الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة فرحات عباس
كلية العلوم
قسم البيولوجيا

مذكـــرة

مقدمة لنيل شهادة الماجستير
في البيوكيمياء و الفيزيولوجيا
التجريبية

من طرف: جيدل صليحة

تقدير المحتوى الفنولي و التأثـير المضـاد للأكسدة لمستخلصات بعض النباتات الطبية المستعملة تقليديا في علاج اضطرابات الجهاز الهضمي و ارتفاع ضغط الدم

أمام اللجنة المتكونة من:

الرئيس: أ.كعباش محمد	أستاذ التعليم العالي	جامعة فرحات عباس سطيف
المشرف: د. خنوف الصديق	أستاذ محاضر	جامعة فرحات عباس سطيف
الأعضاء: د. لعور حسين	أستاذ محاضر	جامعة فرحات عباس سطيف
د.بلحطاب رشيد	أستاذ محاضر	جامعة فرحات عباس سطيف

- 2009 -

الفهرس

شكر

الملخص بالعربية

الملخص بالفرنسية

الملخص بالانجليزية

قائمة المختصرات

المقدمة 1

الدراسة المرجعية

I- الإجهاد التأكسدي و أضراره 3

I-1 الأنواع الأكسجينية النشطة 3

I-2 مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة 5

I-3 الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي 8

I-4 الإجهاد التأكسدي في ارتفاع ضغط الدم 10

I-5 آليات الانفعال التأكسدي المحفزة لارتفاع ضغط الدم 11

I-6 دور الإجهاد التأكسدي في نشوء أمراض الجهاز الهضمي 15

II- مضادات الأكسدة 19

II-1 مضادات الأكسدة الإنزيمية 19

II-2 مضادات الأكسدة غير الإنزيمية 21

III- عديدات الفينول 26

III-1 الأحماض الفنولية 26

III-2 الدباغ (Tanins) 27

III-3 الفلافونويدات 28

III-3-1 أقسام الفلافونويدات 29

III-3-2 تأثيرالفلافونويدات المضاد للأكسدة 33

III-3 -3 العلاقة بين بنية الفلافونويدات وتأثيرها المضاد للأكسدة 35

III-3-4 تأثير الفلافونويدات على بعض الأمراض 36

III-3-4-1 التأثيرالمضاد للقرحة المعدية 36

III-3-4-2 تأثير الفلافونويدات المخفض لإرتفاع ضغط الدم 38

IV- العلاج بالنباتات 41

IV -1 بعض النباتات المستعملة في علاج أمراض الجهاز الهضمي 41

IV-2 بعض النباتات المستعملة في علاج ارتفاع ضغط الدم 45

المواد والطرق

I-1 الدراسة الميدانية 47

I-2 الدراسة المخبرية 47

I-2-1 المـــــــواد 47

I-2-1-1 العينات النباتية 47

I-2-1-2 المركبات الفنولية 48

I-2- 1-3 المواد الكيميائية 48

I -2-2 طرق العمـــــل 48

I-2-2 -1 استخلاص المركبات الفنولية 48

I-2-2 -2 تقدير عديدات الفنول الكلية 49

I-2-2 -3 تقدير الفلافونويدات 50

I-2-2 -4 دراسة نشاطية مستخلصات النباتات المضادة للأكسدة 52

I -2-2 -4- أ دراسة قدرة العينات على إزاحة جذر DPPH 52

I -2-2 -4-ب اختبار β-carotene/حمض اللينولييك 53

النتائج والمناقشة

II-1 الدراسة الميدانية 55

II -2 الدراسة المخبرية 62
II- 2-1 تقديرعديدات الفنولية والفلافونويدات في المستخلصات النباتية 62
II -2-2 تأثير العينات الإزاحي لجذر DPPH 65
II -2-3 إختبار حمض اللينولييك/ β-carotene 70
الخاتمة 77
قائمة المراجع

شكر

أحمد الله وأشكره الذي بفضله وعونه تم إنجاز هذا العمل

أتقدم بجزيل الشكر إلى الدكتور خنوف الصديق الذي لم يبخل علي بتوجيهاته ونصائحه القيمة طيلة إشرافه على هذا العمل

أتقدم بالشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة الذين تفضلوا وقبلوا مناقشة هذا البحث
الأستاذ كعباش محمد والدكتور لعور حسين والدكتوربلحطاب رشيد

تشكراتي الخالصة للدكتور بغياني عبد الرحمان على كل
مساعداته وتوجيهاته القيمة

تشكراتي للأستاذة بومرفق صباح على نصائحها القيمة

الشكر الجزيل لكل من ساهم في إنجاز هذا العمل

الإهداء

إلى جدتي العزيزة

إلى والدي الكريمين

إلى كل العائلة

إلى كل الأصدقاء والزملاء

الملخص:

عرف التداوي بالأعشاب تقدما كبيرا في مختلف أنحاء العالم، وازداد الاهتمام بدراسة النباتات الطبية في معالجة العديد من الأمراض وجد أن هذه النباتات تحتوي على مواد ذات أهمية بالغة في المجال الصيدلاني وبدون تأثيرات جانبية. اشتملت هذه الدراسة على حصر النباتات الطبية المستعملة في علاج مختلف اضطرابات الجهاز الهضمي و ارتفاع ضغط الدم في كل من ولايتي سطيف وبرج بوعريريج، حيث قدرت النشاطية المضادة للأكسدة والمزيحة للجذور الحرة للمستخلصات المائية لـــ 40 نبتة. فباستعمال اختبار DPPH وجد أن أوراق كل من *Pistacia lentiscus* و *Myrtus communis* تملكان التأثير الإزاحي الأكبر بـــ IC_{50} مساويا لـــ 0,014± 0,0006 و0,016± 0,0007 مغ\مل على الترتيب ويمكن أن يرجع هذا إلى محتواها الفنولي الذي قدر بـــ 54,93±0,02 و 59,6±0,007 مغ مكافئ لحمض الغاليك /غ من الوزن الجاف باستعمال تقنية أزرق بروسي. أظهر إختبار B- carotene/ حمض اللينولييك أن كل من مستخلصي *Myrtus communis* و*Punica granatum* تتميزان بأكبر نشاطية مثبطة للأكسدة اللبيدية بقيم 97 % و 91.88 على الترتيب بالمقارنة مع المستخلصات الأخرى.

الكلمات المفاتيح: النباتات الطبية؛ عديدات الفنول؛ النشاطية المضادة للأكسدة؛ DPPH؛ β-carotene /حمض اللينولييك.

Résumé:

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines où elles constituent une source importante des composants à activités biologiques et pharmacologiques très variées. Dans ce présent travail, on a fait l'étude statistique des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des maladies gastro-intestinales et l'hypertension.

Différentes méthodes ont été utilisées pour mesurer la capacité antioxydante de quarante extraits aqueux des plantes. Dans le test DPPH, les feuilles de *Pistacia lentiscus* et de *Myrtus communis* ont un puissant effet scavenger sur ce radical (IC50 =0,014±0,0006, 0,016± 0,0007 mg/ml), ceci peut être dû à leurs teneurs élevés en polyphénols (54,93± 0,02, 59,6 ±0,007mg équivalent acide gallique/g de matière sèche respectivement) qui sont estimés par la technique de bleu de Prusse .

L'utilisation de la méthode de B-carotene/ Acide linoléique a montré que *Myrtus communis* et *Punica granutum* ont une activité inhibitrice de la pérooxydation lipidique la plus puissante (97, 91.88 % respectivement) en comparaison avec les autres extraits.

Mots clés: plantes médicinales, polyphénols, activité antioxydante, DPPH, B-carotene/Acide linoléique.

Abstract

phenolic contents and antioxidant capacities of 40 decoctions of plants from 21 botanical families grown in Algeria were investigated. These plants are used traditionaly fof gastro-intestinal disorders and hypertension. antioxidant capacity was estimated using DPPH (1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl radical) method and β-carotene/linoleic acid bleaching assay . Total phenolics were measured using the Prussian bleu assay and flavonoids using $AlCl_3$ method. Many investigated plants contain high amounts of phenolics and exhibited high antioxidant capacity. Total polyphenols ranged from 0,007to 59.6 mg (GAE/ g dry weight). Plants with the highest free radical scavenging activities were *Pistachia lentiscus* L (IC_{50} = 0,014 ±0,0006) and *Murtus communis* L (IC_{50} = 0,016 ±0 ,0007), these plants belong to the families of Anacardiaceae and Myrtaceae respectably. Quercetin, gallic acid and rutin were used as positive controls. Using β-carotene/linoleic acid bleaching assay, *Murtus communis* L and *Punica granutum* (Punaceae) had the highest antioxidant activities (97 and 91.88 %) percentage inhibition respectably. BHT was used as positif control in this test. It is noticed that many medicinal plants used traditionaly for gastrointestinal disorders and hypertension exhibited antioxidant and free radical scavenging capacities due in part to phenolic compounds in these plants.

Key words : medicinal plants, polyphenols**,** antioxidant activity, DPPH, β-carotene/linoleic acid.

قائمة المختصرات

ANG	Angiotensin.
BHT	Butylated hydroxyltoluene
COx	Cyclooxigenase.
DPPH	2,2’-diphenylpicrylhydrazyl.
DOCA	Deoxycorticosterone-acetate.
ET	Endothelin**.**
GPx	Glutathion peroxydase.
GR	Glutathion reductase.
LDL	Low density lipoprotein .
MDA	Malonaldialdehide.
MPO	Myeloperoidase.
NO	Nitric Oxide.
NOS	nitric oxide synthase.
PDE	Phosphodiesterase.
PGI2	Prostacyclin2.
RAA	Relative Antioxidant Activity.
ROS	Reactive Oxygen Species.
SD	Standard Deviation.
SOD	Superoxide dismutase.
TNF	Tumor necrosis factor .
TXA	Thromboxane.

المقدمـــة:

ترتبط وظائف الجسم بتفاعلات الأكسدة والإرجاع التي تؤدي إلى إنتاج الأنواع الأكسجينية النشطة خلال الميتابوليزم العادي، ويشتمل هذا المصطلح على الجذور الأكسجينية وبعض الأنواع غير الجذرية، فالتوازن بين انتاج هذه الجزيئات والتخلص منها يضمن الحفاظ على الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية للجسم (Ozgen وآخرون، 2006).

إلا أن الإفراط في إنتاجها يؤدي إلى أضرار على مستوى الجزيئات البيولوجية أهمها البروتينات والليبيدات والأحماض النووية، متسببا بذلك في تضرر الأنسجة وحدوث العديد من الأمراض مثل الالتهاب والأمراض الوعائية القلبية والسرطان وأمراض الجهاز العصبي (Galvez وآخرون، 2005).

يمكن حماية الجسم من أضرار هذه الجزيئات عن طريق مضادات الأكسدة والتي تستعمل بكثرة كإضافات في الأغذية لحمايتها من أضرار الأكسدة (Djeridane وآخرون، 2006)، وتؤثر مضادات الأكسدة من خلال تثبيط الانزيمات المتدخلة في الأكسدة أو عن طريق إزاحة الجذور الحرة، أو التقاط المعادن أو تحفيز الأنظمة الانزيمية المضادة للأكسدة مؤدية بذلك إلى التخفيض من الأضرار الناتجة، هذا ما أدى في السنوات الأخيرة إلى تزايد اللجوء لاستعمال المركبات الطبيعية خاصة تلك المستخلصة من النباتات، إذ أنها تمثل مصدرا مهما للمعالجة سواءا على شكل مستحضرات تقليدية أو مواد فعالة نقية، وذلك لعلاج الأمراض الناتجة عن الإجهاد التأكسدي وتمتاز عن الأدوية الكيميائية بانخفاض تكلفتها وقلة تأثيراتها الجانبية، بالإضافة إلى كونها طبيعية وذات فعالية علاجية عالية.

يعود التأثير الايجابي للنباتات و لو جزئيا إلى غناها بالمركبات الفنولية (الأحماض الفنولية والفلافونويدات والدباغ). تمثل عديدات الفنول المستقلبات الثانوية الأكثر انتشارا وتنوعا في المملكة النباتية وتملك نشاطية بيولوجية وصيدلانية واسعة (Bravo، 1998).

والهدف من دراستنا هذه هو تقدير المحتوى الفنولي والنشاطية المضادة للأكسدة والمزيحة للجذور الحرة لمستخلصات مائية لنباتات طبية ، تستعمل في الطب الشعبي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي ولعلاج مرض ارتفاع ضغط الدم وذلك بعد القيام بعملية حصر للنباتات الطبية المستخدمة لهذا الغرض في منطقتي سطيف وبرج بوعريريج.

I- الإجهاد التأكسدي و أضراره:

تنتج الخلايا الجذور الحرة طبيعيا كجزء من المسالك الأيضية، والتي تعدل نشاطيتها بوجود نظام مضاد للأكسدة إنزيمي مثل : catalase وsuperoxide dismutase وglutathion peroxidase، ونظام لا إنزيمي مثل الفيتامينات C وE والفلافونيويدات وغيرها من المواد الطبيعية. إلا أن عدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة يؤدي إلى حدوث ما يسمى" بالإجهاد التأكسدي" (Maria وآخرون، 2003).

I-1 الأنواع الأكسجينية النشطة:

يطلق مصطلح المؤكسدات أو الطلائع المؤكسدة على كل ذرة أو جزيء يحمل في مداره الخارجي إلكترون حر أو أكثر قادر على أكسدة جزيء آخر أو توليد أنواع فعالة أخرى، وتنتج هذه الجذور والأنواع النشطة الأخرى بتراكيز ضعيفة لاستعمالها من طرف الخلية في الطرق الأيضية للخلية ويكون هذا الإنتاج مراقبا بواسطة جهاز دفاعي مضاد للأكسدة (Maria وآخرون، 2003).

إلا إنه خلال التعرض للأشعة الأيونية والأشعة فوق البنفسجية والمعادن والسموم مثل الكربون رباعي الكلور (carbon tetrachloride) أو أثناء التفاعلات الإنزيمية يحدث ارتفاع في إنتاج الأنواع النشطة والتي تحتوي على الجذور الحرة بالإضافة إلى المشتقات النشطة غير الجذرية والتي تكون ذات سمية عالية (Cohen، 2002). وتعتبر الأنواع الأكسجينية النشطة (Reactive oxygen species) هي الأكثر سيادة وقوة، حيث بواسطة بنيتها الكيميائية يمكنها التفاعل مع أنواع نشطة أخرى من الكلور مثل تفاعل H_2O_2 مع أيون الكلور لتشكيل الإيبوكلوريت، وذلك بوجود إنزيم myeloperoxidase (Saran وآخرون، 1999) أو مع الأزوت مثل تفاعل أيون $O^{-\circ}_2$ مع أكسيد الأزوت الأحادي (NO) لإعطاء جذر $NOO^{-\circ}$ (Bechman وKoppenol، 1996).

خلال عملية الفسفرة التأكسدية في الميتوكندري يتم إرجاع الأكسجين الجزيئي إلى ماء والذي يتم بأربع مراحل لإعطاء الطاقة اللازمة للخلية إلا أنه خلال الإرجاع غير التام للإلكترونات تنتج الأنواع الأكسجينية النشطة مثل $O^{-\circ}_2$ و H_2O_2 و $OH^{-\circ}$ (Tessier و Marconnet، 1995).

ينتج $O^{-\circ}_2$ بواسطة إنزيم NADPH oxidase الميكروزومي والبلازمي وإنزيم NADPH deshydrogenase الميتوكندري (المركب I للسلسلة التنفسية) ومركبات ubiquinone (المركب II وIII للسلسلة التنفسية) ويكون هذا الجذر غير مستقر وذو مدة نصف حياة قصيرة جدا تقدر بالملي ثانية في pH متعادل، إذ يتحول في المحاليل المائية تلقائيا أو بواسطة إنزيم superoxide dusmitase إلى H_2O_2 (Tessier و Marconnet، 1995). ويعتبر جذر الهيدروكسيل $OH^{-\circ}$ أكثر الجذور فعالية في الأنظمة البيولوجية إذ يتشكل وفقا لتفاعل Haber-Weiss بتفاعل H_2O_2 مع $O^{-\circ}_2$ حسب المعادلة:

$$H_2O_2 + O_2^{-\circ} \longrightarrow OH^{-\circ} + OH^- + O_2$$

كما ينتج جذرالهيدروكسيل عن تفاعل H_2O_2 مع الحديد ويسمى بتفاعل Fenten (Hammond وHess، 1985) حسب التفاعل:

$$H_2O_2 + Fe^{+2} \longrightarrow OH^{-\circ} + OH^- + Fe^{+3}$$

ومن الأنواع الأكسجينية النشطة أيضا الأكسجين المهيج ($^1O_2$)، يتميز بغياب إلكترون حر في المدار الخارجي ينتج عن طريق التحفيز الضوئي كما يمكن أن يكون إنتاجه بوجد إجهاد تأكسدي محفز بواسطة تنشيط الخلايا البالعة الكبيرة (macrophages) أو خلال عملية أكسدة الدهون، يلحق أضرارا خلوية بتفاعله مع الدهون و البروتينات وADN وذلك حسب مواقع إنتاجه (Halliwell وGutteridge، 1999).

يرتبط انتاج الأنواع النشطة المكونة من الكلور أساسا بالخلايا البالعة للبكتيريا التي تحتوي على إنزيم myeloperoxidase حيث تقوم هذه الخلايا بانتاج كميات عالية من $O^{-\circ}_2$ وبوجود إنزيم Superoxide

dismutase يتشكل H_2O_2 وبدلا من أن يتحول إلى ماء وبوجود الكميات العالية من الكلور(140ملي مولر) يقوم إنزيم myeloperoxidase بإنتاج HOCL الذي يعتبر مؤكسدا قويا يتفاعل هذا الأخير مع $O^{-\circ}_2$ لإعطاء جذر $OH^{-\circ}$ الذي يكون بإتصال مباشر مع البكتيريا (Saran وآخرون، 1999).

$$H_2O_2 + CL^- + H^+ \xrightarrow{MPO} HOCL + H_2O$$

ينتج جذر $NO^{-\circ}$ عن طريق أكسدة L-arginine بتحفيز من إنزيم nitric oxide synthase (NOS) كما يمكن أن يتحول هذا الأخير إلى أنواع نتروجينية أخرى مثل: nitrosonium (NO^+) وnitroxyl (NO^-) وجذر peroxynitrite ($ONOO^-$) (Stamler وآخرون، 1992).

I-2 مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة:

I-2-1 الميتوكندري:

تعتبر الميتوكندري من أهم المصادر لإنتاج ROS حيث أن حوالي 1-2% من الأكسجين المستهلك يمكن أن يتحول إلى $O^{-\circ}_2$ وينتج أساسا بواسطة إنزيمي NADH dehydrogenase (المركب I) وubiquinone-cytochrome bc1 (المركب III) (Chance وآخرون، 1979). كون مستوى $O^{-\circ}_2$ مرتبطا بنشاط إنزيم Mn-SOD الموجود في حشوة الميتوكندري، فهو الذي يحوله إلى H_2O_2 و O_2 كما يمكن أن يكون إنزيم monoamine oxidase المتواجد في الغشاء الخارجي للميتوكندري مصدرا آخرا لـــH_2O_2. وعموما هناك العديد من الاستجابات الخلوية مرتبطة بانتاج $O^{-\circ}_2$ في الميتوكندري مثل الموت الخلوي المبرمج والنيكروز وتوقف النمو (Li وآخرون، 1999).

I-2-2 إنزيم NADPH oxidase:

يؤدي تنشيط الخلايا البالعة بما فيها المتعادلة وأحادية النواة والكبيرة بوجود أجسام غريبة مثل البكتيريا إلى إرجاع الأكسجين الجزيئي إلى O°_2 بواسطة إنزيم NADPH oxidase الذي يستعمل NADPH كمادة للتفاعل و$O^{-\circ}_2$ الناتج يمكنه أن يعطي مركبات أخرى لها قوة أكبر على الأكسدة (Babior وآخرون، 2002).كما تحتوي خلايا fibroblasts وخلايا العضلة الملساء الوعائية والخلايا المبطنة على هذا الانزيم الذي يستعمل NADH أو NADPH كمعطي للإلكترونات وإنتاج $O^{-\circ}_2$ حسب التفاعل الآتي (Griendling وآخرون، 2000).

$$NADP(H) + 2\,O_2 \longrightarrow NADP^- + H^+ + 2\,O_2^{-\circ}$$

I-2-3 إنزيم Xanthine oxidase:

يتواجد إنزيم xanthine oxidoreductase بتراكيز عالية في الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية ويوجد هذا الإنزيم على شكلين xanthine dehydrogenase وهو الشكل الأكثر تواجدا وxanthine oxidase، حيث أنه خلال أكسدة xanthine أو hypoxanthine إلى حمض اليوريك يقوم الشكل الأول بإرجاع NAD^+ في حين يقوم الأخير بإنتاج H_2O_2 و $O^{-\circ}_2$ خلال عملية الإحتقان وإعادة الحقن (McCord، 1985).

I-2-4 إنزيم Nitric Oxide Synthase:

يحفز إنزيم NOS تحت الظروف الفيزيولوجية أكسدة L-arginine إلى L-citrulline و$NO^{-\circ}$، حيث يتطلب هذا الإنزيم وجود tetrahydrobiopterin كعامل مساعد على تنشيطه والذي يرتبط بنواة الهيم الموجودة في مجال oxygenase من أجل نقل الإلكترونات إلا أنه في غياب L-arginine أو tetrahydrobiopterin لوجود تهديم تأكسدي لهذا العامل يحدث إرجاع الأكسجين الجزيئي إلى $O^{-\circ}_2$ و H_2O_2 (Vasquez-Vivar وآخرون، 1998).

I-2-5 إنزيم Myeloperoxidase:

يفرز إنزيم Myeloperoxidase من طرف الخلايا المتعادلة والأحادية خلال تنشيطها، و يستعمل H_2O_2 لإنتاج حمض الإيبوكلوريس (HOCl)، كما يملك نشاطية peroxidase الذي يؤكسد عدة مواد عضوية لتشكيل أنواع نشطة أخرى (Wassmann وآخرون، 2004).

I-2-6 إنزيم 5-lipoxigenase:

شخص إنزيم 5-lipoxigenase على أنه مصدر محفز لإنتاج ROS في الخلايا اللمفاوية (Bonizzi وآخرون، 2000) ويقوم هذا الإنزيم بأكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة في مواقع كربونية نوعية لإعطاء أحماض الهيدروبيروكسيل وفي العديد من الإنزيمات النوعية مثل 5-LO و12-LO و15-LO تستعمل حمض arachidonic من أجل أكسدتهو يعرف إنزيم 5- LO بوظيفته في البناء الحيوي للوكوتريان A_4 وB_4 وC_4 وD_4 و E_4 (Yamamoto، 1992).

والمركبات المؤكسدة الناتجة عن هذا الإنزيم تحدث تغيرا في توازن الأكسدة و الارجاع متسببة في تحريض مسالك نقل الاشارة وتعبير المورثات ، و ينتج هذا الانزيم H_2O_2 في الخلايا اللمفاوية بعد بعد ارتباط CD_{28} (Los وآخرون، 1995) وبالإستجابة إلى الأنترلوكين 1 (Bonizzi وآخرون، 2000).

I-2-7 إنزيم Cyclogenase:

يتدخل إنزيم cyclogenase-1 في إنتاج ROS في الخلايا المحفزة بواسطة TNF (Tissue Necrosis Factor) والأنترلوكين 1 والسكريات الليبيدية البكتيرية (Feng Xia وآخرون، 1995).

I-2-8 المعـــــــادن:

تعتبر المعادن المتحولة الموجودة بشكل حر مثل النحاس والحديد محفزات قوية لتفاعلات الأكسدة في وجود الهيدروبيروكسيد مثل LOOH الناتجة عن أكسدة LDL بواسطة 5-LO (Parthasarathy وآخرون، 1989)،

حيث تحول هذه المعادن LOOH إلى جذور الألكوكسيل التي تؤدي الى أكسدة الليبيدات وتفاعلات الأكسدة الأخرى (Rae وآخرون، 1999). كما يمكن للعوامل البيئية والأشعة فوق البنفسجية والأجسام الغريبة والتعرض لدخان السجائر أن ترفع من إنتاج ROS (Halliwell وGutteridge، 1999).

I-3 الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي:

تقوم الأنواع الأكسجينية النشطة بتراكيز ضعيفة بأدوار فيزيولوجية مهمة حيث تستعمل كوسائط منظمة للوظائف البيولوجية مثل توسع الأوعية الدموية أو استعمالها كمراسيل عصبية، كما تنتج من أجل الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة، إلا أن الإنتاج المفرط لها يؤدي إلى أضرار على مستوى الجزيئات الخلوية مثل أكسدة الدهون (Flavier، 2003) والأحماض الدهنية الحرة والجزيئات الكبيرة الموجودة في السائل خارج خلوي والكولاجان (Lehucher-Michel وآخرون، 2001). وهذا ما يؤدي إلى تطور العديد من الأمراض مثل مرض السكري وأمراض القلب و الأوعية والأمراض العصبية الانحلالية والروماتيزم وأمراض أخرى عديدة مثل أمراض الجهاز الهضمي (Dröge، 2002).

I-3-1 فوق أكسدة الليبيدات:

تعتبر الدهون وأساسا الأحماض الدهنية غير المشبعة من الأهداف المهمة لهجوم جذر الهيدروكسيل الذي ينزع ذرة هيدروجين من ذرات الكربون الواقعة بين الروابط المزدوجة لتشكيل جذر conjuguted diene المؤكسد لجذر البيروكسيل، يقوم هذا الأخير بمهاجمة أحماض دهنية أخرى وبهذا تدخل في سلسلة لأكسدة الليبيدات (Estebauer وآخرون، 1992).

يمكن للهيدروبيروكسيل الناتجة أن تخضع إلى عدة تغيرات فإما أن ترجع بواسطة Glutathion peroxidases وإما أن تواصل أكسدتها و يحدث لها تجزأ إلى أحماض ألدهيدية و ألكان (إيثان، بنتان) فيتم التخلص منها عن

طريق المسالك الرئوية، أما جذر البيروكسيل بعد تحوله إلى بيروكسيد حلقي وقطع الجزيئة يحرر ألدهيدات سامة وهي hydroxynonenal وmalonaldialdehide (Flavier، 2003).

ويمكن لهذا الهجوم أن يمس البروتينات الليبيدية الجارية في الدم أو الفوسفوليبيدات الغشائية وينتج عن أكسدة هذه اللبيدات LDL المؤكسد الذي يلتهم من طرف البالعات مشكلا بذلك ترسبات ليبيدية وهذا ما يعرف به عند الأمراض القلبية الوعائية، أما أكسدة الليبيدات الغشائية فيغير من ميوعة الغشاء وبالتالي تغيير وظائف العديد من المستقبلات و النواقل ونقل الإشارات (Carpenter وآخرون، 1993).

I-3-2 أكسدة ADN:

يعتبر الحمض النووي ADN جزيئا حساسا جدا لهجوم الجذور الأكسجينية إذ يتعرض يوميا إلى حوالي 10000 هجوم و يوجد خمس أقسام رئيسية للأضرار الناتجة عن هجوم OH° من بينها القواعد المؤكسدة و المواقع اللاقاعدية والإضافات الداخلية وقطع الأذرع والجسور بين البروتينات وADN (Cadet وآخرون، 2002).

تتعرض القواعد المكونة لـــ ADN وخاصة الغوانين إلى الأكسدة مؤديا إلى تشكيل قواعد متغيرة منها: 8-nitro guanine ،8- oxo adenine ،formamido pyimidine ،Formamido uracile ،8- oxoguanine

وقد يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى قطع الرابطة الموجودة بين القاعدة والسكر الريبي مشكلا مواقعا لا قاعدية ويمكن أن يهاجم السكر نفسه كما أن الألدهيدات MDA الناتجة عن أكسدة الليبيدات تشكل إضافات على القواعد الأزوتية من النوع Guanine والهجوم الجذري على البرتينات التي لها اتصال بـــADN مثل الهيستونات والإنزيمات وعوامل الإستنساخ والتضاعف يشكل جسورا في هذه البروتينات أوإضافات على مستوى القواعد من النوع Lysinoguanine (Rehman وآخرون، 1999).

I-3-3 أكسدة البروتينات:

إن البروتينات الأكثر عرضة للأكسدة هي تلك الحاملة للوظيفة SH مثل الإنزيمات الخلوية و بروتينات النقل، وتؤدي الأكسدة إلى إحداث أضرار غير رجعية حيث تخضع لتجمعات شبكية أو تخضع لقطع في حالة الصدمات القوية أو إلى تغيرات على مستوى الأحماض الأمينية عند التعرض لصدمات معتدلة (Fu وآخرون، 1998)، تفقد البروتينات خصائصها البيولوجية وتصبح أكثر عرضة للتحلل والبروتينات المؤكسدة تصبح كارهة للماء بتثبيط مجموعة الأمين المؤينة أو إضهار المناطق الكارهة للماء المركزية وبذلك تشكل كتلا ترتبط مع الليبيدات لتشكل مايعرف بـــ lipofuschins المميزة للأنسجة المسنة (Favier، 2003).

