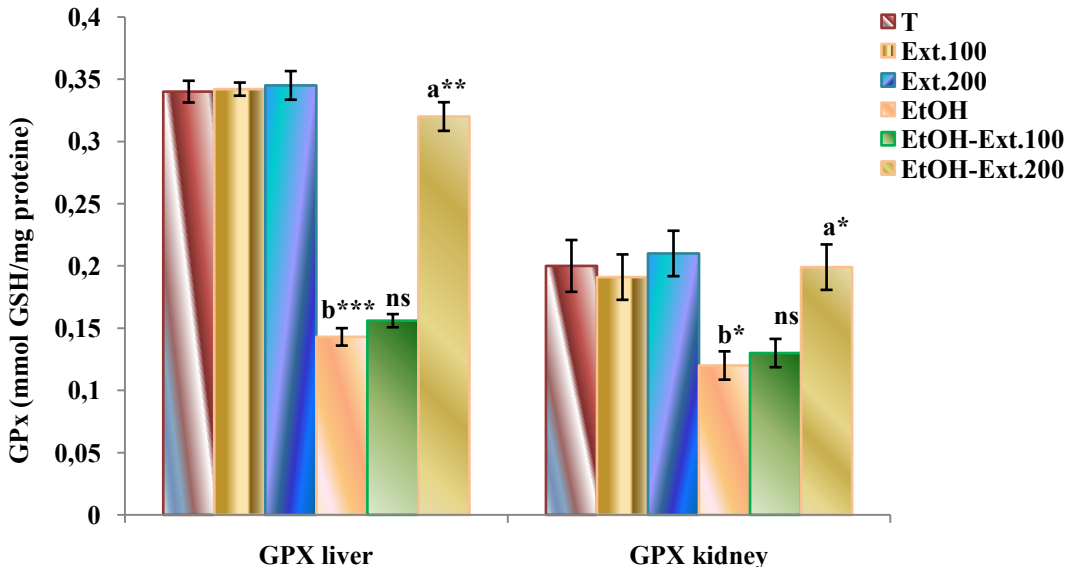
5تأثير مستخلص نبات Genista quadriflora على نشاط إنزيم Catalase في الكبد و الكلية عند الفئران



الشكل 45: تأثير مستخلص نبات *Genista quadriflora* على نشاط إنزيم Catalase في الكبد و الكلية عند الفئران. a تمثل الفروقات المعنوية مقارنة مع الشاهد, b تمثل الفروقات المعنوية مقارنة مع المجموعة المعالجة بالإيثانول فقط، ns تمثل الفروقات غير المعنوية مقارنة مع المجموعة المعالجة بالإيثانول فقط. * :p≤0.05, **:p≤0.01, ***:p≤0.001

سجل مستخلص نبات *Genista quadriflora* بجرعتيه 100 و 200 mg/kg انخفاضا معنويا في نشاط إنزيم Catalase في الكبد عند الفئران المعالجة بالإيثانول فقط ($p\leq0.001$) مقارنة مع مجموعة الشاهد ($p\leq0.01$). بينما سجل ارتفاعا معنويا في نشاط إنزيم Catalase في الكلية عند الفئران المعالجة بالإيثانول فقط ($p\leq0.05$) مقارنة مع مجموعة الشاهد ($p\leq0.01$). بينما سجل انخفاضا معنويا في نشاط إنزيم Catalase في الكلية عند الفئران المعالجة بالإيثانول و المستخلص بجرعة 100mg/kg مقارنة مع مجموعة الشاهد ($p\leq0.01$). بينما سجل ارتفاعا معنويا في نشاط إنزيم Catalase في الكلية عند الفئران المعالجة بالإيثانول و المستخلص بجرعة 200 mg/kg مقارنة مع مجموعة الشاهد ($p\leq0.05$).

تأثير مستخلص نبات *Genista quadriflora* على نشاط GPx عند الفئران المعالجة بالإيثانول و الفئران الشاهد



الشكل 46: تأثير مستخلص نبات *Genista quadriflora* على نشاط GPx عند الفئران المعالجة بالإيثانول و الفئران الشاهد. a تمثل الفروق المعنوية مقارنة مع الشاهد, b تمثل الفروق المعنوية مقارنة مع المعالجة بالإيثانول، ns تمثل الفروق غير المعنوية مقارنة مع الشاهد. * :p≤0.05, **:p≤0.01, ***:p≤0.001

أدى الجرع بالإيثانول (3g /kg) إلى انخفاض معنوي في نشاط GPx عند الفئران مقارنة مع الشاهد (p≤0.001) و هذا ما يتوافق مع الدراسات السابقة التي أشارت إلى أن الإيثانول يسبب نقص في نشاط GPx (Ozturk et al., 2005). و قد أدى المعالجة بمستخلص نبات *Genista quadriflora* بجرعتين (100mg/kg) و (200mg/kg) إلى ارتفاع معنوي في نشاط GPx عند الفئران المعالجة بالإيثانول مقارنة مع الفئران المعالجة بالإيثانول فقط (p≤0.05) ، و قد لوحظ من خلال الشكل 46 أن نشاط GPx عند الفئران المعالجة بالمستخلص و الإيثانول قد عاد إلى مستويات قريبة من تلك المسجلة عند الفئران الشاهد و هذا ما يشير إلى التأثير الوقائي لمستخلص نبات *Genista quadriflora* على الكبد و الكلى.

7ن دراس لتن س ْ جْت

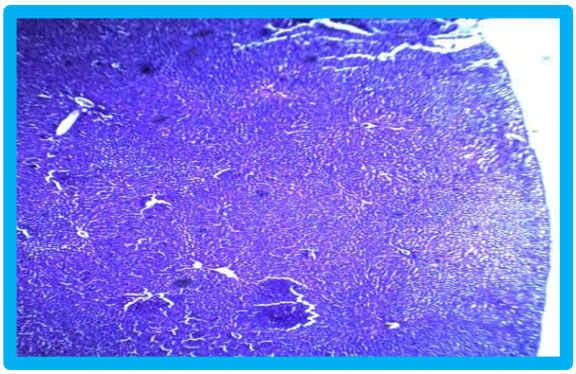
7-1- عَ مس تٌ انِ كبد

ي ظَو أ م-غ إيجي فِ بثل ا ُغوما ْ أش ل ُ خ ُ إ ي ة العلكية ٌ ي ل، ف ٍ ئ ي ¯ أ ظَو د ز ُ إ ب ئ ظ ُ ز ي ظ ُ ك ٍ ي ه ف ٍ ا ٌ ع ُ ك خ أ ك ب ٍ خ ب ض لا ي ب ذ ي ُ ر غ ي وا د ِ ه ف ٌ ع ْ خ ف و ج ل ا ُغوما ْ ِ ب :
ر ش ت ُ أ ي ل)microvesicular steatosis(، ر ّ ذد الأوك ْ خ ان ذي ٍ خ و ا خ ب ٌ ك و ب ئ َ) vascular Congestion and dilatation(م س ح س ى 12).

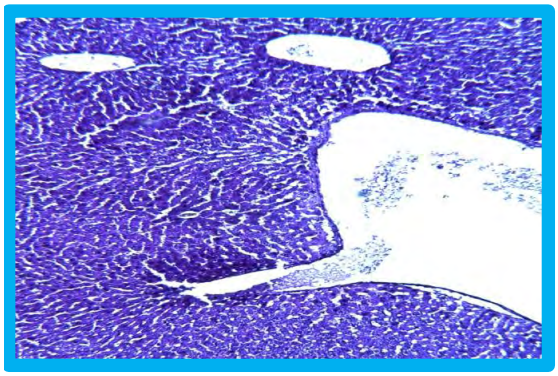
ف ٍ ئ ي ¯ أ ك د أ ك ب ٍ خ ث ب ّ ز ق ض ل ُ ي ب ن و ل ٍ إ ُ ا ت ق ل ي ل ¯ ز ُ غ ي ي وا د ا ُ ٌ ه ف ٌ ع ْ خ ا ٌ ت و ك خ ط ل ي ب ن و ل ف ب ط خ ا ُغوك خ (200mg/kg) ئ ي ش ن لا ح ظ غ ي ا ة و ٌ ز ش ت ُ أ ي ل ّ ف م ت ئ ل س ا ي ق ب ج ٌ ك غ الأ ك ٍ ي ة. ب ُ ا ُغوك خ (100mg/kg) ف ل ل ٍ ذ ¯ ز ُ غ ي وا د ا ّ و ف ٌ ع ي ة ل ك ت ش ئ ً أ ل ُ ئ ي ث ي ر ¯ ا ُغوك خ (200mg/kg)، ح ي ث ل ئ ظ ف ل و ب ئ ٌ ق ا ل ي ا أ ي ل ي ة (Balooning cell) . ي م ث ل أ ع ْ ي ل ُ 2 إ ت أ ُ و ي ة ز ُ غ ي وا د ا ّ و ف ٌ ع ي خ ف ٍ ق ز ف ا ٌ ع ُ ك ب د أ ك ب ٍ خ.

7-2 - عَ مس تٌ ٍ ا ك ف ْ ت

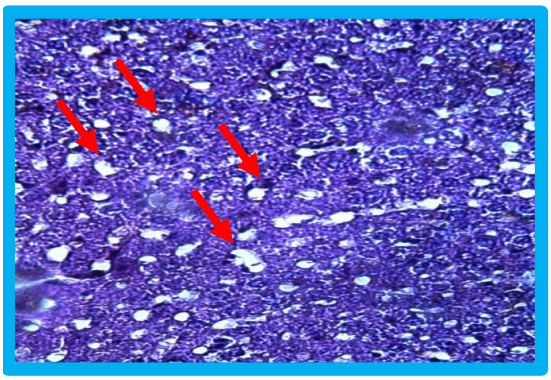
ي أ ك ب ي ه خ غ ش ث ا ب ض لا ب َ ل إ ن ز ُ غ ش ا ي ش ف ٍ ن ع ْ خ ك ٍ ي س ز ٍ ء ¸ ا ن ك و ّ ض ه ذ ف َ ر ّ ذد الأوك ْ خ ان ذي ٍ خ و ا خ ب ٌ ك و ب ئ َ)vascular Congestion and dilatation(، ر س م ب ء ي ظ ك ٍ َ (oedema) و ر س م اخ ال ب (inflammatory cell infiltrates) ن ب ب ن ً م ث م أ ك ٍ ك ب ي ه خ ل ً س ه ش خ ن ً س ز خ ه ص ان ز خ ب َ ن َ (200mg/kg) ان أن ز م م ي إ ان ز ُ غ ش ا د ا ّ ش ف ٍ ن ع ْ خ ان ً ح ش ظ خ إ ا س ئ خ ط لا ب َ ل، ح ْ َ ال ح ظ غ ب ة ل إ ل س ز س ب ء ان ً ظ ك ٍ َ و ر س م اخ ال ب ال ز ب ث ْ خ ه ر س م ح 15 و 16).



صورة رقم 11 : الحظ في ربتن لكبد لجرذان لشاهد ×100

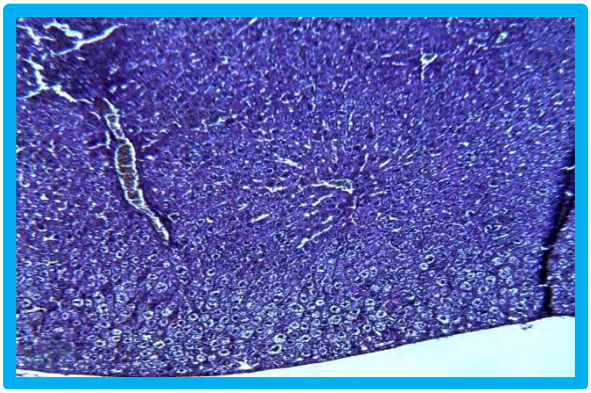


2b تذ وحق أ الأوعية ×100

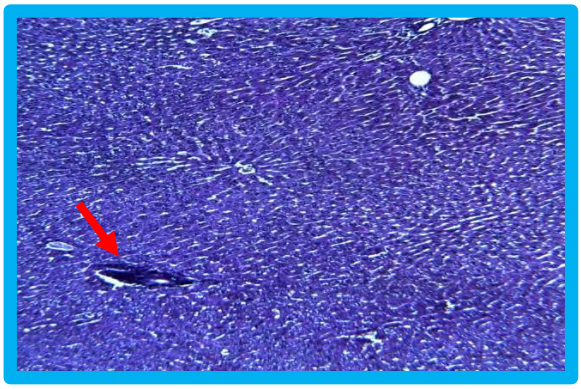


2a شحنات لكبدية (Steatosis) ×400

صورة رقم 12 : الحظ في رقائق لجرذان لكبدية لمعاملة إلتانول ×400
(2a , 2b)

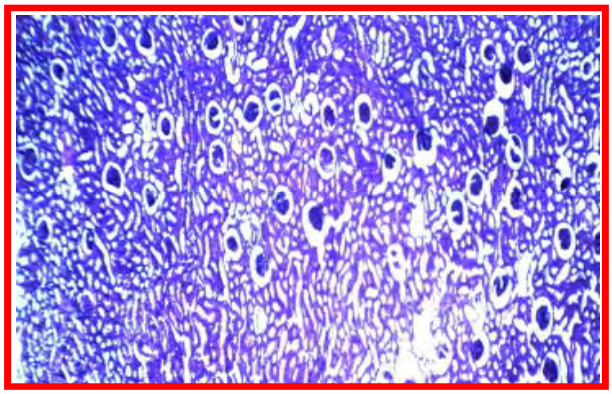


3b انفاخ لخلايا لكبدية (Balooning cell) ×100

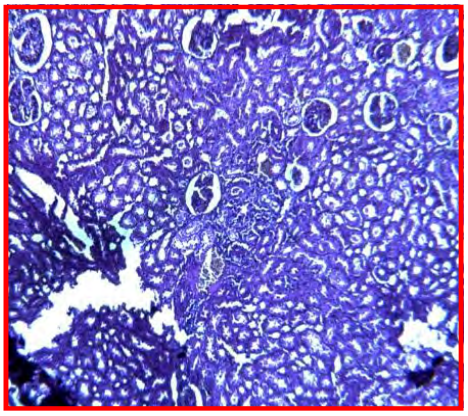


3a حق أ الأوعية ×100

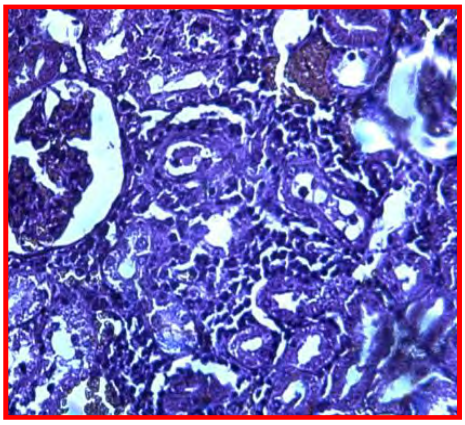
صورة رقم 13: الحظ في رقائق لجرذان لمعاملة إلتانول لمدة شهرين لجرذان لمعاملة
100× .(3b 100mg/kg جرذان)3a 200mg/kg



صورة رقم 14 : الحظ جيدا نسيج الكبد الطبيعي x 100

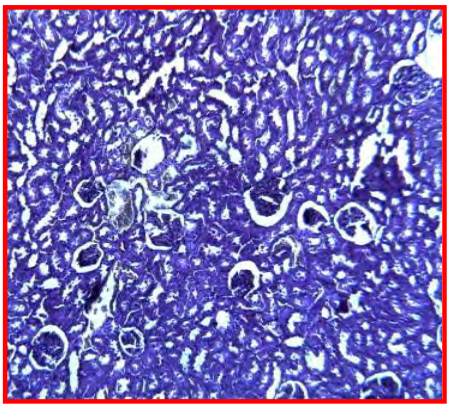


c2 : نسيج الكبد المصاب بالإيثانول x 100

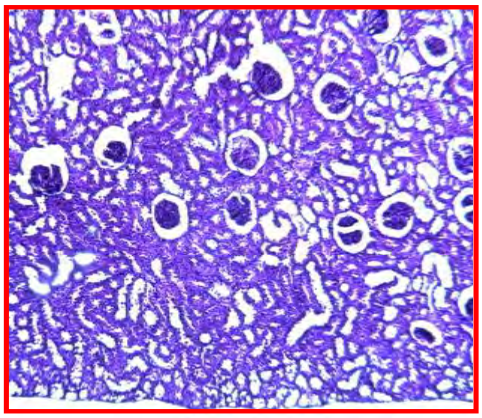


c1 : نسيج الكبد المصاب بالإيثانول x 400

صورة رقم 15: الحظ جيدا نسيج الكبد الطبيعي المحاط بالخلايا الالتهابية x 400 (c1,c2)



d2 : نسيج الكبد المصاب x 100



d1 نسيج الكبد المصاب x 100

صورة رقم 16: الحظ جيدا نسيج الكبد الطبيعي المحاط بالخلايا الالتهابية نسيج الكبد المصاب (d1) 200mg/kg (d2) 100mg/kg. x 100

جدول 2: دراسة النسيج الكبدي لنبات *Genista quadriflora* المعالج بالمستخلص الخام للنبات بجرعتين مختلفتين بالإضافة إلى الشاهد السالب والشاهد الموجب

	Steatosis% (تشحم الكبد)	Balooning% cell	Vascular% Dilatation	Vascular% Congestion
الشاهد	0	0	0	0
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول (3g /kg)	100	60	100	100
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول والمستخلص الخام للنبات (200mg/kg)	0	0	40	40
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول والمستخلص الخام للنبات (100mg/kg)	60	60	60	70

جدول 3: دراسة النسيج الكلوي لنبات *Genista quadriflora* المعالج بالمستخلص الخام للنبات بجرعتين مختلفتين بالإضافة إلى الشاهد السالب والشاهد الموجب

	Oedema% (وذمة)	Infiltration% (تسلل الخلايا الالتهابية)	Vascular% Congestion
الشاهد	0	0	0
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول (3g /kg)	80	60	70
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول والمستخلص الخام للنبات (200mg/kg)	20	0	10
الشاهد الموجب المعالج بالإيثانول والمستخلص الخام للنبات (100mg/kg)	60	50	40

انُاقشت

ركزوجوا ُيةا ُّيرخطإليبذ ُيَؤ ُّخكت ُّاكيلإلي ِ ّ ُفثيادد ّ االوا ع ُا ّيرخ ِضً ُاوثبْ، أوا ع ُاىلإ،إطثبب دكٍ ُزْ .ُاغبى ُاكيظ ج ُووي ّ ّ ُاتيطي، أموا ع ُامت ّ الأكية ّ غيربّ ِ ّ االوا ع. ىيش ُجم ّ الأشخاص ُال ِ ّ ْكٍ ِ ُاىتئيوضو وكخ ُإلطثخثز ِه االوا ع .(Haber, 2000 ; Yoo et al., 2011)

يزوجو ُاىلإ ُأكيكْ يطسفيه إسومالابطالإيبنول ىيش يطرح 80 % ِ ّ ُاىتئي ُازّه، إم نزأ ولطالإيبنول ثإِخ إنزيدُ alcohol dehydrogenase ُإ acetaldehyde نا الأخير ىتئ ي ُإ acetate ثإِخ إنزيدُ aldehyde dehydrogenase أو xanthine oxidase (Lieber, 1997).

