

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

رسالة

مقدمة لنيل شهادة الماجستير في البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
فرع علم السموم الخلوي والجزيئي

تحت عنوان

لخ طيوض ل كبدقنخ لئسنن شخهث لبخ ل طبخ ل لخصشخ
Phlomis samia و Salvia officinalis وحثش بهكهي شهي
لغذة لئلل و الئكعبء راث لهلل

إعداد الطالبة: يهوال صفية

تاريخ المناقشة:

لجنة المناقشة:

رئيسا	جامعة منتوري قسنطينة	استاذة محاضرة	الدكتورة عبيدلى نصيرة
مقرررا	جامعة منتوري قسنطينة	استاذة محاضرة	الدكتورة خليفى التهامى فاطمة
ممتحنا	جامعة فرحات عباس - سطيف	استاذ محاضر	الدكتور خنوف صديق
ممتحنا	جامعة منتوري قسنطينة	استاذ محاضر	الدكتور بولبدة ناجى

لئس ل حجيجت 2008-2009 و

التشكرات

أتقدم بتشكراتي الخالصة إلى الأستاذة المحاضرة المشرفة خليفى التهامى **فناظمة** الله على وقوفها الدائم إلى جانبي وكل ما سخرته لي من مجهود ووقت فكانت بذلك خير معين لي على بعث هذه الثمرة العلمية و لي عظيم الشرف أن حظيت بإشرافها فكانت بالنسبة لي المنهل الذي ارتويت منه و أسأل الله عز وجل أن يوفقها في كل ما تصبو إليه.

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى الأستاذة المناضلة عبيدلى نصيرة والأستاذة خليفى التهامى **فناظمة** على الفرصة التي أتاحها لنا بفتحهما لتخصص ما بعد التدرج الماجستير في علم السموم الخلوي و الجزيئي و حرصهما على السير الحسن للعمل و توجيهاتهما الدائمة لنا.

كما أتقدم مرة ثانية بخالص تشكراتي إلى الأستاذة المحاضرة عبيدلى نصيرة لقبولها ترأس لجنة المناقشة .

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة : الأستاذة خنوفة صديق الأستاذة محاضرة بجامعة سطيف و الأستاذ الدكتور بولجدة ناجميتا بقسم علم الصيدلة كلية الطب جامعة منتوري قسنطينة .

أتوجه بأخلص و اصدق تعابير امتناني إلى الاساتذ خنوفة صديق و الأستاذة بغيليج الرحمان والأستاذ عمر عمار خميسهلي استقبالي بمخبرهم في جامعة فرحات عباس - سطيف- لانجاز جزء من عملي الرسالة و معاملة الطيبة التي حظيت بها من قبلهم .

و أوجه شكري إلى الأستاذة الدكتورة بلطرش شريهلي المساعدة الجبارة التي قدمت لنا في خصوص انجاز التحاليل المخبرية .

كما أتقدم بشكري الجزيل إلى الأستاذة بلماحمونس قسم الصيدلة بجامعة منتوري قسنطينة على المساعدات و التسهيلات التي منحنا أيها لغرض انجاز هذا العمل .

كما أتقدم بشكري إلى الأستاذة لعور حسين بجامعة فرحات عباس بسطيف على التصنيف العلمي للنتيئين .

كما اشكر الأستاذة قاسم شاوش على انجاز جزء من العملي بمخبره ، و الأستاذة حمرة كروا صالح على مساعدته القيمة والأستاذة راشد على سماحها لي بالدخول إلى المخبر في اطار انجاز هذه الرسالة

كما لا انسى شكر السيد رشيد بلغولول على مساعدته القيمة واتمى له التوفيق .

كما أتوجه بتشكراتي الخالصة إلى الأستاذة العيد دهيمايت عميد كلية علوم الطبيعة و الحياة و الأستاذة علاوي قريشي رئيس قسم بيولوجيا الحيوان جامعة منتوري قسنطينة . كما لا انسى أن أتقدم بأصدق تشكراتي إلى الأستاذة الدكتور احمد بداري على الكيمويات .

الاهداء

اشكر الله تعالى الذي منحني القوة و العزيمة ووفقتي لانجاز هذا العمل الذي اهديه إلى :

إلى من اهدانى الأصل الطيب و انسبني الأخلاق عقدا إلى من ينشر أجنحته فتغطيني و
تظلني و تمنحني الثقة بالمستقبل إلى أعظم رجل على الإطلاق إليك أبى .

إلى من غمرتني بوافر حنانها و لأجلى رهنت عمرها ، تلك التي عز على تعبها و طال
معي سهرها لتعيش فرحة نجاح ابنتها إليك يا امى الغالية .

إلى اقرب الناس إلى قلبي :

اخوتى : عبد الجبار ، سارة ، خولة ، شمس الدين ، عماد الدين .

إلى من يعز على فراقهم و يحن قلبي لذكراهم: جدتي الغاليتين و جدى اطل الله عمره .
إلى خالاتي و اخوالى و زوجاتهم ، عماتى و اعمامى ، كل من يحمل لقب يهوال
و نمور صغيرا كان أو كبيرا .

إلى كل طلبة و طالبات دفعة الماجستير في التسمم الخلوي و الجزيئي

إلى صديقاتي العزيزات

إلى كل من اعرفهم و يعرفونني.

إلى عروس المليون والنصف مليون شهيد .

المحتوى

العنوان	الصفحة
• قائمة المختصرات	VI.....
• قائمة الجداول	IX.....
• قائمة الأشكال	X.....
المقدمة	1.....
I - الغدة الدرقية واضطراباتها	3.....
1-1-1 دراسة المورفولوجية	3.....
1-1-2 الهستولوجيا	3.....
2 هرمونات الدرقية	3.....
1-2-1 التخليق الحيوي للهرمونات	4.....
تخليق الجلوبيولين الدرقي	4.....
اصطياد اليود	4.....
عملية الأكسدة و الايدنة و الاقتران	5.....
2-2-2 تخزين و افراز الهرمونات الدرقية في المجرى الدموي	6.....
2-3-2 استقلاب الهرمونات الدرقية	7.....
2-4-2 فعل الهرمونات الدرقية	8.....
2-5-2 تنظيم افراز الهرمونات الدرقية	9.....
2-6-2 الافرازات الدرقية غير المحببة	9.....
فرط الدرقية وكيفية علاجه	9.....
أسباب فرط الدرقية	10.....

- 10.....العقاقير المضادة للدرقية
- 10التخفيض من عملية اصطياد اليود المتسببة بواسطة أيونات
- 11.....كبت إنتاج الهرمونات الدرقية عن طريق Propylthioracyl (PTU)
- 11.....الإنقاص من نشاط وحجم الغدة الدرقية عن طريق iodides أيونات اليود
- 11.....نزع جزء أو جل الغدة الدرقية
- 11.....قصور الدرقية وعلاجه
- 12.....الدراق الغرواني المستوطن
- 12الدراق الغرواني اللاسيمي الغامض
- 12علاج قصور الدرقية
- 13II - الإجهاد التاكسدي و الغدة الدرقية
- 13.....II-1 الإجهاد التاكسدي
- 1.3.....1 مقدمة
- 13.....2 تعريف
- 14.....3 المنشأ
- 15II-2 النظام المضاد للتأكسد
- 15.....1 الجذور الحرة البيولوجية
- 15.....1-1 تعريف
- 16*مميزات التفاعلات الجذرية
- 16.....1-2 المصادر الخارجية للجذور الحرة
- 16.....1-3 المصادر الخلوية للجذور الحرة
- 16.....1-3.1 نظام نقل الالكترونات الميتوكوندري
- 17.....1-2.3 البيروكسيكوم
- 18.....1-3.3 البلعمة
- 19.....1-3.4 نواقل الالكترونات الميكوزومية

20 5. 3 -1 نواقل المعادن
20 NAD(P)H oxydase 6. 3 -1
20Xanthine oxidase 7. 3 -1
21 4-1 مستهدفات الجذور الحرة
21 1. 4 -1 فوق أكسدة الليبيدات
22 2. 4 -1 أكسدة البروتينات
23 ADN الـ 3. 4 -1 أكسدة الـ
24 4. 4 -1 أكسدة السكريات
24 2 النظام المضاد للتأكسد
25 1-2 النظام الاتريمي
25 superoxide dimutase (SOD)
26 إنزيم الكتلاز (CAT) catalase enzyme
26 انزيم-Glutathione peroxidase
28 2-2 النظام المضاد للتأكسد غير الاتريمي
28 1. 2-2 الزنك
29 2. 2-2 السليوم
29 3. 2-2 الفيتامين E
29 4. 2-2 الفيتامين C
30 5. 2 -2 الكاروتينويدات
30 6. 2 -2 الفلافونويدات
33 Glutathione(GSH)
34 عديدات الفينول الأخرى
34 Thioredoxine
34 مضادات التأكسد المصنعة

35	الهرمونات الدرقية و الإجهاد التأكسدي
37	III نبتة المريمية
37	1 وصفه
37	2 مميزاته
37	3 التقسيم النباتي
40	4 مكوناتها الكيميائية
41	5 اسمائها
41	6 الاجزاء المستعملة
41	7 تاريخها
42	8 الموطن
42	9 استعمالاتها التقليدية والطبية
44	IV النبتة Phlomis samia
44	1- الوصف
46	2- التصنيف تسمياتها
46	3- المكونات الكيميائية
48	4- خواصها الطبية
50	المواد و طرق العمل
50	• خطة البحث
55	• المواد
60	• الطرق
79	• نتائج الاد دظوئ
85	• النتائج
152	• المناقشة
185	• الخلاصة و الاستنتاجات

- المراجع.....187
- الملحقات.....209
- المصطلحات (عربي - انجليزي).....207
- ملخص باللغة الانجليزية..... I
- الملخص باللغة الفرنسية..... I

قائمة المختصرات

(1.1-diphenyl 2-picril-hydrazyl)	: (1-1 ديفينيل -2-بيكريل-هيدرازيل)	DPPH
catalase	: انزيم الكتلاز	CAT
Deciliter	: ديسيليتير	dl
Degre celcus	: درجة مئوية	C°
Deoxyribonucleic acid	: حمض نووى ريبى منقوص الاكسجين	DNA
Glutathione peroxidase	: انزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز	GSH-Px
Gram	: (غ) غرام	g
Heamoglobin	: خضاب الدم(الهيموجلوبين)	Hb
High density lipoprotein cholesterol	: ليبوبروتينات مرتفعة الكثافة كولسترول	HDL
Cholesterol		Cholesterol
Intraperitonal	: داخل الصفاق	i-p
Kilogram	: (كغ) كيلو غرام	Kg
liter	: ليتر	L
Lower density lipoprotein	: ليبوبروتينات منخفضة الكثافة كولسترول	LDL
Cholesterol		Cholesterol
Microgram	: ميكرو غرام	µg
Micromol	: ميكرومول	µmol
Milligram	: ملغ ميليغرام	mg

Milliter	: مللتر	ml
Millimolar	: مللمولار	mM
Millimol	: مليمول	mmol
Molar	: مولار	M
Myeloperoxidase	: الانزيم النخاعي فوق التاكسدى	MPO
Non-protein sulfhydryl	: المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة الـ Sulfahydryl	NPSH
Optical density of standard	: الشدة الضوئية للقياسى	ODstand
Optical density of test	: الشدة الضوئية للعينه المختبره	ODtest
Percent	: نسبة المئوية	%
Per.Os	: عن طريق الفم	p-o
Reactive Nitrogen species	: الانواع النتروجينية النشطة	RNS
Reactive Oxygen species	: الانواع الاكسيجينية النشطة	ROS
Reduced glutathione	: الجلثاثيون المختزل	GSH
Sulfhydryl	: مجموعة السلفاهدريل	SH
Superoxide dismutase	: السوبر اوكسيد دسمتاز	SOD
Tetraiodthyronine(thyroxine)	: هرمون ثيرونين رباعى اليود	T4
Triiodothyronine	: هرمون ثيرونين ثلاثى اليود	T3
Thyroid peroxidase	: انزيم البيروكسيداز الدرقي	TPO
Thyroid stimulating autoantibodies	: الاجسام المضادة الذاتية المحفزة للدرقية	TSHBs
Thyroid stimulating receptors	: مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية	TSHr

Thyroid stimulating hormone (thyrotrophine)	: الهرمون المحفز للدرقية	TSH
Total thiobarbituric acid	: المواد الفعالة لحمض الثيوباربتريك	TBARs
Type 1 iodothyronine deiodenase	: انزيم ايودو ثيرونين ثلاثى اليود	D1
Unit	: وحدة	U
Volum	: حجم	V
Weight	: وزن	W
Liver weight	: وزن الكبد	Lgh
Haert weight	: وزن القلب	Hgh
Kideny weight	: وزن الكلية	Kgh

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
(1) مميزات الانزيمات النازعة لليود للجرذ	7.....
(2) الآلية الأكسجينية لثلاثية	15.....
(3) تحت انواع انزيم السوبر اوكسيد ديسمزاز (SOD)	16.....
(4) مضادات التاكسد الطبيعية Natural antioxidants	25.....
(5) تحت انواع انزيم السوبر اوكسيد ديسمزاز (SOD)	26.....
(6) المكونات الكيميائية للزيت النباتي	40.....
(7) المكونات الفينولية (المستخلص ملغ/كلغ) للمستخلص	
الميثانولي SOME ونسبة خضراء لـ SOI	41.....
(8) المكونات الكيميائية للزيت النباتي لـ <i>P. bovei</i>	47.....
(9) مردود عملية الاستخلاص	85.....
(10) النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للمستخلص الميثانولي لنبتي	
<i>P. bovei</i> و <i>S.officinalis</i>	91.....

- (37) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان بمستخلص *S.officinallis* بجرعة 200 ملغ/كغ.....118
- (38) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان بمستخلص *P.samia* بجرعة 200 ملغ/كغ لمدة ثلاث اسابيع.....120
- (39) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمادة *L-thyroxine* بجرعة 0.3 ملغ/كغ لمدة ثلاثة اسابيع.....121
- (40) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* و التي تأخذ جرعة 200 ملغ/كغ من مستخلص *S.officinallis*.....123
- (41) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* و التي تأخذ جرعة 200 ملغ/كغ من مستخلص *P.samia*.....124
- (42) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز هرمونات الدرقية المصلية.....126
- (43) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز Ca^{++}128
- (44) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز *creatinine*.....129
- (45) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز الكلسترول.....131
- (46) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز البروتينات الكلية.....133
- (47) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز *LDL*.....135
- (48) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز *HDL*.....137
- (49) تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز ثلاثي الغليسريد.....139

- 50) تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية
Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia على حالة مضادات التأكسد
141..... في من الكبد
- 51) تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية و
الخياطة على حالة مضادات التأكسد في الكلية.....
145.....
- 52) تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين
Salvia officinalis و
148..... Phlomis samia على حالة مضادات التأكسد في القلب
- 53) كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة (NPSH) sulfahydryl الكبدية.....
149.....
- 54) كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة (NPSH) sulfahydryl الكبدية.....
150.....
- 55) كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة (NPSH) sulfahydryl الكبدية.....
151.....
- 56) التأثير الجيني للهرمونات الدرقية على الخلية القلبية.....
166.....

المقدمة

المقدمة

تتواجد الفلافونويدات في الطبيعة كمواد ناشئة عن الميتابوليزم الثانوي للنباتات حيث تصطبغ في النباتات و تشارك في نظامنا الغذائي العادي وقد تبين أنها تعتبر من المكونات الأساسية المستعملة في العلاج الشعبي كدواء للغدة الدرقية و اضطرابات هرمونية أخرى (104) و كما أظهرت دراسات سابقة بان الفلافونويدات الطبيعية بإمكانها أن تحدث و تسبب الدراق مع الزيادة في وزن الغدة الدرقية و انخفاض في تعضى اليود و انخفاض في تركيز T4 (105).

و تمثل عديدات الفينولات الطبيعية مثل الفلافونويدات مركبات مهمة تدخل في تكوين الفواكه الخضرة و البذور الشاي زيت الزيتون وغيرها من المواد كما أنها تتواجد بشكل م قترن مؤقتاً بالسكريات (68) ولها خواص مضادة للالتهاب (106) (107) و مضادة للفيروسات واقية للأعصاب كذلك فهي مضادة للهرمونات (126)(108).

قسمت الفلافونويدات حسب توضع الأوكسجين و مستوى الأوكسدة في حلقة البيرين إلى anthocyanidin ، Flavones ، Flavonols (Flavon-3-ols) ، Flavanol حيث عرفت مجموعة Flavanol بخاصيتها المضادة للتأكسد (70) وترجع هذه الخاصية إلى قدرتها على حماية الليوبروتينات من مهاجمة الجذور الحرة و قدرتها على اقتناص ايونات المعادن الناقلة للالكترونات (69) .

و تعتبر الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تدخل في تكوين الأغشية الخلوية من المستهدفات الرئيسية لأنواع الاكسيجينية النشطة مسببة فوق الأوكسدة الليبيدية التي تفضي إلى فقدان و خسارة تركيب و وظيفة الغشاء الحيوي (109) كذلك تتدخل وسائطها و تساهم في أمراض المناعة الذاتية للغدد ذات الإفراز الداخلي مثل اضطرابات الغدة الدرقية (110) (111) . تعرف الهرمونات الدرقية بقدرتها على الرفع من استهلاك الأوكسجين و الزيادة في نشاط الميتوكوندريا (134) مما يسبب زيادة إنتاج الأنواع الاكسيجينية الع جذرية الحرة على مستوى السلسلة التنفسية و زيادة خطر التعرض للتلف الناتج عن الإجهاد التاكسدي للأنسجة المستهدفة . إن وجود مضادات التأكسد في الغذاء يقوم بحماية الليبيدات الموجودة بها من فوق الأوكسدة مثل butylated hydroxyanisol و butylated hydroxy toluene (BHT) ، propil galate (PG) ،

كلها تستعمل في صناعة الأغذية كإضافات على العكس من ذلك تحدثت بعض المقالات و الأبحاث المنشورة

في خصوص مضادات التأكسد الطبيعية ذات القدرة العالية , خاصة الناتجة عن مزج tocopherol و الخلاصات النباتية من أهمها resmary and sage كذلك خلاصة الشاي , تم تسويقها للأغذية والاستعمالات الطبية (69).

تنتشر النباتات الطبية التابعة لعائلة Lamiaceae بشركم واعغف لخصطشي ب ب لبخ ^ تنتشر النباتات الطبية التابعة لعائلة Lamiaceae بشركم واعغف لخصطشي ب ب لبخ ^ في الطب الشعبي لعلاج الاضطرابات الهضمية (139) و خفض نسبة السكر في الدم ، كذلك استعملت كمضادات الالتهاب و في وصفات لعلاج الاضطرابات في إفرازات الغدة الدرقية (103) (102) .

لا توجد اي تقارير تشير إلى التأثير المحتمل لهاتين النباتتين على الغدة الدرقية و النشاط

المضاد للأكسدة لنبته *Phlomis samia* .

وبين قبال شرح لرد و كغ ن ز الأثس وت ك ف ق نشي ذ الخثس اث لب ن جث نبخ ^ لبخ ^ لخصطشي ^ *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* كه ل ذة ل ذرقث و الأكبء راث كهاوت و ديت ل جص ل فنبك ل كبدن خ ك غننه شرا ل طبتب ذيل فشي ل ذرقث ل خ شرب .

استمعوا فخر المصرا جمع

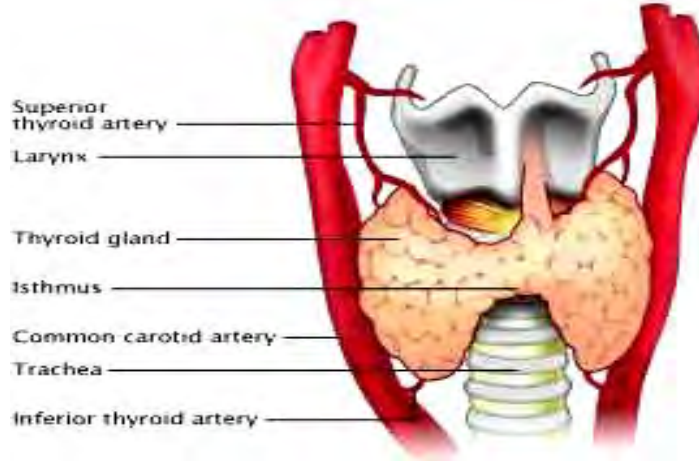
المشاكل التشريحية

I - الغدة الدرقية و اضطرابها : Thyroid gland and her disorder

1- الغدة الدرقية : Thyroid gland

1-1 الدراسة المورفولوجية : Morphology

الغدة الدرقية عبارة عن عضو يشبه مظهر الفراشة يتوضع على القصبة الهوائية على المستوى الثاني و الثالث للحلقات القصبية ، ترجع اصول تسميتها الى الكلمة اليونانية " THYREOS" و التي تعني مدراء او حجاب واق (اذ استنبطت هذه الكلمة من خلال الغضروف الدرقي الحنجري او الحلقي) (1) وتتكون الغدة الدرقية من فصين ايمن وايسر مرتبطين ببزرخ الغدة (2)، (14) (شك م 1) يتراوح وزن الغدة الدرقية عند الانسان البالغ (10-15 غ) وعادة يكون وزنها عند المرأة اكبر من تلك عند الرجل وهي غير متماثلة حيث يكون حجم الفص الايمن اكبر بمرتين من حجم الفص الايسر (3) كما انها مزودة بمجرى دموى عال اذ يصلها الدم بتدفق يتراوح (4-6) مل غ⁻¹ د⁻¹ ويعادل تقريبا مرتين معدل الضخ او التدفق الدموي الذي يصل الكلية (4)



شك م 1: يظن وياب شك م 1: غدة الدرقية

2-1 الهستولوجيا : Histology

بين المجهر الضوئي بان الغدة الدرقية تحتوي تقريبا على ثلاثة ملايين جريبات (حويصلات) كروية الشكل و التي يتراوح قطرها من 50 الى 500 μm (مكرومتر) (4) (37) و تتكون هذه الحويصلات من خلايا جريبية مكعبة الشكل تتجمع لتكون شكل دائري يتوسطه الغرواني colloid هذا الأخير يتكون من بروتينات سكرية مؤيدنة تدعى الجلوبيولينات

الدرقية thyroglobulin (3) يتم اتحاد 20 الى 40 جريبة مع بعضها البعض و تكون مفصولة عن البقية بواسطة نسيج ضام غني بالاووعية الدموية و تكون كل حويصلة جريبية محاطة بغشاء قاعدي ، وخلايا محاذة تقوم بافراز الكلسيتونين calcitonin وهى عبارة عن خلايا هذه الاخيرة تشكل ربط بين الغشاء القاعدي و الخلايا الجريبية (1) وعندما تكون الغدة الدرقية في الحالة العادية لكن غير نشطة تمتلا الحويصلات الجريبية بالسائل الغرواني colloïd و تكون الخلايا الجريبية مسطحة و رقيقة اما في حالة نشاط الغدة الدرقية فتزداد الخلايا الجريبية في الطول و تصبح عمودية الشكل و يمكن ظهور الغرواني داخل مجموعة من الخلايا و ذلك تحت المكروسكوب الضوئي (3) .

2-هرمونات الدرقية: Thyroid hormones

1-2 التخليق الحيوي للهرمونات : Hormones biosynthesis

الوظيفة الأولية للغدة الدرقية هي انتاج الهرمونات الدرقية وتتمثل هذه الاخيرة thyroxine (T4) و triiodothyronine (T3) و calcitonine (38) حيث ان اكثر من 8% من T4 يتحول الى T3 في الاعضاء المحيطية كالكبد و الكلية والطحال ويعتبر T3 يكون اكثر نشاطا عن T4 مقدرا بعشرة اضعاف (6) .

أ/ اصطياد اليود : The iodide trapping

أول مزحفتي ع هيت تخيق ل مزجوات ل ذرقيت هي قبط ل يدي ذات iodide م مق م ل خاي ل حويصيت ، هي شي وخذ iodide م ه ل غذاء و ييق م ل ل خاي ل حويصيت بلس طت و لك لي زو ح خت و ش طتشيت ح خت لصرى و هو Na⁺/K⁺ATPASE . و هي الاخي زت ح م م iodide ع حست درج لتزليز الالترزوك هيل 5) (تتزاو ذك هيت iodide داخ م ل غدة من 20 الى 100 مرة اكثر من كميته في المصل و الخلايا المحيطية (30)41) و بالتالى تكون النتيجة ان تركيز iodide داخل الغدة يفوق 40 مرة عن تركيزه فى البلازما (8) (157).

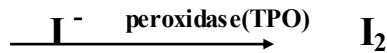
ب/ تخليق الجلوبيولين الدرقي : Tyroglobulin synthesis

الجلوبيولين الدرقي (Tg) thyroglobulin عبارة عن بروتين سكري وزنه الجزيئي حوالي 600 الف دالتون (34)، يحتوى على 120 مجموعة تيروزينية ، وهي تمثل مواقع يودنة الجلوبيولين الدرقي حيث ان اليودنة تتم اثناء او بعد عملية افراز الثيروجلوبيولين داخل اللمعة

الحويصلية (follicular lumen) (7) يرتبط iodine مع ثملات التيروسيل بالثيروجلوبيولين وذلك على مستوى السطح القمي للخلايا الجريبية لتكون بالتتابع كل من احاد اليود الدرقي (MIT) (monoiodotyronine وثنائي اليود الدرقي (DIT) (Diiodotyronine) (14) و بعد ذلك يحدث لها تكثف داخل اللمعة الغروانية (colloidal lumen) لتشكيل كل من T3 و T4 (10)

ج/عملية الأكسدة و الايدنة و الاقتران : Oxidation ,Iodination and coupling

بمجرد دخول iodide الخلايا الاسينية الدرقية (thyroid Acinar cells) تتم أكسدتها بسرعة بواسطة إنزيم peroxidase لتكوين iodine (9) (14) (12)



ايونات اليود المؤكسدة iodine داخل الخلايا الجريبية ترتبط انزيميا بالحمض الاميني tyrosine ، وهذا يتطلب وجود كل من iodine وانزيم peroxidase(Tpo) او ثاني اوكسيد الهيدروجين H2O2 و الجلوبيولين الدرقي thyroglobulin الذي يحوى الاحماض الثيروزينية في مواقع خاصة على جزيئته Tg اين يسمح لها باليودنة (11) (13)

هذه العملية تاخذ مكانها على سطح الزغيبات المتوضعة microvelli على مستوى الحافة القمية للخلايا الجريبية الدرقية وذلك لتخليق الى تكوين (MIT) monoiodothyronine و diiodothyronine (DIT) (7) حيث ان ارتباط جزئيتين من DIT يؤدي الى تكوين T4 اما ارتباط جزئية DIT مع جزئية MIT فيكون T3 (4)

د/ تخزين و افراز الهرمونات : Storage and release hormones

تخزين كل من T3 و T4 يتم تخزينها في غرواني الجريبات الدرقية كجزء من الجلوبيولينات الدرقية للغدة (7) ، اذ يعتبر الجليكوبروتين هو الاول الذى ياخذ مكانه فى الخلايا الدرقية اين يمكن للانزيمات الليوزومية ان تحرر iodothyronine لافرازه فى المجرى الدموى (3) (42).

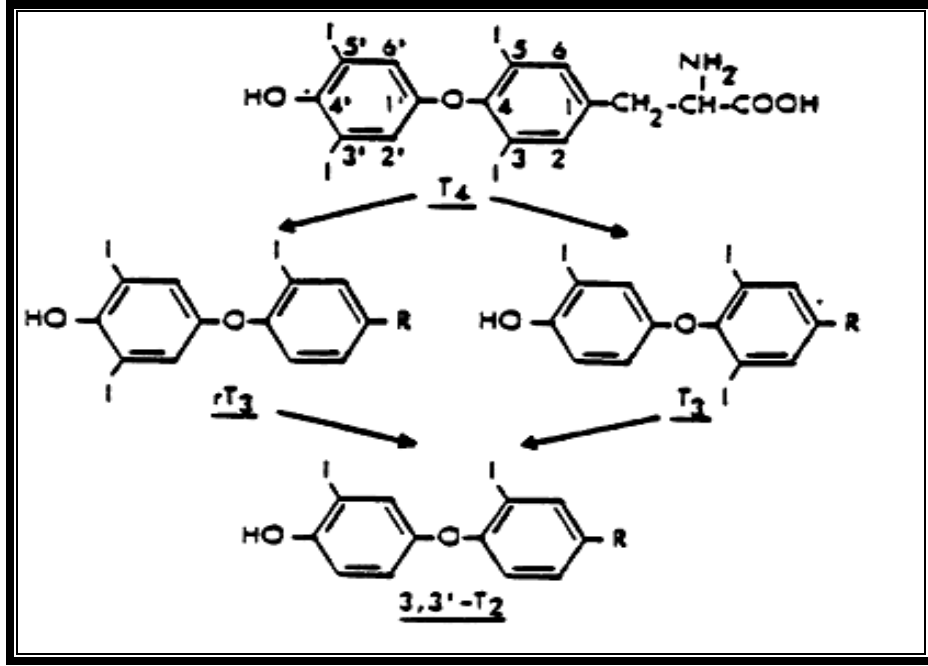
تعتبر ظاهرة اطلاق الهرمونات الدرقية معقدة والتي تبدأ بشكل سريع تتم تحت تأثير TSH وهو الهرمون المحفز لافراز (المنبه) الهرمونات الدرقية بواسطة تكوين ارجل كاذبة تغمر قطرات الغرواني التي تعبر الخلية بواسطة البلعمة فى نفس التوقيت الذى يتم فيه انصهار الليوزومات مع قطرات الغروانى و ذلك لتشكيل الليوزومات البلعية phagolysosomes و التي تعتبر فيولوجيا منشطة لتحرير انزيمات هدم البروتينات (proteases) (4) (11) (شركم 2) و

2-3 استقلاب الهرمونات الدرقية : Metabolisme of thyroid hormones

تفرز الغدة الدرقية T4 بكمية اكبر بالمقارنة مع T3 وكذلك لا يوجد اي دليل يوضح بان الهرمون T4 يتحول الى T3 داخل الغدة الدرقية لكن T4 ينزع منه اليود ليصبح T3 في أنسجة (أخرى)4(. الانزيمات المتخصصة في نزع اليود من T4 و تحويله الى T3 هو 5'-deiodinases هناك نوعين منه 5'-deiodinase type I يوجد في الكبد و الكلية و العضلات وفي الكريات الدموية و يحتوي على السيلينيوم كمرافق انزيمي ، اما 5'-deiodinase type II فيوجد في المخ و الغدة النخامية كما هو موضح في الجدول رقم 1(10)11(كما تتواجد انواع اخرى انزيمية نازعة لليود deiodinase enzyme ي ب ا ر الا ا ع الذي يقوم بنزع اليود في الموقع 5 من الحلقة (inner ring position) حيث يقوم بتحويل T4 الى T3 r (شركم 3) كذلك يقوم هذا الانزيم بنزع اليود في الموقع 5 من حلقة هرمون T3 و يؤدي ذلك الى تكوين هرمون T2 - (3,3' 11) معظم الهرمونات الدرقية T4 و T3 يحدث لها نزع اليود كما يمكن ان يحذف منها المجموعة الامينية deamination او المجموعة الكربوكسيلية decarboxylation او تحدث لها عملية اكسدة فعلى سبيل المثال الاكسدة النازعة للمجموعة الامينية (oxidative deamination) لكل من T4 و T3 تؤدي الى تكوين tetraiodothyroacetic acide (tetrac) و triiodothyroacetic (triac) (3,5,3'-acid 7) و يعتبر كل من tetrac و triac اسرع في زيادة استهلاك O₂ في الانسجة المعزولة ، لكن الدلالة البيولوجية لهذه الميتابوليزمات (نواتج الهدم) لا يزال غير معروف)4)

جدول-1- يَصِّا ت الحَصَّب ت رَجُت ن ه ي د ن ه ي ر .

	Type I (5'D-I)	Type II (5'D-II)	Type III (5D-III)
Deiodination Site	Non-selective; inner and outer ring	Selective; outer ring	selective; inner ring
Tissue Localization	high activity in <i>peripheral tissues</i> ; low activity in <i>CNS</i>	CNS, BAT, pituitary	CNS, placenta, skin
Reactions Catalyzed	all iodothyronines (periphery) rT ₃ → 3,3'T ₂ (CNS)	T ₄ → T ₃ (activation) rT ₃ → 3,3'T ₂	T ₃ → 3,3'T ₂ T ₄ → rT ₃ (deactivation)
Substrate Preference	rT ₃	T ₄	T ₄ = T ₃



شكل هرمون-3- ثيوكاي في موضع T4 و يلاحظه الاخر ملاحظت .

4-2 فعل الهرمونات الدرقية : Action of the thyroid hormones

التاثير الرئيسي لهرمونات الغدة الدرقية يتمثل في زيادة سرعة الاستقلاب الاساسي (القاعدي) (basal métabolic rate) BMR (9) وهذا يضمن الزيادة في ميتابوليزم الكربوهيدرات و الزيادة في تخليق وحركة وهدم الليبيدات كذلك تحفيز تخليق البروتينات ، ولهذا السبب فان ننسى ان الهرمونات الدرقية مهمة جدا لعملية النمو الطبيعي و تطور الجهاز العصبي المركزي CNS (S) 16(.)

تلعب الهرمونات الدرقية العديد من الادوار من خلال تاثيرها المعتمد على الجينات او غير المعتمد على الجينات (genomic and non genomic action)، الميكانيزمات الجزيئية غير المعتمدة على نسخ الجينات لازالت غير مفهومة كليا مثل التبدلات الداخلة لخلوية للكالسيوم Ca^{++} و تنشيط كينازات Ca^{++} كيناز او تحور التنفس الميتوكوندري الذي يعتبر ضيق المجال كما انه يكشف عليه خلال عدة دقائق بعد العلاج بهرمون T3 وياخذ مكانه في وجود تثبيط تخليق RNA ، على العكس من ذلك التاثيرات الجينية بما في ذلك تنظيم نسخ الجينات يمكن الكشف عنها بعد عدة ساعات و يمكن تبيانها على مستوى اغلبية التغيرات الخلوية و التي يمكن ملاحظتها بعد المعاملة بـ T3 (15)

ترتبط هرمونات الغدة الدرقية بمستقبلات خاصة متواجدة في النواة ، هناك عدة مستقبلات هرمونية وظيفية أهمها α ، (B3،B2،B1) المستقبلات من نوع α و B1 و B3 موجودة في غالبية الأنسجة لكن المستقبلات من النوع B2 نجدها فقط في الغدة النخامية وتحت السرير البصري كل مستقبل له مركز رئيسي يرتبط بـ ADN ووجهة كربوكسيلية لربط T3 و مراقبة النسخ ، وذلك عن طريق الارتباط بمواقع خاصة في الكروموزوم تسمى thyroid response Elements (TRE) ، هذا المعقد له تأثير تحفيزي يكمن في تنشيط الجينات ، و انتاج RNAm و عدة إنزيمات و بروتينات بنوية (11) (3) (16)

5-2 تنظيم افراز الهرمونات الدرقية : Regulation of thyroid secretion

تكون وظيفة الغدة الدرقية تحت مراقبة الهرمونات المحفزة لافراز الهرمونات الدرقية TSH (thyroid stimulating hormone) المفرزة من الفص الامامية للغدة النخامية (36). يحفز TSH العديد من مراحل انتاج T4 و T3 حيث يزيد من قيط اليود وتوضع الجلوبيولينات الدرقية Tg داخل الحويصلات الدرقية وكذا تحفيز عملية جرع (Tg pinocytotic) (9) (39) يمارس TSH تأثيره من خلال تنشيط Adenyl cyclase في الغشاء الخلوي وهذا يؤدي الى زيادة انتاج AMPc الرسول الثاني و الذي يحفز العديد من الحوادث البيوكيميائية المذكورة سابقا (17) تركيز كل من T3 و T4 في البلازما يزيد من افراز thyrotrophin releasing factor (TRF) من تحت السرير البصري وهذا ما يسمى حلقة التثبيط العكسي الطويلة (long feed back contro loop) (9) (7) .

6-2 الافرازات الدرقية غير المحببة

Anapropriate secretion of thyroid hormones

✚ فرط الدرقية وكيفية علاجه: Hyperthyroidism and it treatment

فرط الدرقية هو عبارة عن أعراض إكلينيكية تظهر عندما تكون الأنسجة معرضة إلى كميات مرتفعة من هرمونات الدرقية ، في معظم الحالات هو ناتج عن فرط في نشاط الغدة الدرقية (2) (3).

***أسباب فرط الدرقية (الدراق السام toxic goitre) الانسمام الدرقي thyrotoxicosis و داء غريفز grave disease**

يزداد حجم الغدة الدرقية لدى أغلبية الأشخاص المصابين بفرط و ذلك بمرتين إلى ثلاث مرات أكثر من حجمها السوي، نتيجة انطواء الخلايا الجريبية إلى داخل جريباتها وزيادة التنسج وزيادة عدد الخلايا أكبر من زيادة حجم الغدة الدرقية نفسها، كما بينت دراسات قبط اليود المشع أن إفراز الهرمونات الدرقية تزداد من بـ 5 إلى 15 مرة أكبر من كميتها عن الحالة العادية (17) .

• داء غريفز : Graves disease

يمثل هذا الداء 99% من حالات فرط الدرقية التي تصيب 1% من السكان البالغين وذلك بنسبة 2% للإناث و نسبة 0.2% من الذكور. هذا المرض هو ناتج عن أمراض المناعة الذاتية حيث يلاحظ تواجد أجسام مضادة موجهة ضد مستقبلات TSH على مستوى الغدة الدرقية إذ يتمثل دور هذه الأجسام المضادة في تحفيز هذه المستقبلات وبالتالي تنشيط كل من مراحل تخليق وإفراز الهرمونات الدرقية (5) .

هذه الأجسام المضادة تدعى بـ Thyroid Stimulating Antibody (TSAB) أو Immunoglobulin (TSI) ، كذلك هناك نوع آخر من فرط الدرقية يكون ناتج عن ورم (Adenoma) الذي يؤدي إلى تطور نسيج الغدة الدرقية وبالتالي إفراز كمية كبيرة من الهرمونات الدرقية (17).

العقاقير المضادة للدرقية : Antithyroid drugs

أغلبية العقاقير التي تستعمل كمضادات الدرقية تتمثل في thiocyanate، propyl thioracil و carbimazole وتركيز عالي لليود العضوي لكن طريقة تأثير كل مركب من هذه المركبات يختلف عن الآخر يمكن توضيحها في مايلي (17) .

• التخفيض من عملية اصطياد اليود المتسببة بواسطة أيونات Thiocyanate :

إن نفس المضخات النشطة الناقلة لأيونات اليود إلى الخلايا الجريبية يستطيع نقل أيون Thiocyanate ، Perchlorate و nitrate ومنه فإن إعطاء أحد المكونات السابقة وبكميات كبيرة يمكن ان يؤدي يؤدي إلى التنشيط التنافسي لنقل اليود باتجاه الخلايا ، استعمال هذه المكنائزات التنشيطية المعتمدة على الأيونات السابقة الذكر يؤدي إلى كبر حجم الغدة الدرقية أو ما يسمى بالدراق (Goiter) لأن Thiocyanat لا يستطيع وقف إنتاج الجلوبين الدرقي Tg وانخفاض تركيز

الهرمونات في الدم يؤدي إلى تحفيز إفراز TSH الذي يرتبط بمستقبلاته على الغدة الدرقية ويستمر في زيادة تخليق Tg وبما أن التثبيط العكسي عن طريق كمية T3 و T4 غير ممكن فإن الغدة الدرقية تستمر خلاياها في التنسج ويزداد حجمها (19)، (17) (4) .

• **كبت إنتاج الهرمونات الدرقية عن طريق Propylthioracyl (PTU) :**

تقوم الـ PTU و methimazol (MMI) بتثبيط إقتران اليود بالـ Tg وكذلك تخليق Tg بالإضافة إلى قدرة PTU وليس MMI على تثبيط تحويل T4 إلى T3 (8)، (7) .

• **الإنقاص من نشاط وحجم الغدة الدرقية عن طريق Iodides أيونات اليود:**

الزيادة الفارماكولوجية لجرعة اليود في البلازما بـ 100 مرة أكبر من الحالة العادية يؤدي إلى تثبيط أيدنة حمض الثيروزين لكن تؤدي إلى نقص في زيادة مخزون Tg ، اليود يثبط إفراز الهرمونات بواسطة ميكانيزمات غير مفهومة لحد الآن (18) لأن ارتفاع تركيز اليود يخفض جميع مراحل نشاط الغدة نوعا ما وبالتالي ينقص حجم الغدة الدرقية وخاصة إنقاص حجم الدم المتدفق إليها.

لذلك فإن المرضى قبل خضوعهم لاستئصال الغدة الدرقية يعاملون في البداية باليود لمدة 2 إلى 3 أسابيع حتى تنقص الغدة في الحجم وينخفض التدفق الدموي لها وذلك لتجنب الآثار الجانبية للجراحة و بخاصة المشاكل المتعلقة بالتدفق الدموي (17) .

• **نزع جزء أو جل الغدة الدرقية: Removal of part or all the thyroid**

ويتم ذلك عن طريق التدخل الجراحي أو باستعمال اليود المشع الذي ينفذ اختياريًا إلى الخلايا الجريبية ويؤدي إلى تدميرها (2) (8) .

• **قصور الدرقية وعلاجه: Hypothyroidism and its treatment**

قصور الدرقية قد يكون بسبب مرض الغدة نفسها ويسمى في هذه الحالة قصور درقي أولي (primary hypothyroidism) أو قد يكون ناتج عن نقص التحفيز من الغدة النخامية ويسمى قصور درقي ثانوي (secondary hypothyroidism) وإما ان يكون ثالثي tertiary ناتج عن خلل تحت السرير البصري وهذا نادر جدا (3) .

إن هرمونات الغدة الدرقية مهمة جدا في مرحلة النمو ولذلك فإن النقص في تركيزها عند الأطفال يؤدي إلى تخلف ذهني غير قابل للإصلاح (cretinism) والذي يصاحب 1 من 4000 حالة ولادة (5) .

إن المسبب الرئيسي لقصور الدرقية هو داء هاشيموتو Hachimoto disease وهو عبارة عن خلل في المناعة الذاتية (المناعة التي تخرب الغدة ليست التي تحفزها) حيث أن وجود خلايا وسببية ذات استجابة مناعية cell mediated immune response تؤدي إلى تخريب الحويصلات الجريبية كما تقوم هذه الخلايا المناعية بإنتاج أجسام مضادة ترتبط بمستقبلات TSH وتقوم بكبحها ، ولوحظت هذه الأجسام المضادة عند 80% من الحالات المصابة بهذا الداء الذي يترصد 1% من السكان أغلبهم نساء (5) (2) .

• الدراق الغرواني المستوطن: Endemic colloid goiter

يرتبط اسم Goiter بزيادة حجم الغدة الدرقية لأن النقص في إنتاج الهرمونات الدرقية لا يوقف إنتاج Tg وكذلك الغدة النخامية تستمر في إفراز TSH ويزداد الغرواني في الغدة وبالتالي يزداد حجمها من 10 الى 20 مرة أكبر من الحجم العادي (17) .

• الدراق الغرواني اللاسمي الغامض : Idiopathic non toxic colloid goiter

يتميز بزيادة حجم الغدة الدرقية كما يحدث في الدراق الغرواني المستوطن لكنه يحدث للأشخاص الذين لا يعانون عوز في أخذ اليود الغذائي، وقد يكون لدى هؤلاء المرضى إفراز عادي للهرمونات الدرقية لكن يحدث كبح لإفراز هذه الهرمونات كما حدث في الدراق الغرواني المستوطن (17) .

• علاج قصور الدرقية: Treatment of hypothyroidism

إن الهدف من معالجة القصور الدرقي هو استعادة الحالة الدرقية العادية لنشاطها (7)، فإذا كان مسبب القصور هو نقص اليود فإن إعطاء اليود بكميات معقولة يؤدي إلى استعادة إفراز الهرمونات الدرقية الى الحالة الطبيعية (5).تعتبر إذا أغلبية التعويضات عن إفرازات الغدة الدرقية الطبيعية هي عبارة عن هرمونات مصنعة مثل levothyroxine الصودي الذي يعوض T4 و liothyronine الصودي الذي يعوض T3، أو مزيج منها(7) .

II- الإجهاد التاكسدي و الغدة الدرقية Stress oxidative and Thyroid gland

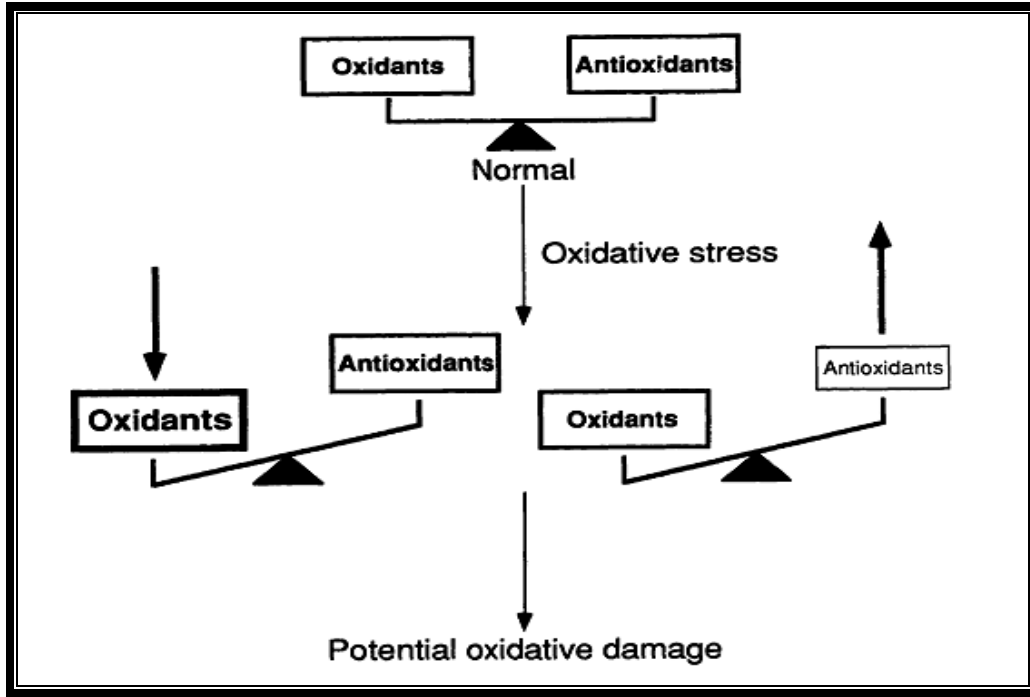
II- 1 الإجهاد التاكسدي و مضادات الاكسدة

1- مقدمة : Introduction

يعتبر الاكسجين O₂ غاز ضروري لاستمرارية الحياة اذ يتحول عادة عبر السلسلة التنفسية الى ماء وذلك من اجل انتاج الطاقة على شكل ATP الضرورية لكافة أنشطة الخلية. غير ان عمل الميتوكوندريا ليس على الدوام مثاليا لانه من 2 الى 5% من الاكسجين المتنفس يتحول الى انواع اوكسيجينية نشطة او مايسمى بانواع الاكسيجينية النشطة ROS(reactive oxygene spaces) . ففي الحالات العادية يكون انتاج ROS ضئيلا و تحت الرقابة الخلوية بانظمتها المضادة للتأكسد وعندما تعجز هذه الانظمة عن تعديل نشاط هذه الانواع الجذرية يحدث ما يسمى بالإجهاد التاكسدي الذي يكون السبب في تفاقم العديد من الحالات المرضية .

2- تعريف الاجهاد التاكسدي : Definition of stress oxidative

يعرف الاجهاد التاكسدي على انه خلل في التوازن بين النظام الدفاعي المضاد للتاكسد و انتاج الجذور الحرة الاكسيجينية , حيث ترجح الكفة لهذه الاخيرة(شكل4)52()44(106)107) هذا الخلل له عدة اسباب من بينها الانتاج الداخلي المكثف لعوامل مؤكسدة ذات طبيعة التهابية , او عن عوز غذائي في مضادات التاكسد و حتى التعرض الى عوامل محيطية مؤكسدة مثل التدخين , الكحول , الادوية , الاشعة جاما δ و الاشعة فوق البنفسجية , مبيدات الحشائش , غاز الاوزون و المعادن السامة)43(هذا الخلل بين النظام المضاد للاكسدة و الانتاج الزائد للجذور الحرة الاكسيجينية يحدث تلف بيوكيميائي في خلايا العضوية و ذلك على المستوى الجزيئي , كإصابات بروتينية , حدوث كسور على مستوى الـ ADN وبالتالي خلل في نقل المعلومة الوراثية , كما بينت الدراسات التجريبية ان حالة الاجهاد التاكسدي تساهم في زيادة سرعة قصر النهايات الطرفية للكروموزومات مما يعجل الموت الخلوى apoptos)54(و كذلك اضطرابات على مستوى الاغشية الخلوية البيولوجية نتيجة فوق الأكسدة الليبيدية)256(و تكون هذه الاعطاب في الغالب غير قابلة للتصليح)43(.



شكل رقم 4 :الاجهاد التاكسدي.

3- المنشأ:

في الحالة العادية ان انتاج الجذور الحرة يكون بكميات ضئيلة حيث تستعمل كوسائط نسيجية (54) ولقد اكدت الدراسات ان الخلايا في وسط الزرع تطور نظاما للتواصل لاتستعمله ابدا في الحالة العادية يستدعى وجود الجذور الحرة كوسائط لنقل الاشارة (54) او بقايا لتفاعلات طاقوية او دفاعية ، وهذا الانتاج الطبيعي يخضع لمراقبة الانظمة المضادة للتاكسد ، اذا عادة ما يكون هناك توازن بين كفة الانتاج و القضاء على هذه الجذور الحرة (72) أما إذا حدث خلل مهما كان سببه سواء الزيادة في إنتاج الجذور الحرة أو النقصان في الأنظمة المضادة للتأكسد أو العكس يدل ذلك على حدوث إجهاد توكسدي stress oxidative. قد يكون سببه التعرض للأشعة أو نتيجة حالة إعادة التزود بالأكسجين ischemies /reperfusion أو نتيجة عوز غذائي لأحد أو بعض مضادات التأكسد ذات المصدر الغذائي مثل الفيتامينات و المعادن المأخوذة من الغذاء . وأخيرا نتيجة خلل جيني يسبب عدم تخليق بروتينات و إنزيمات ضرورية للنظام المضاد للتأكسد (43) .

II-2 النظام المؤكسد و مضادات التاكسد :

1 الجذور الحرة البيولوجية :

1-1 تعريف :

الجذور الحرة هي انواع كيميائية (ذرة او جزيئة) تبدى الكترون او عدة الكترونات حرة على مدارها الخارجى (72)52) هذه الجذور الحرة تكون مشتقات اكسيجينية ROS (radical oxygene species) مثل O_2^- (superoxide anion radical) و $\cdot OH$ (hydroxyl radical) (75) او مشتقات لذرات اخرى كالاوت RNS(radical nitrogene species) كما هو موضح فى الجدول رقم 2 . هناك انواع اخرى مشتقة من الاكسيجين تسمى بانواع اكسيجينية نشطة ، مثل الاكسيجين المفرد 1O_2 وثانى اكسيد الهروجين H_2O_2 (72) او ثانى اوكسيد الازوت $ONOOH$ (nitroperoxide) , هذه الانواع ليست بجذور حرة لكنها انواع اكسيجينية نشطة و يمكن ان تكون بوادر للجذور الحرة (43)61)80) .

الجدول رقم-2- الاىاع الاكسج جُت لُش ط .

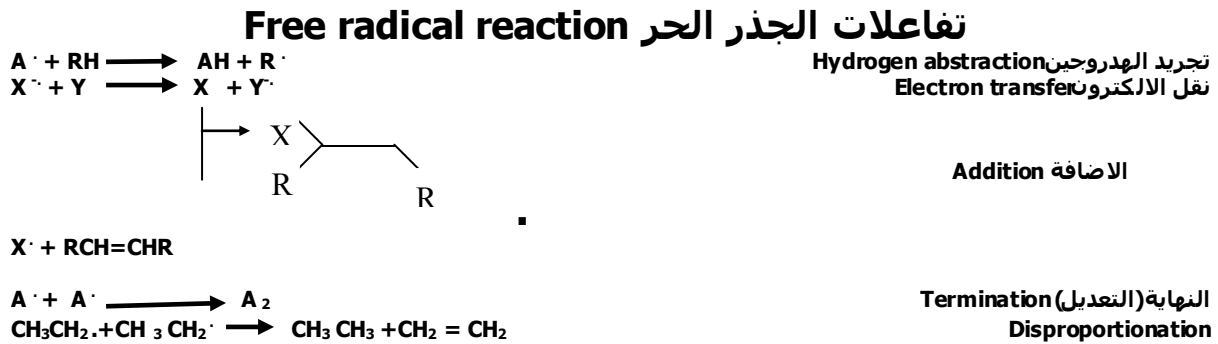
Reactive Oxygen Species		
Species	Common name	Half-life (37°C)
HO^\bullet	hydroxyl radical	1 nanosecond
HO_2^\bullet	hydroperoxyl radical	unstable
$O_2^{\bullet -}$	superoxide anion radical	enzymatic
1O_2	singlet oxygen	1 microsecond
RO^\bullet	alkoxyl radical	1 microsecond
ROO^\bullet	peroxyl radical	7 seconds
NO^\bullet	nitric oxide radical	1-10 seconds
H_2O_2	hydrogen peroxide	stable
$HOCl$	hypochlorous acid	stable

R = lipid, for example, linoleate

* مميزات التفاعلات الجذرية :

هنالك خمسة تفاعلات قاعدية مميزة للجذور الحرة البيولوجية يمكن توضيحها في الجدول الموالي ، هذه التفاعلات التي تصل الى الجزيئات البيولوجية الفعالة كـ DAN ، البروتينات و الليبيدات كنتيجة عن الوسط الهوائى الذى نعيش فيه .(44)

جدول 3 : مميزات التفاعلات الجذرية.



1-2 المصادر الخارجية للجذور الحرة :

يمكن ان تتكون نتيجة عوامل بيئية ، كتلوث الهواء الذى يكون سببه التدخين و العديد من المنتجات الكيميائية ، الاشعة فوق البنفسجية او نتيجة التلوث بالمعادن الثقيلة او عوز غذائى (65) (260)

1-3 المصادر الخلوية للجذور الحرة :

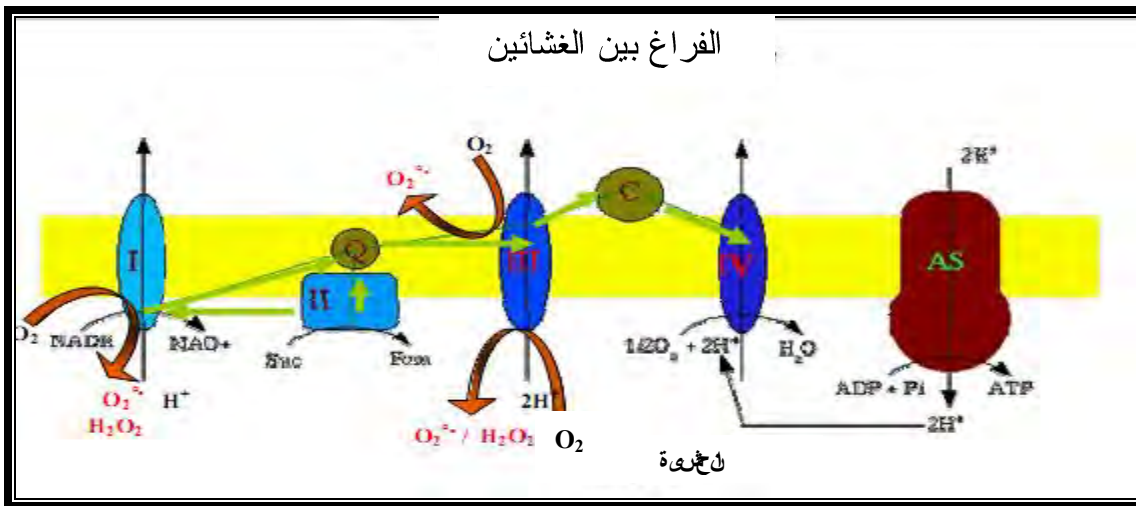
يمكن للجذور الحرة ان تنتج تحت تاثير عامل فزيائى مثل الاشعة او تفاعلات كيميائية خاصة انزيمية حيث ان كل تفاعل يدخل فيه الاكسجين و يكون هناك نظام مرجع قادر على نقل الالكترونات يمكن ان يحرر جذور حرة . (57)

يمكن للانواع الاكسيجينية النشطة ROS ان تتكون فى العبد من المراكز الخلوية وك العديد من الانزيمات التي تنتج $O_2 \cdot$ مثل NADPH oxidase المتمركز فى اغشية الخلايا البالعة (77) و كل من xanthine oxidase و aldehyd oxydase و السيتوكروم P450 و سلسلة النقل الميتوكوندرية (76).

1.3.1 نظام نقل الالكترونات الميتوكوندرى : Mitochondrial electron transport

عرفت الميتوكوندريا بقدرتها على انتاج الجذور الحرة الاكسيجينية من تحت الوحدات الميتوكوندرية (submitochondrial particals) شكل 5 () 55) اذ بينت الدراسات ان 2% من الاكسجين

المستهلك في الميتوكوندريا يتحول الى ROS (44) ويتطلب ارجاع الاكسجين الى جزيئة ماء في المتوكوندري نقل 4 الكترونات عبر السلسلة التنفسية ، بحيث يكون مصدر الالكترونات المنقولة هو NADH أو succinate الى المعقد I والمعقد II على التوالي لسلسلة النقل الالكتروني ، يستقبل ubiquinone (coenzyme q or uq) الالكترونات من المعقد I (NADH dehydrogenase) والمعقد II succinate dehydrogenase) فيرجع الى ubiquinol و ubisemiquinone ثم ينقل الالكترونات الى المعقد III هو سيتوكروم مرجع reductase ، ثم تنتقل الى المعقد IV و هو عبارة عن سيتوكروم مؤكسد و اخيرا تصل الى الاكسجين الذي يرجع في وجود بروتونات الهدروجين لتكوين جزيئتي ماء ، و يحدث ان تكون النواقل الالكترونية في السلسلة التنفسية الميتوكوندرية غير دقيقة مما يسبب ارجاع الـ O_2 الى $O_2^{\cdot -}$ الذي تحدث له عملية اضافة (dismutation) لجزيئة $O_2^{\cdot -}$ اخرى لتشكيل H_2O_2 في وجود مصدر للبروتونات (46) (48)



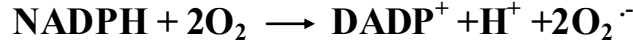
شكل 5 : مواقع تشكل الجذور الحرة عبر معقدات السلسلة التنفسية .

2.3.1 البيروكسيزوم : Peroxisome

يعتبر البيروكسيزوم ثانی اهم مصدر لاننتاج الجذور الحرة الاكسيجينية الناتجة عن الاكسدة من النوع B للاحماض الدهنية تحت تاثير monoamidoxidase (47) ، و تفاعلات ازالة السمية خاصة في الكبد و الكلية (173) (شجگب و تحريير H_2O_2 الذي يعتبر مادة تفاعل لإنزيم الكتلاز المتواجد بكمية عالية في بيروكسيزوم ، هذا و لا يخلوا عمل انزيم الكتلاز من بعض النقائص المسببة لتحريير H_2O_2) (48) (76).

3.3.1 الخلايا البلعمية: Phagocytes

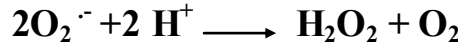
عندما تحفز الخلية البالعة يزداد استهلاكها للاكسجين وعن طريق انزيم NADPH oxidase يتم تحويل هذا الاكسجين الى جذر فوق الاكسيد $O_2^{\cdot -}$ ، كذلك يتم انتاج فوق اوكسيد الهيدروجين H_2O_2 و الذى يتحول الى حمض hypohalous عن طريق انزيم myeloperoxidase (العشائى) 44) و بالتالى فان انتاج هذا الكم الكبير من الجذور الحرة يؤدى الى تحفيز النشاط ضد الانتانى للخلية البالعة مما يساعدها فى القضاء على البكتيريا، كما يتكون NO^{\cdot} فى الخلايا العصبية و الخلايا الجريبية وفى الخلايا البالعة الكبيرة (macrophage) ، حيث ان تشكيل NO^{\cdot} فى الخلية البالعة يكون بالقرب من مركز تكوين $O_2^{\cdot -}$ و بالتالى يتشكل (peroxynitrite) $ONOO^-$ (الاكثر نشاطا) 43) اغلبية الابحاث التى تتعلق بعملية البلعمة تم اجراؤها على الخلايا المتعادلة neutrophils و الخلايا وحيدة النواة monocytes و الحامضية eosinophil و المكروفاج حيث لوحظ عند هذه الخلايا زيادة استهلاك الاكسجين مع بداية تشكيل phagosome يؤدى الى تحفيز معقد $DADPH+H$ و تحوله $NADP+$ هذا يؤدى الى ارجاع الـ O_2 الى $O_2^{\cdot -}$ 55).



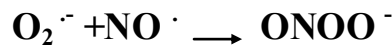
يستعمل الـ $O_2^{\cdot -}$ فى الخلايا المتعادلة للقضاء على البكتيريا لان $O_2^{\cdot -}$ داخل البكتيريا يثبط عمل الكثير من الانزيمات الحاملة لمجموعة $\{Fe-S\}$ فيتحرر Fe^{2+} و بوجود H_2O_2 يتم تكوين جذر الهيدروكسيل $\cdot OH$ بواسطة تفاعل فونتن Fenton reaction كالتالى :



اما H_2O_2 ينتج عن عملية الاضافة dismutation كالتالى بواسطة انزيم الـ superoxide : dismutase (SOD)



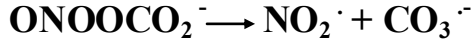
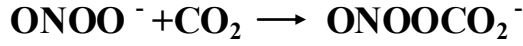
كذلك تنتج الخلايا البالعة (NO) بواسطة (NOS) nitric oxide synthase الذى بإمكانه قتل الخلايا الغريبة (البكتيرية) بطريقة مباشرة من خلال كبح التنفس الخلوى او غير مباشرة من خلال ارتباط بالجذر الاكسجين و تكوين $ONOO^-$



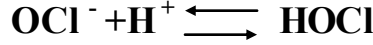
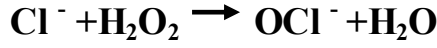
درجة الحموضة الفيزيولوجية تؤدى الى زيادة بروتونات فى الوسط فيتحول $ONOO^-$ الى $ONOOH$ الذى يعطى بدوره NO_2^{\cdot} و OH^{\cdot} : (184)



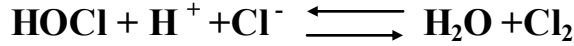
كذلك -ONOO يمكن ان يرتبط بثان اوكسيد الكربون :



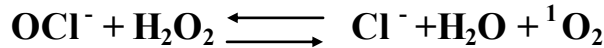
تقوم المركبات الناتجة السالفة الذكر بإتلاف الجزيئات البيولوجية و قتل الكائن المجهرى خلايا (50) (44) وهناك الكثير من الجزيئات البروتينية الى تدخل الخلية البالعة اثناء تكوين الحويصلة البلعمية من بينها myeloperoxidase (MPO) الموجود فى حبيبات السيتوبلازم و الذى يكون من 2 الى 5 % من بروتينات الخلايا البالعة المتعادلة و كذلك نجده فى الخلايا وحيدة النوات و يقوم هذا الانزيم فى وجود H_2O_2 بتحويل Cl^- الى hypochlorus (HOCl) و هو عامل قاتل ضد البكتيريا و الفطريات .