I-4 الإجهاد التأكسدي في ارتفاع ضغط الدم:

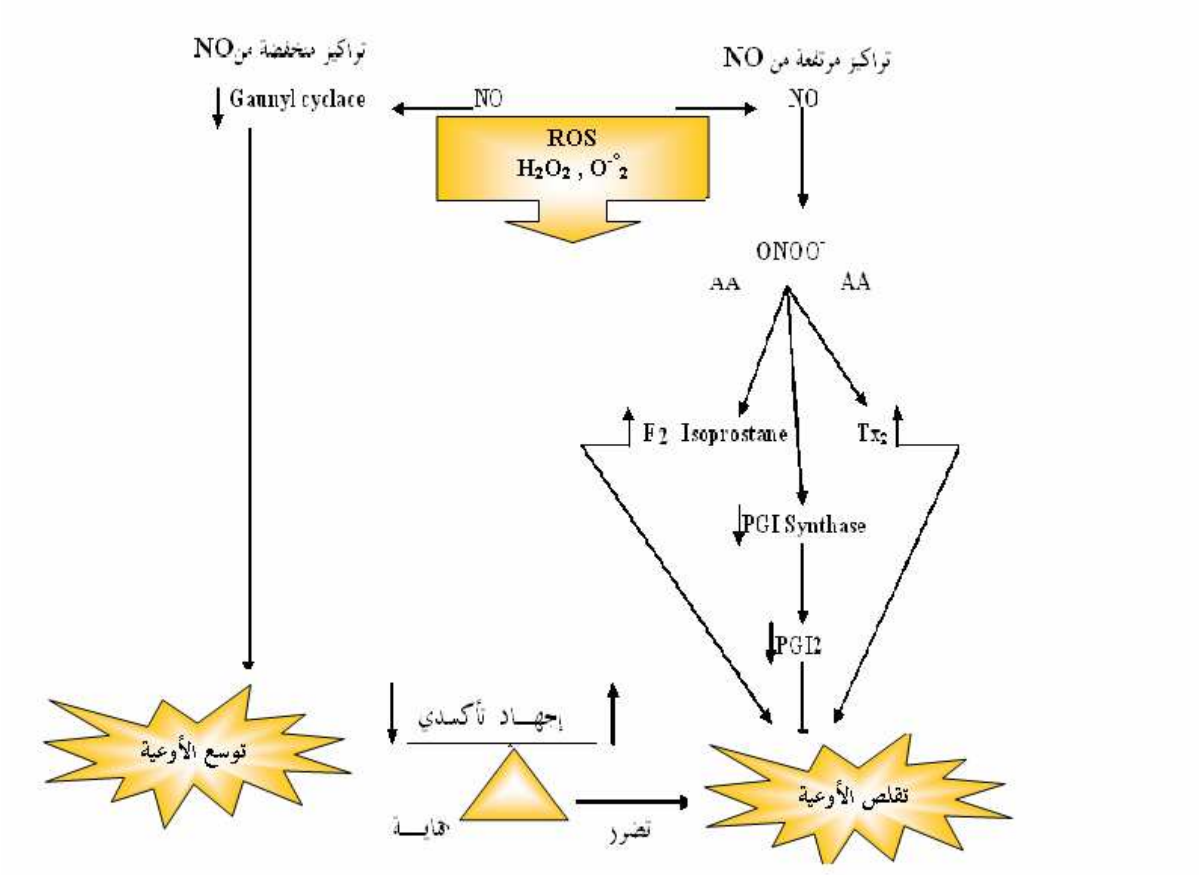
يعتبر نظام renin-angiotensin أحد الأنظمة الأساسية المتدخلة في تنظيم ضغط الدم، و يساهم في التنظيم الفيزيولوجي والمرضي لحركة الأوعية والتعديل النسيجي للنظام الوعائي القلبي وفي إطار هذه التأثيرات فإن نظام renin-angiotensin يؤثر على خلايا العضلة الملساء و خلايا fibroblasts (Michel، 2004).

كان يعتقد أن ارتفاع الضغط لا يحفز بوجود إنفعال تأكسدي وذلك لأن ارتفاع الضغط المحفز بـــ norepinephrin لايؤدي إلى انتاج أيون $O^{-\circ}_2$ (Laursen وآخرون، 1997)، إلا أن هذه الفرضية تغيرت من طرف Barton وآخرون (2001)، حيث لاحظ في نماذج مصابة بالمرض أنها تحتوي على إنفعال تأكسدي، و أكد أنه يؤدي إلى حدوث المرض. كما تبين أن المرض يحدث نتيجة التحفيز الشامل لانتاج ROS ولكن ارتفاعها لا يعتبر العامل الوحيد في ظهور المرض وإنما يمكن للمرض نفسه أن يحفز إنتاج هذه الأنواع النشطة (Wilcox وWelch، 2001). يلعب الإنفعال التأكسدي وتثبيط إنتاج NO أحد الأسباب الرئيسية في ظهور الأمراض الوعائية مثل مرض إرتفاع الضغط (Landmesser وHarrison، 2001) ويرتفع أيون $O^{-\circ}_2$ أساسا في ارتفاع ضغط الدم المحفز بواسطة هرمون angiotensin II وذلك عن طريق تحفيز هذا الهرمون لانزيم NADPH

oxidase (Rajagopalan وآخرون، 1997)، كما أن الإفراط في إنتاج $O_2^{-\circ}$ يكون موجود في ارتفاع الضغط المحفز بواسطة ملح acetate deoxycorticostero (Salt-acetate deoxycorticosterone hypertension) (Somers وآخرون، 2000). ويمثل تحفيز إنزيم NADPH oxidase المصدر الأول لإنتاج المؤكسدات في الأوعية الدموية في حالة مرض إرتفاع ضغط الدم المحفز بواسطة الملح وDOCA وANGII وإرتفاع ضغط الدم التلقائي في دراسات أجرلت على الجرذان (Ragopalan وآخرون، 1996؛ Zalba وآخرون، 2000؛ Somers وآخرون، 2000)، كما ينتج NADPH oxidase عند الإنسان أيون $O^{-\circ}_2$ بتراكيز قاعدية في خلايا العضلة الملساء الوعائية ويرتفع عند المرضى المصابين بهذا المرض (Touyz وSchiffrin، 2000).

I-5 آليات الانفعال التأكسدي المحفزة لارتفاع ضغط الدم:

يلعب الإنفعال التأكسدي دورا مهما في نشوء مرض ارتفاع ضغط الدم من خلال آليات تحريضه لتقلص الأوعية الدموية وتغيير بنيتها وتستطيع ROS أن تنشط مسلك الإشارة في خلايا العضلة الملساء الوعائية والتي تؤدي إلى تغيير في مقاومة الشرايين متسببة بذلك في تصلب وضيق اللمعة (Baas وBerk، 1995) وكما هو موضح في الشكل1 فإن انقباض الأوعية الكلوية و الأساسية قد يحدث عن طريق تأثير الأنواع الأكسجينية بطريقة مباشرة أو غير مباشرة وهذا عن طريق تثبيط إنتاج NO مؤديا إلى تعطيل توسع الأوعية (Cai وHarrison، 2000)، أما التأثيرات المباشرة لـــ ROS فيكون عن طريق إحداثها لتقلص أو توسع الأوعية وذلك حسب الكميات المنتجة الا أن التأثير الغالب لها هو إحداث التقلص (Dröge، 2002)، ومن الآليات الأخرى لتقلص الأوعية بواسطة ROS تحريض أكسدة حمض arachidonic لتشكيل eicosanoides مثل prostaglandin $F_{2\alpha}$ الذي يعتبر من العوامل المحفزة للتقلص ومن جهة أخرى تثبيط إنتاج العامل الموسع للأوعية Prostacyclin2 (PGI_2) (Takahashi وآخرون، 1992).

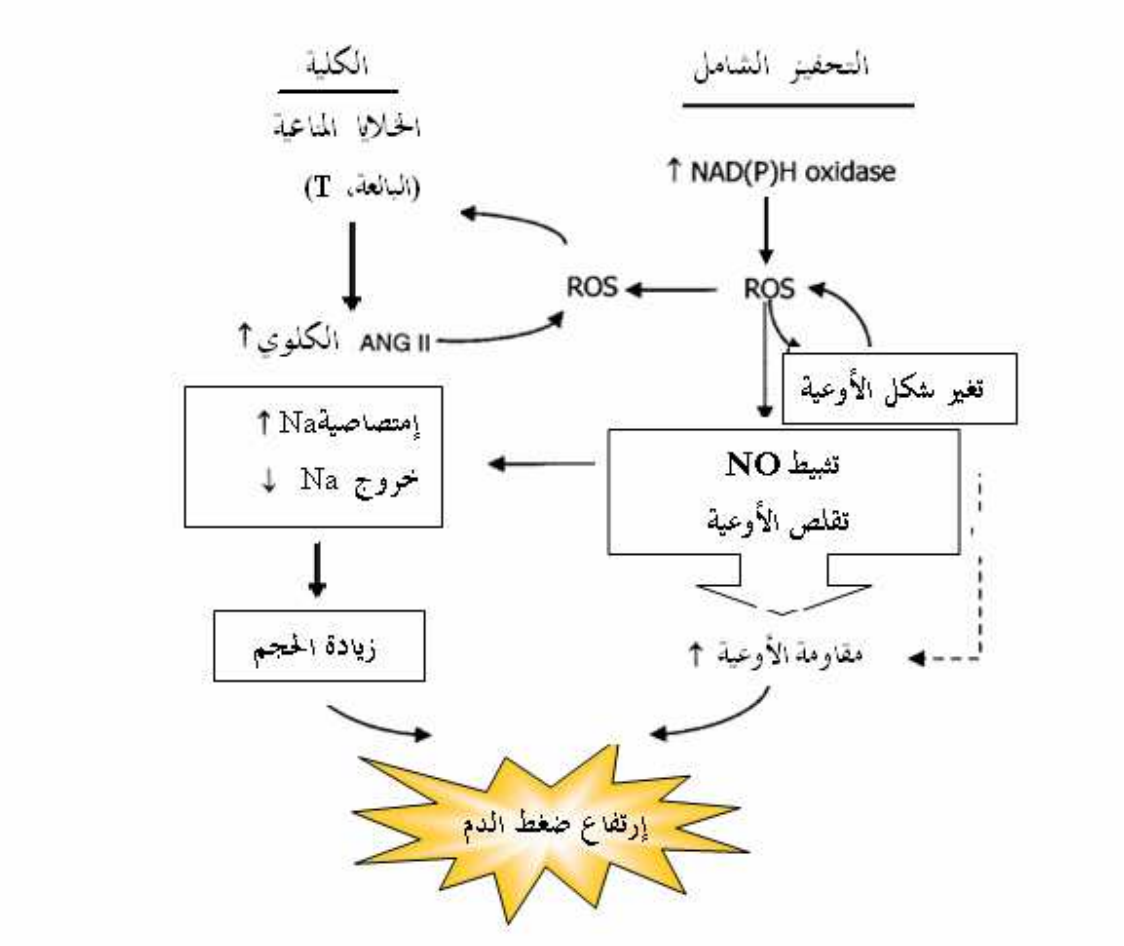


شكل1: دور الإجهاد التأكسدي في ظهور مرض ارتفاع ضغط الدم (Rodrıguez-Iturbe و آخرون، 2004)

يرتبط نشوء الإجهاد التأكسدي بمستوى NO، حيث أن المستويات المنخفضة له (1–2ميكرومولر) تخفض من الأضرار الخلوية الناتجة عن $O^{\cdot}{}_2^-$ و H_2O_2 و بذلك إنهاء أكسدة الليبيدات ،تؤثر ROS إما بتثبيط NO مؤدية بذلك إلى خفض ارتباطه بنواة الهيم لانزيم Guanyl cyclase وبالتالي تعطيل توسيع الأوعية، أما التأثير المباشر فيحرض مباشرة تقلص الأوعية عن طريق تشكيل جذر $ONOO^-$ الذي يحرض أكسدة حمض arachidonic (AA) ليتحول إلى F2- isoprostane و $ThromxaneA_2$(TxA2) الذان يؤديان إلى تقلص الأوعية، من جهة أخرى يقوم أيون $ONOO^-$ بتثبيط إنزيم prostacyclin synthase (PGI) وبذلك خفض العامل الموسع للأوعية Prostacyclin 2 (PGI2) .

يقوم $O^{-\circ}_2$ أيضا بتحريض ارتفاع الكالسيوم الداخل خلوي في العضلة الملساء و الخلايا المبطنة للأوعية (Lounsbury و آخرون، 2000) مؤديا إلى تخفيز تقلصات أخرى ناتجة عن ANG II والنورأدرينالين و endothelin-1 (ET-1) و thromboxane (TXA_2) (Schnackenberg، 2002).

بالإضافة إلى كل هذه التأثيرات، فإن الإجهاد التأكسدي ضمن الكلية يلعب دورا أساسيا في عملية تخزين الصوديوم، حيث أن عملية تنشيط هرمون ANG II الكلوي الذي يفرز من طرف الخلايا المناعية البالعة و الخلايا T يؤدي إلى رفع إمتصاصية الصوديوم من جهة وخفض خروجه من جهة أخرى كما يعمل ANG II على تنشيط إنزيم NADPH oxidase الذي يؤدي إلى إنتاج الجذور الحرة، هذه الأخيرة تؤثر على شكل الأوعية أو تثبط NO مؤدية إلى تقلص الأوعية و إحداث المرض كما هو موضح في الشكل رقم 2 (Rodriguez -Iturbe وآخرون، 2004).



شكل 2: العلاقة بين الإجهاد التأكسدي و angiotensin II في إحداث ارتفاع ضغط الدم (Rodrıguez-Iturbe و آخرون، 2004).

يؤدي تنشيط ANG II إلى تحفيز حجز الصوديوم بالتأثير المزدوج بخفض الصوديوم المرشح ورفع إعادة إمتصاص الصوديوم على مستوى النفرون مما يؤدي الى إحداث ضغط على مستوى الشرايين وبذلك زيادة حجم الأوعية.

ومن جهة أخرى فإن زيادة نشاطية ANG II يسبب تحفيز نشاطية NADPH oxidase الذي يزيد من إنتاج ROS و التي تؤدي بدورها إلى إحداث المرض عن طريق التأثير على مستوى الصوديوم أو تثبيط نشاط NO وبذلك يمكن القول أن هناك حلقة . والنتيجة هي التأثير على شكل الأوعية بتضييقها و بهذا يحدث ما يسمى ارتفاع ضغط الدم.

I-6 دور الإجهاد التأكسدي في نشوء أمراض الجهاز الهضمي:

تعتبر أمراض الجهاز الهضمي من أكثر الأسباب المؤدية إلى الموت في البلدان المتقدمة، ومن أهم هذه الأمراض الإسهال و القرحة المعدية والتهابات المعدة والأمعاء وأغلب الإصابات تكون عن طريق التلوث البيئي (Caseras وآخرون، 1990)، كما تؤكد الدراسات أن الأنواع الأكسجينية النشطة تمثل أحد الآليات الأساسية المتدخلة في تضرر الأنسجة في الأمراض المختلفة التي تصيب الجهاز الهضمي، إذ يتعرض الجهاز الهضمي باستمرار للأنواع الأكسجينية، البعض منها يتحرر نتيجة لحركة الجهاز الهضمي نفسه (Parks وآخرون،1983).

I-6-1 دوره في المعدة:

ينتج $O^{-\circ}_2$ وH_2O_2 بواسطة إنزيم NADPH oxidase الموجود في الخلايا الضهارية (Kuwano وآخرون،2006) كما يمكن للأغذية والأشربة أن تحتوي على بعض الأنواع الفعالة بالإضافة إلى التفاعلات الكيميائية الحادثة على مستوى المعدة (Halliwell وآخرون، 2000)، وينتج H_2O_2 عن تفاعلات أيونات الحديد Fe^{2+} مع ascorbate ذو الأصل الغذائي أو الموجود بصفة عادية في العصارة المعدية بالإضافة إلى أن هضم البروتينات المحتوية على الهيم يمكن أن يشجع أكسدة الليبيدات (Kanner وLapidot، 2001). توجد أنواع أخرى فعالة في الأغذية مثل جذور البيروكسيد الليبيدية، والألدهيدات السامة وisoprostane التي لها دور في تضرر الأنسجة الخاصة بالمعدة (Aw، 2005).

يتواجد النتريت بتراكيز مرتفعة في اللعاب والأغذية وبواسطة الحمض المعدي يتحول إلى HNO_2 الذي يؤدي إلى حدوث أضرار على مستوى DNA (Pannala وآخرون، 2003). كما أن تحفيز الخلايا المناعية الموجودة بشكل طبيعي في الجهاز الهضمي ضد البكتيريا والسموم يمكن أن يؤدي إلى الإفراط في إنتاج ROS (Chamulitrat، 1999). ويعتبر الجدار المبطن للمعدة مصدرا للجذور الحرة الناتجة بواسطة إنزيمي xanthine

oxidase المخاطي و إنزيم NADPH oxidase الموجودين في خلايا الكريات البيضاء للأنسجة المعدية (Otamiri وSjodahl، 1991) ومن ناحية أخرى فإن أبحاثا أخرى تقترح أن إنزيمات NOX (NADPH oxidases) المنتجة في الخلايا المبطنة للمعدة قادرة على إنتاج الأنواع الأكسجينية النشطة، حيث أن ارتفاع هذه الجذور بالمعدة يؤدي إلى تهتكات بالأنسجة كما تعتبر من أهم الأسباب المؤدية إلى حدوث التقرح المعدي (شكل3) (Czesnikiewicz-Guzik وآخرون، 2007).

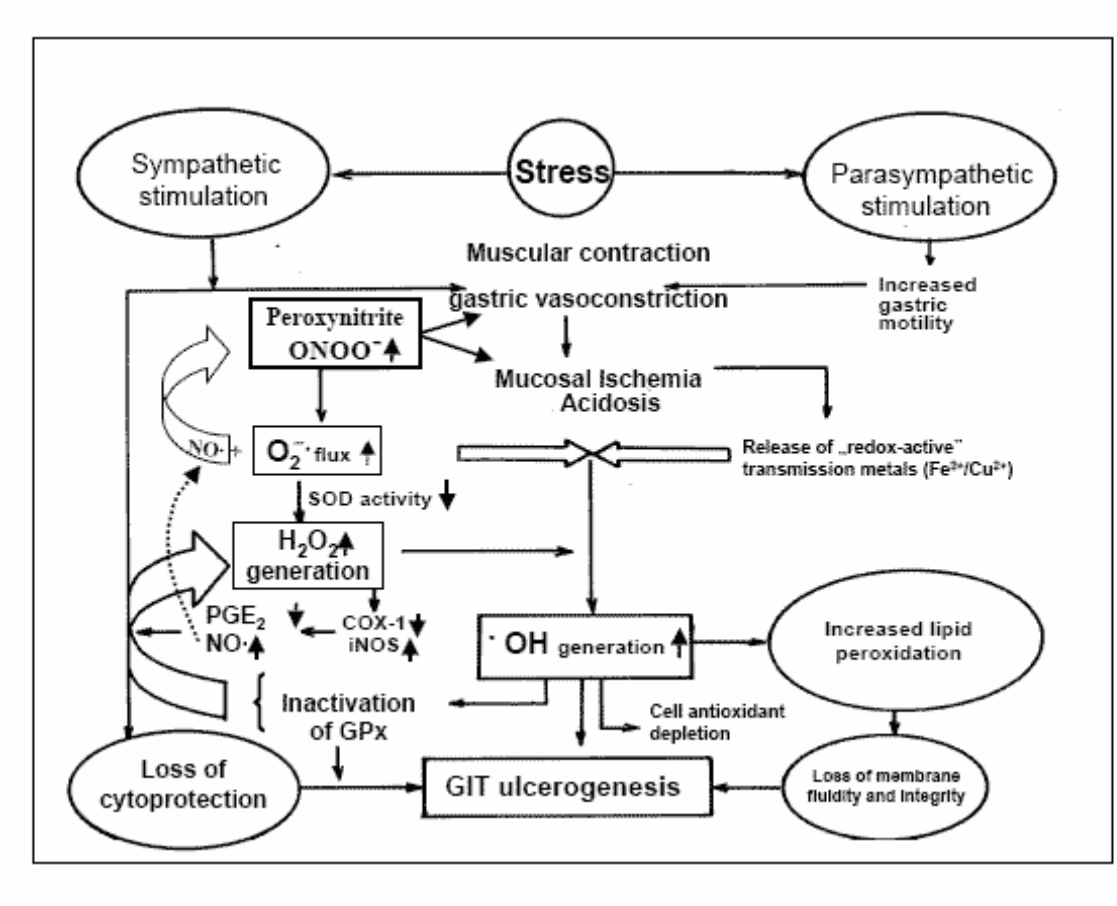
I-6-2 دوره في القولون:

كان يعتقد أن الانفعال التأكسدي الحاصل في القولون مصدره إنزيم $_2$ nitric oxide synthase$_2$ (NOS) المنتج من طرف خلايا الكريات البيضاء المهاجرة ولكن تبين أن بطانية القولون نفسها قادرة على انتاج أيون $O^{-\circ}_2$ (Kawahara وآخرون، 2004) فبعد اكتشاف نظائر NOS أصبح معروفا أنه بالإضافة إلى إنخفاض NOS_2 فإن هناك ارتفاع تعبير NOS_1 ولكن بتراكيز تختلف مابين السطح والتجويف، وبين بداية القولون ونهايته ويؤدي انتاج الجذور الحرة في القولون إلى تطور الأمراض الالتهابية المعوية لتصل إلى الإصابة بالسرطان وذلك باحداث أضرار على مستوى الحمض النووي ADN رافعة بذلك تضاعف الخلايا (Szanto وآخرون، 2005).

I-6-3 الإسهال وعلاقته بالإجهاد التأكسدي:

تسبب أمراض الإسهالات إرتفاعا في عدد الوفيات في العالم وغالبا تكون نتيجة الإصابة بالجراثيم (بكتيريا، فيروسات، طفيليات) التي تتفاعل مع الخلايا المخاطية محرضة بذلك جملة من التفاعلات الالتهابية وتنتج عند الإصابة بالبكتيريا العديد من المواد مثل متعدد السكريات اللبيدية و البيبتيدغلوكان وهي محفزات قوية لانتاج الجذور الحرة عن طريق الوسائط الإلتهابية cytokines المفرزة من طرف الخلايا البالعة (MacDonald وآخرون، 1993) ، كما أن الإصابة بفيروسات retrovirus بعد ثلاث أيام يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في مستوى و المشتقات الكبريتية glutathion وكذلك الجهاز الإنزيمي المضاد للأكسدة مثل GPx و GR و SOD

وهذا ما يؤدي إلى حدوث فوق أكسدة اللبيدات بواسطة الجذور الحرة و بذلك يتم إتلاف الحاجز المخاطي المعوي (Chiua وآخرون، 2003). وخلال الإصابة المعوية بواسطة البكتيريا ينتج أكسيد الأزوت الأحادي NO° و هو جذر أقل فعالية يتشكل ابتداءا من الحمض الأميني L- arginine بواسطة انزيم NOS_i (Induced Nitric Oxyde Synthase) المحفز في الخلايا المخاطية (Izzo وآخرون، 1998). ويحفز NOS_i بواسطة العديد من الوسائط الالتهابية منها TNF - α و γ-interferon و interleukine-1 والسكريات اللبيدية البكتيرية (LPS) (Nathan، 1997) فيحدث إفراطا في إنتاج NO الذي يؤدي إلى أضرار على مستوى المخاطية المعوية بتأثيره المباشر على الخلايا المخاطية و توسيع الاتصلات بين الخلايا كما يمكن أن يرتبط مع أيون $O^{-\circ}_2$ المنتج خلال التفاعلات الإلتهابية لتشكيل $ONOO^-$ الأكثر فعالية ضد الأنسجة الخلوية (Salzman وآخرون، 1995).



شكل3: تأثيرات الإجهاد التأكسدي في إحداث القرحة المعدية (Czesnikiewicz-Guzik وآخرون، 2007).

تؤثر الجذور الحرة على جسم الإنسان بإحداث تغيرات على جزيئات الخلية كما يمكنها التأثير بطرق أكثر تعقيدا عن طريق التأثير على نشاطية الجهاز العصبي اللاإرادي الودي و نظير الودي و بهذا تغير من تدفق الدم إلى أنسجة المخاط للجهاز الهضمي ونتيجة هذا التحهيز ترتفع الحركية المعدية رافعة بذلك التقلصات العضلية و المعدية مما يؤدي إلى جروح مخاطية وزيادة حموضة المعدة ، و هذا ما يحث تفاعلات الأكسدة و الإرجاع و بوجود أيونات الحديد و النحاس ينتج جذر الهيدروكسيل . هذا الجذر أكثر فعالية على الليبيدات و الذي يؤدي إلى ميوعة الغشاء و إحداث التقرح. من جهة أخرى فإن ROS و في هذه الحالة يكون أيون $O^{\cdot}_2$ هو الأكثر انتشارا يتآثر مع أكسيد النتريك مؤديا إلى تشكيل جذر $ONOO^{-}$ الذي يحدث انقباضا في الأوعية ويرفع من حموضة المعدة.

II- مضادات الأكسدة:

إن التغيرات التي تحدثها الإنفعالات التأكسدية على المستوى الخلوي تؤدي إلى العديد من الأمراض لذلك توجد بعض المركبات التي تستطيع أن تحمي أو تؤخر أكسدة الجزيئات الأخرى تعرف بمضادات اللأكسدة والتي تعرّف على أنها كل مادة لها فعالية ضد الأضرار التأكسدية (Halliwell و Gutteridge، 1999) وهناك مضادات أكسدة إنزيمية و أخرى غير إنزيمية.

II-1 مضادات الأكسدة الإنزيمية:

II-1-1 إنزيم Superoxide dismutase:

يحفز إنزيم Superoxide dismutase تفاعل إرجاع $O^{-\circ}_2$ إلى H_2O_2 والأكسجين الجزيئي عن طريق التفاعل التالي:

$$O^{-\circ}_2 + O^{-\circ}_2 + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

هناك أنواع مختلفة من إنزيم SOD في الأنظمة الخلوية تسمى حسب المعدن الذي يحتويه وهي: Cu وZn-SOD يتواجد بصفة غالبة في السيتوزول بالإضافة إلى الليزوزومات و النواة ويتواجد Mn-SOD أكثر في ميتوكندري الخمائر و الحيوانات، أما Fe-SOD فهو لا يتواجد في أنسجة الحيوانات (Gregory وFridovich، 1973).

II-1-2 إنزيم Catalase:

يتواجد انزيم Catalase في أغلب أعضاء الجسم الا أنه يتواجد بتراكيز عالية في الكبد وتكون نشاطيته عالية في البيروكسيزوم ففي وجود تراكيز عالية من H_2O_2 يقوم هذا الإنزيم بتحويله إلى ماء وأكسجين حسب التفاعل الآتي (Catapano، 1997).

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

II-1- 3- إنزيم Glutathion peroxidase (GPx):

يكون Glutathion peroxidase (GPx) أكثر إنتشارا في أنسجة الإنسان والحيوان أما مستوياته المرتفعة فتكون في الكلية والكبد (Halliwell وGutteridge، 1999)، و يعمل هذا الإنزيم من جهة على إرجاع H_2O_2 إلى ماء ومن جهة أخرى يحول جذر الهيدروبيروكسيد ROOH إلى كحول، هذا التفاعل يحتاج إلى تدخل جزيئتين من GSH التي تتحول إلى GSSG:

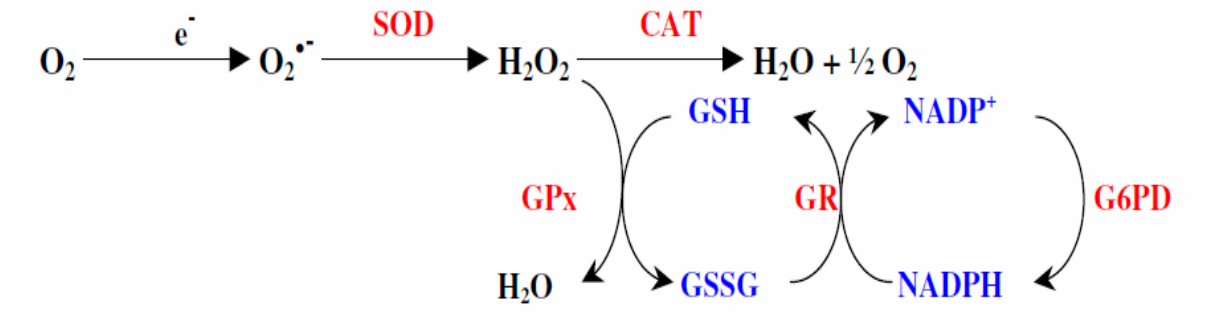
$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} 2H_2O + GSSG$$

$$ROOH + 2GSH \xrightarrow{GPx} ROH + H_2O + GSSG$$

يعمل إنزيم glutathion reductase (GR) على إنتاج GSH إبتداءا من GSSG باستعمال NADPH كعامل مساعد.

$$GSSG + NADPH + H \xrightarrow{GR} 2GSH + NADP^+$$

يتدخل إنزيم G6PD (glucose-6-phosphate-dehydrogenase) ليحول $NADP^+$ إلى NADPH وبهذا يمكن تلخيص تكامل الأدوار المضادة للأكسدة بين الإنزيمات حسب الشكل 4:



شكل4: مخطط يوضح التكامل بين عمل مضادات الأكسدة الإنزيمية.