ثيِ ذاكيلإلي ِ ّ ل ه ِابد أ ْ ِبنكلحكْ ُ ِإ رَبفُ ِ ىلّس اكثوثب دكٍ ُزْ .
إمال ة ّيةطالإيبنول ِبَ فلوبوع فِ NADH،زابطacetaldehyde،زابط ُاغن ٌ ُاتوح ِضً ethyl و hydroxyl ethyl ٌرتويغ إنزيدُ CYP2E1 لّ ّيوك ّ ُأزابطوّيادوبيرة ِ ّ أنيْ ْ superoxide و hydrogen peroxide (Lieber, 1994). يوك ّ ُاىلإبىيش acetaldehyde ٌإرجيِ ُزابطاى الع ِيّ .
ثسبّب ثنّ ٌه ينجو acetaldehyde ِبَ ٍزو ٌ ثلهاّ: ىيش يحفز الموت اقِ ْ ّ ٌم ٌثقفغ اغٌضبي ْ ُأقويي ّ يرفع ِ ّ الأَلح ُافلية ٍّلّ ْ ُا ز ركك ُإ ُاغن ٌ ُاتوح .(Rintala et al., 2000 ; Zima et al., 2001 ; Yoo et al., 2011)

رلف نّ ل ه ِإ خ ُإرميي ُإشلبىى ُاىيولا ْع ٍزقض ُاىيبنولا جّب د *Genista quadriflora* راغب ِاي ٍّج ُاىتكحطإليبنولكثل ُاغوّخ (3g /kg) كٍ ُوجلى ّ ٍو ُ إناث ُاغومإ ْ . حيث أ ظوَ د زُإبىئظ ُازتظ ُكيهافزالالا وبيرا فيّظبىئف ُاىلإكثل ا ٌعُكّبد ُاكيبٍخطإليبنول ِمبهنة ِغ ُاشل .
ىيش رتظِب كٍ ُفلوبوع ِكيِ ْ فُ ِزَ ْ .وً ّ ِ ّ ّ ٍ ُأوشوا د ُاىيِ ويميئيخزٌ ِف ُاىلإ، ىيش يوك ّ ّ نا ُازّ ُ ُأرقويتغشبء اقالىيا ُاىلإية ِّب يوك ّ ُإ ْفو ّط نِ الأنزيمات إلى ُاىلازما (Hou et al., 2010). ىيش يزاعلى ALTفي ِ ِيزى ي اقالىيا البرانشيمية ُاىلإيخ فِ ىيِ ّ يزاعلى AST فِ رّ ىيي ّ ِنو ٌ ثلهاّ ُاقية ُاىلإية (Shyamal et al., 2006 ; Sallie et al., 1991).
ثسبيب ثنّ ٌه أكد ُاكيبٍخ ثسبّزقض ُاىيبنو ٍّكثل ُاغوّخ (200mg/kg) إنّ فنخب عكيِ ْ ّفِ زَ ْ . نّيِ ّ الإنزيمي ّ)p≤0.01 ,p≤0.05)،رقلك نِ زُإبىئظ ِعلى بس .)Mroueh et al., 2004 ; Chaturvedi et al., 2011(

وبّ أكد أكسبيخ بضلايبذ ي إفلوبع كِ ˆ ˇ ف ترتكيز MDA (p≤0.001 و p≤0.01) كٍ زَ ˆ .وً ˙ ˇ أيجلي ˇ أيية مبهنة غِ ا ً عٌكّخ أشلبلّح (Shokunbi and Odetola, 2008). ˇ يرجع نّا إ ˚ الإنبط أفوئ يُغن ˇ ه ًأتوح إلبوغخكّ ˙ ا ً غٌكّخ أكسبيخ ˙ طلايبنول (3g /kg) (Esra et al., 2012).

يؤك ˇ ربّي طلايبنول إفلوبع ف إنبط أيجلي نّ لأشكال أنشئ خن لأكسجً ˆ -O_2, H_2O_2 و $^{\circ}OH$ كٍ زَ ˆ .أكيلبلي ˙ ً ال غ ا ق ئية ثإخ أنظمة إنزيمية وقئخ مرى ˆ ˇ أ ُ ال غ زإبعَب ف نّ أتبّخ كٍ زَ ˆ . أيكروزرب د، أنز و ئله ا ˇ فاليا Kupffer.

يرجع افوبع ف زَ ˆ . MDA إ أ غن ه ًأتوح أزشئ خفلال اسوملابطلايبنول ˇ ً ا ً ؤ ً خكّ ˙ الأول ح أف لئية ً لّ ˆ ˆ ˇ كٍ زَ ˆ .الأغشية أنثلازميخ ًقاليا أيجلية أ ز ركٍ ثلّب أ ˆ د أجوظ ًقاليا) apoptosis(ˇ أ ˆ د أكّكٍ ً قاليا) necrosis(الول ّ يؤك ˇ إ فزالي ف أ ئظئ أفيول ˆعيخ ًقاليا الكبدية، وّب يرجع نّا افوبع أيضد ب إ ككٍف ًلبلفلّب كٍ الإنزيمي أكسبك ًلأكلح (Wu et Cederbaum, 2000 ; Chikako et al., 2004 ; Tirapelli et al., 2011).

إ ˆ ووت MDA أشئ فلال الإلغ أف لئية ً لّ ˆ ˆ ˇ تجبهحكّ ˙ ل ّ لي ˇ ˆ ˆ ˙ ووتزمو ثكيئ أغن ه ًأتوح وزفبكً أكيلبلي ˙ ّ ن الّ يهلي ا ششئ وبير غِ أغيئيب د أيبيرة ضِ أجورّيب د، أ فئفجّلي ا د DNA ˇ ّب يؤك ّ أرشهيّ نوراظ نهائية روك ّ إ ئل س إطثبب د ف ٍ يقبمل أول د أكيلبلي ˙ ل ه إبد أ ˆ الأول ح أف لئية ً لّ ˆ ˆ روج ئششئ وبيرثبّئية أغظائية أغيئيقفزوبيد ّ E، أيجلي ˇ الأحما ع ألّية غير ا ّشيخ (Rintala et al., 2000)

وبّ أكّئ ذك خإلبثثب (Esra et al., 2012 كٍ ˚ إناث أغوما ˆ ˙ ˇ لالة *Sprague-Dawley* ر ُرغ ه كّثب ٍ ز ّ أتبكبضلايبنول، ئيش ريظ كٍ فلوبع كِ ˆ ˇ ف ˙ ز ˆ . MDA ف أيظ أم ج ثسبّب ثنّ ه انخفاض معِ ˆ ˇ ف نشاط GPx ˇ زَ ˆ . GSH ˇ فلوبع ف نشاط SOD.

أكّئ ذ زأبيظ أ زيظ ف نّ ل ه إخ ككٍف ًلبلفلّبكّ ِ الإنزيمي أكسبك ًلأكلح ئيش ً ئظ انخفاض معِ ˆ ˇ ف إشئ الإنزيمي ًيً ˙ GPx و CAT ولكن انخفاض معِ ˆ ˇ ف تركيز GSH كٍ زَ ˆ .أيجلي ˇ أيية كّل ا ً عٌكّخ أكسبيخ طلايبنول مبهنة غِ ا ً عٌكّخ غير أكسبيخ.

ر وقلك نّ زأبيظ غِ كّلّبي (Wilson et al., 2001;Yoo et al., 2011 ; Esra et al., 2012) .

يغج وا ً غ ضبي ˆ ˚ أ ُ ا ّ وجب ضلّيولية أ زرزغب اقاليا ˇ أ زركٍتك ˇ ه ا هئيسيف ِ ألبية كّل ألوَح ً ملوّب كّزأبئ ا ً غن ه افزياي أجيروكسيلي ا د (Valko et al., 2007). حيثصأج ذك إب د ظهيخ أ أ وَ ئات الجنسية ركٍت كه ا فرغيوا د GSSG فلال أبّي أ ّ ي طلايبنول. وّصلج ذ أ ˆ

تركيز GSH/GSSG تغير كبير هو ايضا في خلايا الكبد، يؤول التوازن الى كفة الاكسدة (Crabb et al., 1995).

تم تقييم نشاط انزيمات الكبد الناقلة للأمصال بعد الجرعة الحادة من مستخلص الجذور المائي لنبات (200mg/kg) فلوحظ ارتفاع في نشاط الانزيمات و كذا ارتفاع في معدل MDA . في حين سجل انخفاض معنوي في نشاط انزيمات الكبد الناقلة للأكسجين. أكدت دراسات سابقة على نبات *Genista quadriflora* (200mg/kg) حدوث تغيرات مماثلة لما سجلناه في دراستنا الحالية.

وبعد دراسة السمية الحادة للمستخلص المائي لجذور النبات قمنا بدراسة السمية تحت الحادة لنفس المستخلص على فئران Chaturvedi et al., 2011 حيث قدرت الجرعة المميتة لنصف العينة بـ 5g/kg . تم اختيار ثلاث جرعات تحت المميتة 100 و 50mg/kg و التي تمثل ربع و نصف و ثلاثة أرباع الجرعة المميتة لنصف العينة لنبات *Bauhinia purpurea* على التوالي. أظهرت نتائج دراسة السمية تحت الحادة للمستخلص المائي لجذور النبات على الفئران تغيرات في نشاط انزيمات الكبد الناقلة للأكسجين و كذا في الأوزان النسبية لبعض الأعضاء الداخلية.

ان التغيرات الملاحظة على نشاط انزيمات الكبد الناقلة للأكسجين و كذا الأوزان النسبية لبعض الأعضاء الداخلية يمكن أن تكون مؤشرا على حدوث تغيرات مرضية على مستوى الكبد و الكلى و القلب و الأغشية البريتونية و الحشوية (Singh, 2000).

تبين من خلال الدراسة الكيميائية الأولية للمستخلص المائي لجذور النبات *Genista quadriflora* احتوائه على مركبات ثانوية من بينها الفلافونويدات و التانينات و الصابونينات و الكومارينات و الجليكوسيدات القلبية و الأنثراكينونات و التي تتمتع بخصائص علاجية و سامة (Damodara et al., 1991 ; Devaraj et al., 2010).

يمكن تفسير التغيرات النسيجية الملاحظة على مستوى الكبد و الكلى و القلب و الأغشية البريتونية و الحشوية من خلال انتفاخ الخلايا (cellular ballooning) و تنكس دهني صغير الحويصلات (microvesicular steatosis)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (inflammatory cell infiltrates)، احتقان و توسع الأوعية الدموية (vascular Congestion and dilatation)، وذمة (oedema) و نخر. و قد تكون هذه التغيرات ناتجة عن تأثير المستخلص المائي لجذور النبات على الجهاز الدوراني و الذي يؤدي بدوره إلى تغيرات على مستوى الأعضاء الداخلية. و قد لوحظ أن الجرعة (200mg/kg) هي الأكثر تأثيرا على الأعضاء الداخلية، حيث يرجع ذلك إلى احتوائها على تركيز أكبر من المواد الفعالة. و قد لوحظ أن هذه التغيرات تزول بعد فترة من التوقف عن إعطاء المستخلص المائي لجذور النبات (Salaspuro et al., 1981). و كذلك لوحظ أن هذه التغيرات تكون أقل حدة (Min et al., 2010 .

كَبِدْ ذانُبِئُظِنَّزَحصم كَهَبَ دوسرانَّسزخهصارنِخبْ َ نَ فَـانزمهْم يِارِنغشْا دانَّسفِن ِعْخانالحظخ
كَـيِّسرِز إنكِجذ حشن ِحظ غب ة لِكنهَزش حي انكجذكُذ ا نَّعَّكاخَّكِـشيهمخ غشكَخ (200mg/kg)
ِمبهنة ِغ ا ٌعَّكَخ اًكِبِـبخبضلايِـبْي فـمىَ ٍرافكلّبي Zhao et al., 2013.

حشرحص م Zhao et al., 2013 كَيِّكِـيهغخشايِّكِـشظخزهزسرأنحببضلابَ ِلهَّشكت
Oxysophoridine انَّسزخه ص يِ عروسجَب د *Sophora alopecuroides* كَهُ فَخبضيِكُ ِ فَ َشبغ
الأنزَّب د AST و ALT و كِنكِـيسرِز ِ MDA إظبخ انأنحذ يِارشحى انكجذان الحظكُذ ا نَّعَّكَخ
انَّكِـيهخبضلابَ ِلهمكَ.

ركِيحشانَّشلخبانف نُخ لَّزخه ص خ يِاخزُبدان ىَجْخنف الف ِ َ ِذا لمنس جْم الأغغزهزمْم يِ
سِّخ انكحل .وهذايِبصأجْخزَّبَىَظلىسب د حضْخرُاولا ذانفرأشرانلب ىَزَّزَّسخه ص ب دانخزُب دان ىَجْخراغبِ
انزسرأنحببد وأضي ٍ لاًحشضضبضلابَ ِل.

صأج ذ Damodara et al., 2007 فسَدراسانخبِثَب كَهُعَّش رٌكِس، الدورانلبئي انكِلاجي
نهَّسزخه ص انخزُب رَخزُب د *Emblica officinalis* راغبِانسىًأضِيِبنكحل ِكلّنُذغشكَخ 10mg/kg ٍيِب،
حشرحص م كَهُأفروبوبعِكُ ٍ فَـشبغ الأنزَّب د انعَبدحنلأكسذح و فَخبضفـيِسرِز ِ ألكسذح
انف ِلْخ نهدْ إِظبف خ انَّ فَخبضفَ َشبغ AST و ALT.

ٍخ ِ انَّسزخه ص انخزُب رَجِّب د *Genista quadriflora* كَهُ كَّخَجنحش يِانَّشلخبادف نُخ
ونف الف ِ َ ِذا د و انفزي بصأجْخزّانزسانخ انَّعَّشاخبسطنكِعَ ٍخ (*In Vivo* testes) ، و ٍظنشنكعَب يِ
خلالانُبِئُظانزاحصم كَهَبَ بنَّهَثم أيِكِبيهخزاغشنشربلانَّسزخه ص وطلابَ ِل إنَّ فَخبضيِكُ ِ فَ َ
رشكَضالإنزَّبانكِجذَخ (ALT, AST) وشكَضنMDA وافروبوبعِكُ ِ َ فرشكَضنGSH وَشبغ َضً
Catalase و GPx كَـيِّسرِز ِ َلْسغخنكِجذونكَهُخبِيسرَعَشرِّكِـبُبايِهخ نطلابَ ِلهمكَ. و رُا ذل كَهُ
أانَّشلخبادف نُخ ونف الف ِ َ ِذا د لَّكَ َخَّسزخهصبِبخ فضرجكَلْكسذاخف ِلْخ نهدْ ِ ٌ، ورنكِ يِ
خلالحفضْبنُظبو انَّعبدنلأكسذحشاف غِكُ ِ فـيِسرِز ِ إن- GSH وَشبغ إ َضً Catalas
و GPx) لوذسرَب كَـنزخه ص يِ الجذون احشنَّزشكَخ خلالاس مال نطلابَ ِل نبنَ رَفكِبكِب
يِ عبدانلأكسذح.

الاستنتاج

تم التأكد من الإمكانيات المضادة للأكسدة لمستخلص نبات *Genista quadriflora* على الجرذان البيضاء *Wistar Albinos* من خلال الدراسة التي قمنا بها في مخبر الأبحاث البيولوجية.

يتوجب الأخذ بعين الاعتبار الوسائل المستخدمة في الدراسات المخبرية و التي تختلف من مخبر إلى آخر و التي تؤثر على النتائج المتحصل عليها.

تم تحديد الجرعة المميتة لمستخلص نبات *Genista quadriflora* عند الجرذان البيضاء (3g /kg) و هي جرعة عالية جدا، حيث حرضت هذه الجرعة على نفوق 12 جرذ من أصل 20 جرذ. أيضا أدى إلى ارتفاع معتبر في نشاط الأنزيمات الكبدية ALT , AST. هذا يدل على أن المستخلص له تأثير سام على الكبد و يؤدي إلى تحرير هذه الأنزيمات في الدم.

أكد المستخلص المائي للنبات انخفاض معتبر في نشاط GPx و GSH، مما يدل على أن له تأثير سلبي على الدفاعات المضادة للأكسدة و ارتفاع معتبر في نشاط MDA في الأنسجة الكبدية للجرذان البيضاء. و هذا يدل على أن المستخلص المائي للنبات له تأثير سلبي على الدفاعات المضادة للأكسدة و يؤدي إلى تحريض الإجهاد التأكسدي.

أما المستخلص الإيثانولي لنبات *Genista quadriflora*، فقد أكد السمية الكبدية المعتبرة عند الجرعة (200mg/kg) المطبقة في الدراسة الحالية، حيث سجل انخفاض معتبر في نشاط GPx و GSH. و ارتفاع معتبر في نشاط MDA في الأنسجة الكبدية للجرذان البيضاء (دليل على الإجهاد التأكسدي). و هذا يؤكد الخصائص التأكسدية للمستخلص الإيثانولي.

تعود السمية الكبدية المعتبرة للمستخلص الإيثانولي إلى احتوائه على نسبة عالية من المركبات الفينولية و التي تعمل على تحريض الإجهاد التأكسدي و تؤدي إلى تغيرات مرضية على مستوى الكبد و بيرة في تعديل الوظائف الحيوية للكبد و تغير في نشاط الأنزيمات الكبدية.

)*In Vitro* Tests(تيي ضي ضع جراث خان جراب تق

1- لامق دت

ث ا ض ش ج ق ي ض ح ط ر (Free radicals) ز ث د ي ك ب ك ر ق أ ي خ ف ج ي ن ج ع ج ث ي ض ص ث ي ض و ز ث ي ع ج ث ي ك ب س ل ث ا ط إ ث ع ، ح ظ ل ا ر ي أ ق ج ه ك ي ف ث ص ث إ ش ط ز ض ي ض ح ط ر ن ج ع ج ف ش ر ض ث ء ث ي س ن ط ل ث ش ي ق ي خ ي ش ط ج ث ..إ ي د (Atalay and Laaksonen, 2002). ض ك ي ص ي ض ص ز ث د ي ك ب ز ط ر ن ج ع ج ر ض ف ي ك ي ض ظ ن س ض ج، ذ ل ا ل ث ي ك ي ق ي ز د ي ش ي س ز د ي ش ي ط ي ك ي غ ث ي ز ث ن ج ة ز أ ص ح ض ع ط ش ك ج س (Favier,1998).

ظ ش ي ج ث ي ن ط ي ض ح ط ر ف ذ ي ن ج ج ز ج ي ز م و ج س ث ي ن ش ث ي غ ش ج ث ي ذ ل ا ز م ي ث ي غ ج ز DNA ف ج ي ز ص ض ي ف ب س ن ش ي غ ش ج ة ز ز ث ا ي س ط ي ز ث ض ج ك ا ل س ك ط ف س ش ل أ ث ي ف ق ز ي و ز (lipid peroxidation) ذ ض ر ك م س ر أ ل ح ج ع س ز غ ط ث ي ش ي ز ث ي غ ش ج ة ز. إ ش ي ك م س ر ص ي س ن ل ص ز ث ا ي ن ج ت ا ل ا ت م ز ي ز ، ح ظ ن ج ط ك س ش ج ي ك غ ن ش ا ل م ز س ج خ ط ش ج س ص غ ذ ي أ ذ ط ، م ص ك ي ص ا ي ق ج ص ث ط ز ي ج ك. ش ل د ض ذ ء ج ف ي ث ج ن ي ك ج ن ط ر (Delcourt, 1999).

ث ق د ي ل ك ي س ث ج ع ج ر ي غ ذ ص ض ز ث د ي ك ب ز ك ط ف ج ل ظ ث ي ك خ ر س ل ا ن ز ث ا ن ز ر. إ ث ا ل ل ج د ض ج ك ي ض ح ط ر ث ظ ث ي ك خ ر ي ل ا ك س ز ج ك ط ف ج ي ض م س ر. ر ت م ي ز أ غ ز س ن س ح ب ي ك ؤ ل ا ف ا ل أ ن س ج ة خ ل ا ل ب ع ب ي ا د ا خ و ي ة ئ ر ي إ د ب ع ب ج ش ر ي ب د ئ ذ س ي ز ا ل د غ ي ب د ي ة و ب أ ب ع ب ي ف ع ف ج ي ذ ا د ي خ ل ا ب ظ ي ف ة غ ش ب ئ ي ة خ ل ا ل ي ش ي ض ه ا ل أ ك س ذ ح ا ف ل ي ة ذ) Kuka et al., 2012).