و يقوم HOCl بطريقة مباشرة او بتكوين Cl_2 باكسدة الجزيئات الكبرى و ذلك من خلال ارتباط الـ HOCl بالـ NH_2 للـ ADN و الليبيدات و البروتينات و كذلك السكريات الامنية (50) .



كذلك بامكان الخلايا البالعة انتاج الاكسجين الوحيد وذلك كالتالى(50) :



4.3.1 نواقل الالكترونات الميكوزومية : Microsomal electron transport system

يتكون غشاء الشبكة الاندوبلازمية من العديد من الانزيمات التى تقوم بازالة سمية المخدرات الذائبة فى الدهون و نواتج ميتابوليزمية سامة اخرى (173)، من بين هذه الانزيمات انزيم السيتوكروم P450 المؤكسد للأحماض الدهنية غير المشبعة اذ ينقل الـ e^- الى O_2 ليتكون الجذر الحر O_2^- ذلك فى عملية اكسدة و ارجاع الادوية (48) (كَبَّ توجد انزيمات مؤكسدة اخرى تقوم بنقل الالكترونات من NADPH oxidase الموجود فى اغشية العديد من الخلايا الى الجزيئة المستقبلية مما يؤدى الى انتاج ROS (44) و يحدث ان يكون انتاج ROS عامل منظم لوظيفة الشبكة الاندوبلازمية كافراز البروتينات(173) .

5.3.1 نواقل المعادن : Transition metals

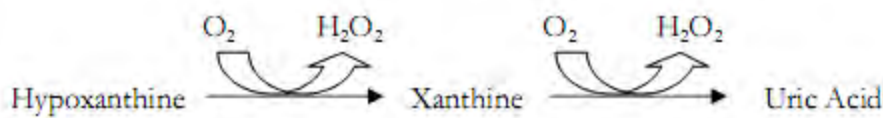
يعتبر كل من معدني الحديد Fe^{+2} والنحاس copper بقدرتهم على تسهيل نقل الالكترونات الى الجزيئات الكبرى كالببيدات و البروتينات و الـ ADN ، كذلك لايونات المعادن القدرة على تحليل البيروكسيد العضوي الموجود مما يسبب تلف الانسجة (44)، تقاوم الانظمة البيولوجية هذه الظاهرة من خلال البروتينات المقتنصة للمعادن chelating proteins مثل metallothioneins و ferritin اما الهدف من وجود هذه البروتينات المقتنصة هو المحافظة على تركيز منخفض لهذه المعادن في البلازما خاصة الحديد Fe^{+2} ، حيث تتواجد البروتينات المقتنصة له بثلاثة اضعاف كمية تواجده بالبلازما و تتلخص هذه الكفاءة في عدم وجود ايونات المعادن الحرة في سوائل الجسم (44) (49) .

6.3.1 : NAD(P)H oxydase

NAD(P)H oxydase هو انزيم غشائي يقوم بارجاع الكترول احادي الى الاكسجين الجزيئي حيث يستعمل NADPH او NADH كمصدر للالكترونات يتواجد هذا الانزيم في الطبقة الفسفوليبيدية للغشاء السيتوبلازمي ويكون ذو نشاطية ضئيلة مقارنة مع نشاطية هذا الانزيم في الوحدات التحت خلوية كالاغشية الميكوزومية (174)، نجده خاصة في الخلايا البالعة حيث يلعب دورا رئيسيا في الاستجابة المناعية ضد الكائنات المجهرية الغريبة (258) (173)، يقوم NAD(P)H oxydase بتحرير O_2^- في الوسط الخارج خلوي للخلايا البالعة وفي داخل الخلية للانواع الاخرى الخلوية غير البلعية (174).

7.3.1 : Xanthine oxidase

يتكون من وحدتين بنيويتين متماثلتين وزنه الجزيئي 300 KD ، يتواجد في كل الانواع الخلوية ، في الدم و الخلايا الطلائية الوعائية و بتركيز عالي في كل من الكبد و الامعاء ، اذ يتواجد بكمية ضئيلة بالجهة الخارجية للغشاء الخلوي و بتركيز مرتفع بمحيط النواة ، Xanthine oxidase انزيم ذائب يحرر ROS من خلال ارجاع Hypoxanthine الى Xanthine و Xanthine الى Acide urique (174).

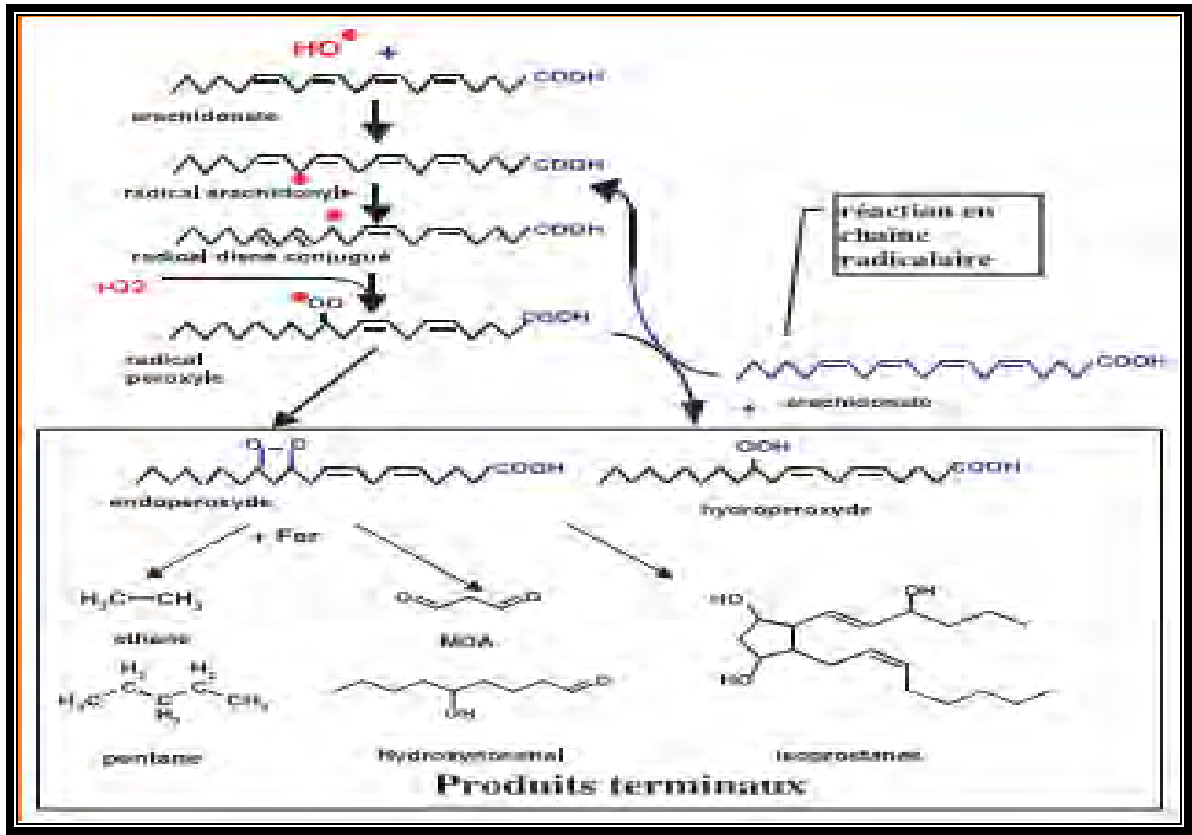


4.1 مستهدفات الجذور الحرة : Targets of ROS

تؤدي الزيادة في إنتاج الجذور الحرة الى تلف الجزيئات الكبرى البيولوجية مثل البروتينات و الليبيدات و ADN.

1.4.1 فوق اكسدة الليبيدات : Lipide peroxidation

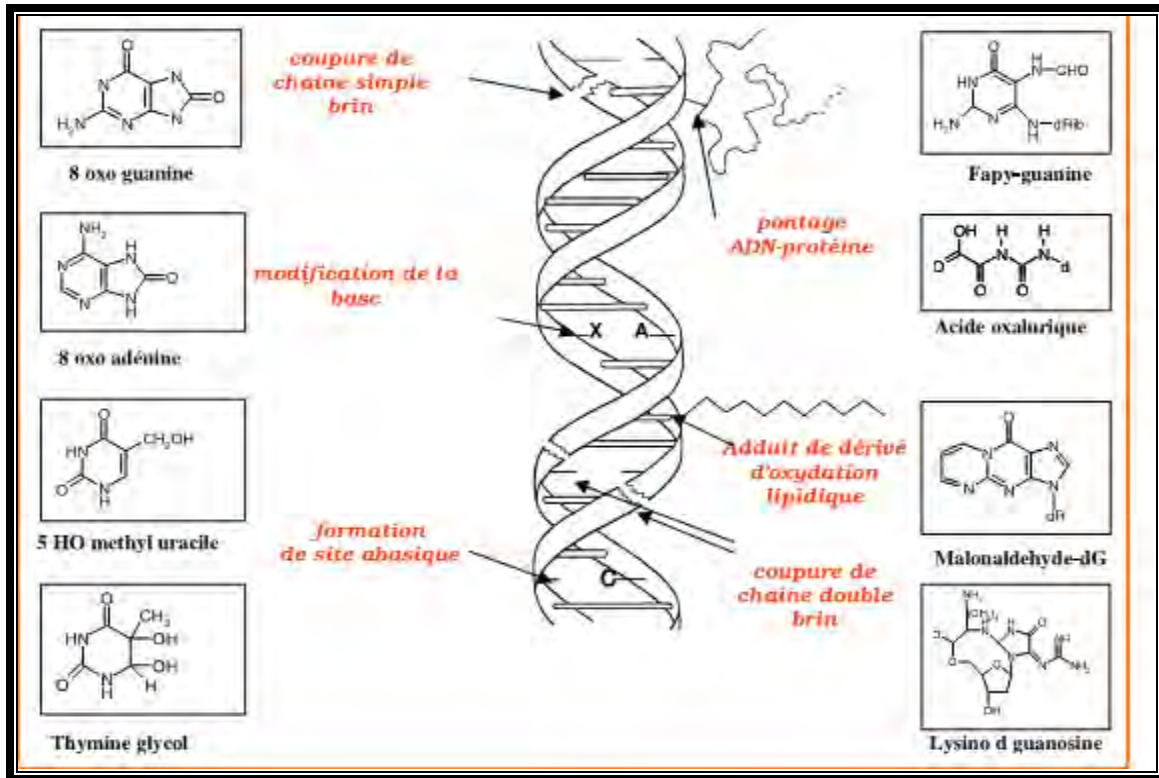
تقوم الجذور النشطة $\cdot\text{OH}$ و $\text{NO}_2\cdot$ او $\text{O}_2\cdot^-$ و $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot^-$ بأخذ بروتون الهيدروجين للاحماض الدهنية غير المشبعة ، ويبقى للكربون الكترولون حر ويتفاعل مع الاكسجين الجزيئي كما هو موضح في الشكل 6 (47) (78) (257). يتكون (peroxyl radical) $\text{ROO}\cdot$ و يقوم باخذ الهيدروجين من الحمض الدهني المجاور له الذي يتحول بدوره الى جذر كربوني $\text{C}\cdot$ يتفاعل مع الاكسجين ليعطي جذر البيروكسيل الذي يهاجم الحمض الدهني المجاور الثالث لكي يستقر (259) (47) (78) و هذا يستمر على طول سلسلة الاحماض الدهنية غير المشبعة (43) و تنتهي هذه الاكسدة الليبيدية بالتقاء جذر مع جذر اخر فيحدث استقرار وينتج عن فوق الأكسدة الليبيدية كل من (260) (47) isoprostanes ، Alcan ، malondialdehyde ان اكسدة الليبيدات تؤدي الى فقد وظائفها و زيادة النفاذية الخلوية .



شك مهدي 6- حجت حنشا ح فوق الاكسدة لهب ذت (43).

3.4.1 أكسدة الـ ADN :ADN oxidation

تعتبر جزيئة ADN حساسة جدا لهجوم الجذور الحرة الاكسيجينية و خاصة $\cdot\text{OH}$ ، إذ يعرف H_2O_2 بقدرته على اختراق الاغشية الحيوية و دخول النواة اين يتفاعل مع البروتينات الحاملة للمعادن خاصة الحديد Fe^{2+} والزنك Zn^+ فيتحول الى $\cdot\text{OH}$ وفق تفاعل الاول (فونتن) اما التفاعل الثاني فيتم بتحفيز الإنزيم النازع للنكليوتيدات *nuclease enzyme* من خلال رفع التركيز الداخل خلوى لشوارد Ca^{2+} ، هذه الأخيرة تقوم بالارتباط بـ *Ca²⁺ dependonuclease* و بالتالي تحفز الإنزيم القاطع للنكليوتيدات الذي يخرب جزيئة ADN (51) (53) يهاجم $\cdot\text{OH}$ قاعدة guanine خاصة فيتكون كل من 8-hydroxyguanine بالأكسدة و جذر 8-hydroxyguanine بالإرجاع (52) كما يمكن للجذور الحرة مهاجمة الرابطة بين القاعدة الامينية و السكر فيتكون الموقع أحادي القاعدة ، أو بمهاجمة السكر نفسه متسببة في كسر احد أو كلا اذرع ADN ، كذلك تقوم نواتج الاكسدة الليبيدية كالألدهيدات التي تكون جسور على سلسلة ADN من نوع ADN-guanine او ان نواتج أكسدة البروتينات الهستونية تشكل إضافات على قواعد من نوع lysinoguanine شكل (8) (174).



شكل 8 : ح مكنت ضحوت لـ ADN)43(

3.4.1 تهلكة السكريات : Carbohydrate damage

تحدث تهلكة السكريات من خلال نزع بروتون الهيدروجين من الكثير من روابط C-H للجلوكوز و السكروز و لسكريات أخرى فيتكون جذر هيدروكسي الكيل (OH)RR هناك طرق أكسدة أخرى لا تعتمد على نزع الهيدروجين بل تستهدف المركبات النتروجينية للسكريات و ذلك نتيجة تعرضها لفعل كل من جذر HOCL أو البروم HOBr هذه العمليات تؤدي إلى انكسار السلسلة متعددة السكر(49) ، يمكن للجلوكوز أن يتأكسد في ظروف فسيولوجية في وجود آثار معدنية و ذلك بتحرير cétoaldhydes ، H₂O₂ و OH مما يسبب قطع البروتينات و جلكتها عند الارتباط بها ، إن أكسدة الجلوكوز مهمة جدا لدى لمرضى السكري فهي تتسبب في إضعاف جدران الأوعية الدموية و و شبكية العين(43) .

2 النظام المضاد للتأكسد : System antioxidant

يتميز الجسم بوجود نظام دفاعي فعال ضد الانتاج المفرط للجذور الحرة الاكسيجينية و الانواع النتروجينية النشطة ، ان كلمة ضد اكسدة تعنى كل مادة تتواجد في كمية قليلة مقارنة مع كمية مادة التفاعل الاكسيجينية تقوم بتعطيل او تثبيط اكسدة هذه المواد (61) بحيث تكون نواتج هذا التفاعل غير سامة للعضوية ولا تبدأ التفاعلات الجذرية (256) وفق هذا تستخدم الخلية عدة استراتيجيات ضد الاكسدة التي تستهلك الكثير من الطاقة من اجل مراقبة مستوى الانواع الاكسيجينية النشطة (43) تتغير طبيعة هذه الانظمة المضادة للتاكسد حسب الانسجة و النوع الخلوى , كذلك على المستوى الداخلى او الخارجى خلوى (256) وبالتالي يمكن تمييز نظامين احدهما انزيمى و الاخر لا انزيمى .

Non-enzymatic antioxidants	Enzymatic antioxidants
Water-soluble	Peroxidases:
Ascorbic acid (vitamin C)	Glutathione peroxidase (GSH-Px)
Glutathione	Superoxide dismutase (SOD)
Urate	Catalase
Bilirubin	NADPH
	CoQ10
Lipid-soluble	
Alpha-tocopherol	
Alpha-, beta-carotene	
Lycopene	
Zeaxanthin	
Ubiquinol-10	
Minerals	
Selenium	
Zinc	

جدول 4 : نُظُومُ كَيْبِدِنِ خِطِّ الحَمِّى وَ الحَمِّى (61).

1-2 النظام الانزيمى : Antioxydant system

يتكون النظام الانزيمى من عدة انزيمات مثل superoxide dismutase (SOD) و catalase و peroxidase لها قدرة القضاء على الجذور الحرة و عدة انواع اكسيجينية اخرى .

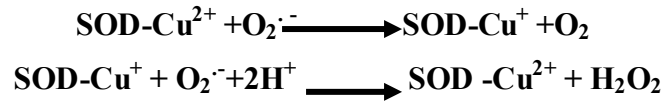
1.1.2- Superoxide dimutase (SOD) :

هذا النوع من الانزيمات يقضى على O_2 و تحويله الى جزيئة ماء و جزيئة H_2O_2 (62) هناك عدة تحت انواع تختلف عن بعضها تبعا للتركز الكروموزومى الجينى , وتكوينه المعدنى , و بنيته الرباعية و مكان تواجده الخوى (43)(75) هناك ثلاثة انواع من SOD مشفرة من قبل ثلاث جينات مختلفة حيث نميز SOD1 الذى يشفر للـ copper -zink SOD الموجود فى كل من السيتوبلازم و فى الفراغ بين الغشائين للميتوكوندريا و SOD2 الذى يشفر SOD-Mn و الذى يتواجد فى حشوة الميتوكوندريا و SOD المفرز و الذى يتموقع خارج الخلية جدول 5 (45) (63) يتكون الـ SOD من بئر كاره للماء فى مركزه البروتينى اين يدمص O_2 (58) و حسب طبيعة المعدن فى المركز النشط للانزيم امكن تمييز كل من SOD-Mn بالمنغنيز يحمى الميتوكوندريا و SOD الحاوى على النحاس و الزنك يحمى السيتوزول (c SOD Cu-Zn) , الجهة الخارجية للغشاء الخوى (ec SOD Cu-Zn) و البلازما (pSOD Cu-Zn) (57) .

لجذول سلبي-5-حجج اى اعطى لى لى سىش اولىس ذ دس هس SOD ()63).

	Cu, Zn SOD ^b	Mn SOD ^b	EC SOD ^b
Molecular weight (Da)	33,000	80,000	135,000
Subunits	homodimer	homotetramer	homotetramer
Prosthetic metals ^c	2 Cu ²⁺ , 2 Zn ²⁺	4 Mn ³⁺	4 Cu ²⁺ , 4 Zn ²⁺
Cyanide	sensitive	insensitive	very sensitive
Subcellular localization	cytosol; intermembrane space of mitochondria; lysosomes	matrix space of mitochondria	extracellular space
Gene localization	chromosome 21	chromosome 6	n.d.

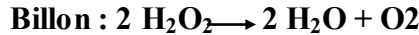
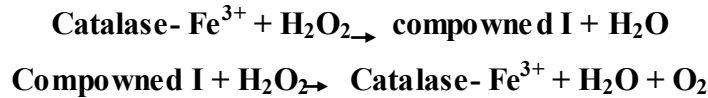
فى الاخير ان نشاط انزيم SOD يعتمد على كمية النحاس المؤخوذة من الغذاء بالدرجة الاولى ثم كمية الزنك بالدرجة الثانية (60) .



Catalase enzyme (CAT) 2.1.2

يقوم انزيم Catalase بارجاع H₂O₂ مع تحرير جزيئة ماء و اكسجين , و هذا ناتج عن

عملية الاضافة لجزيئين من نفس النوع للـ H₂O₂ (60) (57).

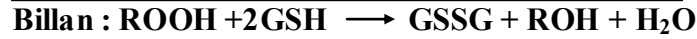
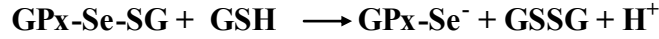
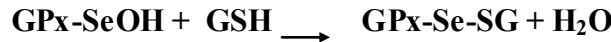
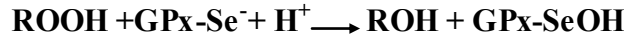


بتمركز Catalase بصفة خاصة فى البيروكسيوزوم (53) (60) اذ يتكون من اربع تحت وحدات بروتينية كل تحت وحدة بها مجموعة هيم و Fe²⁺ مرتبط بالموقع النشط , كل جزيئة Catalase تكون مرتبطة بجزيئة NAD(P)H حيث ان تفكك تحت وحدات الانزيم يؤدى الى فقد نشاطه (57)

:Glutathione peroxidase (GSH-Px) 3.1.2

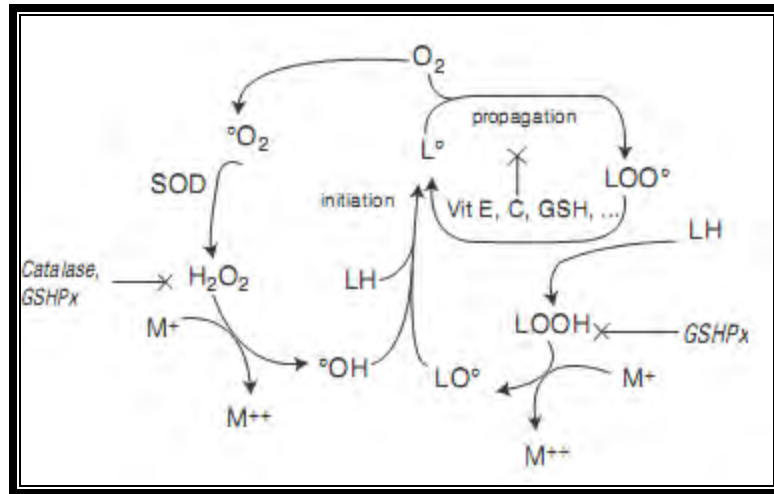
يمثل انزيم GSH-Px دون شك اهم الانظمة المضادة للتاكسد , لمقدرته على ازالة سمية H₂O₂ وانواع اخرى مثل hydroperoxides الناتجة عن اكسدة الكلسترول او الاحماض الدهنية

(63) بحيث يحدث تزاوج بين ارجاع و اكسدة مواد اخرى مثل NADH و la glutathione peroxidase و cytochrome C peroxidase و cytochrome C ، يحتوى الانزيم بمركزه النشط على معدن السيلينيوم (64) و يتكون GPx من تحت وحدات بها اربعة ذرات من السيلينيوم و منه نميز اربعة تحت انواع وجد بالبلازما و يرمز له بـ (pGPx) و GPx بالسيتوزول يرمز له (cGPx) ، و GPx وجد على مستوى الغشاء الخلوى يرمز له (PH GPx) و هناك GPx خاص بالخلايا الهضمية يرمز له بـ (GI GPx) (57) (65).



تتمثل أول مرحلة في أكسدة مجموعة السيلينول للإنزيم بواسطة الجذر الحر ثم الارتباط بجريثين من glutathion (GSH) لأجل إعادة تجديد الإنزيم و إعادته إلى الحالة المرجعة (57) يعتمد نشاط إنزيم GPx أساسا على كمية السيلينيوم المأخوذة من الغذاء (64) (43) و يعاد تجديده GPx من خلال أكسدة NADPH+H المتكون من ممر البنتوزات (57) كما تتواجد انزيمات مضادة للتاكسد تبدى نشاطا لا يستهان به و هذه الاخيرة تتمثل في كل من

glutathion transférase و thiorédoxine reductase و thiorédoxine peroxidase أو hème oxidase (57).



شك م 9 : بيك غ ريبث الخيشنه ظبول كبدن خلسذ (57).

2.2 النظام المضاد للتاكسد غير الانزيمي :

العديد من الأغذية هي عبارة عن مصادر طبيعية لمضادات التاكسد و هي اما معدنية مثل السيلينيوم و الزنك او فيتامينية او متعددة الفينولات (66) .

لجذولسلى -6- ي كبدات الخفس ذ ل طيكت Natural antioxidants

Antioxidant nutrients	Antioxidant nutrient-rich foods
<u>Minerals</u> Zinc Selenium	Tea Wine Soy food Whole-grain foods Vegetables and fruit Garlic and onion Olive oil Ginseng Ginkgo Biloba Aromatic herbs Honey
<u>Vitamins</u> Vitamin A - Retinol and related compounds - Carotenoids Vitamin E - Alpha-tocopherol - Gamma-tocopherol Vitamin C <u>Polyphenols</u>	

1.2.2 الزنك : Zink

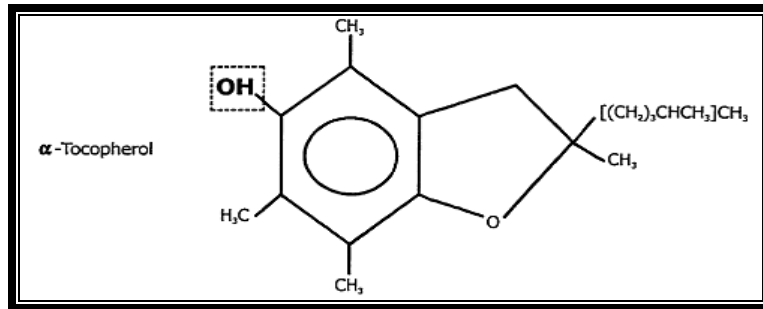
يؤخذ الزنك كوصفات طبية من اجل المحافظة على الصحة الجيدة و يكون لدى الشخص عوز فى الزنك اذا قلت كميته فى البلازما عن 9 ميكرومول /ل ويمتص الزنك بنسبة عالية من قبل الخلايا المعوية لكنه يرجع عندما يكون بالطعام كمية منخفضة من البروتين ، و للزنك خاصية مضادة للتاكسد مرتفعة فعندما تتخفف كميته فى العضوية ترتفع مؤشرات الاجهاد التاكسدى (66) كما ان له دور بنويى او منظم لاكثر من 200 انزيم ، اذ يدخل فى تكوين اصابع الزنك المحيطة بالـ ADN و فى تكوين انزيم SOD و تأثيره على انتاج OH· وذلك لكونه antagoniste للحديد كما يدخل الزنك فى تخليق الاحماض الدهنية و البروستاجلنديينات و التى لها دور مهم فى التفاعلات الالتهابية (67) .

2.2.2 السليونيوم : Selenium

يوجد السليونيوم فى الكثير من الاغذية البحرية واللحم , الحبوب حيث يدخل فى تكوين العديد من البروتينات الحاوية عليه selenoproteins ، من بينها انزيم GPx(66). كذلك يلعب السليونيوم دورا مهما فى مراقبة ميتابوليزم الهرمونات الدرقية ، حيث يدخل فى تركيب الانزيمات النازعة لليود (64) déiodinase) كما يعدل سمية بعض المعادن مثل الزئبق Hg و الرصاص Pb ، الكاديوم Cd و الزرنيخ As بالتداخل معها , ولكى لا يختل نشاط اى انزيم يجب اخذ السيلينيوم بمعدل من 20 الى 40 ميكروغرام/اليوم(67)

3.2.2 الفيتامين E : Vitamine E

يعتبر VitE من اهم الليبيدات الذاتية ذات الخاصية المضادة للاكسدة , هناك اربعة اشكال له هى (α , β , δ , Δ) حيث يمثل الشكل α 90% من الفيتامين الموجود بجسم الانسان (66) (67) يقوم الفيتامين E باقتناص الجذور الحرة الاكسجينية و يحدث له عملية ارجاع فيصبح جذرا حرا بحد ذاته و بهذه الطريقة يقوم بحماية الاحماض الدهنية غير المشبعة فى اغشية الخلايا و ليوبوروتينات الثقيلة LDL من الاكسدة , يعود جذر α -tocophérol الى طبيعته نتيجة تدخل الفيتامين C, لايستطيع الجسم تخليق الفيتامين E لذلك نجده فى اغلب الزيوت النباتية و المرغرين بالدرجة الاولى كما نجدها بدرجة ثانية فى البيض و الدجاج و الزيتون ويجب اخذه بكمية تعادل 9 الى 10 ملغ/اليوم (66) (60) .

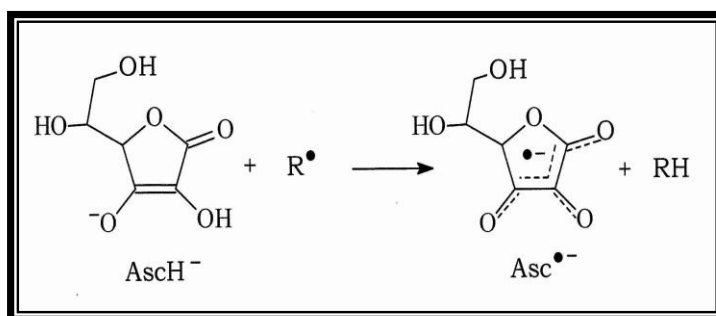


شرك هرلى -10- يُتَحَكَّمُ فِيهِ فِي غِثَنِ α -tocophérol (66).

4.2.2 فيتامين C : vitamine C

فيتامين C قابل للذوبان فى الماء و يمثل اهم مضاد للتاكسد فى السوائل البيولوجية و البلازما كذلك يتداخل مع الغشاء البلازمى (66) ، يقوم فيتامين C باقتناص الجذور الحرة

بنوعها كما يعطى الالكترولون لجذر tocopherole وبالتالي تجديده (68) يوجد في اغلب الخضر و الفواكه الطازجة (67) .



شرك مرئى 11- تى كح نيت لجبص هاجوي C لالغ و لجنس لالغ (68) .

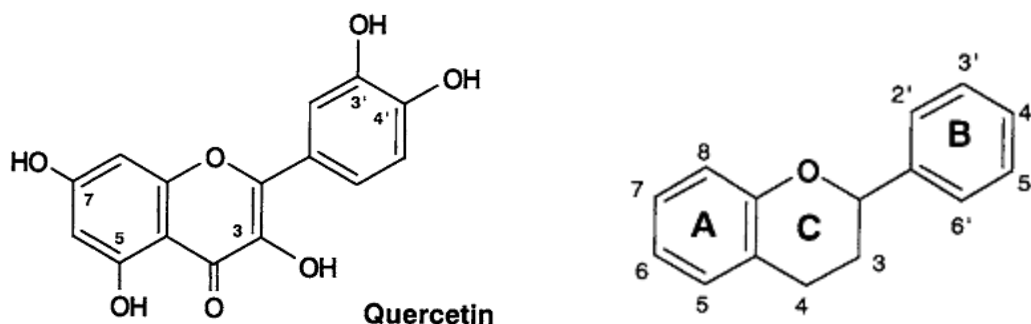
5.2.2 الكاروتينويدات : Carotinoids

الكاروتينويدات عبارة عن صبغات طبيعية موجودة في النباتات وخاصة الفواكه و الخضر ، رغم تصنيف اكثر من 600 نوع الا ان القليل منها وجد في دم الانسان مثل α و β كاروتين ، ان نشاط B-carotene في اقتناص الجذور الحرة اكبر من قدرة VitE حيث تقوم الكروتينويدات باقتناص O_2 (68) الكاروتين هو بادئة للفيتامين A يوجد في اغشية الخلايا خاصة الليزوزومية ، في البلازما وفي غدة الادريتالين و الغدة النخامية (74) وقد اظهرت الدراسات ان الاشخاص الذين تكون لديهم كمية مرتفعة من الكاروتين في الدم يكونون اقل عرضة للاصابة بسرطان الرئة و الفم (67) .

6.2.2 الفلافونويدات : Flavonoides

تمثل المركبات عديدة الفينول الطبيعية مثل الفلافونويدات مركبات مهمة في تكوين الفواكه و الخضر، البذور، الشاي، زيت الزيتون وغيرها من المواد (69) (180) سميت في بادىء الامر سنة 1950 بالفيتامين P نظرا لخواصها المشابهة للفيتامينات (175) ،تتشارك جميع الفلافونويدات في بنيتها الاساسية كما هو موضح في الشكل رقم (12) اذ تم تصنيف اكثر من 4000 فلافونويد تكون في الغذاء النباتى مرتبطة بمجاميع سكرية ، قسمت الفلافونويدات حسب وجود الاكسجين في حلقة البيرين الى عدة مجموعات flavanones ، flavone ، calcones ، و flavonols و flavanols حيث عرفت هذه الاخيرة بخاصيتها المضادة للتاكسد (71) . وترجع هذه

الخاصية الى قدرتها على حماية الليبوبروتينات من الجذور الحرة و قدرتها على اقتناص ايونات المعادن الناقلة للالكترونات (70).

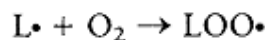
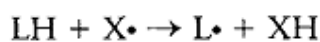


شك 12 : بُتِ الايسين (ماتحوى ووذات) 176 (شك 13 بُتِ ن-Quercetin) 176)

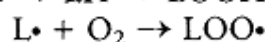
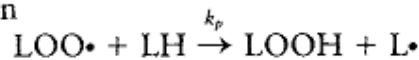
يعتبر الـ Quercetin من مجموعة flavonols من الفلافونويدات الماخودة بكمية كبيرة عند تناول القرنبيط ، البصل و الخس ولها دور كبير في علاج امراض القلب التاجي (177) كما ان لها خواص مضادة للتاكسد ترجع الى تواجد مجموعة الهيدروكسيل OH في الموقع 5 و 7 من الحلقة A و الموقع 3' و 4' من الحلقة B (176) (178).

يمكن للفلافونويدات اقتناص الجذور الاكسيجينية النشطة لكل من OH^\bullet و O_2^\bullet باعطائها ذرة هيدروجين او الكترون ، النشاط المضاد للتاكسد للفلافونويدات يعتمد على درجة الحموضة (179)، لان مجاميع الهيدروكسيل تنفصل عن مركباتها عند ارتفاع درجة الـ PH و يزداد مع انفصالها القدرة على اعطاء الالكترون للجذر الحر. بهذه الطريقة تقوم الفلافونويدات بتثبيط عملية فوق الاكسدة الليبيدية باقتناص جذر (lipid peroxy radical) LOO^\bullet (178) (179).

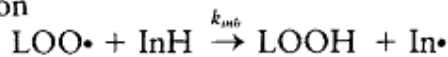
Chain initiation



Chain propagation



Chain interruption

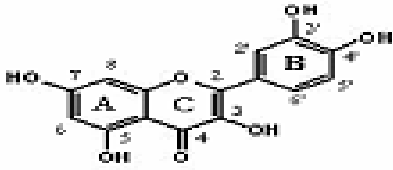


حيث ان :

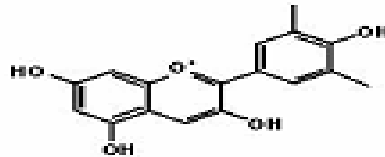
(LH) سلسلة من الاحماض الدهنية غير المشبعة (، Xo^\bullet) جذر اكسيجيني نشط (، LOO^\bullet) lipid peroxy radicals (، $LOOH$) lipid hydroperoxides (، InH) chain-interrupting antioxidant (176).

- تعتمد الخاصية المضادة للتأكسد على عدد ذرات الهيدروجين فى الحلقة الفينولية و مدى استقرار الفلافونويد بعد فقد البروتون و تحوله الى جذر حر لذلك تم اقتراح ارتباط الخاصية المضادة للتأكسد للفلافونويدات بوجود كل من :
- 1- وجود مجموعة ثنائى الهيدروكسيل (catechol structure) 3',4'dihydroxy structure فى الحلقة B للفلافونويد اذ تشكل مواقع مستهدفة من قبل الجذور الحرة .
 - 2- الرابطة الزوجية بين الكربون 2 و 3 فى الحلقة C.
 - 3- وجود الوظيفة الكيتونية C=O فى الموقع 4 (4-oxo function) المسؤولة عن تحريك الالكترين .
 - 4- وجود مجموعة الهيدروكسيل OH فى الموقع 3 و 5 من اجل قدرة اقتناص عالية للجذور الحرة. (181071)

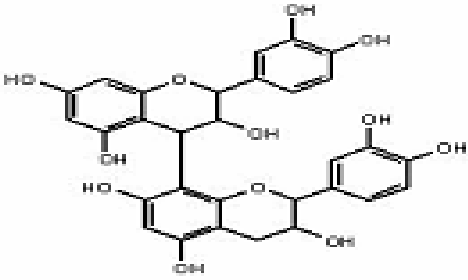
Flavonoids



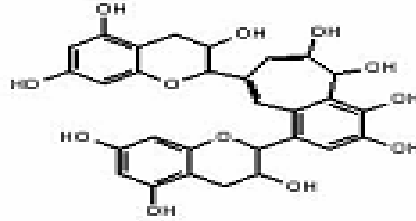
Flavonol
(eg. quercetin, myricetin, kaempferol)



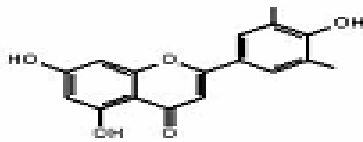
Anthocyanidin
(eg. pelargonidin, malvidin, cyanidin)



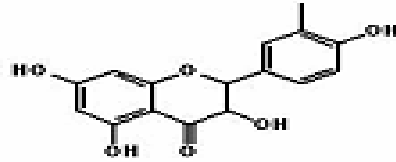
Biflavan (procyanidin)



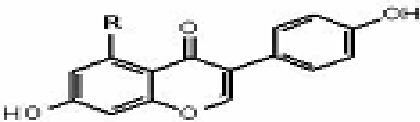
Biflavan (theaflavin)



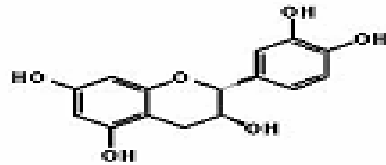
Flavone
(eg. apigenin, luteolin, diosmetin)



Flavanone
(eg. narirutin, hesperetin, isorutin)



Isoflavone (genistein)
Daidzein R = OH



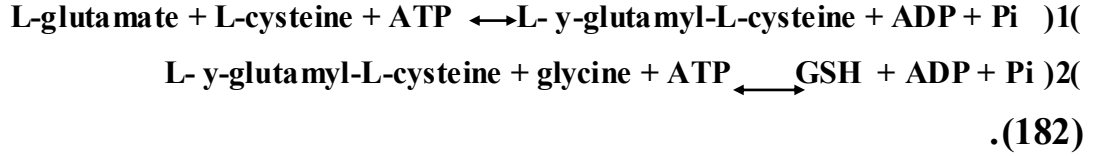
Flavanol
(eg. catechin, epicatechin, gallocatechin)

شرك مرلی 14 : لسو هافو وی ذات (175).

7.2.2 : Glutathion GSH

الجلوتاثيون مضاد للتأكسد غير انزيمي يتواجد في الخلايا الاصلية و هو الثلاثي الببتيد مكون من Y-GLU-CYS-GLY يؤدي العديد من الوظائف الخلوية , يمكن للعديد من الخلايا تخليق الـ GSH disulfide من خلال تكوين γ -peptide يربط بين حمض glutamic و السيستيين عن طريق انزيم γ -glutamyl-cysteine synthase ثم بعد ذلك تحدث اضافة glycine بواسطة انزيم GSH synthase (63) (72).

تتمثل خاصيته المضادة للتاكسد فى ارتباط جزيئتين من GSH بـ peroxide radical الليبيدى و تعديله تحت اشراف انزيم glutathione peroxidase و ينتج عن ذلك GSSG, GSH disulfide ، H₂O₂ (183) ثم بعدها يتم تجديد GSH انطلاقا من GSSG وذلك تحت تاثير انزيم GSSG reductase المرجع ذلك فى وجود NADPH+H كمرافق انزيمى (63) (65) .



8.2.2 Phenolic acids : الفينولية

العديد منها له خواص مضادة للتاكسد خاصة ferulic acid حيث يقوم بحماية الليوبروتينات من فوق الاكسدة كما لها خواص مضادة للسرطان مرتبطة بخواصها المضادة للاكسدة (70).

9.2.2 (-)Thioredoxine (TRX)

هو بروتين صغير يتميز بمجموعتين نشطتين من SH (dithiol) ناتجة عن تواجد السستيين

بتركيبته **TRX : cys-gly-pro-cys**

كما يحدث للـ GSH يقوم NADPH+H بتجديد thioredoxine المرجع (فقد بروتوناته فى تعديل الجذور الحرة) هذا النظام الذى يستخدم TRX يقوم بازالة البروتينات disulfides (65) و يقوم Thioredoxine بارجاع بروتينات مفتاحية فى عمليات التطور و الانقسام الخولى وحتى الاستجابة ضد الاجهاد التاكسدى (185) و يوجد نوعين من TRX ، TRX1 ، يوجد فى السيتوبلازم و TRX2 يوجد بالميتوكوندى (65) (63) .

10.2.2 مضادات التاكسد المصنعة : synthetic antioxidants

ان وجود مضادات التاكسد فى الغذاء يقوم بحماية الليبيدات الموجودة بها من فوق الاكسدة مثل BHT (butylated hydroxyanisole) ، PG (propyl galate butylated hydroxy toluene) كلها تستعمل فى صناعة الاغذية على العكس من ذلك تحدثت بعض المقالات و الابحاث المنشورة فى خصوص مضادات التاكسد الطبيعية ذات القدرة العالية خاصة الناتجة عن مزج tocopherol و الخلاصات النباتية من اهمها resmary و sage كذلك خلاصة الشاي , تم تسويقها للاغذية والاستعمالات الطبية (70).

II-3 الهرمونات الدرقية والإجهاد التأكسدي: Thyroid hormone & stress oxidative

أظهرت دراسات تجريبية معمقة أن علامات الإجهاد التأكسدي تظهر في أنسجة الحيوانات ذلك في الحالات التجريبية لفرط الدرقية experimental hyperthyroidism (20). فالفأر الذي حقن بالـ T3 وجد بكبده كميات عالية من الـ TBARS وهي علامة على حدوث فوق الأكسدة الليبيدية (32)، (28) وزيادة كمية الهيدروكسيد HPS (25)، (26) على العكس من ذلك فالحيوانات التي عوملت بـ T3 في ماء الشرب لمدة 4 أسابيع لم يلاحظ لديها أي مستويات مرتفعة من TBARS (30)

بالإضافة إلى تأثير هرمونات الدرقية على فرق أكسدة الليبيدات كذلك إلى أكسدة كل من البروتينات الكبدية (27) وكذلك التهلكة التاكسدية للـ DNA oxidative damage (26) الخاص بالقلب (24) وبما أ، تأثير الهرمونات الدرقية في الإجهاد التأكسدي يكمن في إحداث خلل في توازن نظام prooxidant-antioxidant بينت التجارب المخبرية أن حقن T3 لمدة 3 أيام متواصلة يزيد من كمية الجذور الأزوتية النيتروجينية الحرة النشطة NOS في كبد الفأر (31). وعلى العكس من ذلك وجدت زيادة في تركيز الأنزيمات المضادة للتأكسد لدى الكريات الدموية الحمراء في الحالات التجريبية لفرط الدرقية وأن استعمال الفيتامينات كإضافات يؤدي إلى انخفاض تركيز GSH-Px وبالتالي التخفيض من حالة الإجهاد التأكسدي لهذه الفئران (23).

وبما أن الغدة الدرقية تحتاج في إنتاجها لهرموناتها إلى إنزيم TPO ومرافقه H₂O₂ وهذا الأخير هو عبارة عن جذر حر نشط، وعليه فإن الزيادة في تخليق الهرمونات الدرقية يستدعي الزيادة في كمية الجذر الحر H₂O₂ (19). تعرف الهرمونات الدرقية باستحداثها للطاقة وذلك عن طريق زيادة استهلاك الـ O₂ في جميع الأنسجة المستهدفة ماعدى الخصية والمخ (21) مما يؤدي إلى زيادة الميتايليزم القاعدي BMR، خاصة في الميتوكوندريا، هذه الأخيرة التي تعتبر أهم منبع للجذور الحرة الأكسجينية (ROS) الناتجة عن السلسلة التنفسية، وحركة نقل الإلكترونات، وان هذه الـ ROS تقوم بمهاجمة الجزيئات البيولوجية مثل ADN، البروتينات، الليبيدات وتحدث بها أضرار بالغة مثل ميوعة الأغشية الخلوية الناتجة عن فوق أكسدة الليبيدات (20)، (33) إذ تمارس الهرمونات الدرقية تأثيرها بطريقتين الأولى سريعة ومباشرة من خلال ارتباط T3 و T2 بمستقبلاتها النووية وكذلك الميتوكوندريا ويؤدي هذا الارتباط إلى الزيادة في معدل نسخ الجينات المشفرة للسيتوكروم oxidase C. أما الطريقة الثانية المطولة فتكون من

خلال ارتباط الهرمونات الدرقية بمستقبلاتها النووية والميتوكوندريا وتكوين معقدات هي على التوالي nuclear thyroid receptor (nTR) و mitochondrial thyroid receptor (mTR) تثبت هذه المعقدات على أماكن خاصة في الكروموزوم وهي nuclear thyroid response element (nTRs) ، mitochondrial thyroid response element (mTRs) مما يفضي الى نسخ الجينات المشفرة لانزيمات السلسلة التنفسية، وبروتينات أخرى ميتوكوندريا، وبهذه الطريقة يزداد انتاج الطاقة ATP على مستوى الميتوكوندريا و بالتالي يزداد معه انتاج الجذور الحرة الأوكسجينية والأزوتية (21)، (22) .

كما أظهرت دراسة أجريت عام 1985 من قبل oppenheimer أن T3 يقوم بنسخ الجينات المسؤولة عن 8% من البروتينات الكبدية كما لوحظ تجريبيا قدرة T3 على تنشيط metogen activated protien kinase (MAP) دون الحاجة إلى الارتباط بالجينات وذلك خلال 20 دقيقة من حقنه، ونظرا لاهمية MAP kinase في تعديل نسخ العديد من المستقبلات النووية عن طريق فسفرتها، فإنه بذلك يتحكم T3 في نشاط العديد من المستقبلات النووية في مقدرتها على نسخ الجينات المرتبطة بها من خلال تأثيرها على MAP kinase (15) .

III - النبات الطبي *Salvia officinalis*:

1 الوصف:

Salvia officinalis نبات عشبي صغير شبه شجيري قزمى قصير ، يتبع الفصيلة الشفوية يتميز بجذور ليفية بنية و سيقان زغبية تحمل اوراقا متقابلة مصنفة فى الجزء القاعدى من ساق النبات و لها رائحة عطرية (101) (103).

2 المميزات :

Salvia officinalis عبارة عن نبات عشبي معمر صغير له ساق يرتفع قليلا عن الارض بحدود من 20-30 سم ، تتفرع منه اغصان تاخذ اوراقه اللون الاخضر المبيض طولها اكثر من عرضها ، اذ يتراوح طول الورقة من 2 الى 4 سم و عرضها فى حدود نصف سم (155) تاخذ الازهار اللون الازرق المائل الى البنفسجى وهى كبيرة فى الحجم تحتوى على تقريبا 13 زهرة فى كل دوارة على شكل سنابل طرفية لها قنابات ساقطة لونها ضارب الى البنفسجى ، كاسها ثنائية الشفى و تويجها طويل له شفتان ، السفلية ثلاثية الفصوص ، الرائحة والطعم عطريان (99) (100). ياخذ الغصن اللون الاخضر و هو ناعم الملمس و مع تقدم عمر النبتة يبدأ فى الاحمرار ، تنتمى المريمية الى الفصيلة الشفوية التى تضم كل من الريحان ، النعناع و الحبق و الزعتر تشتهر بها بلدان البحر الابيض المتوسط و تكثر فى الاماكن الجبلية فى اراضى البور و بالذات فى المناطق المحصورة بين الارض الجبلية و السلاسل الحجرية (99)

3 التقسيم النباتى : taxonomie

تضم العائلة الشفوية حوالى 200 جنس و 3000 نوع نباتى ، ومن اشهر اجناس العائلة الشفوية هو جنس *Salvia* و يتبعه اكثر من 900 نوع منتشر عبر انحاء العالم (81) .

التقسيم الفيلوجينى : Phylogénic Classification:

Order : lamiales

Familly : lamiaceae

التقسيم الكلاسيكي : Classic classification)155(

Kingdom : plantae	مملكة
Subkingdom : Tracheobionta	تحت مملكة
Embrenchement : spermatophytes	فرع
Subembrenchement : Angiospermes	تحت فرع
Division : Magnoliopsides	قسم
Class : Magnoliopidae	صنف
Subclass : Asteridae	تحت صنف
Order : Lamiales	رتبة
Familly : Lamiales (Labiées)	عائلة
Genre : Salvia	جنس
Espece : Officinalis	نوع

Nom binomial : *Salvia officinalis*



شكل 15 : صور فونوغرافية لنبات *Salvia officinalis*.

4 المكونات الكيميائية :

مكونات الاساسية لـ *Salvia officinalis* هي زيت طيار (84) مكون من cineol ، salviol ، borneol (101) (85) (88) (83) . الجدول (6) .

جدول رقم 6 - المكونات الكيميائية للزيت النباتي .

Monoterpene hydrocarbons	%	Oxygen-containing monoterpenes	%	Sesquiterpenes	%
<i>cis</i> -Salvene	0.518	1,8-Cineole	14.425	α -Cubenen	0.029
Tricyclene	0.123	β -Ocimene	0.032	β -Burbonene	0.058
α -Thujene	0.178	γ -Terpinene	0.391	Caryophyllene	1.824
α -Pinene	5.059	<i>cis</i> -Sabinen-hydrate	0.114	α -Humulene	4.994
Camphene	3.683	<i>cis</i> -Linaol oxide	0.069	allo-Aromadendrene	0.085
Sabinene	0.124	Terpinolene	0.262	γ -Murolene	0.053
β -Pinene	2.717	<i>trans</i> -Sabinen-hydrate	0.501	Viridiflorene	0.109
Myrcene	0.874	α -Thujone	37.516	γ -Cadinene	0.031
α -Phellandrene	0.062	β -Thujone	4.665	δ -Cadinene	0.066
α -Terpinene	0.225	Camphor	13.777	Caryophyllene oxide	0.089
<i>p</i> -Cymene	0.460	<i>trans</i> -Pinocamphon	0.461	Viridiflorol	1.371
Limonene	1.224	Borneol	0.753	Humulene epoxide	0.340
		<i>cis</i> -Pinocamphon	0.033	Manool	0.277
		Terpinen-4-ol	0.351		
		<i>p</i> -Cymen-8-ol	0.025		
		α -Terpineol	0.117		
		Myrtenal	0.208		
		Bornyl acetate	0.391		
		<i>trans</i> -Sabinyl acetate	0.099		
	15.247		74.19		9.326

Identified in total: 98.763 %.

احماض فينولية : مثل gallic acid ، 3-ocaffeoylquinic ، 5-o-caffeoylquinic acid ، caffeic acid و rosmarinic acid (95) (88) (92) .

فلافونويدات: مثل hesperetin ، apigenin ، genkwanin ، cirsimaritin (11) (luteolin ، quercetin) (90) chricin ، chrysin ، kaempferol و galangin ومجموعة هذه الفلافونويدات تكون من 109.4 إلى 589.8 g في 100 g عسل (honey) (86) (82) .

تربينات ثنائية فينولية : rosmadial ، carnosic acid (186) (86) (85) methylcarnosate

، epirosmanol ethylether ، epirosmanol methyl ether و epirosmanol (95) .

كما وجد ان التركيبة الكيميائية لزيت المريمية الطيار مولدة للاستروجين (102) بالاضافة الى كل هذه المكونات وجد بها حموض tanins و résine و saponine و asparagine و œstrogène بالاضافة الى فيتامينات vitamines و املاح sels (95) .

لج ذولسلى 7- ل كؤبث هبؤنبت ل سؤخ هؤى دهؤ الكهؤ (نه سؤخ هؤى ل ئبؤ ونى SOME
ول سؤخ هؤى ل بؤى SOI .)81

Compound	SOME	SOI
Phenolic acids		
Rosmarinic acid	132.2	52.0
Caffeic acid	tr	0.8
Ferulic acid	tr	0.5
3-Caffeoylquinic acid	tr	tr
5-Caffeoylquinic acid	tr	tr
Flavonoids		
Luteolin-7-glucoside	1.2	19.7
4',5,7,8-Tetrahydroxyflavone	0.1	0.9
Apigenin-7-glucoside	tr	0.4
tr, trace amounts.		

5 الاسماء الشعبية لنبات *Salvia officinalis*:

للنبات الطبي *Salvia officinalis* العديد من الاسماء الشعبية مثل : عيزقان ، ناعمة مغزلية ، لسان الابل ، حبيقة الصدر ، المريمية ، سواك النبى ، قصعين ، قويسة ، ناعمة ، شيالة ، اسفاقس ، الفاقس (100) .

و يمكن ادراج كل ما يتعلق بهذا النبات فى النقاط الاتية :

6 الاجزاء المستعملة :

الاجزاء المستعملة فى الطب الشعبى لنبات *Salvia officinalis* هى الاوراق و الرؤوس المزهرة (101).

7 التاريخ :

Salvia اسم مشتق من الكلمة اللاتينية *salvare* وتعنى يعالج او ينفذ (88) ، اما كلمة المريمية القصعين (المريمية) فؤخذت من أسطورة رواها النصارى عن مريم عليها السلام حيث يحكى أن صبيا أصيب بالحمى و عجز الطب عن شفائه , فتضرعت امه الى العذراء مريم عليها السلام طالبة منها الشفاء ... فاستجابت لطلب الوالدة فر أنها فى المنام و أمرتها ان تسقى ابنها شراب القصعين , فنفذت الوالدة ما أمرت به , فشفى الصبى , ومنذ ذلك الوقت سميت حشيشة مريم , ثم وصلت إلينا فى نجد و صحفت إلى (مريمية) ونقلت الى حضارتنا الحالية عن طريق الرومان , كما انه ثبت استعمالها من طرف الفراعنة القدامى لزيادة الخصوبة لدى نساؤهم (102) كماكان لويس الرابع عشر ملك فرنسا , يشرب عند نهوضه من النوم صباحا كوبين من

شراب القصعين و زهرة الحواشى ، و كان يثق بهاتين النباتتين اكثر مما يثق بطبيبه فراغون .اذ كانت لهذه النبتة شهرة واسعة من ايام القديسة هيلد غارد , ثم عادت مذكرة سالرين الطبية و اكدتها فى التساؤل التالى : لماذا يموت الانسان الذى يعيش فى فى بستان ينبت فيه القصعين , لولا استحالة وجود علاج لسرطان الموت ؟ (137) .

8 الموطن :

الموطن الاصلى لنبات *Salvia officinalis* حوض البحر الابيض المتوسط , ويزرع فى كل انحاء العالم , حتى ارتفاع 700م اين تكون التربة صلبة و نفوذة و تزهر فى الاحوال الجوية المشمسة (99).

9 الاستعمالات التقليدية والطبية :

استعملت أوراق *Salvia officinalis* منذ القدم كمطيبات للنكهة فى الطبخ كما استعملت الأزهار فى تحضير المعجون صناعيا ، ويتمثل دورها الواسع فى علاج الربو تقليديا من خلال مقدرتها على توسيع القصبات الهوائية ومنع الاختناق ولا تزال أوراقها الجافة تدخل فى خلطات التدخين العشبية (155) (كَبَّ استعمل مستخلص المريمية كإضافات غذائية للأطعمة المصنعة كمواد حافظة (88) لحمائتها م ن فوق الأوكسدة الليبيدية ويرجع ذلك لاحتوائها على حمض rosmarinic (95) واثبتت الدراسات ان thujone الموجود بالزيت الطيار مطهر قوي و طارد للريح ، كما انه مولد للـ Estrogen و هذا دليل واضح عن تاثير الهرمونى للمريمية و الثوجون يعتبر سام اذا ما اخذ بكميات كبيرة (102) (كَبَّح فح , لَشْ تَكْه ' دَّ غ rosmarinic الذى يعتبر من بين الاحماض الفينولية التى تتميز بنشاطها المضاد للالتهابات و بصفة عامة فى ازالة الالتهابات الجلدية ، اما زيوتها الطيارة فهى مضاد للمكروبات و مضادة للتشنجات العضلية (103) (155) ونظرا لمقدرة المريمية المضادة للالتهابات فهى تعتبر مثالية لعلاج التهابات الفم والحلق لذلك استعملت فى سوائل الغرغرة و معجون الأسنان (103) (100) كما تستعمل فى الكثير من المنتجات التجميلية و كذا مضادات للحشائش (91) و كمضادات للميكروبات و الحشرات (97) ولقد استعمل نقيعها فى التخفيف من التعرق أما شرابها فيؤخذ لوقف حليب المرضعات بعد الفطام (155) (و يرجع ذلك لاحتوائها على هرمون الاستروجين (102) كما تساهم المريمية فى تنظيم اضطرابات الدورة الشهرية و تخفيف آلام الحيض و النفاس بتناول مشروبها مدة شهر قبل الولادة (155) (وعرفت المريمية بمقدرتها على خفض نسبة السكر فى

دم الإنسان و تم تأكيد ذلك لدى حيوانات التجارب المصابة بداء السكري (83) و دور مستخلص المريمية المائي الفعال في وقاية الكبد من السمية الناتجة عن Azathioprine (AZP) , { 6-(1-methyl-4-nito-5-imidazolyl) thiopurine } المستعمل لكبح الجهاز المناعي فى جراحة نقل الاعضاء و زرع نخاع الشوكى (93) (94) كما يرفع شرب المريمية من قدرة النظام المضاد للتأكسد للخلايا الكبدية و ذلك بمضاعفة كمية GSH و GST (87) و تعتبر المريمية مهدئة للأعصاب لان الزيتها النباتي يقوم بتحطيم acetyl choline esterase المسؤول عن فقد أجزاء من الذاكرة (84) و بالتالي الحماية من داء الزهايمر (95) (98) (96) كما ينصح بها لأغلبية الأمراض العصبية خاصة الصرع (155).

IV- النباتات الطبية *Phlomis bovie* De Noé sub sp(*bovie*) syn *Phlomis samia* *desfantaines*

1 الوصف :

Phlomis samia *desfantaines* عشبة تنتمي الى العائلة الشفوية التي تضم اكثر من 100 نوع نباتى منتشرة عبر قارة اوروبا ، اسيا و شمال افريقيا (149) اى ان هنالك 250 نوع وتحت نوع منتشرة بالصين 60 نوع و بـ URSS 54 نوع و بتركيا 45 نوع و 4 انواع تنموا بشمال الجزائر منها النبتة المتوسطة *Phlomis herba-venti* و ثلاثة انواع مستوطنة هي *Phlomis bovei* ، *Phlomis caballeroi* و *P. crinita* (140) للـ *Phlomis samia* *desfantaines* ساق قوية طولها من 50 الى 80 سم قليلة الزغب و لها اوراق سفلية مثلثية الشكل ملنفة فى القاعدة (155) وزهيرات صغيرة تاخذ اللون الوردى الباهت المصفر او اللون الوردى المائل الى البنفسجى وتكون ازهارها ممتدة فى الطول تاخذ الشكل الرمحى الملتف (141) ولها كاس ذو قمة مثلثية قصيرة مساوية لـ 8/1 من طول الانبوب الزهرى (155) يعتبر النبات *Phlomis bovie* De Noé او بتسمية اخرى *Phlomis samia* *desfantaines* نبات طبى جزائرى مستوطن (قبسى) له تحت نوعين *P. bovei* بالجزائر و *maroccana* Maire بالمغرب (139) تنمو نبتة *Phlomis samia* بالجبال و تسمى خياطة الجراح (155). كما ان لها اسماء شعبية عديدة تتمثل فى كل من فارزيوان و تارزيوان و اينجى و ارايلاف و فى شمال افريقيا تعرف بـ ازراف تروقوت و تدعى *jerusalem sage* باليونانية او *sticky jerusalem sage* ، و هى تمثل واحدة من بين تسعة نباتات محلية (مستوطنة) حسب التصنيف الوطنى للتنوع البيولوجى ببلدنا (139) يستوطن نبات *Phlomis* sp بانواعه المختلفة فى كل من اليونان و تركيا و قارة اسيا و اوروبا و شمال افريقيا و و يعتبر نبات مقاوم للجفاف و يتحمل درجة الحرارة المنخفضة حتى - 20 م° اذ ينتشر فى الغابات و على الطرق الحجرية الجبلية للجبال متوسطة الارتفاع ، و يمتد موعد الازهار من ماى الى جويلية (142) (139).



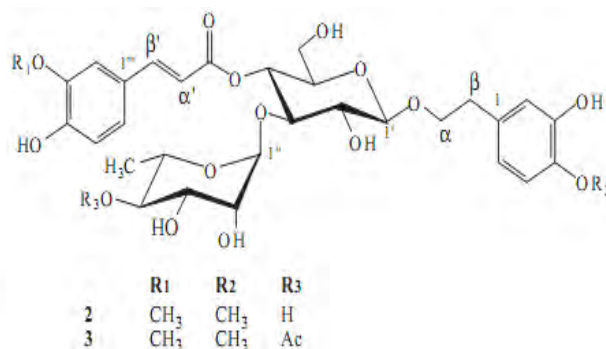
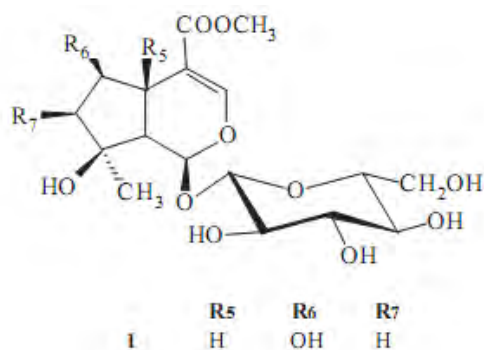
لشك م 16 : طوف فوجى شرفل تن بيبث *Phlomis samia* .

2 الج ظُف (155) :

Kingdom : plantae	مملكة
Subkingdom : Tracheobionta	تحت مملكة
Embrenchement : spermatophytes	فرع
Subembrenchement : Angiospermes	تحت فرع
Division : Magnoliopsides	قسم
Class : Magnoliopidae	صنف
Subclass : Asteridae	تحت صنف
Order : Lamiales	رتبة
Familly : Lameliacea (Labiées)	عائلة
Genre : Phlomis	جنس
Espece : samia	نوع
Sub sp : desfantaines	تحت نوع

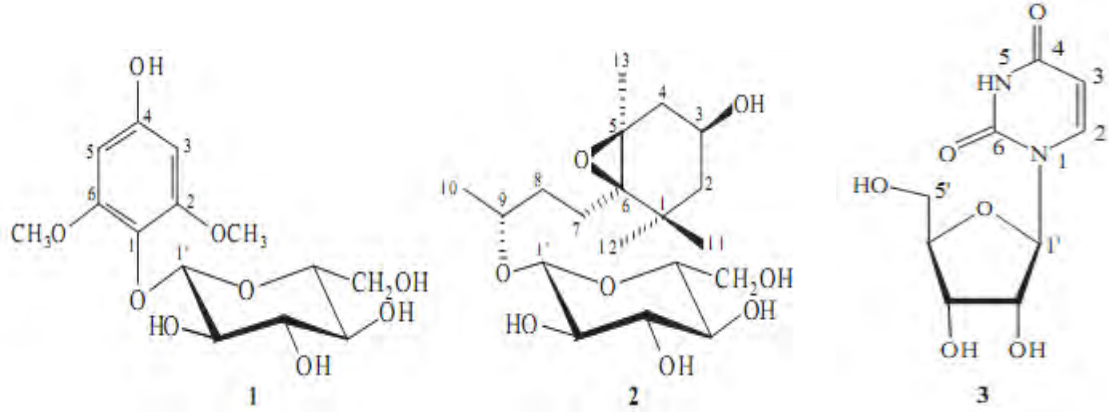
3 المكونات الكيميائية :

استخلص من الاجزاء الهوائية للنبتة (149) (134) (144) مثل
loganin و aucubin و verbenalin (138) و كذا ثلاثة من phenylethanoid glycosides (140)
(149) (151) مثل مركب martynosid (الشكل 17-1) و مركب 4oacetylmartynoside (الشكل
17-2) و samioside (الشكل 17-3) (143) .



شك م 17: بيك غ ن كُوبَت نك بُوَيْتِنْبِيث *Phlomis samia* .