2-II مضادات الأكسدة غير الإنزيمية:

تؤثر مضادات الأكسدة بطريقة فعالة وتلقائية على المواد المؤكسدة من أهمها المركبات ذات المصدر الغذائي مثل المواد الكبريتية و عديدات الفينول و الفيتامين C و الفيتامين E وعديدات الفنول وغيرها (Tessier وMarconnet، 1995)، كما يمكن لمضادات الأكسدة أن تكون داخلية المنشأ مثل coenzyme Q والميلاتونين وحمض اليوريك (Conner وGrisham، 1996). تتميز مضادات الأكسدة داخلية المنشأ بأوزان جزيئية منخفضة و لها القدرة على الوقاية من أضرار الإجهاد التأكسدي أو الحد من أضراره ومنها:

1-2-II Glutathione (GSH):

هو عبارة عن ببتيد ثلاثي تقدر تراكيزه بالميلي مولر في جميع الخلايا تقريبا كما يوجد في السوائل خارج خلوية بتراكيز جد ضعيفة وهو مركب مهم في النظام الداخلي المضاد للاكسدة حيث تعتبر كعامل مساعد لإنزيم glutathione peroxidase لتخفيض الإنتاج الداخل خلوي لجذور البيروكسيد كما تعمل على الإزاحة المباشرة لـــ ROS و RNS و يعمل GSH على حماية البروتينات التي تحمل مجموعة SH من الأكسدة وإلتقاط الأيونات المعدنية مثل النحاس (Hanna وMason، 1992).

2-2-II ملتقطات المعادن:

يلعب تنظيم مستويات الحديد والنحاس في الجسم دورا مهما في مراقبة انتاج الأنواع الأكسجينية النشطة (Gutteridge وHalliwell، 1989) ويتم هذا بوجود جهاز معقد يضمن تقليل انتقال هذه المعادن بحرية فتواجد الحديد والنحاس بشكل حر في الخلايا يؤدي إلى تشكيل جذر الهيدروكسيل وبالتالي إحداث أضرار خاصة أكسدة الليبيدات و بهذا توجد بروتينات ترتبط بالمعادن لضمان وجودها في مستويات منخفضة الفعالية (Halliwell وGutteridge، 1990) من بينها بروتيني lactoferrin وTransferrin اللذان يرتبطان بأيون الحديد في حين يرتبط كل من albumine وceruloplasmine بأيون النحاس، وبذلك فإن إرتباط هذه

البروتينات بأيونات الحديد يؤدي إلى منع تشكيل جذر الهيدروكسيل الذي يؤدي أضرار كبيرة خاصة على مستوى الليبيدات و ADN ويعتبر هذا النوع من البروتينات الجهاز المضاد للأكسدة الرئيسي خارج خلوي (Betteridge، 2000). يقوم بروتين الألبومين بنقل أيونات النحاس إلى الكبد أين يرتبط ببروتين ceruloplasmin من أجل تحريره في الدم ونقله إلى مختلف الأنسجة، يملك ceruloplasmin نشاطية ferroxidase التي تكون ضرورية لإندماج الحديد مع ferritin و يقوم الأبومين بتثبيط أكسدة LDL المحفزة بواسطة المعادن (Van Hinsburg وآخرون، 1986).

II-2-3 حمض اليوريك:

ينتج حمض اليوريك بواسطة إنزيم xanthine oxidase الذي يتواجد بصفة واسعة وبتراكيز كبيرة نسبيا في الجسم ، حيث تمثل 60% من مجموع نشاطية مضادات الأكسدة في البلازما في الحالة الطبيعية (Benzie ،1996) إذ يؤثر حمض اليوريك كمضاد للأكسدة بالإرتباط مع 10-15% من جذور الهيدروكسيل المنتجة يوميا كما يمكن أن يزيح جذور peroxyl والأكسجين المهيج (Ames وآخرون، 1981)، ويرتبط أيضا بأيونات الحديد الضروري لتفاعلDavies) Harber-weiss وآخرون، 1986) كما يحمي حمض الأسكوربيك من الأكسدة (Sevanian وآخرون، 1991). يستطيع حمض اليوريك أن يتفاعل مع $ONOO^-$ وبذلك يرفع من تركيز °NO الضروري لاسترخاء الأوعية الدموية (Skinner وآخرون، 1998).

II-2-4 فيتامين E:

يصنف الفيتامين E ضمن المواد التي تذوب في الدهون له دور فعال كعامل مضاد للأكسدة، حيث يعمل على توقيف سلسلة تفاعلات فوق أكسدة الليبيدات على مستوى الأغشية الخلوية ويستطيع أيضا إزاحة أيون $O_2^{\cdot-}$ (Traber، 1994). يقوم الفيتامين α-tocopherol بإعطاء الالكترونات لجذر البيروكسيل °LOO فينتج عن هذا التفاعل جذر α-tocopheroxy والهيدروبيروكسيد LOOH (Nakazawa وآخرون، 1996) وبإمكـــان

α- tocopheroxy أن يتفاعل مع جزيئة أخرى من α-tocopherol ليعطي شكلا مستقرا أو يؤدي إلى أكسدته إلى tocopherol quinone وبهذا يحمي الأغشية من الضرر الناتج عن ROS (Joung وWoodside، 2001) .

5-2-II الفيتامين C:

يصنف الفيتامين C ضمن الفيتامينات الذائبة في الماء يصنع في الكبد ابتداءا من الغلوكوز عند أغلب الثدييات وليس عند الإنسان (Sebastian وآخرون، 2003)، ترتبط مستوياته في السوائل البيولوجية بمستوى التغذية لكن عموما يقدر بـــ50 - 200 ميكرومولر على مستوى البلازما، وتتواجد تراكيزه العالية في المخ و السوائل السنخية. يملك حمض الأسكوربيك وظائف متعددة مضادة للأكسدة أهمها الإزاحة المباشرة للجذور الحرة منها O_2^1 و HOCL و $O^{-\circ}_2$ و $OH^{-\circ}$ وجذور البيروكسيل (Folkes وآخرون، 1995؛ Bisby وآخرون، 1999). يتعاون حمض الاسكوربيك مع الفيتامين E وذلك بإرجاع جذر tocopherol phenoxyl ليعطي الشكل الأكثر استقرارا (Packer و آخرون، 1979) وبطريقة مماثلة يمكن أن يتفاعل مع حمض اليوريك (Aruoma وHalliwell ، 1989).

$$H^+ + ascorbate^- + \alpha\text{-}TO^\circ \longrightarrow \alpha\text{-}TOH + ascorbyl$$

كما يمكن أيضا لحمض الأسكوربيك أن يرتبط مع باالأيونات المتحررة من أكسدة بروتينات الهيم (Buettner وآخرون، 1996).

:Bilirubin 6-2-II

ينتج Bilirubin عن تجزئة نواة الهيم عند الإنسان وهوعامل مرجع قوي (Stocker وآخرون،1987)، ففي السوائل الخارج خلوية يتواجد بتراكيز تقدر بـــ 15 ميكرومولر وغالبا ما يكون مرتبطا بالألبومين مؤديا بالصبغة الذائبة في الدهون إلى الذوبان في الماء. الألبومين الحر أو المرتبط بالبليريبين يكون قادرا على إرجاع جذر $\alpha\text{–}TO^\circ$ وتثبيط فوق أكسدة الدهون البلازمية وLDL (Neuzil وStocker، 1994). و هناك العديد من

الدراسات حاولت تأكيد فعاليته المضادة للأكسدة على مستوى الأنسجة حيث وجد أن الجرذان المتلقية لكميات من البليربين ينخفض عندها أضرار الإجهاد التأكسدي (Dennery وآخرون، 1995).

II-2-7 الكاروتنويدات:

الكاروتنويدات هي صبغات موجودة بشكل طبيعي في النبات والكائنات الدقيقة تصنف الى مجموعات منها الكاروتنويدات الكربوهيدراتية التي تحتوي مجاميع وظيفية نوعية وتضم Lycopene وß-Carotene و-α Carotene والكاروتنويدات المؤكسجة وتعرف باسم xanthophylls وتضم luteine وZeaxanthine (Goodwin، 1980). أظهرت العديد من الدراسات أن B-carotene والكاروتنويدات الأخرى الذائبة في الدهون تملك نشاطية مضادة للأكسدة حيث وجد في العديد من التجارب على مستوى محاليل ليبيدية متجانسة وفي نماذج غشائية وخلايا سليمة أن النشاطية المضادة للأكسدة لـــB-carotene أقل فعالية مقارنة بالفيتامين E (Woodall وآخرون، 1997). تتفاعل الكاروتنويدات مع الأنواع الأكسجينية بطرق مختلفة، إذ أن ß-carotene وzeaxanthin يختلفان في قدرتهما على حماية الليبوزومات من أكسدة الدهون (Woodall وآخرون، 1997) هذا يقترح أن وضعية وتوجه الكاروتنويدات في الغشاء عامل مهم في تحديد الفعالية النسبية في الحماية ضد الجذور الحرة. تستطيع الكاروتنويدات أن تلتقط الأكسجين المهيج وجذور البيروكسيل (Stahl وSies، 1996) ويتعلق تأثيرها المضاد للأكسدة بعدد الروابط المزدوجة فتفاعل B-carotene مع جذور البيروكسيل يؤدي إلى تكوين جذور B-carotene تتعرض للإنحلال لتشكيل مركبات غير جذرية أو ترتبط مع جذور حرة أخرى (Rice-Evans وآخرون، 1997).

II-2-9 الفلافونويدات:

تنتمي الفلافونويدات إلى المركبات الفينولية حيث تتواجد في العديد من الأنواع النباتية منها الخضر والفواكه و البذور والأزهار (Middleton، 1998)، وتعبر كمضادات أكسدة قوية و ذلك لقدرتها على إزاحة الأنواع

الأكسجينية والنتروجينية النشطة (Hanasaki وآخرون، 1994)، إذ تقوم الفلافونويدات بمنح الإلكترونات للجذور الحرة لتشكيل مركبات أكثر استقرارا وأقل فعالية وذلك لإحتوائها على مجاميع الهيدروكسيل عن طريق التفاعل التالي (Korkina وAfanas'ev، 1997).

$$\textbf{Flavonoid(OH) + R}^{\bullet} \longrightarrow \textbf{flavonoid(O}^{\bullet}\textbf{) + RH}$$

وعن طريق هذا التأثير يمكن للفلافونويدات أن تحمي LDL من الأكسدة وبالتالي الوقاية من أمراض تصلب الشرايين (Kerry وAbbey، 1997) ومن جهة اخرى يمكن للفلافونويدات أن تخفض من الضرر الناتج عن الإجهاد التأكسدي عن طريق تثبيط الانزيمات المنتجة ROS مثل Xanthine oxidase الذي يعتبر مصدرا مهما لانتاج أيون O°_2 (Chang وآخرون، 1993).

III- عديدات الفينول:

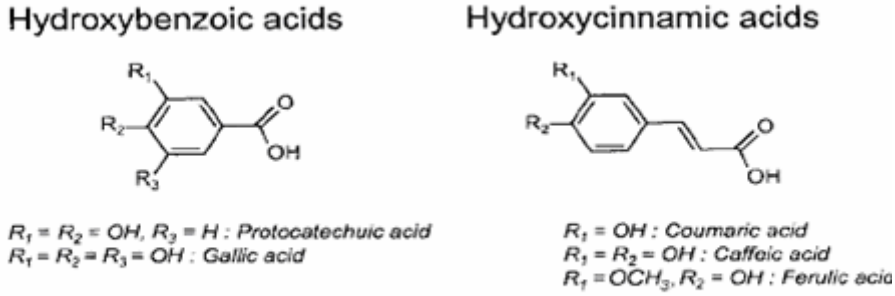
تعرف المركبات الفينولية على أنها مستقلبات ثانوية في النباتات يتم إنتاجها للدفاع ضد الأشعة فوق البنفسجية أو أي اعتداء خارجي ، تتميز بنيتها بوجود حلقة عطرية أو أكثر مرتبطة بعدة مجاميع هيدروكسيلية حرة أو مرتبطة بمجاميع أخرى مثل الأستر والإيثر ، والإختلاف في عدد الحلقات وعدد ونوع المجاميع المرتبطة بها يجعلها تقسم إلى عدة مجاميع أ همها الأحماض الفنولية و الدباغ والفلافونويدات (Manach وآخرون، 2004) .

III-1 الأحماض الفنولية:

تقسم الأحماض الفنولية إلى قسمين رئيسيين (شكل5) أحماض مشتقة من حمض البنزويك تتميز ببنية C6-C1 و أحماض مشتقة من حمض السيناميك وتتكون من حلقة عطرية مرتبطة بسلسلة ثلاثية الكربون C6-C 3 (Bravo، 1998) حيث يتواجد حمض الهيدروكسيبنزويك في النباتات المستهلكة من طرف الإنسان بكميات منخفضة ما عدا بعض الفواكه الحمراء والفجل والبصل والتي تحوي تراكيز تقدر بـــ 10 ميلغرام لكل 1كغ من الوزن الطازج (Shahidi وNaczk، 1995). يعتبر الشاي الأخضر مصدرا مهما لحمض الغاليك حيث تحتوي أوراقه على حوالي 4.5 غ/كغ من الوزن الطازج (Tomas-Barberan وClifford، 2000) علاوة على هذا فإن أحماض الهيدروبنزويك تدخل في تركيب البنيات المعقدة مثل الدباغ المميهة (gallotannins المكونة لفواكه المانغو وellagitannins الموجودة في الفواكه الحمراء مثل الفراولة والتوت الأحمر) (Clifford وScalbert، 2000). تنشر الأحماض المشتقة من حمض السيناميك بكثرة وتشتمل خصوصا على حمض p- coumaric وcaffeic وحمض sinapic تكون هذه الأحماض قليلة التواجد بشكل حر ما عدا الأغذية المعرضة للتجميد والتخمر و التعقيم أما الأشكال المرتبطة فهي عبارة عن مشتقات مرتبطة بالغلوكوز أو الأستر وهذا بالنسبة لحمض quinic وحمض shikimic وحمض tartaric . يمكن لحمض quinic وحمض Caffeic أن يرتبطا

ليشكلا حمض chlorogenic الذي يتواجد في العديد من أنواع من الفواكه (Clifford، 1999)، بعض الأنواع من الفواكه تحتوي على كميات عالية من أحماض الهيدروسيناميك 0.5-2غ من الحمض/ كغ من الوزن الكلي(العنب و الكيوي والخوخ والكرز والتفاح) (Macheix وآخرون، 1990).

إن حمض Caffeic الحر والمؤستر هو الأكثر انتشارا بالنسبة للأحماض الفنولية إذ يتواجد بـــ 75- 100% من مجموع أحماض الهيدروكسيناميك المكونة لأغلب الفواكه ويتواجد هذا النوع من الأحماض في جميع أجزاء الفواكه إلا أن تراكيزها المرتفعة تكون في الجزء الخارجي من الثمرة الناضجة. من الأحماض الأكثر وفرة أيضا حمض Ferulic الذي يتواجد في الحبوب منها القمح حيث يحتوي على حوالي 0.8-2 غ/كغ من الوزن الجاف و الذي يمثل 90 % من مجموع عديدات الفنول (Sosulski وآخرون، 1982).



شكل 5: أقسام الأحماض الفنولية (Manach وآخرون، 2004).

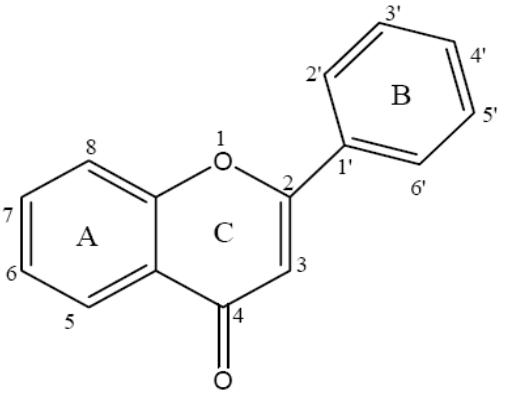
III-2 الدباغ (Tanins):

الدباغ مركبات فينولية ذات أوزان جزيئية كبيرة نوعا ما تتراوح مابين 500 إلى 20000 دالتن تقسم إلى مجموعتين الدباغ الذائبة في الماء (gallo وellagitannins) و الدباغ المكثفة، يتكون القسم الأول من أسترات حمض الغاليك أو حمض ellagic (Chung وآخرون، 1999) أما القسم الثاني فهو أكثر انتشارا من الدباغ الذائبة في الماء وأكثر تعقيدا منها فهي تكاثف لعدة وحدات من flavan-3-ols كما تعرف

بـــproanthocyanidins (Schofield وآخرون، 2001) بالإضافة إلى قسم ثالث يسمى phlorotanins يحتوي على وحدات phloroglucinol عزلت من بعض أنواع الطحالب البنية (Porter، 1989).

3-III الفلافونويدات:

تضم الفلافونويدات مجموعة كبيرة من المركبات ببنيات فنولية متغيرة، تتواجد في الفواكه والخضر والحبوب والشاي (Middleton، 1998)، حيث تم التعرف على حوالي 4000 نوع من الفلافونويدات العديد منها مسؤولة عن ألوان الأزهار والفواكه والأوراق (de Groot وRauen، 1998) وتشارك الفلافونويدات في عملية التركيب الضوئي ضمن خلايا النبات الأخضر بنقلها للإلكترونات (Mukohata وآخرون، 1978)، تتميز الفلافونويدات بأوزان جزيئية منخفضة تحتوي على 15 ذرة كربون في هيكل كربوني ثلاثي الحلقـــات C6-C6-C3 (شكل6) حلقتين A وB من حمض البتزويك مرتبطتين بجسر كربوني من ثلاث ذرات عادة موجود بشكل حلقة C، الحلقة A تكون مشتقة من مسلك malonate / acetate بينما تشتق الحلقة B من phenylalanine عبر مسلك Shikimate (Merken و Beecher، 2000). التنوعات الحاصلة على مستوى الحلقات يؤدي إلى وجود عدة أقسام من الفلافونويدات أو مشتقات 2-phenylbenzopyran أهمها flavonols وflavanols وflavanones وanthocyanidins و flavanonols و flavones و isoflavones (شكل7) (Hollman وKatan، 1999). كما أن الاستبدالات الحاصلة على مستوى A وB يزيد من تنوع الجزيئات ضمن القسم الواحد (Pietta، 2000)، هذه التغيرات قد تتضمن أيضا إضافة غلوكوزا أو كبريتا أو أكسجينا أو مثيلا (Hollman وKatan، 1999).



شكل 6: البنية العامة للفلافونويدات (Middleton وآخرون، 2000)

III-3-1 أقسام الفلافونويدات:

الفلافانونات و الفلافانونولات (Flavanonols وFlavanones) :

تتميز المركبات التي تنتمي إلى هذا القسم بغياب الرابطة المزدوجة بين C3-C2 (Manach و آخرون، 2004) (شكل 7)، وتتواجد بشكل حر أو مشتقات غلوكوزية أما الأشكال الحرة فتحتوي على مجاميع هيدروكسيلية أو مثيلية في الوضعية 5 و7 للحلقة A و في الوضعية 3'و4'و5'و6' للحلقة B ، أما المشتقات من النوع c-alkyl فهي الأكثر انتشارا خاصة من النوع C-geranyl و C-prenyl الموجودة بكثرة في العائلة النباتية Myrtaceae (Wollenweber وآخرون، 2000). تتواجد flavanones في الطماطم و بعض النباتات العطرية كما تتواجد بتراكيز عالية في الليمون ، و من المركبات غير غلوكوزية المميزة لهذه المجموعة naringenin وعموما تكون غلوكوزية عن طريق إضافة سكر ثنائي في الوضعية 7 neohesperidose الذي يمنح الذوق الحامضي مثل naringin الموجود في العنب (Tomas-Barberan وClifford، 2000).

الفلافونات و الفلافونولات (Flavones و Flavonols):

تتميز هذه المركبات بوجود رابطة مزدوجة في الوضعية 2 ويختلف الفلافونول عن الفلافون بوجود مجموعة هيدروكسيل في ذرة الكربون رقم 3 (شكل 7)، تعتبر الفلافونولات من بين الفلافونويدات الأكثر انتشارا

وأكثر المركبات تمثيلا لها هي quercetin و kaempferol وتتواجد عموما بتراكيز منخفضة تقدر بـــ 15-30 مغ/كغ من الوزن الطازج و تعتبر البصل المصدر الأكثر غنا بالفلافونول حيث تحتوي على أكثر من 1.2غ/كغ من الوزن الطازج، هذه المركبات تكون مرتبطة بسكر الغلوكوز أو الرمنوز غالبا، كما يمكن أن ترتبط بسكريات أخرى مثل حمض glucuronic و galactose وarabinose وxylose وتحتوي الفواكه مابين 5 و10 أنواع مختلفة من الفلافونولات السكرية (Macheix وآخرون، 1990)، بينما الفلافون فهي أقل انتشارا من الفلافونول في الفواكه والخضر و من المركبات المنتمية لها apigenin وluteolin والبقدونس هوالمصدر المهم لهذه المركبات أما الحبوب مثل القمح فهي تحتوي على فلافونات غليكوزية (flavones - *C*-glycosides) (King 1962 ؛ Sartelet وآخرون، 1996)، كما يمكن أن تضاف لها مجاميع ميثيلية لتشكل فلافونات ميثيلية مثل tangeretin و sinensetin وnobiletin المنتشرة في قشور البرتقال (Shahidi وNaczk ، 1995).

الفلافانولات (Flavanols):

تتواجد الفلفانولات بشكل أحادي مثل catechin أو متعدد الوحدات مثل proanthocyanidin (شكل 7). وينتشر catechin في العديد من أنواع الفواكه، حيث يحتوي المشمش على حوالي 250 مغ/كغ من الوزن الطازج، كما أن منقوع الشاي يحتوي على أكثر من 200 مغ/ كغ من catechin (Lakenbrink وآخرون، 2000). يعتبر epicatechin وcatechin من المركبات الرئيسية في هذا القسم المتواجدة في الفواكه، في حين تنتشر epigallocatechin gallate أكثر في بعض البذور والنباتات البقولية والعنب والشاي (Arts وآخرون، 2000).

نظائر الفلافونات (Isoflavones):

تتميز نظائر الفلافونات بارتباط الحلقة B في الوضعية 3 للحلقة C (Cai وآخرون، 2004) و تنتمي نظائرالفلافون إلى الفلافونويدات إلا أنها تشبه في بنيتها الإستروجينات، وتملك مجاميع هيدروكسيلية في

الوضعية 4 و7 في بنية مناظرة للمجاميع الهيدروكسيلية في جزيئة estradiol (شكل 7)، يطلق عليها إسم الهرمونات الكاذبة لقدرتها على الارتباط بمستقبلات الإستروجين و توجد بكثرة في النباتات البقولية وتشمل ثلاث مكونات رئيسية هي daidzein وglycitein و genistein وعموما تتواجد نظائر الفلافون على شكل مركبات غير سكرية و مركبات سكرية (Coward وآخرون، 1998).

الأنتوسيانينات (Anthocyanins):

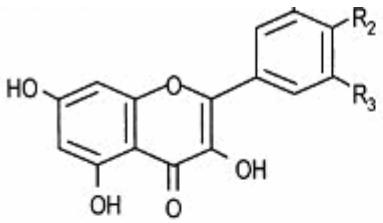
وهي صبغات مسؤولة عن اللون الأحمر والأزرق والأرجواني للفواكه والأزهار (Mazza وManiati، 1993)، تملك حلقة C تملك أكسجين رباعي التكافؤ Benzopyroxonium ، ورابطتين مزدوجتين الأولى بين C1 وC2 والثانية بين C3 وC4 (شكل 7) (Rice-Evans وآخرون، 1996).

تتواجد الأنتوسيانينات بأشكال مختلفة حيث تتميز المركبات غير السكرية منها بعدم الاستقرار ويتم إضافة السكر عادة في الوضعية 3 بينما الأسترة تكون بواسطة أحماض عضوية مثل حمض الستريك وحمض الماليك وأحماض فنولية، وتنتشر عادة في بعض أوراق وجذور الخضر مثل الفجل والبصل والكرنب و الفاصولياء إلا أنها تنتشر بوفرة في الفواكه و يعتبر Cyanidin أكثر المركبات انتشارا في الأغذية (Clifford، 2000).

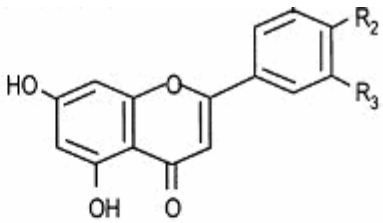
الشالكونات و الأورونات (Aurone وChalcoune) :

إن ما يميز الشالكونات عن باقي الفلافونويدات هو وجود الحلقة C بشكل مفتوح حيث ترتبط A و B بواسطة سلسة كيتونية ثلاثية الكربون بها رابطة مزدوجة و تكون الحلقتين A و B متماثلاتان في الأقسام الأخرى إلا أن الترقيم يكون عكسيا ووجود الرابطة المزدوجة مسؤولة عن إعطاء اللون الأصفر لها (Harborne، 1994)، يتم إضافة المجاميع الهيدروكسيلية أو الميثيلية في الوضعيات '2 و '4 و '6 للحلقة A أساسا (Ohashi وImmamura، 1977).

أما الأورونات فتتميز بوجود ذرتي كربون في حلقتها المركزية غير المتجانسة (Harbone، 1994).

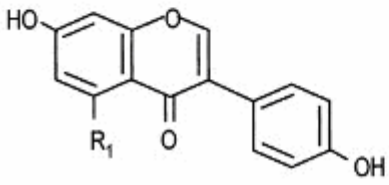


$R_2 = OH; R_1 = R_3 = H$: *Kaempferol*
$R_1 = R_2 = OH; R_3 = H$: *Quercetin*
$R_1 = R_2 = R_3 = OH$: *Myricetin*



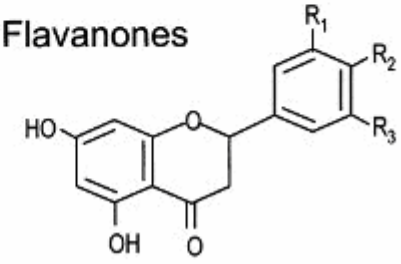
$R_1 = H; R_2 = OH$: *Apigenin*
$R_1 = R_2 = OH$: *Luteolin*

Isoflavones



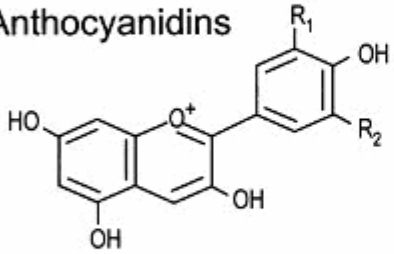
$R_1 = H$: *Daidzein*
$R_1 = OH$: *Genistein*

Flavanones



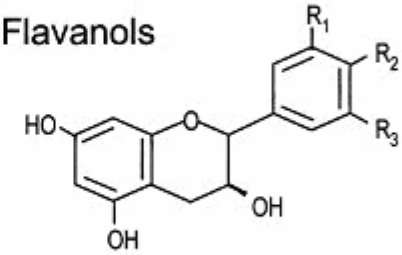
$R_1 = H; R_2 = OH$: *Naringenin*
$R_1 = R_2 = OH$: *Eriodictyol*
$R_1 = OH; R_2 = OCH_3$: *Hesperetin*

Anthocyanidins



$R_1 = R_2 = H$: *Pelargonidin*
$R_1 = OH; R_2 = H$: *Cyanidin*
$R_1 = R_2 = OH$: *Delphinidin*
$R_1 = OCH_3; R_2 = OH$: *Petunidin*
$R_1 = R_2 = OCH_3$: *Malvidin*

Flavanols



$R_1 = R_2 = OH; R_3 = H$: *Catechins*
$R_1 = R_2 = R_3 = OH$: *Gallocatechin*

شكل7: أهم أقسام الفلافونويدات (Manach وآخرون، 2004).

III-3-2 تأثير الفلافونويدات المضاد للأكسدة:

ترجع أغلب التأثيرات المضادة للأكسدة المنسوبة للخضر ومختلف النباتات إلى خصائص الأكسدة والإرجاع التي تملكها المركبات الفنولية و التي تجعلها كعوامل مرجعة، و تعتبر الفلافونويدات والأحماض الفنولية من أقوى المركبات المضادة للأكسدة و تتم إما عن طريق الإزاحة المباشرة للجذور الحرة أو بالتقاط المعادن المتسببة في تشكيل الجذور الحرة أو بتثبيط الانزيمات المنتجة لها موقفة بذلك سلسة التفاعلات التأكسدية (Rice-Evans وآخرون، 1997).

III-3-2-1 تأثير الفلافونويدات على إزاحة الجذور الحرة:

يمكن للفلافونويدات أن تتفاعل مع العديد من الجذو الحرة كجذر الهيدروكسيل و أكسيد النتريك $O°_2$ وأيون $HO^{-\bullet}$ بالإضافة إلى $ONOO^-$ (Bors وآخرون، 1990). تتأكسد الفلافونويدات بواسطة الجذور الحرة لتشكيل جذور فلافونويدية أكثر استقرارا وأقل فعالية ويعود تفاعلها مع الجذور الحرة لوجود المجاميع الهيدروكسيلية التي تمنح الكترونا للجذر الحر ليصبح أكثر استقرارا حسب التفاعل التالي (Korkina و Afanas'ev، 1997).

$$\textbf{Flavonoid(OH) + R}^{\bullet} \longrightarrow \textbf{flavonoid(O}^{\bullet}\textbf{) + RH}$$

ينتهي الإجهاد التأكسدي بارتباط جذر Phenoxyl مع جذر مماثل له أو مع جذر حر آخر $R^{\bullet}$ حسب التفاعل التالي (Amié وآخرون، 2003).

$$\textbf{Fl O}^{\bullet}\textbf{+ R}\bullet \longrightarrow \textbf{flO- RH}$$
$$\textbf{FlO}^{\bullet}\textbf{+ FlO}^{\bullet} \longrightarrow \textbf{flO- flO}$$

كما يمكن للفلافونويدات أن تثبط أكسدة LDL عن طريق إزاحة جذور peroxyl (Kerry و Abbey، 1997)، هذا التأثير يؤدي إلى حماية LDL وبذلك يمكن للفلافونويدات أن تملك تأثيرا وقائيا ضد مرض تصلب الشرايين.