و د أ ن غ ح ا ذ ا غ ش ب ئ ي ة ث ا ع خ ا غ ز س ش ح ئ ف ن خ ب ع ف ي ع ي و ل ا غ ش ب ء ئ ذ س خ ف ظ ب ئ ف ا ج ش ر ي ب ا غ ش ب ئ ي ة ب ح ن س ا ك ث ل ا ب د ف ظ ب ئ ف ا ل أ غ ش ي ة ا خ ئ ة. ئ ي ش ف م ذ ا ل أ غ ش ي ة أ ز ك ش ر س ح خ ظ ئ ظ ب ا إ ظ ف ن ف ر ح ب ي ؤ د ي ئ ر ا ل ف ج ي ا د ا غ ث ا ل ا ز م ي ة ع ر غ ز ذ ف ا غ ز س ا ق ح أ غ ش ي ة أ ك ي ا د ا خ ئ ة خ ا ص ة أ ز ؤ ث د س ا ي ز و ز ب د.

ئ ا ل ا ن ب ط ا ف ش ئ غ ز س ا ت ش ح ا غ ي ك ا ل ك ش ا ل ج ب ش ش ح ع ض ي ب د ل ج ي و ل ع ة ئ ي ش ر ي ج ش ا ج ش ر ي ب د ط س ئ غ ب ع ة غ ا غ ز س ش ح خ ب ط خ ا ز ر ز ت ك ي غ ب ي ع (sulfhydryl) غ و ث ي ك ي س ث ا ن ز ج س ا د ط س ج ش ي ق ض ح ظ ؤ م س ر غ ط س ز غ ط ش ج س ي ذ ط ج ظ. م ج ص ن ئ ز DNA س ف ذ ي ئ ي ض ح ط ر، ش ل ا ح ظ غ ن ش س ك ر ك ي ض ت ش ع ز د ك ي ف ي ض

تشوهات مسوخ حظص كبأمسرية سن طتيق تصأل مستيرة إيق غشأض عDNA جَ كيش يجس فصيكيكتشيتة .

نيتي مّ ظ أضُأمسرف . ظطقف ع ى نّ زّ ف ُ ئ زّ ع خض كِس زّ ح ظوز إض ثملأس ر إيّ ى ي ع ن ث ى ذ ط ُ ج ر ض ن ُ ك ِ ص أل م س ت ي ك س ُ ِ ث ى ج ل م س ث ى س ج ز ث ى ط ث ز ض ُ ه ل ه ط ث ك ط ث ج س ف ث ى ذ ت ى ق ى غ ش ج ه ش ه الإنز ج ر ث ى ت ى ى غ ش ج ة ز ض ه ل ق و ي ث و ي ُ ^ .(Favier,1998)

ي ث ط أ ك ط ر ى غ ز ى ل ف ئ ُ ث ى ك ك ض ه ك ِ ج ز ر ى لأ ك س ن ك ي ق ث أل ط غ ال ط ذ ـ ز ف ج ز : ك ت ى ر ت ش ى ج ف ج. ث لأول ك ي ّ ع ض ج ك أل ش ن ج ه أل م س ت ى ث ز ض ُ ش ر ى ل د ث س ر ت ى ز س ر ض م ط ً أ م س ر ث ظ ك ي ّ م ن ث ض ّ م ّ س ض، ش ل ح ف ث ع ض ع ه أل م س ت ِ ث ط ج ك ر ى ن ف ج ؤ س ض ُ ح ط ك ب س ِ ث ى ج ث ى ْ ش ز. ث ى ر ش ف ج ك ب ج ع ّ ز د ث س ر ث ى ظ ج ث لإنز ع ُ ش و ث ّ ع ً ك ب ي ض ا ف ئ ز ي ن GP X ˇ CAT,SOD . و ّ ب أ خ ي ن ف ل ب ك ي ي أ ف ز ب ي ب د : C vitamin , E vitamin ˇ Carotinoides ث س ث ى ظ ن ض ع غ ة ش ك ص ك ي ك ي ّ إ ط ّ ع ى ض ح ر ش ط ض ث ى ك ج ط ح، ح ظ ح ُ ظ ى ف ض ج ِ ح ث ض ل ُ ط ح أ ُ ز د ث س ز ث ّ ع ج س ذ ج ط ز (Deshpande et al., 1999).

إ ُ ذ ج ط ر ت ى ض ش ر غ أ ل ح ج ث ى س ر ض ّ ى ك ش ى س ُ ي ز ى ج ى ز أ ل م س ت ِ ى ج ِ ج ُ ز ^ إ ص ّ غ ط ف ث ى ظ ج ث ى ن ج ة ر ص ك ط ف ص ِ ث ي ك ي ز ج أ ل م س ت ى ش ر، ح ِ ظ ك ج ث ى ح ظ ر ز ض ث أ س ج س ج ف. ش ر ى ل د ج ى ق ج د و ُ غ ى ظ ج ث ى ك ج ز م س أ ل ر س ث لأ ن ظ م ش ي ز ِ ث أ ل ت ط ث ج ث ى ص ض ى ح ر إ ش أ ُ ث ى ك ى ع ف ص ِ ث ى ظ ج ً ط ذ ى ض ح ّ ث لأ غ ز د ك ِ ز ث ش أ ل م س ر ث ى ك ِ ع ّ و ِ ث ى ف ّ لاس.

ص ر ك ِ ذ ط ك س ر ُ ث ى ف ً ه ذ ج ط ز ى ف ا ف س ّ ث س ِ ِ ب ُ ث ى ظ ن ض ع ى ك ج ز ر ى لأ ك س ِ ث س ر ض ج ص، ث ى ِ ش أ ن ه ا ر ّ ه ن ش ا ط ا و ا ل ي ا أ ل ك ي ة ا ذ ِ و ي ة، ِ ك ب د ح ً لا ز ا ب ة ض ج ب د إ ن ز ي م ي ة، ِ ك ب د ح غ ُ ش ي ب ْ، ِ ك ب د ح ً ذ ا ء ع ُ ى ش ً .. ئ ُ خ (Xiuzhen et al., 2007). لا ْ ع ُ ش ك ي ُ ى ظ ى ز ض ك ِ س ّ ر ك ج ى ز ّ ر ِ ث لأ ر ُ ش ث س ر ض ظ ذ ج ّ ص خ ب ط خ ِ غ ز ش ب ف ا ل ك ب ُ خ ف ِ ج ب د ا غ ز ك ِّ خ ف ِ ا ت ُ ز ِ ي د ذ، ز ُ ث ف ك ً ا ج ب د ب أ ي م ي ط ا ي ة ج ِ ب و ي ة ُ ذ ا ً خ ف ِ ك ِ ُ ا ظ ي ذ ّ خ ئ ر ر غ ِ ك ّ خ ض ئ ب د ا ُ ش ـ خ و ّ ب د ح أ ي ة ف ِ ج ِ ب ء ا ُ ظ ف ِ ً ذ ا ء .

[illegible]

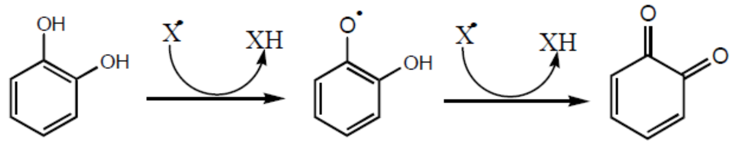
[illegible] xanthine oxidase [illegible] superoxide.

[illegible] Cos et al [illegible] 1998 [illegible] superoxide [illegible] xanthine oxidase / [illegible] superoxide .

[illegible] Superoxyde [illegible] Hydroxyl [illegible] Peroxy [illegible] (Phenoxyl) [illegible] (Fl-OH) [illegible] الإختزاي [illegible] superoxyde, peroxyle, alkoxyle, hydroxyle [illegible]:

$$Fl\text{-}OH + X^{\bullet} \longrightarrow Fl\text{-}O^{\bullet} + XH$$

[illegible] $X^{\bullet}$ [illegible] Phenoxyl ($Fl\text{-}O^{\bullet}$) [illegible] كما يمكن [illegible] اخر ليعطي شوت [illegible]:

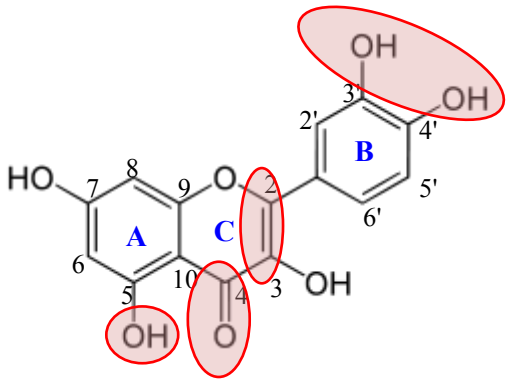


[illegible] 3'-hydroxy [illegible]

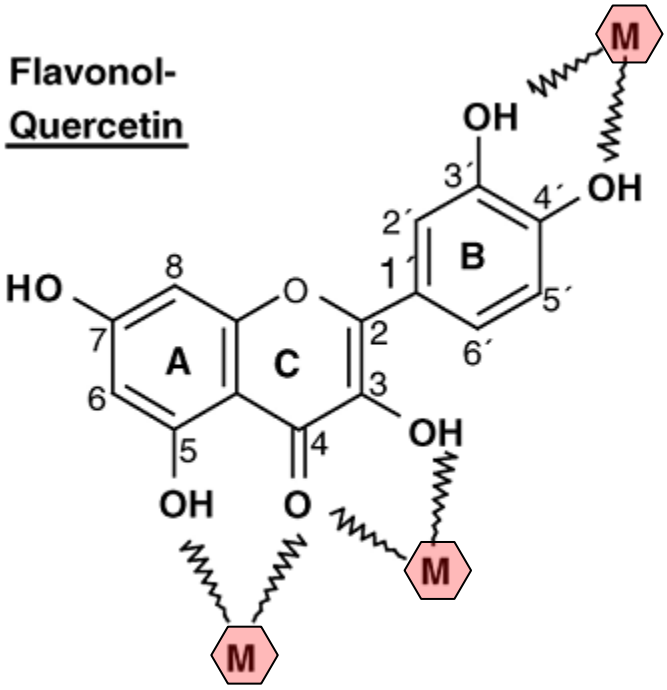
4-oxo ˇ 3-hydroxy أغبـيع ˇ وزٌ ه B ف ٍ أيتمخ C ˇ وزٌ ه أغبـيع 4- 4'-hydroxy
oxo ˇ 5-hydroxy ما يسمى ـة chelates غ ٍ أي ثا د أيتذيذ ˇ ا ٌ شوت يضد ُ وً ز ا ٌ غج ال د ˆ
. (Scalbert et al., 2005) quercetin

أ ك ـشوكيس ٍ ضوشس ـشوى كـلاقة ٍ ج د ˇ ثـى ظ غ ـزوى ن ج ةً ي ف الف سّ ـنـس فكيجيثـى كـج ز
ى لأكسر، ح ظ أ ـثـ ش ج ثـى ق ـضـي ثـى ص ضـوى ح طر ـصـثـى ـطـمجس ـطـذى ذج طز دظ غ ـزوى ن ج ةً ز،
ف ج الف سّ ـنـس ث لأكـثـ ش ج ثـى ج غ ٍ ثـى ٍ كـي ˇ ˆ ـثـضـضـ ـثـ ي dihydroxy غ ٍ ج ٍ ثـى ٍ كـي ٍ ثـى ـثـ ي ز B أ ٍ ثـى كـز
OH ثـى ٍ كـي ٍ ثـى ـثـ ي ز C ض ً Quercitin ˇ Catechin. ٍ ثـى ـضـ ح ٍ غ كـخ ـثـ ي ز 3-OH ف ٍ ـش وت quercetin
ر إد ˇ أ ٌ خف غ نشاطه أكـبـد ٌ لأكسذح، ٍ ـبـ چين اهمية ٍ غ كـخ 3-OH أ ٌ غبـسّ ح ش ٌ ك ـخ ف أكـكـف خ C2-
C3 ˇ وزٌ ه ا ٌ ظيفة 4-oxo. ئيش يوجـش زا أ ٌ ش و ت ثـ ي ˇ ا ٌ أ ٌ شجـب دملٌ نصة ٌ غ ٍ س hydroxyle ˇ
peroxyle أ ٌ ذخ ً ف ٍ عملية الأكسذح أ ٌ ف وقية ٌ ٍ ذ ˆ ˆ.

وّب أ ˇ ع د ٍ غ كـخ ٌ ط ش ش ثـ يل ف ٍ أ ٌ غ C4 فـ ثـ ي ز C ك ـيس ـضـ ر ض أمذ ـثـ ي ظ ـضـ ـصـ ـضـ ض
ـشـ ـضـ ض ٌ مسوّ ـعـ ر ر غ ب ˇ ٍ غ ـبـ يع أ ٌ تيس وكسيل ف ٍ أ ٌ غ C5 ˇ C7 ف ٍ أيتمخ A فـ ـصـ غ ـثـ ـش ـلأ ثـ ى ف ـقـ ز
ى ي س ˇ ُ (ش ى ً 47 ˇ 48) (Cao et al., 1997).



شكل 7: الخواص الأساسية لمضادات الأكسذة الفلافونويدية (Scalbert et al., 2005).



شكل: 48 لمحة عامة عن مجموعة الفلافونويد ذات (M) (Valko et al., 2006).

يقوم إنزيم LPO بتحطيم الأحماض الأمينية الحرة، والبروتينات، والسكريات، والدهون، والفلافونويد ذات aglycones الحرة، ولكن ليس ذات glucosides المرتبطة بالسكر. وتشمل الفلافونويد ذات aglycones الحرة quercitrin و rutin، والتي تعمل على تثبيط نشاط LPO (Cook and Samman,1996).

وّب يمكن ٍّشرجب دٌفـيءولية انركپ ً كـٍزجيه أ ّ ىّاية أ إظبفـٌلب كـ ٍ أكپـبـد ٌلأكسذح ، ىٍيشرصاج ذ أ Curcumin ّ quercetin ركپّ ً كـٍضٍيادة نشاطأكپـذيذ ذ ٍ الأنزيما د أكپـبـدح ٌلأكسذنض ً GPx, SOD, CAT ّ GR داخ ً خـّبـسطأكپـك ٌية (Xiuzhen et al., 2007).

أٍ ّرمـيميشٌ بـىٍ أكپـبـد ٌلأكسذخ بـسطأكپـكـوية *in vitro* ّ رٌثـهكپـذحـخـشرق ىٍيشرمـبـطـذسرب كـٍ أخـزضـاي أ ّ ٌالزبـص أغـز سّ أشـح توش ٍ إب: اختـبـس ABTS

(2,2-diphenyl-1- DPPH اختـبـس ،(acide 2,2'- azino-bis(3éthylbenz-thiazoline-6-sulfonique)) picrylhydrazyl) ، اختـبـس ORAC (Oxygen Radical Antioxidant Capacity) ..... أخ. ٍ غـزف أ أمـيم أزىـظ ً عليها م ّ ٍز أمـياسا ال رعكپ ثـقارنةرأثير ّب كـٍ أظـىـخ ّز أكپـذح أجـهب ة:

- ركپـ ٍ ّز أنشـقزنـبـئظ ٍغـزخـىٍ ئغ االختـبـس ا ً غـز كپـً.
- يحذس اعمال ةٌفـاف ئ ىٍ أذا د داخ ً أكپـكپ ٌية ٍّب يـ إد ّ أ ٌاىذاسرغـيش ا دف إلذسرب أكپـبـد ٌلأكسذح.
- رشرجـى أخـظـبـئض أكپـبـد ٌلأكسذح بالصيغة أيميائية و كـز ٌه أخـظـبـئض أفيزيائية و أيميائية أىـيطية.

رٌ ال يـ ٌعذ أسرجـبـىٍ بـثـيـ ّ أمـيم أزىـظ ً عليهابـسطأكپـكـوية و نشاطها أجـيول ٌع ٍ داخ ً أكپـكپ ٌية (Collins, 2005).

صـف إىـٍ ّ ثـسرق ّ ثـّشـجـشـجـىٍ ذ ّ ىٍ ٍّ ئغـض ريظ ً إشـخـذاج ّ ىٍ أعـّوأسرجـّس ىذ ّ ج *Genista quadriflora* ىٍ ّ ضريـىٍ كپـكپ ٌّز (*In vitro*) ز ٌه ٍ خلال سىاعخ دسّب أكپـبـد ٌلأكسذح (اختـبـس DPPH، عزّس OH. ضرجـيط أل وغـزأف ل ٌية ٍّذ ّ ٌ(ضـهطـاقـثـىٍ ف ّ لاس ىٍ ف ٌاف ّ ثـشّس ىٍ ثـىٍ ّ ي ّز.

2- الوسائل المستخدمة

2-1- تقنية الاستخلاص بالمذيبات العضوية

تم استخلاص المادة النباتية الجافة لنبات *Genista quadriflora* بالإيثانول 70% بالتسخين المرجعي لمدة ساعة واحدة. ثم ترشيح المستخلص الناتج.

في أنبوب اختبار نضيف 20µl من المستخلص الإيثانولي المخفف، 1580 µl من الماء المقطر، 100 µl من كاشف Folin-Ciocalteau's، بعد 3 دقائق نضيف 300µl من محلول كربونات الصوديوم Na_2CO_3 7,5%، نترك الأنبوب في الظلام لمدة 30 دقيقة، ثم نقرأ الامتصاصية على طول موجة 765nm بواسطة جهاز المطياف الضوئي (spectrophotometer Shimadzu, Kyoto, Japan).

نحضر سلسلة من المحاليل القياسية لحمض الغاليك (0, 50, 100, 150, 200, 250, 500 mg / ml) في مزيج من الماء المقطر والإيثانول (10:90). نعامل كل محلول قياسي بنفس طريقة معاملة المستخلص النباتي. نرسم المنحنى البياني الذي يمثل الامتصاصية بدلالة التركيز، ومن خلاله نحدد التركيز المكافئ لحمض الغاليك في المستخلص النباتي، ثم نعبر عن النتائج بـ mg من حمض الغاليك المكافئ لكل 1mg من المستخلص النباتي الجاف.

2-2- تقنية الفلافونويدات

تم تحديد الفلافونويدات بطريقة (Ordonez et al., 2006) المعدلة في مخبر التحاليل النباتية. نضع 0.5ml من المستخلص النباتي لنبات *Genista quadriflora*، ثم نضيف 0,5ml من محلول كلور الألمنيوم $AlCl_3$ (2%) في أنبوب اختبار، نترك الأنبوب في الظلام لمدة ساعة واحدة، ثم نقرأ الامتصاصية على طول موجة 420nm. نرسم المنحنى البياني الذي يمثل الامتصاصية بدلالة التركيز لمحلول قياسي من الكيرسيتين Quercetin بتراكيز 0, 1, 5, 10, 15, 20, 30 µg /ml، ومن خلاله نحدد التركيز المكافئ للكيرسيتين في المستخلص النباتي.