وكذلك lignane و monomeric phenylpropanoid و المركب الفينولي البسيط رقم 1 (في الشكل) 18) و glucoside, 2,6-dimethoxy-4-hydroxyphenol-1-O-D-glucopyranoside وكما وجد المركب رقم 2 مثل me gastigmane glucoside (=3-hydroxy-5,6-epoxyionol-9-O-D-glucopyranoside) مثل phlomuroside و المركب 3 النكليوتيد السكري (uridine) 144).



شك م 18: ن ظ غ نك بُوَيْتِنْبِيك غ ن كُوبَت .

الفلافونويدات اهمها : chrysoeriol ، apiginine ، luteolin () 152 () 140 (naringenin ، iriodictyol) ، اما الزيت الاساسى له لون اصفر فاتح و رائحة مميزة

الجدول رقم - 8 - المكونات الكيميائية للزيت النباتى لـ *P. bovei* .

Compounds	% in essential oil
Monoterpenes	0.15
Sesquiterpenes	43.26
Saturated	6.03
Hydrocarbons total :	49.44
Alcohols	18.38
Aldehydes	3.27
Ketones, Ethers, Acids, Esters, Oxides	12.28
Oxygenated compounds total:	36.93
Total compounds:	86.37

يتكون من D germacrene بنسبة %21.45 (139) (146) و β -caryophyllene بنسبة %8.43 و thymol بنسبة %7.05 (139) (154) و hexahydrofarnesyl acetone بنسبة %5.84 (139) و الزيت النباتى يدخل فى صناعة العطور و مواد التجميل نظرا لخواصه المضادة للميكروبات

(154) (139) (151) و نظرا لفعالية الزيت المستخلص من نبتة فى القضاء على المكروبات فانه يصلح لان يسوق كمطهر قوى و هذا يتطلب المزيد من الابحاث و الدراسات (139) .

4 خواصها الطبية :

يكون المستخلص النباتى و الزيت الاساسى مصدر طبيعى لمزيج من المركبات النقية ذات الخاصة ضد المكروبية التى تم التوجه اليها فى دراسات القرن الاخير ، فاستعملت كمضادات للمكروبات فى النظام الغذائى لمنعها نمو البكتيريا فيمكن للخضر و الفواكه و البذور وتقريبا كل المواد الغذائية ان تتلوث بالعديد من الكائنات المجهرية او بنواتجها الاستقلابية السامة كـ Enterotoxins المنتج من طرف *Escherichia coli* ، *Staphylococcus pyogenes* ، *Salmonella* ، *Yersinia* و انواع *Clostridium* مما يسبب التسمم المعوى و يظهر اعراضه فى القيء و الاسهال ، وكانت الابحاث عن اكثر المركبات فعالية ضد المكروبات الملوثة للغذاء كالزيوت الطبيعية المستخلصة من نباتات العائلة الشفوية خاصة جنس *phlomis* (149) اذ عرفت الانواع النباتية المنتمية الى جنس *phlomis* باحتوائها على عدة اقسام من المركبات تكون عادة مرتبطة بالسكريات تضم كل من *iridoid* ، *flavonoid* ، *phenylpropanoid* ، *phenylthanoide* و تربينات ثنائية (156) استعملت نبتة *phlomis* فى الطب الشعبى كشراب للعلاج (147) فستخدم نقيعها كمنشط (149) مذر للبول فاتح للشهية مهدىء للاعصاب (158) (150) شافية للجروح ومخفضة للالام (138) وقد ثبت ان مجموعة الفلافونويدات معروفة بخاصيتها المضادة للالتهابات و الحساسية (163) مانعة للتجلط ، حماية الاوعية الدموية و لمخاطية الجعاز الهضمى (160) (158) وترجع هذه الخصائص لمقدرة الفلافونويدات فى التأثير على انتاج البروستاجلنديينات و خواصها المضادة للتاكسد (138) بعض *phenylpropanoides* السكرية معروفة بمقدرتها على تسميم الخلايا و المبطاة لنمو الخلايا ومقدرتها على الحفاض على التوازن الخلوى و نشاطها المضاد للالتهابات (158) (141) مثبطة للمناعة و المضادة للمكروبات (162) (164) (165) (149) و مضادة للملاريا (164) . و العديد من *iridoid* لها خواص مهداة للاعصاب *sedative* و منشطة لافراز العصارة الصفراوية ، مسهلة لاطراح الفضلات *purgative* حامية للكبد و موسعة للاوعية الدموية (138) مسكنة للالام ، مضاد للالتهاب و نشاط مضاد للمكروبات ، كما استعملت جذورها فى الطب الشعبى لعلاج البرد و الانتفاخ و نزيف الانف (153) كما اثبتت الدراسات قدرة المستخلص الميثانولى لنبتة من نفس

الجنس على خفض السكر عند الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي (145) و كذلك قدرة مستخلصها المثنولى على الرفع من نشاط الانزيمات المضادة للتاكسد الكبدية كـ SOD، CAT، GPx عند اعطائه بجرعات مختلفة لحيوانات التجارب (145) و كذا خواصها المضادة للتاكسد من خلال اقتناص الجذور البيولوجية الحرة (138) (162) .

المواد وطرق العمل

لَى اد وظق ركب م :

خطة البحث :

تناولت هذه الدراسة تأثير مستخلصين لنببتين طبيبتين جزائرتين على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد .
ولانجاز هذه الدراسة قمنا بمايلى :

أولا : استخلاص المادة النباتية لـ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و دراستها مخبريا

I - استخلاص المادة النباتية

II - تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية

III - الخاصية ضد الجذرية لمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* من خلال اختبار DPPH

V - الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* من خلال اختبار β -carotene /linoleic acid

IV - النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للنببتين

ثانيا: تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد
I - معاملة الحيوانات

II - تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة

تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* على وزن الغدة الدرقية ووزن الأعضاء ذات العلاقة .

1- وزن الجسم ووزن الغدة الدرقية والوزن النسبي للغدة الدرقية

Body weight, thyroid and relative thyroid weight.

2- وزن الجسم ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد

Body weight ,liver weight and relative liver weight .

3- وزن الجسم و وزن الكلى و الوزن النسبي للكلى

Body weight ,kidney weight and kidney relative weight .

4- وزن الجسم ووزن القلب و الوزن النسبي للقلب

Body weight ,heart weight and relative heart weight .

III - الدراسة المرفولوجية والهستوباثولوجية للغدة الدرقية

thyroid morphology and histopathology study

IV - تقدير تركيز الهرمونات الدرقية بواسطة الطريقة المناعية الإشعاعية .

1-تقدير تركيز تيرونين ثلاثى اليود الحر (T3) free triiodothyronine .

2- تقدير تركيز التيروكسين الحر (T4) free thyroxine .

V - تقدير تأثير كلى المستخلصين وحالة فرط الدرقية التجريبي على المؤشرات البيوكيميائية

التالية :

1 تقدير كمية السكر . Glucose

2 تقدير كمية البروتين الكلى في البلازما .

3 تقدير كمية ثلاثى الغليسريد Triglycerides .

4 تقدير كمية الكلسترول Cholesterol .

5 تقدير كمية الكرياتينين Creatinine .

6 تقدير كمية الكلسترول HDL .

7 تقدير كمية الكلسترول LDL .

VI - تأثير كل من المستخلصين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* وحالة فرط الدرقية

التجريبي على حالة مضادات التأكسد في الكبد و الكلى و القلب

VI-1 تقدير المؤشرات اللانزيمية

1 تقدير المواد الكلية لـ TBARS

1-1 تقدير المواد الكلية لـ TBARS الكبدية :

Determination of hepatic total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

2-1 تقدير المواد الكلية لـ TBARS للقلب :

Determination of heart total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

3-1 تقدير المواد الكلية لـ TBARS للكلى :

Determination of kidney total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl

1-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl الكبدية

Hepatic non protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

2-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl للقلب

heart non protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

3-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl للكلى

kidney non protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

Enzymatic antioxidant : VI - 2 تقدير الإنزيمات المضادة للتأكسد :

Determination of hepatic catalase

1 تقدير نشاط إنزيم الكاتلاز الكبدية

(CAT)

Determination of kidney catalase activity

2 تقدير نشاط إنزيم الكاتلاز الكلوي

Determination of heart catalase activity

3 تقدير نشاط إنزيم الكاتلاز القلبي

لانجاز هذا البحث استعملت الجرذان البيضاء wistar albino rats و بلغ عددها 43 جرذا تراوحت أوزانها من 140-200 غ حيث تم تقسيمها إلى 6 مجاميع كل مجموعة تحتوى 7 حيوانات وضعت هذه الجرذان في أقفاص بلاستيكية شفافة و زودت بالمقدار الكافي من الغذاء و الذي يحتوى على الكمية الكافية من اليود ليس بأقل من 200 ميكروغرام/كلغ بكمية تقدر بـ 20 غ لكل فار ، و زودت الأقفاص برضاعات حاوية على ماء الشرب الحنفية العادي .

عزلت حيوانات التجارب في مكان واحد ووضعت تحت المراقبة قبل 10 ايام من بدا الدراسة التجريبية

كما أعطى المستخلص الميثانولي لكل من *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* لكل مجموعة على حدا وذلك بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ /كلغ مذابة في المحلول الفزيولوجي 0.9 NaCL % في حجم 10 مل/كلغ (83).

كما قمنا بجعل الحيوانات التجريبية تعاني من فرط الدرقية التجريبي و ذلك بأخذها لجرعة 0.3 ملغ/كلغ من L-thyroxine الصودي كل يوم حتى الانتهاء من التجربة و ذلك عن طريق الحقن تحت الصفاق ip باستعمال ابرة الانسلين (114).

وقد استعملت محقنة معدنية , Gastric tupe لإيصال المستخلصات النباتية إلى المعدة و كذلك المحلول الفسيولوجي لمجموعة الشاهد .

ثم تمت مراقبة الحيوانات من الساعة 8 صباحا حتى 4 مساء و أخذت أوزانها كل 3 أيام و سجلت في جداول وذلك لمراقبة التغيرات الوزنية .

و للإيضاح قسمت المجموعات الحيوانية كالتالي :

المجموعة الأولى : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 10 مل/كلغ من المحلول الفزيولوجي 0.9% وهي بذلك تعتبر مجموعة الشاهد .

المجموعة الثانية : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 0.3mg /kg من L-thyroxine بالحقن تحت الصفاق بغية الحصول على جرذان تعاني من فرط الدرقية التجريبي Experimental hyperthyroidism .

المجموعة الثالثة : تتكون من 7 جرذان تتلقى حقنة تحت الصفاق بـ 0.3mg /kg L- thyroxine و كذلك تعامل بجرعة 200ملغ /كلغ من مستخلص *Phlomis samia* عن طريق محقنة معدنية.

المجموعة الرابعة : تتكون من 7 جرذان تتلقى جرعة 200mg/kg من مستخلص *Phlomis samia* بواسطة محقنة معدنية .

المجموعة الخامسة : تتكون من 7 جرذان معاملة مثل المجموعة الثانية ، بالإضافة إلى جرعة 200ملغ /كلغ من المستخلص المثنولى لـ *Salvia officinalis* وذلك بمحقنة معدنية معدنية .

المجموعة السادسة : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 200ملغ /كلغ من المستخلص المثنولى لـ *Salvia officinalis* وذلك بمحقنة معدنية معدنية .

أما التغيرات و التحاليل التي أجريت في هذه الدراسة تتمثل في الاتى :

تم تقدير النشاط المضاد للتأكسد لكل من المستخلصين وحالة فرط الدرقية التجريبي على القطفات السيتوزولية الكبدية و ذلك لغرض تقدير المؤشرات الإنزيمية وذلك كالتالي :

المواد:

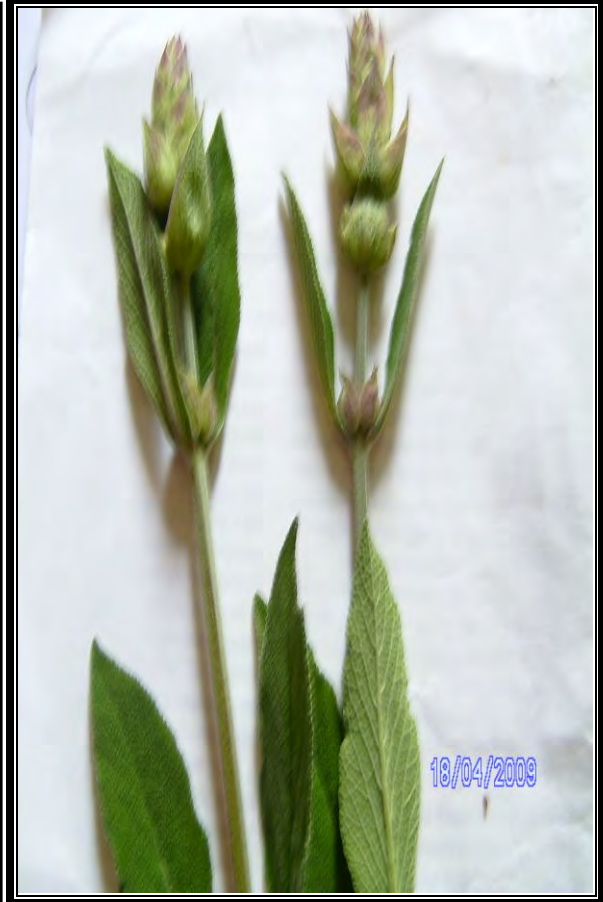
المادة النباتية :

قمنا بجولة علمية لقطف نبتة *Phlomis samia* من ولاية ام البواقي وذلك في يوم 19 مارس 2008 ثم غسلت النبتة بماء الحنفية ثم وضعت لتجف تحت الظل لمدة 3 اسابيع ، مع التقليب كل مرة بعدها قمنا بسحقها لنحصل على بودرة النبتة التي احتفظنا بها في اكياس ورقية أو قطع جرائد إلى حين الاستعمال.

أما نبتة *Salvia officinalis* فتم قطفها من الحرم الجامعي يوم 2 افريل 2008 و عوملت بنفس الطريقة السابقة من حيث الغسل و التجفيف الى غيره ثم قمنا في المخبر باستخلاص المادة النباتية عن طريق الميثانول و ذلك بجهاز *retary evaporator* و المادة المتحصل عليها قمنا بتجفيفها في درجة حرارة 37 م° ثم احتفظنا بها في الثلاجة عند -20 م° حتى المعاملة .



صورة لنبات *Phlomis samia*



صورة لنبات *Salvia officinalis*

الحيوانات :

قمنا بإجراء تزاوج لذكور و اينات الجرذان من نوع wistar albinos , و ذلك بوضعهم في قفص كبير لمدة 15 يوما مع تزويدهم بالمادة الغذائية و بماء الشرب , ثم بعد انقضاء فترة التزاوج نقوم بعزل الاينات الحوامل عن الذكور . بحيث نضع كل أنثى حامل gestante في قفص بلاستيكي و بعد 21 يوم تتم ولادة الجرذان و نقوم بأرضاعهم لمدة 21 إلى 28 يوم أين تبدأ هذه الحيوانات حديثة الولادة تكتسي وبرها عندئذ نفضلها كل على حدا الذكور و حدهم و الاينات و حدهم و لا ننسى تزويدهم بالغذاء و الماء في كل المراحل .

ننتظر إلى أن تكبر ذكور الجرذان حديثة الولادة و يصبح وزنها من 140 الى 200 غ فنقسمها الى 6 مجاميع كل مجموعة حاوية على 7 جرذان ثم نضع هذه الجرذان مثنى مثنى في أقفاص بلاستيكية و نتركها مدة 10 أيام لتتأقلم مع بعضها البعض , قبل بدا المعاملة التجريبية مع مراعاة أن الطعام التي تحصل عليه به ما لا يقل نسبته عن 200مكروغرام /كلغ من اليود .

chemicals

الكيمائيات :

(1)KCL :

- يستعمل بإذابة 1.15 غ منه في 100 مل من الماء المقطر و ذلك عند عملية التجانس .

(2) GN0

- استعملت البيئة الغذائية باذابتها و صبها في اطباق بيتري من اجل تقدير النشاط ضد الميكروبي للمستخلصات النباتية .

(3) ellma's reagent (5,5' dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) DTNB ; 3-carboxy - 5-nitrophenyl disulfide)

- حيث ذوبت 20 ملغ في 5 مل من الدارىء phosphate buffer PH استعملت لتقدير كمية المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl(NPSH) .

(4)glutathione (GSH) :N-(N-L-Y+glutamyl-L-cysteinyl)glycine (sigma)

- ذوبت كمية قدرها 20 ملغ في 40 مل من مزيج حمض ثلاثي كلور اسيتيك اسيد و المحلول الملحي saline بمعدل 1/1 وبعد ذلك تم تحضير العديد من التخفيفات ليستعمل للمحلول القياسي لتقدير كمية المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydry (NPSH) .

(5) hydrogen peroxide (sigma)

- استعمل بتركيز 19 ميلي مول /لتر و ذلك لتقدير انزيم الكتالاز .

(6) malondialdehyde(MDA) (1,11,3,3-tetramethoxy propane) (sigma)

- حضرت بتراكيز عديدة (تخفيفات) وذلك قصد رسم المنحنى القياسى لمعايرة قياس الكميات الكلية لـ TBARs الكبدية .

(7) n-butanol (poreac)

- استعمل لتقدير كميات الـ TBARs الكبدية .

(8) thiobarbituric acid (TBA) (sigma)

- تمت إذابة 600 ملغ من الـ thiobarbituric acid في 100 مل من الماء المقطر الساخن لمدة 10 دقائق ثم استعمل لتقدير الكميات الكلية للـ TBBARs .

(9) trichloro acetic acid (TCA) (poreac) :

- اخذ 1 مل من TCA المركز 100% ثم وصلت إلى 10 مل بالماء المقطر و استعمل المحضر لترسيب البروتينات أثناء تقدير كميات المواد غير البروتينية المحتواة على مجموعة (SH).

(10) TSH reagent kit :

- من اجل تقدير الهرمون المحفز للغدة الدرقية

(11) T3 reagent kit ;

- من اجل تقدير هرمون T3

(12) T4 reagent kit :

- من اجل تقدير هرمون T4

(13) protein totaux reagent :

- تقدير البروتينات الكلية

(14) cholesterol reagent kit :

- تقدير كمية الكولسترول فى البلازما

(15) glycaemia reagent kit:

- قياس نسبة السكر فى الدم

(16) cholesterol HDL :

- من اجل تقدير الليبوبروتينات الثقيلة

(17) triglycerides :

- تقدير كمية ثلاثى الغليسيريد

(18) creatinine:

- تقدير كمية الكرياتينين

(19) quercetin:

- تم تحضيره بوزن 125 ملغ و اذابتها فى 50 مل من الميثانول و ذلك لتقدير الفلافونيدات الكلية للمستخلصات النباتية

(20) methanol:

- استعمل لاستخلاص المادة النباتية و اذابة بعض المحاليل

(21) ALCL3:

- يتم تحضيره باذابة 3 غ من هذه المادة الكيميائية فى 150 مل من الميثانول ليتم بعد ذلك تقدير كمية الفلافونويدات فى المستخلصات النباتية .

(22) B-caroteine :

- يتم تحضير B-caroteine بوزن 0.5 ملغ و إذابتها فى 1 مل من الكلوروفورم .

(23) chlorophorme :

- يستعمل الكلوروفورم لإذابة B-carotene

(24) BHT

- يتكون بإذابة 2ملغ فى 1 مل لتقدير البيتا كاروتان .

(25) linolieque acid :

- يستخدم 25 ميكرو لتر منه في كل اختبار لتقدير البيتا كاروتان .

(26) tween :

- يستعمل فقط قطرات منه لتقدير البيتاكاروتان .

(27) DPPH :

- نقوم بوزن 40 ملغ وادابتها في 10 مل من الميثانول

(28) $K_3Fe(CN)_6$:

- وذلك باذابة 25 غ في 100 مل ماء مقطر .

(30) gumme arabique 1% :

- و ذلك باذابة 1 غ gumme arabique في 100 مل لتقدير عديدات الفينول

(31) acid phosphorique 84% :

bufer and solution

الدواريء و المحاليل :

phosphate buffer solution (pH 7.4 - 8) 0.1M يتم تحضيره بأخذ كمية قدرها 13.6 غ من (potassium dihydrogen-phosphate) و إذابتها في 1000 مل أي ما يعادل 1 ل ثم يعدل إلى PH بإضافة محلول مكون من 14.98 غ من K_2HPO_4 مذابة في 1000 مل ثم يمزج المحلولان و يتم تعديل إل PH و ذلك إلى غاية الحصول على PH 7.4 و يستعمل هذا الداريء في تقدير إنزيم الكتلاز الكبدي و محلول ذو الـ PH 8 يستعمل في تقدير المكونات غير البروتينية الحاملة لمجموعة الـ (NPSH) sulfahdryl .

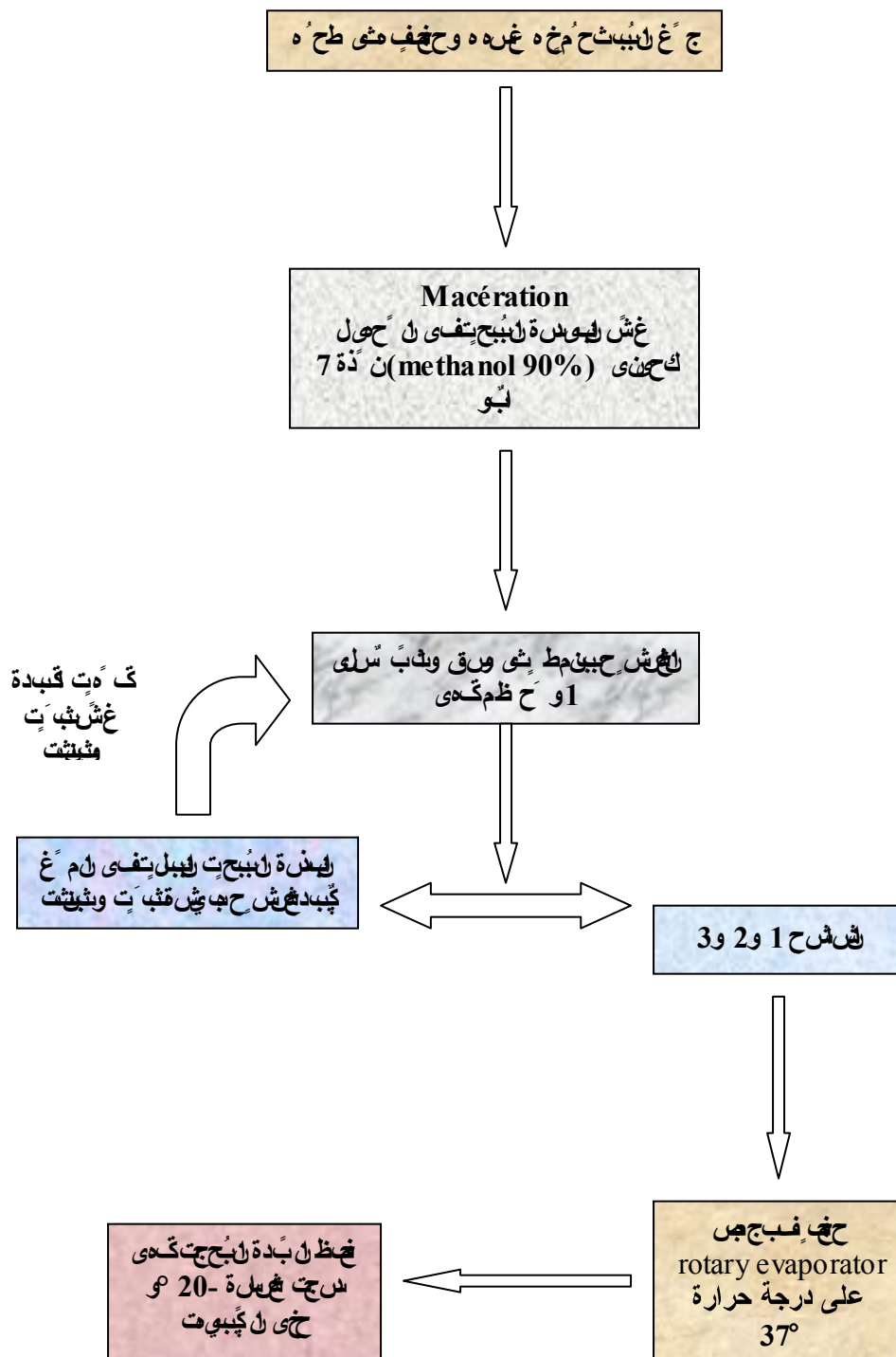
ملحق:

اولا : استخلاص المادة النباتية لـ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و
دراستها مخبريا :

I - استخلاص المادة النباتية (83):

بعد عملية القطف لكل من النبتتين الجزائريتين *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* قمنا بالتأكد من التسمية العلمية الصحيحة من خلال اخذ النبتتين إلى الأستاذ الدكتور لعور حسين أستاذ محاضر بجامعة فرحات عباس ولاية سطيف وبعد التأكد من التسمية الصحيحة للنبتتين الطبيتين الجزائريتين ، نقوم بغسل كلا النبتتين و تنقيتهما من الشوائب ، ثم تجفيفهما تحت الظل لمدة ثلاثة أسابيع مع التقليب من حين لآخر ، ثم نقوم بطحن النبات حتى نحصل على بودرة ناعمة و بهذا نكون قد وصلنا إلى أهم مرحلة هي الاستخلاص .
تتم عن طريق غمر المادة النباتية في محلول كحولي و هو الميثانول و ذلك لمدة سبعة ايام مع التحريك بين فترة و اخرى ، بعد الانتهاء من الغمر الـ macération (النقع) ، نقوم بترشيح المادة محلول المادة النباتية بواسطة ورق الترشيح من نوع واثمان رقم 1 مع اعادة الترشيح مرتين .

اما المادة النباتية المتبقية نعيد نقعها مرة ثانية و لنفس المدة السابقة .
الراشح المتحصل عليه في المرحلة الاولى نركزه و ذلك باستخدام جهاز التبخير rotary evaporator الذي يقوم بتبخير الكحول و بالتالي يبقى مستخلص المادة النباتية وحده .
بهذه العملية نكون قد حصلنا على كل من مستخلصي النبتتين بعد هذا نحتفظ به على درجة حرارة 20° م إلى غاية الاستعمال .



شكل رقم - 19 - يوضح مراحل عملية الاستخلاص .

II - تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية :

1- تقدير كمية الفلافونويدات في تركيز معين من المستخلص النباتي :

▪ مبدأ البروتوكول :

فلافونويدات المستخلص الميثانولى للنباتين تم تقدير كميتها حسب طريقة trichlorure (172) d'aluminium .

▪ المحاليل الكيميائية المستعملة :

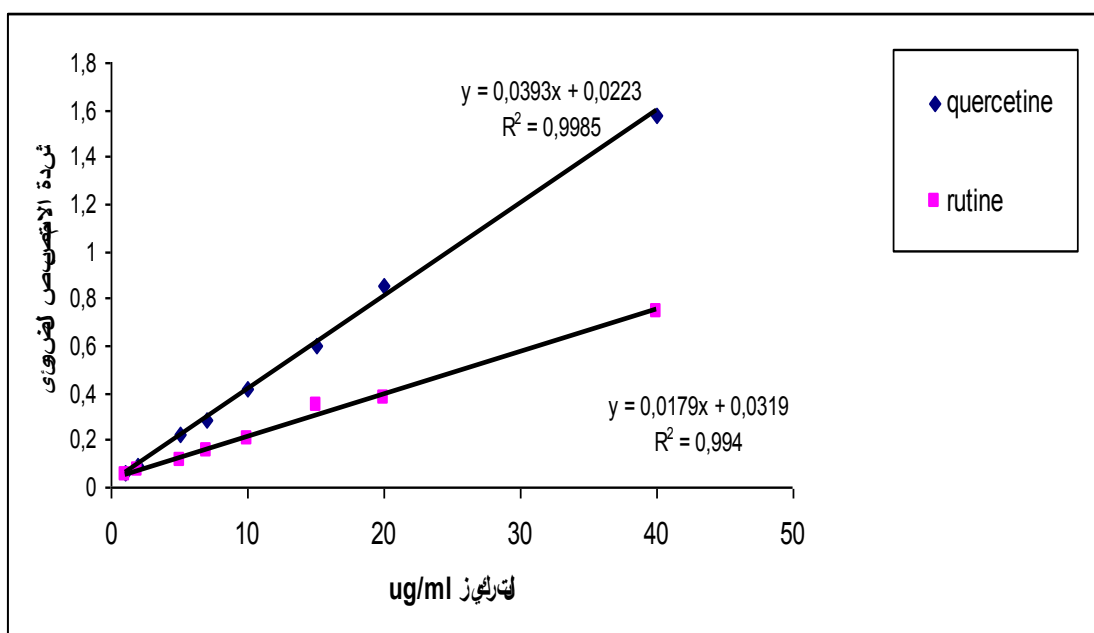
- 1- quercetine 50µg /1 ml
- 2- rutine
- 3- AlCl₃ (2 %, dans le méthanol).
- 4- methanol

▪ خطة و طريقة العمل :

- تحضير المنحنى القياسى لكل من quercetine و rutine .
- نقوم بتحضير تخفيفات من 0-40 µg/ml بإضافة الميثانول للمحلول الأم لكل من quercetine و rutine ثم نضيف الى كل تخفيف 1 مل من AlCl₃ (2 %, dans le méthanol) ثم نقوم بالرج و الانتظار لمدة 10 دقائق في الظلام بعدها نقرا في جهاز مقياس الشدة الضوئية على طول موجة 430 نانومتر بحيث نعمل 3 اختبارات لكل عينة .
- نضع 1 مل من المستخلص النباتي و نضيف اليه 1 مل من AlCl₃ ثم نقوم بالرج ونقرا في المطياف على طول موجة 430 نانومتر بعد 10 دقائق ، نقوم بثلاثة اختبارات في كل تركيز للمستخلص .

▪ العمليات الحسابية :

النتائج المتحصل عليها نقوم بمعايرتها مع المنحنى القياسى لمادتي quercetine و rutine ويكون تركيز الفلافونويدات مقدرا بموافقته من المنحنى القياسى للـ quercetine و rutine في 1 غرام من المستخلص (mg EQ / g E) و (mg ER / g E).



الشكل رقم 20 : المنحنى القياسي للـ quercetine و rutine .

2- تقدير كمية المركبات المتعددة الفينولية في عينات المستخلصات النباتية :

▪ مبدأ البروتوكول :

تقدير الفينولات المتعددة في المستخلص النباتي تم حسب طريقة bleu de Prusse 1977

(المعدلة من قبل Graham 1992) 171(.)

هذه الطريقة تعتمد على أكسدة الفينولات المتعددة لـ ferricyanide de potassium ($K_3Fe[CN]_6$)

لأجل إعطاء ايونات Fe^{2+} هذه الأخيرة تتفاعل مع $FeCl_3$ (chlorure de fer)

لإعطاء مركب ذو اللون الأزرق مخضر تقرا كثافته الضوئية على طول موجة 700 nm .

▪ المواد المستعملة في التفاعل :

1- $K_3Fe(CN)_6$ (0.016 M) 0.5%

2- $FeCl_3$ (0.02 M, dans le HCl 0.1N)

3- solution stabilisante :

3-1 gamme arabe 1%

3-2 acide phosphorique 85%

3-3 eaux distillées 180 ml

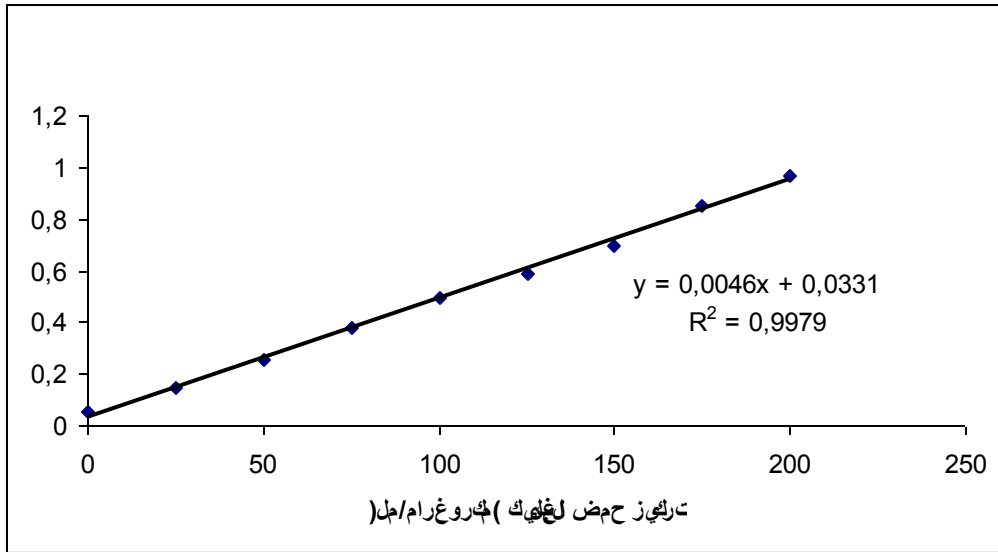
حيث تحفظ جميع هذه المحاليل في الثلاجة .

■ خطة العمل :

نضع في أنابيب اختبار 0.1 مل من العينة (extract) ثم نضيف 3 مل من الماء المقطر ثم نقوم بالرج و نضيف 1 مل من $K_3Fe(CN)_6$ (0.016 M) ثم ننتظر دقيقة و نضيف (0.02 M $FeCl_3$) في 0.1N HCl بعد مرور 15 دقيقة نضيف 5 مل من المحلول المثبت يحتوى على 30 ml phosphoric acid 85 % و 90 ml من الماء المقطر و 30 ml Gomme Arabic 1% ثم نقوم بالرج و بعد ذلك القراءة على طول موجة 700 نانومتر بالمغايرة مع الشاهد .

و نقوم بمقارنة النتائج مع المنحنى القياسي gallic acid .

نعمل تخفيفات متتالية من (acide gallique (500 μ g /ml) يكون ذلك باضافة مزيج من الميثانول و الماء المقطر ثم نكمل بقية المراحل التي انجزناها في العينة و نقرأ على طول موجة 700 نانومتر .



الشكل رقم 21 : يوضح المنحنى القياسي لحمض الغاليك .

■ العمليات الحسابية :

يحسب تركيز الفينولات المتعددة انطلاقا من المنحنى القياسي مقدرا ملغ الموافق للـ gallic acid الموجود في غرام من المستخلص (mg EAG / g E).

III - الخاصية ضد الجذرية لمستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia*

من خلال اختبار DPPH :

▪ نبدأ :

الخاصية ضد الجذرية للمستخلص الميثانولي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* تم تقديرها في الوسط الخارج خلوى *in vitro* من خلال اختبار DPPH ، هذه الطريقة تستخدم الـ DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) ذو اللون البنفسجي كمفاعل الذي يرجع الى -1-2,2'-diphenyl-1 picrylhydrazine (Cuendet et al., 1997; Burits and Bucar, 2000) و يتغير لونه الى الاصفر في وجود مستقبل لالكترون الحر .التغير في حركية اللون تقاس على طول موجة 517 nm (168) .)169(.

• المواد والطرق :

1- methanol .

2-DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazy) 0.004 %..

3-different [] of *Phlomis samia* extract.

4- different [] of *Salvia officinalis* extract

نقوم بوضع 50 µl من المستخلص الميثانولي للنبته من كل تركيز في أنابيب مزدوجة و نضيف إليها 5 مل من DPPH 0.004 % المذاب في الميثانول ،ثم نقوم برج الأنابيب رج خفيف ونتركها لمدة 30 د في الظلام .ونقيس الكثافة الضوئية على طول موجة 517 nm النتائج التي تحصلنا عليها تقارن مع الـ BHT المأخوذ كمضاد للأكسدة مرجعي .

▪ العمليات الحسابية :

نسبة التثبيط(I%) للجذر الحر DPPH من قبل المستخلصات النباتية تحسب كمايلي :

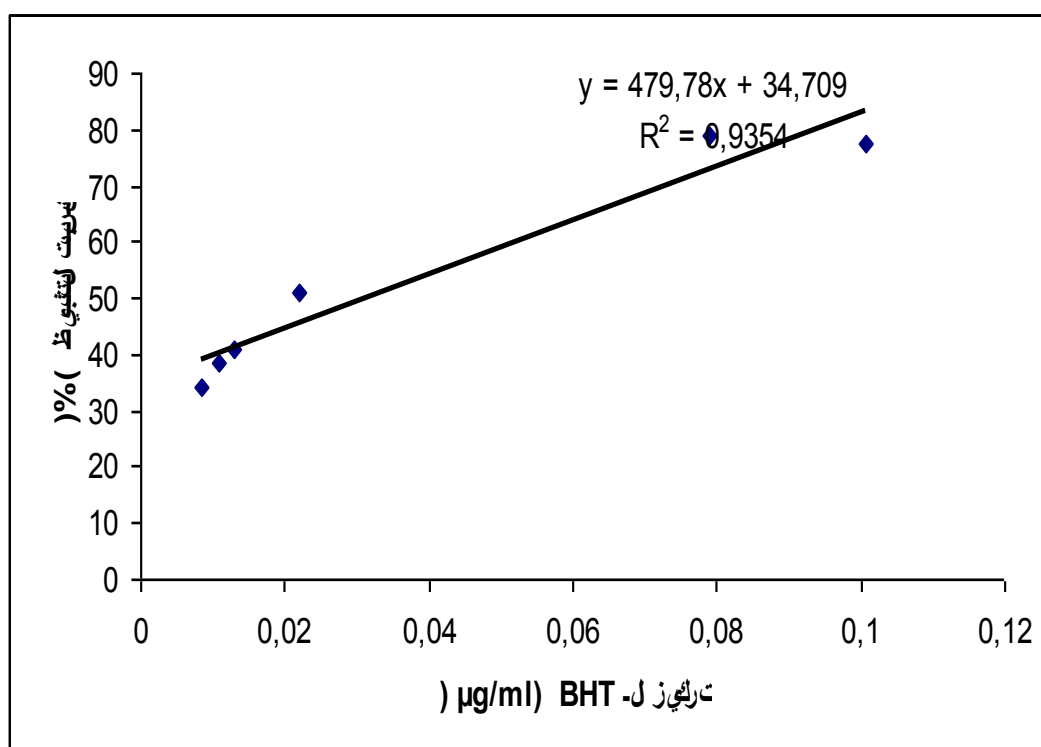
$$I \% = [(A_C - A_E) / A_C] \times 100$$

حيث ان :

A_C : شدة الامتصاص الضوئي في غياب المثبط (شاهد سلبي).

A_E : شدة الامتصاص الضوئي في وجود المثبط (عينة المستخلص).

تركيز المستخلص النباتي المثبط لـ 50% من نشاط جذر DPPH (IC_{50}) تحسب عن طريق معادلة منحنى نسبة التثبيط تبعا لتركيز المثبط (المستخلص) المقدره بـ $\mu g / ml$ مقارنة مع تلك للـ BHT القياسي .



الشكل رقم 22: المنحنى القياسي للـ BHT .

IV- الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia*

من خلال اختبار β -carotene / linoleic acid :

■ المبدأ :

الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي النباتين *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* درست من خلال اختبار β -carotene / acid linoleic ، هذه الطريقة تعتمد على قدرة المستخلص الميثانولي على تثبيط تشكل diene hydroperoxydes من أكسدة حمض الـ linoleic (167) .

■ تحضير الخليط :

نقوم بإذابة 0.5 غ من B-carotene في 1 مل من الكلوروفورم في أنبوبة مغطاة بالألمنيوم و نضيف له 25 ميكرو لتر من linoleic acid ثم نضيف الـ tween حتى يصبح الوزن 200 غ ثم نقوم بتبخير المزيج في جهاز rotary evaporation ثم نضيف 100 مل من الماء المشبع بالأكسجين (100 ml / min / 30 min) مع خلط قوى.

■ خطة العمل :

نقوم بوضع $350 \mu\text{l}$ من العينة المراد اختبارها (extract) و نضيف إليها 2.5 مل من الخليط السابق و نضبط الوقت على ساعة ثم نقرا الكثافة الضوئية على طول موجة 490 نانومتر ثم نقرا كل ساعة على مدار 6 ساعات الأولى .

ثم نقرا بعد 24 ساعة و بعد 48 ساعة . مع العلم انه تجرى 3 اختبارات لكل عينة .

1- لمقارنة النتائج نقوم و بنفس الطريقة بتحضير الـ BHT كشاهد ايجابي

(شاهد ايجابي) بإذابة 2 ملغ/مل و وضع $350 \mu\text{l}$ في كل أنبوبة مع إجراء 3 اختبارات لكل عينة و نضيف المزيج .

2- بنفس الطريقة يتم تحضير الميثانول و الماء كشاهد سلبي .

3- تتم القراءة على طول موجة 490 nm بعد 1سا، 2سا، 3سا، 4سا، 5سا، 6سا، 24

و 48 سا.

■ العمليات الحسابية :

النسبة المؤوية للنشاط المضاد للأكسدة (% AA) يحسب كمايلي :

$$AA \% = (A_E / A_C) \times 100$$

حيث ان

A_E : الامتصاص في وجود المستخلص .

AC : شدة الامتصاص الضوئي في وجود الشاهد الايجابي الـBHT

ملاحظة : النسبة المؤوية للنشاط المضاد للأكسدة (% AA) المأخوذة للمقارنة هي المقاسة بعد 24 ساعة .

V- النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطرى للنباتين :

1 - تحضير البيئة الغذائية :

قمنا بتحضير البيئة الغذائية GN من خلال تسخينها فى حمام مائى حتى الذوبان ، ثم وقرب موقد بنزن تم صبها فى اطباق بيتري قطرها 9 سم بمقدار 25 مل تقريبا لكل طبق .

2 - استنبات الكائنات المجهرية :

بعدما تجف البيئة الغذائية نصب فوق كل طبق بيتري محلول مخفف معقم لنوع من البكتيريا او الفطر المراد استنباته ، ثم نترك الاطباق تجف .

3 - تحضير الأقراص و الآبار:

نحضر قصاصات دائرية من ورق واتمان رقم 1 قطرها 5 مليمت discs ، نعقمها في جهاز الاوتوكلاف ، ثم نشبع كل قرص بواحد من المستخلصات النباتية ونتركه حتى يجف ، كما نقوم بإحداث آبار في البيئة الغذائية لوضع بودرة المادة النباتية المبللة بقطرات من الماء المقطر .

4 - الحضان :

نقوم بحضان أطباق بيتري على درجة حرارة 37 °م لمدة 24 سا الى 48 سا .
ثم نقيس المساحة التثبيطية المحيطة بالقرص او البئر inhibition zones ، مع استعمال قرص مشبع بالميثانول كشاهد سلبي .
أما الأنواع البكتيريا و الفطريات المستعملة في هذه الدراسة موضحة كمايلى .

نوع الفطر	Aspergillus sp
البكتريا	Pseudomonas sp gram (-)
	Staphylococcus sp gram (+)
	Klebsiella sp gram (-)
	Esherichia coli gram (-)
	Condida

ثانيا : تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

I- معاملة الحيوانات :

حيوانات التجارب و كما ذكرنا سابقا قسمت الى ستة مجاميع تضم كل واحدة سبعة جردان وزنها 140-200 غ و عوملت كمايلي :

المجموعة الاولى : تلقت محلولاً ملحياً 0.9% NaCl و ذلك بواسطة محقنة معدنية طول فترة التجربة .

المجموعة الثانية و الثالثة و الخامسة تلقت حقن تحت الصفاق ب 0.3 ملغ /كلغ من مادة L- thyroxine وذلك مدة ثمانية ايام متواصلة دون انقطاع ثم المجموعة الثالثة و الخامسة بالإضافة إلى الحقن تحت الصفاق بـ 0.3 ملغ/كلغ L- thyroxine استمرت فى اخذ جرعة 200ملغ /كلغ و ذلك بواسطة محقنه معدنية فى حجم 10 مل /كلغ و ذلك بالمستخلصين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي و ذلك إلى غاية الانتهاء من التجربة (مدة 20 يوم) ، أما المجموعتين الرابعة و السادسة فتلقت جرعة 200 ملغ /كلغ من على التوالي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* دون ان ننسى ان كل الحيوانات أخذت أوزانها قبل بدا المعاملات و كل ثلاثة ايام من مدة التجربة مع مراقبة اى تغيرات إكلينيكية تطراً على الجردان .

اختبار تمهيدي لتحديد الجرعة القاتلة لـ 50 % من حيوانات التجارب :

Preliminary LD 50 test

قسمت حيوانات التجارب الى عدة مجاميع تضم كل مجموعة 8 فئران ، وتمت معاملتها بجرعات مختلفة من المستخلصات النباتية باستعمال محقنة معدنية .

المجموعة الشاهدة	الجرعة (ملغ /كلغ)							
(0.9%)Nacl	5000	4000	2000	1000	500	400	200	<i>S officinalis</i>
	5000	4000	2000	1000	500	300	150	<i>P samia</i>

مع مراقبة الحيوانات لمدة 72 سا .

II - تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و حالة فرط

الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية :

Effect of salvia officinalis and phlomis samia and hyperthyroidism state on thyroid gland :

1- وزن جسم الجرذ الأبيض و وزن الغدة الدرقية والوزن النسبي للغدة الدرقية :

Body weight , thyroid and relative thyroid weights:

بعد الانتهاء من مختلف المعاملات التجريبية على الجرذان البيضاء و بالضبط في اليوم (28) نقوم بأخذ كل جرذ على حدا و بعد الانتهاء من جمع الدم في أنابيب بها مادة الهيبارين المضادة للتجلط ، نقوم بقتل الحيوان بعد الانتهاء من اخذ الدم ذلك بسحب الرأس و الذيل في اتجاهين متعاكسين وعند التأكد من موت الحيوان نقوم بفتحه بسرعة فائقة ، ثم ننزع الغدة الدرقية فوق قالب من الجليد و بعناية فائقة و تركيز تام . حين نفرغ من استئصال الغدة الدرقية نقوم بوزنها مباشرة و ذلك لتقدير الوزن النسبي للغدة الدرقية مقارنة مع وزن الجرذ .

✚ و بنفس الطريقة السابقة نقوم باستئصال كل من الكبد الكلية و القلب و وزنهم كل على حدا لتقدير الأوزان النسبية لكل عضو مقارنة مع وزن الجرذ الخاص به .

2- Liver and relative liver weight .

3- Kidney and relative kidney weight .

4- Heart and relative heart weight

III- الدراسة المرفولوجية و الهستوباتولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid morphological and histological study

في كل مجموعة من المجاميع الجرذان السابقة قمنا اخذ فص من الغدة الدرقية بازالته بسرعة فائقة على قالب من الجليد ثم وضعت الغدة الدرقية و الأعضاء الموجهة للدراسة النسيجية في محلول 10% Neutral buffred formalin ، و تم إجراء المقاطع النسيجية وفق المراحل الموضحة كالتالي

اخذ العينات :

تم توضيح كيفية اخذ العينات مسبقا .

التثبيت :

يتم من خلال غمر الاعضاء المراد انجاز مقاطعها في محلول الفورمول 10% الذي يرتبط بعديدات البيبتيد و البروتينات ويثبتها (يمنع ذوبانيتها).

الغسل ،نزع الماء ، التشفيف :

نقوم بغسل العضو من الفورمول بالماء العادي ، ثم تمرير العينات في سلسلة متتالية من تراكيز الكحول حتى الوصول الى محلول الكحول النقي و لمدة 24 ساعة ، من اجل نزع الماء ،ثم نمزج الى مرحلة التشفيف (l'éclaircissement) من خلال غمر العينات قيد الدراسة في مذيب للبرافين و هو الـ le xylène في هذه الحالة .

الطمر :

يتم من خلال وضع العينات في حمام من البرافين مدة ساعتين (Embadded in paraffin)، ذلك للسماح بدخول البرافين الى داخل الانسجة ، معوضا بذلك المذيب .

تشكيل القوالب :

من خلال ملا قوالب العينات بشمع البرافين ذلك من اجل الحصول على صلابة تسهل عملية القطع ، كما يحفظها من التلف لأعوام .

تحضير المقاطع و لصقها على الشرائح الزجاجية :

تم انجاز قطع لقوالب البرافين من خلال جهاز microtome فنتحصل على شريط سمكه 5 ميكرومتر ، نقوم ببسطه و إصاقه على شرائح زجاجية مغطاة بالجيلاتين (سائل للصق) ، ثم نجفف الشرائح الزجاجية عند 37°م.

التلوين :

لونت المقاطع النسيجية بصبغة l'éosine-ématoxilne حيث يعمل Hematoxylin على صبغ الانوية باللون الأزرق البنفسجي القاتم ، ثم تغسل الشرائح من الصبغة الزائدة بالماء ، ويعاد صبغها مجددا بصبغة l'éosine التي تلون السيتوبلازم باللون الوردي، ثم تمت مشاهدة المقاطع النسيجية تحت المجهر الضوئي مع تغيير التكبير لدقة الملاحظة.

IV - تقدير هرمونات الغدة الدرقية: Thyroid hormones assay

قمنا بجمع الدم بأخذه من العين في أنابيب حاوية على الهيبارين ، ثم فصلنا المصل عن طريق وضع الأنابيب الدم في جهاز الطرد المركزي وضبط الجهاز على سرعة 6000 دورة في الدقيقة مدة 15 دقيقة ، بعدها يؤخذ المصل ويوضع في أنابيب مزدوجة مرقمة تخزن على درجة حرارة -20 م° إلى حين إجراء التحاليل المخبرية .
لقد تم تقدير هرمونات الدرقية الحرة T3 و T4 و الهرمون المحفز لنشاط الغدة الدرقية TSH بواسطة commercially available kit .

V - تقدير المؤشرات البيوكيميائية المصلية :

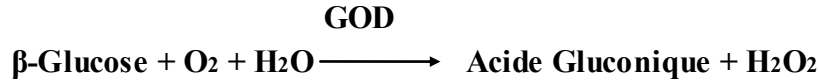
تم تقدير المؤشرات البيوكيميائية عن طريق تفاعلات إنزيمية لونية بواسطة جهاز التحليل الذاتي auto analyseur من النوع (Technicon RA et Opera systems N° de ref. T01-2801-56) .

1 - تقدير تركيز السكر في الدم :

يمكننا تقدير تركيز السكر في المصل تبعا لتفاعلات إنزيمية لونية معتمدة على تفاعل glucose-oxydase في glucose .

■ المبدأ:

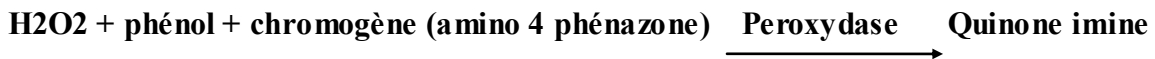
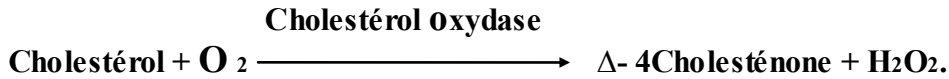
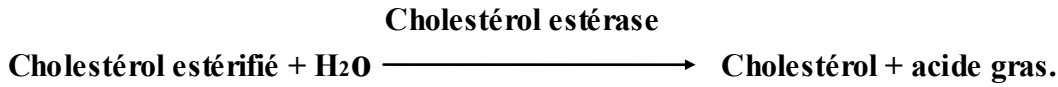
إنزيم glucose-oxydase وُكغذ glucose لُ gluconique l'acide و hydrogène (H₂O₂)
peroxyde للُجج نغغ مي ق م phénol-aminophenazone ف و ج دطسى (POD) peroxydase
دغب نغغ م الاح :



شدة التفتت لكريئين ج كيتاك[^] رابح حقه طكه[^] ثي لي ح 505 ب ي ح وح ذل ر[^]
التفتت كة[^] ح لعض ل ح شرف[^] ل[^] ظم () 91 () 92

2 ح م ش ح لعض ل ك م ش ول ل ك ه ي :

يمكن تقدير الكلسترول بعدة طرق ، القديمة منها تعتمد على تفاعلات لونية أما الطرق المعتمدة حاليا تعتمد على تفاعلات إنزيمية (93) في دراستنا الحالية قدر تركيز الكلسترول استنادا إلى تفاعل Trinder باستعمال معامل Boehring Mannheim .
▪ المبدأ :

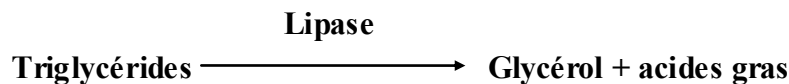


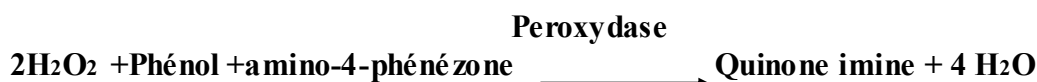
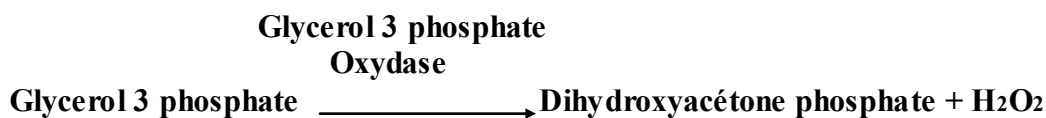
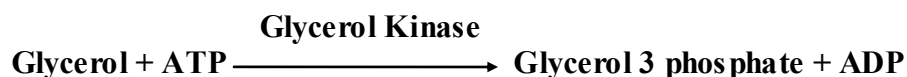
الشدة الضوئية لمجموعة الكينون الامينية تقاس على طول موجة 500nm وتدل على كمية الكلسترول الموجودة بعينة المصل .

3 ح م ش ك ت ل غ ه ي ش ذات لثلاثت ف ل ظم :

ح ح م ش ل ه ش ذات لثلاثت ح ك ين ش رقت طس[^] ثن[^] ث .
▪ المبدأ :

ك ح ذ ي ذ ا ل ح ك م ك ه ح م ش ل ه ش ول ل ح ش س ح ح ح ف ك م طس[^] نول م ذات lipase enzym .





الشدة الضوئية لمجموعة الكينون الامينية تقاس على طول موجة 500 nm وتدل على كمية الغليسيريدات الثلاثية الموجودة بعينة المصل .

4 حجم نش كغش وول - HDL :

حقي نش كغش وول HDL يتم بعد ترسيب كل من LDL و VLDL ح ذج حقي نش فيك م-ل- phosphotungstique ل ش حقي ب- chlorure de magnésium ، (ref.T01-2801-56, 6×5ml) ل راحي حقي نش ل- HDL ف رقي فت ل بفت ل ربح حقي ك ك م ل ش د ل ش ل ض نه ش ل ببت ل ش حقي بفت ل ش رقت ل حقي بفت حقي نش ل كغش وول كغش (93) .

5 حجم نش كغش وول - LDL :

علاقة Friedewald (1972) الحسابية تسمح باستنتاج كمية الكولسترول LDL في العينة إذا كانت تركيز الغليسيريدات الثلاثية TG اقل من 3,5 g/l (4 mmol/l) كالتالي :

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - [\text{HDL-C} + (\text{TG}/5)]$$

6 حجم نش كغش وول ببت ل كغش :

تقدير كمية البروتينات الكلية في العينة يتم وفق تفاعل بيوريه .

■ ل بذا :

تشكل البروتينات في الوسط القاعدي مع ايونات النحاس معقد لوني يمكن قياس كثافته الضوئية على طول موجة 540 نانومتر ، شدة اللون تدل على كمية البروتينات في العينة .

7 جَمَشْ كَ تِّل - créatinine في كِبِ تِ :

يمكن تقدير كمية الـ créatinine الموجودة في العينة من خلال التفاعل الحركي اللوني للـ créatinine في الوسط القاعدي مع حمض البكريك l'acide picrique ،سرعة تشكل هذا المعقد تتوافق وكمية créatinine في العينة .

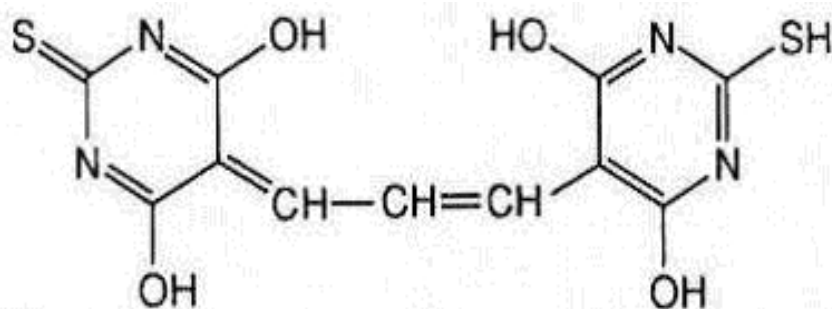
تحضير القطفات السيتوزولية الكبدية : preparation of liver cytosolic fraction

قتلت حيوانات التجارب نتيجة استنزاف الدم منها ، فاخذ كل فار على حدا و قمنا بتشريحه حيث عزلت الكبد بسرعة فائقة و غسلت عدة مرات بمحلول فيزيولوجي ملحي (0.9% NaCl) مبرد ثم جففت الكبد باستعمال ورق تجفيف و وضعت فوق زجاجة باردة ثم وزنت بسرعة و قطعت إلى قطع صغيرة و أخذ 1 غ من نسيج الكبد في أنابيب باردة و أضفنا له 9 مل من محلول KCL المبرد (1.15%) ثم قمنا بعملية التجانس و ذلك بواسطة جهاز ultra turex بعد الانتهاء من عملية التجانس تفرغ الأنابيب في أنابيب أخرى خاصة بجهاز الطرد المركزي و تضبط النابذة على 4000 دورة لمدة 10 دقائق و درجة حرارة 4 م° و بعد الانتهاء من الطرد المركزي نأخذ قطفة الطافية (القطفة السيتوزولية الطافية) و تحفظ في أنابيب مرقمة (122) و على درجة حرارة -20 م° إلى حين استعمالها لقياس و تقدير المؤشرات الإنزيمية (CAT) و المؤشرات اللاإنزيمية (TABPS) و المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة الـ sulfahydryl (NPSH) .

و قدرت كل القياسات باستعمال مقياس الطيف الضوئي spectrophotometre .

1-VI تقدير المؤشرات اللاانزيمية :

1-تقدير المواد الكلية للـ TBARS :



شكل 23 : تكون الجسور من نوع MDA-TBA.

▪ مبدأ البروتوكول التجريبي : Principle

يعتمد التفاعل على ارتباط جزيئة MDA (العينة) مع جزيئتين من thiobarbituric و ذلك تحت تأثير درجة الـ PH منخفضة وسط حمضي (من 2 إلى 3) و ذلك تحت درجة حرارة 95 م° لمدة 15 دقيقة حيث ينتج لون وردي (pigment pink) و الذي يتم استخلاصه بواسطة إضافة بتانول n-butanol و بهذا يمكن قراءة الكثافة الضوئية على طول موجة قدرها 535 نانو متر nm .

الكواشف و المحاليل : reagent and solvents

1-thiobarbituric acid .

2-TCA 20%

3-n-butanol .

4- malondialdehyde standart : (1.1.3.3-tetramethoxy propane) MDA

استعملت مادة MDA لتحضير تخفيفات متسلسلة منها وهذا لرسم المنحنى القياسي للـ MDA .
خطة و طريقة العمل :

يتم تقدير كمية TBARS حسب المراحل الثلاثة التالية :

1-نؤتى بأنابيب اختبار سعتها 10 مل نضع في الأنبوب 0.5 مل من العينة المراد اختبارها و نضيف إليها 0.5 مل من محلول الـ TCA(20%) ثم نضيف 1 مل من thiobarbituric acid مع العلم انه يجب إعداد اختبارين لكل عينة .

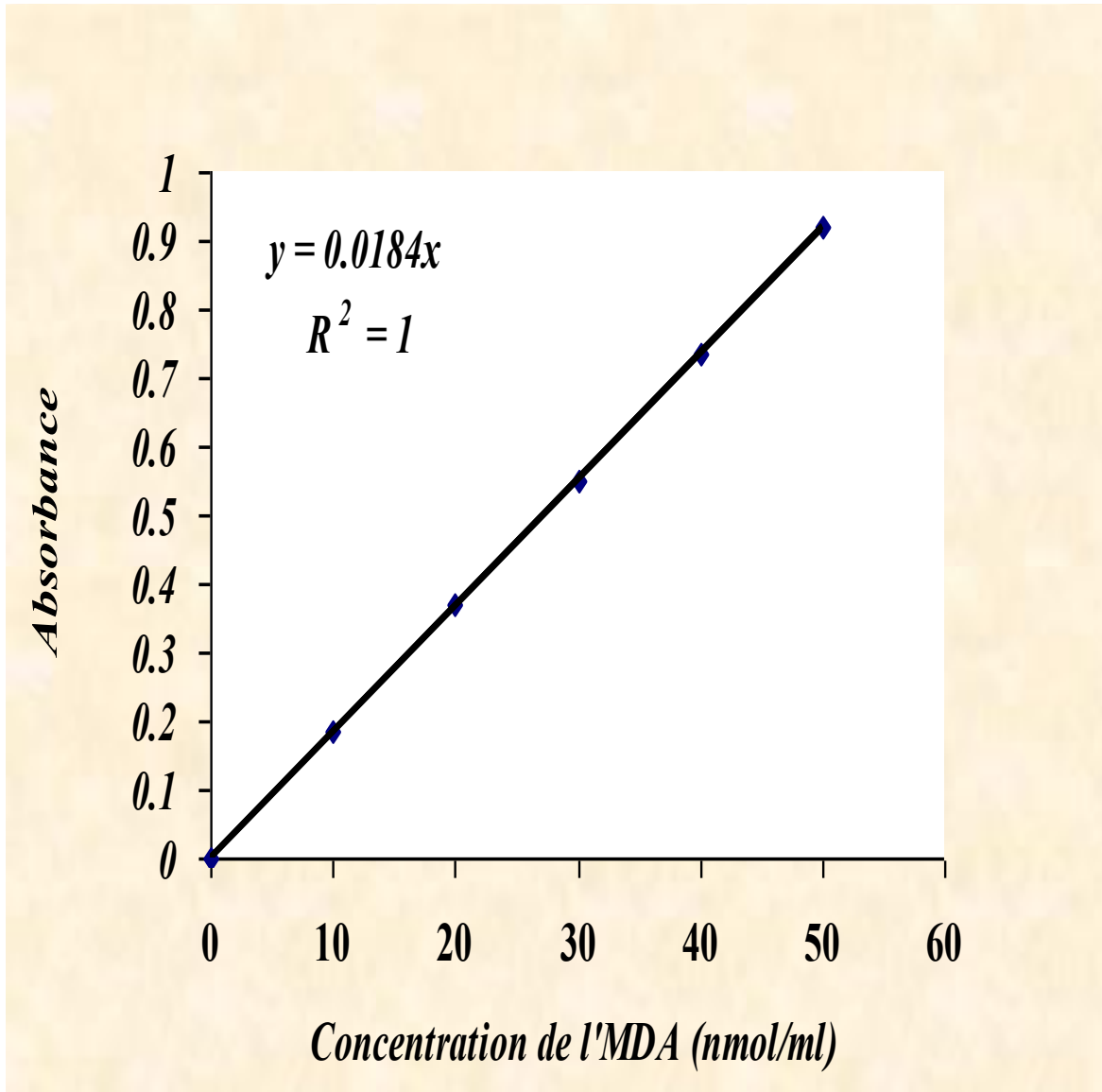
2-تأخذ الأنابيب و توضع في حمام مائي 100 م° و لمدة 15 دقيقة مع مراعاة غلق الأنابيب بإحكام و بعد إخراج الأنابيب من الحمام المائي نتركها تبرد ثم نضيف لها 4 مل من البتانول n-butanol و نقوم برج سريع و قوى في نفس الوقت .