في حالة الإقفار وإعادة الحقن ينشط إنزيم oxide nitric synthase المحفز الذي يؤدي إلى فرط في إنتاج أكسيد النتريك في الخلايا البالعة وتفاعله مع أيون $O^{-\circ}_2$ يشكل peroxynitrite الأكثر فعالية ضد LDL مؤديا إلى أضرار على مستوى الغشاء البلازمي، بينما تقوم الفلافونويدات في هذه الحالة خاصة quercetin بتخفيف أضرار الاقفار و إعادة الحقن و ذلك عن طريق إزاحة peroxynitrite (Nelson وآخرون، 1992).

III-3-2-2 تأثير الفلافونويدات على الانزيمات المنتجة للجذور الحرة:

يتدخل إنزيم xanthine oxidase في إحداث أضرار تأكسدية على مستوى الأنسجة الخلوية خصوصا بعد عملية الاقفار و إعادة الحقن وذلك لإنتاجه لأيون $O^{-\circ}_2$ بكميات مرتفعة، تقوم فلافونويدات silibin وquercetin في هذه الحالة بتثبيط هذا الإنزيم مخفضة بذلك الأضرار الناتجة عنه (Chang وآخرون، 1993) ، كما وجد أن luteolin (3-,4-5,7- tetrahydroxyflavone) من أقوى مثبطات هذا الانزيم (Cos وآخرون، 1998). ويعتبر rutin و epicatechin أيضا من أقوى الفلافونويدات تثبيطا لإنزيم xanthine oxidase (Hanasaki وآخرون، 1994) وتبين العديد من الدراسات أن الفلافونويدات تستطيع تثبيط العديد من الانزيمات الأخرى المنتجة للجذور الحرة مثل cyclooxygenase وlipooxygenase (Landolfi، 1984).

III-3-2-2 تأثير الفلافونويدات على إلتقاط المعادن:

تشارك أيونات الحديد والنحاس في العديد من الوظائف الفيزيولوجية إذ تدخل في تركيب بروتينات الهيم وتعتبر كعوامل مساعدة للأنظمة الانزيمية المضادة للأكسدة، لكنها مسؤولة عن انتاج الجذور الحرة من خلال تفاعل harbes-weiss الذي يؤدي إلى إنتاج جذر $OH^{-\circ}$ المسؤول عن فوق أكسدة الدهون (Nelson وآخرون،1992) ، تعرف بعض الفلافونويدات خاصة quercetin بالتقاطها لمعدن الحديد المصدر الهام لهذه للجذور الحرة مؤدية إلى حماية أغشية الكريات الحمراء من أضرار الإجهاد التأكسدي (Ferrali وآخرون، 1997). ويعتبر التأثير الإزاحي للجذور الحرة بواسطة الفلافونويدات الآلية الغالبة لها إلا أنه يمكن أن تتآثر مع

أنظمة إنزيمية أخرى بالإضافة إلى وجود فلافونويدات تجمع بين التأثير الإزاحي و تثبيط مختلف الإنزيمات (Friesenecker وآخرون، 1994).

III-3 -3 العلاقة بين بنية الفلافونويدات وتأثيرها المضاد للأكسدة:

أكدت العديد من الدراسات وجود علاقة وطيدة بين بنية الفلافونويدات و نشاطيتها المضادة للأكسدة (Rice-Evans وآخرون، 1996).

إن إختلاف المجاميع وتوزعها في الحلقة A و C يحدد تأثيرها المضاد للأكسدة ويمكن تلخيص أهم البنى المتدخلة في تحديد قيمة النشاطية فيما يلي (شكل8):

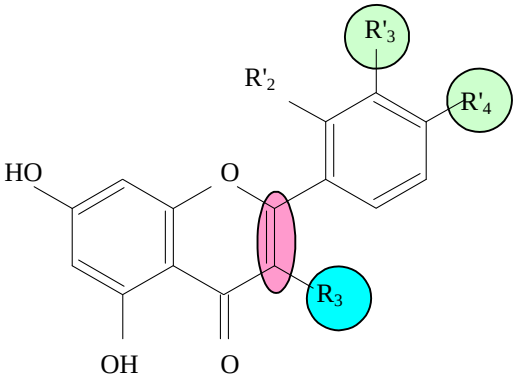
1- عدد وتوزع مجاميع الهيدروكسيل في الحلقة B وخصوصا بنية ortho-dihydroxyl (مجموعة Catechol للحلقة B) يعطي نشاطية أعلى بمنحها استقرارا لجذر aroxyl عن طريق استبدال الإلكترونات (Van Acker وآخرون، 1996) أو تميل إلى الارتباط بالمعادن (Pietta، 2000).

2- وجود المجاميع الهيدروكسيلية في الوضعية C3 وC4 و C5 في الحلقة B (مجموعة pyrogallol) يجعل الفلافونويدات أكثر تأثيرا من تلك التي تحتوي على مجموعة هيدروكسيل واحدة إلا أنه في بعض الشروط تصبح هذه المركبات كطلائع للأكسدة و بذلك يبطل مفعولها المضاد للأكسدة (Van Acker وآخرون، 1996) ولقد أكد Seeram (2002) أن تحويل 3،4 -dihydroxyphenyl إلى 3،4،5 - trihydroxyphenyl يرفع من النشاطية المضادة للأكسدة لجزيئات anthocyanidin لكن يخفض من نشاطية catechin.

3- الرابطة المزدوجة الواقعة بين ذرتي الكربون 2 و3 المتصلة بالمجموعة 4-oxo في الحلقة C يرفع من القدرة الإزاحية للفلافونويدات (Pietta، 2000).

4- الرابطة المزدوجة بين 2 و3 المتحدة مع 3- OH يرفع أيضا من النشاط الإزاحي كما هو ملاحظ في kaempferol (Van Acker وآخرون، 1996).

5- استبدال مجاميع الهيدروكسيل بمجاميع المثيل يبطل خاصية الاكسدة و الارجاع عند الفلافونويدات مؤثرا بذلك على التأثير الإزاحي (Pietta ، 2000).



شكل-8: أهم المواقع المسؤولة عن التأثير المضاد للأكسدة (Rice-Evans ، 1996) .

III-4-3 تأثير الفلافونويدات على بعض الأمراض:

III-4-3-1 التأثيرالمضاد للقرحة المعدية:

تشارك الإنفعالات النفسية في إحداث اضطرابات على مستوى هرمونات النورأدرينالين و الأدرينالين و acetyl choline التي تؤدي إلى إنقباض الأغشية في حين تتوسع أوعية العضلات والقلب والدماغ ومع ثبات هذا الوضع ينخفض الإمداد بالدم إلى مختلف الأعضاء و بهذا ينخفض مستوى الأكسجين والمواد الضرورية لحفظ شروط الصحة ،تؤثر هذه الإضطرابات الهرمونية على المعدة بحيث ترفع من إفراز حمض gastric وcorticoid. كما أن التراكيز المرتفعة لحمض Hydrochloric (0.1 مولر) المفرز من طرف الخلايا الجدارية للمخاطية المعدية، يثبط بروتينات الغشاء البلازمي و ينشط إماهة الفروع السكرية للبروتينات الحالة الموجودة في الطبقة المخاطية الواقية لسطح لمعة المعدة و الأمعاء وفي إستمرار الوضع ينخفض الأكسجين في الأوعية الدموية لتلك المنطقة هذا ما يسبب تمزق في الأوعية وتسرب الدم إلى الأنسجة، مما يؤدي إلى التهابات

تنتج تقرحات ونزيف في المعدة و تعالج هذه التقرحات باستعمال aspirin (acetylsalicylic acid) أو cimetidine، حيث أن الأول يثبط إنزيم Cox المنتج لـــ PG في حين أن الثاني يحفز إفراز البيتيد المثبط لحمض gastric لكن هذه المركبات تؤدي إلى إحداث أضرار جانبية حيث أن التراكيز العالية منها تحدث حموضة للمعدة واضطرابات في وظائف الدماغ والكلى (Havsteen، 2002؛ Angel وآخرون، 1994).

الفلافونويدات مركبات طبيعية ذات تأثيرات بيولوجية عديدة من بينها النشاطية المضادة لتقرح المعدة و ذلك عن طريق العديد من الآليات منها رفع محتوى المخاط من prostaglandin والخفض من إفراز الهيستامين من خلايا الماستوسيت عن طريق تثبيط إنزيم histidine decarboxylase وتثبيط نمو بكتيريا *Helicobacter pylori* بالإضافة إلى إزاحة الجذور الحرة التي تلعب دورا مهما في حدوث القرحة المعدية (Borrelli وIzzo، 2000).

يعتبر الكرستين من أكثر الفلافونويدات تأثيرا على القرحة المعدية و يتواجد في العديد النباتات منها *Thea sinensis*، *Glycyrrhiza glabra*، *Hypericum perforatum*، *Ginkgo biloba* فهو يحمي من تقرحات المعدة المحفزة بواسطة ربط البوابة و الإنفعال (الحجز في الماء البارد) وresperine والإيثانول (Martin، 1993؛ Manicheva وBarnaulov، 1984؛ Izzo وآخرون، 1994) ففي العديد من الدراسات التي أجريت على الجرذان وجد أن quercetin وnaringenin يلعبان دورا مهما في تخفيض القرحة و حماية الخلايا المعدية وتؤثر هذه المركبات بآليات معقدة تؤثر على الإفراز المخاطي والتقاط الجذور الحرة وبالتالي تثبيط إنتاج اللوكوتريان (Di Carlo، 1999).

دراسات أخرى سمحت بتأكيد العلاقة بين quercetin وnaringenin وrutin وkaempferol والتأثير المضاد للقرحة إذ أن هذه المركبات تعمل على تخفيض إنتاج PAF (Platelet Activating Factor) وهو منشط قوي للقرحةالمعدية (Izzo، 1996). تعمل الفلافونويدات على تثبيط إنزيم Cox مؤدية إلى تخفيض الأضرار وعكس

Cimetidine الذي يحدث أضرارا جانبية في القلب و في هذه الحالة تكون الفلافونويدات أكثر ملاءمة وفعالية. كما بينت الدراسات ان الفلافونويدات تقي من سرطان المعدة (Garcia-Closas وآخرون، 1999) وتؤثر الفلافونويدات الأستيلية على إنزيم Cox بتحويل مجموعتها الأستيلية على المجموعة الهيدروكسيلية للحمض الأميني Serine المتواجد في الموقع النشط للإنزيم (Tubaro وآخرون، 1989).

تعتبر بكتيريا *Helicobacter pylori* عاملا مهما في التسبب في مختلف الأمراض التي تصيب الجهاز الهضمي (Hentschel وآخرون، 1993) وكما شر ح من قبل تحت ظروف غير عادية يرتفع حمض gastric فيتآكل الغشاء المخاطي المعدي، هذا ما يسمح بدخول البكتيريا التي تكون مقاومة للحموضة لتفرز سمومها التي تكون بداية للتفاعلات الالتهابية، و في هذه الحالة تقوم الفلافونويدات بقتل هذه البكتيريا كما تقوم بالتاثير على أنواع أخرى ممرضة (Bae وآخرون، 1999).

III-3-4-2 تأثير الفلافونويدات المخفض لإرتفاع ضغط الدم:

إن مرض إرتفاع ضغط الدم كثير الإنتشار قد يكون سببه وراثيا إلا أنه يصبح أكثر حدة بوجود إنفعال نفسي أو التدخين أواستهلاك الكحول. يشارك الجهاز المركزي العصبي في مراقبة مستوى انقباض العضلات الملساء الوعائية وبالتالي فإن فهم هذه الآليات المعقدة يتطلب نظرة عامة على توازن الماء في الجسم.

بالاستجابة إلى الإشارة العصبية ينتج prorenin في الدماغ و يفرز في الدم ويتحول إلى renin عن طريق الإماهة، وهو مثل pepsin ينتمي إلى النوع الحامضي للإنزيمات الحالّة التي تؤدي إلى تنشيط بناء angiotensin ويسمى أيضا بـــ hypertensin و هو طليع هرمون يتشكل في الكبد، يخضع هذا الأخير لعملية قطع لعدد قليل من الأحماض الأمينية بواسطة إنزيم angiotensinconverting enzyme ليتشكل angiotensin II الذي يرتبط بمستقبلات غشائية في خلايا مختلفة خاصة خلايا الأنبوب الكلوي والخلايا المبطنة للأوعية الدموية (Cushman وOndetti ، 1991).

تكون هذه المستقبلات باتصال مع البروتين G الذي ينشط بروتين guanyl cyclace هذا الأخير ينتج GMPC، الذي ينشط إنزيم phosphokinase فاتحا بذلك قناة الماء عن طريق الفسفرة، تؤثر الفلافونويدات عن طريق تثبيط إنزيم PDE المؤدي إلى تحطيم cAMP عن طريق فتح الحلقة وبذلك يرتفع تدفق الماء من الدم إلى خلايا النفرون ليطرح مع البول. إن عملية التخلص من الماء يخفض من ضغط الدم وأغلب الفلافونويدات التي تقوم بهذا التأثير تكون ذائبة في الماء و نصف تركيبية تدعىhydroxyethyl- rutosides (Rose وآخرون، 1979). ينظم نقل الماء عبر الليبيدات الغشائية أيضا بواسطة vasopressin وهو هرمون مضاد لإدرار البول يفرزه الدماغ كطليع هرمون، وفي الغدة النخامية يتحرر vasopresin عن طريق الإماهة ويخزن إلى غاية الإستعمال. يفرز هذا الموصل العصبي في الدم ليرتبط بمستقبلاته الغشائية النوعية الموجودة في خلايا الأنبوب الكلوي أما من الناحية السيتبلازمية فيكون متصل بالبروتين G بطريقة غير تكافؤية وبنفس تأثير angiotensin يؤثر vasopressin في فتح قنوات الماء و يرتبط تدفق الماء بأيونات الصوديوم التي تخرج من لمعة الأنبوب الكلوي إلى الدم ولهذ السبب يكون هذا الهرمون مضاد لادرار البول ورافع لضغط الدم . يتدخل vasopresin في بناء الهرمونات الستيرويدية ومنها aldosterone الذي يحفز خروج Na^+ المرافق بخروج الماء (Rose وآخرون، 1979). يؤدي ارتفاع الضغط إلى ارتفاع مقاومة جدران الشرايين الذي لايصمد طويلا خاصة في وجود أمراض أخرى مثل داء السكري ومرض تصلب الشرايين (Lean و آخرون، 1999).

يثبط تشكيل كل هذه الهرمونات الستيرويدية بواسطة إضافة مجموعة هيدروكسيل تمنحها الفلافونويدات ويحفز التفاعل إنزيم oxygenase وبهذا تخفض الفلافونويدات ضغط الدم.

بوجود اضطرابات نفسية حادة يجعل الوضعية أسوأ لإن ارتفاع ضغط الدم وبتفاقم الجروح يبدأ الفوسفولیباز A_2 بتحرير حمض arachidonic، هذا الأخير يتسبب في فتح قنوات الكالسيوم مما يؤدي إلى اضطرابات كهروستاتية (Kanai وآخرون، 1995)

بالاضافة إلى أن الحمض يخضع لهدم بواسطة Cox ليشكل الوسائط الالتهابية prostaglandin التي تحفز بناء إنزيماتprotease مثل collagenase وelastase، هذا الأخير يشارك في عمليات الترميم إلا أنه تلقائيا يمكن أن يضعف جدار الأوعية الدموية. استعملت الفلافونويدات كثيرا في هذا النطاق حيث أنها جد فعالة في تثبيط إنزيم PG COx (Hammersen، 1972)، بالإضافة إلى أن الفلافونويدات نصف التركيبية مستعملة بصفة واسعة في علاج ارتفاع الضغط وهي عبارة عن hydroxyethyl rutosides التي تحقن ضمن الأوردة (Havsteen، 2002).

IV- العلاج بالنباتات:

يتقدم علم التداوي بالأعشاب تقدما كبيرا في مختلف أنحاء العالم، ويزداد الاهتمام بدراسة النباتات الطبية والانتفاع بها في معالجة العديد من الأمراض، إذ تحتوي النباتات على عدد كبير جدا من المكونات الفعالة طبيا والتي تظهر القدرات العلاجية لها، فمن المعلوم أن بعض النباتات تملك قدرات علاجية أكبر من تلك الموجودة عند الأدوية المصنعة بالإضافة إلى امكانية احتوائها على مواد غذائية وفيتامينات فضلا عن المركبات الفعالة وقد تنامى أيضا استعمال النباتات لظهور أمراض معقدة لم يتم ايجاد علاج مناسب لها وشيوع أن النباتات أكثر أمانا ونجاعة من الأدوية المصنعة (Tyler، 1998؛ Shulz وآخرون، 1998).

IV -1 بعض النباتات المستعملة في علاج أمراض الجهاز الهضمي:

نبات .*Ocimum sanctum* Linn:

تنتمي نبتة .*Ocimum sanctum* Linn إلى عائلة Labiatae، تعرف بفعاليتها في علاج أمراض الجهاز الهضمي وتحتوي العديد من المركبات الكميائية التي تدخل ضمن المركبات الحديثة المستعملة في علاج القرحة المعدية والتي تؤثر بطرق معقدة في هذا المجال كما تتميزهذه النبتة باستعمالها الواسع كمضادات للسرطان وطاردة للديدان المعوية و لها تأثيرا فعالا ضد البكتيريا و تأثيرات علاجية في مرض الروماتيزم (Godhwani وآخرون، 1987؛ Bhargava وSingh، 1981).

أثبتت العديد من الدراسات أن مختلف أجزاء النبتة تملك تأثيرات مضادة للقرحة، حيث بيّن كل من Singh و Majumdar (1999) أن لها دورا فعالا في علاج القرحة المعدية وذلك عن طريق تثبيط إنزيم 5-lipooxygenase بالنسبة للقرحة المحفزة بواسطة الكحول وindomethacin وaspirin، وتثبيط الهيستامين و cholinergic و مضادة للإفرازات بالنسبة للقرحة المحفزة بالهيستامين و reserpine و التحفيز بإحداث الإنفعال بالوضع في الماء البارد على الترتيب، ومن خلال هذه النتائج استنتج أن *O . sanctum* لها تأثيرات مضادة

للالتهاب. و في دراسات أخرى أجريت على المستخلص الميثانولي لأوراق النبتة وتأثيراتها على القرحة المعدية عند الجرذان المحفزة بواسطة aspirin وربط البوابة والانفعال (حجز في مكان بارد) و الكحول بالإضافة إلى القرحة العفجية المحفزة بالهيستامين و القرحة المعدية المزمنة المحفزة بواسطة حمض الأستيك وجد أن النبتة لا تخفض فقط من إفراز الحمض وإنما لها تأثيرات وقائية للمخاط ويتعلق تأثيرها الايجابي بالتركيز المستعمل حيث وجد أن 100غ/كغ من الوزن الجاف للنبتة هو التركيز الأكثر فعالية كما أنها مضادة للقرحة في جميع النماذج المذكورة سابقا (Dharmani وPalit، 2006) هذا مايبن وجود أكثر من مركب فعال له تأثيرات مضادة للقرحة. عن طريق الدراسات النسيجية لوحظ بعد العلاج بعشرة أيام أن جزءا كبيرا من القرحة ينخفض وبعد عشرين يوما تبدأ عملية إعادة انتاج المخاط بواسطة الغدد وبصفة عادية و ذلك عن طريق تأثيراتها المضادة للحمض وبذلك تحمي عوامل النمو المنتجة من طرف خلايا fibroblast والمهمة في انتاج المخاط (Dharmani وPalit، 2006).

نبات*Allophylus serratus* Kurz. :

تعتبر نبتة *Allophylus serratus* Kurz. أكثر الأنواع انتشارا في عائلة Sapindaceae وتملك العديد من التأثيرات البيولوجية حيث تستعمل في الطب الشعبي لعلاج العديد من الإلتهابات و انكسارات العظم، بالإضافة إلى بعض أمراض الجهاز الهضمي مثل سوء الهضم والإسهال والإنتفاخ (Gupta وTandon، 2004). ومن خلال التحليلات الكيميائية لهذه النبتة وجد أنها تحتوي على العديد من المركبات الكيميائية في مختلف أجزائها، حيث وجد أن الأوراق تحتوي على B-sitosterol وphenacetamide المعروف بتأثيراته المضادة للقرحة كما تحتوي على نوعين من الفلافونويدات الغليكوزية الفعالة أيضا ضد القرحة المعدية (Rastogi وMehrotra، 1995)

أظهرت الدراسات التي أجريت على المستخلص الميثانولي للأوراق أن لها تأثيرات فعالة في الحماية ضد القرحة المعدية والآلية الغالبة في تأثيراتها هي تثبيطها لإفراز الحمض المعدي و خفض نشاطية الببسين ورفع انتاج mucin في النموذج المحفز بربط البوابة بينما تخفض من الحمض فقط في النموذج المحفز بالانفعال، كما أنها تحفز ارتفاع كبير في محتوى المخاط و مستوى prostaglandin في النموذج المحفز بالكحول و asperin (Dharmani وآخرون، 2005).

نبات الشاي (*Camellia sinensis*):

ينتشر استهلاك الشاي الأخضر بصفة واسعة في العالم حيث وجد أنه يحتوي على كميات عالية من المركبات الفنولية و التي تملك العديد من الوظائف البيولوجية والتأثيرات الإيجابية على الصحة (Kao وآخرون، 2006) ويحتوي بالخصوص على تراكيز عالية من flavanols مثل catechin و epicatechin والمركبات المؤسترة لها epigallocatechin gallate وepicatechin gallate و gallocatechin و epigallocatechin gallate (Spencer ، 2003).

تملك الفلافونويدات المكونة للشاي تأثيرات عديدة منها كمضادات للجذور الحرة المتسببة في العديد من الأمراض وتعمل على تثبيط الخلايا السرطانية على مستوى الرئتين والمعدة والقولون كما أنها تستطيع أن تخفض من أخطار الأمراض المتعلقة بتقدم السن (Halliwell وآخرون، 2005) أما بالنسبة لأمراض الجهاز الهضمي فلوحظ في العديد من الدراسات أن هناك انخفاض سرطان المعدة عند شرب كميات من الشاي الأخضر ويتم التأثير عن طريق تثبيط نمو بكتيريا *H. pylori* المسبب المجهري لسرطان المعدة و القرحة المعدية والعفجية (Inoue وآخرون، 1998)

يمكن للمركبات الأزوتية (N- nitroso) المتشكلة داخليا أن تتسبب في ارتفاع خطر الإصابة بالقرحة المعدية وسرطان المرىء (Mirvish، 1995) وتتشكل هذه المركبات في المعدة وفي أجزاء أخرى من القناة الهضمية

نتيجة تفاعلات بين طلائع الأميد و النتريت (Leach وآخرون، 1987)، يقوم catechin في هذه الحالة بعملية ارجاع لمركب N-nitroso ويتأكسد الفلافونويد ليعطي quinone (Bartsch وآخرون، 1988) ووجد أيضا أن الشاي الأخضر يثبط تعبير انزيم Cyclooxigenase وnitric oxide synthase المحفز في أنسجة القولون والذان يكونان ذا نشاطية عالية في القرحة المصيبة للقولون كما ترفع الفلافونويدات من تأثير مثبطات هذين الانزيمين (Ohishi وآخرون، 2002).

نبات عرق السوس **(*Glycyrrhiza glabra*)**

تنتمي هذه النبتة الى عائلة Leguminosae ، يبلغ طول جذوره الأسطوانية الشكل ما بين 15-20 سم وقطره من 0.5-2.5 سم (Marzi وآخرون، 1993) ، وتستعمل جذوره بصفة واسعة في معالجة أمراض الجهاز الهضمي خاصة القرحة المعدية (Ottenjann وRosch، 1970)، المكونات الرئيسية التي تملك نشاطية مضادة للقرحة هيglycyrrhizinic والتربانويدات الثلاثية حيث لاحظ Takagi وآخرون (1969) أن حمض glycyrrhizin (المرتبط بالصوديوم أو الكالسيوم) يثبط القرحة المعدية عند الجرذان ويقي من أمراض القرحة المحفزة بواسطة حمض الأستيك كما قام Saitoh وآخرون (1976) بعزل بعض أنواع isoflavonoids وChalcones من هذه النبتة، بالاضافة ألى أن المشتقات البسيطة لحمض glycyrrhetinic مثل carbenoxolone (مشتقات أسترية) والتي وجد أنها تؤدي إلى تأثيرات مضادة للقرحة، استعملت بصفة واسعة في علاج المرض (Bennett وآخرون 1980) وذلك لإنها تحفز انتاج المخاط في المعدة (Bickel وKauffman، 1981) وترفع نسبة اندماج مختلف السكريات ضمن البروتينات السكرية في المخاط المعدي وتشجع على تضاعف الخلايا، (Van Huis وKramer، 1981) ويعمل أيضا على رفع تحرير PG_{E2} و خفض تشكيل thromboxane B_2 (Aguwa وOkunji، 1986).

2-IV بعض النباتات المستعملة في علاج ارتفاع ضغط الدم:

نبات الزنجبيل .*Zingiber officinale* Roscoe:

ينتمي الزنجبيل إلى عائلة Zingiberaceae، وجذموره هي التي يغلب عليها اسمه ينمو بصفة واسعة جنوب آسيا، يستعمل بصفة واسعة في علاج الاضطرابات الهضمية مثل الإسهال والإمساك وسوء الهضم كما استعمل في الطب الشعبي في آسيا لمعالجة أمراض القلب و ارتفاع ضغط الدم وتنشيط الدورة الدموية بتأثيراته الموسعة للأوعية (Duke، 2002) و أظهر التحليل الكيميائي أن الزنجبيل يحتوي على العديد من المركبات أهمها zingerone وshogaols وparadol وGingerols (Langner وآخرون، 1998). وأظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على الجرذان أن الزنجبيل يملك تأثيرات مباشرة وغير مباشرة على ضغط الدم ورسم القلب (Afzal وآخرون، 2001) حيث تبين حديثا أن المستخلص الميثانولي للزنجبيل الطازج تأثيرات مخفضة لارتفاع الضغط وموسعة للأوعية وذلك عن طريق تثبيط قنوات الكالسيوم المنظمة بالجهد (Ghayur وGilani، 2005) والتعاون مع أكسيد النتريك في تأثيره الموسع ويستعمل كمضادات للكالسيوم ولقد قدر التركيز المؤدي لهذه التأثيرات بـــ 3-0.3 مغ/كغ.

نبات .*Ajuga iva* L :

تصنف *Ajuga iva* L. ضمن عائلة Labiatae وهي واحدة من النباتات الأكثر استعمالا في المغرب في علاج الاضطرابات الهضمية وطرد الديدان المعوية وأثبتت العديد من التجارب أن النبتة تملك العديد من الخصائص البيولوجية إذ أنها تخفض من ارتفاع نسبة السكر(Hilaly وLyoussi، 2002) بالاضافة إلى أنها مخفضات لضغط الدم (Ziyyat وآخرون، 1997) ومضادة للإلتهاب (Reihemann وآخرون، 1999) وفي دراسة على الجرذان لاثبات تأثيرها وجد أن هناك آلية مهمة على مستوى الخلايا الوعائية تكون مرتبطة بانزيم NO

synthase ويظهر هذا عند اعطاء المستخلص لجرذان ذات تقلصات مثارة بواسطة noradrenaline وتحت هذه الشروط تتسبب النبتة في استرخاء كبير يمكن أن يتراجع بحدة في وجود (L- *N*-nitro-L-arginine NNA)، يختفي هذا التأثير بعد 30 دقيقة من حضن الشريان في وجود المستخلص النباتي. وتعديل الاسترخاء الناتج عن أكسيد النتريك بعد إعطاء Ajuga iva يمكن أن يكون مرتبطا بتثبيط الاسترخاء الوعائي المهيج بـــ acetylcholine والذي يكون أساسا مرتبطا بتنشيط NO synthase وتحرير NO (Egleme وآخرون، 1984).

نبات *Rauwolfia serpentina* :

تعتبر نبتة *R. serpentina* مصدرا طبيعيا لألكلويد reserpine الذي يستعمل للعلاج منذ العصور القديمة حيث وصفت جذور هذه النبتة لأول مرة في سنة 1931 لعلاج ارتفاع ضغط الدم في الهند أما استعمالها في الطب الغربي لم يتم إلا في سنة 1940 (Oates، 1996) وتظهر تأثيراتها المخفضة للضغط عن طريق التثبيط غير العكسي للبناء الحيوي للأمينات serotonin وdopamine وnorepinephrine على مستوى الحويصلات المركزية و المحيطية للخلايا العصبية الأدرينارجية ويعمل مركب reserpine خصوصا كمخفض للمقاومة الوعائية المحيطية ونبضات القلب وإفراز renin ولكن مع وجود مركبات أخرى مخفضة للضغط فإن تأثيره يتناقص وقدر التركيز المستعمل بـــ 0.25 مغ أو أقل من Reserpine أما استعمال المستخلص كاملا فيقدر بـــ 50-200 مغ من الوزن الجاف (Nick وآخرون، 1998).

I- المواد و طرق العمل

I -1 الدراسة الميدانية:

طريقة الإستبيان:

تهتم دراستنا الميدانية بحصر النباتات الطبية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز الهضمي وارتفاع ضغط الدم، لقد أجريت هذه الدراسة في كل من ولاية برج بوعريريج و ولاية سطيف.

اشتملت الدراسة على إجراء مقابلات مع أفراد مجتمع الدراسة والذي وزع إلى ثلاث فئات: أشخاص يعالجون بهذه النباتات أو لهم معرفة مسبقة بفائدتها،معالجين بها و بائعين لها على سبيل التجارة.