2-3- اختبار الفعالية المضادة للجذور الحرة DPPH

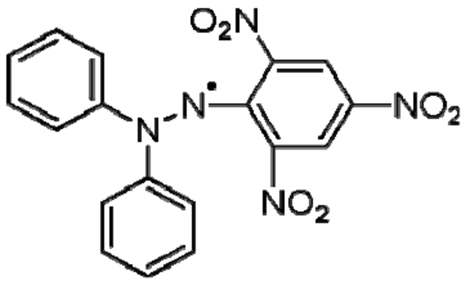
ٓسضڀ ًفكطٌٕ ٍرؽ ؿٍٗ ٔٗ ؿٍٗ ٔ ٓـ ؿٍٗ ٕ ٓـ ٍٗ (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl(DPPH ٚيڀ ٛٚضٕٟؼ ٗپ ٛ ٙطحٍ ٌٔيٗ ؿٍٗ ٕٟ *Genista quadriflora*. ٗؾف 3ml ٍ ٗ ٔح ٛ ٚؼٗ ؿٍٗ ٕ ٓـ ٍٗ DPPH ٛػٕٗ ٛ ؼٗپ ٔ ٓطضٍٗ ٓطؿٍٗ ٕ ٓـ ٍٗ ٓزل) 25 , 50, 100, 150 ,200 ,250, 300(µg /ml . صحٗ ٍ ٛظ 30 زٓٓ ٕپ ٓ ٖ ٍٙ ٓحٗ ٛ ٛ ٛ ٓ ٗ ٛ ٓٓ ٔ ٗؾٗ ٛ ٓ ٚ ٚ ٚ ٚ nm 517، ٕٗ ٌٓٗ ٛ ٓزٓ ٔسضٕ ٕٗٓ (Braca et al., 2001). ٗڀ ٛطڀ ؿٍٗ ٛ ٛؿٗٓ ٔٓٗ ٔٗٓ ٌٗ ٛ ٚ ٕؼٛ ٗؾٗ دق ٓ (I%) ٕٗ ٓ ٗ DPPH ٓسضڀ ٓسٚ ٕ ٕ ٓ ٓٓ ٌٗ ٓ ٗٓ ٓ حسٓ ٛ ٓ ٚؼٓ ٕٗ ٗ :

$$I\ \% = (A_{blank_}A_{sample}/A_{blank}) \times 100$$

A_{blank}: ٛ ٗؾٗ ٛ ٓ ٚ ٓ ٛ ٓسٗ

A_{sample}: ٛ ٗؾٗ ٛ ٓ ٛ ٗ ٓ

ٓ ٗڀ ٛطٕٗ ٕ ٓ ٔٗٓ ٔٗ ٕ ٗڀ ٔٗ ٛ ٓسٗ IC$_{50}$ دق ٓ ٗ ٓ ٓ ٗڀ ٛ ٓ ٚ ٓ ٗ ٓ ٛؼٕٗ 50% ٛ DPPH.



شكل 49 ٓ ٛ DPPH•

2- 4 ألكسدة ٛ (lipid peroxidation)

ٗ ٛ ٓ ألمسٓ ٛ ٓ ٓ ٛ ٓ ٛ ٓ ٓ ٓ (MDA) ٓ ٛ ٗ ٓ Banerjee et al., 2005 ٛ ٓ ٗ ٓ ثٓلاقا ٓ thiobarbituric .

ٗ ٓ ٓ ٛ 10% ٓ PBS) PH = 7.4(ٓ ٓ ٓ 0.5ml ٗ ٓ ٓ 0.1ml ٓ ٓ: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg /ml ٓ 50 µl ٓ FeSO$_4$ (0.07 M) ٓ ٓ 37°C. ٓ ٗؾف 1ml TCA (20%) ٓ 1.5 ml TBA (1%) ٓ ٓ ٓ ٓ ٓ ٛ 15 ٓ ٓ ٓ ٛ ٓ ٓ ٛ 532nm.

حُسبت نسبة التثبيط لألوان المستخلص النباتي المختلفة (I%) حسب المعادلة التالية: I% =(Ac-As/Ac) x 100

Ac: الامتصاص للشاهد، As: الامتصاص للعينة.

تم حساب التركيز المثبط لألوان المستخلص النباتي المختلفة IC50 وهو التركيز الذي يثبط 50% من الألوان المستخلص النباتي.

2-5-2 تحديد الفعالية المضادة للأكسدة

تم تقدير الفعالية المضادة للأكسدة بطريقة (Wang et al., 2008) مع التعديل. يتفاعل حمض الساليسيليك مع $OH^{\cdot}$ الناتج عن تفاعل $FeSO_4$ مع H_2O_2 ويكون مركب ثنائي الهيدروكسيل الذي يتفاعل مع sodium salicylate.

يخلط 0.5 ml من $FeSO_4$ (8 mM) مع 0.8 ml من H_2O_2 (6 mM) و 0.5 ml من الماء المقطر، ثم يضاف 0.2 ml من محلول التراكيز المختلفة من المستخلص النباتي و sodium salicylate (20 mM). يحضن الخليط لمدة 30 دقيقة عند 37 °C ثم تقاس الامتصاصية لمحلول التفاعل hydroxylated salicylate عند الطول الموجي 562nm. تحسب نسبة التثبيط للألوان المختلفة بالعلاقة التالية:

Scavenging rate = [1-(A1-A2)/A0] × 100%

A_1: امتصاصية المحلول النباتي

A_2: امتصاصية المحلول النباتي A_1 بدون

A_0: امتصاصية المحلول النباتي في غياب sodium salicylate

3ي ت ا ئ ح وم ق ا ق ش ت

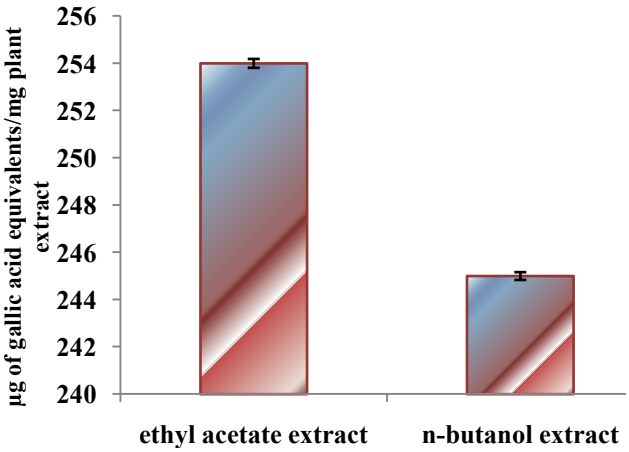
3-1- ف ز ك ب ا ش غ ف ي ي ن ي ت ز ف ا ل ف ى ي د ا ش ك ه ي ت

ص ط ق ث ى ف ً ه ً ا س ى ف ا ف ً ت ش ى ن ي ز ض ك ج ث ى ح ً ق ج س ً ت غ ا ب ً ه ً Quercetin ك ث ض ث ى ر ق ض س م ز ى ف ا س ى ث ي ز ف س ض ر ي ظ ث ذ ج ً ى ً أ ً ض ج ر ي ت ج س *Genista quadriflora* د- :)245 ± 0.16 (µg)254 ± 0.18 (µg ً غ ث ى ت ج ى ث ى ن ج ف ء/ mg ض ر ي ض ك ً ث ض ث ى، ح ً ظ ث ى ش ض ر ي ظ ك ً ي ً م ز ً ك ذ ط ر ث ف ً ً ا س ش ن و ض ق ً 49(.

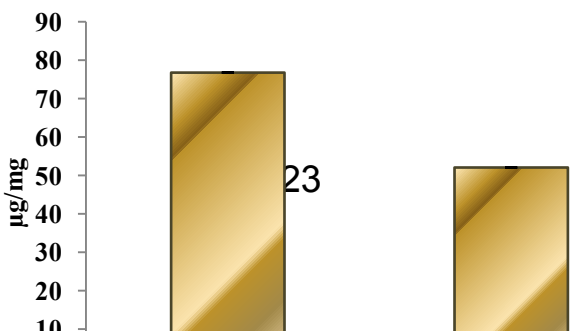
ث ض ر س ض ر ي ض إ غ و أ ض ج ر ي ت ج س *Genista quadriflora* ك ي ً م ز أ م ذ ط ً ف ا ف ً ت ش ى ن ي ز ر ق ض س د- 6.76 ± 0.0015(µg/ mg)ً ج ض ز ى غ ض ر ي ض ث ذ ج ً ث ض ً ث ظ ً ك ً ي ً 2.05±0.007(µg/mg)ش و ض ق ً 50 (.

ص ط ق ث ى ف ً ه ً ا س ً ب ث ى ط ج ث ى ض ز إ ض ث ة ج ك ً ي ً ت ج ً غ ث ى ض ً م س ز ق ض ر ك ي ظ ج ص ث ى ظ ض ح ط ر ً ج ً ك ى ج ز ى ك ج ز ى ً ا ك س ر. ح ً ظ ث ى ذ ط ث ى ز ث ى ف ً ه ً إ ً ً ك ج ز ج ث ش أ م س ر ث ى ك ز ً ر ش ى ك خ ز ث ظ ث ف ث ى ق ج ز ً ك ً ا ل ك ث ً ى ك س ن ً ث أ ل إ ث ع م ج س ط ث ى ن ط ً غ ط ج (Shukla et al., 2009) ص ج ى ك خ ف ا ف ً ً س ش س أ ك خ ا ل ً ك ى ث ى ً ا ك س ر , $O_2^{\circ-}$ superoxide , $^{\circ}OH$ hydroxyl radical, ح ً ظ ى ض ر م ذ ي ظ ج ض ى ك س ن ً ث ى ظ ض ح ط ر ً غ و ROO° peroxyl radicals ، (HOCl) hypochlorous acid (ONOOH) peroxynitrous acid (Hlliwell, .2008)

حَ أ كَ حْرى كِسرى ضِرِسْ حْرى كِلاقة ٍج د ّثِى ظْغْزى ن ّجَة ّي ف ال سّ ّنْتْس فْكِيثِى كِج ز
ى لأكسر، حّظ لْتْشْ ج ثِى ق ّضِي ثِى ص ضْرى ح ر طِس ج ثِى ظْغْزى ن ّجَة ّر، ذ ج ز ذ ى طِس ج ثِى ظْغْزى ن ّجَة ّر،
ف ج ال سّ ّنْتْس ث لأكْتْش ج ثِى ج ثِى ض ضِ ثِى ج ثِى غ ّجَ ٍ ّي ّ ّ dihydroxy 4’- ّي ّ B ز ثِى ح ّي ّ أ ٍ ّز
.(Amic et al., 2003) C ز ثِى ح ّي ّ OH



ش ك م 49 ي ض ى ي ض ح ل ك ي ت ي ف ى ى ى ل ا ث ن ال ف ي ت ي ف ي ت س خ ه ض ت س خ ه ض ي ل ا ث ن ل و ى ن ي ا ث أ ي ه ي ت ل ا ث ب ا ث
Genista quadriflora



شكل 50: يمثل نتائج الفعالية الكاسحة لمستخلص الأغصان الخضراء لنبات *Genista quadriflora*

3- الفعالية الكاسحة لجذر DPPH

تعتمد طريقة DPPH على قدرة المستخلص على إعطاء ذرة هيدروجين، حيث يتحول لون DPPH من البنفسجي إلى الأصفر عند إرجاعه بواسطة مضادات الأكسدة (Liu et al., 2010; Baumann et al., 1979).

يتفاعل DPPH مع مجموعة الهيدروكسيل الحرة لمضادات الأكسدة وفق التفاعل التالي:

$$DPPH^{\bullet} + \Phi OH \rightarrow DPPHH + \Phi O^{\bullet}$$

يمكن أن تحدث تفاعلات جانبية أخرى مثل:

$$\Phi O^{\bullet} + \Phi O^{\bullet} \rightarrow \Phi O\text{-}O\Phi$$

$$DPPH^{\bullet} + \Phi O^{\bullet} \rightarrow \Phi O\text{-}DPPH$$

$$\Phi O^{\bullet}\ (\text{semi-quinone}) - H^{\bullet} \rightarrow \Phi{=}O\ (\text{quinone})$$

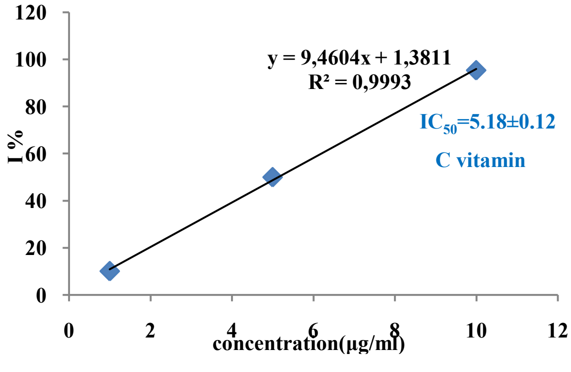
رُرىذيذ لُمس ح ًَلحخزضاي ؼٍسDPPHثمياس الامتصاص ػ ف ٍ الَطبضلُيفخ ثاًكي ثية ًَكٍ ثٌ ي ػخ ٍ 517 nm. يمكن التحؼش ثانً ثزًٍ ا ٌ ° ° ًُُغٍفغ ٍ ًٌ الأصفر.

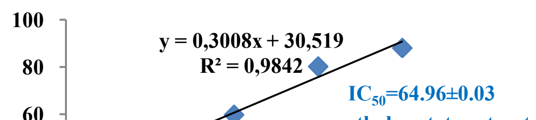
أظش د زاًثى ظ ثاز ً ظٍ ً ػٍل سيهابضخ شٍ ضٍو شٍ ثَظٌ ً ًٍ ًٍ ًٍ ي ٌػُسٌّ اًؾطوًٌ ٌّ دى ػسٌ *Genista quadriflora* لُس حً ًٍ ثبػلاء ًُ ًٍ سٍ ػٍ ي ٍ ًٍ ًٌ ًٍ دزح ٍ ًٌ التركيز ٍ ًّ دب ٍ ٍ ًٍكپ ٍكفـ ٍ اًثىش51.

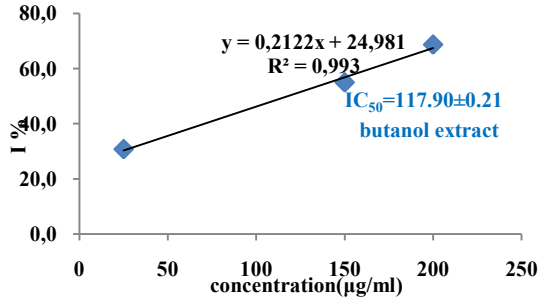
لُف زبين C لُس حػكبٍُية ًٍ لُبيا ًٍٍ ػٍ ٍ ؼٍ DPPH (IC$_{50}$ = 5.18±0.12µg/ ml). ًّدب ٍ ً ثٍظ أ ًّ ٍ ٍزخً ظٍين لُسذ ح ًٍ ٍ ً ٌ ًٍكٍ ٍ ٍ ًٌ ؼٍسDPPH ًٍ ٍ ً ٍ IC$_{50}$ ً ٍ ًٍ ظٍ ًٌ ًٍ ٍ ًٌ ٌ ًٍ ٌػُسٌّ ضٍص تشرً ًٍ 117.90±0.21 µg/ml ً 64.96±0.03 µg/ml.

ي ًٌلإ ش ثسٌ ي 52 ً 53 ًٍ ٍ ً ٍ ف ٍ ً ٍ ًٌ ٍ ًٍ ؼٍسٌ ٍ ًٍػ ً ٍ DPPH (P ≤0.05) ًٍ ً ٍ يرجع ً ٍ ًٍ لُس ح ٍ ًٍ ي ػٍ ًٍ ٍ د ًٍلُبيا ًٍ ٍ ا ز ً الأخير ًٍ ٍ ً ٍ ي بٍ ً C ، ػٍ ً ٍ تأثير ًٍ ٍ ًٍ ي بٍ ً C ٍ ًٍ ٍ ًػ ً ٍ 10µg/ml ًث 95.98% ف ٍ ح ٍ ً ٍ ٍ 50µg /ml ً ٍ ٍ ٍ ًٍ ٌػُسٌّ ً ي ًٍ- 75.63% ً 56.81 % ًٍ ا ً ز ٍ.

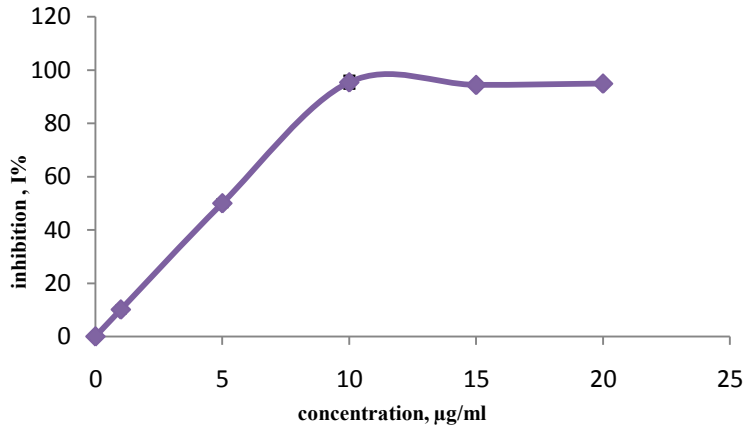
تبين ز ًٍى ظٍ ك ٍ ك ٍ أي ًٍ غ ٍ ًٍ ًٍ بٍ تأثير ًٍ ٍ ًٌلُبيا ًٍ ٍ ٍ ي ٌ ً ٍ ي يزداد ًٍ ٍ ً ٍ ٍ التركيز. يرجع ٍ ٍ ًٍ ٍ ٍ ء ا ٍ ً ز ٍ ً ٍ ًٍ ٍ ي ٍ ي ً ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ًٍ ٍ الأحما ً ؼ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ (Shukla et al., 2009 ; Liu et al., 2010; Boukaabache et al., 2013)



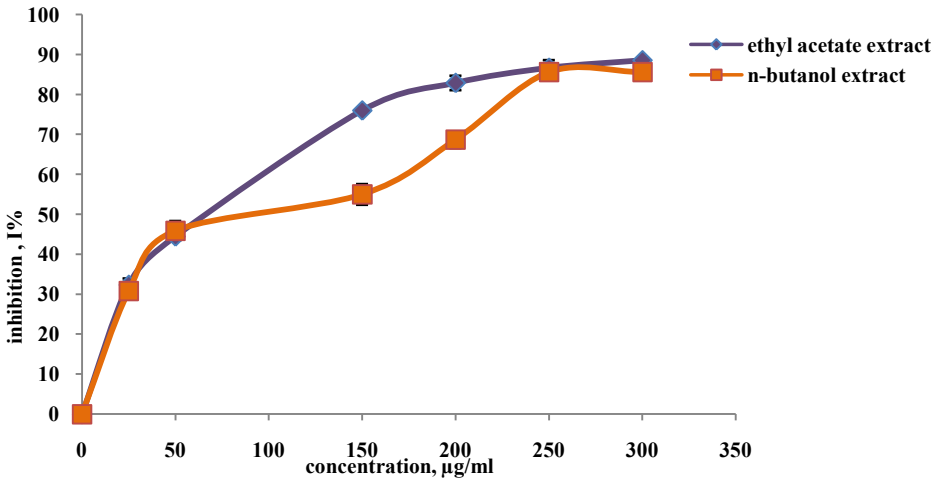




شكل 51: النشاط الجذور الحر لمستخلص البوتانولي لنبات *Genista quadriflora* و حمض الأسكوربيك كمعيار (DPPH) بطريقة التبييض (كل القيم هي متوسط 3 تكرارات)



شكل 52: النشاط الجذور الحر DPPH للمستخلص البوتانولي C كمعيار (كل القيم هي متوسط 3 تكرارات ± الإنحراف المعياري S.D.)