3-ثم نقوم بإفراغ الأنابيب في أخرى خاصة بجهاز الطرد المركزي و نضبط الناخذة على سرعة 3000 دورة لمدة 15 دقيقة ثم نأخذ القطعة الطافية و نقيس شدتها الضوئية في جهاز المطياف الضوئي spectrophotometre على طول موجة 530 نانومتر .

• ثم قورنت الكثافة الضوئية للعينة مع الكثافة الضوئية للـ MDA و الذي يعتبر محلول قياسي خارجي و قدرت كمية TBARS بالنانومول لكل غرام نسيج .

■ العمليات الحسابية : calculation

يحسب قيمة TBARS من خلال المنحنى القياسى للـ MDA .



شكل 24 : المنحنى القياسي للـ MDA.

2 تقدير كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahdryl (NPSH)

Determination of hepatic non protein sulfhydryl contents

بتطبيق طريقة (ellman 1959) (234) أمكن قياس كمية المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahdryl و ذلك عن طريق استخدام كاشف ellman (ellman reagent).

مبدأ البروتوكول :

ان تقدير كمية المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahdryl (NPSH) يكون عن طريق قياس الكثافة الضوئية باستعمال spectrophotometre لـ 1 مول من المركب 2 nitro-5 mercaptobenzoic acid الذى يتميز بلون شديد الصفرة و هو ناتج عن ارجاع مركب (5',5'-dithio-bis(2nitro benzoic acid)) و هو ما يسمى كاشف المن ellman's عند تفاعله مع 1 مول من المركبات غير البروتينية الحاملة لمجموعة sulfhydryl .

المحاليل المستعملة :

1-10% TCA-6mn NA2EDTA .

2-potassium phosphat buffer PH8 0.1M .

3-ellman's reagent (5',5'-dithio-bis(2nitro benzoic acid) 0.396g/100ml .phosphat buffer

4-sample .

5- reduced glutathione (GSH) standard .

- قمنا بمزج المحلول 1 مع المحلول 2 بمعدل 1/1 و الناتج استعمل لتحضير تخفيفات متسلسلة من مادة glutathion (9-cysteine s-glycine) و هذا لغرض رسم المنحنى القياسي للـ glutathione الذى يستخدم للمعايرة .

خطة العمل :

نضع في كل أنبوبة اختبار 0.5 مل من المحلول رقم 1 (10%TCA) و نضيف اليه 0.5 مل من العينة المراد اختبارها (homogenat) و نقوم برجها رجا خفيفتا على فترات متقطعة لمدة 10-15 د و بعد ذلك نقوم بعملية الطرد المركزي و ذلك ب 2000 دورة لمدة 5 دقائق . بعد الانتهاء من الطرد نأخذ 0.2 مل من القطعة الطافية فاتحة اللون و نضعها في أنبوب جديد و نضيف إليها 1.7 مل من phosphat buffer PH8 مع إضافة 100 ميكرو لتر من ellman's reagent و نعمل لكل اختبار ثنائية dupliquat و تتم القراءة الضوئية على طول موجة 412 نانومتر فى

جهاز المطياف الضوئي spectrophotometre بعد 5 د من التفاعل و ذلك بالمغايرة مع الشاهد (reagent blank).

calculation

العمليات الحسابية :

كمية الجلثاثيون المقدر بالمكرو لتر / غ من النسيج او من الهيموغلوبين =
الكثافة الضوئية للعينة المختبرة × الحجم الكلي المستعمل × F × التركيز القياسى باميكرومول
الكثافة الضوئية القياسية × حجم العينة المختبرة المستعملة × n

حيث:

n = تقدير كمية الهيموغلوبين بالغرام للحجم المستعمل

2 = الحجم الكلي المستعمل .

0.2 = الحجم المستعمل .

F = معامل التخفيف .

Glutathione content $\mu\text{mol/g}$ tissue or haemoglobin =

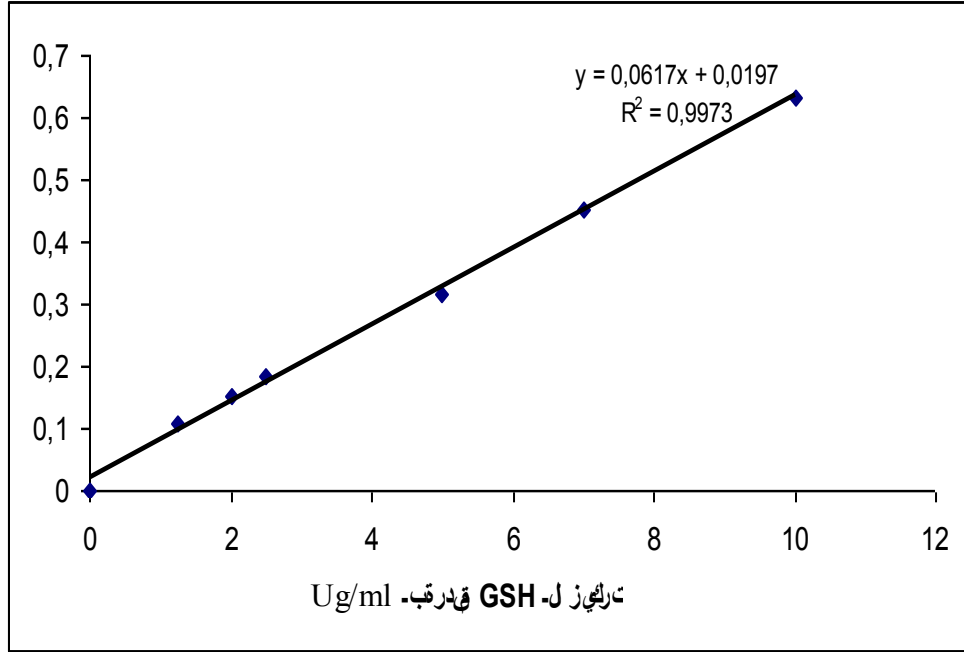
$$\frac{\text{OD}_{\text{test}} \times \text{total volume} \times F \times \text{con of stand } (\mu\text{mol})}{\text{OD}_{\text{stand}} \times \text{volume used of sample} \times n}$$

N = estimated g haemoglobin per volume used .

2 = total volum .

0.2 = volum used .

F = dilution factor .



الشكل رقم 25 : المنحنى القياسي للجلتاثيون glutathione المختزل (GSH).

2-VI تقييم نشاط إنزيم الكتالاز (CAT) الكبدى (235) :

▪ مبدأ البروتوكول التجريبي : principle

يقدر نشاط الـ (CAT) بقدرته على التهام الجذر الحر H_2O_2 و ذلك من خلال انخفاض قيمة الكثافة الضوئية على طول موجة 240 نانومتر نتيجة تحلل الجذر الحر بواسطة إنزيم الـ (CAT).

▪ المحاليل الكيميائية المستعملة :

1- potassium phosphate buffer PH 7.4(0.1M).

2- hydrogen peroxide (H_2O_2) 19 mmol

خطة وطريقة العمل :

يمكن تلخيص مراحل و خطوات قياس نشاط إنزيم الكتالاز في مايلى :

1-أخذت الحجيرة الخاصة بجهاز المطياف الضوئى حجمها 3 مل نضع بها العينة

المقدرة بـ 50 ميكرو لتر و نضيف إليها 2.95 مل من المحلول المنظم المضاف إليه H_2O_2

الذي حضر بتركيز 19 mmol/l كما سبق توضيح كيفية تحضيره .

- 2- نقوم بتسجيل التغيرات في الكثافة الضوئية على طول موجة 240 نانومتر و ذلك مدة دقيقتين مع عمل اختبارين لكل عينة .
- 3- قدر نشاط إنزيم الكتلاز بمفهوم عدد الوحدات لكل ملغ من البروتين لنسيج العينة أو لكل غ لكمية الهيموغلوبين .

العمليات الحسابية : calculation

تحسب وحدة واحدة من نشاط إنزيم الكتلاز (CAT) باستعمال المعادلة الموالية :

$$K = 2.303/T * \log A1/A2$$

حيث أن :

K = سرعة التفاعل .

T = الفرق الزمني بالدقائق .

A1 = الامتصاص في الزمن صفر

A2 = الامتصاص في الدقيقة واحد

يحسب النشاط المتخصص لإنزيم الكتلاز حسب تطبيق المعادلة الآتية :

$$K/n = \text{النشاط الانزيمي}$$

= وحدة /ملغ بروتين أو غ هيموغلوبين .

حيث أن : n = ملغ بروتين أو غ هيموغلوبين في الحجم المستعمل .

One unit of CAT activity was calculated by using =

$$K = 2.303/T * \log A1/A2$$

K= first order reaction rate constant.

T= time interval in min.

A1= absorbance in time 0.

A2= absorbance in 1 min .

Specific activity was calculated as $K/n = U/\text{mg protein or haemoglobin}$

Where $n = \text{mg protein or haemoglobin in the used volume of sample used}$

Statistical analysis

التحليل الاحصائية :

تم إيضاح كل المعطيات بالمتوسطات \pm الانحراف المعياري (means \pm SD) و لقد تمت مقارنتها باستعمال طريق واحد لتحليل التباين (انوفا) من خلال استعمال اختبار توكاى-كرامر (Tukey-kramer(test) .

حيث أن :

$0.05 < P$: فرق غير معنوي (ns)

$0.05 > P$: فرق معنوي (*)

$0.01 > P$: فرق جد معنوي (**)

$0.001 > P$: فرق جد معنوي (***)

ومثلت نتائج الدراسة بـ * عند مقارنة المجاميع مع الشاهد و الرمز # عند المقارنة مع مجموعة فرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

التتالجه

النتائج

أولاً : استخلاص المادة النباتية لـ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و دراستها

مخبرياً

I - مردود المادة النباتية بعد الاستخلاص:

بينت النتائج المتحصل عليها تساوى مردود كل من النباتين و هي موضحة في الجدول الموالي

الجدول رقم 9 : مردود عملية الاستخلاص .

المردود	المادة النباتية	المردود	المردود
100 غ	<i>Salvia officinalis</i>	15 غ	15 %
200 غ	<i>Phlomis samia</i>	30 غ	15 %

II - تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية

أظهرت النتائج فيما يخص تقدير الفلافونويدات و المركبات عديدة الفينول في

المستخلصين النباتيين احتوائهم على كمية عالية من المركبات عديدة الفينول مقدرة بـ $73,14 \pm$

0,016 و $116,76 \pm 0,017$ ملغ مكافئ لحمض الغاليك / غ من الوزن الجاف للنباتة ، لكل

من *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي (الشكل 26 A) .

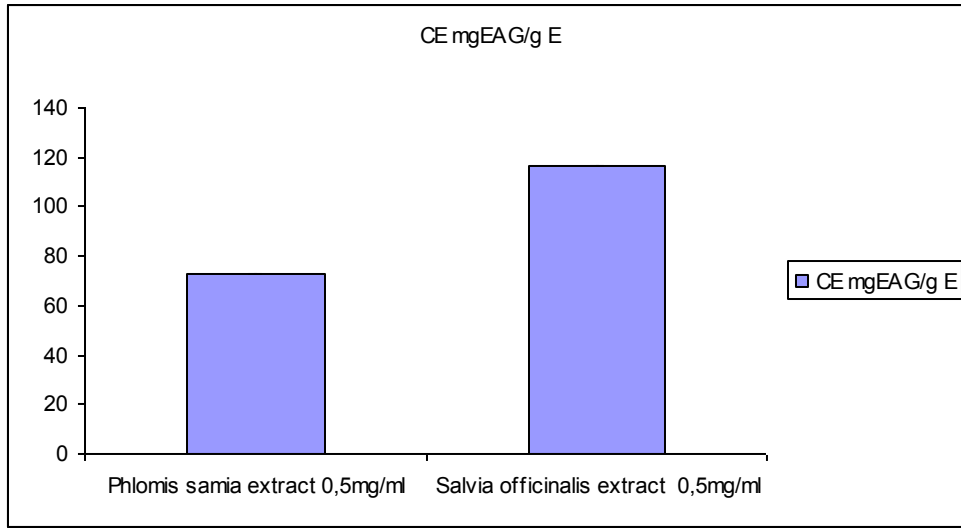
أما تقدير كمية الفلافونويدات في المستخلصات النباتية موضحة في الشكل (م 26 B)

وأوضحت النتائج احتواء مستخلص *Phlomis samia* على 46,37 ملغ مكافئ لحمض الريتين / غ

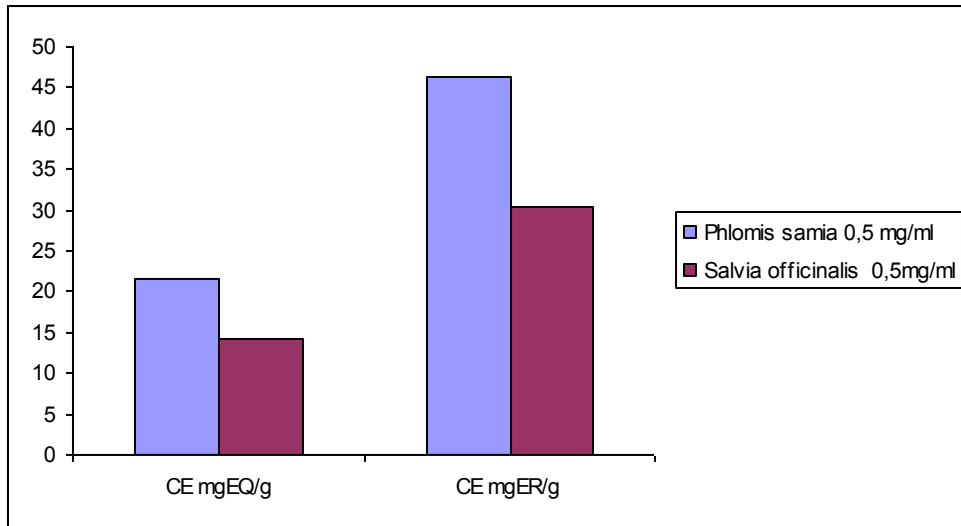
من الوزن الجاف ، و 21,61 ملغ مكافئ لحمض الكرسيتين / غ من الوزن الجاف.

أما نباتة *Salvia officinalis* فتحتوى على 30,327 ملغ مكافئ لحمض الريتين / غ من الوزن

الجاف و 14,301 ملغ مكافئ لحمض الكرسيتين / غ من الوزن الجاف



الشكل 26 A: كمية عديدات الفينول الكلية في المستخلصين النباتيين ملغ مكافئ
لحمض الغاليك / غ من الوزن الجاف.

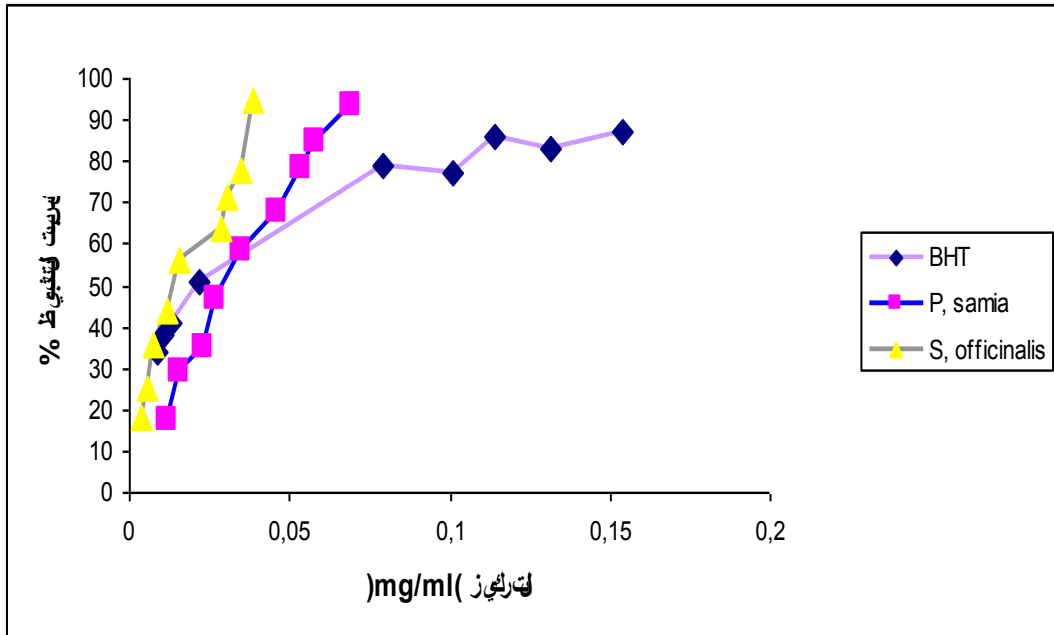


الشكل 26 B: كمية الفلافونويدات ملغ مكافئ لكل من الكرسيتين و الريتين / غ من
الوزن الجاف .

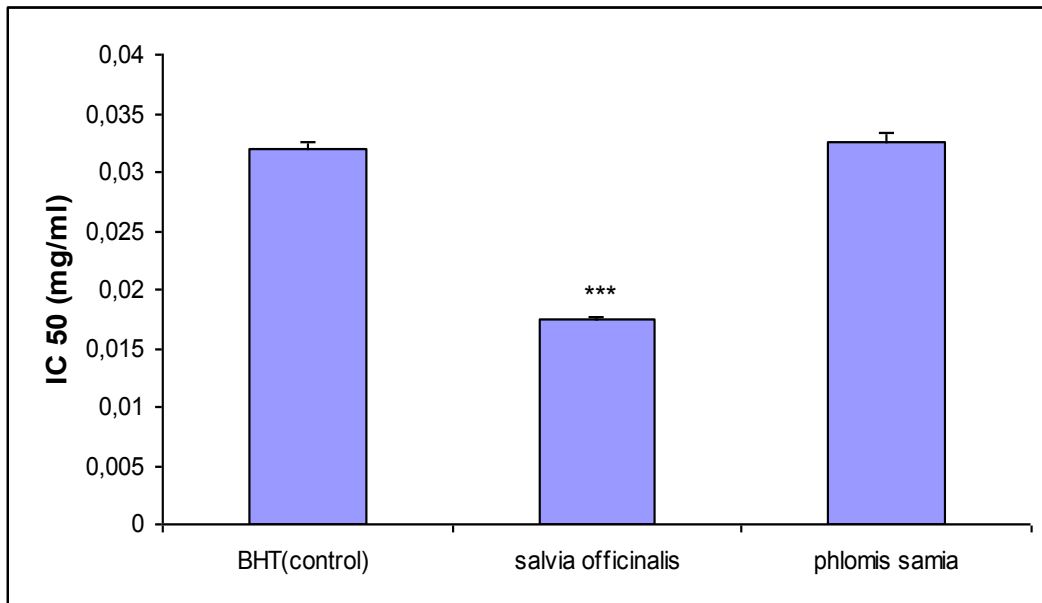
III - الخاصية ضد الجذرية لمستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* من خلال اختبار DPPH

من خلال ملاحظة الشكل رقم (A 27) الذي يوضح نسبة تثبيط جذر الـ DPPH تبعاً لتركيز كل من الـ BHT فلافونويد قياسي و مستخلص *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* تبين لنا أن النشاط الآسر (الازاحي) لجذر الـ DPPH لكل من BHT و مستخلصي النباتين المدروستين يتعلق بالتركيز إذ سجلنا زيادة في النشاط الآسر تبعاً للزيادة في التركيز مع تسجيل وصول مستخلص *Salvia officinalis* إلى النشاط الآسر الأعظمى 100% بتركيز أقل من تركيز الـ BHT القياسي، و كما هو موضح في الشكل فإن المستخلص الميثانولي لـ *Phlomis samia* يزيح جذر الـ DPPH بـ $93.85 \pm 2.73\%$ عند تركيز 0.069 ملغ/مل، كما ان مستخلص يزيح جذر الـ DPPH بنسبة $94.53 \pm 0.52\%$ عند تركيز 0.0384 ملغ/مل، وتبقى للمستخلصات النباتية فعالية حتى عند تراكيز صغيرة، فيزاح جذر الـ DPPH بـ $18.33 \pm 0.51\%$ عند تركيز 0.0038 ملغ/مل بالنسبة لـ *Salvia officinalis* و بـ $17.56 \pm 1.10\%$ عند تركيز 0.011 ملغ/مل بالنسبة لمستخلص *Phlomis samia*. فيحين قدر يزيح الـ BHT القياسي جذر الـ DPPH بـ 50.93 $\pm 2.23\%$ عند تركيز 0.0219 ملغ/مل.

بعد حسابنا لقيمة و تركيز المستخلص أو العينة المثبط لـ 50% من جذر DPPH و من خلال ملاحظة الشكل رقم (B 27)، و جدنا أن IC50 لمستخلص *Phlomis samia* تقدر بـ 0.0324 ± 0.0009 ملغ/مل و هي تقارب بذلك قيمة IC50 للـ BHT القياسي، أما قيمة IC50 لنبته *Salvia officinalis* فقدرت بـ 0.017 ± 0.0006 ملغ/مل و هي قيمة أقل من IC50 القياسي بمعنى أن المستخلص النباتي قادر على إزاحة جذر الـ DPPH بتركيز أقل من تركيز القياسي المزيح للـ 50% يـ DPPH و بأكبر فرق معنوي ممكن $P > 0.001$. ومن هذه النتائج فإن لكلا المستخلصين نشاط اسر أعظمى يقارب أو يفوق نشاط الـ BHT.



شكل 27 A : نسبة تثبيط جذر الـ DPPH تبعاً لتركيز كل من الـ BHT فلافونويد قياسي و مستخلص *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* .



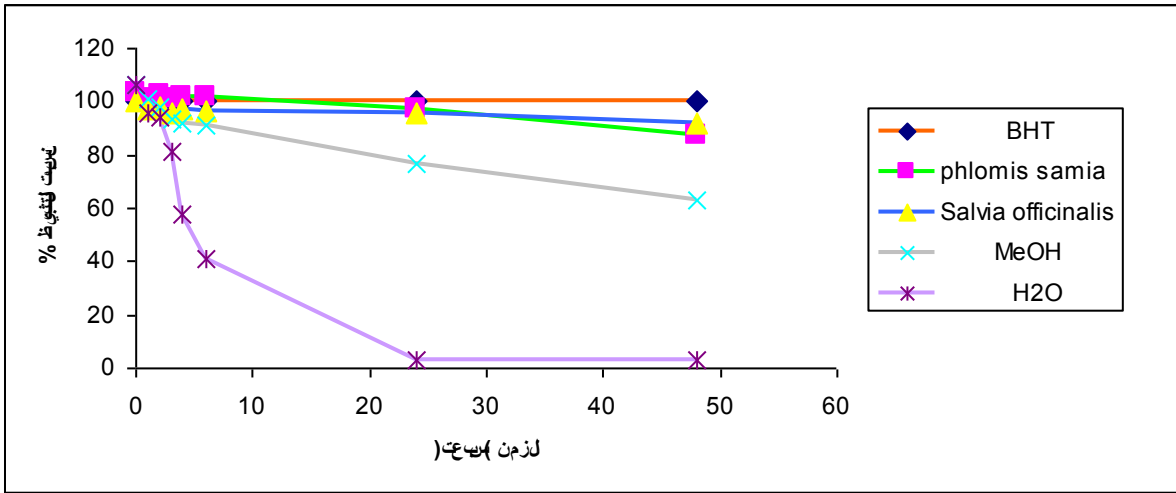
الشكل 27 B : لتركيز المثبط لـ 50% من جذر الـ DPPH

V - الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia*

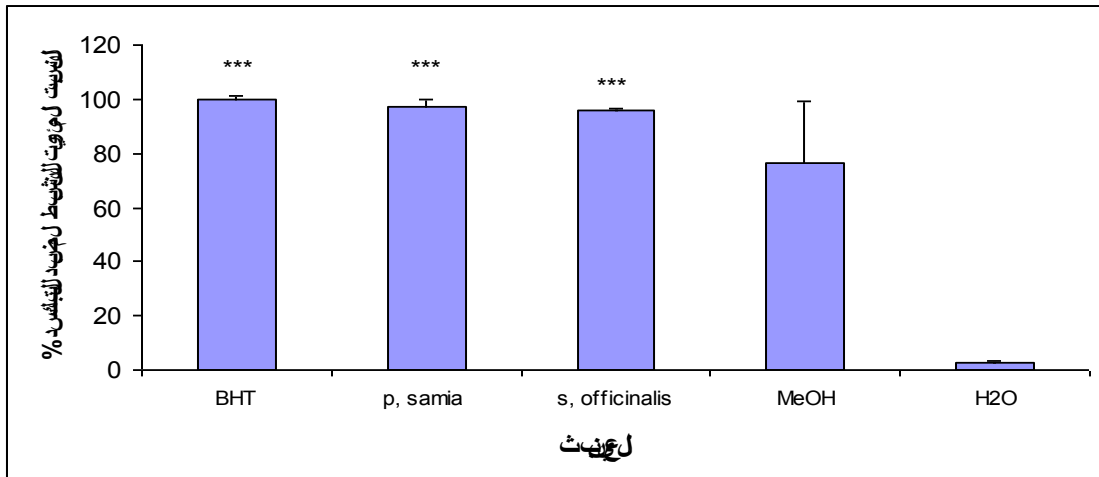
من خلال اختبار β -carotene / acide linoleic

من خلال ملاحظة الشكل رقم 28 الذي يوضح نسبة النشاط المثبط لأكسدة حمض linoleic و ثباته مع مرور الزمن .

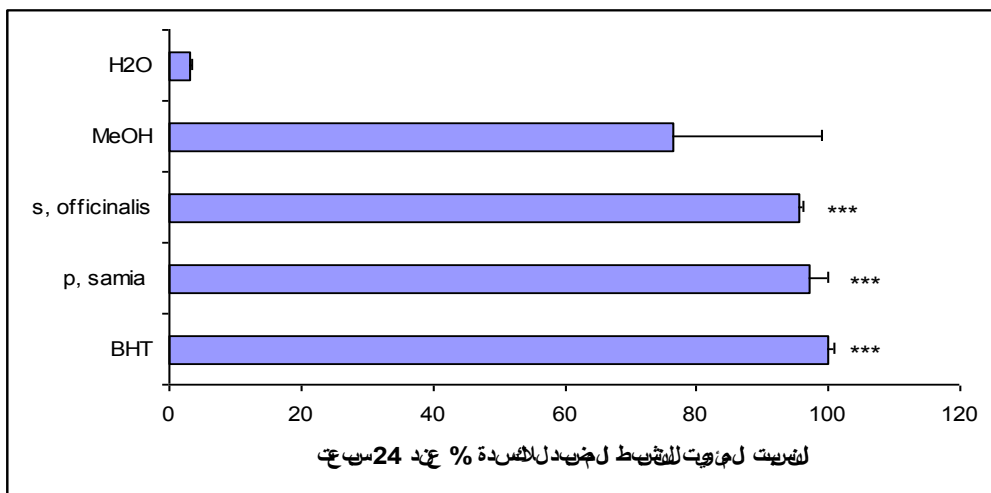
لوحظ من خلال المنحنى المدون في الشكل رقم 28 أن كل من المستخلصين النباتيين لـ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* تثبط أكسدة β -carotene و تعدل جذور الهيدروبيروكسيد تعديلا معنوي بأكبر فرق معنوي ممكن $P > 0.001$ بنسب متقاربة عبر الزمن ، و تقرب في ذلك نشاط الـ BHT . كما أن نشاطها المضاد للأكسدة ثابت تقريبا . و عند مقارنة قدرة المستخلصين النباتيين المضادة للأكسدة مع BHT خلال 24 ساعة الشكل (29) (A، B) أظهرت النتائج قدرة مستخلص *Phlomis samia* على تثبيط الأكسدة بنسبة $2.832 \pm 97.05\%$ ، وكذلك مستخلص *Salvia officinalis* بقدرة تثبيطية $0.749 \pm 95.58\%$ ، التي تقارب النسبة التثبيطية للـ BHT ($0.92 \pm 99.97\%$) عند 24 ساعة .



الشكل 28 : النشاط المثبط لأكسدة حمض linoleic بدلالة الزمن .



(A)



(B)

الشكل 29 : A و B قيم النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية عند 24 ساعة.

IV- النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للنبتين :

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول رقم (10) قدرة مستخلص *S.officinalis* على تثبيط بكتيريا *Staphylococcus sp gram (+)* وذلك بمساحة تثبيطية 7 ملمتر و عدم تأثيرها على بكتيريا *Esherichia coli gram (-)*، أما المستخلص الميثانولي لنبته *P.samia* فلم يظهر اي قدرة تثبيطية .

لخ ع	الاعى ركه	يغ ت لخب حن-	يغ ت لخب حن- Me S.officinalis	سرقى ل ظيرة لخ ك نث
ف ش	Aspergillus sp	-	-	1
بلخ حثرب	Pseudomonas sp gram (-)	-	-	2
	Staphylococcus sp gram (+)	(7 يه حن)+	-	3
	Klebsiella sp gram (-)	-	-	4
	Esherichia coli gram (-)	-	-	5
	Condida	-	-	6

الجدول 10 : النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للمستخلص الميثانولي لنبته *S.officinalis* و *P.samia* .

حيث أن :

Me : المستخلص الميثانولى .

(-)، (+) : غرام + أو - .

أما البودرة النباتية الجافة لكلا النباتين أظهرت مساحات تثبيطية متفاوتة فكانت اكبر مساحة تثبيط لبودرة نبته *S.officinalis* كانت تجاه بكتيريا *Staphylococcus sp* وقدرة تثبيطية غير واضحة لـ *P.samia* مبينة في الصور الفوتوغرافية الموالية .

حيث أن :

. S.officinalis نبتة :S

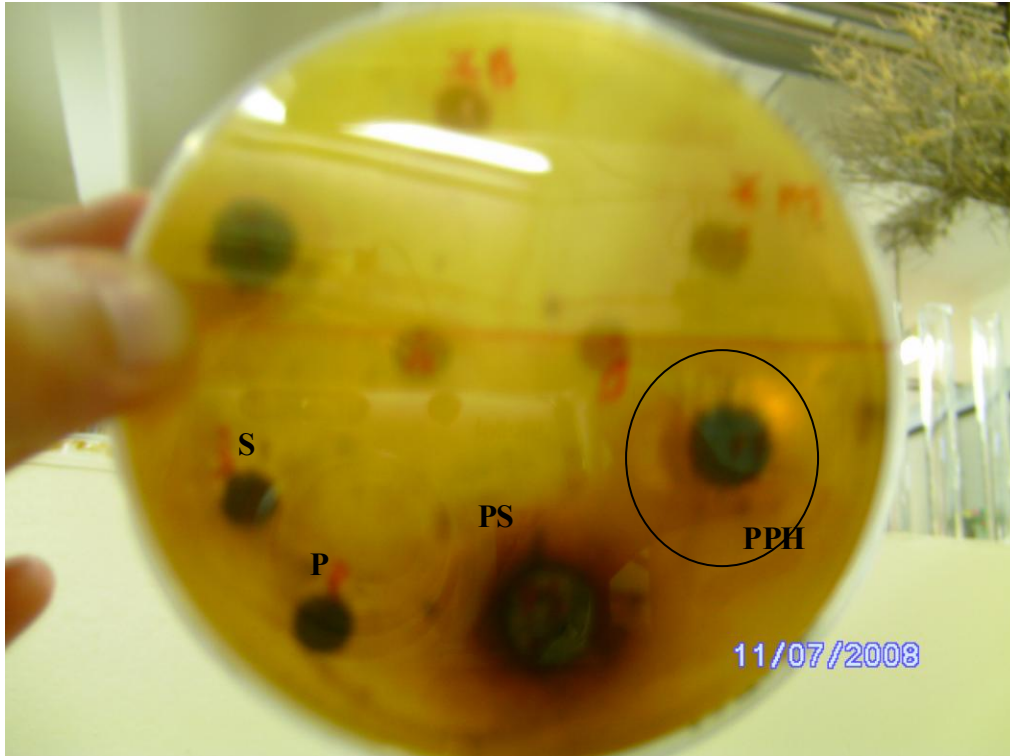
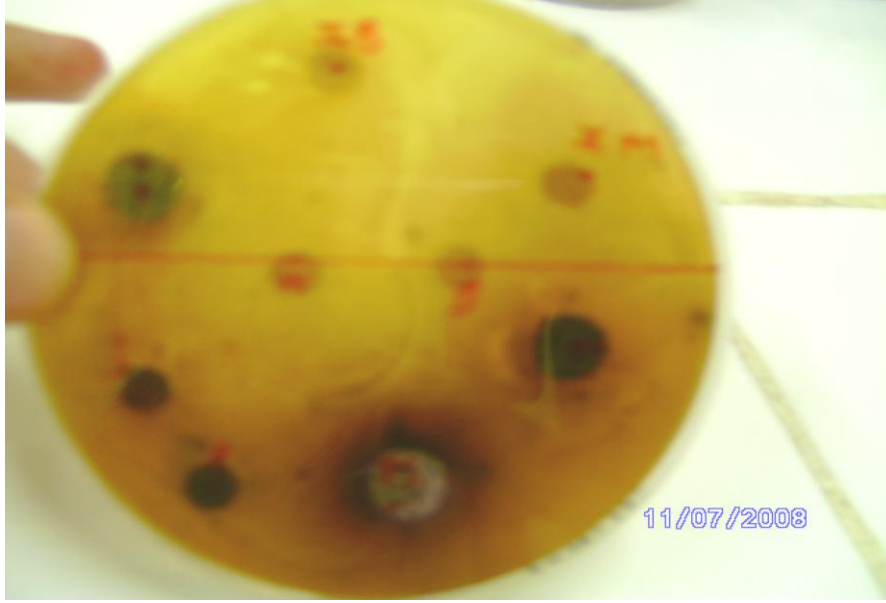
.P.samia نبتة :PH

.M :القرص الشاهد المشبع بالميثانول .

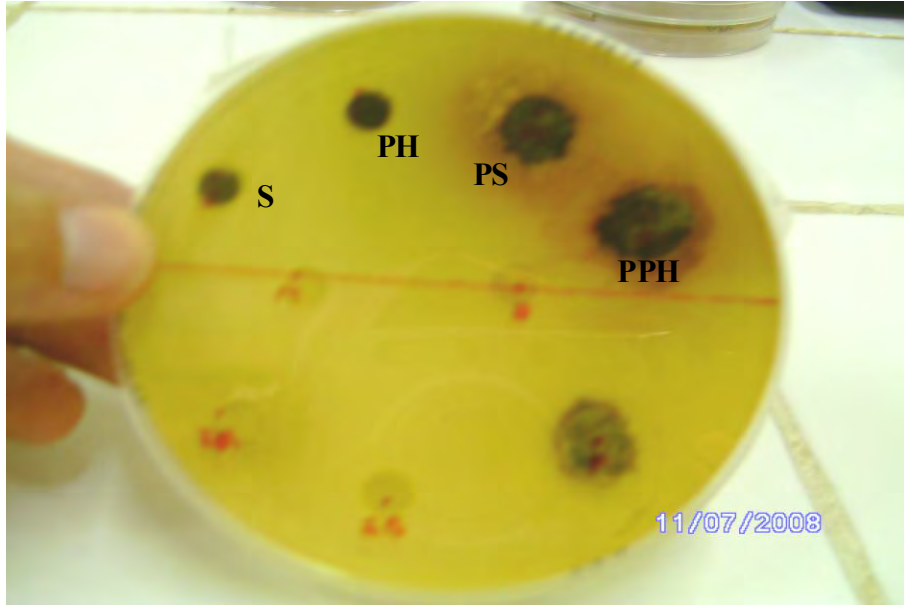
.PPH : بئر بودرة النبتة P.samia .

PS : بئر بودرة نبتة S.officinalis حيث يرمز بـ P الأولى للبئر Puits

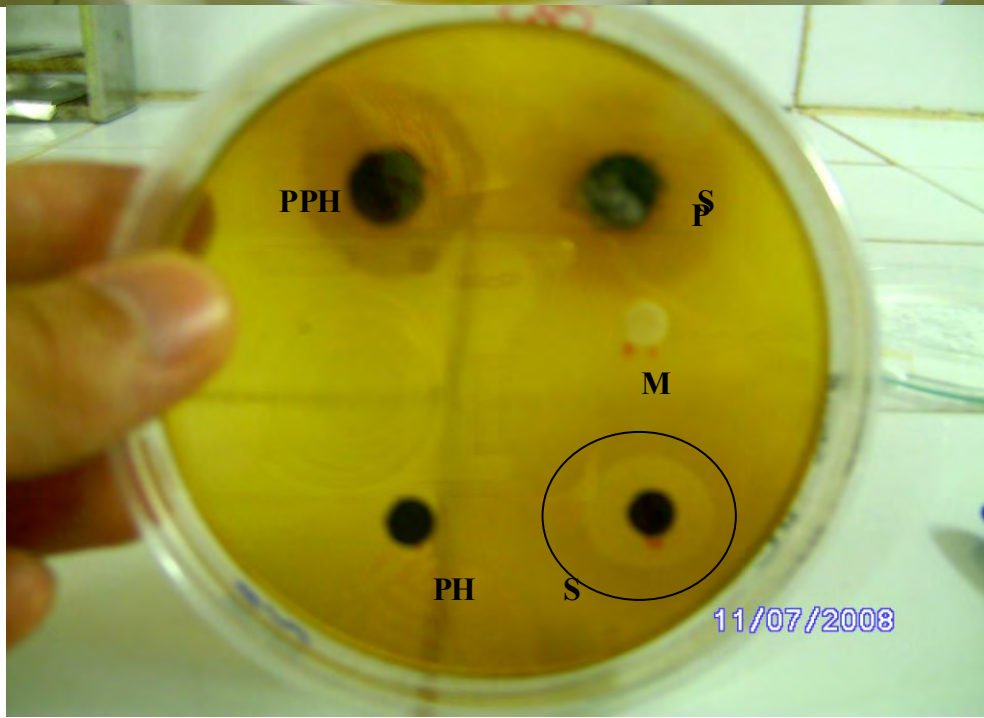
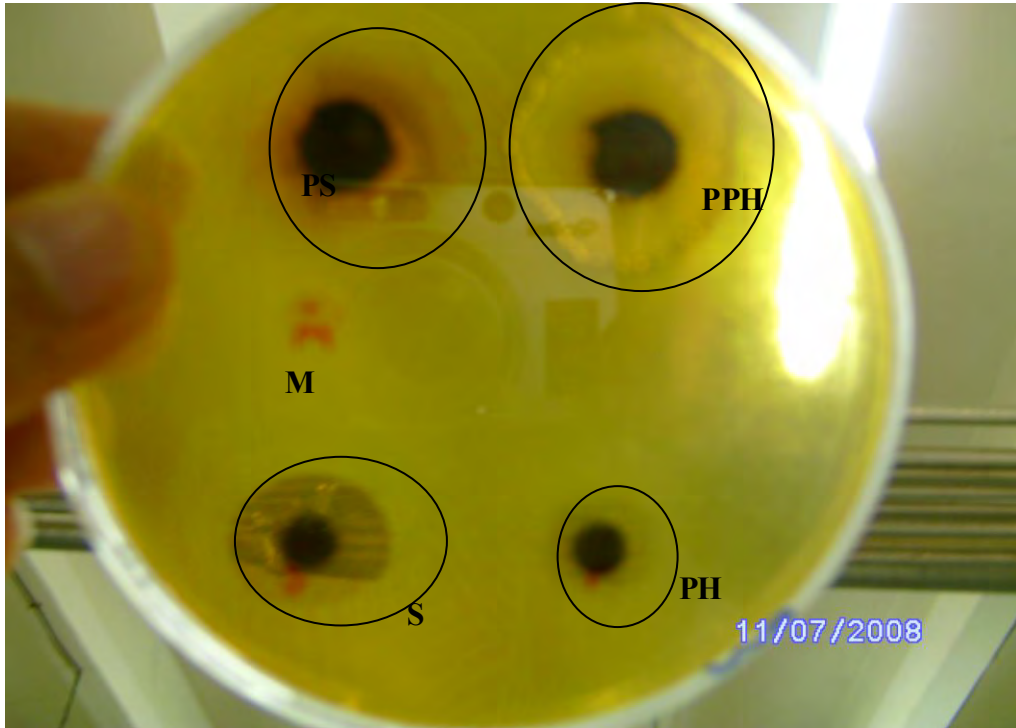
0 : توضح المساحة التثبيطية للمستخلص الميثانولي ، و المساحة التثبيطية لبئر البودرة النباتية



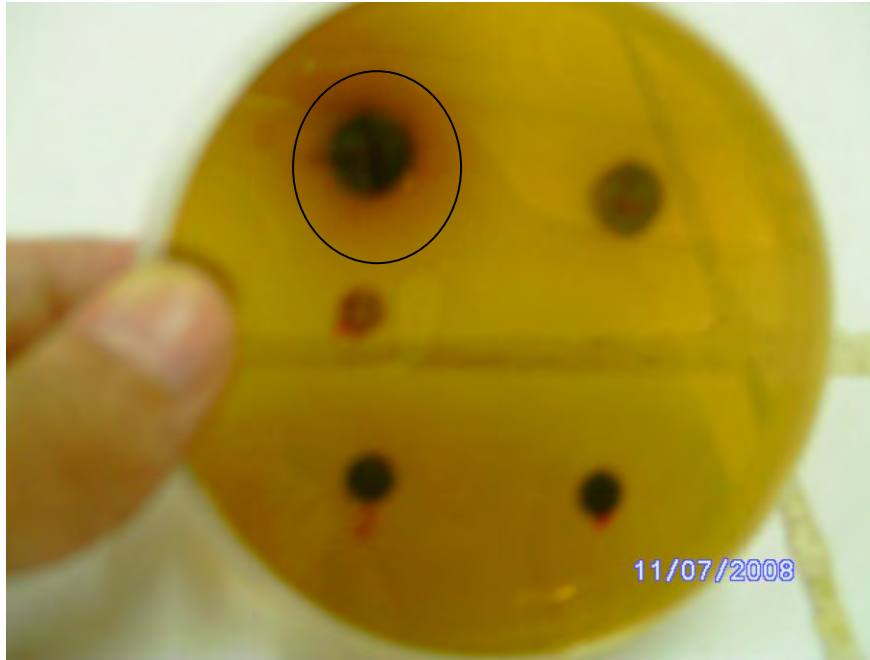
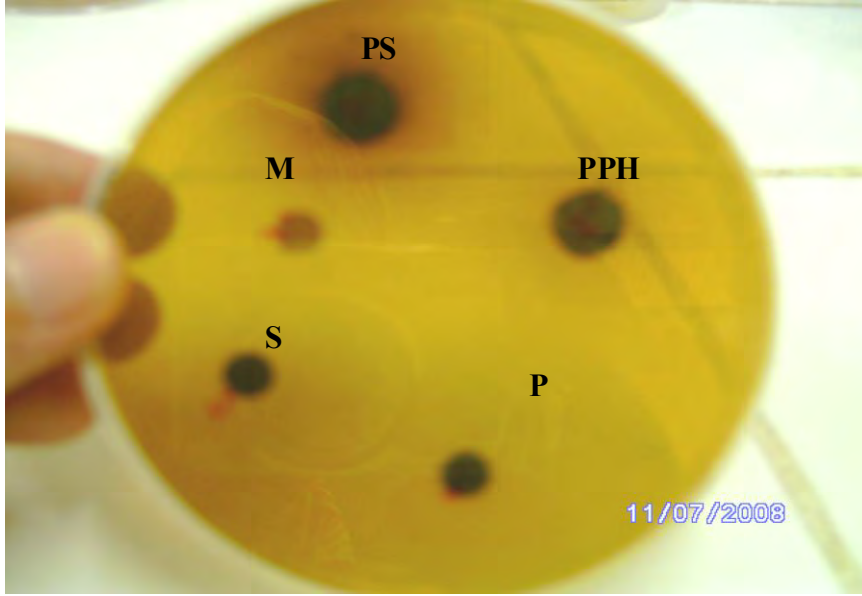
صورة فوتوغرافية 1: توضح عدم ملاحظة اي اثر تثبيطي، فيما عدا عند البودرة النباتية لـ P.samia. نلاحظ مساحة محيطة بالبئر و هي غير واضحة المعالم



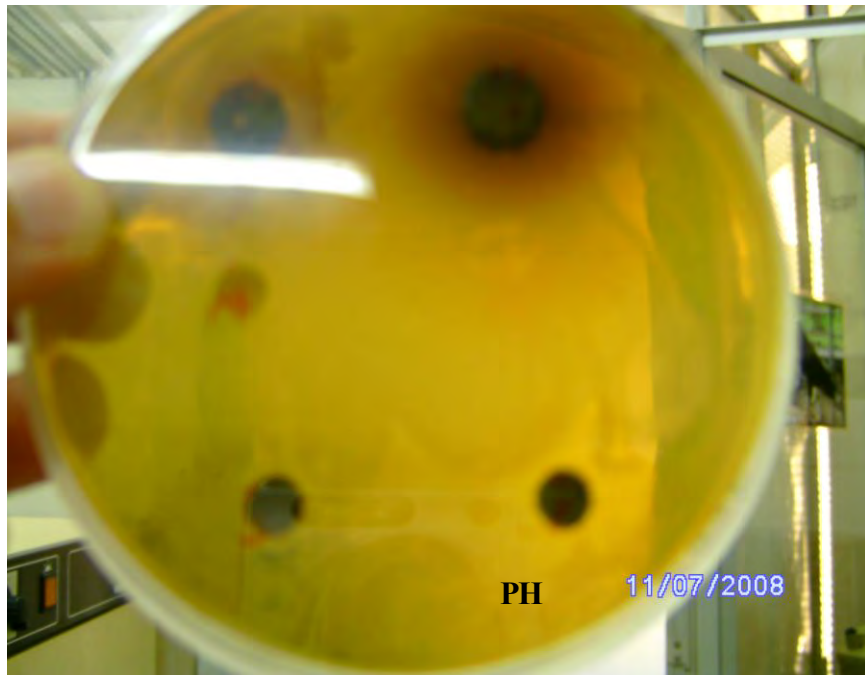
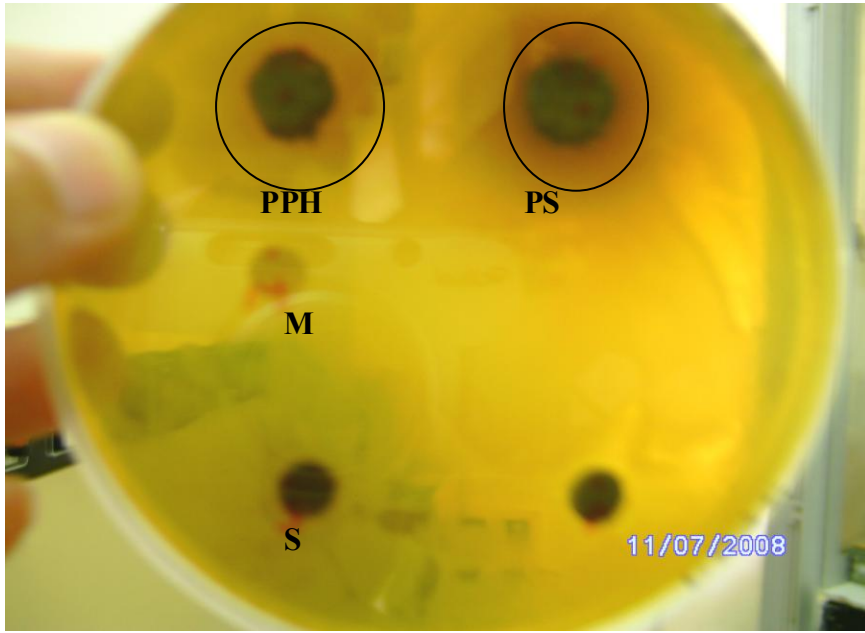
صورة فوتوغرافية 2 : توضح عدم ملاحظة اى مساحة تثبيطية لـ *Pseudomonas sp* gram (-) من طرف بودة النبتتين .



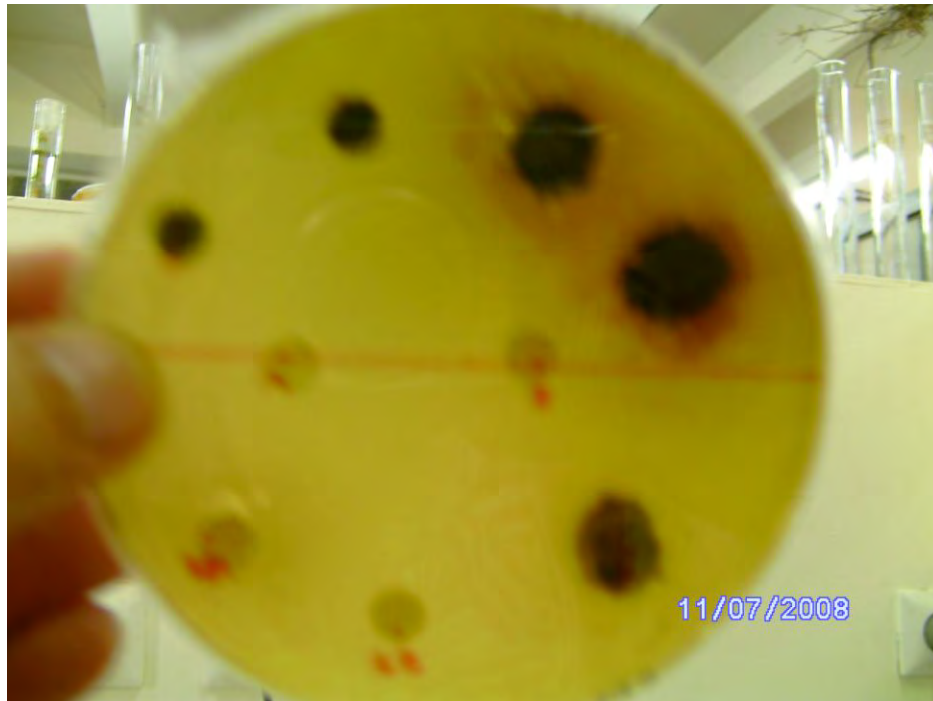
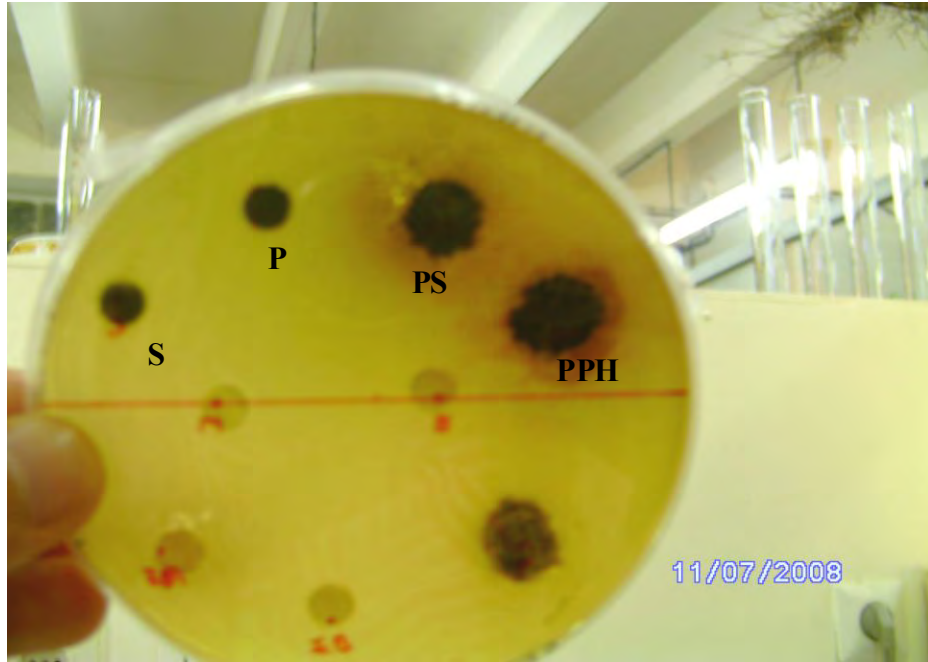
صورة فوتوغرافية 3: توضح مساحة تثبيط كبيرة لـ *Staphylococcus sp* gram (+) تقريبا 10 مليمتراً محيطية ببئر نبتة *P. samia* يرمز لها بـ PPH بينما لم يظهر مستخلصها الميثانولي أي مساحة تثبيط أما نبتة *S. officinalis* فإظهر مسحوقها الجاف مساحة تثبيط بـ 11 مليمتراً و مستخلصها الميثانولي بـ 7 مليمتراً .



صورة فوتوغرافية 4 : توضح ملاحظة مساحة تثبيط متوسطة لـ *Klebsiella sp gram (-)* بحوالي 5 ملمتر لبودة نبتة *S.officinalis* مع عدم ظهور أى تأثير لكل من بودة نبتة *P.samia* و المستخلصين المثنولين للنبتين.



صورة فوتوغرافية 5: توضح مقدرة البودرة النباتية الجافة لكل من النباتين *S.officinalis* و *P.samia* على تثبيط بكتيريا *Esherichia coli* gram (-) ، بينما لا يظهر المستخلص الميثانولي لـ *S.officinalis* و *P.samia* اى تأثير .



صورة فوتوغرافية 6 : توضح عدم ملاحظة اى تأثير لبودرة النباتين و لا لمستخلصيهما الميثانولى على *Conidia*.

ثانيا: تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

I- معاملة الحيوانات :

اظهرت نتائج اختبار Preliminary LD 50 test عدم تسجيل اى حالات وفاة عند الفئران عند جرعة 5 غ/كلغ .

II - تأثير كل من مستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على الغدة الدرقية :

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on thyroid gland

1 -وزن الجرذ ووزن الغدة والوزن النسبي للغدة الدرقية :

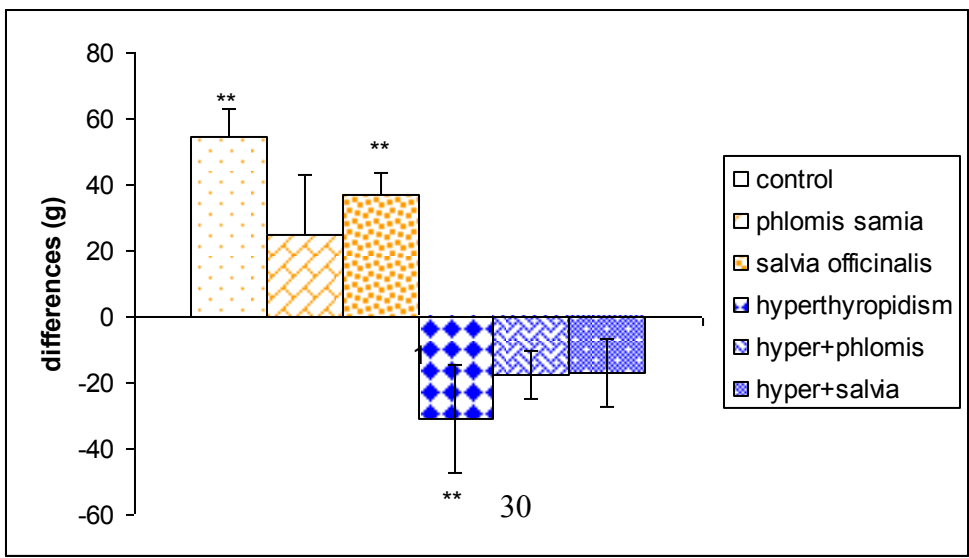
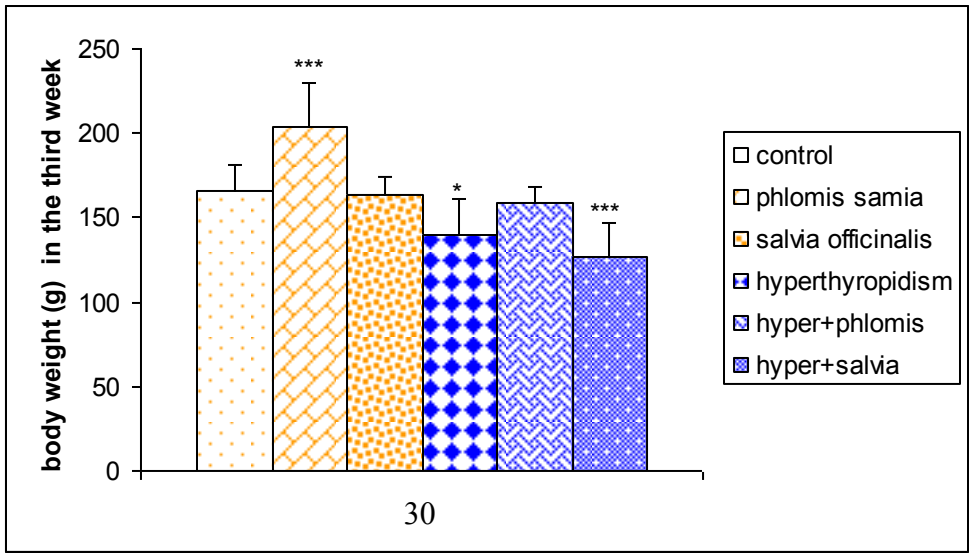
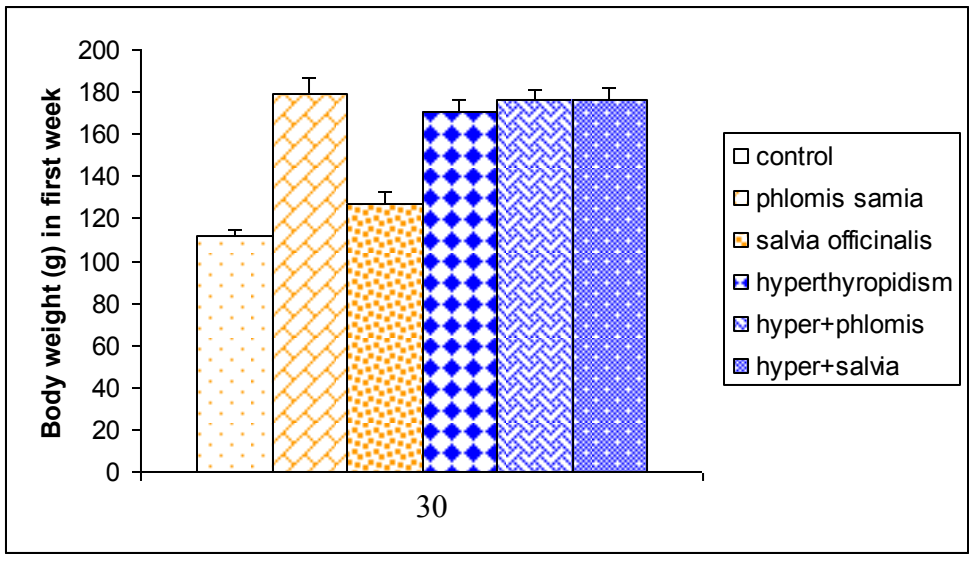
Body weight ; thyroid and relative thyroid weights

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كلغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية و حالة فرط الدرقية على أوزان جسم الجرذ لها تبيان في الأشكال رقم (30). أوضحت النتائج انخفاضاً معنوياً في أوزان أجسام الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بـ 31 غ في الأسبوع الثالث عنه في الأسبوع الأول وانخفاض غير معنوي لكل من مجموعتيه المصابتين بفرط الدرقية التجريبي والتي أخذت كل من المريمية والخياطة بجرعة 200ملغ/كلغ/اليوم بانخفاض 17.08 غ و 17.45 غ على التوالي ، على العكس من ذلك لوحظت زيادة معنوية في أوزان أجسام الجرذان لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية 200 ملغ/كلغ/اليوم وذلك بزيادة 54.57 غ و 36.71 غ على التوالي في الأسبوع الثالث مقارنة بأوزانها في بداية المعاملة فيما بنت النتائج زيادة غير معنوية في الوزن مقدرة بـ 24 غ لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص الخياطة *Phlomis samia* بجرعة 200ملغ/كلغ/يوم في الأسبوع الثالث مقارنة مع وزنها لدى بداية المعاملة .

الشكل (30): تأثير مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كلغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية وحالة فرط الدرقية التجريبي على أوزان جسم الجرذ.

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) and experimental hyperthyroidism on rat body weights.

الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/كلغ/يوم من *L-thyroxine* تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) حيث :
n=10: (حيث n عدد الجرذان) .
SD : الانحراف المعياري



النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخيطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على أوزان جسم الجرذ البيضاء وأوزان الغدة الدرقية الخاصة بها موضحة في الأشكال (31) على التوالي.

عند حساب الأوزان المطلقة للغدة الدرقية لمجاميع الجرذان وتحليلها تحليلًا احصائيًا اتضح بان هناك زيادة معنوية ($P \leq 0.001$) في وزن الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بضعف وزنها لدى مجموعة الجرذان الشاهدة اي بـ 211.22 % كما بينت النتائج ان وزن الغدة لدى مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بكل من المريمية والخيطة على حدا يقترب وزن الغدة الدرقية بها بـ 108.09 و 117.10 % مقارنة بمجموعة الشاهد وبانخفاض معنوي ($P \leq 0.001$) مقارنة بمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي . مع عدم ملاحظة اي تغير معنوي في الوزن المطلق (absolute) الغدة لدى مجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخيطة *Phlomis samia* كل على حدا حيث تم تسجيل انخفاض غير معنوي لوزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان المتلقية لجرعة 200 ملغ/كغ/يوم من الخيطة وذلك بانخفاض مقدر بـ 18.41 % وبارتفاع طفيف غير معنوي في وزن الغدة لدى مجموعة الجرذان المعاملة بجرعة 200 ملغ/كغ/يوم من نبتة المريمية بما نسبته 21.27 % مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

كما أظهرت النتائج بأن هناك زيادة معنوية للوزن النسبي (relative) للغدة بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بـ 200.3 % كما سجل انخفاض معنوي للوزن المطلق للغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص الخيطة *Phlomis samia* بما نسبته 47 % مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة المصابة بفرط الدرقية التجريبي وما نسبته 94.38 % مقارنة بمجموعة الجرذان الشاهدة.