يتكون مجتمع الدراسة من 250 شخص من مناطق مختلفة دون التفريق بين سن الأشخاص أو جنسهم من بينهم أربعة معالجين حيث تم استخدام إستبانات اشتملت على إسم النبات الطبي المستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم من جهة ومختلف أمراض الجهاز الهضمي كالإسهال و الإمساك وغازات القولون من جهة أخرى كما احتوت هذه الإستبانات على الجزء المستعمل من النبتة وطريقة تحضيره بالإضافة إلى كمية النبات وعدد الجرعات المستعملة بالنسبة للمعالجين بالأعشاب والجدولان 2 و3 يلخصان النباتات المحصورة.

I-2 الدراسة المخبرية:

I-2 -1 المـــــــواد:

I -2-1-1 العينات النباتية:

اختيرت العينات النباتية في هذه الدراسة على أساس استعمالها الشائع في الطب الشعبي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي وارتفاع ضغط الدم وجلبت من مناطق جبلية لولاية برج بوعريريج أما النباتات الأخرى فقد تم الحصول عليها لدى بائع محلي للأعشاب الطبية في ولاية سطيف، و تم تصنيف العينات النباتية بمخبر علم النبات، بقسم البيولوجيا، جامعة سطيف.

I-2 -1-2 المركبات الفنولية:

استعملت في هذه الدراسة ثلاث مركبات فنولية نقية، تم جلبها من شركة Sigma و هي الروتين (flavonol) و الكرستين (flavonol) وحمض الغاليك (مشتق حمض hydroxybenzoic).

I -2- 1-3 المواد الكيميائية:

استعملت في هذه الدراسة جذر 2' 2, diphenylpicrylhydrazy l (DPPH) من شركة Sigma و العامل المضاد للأكسدة المصنع BHT و حمض اللينولييك و β-carotene و Tween 40.

I -2-2 طرق العمـــــل:

I-2-2-1 استخلاص المركبات الفنولية:

تم استخلاص المركبات الفنولية للأجزاء المستعملة من النباتات المدونة في الجدول رقم 1 بالغلي حسب الطريقة التقليدية حيث: تغلى 6غ من كل نبتة في 200 ملل من الماء المقطر لمدة 10 دقائق فنحصل على مستخلص بتركيز 3 % و يرشح المستخلص بواسطة القطن والورق المرشح ثم يكمل الحجم إلى 200 ملل. تحفظ العينات النباتية في الثلاجة لحين أستعمالها في تقدير عديدات الفنول و الفلافونويدات و كذا قدرتها المضادة للأكسدة.

جدول 1 : قائمة النباتات المستعملة في الدراسة المخبرية.

نباتات أمراض الجهاز الهضمي	رمز	الجزء المستعمل	نباتات إرتفاع ضغط الدم	رمز	جزء
Ajuga iva L	AI	AP	*Valeriana officinalis*	VO	RZ
Teucrium polium L	TP	AP	*Crataegus oxyacantha*	CX	LE
Artemisia herba alba Asso	AH	AP	*Daucus carota* L.	CD	FL
Malva sylvestris L	MS	LE	*Tilia sylvestris*	TS	LE
Glycyrrhiza glabra L	GG	RZ	*Hedera helix*	HH	LE
Punica granatum L	PG	PE	*Zingiber officinalis* Rose	ZO	RZ
Juniperus oxycedrus	JO	AP	*Olea europea* L	OE	LE
Salvia officinalis L	SO	AP	*Mentha pulegium*	MP	LE
Quercus ilex	QI	EC	*Mentha spicata*	MS	LE
Artemisia campestris	AC	AP	*Urtica dioica* L	UD	LE
Lawsonia alba L	LA	LE	*Erythrea centaurum*	EC	AP
Pinus halpensis L.	PH	EC	*Artemisia absinthim* L	AA	AP
Opuntia ficus indica L	OF	FL	*Inula viscosa* L	IV	LE
Anthemis nobilis L	CO	FL	*Borago officinalis* L	*BO*	LE
Linum usitatissimum	LU	SD	*Anchusa officinalis*	*AO*	LE
Foeniculum spp	FV	SD	*Polygonum bistorta*	*PB*	AP
Trigonella foenum- graceum L	TF	SD	*Ocimum basilicum* L	*OB*	LE
Pistacia lentiscus L	PL	AP	*Rhamnus alaternus*	*NA*	LE
Globularia alypum L	GA	LE	*Myrtus communis* L	*MC*	LE
Origanum majorana L	O M	LE	*Cassia senna* L	*CS*	LE

LE ، أوراق ؛ RZ ، جذور؛ FL ، أزهار؛ EC ، قشور الشجر؛ SD ، بذور ؛ AP، جزء هوائي؛ PE ، قشور الفواكه.

I-2-2-2 تقدير عديدات الفنول الكلية:

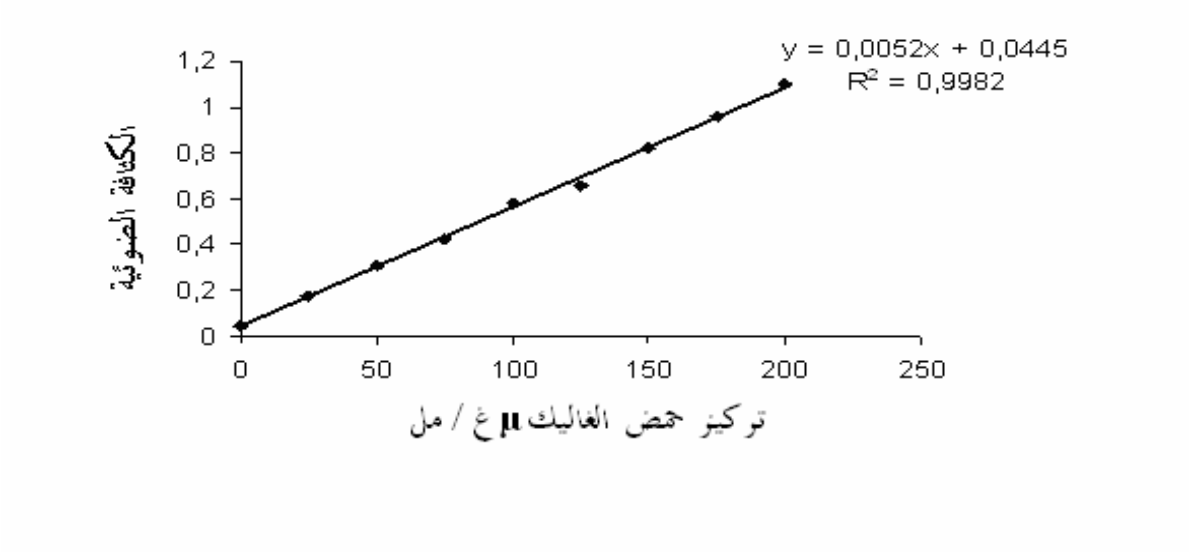
قدرت عديدات الفنول الكلية في مستخلصات النباتات باستعمال طريقة أزرق بروسي (Prussian bleu) باستعمال حمض الغاليك كمرجع، وصفت هذه الطريقة في البداية من طرف Price وButler (1977) وتم تعديلها من طرف Graham (1992) باستعمال $FeCl_3$ بدلا من $FeNH_4(So_4)_2$ وتعطي هذه التعديلات استقرارا لونيا عاليا و يمكن تلخيص طريقة العمل فيما يلي:

يؤخذ 0,1 مل من التخفيف المختار للمستخلص المائي المغلى ويضاف له 3 مل ماء مقطر، ثم يرج المحلول الناتج، نضيف إلى هذا المحلول 1 مل $K_3F_2(CN)_6$ مولاريته 0.016 المذاب في الماء المقطر و بعد دقيقة واحدة نضيف 1مل من $FeCl_3$ مولاريته 0,002 المذاب في حمض الكلور HCl (0,1 نظامي)، ثم ترج الأنابيب وتحضن في درجة حرارة المخبر لمدة 15 دقيقة وبعد فترة التفاعل هذه، نضيف 5 مل من محلول التثبيت الذي يحتوي على صمغ عربي1% و حمض الفوسفوريك 85% و الماء المقطر بالنسب التالية (1:1:3ح :ح: ح)، و بعد عملية الرج نقيس امتصاصية المحلول في طول موجة 700 نانومتر في جهاز التحليل الطيفي .

نستعمل حمض الغاليك (25-175 ميكروغ /مل) لتحديد منحنى العيارية الموضح في الشكل 9، ويتم التعبير عن النتائج بعدد الملغرامات الموافقة لحمض الغاليك لكل غرام من وزن المستخلص الجاف.

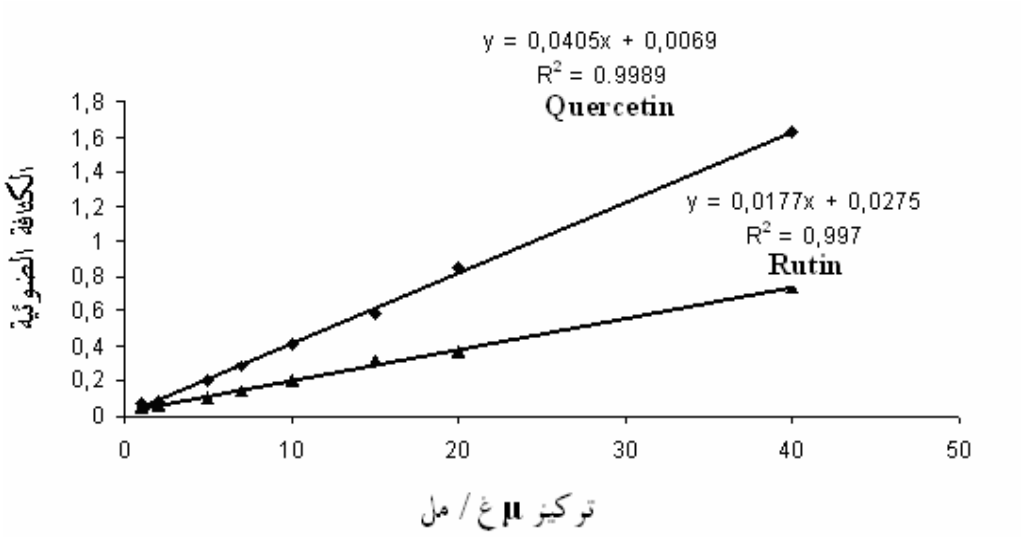
I-2-2-3 تقدير الفلافونويدات:

تم تقدير الفلافونويدات للمستخلصات النباتية بطريقة $AlCl_3$ (Bahorun و آخرون، 1996)، حيث نضيف 1مل من محلول$AlCl_3$ بتركيز 2% و المذاب في المثانول الى 1مل من التخفيف المختار للمستخلص ثم ترج الأنابيب وتحضن في درجة حرارة المخبر لمدة 10دقائق وبعد فترة التفاعل نقيس الامتصاصية في طول موجة 430 نانومتر. نستعمل الروتين و الكرستين (1-40 ميكروغ /مل) لتحديد منحنى العيارية الموضح في الشكل10 ، ويتم التعبير عن النتائج بعدد الملغرامات المكافئة كل من الروتين والكرستين لكل غرام من وزن المستخلص الجاف الخاص بكل مستخلص.



الشكل9: منحنى العيارية لحمض الغاليك لتقدير عديدات الفنول الكلية في المستخلصات النباتية.

كل نقطة من المنحنى تمثل الوسيط الحسابي لـــ 3 قياسات ± الانحراف المعياري (SD)



الشكل10: منحنى العيارية للكرستين و الروتين لتقدير الفلافونويدات في المستخلصات النباتية.

كل نقطة من المنحنى تمثل الوسيط الحسابي لـــ 3 قياسات ±الانحراف المعياري (SD).

I-2-2-4 دراسة نشاطية مستخلصات النباتات المضادة للأكسدة:

لتقدير النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية والمركبات الفنولية الأخرى تم اجراء اختباربن هما: قياس قدرة العينات على إزاحة الجذور الحرة باستعمال جذر (DPPH)2,2'-diphenylpicrylhydrazyl، وقدرتها على تثبيط نواتج أكسدة الليبيدات عن طريق إختبار β-carotene /حمض اللينولييك.

I-2-2-4- أ دراسة قدرة العينات على إزاحة جذر DPPH:

تعتبر طريقة DPPH من أكثر الطرق استعمالا في تقدير التأثير الإزاحي للمركبات الفنولية والمستخلصات النباتية حيث يستعمل هذا الإختبار جذر (DPPH) 2,2'-diphenylpicrylhydrazyl (Burits وBucar، 2000؛ Cuendet وآخرون، 1997). وهو جذر مستقر ذو لون بنفسجي و بتفاعله مع العامل المضاد للأكسدة (AH) يتحول لونه إلى الأصفر حسب التفاعل التالي (Benabadji و آخرون، 2004).

$$\underset{\text{(لون بنفسجي)}}{DPPH^{\cdot}} + A\text{-}H \longrightarrow \underset{\text{(لون أصفر)}}{DPPH\text{-}H} + A^{\cdot}$$

و تستخلص الطريقة فيما يلي : تضاف50 ميكروليتر من مختلف تراكيز عينات المستخلصات النباتية والمركبات الفنولية إلى 5 مل من محلول الميثانولي DPPH (0.004%) ،ويستعمل الكرستين و الروتين و حمض الغاليك كمعايير للمقارنة، يكرر كل تركيز 3 مرات. تحضن في درجة حرارة الغرفة وفي الظلام لمدة 30 دقيقة، بعد مرور هذه الفترة نقيس الكثافة الضوئية للمحاليل في طول موجة 517 نانومتر مقارنة مع الشاهد (الذي يحتوي كل مواد التفاعل ماعدا المادة المختبرة).

نحسب نسبة تثبيط الجذر الحر DPPH (I%) كما يلي:

$$I\% = (A_{\text{الشاهد}} - A_{\text{العينة}})/A_{\text{الشاهد}} * 100$$

$A_{\text{الشاهد}}$: امتصاصية الشاهد. و$A_{\text{العينة}}$: امتصاصية العينة.

ثم يتم حساب التركيز الموافق لتثبيط 50% من الجذر الحر (IC_{50}) من منحنى نسب التثبيط (I%) مع تراكيز المستخلصات أو المركبات الفنولية و القيمة الأقل لـــ IC_{50} تمثل التأثير الإزاحي الأكبر للمستخلص المعاين.

I-2-2-4-ب إختبار β-carotene/حمض اللينولييك:

تقدر النشاطية المضادة للأكسدة في هذا الإختبار بقياس تثبيط تشكل روابط الهيدروبيروكسيد الثنائية (diene conjugated hydroperoxide) والمواد العضوية الطيارة الناتجة عن أكسدة حمض اللينولييك (Dapkevicius وآخرون، 1998). نذيب 0.5 مغ من β-carotene في 1 مل كلوروفورم، ثم نضيف 25 ميكرولتر من حمض اللينولييك و200 مغ من Tween $_{40}$ مع الرج، ثم يتم تبخير الكلوروفورم كليا في جهاز التبخير في 40°م، ونضيف 100 مل ماء مقطر مشبع بالأكسجين (لمدة 30 دقيقة، سرعة التدفق 100 مل/دقيقة) مع الرج. في الأخير، نضع 2.5 مل من الخليط المحضر سابقا في أنابيب الاختبار، ونضيف له 350 µل من العينات المحضرة بتركيز 2 مغ/مل، تجرى نفس العملية مع BHT كشاهد موجب، ومع مذيبات المستخلصات النباتية كشواهد سالبة (الماء المقطر والميثانول)، و يكرر الإختبار 3 مرات مع كل مستخلص. وتحضن الأنابيب في درجة حرارة المخبر في الظلام، لنقيس امتصاصية المحاليل في طول موجة 490 نانومتر بعد ساعة ثم بعد ساعتين و4 ساعات و6 ساعات و24 و48 ساعة. تقارن النشاطية المضادة للأكسدة للعينات مع BHT والشاهد السالب. ويتم حساب نشاطية المستخلصات والمركبات الفنولية المضادة للأكسدة النسبية (RAA%) حسب المعادلة التالية:

$$\mathbf{RAA\% = A_{العينة}/A_{BHT} * 100}$$

$A_{العينة}$: امتصاصية العينة، وA_{BHT}: امتصاصية

التحليل الإحصائي:

تم التعبير عن النتائج التجريبية على شكل متوسط حسابي (M) لكل القيم المتحصل عليها ±الانحراف المعياري (SD). وتم استعمال اختبار one-way analyse (ANOVA) متبوع باختبار tukeys لمقارنة قيم المستخلصات مع الشواهد وكذلك مقارنة قيم المستخلصات فيما بينها بتوفر المعايير التالية $p<0.05$.

II- النتائج والمناقشة:

II-1 الدراسة الميدانية:

قمنا بدراسة ميدانية لاستعمال النباتات في الطب الشعبي لعلاج مختلف إضطرابات الجهاز الهضمي و ارتفاع ضغط الدم حيث تم جمع حوالي 61 نبتة تنتمي إلى 31 عائلة تستعمل في علاج 5 أنواع من اضطرابات الجهاز الهضمي و هي الآلام التي تصيب المعدة و الإسهال والإمساك و أمراض القولون وانتفاخ البطن ويمكن تقسيم هذه النباتات حسب تكرارها من طرف الأشخاص إلى ثلاث مجموعات مجموعة أولى بنسبة أقل10 % (*) واحتوت على العديد من النباتات منها *Pistacia lentiscus* و *Carum carvi* و *Cuminum cyminum*و *Artemisia absinthum* و *Artemisia campestris* و *Cassia senna* و *Rosmarinus officinalis* و *Thymus* ومجموعة ثانية بنسبة 10-15% (**)و من بين النباتات المنتمية لها *Glycyrrhiza glabra* L و *Ajuga iva* L و *Mentha pulegium* L و *Malva sylvestris* L و مجموعة ثالثة بنسبة أكثر من 15% (***) و تشمل *Artemisia herba alba* Asso و *Teucrium polium* L و *Punica granatum* L.

وكانت نباتات عائلات Lamiaceae و Asteraceaea وApiaceae الأكثر استعمالا كما أن هذه العائلات شملت على عدد كبير من المستعملين لها. أما بالنسبة للنباتات الأكثر استعمالا فكان *Quercus ilex* و *Punica granatum* و *Myrtus communis* و Teucrium polium و *Artemisia herba-alba* .

أما فيما يخص ارتفاع ضغط الدم فكان استخدام النباتات أقل من تلك المحصاة في أمراض الجهاز الهضمي وذلك لحساسية المرض، حيث جمع حوالي 41 نبتة تنتمي إلى 24 عائلة وكانت نباتات *Mentha spicata* و *Allium sativum* هي الأكثر استعمالا ويتم أخذها إما عن طريق الغلي أو النقع أو كمسحوق و الجدولين 2 و3 والشكل11 يبين أهم النباتات المحصاة.

جدول 3أ: النباتات الطبية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز الهضمي.

العينات	الإسم الشائع	الجزء المستعمل	أمراض الجهاز الهضمي	التكرار
Anacardiaceae				
Pistacia lentiscussL	ضرو	LE/DEC	ST,DR	16*
Apiaceae				
Bunium incrassatum.	تالغودة	RZ/POW	ST,BA	09*
Carum carvi L	كروية	SD/DEC	ST,CL	22*
Coriandrum sativum L	كسبر	LE/DEC	ST,DR,CL	07*
Cuminum cyminum L.	كمون	SD/DEC	ST,CL,BA	25*
Daucus carota L	جزر بري	AP/DEC	ST,CN,CL,BA	01*
Foeniculum spp	زريعة بسباس	SD/DEC	ST,DR,CL,BA	51***
Petroselinum crispum Mill.	معدنوس	SD/DEC	ST	04*
Pimpinella anisum L.	حية حلاوة	SD/DEC	ST,CL	36**
Asteraceae				
Anthemis nobilis **L**	بابونج	FL/DEC	ST,BA	29**
Artemisia absinthum L.	شجرة مريم	AP/DEC	ST,DR,BA,CL	15*
Artemisia campestris	تقفت	AP/DEC	ST,BA	22*
Artemisia herba alba Asso**.**	شيح	AP/DEC	ST,DR,BA,CL	55***
Cyanara scolymus L	خرشف	LE/DEC	DR ,ST	21*
Inula viscosa L	مقرمان	LE/DEC	ST	10*
Betulaceae				
Betula alba	باتولة	EC/DEC	ST	01*
Boraginaceae				
Borago officinalis	حرشة	LE/DEC	ST	03*
Cactaceae				
Opuntia ficus-indica (L.)	هندي	FL/DEC	ST	22*
caesalpiniaceae				
Ceratonia siliqua L	خروب	FR/POW	DR	13*
Cupressaceae				
Juniperus oxycedrus L	عرعار	AP/DEC	ST,DR	27**
Ricinus communis L	خروع	SD/DEC	ST,BA	04*
Fabaceae				
Cassia senna L	سنامكي	LE/DEC	ST,CN	22*
Glycyrrhiza glabra L	عرق السوس	RZ/DEC	ST,CN,CL	26**
Trigonella foenum graecum L	حلبة	SD/POW	ST,DR,CL	16*
Cicer arietinum L	حمص	SD/POW	DR	12*
Fagaceae				
Quercus ilex	بلوط(العرنة)	EC/DEC	ST,DR	35**
Gentianaceae				
Erythraea centaurium	مرارة الحنش	LE/DEC	ST,CL,BA	09*
Globulariaceae				
Globularia alypum L.	تاسلغة	LE/DEC	ST,DR	21*
Praceae				
Oryza sativa L	روز	SD/DED	DR	15*
Hypericaceae				
Hypericum perforatum	هوفاريقون	FR/INF	ST,DR,CL	02*
Lamiaceae				
Ajuga iva L	شندقورة	AP/DEC	ST,DR	32**
Calamintha officinalis L	ND	AP/DEC	ST(h	01*
Lavandula dentata L.	خزامة	LE/DEC	ST,DR	08*
Marrubium vulgare L.	مريوث	AP/INF	ST,DR	14*
Mentha pulegium L.	فليو	AP/DEC	ST,CL	37**
Mentha spicata L.	نعناع	LE/DEC	ST,DR	14*
Ocimum basilicum L.	حبق	LE/DEC	ST,CL,BA	12*

Origanum majorana L.	مردقوش	LE/DEC	ST,CL	07*
Rosmarinus officinalis L.	إكليل الجبل	AP/DEC	ST,DR,CL	18*
Salvia officinalis L.	مريمية	LE/DEC	ST,BA	21*
Teucrium polium L	خياطة	AP/DEC	ST,CL,BA	47***
Thymus	زعتر	AP/DEC	ST,CL,BA	19*
Lauraceae				
Cinnamomum zeylanicum Blume.	قرفة	/DEC	ST,DR	05*
Laurus nobilis L.	رند	LE/DEC	ST,BA	06*
Linaceae				
Linum usitatissimum	زريعة الكتان	SD/DEC	ST,CL,BA	08*
Lythraceae				
Lawsonia alba L	حنة	LE/DEC	ST,DR	19*
Malvaceae				
Malva sylvestris L	خبايز	LE/DEC	ST,CL	28**
Moraceae				
Ficus carica L	كرموس	FR	ST	11*
Myrtaceae				
Myrtus communis L.	ريحان	LE/DEC	ST,DR,CL	45***
Pinaceae				
Pinus halpensis	صنوبر	EC/DEC	ST,CL	24*
Polygonaceae				
Polygonum bistorta	عصا الراعي	RZ ,AP/DEC	CN	01*
Punicaceae				
Punica granatum L	رمان	PE/DEC	ST,DR,CL	39***
Ranunculaceae				
Nigella sativa	سينوج	SD/POW	ST,CL	12*
Rhamnaceae				
Zizyphus vulgaris lamk	سدرة	RZ/DEC	ST	17*
Rutaceae				
Ruta montana L.	فجل	AP/DEC	ST,CL	11*
Rosaceae				
Agrimonia eupatoria	غافت	AP/INF	ST,DR,CL	01*
Cydonia vulgaris Pers	سفرجل	FR/DEC	DR	04*
Crataegus oxyacantha L.	زعرور بري	LE/DEC	ST,DR	02*
Urticaceae				
*Urtica dioica*L	حرايق	LE/DEC	ST,DR,CL	10*
Zingiberaceae				
Zingiber officinalis Rose	زنجبيل	RZ/INF	ST,CN,CL	26**
ND	عود الغنم	AP/DEC	ST,CL	27**

LE ، أوراق ؛ RZ ، جذور؛ FL ، أزهار؛ EC ، قشور الشجر؛ SD ، بذور ؛ AP، جزء هوائي؛ PE ، قشور الفواكه؛ FR ، فواكه؛ BA، انتفاخ البطن؛ CL،امراض القولون؛ CN، الامساك؛ DR، الاسهال؛ ST، آلام المعدة ؛ DEC، الغلي؛ INF، النقع؛ POW، مسحوق.

جدول3ب: النباتات الطبية المستعملة في علاج ارتفاع ضغط الدم.

العينات	الإسم الشائع	الجزء المستعمل	تكرار استعمالها في إرتفاع ضغط الدم
Apiaceae			
Foeniculum spp	زريعة بسباس	SD /DEC	07*
Daucus carota L	جزر بري	AP/DEC	05*
Araliaceae			
Hedera helix	لبلاب	LE/DEC	02*
Asteraceae			
Anthemis nobilis L	بابونج	FL/DEC	11*
Artemisia absinthium L.	شجرة مريم	AP/DEC	18*
Artemisia campestris	تقفت	AP/DEC	17*
Artemisia herba alba Asso	شيح	AP/DEC	19*
Cyanara scolymus L	خرشف	LE/DEC	14*
Inula viscosa L	مقرمان	LE/DEC	12*
Betulaceae			
Betula alba L	باتولة	LE ,EC/DEC	01*
Boraginaceae			
Anchusa officinalis L	لسان ثور	LE/DEC	03*
Borago officinalis L	حرشة	LE /DEC	02*
Fabaceae			
Trigonella foenum-graecum L.	حلبة	SD/POW	17*
Fumariaceae			
Fumaria officinalis L.	ND	AP/DEC	01*
Gentianaceae			
Erythraea centaurium	مرارة الحنش	AP/DEC	13*
Lamiaceae			
Ajuga iva	شندقورة	AP/DEC	12*
Lavandula stoechas L.	خزامة	LE/DEC	22*
Marrubium vulgare L.	مريوث	AP/DEC	18*
Mentha pulegium L.	فليو	AP/DEC	29**
Mentha spicata L.	نعناع	LE/DEC	45**
Ocimum basilicum L.	حبق	LE/DEC	33**
Lauraceae			
Cinnamomum zeylanicum Blume	قرفة	/DEC	07*
liliaceae			
Allium cepa L	بصلة	BU	25**
Allium sativum L	ثوم	BU	34**
Malvaceae			
Hibiscus subdariffa L	كركدية	LE/DEC	06*
Myrtaceae			

Myrtus communis L.	ريحان	LE/DEC	11*
Oleaceae			
Olea europaea L.	زيتون	LE/DEC	20*
Polygonaceae			
Polygonum bistorta L	عصا الراعي	AP/DEC	02*
Ranunculaceae			
Nigella sativa	سينوج	SD/POW	12*
Rhamnaceae			
Rhamnus alaternus	مليلس	AP/DEC	13*
Rosaceae			
Crataegus oxyacantha L.	زعرور بري	LE/DEC	02*
Pyrus communis	إجاص	LE/DEC	03*
Pyrus malus L	تفاح	LE/DEC	02*
Rutaceae			
Citrus limon L	قارس	LE/DEC	09*
Tiliaceae			
Tilia sylvestris	زيزفون	LE/DEC	02*
Urticaceae			
Urtica dioica	حرايق	LE/DEC	17*
Valerianaceae			
Valeriana officinalis	عشبة القط	RZ/INF	01*
Viticeae		LE/DEC	04*
Vitis vinifera	عنب		
Zingiberaceae		RZ/INF	23*
Zingiber officinalis	زنجبيل		
Theaceae		LE/DEC	05*
Camellia thea Link	شاي أخضر		

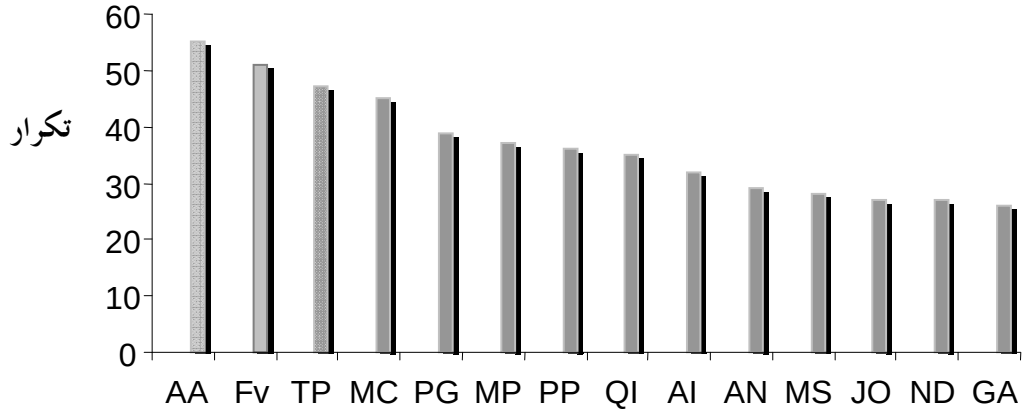
LE ، أوراق ؛ RZ ، جذور؛ FL ، أزهار؛ EC ، قشور الشجر؛ SD ، بذور ؛ AP، جزء هوائي؛ PE ، قشور الفواكه؛ FR ، فواكه؛ BA، انتفاخ البطن؛ CL،امراض القولون؛ CN، الامساك؛ DR، الاسهال؛ ST، آلام المعدة ؛ DEC، الغلي؛ INF، النقع؛ POW، مسحوق.