شكل 53: نشاط الإزالة لجذر DPPH لمستخلص الإيثيل أسيتات والبيوتانول لنبات *Genista quadriflora*
(S.D. ± الإنحراف المعياري لثلاث تكرارات 3 ظ متوسط القيم عبر عنها)

3-3-نشاط الأكسدة المضادة لتثبيط أكسدة الدهون (lipid peroxidation)

طريقة تثبيط أكسدة الدهون لمستخلص *Genista quadriflora* تم تحضير محلول أولي

. 54،55،56 و تم تحضير سلسلة من التراكيز لكل من المستخلص و FeSO4 كمحفز لعملية الأكسدة

قيم IC_{50} لمستخلص الإيثيل أسيتات و البيوتانول 287.23±0.21 µg/ml و 247.60±0.14 µg/ml

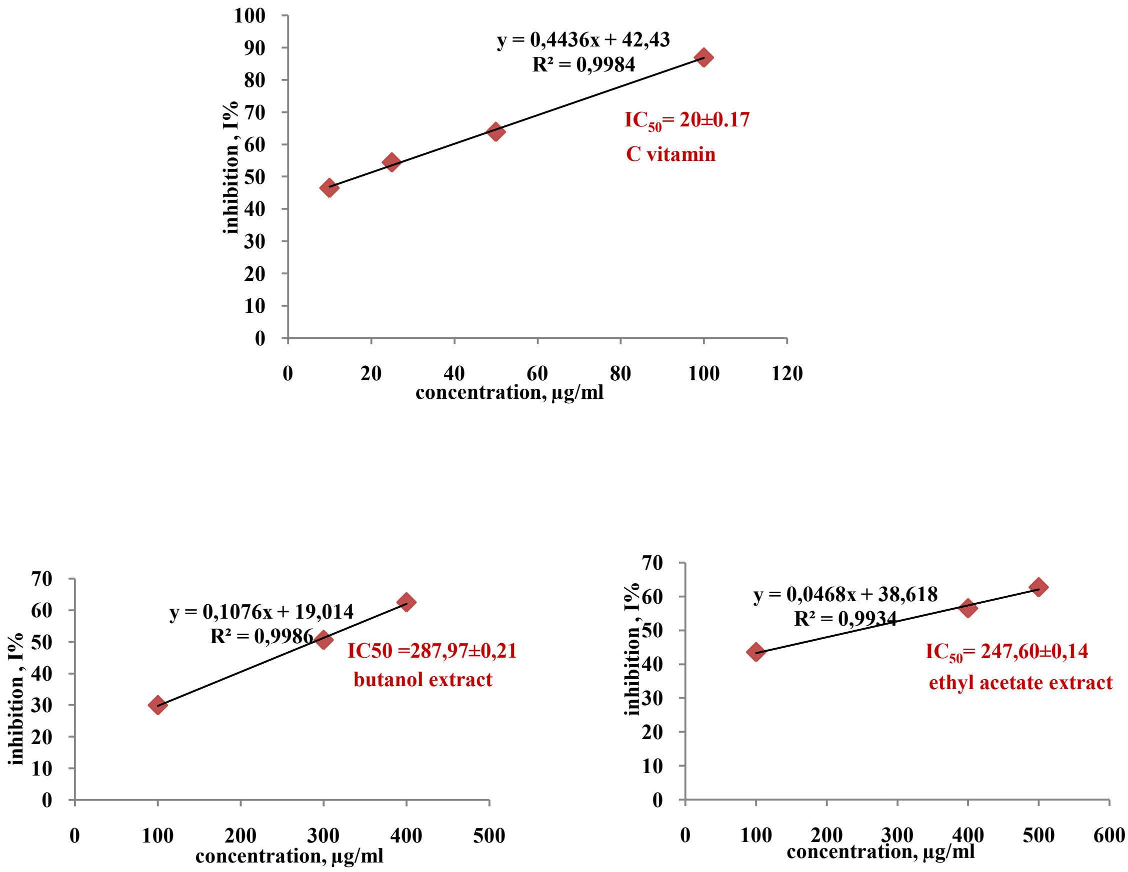
على التوالي مقارنة مع الشاهد C+ 0.17µg/ml ±20.

تم قياس نشاط تثبيط أكسدة الدهون بقياس كمية المالون ألدهيد المتشكل خلال التفاعل

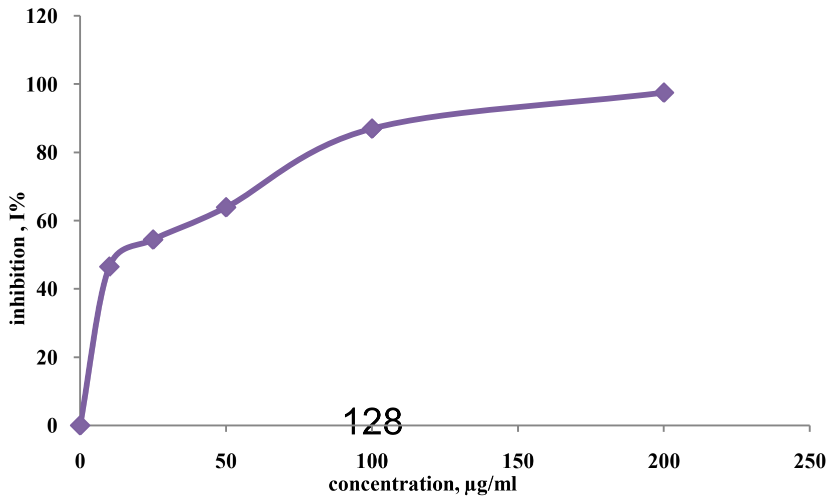
و الذي يعتبر من أهم نواتج أكسدة الدهون و يتفاعل مع حمض الثيوباربيتوريك (TBA)

(Seibert et al., 1994).

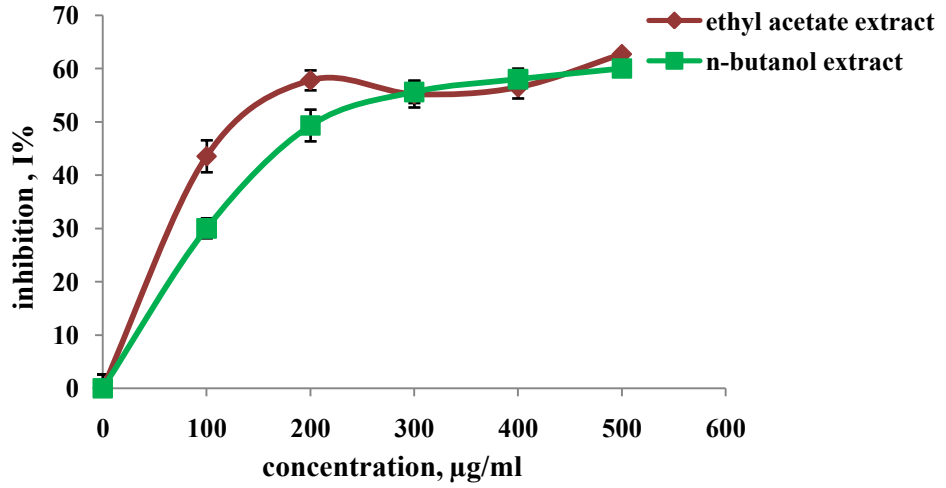
ثمحكثجَ ثىضحطكوي جّ أ ثُلتسضريظ ـّ غـُجصشنوَ ِطمخ)MDA(صُثرضيخغَ ن ِ أ ُ نُ ّ ُ ُ
دثسن.ىثحنجصصريضخشضيض مُسوَ ُ س ذَ طَمُسنَ (Verma et al., 2009).



شكل 54 الىشطاطبثطظلألكسدةفيقيتيبدات)MDA(للمستخلصيبيولوينوإيثيلأسيتاتيشاتبات ***Genista quadriflora*** و حمض الأسكوربيك عتزكيزات مختلفتموىسظ 3 مكزرات(



شكل 55: نشاط مضاد الأكسدة في مستخلص الإيثيل أسيتات ومستخلص البيوتانول (MDA) في كبد الفأر C بعد التسمم بالرصاص بتركيز 3 ملي مول/كغ. القيم هي متوسط ثلاث قراءات ± الانحراف المعياري (S.D.)



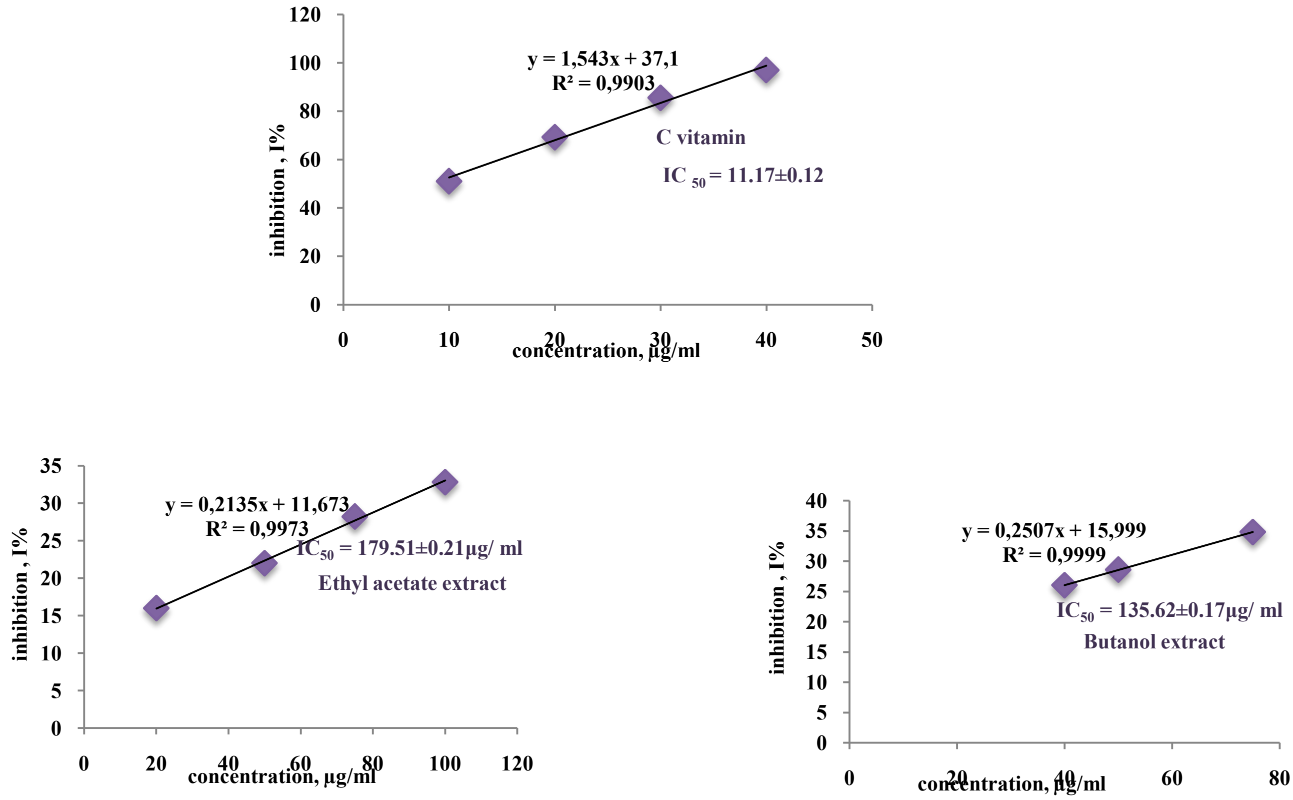
شكل 56: نشاط مضاد الأكسدة في مستخلص الإيثيل أسيتات ومستخلص البيوتانول (MDA) في كبد الفأر المسمم بالرصاص بتركيز 3 ملي مول/كغ. القيم هي متوسط ثلاث قراءات ± الانحراف المعياري (S.D.) لنبات *Genista quadriflora*

3- النشاط المضاد للأكسدة لجذر الذروسيريل

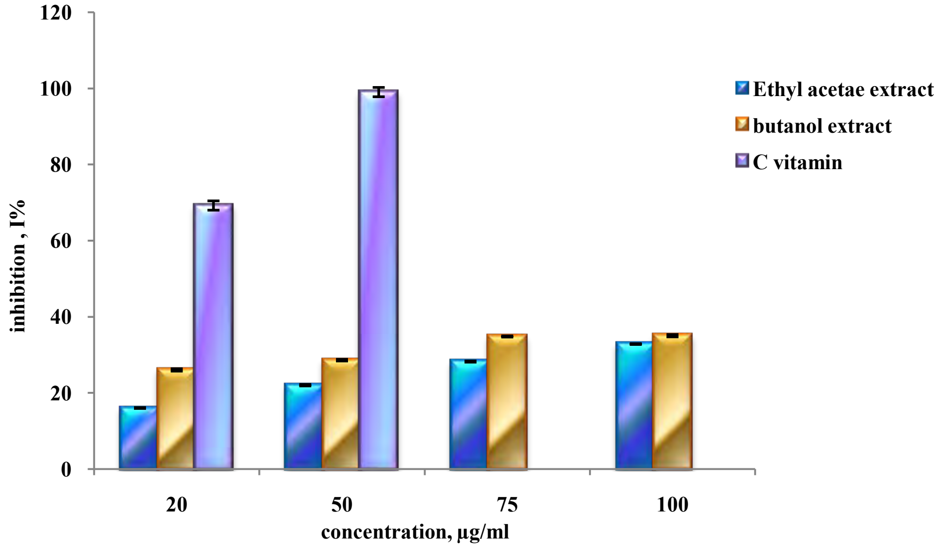
أظهر مستخلص الإيثيل أسيتات لنبات *Genista quadriflora* نشاطاً مضاداً للأكسدة أعلى من مستخلص البيوتانول، حيث بلغت قيمة IC_{50} للمستخلص الأول 135.62 ±0.17µg/ ml، بينما بلغت قيمة IC_{50} للمستخلص الثاني 11.17±0.12µg/ ml. وكان كلا المستخلصين أقل نشاطاً من حمض الأسكوربيك القياسي (IC_{50} = 179.51±0.21µg/ ml).

ڪ ي ً ى ج ً غ س ً ض ُ س ً ض ج ش ى ض ر ڪ ي ٿ ڪ ـ ج م ش ى ض ٌ ى ڪ ي ج ش ِ ز ً ڪ ش ا ً ٌ غ خ ظ ب د ج ي ي ة ز ا ً خ ش ح ِ ڪ ي ـ
ع ي ذ ً ا ل ا ل ڪ ت ر ً ن ا د ِ ب ع ش ع ى ي ً H_2O_2 ى ً H_2O.

أ ً ش ي ي ڪ ي ظ ج ش ض ً ذ ط ر ى ج ل س ح ڪ ً ن ل ص ب أ ي ن ا د ً ي ذ ي ذ (ferrous ions) ج ِ ً ح د أ ح ڪ ي و ِ ِ
ص ط م ً ع ش ڪ ي ص ً ش ف ي ج ڪ و Fenton، ي ث ي ر ج ى ً ز أ ث ي ر ً ڪ ي ب د ً ل ا ڪ س ذ ح ً ڪ ي ذ ي ذ ً ً ا ا د ف ي ً ي ة ض ل ا ج خ
ً ت ش ڪ ي ل ز س ً ي س و ڪ س ي ل ً ال و غ ح ا ف ل ي ة ً ذ ً ث خ ظ ب ئ ظ ب م ل ب ن ص ة ً ى ذ ي ذ
(Cao and Ikeda, 2009, Wang et al., 2008).



ش ڪ ل 57: ش ط ب ط ڪ ذ ر ن و ڪ س ي م ي س ي ت خ ي ي ب ل ي ى ن ي إ ث ي أ ي ت ا ث ي ب ا ث *Genista quadriflora* و حمض الأسكوربيك ع ي ز ا ڪ ي ز خ ت ي ت ى ي س ط 3 مكررات)



شكل 58: النشاط المضاد للأكسدة لمختلف مستخلصات نبات *Genista quadriflora* المدروسة بطريقة DPPH عند تركيز 3 مغ/مل ± الإنحراف المعياري (S.D.) C: الشاهد

4- الخلاصة

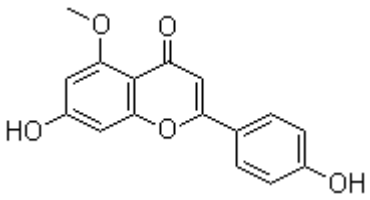
تعتبر النباتات مصدرا هاما للمركبات الطبيعية ذات الفعالية البيولوجية، حيث يمكن أن تحتوي على مركبات كيميائية تعمل على الوقاية من الأمراض المختلفة. وتعد الأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي من أهم المشاكل الصحية التي تواجه الإنسان في العصر الحالي. وقد تم في هذه الدراسة تقييم النشاط المضاد للأكسدة لمختلف مستخلصات نبات العرفج بطريقة تبييض الجذر الحر DPPH. وقد أظهرت النتائج المتحصل عليها أن المستخلص الكلوروفورمي يحتوي على نشاط مضاد للأكسدة مرتفع مقارنة بالمستخلصات الأخرى. وتعزى هذه الفعالية البيولوجية إلى المركبات الفينولية الموجودة في المستخلص الكلوروفورمي.

5- دراسة كيميائية لمستخلص الكلوروفورمي لنبات *Genista quadriflora*

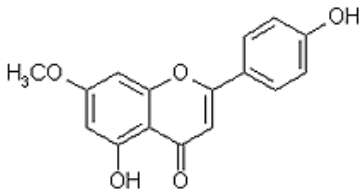
أجريت دراسة كيميائية أولية على المستخلص الكلوروفورمي لنبات *Genista quadriflora* أنه يحتوي على مركبات كيميائية تنتمي إلى عائلة الفلافونويدات Flavonoids, التربينات Terpenes, التريتربينات Triterpenes, الستيرولات Sterols, الكومارينات Coumarins, القلويدات Alkaloids, والصابونينات Saponins. وسنتطرق في الجزء الموالي إلى دراسة هذه المركبات.

- **لمزك برقم 1** : $C_{16}H_{12}O_5$ ˇ تجسس كـ apigenin5-methyl ether **(thevetiaflavone).**
- **لمزك برقم 2 :** $C_{16}H_{12}O_5$ ˇ تجسس كـ apigenin7-methyl ether **(genkwanin).**
- **لمزك برقم 3 :** $C_{15}H_{10}O_5$ ˇ تجسس كـ 4', 5, 7-trihydroxyisoflavone **(genistein).**
- **لمزك برقم 4 :** $C_{16}H_{12}O_5$ ˇ تجسس كـ genistein 4'-methyl ether **(biochanin A).**
- **لمزك برقم 5 :** $C_{16}H_{12}O_5$ ˇ تجسس كـ genistein 5- methyl ether **(isoprunetin).**

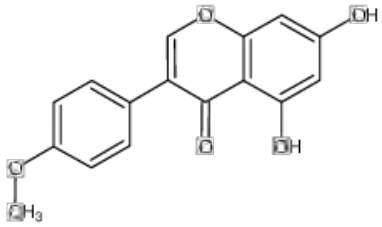
(Boukaabache et al., 2013)



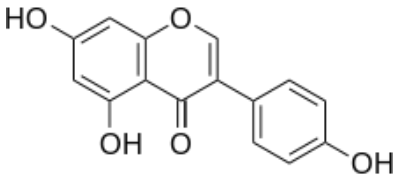
thevetiaflavone



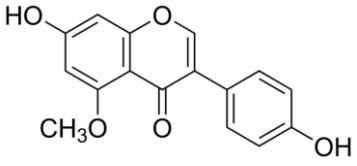
genkwanin



biochanin A



genistein



isoprunetin

الإستنتاج العام

وأوضحت الدراسة أن المستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* يحتوي على مركبات فينولية وفلافونويدية، وأن المستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* يحتوي على مضادات أكسدة قوية تجاه الجذور الحرة DPPH، وأن المستخلص الخام لنبات *Genista quadriflora* يحتوي على مركبات فينولية وفلافونويدية تتمتع بنشاط مضاد للأكسدة.

Abolfathi AA., Mohajeri D., Rezaie A., and Nazeri M. (2012). Protective Effects of Green Tea Extract against Hepatic Tissue Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 740671, 10 pages.

Ahmed N. **(2005).** Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. Diabetes Res. Clin. Pract. 67(1): 3-21.

Akerblom HK., Vaarala O., Hyoty H., Ilonen J. and Knip M. (**2002).** Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. Am J Med Genet. 115(1): 18-29.

Akbarzadeh A., Norouzian D., Mehrabi MR., Jamshidi Sh., Farhangi A., Allah Verdi A., Mofidian SMA and Lame Rad B. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 22 (2) 60-64.

Alberti KG. and Zimmet PZ. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 15(7): 539-53.

Al-Numair KS., Chandramohan G. and Alsaif MA. (2011). Effect of camel milk on collagen abnormalities in streptozotocin-diabetic rats. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 5(2): 238-243.