أما لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية والتي أخذت جرعة 200 ملغ/كغ/يوم لمدة ثلاث اسابيع من مستخلص المريمية *Salvia officinalis* فلو حظ انخفاض معنوي بنسبة 54.70 % مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة

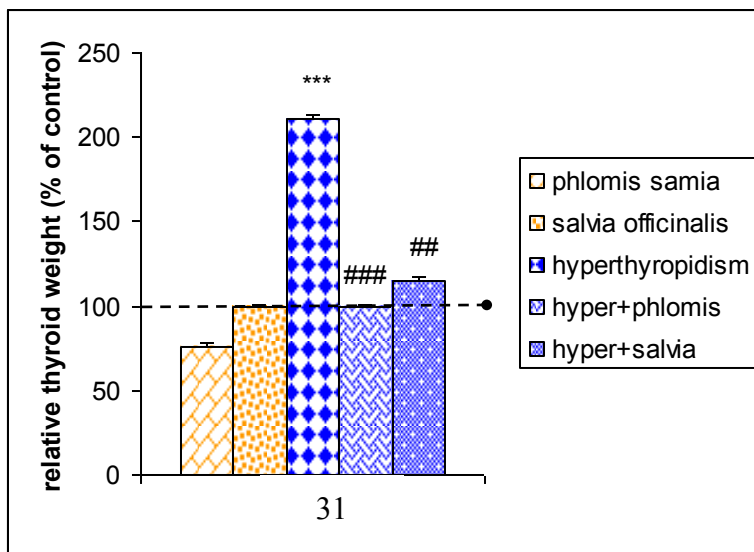
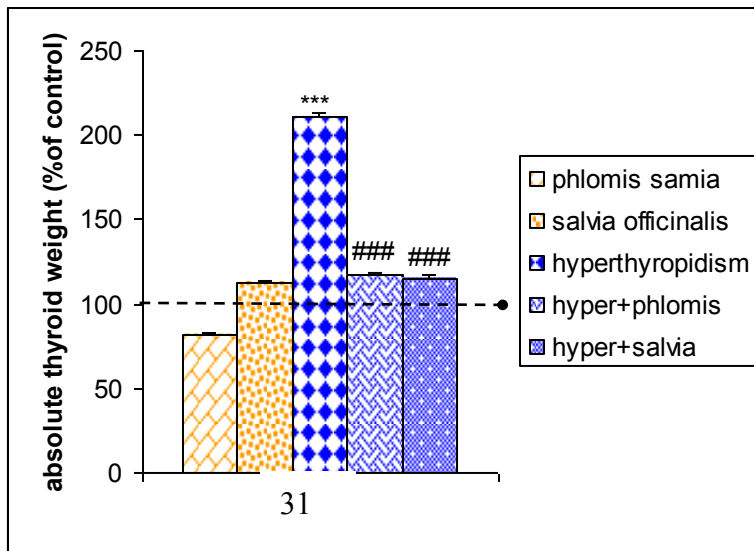
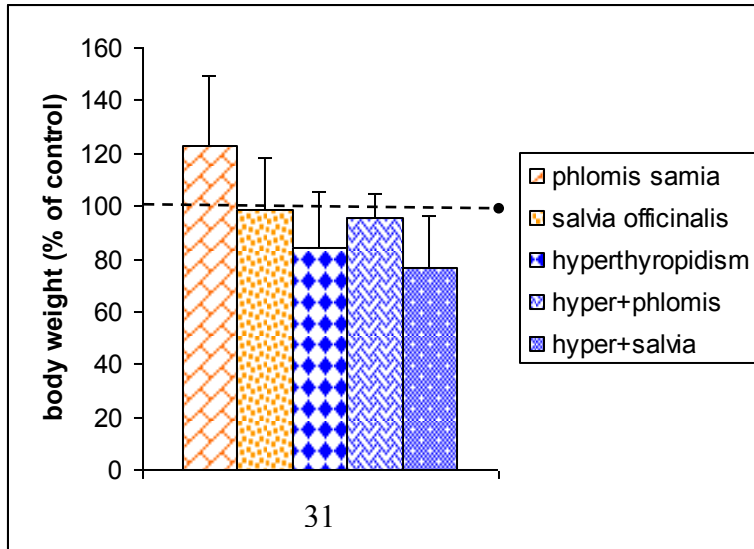
الأشكال (31) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على أوزان جسم الجرذ وأوزان الغدة الدرقية .

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rat body and thyroid weights.

الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/كغ/يوم من *L-thyroxine* تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي - كرامر) للمقارنات المضاعفة .
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) حيث :

. 10=n : (حيث n عدد الجرذان) .

. SD : الانحراف المعياري .



2- وزن الجرذ ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد:

Body weight,liver weight and_relative liver weight

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائريتين *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* بجرعة 200 ملغ/كغ/يوم لمدة 3 أسابيع عن طريق الفم) وتأثيرها على وزن جسم الجرذ والوزن المطلق للكبد والوزن النسبي للكبد مدونة في مبينة في الأشكال (32).

لم تبين النتائج أي تغيرات معنوية في الوزن المطلق للكبد.

أما نتائج الوزن النسبي للكبد فسجلت انخفاض الوزن النسبي للكبد لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص خياطة الجراح *Phlomis samia* بنسبة 79.94% أي انخفاض 20% مقارنة بمجموعة الشاهد.

كما بينت النتائج ارتفاع معنوي في الوزن النسبي للكبد لدى كل من مجموعة الشاهدة المصابة بفرط الدرقية التجريبي بنسبة 125% ونسبة 138% بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* مقارنة بمجموعة الشاهد.

كما لوحظ انخفاض معنوي في الوزن النسبي للكبد لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Phlomis samia* بنسبة 87.48% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

ثبات في الوزن النسبي للكبد للجرذان المعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* ما يعادل 99.07% وزن الكبد لدى المجموعة الشاهدة.

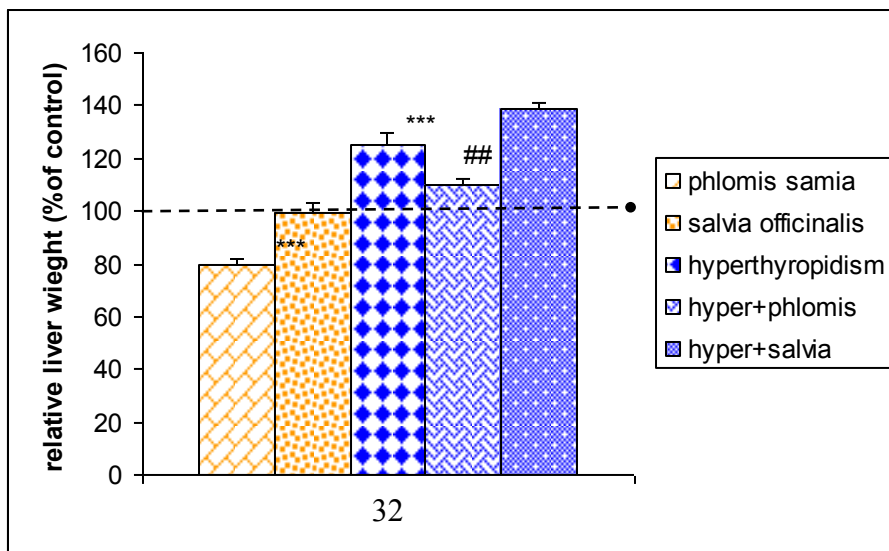
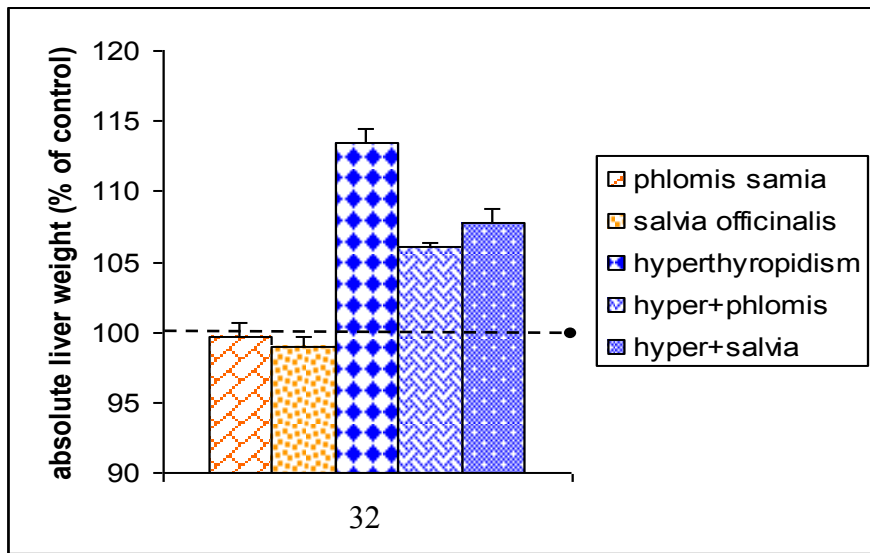
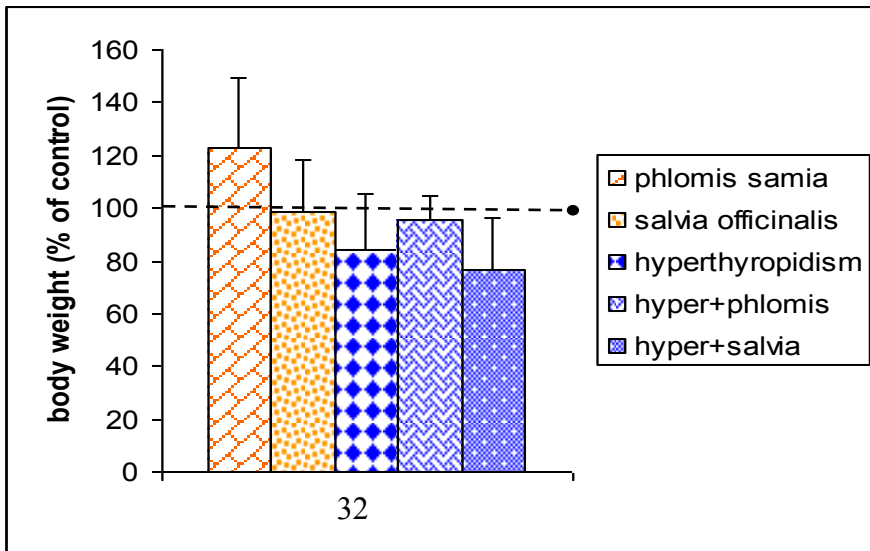
الأشكال (32) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كلغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد.

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,liver weight and relative liver weight.

الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/كلغ/يوم من *L-thyroxine* تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) حيث :

. 10=n : (حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري



3- وزن الجرذ ووزن الكلي والوزن النسبي للكلى

Body weight, kidney weight and relative kidney weight:

النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كلغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على وزن الجرذ ووزن الكلى والوزن النسبي للكلى ، في الأشكال المرتبة الرقم 10(على التوالي).

بينت النتائج المتحصل عليها زيادة معنوية في الوزن المطلق للكلى لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بنسبة 144.4% مقارنة بمجموعة الشاهد وعدم تسجيل أي تغييرات أخرى معنوية في الوزن المطلق للكلى لباقي المجموعات المدروسة. كما بينت نتائج تغيرات الوزن النسبي للكلى زيادة معنوية في وزن الكلى لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة بنسبة 165% وارتفاع غير معنوي لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي المعاملة بمستخلص المريمية و خياطة الجراح بنسبة 162% و 139.5% على التوالي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

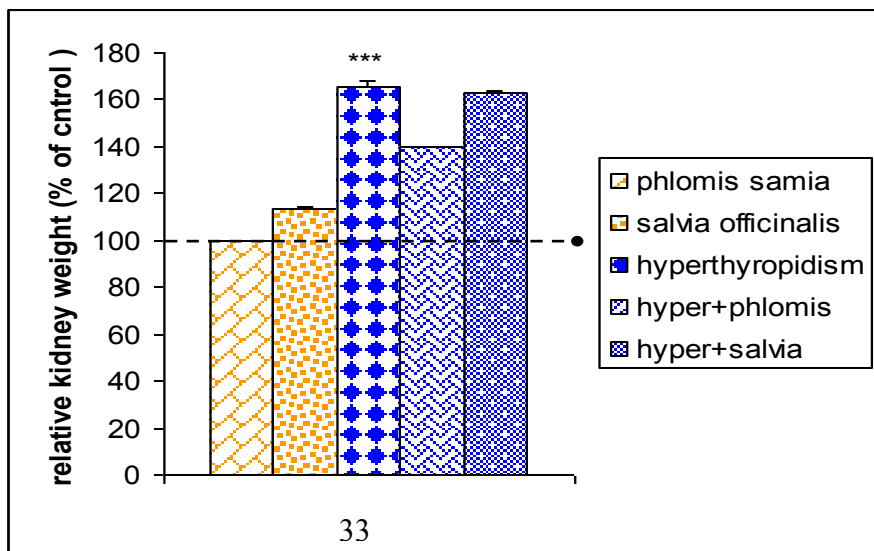
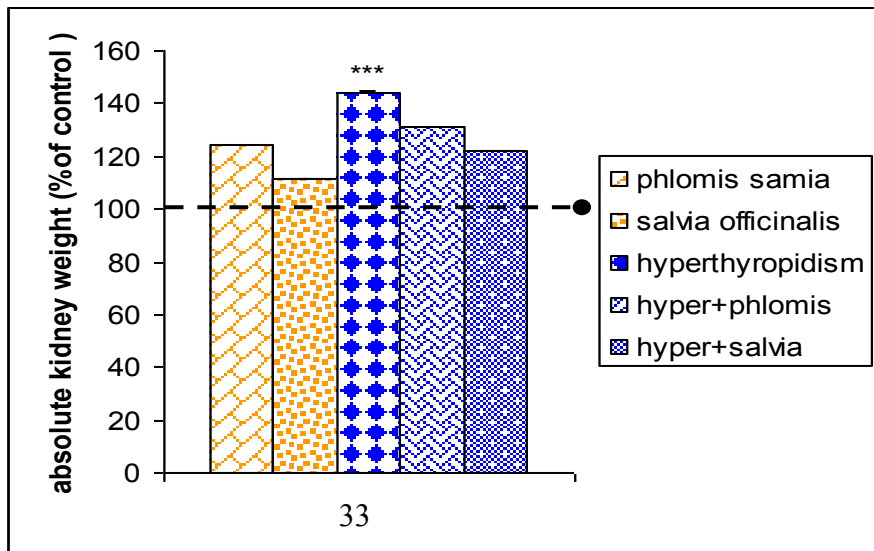
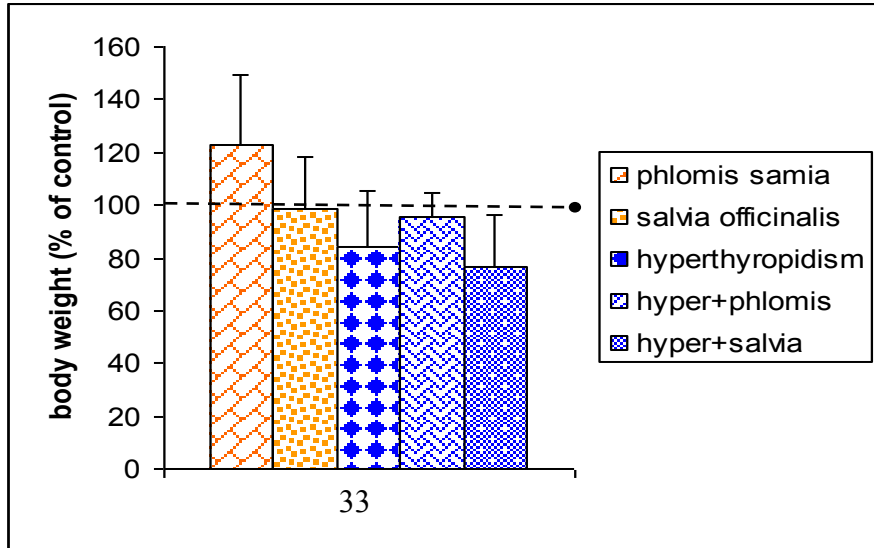
الشكل (33) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن الكلية والوزن النسبي للكلية.

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,kidney weight and relative kidney weight.

الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/كغ/يوم من *L-thyroxine* تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي - كرامر) للمقارنات المضاعفة .
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) حيث :

. $n=10$: (حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري .



4- وزن الجرذ ووزن القلب والوزن النسبي للقلب

Body weight, heart weight and relative heart weight :

النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على وزن الجرذ ووزن القلب والوزن النسبي للقلب موضحة في الأشكال المرقمة (34) والمبينة فيما يلي:

أظهرت النتائج المتحصل عليها عدم تسجيل اي تغيير معنوي في الوزن المطلق للقلب لدى مجاميع جرذان التجربة على العكس من ذلك أظهرت نتائج الوزن النسبي للقلب ارتفاع وزن القلب لدى الجرذان المصابة بفطر الدرقية التجريبي وذلك بزيادة نسبتها 127% وزيادة 138% و 157% بالنسبة لمجموعتي فرط الدرقية التجريبي المعاملة بكل من *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي.

كما بينت النتائج ارتفاع معنوي في الوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المصابة بفطر الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* وذلك بنسبة 123.61% مقارنة بالوزن النسبي للقلب لمجموعة الجرذان المصابة بفطر الدرقية التجريبي.

وارتفاع غير معنوي للوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* وذلك بنسبة 108.28% ويقابله انخفاض غير معنوي في الوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 87.11% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

الشكل (34) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/كغ/يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن القلب والوزن النسبي للقلب.

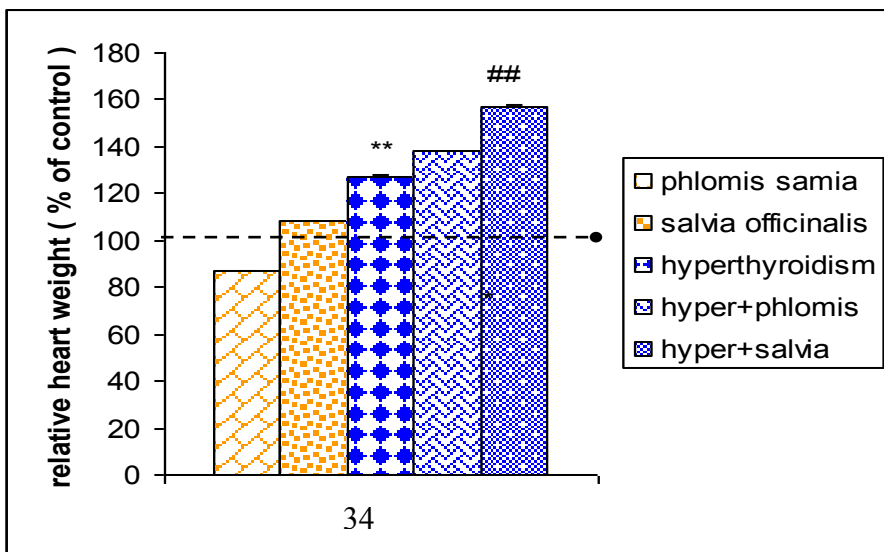
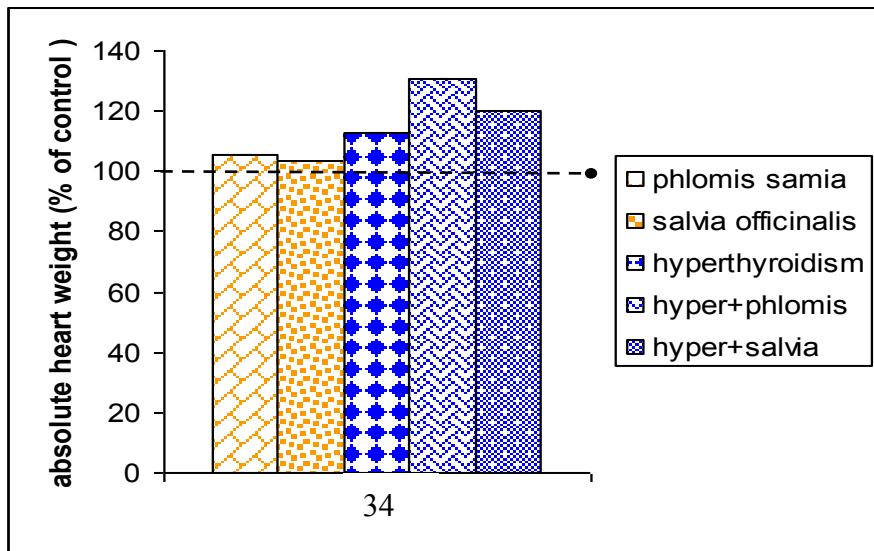
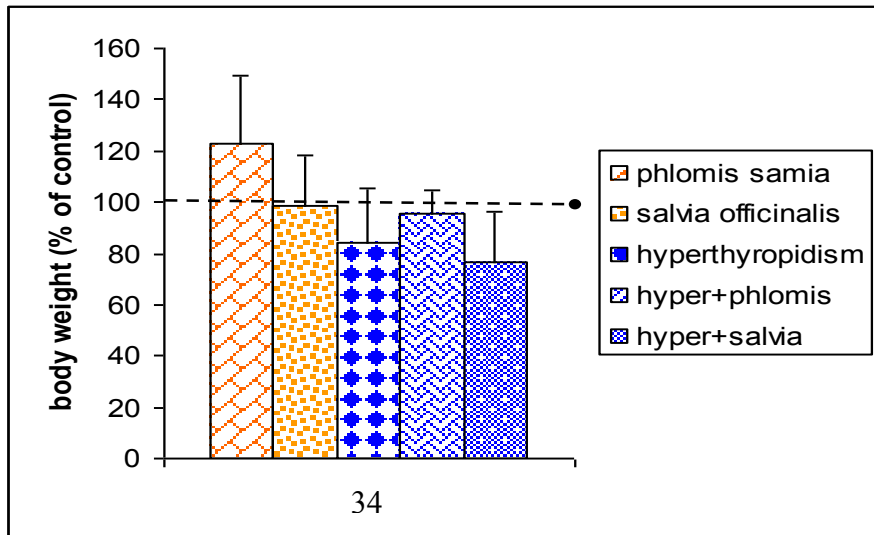
Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract

(200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,heart weight and relative heart weight.

الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/كغ/يوم من *L-thyroxine* تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي - كرامر) للمقارنات المضاعفة .
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) حيث :

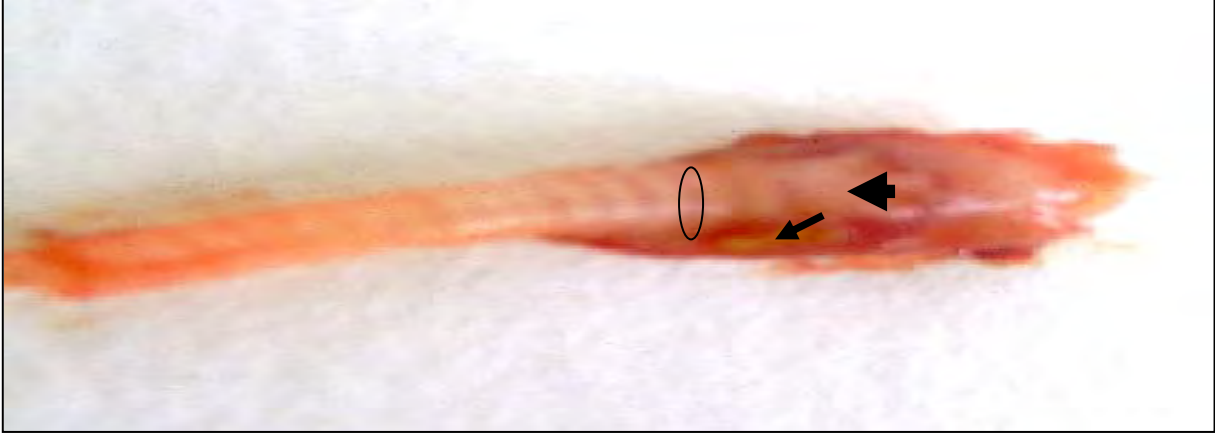
$n=10$: (حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري .

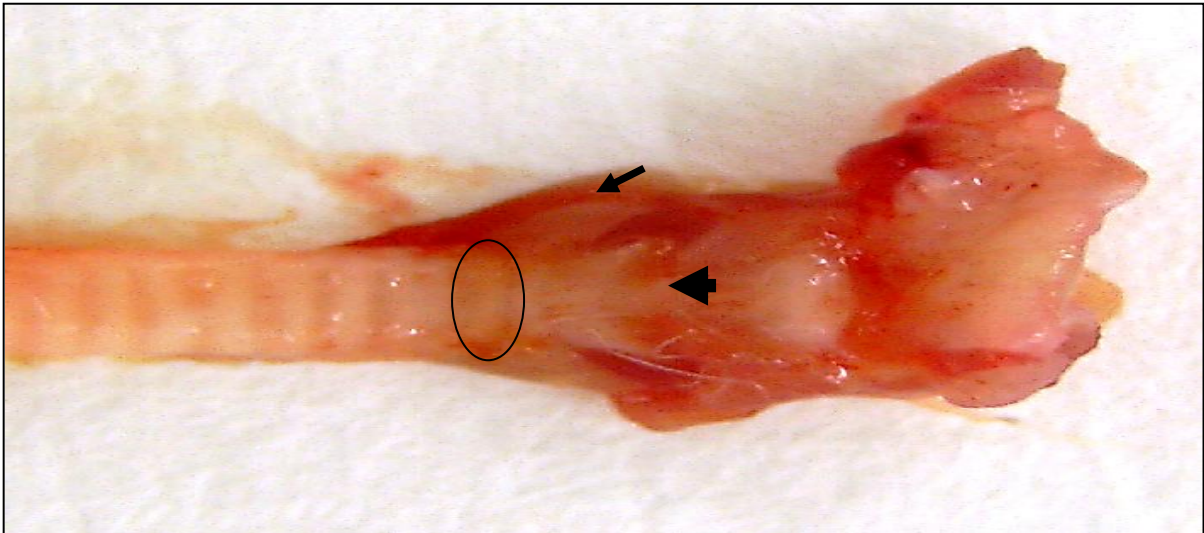


III- الدراسة المرفولوجية و الهستوباتولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid morphological and histological study



الشكل (A35) : النتائج الميكروسكوبية للغدة الدرقية لجرذ شاهد.



الشكل (B 35): النتائج الميكروسكوبية للغدة الدرقية لجرذ مصاب بحالة فرط الدرقية التجريبي

حيث:

السهم ← يوضح الغدة الدرقية
السهم ← يوضح الحنجرة ، الرغامى

الدراسة الهيستوباثولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid histological study

حسب النتائج التي تحصلنا عليها في هذه الدراسة تبين الصورة الهيستولوجية خاصة لمجموعة الجرذان الشاهدة (الشكل36) غدة درقية عادية ، تتكون من السدى stroma و النسيج الحشوى Parenchyma المكون للخلايا الغدية Endocrine cells حيث يتكون السدى من محفظة Capsule و حويصلات Trabeculae تكون كل من خلايا النسيج الرابط و الالياف . أما النسيج الحشوى فيكون مكون من حويصلات درقية تسمى الجريبات Thyroid follicles حيث ان كل جريب يأخذ الشكل البيضوى و يكون محاط بغشاء رقيق مبطن من الداخل بصف واحد من الخلايا الطلائية مكعبة الشكل و قليلة مسطحة الشكل ، ويحتوى كل حويصل جريبى على مادة غرائية عبارة عن غروانى مخزن Stored colloïd يكون موجبا لصبغة P'éosine-ématoxiline و يعطى اللون الوردي المائل إلى البنفسجي ، كما يمكن أن تتواجد خلايا بين جريبية هي Interfollicular cell وتكون الجريبات مطوقة بأوعية شعرية وتجويف رفيع جدا .

نلاحظ لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص S.officinallis بجرعة 200 ملغ/كغ مدة ثلاث اسابيع ، زيادة في حجم النسيج الضام ، و زيادة التغذية الدموية مع زيادة حجم الجريبات واستنزاف الغروانى في معظمها ، كما نلاحظ أن الخلايا الجريبية تأخذ الشكل المكعب و تمتد في الطول باتجاه لمعة الجريبات ، ونتيجة لاستنزاف الغروانى يظهر على شكل حبيبات فاتحة اللون مائلة إلى الرمادي كما تظهر في الشكل(37) .

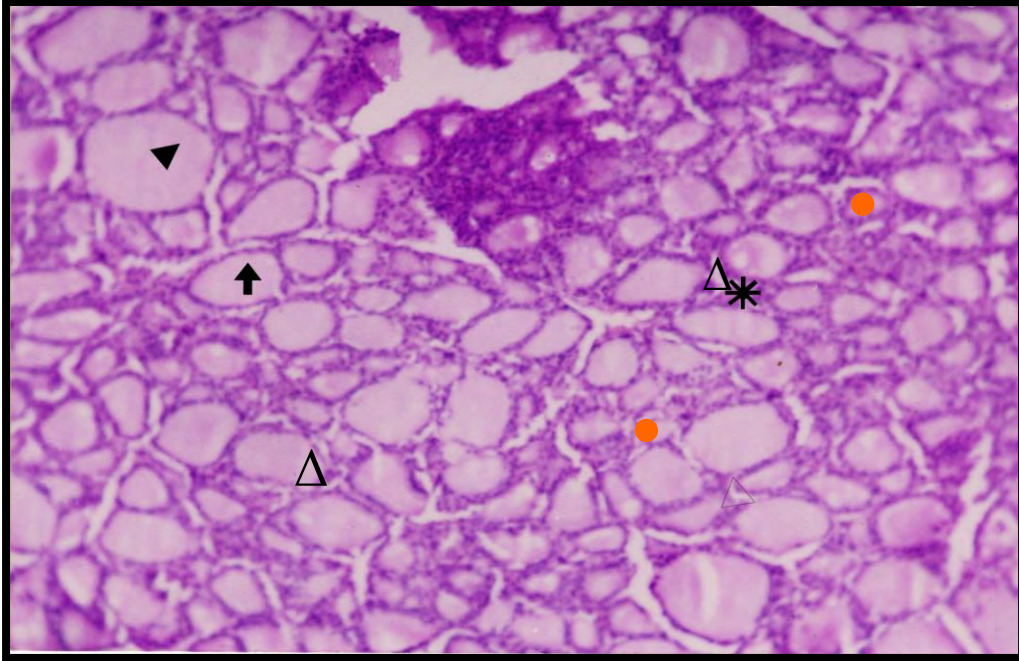
كما نلاحظ تغيرات طفيفة في البنية النسيجية للغدة الدرقية لمجموعة الجرذان البيضاء المعاملة بمستخلص P.samia بجرعة 200 ملغ/كغ لمدة ثلاث اسابيع ، من خلال ملاحظة زيادة في التغذية الدموية من خلال توسع الأوعية الشعرية المحيطة بالجريبات الدرقية ، مع ملاحظة فرط في التنسج قريب من العادي في بعض الجريبات إذ تظهر الجريبات ممتلئة بالغروانى و محاطة بخلايا جريبية مسطحة رقيقة كما هو موضح في الشكل(38) .

وبعد معاملة حيوانات التجارب بمادة L-thyroxine بجرعة 0.3 ملغ/كغ لمدة ثلاثة اسابيع اتضح لنا تمدد نسبي في الشعيرات الدموية ، و مع ملاحظة فرط في التنسج نتيجة زيادة في عدد الجريبات و حجم الجريب نفسه ، إذ تظهر الجريبات مملوءة بالغروانى المركز ، أما الخلايا المبطنة للجريبات تظهر رقيقة و مسطحة الشكل و هذا موضح في الشكل(39)

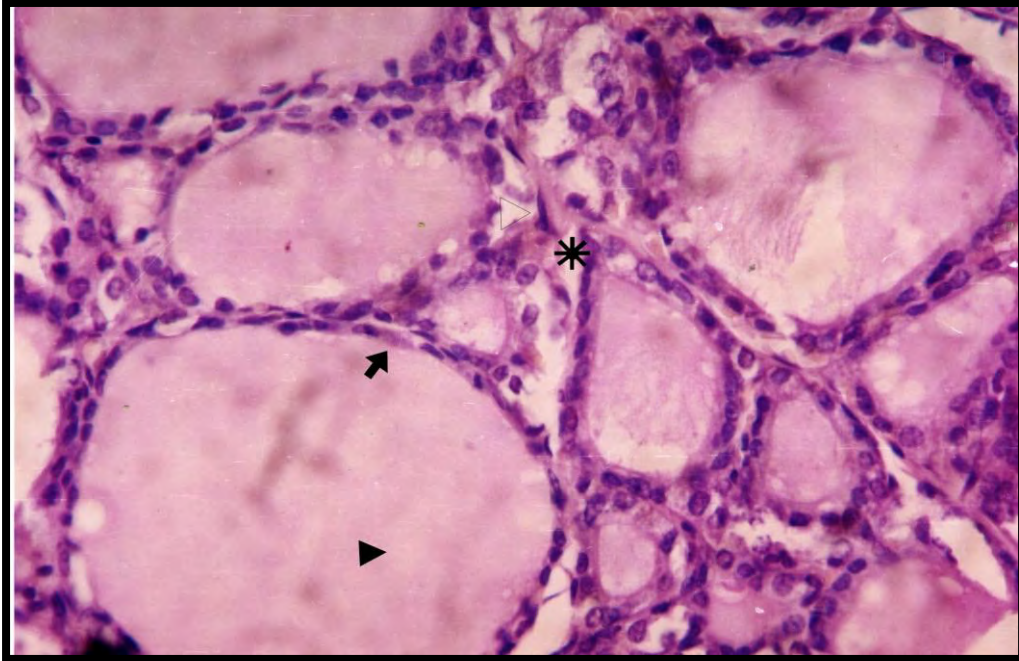
أظهرت الدراسة الهستوباتولوجية للغدة الدرقية للجرذان المعاملة بـ L-thyroxine و التي تأخذ جرعة 200 ملغ/كغ من مستخلص *S.officinallis* ملاحظة زيادة في حجم النسيج الضام الذي يحيط بالحوصلات الجريبية مع زيادة التغذية الدموية ، مع ملاحظة فرط في التنسج وانطواء الجريبات إلى الداخل ، كما لاحظنا استنزاف للغرواني حيث يظهر على شكل مساحات بيضاء ، أما الخلايا الطلائية المبطنة للحوصلات الجريبية فتظهر بشكل مكعبي و أحيانا اسطواني ممتدة في الطول باتجاه المحور القمى كما يوضحها الشكل (40) .

فيما يخص مجموعة الجرذان المصابة بفرط الغدة الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص *P.samia* ، فنلاحظ فرط في التنسج من خلال زيادة حجم الحوصلات الجريبية و امتلائها بالغرواني ، كما تظهر الحوصلات جريبية بعدة أشكال بيضاوية و متطاولة ، محاطة بخلايا جريبية مبسطة كما يوضحها الشكل (41) .

الشكل (36) : ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان الشاهدة



100 مجيش

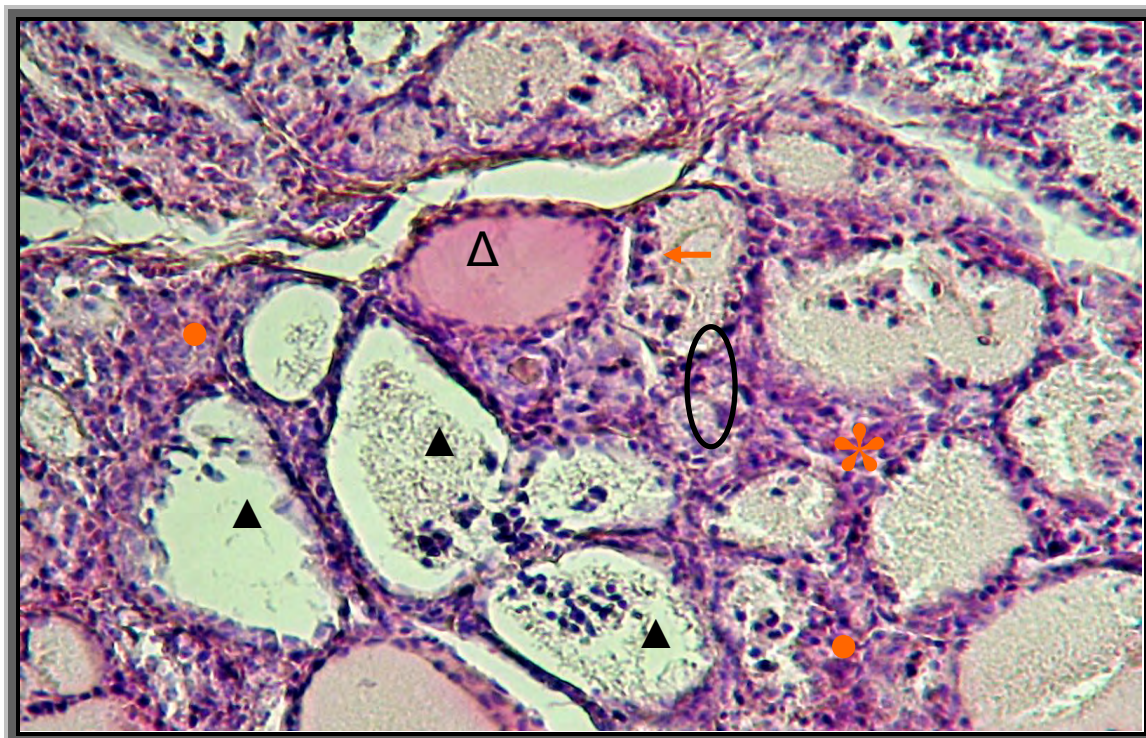


400 مجيش

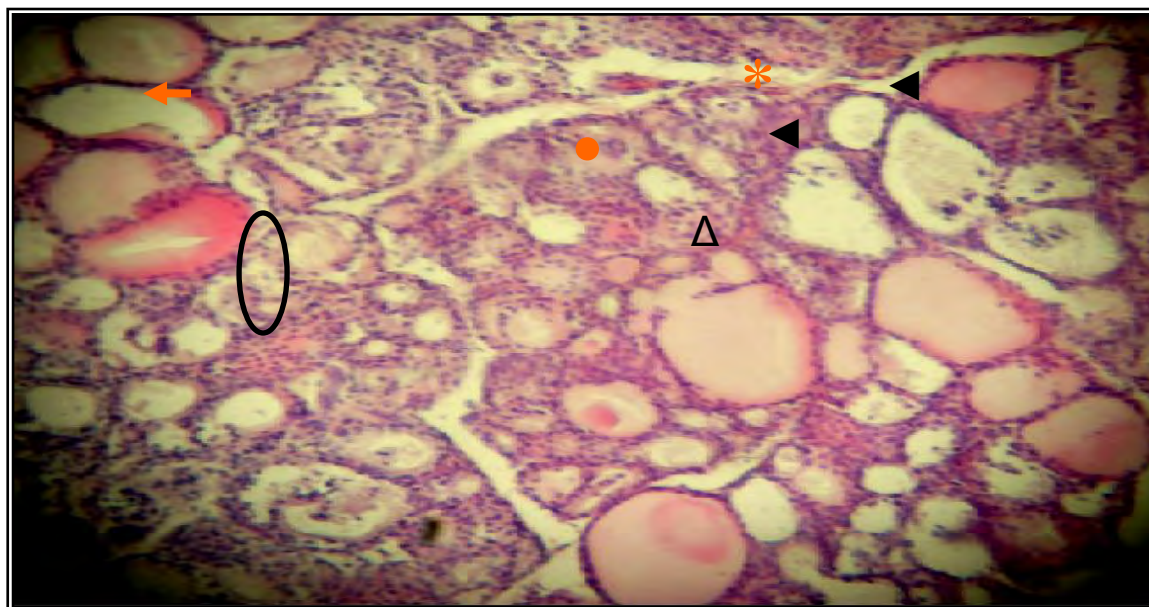
◀ جريب .

△ غروانى ، ● خلايا جار درقية .
◀ خلايا جريبية ثلاثية تأخذ الشكل المكعب .
* و عاء شعري دموى .

شرك م) 37 (ي يئوش افي مطغ نُسج لىغذة لىنلتن ج وكت لىهرا لىكبيوت ب سَخ خض
S.officinallis ب شكت 200 يهغ كىغ

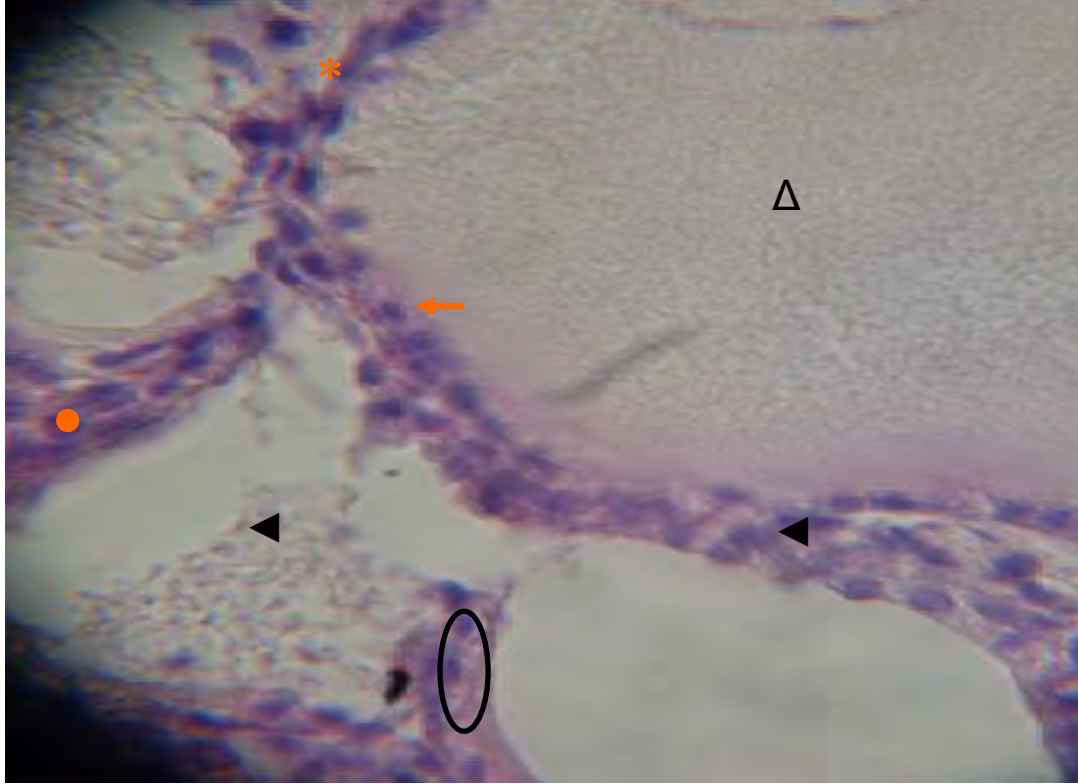


لجيش 100



لجيش 400

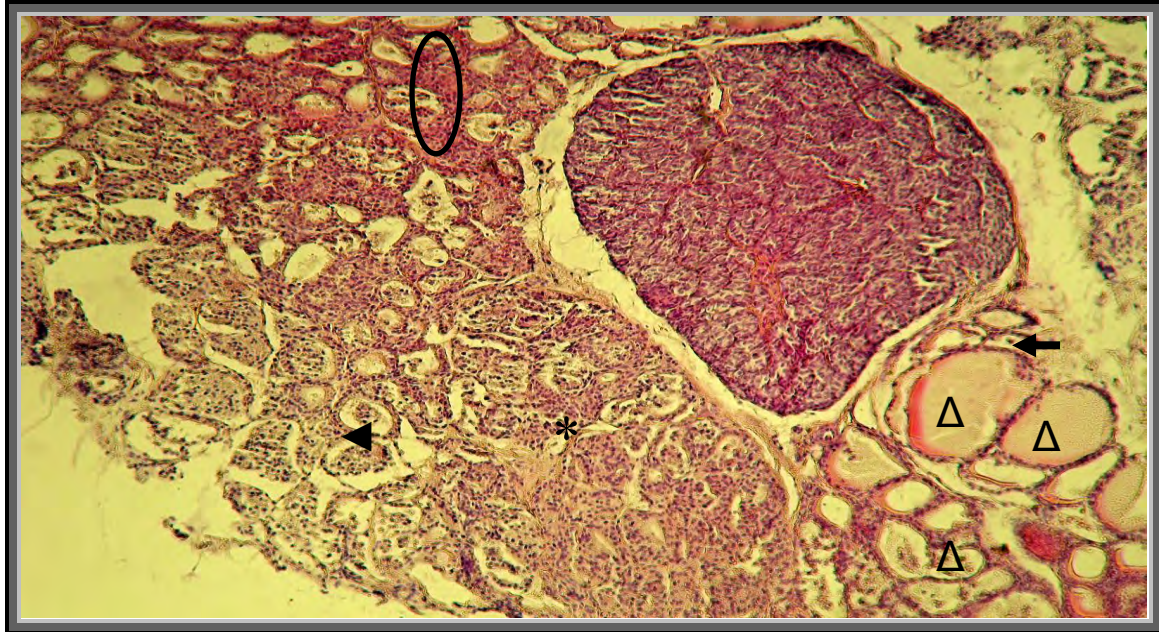
الشرك م) 37 (ي يئوش افي مطغ نسج لغذة لندلتن ج وخت لشررا ل كيبوت بسخ خض
 S.officinallis ب شكت 200 ي دهغ لدهغ



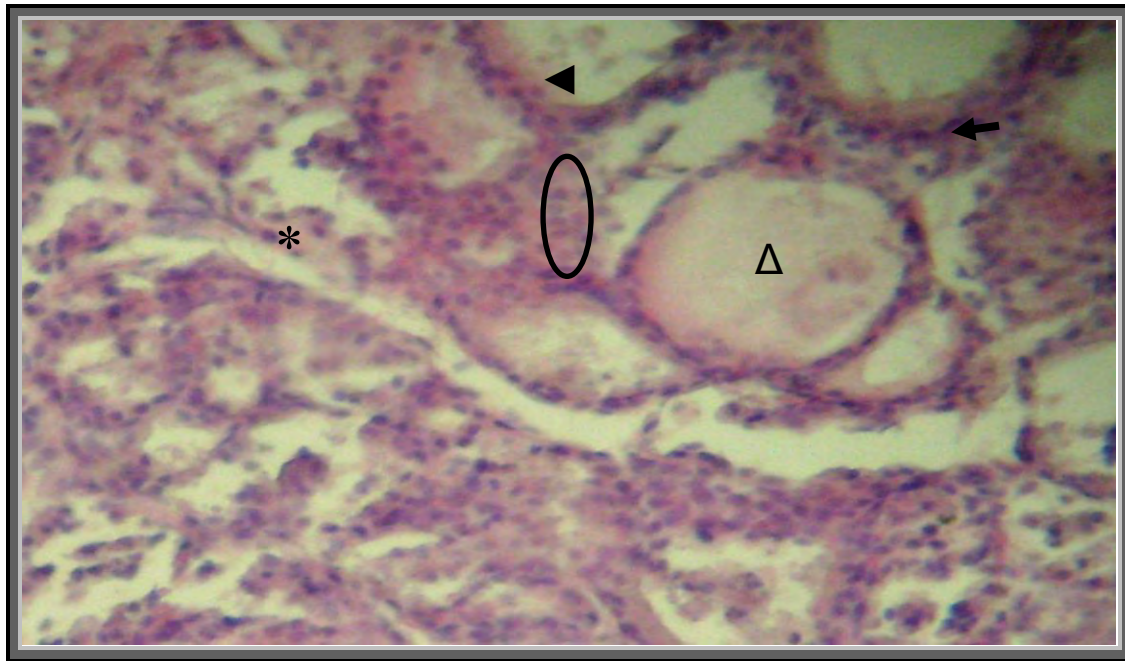
لجبتش 400

▲ ش ب.
 Δ ش واً ، ● خلايا جار درقية
 ○ ل غ ج الضام .
 * و كء بي ش كيش .
 ← خلايا جريبية طلائية مكعبة الشكل تمتد في الطول باتجاه اللمعة .

شرك م) 38(يئوش افي مطغ نسج لغذة لنلتن ج وكت لشران كيبوت بسخخض
P.samia بشتكت 200 يهغكهغن ذقتلا دلسببغ



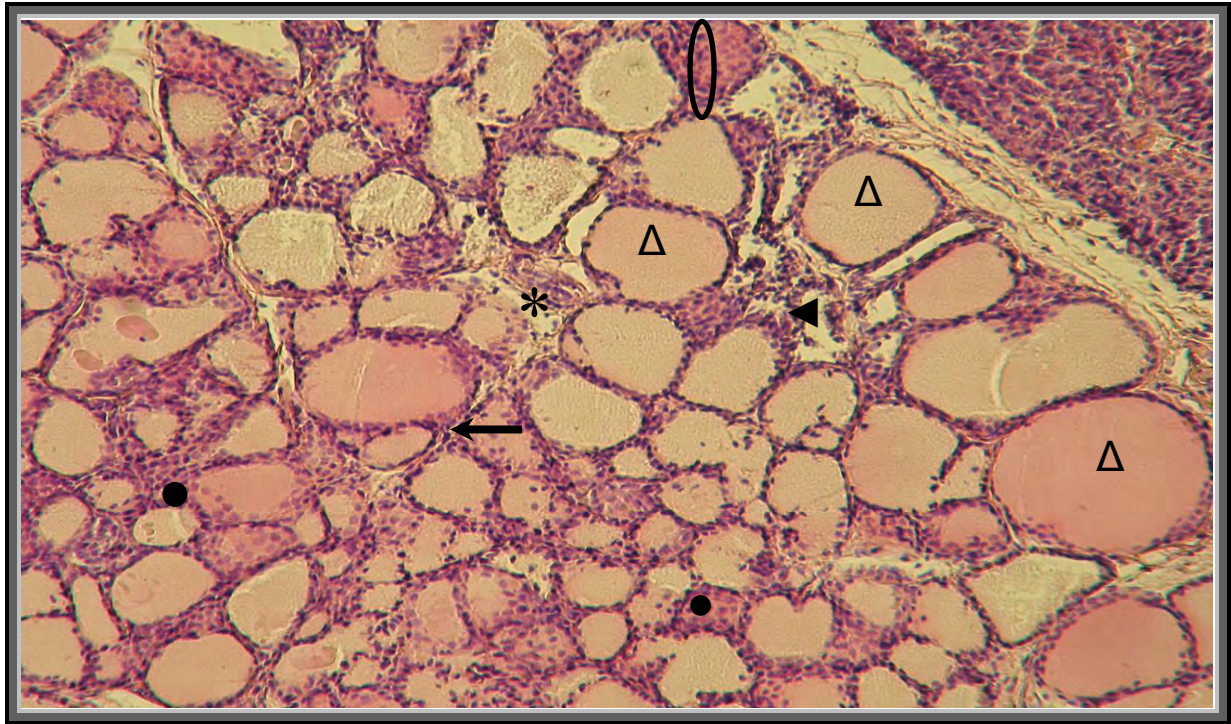
عجش 100



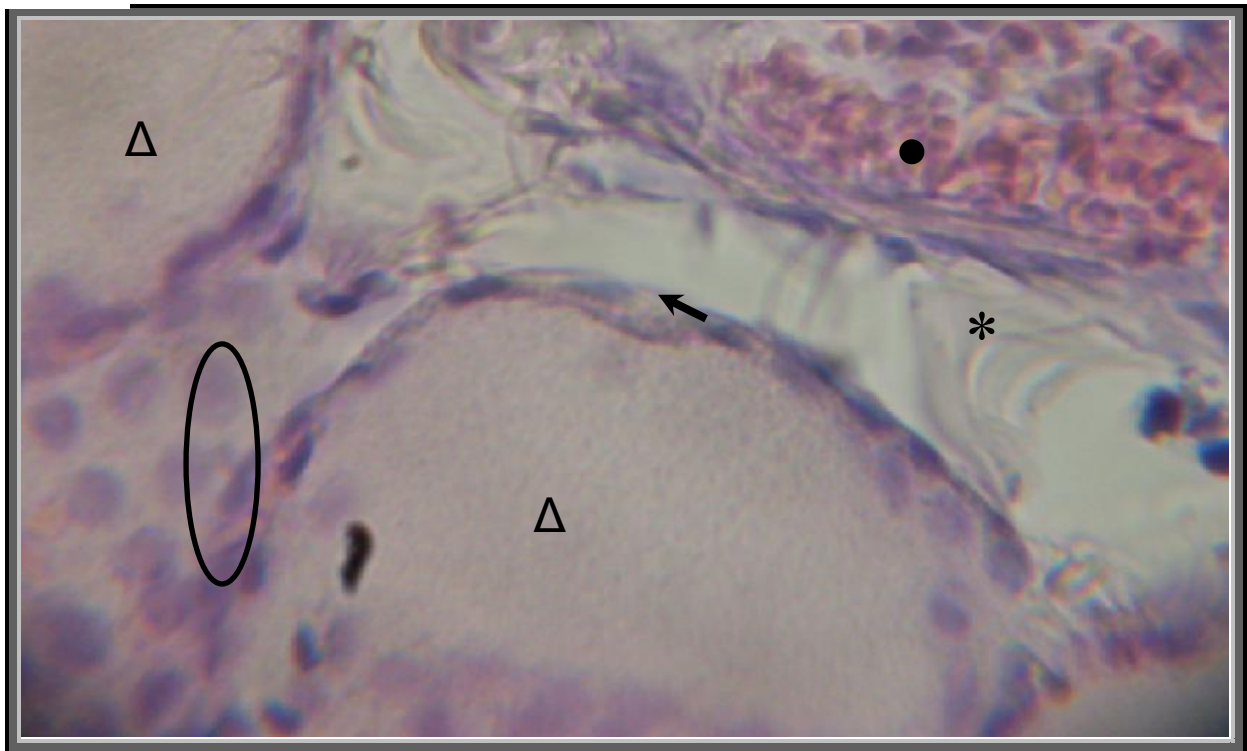
عجش 400

◀ جريب .
◀ خلايا جريبية ثلاثية تأخذ الشكل المكعب .
* و عاء شعري ، Δ غرواني .

لشرك م) 39 (يشوش افي مطغ نسج لغدة لثلاثين ج وكت لثورا ل كيبوي متببده
L-thyroxine ب شهكت 0.3 يهغ كهغن ذقاتهت لرببغ

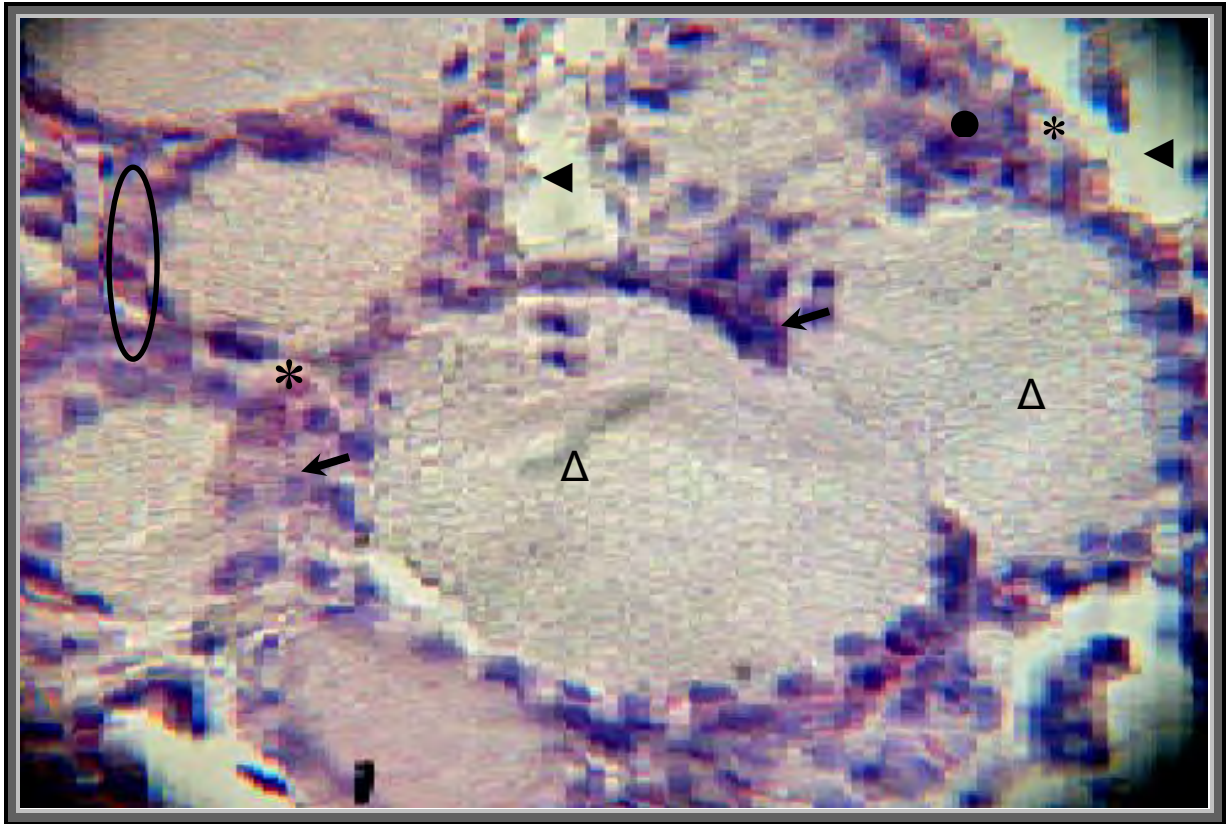


لجيش 100



لجيش 400

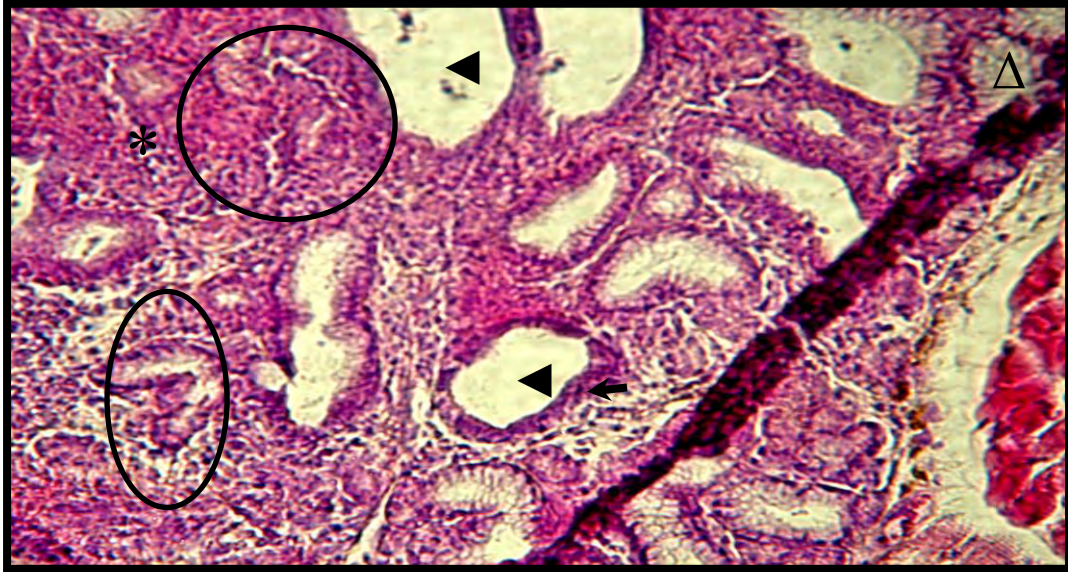
الشركم (39) (يشوش افي مطغ نسج لغذة لنزلتن ج وكتت لشهرا ل كيبوي متببدة
 L-thyroxine ب شهكتت 0.3 يهغ كهغن ذقتاكت بلرببغ



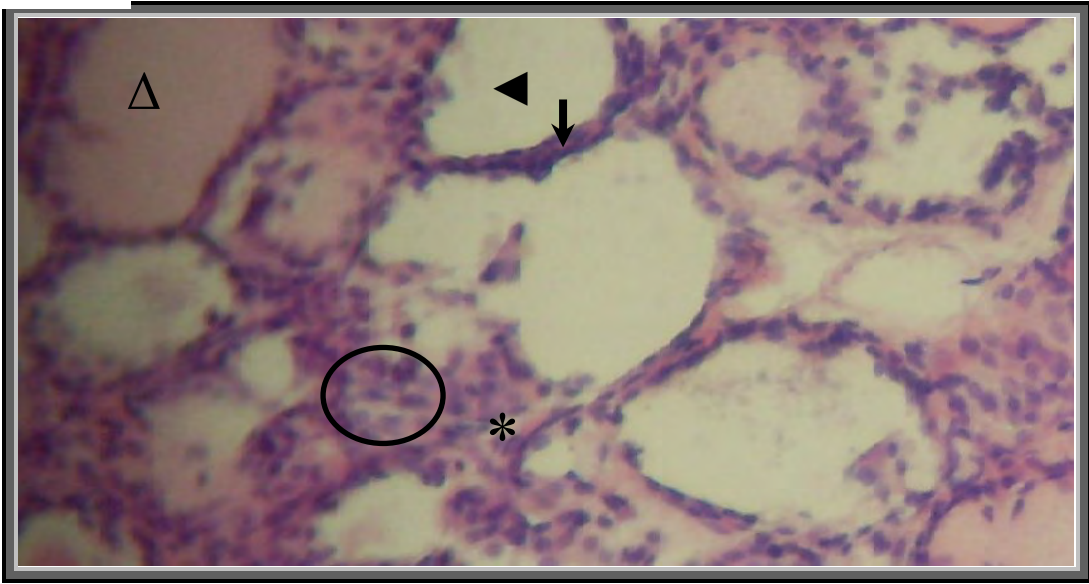
لجبتش 400

◀ جريب . ● خلايا جار درقية
 ← خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب
 * و عاء شعري
 - غروانى .
 ○ نسيج ضام

شرك م) 40 (يئس وئس افيم طغ نسج لثغذة لثزلت ينج وئكت لثغرا لثكبيوتب L-thyroxine و
 لثح آخز لثغكت 200 يهغ لثغغ يئس لثغض S.officinallis



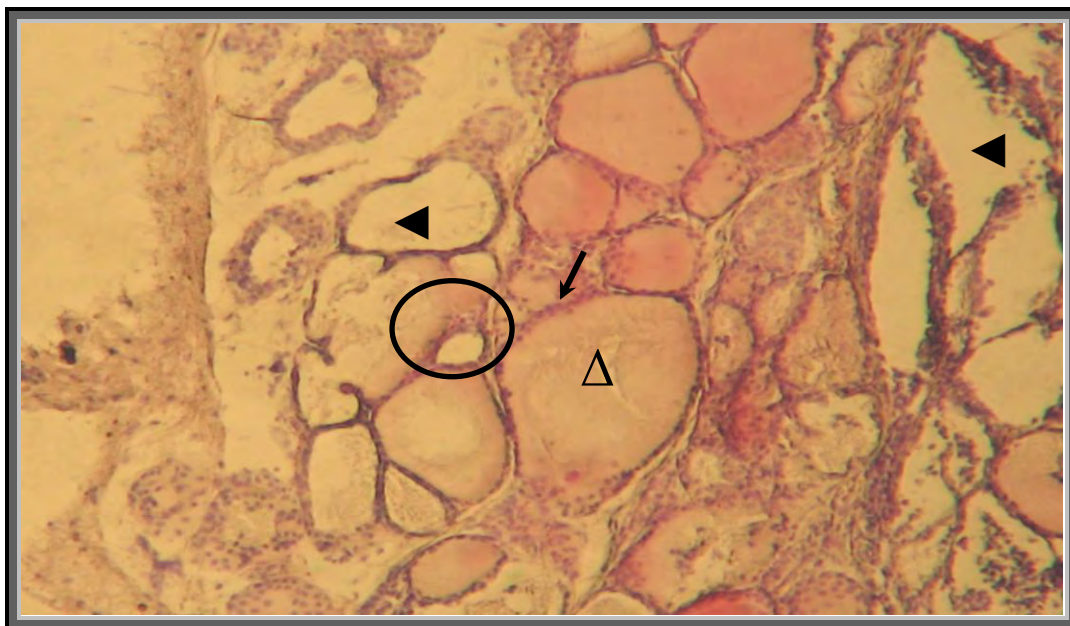
لثغبش 100



لثغبش 400

◄ جريب ، Δ غرواني
 ◄ خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب
 * و عاء شعري (زيادة التغذية الدموية)
 زيادة في مساحة النسيج الضام .
 ◄ جريب منطوى إلى الداخل و اشكال اخرى .

الشركم (41) يئس وئس افي م طغ نسج لثغذة لثذللتن ج وئكت لثشرا لثكبيوتب L-tyroxine و
 لثح آخز لثشكث 200 يهغ لثئغ يئس لثخض P.samia .



لثبش 100



لثبش 400

◄ جريب ، Δ غروانى .
 ← خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب
 و عاء دموى شعرى
 * جريب يتكون من لمعة محاطة بخلايا جريبية

IV - هرمونات الغدة الدرقية المصلية (T4,T3) :

Serum thyroid hormones(T3,T4)

النتائج المتحصل عليها المتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* بجرعة مقدرة بـ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز هرمونات الدرقية المصلية (T3) و (T4) مبينة في الأشكال رقم (42) على التوالي.