عرف التداوي بالأعشاب الطبية الذي يعتبر جزءا مهما من الطب التكميلي أو ما يسمى بالطب البديل تزايدا ملحوظا في علاج مختلف اضطرابات الجهاز الهضمي في الدول النامية والمتقدمة على حد السواء (Carmona-Sanchez و Tostado-Fernandez ، 2005)، ففي إحدى الدراسات تم تقسيم النباتات المستعملة لهذا الغرض حسب تأثيراتها الفيزيولوجية إلى ثلاثة أنواع وهي نباتات مقوية للهضم و تكون عادة ذات ذوق مر ونباتات

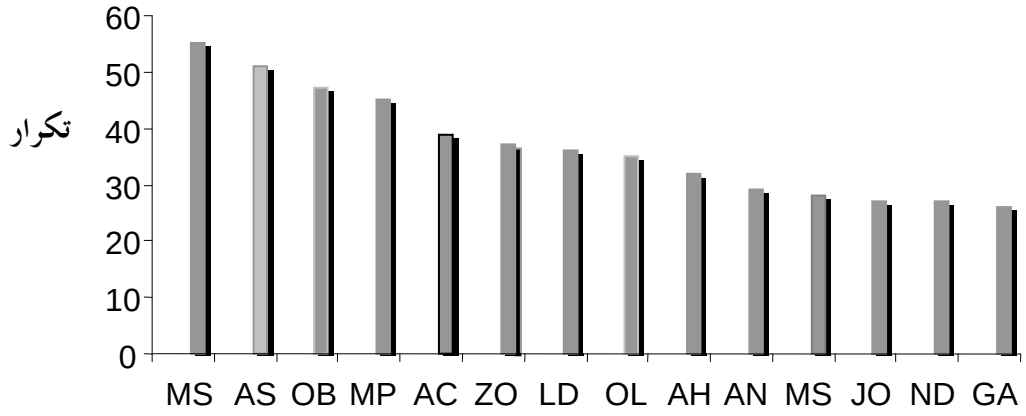
طاردة للغازات تعمل على التخليص من الغازات مثل نبات الكروية والينسون وشراب النعناع والزعتر ونباتات أخرى مسكنة للألم مثل نبتة *Glychyrriza glabra* (Holt وآخرون، 1990؛ Gosso وآخرون،1996).

كما يعتبر ارتفاع ضغط الدم أحد الأسباب الرئيسية للموت، حيث تحتل الدول المتقدمة المراتب الأولى في عدد المصابين بهذا المرض والذي قدر بـــ 25 مليون شخصا، ويتم معالجته بوجود مواد تؤثر بآليات مختلفة مثل خفض تقلصات القلب و مثبطات قنوات الكالسيوم و مثبطات الانزيم المحول لـــ angiotensin (ACE) وعوامل مدرة للبول و مواد موسعة للأوعية وغيرها إلا أن تأثيراتها الجانبية أدى إلى اللجوء إلى استعمال وصفات مشتقة من النباتات الطبية والتي تؤثر هي الأخرى بنفس الطرق وأكثر أمانا فمثلا وجد أن منقوع نبتة *Cocos nucifera* L. و *Mangifera indica* L. تؤدي إلى تثبيط ACE كما يمكن لنبتتي *Averrhoa bilimbi* L. و*Commelina virginica* L. أن تخفضا ضغط الدم عن طريق تأثيراتها المدرة للبول (Bipat وآخرون، 2008). وبذلك أصبح الاهتمام كبيرا بالخصائص الايجابية للأغذية النباتية لما لها من تأثيرات وقائية ضد مختلف الأمراض من خلال المركبات النشطة التي تحتويها، و هذا كله بفضل الاستعمال التقليدي لهذه النباتات و الذي أظهر مزاياها العلاجية (Geissman، 1963).

-أ-



-ب-



شكل11: أهم النباتات المستعملة في علاج أمراض الجهاز الهضمي (أ) و أمراض ارتفاع ضغط الدم(ب).

II-2 الدراسة المخبرية:

II-2-1 تقديرعديدات الفنولية والفلافونويدات في المستخلصات النباتية:

تم تقدير عديدات الفنول الكلية للمستخلصات المائية باستخدام طريقة أزرق بروسي باستعمال منحنى العيارية لحمض الغاليك (شكل 9) و لقد دونت النتائج في الجدول 4.

حيث تراوحت قيمها بين 0,007± 0,002 و0,007±59,6مغ مكافىء لحمض الغاليك/غ من الوزن الوزن الجاف. و سجلت القيم الكبرى بالترتيب التالي: أوراق *Myrtus communis* (Myrtaceae) > *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae)> *Cassia senna* (Fabaceae) > *Punica granatum* (Punicaceae) و سجلت القيم الصغرى لعديدات الفنول عند بذور *Linum usitatissimum* و جذور كل من *Valeriana officinalis* و*Zingiber officinalis* و بذور *Trigonella foenum-graecum*.

تميزت أنواع عائلة Lamiaceae باحتوائها على كميات معتبرة من عديدات الفنول و صلت إلى أكثر من 19 مغ مكافىء لحمض الغاليك/غ من الوزن الوزن الجاف وسجلت عند كل من الجزء العلوي لـــ *Mentha spicata* و*Origanum majorana* كما احتوت بعض أنواع عائلة Asteraceae مثل أوراق*Inula viscosa* والجزء العلوي *Artemisia campestris* على كميات معتبرة.

بتقدير كمية الفلافونويدات بطريقة $AlCl_3$ وباستعمال منحى العيارية لـــ Rutin و Quercetin وجد أن هناك تناسب طردي بين زيادة الامتصاصية و ارتفاع التركيز (شكل10) ومن النتائج المدونة في الجدول 4 نلاحظ أن كمية الفلافونويدات المكافئة للروتين أكبر من كمية الفلافونوبدات المكافئة للكرستين في جميع المستخلصات و ذلك لأن الفلافونويدات السكرية أكثر ذوبانا في الماء و لقد تراوحت قيمها الكبرى ما بين 10,13 و 33,1 مغ مكافىء لحمض الروتين/غ من الوزن الجاف أعلاها كان عند *Globularia alypum* و أدناها عند *Erytheria centaurium* ، بينما تميزت جذور *Valeriana officinalis* و *Zingiber officinalis* وبذور *Linum usitatissimum* و قشور شجرة *Pinus halepensis* بقيم منخفضة جدا لا تتعدى 1 مغ

مكافئ لحمض الروتين. فيما يخص الفلافونويدات المكافئة للكرستين فهي أقل من تلك المكافئة للروتين حيث أن أعلاها لم تتجاوز10 مغ مكافئ لحمض الكرستين/غ من الوزن الجاف وقدرت عند *Artemisia campestris* .

تنتشر عديدات الفنول بصفة واسعة في مملكة النبات وتتدخل كمركبات فعالة في علاج الأمراض، فقد تم إحصاء ما لا يقل عن 5000 نوع يملك البعض منها العديد من التأثيرات البيولوجية كمضادات للالتهاب والميكروبات وواقية من الأمراض القلبية والوعائية والأمراض العصبية. تعتبر الفلافونويدات من أكثر المجموعات انتشارا، إذ أنها تستطيع حماية النبات من الميكروبات و الحشرات كما أن خصائصها المضادة للأكسدة تحمي النبات من الأشعة فوق البنفسجية (Yang وآخرون، 2008).

جدول 4: كمية عديدات الفنول الكلية مغ مكافئ لحمض الغاليك/غ من الوزن الجاف والفلافونويدات مغ مكافئ لكل من الكرستين (1) و الروتين (2) /غ من الوزن الجاف (كل قيمة تمثل M±SD)

العائلة	النبـــــــــــات	عديدات الفنول	1	2
Anacardiaceae	*Pistacia lentiscus*	0,02±54,93	0,019±3,58	0,019± 33,1
Apiaceae	*Daucus carota* L	0,001±4,1	0,001±2,93	0,001±6,47
Apiaceae	*Foeniculum spp*	0,004±1,92	0,005±4,71	0,005±20,66
Araliaceae	*Hedera helix*	0,008±4,041	0,003±2,22	0,003±4,78
Asteraceae	*Anthemis nobilis* L	0,002±4,32	0,004±2,16	0,004±8,98
Asteraceae	*Artemisia absinthum*	0,01±7,006	0,003±0,84	0,003±3,4
Asteraceae	*Artemisia campestris*	0,007±18,96	0,03±9,63	0,03±20,17
Asteraceae	*Artemisia herba alba*	0,003±4,93	0,007±1,61	0,007±3,37
Asteraceae	*Inula viscosa*	0,002±19,88	0,003±1,65	0,003±6,63
Boraginaceae	*Anchusa officinalis*	0,007±6,3	0,004±0,8	0,004±3,23
Boraginaceae	*Borago officinalis*	0,01±9,55	0,006±1,96	0,0061±8,51
Cactaceae	*Opuntia ficus indica*	0,003±22,05	0,003±1,31	0,003±5,8
Cupressaceae	*Juniperus oxycedrus*	0,003±15,39	0,004±1,11	0,004±2,32
Fabaceae	*Cassia senna*	0,013±51,34	0,003±2,89	0,003±12,77
Fabaceae	*Glycyrrhiza glabra*	0,007±2,02	0,002±1,13	0,002±2,28
Fabaceae	*Trigonella foenum graecum*	0,005±0,7	0,006±1,34	0,006±5,2
Fagaceae	*Quercus ilex*	0,004±13,16	0,006±0,63	0,006±1,13
Gentianaceae	*Erythria centaurium*	0,001±4,19	0,008±2,31	0,008±10,13
Globulariaceae	*Globularia alypum*	0,007±15,44	0,007±7,43	0,007±15,46
Lamiaceae	*Ajuga iva*	0,016±3,16	0,006±1,93	0,006±4,19
Lamiaceae	*Mentha pulegium*	0,01±16,34	0,006±7,35	0,006±15,88
Lamiaceae	*Mentha spicata*	0,001±19,65	0,007±2,26	0,007±4,87
Lamiaceae	*Ocimum basilicum*	0,02±13,1	0,002±1,19	0,002±5,14
Lamiaceae	*Origanum majorana*	0,001±19,14	0,010±2,96	0,01±13,11
Lamiaceae	*Salvia officinalis*	0,004±7,78	0,002±6,64	0,002±14,27
Lamiaceae	*Teucrium polium*	0,006±8,29	0,003±4,58	0,003±9,55
Linaceae	*Linum usitatissimum*	0,002±0,007	0,06±0,095	0,06±0,36
Lythraceae	*Lawsonia alba*	0,01±13,37	0,04±1,59	0,04±6,36
Malvaceae	*Malva sylvestris*	0,01±5,77	0,01±6,18	0,01±13,22
Myrtaceae	*Myrtus communis*	0,007±59,6	0,005±4,02	0,005±17,46
Oleaceae	*Olea europaea*	0,1±5,53	0,004±2,12	0,004±4,71
Pinaceae	*Pinus halepensis*	0,008±19,11	0,01±0,21	0,01±0,67
Punicaceae	*Punica granatum*	0,007±40,47	0,001±5,34	0,001±11,3
Polygonaceae	*Polygonum bistorta*	0,004±2,05	0,03±0,36	0,03±1,57
Rhamnaceae	*Nerptus alaternus*	0,008±1,85	0,004±3,14	0,004±13,44
Rosaceae	*Crataegus oxyacantha*	0,005±6,66	0,001±1,99	0,001±4,41
Tiliaceae	*Tilia sylvestris*	0,19±5,36	0,009±4,13	0,009±8,51
Urticaceae	*Urtica dioica*	0,005±7,85	0,003±0,16	0,003±0,13
Valerianaceae	*Valeriana officinalis*	0,007±0,31	0,003±0,062	0,003±0,064
Zingiberaceae	*Zingiber officinalis*	0,005±0,44	0,003±0,063	0,003±0,067

II -2-2 تأثير العينات الإزاحي لجذر DPPH :

تم تقدير التأثير الإزاحي للمستخلصات النباتية المائية عن طريق اختبار DPPH (Burits وBucar، 2000؛ Cuendet وآخرون، 1997)، وعموما تستعمل هذه الطريقة بكثرة في تحديد التأثير المضاد للأكسدة سواءا للمركبات النقية أو للمستخلصات النباتية وذلك لسرعتها وفعاليتها (Mosquera وآخرون، 2007)، حيث أن درجة التغير من اللون البنفسجي إلى اللون الأصفر يرتبط بالتراكيز المختلفة للعينات و التي يمكن قياسها في طول موجة 517 نانومتر حيث تتناقص الإمتصاصية كلما ارتفع تركيز المستخلص.

دونت النتائج المحصل عليها في الجدول (5 أ،ب) ، و تم حساب IC_{50} للمستخلصات النباتية والمركبات الفنولية وهو يمثل التركيز المثبط لـــ 50% من DPPH و القيمة الأقل له تعني التأثير الازاحي الأفضل للعينة.

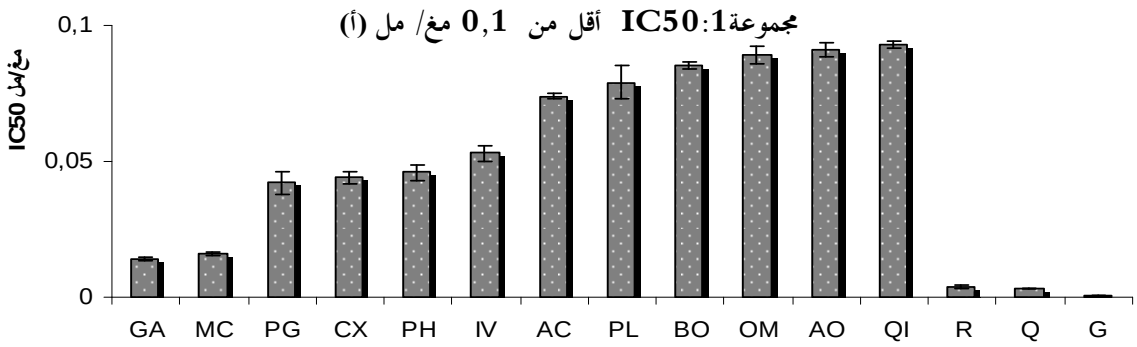
من خلال الجدول لوحظ أن قيم IC_{50} تختلف من مستخلص لآخر حيث يمكن تقسيم النباتات حسب IC_{50} إلى ثلاث مجموعات الأولى ذات IC_{50} أقل من 0,1 مغ/مل و الثانية ب IC_{50} ينحصر بين 0,1 و 1 مغ/مل و الثالثة ذات IC_{50} أكبر من 01مغ/مل والشكل12 يبين هذه المجموعات.

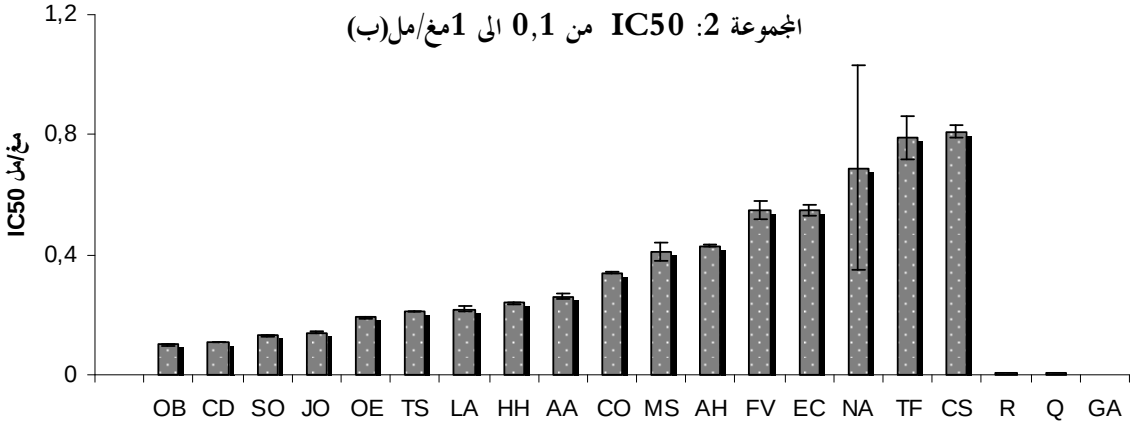
اشتملت المجموعة الأولى على أوراق نبتة *Pistacia lentiscus* L بـــ 0,014 ± 0,0006مغ/مل ومستخلص أوراق *Myrtus communis* بـــ 0,016 ±0,0007 مغ/مل ($p<0.05$)، يليها كل من قشور *Punica granatum* (Punicaceae) و أوراق *Crataegus oxyacantha* (Rosaceae) وقشور *Pinus halepensis* (pinaceae) بقيم متقاربة قدرت بـــ (0,042± 0,0039 و 0,044 ,0±0,0021 و 0,046±0,003 مغ/مل) على الترتيب هذا ما يعكس قدرتها على إزاحة جذر DPPH، وبقيم أقل من المركبات الفنولية النقية، حيث قدر IC_{50} بـــ (0,0034 و 0,004 و 0,00058 مغ/مل) لكل من الكرستين والروتين وحمض الغاليك على الترتيب لكن بدون وجود فارق معتبر ($p>0.05$) إذا ماقورنت بالكرستين.

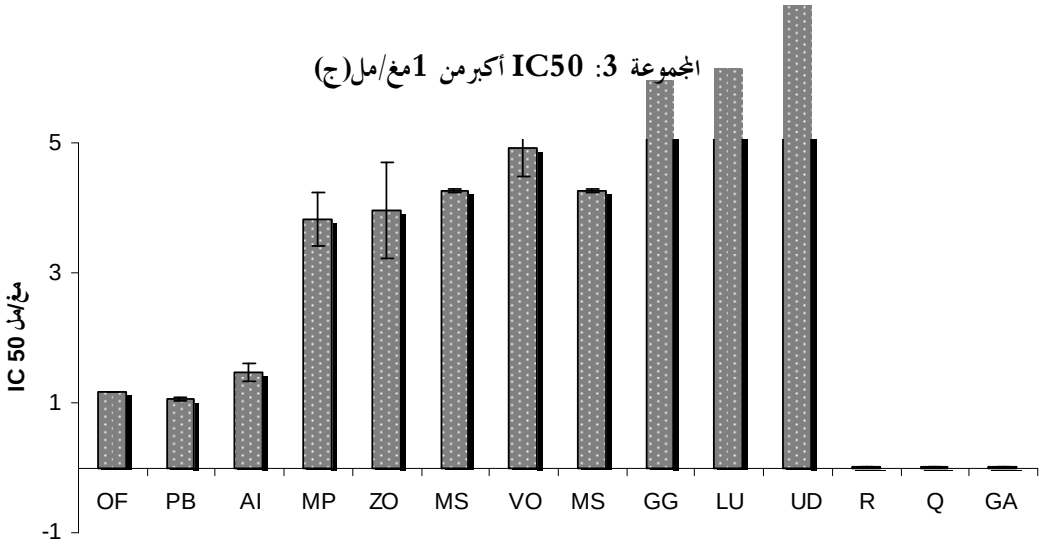
احتوت المجموعة الثالثة على القيم الكبرى له (IC_{50}) تميزت به كل من أوراق *Urtica dioica* (Urticaceae) و بذور *Linum usitatissimum* (Linaceae) وجذوركل من *Glycyrrhiza glabra* (Fabaceae)

و*Valeriana officinalis* (Valerianaceae) (8,18±0,4 ؛ 6,14±0,21؛ ±0,051؛ 4,93 ± 0,44 مغ/مل 5,97). وهذا ما يبين تأثيرها الازاحي الضعيف لجذر DPPH وبفارق كبير إذا ما قورنت بمستخلصات *P .lentiscus* و*M.communis* (P<0.001).

تميزت عائلة Asteraceae بقيم متوسطة إذا ما قورنت بنبتة *P. lentiscus* حيث تراوحت قيم IC_{50} ما بين (0,053±0,0027 و0,43 ±0,0031 مغ/مل حيث كانت أوراق *Inula viscosa* ذات التأثير الإزاحي الأكبر أما بالنسبة لعائلة Lamiaceae فإن القدرة الازاحية الأكبر تميزت بها كل من *Origanum majorana* و *Teucrium polium* بقيم قـــدرت بـــ 0,089 ±0,003 و0,097±0,0011 مغ/مل على الترتيب رغم هذا لكن الفرق غير معتبر (P>0.05).







شكل12: قيم IC_{50} للمستخلصات النباتية المائية(أ، ب، ج) باستعمال إختبار DPPH.

إن الانتاج المفرط للجذور الحرة و خاصة الأنواع الأكسجينية النشطة يلعب دورا كبيرا في تطور عدد كبير من الأمراض مثل الالتهاب و الأمراض الوعائية و القلب و داء السكري و السرطان و الأمراض العصبية الانحلالية، كما وجد أن الإجهاد التأكسدي قد يسبب تقرحات المعدة و مختلف اضطرابات الجهاز الهضمي و تحتوي النباتات مركبات فعالة تختلف فيما بينها في البنية و التأثيرات البيولوجية ويعود التأثير الإزاحي للمستخلصات النباتية عموما لوجود عديدات الفنول وخاصة الفلافونويدات، هذه المركبات تنتشر بصفة واسعة في مملكة النبات وتتميز بخصائصها الفعالة كمضادات للأكسدة (Dar وآخرون، 2005)، حيث تعتبر أكثر المكونات النباتية إزاحة للجذور الحرة وذلك لقدرتها على منح ذرة هيدروجين من خلال المجاميع الهيدروكسيلية (Djeridane وآخرون، 2006) كما أن وجود الرابطة المزدوجة بين 2 و 3 و مجموعة 4-OX في الحلقة غير المتجانسة يرفع من النشاطية المضادة للأكسدة (Rice-Evans وآخرون، 1996). و هذا ما يفسر التأثير الإزاحي الكبير لكل من *Pistacia lentiscus* و *Myrtus communis*، إذ أنهما تملكان كميات معتبرة من عديدات الفنول و الفلافونويدات فلقد أكدت الدراسات التي أجريت على المكونات الفنولية للمستخلصين الميثانولين لهاتين للنبتتين وتأثيرهما المضاد للأكسدة، حيث تبين أنهما تملكان تأثير إزاحي بطريقة DPPH والذي قدر 0,011 و 0,017 مغ/مل لكل من *P. lentiscus* و*M. communis* على الترتيب (Chryssavgi وآخرون، 2008)، يعود التأثير المضاد للأكسدة لأوراق *p.lentiscus* لوجود الأحماض الفنولية (حمض الغاليك) والفلافونويدات (مشتقات المريستين) بالاضافة إلى احتوائها على flavan-3-ol (catechin) والتي توجد بكميات قليلة إلا أنها تؤدي إلى التأثير المضاد للأكسدة (Umadevi وآخرون، 1988؛ Romani وآخرون، 2002) وفي دراسات أخرى على *M. communis* وجد أن أوراقه تحتوي على كميات كبيرة من

flavonols (مشتقات myricetin) و flavanols (مشتقاتcatechin) والتي لها القدرة على ازاحة الجذور الحرة (Romani وآخرون، 2004).

إلا أنه في بعض الحالات ورغم تواجد الكميات المرتفعة لعديدات الفنول وكذلك الفلافونويدات فإن التأثير الازاحي يكون أقل فمثلا عند أوراق *Cassia senna* قدر IC_{50} بـــ 0,81 ±0,021 مغ/مل رغم احتوائها كمية كبيرة من عديدات فنول و فلافونويدات غلوكوزية قدرت بـــ 51,34±0,013 و 12,77±0,0034 على الترتيب وهذا قد يرجع لبنية الفلافونويدات فاستبدال مجاميع الهيدروكسيل بمجاميع المثيل يبطل خاصية الأكسدة والإرجاع عند الفلافونويدات مؤثرا بذلك على التأثير الإزاحي (Pietta، 2000؛ Seeram وNair، 2002) كما أن غياب المجاميع الهيدروكسيلية في الوضعية 3 و 4 و5 للحلقة B يقلل من تأثيرها الازاحي (Van Acker وآخرون، 1996).

ر غم احتواء نبتة *G. alypum* على كميات معتبرة من الفلافونويدات السكرية و التي قدرت بـــ 33مغ مكافئ لحمض الروتين وهي اعلى قيمة فان قدرتها الازاحية كانت متوسطة إذا ما قورنت بنبتة *P . lentiscus* ، فقد أكدت الدراسات أن الفلافونولات السكرية مثل rutin وmyricitrin وastragalin تملك نشاطية مضادة للأكسدة أقل من الفلافونولات غير السكرية، مثل quercetin وmyricetin وkaempferol، التي تحتوي على عدة مجاميع هيدروكسيلية و فإضافة المجاميع السكرية للفلافونويدات تخفض من نشاطها (Cai وآخرون، 2004). و ر غم العديد من الدراسات التي أكدت و جود علاقة بين التأثير المضاد للأكسدة للمستخلصات النباتية و محتواها الفنولي (Cai وآخرون، 2004؛ Kumaran وKarunakaran، 2006)، إلا أن بعض الدراسات الأخرى نفت وجودها (Yu وآخرون، 2002).

II-3-2 إختبار حمض اللينولييك/ β-carotene:

تعتمد هذه الطريقة على زوال اللون بسرعة ، إذ أنه خلال عملية الأكسدة يحدث فقد لذرة الهيدروجين من مجموعة الميثيلان النشطة لحمض اللينولييك الواقعة في ذرة الكربون رقم11 (Frankel ، 1998).

تقوم جذور pentadianyl (hydroperoxides) المتشكلة بمهاجمة الروابط المزدوجة لـــ B-carotene لاستعادة استقرارها مؤدية بذلك إلى فقدان اللون البرتقالي الذي تتميز به الكاروتنويدات بصفة عامة و بذلك خفض امتصاصيتها.

إن و جود المركبات الفنولية كعوامل مضادة للأكسدة يمكن أن يقلل من امتداد عملية زوال اللون عن طريق تعديل جذور البيروكسيد والجذور الأخرى المتشكلة من هذا النظام، من هذا المنطلق أصبح بالإمكان تقدير النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية.

من الجدول رقم (5 أ، ب) والمنحنيات المدونة في الشكل 13 و 14 لوحظ أن المستخلصات النباتية تثبط أكسدة B-carotene و تعدل جذور الهيدروبيروكسيد بدرجات متفاوتة عبر الزمن .

إذ تميزت أوراق *M. communis* بقدرة عالية على تثبيط أكسدة B-carotene مع مرور الزمن فاقت قدرة BHT (96,49%) حيث بعد مرور 24ساعة قدرت قيمتهاب 97%، لكن مع عدم وجود فارق معتبر($P>0.05$) تليها كل من نبتة *P. granatum* و *Borago officinalis* (Boraginaceae) بقيم متقاربة (91,60 و91,88% أما القيم الدنيا للتثبيط فأدناها عند *Valeriana officinalis* و أعلاها عند *Olea europaea* وقد تراوحت بين 6,01 و44,14 و بفارق كبير اذا ما قورنت بBHT ($P<0.001$).

جدول 5-أ: قيم IC_{50} و نسبة النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية (كل قيمة ممثلة بـــ M±SD).