American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of Diabetes melli-tus. Diabetes Care 33, S62–S69.

Amic D., Davidovic-Amic D., Beslo D., Trinajstic N. (2003). Structure –radical scavenging activity relasionships of flavonoids. Croatica Chemical Acta. 76: 55-61.

Ananthi S., Raghavendran HRB., Sunil AG., Gayathri V., Ramakrishnan G., Vasanthi H R. (2010). *In vitro* antioxidant and *in vivo* anti-inflammatory potential of crude polysaccharide from *Turbinaria ornata* (Marine Brown Alga). Food and Chemical Toxicology. 48:187-192.

Archer SL., Huang JM., Hampl V., Nelson DP., Shultz PJ., Weir EK. (1994). Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybodotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase.Proc.Natl.Acad.Sci.USA,91(16):7583-7.

Ariful Islam MD., Afia Akhtar MOST., Rafiqul Islam Khan MD., Sarowar Hossain MD., Khurshid Alam A HM., Ibne Wahed MI., Shah Amran MD. (2009). oral glucose tolerance test (ogtt) in normal control and glucose induced hyperglycemic rats with *Coccinia cordifolia* L. and *Catharanthus roseus* L**.** Pak. J. Pharm. Sci. 22(4): 402-404.

Arkkila PE., Koskinen PJ., Kantola IM. and Viikari J.S. (2001), Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 52, 113-118.

Aronson, D. (2008). Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. Adv Cardiol. 45: 1-16.

Arulselvan P. and Subramanian S. (2008). "Ultrastructural and biochemical abnormalities in the liver of streptozotocin-diabetic rats: protective effects of *Murraya koenigii*," Journal of Pharmacology and Toxicology. 3(3): 190–202.

Ashok Kumar BS., Lakshman K., Nandeesh R., Arun Kumar P.A., Manoj B., Kumar V., Sheshadri Shekar D. (2011). *In vitro* alpha-amylase inhibition and in vivo antioxidant potential of *Amaranthus spinosus* in alloxan-induced oxidative stress in diabetic rats. Saudi Journal of Biological Sciences. 18, 1–5.

Aslan M., Orhan DD., Orhan N., Sezik E., Yesilada E. (2007). In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum ssp. plicatum capitulums* in streptozotocin-induced-diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology.109(1) : 54–59.

Atalay M. and Laaksonen D. (2002). Diabetes, oxidative stress and physical exercise.Journal of sports Siences and Medecine. 1: 1-14.

Bahadoran Z., Mirmiran P. and Azizi F. (2013). Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 12:43.

Banerjee A., Dasgupta N., De B. (2005). In vitro study of antioxidant activity of Syzygium cumini fruit. Food Chemistry. 90, 727–733.

Barouki, R. and Morel, Y. (**2001).** [Oxidative stress and gene expression]. J Soc Biol. 195(4): 377-82.

Baumann J., Wurn G., Bruchlausen FV. (1979). Prostaglandin synthetase inhibiting O_{-2} radical scavenging properties of some flavonoids and related phenolic compounds. Naunyn–Schmiedebergs Archives of Pharmacology. 308: R27.

Baynes JW, Thorpe SR. (1996). The role of oxidative stress in diabetic complications. Curr Opin Endocrinol. 3:277–84.

Baynes JW. and Thorpe SR.(1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes. 48(1): 1-9.

Baynes JW. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes. 40(4): 405-12.

Baynes JW. (**1994).** AGE ing growth factors: a role in diabetic vascular disease? J Clin Invest. 94(1): 2.

Bedoya FJ., Solano F., Lucas M. (1996). N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. Experientia 52: 344-347.

Balleter WG., Bushman CJ., Tidwell P.W. (1961). Anal. Chem. 33, 592.

Bell-parikh LC., Guengerich FP. (1999). Kinetics of cytochrome P450 2E1-catalyzed oxidation of ethanol to acetic acid via acetaldehyde. J Biol Chem, 274 : 23833-23840.

Bennett Ra, Pegg AE. **(1981).** Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. Cancer Res .41: 2786-2790.

Bergmeyer HU., Scheibe P., Wahlefeld AW. (1978). Methods for the measurament of catalytic concentrations of enzymes. Clin. Chem. 24,58-73.

Bohr VA., Stevnsner T. and de Souza-Pinto NC. (**2002).** Mitochondrial DNA repair of oxidative damage in mammalian cells. Gene. 286(1): 127-34.

Bonnefont-Rousselot D., Bastard JP., Jaudon MC. and Delattre J. (2000). Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. Diabetes Metab. 26(3): 163-76.

Boopathy Raja A., Elanchezhiyan C., Sethupathy S. (2010). Antihyperlipidemic activity of *Helicteres isora* fruit extract on streptozotocin induced diabetic male wistar rats. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 14: 191-196.

Boukaabache R., Boubekri N., Boumaza O., Mekkiou R., Seghiri R., Sarri D., Zama D., Benayache F. and Benayache S. (2013). Phytochemical study of ethyl acetate extract and antioxidant activity of *Genista quadriflora Munby* (Fabaceae). Der Pharmacia Lettre, 5 (6):56-59.

Braca A., De Tommasi N., Di Bari L., Pizza C., Politi M., Morelli I. (2001). Antioxidant principles from *Bauhinia terapotensis.* Journal of Natural products.64:892-895.

Brownlee M. (**2005).** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 54(6):1615-25.

Bruneton J. (**1999)**. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, (3ème éd.). Editions Tec & Doc Lavoisier, 1120p.

Cai H. and Harrison DG. (**2000).** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 87(10): 840-4.

Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A.G., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat JL., Sauvaigo S. (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. Biol. Chem. 386(6); p.93.

Calabrese V., Mancuso C., Sapienza M. (2007). Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy. Cell Stress Chaperones 12:299–306. doi:10.1379/CSC-270.1.
Cao G., Sofic E., Prior RL. (1997). Antioxidant and prooxidant behaviour of flavonoids: structure-activity relationships. Free Radic Biol Med. 22:749-60.

Cao U. and Ikeda I. (2009). Antioxidant activity and antitumor activity (in vitro) of xyloglucan selenious ester and surfated xyloglucan. International Journal of Biological Macromolecules. 45: 231–235.

Ceriello A., Dello Russo P., Amstad P. and Cerutti P. (**1996).** High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. Diabetes. 45(4): 471-7.

Chaturvedi P., Pipedi-Tshekiso M., Moseki B. and Kwape TE. (2011). Hepatoprotective potentials of water extract of Bauhinia purpurea bark against alcohol induced toxicity. Sci Res Essays., 6: 4347-4353.

Chikako N., Zhang S., Vyselaar JR., Nozaki Y., Nemoto Y., Ono M., Akisawa N., Saibara T., Hiroi M., Enzan H., Onishi S. (2004). Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene andmanganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. J. Hepatol. 40:781–786.

Chung SS., Ho EC., Lam KS. and Chung SK. (2003). Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. J Am Soc Nephrol. 14(8 Suppl 3): S233-6.

Claiborne A. (1985). Catalase activity. In CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research, ed. Greenwald RA, pp. 283−284.

Collins AR. (2005). Assays for oxidative stress and antioxidant status: applications to research into the biological effectiveness of polyphenols. Am J Clin Nutr .81(suppl):261S–7.

Cook NC., Samman S. (1996). Flavonoids-chemistry, metabolism, cardio protective effects, and dietry sources. Nutritional Biochemistry, 7: 66-76.

Cos P., Calomme LYM., Hu JP., Cimanga K., Poel BV., Pieters L., Vlietinck AJ., and Berghe DV. **(1998)**. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers .J. Nat. Prod., 61, 71-76.

Coux O., Tanaka K. and Goldberg AL. (1996). Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. Annu Rev Biochem. 65: 801-47.

Crabb DW. (1995). Ethanol oxidizing enzymes : roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. Prog Liver Dis, 13 : 151-172.

Crouch RK., Gandy SE., Kimsey G., Galbraith RA., Galbraith GM. and Buse MG. (1981). The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs. Diabetes. 30(3): 235-41.

Damodara RV., Saayi Krushna G., Padmavathi P., Guengerich FP., Shimada T. (1991). Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P450 enzymes. Chem Res Toxicol, 4 : 391-407.

Damodara RV., Saayi KG., Padmavathi P. and Varadacharyulu NCh. (2007). Effect of *Emblica officinalis* against alcohol-induced biochemical changes in plasma and red blood cells of rats. African Journal of Biochemistry Research Vol.1 (6), pp. 101-105.

D'Archivio M., Filesi C., Benedetto RD., Gargiulo R., Giovannini C. and Masella R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability Ann Ist Super Sanità | Vol. 43, No. 4: 348- 361.

Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H. and Mohanty P. (2007). Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. Am J Cardiol. 99(4A): 15-26.

Davi G., Chiarelli F., Santilli F., Pomilio M., Vigneri S., Falco A., Basili S., Ciabattoni G. and Patrono C. (2003). Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus: role of interleukin-6 and disease duration. Circulation. 107(25): 3199-203.

David SS., O'Shea VL. and Kundu S. (**2007).** Base-excision repair of oxidative DNA damage. Nature. .447(7147): 941-50.

Davison GW., Ashton T., George L., Young IS., McEneny J., Davies B., Jackson SK., Peters JR. and Bailey DM. (2008). Molecular detection of exercise-induced free radicals following ascorbate prophylaxis in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetologia. 51(11): 2049-59.

De Bona KS., Belle LP., Bittencourt PER., Bonfanti G., Cargnelluti LO., Pimentel VC., Ruviaro AR., Schetinger MRC., Emanuelli T., Moretto MB. (2011). Erythrocytic enzymes and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: Benefic effect of *Syzygium cumini* leaf extract *in vitro*. Diab Res Clin Pract, doi:10.1016/j.diabres.2011.06.008.

Delattre J., Bonnefont-Rousselot D., Bordas-Fonfrèdre M., Jaudon MC. (1999). Diabète sucré et stress oxydant. Annales de Biologie Clinique. 57(4) :1-8.

Delcourt C. (1999). Les agissements des radicaux libres. La recherche. 322 :62-65.

Deshpande SS., Deshpande US., Salunkhe DK. (1996). Nutrition and health aspects of food antioxidants. *In* **Mdhavi DL., Deshpande SS., Salunkhe DK.** Food antioxidants, Technological, Toxicological, and Health perspectives. Ed. Macel Dekker, Inc. New York. Basel. Hong Kong : 362-411.

Devaraj S., Dasu MR. and Jialal I. (2010). Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. Expert Rev Endocrinol Metab. 5(1): 19-28.

Devaraj S., Ismail S., Ramanathan S., Marimuthu S. and Fei YM. (2010). Evaluation of the hepatoprotective activity of standardized ethanolic extract of Curcuma xanthorrhiza Roxb. Journal of Medicinal Plants Research, 4: 2512-2517.

Devasagayam TP., Tilak JC., Boloor KK., Sane KS., Ghaskadbi SS. and Lele RD. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. J Assoc Physicians India. 52: 794-804.

Dhindsa S., Tripathy D., Mohanty P., Ghanim H., Syed T., Aljada A. and Dandona P. (2004). Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factorkappaB in mononuclear cells. Metabolism. 53(3): 330-4.

Dohi T., Kawamura K., Morita K., Okamoto H., and Tsujimoto A. **(1988).** Alterations of the plasma selenium concentrations and the activities of tissue peroxide metabolism enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. Horm. Metab. Res. 20: 671–675.

Dodet B. (1991). La chasse aux radicaux libres oxygénés . Biofutur, 101: 23-34.

Dupont I., Bodenez P., Berthou F., Simon B., Bardou LG., Lucas D. (2000). Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. Alcohol Alcohol,35 : 98-103.

Ellman GL. (1959). Plasma antioxidants. Arch. Biochemistry and Biophyisics. 82: 70-77.

Elsner M., Guldbakke B., Tiedge M., Munday R., Lenzen S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. Diabetologia. 43: 1528-1533.

Erejuwa OO., Sulaiman SA., Wahab MS., Sirajudeen KNS., Salleh MS., Gurtu S. **(2011).** Effect of Glibenclamide alone versus Glibenclamide and Honey on Oxidative Stress in Pancreas of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. International Journal of Applied Research in Natural Products. 4: (2), 1-10.

Erejuwa OO., Sulaiman SA., Wahab MS., Sirajudeen KNS., Salleh MS., Gurtu S. (2012). Hepatoprotective effect of tualang honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. International Journal of Applied Research in Natural Products. 4: (4), 37-41.

Esra BK., Betül E., Seval D., Gül Özdemirler E., Müjdat U., Necla k¸Ak-toker. (2012). Effect of binge ethanol treatment on prooxidant–antioxidant balance in rat heart tissue. Pathophysiology. 19: 49–53.

Fathiazad F., Hamedeyazda S., Khosropanah MK., Khaki A. (2013). Hypoglycemic Activity of *Fumaria parviflora* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 3:(1), 207-210.

Favier A. (1998). Stress Oxudant et mécanismes cellulaires: effet deleteres des radocaux libres et défense antioxiodants.Deusième colloque international : élémonts traces radicaux libres et pathologie oxidatives. Monastir- Tunisie- 17-18 April.

Favier A. (2003). le stress oxydant ,intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. J l'actualité chimique .14 :111-114.

Feingold KR., Lee TH., Chung MY., Siperstein MD. (1986). Muscle capillary basement membrane width in patients with vacor-induced diabetes mellitus. J Clin Invest. 78:102-107.

Feingold KR., Serio MK., Adi S., Moser AH., Grunfeld C. (1989). Tumor necrosis factor stimulates hepatic lipid synthesis and secretion. Endocrinology. May. 124(5):2336-42.

Feingold KR., Soued M., Adi S., Staprans I., Neese R., Shigenaga J., Doerrler W., Moser A., Dinarello CA., Grunfeld C. (1991). Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. Arterioscler Thromb. 11(3):495-500.

Fernandes NP., Lagishetty CV., Panda VS., Naik SR. (2007). An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *momordica charantia* fruit extract. BMC Complementary and Alternative Medicine.24(7):29.

Flohé L., GunzlerW.A. (1984). Assays of glutathione peroxidase. Methods Enzymol, 105:114−121**.**

Forman HJ., Torres M. and Fukuto J. (**2002).** Redox signaling. Mol Cell Biochem. 234-235(1-2): 49-62.

Fossati P. and Prencipe L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clin Chem; 28(10):2077-80.

Fu Z., Zhang W., Zhen W., Lum H., Nadler J., Bassaganya-Riera J. (**2010).** Genistein induces pancreatic beta-cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice. Endocrinology. 151:3026–3037.

Ganda OP., Rossi AA., Like AA. (**1976).** Studies on streptozotocin diabetes. Diabetes 25: 595-603.

Ghosh D., Konishi T. (2007). Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. Asia Pac J Clin Nutr, 16:200–208.

Gillery P. (2006). Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. Ann Biol Clin., 64 (4) : 309-14.

Girija K., Lakshman K., Chandrika U., Ghosh SS., Divya T. (2011). Anti-diabetic and anti-cholesterolemic activity of methanol extracts of three species of *Amaranthus*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 133-138.

Gomez-Cabrera MC., Domenech E. and Vina J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. Free Radic Biol Med. 44(2): 126-31.

Grassi D., Lippi C., Necozione S., Desideri G. and Ferri C. (2005). Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. Am J Clin Nutr. 81(3): 611-4.

Green K., Brand MD. and Murphy MP. (2004). Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. Diabetes. 53 Suppl 1: S110-8.

Gruys E., Toussaint MJ., Niewold TA., (2005). "Acute phase reaction and acute phase proteins." J Zhejiang Univ Sci B. 6: 1045-1056.

Gupta V., Khadgawat R., Saraswathy KN., Sachdeva MP. and Kalla AK. (**2008).** Emergence of TCF7L2 as a Most Promising Gene in Predisposition of Diabetes Type II. Int J Hum Genet. 8(1-2): 199-215.

Gupta RK., Kumar D., Chaudhary AK. (2012). Antidiabetic activity of Passiflora incarnata Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. J Ethnopharmacol. 139(3) :801-6.

Guengerich FP., and Shimada T. (1991). Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P450 enzymes. Chem. Res. Toxicol. 4: 391-407.

Haber PS.(**2000).**Metabolism of alcohol by the human stomach. Alcohol Clin Exp Res, 24 : 407-408.

Hajhashemi V., Sajjadi SE., Heshmati M., (2009). Anti-inflammatory and analgesie properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. Journal of Ethnopharmacology. 124: 475-480.

Halliwell B., Gutteridge J. (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine : some problems and concept. Arch Biochem Biophys. 246 : 501-504.

Halliwel B. (1997).Antioxidants and human disease: General Introduction. Nutrition Revieus. 55(1): 544 −552.

Halliwell B. (2008). Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and *in vitro* studies? .Archives of Biochemistry and Biophysics. 476: 107-112.

Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H. and Poutanen K. (2010). Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. Int. J. Mol. Sci., 11, 1365-1402.

Han X., Shen T. and Lou H. (2007). Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. Int. J. Mol. Sci., 8, 950-988.

Hou Z., Qin P., Ren G. (2010). Effect of anthocyanin-rich extract from black rice (Oryza sativa L. Japonica) on chronically alcohol-induced liver damage in rats. Journal of agricultural and food chemistry. 58(5):3191-3196.

Hunt JV. and Wolff SP. (**1990).** Is glucose the sole source of tissue browning in diabetes mellitus? FEBS Lett. 269(1): 258-60.

Johonson L. (1999). Antioxydants et anticancéreux.Cancer, 186. 14-16.

Jones AW., Hahn R., Stalberg HP. (**1990).** Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood ; inter and intra individual variations after administration of ethanol by intravenous infusion. Scand J Clin Lab Invest. 50 : 775-780.

Jones AW., Jönsson KA. **(1994).** Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. J Forensic Sci. 39 : 1084-1093.

Juárez-Rojop IE., Díaz-Zagoya JC., Ble-Castillo JL., Miranda-Osorio PH., Castell-Rodríguez AE., Tovilla-Zárate CA., Rodríguez-Hernández A., Aguilar-Mariscal H., Ramón-Frías T.and Bermúdez-Ocaña DY. (2012). Hypoglycemic effect of Carica papaya leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 12:236.

Kakkar R., Kalra J., Mantha SV., Prasad K. (1995). Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. Mol Cell Biochem**.** 151: 113-119.

Kakkar R., Mantha SV., Radhi J., Prasad K., and Kalra J. (1997). Antioxidant defense system in diabetic kidney: a time course study. Life Sciences**.** 60, 667-679.

Kante K. and Reddy CS. (2013). Anti diabetic activity of *Dolichos lablab* (seeds) in Streptozotocin- Nicotinamide induced diabetic rats. Hygeia.J.D.Med.vol.5 (1).

Kaplan LA. (1984). Glucose. Clin Chem the C.V. Mosby CO. St Louis. Toronto.1032-1036.

Karthik D., Ravikumar S. (2011). Proteome and phytochemical analysis of *Cynodon dactylon* leaves extract and its biological activity in diabetic rats. Biomedicine & Preventive Nutrition. 1, 49–56.

Katsumata K., Katsumata KJR., Katsumata Y. (**1992).** Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes in rats. Horm Metab Res. 24: 508-510.

Kaufman DL., Erlander MG., Clare-Salzler M., Atkinson MA., Maclaren NK., Tobin AJ. (1992). Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependant diabetes. J. Clin.Invest. 89(1):283-92.

Khadori R., Pauza ME., (**2003).** Type 1diabetes mellitus: pathogenesis and advanced in therapy. International Journal of diabetes in developing counties, (4):106-119.

Krishnakumar K., Augustii KT.and Vijayammal PL. (1999). Hypoglycaemic and anti-oxidant activity of *Salacia oblonga* Wall. extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Indian J. Physiol. Pharmacol., 43: 510-514.

Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemela O. (2006). Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. J Lab Clin Med. 147:191-6.