أظهرت النتائج انخفاض بأكبر فرق معنوي في تركيز هرمون T3 الحر لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 84.37% مقارنة بالمجموعة الشاهدة كذلك انخفاض التركيز المصلي لهرمون T3 الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 75% مقارنة على مستوى الهرمون لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

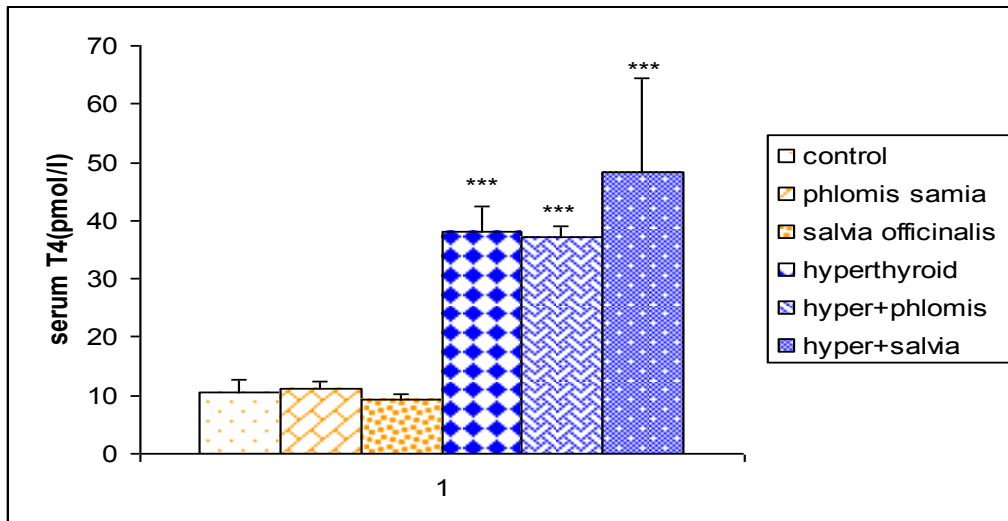
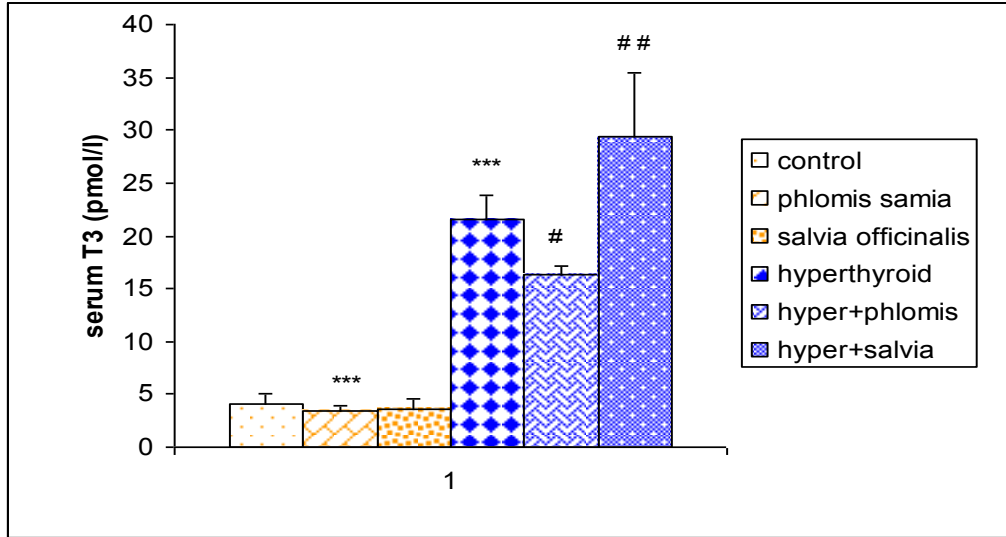
بينما بينت النتائج ارتفاع معنوي في تركيز هرمون T3 الحر لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص نفس النبتة (*Salvia officinalis*) وذلك بنسبة 136.06% مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة

أما بالنسبة لتركيز هرمون T4 الحر في المصل بينت النتائج ارتفاع غير معنوي بـ 119.45% وانخفاض غير معنوي بـ 98.30% لكل من مجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي مقارنة بمجموعة الشاهد .

وكما بين النتائج ارتفاع بأكبر قيمة معنوية لتركيز هرمون T4 الحر في المصل الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بنسبة 918.99% مقارنة مع المجموعة الشاهدة وانخفاض غير معنوي لتركيز هذا الهرمون لدى المجموعة المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 97.35% وارتفاع غير معنوي لتركيز هرمون T4 الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* بنسبة 126.10% مقارنة بتركيز هذا الهرمون لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

الشكلين رقم (42) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز هرمونات الدرقية المصلية.

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum thyroid hormones



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري. تشير كل من العلامة المتمثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوي $0.01 (P \leq 0.01)$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

V- حمش حشش كهي ن سَخْخَ ظٍ وِجْهتفشئ نذرلئ نَحْشِبْ كَهي ن وُشْا ث لِه وِك نِئِئِ نِجْهت :

1- تركيز السكر في الدم : blood glucose

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المریمیة *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز السكر في الدم لدى مجاميع الجرذان المبينة في الشكل رقم (43) على التوالي. أوضح النتائج انخفاض معنوي بدرجتين ($p=0.01$) وبنسبة 72.30% لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وكذلك انخفاض معنوي بثلاث درجات ($p=0.001$) و65.21% للمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة . اما بنسبة لمجاميع الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي سجلنا انخفاض معنوي بدرجتين لدى مجموعة الجرذان الشاهدة بنسبة 72.41% وبانخفاض معنوي من الدرجة الثالثة بالنسبة لمجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* بنسبة 58.20% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

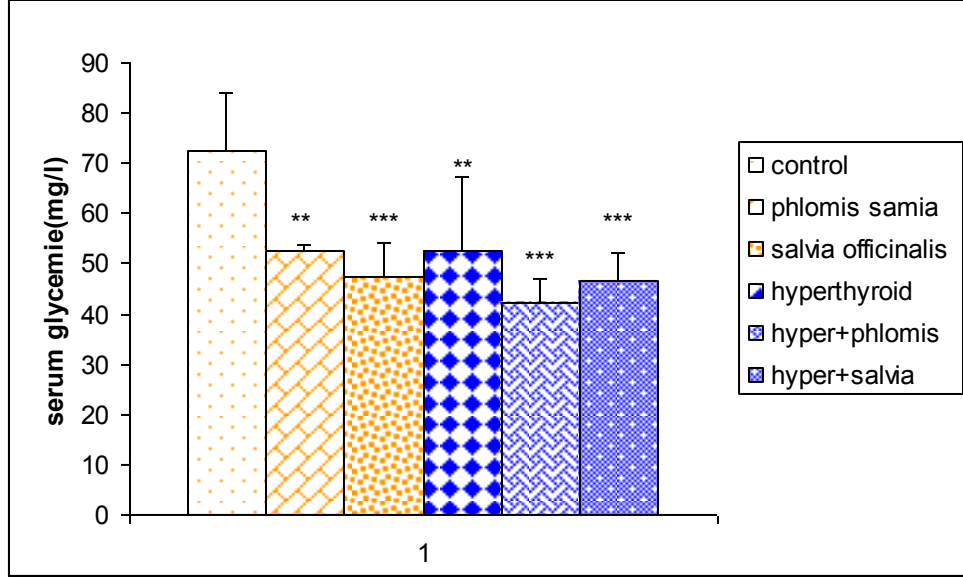
2- تركيز (creatinine) المصلي لدى مجاميع الجرذان :

Serum creatinine, in differant groups of rats

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المریمیة *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز *creatinine* المصليومبينة في الشكل رقم (44) كالتالي : بينت النتائج المتحصل عليها زيادة معنوية بأقل فرق معنوي ($p \leq 0.05$) بنسبة 121.76% لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وبانخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) وبنسبة 73.82% بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة. كما اظهرت النتائج ثبات في تركيز *creatinine* لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* وانخفاض غير معنوي في تركيز *creatinine* لدى مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بكل من *Phlomis samia* بنسبة 86.14% و *Salvia officinalis* بنسبة 80.36% على التوالي مقارنة على مجموعة الجرذان الشاهد .

لشركل رقم (43) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز السكر .

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum glucose .

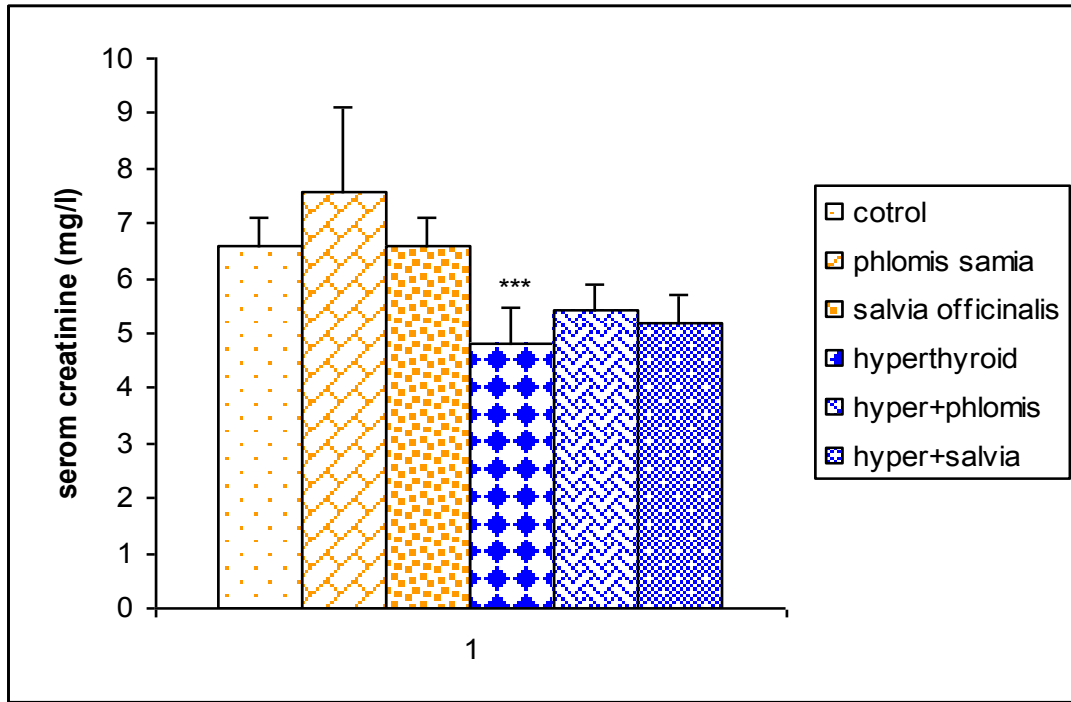


دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جردان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجردان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى $P \leq 0.01(0.01)$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

لشركل رقم 44) : تاثير كل من مستخلصى المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز creatinine .

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum creatinine .



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري .

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى $P \leq 0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

serum cholesterol

3-تركيز الكولسترول المصلي :

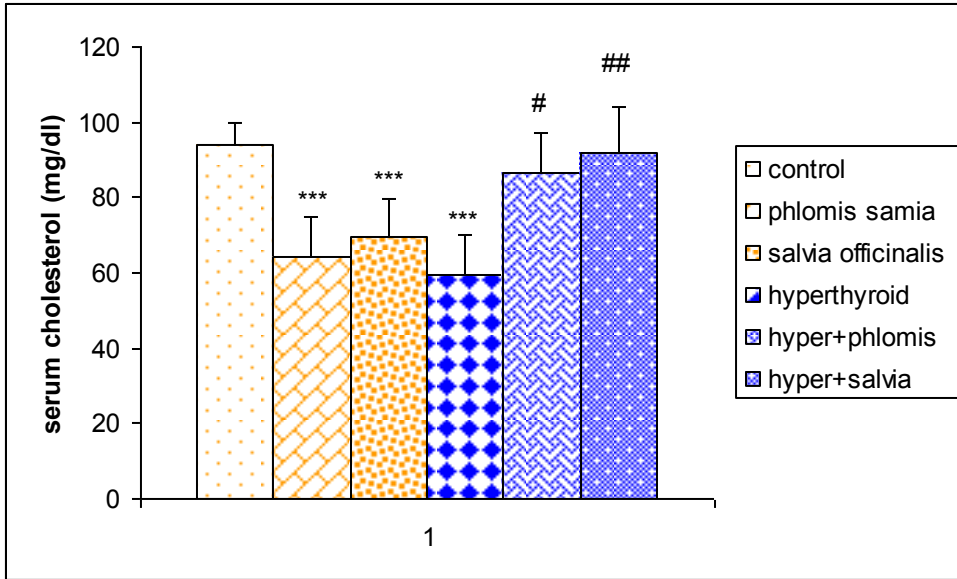
النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز الكولسترول المصلي مبينة في الشكل رقم (45) كالتالي :

أظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثانية في تركيز الكولسترول لمجموعة الجرذان المعالجة بمستخلص *Phlomis samia* بنسبة 67.96 % و انخفاض من الدرجة الثانية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* و بنسبة 73.62 % مقارنة بتركيز الكولسترول لدى مجموعة الجرذان الشاهدة .

كذلك بالنسبة لمجاميع الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي فأظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) و بنسبة 63.36 % لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة ، مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة او ارتفاع معنوي في كل من مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية والمعاملة بمستخلص *Salvia* و *Phlomis samia* و بنسبة 145.49 % ($p \leq 0.01$) و 153.53 % ($p \leq 0.001$) على التوالي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

لشركل رقم 45) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز الكلسترول .

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum cholesterol.



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جردان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجردان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى $(P \leq 0.01)$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

4-تركيز البروتينات الكلية المصلية : Serum protides totaux

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز البروتينات المصلية موضحة في الشكل رقم (46) كالتالي :

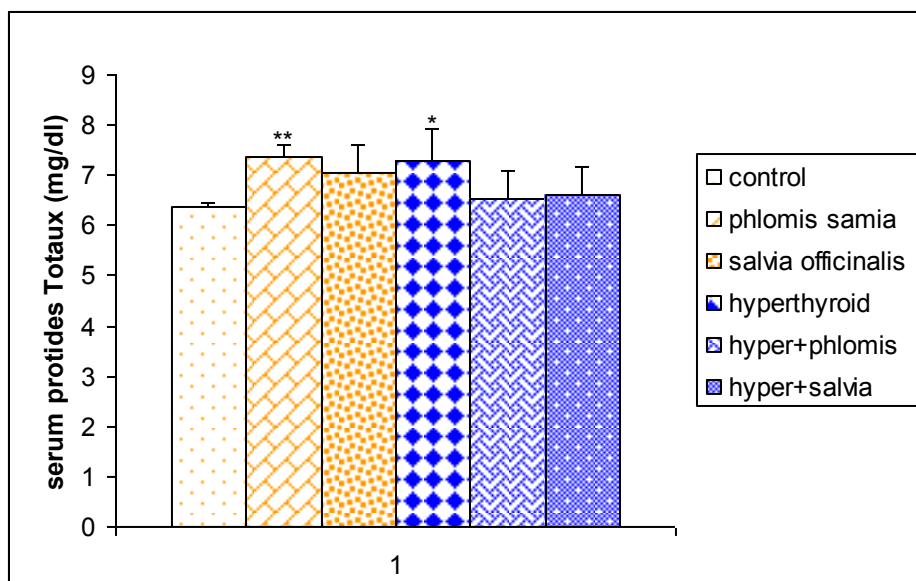
أظهرت النتائج المتحصل عليها ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) (في تركيز البروتينات الكلية المصلية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 155.88 % وبزيادة غير معنوية بنسبة 110.69 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وارتفاع معنوي من الدرجة الأولى ($p \leq 0.05$) (وبنسبة 114.30 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وسجلت النتائج ثبات في تركيز البروتينات المصلية لدى كل مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* بـ 102.51 % و 103.77 % على التوالي مقارنة بمجموعة الشاهد .

شكل (46) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز البروتينات الكلية .

Figure (46) Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum protides totaux



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى $P \leq 0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

5- تركيز الليبوبروتينات ذات الوزن الجزيئي العالي (LDL) المصلي :

Serum LDL

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتاثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز LDL في المصل موضحة في الاشكال (47) .

بينت النتائج المتحصل عليها انخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) بالنسبة لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* بنسبة 73.16 % وانخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) وبنسبة 61.11 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

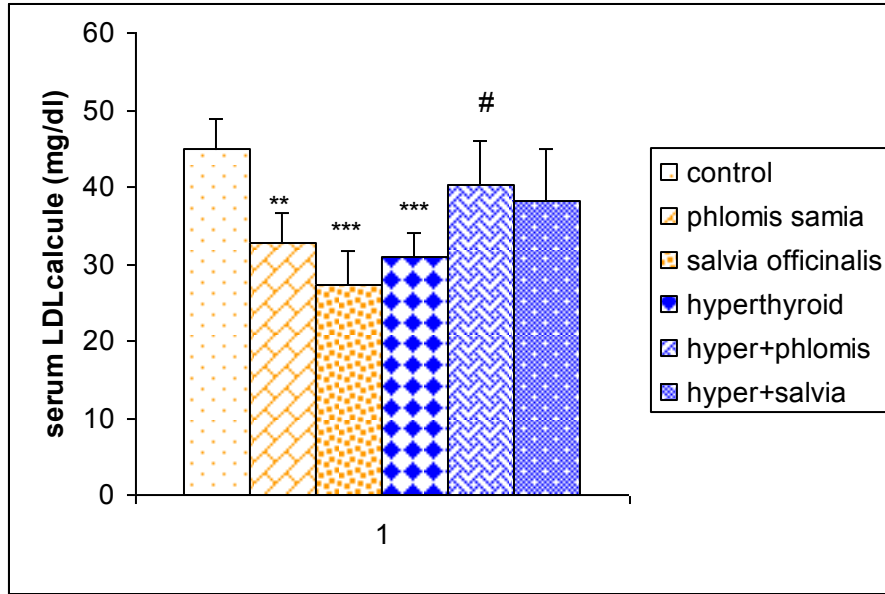
كما لاحظنا انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) وبنسبة 68.77 % لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي

كما بينت النتائج زيادة معنوية بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وذلك بنسبة 130.81 % مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

بينما لم نسجل أي تغير معنوي في تركيز LDL لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* .

شكل(47): تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز LDL.

Figure (46)Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum LDL



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى $P \leq 0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

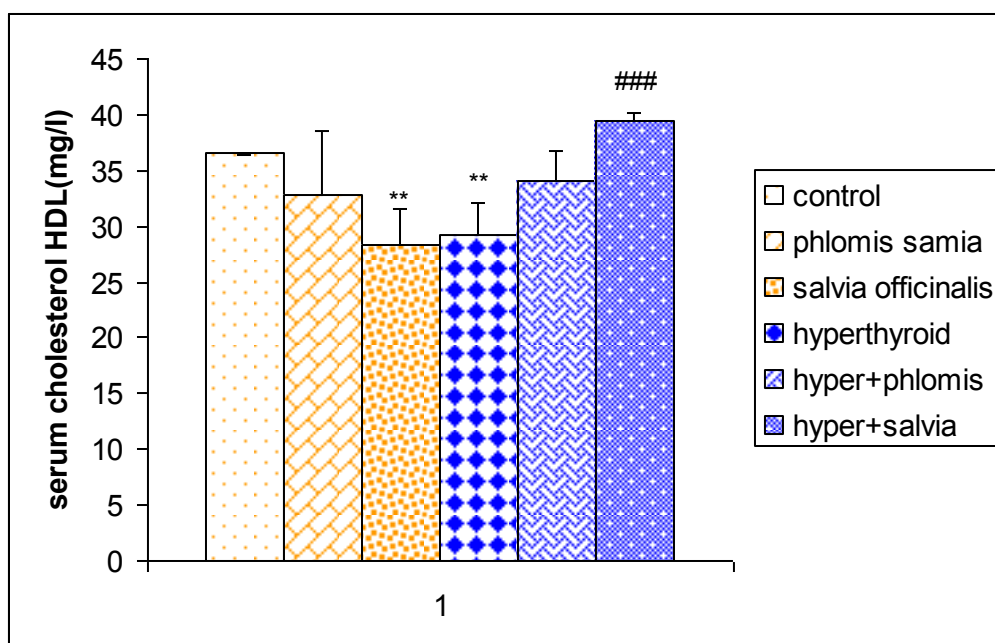
النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز HDL المصلي موضحة في الشكل رقم (48) مبينة كالتالي :

لقد أظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) (في تركيز HDL المصلي لكل من مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* ونسبة 77.61 % ومجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بنسبة 79.89 % مقارنة مع مجموعة الشاهد. وبينت النتائج زيادة وارتفاع معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) (بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* بنسبة 135.45 % مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

بينما لاحظنا انخفاض طفيف غير معنوي في تركيز HDL بنسبة 89.66 % لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* الخياطة ونسبة 93.15 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

شكل(48): تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* °

Figure (47) Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum HDL



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جردان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجردان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى $P \leq 0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

7- تركيز ثلاثي الغليسريد المصلي :

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز ثلاثي الغليسيريدي المصلي لها تبين في الشكل رقم (48) كالتالي :

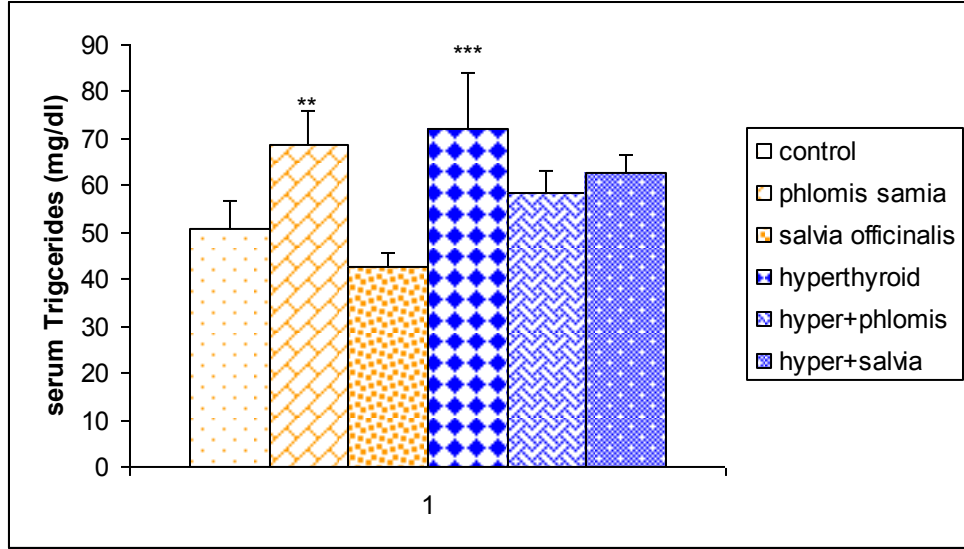
بينت النتائج المتحصل عليها ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) في تركيز الغليسيريدي الثلاثي بنسبة ت 135.41 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* وكذا ارتفاع معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) بأكبر فرق معنوي ممكن اي بنسبة 142.12 % لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وكما سجلنا انخفاض غير معنوي لتركيز الفليسيريدي الثلاثي بنسبة 83.89 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* مقارنة مع المجموعة الشاهدة . وكذلك سجلنا ارتفاع غير معنوي لكل من مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* بالنسبة 115.67 % و 123.37% على التوالي مقارنة مع المجموعة الشاهدة وبالنسبة 81.38 % و 86.8 % لكل من *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* المصابة بفرط الدرقية التجريبي على التوالي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

شكل رقم (49) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis*

samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز ثلاثي الغليسيريدي .

Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum Tri Glycerides



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى $P \leq 0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

VI تأثير كل من مستخلصي النباتين الطبيبتين الجزائريتين المريمية *salvia oifficialis* والخياطة *phlonis samia* على حالة مضادات التأكسد في كل من الكبد والكلية والقلب

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on liver .kedny and heart, antioxydant status .

1-حالة مضادات التأكسد الكبدية : Hepatic antioxydant status

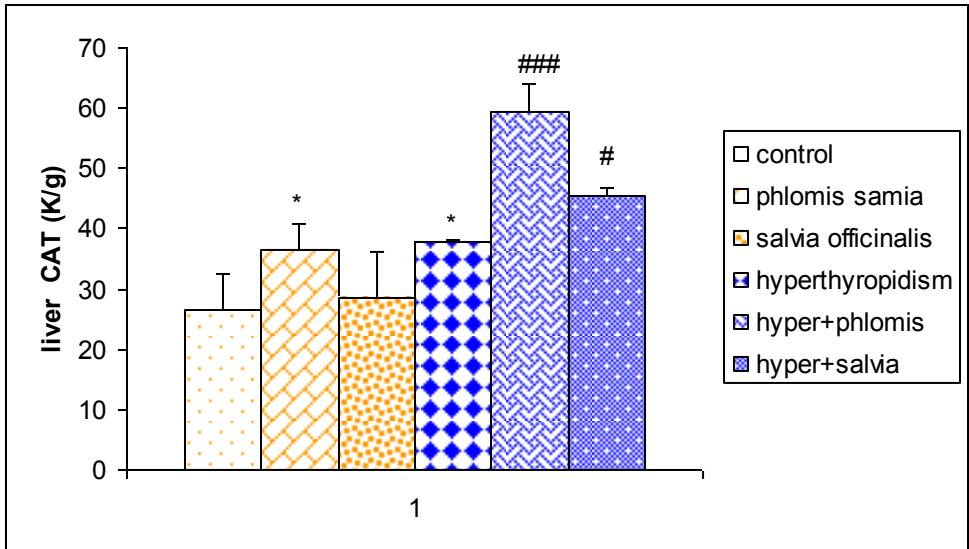
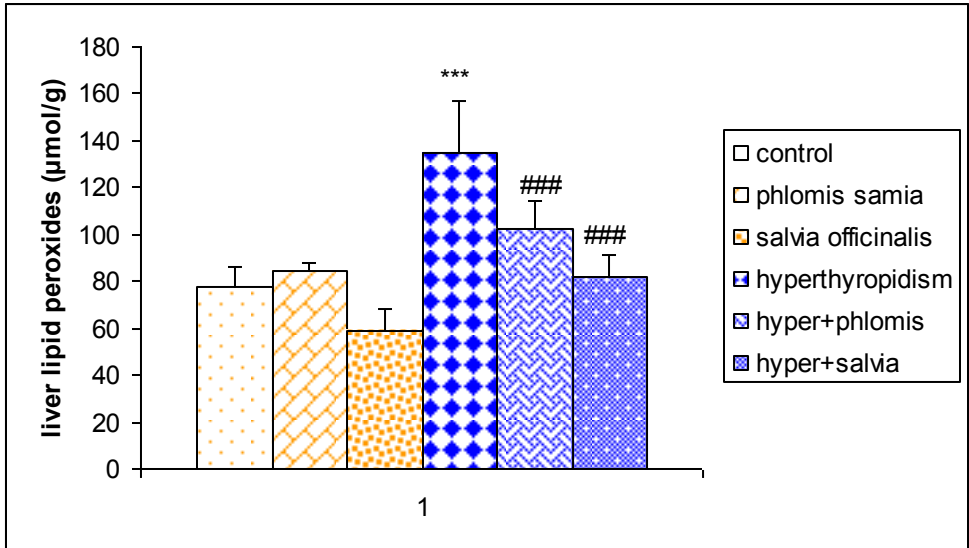
القيم الخاصة بمؤشرات جهاز الدفاع المضاد للتأكسد الكبدي مدونة ومبينة الأشكال رقم (50) فتشير النتائج المتحصل عليها إلى وجود زيادة بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) في نشاط إنزيم الكاتالاز (CAT) الكبدية لمجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلص الخياطة Phlonis samia ومجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي ترافقها زيادة في قيمة فوق الأوكسدة للمجموعة المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بأكبر قيمة للفرق المعنوي ($p \leq 0.001$). كما أظهرت النتائج زيادة معنوية من الدرجة الثالثة بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) في كل من نشاط إنزيم CAT و انخفاض معنوي قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص الخياطة Phlonis samia مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية الشاهدة (غير المعاملة). كذلك سجلنا زيادة معنوية بأقل فرق ($p \leq 0.05$) في نشاط إنزيم الكاتالاز الكبدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis تصاحبها انخفاض معنوي بأكبر فرق ممكن ($p \leq 0.001$) في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لنفس المجموعة مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي غير المعاملة (الشاهدة) فيما لم نسجل أي تغيرات معنوية في نشاط إنزيم الكاتالاز لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlonis samia (الخياطة) مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

الشكل رقم (50) : تأثير كل من مستخلصي النباتين الطبيتين الجزائريتين المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlonis samia على حالة مضادات التأكسد في من الكبد.

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on liver antioxydant status .

دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جردان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ $\{*\}$ ، $\{#\}$ الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجردان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى $0.01 (P \leq 0.01)$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .



kidney antioxidants status

2- حالة مضادات التأكسد الكلوية :

القيم الخاصة بمؤشرات جهاز الدفاع المضاد للتأكسد الكلوي مدونة و مبينة في الأشكال(51):

تشير النتائج المتحصل عليها إلى زيادة معنوية بأكبر قيمة ممكنة ($p \leq 0.001$) وزيادة بأقل قيمة ممكنة ($p \leq 0.05$) لكل من نشاط إنزيم الكتلاز الكلوي وقيمة فوق الأوكسدة الليبيدية على التوالي لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة كذلك زيادة بأقل قيمة ممكنة في نشاط إنزيم الكتلاز وانخفاض قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

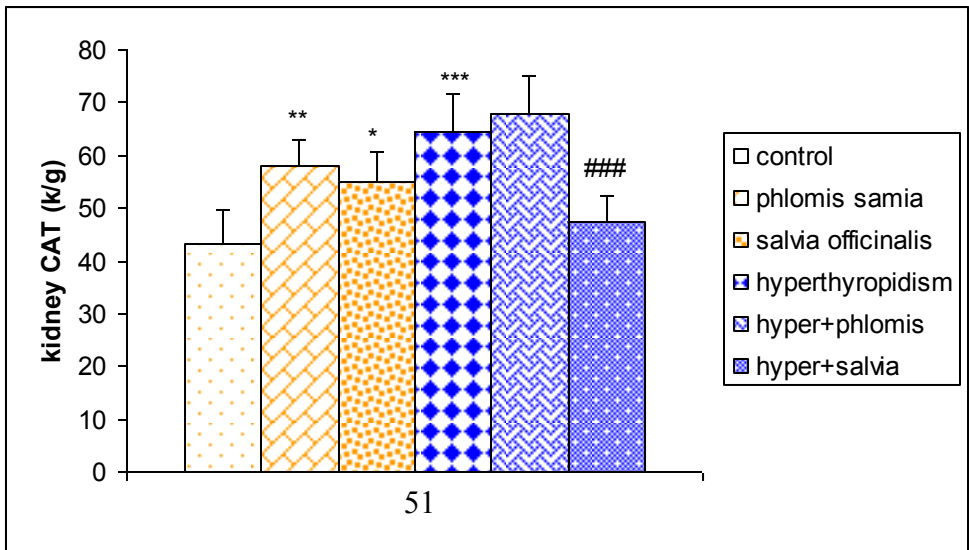
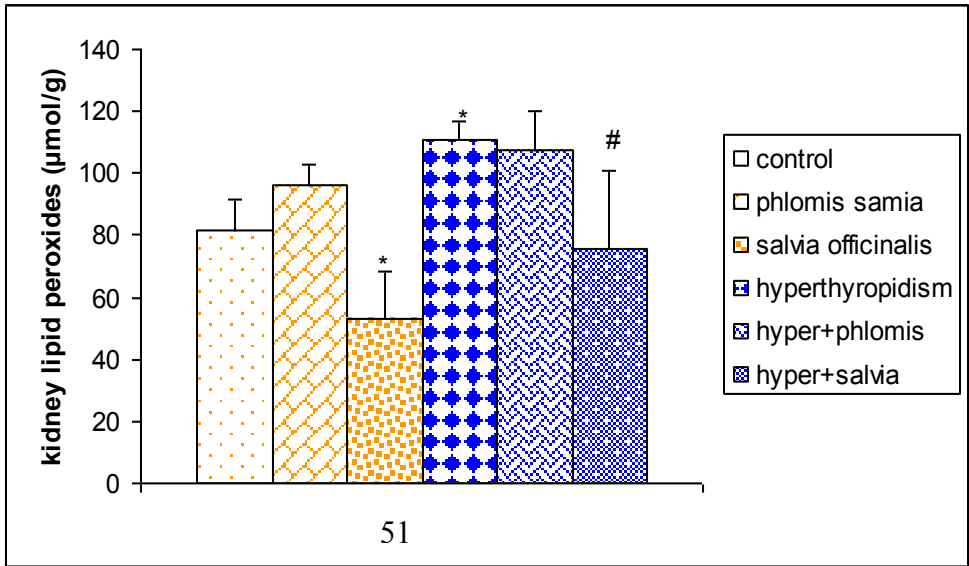
فيما سجلت النتائج زيادة معنوية من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) في قيمة نشاط إنزيم الكتلاز يصاحبها انخفاض في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* مع عدم تسجيل أي فرق معنوي في قيمتي نشاط إنزيم الكتلاز وفوق الأوكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية بالتجريبي والمعاملة بمستخلص *Phlomis samia* الخياطة

الشكل رقم (51) : تأثير كل من مستخلصي النباتين الطبيتين الجزائريين المریمیة *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* على حالة مضادات التأكسد في الكلية .

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on kedny antioxydant status .

دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {*}،{#} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوى 0.01 ($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكای -كرامر) للمقارنات المضاعفة .



3- حالة مضادات التأكسد في القلب : heart antioxidants status

القيم الخاصة بحالة مؤشرات المضادة لتأكسد القلب موضحة في الأشكال رقم (52)

حيث أظهرت النتائج التجريبية ارتفاع معنوي ($p \leq 0.01$) في نشاط إنزيم الكتلاز في القلب يصاحبه انخفاض في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص نبتة الخياطة *Phlomis samia* كما أظهرت النتائج انخفاض في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* مع عدم تسجيل اي تغير معنوي في نشاط إنزيم الكتلاز لدى هذه المجموعة .

على العكس من ذلك أظهرت النتائج ارتفاع في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) فيما لم تبدي هذه المجموعة أي تغير معنوي في نشاط إنزيم الكتلاز .

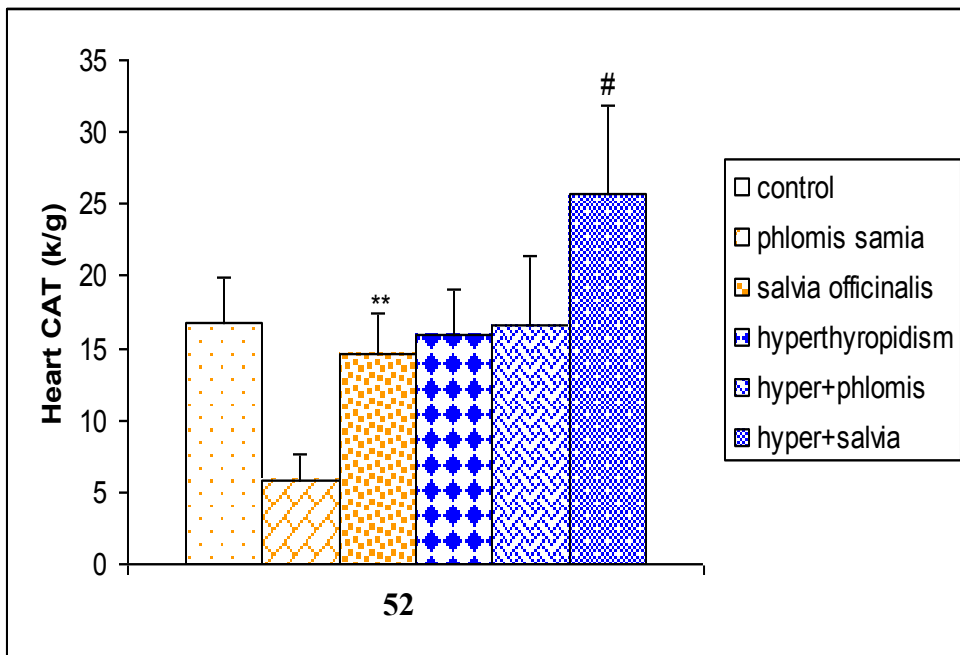
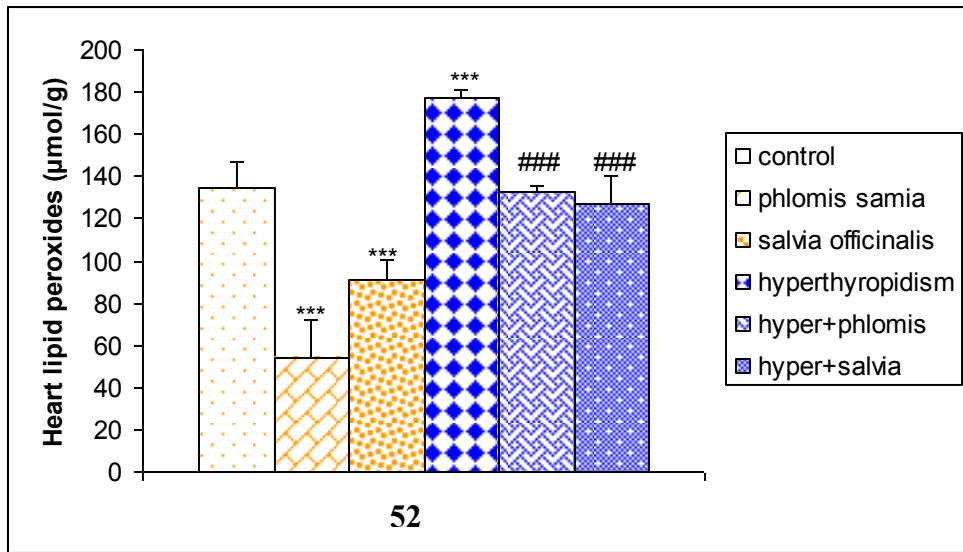
أما بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بكل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* أبدت انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) في قيمة فوق الأوكسدة الليبيدية عن المسجل لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية الشاهدة ، فيما لم تسجل ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص المريمية *Salvia officinalis* بأقل فرق معنوي مسجل ($p \leq 0.05$) فيما لم تبدي لمجموعة المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* والمصابة بفرط الدرقية التجريبية أي تغير معنوي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

الشكل رقم (52): تأثير كل من مستخلصي النباتين الطبيتين الجزائيتين المریمیة *Salvia officinalis* والخیطة *Phlomis samia* على حالة مضادات التأكسد فی القلب.

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on heart antioxydant status .

دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جردان حیث SD عبارة عن الانحراف المعیاري.

تشیر كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوی بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجردان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر باقل او يساوی 0.01 ($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طریق واحد لتحلیل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكای -كرامر) للمقارنات المضاعفة .



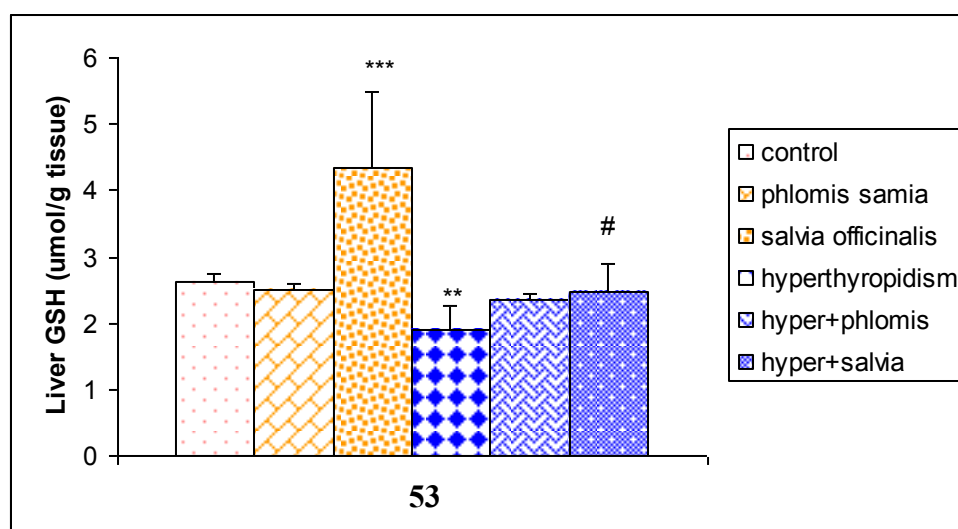
2- تقدير كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH)

1-2 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) النتائج

أظهرت النتائج الخاصة بتقدير كمية المركبات الكبدية الموضحة في الشكل رقم (53) ارتفاع في كمية GSH عند مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* بجرعة 200 ملغ/كلغ بأكبر فرق معنوي $P \leq 0.001$ مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة ، كما سجلنا انخفاض في قيمة الـ GSH الكبدية بفرق معنوي من الدرجة الثانية بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية ، مع تسجيل ارتفاع في GSH لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* .

مع عدم تسجيل اي تغيير في مستويات الـ GSH للمجاميع المعاملة بمستخلص *Phlomis samia*

شكل رقم (53) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) النتائج



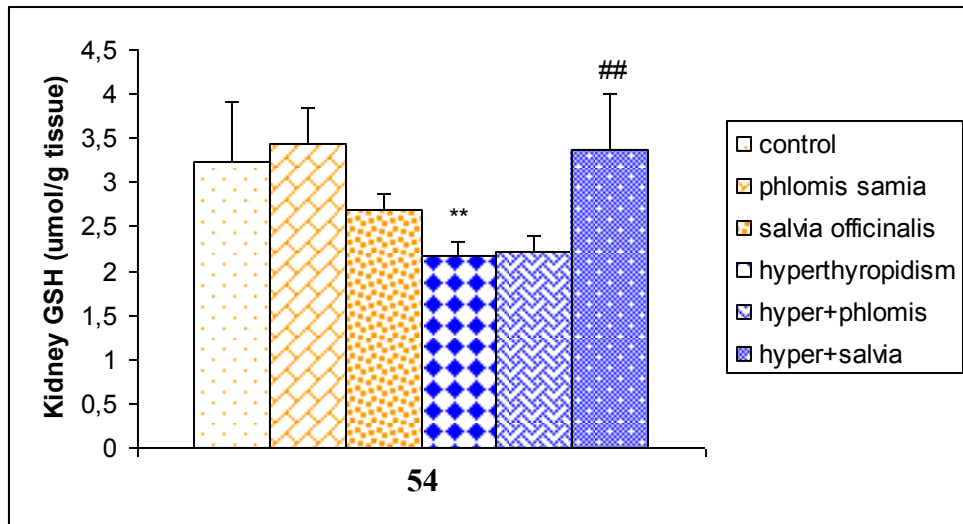
دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {*}، {#} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوي $P \leq 0.01(0.01)$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي - كرامر) للمقارنات المضاعفة .

2-2 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في الكلى

أظهرت النتائج فيما يخص تقدير كمية الـ GSH في الكلى و الموضحة في الشكل (54) حيث لاحظنا انخفاض معنوي من الدرجة الثانية في كمية الـ GSH الكلوي عند مجموعة الجرذان المعاملة بمادة الـ L-thyroxine ، والتي تعود إلى الارتفاع عند معاملة الجرذان بمستخلص *Salvia officinalis* ، مع عدم تسجيل أي تغير معنوي في قيمة GSH لمجاميع الجرذان المتبقية .

شكل رقم (54) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في الكلى

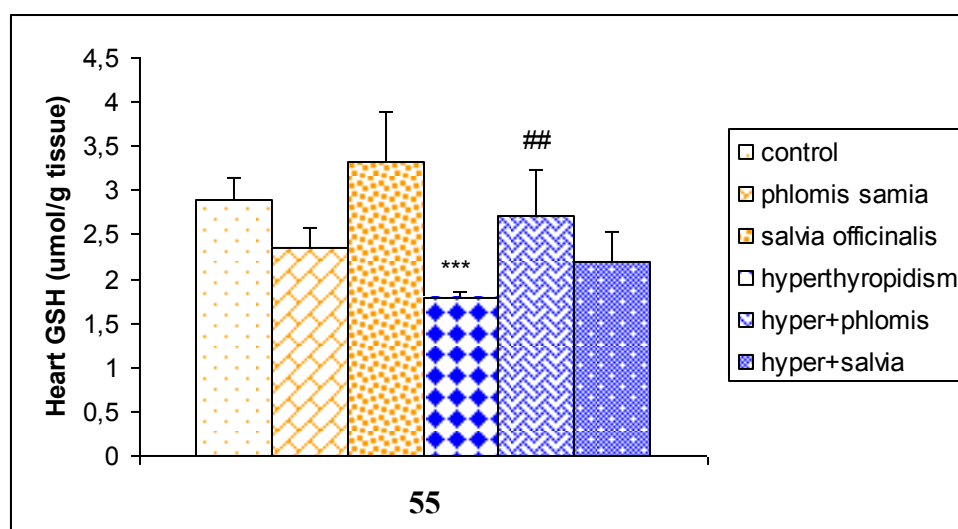


دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوي 0.01 (P ≤ 0.01) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

2-3 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في نسيج القلب أظهرت النتائج المتحصل عليها فيما يخص تقدير كمية الـ GSH في نسيج القلب انخفاض معنوي بأكبر قيمة ممكنة لـ GSH لدى مجموعة الجرذان التي تعاني من فرط الدرقية التجريبي ، كما أوضحت النتائج ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية في كمية GSH لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعالجة بمستخلص *Phlomis samia* ، مع ملاحظة ارتفاع غير معنوي في كميته لدى مجاميع الجرذان التي تعاني فرط نشاط الغدة الدرقية و المعاملة بمستخلص *Salvia officinalis* ومجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص وحده (شكل 55) .

شكل رقم (55) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في نسيج القلب



دونت النتائج بـ (المتوسط \pm SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري .

تشير كل من العلامة الممثلة بـ {#}،{*} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوي 0.01 ($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA) ، متبعة باستخدام اختبار (توكاي -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

المعاصرة

المناقشة

ان التهديد الاكبر لتوازن و سلامة الكائن الهوائى ، هى الانواع الكيميائية التى تحمل واحد او عدة الكترولونات مفردة ، تسمى بالجذور الحرة يمكنها تحريرها فى الوسط الداخلى خلوى و ذلك كنواتج لعمليات الهدم الطبيعية الضرورية للخلية ، تستعمل الكائنات الهوائية الأوكسجين O_2 لأوكسدة مواد التفاعل الغنية بالكربون و الهيدروجين من أجل إنتاج الطاقة الضرورية للحياة ، فعندما تتأكسد الجزيئات العضوية يرجع O_2 لتكوين الماء عن طريق توزيع 4 الكترولونات منقولة عبر السلسلة التنفسية ، غير أن الأوكسجين يمكن أن تحدث له عملية إرجاع و بذلك يكون جذر الاكسجين و انواع نشطة اخرى (ROS) مثل (Anion superoxide radical (O_2^- ، Hydroxyl radical ($\cdot OH$) و peroxide (H_2O_2) و يمكن لهذه الجذور الحرة مهاجمة الأحماض الدهنية غير المشبعة فى الغشاء الحيوى مسببة سلسلة تفاعلات فوق الأوكسدة التى تفقد الغشاء الحيوى وظائفه وخصائصه ، كذلك يمكن للـ ROS مهاجمة الأحماض النووية فتسبب كسور وتغير فى مهية القواعد البيورينية و البيرييميدينية و غيرها من الأضرار البيولوجية (20) لذلك فالكائنات الهوائية مجهزة بأنظمة انزيمية مضادة للتاكسد مثل (Superoxide dismutase (SOD و جزيئات دفاع غير إنزيمية مثل Ascorbate، Vit E، و فلافونويدات (15) لتعديل نواتج الأوكسدة الجذرية ، فعند زيادة إنتاج الجذور الحرة الاكسجينية يزداد نشاط الأنظمة المضادة للتأكسد (20) وهذه الظاهرة تكون مصاحبة للعديد من الظروف الامراضية ، فربطت بعض التعقيدات المصاحبة لأمراض فرط الدرقية ، بزيادة الإجهاد التاكسدى فى الأنسجة المستهدفة من قبل الهرمونات الدرقية و أن الضرر الاكبر الداخلى خلوى للإجهاد التاكسدى الناتج عن فعل الهرمونات الدرقية ، المؤدية للتلف النسيجى ، يكون ممثلا بالميتوكوندريا ، مركز الطاقة و محرك الموت الخلوى (20).

ربما الهرمونات الدرقية هى العامل الاكثر اهمية فى تنظيم مستوى الميتابوليزم القاعدى (21) (134) إذ وجد أن جريبات الغدة الدرقية لجنين الإنسان قادرة على تخزين اليود وتخليق الهرمونات الدرقية فى الأسبوع 11 من الحمل (250) و التغير فى افراز كل من T_3 و T_4 هو الحدث الذى يسبب تعديلات فزيولوجية فى طرق التنفس المتوكندرية فى الوسط الحيوى (129) من خلال تغيير العديد من نشاطات السلسلة التنفسية ينتج عنها الزيادة فى انتاج الجذور الحرة الاكسجينية (123) (122) و بعد تفحص الحقائق التجريبية المؤكدة بان مؤشر الإجهاد التاكسدى

يكون مرتفع في أنسجة الحيوان المصاب بفرط الدرقية التجريبي (20) وكذا تأثير حالة فرط نشاط الغدة الدرقية على زيادة أو نقصان نشاط الأنظمة الإنزيمية المضادة للتأكسد (23) و تدخل الجذور الحرة الاكسيجينية في العديد من الآليات الامراضية خاصة أمراض المناعة الذاتية المصاحبة لمرضى فرط الدرقية (125) ولان الغدة الدرقية و افرازاتها تتأثر بالنظام الغذائي (الحمية) (113) مثلا مرض الدراق الغرواني المستوطن Endemic colloid goiter الناتج عن نقص اليود في الغذاء (230) و احتواء بعض الأغذية على مواد مولدة للدراق موجودة بصورة كبيرة في انواع من اللفت و الكرنب (229) ، كما بينت الابحاث دور Isoflavones المستخلص من Soybean الذي يدخل في تكوين طعام الاطفال على شكل عسيده وفي بعض الانواع من الحمية الغذائية المعتمدة على الخضروات في تثبيط نشاط الغدة الدرقية (128) كذلك هناك معلومات ضئيلة متوفرة حول المواد الميتابوليزمية الثانوية للنباتات كالفلافونويدات المستهلكة و المتواجدة في الفواكه و الخضروات و البهارات و عصائر الفواكه و زيت الزيتون ، اذ يفوق معدل اخذنا للفلافونويدات في الغذاء يوميا 2 غ كمزيج مختلف من المركبات الفينولية التي تضم كل من Flavones، Flavans ، Aurones ، Chalcones و تكون في العادة مرتبطة بسكريات او مميثلة كما اكدت العديد من الابحاث السابقة تاثير الفلافونويدات في كل من عمليات تخليق ، افراز ونقل وميتابوليزم و عمل الهرمونات الدرقية (133).

عرفت الفلافونويدات بقدرتها على تثبيط انزيم (Thyroid peroxidase (TPO) (13) (126) و التاثيرات المدركة لبعض الاحماض الفينولية الطبيعية كـ P-coumaric المنتشرة بشكل واسع في نظامنا الغذائي (126) (231) ونظرا لزيادة استهلاك الاحماض الفينولية و الفلافونويدات كمضادات للتأكسد و كمواد واقية من الاصابات القلبية وسع من خطر الاصابة بالدراق (232) (233).

تستعمل العديد من النباتات للتداوى في الطب الشعبي ، على شكل مشروب مغلى للجزء الهوائي ، لعلاج العديد من الامراض. كما وتستعمل النباتين الطبيتين *Salvia* و *Phlomis samia officinalis* بنفس الطريقة لعلاج الالتهاب و الحمى و تخفيف الالم ... الخ (125) (124)

يكن الهدف من هذه الدراسة في أولا دراسة المستخلصين النباتيين من خلال تقدير كمية المركبات عديدة الفينول و الفلافونويدات الموجودة في المستخلص والتعرف على الخواص المضادة للتأكسد والمضادة للبكتيريا و الفطريات مخبريا ، ثم ثانيا دراسة النظام المضاد للتأكسد

فى كل من الكبد و القلب و الكلى للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و تغيرات هذا النظام تبعا للمعاملة بكل من مستخلصى النبتتين الطبيتين الجزائريتين *P. samia* و *S. officinalis* بجرعة 200 ملغ /كلغ /لمدة 3 اسابيع و كذلك تأثر وظيفة و هيستولوجية الغدة الدرقية و مقارنة مع مجموعة الشاهد .

نتيجة لتزايد الاهتمام بالنباتات الطبية فى القرن الاخير ، اصبحت المملكة النباتية هدفا للكثير من الابحاث العلمية بغية التفتيش عن ادوية و مركبات فعالة جديدة (225) ، خاصة وان النباتات الطبية معروفة بامتلاكها لخواص مضادة للتاكسد تلعب دورا كبيرا فى الوقاية من الكثير من الامراض يكون الاجهاد التاكسدى سببا لها كالسرطان و تصلب الشرايين و علامات الشيخوخة التى تصاحب مراحل تقدم السن (188) وتعرف نباتات العائلة الشفوية التى تضم 200 جنس و 3000 نوع بانتشارها فى العديد من انحاء العالم و بخواصها الطبية و بغناها بالمركبات عديدة الفينول (192) المتكونة كنواتج ميتابوليزمية لنباتات المملكة تم احصاء 8000 بنية ، تتدرج من بنية فينول بسيطة لتزداد تعقيدا وصولا الى التينينات (177) توجد الفينولات بشكل واسع فى النباتات العائلة الشفوية *lamiaceae* التى تضم كل من *P. samia* و *S. officinalis* قيد الدراسة .

قمنا بتقدير عديدات الفينول لكل من المستخلصين *S. officinalis* و *P. samia* من خلال استخدام ازرق بروسى و مقارن النتائج بمنحنى عيارى لحمض الغاليك *gallic acid* . كما تم تقدير كمية الفلافونويدات فى عينات المستخلصات النباتية بطريقة $AlCl_3$ مع مقارنة النتائج بمنحنى عيارى للـ *quercitin* و *Rutine* ابرزت النتائج ان كمية الفلافونويدات المكافئة للـ *Rutine* اكبر من كميتها الموافقة للـ *quercitin* فى كل من المستخلصين ذلك لان الفلافونويدات السكرية اكثر ذوبانية من الفلافونويدات غير السكرية

هذا واستعملت كثيرا قدرة إزاحة جذر الـ DPPH كخاصية من اجل تحديد النشاط المضادة للتأكسد للمستخلصات النباتية الطبيعية (202،212) إذ تتجلى هذه الخاصية فى مقدرة المستخلص المدروس على منح ذرة هيدروجين (201، 203) من مجاميع الهيدروكسيل الفينولية ذلك بغية تعديل الجذر الحر و إنتاج مركبات مستقرة لا تتسبب فى بداية أو توسيع تفاعلات الأوكسدة (203،204) وهذا ما يحدث لجذر الـ DPPH الذى يستقر من خلال اخذ ذرة الهيدروجين من مجموعة الهيدروكسيل (205) وتحدد الخاصية الازاحية للمادة أو المستخلص

النباتي المختبر من خلال زوال اللون البنفسجي المميز لجذر الـ DPPH
(2,2'-diphenylpicrylhydrazyl) وتحوله الى لون اصفر نتيجة إرجاعه الى مركب مستقر
diphenylpicrylhydrazine (214 ، 217) غير ان المركز النتروجيني للـ DPPH مصنع
ويستعمل فقط لدراسة خاصية الازاحة(214).

وقمنا في هذه الدراسة بتقدير القيمة الازاحية لجذر الـ DPPH لكل من المستخلصين
Salvia officinalis و *Phlomis samia* ومقارنة النتائج مع القيمة الازاحية للـ BHT القياسى.
فكانت لنبته *Salvia officinalis* اكبر قيمة ازاحية باقل قيمة للـ $IC_{50} (0.001 \pm 0.017 \text{ ملغ/مل})$
تليها نبته *Phlomis samia* ($IC_{50} = 0.009 \pm 0.033$ ملغ/م) تقارب بذلك قيمتها للـ BHT بـ
(0.066 ± 0.032 ملغ/م) .

وان هذه النتائج التى تحصلنا عليها بالنسبة للنبته الجزائرية *S. officinalis* احسن من تلك المسجلة
فى دراسة اجريت عام 1990 و (188) التى اثبتت ان نبته *S. officinalis* تمتلك قدرة ازاحة عالية
بقيمة 41 ug/ml متفوقة بذلك عن الكثير من الانواع التابعة لنفس الجنس كـ *S. sclarea* (EC_{50})
($EC_{50} = 45 \text{ ug/ml}$) *S. triloba* و ($EC_{50} = 80 \text{ ug/ml}$) *S. lavandulifolia*. وارجع
تفسير ذلك الى وجود حمض rosemary ، الذى تم تسويقه فى خلائط المواد الحافظة الغذائية ،
كما يمكن ارجاع خواصها الازاحية الى احتوائها على abietane المميزة للتربينات ثنائية
(carnosic acid و carnosol (189) (ومشتقات caffeic acid) rosmarinic acid (190) (و الفلافونويدات
و بعض مكونات الزيت الطيار التى تبدى نشاط ازاحى معنوى (191) (فالعديد من انواع
جنس *Salvia* استخدمت من اجل استخلاص العديد من النواتج المتابوليزمية كحمض
الروزمارينيك ، cryptotanshinone ، camphor ، ferruginol و sclareol (222، 223) (اذ يحتوى
Rosmarinic acid على حلقتي فينول كلاهما يحمل مجموعة هيدروكسيل فى الموضع ortho-
position و مجموعة كاربونيل و رابطة زوجية غير مشبعة ، بالاضافة الى حمض كربوكسيلي
بين حلقتي الفينول ، وله العديد من الخصائص كتثبيط HIV-1 ، ضد الاورام antitumor ، حامية
للكبد و مانعة لتجلط الدم و مضادة للالتهابات من خلال تثبيط حلقتي lipoxygenases و
cyclooxygenases والتداخل مع معقد المتممة ، كما تحدثت بعض الابحاث عن مقدرة حمض
الروزمارينيك على ازاحة الجذور الحرة وتعديلها اذ تظهر خواصه المضادة للتاكسد بثلاثة

اضعاف نشاطية trolox المشتق من α tocopherol (224،210) كما انه يثبط انزيم Xanhine Oxidase و يطرح حمض الروزمارينيك بسرعة من المجرى الدموى بعد حقنه الوعائى بعمر نصفى يقدر $t^{1/2} = 9\text{min}$ (وله سمية للفئران منخفضة بقيمة $LD_{50} = 561\text{mg kg}^{-1}$ بعد الحقن الوعائى (98).

كما اثبتت دراسة اجريت عام 2001 م ان مركب Samioside المستخلص من الاجزاء الهوائية لنبتة *Phlomis samia* له خاصية ازاحية عالية لجذر الـ DPPH و خواص ضد ميكروبية ضد البكتيريا غرام (+) و غرام (-) (200) كما ان 7 مركبات معزولة من نبتة *Phlomis caucasica* قادرة على ازاحة جذر الـ DPPH من بينها 5 فلافونويدات هي rutin ، chrysoeriol ، acteoside ، naringenin ، chrysoeriol 7-O-glucoside ، kaempferol 3-O-glucoside ، 7-O-rutinoside و forsythoside B ، حيث ان للمركبين الاخيرين اكبر نشاط ازاحى بقيمة IC_{50} على التوالي 4.97 و 4.27 ug/ml (199).

وبما ان النشاط الازاحى لجذر الـ DPPH يعتمد على عدد مجاميع الهيدروكسيل فى الاحماض الفينولية و استراتها (201،207،206) .ووفق النتائج التى تحصلنا عليها فيما يتعلق بتركيز عديدات الفينول و الفلافونويدات فى المستخلصات النباتية فان النشاط الازاحى للـ DPPH يكون بالضرورة مرتفع .

هذا وتستعمل مضادات التاكسد المصنعة كمركب (BHT) butylated hydroxyamidol و *tert-butylhydroquinone* (TBHQ) بشكل واسع فى الصناعات الغذائية، إلا أن BHT و TBHQ يشتهر فى مسؤوليتهم عن تهلكة الكبد liver damage وتطور السرطان لحيوانات التجارب (209،208،211،210) إذ تقوم مضادات التأكسد هذه بكبح عمليات فوق الأوكسدة الليبيدية فى الغذاء ذلك للحفاظ على نوعيته (201).وبما ان المركبات الفينولية تقوم باقتناص للجذور الحرة الحرة $O_2^{\cdot-}$ ، OH $^{\cdot}$ ، $O_2^{\cdot 1}$) (195) وتثبط بذلك مراحل الاكسدة الليبيدية (95،197) لذا يجرى البحث حاليا عن مضادات للأكسدة طبيعية يكون نشاطها مشابه لنشاط الـ BHT و لها قدرة على تثبيط تفاعلات فوق الأوكسدة الليبيدية للحفاظ على الأغذية من هنا استعمل اختبار **B-carotene/linoleic acid** لتحديد هذه الخواص .

تفقد جزيئة B-carotene لونها فى غياب مضادات التاكسد و ذلك راجع الى تزاوج اكسدة B-carotene و حمض linoleic التى تحرر جذور حرة ، جذر linoleic الحر المتكون يأخذ ذرة

هدروجين من واحد من مجاميع diallylic methylene المكونة له ، ويهاجم بذلك جزيئة B-carotene غير المشبعة ، كنتيجة لذلك تتأكسد هذه الجزيئة و تنقسم من الداخل و منه يفقد هذا النظام جزيئة الكروموفور (chromophor) المميزة للون البرتقالي الذى يقاس من خلال جهاز المطياف الضوئى ، ووجود مضادات التأكسد فى الوسط يمنع زوال لون من خلال تعديل جذر linolic و جذور حرة أخرى متكونة (214، 218) .

توجد هناك علاقة وثيقة بين النشاط المضاد للتأكسد و المركبات الفينولية الكلية للمستخلص اذ تعرف الفينولات بقدرتها الكبيرة على اقتناص الجذور الحرة من خلال مجاميع الهيدروكسيل (214) و عرفت النباتات التابعة لعائلة *Lamiaceae* بغناها بالمركبات عديدة الفينول ، المركبات الرئيسية المستخلصة من sage هي rosmarinic acid و carnosic acid و salvianolic acid و مشتقاته carnosol ، rosmanol ، epirosmanol ، rosmadial و methyl carnosate (224) ، (226) وترجع الخاصية المضادة للاكسدة القوية لمركب rosmanol ذلك لسهولة تحريره لذرة الهيدروجين التي تعدل الجذر الحر و توقف تفاعلات الأكسدة (227) (228) .

كما و تمتلك الفلافونويدات ونواتجها الميتابوليزمية القدرة على اكسدة الانواع الاكسيجينية النشطة وينتج عن ذلك تشكل aroxyl radicals (ArO) الذائب فى الماء ويكون اقل نشاط من ROS ويستطيع بدوره اكسدة مضادات التأكسد القريبة منه (الذائبة فى الماء) كـ ascorbate كذلك atocopherol الذى ان تاكسد يتم تجديده من قبل ascorbate و Glutathione (178) .

تنتشر الفلافونويدات فى نظامنا الغذائي بكثرة خاصة فى الخضر و الفواكه حيث تم تصنيف 4000 مركب ،وتكون اغليبتها مرتبطة بسكريات (مجلزة) من خلال ارتباط السكريات بمجاميع الهيدروجين الفينولية ،بينما يتحرر الفلافونويد Aglycone نتيجة فعل microphlora (176) و الفلافونويدات السكرية اقل نشاطا و تكون اكثر ذوبانية فى الماء مما يسمح بتخزينها فى الفجوات (221) .لها دور فى الوقاية من السرطان و الامراض القلبية و تحمى الاوعية (181) ، اذ تثبط الفلافونويدات اكسدة LDL (low lipoprotein) نتيجة عدم انتظام اخذها من قبل الخلايا البلعمية لبطانية الخلايا الطلائية للاوعية الدموية ، وتقوم الفلافونويدات بحمايتها من الاكسدة من خلال الارتباط بها برابطة ايثر (220) اظهرت دراسات مخبرية ان الفلافونويدات

تثبط نقل المعادن و تثبط ايون النحاس المؤكسد للـ LDL، اى تلتقط المعادن الحرة المحيطة به وبذلك تحمى الاوعية الدموية من التصلب atheroxlerose (176) .