العائلة	المستخلص	DPPH IC_{50} مغ /مل	(%AA)b-carotene
Anacardiaceae	*Pistacia lentiscus*	ns0,0006±0,014	ns0,068±80,65
Apiaceae	*Daucus carota* L	ns0,00012±0,11	***0,027±34,76
Apiaceae	*Foeniculum ssp*	* 0,03±0,55	***0,054±62,12
Araliaceae	*Hedera helix*	ns0,0028±0,24	***0,024±60,98
Asteraceae	*Anthemis nobilis* L	ns0,003± 0,34	ns0,04±79,36
Asteraceae	*Artemisia absinthim*	ns0,0086±0,26	ns0,004±84,68
Asteraceae	*Artemisia campestris*	ns0,0012±0,074	***0,02±77,81
Asteraceae	*Artemisia herba alba*	ns0,0031±0,43	***0,042±61,54
Asteraceae	*Inula viscosa*	ns0,0027±0,053	ns0,041±84,59
Boraginaceae	*Anchusa officinalis*	ns0,0026±0,091	ns0,024±75,57
Boraginaceae	*Borago officinalis*	ns0,0013±0,085	ns0,022±91,6
Cactaceae	*Opuntia ficus indica*	***0,0029±1,17	***0,02±50,93
Cupressaceae	*Juniperus oxycedrus*	ns0,0024±0,14	***0,104±70,16
Fabaceae	*Cassia senna*	***0,021±0,81	ns0,09±73,25
Fabaceae	*Glycyrrhiza glabra*	***0,051±5,97	***0,124±55,82
Fabaceae	*Trigonella foenum gracum*	***0,07±0,79	***0,073±30,01
Fagaceae	*Quercus ilex*	ns0,0012±0,093	***0,007±79,18
Gentianaceae	*Erythria centaurium*	*0,017±0,55	***0,052±75,14
Globulariaceae	*Globulairia alypum*	ns0,006±0,079	***0,067±53,09
Lamiaceae	*Ajuga iva*	***0,14±1,47	***0,072±19,34
Lamiaceae	*Mentha pulegium*	***0,41±3,83	***0,03±64,29
Lamiaceae	*Mentha spicata*	***0,03±4,26	***0,034±55,76
Lamiaceae	*Ocimum basilicum*	ns0,0018±0,1	ns0,019±72,87
Lamiaceae	*Origanum majorana*	ns0,003±0,089	***0,114±60,057
Lamiaceae	*Salvia officinalis*	ns0,0021±0,13	***0,036±64,99
Lamiaceae	*Teucrium polium*	ns0,0011±0,097	***0,129±59,086
Linaceae	*Linum usitatissimum*	*** 0,21±6,14	***0,05±24,01
Lythraceae	*Lawsonia alba*	ns0,007± 0,22	***0,019±28,75
Malvaceae	*Malva sylvestris*	ns0,033±0,41	***0,021±51,98
Myrtaceae	*Myrtus communis*	ns0,0007±0,016	ns0,032±97,24
Oleaceae	*Olea europaea*	ns0,002±0,19	***0,163±44,14
Pinaceae	*Pinus halepensis*	ns0,003±0,046	**0,058±70,66
Punicaceae	*Punica granatum*	ns0,0039±0,042	ns0,025±91,88
Polygonaceae	*Polygonum bistorta*	***0,03±1,057	ns0,022±75,57
Rhamnaceae	*Rhamnus alaternus*	**0,34±0,69	***0,023±61,66
Rosaceae	*Crataegus oxyacantha*	ns0,0021±0,044	***0,04±46,39
Tiliaceae	*Tilia sylvestris*	ns0,00098±0,21	***0,025±64,32
Urticaceae	*Urtica dioica*	***0,4±8,18	***0,108±34,31
Valerianaceae	*Valeriana officinalis*	***0,44±4,93	***0,0045±6,01
Zingiberaceae	*Zingiber officinalis*	***0,74±3,97	***0,0005±7,021

جدول 5-ب: قيم IC_{50} و نسبة النشاطية المضادة للأكسدة للمركبات النباتية (كل قيمة ممثلة بـــ SD)

شواهد إختبار DPPH		شواهد إختبار B-carotene	
Rutine	^{ns}0,0008±0,0040	BHT	0, 0046±96, 49
quercetin	0,000053 ±0,0034	MeOH	***0, 0048±11, 55
Gallic acid	^{ns}0,00001 ±0,00058	H_2O	***0, 0065±10, 4

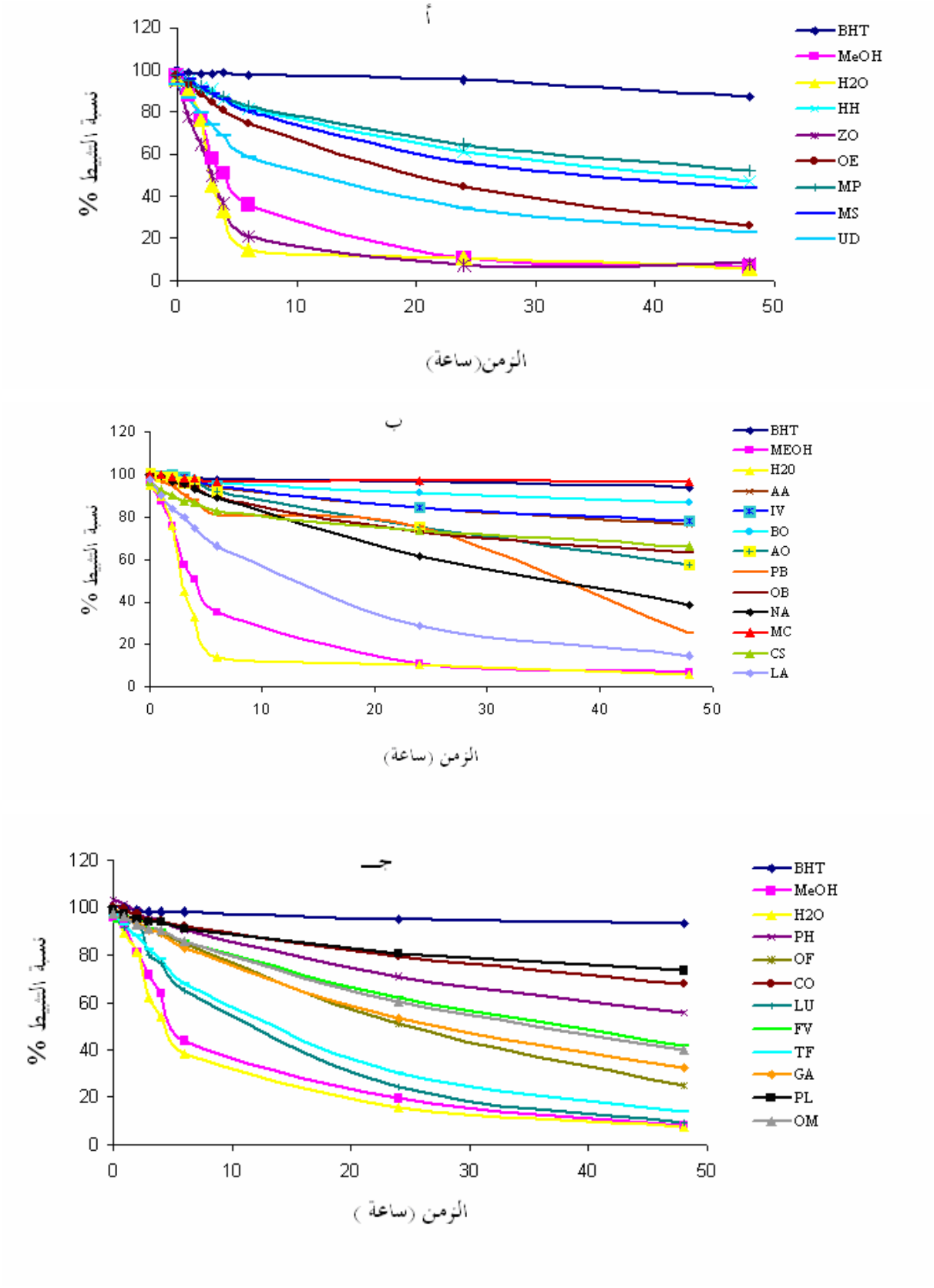
أجريت المقارنة بين المستخلصات والكرستين بالنسبة لاختبار DPPH و المستخلصات وBHT بالنسبة لـــ B- carotene.

Ns : فرق غير معتبر؛ (* $p<0,05$) ؛ (** $p<0,01$)؛ ($p<0,001$).

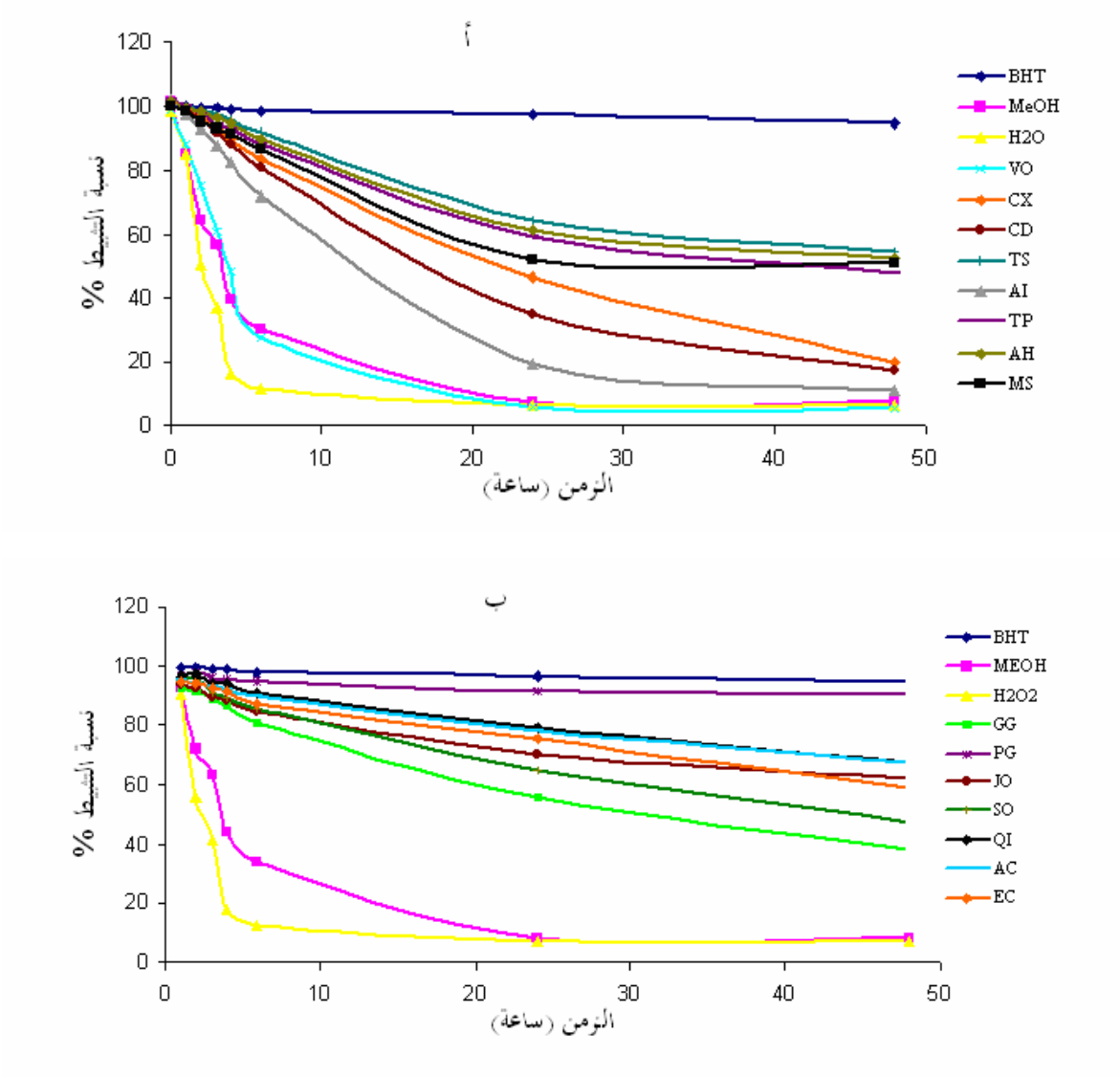
تميزت أيضا أنواع عائلة Asteraceae بنسب عالية للتثبيط قدرت أعلاها عند الجزء العلوي لـــ *Inula viscosa* و *Artemisia absinthim* كما أعطت نبتة *P. lentiscus* قدرة عالية على تثبيط الأكسدة (84%) وبفارق غير معتبر إذا ما قورنت بـــ BHT ($P>0.05$) وكل قيم نسب التثبيط مدونة في الجدول 5 أما المنحنيات الخاصة بالمستخلصات فهي مبينة في الشكلين 13 و 14.

من خلال النتائج المتحصل عليها لوحظ أن هناك توافق نسبي بين النشاطية المضادة للأكسدة و المحتوى الفنولي، إذ عند مقارنة قدرة المتخلصات النباتية المضادة للأكسدة مع BHT خلال 24 ساعة (شكل 15) وجد لأن أوراق نبات *M. communis* ذات القدرة العالية على التثبيط تحتوي على كميات معتبرة من عديدات الفنول و الفلافونويدات والتي تتميز بقدرة العالية على إزاحة الجذور الحرة لاحتوائها على مجاميع الهيدروكسيل المانحة لذرة الهيدروجين كما انها تملك قدرة ازاحية كبيرة لجذر DPPH و لقد أكدت دراسات أجريت على أوراق نبتة *M .communis* غناها بالفلافونول أهمها myricetin و quercetin السكري و مشتقات galloyl و من هنا فإن أوراقها تحتوي على أقسام مختلفة من عديدات الفنول أحصيت من طرف (Romani وآ خرون، 1999)، حيث أن كل من الفنول - rhamnoside- O- 3 myricetin وgalactoside- O - 3- myricetin

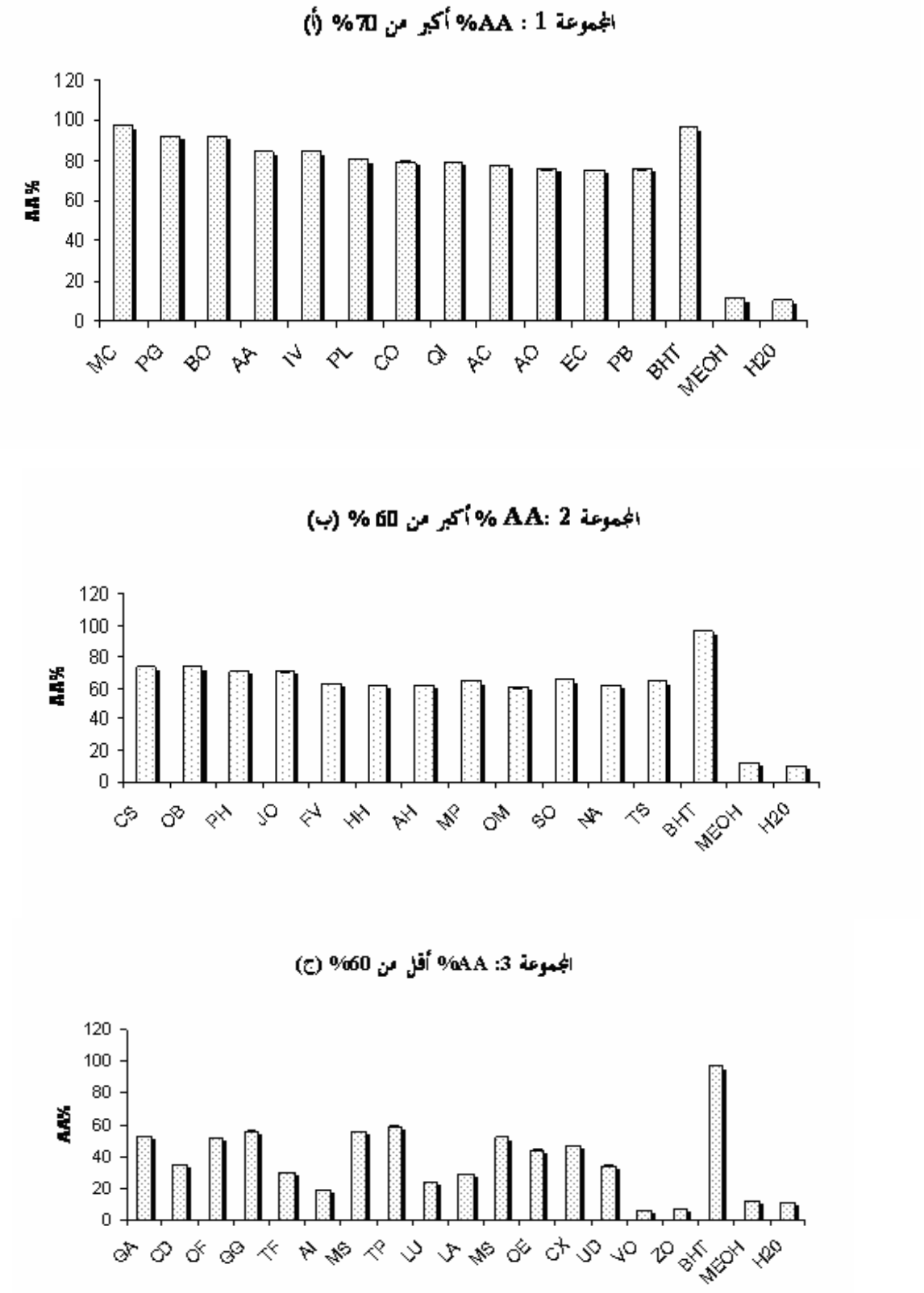
يملكان خصائص مضادة للأكسدة و مزيحة للجذور الحرة (Hayder وآخرون، 2008)، كما أظهرت قشور *p.granutum* قدرة عالية على التثبيط وذلك لاحتوائها أيضا على نسبة معتبرة من الفلافونويدات الغلوكوزية و التي تملك قدرة على إزاحة جذور البيروكسيد الناتجة عن أكسدة حمض اللينولييك وأكد Singh وآخرون، (2002) في دراسة قام بها أن قشور *P granatum* تملك نشاطية مضادة للأكسدة أما النباتات ذات النسب المنخفضة والتي تميزت بها جذور *Z. officinalis* وجذور *V. officinalis* فكانت كمية عديدات الفنول و الفلافونويدات ضعيفة جدا، هذا ما يعزز امتلاك عديدات الفنول للنشاطية المضادة للأكسدة. كما يمكن لعملية الغلي ومدتها أن تؤثر على كمية عديدات الفنول وكما معروف فإن جذور الزنجبيل لها تأثيرات مضادة للأكسدة عن طريق ما تحتويه من زيوت إلا أن في دراستنا هذه وجدنا أن تأثيرها ضعيف وقد يرجع ذلك لتبخر الزيوت الطيارة بفعل الحرارة .بمقارنة التأثير المضاد للأكسدة بصفة عامة نلاحظ أن قيمها في الأوراق أكبر من الجذور كما أن المحتوى الفنولي أكبر و ذلك لحماية النبات من الأخطار التي يتعرض لها مثل الأشعة والميكروبات.



شكل13: منحنيات (أ، ب،جـ) تبين قدرة المستخلصات النباتية على تثبيط أكسدة B-Carotene عبر الزمن.



شكل 14: منحنيات (أ، ب) تبين قدرة المستخلصات النباتية على تثبيط أكسدة B-Carotene عبر الزمن.



شكل 15: قيم النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية (أ، ب ، ج) باستعمال اختبار B-Carotene في 24 ساعة.

خاتمة:

كانت النباتات محل اهتمام الإنسان منذ القدم ، حيث تؤكد منظمة الصحة العالمية أن حوالي 80% من سكان العالم خاصة في البلدان النامية يعتمدون على النباتات من أجل الرعاية الصحية وذلك لإحتوائها على مركبات فعالة طبيعية تختلف فيما بينها في البنية والتأثيرات البيولوجية وكذلك آليات التأثير، وتعتبر عديدات الفنول وخاصة الفلافونويدات والأحماض الفنولية ذات تأثيرات مزيحة للجذور الحرة ومضادة للأكسدة .

تم تقدير النشاطية المضادة للأكسدة و المحتوى الفنولي و الفلافونويدي للمستخلصات المائية لأربعين نبتة تستعمل تقليديا في علاج مختلف الاضطرابات التي تصيب الجهاز الهضمي و مرض ارتفاع ضغط الدم . ولهذا الغرض تم استعمال كل من اختبار DPPH لتقدير التأثير الازاحي للتباتات وB-carotene لمعرفة النشاطية المضادة للأكسدة عن طريق ازاحة الجذور الهيدروبيروكسيدية الناتجة أو تثبيط فوق أكسدة الليبيدات. بين إختباري تقدير عديدات الفنول والفلافونويدات أن مسنخلصات *Myrtus communis* و*Pistacia lentiscus* احتوت على الكميات الأكبر.

أظهر اختبار DPPH أن كل من أوراق *Pistachia lentiscus*L و *Myrtus communis* تملكان التأثير الإزاحي الأكبر. فيما تميزت أوراق *M. communis* بقدرة عالية على تثبيط أكسدة B-Carotene مع مرور الزمن ، تليها كل من نبتة *P .granatum* و*Borago officinalis* (Boraginaceae).

نأمل أن نحقق بعض الأهداف لتأكيد قدرة النباتات في علاج أمراض الجهاز الهضمي و ارتفاع ضغط الدم من خلال دور عديدات الفنول في الحد من الإجهاد التأكسدي وتطبيق تأثير النباتات ذات أعلى تأثير مضاد للأكسدة في الأنسجة الحية (in vivo) .

تعريف المركبات المتواجدة في النباتات ذات التأثير الأكبر المضاد للأكسدة ومعرفة المركبات ذات التأثير الفعال.

دراسة فعالية النباتات المضادة للأكسدة بطرق أخرى (FRAP، TRAP، ORAC).

المراجـــــع

Afzal, M., Al-Hadidi, D., Menon, M., Pesek, J., Dhami, M.S. (2001) Ginger: an ethnomedical, chemical and pharmacological review. *Drug Metab Interact*. **18**: 159-190.

Aguwa, C.N, Okunji, C.O. (1986) gastrointestinal studies of Pyrenacantha staudtii leaf extracts. *J Ethnopharmacol*. **15**: 45-55.

Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E., Hochstein, P. (1981) Uric acid provides an antioxidant defence in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. **78**: 6858-6862.

Amié, D., Davidovie-Ami, D., Beslo, D., Trinajstié, N. (2003) Structure-Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids. *Croat Chem Acta*. **76(1)**: 55-61.

Angel, J., Berenbaum, F., LeDenmat, C., Nevalainen, T., Masliah, J., Fournier, C. (1994) Interleukin 1-induced prostaglandin E2 biosynthesis in human synovial cells involves the activation of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase 2. *Eur J Biochem*. **226**: 125- 131.

Arts, I.C.W., Van de Putte, B., Hollman, P.C.H. (2000) Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 1. Fruits, vegetables, staple foods, and processed foods. *J Agric Food Chem*. **48**: 1746-51

Aruoma, O.I., Halliwell, B. (1989) Inactivation of alpha-1-antiproteinase by hydroxyl radicals. The effect of uric acid. *FEBS Lett*. **244**: 76-80.

Aw, T.Y. (2005) Intestinal glutathione: determinant of mucosal peroxide transport, metabolism, and oxidative susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol*. **204**: 320-328.

Baas, A.S., Berk, B.C. (1995) Differential activation of mitogen-activated protein kinases by H_2O_2 and $O^{-\circ}{}_2$ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. **77**: 29-36.

Bae, E.A., Han, M.J., Kim, D.H. (1999) In vitro anti-Helicobacter pylori activity of some flavonoids and their metabolites. *Planta Med*. **65**: 442- 443.

Babior, B.M., Lambeth, J.D., Nauseef, W. (2002) The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*. **397**: 342-344.

Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunete, C., Dine, T., Vasseur, J., Gazin, J. C., Pinkas, M., Luycky, M., Gazin, M. (1996) Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Arzneim Forsch/Drug Res*. 1-6.

Barton, C.H., Ni, Z., Vaziri, N.D. (2001) Enhanced nitric oxide inactivation in aortic coarctation-induced hypertension. *Kidney Int*. **60**: 1083-1087.

Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B. (1988) Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res*. **202**: 307- 324.

Bechman, J.S., Koppenol, W.H. (1996) Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite : the goal, the bad and ugly. *Am J Physiol*. **271**: 1424-1437.

Bennett, A., Clark-Wibberley, T., Stamford, I.F., Wright, J.E. (1980) Aspirin-induced gastric mucosal damage in rats: cimetidine and deglycyrrhizinated liquorice together give greater protection than low doses of either drug alone. *J Pharm Pharmacol*. **32**: 1-151.

Benzie, I.F.F., Strain, J.J. (1996) Uric acid: friend or foe. *Redox Report*. **2**: 231-234.

Betteridge, D.J. (2000) What is oxidative stress? *Metabolism*. **49**: 3-8.

Bhargava, K.P., Singh, N. (1981) Anti-stress activity of *Ocimum sanctum Linn*. *Indian J Med Res*. 73: 443-51.

Bickel, M., Kauffman, G.L. (1981) Gastric gel mucus thickness: effect of distention, 16,16-dimethyl-prostaglandin E2 and carbenoxolone. *Gastroenterology*. **80**: 770-775.

Bipat R,. Toelsie J R ,. Joemmanbaks R F,. Gummels J M, Klaverweide J, Jhanjan N, Orie S, Ramjiawan K, Brussel A v,. Soekhoe R C, and Mans D. (2008) Effects of plants popularly used against hypertension on norepinephrine-stimulated guinea pig atria. *Phcog Mag*. **4(13)**: 1-19 .

Bisby, R. H., Morgan, C.G., Hamblett, I., Gorman, A.A. (1999) Quenching of singlet oxygen by Trolox C, ascorbate, and amino acids: effects of pH and temperature. *J Phys Chem*. **103**: 7454-7459.

Bonizzi, G., Piette, J., Merville, M.P., Bours, V. (2000) Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor B activation by interleukin-1. *Biochem Pharmacol*. **59**: 7- 11.

Borrelli, F., Izzo, A. (2000) The Plant Kingdom as a Source of Anti-ulcer Remedies. *Phytother Res*. **14** : 581-591.

Bors, W., Heller, W., Michel, C., Saran, M. (1990) Flavonoids as antioxidants: determination of radical scavenging efficiencies. *Meth Enzymol*. **186**: 343-355.

Bravo, L. (1998) Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*. **56**: 317-333.

Buettner, G.R., Jurkiewicz, B.A. (1996) Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res*. **145**: 532-541.

Burits, M., Bucar, F. (2000) Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*. **14**: 323-328.

Cadet, T.J., bellon, S., Berger, M., Bourdat, A.G., Douki, T., Duarte, V., Frelon, S., Gasparutto, D., Muller, E., Ravanat, J.I, Salvaigo, S. (2002) Recent aspects of oxidative DAN damage: guanine lisions, measurement and substrate specificity of DNA repairglycosylase. *biolchem*. **383**: 1-93.

Cai, H., Harrison, D.G. (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: role of oxidant stress. *Circ Res*. **87**: 840-844.

Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H. (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*. **74**: 2157-2184.

Carmona-Sanchez R and Tostado-Fernandez FA (2005) "Prevalence of use of complementary and alternative medicine in patients with irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease". *Rev Gastroenterol Mex* .**70(4)**: 393-398.

Carpenter, K.L.H., Taylor, S.E., Ballantine, J.A., Fussell, B., Halliwell, B., Mitchinson, M.J. (1993) Lipids and oxidised lipids in human adenoma and normal aorta. *Biochim Biophys Acta*. **1167**: 121-130.

Caseras, A., Cano, O., Samayao, B., Aguilar, L. (1990) Plants used in guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders.1.screening of 84 plants against enterobacteria. *Journal of euthnobotanical pharmacology*. **30**: 55-73.

Catapano, A.L. (1997) Antioxidant effect of flavonoids. *Angiology*. **48**: 39-44.

Chamulitrat, W. (1999) Activation of the superoxide-generating NADPH oxidase of intestinal lymphocytes produces highly reactive free radicals from sulfite. *Free Radic Biol Med*. **27**: 411-421.

Chance, B., Sies, H., Boveris, A. (1979) Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*. **59**: 527-605.

Chang, W.S., Lee, Y.J., Lu, F.J., Chiang, H.C. (1993) Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res*. **13**: 2165-2170.

Chiua, M., Guarne, R.C., Peralta, C.I., Lovet, T., Gomez, G., Soriano, G., Balenzo, J. (2003) Intestinal mucosa damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **15 (2)**: 145-50.

Chryssavgi, G., Vassiliki, P., Athanasios, M., Kibouris, T., Michael, K. (2008) Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food Chemistry*. **107**: 1120-1130.

Chung, K.T., Wong, T.Y., Huang, Y.W., Lin, Y. (1999) Tannins and human health: a review. *Food Science and Nutrition*. **38 (6)**: 421-464.

Clifford MN. (1999) Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurence and dietary burden. *J Sci Food Agric*. **9**: 362-72.

Clifford, M.N. (2000) Anthocyanins-nature, occurrence and dietary burden. *J Food Sci Agric*. **80**: 1063-1072.

Clifford, M.N., Scalbert, A. (2000) Ellagitannins occurrence in food, bioavailability and cancer prevention. *J Food Sci Agric*. **80**: 1118-1125.

Cohen, M. (2002) stress oxydant : glycation protéique, vieillissement et maladies liées à l'age. *Phytothérapie européenne*. **6**: 18-26.

Conner, E.M., Grisham, M.B. (1996) Inflammation, free radicals and antioxidants. *Nutrition*. **12**: 274-277.

Cos , P.,Ying, L., Calomme, M., et al. (1998) Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod*. **61**: 71-76.

Coward, L., Smith, M., Kirk, M., Barnes, S. (1998) Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr*. **68**: 1486-1491.

Cuendet M., Hostettmann, K., Potterat, O. (1997) Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helvetica Chimica Acta* **80:** 1144-1152.

Cushman, D.W., Ondetti, M.A. (1991) History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension.* 17: 589-592.

Czesnikiewicz-Guzik, M., Konturek, S. J., Loster, B., Wisniewska, G., Majewski, S. (2007) Melatonin an dits role in oxidative stress related diseases of oral cavity : Review. *J Physiol Pharmacol.*

Dapkevicius, A. Venskutonis, R. Van Beek T.A., Linssen, P.H. (1998) Antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from some aromatic herbs grown in Lithuania. *J Food Agr Sci*. **77**: 140-46.

Dar, A., Faizi, S., Naqvi, S., Roome, T., Rehman, S.Z.U, Ali, M., Firdous, S., Moin, S.T. (2005) Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship. *Biol Pharm Bull*. **28**: 596-600.

Davies, K.J.A., Sevanian, A., Muakkassah-Kelly, S.F., Hochstein, P. (1986) Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. **235**: 747-754.

de Groot, H., Rauen, U. (1998) Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundam Clin Pharmacol*. **12**: 249-255.

Dennery, P.A., McDonagh, A.F., Spitz, D.R., Rodgers, P.A., Stevenson, D.K. (1995) Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med*. **19**: 395-404.

Dharmani, P., Mishra, P.K., Maurya, R., Chauhan, V.S., Palit, G. (2005) *Allophylus serratus*: a plant with potential anti-ulcerogenic activity. *J Ethnopharmacol*. **99**: 3616-3620.

Dharmani, P., Palit, G. (2006) Exploring indian medicinal plants for untiulcer activity. *Indian J Pharmacol*. 38 (2) : 95-99.

Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F. (1999) Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Review. *Life Sci*. **65**: 337-353.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., Vidal, N. (2006) Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chem*. **97**: 654-660.

Dröge, W. (2002) free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*. **82**: 47-95.

Duke, J.A. (2002) Handbook of Medicinal Herbs. *CRC Press Boca Raton FL*. pp327- 329.

Egleme,C., Godfraind, T., Miller, R.C. (1984) Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*. **81**: 16-18.