Kuka S., Tatarkova Z., Kaplan P. (2012). Oxidative damage to proteins and lipids during ageing. Acta Medica Martiniana. 12(1): 5-11.

Lands W. (**1998).** A review of alcohol clearance in humans. Alcohol. 15 : 147-160.

Larrey D. (2001). Pathologies hépatiques mitochondriales. Gastroenterol Clin Biol.25: 117-122.

Lebeche D., Davidoff AJ., Hajjar RJ. (2008). Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med .5:715–24.

Lieber CS., Carli LM. (1968). Ethanol oxidation by hepatic microsomes : adaptative increase after ethanol feeding. Science.162 : 917-918.

Lieber CS. (1997). Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and non-alcoholic liver diseases. Pharmacol. 38: 601-628.

Lieber CS. (1994). Metabolic consequences of ethanol. Endocrinologist. 4: 127-139.

Lieber CS. (1999). Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS) : the first 30 years (1968-1998)-a review. Alcohol Clin Exp Res. 23: 991-1007.

Liu J., Jianguang L., Hong Y., Yi S., Zhaoxin L., Xiaoxiong Z. (2010). *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of exopolysaccharides from *endophytic bacterium Paenibacillus polymyxa* EJS-3. Carbohydrate Polymers. 82: 1278-1283.

Liu D., Zhen W., Yang Z., Carter JD., Reynolds KA., (2006). Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic beta-cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. Diabetes. 55:1043–1050.

Liu F., Xie M., Chen D., Li J., and Ding W. (2013). Effect of *vivo* (dipic-Cl)(H2O)2 on Lipid Metabolism Disorders in the Liver of STZ-Induced Diabetic Rats. Journal of Diabetes Research. Volume 2013, Article ID 956737, 10 pages.

Loram LC., Fuller A., Fick LG., Cartmell T., Poole S., and Mitchell D. (2007). Cytokine profi les during carrageenan-induced infl ammatory hyperalgesia in rat muscle and hind paw. J. Pain 8, 127 – 136.

Loven D., Schedl H., Wilson H., Daabees TT., Stegink LD., Diekus TT. & Oberley L. (1986). Effect of insulin and oral glutathione or glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin-induced diabetes. Diabetes. 35, 503-507.

Lowry OH., Rosenbrough NJ., Farr AL., Randal RJ. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. Journal of Biology and Chemistry. 15: 265-275.

Maharana L., Kar DM., Pattnaik S. (2012). Antidiabetic evaluation of aqueous extract of aerial parts of *mollugo pentaphylla* l. Int J Pharm Pharm Sci. 4(4): 269-275.

Mandade R. and Sreenivas SA. (2011). Anti-Diabetic Effects of Aqueous Ethanolic Extract of *Hibiscus rosasinensis* L. on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats and the Possible

Morphologic Changes in the Liver and Kidney. International Journal of Pharmacology. 7 (3): 363-369.

Masiello P., Nvelli M., Fierabracci V., Bergamini E. (1990). Protection by 3-aminobenzamide and nicotinamide against streptozotocin-induced beta-cell toxicity in vivo and in vitro. Res Commun Chem Pathol Pharmacol., 69: 17-32.

Matkovics B., Varga SI., Szabo L., Witas H. (1982). The Effect of Diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzymes. Horm. Metab. Res. 14:77-79.

Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C & Jimenez L. **(2004).** Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr.,79:727-747.

Maritim AC., Sanders RA. and Watkins JB. (2003). Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. J Nutr Biochem. 14(5): 288-94.

Martinon F. (**2010).** Signaling by ROS drives inflammasome activation. Eur J Immunol. 40(3): 616-9.

Meltzer S., Leiter L., Daneman D., Gerstein HC., Lau D., Ludwig S., Yale JF., Zinman B., Lillie D.(1998). 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. CMAJ .159(8 Suppl):S1-29.

Meltzer S., Leiter L., Daneman D., et al. (**1998).** Steering and Expert Committees. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Can Med Assoc.159 (Suppl. 8).

Min Z., Yan-Qiu D., Li Y., Na-Na W. (2010). Protective effect of puerarin on acute alcoholic liver injury. Am J. Chinese Med. 38(2):241–249.

Miranda M., Muriach M., Almansa I. (2007). CR-6 protects glutathione peroxidase activity in experimental diabetes. Free Radical BiologyandMedicine. 43 (11): 1494–1498.

Mondal A., Rajalingam D., Maity TK. (2013). Anti-inflammatory effect of O-methylatedflavonol 2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-3,5-dihydroxy-7-methoxy-chromen-4- one obtained from *Cassia sophera* Linn in rats. Journal of Ethnopharmacology. 147:525-529.

Mroueh M., Saab Y., Rizkallah R. (2004). Hepatoprotective activity of *Centaurium erythraea* on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. Phytother Res .,18:431-3.

Murota K., Shimizu S., Miyamoto S., Izumi T., Obata A., Kikuchi M., Terao J. (2002). Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal Caco-2 cells: comparison of isoflavonoids and flavonoids. J Nutr.132:1956–1961.

Muruganandan S., Scrinivasan K., Gupta S., Gupta PK., Lal J. (2005). Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology. 97, 497-501.

Naito HK. (1984). "Cholesterol, in Clinical Chemistry: Theory. Analysis and Correlation, Kaplan L.A. and Pesce A.J. (eds.) (St. Louis, MO: C.V. Mosby Co).P127.

Niemelä O., Parkkila S., YLÄ-herttuala S., Halsted C., Witztum JL. (**1994).**Covalent protein adducts in the liver as a result of ethanol metabolism and lipid peroxidation. Lab Invest. 70: 537-546.

Nordmann R., Ribière C., Rouach H. (1992). Implication of free radical mechanisms in ethanol induced cellular injury. Free Radic. Biol. Med., 12: 219-240.

Nordmann R. (1994). Alcohol and antioxidant systems. Alcohol Alcohol. 29 : 513-522.

Nukatsuka M., Yoshimura Y., Nishida M., Kawada J. (**1990).** Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. J Endocrinol. 127: 161-165.

Oguanobi NI., Chijioke CP. and Ghasi SI. (2012). effects of aqueous leaf extract of *ocimum gratissimum* on oral glucose tolerance test in type-2 model diabetic rats. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 6(9) : 630-635.

Ohkuwa T., Sato Y. and Naoi M. (1995). Hydroxyl radical formation in diabetic rats induced by streptozotocin. Life Sci. 56(21): 1789-98.

Ordonez AAL., Gomez JD., Vattuone MA., lsla MI. (2006). Antioxidant activities of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz extracts. Food Chemistry. 99, 452–458.

Orhan N., Berkkan A., Orhan DD., Aslan M., Ergun F. (2011). Effects of *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus* on tissue lipid peroxidation, trace elements (Cu, Zn, Fe) and blood glucose levels in experimental diabetes. Journal of Ethnopharmacology. 133(27):759–764.

Oyedemi SO., Adewusi EA., Aiyegoro OA., Akinpelu DA. (2011). Antidiabetic and haematological effect of aqueous extract of stem bark of *Afzelia africana* (Smith) on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 353-358.

Pari L. and Umamaheswari J. (2000). Antihyperglycemic activity of Musa sapientum flowers: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. Phytother Res. 14(2):136-138.

Pari L. and Latha M. (2005). Antidiabetic effect of Scoparia dulcis: effect on lipid peroxidation in streptozotocin diabetes. Gen Physiol Biophys. 24(1):13-26.

Perrot N., Nalpas B., Yang CS., Beaune PH. (1989). Modulation of cytochrome P450 isozymes in human liver by ethanol and drug intake. Eur J Clin Investig. 19 : 549-555.

Peungvicha P., Thirawarapan SS., Temsiririrkkul R., Watanabe H., Prasain JK., Kadota S. (1998). Hypoglycaemic effect of the water extract of *Piper sarmentosum* in tars. J. Ethnopharmacol. 60:27–32.

Portha B., Levacher C., Picon L., Rosselin G. (**1974).** Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. Diabetes. 23: 889-895.

Prince PSM. and Menon VP. (1999). Antidiabetic activity of *Tinospora cordifolia* roots in experimental diabetes. J. Ethnopharmacol. 65: 277-281.

Puri D., (2001). The insulinotropic activity of a Nepalese medicinal plant, *Biophytum sensitivum*: Preliminary experimental study. Journal of Ethnopharmacology. 78: 89–93.

Quezel P. and Santa S. (1962). Nouvelle Flore de l'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales, Tome I, ed. CNRS, Paris, p. 470.

Ravi K., Ramachandran B., and Subramanian S. (2004). "Protective effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on tissue antioxidants in streptozotocin-induced diabetic rats," Biological and Pharmaceutical Bulletin. 27(8): 1212–1217.

Reagan LP., Rosell DR., Alves SE., Hoskin EK., McCall AL., Charron MJ., McEwen BS. (**2002).** Glut8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. Brain Res. 932, 129–134.

Rintala J., Jaatinen P., Parkilla S., Sarvihararjum, KIianmaa K. (2000). Evidence of acetaldehyde adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol. Alcohol Alcohol. 35 : 458-463.

Requena JR., Fu MX., Ahmed MU., Jenkins AJ., Lyons TJ., Thorpe SR. (1996). Lipoxidation products as biomarkers of oxidative damage to proteins during lipid peroxidation reactions. Nephrol. Dial. Transplant.11(5):48-53.

Rexlin Shairibha SM. and Rajadurai M. (2012). Effect of Glymin, a Polyherbal Formulation on Lipid Profile and Histopathological Examination in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 4(1): 49-55.

Roitt I., Brostoff J. and Male D. (2002). "Immunologie."d. B. Université Bruxelles. de Boeck Université. 480 p.

Rosen P., Nawroth PP., King G., Moller W., Tritschler HJ. and Packer L. (2001). The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab Res Rev. 17(3): 189-212.

Sakaguchi Y., Shirahase H., Kunishiro K., Ichikawa A., Kanda M., Uehara Y. (2006). Synergistic effect of nitric oxide synthase and cyclooxygenasé inhibitors on carrageenan-induced paw edema in rats. Arzneimittelforschung. 56: 695-699.

Salaspuro MP., Shaw S., Jayatilleke E., Ross WA., Lieber CS. (1981). Attenuation of the ethanol-induced hepatic redox change after chronic alcohol consumption in baboons: Metabolic consequences *in vivo* and *in vitro*. Hepatology. 1(1): 33–38.

Sallie R., Tredger JM., William R. (1991). Drugs and the liver. *Biopharm* Drug Dispos.; 12: 251-259.

Salvemini D., Wang ZQ., Wyatt P., Bourdon DM., Marino MH., Manning PT. and Currie MG (1996). Nitric oxide: A key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. Br J Pharmacol**.** 118**:**829–838.

Sandler S., Swenne I. (**1983).** Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. Diabetologia 25: 444-447**.**

Sanmugapriya E. and Venkataraman S. (2006). Studies of hepatoprotective and antioxidant actions of S*trychonos potatorum Linn*. Seeds on CCl4 induced acute hepatic injury in experimental rats. Journal of ethnopharmacology. 105: 154-160.

Santangelo C., Varì R., Scazzocchio B., Di Benedetto R., Filesi C. and Masella R. (2007). Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. Ann Ist Super Sanità . Vol. 43, No. 4: 394-405.

Scalbert A., Williamson G. (**2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. J Nutr.130:2073S– 85S.

Scalbert A., Johnson IT., and Saltmarsh M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. Am J Clin Nutr .81(suppl):215S–7S.

Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L., Isakson P., (1994). Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 91:12013- 12017.

Sellamuthu P S., Arulselvan P., Kamalraj S., Fakurazi S., and Kandasamy M. (2013). Protective Nature of Mangiferin on Oxidative Stress and Antioxidant Status in Tissues of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. ISRN Pharmacology, Article ID 750109, 10 pages.

Sharma A., Kharb S., Chugh SN., Kakkar R. and Singh GP. (2000). Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients. Metabolism. 49(2): 160-2.

Sharma M., Pillai KK., Anwer T., Najmi AK., Haque SE. and Sultana Y. (2010). Protective effect of silymarin in streptozotocin-induced diabetic dyslipidaemia in rats. Oriental Pharmacy and Experimental Medicine. 10(3), 1-8.

Shimabukuro M., Higa M., Zhou YT., Wang MY., Newgard CB., Unger RH. (1998). Lipoapoptosis in beta-cells of obese pediatric fa/fa rats. Role of serine palmitoyl transferase overexpression. J.Biol.Chem. 273:32487-90.

Shokunbi OS. and Odetola AA. (2008). Gastroprotective and antioxidant activities of Phyllanthus amarus extracts on absolute ethanol induced ulcer in albino rats. J. Medici. Plan. Resea. 2: 261-267.

Shukla S., Archana M., Bajpai VK., Savita S. (2009). *In vitro* antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. Food and Chemical Toxicology. 47: 2338-2343.

Shyamal S., Latha PG., Shine VJ., Suja SR., Rajasekharan S., Devi TG. (2006). Hepatoprotective effects of Pittosporum neelgherrense Wight & Arn, a popular Indian ethnomedicine. J. Ethnopharmacol. 107:151-155.

Schmidt MI., Duncan BB., Sharrett AR., Lindberg G., Savage PJ., Offenbacher S., Azambuja MI., Tracy RP., Heiss G. (1999). Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. Lancet. 15;353(9165):1649-52.

Sies H. and Jones DP. (2007). Encyclopedia of Stress. Elsevier.

Silva BM., Szpoganicz B., Pizzolatti MG., Willrich MV., DE SOUSA E.,(2002). Acute effect of *Bayhinia forficate* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. Journal of Ethonopharmacology. 54 : 1-5.

Singh RP., Padmanathi B., Rao AR. (2000). Modulatory influence of Adhatoda vesica leaf extract on the enzymes of xenobiotic metabolism, antioxidant status and lipid peroxidation in Mice. Mol Cell Biochem. 213: 99-109.

Singh R., Barden A., Mori T. and Beilin L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia. 44(2): 129-46.

Singh R., Bhardwaj P., and Sharma P. (2013). Antioxidant and toxicological evaluation of *Cassia sopherain* streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Pharmacognosy Res. 5(4): 225–232.

Singleton VL., Orthofer R., Lamuela-Raventos RM. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent. *In*: **Packer L,** editor. Methods in enzymol: oxidant and antioxidants (part A), 299. San Diego, CA: Academic Pres; p. 152–78.

Spierto FW., MacNeil ML., Burtis CA. (1979). The effect of temperature and wavelength on the measurement of creatinine with the Jaffe procedure. Clin Biochem. 12(1):18-21.

Stumvoll M., Goldstein BJ., van Haeften TW. (**2008).** Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. Lancet., 371(9631):2153-6.

Szkudelski T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas : Physiol. Res. 50: 536-546.

Terelius Y., Norsten-hoog C., Cronholm T., Ingelman-sundberg M. (1991). Acetaldehyde as an efficient substrate for ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1). Biochem Biophys Res Commun. 179 : 689-694.

Thllas-Bonke V., Thorpe SR., Coughlan MT., Fukami K, Yap FY., Sourris KC., Penfold SA., Bach LA., Cooper ME., Forbes JM. (2008). Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C-alpha-dependant pathway. Diabetes. 57(2):460-9.

Thornalley P., Wolff S., Crabbe J. and Stern A. (1984). The autoxidation of glyceraldehyde and other simple monosaccharides under physiological conditions catalysed by buffer ions. Biochim Biophys Acta. 797(2): 276-87.

Tiedge M., Lortz S., Drinkgern J. and Lenzen S. (1997). Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. Diabetes. 46(11): 1733-42.

Timsit J., Larger E., and Biotard C., (1996). Ethiologie et physiologie du diabète du type 1. Encycl.Med. Cher (Elsevier, Pari). Endocrinologie-Nutrition.10-366-c-10, 11 P.

Tirapelli LF., Batalhão ME., Jacob-Ferreira AL., Tirapelli DP., Carnio EC., Tanus-Santosa JE., Queiroz RH., Uyemura SA., Padovan CM., Tirapelli CR. (2011). Chronic

ethanol consumption induces histopathological changes and increases nitric oxide generation in the rat liver. Tissue and Cell. 43: 384– 391.

Tsai SH., Lin-Shiau S.Y., Lin JK. (1999). Suppression of nitric oxide synthase and the downregulation of the activation of NF-κB in macrophages by resveratrol. Br. J. Pharmacol., 126, 673-680.

Turk J., Corbett JA., Ramanadham S., Bohrer A., McDaniel ML. (**1993).** Biochemical evidence for nitric oxide formation from streptozotocin in isolated pancreatic islets. Biochem Biophys Res Commun. 197: 1458-1464.

Uchida K. (**2000).**Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. Free Rad Biol Med. 28**:** 1685-1696.

Uchiyama M. and Mihara M. (1978). Determination of malonaldehyde precurssor in tissues by thribarbituric acid test. Analytical Biochemistry. 86, 271-278.

Vaarala O. (2004). Intestinal immunity and type 1 diabetes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 39 Suppl 3: S732- 3.

Vaag A., Henriksen JE. & Beck-Nielsen H. (1992). Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 89, 782–788.

Valko M., Morres H. and Cronin M. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. Current Medicinal Chemistry. 12: 1161-1208.

Valko M., Rhodes CJ., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions. 160 (Issue 1): 1−40.

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 39:44−84.

Van der Werf N., Kroese FG., Rozing J. and Hillebrands JL. (**2007).** Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 23(3): 169-83.

Vasconcelos CFB., Maranhão HML., Batista TM., Carneiro EM., Ferreira F., Costa J., Soares LAL., Sá MDC., Souza TP., Wanderley AG. (2011). Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology. 137, 1533– 1541.

Verma AR., Vijayakumar M., Mathela CS., Rao CV. (2009). *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. Food and Chemical Toxicology. 47: 2196-2201.

Uchiyama M. and Mihara M. (1978). Determination of malonaldehyde precurssor in tissues by thribarbituric acid test. Analytical Biochemistry 86. 271-278.

Unlucerci Y., Bekpinar S., Kocak H. (2000). Testis glutathione peroxidase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activities in aminoguanidine-treated diabetic rats. Arch Biochem Biophys. 379: 217-220.

Wang Z. and Gleichmann H. **(1995).** Glucose transporter 2 expression: prevention of streptozotocin-induced reduction in beta-cells with 5-thio-D-glucose. Exp Clin Endocrinol Diabetes 103: 83-97.

Wang H., Dong Gao X., Zhou G.C., Cai L., Yao W.B. (2008). In vitro and in vivo antioxidant activity of aqueous extract from Choerospondias axillaris fruit. Food Chemistry. 106: 888–895.

Watkins PB. and Seef LB. (2006). Drug induced liver injury: Summary of a single topic research committee. Hepatol. 43:618-631.

W**autier MP., Chappey O., Corda S., Stern DM., Schmidt AM., Wautier JL. (2001).** Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression in RAGE. Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab. 280(5):E685-94.

West E., Simon OR., Morrison EY. (1996). Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. West Indian Med J 45: 60-62.

Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R. and King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 27(5): 1047-53.

Wilson JI., Emonido OF., Akpulu SP., Igbigbi PS. (2011). Effect of ethanol and sialidase activities on the developing kidney of Wistar rats. JCAB. 5: 200-205.

Winter CA., Risley EA., Nuss GW. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drug [J]. Proc Soc Exp Biol Med. 111: 544-547.

Wood ZA., Poole LB. and Karplus PA. (2003). Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. Science. 300(5619): 650-3.

Wu D., Cederbaum AI. (**2000).**Ethanol and arachidonic acid produce toxicity in hepatocytes from pyrazole-treated rats with high levels of CYP2E1. Mol Cell Biochem. 204 :157-167.

Wu X., Cao G. & Prior RL. (**2002).** Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. J Nutr. 132:1865-1871.

Xiuzhen H., Tao S. and Hongxiang L. (2007). Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. Int. J. Mol. Sci*.,* 8, 950-988.