تعتمد الخواص المضادة للتاكسد للفلافونويدات على عدد مجاميع الهيدروكسيل فى بنية الفلافونويد خاصة على الحلقة B التى تتعزل خذر peroxy و peroxynitrite فيتشكل جذر فلافونويد مستقر نوعا ما ، وكذا وجود مجموعة catechol فى الحلقة B يزيد من قدرة اقتناص peroxynitrite كما ان وجود مجموعة OH حرة فى الموقع 3 و مجموعة catechol 3',4' تكون 10مرات اكثر نشاطا فى تعديل الجذور الحرة .كما ان مجموعة O-methylation و الرابطة الزوجية بين الكربون 2 و 3 و مجموعة الكربونيل فى الموقع 4 بالاضافة الى انه يستحسن ان لا يكون الفلافونويد مرتبط بالسكريات لانها تنقص من خواصه المضادة للاكسدة كما ان درجة البلمره تلعب دور مهم لانه كلما زادت درجة البلمره قلت خواص الفلافونويد المضادة للتاكسد (221)187(.)

بما ان نبتة *S. officinalis* تحتوى على كل من مشتقات carnosol و الفلافونويدات ، rosmarinic acid ، carnosic acid و carnosol متبوعة caffeic acid ، genkwanin ، rosmadial ، rosmanol (196) غير ان الكثير من الباحثين اوضحوا ان من اقوى هذه المركبات حمض carnosic و carnosol وهى مركبات غير مستقرة و تتاثر بالحرارة و الضوء و الاكسجين والمذيبات المستخدمة فى عملية الاستخلاص (95،193،194)

اما النتائج التى حصلنا عليها اوضحت ان نبتة *P. samia* لها نشاط عالى فى تثبيط الاكسدة الليبيدية لحمض linoleic و ذلك بنسبة % 97.05 التى تقارب نسبة تثبيط BHT) %99.97) تليها نبتة (*S. officinalis*) %85.69 وهذه النتائج توافق دراسات سابقة لنبتة *S. officinalis* حيث ابدى المستخلص الميثانولى للبراعم نشاط تثبيطى متوسط بـ 53-56 % ويقارب فى ذلك النشاط التثبيطى للمستخلص الميثانولى للجذور بنسبة 48-56 % .

هذا واثبتت دراسة اجريت على نبتتين صينيتين *Phlomis* و *Phlomis megalantha* Diels umbrosa Turcz من خلال دراسة القدرة الازاحية لكل من مستخلصيهما الاسيتونى و الميثانولى و قدرتهما العالية على ازاحة الجذر الحر و تثبيط اكسدة حمض linoleic و فسر ذلك بوجود

المركبين الفينوليين rosmarinic acid و protocatechic المسؤولين عن النشاط المضاد للتاكسد للنباتات قيد الدراسة (198)

وهذا ما تؤكدته النتائج التي تحصلنا عليها لتقدير كمية الفلافونويدات وأن كميتها المكافئة للـ quercetin او الـ Rutine لنبته P.samia اكبر من كميتها لنبته S.officinalis ، على عكس كمية المركبات عديدة الفينول مما يعطيها قدرة اكبر على تثبيط الاكسد الليبيدية.

يخسر سكان العالم سنويا العديد من المحاصيل ذات الأهمية الاقتصادية الكبيرة نتيجة لفعل الحشرات و الأمراض النباتية التي يكون السبب فيها التعرض لتلوث فطري و بكتيري ، لهذا تستعمل العديد من المنتجات الكيماوية لمراقبة الامراض النباتية ، إلا أنها تترك بقايا سامة في المنتج المعالج ، واستعمال المبيدات يسبب التلوث البيئي بالإضافة إلى بطئ تحللها البيولوجي في المحيط ، وتزايد خطر مقاومة الكائنات المجهرية لهذه المبيدات لهذا يجرى البحث حاليا عن بديلات لهذه المبيدات كالمستخلصات النباتية و الزيوت الأساسية و مركبات الايض الثانوي (97) .

وكما أوضحت النتائج السابقة المتحصل عليها فيما يخص دراسة تأثير المستخلصين الميثانوليين S.officinalis و P.samia و المادة النباتية الجافة على القضاء على أنواع من البكتيريا و الفطريات .

إن مستخلصي S.officinalis و P.samia لم تبد اي تأثير على البكتريا من نوع Pseudomonas (-) sp gram و Klebsiella sp (-) و Condidia و فطر Aspergillus sp .

أما المستخلص الميثانولي وبودرة المادة النباتية لنبته S.officinalis أبدت نشاط ضد بكتيري بمساحة تثبيط 7 ملمتو ضد بكتيريا من نوع غرام (+) Staphylococcus sp gram ، وان تأثير النبتتين الضئيل على البكتيريا غرام (-) مثل (-) Esherichia coli راجع إلى وجود سلسلة من عديدات السكريات تبدى مجاميع هيدروفيلية محبة للماء تشكل حاجز تجاه عبور المركبات الكاره للماء كما توجد بهذه المحفظة الخلوية طبقة فوسفوليبيدية و تقوب على عكس بكتيريا غرام (+) التي تحتوى على mucopolysaccharides و بروتينات و فوسفوليبيدات بكمية اقل ، لذا فان اغلب المضادات الحيوية و العوامل ضد المكروبية تنفذ عبر المحفظة الخلوية المغلفة للغشاء السيتوبلازمي ، تكون لها نشاط مرتفع على بكتيريا غرام (+) و ذلك من خلال التداخل مع mucopolysaccharides ، peptidoglycanes (147) ونظرا لمكونات المستخلص الميثانولي التي

سبق التطرق إليها فان نشاطها في القضاء على البكتيريا من نوع *Staphylococcus sp* متوقع ومنطقي .

هذه النتائج تتوافق مع النتائج المتحصل عليها عند استعمال الزيت النباتي لـ *salvia* ، *hydrangea* ، له تأثير قوى في قتل بكتيريا *clavibacter sp* ، *pseudomonas sp* ، *salmonella* ، *klebsiella* ، *staphylococcus sp* وذلك لوجود تربينات أحادية بتركيبية الزيت الطيار خاصة *camphor* ، *1,8 cineole* (79) و لأن نبتة *salvia* تحتوى في تركيبها على هذين المركبين كان لها هذا التأثير .

أما بالنسبة لمستخلص *P.samia* وبودرة المادة الجافة الذي لم يكن له تأثير قوى ربما لان مكوناته الكيميائي لم تستطع عبور المحفظة البكتيرية أو أن تركيزها غير كاف للقضاء على هذه الأنواع البكتيرية .

اما فيما يخص المواد الخاصة بالنظام المضاد للتاكسد في كل من الكبد و القلب و الكلى للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و تغيرات هذا النظام تبعا للمعاملة بكل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائريتين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* بجرعة 200 ملغ /كغ /لمدة 3 اسابيع و كذلك تاتر الغدة الدرقية و افرازاتها مقارنة مع مجموعة الشاهد . وجدنا ولاحظنا في الدراسة الحالية و من خلال النتائج المتحصل عليها انخفاض معنوي في وزن جسم مجموعة الجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* (0.3 mg/kg body weight) ، لمدة 3 أسابيع و هذا يؤكد حدوث إصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي المؤكدة من قبل تجارب سابقة (119) اذ أن حقن *L thyroxine* يزيد من ايدنة *thyroglobuline* و يزيد من كمية *T4* و *T3* لكن لا يؤثر على زيادة كمية *ثيروجلوبين* الغدة (250).

كما بينت النتائج لكل من المجموعتين المعاملة بـ *L-thyroxine* و الأخذة لمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي تسجيل عدم حدوث انخفاض معنوي في الوزن اى ان كلا المستخلصين خفض من عامل نقصان الوزن المصاحب لكل حالات فرط الدرقية التجريبي . فمعاملة الجرذان لمدة 14 يوم بـ *T3* يؤدي الى انخفاض في وزن الجسم المكتسب *body weight* *gaine* بـ 2 الى 3 مرات مقارنة مع مجموعة الشاهد (52،119،120،127،248).

اديبونكتين(Adiponectine) هو هرمون متحول من الخلايا الدهنية Adipocyte derived يماثل في عمله الهرمونات الدرقية و له خاصية إنقاص الوزن من خلال استحداث الطاقة و أكسدة الليبيدات و تحفيز هدم الاحماض الدهنية و خفض استحداث السكر من مصادر غير السكرية glyconeogenesis ، وقد وجد ان تركيز الاديبونكتين يزداد في مصلى الحيوانات المصابة بفرط الدرقية التجريبي (134) كما ان دراسات تشير إلى دور هرمون T4 في تحفيز إنتاج الاديبونكتين فى الأنسجة الدهنية البنية فى أوساط الزرع الخلوي Browne adipocyte culture (20)(134) اى ان هرمونات الغدة الدرقية تتعاون مع هرمون الاديبونكتين لإنقاص الوزن . كما سجلنا زيادة معنوية فى الوزن النسبى لكل من القلب و الكبد و الكلى وهذا متناسب مع النتائج المتحصل عليها فى (33) (17) (120) إذ لوحظ فى دراسات سابقة لحالة فرط الدرقية انخفاض فى معدل التصفية لليوريا و الانسولين و diodirat هذا وتوضح النتائج تدنى فى نشاط النفرونات الترشيحي مع قدرة طرح عالية للانبيبات ، كما وجد سنة 1916م ان للـ L-thyroxine ، desoxycorticosterone تأثير على وزن الكلية لدى حيوانات التجارب ، حيث تمت ملاحظة زيادة وزن الكلية بـ 30% للذكر و 50% عند انثى الجرذان المتغذية على الـ L-thyroxine مع عدم تسجيل زيادة معنوية فى الكبد و الطحال ، كما اظهرت الابحاث ان اعطاء حيوانات التجارب لجرعة من 30الى 40 ملغ/كغ 3 مرات فى الاسبوع ترفع من وزن الكلية ، هذا ولم يوضح اذا كانت هذه التغيرات الوزنية ترجع الى زيادة حجم النسيج البرنشىمي parenchyma الكلى او انها ناتجة عن زيادة تخزين الماء بداخلها hypertrophy (244) ووضحت مقاطع نسيجية لكلية جرذان متغذية على الـ L-thyroxine حدوث ، فرط فى النمو hypertrophy مع عدم تحديد زيادة معنوية فى الانقسام الميتوزى mitosis اذ سجلت زيادة ملحوظة فى سيتوبلازم و نوية الخلايا الطلائية للانبيبات الكلوية كذلك الـ Lumina توسعت بشكل معنوي و حدوث فرط نمو hypertrophy و فرط تنسج hyperplasia للخلايا الطلائية للانبيبات عند اعطائهم estradiol و androsterone و thyroxine كل على حدة (244).

فى الأخير فإن تأثير الهرمونات الدرقية على الكلية يتمثل فى زيادة قدرة الانبيبات الكلوية اعتمادا على نظام نقل طاوى أما الآلية التي تأثر بها الهرمونات الدرقية على الطرح الكلى لازالت قيد البحث . وتتفق هذه الدراسة و النتيجة التي تحصلنا عليها فيما يخص وزن الكلية .

يعرف عن الهرمونات الدرقية تأثيرها على تضاعف الخلايا الكبدية و في دراسة سابقة لوحظ أن L-thyroxine التيروكسين رفع من عدد الخلايا الكبدية في مجموعة فرط الدرقية و ذلك من خلال ملاحظة زيادة عدد الانوية في ملاحظة المقاطع النسيجية زيادة في التنسج مع توسع المساحات الجيبية sinozoid spaces. أما علاج هذه المجاميع بالفيتامين E يقوم بإرجاع البناء النسيجي للكبد إلى حالته الطبيعية (242).

و كما نعلم تقوم الكبد بادخال من 5 الى 10% من الهرمونات الدرقية في كل عبور و وجد على غشائها ناقل من نوع stereospecific transport ، تنقل الهرمونات الدرقية عبر غشاء الخلية الكبدية مع استهلاك طاقة ، كما تقوم الخلايا الكبدية بتخليق البروتينات البلازمية التي تربط الهرمونات الدرقية باكبر من 90 % thyroxine binding globuline و prealbumin و Albumin في البلازما .وكما نعلم فان الهرمونات الدرقية ضرورية للنمو و التطور و الهدم الطاقوى في الخلية ، و كله يعتمد على نشاط الغدة الدرقية و الكبد .حيث لوحظ في أمراض التليف الكبدى عند 118 من الحالات زيادة في حجم الغدة الدرقية مقارنة مع الشاهد و يكون لهؤلاء المرضى تركيز ضئيل لهرمون الـ T3 الحر و الكلى و زيادة في تركيز rT3 و هى مشابهة لما يحدث لدى مرضى sick euthyroid syndrom ، وهذا ربما يرجع الى انخفاض نشاط الانزيم النازع لليود D1 الذى يحول الـ T4 الى T3 ويرفع من تحول الـ T3 الى rT3 من قبل انزيم D3 و مقارنة rT3 مع T3 حيث يكون حاصل T3: rT3 سالب هذا يشخص التليف الكبدى ذو المصدر غير الكحولى ، ترتبط الهرمونات T3 و rT3 بنفس بروتينات النقل لذلك فان قيمة T3 : rT3 تمنح معلومات عن الوظيفة الكبدية ، اذ ان انخفاض تركيز T3 يعزى الى حالة قصر نشاط الغدة الدرقية الذى يخفض من مستوى الميتابوليزم في الخلايا الكبدية و يحد من وظائف الكبد و من المخزون الكلى للبروتينات ، كما لوحظ لدى مرضى التليف الكبدى الذين يعانون من intrinsic thyroid disease علامات تجلط غير مثبتة مقارنة مع مرض الـ cirhotic الشاهدة .

وسجل لدى مرضى التهاب الكبد الفيروسى ارتفاع تركيز الـ T4 الكلى ، و ذلك لزيادة التخليق الكبدى للبروتينات الرابطة له ،وتخلق هذه البروتينات نتيجة لتفاعلات المرحلة الحادة مع تسجيل تركيز عادى free T4 مع امكانية حدوث قصور كبدى كما ان التركيز المنخفض للـ T4 ينعكس على الكبد بانخفاض تخليقها للبروتينات الناقلة للهرمونات و ان نسبة T4 : T3 الحر ترتبط سلبيا بخطورة امراض الكبد لها قيمة متوقعة ، مرة ثانية هذا لاحتمال يقلل من

نشاط D1 ينتج عنه نقص تحول T4 الى T3. فبعض المرضى الذين يعانون من قصور كبدى حاد يكون لديهم دراق يعزم عليه فى تحسين وظائف الكبد .

ان المعالم الاكلينيكية للمرضى فرط الدرقية مختلفة على نحو وثيق تمس جميع الانظمة فى الجسم ،كالاضرار الكبدية المصاحبة للتسمم بالهرمونات الدرقية الشائع thyrotoxicosis،الذى يمكن ان تصنف الى اضرار كبدية و ضرر كلسترولى cholestatic .

ارتفاع فى (AST(Aspartat amino transferase) و (ALT(alanine aminotransferase) يكون لدى 27 و 37 من الحالات ، كذلك اغلبية المرضى لا تظهر لديهم علامات بيوكيميائية مميزة للضرر الكبدى . و ميكانيزمات حدوث هذه الاضرار تعود الى نقص وصول الاكسجين و ذلك لزيادة الطلب الاكسجين مع عدم الرفع من معدل الضخ الدموى الذى يصل الى الكبد ،لذلك فان المقاطع الهستولوجية للكبد لا تظهر تغيرات كثيرة تحت المجهر الضوئى ،حيث يلاحظ عدد معتدل من الفصوص الملتهبة و يرشح السائل الذى يتكون من الخلايا البالعة المتعادلة ، الحامضية ، و زيادة تنسج خلايا kupffer (kupffer cell hyperplasia)، بينما يمكن ان يوضح المجهر الالكتروني زيادة تنسج الشبكة الاندوبلازمية الملساء ،و ندرة الغليكوجين الكبدى ،مع زيادة حجم وعدد المتوكندريا .اما الضرر الكبدى المتقدم يوضح بوجود تنكز مركزى centrizonal necrosis ، و تليف perivenular ،كما ان قياس التركيز البلازمى isocitrate dehydrogenase يدل على حدوث تنكز مركزى وعلى مدى الضرر الكبدى و هنالك القليل من المرضى الذين يعانون من thyrotoxicosis لديهم قصور كبدى لوحظ لديهم ، ارتفاع التركيز البلازمى للمركبات Alkaline phosphate بـ 64 % و زيادة 17 glutamyl trans- peptidase و 5% bulirubine كمؤشر على حدوث cholestatic .

و بما ان الكبد هو المركز الرئيسى لهدم كل من الكلسترول و الغليسيريدات الثلاثية ، كما تلعب الهرمونات الدرقية دور كبير فى تسريع ميتابوليزم الليبيدات حيث تزيد الهرمونات الدرقية من تخليق مستقبلات الـ LDL فى الخلية الكبدية كما تزيد من نشاط الإنزيمات الهادمة لليبيدات مما يؤدى الى نقص مستوى (LDL (low density lipoprotein)، كذلك ترفع TH من نسخ Apoprotein A1 و هو المكون الرئيسى لليبوبروتينات مرتفعة الكثافة HDL هذين المؤشرين يعتبر ايجابيين فى حالة Atherosclerosis إذا تجاهلنا تأثير الهرمونات الدرقية على النظام القلبي ، خاصة عدم انتظام دقات القلب Arrhythmias و توسع الأذنين .

تم تطوير (Thyronine (3',5 diodo-3aryl substituted) له القدرة على خفض مستوى الكلسترول لدى الجرذان دون التأثير على نظام القلب و ذلك بنفاذه الاختياري إلى الكبد و ليس القلب لوجود مستقبلات من النوع TR1.

كذلك مشتق من (TH (GC1) هو dimethyl-isopropyl-benzylphenoxy acetic acid خفض من مستوى الكلسترول و دخل الكبد و لم يؤثر على القلب وذلك لارتباطه الاختياري بالمستقبلات من النوع TR_B الموجودة في الكبد و لا يرتبط بالمستقبلات الهرمونية القلبية من النوع TR_α لهذا لا يؤثر على القلب.

كما اظهرت الابحاث تاثير الهرمونات الدرقية على هرمون النمو الكبدى مما يؤدى الى زيادة تضاعف الخلايا الكبدية و زيادة فى وزن الكبد عند اعطائه جرعة كبيرة من الهرمونات و هذا يبث الامل فى المزيد من الابحاث لاعادة تجديد نسيج الكبد بعد حدوث اضرار (238).

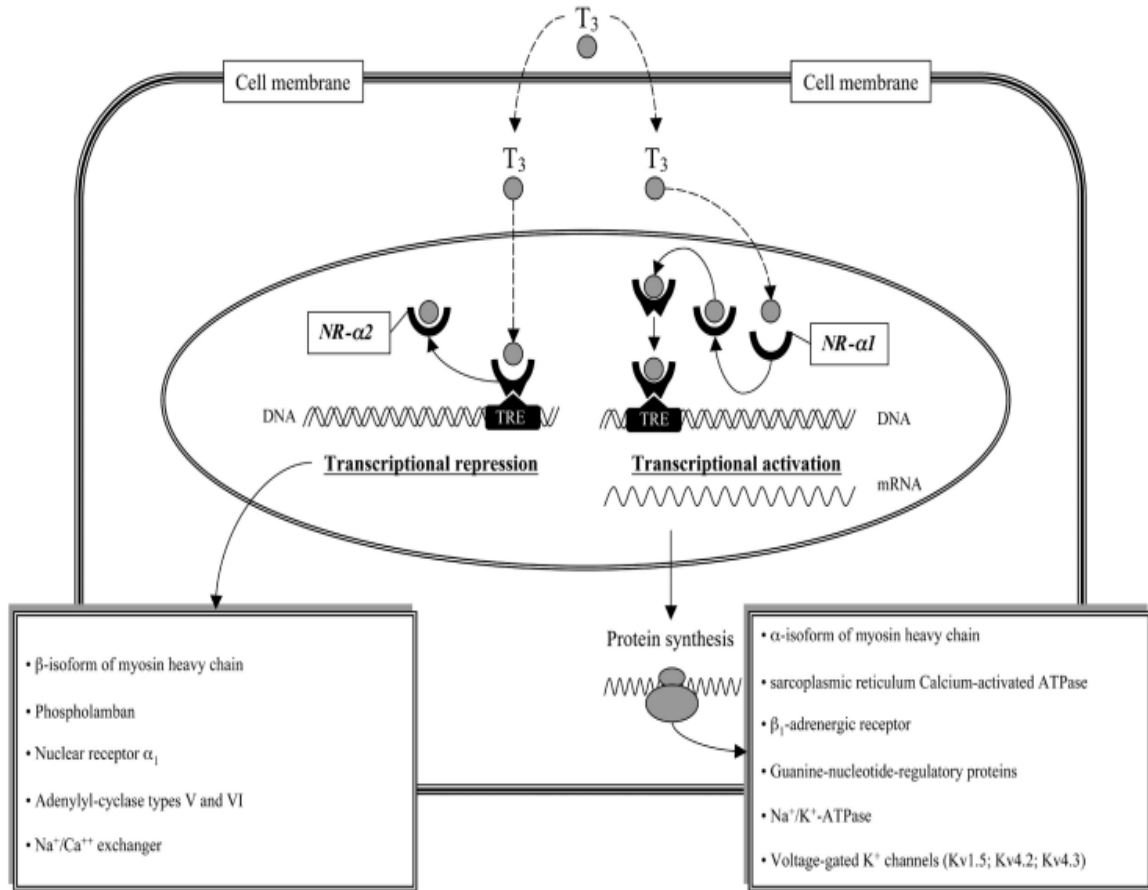
أما فيما يخص التأثير على النظام القلبي فظهرت دراسة سابقة بان الهرمونات الدرقية تقوم فى حالة فرط نشاط الدرقية التجريبي بالزيادة فى ديناميكية الضخ الدموى مع زيادة الطرح للقلب cardiac out put و الزيادة فى مستوى القلب increase heart rate و انقاص المقاومة المحيطية decrease peripheral resistance كل هذه التغيرات سجلت فى نسيج القلب للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي (15) (115) اى حصول اعراض اصابة الجرذان بحالة تضخم القلب cardiac hypertrophy نتيجة زيادة الهرمونات الدرقية لعدد ضربات القلب ووزنه من اجل تسريع نقل الاكسجين الى الاعضاء (15) كما تصاحب العديد من الامراض القلبية حالات فرط وقصور نشاط الغدة الدرقية اذ يوجد طريقتين رئيسيين تمارس من خلالهما الهرمونات الدرقية تأثيرها على إحداث الإصابات القلبية الأول أكدته الكثير من الحقائق بالتأثير المباشر على الخلايا عن طريق تحفيز مستقبلات نووية خاصة تنتج الحمض الريبي الرسول البادئ لتخليق العديد من الإنزيمات و البروتينات تتحكم في وظيفة القلب و دور هذه المستقبلات فى تنشيط مواقع خارج نووية هذا الاعتقاد مبنى على الملاحظات التجريبية ، كزيادة اخذ خلايا القلب للأحماض الامينية و السكريات فى وجود مثبطات للانزيمات المصنعة للبروتينات .

اما التأثير الثانى فيكون من خلال الزيادة فى كثافة و تخليق المستقبلات من النوع β ادرينالين التى تزيد من حساسية القلب للـ catecholamine هذه الاخيرة ينخفض تركيزها البلازما لدى مرضى فرط الدرقية على العكس من ذلك لدى مرضى قصور الدرقية .

كل هذه التأثيرات المباشرة و غير المباشرة تسبب زيادة تقلص و استرخاء العضلات القلبية، وتضخم البطين الايمن لدى مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية (136) كما تعمل ROS كوسائط لنقل الإشارة و تسبب تضخم نسيج القلب (122).

فلو حظ ان من 5% إلى 10% من مرضى فرط الدرقية تليف في اذين القلب ، ويكون

بدا العلاج أولا باستعادة الحلة الطبيعية لتركيز الهرمونات الدرقية Euthyroid ثم باستعمال β blockade لمراقبة تقلصات البطين ،مع اخذ أدوية مانعة للتجلط في غالب الأحيان لكن يزداد معها خطر النزيف ويجب دراسة الحالات المرضية بدقة قبل اتخاذ اى خطوة علاجية لان اغلبية مرضى التليف القلبي من كبار السن .اذ ان انخفاض الضغط الانقباضى للاذنين خاصية ملازمة لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية ،مع تسجيل زيادة ارتفاع فى مردود القلب و خفض المقاومة الوعائية المحيطية و يرافق حالات الدرقية توسع فى نسيج البطين الايسر ، ففي أغلبية الإصابات الدرقية المرفقة باضطرابات في النظام القلبي تؤثر الهرمونات على نسخ الجينات التى تخل نشاط القلب ، اذ سجل عند حيوانات التجارب ان انخفاض تركيز هرمون T3 يكون مصحوبا بضعف فى تقلص القلب الذى يطال الجينات ،و يعدل باخذ جرعات من هرمون T3 ، كما أن خفض عدد المستقبلات الهرمونات الدرقية النووية من النوع $\alpha 1$ (المنشطة لنسخ الجينات) يزيد من عدد المستقبلات الدرقية من النوع $\alpha 2$ (تكبح نسخ الجينات) في نسيج حالات قصور نشاط الغدة الدرقية شكل (56) ،هذا الاختلاف في عرض المستقبلات يخفض من نسخ جينات السلسلة الثقيلة للميوزين من النوع α و يزيد من عرض المستقبلات المسؤولة عن نسخ جينات السلاسل الثقيلة للميوزين من النوع β و بببتيدات الاذنين natriuritic peptid و هذا ما يعيب القلب كما لوحظ لدى 23 من الحالات قصور القلب ، ان النشاط الديناميكي لعضلة القلب يعود من خلال زيادة معدل خفقان القلب و نقص المقاومة المحيطية بعد أخذهم لحقنة وريدية من T3 .كما أن علاج مرضى قصور القلبى بجرعات منخفضة من T4 يوميا لمدة 12 أسبوعا أعطى نتائج مشجعة ، و اخذ جرعة T3 قبل وبعد الخضوع الى جراحة قلبية يحسن من الوظائف القلبية و يخفض من خطر الموت اثناء الجراحة (236).



الشكل رقم 56: التأثير الجيني للهرمونات الدرقية على الخلية القلبية (236).

NR: triiodothyronine nuclear receptor; TRE: thyroid hormone responsive element.

في دراسة سابقة استعمل مستخلص *licopus SP* تقليديا في علاج اضطرابات القلب لكن دون معرفة التفسير العلمي لذلك ، أن إعطاء مستخلص هذه النبتة للجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بعد أسبوع من بدا المعاملة بـ L-thyroxine ثم توبع الإعطاء المزدوج لهما مدة 5 اسابيع مما أدى إلى زيادة الوزن ونقص تضخم القلب بقيم مماثلة لتلك المتحصل عليها باستعمال دواء مرجعي *atenolol* (130)

النتائج المتحصل عليها في التغيرات الوزنية لكل من الوزن الكلى ووزن القلب والكلى و الكبد لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي متماشية و التركيز العالي لكل من T₄ و T₃ الحر في المصل بـ 918 % و 519 % على التوالي و هي موافقة للنتائج المحصل عليها من قبل الدراسات سابقة عند الجرذ (115) وعند الكلب وعند الارنب (52) و عند المرضى المصابين بداء غريفز (135) .

و لمعرفة التأثير المعاملة بالمستخلصات النباتية S.officinallis و P.samia بجرعة 200 ملغ/كغ لمدة ثلاثة اسابيع على نشاط الغدة الدرقية قمنا بانجاز الدراسة الهيستولوجية .
لا توجد ثمة اى تقارير علمية حول تأثير المستخلصين النباتيين على الغدة الدرقية و إفرازاتها ،
مع تزايد استعمال هتين النباتيتين في الطب الشعبي كمضادات للمكروبات فى النظام الغذائى
لمنعها نمو البكتيريا (149) مهدئ للأعصاب (158) (150) شافية للجروح ومخفضة للألم
(138) وقد ثبت أن مجموعة الفلافونويدات الموجودة بالعائلة الشفوية معروفة بخاصيتها
المضادة للالتهابات و الحساسية (163). لذا كان لابد من دراسة خواص هاتين النباتيتين و
تأثيراتهما على نشاط الغدة الدرقية و إفرازاتها ،وبخاصة مع تزايد خطر الإصابة بالدراق نتيجة
زيادة اخذ الأحماض الفينولية و الفلافونويدات فى الحماية الغذائية على شكل مضادات للتأكسد و
مضادات للسرطان (233) وقد استعمل فى دراسة سابقة مؤشر وزن الغدة و معدل اخذ
الاكسجين oxygene consuption كمقياس لتحديد النشاط الميتوزى للخلايا الجريبية ،اذ ان زيادة
الوزن و زيادة اخذ الاكسجين يدل على نشاط كبير فى انقسام الخلايا الجريبية و بالتالى زيادة
التنسج و هى حالات مصاحبة لاعراض فرط نشاط الغدة الدرقية ،اما نقص الوزن ،اما
الانخفاض الكبير فى قيمة هذين المؤشرين يكون مصاحب لحالات قصور نشاط الغدة
الدرقية(248) .

ان النتائج التي تحصلنا عليها فيما يخص التغيرات فى البنية الهيستولوجية للغدة الدرقية
لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي موافقة للنتائج التي تحصلنا عليها فى
دراسات سابقة ذلك لان حقن الجرذان بهرمون T4 100 ميكروغرام/كغ يوميا لمدة 4 اسابيع
تؤدى إلى كبح إفراز الهرمون المنشط لإفرازات الغدة الدرقية TSH ، مما يؤدى إلى ملاحظة
حوصلات جريبية درقية غير مفرزة .كما لا توجد اى دلالات على تشكيل أرجل كاذبة فى لمعة
الغروانى (262) بهذا تكون الغدة الدرقية فى حالة راحة و تكون الحوصلات الدرقية مملوءة
بالغروانى .

إن العديد من الاضطرابات فى محور الغدة النخامية -و الغدة الدرقية كتأثير العديد من
المواد الإحيائية أو التغيرات الفسيولوجية كنقص اليود أو القطع الجزئي للغدة الدرقية و مولدات

الدراق العادية المتواجدة في المواد الغذائية، تعكس لدى حيوانات التجارب في زيادة الانقسامات الخلوية التي تتسبب في حدوث فرط في التنسج و تسرطن للحويصلات الجريبية، نتيجة تحفيز مزمن لإفراز TSH النخامي حيث تكون حيوانات التجارب (خاصة الجرذ الأبيض) أكثر حساسية لهذه المواد المدركة من الإنسان، وان هذه الحساسية للأدوية و الكيماويك تتعلق بقصر نصف عمر الـ T4 البلازمي إذ يتراوح من 12 إلى 24 ساعة عند الجرذ و من 5 إلى 9 أيام عند الإنسان. كما يكون أغلبية الـ T4 عند الإنسان مرتبط بجاذبية عالية بـ TGB الذي لا يوجد عند الطيور و القوارض و الأسماك وهذه الجاذبية في الارتباط بـ TGB تكون مئة مرة اكبر من جاذبية الارتباط الـ Prealbumin لذا نلاحظ انخفاض في تركيز التيروكسي ن غير المرتبط عند الكائنات التي يوجد بها تركيز عالي من TGB عكس القوارض التي يكون فيها التيروكسين مرتبط بالالبومين و Prealbumin، بينما يرتبط الـ T3 عند الإنسان بالـ TGB و الالبومين و يرتبط الـ T3 عند الدجاج و الجرذان بالالبومين لذا فانه عند الجرذان بدون غدة درقية وظيفية لابد من الرفع من تركيز الـ T4 بـ 10 أضعاف ما يحتاجه الإنسان يوميا بدلالة الوزن. اذا فان الاختلاف في ارتباط الهرمونات بالبروتينات المصلية و و اختلاف في نصف العمر يعتبر احد العوامل التي تجعل من الجرذ أكثر حساسية لتطویر فرط في التنسج و تسرطن تحت التحفيز المزمن للـ TSH النخامي (14).

كما وأظهرت الدراسة الهيستولوجية للغدة الدرقية لمجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص *S.officinallis* زيادة في التنسج و استنفاد الغرواني، وهي مظاهر مصاحبة عادة لفرط نشاط الغدة الدرقية، كما تؤكد هذه النتائج تركيز الهرمونات الدرقية المصلية إذ سجل ارتفاعها لدى الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية و المعاملة بهذا المستخلص مقارنة مع الجرذان المصابة بفرط الغدة الدرقية الشاهدة، و بما أننا لم نسجل اي تغير معنوي في تركيز الهرمونات الدرقية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص لوحده مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة. فإننا نقترح بان تأثير هذا المستخلص على الغدة الدرقية يكون بميكانيزم قريب أو يماثل تأثير الـ TSH النخامي، فعد تثبيط إفرازه نتيجة التغذية العكسية عند ارتفاع تركيز الـ T3 و T4 المصلى لدى حيوانات التجارب المعاملة بـ L-thyroxine يعمل المستخلص على تنشيط الحويصلات الجريبية و زيادة إفرازها للهرمونات الدرقية. وهذه النتائج تتفق و دراسات سابقة أعطت نفس التغيرات من خلال معاملة الجرذان بـ sulfonamide بجرعة 2غ/كغ لمدة 30 يوم

(263). ونقترح وفق النتائج التي تحصلنا عليها أن إعطاء المستخلص لوحده ينشط إفرازات الغدة الدرقية كما يظهر في الدراسة الهيستولوجية لكن هذا التنشيط يكون تحت رقابة TSH النخامي لذا لا تظهر زيادة في تركيز الهرمونات الدرقية عند الجرذان السليمة المعاملة بالمستخلص وحده بينما تظهر زيادة معنوية في تركيز الهرمونات الدرقية المصلية عند كبح إفراز الـ TSH النخامي في حالات فرط الدرقية التجريبي .

أما فرط تنسج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص P.samia لوحده بجرعة 200 ملغ/كغ هي منطقية تبعاً للنتائج المسجلة في تركيز الـ T3 المصلي ، إذ نلاحظ مقدرة المستخلص على خفض T3 وربما هذا الانخفاض أدى إلى تثبيط إفراز TSH ومنه تثبيط نشاط الحويصلات الجريبية للغدة الدرقية إذ تلاحظ في حالة راحة و مملوءة بالغرواني و تكون الخلايا المبطنة لها مبسطة الشكل ورقيقة (263) .

و هذا التأثير يرجع ربما إلى حفظ التحول المحيطي للـ T4 إلى T3 من خلال تثبيط الإنزيمات النازعة لليود ، وبخاصة و ان نتائج تقدير كمية عديدات الفينول و افلافونويدات السكرية و غير السكرية في المستخلص الميثانولي أظهرت احتوائها على تراكيز هامة من هذه المركبات سألقة الذكر كما نعلم من دراسات مخبرية سابقة حول التأثير المدرق للفلافونويدات من خلال تثبيط إنزيم الـ TPO أو تثبيط الإنزيمات النازعة لليود وبخاصة إنزيم D1، و بما ان مستخلص لم يؤثر على التركيز المصلي للـ T4 و خفض من تركيز T3 فاننا نقترح ميكانيزم التأثير من خلال تثبيط الفلافونويدات الموجودة في المستخلص للإنزيمات النازعة لليود ومنه خفض تركيز دون التأثير على الإفراز الهرموني للغدة الدرقية .

و كانت النتائج المتحصل عليها من خلال دراسة تأثير كل من مستخلصي P. samia و S. officinalis على التركيز المصلي لكل من T3 و T4 اجابية بالنسبة لمجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلص P. samia بجرعة 200 ملغ /كغ / 3 اسابيع حيث خفضت معنويا من تركيز T3 الحر لمجموعة الجرذان الشاهدة و كذلك لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـ L-thyroxine (المسبب لحالة فرط الدرقية التجريبي) بجرعة 0.3 ملغ /كغ / 3 أسابيع بالإضافة لأخذها مستخلص نبتة الميثانولي مع عدم تأثيرها على تركيز T4 المصلي الحر .

إذ توافق النتائج المتحصل عليها عند استعمال propulthioracil لمدة 15 يوم على 15 ذكر جرد بجرعة مقدرة بـ 0.025 ملغ/كغ/يوم (113،120،253) و النتائج المتحصل عليها عند

استعمال ميكانيزم ثانوي لكبح فرط إفرازات الدرقية باستعمال حمية غذائية منقوصة السلينيوم لكبح إنزيم deiodinase -5' من النوع I لمدة 28 يوم على مجموعة إناث الجرذان (254) و نفس الحمية مطبقة لمدة 8 اسابيع أعطت نفس النتائج (255) ، مع عدم تسجيل اي تغيرات معنوية في وزن الغدة الدرقية و الأعضاء (القلب ، الكلى) لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis samia* الشاهدة مع تسجيل انخفاض معنوي في وزن الكبد لهذه الجرذان .

أما بالنسبة للجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* و الأخذة لجرعة من مستخلص *P. samia* فأتضح لديها انخفاض في وزن الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* فقط و هذا الانخفاض في وزن الغدة يماثل ذلك المسجل لدى مجموعة الجرذان الشاهدة ، وهى نتائج موافقة لتلك المسجلة عند تنشيط الإنزيمات النازعة لليود التي تحول T4 إلى T3 الذي يمارس التثبيط العكسي ويكبح نشاط الغدة الدرقية و بالتالي ينقص حجمها . و عند الجرذان المعاملة بالمستخلص وحده لم يسجل ارتفاع في وزن الغدة الدرقية وهذه نتيجة مشجعة ولتفسيرها نطرح عدة احتمالات هي أن تكون النبتة غير مدركة أو أن التركيز المصلى الذي انخفض به الهرمون غير كاف لتثبيبه الغدة كي تغطى هذا النقص أو أن للمستخلص النباتي طريقة كبح يمنع بها هرمون من تثبيبه الغدة النخامية لتفرز الإنزيم المنشط لإفرازات الغدة الدرقية TSH أو تثبيط عمل الإنزيم المنبه للغدة النخامية TRH المفرز من تحت السريير البصري Hypothalamus.

اي أن مستخلص *P. samia* قام بخفض ميتابوليزم T4 المصلى و خفض بذلك تركيز هرمون T3 والنتائج التي حصلنا عليها مشابهة لدراسة أجريت على مستخلصات ثلاثة نباتات هي *Aegle marmilor* ، *Bocopa monmmieri* ، *Aloe vera* ، حيث أدى مستخلص *B. monmmieri* إلى زيادة تركيز T4 و زيادة تخليقه في داخل الغدة لكن لم يؤثر على الميتابوليزم المحيطى له اما النبتتين المتبقيتين فكل واحدة خفضت واحد من الهرمونات لذا ينفع ان تستخدم كخليط ، اذ خفضت *Aegle marmilor* الـ T3 بـ 62% وهى نسبة تقارب فى ذلك الدواء المرجعى PTU (246) كما قام مستخلص *P. samia* بتخفيض وزن الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي.

تخفض بذور *annona squamosa* هرمونات الدرقية من خلال التأثير على 5'-deiodinase
يمثل بذلك تأثير الـ quercetin. تعرف الفلافونويدات بتثبيطها لنشاط الغدة الدرقية ، و كذلك
معروف بقدرته على تخفيض الهرمونات الدرقية معتمد على الوظيفة decrease thyroid hormone
(131) dependant function

هذا و تعرف الفلافونويدات بخواصها المدركة من خلال الزيادة في وزن الغدة الدرقية ،
و اختزال عملية تعضى اليود كفلافونويدات نبتة African millet المسببة للدراق و الاضطرابات
المصاحبة له (245). إذ تثبط بعض الفلافونويدات انزيم peroxidase و الانزيمات النازعة لليود
الكبدية لذلك لا بد من تصنيفها كعوامل ضد درقية ، إذ أظهرت قدرة على تثبيط D1 — 50%
باعلى قيمة لفلافونويد baicalain — 11 micro M يليه quercetin — 13 micro M ثم catechine
— 17 micro M و morin — 55 micro M و rutin — 68 micro M و fistin (70 micro M)
و kaempferol (77 micro M) من هذه النتائج يعزز الاعتقاد باستعمال الفلافونويدات كعوامل ضد
درقية و احتمال اخذها الدائم قد يؤثر على نشاط الغدة الدرقية (240) حيث أثبتت الدراسات
تأثير الـ Soy على إحداث الدراق في حالة عوز غذائي لايونات اليود ، وان اخذ اليود يساعد
في الوقاية من تآثر الـ Soy المدرق ، ويرجع تأثيرها هذا إلى وجود مركب Genistin الذي
عرف بقدرته على تثبيط إنزيم peroxidase و تأثيره يكون معتمدا على الجرعة (241) كما ان
للمضاد حيوى رباعى الحلقة minocycline تأثير مثبت لإنزيم TPO بعد ميتابوليزمه بنزع
مجموعات الميثيل و الهيدروجين (252).

أكدت العديد من الأبحاث أن الفلافونويدات الشائعة كالـ quercetin ، luteoline ، phloritin ،
لها القدرة على تثبيط إنزيم iodothyronine deiodinase خاصة الإنزيمات من نوع 5'-D1 (5'
deiodinase التي تحول (T4) prohormone thyroxine إلى 3,3',5' triiodothyronine (T3) في كل من
الكبد والكلى والغدة الدرقية و الأنسجة الأخرى (25) ، و تعرف الفلافونويدات بسرعة هدمها ،
و تدخل مشتقاتها الهيدروفوبية الناتجة في تفاعلات هدم الادوية لذلك استعمل الفلافونويد
المصنع EMD (21388) من اجل دراسة دور و ميتابوليزم هذه المركبات ، و وجد في تجارب
مخبرية أن EMD (21388) يثبط تنافسيا إنزيم 5'D1 في الغشاء الميكروزمي و تأثيره التثبيطي
يعتمد على الموقع النسيجي للـ T4 حيث وجد انه يؤثر على ارتباط الهرمونات الدرقية بنوافلها
المصلية (thyroid binding prealbumine) TTR وله القدرة على تحريك T4 من مواقعها في

الارتباط لكن ليس له القدرة على تحريك T4 المرتبط بـ TBG أو الالبميومين إذ يظهر EMD (21388) جاذبية كبيرة للـ TTR أكبر من جاذبية T4 ذاتها ، لأنه مصمم بتركيبية مشابهة للـ T4 و بهذه الخاصية يثبط تنافسيا ارتباط و ميتابوليزم T4 و بالتالي يزداد تركيزه المصلى مما يسبب تثبيط TSH النخامي و يزداد تركيز T4 في الكبد و الكلى لكن مع انخفاض تركيزه في المخ .
قد تاكدت مقدرة الفلافونويدات المستخلصة من النباتات على تثبيط العكسي المنظم لإفراز TSH كما أكد مركب EMD (21388) تثبيط إفراز TSH و ذلك من خلال رفع التركيز المصلى T4 الحر و الرفع تركيز T4 النسيجي من خلال دخوله مرتبطا EMD (21388) إلى الأنسجة مما يثبط إفراز TSH النخامي و خفض نشاط 5'D1 دون رفع التركيز المصلى للـ T3 او مستقبلاته المرافقة (242).

أكدت دراسات أن العلاج المطول بالـ EMD (21388) يسبب انخفاض التركيز البلازمي لكل من T3 و T4 مقارنة مع النتائج المتحصل عليها في العلاج قصير الأمد (251).
كما أظهرت دراسات حول تأثير الفلافونويدات على إفرازات الغدة الدرقية بان الفلافونويد يثبط مرحلة الايدنة إذ يحول الفلافونويد دون تحول اليود المعدني إلى يود عضوي iodide organification ، كما أظهرت هذه الدراسة انخفاض تخليق هرمون T4 في حين أن تخليق T3 يزداد ، وهي مماثلة لما يحدث في حالة عوز لأخذ اليود iodine deficiency ، كما لوحظ إن التأثير التثبيطي للـ EMD (21388) كبير جدا إذ يبقى مستمر حتى عند الرفع من تركيز اليود بـ 100 مرة أكبر من معدل الأخذ العادي من خلال اعطاء حيوانات التجارب لجرعة 25ugKI/day (251) اظهرت النتائج ان الحقن الوريدي لجرعة 20 umol/ kg body weight من مادة EMD 21388 تتداخل مع مراحل تخليق افراز و تحويل الهرمونات الدرقية و هدمها في العديد من الانسجة إذ ينخفض تركيز T4 في الأنسجة التي يكون بها إنزيم 5'-D1 كالكبد ، الغدة النخامية ، الغدة التيموسية ، النسيج الدهنى ، المخ ، النخاع الشوكى و تحت السرير البصري ، كذلك تنخفض مستويات T3 المتحول من T4 ، ولا يزال غير واضح إذا كان EMD 21388 يؤثر على تركيز T3 من خلال تثبيطه للإنزيمات النازعة لليود أو من خلال احتكاره لمادة التفاعل T4 ، الا ان هذه النتائج المخبرية تختلف عن ما هو فى الوسط الداخلى خلوى نتيجة للتغيرات البنيوية التي تطرأ على الفلافونويدات بعد هدمها و إذا ما كانت تدخل النسيج أو لا . لذلك استخدم الفلافونويد EMD49209 المتحول من EMD 21388 و ذلك من خلال استبدال bromid في

الحلقة الفيولية بـ I و تتبع الإشعاع I^{125} للـ EMD49209 و I^{131} للـ T4 ذلك لتتبع انتشاره لمدة 14 يوم في الأعضاء بعد الحقن الوريدي له، إذ أن EMD49209 يمكن أن ينزاع منه اليود في الكبد ويتأكد ذلك من خلال قياس الإشعاع في البول، وأظهرت الدراسة أن EMD49209 ينقل بسرعة من الدم إلى الأعضاء في حين أن تركيز الفلافونويدات في الأعضاء يكون عالٍ و يتناقص مع الزمن، ودخول إلى T4 الكبد أعلى بكثير من دخول الفلافونويد لوجود مستقبلات الهرمونات الدرقية و ليس للفلافونويدات كما أن الفلافونويد يحول بسرعة من الكبد إلى الأمعاء و لا يرتبط بمواقع T4 النووية، و نواتجه الاستقلابية ليست كذلك لهرمونات الدرقية و ربما هذا يفسر ارتباط EMD49209 بالنواقل TTR و عدم قدرتها على الارتباط بالنواقل المصلية الأخرى، و كما أن دخول الفلافونويد إلى الكبد يتداخل مع glucuronic acid مما ينشط ميتابوليزم الفلافونويد نفسه و ميتابوليزم T4، و عدم قدرة الفلافونويدات على اختراق الحاجز الدماغي (245). و في الأخير فإن الـ EMD (21388) يثبط إنتاج الـ T4 و يزيد من إنتاج الـ T3 الداخلى درقي و يخفض من الإنتاج الخارج درقي للـ T3 و $rT3$ من خلال الإنقاص من مادة التفاعل T4 و هو بذلك يشبه في عمله الـ methimazole و PTU المستعملة كأدوية ضد درقية (251) و ربما فلافونويدات مستخلص الـ *Phlomis samia* تعمل بنفس الطريقة .

أما نبتة *Salvia officinalis* فسجلنا فقط ارتفاع في التركيز المصلى للـ T3 لمجموعة الجرذان المعاملة بالـ l-thyroxine و المعالجة بمستخلص هذه النبتة بينما لم تسجل أى تغيير في تركيز الهرمونات الدرقية عند مجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص الشاهدة . مع عدم تسجيل أى تغيير معنوي في أوزان الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة (القلب، الكبد ، الكلى) لمجموعة الجرذان المعاملة بجرعة 200 ملغ /كغ/ اليوم من *Salvia officinalis* إلا تسجيل انخفاض معنوي في وزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـ L-thyroxine و ذلك بقيمة تقارب وزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان الشاهدة أى أنها تصلح لعلاج قصور الدرقية بزيادتها إفرازات الغدة و هذا ما أكدته الدراسة الهستولوجية مع عدم الزيادة في حجم الغدة .

أما في ما يخص تغيير المؤشرات البيوكيميائية المصلية تبعا لتأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي مقارنة مع تلك المؤشرات لمجموعة الجرذان الشاهدة .

بينت النتائج قدرة كل من مستخلصي *P. samia* و *S. officinalis* على خفض السكر في الدم لكل مجاميع الجرذان ية سواء المعاملة بالمستخلص فقط أو المعاملة بـ *L-thyroxine*.
و بالنسبة لنبنة *Salvia officinalis* فهذه النتائج مماثلة لتلك المتحصل عليها عند استعمال المستخلص الميثانولي لـ *Salvia officinalis* على الجرذان التي تعاني من مرض السكري الناتج عن المعاملة بمادة *Streptozotocin* بجرعة 70 ملغ/كلغ تحت الصفاق إذ تخفض هذه النبتة السكر في الدم دون التأثير على إفراز لانسولين من البنكرياس (92) ، هذه النتيجة ليست بغريبة إذ تستعمل المريمية في الطب الشعبي لتخفيض السكر و خصائصها المضادة للمكروبات و الالتهابات و عدة خصائص أخرى سبق ذكرها .

أما قدرة مستخلص *Phlomis samia* على خفض نسبة السكر في الدم هي نتيجة هامة لم يسبق التطرق لها في دراسات هذا النوع و بهذا فهي تماثل *P.anisodonta* و *Salvia officinalis* التي تنتمي لنفس العائلة إلا أن هناك إشارة على قدرة بعض نباتات من الجنس *Phlomis* على خفض السكر في الدم (145) .و هي تشبه النتيجة المتحصل عليها عند دراسة *Stegmasterol* المستخلص من *butea monosperma* إذ له خاصية مثبطة للغدة الدرقية حيث تخفض من *T3* و *T4* إنزيم *glucose 6 phosphatase* يقوم بتخفيض نسبة السكر في الدم و زيادة نشاط إنزيم *Insuline* كما ترفع من نشاط إنزيم الكتلاز أي لها نشاط *(antiperoxidase)* 129 (هذه النتائج تتوافق مع النتائج التي تحصلنا عليها باستعمال مستخلص *P. samia* الذي يقوم بخفض السكر ، رفع نشاط *catalase* يخفض الهرمونات الدرقية) 129)

كما أثبتت النتائج المتحصل عليها من الأبحاث السابقة ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى الجرذان (116) (111) و الأشخاص المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية (112) لان الهرمونات الدرقية تزيد من ميثابوليزم النشويات و تخليق السكريات في الكبد و القلب و العضلات من مصادر غير سكرية وزيادة اخذ النشويات من الحمية ، كما تخفض الهرمونات من إفراز لانسولين مما يسبب الإصابة *(diabete mellitus)* 4)

على العكس النتائج التي تحصلنا عليها و التي تظهر انخفاض في نسبة السكر للجرذان المعاملة بـ *L-thyroxine* .

أما النتائج التي تحصلنا عليها فيما يخص تركيز *créatinine* في المصل فانه سجلنا ارتفاع معنوي في تركيزه للجرذان المعاملة بمستخلص *Phlomis* بالمقابل سجلنا انخفاض في

تركيز الـ creatinine لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي إذ تؤثر حالة فرط نشاط الدرقية في كل من حالتها تقلص و استرخاء العضلات يكون ذلك مرتبطا بكمية Creatinine phosphate المنتج و Creatinuria المطروح إذ يعرف Creatinine phosphate بمقدرته على تحويل ADP إلى ATP في العضلات و إرجاعه مما يؤدي إلى الإنقاص من العجز في النقل العضلي لدى بعض مرضى فرط الدرقية المصحوبة بحالات من العجز الحركي المنقطع (4) .

أما فيما يخص LDL (low density lipoprotein و HDL (high density lipoprotein cholesterol) إذ أن معاملة حيوانات التجارب بكمية عالية من الكولسترول في الحمية الغذائية يؤدي إلى عوز في الانسولين و بالتالي زيادة نسبة السكر في الدم hyperglycemia، و نقص في نشاط α amylase و 5'-deiodinase و زيادة تركيز NO[•] هذه الأعراض مصاحبة لـ Diabete mellitus وذلك عند تناول غذاء به كمية عالية من الكولسترول ، مدعما ارتفاع كمية الغليكوجين الكبدي ، فلدى الجرذان المصابة بقصر نشاط الغدة الدرقية ، يزيد تركيز الكولسترول و بالتالي يزيد كمية NO[•] الذي يثبط إنزيم الانسولين ربما بتخريب الخلايا β لجزر لانجرهانس و بالتالي ارتفاع نسبة السكر في الدم التي تؤدي إلى الإصابة بمرض Diabete mellitus المصاحبة لحالة قصور الدرقية المطول (hypothyroidism) (124) ففي الحالة العامة تحفز TH كل عمليات ميتابوليزم الليبيدات أي كل من التصنيع تحريك نقل والهدم لذا ينخفض مخزون الغليسيريدات الثلاثية و الفوسفوليبيدات و كذلك الكولسترول ، أما عمليات تحلل الليبيدات فتكون بتأثير مباشر من خلال تنشيط AMP system Adenyl cyclase أو من خلال زيادة حساسية النسيج الدهني لعوامل هادمة لليبيدات كـ Catecholamines و Glycagon هرمون النمو و Glycocorticoids و كذلك تزداد أكسدة الأحماض الدهنية كما ترفع هرمونات الدرقية من عملية تخليق الكولسترول و تحويله إلى حمض البول و بذلك ينقص تركيزه في البلازما (4).

أن تركيز HDL و LDL هي من مؤشرات خطر الإصابة بأمراض القلبية atherosclerosis (124) فارتفاع تركيز الليبيدات المصلية ملازم لحالات قصور الدرقية و هو من الأخطار المسببة لمرض atherosclerosis أما تركيز LDL تبعا للـ HDL و الكولسترول الكلي تبعا لتركيز HDL تعطى معلومات حول إمكانية الإصابة بالأمراض القلبية .

ارتفاع تركيز الكولسترول cholesterol يزيد من تركيز NO الذي يخرب الخلايا B و منه خفض الانسولين و زيادة الغليكوجين و بما أن cholesterol منخفض في تجربتنا فانه لا يؤثر على الانسولين الذي يقوم بإدخال الغلوكوز إلى الخلايا و بذلك تكون نسبة السكر في الدم منخفضة .

النتائج التي تحصلنا عليها وضحت قدرة مستخلص *Phlomis samia* على خفض الكولسترول و LDL ونبته المريمية التي تخفض تراكيز كل من الكولسترول cholesterol ، الليبوبروتينات المنخفضة LDL ، الليبوبروتينات العالية HDL لمجاميع الجرذان . هذه النتائج المتحصل عليها موافقة لتلك المسجلة للمرضى المصابين بداء غريفز إذ يكون تركيز الكولسترول و LDL و HDL منخفضة و بعد تلقيهم 6 أشهر من العلاج بـ Methimazol تعود مستويات الكولسترول إلى طبيعتها (112) رغم أن انخفاض تركيز الكولسترول يكون مصاحبا لحالات قصور الدرقية و ليس فرط في نشاطها (127)(124) توافق نتائجنا كذلك تلك النتائج المتحصل عليها عند معاملة مرضى Hashimoto's thyroiditis بـ L-thyroxine (118) كما أن النتائج المتحصل عليها التي أوضحت زيادة معنوية في كمية البروتينات الكلية و الغليسيريدات الثلاثية لدى الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و كذلك عند مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *P.samia* و المجموعة المعاملة بمستخلص *S.officinalis* بزيادة طفيفة غير معنوية .

إذ تقوم الهرمونات الدرقية بزيادة هدم الليبيدات من خلال الرفع من نشاط إنزيمات الهدم lipo protein lipase مما يؤدي إلى زيادة الأحماض الدهنية الحرة ، كما ترفع من قبط الأحماض الدهنية من قبل الكبد و الأعضاء الأخرى عن طريق زيادة تركيز البروتينات الرابطة للأحماض الدهنية ترافقها الزيادة في أكسدة الأحماض الدهنية لتجديد كل من $FADH_2$ و $NADH_2$ كذلك Acetyl COA لتسريع حلقة Citric acid وبالتالي الزيادة في تخليق الكيتونات (15) كما يزداد تخليق الغليسيريدات الثلاثية من قبل هرمونات الدرقية لوفرة الأحماض الدهنية و الغليسرول المنقول من النسيج الدهني ، أيضا الغليسيريدات الثلاثية تنزع من المصل من خلال زيادة تركيز إنزيمات Lipoprotein Lipase (4) هذه النتائج موافقة لتركيز البروتين الكلي و الغليسيريدات الثلاثية (118) في مصل المرضى المصابين بداء غريفز (112) أما ارتفاع تركيز البروتينات الكلية و الغليسيريدات الثلاثية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص

Phlomis samia لا يزال مجهولاً فربما يرجع إلى تأثيرها على الإنزيمات الهادمة للليبيدات و تنشيطها لعمليات بناء البروتينات مثل الميكانيزمات التي تأثر بها الهرمونات الدرقية . حيث أظهرت نتائج حيوانات التجارب منزوعة الغدة thyroid dectomized و المعاملة بالـ L-thyroxine (N^{13}) المشع انخفاض في تخليق البروتينات و عند حقن هذه الحيوانات بـ L-thyroxine تستعيد مقدرتها على تخليق البروتينات و يلاحظ ذلك من خلال نقص في تركيز البروتينات المطروحة في البول ، عكس ما يحدث لدى مرضى فرط الدرقية و التسمم الدرقي thyrotoxicosis ، إذ يسجل بها زيادة في تخليق البروتينات و انخفاض في الوزن و زيادة طرح البروتينات في البول (4).

أما فيما يخص حالة النظام المضاد للأكسدة تحت تأثير كل من مستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* وحالة فرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

هنالك جدل كبير في الأبحاث فيما إذا كانت هناك زيادة أو نقصان في أنشطة الجهاز المضاد للتأكسد ، إذ وجد ارتفاع في نشاط SOD و GPx و GSH لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـ 0.4L-thyroxine 100/ملغ غذاء لمدة 24 يوم ، حيث ان زيادة إنتاج الجذور الحرة يزيد من نشاط GPx الذي يحمى SOD من عدم التنشط عند ارتفاع تركيز الـ H_2O_2 ، أما زيادة نشاط SOD يحمى GPx الذي لا يتنشط بـ O_2^- . و منه لا بد من الرفع من تركيز GPx الذي يحمى الـ SOD و SOD الذي يحمى GPx (129)

إن هرمونات الغدة الدرقية منظمات مفتاحيه في عملية النمو و التطور و الميتابوليزم ، إذ تميل حالة فرط الدرقية لدى الفقريات إلى زيادة مستوى الميتابوليزم القاعدي لديها Basal metabolic rate (BMR) نظراً لزيادة استهلاك الأوكسجين في الكبد من 16 إلى 25 % و في معظم الأنسجة ماعدا الطحال و الخصية و مخ البالغ (21) و تستحدث هرمونات الدرقية الطاقة من خلال ميكانيزمات إشارة قصيرة المدى لكل من $3,5$ diiodothyronine (T_2) و $3,3',5'$ triiodothyronine (T_3) من خلال التنظيم الالوستيري للسيتوكروم C المؤكسد (cytochrome oxidase) و كذا طريق طويل المدى لتنشيط نسخ جينات نووية ميتوكوندرية تخلق إنزيمات ضرورية في الهدم الطاقوى و بروتينات السلسلة التنفسية مما يزيد من قدرة الفسفرة التأكسدية

(21) كما يزيد T3 من قدرة الميتوكوندريا و الشبكة الميكوزومات الكبدية في إنتاج الجذور الحرة الاكسيجينية و الإنزيمات السيتوزولية ، خاصة زيادة إنتاج Xanthine oxidase و الأنواع النيتروجينية الحرة (NOS). (21)

في دراسات سابقة و لتحديد ما إذا كانت اضطرابات الغدة الدرقية تؤدي إلى تحرير الجذور الحرة تم قياس مستويات الأنظمة الآسرة للجذور الحرة و كذا سرعة النظام المحرر للـ O_2^- في الغدة الدرقية للإنسان حيث أظهرت النتائج الخزع المأخوذة من أشخاص يعانون من داء غريفز Grav disease و Follicular carcinomas ، Follicular adenoma لديهم مستويات مرتفعة للـ XOR (xanthine oxidase) و GPx مقارنة مع الغدة الدرقية لأشخاص سليمين ، أما إنزيم الكتلز فسجل انخفاض لدى مرضى غريفز و منخفض بشكل واضح لدى مرضى Follicular adenoma مقارنة مع السليمين ، كذلك مستوى MDA مرتفع عند papillary carcinoma مقارنة مع مجموعة الشاهد، هذا ما يقترح أن الجذور الحرة تتشكل في كل حالات اضطرابات الغدة الدرقية ، لكن يتم أسرها لدى مرضى Grave disease بينما الجذور الحرة و الجذر الليبيدي لا يتم أسرها وتعديلها كلياً لدى papillary carcinoma وربما يحتمل تدخلها في إحداث أورام الغدة الدرقية ، يؤثر SOD على نظام NADPH المحرر H_2O_2 المسؤول عن آليات ايدنة و تخليق iodothyronine من طرف إنزيم TPO ، و بما أن أكسدة ايونات اليود و تخليق الهرمونات يزداد في حالات النشاط المفرط للغدة الدرقية المصاحب لاضطرابات الغدة كمرض غريفز ، و ينخفض في حالات إصابة الغدة بأورام ، يزداد SOD في النسيج يؤدي إلى زيادة تشكل H_2O_2 الذي يعدل من قبل GPx و الكتلز . و زيادة نشاط الغدة الدرقية يزيد من نشاط TPO و ينتج H_2O_2 الذي ينشط GPx فيزداد لدى مرضى غريفز ، بالنتيجة فان زيادة الجذور الحرة تنتج في حالات اضطرابات الغدة الدرقية لكن يتم أسرها في حالات غريفز نتيجة الرفع من نشاط GPx ولكن لا يتم أسرها بالكامل في حالات التسرطن وذلك يعطى احتمالية تدخلها في آلية إحداث سرطان الغدة الدرقية (243) كما أنت دارب أخزي أظهزت أن الهرمونات الدرقية تزيد من تخليق الجذور الحرة الاكسيجينية O_2^{\cdot} ، H_2O_2 و خاصة OH^{\cdot} الناتجة عن تفاعل فونتن مسببا تلف الأنسجة كالكبد التي تحتوي على مستقبلات الهرمونات الدرقية إذ لوحظ بها علامات التلف بعد 120 ساعة من المعاملة بالـ T3 (121) ذلك من خلال قياس كل من serum aspartate aminotransferase (ASPAT) و serum alanineaminotransferase (AlaAT) التي تدل على حدوث

تلف في الكبد (121) و انخفاض مستوى الميتابوليزم المصاحب لحالات قصور الدرقية ، يحمى الخلايا من الإجهاد التاكسدي الناتج عن عملية إعادة التزود بالأكسجين
(ischemia/reperfusion) (129) كما ان هرمونات الغدة الدرقية ضرورية لتحول B carotene إلى فيتامين A و تحول هذا الأخير إلى Retinene. فعندما تحفز طرق الميتابوليزم تزيد من الطلب على الفيتامينات و مرافقات الإنزيمات لذا يعرف مرضى فرط الدرقية لحاجتهم إلى إضافات قابلة للذوبان مثل B12، Riboflavine، Thiamine و Ascorbic acid (4).
كما أكدت دراسات أخرى لمرضى فرط الدرقية ارتفاع في نشاط كل من GPx، SOD ، CAT و علل ذلك بان نشاط الإنزيمات المضادة للتأكسد يزداد في وجود فرط إنتاج للجذور الحرة الاكسجينية لدى حالات فرط نشاط الغدة التجريبي (125)

من بين الإنزيمات المضادة للأكسدة يعرف إنزيم الكتلاز بقدرته على تحويل H_2O_2 إلى ماء و اكسجين و يوجد خاصة في الكريات الدموية الحمراء و البيروكسزوم (100) ولان نشاط إنزيم الكتلاز مرتبط بتركيز H_2O_2 في الوسط (100) والغدة الدرقية تنتج H_2O_2 في عملية تخليق الهرمونات الدرقية إذا فنشاط إنزيم الكتلاز يعدل حسب تغيرات نشاط الغدة الدرقية (33)

حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز (catalase enzyme) في كل من الكبد و الكلية مع عدم تسجيل اي تغيير معنوي في القلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـ L-thyroxine هذه النتائج موافقة للنتائج المتحصل عليها عند اخذ L-thyroxine من قبل المرضى المصابين بـ Hachimoto's thyroiditis (118) مقارنة مع نشاط الكتلاز البلازمي لمجموعة الشاهد و الأشخاص المصابين بـ Hachimoto's thyroiditis غير المعاملين بـ T4 . يرتفع نشاط إنزيم الكتلاز الكبدي 126.9% لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـ L-thyroxine بجرعة 0.0012% في ماء الشرب لمدة 5 اسابيع مقارنة مع المجموعة الشاهد (112) يعوز ذلك إلى ارتفاع تركيز H_2O_2 الذي يتحول من O_2^{\cdot} إلى H_2O_2 عن طريق إنزيم SOD مما يؤدي إلى زيادة نشاط إنزيم الكتلاز، و تجمع H_2O_2 يقوم بتثبيط نشاط الكتلاز هذا ما يفسر عدم تغير نشاط إنزيم الكتلاز في القلب (118).