Esterbauer, H., Gebicki, j., Puhl, H., Jurgens, G. (1992) the role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification LDL. *Free Rad.Biol.Med*. 13: p341.

Feng Xia, L.Y., Garcia, G.E., Hwang, D., Wilson, C.B. (1995) Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide. *J Clin Invest*. **95**: 1669-1675.

Ferrali, M., Signorini, C., Caciotti, B., et al. (1997) Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Lett*. **416**: 123-129.

Flavier, A. (2003) le stress oxydant : intéret conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanisme biochimique*. 108-115.

Folkes, L.H., Candeias, L.P., Wardman, P. (1995) Kinetics and mechanisms of hypochlorous acid reactions. *Arch. Biochem Biophys*. **323**: 120-126.

Frankel, E.N. (1998) Hydroperoxide formation in Lipid oxidation. *Dundee The Oily Press*. 23-41

Friesenecker, B., Tsai, A.G., Allegra, C., Intaglietta, M. (1994) Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *Int J Microcirc Clin Exp*. **14**: 50-55.

Fu, S., Davies, M.J, Stocker, R., Dean, R.T. (1998) Evidence for roles of radicals in protein oxidation in advanced human atherosclerotic plaque. *Biochem J* .**333**: 519-525.

Galvez, M., Martin-Cordero, C., Houghton, P.J., Ayuso, M.J. (2005) Antioxidant activity of methanol extracts obtained from *Plantago* species. *J Agric Food Chem*. **53**: 1927-1933.

Garcia-Closas, R., Gonzalez, C. A., Agudo, A., Riboli, E. (1999) Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control*. **10**: 71-75.

Geissman, T.A. (1963) Flavonoid compounds, tannins and related compounds, In: Florkin, M. and Stotz, EH., (Ed), Pyrrole Pigments, Isoprenoid Compounds and Phenolic Plant Constituents. *Elsevier New York.* pp 265.

Ghayur, M.N., Gilani, A.H. (2005) Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. **45**: 74- 80.

Godhwani, S., Godhwani, J.L., Vyas, D.S. (1987) *Ocimum sanctum*: An experimental study evaluating its anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity in animals. *J Ethnopharmacol*. **21**: 153-63.

Goodwin, T.W. (1980) "The Biochemistry of the Carotenoids." Vol. **1**: "Plants." New York: *Chapman and Hall*. p203.

Gosso, Y., Ogata, Y., Ishihara, K. Hotta, K. (1996) "Effects of traditional herbal medicine on gastric acid secretion. *Biochem Physiol*. **113**: 17-21.

Graham, H.D. (1992) Modified Prussian blue assay for total polyphenols. *J Agric Food Chem*. **40**: 801-805.

Gregory, E.M., Fridovich, I. (1973) Oxygen toxicity and the superoxide dismutase. *J Bacteriol*. **114** 1193-1197.

Griendling, K.K., Sorescu, D., Ushio-Fukai, M. (2000) NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* **86**: 494-501.

Gupta, A.K., Tandon, N. (2004) Reviews on Indian Medicinal Plants. Vol 2. New Delhi (Indian). *Council of Medical Research.*

Gutteridge J.M.C., Halliwell, B. (1989) Iron toxicity and oxygen radicals. *Baillieres Clin Haematol*. **2**: 195-256.

Halliwell, B., Gutteridge, J. Antioxidant defences. In: Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (1999) Free Radicals in Biology and Medicine Oxford. *Oxford University Press*. 105-245

Halliwell B, Gutteridge J. (1990) The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. **280**: 1-8.

Halliwell, B., Gutteridge, J. (1999) Free radicals in biology and medicine. *Oxford University Press*.

Halliwell, B., Rafter, J., Jenner, A. (2005) Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: Direct or indirect effects? Antioxidant or not?. *Am J Clin Nutr*. **81:** 268-276.
Halliwell , B., Zhao, K., Whiteman, M. (2000) The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action?. *Free Radic Res*. **33**: 819-830.

Hammersen, F. (1972) The fine structure of different types of experimental edemas for testing the effect of vasoactive drugs demonstrated with a flavonoid. *Angiologica*. **9**: 194- 222.

Hammond, B., Hess, M.L. (1985) The oxygen free radical system: Potential mediator of myocardial injury. *J Am Col Cardiol* **6**: 215-220.

Hanasaki, Y., Ogawa, S., Fukui, S. (1994) The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic Biol Med*. **16**: 845-50.

Hanna, P.M., Mason, R.P. (1992) Direct evidence for inhibition of free radical formation from Cu(I) and hydrogen peroxide by glutathione and other potential ligands using the EPR spin-trapping technique. *Arch Biochem Biophys*. **295**: 205-213.

Harbone,J.B. (1994) phenolic in naturel product: their chemistry and biological significance "EDS.Mann J.Davidson RS. *Hobbs JB longman* (London). **6**: 361-388.

Havsteen, B. (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology*. *Therapeutics*. **96**: 167- 202.

Hayder, N., Bouhlel, I., Skandrani, I., Kadri, M., Steiman, R. Guiraud, P., Mariotte, A.M., Ghedira, K., M.G., Dijoux, F., Chekir-Ghedira, L. (2008) In vitro antioxidant and antigenotoxic potentials of myricetin-3-o-galactoside and myricetin-3-o-rhamnoside from Myrtus communis: Modulation of expression of genes involved in cell defence system using cDNA microarray. *Toxicology in Vitro*. **22**: 567-581.

Hentschel, E., Bradstaetter, G., Dragozics, B., Hirschl, A. M., Nemee, H., Schuetze, K., Taufer, M., Wurzer, H. (1993) The effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med*. **328**: 308- 312.

Hilaly, J.E., Lyoussi, B. (2002) Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. **80**: 109-113.

Hollman, P., Katan, M.B. (1999) Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*. **37**: 937-942.

Holt , S., Muntyan, I. Likyer , L . (1990) "Observations on the relationship between non ulcer dyspepsia and gastric motor function". *Gastrointestinal J club*. **2(3)**: 9-12.

Inoue, M., Tajima, K., Hirose, K., Hamajima, N., Takezaki, T., Kuroishi, T., Tominaga, S. (1998) Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control*. **9**: 209- 216.

Izzo, A.A., Di Carlo, G., Mascolo, N., Autore, G., Capasso, F. (1994) Antiulcer effect of Favonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother Res*. **6**: 179-181.

Izzo, A.A., Mascolo, N., Capasso, F. (1998) Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. *Dig Dis Sci*. **43 (8)**: 1605-1620.

Izzo, A.A. (1996) PAF and the digestive tract. A review. *J Pharm Pharmacol*. **48**: 1103-1111.

Joung.I.S., woodside.J.V. (2001) Antioxidants in health and diseases. *journal of clinicl pathology*. **54**: 176-186.
Kanai, N., Lu, R., Satriaw, J.A., Bao, X., Walkoff, A.W., Schuster, V.L. (1995) Identification and characterization of a prostaglandin transporter. *Science*. **268**: 866-869.

Kanner, J., Lapidot, T. (2001) The stomach as a bioreactor: dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radic Biol Med*. **31**: 1388-1395.

Kao, Y.H., Chang, H.H., Lee, M.J, Chen, C.L. (2006) Tea, obesity, and diabetes. *Mol Nutr Food Res*. **50**: 188-210.

Kawahara, T., Kuwano, Y., Teshima-Kondo, S., Takeya, R., Sumimoto, H., Kishi, K., Tsunawaki, S., Hirayama, T., Rokutan, K. (2004) Role of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1 in oxidative burst response to Toll-like receptor 5 signaling in large intestinal epithelial cells. *J Immunol*. **172**: 3051-3058.

Kerry, N.L., Abbey, M. (1997) Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis*. **135**: 93-102.

King, H.G.C. (1962) Phenolic compounds of commercial wheat germ. *J Food Sci*. **27**: 446-454.

Korkina, L.G., Afanas'ev, I.B. (1997) Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv Pharmacol*. **38**: 151-163.

Kumaran, A., Karunakaran, J. (2006) In vitro antioxidant activities of methanol extracts of five Phyllanthus species from India. *LWT*. **40** :344-352.

Kuwano, Y., Kawahara, T., Yamamoto, H., Teshima-Kondo, S., Tominaga, K., Masuda, K., et al. (2006) Interferon-gamma activates transcription of NADPH oxidase 1 gene and upregulates production of superoxide anion by human large intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. **290**: 433-443.

Lakenbrink, C., Lapczynski, S., Maiwald, B., Engelhardt, U.H. (2000) Flavonoids and other polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. *J Agric Food Chem*. **48**: 2848-2852

Landmesser, U., Harrison, D.G. (2001) Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: ox marks the spot. *Circulation*. **104**: 2638-2640.

Landolfi, R., Mower, R.L., Steiner, M. (1984) Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure-activity relations. *Biochem Pharmacol*. **33**: 1525-1530.

Langner, E., Greifenberg, S., Gruenwald, J. (1998) Ginger: history and use. *Adv Ther*. **15**: 25- 44.

Laursen, J.B, Rjagopalan, S., Galis, Z., Tarpey, M., Freeman B.A., Harrision, D.G. (1997) Role of superoxide in angiotensin II-induced but not in cathecholamine-induced hypertension. *Circulation*. **95**: 588-593.

Leach, S.A., Thompson, M., Hill, M. (1987) Bacterially catalyzed Nnitrosation reactions and their relative importance in the human stomach. *Carcinogenesis*. **8**: 1907- 1912.

Lean, M.E., Noroozi,M., Kelly,I., Burns, J., Talwar, D., Sattar, N., Crozier, A. (1999) Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes*. **48**: 176-181.

Lehucher-michel, M.P., lesgards, J.F., Dlubac, O., Stocker, P., Durant, P., prost, M. (2001) stress oxidant et pathologies humaines bilan et prespectives préventives. *press médicale*. **30**: 1076-1081.
Li, P.F., Dietz, R., Von Harsdorf, R. (1999) Superoxide induces apoptosis in cardiomyocytes, but proliferation and expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts. *FEBS Lett*. **448**: 206-210.

Los, M., Schenk, H., Hexel, K., Baeuerle, P.A., Dröge, W., Schulze-Osthoff, K. (1995) IL-2 gene expression and NF-B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. *EMBO J*. **14**: 3731-3740.

Lounsbury, K.M., Hu, Q., Ziegelstein**,** R.C. (2000) Calcium signaling and oxidant stress in the vasculature. *Free Rad Biol Med*. **28**: 1362-1369.

MacDonald, T.T., Murch, S.H., Nicholls, S.W., Breese, E.J. (1993) Diarrheal disease : current concepts and future challenges. Intestinal cytokines in inflammatory bowel disease and invasive diarrhea. *Trans R Soc Trop Med*. **87**: 23-6.

Macheix, J.J., Fleuriet, A., Billot, J. (1990) Fruit phenolics. *Boca Raton FL*. *CRC Press*.

Manach, C. Scalbert, A. Morand, C., Remesy, C., Jimenez., L. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*. **79**: 727-747.

Manicheva, O.A, Barnaulov, O.D. (1984) Effect of plant drugs on the nucleic acid content of gastric tissues during ulcerogenesis. *Rastit Resu*. **20**: 256-264.

Maria, L., Urso, Priscilla, M., Clarkson (2003) Oxidative stress, exercice and antioxidant supplementation. *Toxicology*. **189**: 41-54.

Martin, M.J, Motilva, V., Alarcon, D .E. Lastra, C. (1993) Quercetin and naringenin: Effects on ulcer formation and gastric secretion in rats. *Phytother Res*. **7**: 150-153.

Marzi, V., Ventrelli, A., Mastro, G. de, DeMastro, G., Palevitch, D., Simon, J. E., Mathe, A. (1993) In¯uence of intercropping and irrigation on productivity of liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). *Acta-Horticulturae*. **331**: 71-78.

McCord, J.M. (1985) Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med*. **312**: 159-163.

Merken, H.M., Beecher, G.R. (2000) Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: a review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 48: 577-599.

Michel, J.B. (2004) Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *MEDECINE/SCIENCES*. **20**: 409-413.

Middleton, E.J. (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*. **439**: 175-182.

Middleton, E.J.R, Kandaswami, C., Theoharides, T.C. (2000) The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*. **52**: 673-751.

Mirvish, S.S. (1995) Role of N-nitroso compounds (NOC) and Nnitrosationin etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett*. 93: 17- 48.

Mosquera, O. M., Correa, Y. M., Buitrago, D. C., Niö, J. (2007). Antioxidant activity of twenty five plants from Colombian biodiversity. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. **102** : 631-634.

Mukohata, Y., Nakabayashi, S., Higashida, M. (1978) Quercetin, an energy transfer inhibitor in photophosphorylation. *FEBS Lett*. **85**: 215- 218.

Nakazawa, H., Genka, C. H. , Fujishima, M. (1996) pathological aspects of active oxygens/ free radicals. *japnese journal of physiology*. **46**: 15-32.

Nathan, C. (1997) Inductible nitric oxide synthase. What difference does it make ? *J Clin Invest*. **100**: 2417-2423.

Nelson, C.W., Wei, E.P., Povlishock, J.T., Kontos, H.A., Moskowitz, M.A. (1992) Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Am J Physiol*. **263**: 1356-1362.

Neuzil, J., Stocker, R. (1994) Free and albumin-bound bilirubin is an efficient co-antioxidant for α-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. **269**: 16712-16719.

Nick, H. Mashour, M.D, George, I. Lin, M.D, William, H. Frishman, M.D. **(**1998) Herbal Medicine for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. **158**: 2225-2234.

Oates, J.A. (1996) Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Hardman, J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY. *McGraw-Hill Book Co*. 781-808.

Ohashi H., G. M., Immamura H. (19**77)** C-glucosyl-chalcone from the wood of *Cladrastis platycarpa*. *Phytochemistry*. **16**: 1106-1107.

Ohishi, T., Kishimoto, Y., Miura, N., Shiota, G., Kohri, T., Hara, Y., Hasegawa, H., Isemura, M. (2002) Synergistic effects of epigallocatechin gallate with sulindac against colon carcinogenesis of rats treated with azoxymethane. *Cancer Lett*. **177**: 49-56.

Otamiri T, Sjodahl R. (1991) Oxygen radicals: their role in selected gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* **9**: 133-141.

Ottenjann, R., Rosch, W. (1970) Therapie des Ulcers ventricule mit Carbenoxolon-Natrium. *Med Klin*. **65**: 74-80.

Ozgen, U., Mavi, A., Terzi, Z., Yildirim, A., Coskun, M., Houghton, P.J. (2006) Antioxidant properties of some medicinal Lamiaceae (Labiatae) species. *Pharm Biol*. **44**: 107-112.

Pannala A.S., Mani A.R., Spencer J.P., Skinner V., Bruckdorfer K.R., Moore K.P., et al. (2003) The effect of dietary nitrate on salivary, plasma, and urinary nitrate metabolism in humans. *Free Radic Biol Med*. **34**: 576-584.

Parks, D.A., Bulkley, G.B., Granger, D.N. (1983) Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Sep*. **94**: 415-22.

Parthasarathy, S., Wieland, E., Steinberg, D. (1989) A role for endothelial cell lipoxygenase **in** the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. **86**: 1046-1050.

Pietta, P.G. (2000) Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*. **63**: 1035-1042.

Porter, L. J. (1989). Tannins. In J. B. Harborne (Ed.), Methods in plant biochemistry: plant phenolics. *Academic Press*. **1**: 389-419.

Price, M.L., Butler, L.G. (1977) Rapid visual estimation and spectrophotometric determination of the tannin content of sorghum grain. *J Agric Food Chem*. **25**: 1269 -1273.

Rae, T.D., Schmidt, P.J., Pufahl, R.A., Culotta, V.C., OHalloran, T.V. (1999) Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science*. **284**: 805-808.

Ragopalan, S., Kurz, S., Münzel, T., Tarpey, M., Freemen, B.A., Griendling, K.K., and Harrision, D.G. (1996) Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations to vasomotor tone. *J Clin Invest*. **97**: 1916-1923.

Rajagopalan, S., Kurz, S., Munzel, T., Tarpey, M., Freeman, B., Pagano, A.P.P., Clark, J.K., Cifuentes-Pagano, M.E., Clark, S.M., Callis-Quinn G.M. (1997) Localization of a constitutively active, phagocytelike NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci*. **94**: 14483-14488.

Rastogi, R.P, Mehrotra, B.N. (1995) Compendium of Indian Medicinal Plants. Vol 4. New Delhi. *Publication and Information Directorate*.

Rehman, A., Nourooz, J., Moller, W. et al. (1999) Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus. *FEBS Lett*. **448**: 120-122.

Reihemann, K., Behnke, B., Schulze-Osthoff, K. (1999) Plant extract from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor. *FEBS Lett*. **442**: 89-94.

Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G., (1996) Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*. **20 (7)**: 933-956.

Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, G. (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*. **2(4)**: 152-159.

Rice-Evans, C.A, Sampson, J., Bramley, P.M, Holloway, D.E. (1997) Why do we expect carotenoids to be antioxidants in vivo? .*Free Radic Res*. **26**: 381-398.

Rodrıguez-Iturbe, B., Vaziri, N. D., Herrera-Acosta, J., Johnson, R. J. (2004) Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol*. **286**: 606-616.

Romani, A., Coinu, R., Carta, S., Pinelli, P., Galardi, C., Vincieri, F.,et al. (2004) Evaluation of Antioxidant effect of different extracts of *Myrtus communis* L.. *Free Radical Research*. **38**: 97-103.

Romani, A., Mulinacci, N., Peielli, P., Vincieri, F.F., Tattini, M. (1999) Identification and quantitation of polyphenols in *Myrtus communis* L. leaves. *Chromatographia*. **49**: 17-20.

Romani, A., Pinelli, P., Galardi, N., Mulinacci, N., & Tattini, M. (2002) Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L. *Phytochemical Analysis*. **13**: 79-86.

Rose, S.S (1970) A report on the use of an hydroxyethylrutoside in symptoms due to venous back pressure and allied conditions in the lower limbs. *Br J Clin Pract*. **24**: 161- 164.

Saitoh, T., Kinoshita, T., Shibata, S. (1976) Flavonols of licorice root. *Chem Pharm Bull*. **24**: 1242-1245.

Salzman, A.L., Menconi, M.J, Unno, N., Ezzell, R.M., Caseyz, D.M., Gonzalez, P.K., Fink, M.P. (1995) Nitric oxide dilates tight junctions and deplets ATP in cultures Caco-2 Bbe intestinal epithelial monolayers. *Am J Physiol*. **368**: 361-373.

Saran M., Beck-Speier I., Fellerhoff B., Bauer, G. (1999) Phagocytic killing of microorganisms by radical processes: consequences of the reaction of hydroxyl radicals with chloride yielding chlorine atoms. *Free Rad Biol Med*. **26**: 482-490.

Sartelet, H., Serghat, S., Lobstein, A.**,** et al. (1996) Flavonoids extracted from Fonio millet (*Digitaria exilis*) reveal potent antithyroid properties. *Nutrition*. 12: 100-106.

Schnackenberg, C.G. (2002) Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **282**: 335-342.

Schofield, D.M., Mbugua, D.M., Pell, A.N., (2001) Analysis of condensed tannins: a review. *Animal Feed Science and Technology*. **91**: 21-40.

Sebastian, J., Padayatty, M.R.C., PhD P., Arie-Katz, M.D., Yaohui, W., et al. (2003) Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in disease prevention. *American College of Nutrition*. **22**: 18-35.

Seeram, N.P., Nair, M.G. (2002) Inhibition of lipid peroxidation and structure–activity related studies of the dietary constituents anthocyanins, anthocyanidins, and catechins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **50**: 5308-5312.

Sevanian, A., Davies, K.A., Hochstein, P. (1991) Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr*. **54:** 1129-1134.

Shahidi, F., Naczk, M. (1995) Food phenolics, sources, chemistry, effect**s**, applications. Lancaster, PA. *Technomic Publishing Co Inc*.

Shulz, V., Hansel, R., Tyler, V.E. (1998) Rational phytotherapy a physician‘s guide to herbel medicine. Berlin. *springer-verlage*.

Singh, R.P., Chidambara, K., Murthy, N., Jayaprakash, G.K. (2002) Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. *J Agric Food Chem*. **50**: 81-86.

Singh, S., Majumdar, D.K. (1999) Evaluation of the gastric antiulcer activity of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holy Basil). *J Ethnopharmacol*. **65**: 13-19.

Skinner, K.A, White, C.R., Patel, R., Tan, S., Barnes, S., Kirk, M., Darley-Usmar, V., Parks, D.A. (1998) Nitrosation **of** uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. *J Biol Chem*. **273**: 24491-24497.

Somers, M. J., Mavromatis, K., Galis, Z.S., Harrison, D.G. (2000) Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt. *Circulation*. **101**: 1722-1728.

Sosulski, F., Krygier, K., Hogge, L. (1982) Free, esterified, insoluble-bound phenolic acids. 3. Composition of phenolic acids in cereal and potato flours. *J Agric Food Chem*. **30**: 337-40.

Spencer, J.P. (2003) Metabolism of tea flavonoids in the gastrointestinal tract. *J Nutr*. 133 3255-3261.

Stahl, W., Sies, H. (1996) Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys*. **336**: 1-9.

Stamler, J.S., Single, D., Loscalzo, J. (1992) Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. **258**: 1898-1902.

Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A.F., Glazer, A.N., Ames, B.N**.** (1987) Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. **235**: 1043-1046.

Szanto, I., Rubbia-Brandt, L., Kiss, P., Steger, K., Banfi, B., Kovari, E., Herrmann, F., Hadengue, A., Krause KH. (2005) Expression of NOX1, a superoxide-generating NADPH oxidase, in colon cancer and inflammatory bowel disease. *J Pathol*. **207**: 164-176.

Takagi, K., Okabe, S., Saziki, R. (1969) A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Japan J Pharmacol*. 19: 418- 422.

Takahashi, K., Nammour, TM., Fukunaga, M., Ebert, J., Morrow, J.D., Roberts, L.J., Hoover, R.L., Badr, K.F. (1992) Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epiprostaglandin $F_{2\alpha}$ Evidence for interaction with thromboxane A_2 receptors. *J Clin Invest*. **90**: 136-141.

Tessier, F., Marconnet, P. (1995) Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Sci Sports*. **10**: 1-13.

Tomas-Barberan, F.A., Clifford, M.N. (2000) Dietary hydroxybenzoic acid derivatives and their possible role in health protection. *J Sci Food Agric*. **80**: 1024-1032.

Tomas-Barberan, F.A, Clifford M.N. (2000) Flavanones, chalcones and dihydrochalcones nature, occurence and dietary burden. *J Sci Food Agric*. **80**: 1073-1080.

Touyz, R.M., Schiffrin, E.L. (2001) Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(H)P oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens*. **19**: 1245-1254.

Traber, M.G. (1994) Determinants of plasma vitamin E concentrations. *Free Radic Biol Med*. **16**: 229-239.

Tubaro, A., Del Negro, P., Bianchi, P., Romussi, G., Della Loggia, R. (1989) Topical anti-inflammatory activity of a new acylated flavonoid. *Agents Actions*. **26**: 229- 230.

Tyler,V.E. (1998) Herbls of choice. the therapeutic use of phytomedicinals. *new york pharmaceutical prouducts press*.

Umadevi, I., Daniel, M., & Sabnis, S. D. (1988) Chemotaxonomic studies on some members of Anardiaceae. In Proceedings of the Indian. *Academy of Sciences - Plant sciences*. **98(3)**, pp. 205–208.

Van Acker, S.A.B.E., Van den Berg, D. J., Tromp, M.N.J.L., Griffioen, D.H., Van -Bennekom, W.P., Vander-Vijgh, W.J.F., et al. (1996) Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology . Medicine*. **20**: 331-342.

Van Hinsburg, V.W.M., Scheffer, M., Havekes, L., Kempen, H.J.M. (1986) Role of endothelial cells and their products in the modification of low-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*. **878**: 49-64.

Van Huis, G.A, Kramer, M.F. (1981) Effects of carbenoxolone on the synthesis of glycoproteins and DNA in rat gastric epithelial cells. *Gut*. **22**: 782-787.

Vasquez-Vivar, J., Kalyanaraman, B., Martasek, P., Hogg, N., Masters, B.S., Karoui, H., Tordo-Pritchard, P., KA, J.R. (1998) Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **95**: 9220-9225.

Wassmann, S., Wassmann, K., Nickenig, G. (2004) Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. *Hypertension.* 44:381-390.

Wilcox, C.S., Welch, W.J. (2001) Oxidative stress: cause or consequence of hypertension. *Exp Biol Med*. **226**: 619-620.

Wollenweber, E., Wehde, R., Dorr, M., Lang, G., Stevens, J. F., (2000) C-methyl-flavonoids from the leaf waxes of some Myrtaceae. *Phytochemistry*. **55**: 965-970.

Woodall, A.A., Britton, G., Jackson, M.J. (1997) Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposomes against oxidation by peroxyl radicals: Relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta*. **1336**: 575-586.

Yamamoto, S. (1992) Mammalian lipoxygenases: molecular structures and functions. *Biochim Biophys Acta.* **1128**: 117-131.

Yang, R. Y., Lin, S., Kuo, G. (2008) Content and distribution of flavonoids among 91 edible plant species. *Asia Pac J Clin Nutr*. **17(1)**: 275-279.

Yu, L., Haley, S., Perret, J., Harris, M., Wilson, J., Qian, M. (2002) Free radical scavenging properties of wheat extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **50**: 1619-1624.

Zalba, G., Beaumont, F.J., San-José, G., Fortuño, A., Fortuño, M.A., Etayo, J.C., Diez, J. (2000) Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. **35**: 1055-1061.

Ziyyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., Dassouli, A., Serhrouhni, M., Benjelloun, W. (1997) Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J Ethnopharmacol*. **58**: 45-54.

الملخص:

عرف التداوي بالأعشاب تقدما كبيرا في مختلف أنحاء العالم، وازداد الاهتمام بدراسة النباتات الطبية في معالجة العديد من الأمراض وجد أن هذه النباتات تحتوي على مواد ذات أهمية بالغة في المجال الصيدلاني وبدون تأثيرات جانبية. اشتملت هذه الدراسة على حصر النباتات الطبية المستعملة في علاج مختلف اضطرابات الجهاز الهضمي و ارتفاع ضغط الدم في كل من ولايتي سطيف وبرج بوعريريج، حيث قدرت النشاطية المضادة للأكسدة والمزيحة للجذور الحرة للمستخلصات المائية لـــ 40 نبتة. فباستعمال اختبار *DPPH* وجد أن أوراق كل من *Pistacia lentiscus* و *Myrtus communis* تملكان التأثير الإزاحي الأكبر بـــ IC_{50} مساويا لـــ 0,014± 0,0006 و0,016± 0,0007 مغ\مل على الترتيب ويمكن أن يرجع هذا إلى محتواها الفنولي الذي قدر بـــ 0,02±54,93 و 0,007±59,6 مغ مكافئ لحمض الغاليك /غ من الوزن الجاف باستعمال تقنية أزرق بروسي. أظهر إختبار *B*- carotene/ حمض اللينولييك أن كل من مستخلصي *Myrtus communis*، *Punica granatum* تتميزان بأكبر نشاطية مثبطة للأكسدة اللبيدية بقيم 97 % و 91.88 على الترتيب بالمقارنة مع المستخلصات الأخرى.

Résumé: Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines où elles constituent une source importante des composants à activités biologiques et pharmacologiques très variées. Dans ce présent travail, on a fait l'étude statistique des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des maladies gastro-intestinales et l'hypertension.

Différentes méthodes ont été utilisées pour mesurer la capacité antioxydante de quarante extraits aqueux des plantes. Dans le test DPPH, les feuilles de *Pistacia lentiscus* et de *Myrtus communis* ont un puissant effet scavenger sur ce radical (IC50 =0,014±0,0006, 0,016± 0,0007 mg/ml), ceci peut être dû à leurs teneurs élevés en polyphénols (54,93± 0,02, 59,6 ±0,007mg équivalent acide gallique/g de matière sèche respectivement) qui sont estimés par la technique de bleu de Prusse . L'utilisation de la méthode de B-carotene/ Acide linoléique a montré que *Myrtus communis* et *Punica granutum* ont une activité inhibitrice de la pérooxydation lipidique la plus puissante (97, 91.88 % respectivement) en comparaison avec les autres extraits.

Mots clés: plantes médicinales, polyphénols, activité antioxydante, DPPH, B-carotene/Acide linoléique.

Abstract

phenolic contents and antioxidant capacities of 40 decoctions of plants from 21 botanical families grown in Algeria were investigated. These plants are used traditionaly fof gastro-intestinal disorders and hypertension. antioxidant capacity was estimated using DPPH
(1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl radical) method and β-carotene/linoleic acid bleaching assay .
Total phenolics were measured using the Prussian bleu assay and flavonoids using $AlCl_3$ method. Many investigated plants contain high amounts of phenolics and exhibited high antioxidant capacity. Total polyphenols ranged from 0,007to 59.6 mg (GAE/ g dry weight). Plants with the highest free radical scavenging activities were *Pistachia lentiscus* L
(IC_{50} = 0,014 ±0,0006) and *Murtus communis* L (IC_{50} = 0,016 ±0 ,0007), these plants belong to the families of Anacardiaceae and Myrtaceae respectably. Quercetin, gallic acid and rutin were used as positive controls. Using β-carotene/linoleic acid bleaching assay, *Murtus communis* L and *Punica granutum* (Punaceae) had the highest antioxidant activities (97 and 91.88 %) percentage inhibition respectably. BHT was used as positif control in this test. It is noticed that many medicinal plants used traditionaly for gastrointestinal disorders and hypertension exhibited antioxidant and free radical scavenging capacities due in part to phenolic compounds in these plants.