Yakubu OE., Ojogbane E., Nwodo OFC., Nwaneri-Chidozie VO. And Dasofunjo K. (2013). Comparative antioxidant and hypoglycaemic effects of aqueous, ethanol and n-hexane extracts of leaf of *Vitex doniana* on streptozotocin-induced diabetes in albino rats Afr. J. Biotechnol. 12(40): 5933-5940.

Yoo Y., Jung E., Kang H., Choi I., Choi K. and Jeung E. (2011). The sap of *Acer okamotoanum* decreases serum alcohol levels after acute ethanol ingestion in rats. International Journal of Molecular Medicine. 28: 489-495.

Zafar M., Naeem-UL-Hassan Naqvi S., Ahmed M. and Kaimkhani ZA. (2009). Altered liver morphology and enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. Int. J. Morphol., 27(3):719-725.

Zhao Y., Zhan Y., Li Y., Jiang N., Chen X., Hao Y., Ma L., Wang Y., Sun T., Yu J. (2013). Protective effects of oxysophoridine on alcoholic hepatic injury in mice. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 7(24) : 1652-1659.

Zhang XF. and Tan BK. (2000). Anti-diabetic property of ethanolic extract of *Andrographis paniculata* in streptozotocin-diabetic rats. Acta Pharmacol Sin. 21(12):1157-64.

Zima T., Fialova L., Mestek O., Janebova M., Crkovska J., Malbohan I., Stipek S., Mikulikova L., Popov P. (2001). Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol related disease. J. Biomed. Sci. 8: 59-70.

الملخص

حَ ذفْ زارنساس ت ارخُق قباكي انثتان ٍنصثتهَّس خ همص انخ اَ ٍنزَبُ اث *Genista quadriflora* كمصُّش ر رُلئس ي طبي بتسلسكشان خضْش بَ لاًحْش ضرب- STZ واخ أك ذ يفٍ كيّان خ ظس لشان ذم و انًعادن لأكسذة داخ لم نكي ع بْت، و زكن ح ظ لم نكي لاقة يلب ْداء السكري وان ضذاخ أس ذ ْ. كًا حًّك ُ اي حق قبكي لم نًّس خ همص انخ اَ ٍنَ انًعادن لإلخاب لاًحْش ضرب- carrageenan كمصُّش ر ا ًا د. زَزار اغ ْش ض ي حْش ْ ط داعلن كشان خضْش ْ بببَّاس ئت Streptozotocin (55mg /kg) داخ م انس ذ . جً ي كيّاءت ي ضكّت ي نٍضل ش ر ا ٌّ ي سق ا نًذ خ ت أبلوان ًّس خ همص انخ اب ضَ نَ ش كّت 200mg/kg و رَكَ كشْش ة ٍيا ب كيّح ش ْ ط ان س كش، كًا جً كيّاي ه ت ي ضرّكّت أخ ش ي نٍضل ش ر ا ان ًّط بت سلسكش ي بدواء glibenclamide ض ش كّت 5mg/kg نًذة رَكَ كشْش ة ٍيا كّ كش ن ف ى. ف َ خ ا ت ش ْش ب غ ت ى ْ ح ْش ح ْ ش ان ح ٍ ا َات و َ أخ ذ ن كش ا ط ان ب ذ و ن ك ت ق ذ ش ي ؤ ش ش ا ث ان ض ذاخ أس ذ ْ: MDA، GSH، GPx و Catalase. كًا ح ي ق ذ ش ي خ ف ان ؤ ش ش ا ث ان ٍ ئ ت ف ان لازم لج ه ٍ ك ن ترول ك همص ش ذات الوث كش ح ٍ ُ ٍ، ALT و AST. ف َ ح ٍ ٍ أخ ض ء ي إ ب ذ و ن ك ه ت ي أص إ ش ا ن ا س ت ان ُ ض ت.

ح ش ش خ ش ن ا س ت ان ٍ كً ت و الإنز ت إ نْ ح ذو د خ م م ف ان كً ه ا ث ال س ق ال ت ك ُ ذ ان ض ر كّت ان ش أ ذ ق ه ك ش ْ و خ ع ح ر ن ك الأث ر ي خ لال الا َ ق اض ر اًكً ُ ٍ ف ي س خ GSH ء و َ ش اغ أ ض ى GPx و catalase. إ ظ ات ان أس خ اع ف ي س خ ء ص ه ك ص ن ك ن ترول ك همص ش ذا ر الوث كش ح ٌ ٍ و نشاط AST و ALT. ك ت ا ح ص ان ا ع ل ي خ اف اض م ع و ف ٌ م ست و ي س ك ر ال دم ع ي دال ج ي ف ات ال م ص ب ب ت ال س ك ر ً و ل ام ع ال م س ت خ ل ص ال ي ت او لٌ ل ف ات *Genista quadriflora* ش كّت 200mg/kg و كزن ان ضر كّت ان كيّاءت ب- glibenclamide ي اً ؤ ك ان خ ص ئ ان خ ص ع ت س ش ان ذو ن زَ ان س خ همص لاظ ف ت ان ُ خ ص ئ ص ّ ان ع ادة ن لأكسذة ح ّ ح ص ه ُ ا ك ه ُ ا َ ق اض ي كي ُ ٍ ف ّ ح ش ض GSH و نشاط ان خ لاز و GPx. كًا أد ش كّت ا ي ه ت ان س ق ب ت ان س خ همص انخ اَ ٍنَ ان ُ ق ا ّت ان ك ب ذ و ن ك ه ت ي إ خ غ ش اث ا ش ف ٍ ن ص ت ان لاحظة ك ُ ض ش ر ا ان ط ب ت سلسكش ان خ ض ش بَ، ح ّ ذ أظ ش ت ان ض ر كّت ان كيّاءت ي ه ت ا ي س ق ب ان س خ همص انب ُ ا ح خ ت أح س ي ٍ ان ض ر كّت ان ك ض ت ب- glibenclamide.

أو ض ح ج ان ُ خ ش ا ح ص م ك ه ا ف ّ زارنساس ت ب أ س خ همص انخ اَ ٍنزَبُ اث *Genista quadriflora* ن َ ش اغ ي ف ك ن خ ئ س الإستسقاء ان َ ٍ ظ ك ، ي اً ذل ك ه ُ أ ُ ر ُ ان س خ همص ن َ ش اغ ي ع اد ن لإلخاب.

ك اً ح ُ او ن ج ْ زارنساس ت ان خ أ ش ان ق ا ئ ًّس خ همص انخ اَ ٍنزَبُ اث *Genista quadriflora* ك ه ُ ن س ت ان ح ادة ان ً ش ظ ت ب الإزا َ ل ن ذ ٍ إ َ ا ه ش ر ا ي س لالة *Wistar Albinos* ج ي اخ أك ذ ف ّ زارنساس ت ي ٍ ف ك ن س او إلزا َ ل ك ه ُ إ َ ان ض ش ر ا ك ُ ض ش ك ت (3g /kg) ك ي ك ش ار ق ى ك م 12 س ل ت ر ال د

يشاث، ح ذ ح ش ظ ط ض ش ك ت س ى ك ي س خ ، إ ن س ش ر ا ن ك ب ذ ن و ك ه ، و ي ظ ه ر ك ص ه ا ي ، خ ا ل ل
ا ه ف ا ع ش ا غ ك م ي AST , ALT. ك ا أ ي ت ك ا ي ت ض ش ر ا ا ن ض ش ك ت إ ن خ غ ش ي ك ، ف ي س خ ،
ي ؤ ش ش ا ث ا ن خ ج ا ن ك أ س ذ . أ خ ج ا ن خ ا ن خ ص م ك ه ا ا ل د و ر ا ن ق ا ئ ا ن ز ه ك ب ل ن س خ ه ص ا ن خ ا ن ،
ن ب ا ث *Genista quadriflora*، إ ر أ د ث ك ا ي ه ت ا ن س ق ب ا ن س خ ه ص ا ن خ ا ن ، (200mg/kg) ر ش ر ا ي ك ي ا ه ت
ب ا ل إ ز ا ، ل إ ن ح ك ذ ي س خ إ ن ظ ا و ا ل إ ن ز ا ن ع ا د ن ل أ ك س ذ ة : ا س خ ا ع ك ، ف ي س خ GSH ، و ش ا غ GPx
و ا ن ل ل ص ا ظ ا ف ت ا ن ا ض ا ت أ ل ك س ذ ة ق ف إ ق ت ن ه د ، ي ا ؤ ك ا ن خ ص ط ص ا ن ع ا د ة ن ل أ ك س ذ ة ز ا
ا ن س خ ه ص و ي ر ج ع ن ك إ ن غ ب ا ن س ك ا ن ف ث ت خ ا ص ت ف ا ف ، ذ ا ث . ك ا ا ك ا ن س خ ه ص ا ن ب ا ح
ح غ ش ك ، ا ف س ب ا ت ا غ ش ا ث ا ن س ف ن ص ا ت ك ب د ت و ن ك ه ت ، ح ذ ن ، ح ظ غ ا ب ك ش ح ى ا ن ك ب ذ ك ذ
ز ا ن ض إ ث ا ي ق ا ت ي غ ح ه ك ا ن ك ي ا ه ت ب ا ل إ ز ا ق ل ق ك . ك ا أ خ ج ا ن س ا ت ا ن ض ش ا ث ا س ا ن ك ع ت أ ك م
ي ن س خ ه ص إ ن خ ا و ل ي و إ ر م أ س خ ا ث ن ب ا ث *Genista quadriflora* ن ش ا غ ي ع ا د ن ل أ ك س ذ ة ، إ ط ا ت ا ن
ا ح خ ا ء ك ه ك ئ ت ي ك ش ة ي ا ن ف ، ل ا ت و ا ف ، ذ ا ث ن ك ه ت .

ا ل ك ل م ا ت ا ف ت ا ح ي ة: *Genista quadriflora*، د ا ء ا ن ك ش ، Streptozotocin، ا ن ش ا غ ا ن ع ا د ن ل أ ك س ذ ة أ ل ك س ذ ة
ا ن ف ق ت ن ه د ، ا ل إ ز ا ، ل ا ن س خ ه ص ا ن ب ا ح ، ي ع ا د ن ل إ خ ا ب ا ن ف ، ل ا ت .

Abstract

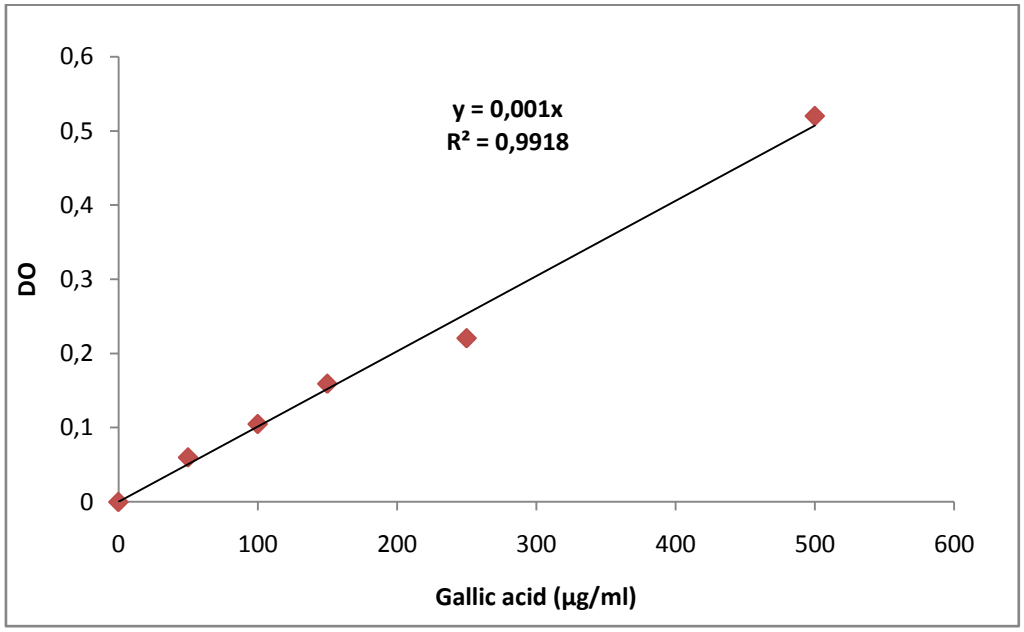
The present study aims to investigate the hypoglycemic and antioxidant effect of butanol extract of *Genista quadriflora* plant in experimental diabetic rats. The n-butanol extract of this plant was evaluated in *Wistar Albinos* rats for anti-inflammatory activity using carrageenan-induced hind paw edema model. Diabetes was induced by streptozotocin (55mg/kg, IV), the butanol extract (200 mg / kg) is administered orally for 6 days before induction of diabetes and 18 days after, the glibenclamide was administed orally at the dose (5 mg / kg) for 18 days. Diabetes was associated with significant increase of: glucose, cholesterol, triglycerides, creatinine, MDA in liver, kidney and pancreas, and decrease in antioxidant enzyme defense system, and induce increased serum transminases. n-butanol extract of *Genista quadriflora* and glibenclamide significantly decreased the levels of AST, ALT, TBARS, glucose, cholesterol, triglycerides, creatinine and also GSH, significantly elevated the activities of CAT and GPx in liver, kidney and pancreas. Histopathological observations also correlated with the biochemical parameters. Thus, the data indicate that treatment with buthanol extracts of *Genista quadriflora* offers protection against free radical-mediated oxidative stress in organs of animals with experimental diabetes. Oral treatment with n- butanol extract of *Genista quadriflora* elicited an inhibitory activity on the development of the paw edema induced by carrageen. This extract showed a significant reduction in the paw edema volume in a dose-dependent.

Excessive ethanol intake induces severe tissue damage particularly in the liver through the generation of reactive oxygen species. This study was designed to examine the effect of *n*-butanol extract of *Genista quadriflora* for its protective potentials against ethanol induced toxicity. The effect of *n*-butanol extract of *Genista quadriflora* at a dose of 200 mg/kg and 100 mg/kg was studied on ethanol induced hepatic damage (40% v/v, 3 g/kg per oral every 12 hours for 3 doses) in *Wistar Albinos* rats. Serum transaminases, cholesterol, triglycerides, lipid peroxidation (MDA), reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx) and catalase were estimated to access liver and kidney damage. A histological study was determined.

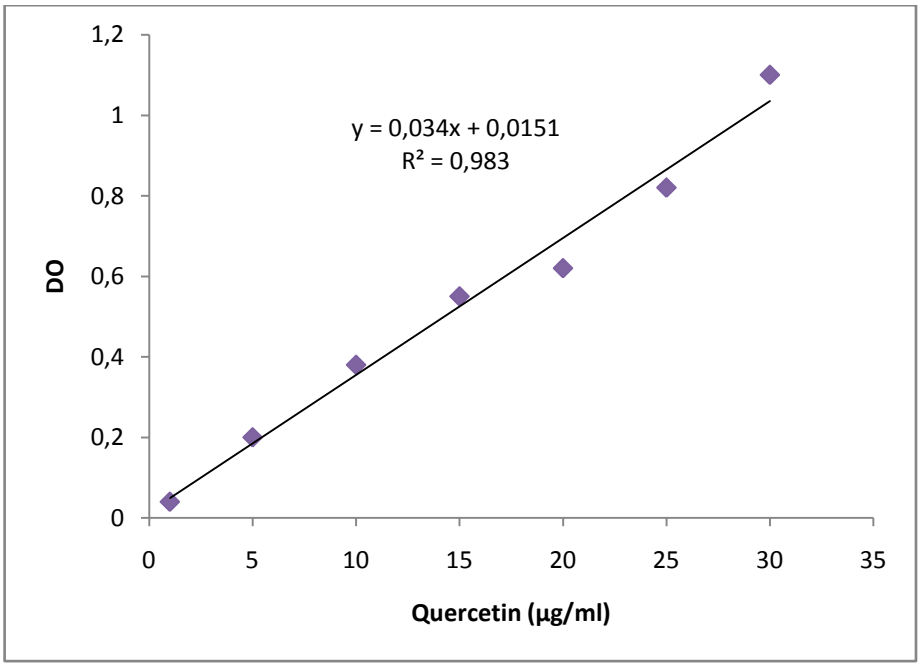
It was found that combined *Genista quadriflora* (200mg/kg) extract and ethanol treatment decreased significantly TBARS level and increased reduced glutathione, glutathione peroxidase, and catalase activities compared to the ethanol group. Results of *in vivo* experiments showed that the *n*-butanol extract of *Genista quadriflora* inhibited lipid peroxidation, protected the experimental animals from hepatic and kidney toxicity and maintained the levels of antioxidants enzymes.

The antioxidant tested *In vitro* (DPPH scavenging .OH and inhibition of LPO) of extracts of different phases (Phase ethyl acetate; butanol phase) of *Genista quadriflora* plant extract it indicated that different function as free radical scavengers, such activities are more strongly correlated with the levels of flavonoids and total phenols (Levels flavonoids and total phenols are relatively high).

Keywords: *Genista quadriflora ;* Diabetes ; Streptozotocin ; Antioxidant activities; lipid peroxidation ; ethanol ; Anti-inflammatory ; Plant extract; Phenolic compounds.



شكل 1: المنحنى المعياري لحمض الغاليك لقياس تركيز الفينولات الكلية (متوسط 3 مكررات)



شكل 2: المنحنى المعياري للكيرسيتين لقياس تركيز الفلافونويدات الكلية (متوسط 3 مكررات)

تاريخ النشر: 2014/12/17

المجلة العربية للعلوم الإنسانية

دراسة التأثيرات المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب لمستخلص الإيثانول الخام لنبات *Genista quadriflora* في الجرذان المصابة بداء السكري المستحث بالستربتوزوتوسين

طبي عبد الرحمن هادة، كلية العلوم الطبية والصيدلانية، جامعة الجيلالي ليابس، سيدي بلعباس، الجزائر

تم في هذه الدراسة تقييم التأثيرات المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب لمستخلص الإيثانول الخام لنبات *Genista quadriflora* في الجرذان المصابة بداء السكري المستحث بالستربتوزوتوسين STZ وكان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم قدرة المستخلص على تقليل الإجهاد التأكسدي الناجم عن داء السكري. تم حقن الجرذان بجرعة واحدة من STZ بتركيز 55mg /kg بعد تجويعها لمدة 12 ساعة. بعد 72 ساعة من الحقن، تم تأكيد الإصابة بداء السكري عن طريق قياس نسبة السكر في الدم. تم تقسيم الجرذان المصابة بداء السكري إلى أربع مجموعات: المجموعة الأولى تلقت الماء المقطر، المجموعة الثانية تلقت مستخلص *Genista quadriflora* بتركيز 200mg/kg، المجموعة الثالثة تلقت مستخلص *Genista quadriflora* بتركيز 200mg/kg بالإضافة إلى الجلوكوفاج بتركيز 5mg/kg، والمجموعة الرابعة تلقت الجلوكوفاج بتركيز 5mg/kg. تم تحديد مستويات الجلوكوز في الدم، وتم قياس بعض المؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي في الكبد، مثل MDA، GSH، GPx، Catalase. كما تم تقييم وظائف الكبد من خلال قياس مستويات ALT و AST. أظهرت النتائج أن مستخلص *Genista quadriflora* له تأثير مضاد لداء السكري، حيث أدى إلى انخفاض مستويات الجلوكوز في الدم، وتحسين وظائف الكبد، وتقليل الإجهاد التأكسدي. وبالتالي، يمكن اعتبار مستخلص *Genista quadriflora* كعلاج واعد لداء السكري.

Keywords: ***Genista quadriflora*** **; Diabetes ; Streptozotocin ; Antioxidant activities; lipid peroxidation ; ethanol ; Anti-inflammatory ; Plant extract; Phenolic compounds.**

المؤلف المراسل: طبي عبد الرحمن هادة، كلية العلوم الطبية والصيدلانية، جامعة الجيلالي ليابس، سيدي بلعباس، الجزائر