و هذا ما تؤكده دراسات الإجهاد التاكسدي في القلب عند الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية نتيجة المعاملة بـ $L\text{-thyroxine}$ 12 ملغ/ل في ماء الشرب بينت زيادة في نشاط الإنزيمات المضادة للتأكسد ما عدا إنزيم الكتلاز و ذلك في الأسبوع الثاني من المعاملة لان إنتاج الجذور الحرة الاكسيجينية يكون في ذروته في هذه الفترة (122) عدم تغير نشاط إنزيم الكتلاز على العكس من ذلك زيادة تركيز SOD المنشط من قبل جذر الأوكسجين O_2^- خاصة في الأسبوع الثاني (122) كما لوحظ ثبات نشاط إنزيم الكتلاز في نسيج القلب لدى الجرذان المعاملة بجرعة 0.3 ملغ /كلغ من $L\text{-thyroxine}$ بعد 5 أيام 10 أيام 15 يوما (40) و المعاملة بنفس المادة مذابة في ماء الشرب 12 ملغ /ل (45) و جرعة 10 ملغ /100 غ لمدة 10 أيام كما بينت الدراسات كبح نشاط كل من انزيمي CAT و GPx في نسيج القلب للحيوانات التي تعاني فرط الدرقية التجريبي (248)

لوحظ ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز للكريات الدموية الحمراء في مصل مرضى فرط الدرقية ليعود للانخفاض ويقارب في ذلك مجموعة الشاهد بعد المعاملة بالـ Propylthiouracyl حيث أن نشاط إنزيم الكتلاز يزداد في حالة فرط الدرقية نتيجة تحفيز من H_2O_2 المنتج من الغدة الدرقية للمرضى (28) توافق بذلك النتائج المسجلة في مصل مرضى فرط الدرقية الذين يعانون Ophthalmopathy قبل العلاج بالـ Methimazole (30) وانخفاض نشاطه في قشرة المخ لدى الجرذان المصابة بقصور الدرقية (3) وانخفاض نشاطه في مصل بعض المرضى المصابين بفرط الدرقية (5) (17). في نسيج الكبد يعتمد دور الكتلاز في القضاء على الجذور الحرة على كميته و تركيز H_2O_2 في الوسط حيث ان حقن الجرذان التي تعاني قصور الدرقية بـ T_3 يزيد من طرح H_2O_2 من قبل ميتوكوندريا الكبد ، H_2O_2 يمكنه بسهولة الوصول إلى السيتوزول أين توجد مصادر اكبر للإنتاج خاصة الأوكسدة من النوع β للأحماض الدهنية في أغشية البيروكسيزوم كما و تخفض طول مدة المعاملة بالـ T_3 من نسخ جينات الكتلاز و GPx في أنسجة الكبد (التنظيم العكسي) down regulation of the catalase expretion (121).

سجلت النتائج ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز في الكبد و القلب و الكلية للجرذان المعاملة بمستخلص *P. samia* بجرعة 200 ملغ /كلغ لمجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعاملة بالمستخلص كما ارتفع نشاطه في الكلية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *S. officinalis*، تتوافق هذه النتائج و دراسة سابقة التي أوضحت بان quercetin يرفع من تركيز

الكتلاز في الكبد (131) ونظرا لكمية الفلافونويدات الموجودة بهتين النبتتين و الموافقة للـ quercetin فان زيادة نشاط إنزيم الكتلاز منطقي .

أما فيما يخص تقدير كمية TBARS في كبد وقلب و كلية الجرذان المصابة بفرط الدرقية و تأثير المعاملة بمستخلصى النبتتين الطبيتين *S. officinalis ; P. samia*.

أظهرت النتائج المصلية لتجارب سابقة ونتائج تحليل البول لمرض فرط الدرقية ارتفاع في قيمة TBARS و مؤشرات أكسدة البروتينات و الليبيدات في مختلف أنسجة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي (122) حيث ان أكسدة البروتينات الحاملة لمجموعة الهيم مثل الهيموغلوبين و ميوغلوبين تؤدي إلى هدمها (125) إذ أرجعت لزيادة الميتابوليزم القاعدي وزيادة إنتاج الجذور الحرة من قبل الهرمونات الدرقية المحقونة (122) و لدى المرضى الذين يعانون فرط درقية غير المرتبط بخلل مناعي يستعمل الناتج النهائي من فوق الأكسدة كمؤشر لحدوث إجهاد تاكسدى (125) .

وهى توافق النتائج التي تحصلنا عليها من خلال تسجيل ارتفاع في قيمة TBARS اى ارتفاع في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي في كل من الكبد ، القلب و الكلية (52) وهى موافقة لما تم ملاحظته في دراسة سابقة من زيادة فى قيمة MDA فوق الاكسدة الليبيدية عند مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الدرقية بقيمة 5.84 ميكرومول/ل مقارنة مع مجموعة الشاهد 2.53 ميكرومول/ل و اعطائها اضافات من الفيتامين E عملت على تخفيض قيمة MDA (247) إذ تعرف الهرمونات الدرقية بقدرتها على زيادة استهلاك الأوكسجين و زيادة تكوين جذر الأوكسجين المفرد (O^1) oxygene singulet في القلب و العضلات و نسيج الكبد ، يتعلق مستوى فوق الأكسدة الليبيدية في نسيج القلب بالعمر و حالة الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي من جهة أخرى أن تجمع جذر الأوكسجين O_2^- superoxide anion يثبط نشاط إنزيم الكتلاز و يسمح بتكدس H_2O_2

(118) من هنا ترفع حالة فرط الدرقية من معدل الاكسدة الليبيدية فى جميع الانسجة ، كما تؤدي الى خفض تركيز انزيم الكتلاز فى الاعضاء اللمفاوية و يخفض GPx فى العضلات (248) سجلت زيادة في قيمة TBARS في مصل مرضى يعانون من داء غريفز مع ارتفاع

تركيز الجذور الحرة الوسيطة المسببة لأكسدة البروتينات مع انخفاض لتركيز مجاميع الثيول Thiol في المصل و حالات الكريات الدموية الحمراء (125) .

و أظهرت النتائج التي تحصلنا عليها في هذه الدراسة قدرة مستخلص *S. officinalis* على خفض قيمة مؤشر فوق الأكسدة الليبيدية في جميع الأعضاء المدروسة و قدرة مستخلص *P. samia* على وقاية كل من الكبد و القلب من فوق الأكسدة الليبيدية من خلال خفض مؤشر TBARS و ذلك لغنى المستخلصين بالمركبات عديدة الفينول التي تأسر الجذور الحرة و تحمي الأحماض الدهنية من تفاعلات فوق الأكسدة الليبيدية . و توافق هذه النتائج ابحاث سابقة تنخفض فيها قيمة TBARS و البروتينات المؤكسدة لدى الأشخاص المصابين بفرط الدرقية و الذين و الذين استعادوا الحالة الطبيعية (Euthyroid) باستعمال أدوية كابحة لنشاط الغدة الدرقية (125) و استعمال الفيتامين E كاضافات يخفض من قيمة TBARS (121).

الجلوتاثيون GSH هو ثلاثي ببتيد يعد من اهم مضادات التاكسد الذائبة في الخلية (122) إذ يخلق انطلاقا من ثلاث احماض امينية glutamat و cysteine و glycine مع مرحلتين في الكرية الدموية الحمراء و هذا التخليق يتطلب طاقة ، التي تزداد في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية (113). هذا و يقوم انزيم الـ GPx بارجاع H_2O_2 مرفوقا باكسدة جزيئين GSH الى GSSG و انزيم GR يقوم بتجديد GSH بتدخل NADPH الناتج عن حلقة البنروزات ، من هنا يكون تركيز GSH مؤشر دقيق يدل على قدرة الخلية على مقاومة الجذور الحرة ROS . (121) كما ان الخلايا الكبدية غنية جدا بانزيم GST الذي يهدم الادوية بمساعدة GSH ، وبما ان رسكلة الـ GSH المستهلك يتطلب تدخل الـ NADPH ، اذا فان مستوى الـ GSH الخلوى و تخليقه يمثل عامل محدد لاستهلاك H_2O_2 من قبل الكتلز (121) كما يدخل انزيم GST في ميتابوليزم الـ L-thyroxine لذلك يرتفع كميته و كذلك زيادة عرض بروتيناته (122) كما و ان خفض نشاط الـ GPX و GST ، GR في كبد الحيوانات المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية يقى الحد الادنى للـ GSH و رسكلته و تراكم GSSG يمكن ان يؤدى الى تعديلات بروتينية نتيجة تداخلها مع مجموعة الـ SH (121) و الـ GSH عدة نشاطات بيولوجية منها تعديل الجذور الحرة الاكسجينية ، ازالة سمية الادوية ، و سمية peroxides المتحرر من السلسلة التنفسية و

hydroperoxide ، وبالتالي يحمى الليبيدات من فوق الاكسدة (118) و يساعد في تحول T4 إلى T3 لذا يتم نقله من الكبد إلى الدم و ذلك لتلبية الطلب على GSH لرفع الميتابوليزم المحيطي وبالتالي تحول T4 إلى T3 (121) و انخفاض كمية GSH في كبد مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية يدل على استهلاكها في الاجهاد التاكسدي مرتبطة مع زيادة نشاط الـ GPx (118).

وهذا ما اتضح في النتائج المتحصل عليها في دراستنا الحالية ،حيث تم تسجيل انخفاض في قيمة الـ GSH عند الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي في كل من الكبد و القلب و الكلية ،و يسهل القول انه عند زيادة نشاط الهرمونات ،يزداد تخليق GSH، لكن مع زيادة تخليقه يزداد معه استهلاكه في تفاعلات ازالة السمية للجذور الحرة ، و تكون نسبة الاستهلاك تفوق معدل البناء لذلك ينخفض لدى حالات فرط الدرقية و عند استعمال الادوية الكابحة لافرازات الغدة الدرقية يعود مستويات GSH في الدم الى الارتفاع ذلك راجع الى نقص الاستهلاك لانخفاض الاجهاد التاكسدي (انخفاض الجذور الحرة في الوسط) (113)

كما وجد في دراسات سابقة ان T3 يخفض من GSH الميتوكوندريا ذلك بزيادته نظرا لاستهلاك الاوكسجين و بالتالي زيادة انتاج الجذور الحرة الاكسيجينية (239) وان تكون كمية GSH منخفضة في دم مرضى فرط الدرقية مقارنة مع الشخص السليم ثم تعرف مستويات ارتفاعا معنوي بعد تلقي العلاج بالادوية المضادة للدرقية (PTU) (113) (ايضا لوحظ انخفاض كمية GSH المرجع في قلب الحيوان بنسبة 46% و 21% للـ GSH الكلي كما ان النسبة بين GSH :GSSG تنخفض بـ 82% دليل على حدوث إجهاد تاكسدي في myocardium لدى الجرذان المعاملة بـ 12 mg/l في ماء الشرب (122) و رُ الأخشثي فلقنتب تحصلنا عليه من نتائج فيما يخص تركيز الـ GSH في نسيج القلب مما يعزز فكرة حدوث إجهاد تاكسدي في القلب وباقي الأعضاء و استنزاف الـ GSH في تعديل الجذور الحرة ،وميتابوليزم الـ L- thyroxine

كما سجل في دراسات سابقة ارتفاع GSSG و نسبة GSSG : GSH في المتوكوندريا في حالات فرط الدرقية يدل ذلك على تدخل هرمونات الدرقية في احداث تهلكة الليبيدات و ADN الميتوكوندري و استعمال PTU يخفض من هذا التلف او التهلكة ، كما ترجع GSH الى مستوياتها الطبيعية عند استعمال methemazole 0.04 % في ماء الشرب لمدة 15 يوم (239).

والنتائج التي تحصلنا عليها اظهرت قدرة مستخلص *S.officinalis* على الرفع من كمية GSH في نسيج الكبد لمجموعتي الجرذان المعاملة بالمستخلص وحده وكذلك مجموعة الجرذان المعاملة بـ L-thyroxine والمستخلص ،وكذلك ارتفاع كميته في الكلية و القلب لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص *S.officinalis* و *P.samia* على التوالي .ويرجع ذلك اما إلى زيادة تخليقه الكبدي أو إلى نقص استعماله المحيطي (239).

و تتفق النتائج التي تحصلنا عليها مع دراسات سابقة كاستعمال ال فيتامين E الذي يرفع من مستوى GSH و GPx في حالات الكريات الدموية الحمراء عند مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي و التي تأخذ جرعة 500 mg/kg من الفيتامين E في اليوم -1 -4 -7 -11 -14 -18 -21 -24 علما أن غشاء الكرية الدموية الحمراء غير نفوذ للـ GSH ، وكننتيجة للتركيز المرتفع للهرمونات الدرقية و حالة الإجهاد التاكسدي التي تفقد الغشاء السيتوبلازمي خواصه نتيجة تفاعلات فوق الأوكسدة الليبيدية مما يسمح للـ GSH بالدخول هذا و يرفع الفيتامين E من تركيز GSH ربما ليس بزيادة تخليقه لكن بتخفيض استنزافه من خلال استعمال الفيتامين E لإزاحة الجذور الحرة في السوائل البيولوجية بدلا من GSH (121).

وبما ان مستوى GSH عرف عموما ارتفاعا معنويا تحت تأثير المستخلصات النباتية في كل من القلب و الكبد والكلية فاننا نقترح ان يكون لها تأثير مباشر في تعديل الإنزيمات المخلقة للـ GSH أو من خلال حماية الـ GSH من الاستنزاف في النظام المرجع للـ GSH إلى GSSG أو من خلال تخفيض من تركيز الهرمونات الدرقية التي تستهلك الـ GSH في تحولها من T4 إلى T3 . و تبعا للنتائج التي تحصلنا عليها من خلال تقدير كمية المركبات الفينولية و الفلافونويدات في المستخلصين النباتيين التي ربما يعول عليها في وقاية GSH من الاستنزاف من خلال قدرة الفلافونويدات على منح بروتونات الهيدروجين في تفاعلات تعديل الجذور الحرة

العلماء والاعلاماء

الخلاصة و الاستنتاجات

الغدة الدرقية و إفرازاتها غير ضرورية للحياة غير أنها ضرورية للتطور الطبيعي البدني و العقلي حيث يبدأ إفرازها في الشهر الثالث من المرحلة الجنينية ويستمر مدى الحياة ،يعتمد تخليق الهرمونات الدرقية T3 وT4 على كمية اليود المأخوذة من الغذاء .
إن التأثير الاساسى لهرمونات الغدة الدرقية يكمن في الزيادة من مستوى الاستقلاب القاعدي و مراقبة هرمون النمو و التطور ويؤدى العوز في تخليق و إفراز الهرمونات الدرقية إلى تأخر النمو و انخفاض الخصوبة ، إذ تؤدي الى زيادة الوزن و زيادة تنسج الغدة مسببة ما يسمى بـ Goiter الذي يصيب ليس بأقل من 5% من نسمة العالم ، مصحوبة باضطرابات أخرى تكون اكبر مشكل صحي في العالم وبخاصة الدول النامية .

عرفت الهرمونات الدرقية بقدرتها على رفع من مستوى استهلاك الأوكسجين و زيادة نشاط الميتوكوندريا في الأنسجة المستهدفة مما يعزز من خطر التعرض لحالات الإجهاد التاكسدي المسبب للعديد التعقيدات الناجمة عن اضطرابات الجهاز المناعي الدفاعي المصاحب لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية . و بما أن العديد من الفلافونويدات و الأحماض الفينولية تؤثر على الغدة الدرقية و إفرازاتها كما تساهم في الوقاية من الإجهاد التاكسدي . كما استعملت خلاصات لنباتات طبية جزائرية في الطب التقليدي لعلاج اضطرابات الغدة الدرقية دون الاستناد إلى اى بحث أو دراسة علمية .

ومن هنا كان المنطلق لبحثنا هذا هو دراسة تأثير المستخلص الميثانولي لكل من النباتين الطبيتين الجزائريين *S. officinalis* و *P. samia* على الغدة الدرقية و الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد في كل من الكبد و القلب و الكلية لدى الجرذان العادية wistar albino و الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي .

لقد قمنا بحث على حدوث حالة فرط الدرقية التجريبي من خلال حقن الجرذان بجرعة 0.3 ملغ/كلغ تحت الصفاق لمدة 3 أسابيع متتالية لمادة L-thyroxine ، وكعلاج استخدمنا المستخلص الميثانولي للنبتين عن طريق الفم بجرعة 200 ملغ/كلغ لمدة 3 أسابيع ، وقيست أوزان الجرذان و أوزان الغدة الدرقية و الأعضاء الأخرى كالكلب و القلب و الكلية و دراسة

- هستوباتولوجية للغدة الدرقية و مؤشرات البيوكيميائية الخاصة بوظيفة الغدة الدرقية و بعض الأعضاء ذات العلاقة و كذا النظام الدفاعي المضاد للتأكسد .
- ويمكن حصر اهم النتائج التي تحصلنا عليها في النقاط الاتية :
- أظهرت النتائج التجريبية في هذه الدراسة بان كل من المستخلصين *S. officinalis* و *P. samia* له نشاط مضاد للتأكسد و قدرة على اقتناص الجذور الحرة بكفاءة عالية .
 - سجلنا انخفاضا ملحوظا في الأوزان المطلقة و الأوزان النسبية للغدة الدرقية و الكبد و القلب و الكلية للجرذان المعاملة بمادة L-thyroxine مما يؤكد إصابة هذه الجرذان بحالة فرط الدرقية التجريبي
 - أظهرت النتائج المخبرية الخاص بتركيز الهرمونات الدرقية و انخفاضا ملحوظا لدى الجرذان المعاملة بمستخلص *P. samia* مما يبرز قدرة هذا المستخلص على خفض تركيز الهرمونات الدرقية دون التأثير على وظيفة الغدة الدرقية المفردة لها .
 - أما مستخلص *S. officinalis* سجلنا قدرته على الرفع من تراكيز الهرمونات الدرقية مع عدم تسجيل اي فرق معنوي في وزن الغدة لدى الجرذان الشاهدة .
 - سجلت النتائج قدرة كل من النبتتين *S. officinalis* و *P. samia* على خفض من وزن الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة التجريبي مما يدل على نشاطها المضاد الدراق Antigoitrogenes .
 - أما في ما يخص حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد فبينت النتائج قدرة كل من المستخلصين النباتيين على خفض من قيمة فوق الأكسدة الليبيدية في كل من الكبد و القلب زيادة على ذلك قدرة مستخلص *Salvia officinalis* على خفض TBARs في الكلية.
 - كما سجلنا قدرة مستخلصي *S. officinalis* و *P. samia* على زيادة من نشاط إنزيم الكتلاز الكليوى كذلك زيادة نشاطه في الكبد بالنسبة للجرذان المعاملة بمستخلص *P. samia* فقط .
 - في الأخير و نظرا للنتائج الايجابية المتحصل عليها فيما يخص النشاط المضاد للتأكسد و التأثيرات المسجلة على الغدة الدرقية بجدر توسيع و تكثيف الأبحاث لمعرفة المكونات الكيميائية المسؤولة عن هذه التأثيرات لاستبدال العلاجات الطبية الحالية بأخرى طبيعية ليست لها تأثيرات جانبية و بالتالي تحد من الآثار الجانبية للفرط الدرقي و القصور الدرقي .

الفهرام جمع

- (1) **Wartofsky, L.; Nostrand, D. V (2006):** Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management Second Edition, Humana Press Inc. 999 Riverview Drive, Suite 208 Totowa, New Jersey 07512: 1-7 .
- (2) **Oertli, D.; Udelsman, R.(2007):** Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Library of Congress Control Number: 2005938803 ,ISBN-10 3-540-29165-2 Springer Berlin Heidelberg NewYork pp 1-131.
- (3) **Brook, C.G.D.; marshall, N.J. (1996) :** Essential endocrinology third edition , Black well science Ltd .75-93.
- (4) **Keele, C. A.; Neil, E.; Joels, A.(1982):** Samson wright's applied physiology .threteenth edition .Oxford university press new yourk 537-555.
- (5) **Tortora, G.J.; Anazgnostakos, N.P.:(1984) :** principal of anatomy and physiologiccy .Happer & ROW PUBLISHERS ,NEW YORK, 412-415.
- (6) **Guyton, A.c.; Hall, J.E. (1996) :** Text book of medical physiology .Ninth editionb , W.B.Sander company ., 945-956.
- (7) **Craig, C.R.; Stitzel, R.E. (1982):** Modern pharmacology , second edition , Little, brown and compang boston/Toronto 1075.
- (8) **Brook, C.G.D.; Marchell, N.J.; (1996) :** essenciell endocrinology third edition Black Well science., 75-93.
- (9) **Berne, MR.:. Levy, M. N.(1988) :** Physiology, second Edition , The C. V. Mosby company louis. Washington,C.D Ton Ton.,932-949.
- (10) **Ahmed, O.M.; El-Gareib, A.W.; El-bacry, A.M.; Atawab, S.M.; Ahmed, R.G. (2007):** thyroid hiormones states abd brain development interactions .Int. J. Devi Neuroscience 26: 147-209.
- (11) **Ross McDougall, I.; Berry, G. J.(2006):** Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. Chapter 2 :Thyroid Anatomy and Physiology Library of Congress Control Number: 2005925192 ISBN-10: 1-85233-965-9 e-ISBN 1-85228-006-0 pp22-49.
- (12) **Torres, J.L.; Joh, P.N.; Rosazza.(2001) :** Reaction of p-caumaric acid with nitric : product isolation and mechanism studies , J.Agric.Food chem., 49.(3) :1486-92.
- (13) **Ferreira, A. C. F. D.; Rosenthal; Carvalho ,D. P. (1999):** Thyroid Peroxidase Inhibition by Kalanchoe brasiliensis Aqueous Extract. Food and Chemical Toxicology 38 (2000) 417–421.
- (14)**Capen, C.C . (1999) :** thyroid and parathyroid toxicology in Endocrine and hormonal toxicology .edited by Harvey, PH.W.; Rush, K.C.; Cockburnn, A. new york 33-66.
- (15) **Weitzel, J. M.; Iwen , A. H. Hans, J (2003) :** Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. Experimental Physiology 88.1, 121–128.

- (16) Guyton, A.c.; Hall, J.E. (2001) :**Human physiology and mechanism of disease ,sixth edition . W.B.Saunders Company., 607-615.
- (17)Yen, P.M.(2001):** Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. Physiological reviews Vol. 81, No. 3.
- (18) Mycek, M.J.; Harvery, R.A.; Champe, P.C., Fisher, B.D.; Cooper, M. (2000):** Pharmacology , 2end edition , lippincott's illustrated revievs .514. 250-261.
- (19) Fox, S.L.; (1996):** human physiology .Fifthedition .Wm. C.Broun publishers .292-295.
- (20) Venditti, P.; Di Meo, S. (2006):** Thyroid hormone-induced oxidative stress. thyroid antioxidant Cell. Mol. Life Sci. 63 414–434.
- (21) Ferna 'ndez, V.; Tapia, G.; Varela , P.; Romanque , P. ; Cartier-Ugarte, D. ; A. Videla, L. (2006) :** Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: A comparative view and relation to redox regulation of gene expression. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 142 231 – 239
- (22) Pillar, T. M.; Joachim Seitz Abt., M. (1997):** Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function. European Journal of Endocrinology 136 231-239
- (23) Seven, A.; Seymen, O.; Hatemi, S.; Hatemi, H.; Gfinnur, Y.; Candan, G. (1996):** Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation . Clinica Chimica Acta 256 65-74 .
- (24) Lo'pez-Torres, M.; Romero, M.; Barja, G. (2000):** Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. Molecular and Cellular Endocrinology 168 127–134.
- (25) Venditti P., Daniele M. C., Masullo P. and Di Meo S. (1999):** Antioxidant-sensitive triiodothyronine effects on characteris- tics of rat liver mitochondrial population. Cell. Physiol. Biochem. 9: 38–52.
- (26) Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S. and De Leo T. (1997):** Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptbility to oxidative stress in rat tissues. J. Endocrinol. 155: 151–157
- (27) Tapia G., Cornejo P., Fernández V. and Videla L. A. (1999):** Protein oxidation in thyroid hormone-induced liver oxidative stress: relation to lipid peroxidation. Toxicol. Lett. 106: 209–214.
- (28) Huh K., Kwon T. H., Kim J. S. and Park J. M. (1998):** Role of the hepatic xanthine oxidase in thyroid dysfunction: effect of thyroid hormones in oxidative stress in rat liver. Arch. Pharm. Res. 21: 236–249

- (29) *Fernández V., Llesuy S., Solari L., Kipreos K., Videla L. A. and Boveris A. (1988)*: Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress. *Free Radic. Res. Commun.* 5: 77–84 .
- (30) *Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H., Megata Y. and Kato K. (1987)*: Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology* 121: 2112–2118.
- (31) *Fernández V., Cornejo P., Tapia G. and Videla L. A. (1997)*: Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. *Nitric Oxide* 6: 463–468.
- (32) *Fernández V., Barrientos X., Kipreos K., Valenzuela A. and Videla L. A. (1985)*: Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity and cytochrome P-450 content of rat liver mitochondrial fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. *Endocrinology* 117: 496–501
- (33) *Messarah, M.; Boulakoud, M.S.; Boumendjel, A. ; Abdennour, C. ; El Feki, A. (2006)*: The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats *C. R. Biologies* 330 107–112 .
- (34) *Marino, M.; McCluskey, R.T.(2000)*: invited review Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. *Am J Physiol Cell Physiol* 279: C1295–C1306,
- (35) *Hennemann, G.; Docter, R.; Friesema, E.C.D.; De gong, M. (2001)* : Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocrine Reviews* 22(4):451–476.
- (36) *Erhard, H. (2007)*: chronobiology in the endocrine system .*Advanced Drug Delivery Reviews* 59, 985-1014.
- (37) *Herlant, M.(1978)*: *Endocrinologie comparée des vertébrés* .1^{er} Edition , Press universitaire de France 275 : 99-117.
- (38) *Harzard, H. ; Perlemuter, L. ; Jamin, C. ; Simon, D. (1983)* : *Endocrinology* , 2^{em} Edition Masson, Paris 87-148.
- (39) *Blanquet, P. ; Meyniel, J. ; Croizet, M. ; Moura, M. (1968)* : *hypothalamus et thyroid* , Gauthier-villars paris .P24 .
- (40) *colloque d'endocrinologie (1969)* : *Métabolisme périphérique et transport humoral des hormones thyroïdiennes et stéroïdes* .masson paris .P 14-57.
- (41) *Tepperman, J. (1969)* : *Physiologie endocrine et métabolique* , masson paris .p 74-93.

- (42) **Baulieu, E.E. ; Corvol, P. ; Desbuquois, B. ; Frechet, P. ; Hanoune, J. ; Jard, S. ; Labrie, E. ; Lissack, S. ; Ménard, J. ; Miloyron, E. ; Royer, P. (1978) :** hormones . Hermann, 293 rue le courbe, 75015 paris .P153-187.
- (43) **Favier, A.(2003) :** Mécanismes biochimiques Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. l'actualité chimique 108.
- (44) **Kehrer, J.P.(1993):** Free radicals as mediators of tissue injury and disease .criticazl reviews in toxicology . 23 (1):21-48.
- (45) **Pignolo, R.; Forcica, M. A.; Johnson, J. C.(2008):** Oxidative Stress in Aging Stress in From Model Systems to Human Diseases. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC.
- (46) **Andreyev, A. Yu.; Kushnareva, Yu. E.; Starkov, Biochemistry A. A.(2005):** Mitochondrial Metabolism of Reactive Oxygen Species.), Vol. 70, No. 2, 2005, pp. 200-214. Translated from Biokhimiya, Vol. 70, No. 2, , pp. 246-264.
- (47) **Bourassa, M.G.; Tardif, J.C.(2006):** Antioxidant and cardiovascular disease . Chapter 8 :Antioxidant ntrients and antioxidant nutrient rich foods againt cornary heart disease Library of Congress Control Number: 2005933858 ISBN-13: 978-0387-29552-7 .
- (48) **Beckman, K.B.; Ames, B. (1998):** The Free Radical Theory of Aging Matures. Physiological reviews Vol. 78, No. 2, 78: 474-581.
- (49) **Rees, M.D.; Kennett, E.C.; Whitelock, J.M.; Davies, M.J. (2008):** Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies .Free radical biology & medicine 44:1973-2001.
- (50) **Halliwell, B.(2006):** Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? Review TRENDS in Biochemical Sciences Vol.31 No.9.510-515.
- (51) **Halliwell, B.; Aruoma, O.I. (1991):** DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems .Federation of European biochemical volume 281.nuber 1,2,9-19.
- (52) **Halliwell, B. (1994):** Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence .The langet, vol344.721-723.
- (53) **Halliwell, B. (2002):** Effect of diet on cancer development : Is oxidative DNAdamage a biomarker. Free Radical Biology & Medicine, Vol. 32, No. 10, pp. 968–974 .
- (54) **Halliwell, B. (2003):** Hypothesis Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem?. FEBS 27106 FEBS Letters 540 3-6.
- (55) **Halliwell, B.; Gutteridge, J. M.C.(1992):** Biologically relevant metal ion-dependent An update . FEBS 11207. Volume 307, number 1, 108-112 .

- (56) *Darley-USmar, V.; Wiseman, H.; Halliwell, B.(1995)* : Nitric oxide and oxygen radicals : a question of balance. FEBS 15836 FEBS Letters 369 .131-135 .
- (57) *Barouki, R. (2006)* : Stress oxydant et vieillissement. Médecine /sciences 22, 266-72.
- (58) *Gueye, P. M.(2007)*: Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge . Thèse Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur . Institut Gilbert Laustriat UMR CNRS 7175-LC1 – Faculté de Pharmacie .1-51.
- (59) *Halliwell, B. (209)*: The wanderings of a free radical. Free Radical Biology & Medicine 46 :531–542.
- (60) *Goudable, J. ; Favier, A. (1997)*: Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Mdtabol ; 11:115-20.
- (61) *Fontaine, E.(2009)* : Production et élimination des radicaux libres oxygènes . parentérale, département de médecine aiguë spécialisée, Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9.
- (62) *Heistad, D.D. (2005)*: Oxidative Stress and Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol.;26:689-695.
- (63) *Vincent, A.M.; Russeli, J.R.; Low, PH.; Feldman, E.L.(2004)*: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews 25(4):612–628.
- (64) *Ducros, V. ; Favier, A. (2004)* : Métabolisme du sélénium Selenium metabolism. EMC-Endocrinologie 19–28.
- (65) *Allergan, Inc., Irvine, (2005)*: Antioxydant backgrounder .CA 92612. ™ Marks owned by Allergan, Inc.
- (66)*Best, B. (2002)*: General antioxydant actions..The chemistry and biochemistry of free radicals-and antioxydant enzymes.11
- (67) *ininger-Favier, I.(2000)* : Le Stress oxydant.. Maître des Conférences des Universités . Laboratoire de Biologie du stress Oxydant. Faculté de Pharmacie. Grenoble.
- (68) *Crabtree, D.V.; Adler, A.J. (1997)*: Is B-carotene an antioxydant .medical hypotheses 48: 183-187.
- (69) *Rietjens, I.M.C.M.; Boersma, M.G.; de Haan, L.; Spenkelink, S.; Awad, H.; Cnubben, N.H.P.; van Zanden, J.J.; van der Woude, H.; Alink, J.H; Koeman, J.H. (2002)*: The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. Environmental Toxicology and Pharmacology 11: 321–333.
- (70) *Surai, P. F.; Spinnler Benadé, A.J.; Speake, B.K.(2007)*: Natural Antioxidants in Land- and Marine-Based Wild-Type Food Risk Reduction. From: Wild-Type Food in Health Promotion and Disease Prevention Edited by: F. De Meester and R. R. Watson. Humana Press Inc., Totowa, NJ.357-375.

- (71) **Mathiesen, L. (1996):** C-Methylated dihydrochalcones and chalcones from the fruits of *Myrica gale* L. : antioxidant, radical scavenging and uncoupling activities .school of pharmacy, department of pharmacology , university ofOslo .these 1-37.
- (72) **Gutman, J.(2001):** Glutathione aide essentielle a une bonne santé . Gutman & Schettini Inc., . Montréal, Canada. 1-11.
- (73) **Droy-Lefaix, M.T. ; Ferradini, C. ; Gardes-Albert, M. (2001) :** Les radicaux libres en 10questions .Institut de produits de synthese et d'extraction naturelle 75015 paris 47 :10-95.
- (74) **Machlin, L.J.; Bendich, A. (1987):** Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. Clinical Nutrition, Hoffmann-La Roche Inc.,Nutley, New Jersey 07110, USA; P 441-445.
- (75) **Burak Çimen, M.Y.(2008):** Free radical metabolism in human erythrocytes. Clinica Chimica Acta 390 :1–11.
- (76) **Halliwell, B.; Clement, M.V.; Longa, L.H.(2000):** Hydrogen peroxide in the human body .FEBS Letters 486 :10-13.
- (77) **Beaudeau, J.-L. ; Delattre, J. ; Therond, P. ; Bonnefont-Rousselot, D. ; Legrand, A. ; Peynet, J. (2006) :** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose Oxidative stress in the atherosclerotic process. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21: 144–150.
- (78) **Pleasure, D.E.; Markesbery, W.R.(1999):** The Role of Oxidative Stress in Alzheimer Disease . American Medical Association.vol,56: 1449-1452.
- (79) **Younes, M. (1999):** Free Radicals and Reactive Oxygen Species .Chapter 5 International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland-Academic.Press.112-125.
- (80) **Pryor, W. A.; Houk, K.N.; Foote, Ch.S.; . Fukuto,J.M.; Ignarro,L.J.; Squadrito, G.L.; Davies, K.J.A. (2006):** Free radical biology and medicine: it's a gas, man! Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291 : R491–R511.
- (81) **Cioffia, G.; Bader, A.; Malafronte, A.; Dal Piaz, F.; De Tommasi, N. (2008) :** Secondary metabolites from the aerial parts of *Salvia palaestina* Benth. Phytochemistry 69 1005–1012.
- (82) **Kenjeric, D.; Mandic, M.L.; Primorac, L. F. (2008):** Analytical Methods Flavonoid pattern of sage (*Salvia officinalis* L.) unifloral honey . Food Chemistry xxx xxx–xxx.
- (83) **Eidi, M.; Eidi, A.; Zamanizadeh, H. (2005):** Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats . Journal of Ethnopharmacology 100 310–313.
- (84) **Hormann, J.; Rédei, D.; Mathé, I.; Bluden, G. (2003):** Phenylpropanoid glycosides and diterpenoids from *salvia officinalis* .biochemical systematics and ecology 31.427-429.

(85) Venthemans, T.A.; Roth, B.L.(2006): Salvinorin A from naturell product to human therapeutics ; *Meculae in ventions* vol 6, Issue.5 .

(86) Durling, N.A.; Catchpole, O.J.; Grey, G.B.; Webby, R.F.; Mitchell, K.A.; Foo, L.Y.; Perry, N.B. (2007): Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol–water mixtures. *Food Chemistry* 101 1417–1424.

(87) Lima, C.F.; Andrad, P.B.; Seabra, R.M.; Fernandes-Ferreira, M.; Pereira-Wilson, C.(2005): The drinking of *salvia officinalis* infusion improves liver antioxidant status in mice and rats .*Journal of Ethnopharmacology* 97: 383-389.

(88) Bors, W.; Michel, CH.; Stettmaier, K.; Lu, Y.; Foo, L.Y. (2004): Antioxidant mechanisms of polyphenolic caffeic acid oligomers, constituents of *salvia officinalis* .*Biol Res*37:301-311.

(89) Cheng-Hai, L.; Ping, L.; Yi-yang, H.; Lie-meng, X.; Yin-zin, T.; Zhen-nan, W.; Cheng, L.(2000): Effect of salvianolic acid –A on rat hepatic cell proliferation and collagen production in culture .*Acta pharmacologia Sinica* 21 (8) 673-768.

(90) Lima, C.F.; Valentao,P.C.R.; Andrade, P. B.; Seabra, R.M. ; Fernandes-Ferreira, M. ; Pereira-Wilson, C. (2007) : Water and methanolic extracts of *Salvia officinalis* protect HepG2 cells from t-BHP induced oxidative damage. *Chemico-Biological Interactions* 167 107–115.

(91) Schnitzler, P.; Nolkemper, S.; Stintzing, F.C.; Reichling, J. (2008): Comparative in vitro study on the anti-herpetic effect of phytochemically characterized aqueous and ethanolic extracts of *Salvia officinalis* grown at two different locations. *Phytomedicine* 15 62–70.

(92) Grzegorzcyk, L.I.; Matkowski, A.; Wysokin´ska, H. (2007): Antioxidant activity of extracts from in vitro cultures of *Salvia officinalis* .*Food Chemistry* 104 536–541.

(93) Amin T, A.; Hamza, A.A. (2005): Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences* 77 266–278.

(94) Lima, C.F.; Carvalho F. ; Fernandes, E. ; Bastos, M.L. ; Santos-Gomes, P.C. ; Fernandes-Ferreira, M. ; Pereira-Wilson, C. (2004): Evaluation of toxic/protective effects of the essential oil of *Salvia officinalis* on freshly isolated rat hepatocytes ;*Toxicology in Vitro* 18 457–465.

(95) Santos-Gomes, P C.; Seabra, R.; Andrade, P.B. ; Fernandes- Ferreira, M. (2002): Phenolic antioxidant compounds produced by in vitro shoots of sage(*Salvia officinalis* L.); *Plant Science* 162: 981-987 .

(96) Liua, J.R.; Chenb, G.F.; ui-ung Shihb, H.N.; Kuob, P.C. (2008): Enhanced antioxidant bioactivity of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) products prepared using nanotechnology; *Phytomedicine* 15 23–30.

(97) Kotan, R.; Kordali, S.; Cakir, A.; Kesdek, M .; Kaya, Y.; Kilic, H. (2008): Antimicrobial and insecticidal activities of essential oil isolated from Turkish *Salvia hydrangea* DC. ex Benth.; *Biochemical Systematics and Ecology* 1e9 .

(98) Tepe, B. (2008): Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia virgata* (Jacq), *Salvia staminea* (Montbret & Aucher ex Benth) and *Salvia verbenaca* (L.) from Turkey ; *Bioresource Technology* 99 1584–1588.

(99) Tela Botanica, (2002) : Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France par Benoît Bock BDNFF v4.02.

(100) Arvigo, Rosita. (1993): Hundred healing herbs of Belize. Lotus Press/Twin lakes WI 53181, USA. ISBN No. 0-914955-13-6.

(101) Bairacli Levy, Juliette de (1991): The illustrated herbal handbook for everyone. 4th edition. Faber and Faber. ISBN No. 0-571-16099-9.

(102) Arvigo, R. (1993): Hundred healing herbs of Belize. Lotus Press/Twin lakes WI 53181, USA. ISBN No. 0-914955-13-6

(103) Bairacli Levy, Juliette de (1991): The illustrated herbal handbook for everyone. 4th edition. Faber and Faber. ISBN No. 0-571-16099-9.

(104) KÖrle, J.; Spanka, M.; Hescha, R.D.(1998): Flavonoid effect on transport , metabolism and action of throid hormones .in: plant flavonoid in biology and medicine 11:biochemical, cellular and medicinal properties , edited by Cody ,V.; Middleton , E.; Harbone , J.B.Beretz , A. New york :liss.,323-340.

(105) Gaitan, E.; Lindsay, R.H.; Reichert, R.D.; Ingbar, S.H.; Cookcy, C.; Legan, J.; medrech, E.F.; Hill, J.; Kubotta, K.(1989): Antithyroid and antigoitrogenic effect of Millet: rol of c- glycosylfavones .J. Clin. Endocrinol . Metab., 68:707-714.

(106) Sakagami, H.; Satoh, K.(1997): Prooxidant action of two antioxidant :ascorbic acid and gallic acid .anticancer.Res.,17:221-224.

(107) Yilmaz, S.; Ozan, S.; Benzer, F.; Canatan, H.(2003) : Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism .Cell. Biochem. Funct.21(4):325-329.

(108) Gaitan, E.(1990): Goitrogen in food and water .annu.rev. nutr., 1 :21-30.

(109) Seven, A.; Seymen, H.; Ygit, G.; Candan, G.(1995): Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroid state .Tr. J. Med. Sci., 25:257-9.

(110) Singel, P.K.; Khaper, N.; Palace, V.; Kumar, D.(1998): The role of stress in the genesis oh hert disease. *Cardiovas.Res.*,40:426-32

(111) *Deher, D.; Junod, A.F.(1996)*: Role of oxygen free radical in cancer development .Eur. J. cancer, 32A: 30-8.

(112) *Seweryneks, J.; Wictorska, J.; Nowak, D.; Lewinski, A (2000)*: Methimazole protection against oxidative stress undecided hyperthyroidism in graves disease .endocrine regulation s. Vol. 34, 83 ñ 89.

(113) *Adali, M.; Nal-erden, I.; Akalin, A.; Belgin, E.(1999)*: Effects of Propylthiouracil, Propranolol, and Vitamin E on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Hyperthyroid Patients . Clinical Biochemistry, Vol. 32, No. 5, 363–367.

(114) *Baltaci, A. K.; Oztekin, E.; Aydin, L.; Sivrikaya, A. (2007)* : Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism . Life Sciences 79 (2006) 311–315.

(115) *Venditti, P. ; De Rosa, R. ; and Di meo, S. (2003)* : Effect of thyroid state on susceptibility to oxidants and swelling of mitochondria from rat tissues . Free Radical Biology & Medicine, Vol. 35, No. 5, pp. 485–494 .

(116) *Pamplona, R.; Porterroot, M.; Rutz, C.; Bellimunt, M.; Requena, J.; Thorp, S.; Baynes, J.; Aromero, M.; Lopez-torres, M. and Barja, G. (1999)*: thyroid status modulates glycooxidative and lipoxidative modification of tissues proteins . Free Radical Biology & Medicine, Vol. 27, Nos. 7/8, pp. 901–910.

(117) *Geranova, J.; Gadjeva, V. (2007)*: Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis . Comp Clin Pathol 16:259–264.

(118) *Messarah , M.; Boulakoud, M.S.; Boumendjel ,A.; El Feki, A. (2007)*: The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats Animal biology and pathology / Biologie et pathologie animals . C. R. Biologies 330 107–112

(119) *Venditti, P.; De Leo, T . ; Di Meo, S. (1998)*: Antioxidant-sensitive shortening of ventricular action potential in hyperthyroid rats is independent of lipid peroxidation . Molecular and Cellular Endocrinology 142 15–23

(120) *Ebbesson, L. O. E.; Björnsson, B. Th.; Stefansson, S.O.and Ekström, P. (1998)*: Propylthiouracil-induced hypothyroidism in coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*: effects on plasma total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and growth hormone . Fish Physiology and Biochemistry 19: 305–313.

(121) *Chattopadhyay, S.; Sahoo, D.K.; Subudhi, U.; Chainy, G.B.N. (2007)*: Differential expression profiles of antioxidant enzymes and glutathione redox status in hyperthyroid rats: A temporal analysis. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 146 383–391.

(122) *Araujo, A.S.R.; Ribeiro , M.F.M.; Enzweiler , A.; Schenkel, P.; Fernandes, T.R.G.; Partata W.A.; Irigoyen, M.C.; Llesuy, S.; Bell ' o-Klein, A. (2006)*: Myocardial antioxidant enzyme activities and concentration and glutathione metabolism in experimental hyperthyroidism Molecular and Cellular Endocrinology 249 133–139 .

(123) *brzezinka-slebodzinska, E. (2005)*: effect of triiodothyronine induced hyperthyroidism on lipid peroxidation , erythrocyte resistance and Iron-oxidizing antioxidant properties of plasma in the rabbit. *Veterinary research communications* 29, 661-670.

(124) *Nanda, N.; Bobbya, Z.; Hamide, A.; Koner, B. S.; Sridhar, M.G. (2007)*: Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 1350–1355.

(125) *Komosinska-vassev, K; Olczyk, K.; Kucharz, E. J.; Marcisz, C.; Winsz-Szczotka ; Kotulska, A. (2000)*: Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with grave's disease during therapy. *clinica chimica Acta* 300 ,107-117.

(126) *khelifi-touhami, F.; Taha, R. A.; Badari, O. A.; Lezzar, A .; Hamada, F. M. A. (2003)*: goitrogenic activity of P-coumaric acid in rats .*J biochem molucular toxicology* volum 17 ,number 6.

(127) *Parmar, H. S.; Kar, A. (2007)*: Atherogenic diet induced diabetes mellitus : involvement of thyroid hormones. *European journal of pharmacology* 570, 244-248.

(128) *Divi, R. L.; Chang, H. C.; Deorge, D. R.(1997)* : Antithyroid Isiflavones from soybean. *Biochemical pharmacology* , vol.54,pp.1087-1096.

(129) *Panda, S.; Jafri, M.; Kar, A.; Mehita, B. K. (2008)*: Thyroid inhibitory , antiperoxidative and hypoglycemic effect of stigmaterol isolated from *Butea monosperma*. *Journal home page fitote-01773*; no of page 4.

(130) *Vonhoff, C.; Baumgartner, A.; Hergger, M.; Kort, B.; Biller, A.; Winterhoff, H. (2005)*: Extract of *lycopus europaeus* L.reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats .*Lif sciences* 78, 10631070.

(131) *Panda, S.; Kar, A. (2007)*: *Annona squamosa* seed extract in the regulation of hyperthyroidism and lipid-peroxidation in mice: possible involvement of quercetin .*phytomedicine* 14, 799-805 .

(132) *Rastogi, L.; Godbol, M.M.; Ray, M.; Pradham, S.; Gupta, S. K.; Pandy, S. M. (2006)*: reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult .*Experimental Neurology* .pp.129-139.

(133) *Korle, J. (1992)*: The trace components-selenium and flavonoids- affect iodothyronine deiodinases ,thyroid hormone transport and TSH regulation . Max –plank-institu fur experimentalle endocrinology and abteilung klinische endocrinology ,medizinische hochschule hannover & medizinische poliklinik universitat wurzburg. Germany .

(134) *Aragao, C. N.; Sousa, L. L.; Cabanelas, A.; Oliveira, K.J.; Pasous mora, C. C. (2006)* :Effect of experimental hypo-and hyperthyroidism on serum adiponectin .*metabolism clinical and experimental* 56, 6-11.

(135) *Kawel, K.; Tamai, H.; Mori, T.; Morita, T.; Matsubayachi, S. M.; Katayama, S.; Kuma, K.; Kumajai, L. F.(1993)*: thyroid histology of hyperthyroid graves disease with

undetectable thyrotropin receptor antibodies .journal of clinical endocrinology and metabolism ,vol77,pp 716-719 .

(136) Polikar, R.; Burger, A. G.; Scherrer, U.; Nicod, P. (1993): the thyroid and the heart . clinical progress series .

(137) Lieutachi, P. (1996): Le livre des bonnes herbes ,Edition Révisée PP 410-417.

(138) Sarkhail, P.; Abdollahi, M.; Shafiee, A. (2003): Antinociceptive effect of *Phlomis olivieri* Benth., *Phlomis anisodonta* Boiss. and *Phlomis persica* Boiss. total extracts, Pharmacological Research 48 263–266.

(139) Liolios, Ch.; Laouer, H.; Boulaacheb, N.; Gortzi, O.; Chinou, L. (2007): Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Algerian *Phlomis bovei* De Noé subsp. *bovei* , Molecules, 12, 772-781

(140) Kabouche, A. ; Kabouche, Z. ; Seguin, E. ; Tillequin, F. ; Bruneau, C. (2005) : A phenylethanoid glycoside and flavonoids from *Phlomis crinita* (Cav.) (Lamiaceae), Biochemical Systematics and Ecology 33 813e816.

(141) Liu a, Pu. ; Ying, Li Li. ; Qi Niu, Rui . ; Yin a, W. P.; Zeng Zhao, T. (2008): Two novel nortriterpenes from the roots of *Phlomis umbrosa*, Chinese Chemical Letters 19 1228–1230.

(142) Vivaces (2007) : Pépinière de l'Armalette - Catalogue 1-27.

(143) YALCIN, F. N.;ERSÖZ, T.; AKBAY,P.; GALIS, I (2003) : Iridoid and Phenylpropanoid Glycosides from *Phlomis samia*, *P. monocephala* and *P. carica*, Turk J Chem27 , 295 – 305.

(144) YALCIN, F. N.;ERSÖZ, T.; AKBAY,P.; GALIS, I (2003): Phenolic, Megastigmane, Nucleotide, Acetophenon and Monoterpene Glycosides from *Phlomis samia* and *P. carica*, Turk J Chem27, 703 -711.

(145) Sarkhail, P.; Rahmanipour, S.; Fadyevatan, S.; Mohammadirad, A. ; holamreza Dehghan, G. ; G holamreza, A. ; Shafiee, A. ; Abdollahi, M. (2007): Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes, Pharmacological Research 56261–266

(146) Sarkhail, P.; GHolamreza, A.; SHafieea,A. (2006): C omposition of the essential oil of *PHlomis olivieri* benth from north of iran . DARU Volume 14, No. 2, 71.

(147) Ben Amor, I; Neffati , A.; Ben Sgaier, M.; Bhour, W.; ihed Boubaker, J.; Skandrani, I; Bouhlel, I; Kilani, S.; Ben Ammar,R.; Chraief, I; Hammami ,M.; Ghoul,M.; Chekir-Ghedira,L.; Ghedira , K.; (2008) : Antimicrobial Activity of Essential Oils Isolated from *Phlomis crinita* Cav. ssp. *mauritanica* Munby, J Am Oil Chem Soc 85:845–849.

(148) clal Saracoglua, I.; Varel, M.; Hadab, J.; Hadab, N.; Takedab, T.; Donmez, A. A.; and Calisa, I.(2003): Phenylethanoid Glycosides from *Phlomis integrifolia* Hub.-Mor. Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen ·0939-5075/1100-0820 .

(149) Demirci, F.; Guven , K.; Demirci, B.; Dadandi, M.Y. ; Baser ,K.H.C. (2008): Antibacterial activity of two *Phlomis* essential oils against food pathogens , *Food Control* 19 1159–1164.

(150) Zhang, Y.; he-hi Wang. Z. Z. (2008) : Comparative analysis of essential oil components of three *Phlomis* species in Qinling Mountains of China, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 47 213–217.

(151) Demirci., B. ; Toyota,M. ; Demirci, F. ; DadandiK, M. Y. Baser, H. C. (2008): Anticandidal pimaradiene diterpene from *Phlomis* essential oils. *C. R. Chimie* xx1e10.

(152) Marin , P. D.; Veitch, N. C. ; Grayer, R J.; Kite, G .C.; Sokovic, M.; kovic, , P. J. (2007): Flavonoids from *Phlomis fruticosa* (Lamiaceae) growing in Montenegro, *Biochemical Systematics and Ecology* 35 462-466.

(153) Liu , P. ; Takaishi, Y. ; an Duan, H. Qu.(2007): Two new phenylethanoid glycosides from the roots of *Phlomis umbrosa*, *Chinese Chemical Letters* 18 155–157

(154) Celika, S.; Gokturkb R. S. ; Flamini, G.; Cioni, P.L.; Morelli.I (2005): Essential oils of *Phlomis leucophracta*, *Phlomis chimerae* and *Phlomis grandiflora* var. *grandiflora* from Turkey, *Biochemical Systematics and Ecology* 33 617e623

(156) Albaladejo RG, Aparicio A, Silvestre S (2004) .: Variation patterns in the *Phlomis* × composite (Lamiaceae) hybride complex in Iberian Peninsula. *Bot J Linn Soc*; 145: 97-108.

(157) Rechinger KH. (1982): *Flora Iranica*. Graz-Austria: Akademik Druck-u. Verlagsanstalt; 150: 292-313.

(158) Saracoglu I, Kojima K, Harput US, Ogihara Y. (1998) : A new phenylethanoid glycoside from *Phlomis pungens* Willd. var. *pungens*. *Chem Pharm Bull*; 46(4): 726-727.

(159) Sarkhail P, Abdollahi M, Shafiee A. (2003) : Antinociceptive effect of *Phlomis olivieri* Benth., *Phlomis anisodonta* Boiss. and *Phlomis persica* Boiss. total extracts. *Pharmacol Res*; 48(3): 263-

(160) Katagiri M, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Yang CR, Tanaka O. (1994) : Diterpenoid glycosyl esters from *Phlomis younghusbandii* and *P. medicinalis* roots. *Phytochemistry*; 35(2): 439-42.

(161) Kirmizibekmez H, Montoro P, Piacente S, Pizza C, Doenmez A, Calis I.(2005): Identification by HPLC- PAD-MS and quantification by HPLC-PAD of phenylethanoid glycosides of five *Phlomis* species. *Phytochem Anal*; 16(1): 1-6.

(162) Kyriakopoulo I, Magiatis P, Skaltounis Al, Aligiannis N, Harvala C. Samioside,(2001): A new phenylethanoid glycoside with free-radical scavenging and antimicrobial activities from *Phlomis samia*. *J Nat Prod*; 64: 1095-1097.

(163) **Shin TY, Lee JK.(2003):** Effect of *Phlomis umbrosa* root on mast cell-dependent immediate-type allergic reactions by anal therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*; 25(1): 73-85.

(164) **Kirmizibekmez H, Calis I, Perozzo R, Brun R, Doenmez AA, Linden A, Ruedi P, Tasdemir D (2004) :** Inhibiting activities of the secondary metabolites of *Phlomis brunneogaleata* against parasitic protozoa and plasmodial enoyl-ACP Reductase, a crucial enzyme in fatty acid biosynthesis. *Planta Med*; 70(8): 711-717.

(165) **Couldis M, Tanimanidis A, Tzakou O, Chinou IB, Harvala, C.(2000):** Essential oil of *Phlomis lanata* growing in Greece: chemical composition and antimicrobial activity. *Planta Med*; 66: 670- 672.

(166) **Kamel MS, Mohamed KM, Hassanean HA, Ohtani, K, Kasai R, Yamasaki K.(2000):** Iridoid and megastigmane glycosides from *Phlomis aurea*. *Phytochemistry*; 55: 353-357.

(167) **Aslan A., Güllüce M., Sökmen M, Adigüzel A., Sahin F. and Özkan H. (2006).** Antioxidant and antimicrobial properties of lichens *Cladonia foliacea*, *Dermatocarpon miniatum*, *Everinia divaricata*, *Everinia prunastri* and *Neofuscella pulla*. *Pharm. Biol.* **44**, 247-252.

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

(169) **Burits M. and Bucar F. (2000).** Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research* **14**, 323-328.

(170) **Price M.P. and Butler L.G. (1977).** Rapid visual estimation and spectrophotometric determination of tannin content of sorghum grain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **25**, 1268-1273.

(171) **Graham H.D. (1992).** Modified Prussian Blue assay for total phenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **40**, 801-805.

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

)173(**Servais S (2004) :** Alteration mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse A L'Ozone, Effets de l'âge et d'une supplémentation en OMEGA-3; these de doctorat , université CLAUDE BERNARD –LYON 1 N° 57.

(174) **Durackova Z. (2008) :** Oxidant, antioxidant and oxidative stress ; mitochondrial Medicine.

(175) **Ester M. S. K (2007) :** dietary flavonoids as protectors from ascorbate induced oxidative stress in vivo ; Thesis Submitted to the College of Graduate Studies and Research in Partial

Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in the College of Pharmacy and Nutrition University of Saskatchewan Saskatoon .

(176) Terao j. (1990): Dietary Flavonoids as Plasma Antioxidants on Lipid Peroxidation Significance of Metabolic Conversion; Antioxidant Food Supplements in Human Health Japan 770-8503,

(177) Martin S. , Andriantsitohaina R(2002): Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium ; Annales de cardiologie et d'angéiologie 51 304–315.

(178) Piergiorgio P.; Paolo S.; ITBA C.N.R (1999) : Dietary Flavonoids and Interaction with Physiologic Antioxidants University of Milan.

(179) Rice-Evans C. (1999) : Screening of Phenolics and Flavonoids for Antioxidant Activity Guy's, King's St. Thomas International Antioxidant Research Centre and School of Biomedical Sciences London SE1 9RT, United Kingdom.

(180) Tapiero H., Tew K.D.; Nguyen Ba G.; Mathé G (2002) : Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies? Biomed Pharmacother ; 56 : 200-7.

(181) Heim Kelly E., Tagliaferro Anthony R. Bobilya, Dennis J. (2002) : Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships ; Journal of Nutritional Biochemistry 13 :572–584.

(182) Sitar Sandra M. (1999) : effects of oxidative stress and propofol on astrocyte function , of the requirements for the degree of Master of Science ; The University of Western Ontario London.

(183) Anne Abraham (1999) : Effects of Oxidative Stress Induced by Glutathione Depletion on the Expression of Endothelial-Derived Vasomediator Genes A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science, Institute of Medical Science, University of Toronto

(184) Henry C. B. Wong(1999) : Involvement of Reactive Oxygen Species and Cytokines in Nitric Oxide Production and Apoptosis in Bovine Chondrocytes A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science Graduate Department of Laboratory Medicine and Pathobiology University of Toronto .

(185) Anisio Franciso SoARES (2005) : effect on stress oxidant sur le fonctionnement des adipocytes , Adiponectine et prostaglandins ; Ecl doctorale interdisciplinaire sciences .santé N° ISAL-00123.

(186) Holden K, G.; Tidgewell K.; Marquam A.; Rothman R.B.; Navarrod H.; Prisinzanob T.E (2007) : Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: Exploration of the 1-position; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 6111–6115.

(187) RICE-EVANS C, A.; MILLER N, J.; PAGANGA G. (1996) :structural antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids ; Free Radical Biology & Medicine, Vol. 20, No. 7, pp. 933-956.

(188) Lamaison, J. L., Petitjean-Freytet, C., & Carnat, A. (1990) : Rosmarinic acid, total hydroxycinnamic derivative contents and antioxidant activity of medicinal Apiaceae, Boraginaceae and Lamiaceae. Annales Pharmaceutiques Francaises,48, 103–108.

(189) Ternes, W., & Schwarz, K. (1995) : Antioxidative constituents of Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis II: Determination of carnosic acid in different foodstuffs. Zeitschrift für Lebensmittel Untersuchung und Forschung A-Food Research and Technology, 201, 548–550.

(190) Cuvelier, M. E., Berset, C., & Richard, H. (1994): Antioxidant constituents in sage (*S. officinalis*). Journal of Agricultural and Food Chemistry,42, 665–669.

(191) Lu, Y., & Foo, L. Y. (2001). Antioxidant activity of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). Food Chemistry,75, 197–202.

(192) Okamura, N, Fujimoto Y., Kuwabara S., Yagi A., (1994) High-performance liquid chromatographic determination of carnosic acid and carnosol in *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* ,J. Chromatogr. A. 679 381–386.

(194) Schwarz K., Ternes W. (1992): Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* II. Isolation of carnosic acid and formation of other phenolic diterpenes, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 195 99–103

(195) Masaki H., Sakaki S., Atsumi T., Sakurai H. (1995): Active-oxygen scavenging activity of plant extracts, Biol. Pharm. Bull. 18 (1) 162–166.

(196) Cuvelier M.-E., Richard H., Berset C. (1996): Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary, JAOCS 73 645–652

(197) Hohmann J., Zupko I., Re 'dei D., Csa 'nyi M., Falkay G., Ma 'the I., Janicsa 'k G. (1999) : Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation, Planta Med. 65 576/578

(198) Zhang Y, Wang ZZ.(2009) : Phenolic composition and antioxidant activities of two *Phlomis* species: A correlation study. C R Biol.;332(9):816-26.

(199) Delazar A, Sabzevari A, Mojarrab M, Nazemiyeh H, Esnaashari S, Nahar L Razavi SM, Sarker SD.(2008) : Free-radical-scavenging principles from *Phlomis caucasica* . Nat Med (Tokyo). 62(4):464-6

(200) Kyriakopoulou I, Magiatis P, Skaltsounis AL, Aligiannis N, Harvala C. (2001) : Samioside, a new phenylethanoid glycoside with free-radical scavenging and antimicrobial activities from *Phlomis samia*. *J Nat Prod.*;64(8):1095-7.

(201) Teixeira E, W.; Message D.; Negri G.; Salatino A.; Cesar Stringheta P. (2008) : Seasonal Variation, Chemical Composition and Antioxidant activity of Brazilian Propolis Samples eCAM; Page 1 of 9.

(202) Surveswaran S, Cai YZ, Corke H, Sun M. (2007) : Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants. *Food Chem*;102:938–53.

(203) Jayaprakasha GK, Ohnishi-Kameyama M, Ono H, Yoshida M, Jaganmohan Rao L. (2006) : Phenolic constituents in the fruits of *Cinnamomum zeylanicum* and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem*;54:1672–9.

(204) Shimizu K, Ashida H, Matsuura Y, Kanazawa K. (2004) : Antioxidative bio-availability of artemillin C in Brazilian propolis. *Arch Biochem Biophys*;424:181–8.

(205) 38. Konishi Y, Hitomi Y, Yoshida M, Yoshioka E (2005) .: Absorption and bio-availability of artemillin C in rats after oral administration. *J Agric Food Chem*;53:9928–33. – 35

(206) 39. Villano D, Fernandez-Pachon MS, Moya ML, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC. (2007) : Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta*;71:230

(207) Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. (1996): Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med*;20:933–56.

(208) Shimazawa M, Chikamatsu S, Morimoto N, Mishima S, Nagai H, Hara H. (2005) : Neuroprotection by Brazilian green propolis in vitro and in vivo ischemic neuronal damage. *Evid Based Complement Alternat Med*;2:201–7.

(209) Wichi HP. (1988): Enhanced tumor development by butylated hydroxyanisole (BHA) from the perspective of effect on forestomach and oesophageal squamous epithelium. *Food Chem Toxicol*;26:717–23.

(210) Ficus bengalensis L.; Ficus racemosa L.; Manian, N.; Anusuya, N.; Siddhuraju, P.; Manian, S. (2008) : The antioxidant activity and free radical scavenging potential of two different solvent extracts of *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntz. *Food Chemistry* 107 1000–1007.

(211) Anagnostopoulou, M. A., Kefalas, P., Papageorgiou, V. P., Assimepoulou, A. N., & Boskou, D. (2006) : Radical scavenging activity of various extracts and fractions of sweet orange peel (*Citrus sinensis*). *Food Chemistry*, 94, 19–25.

(212) Porto, C. D., Calligaris, S., Celloti, E., & Nicoli, M. C. (2000). Antiradical properties of commercial cognacs assessed by the DPPH[•] test. *Journal of Agriculture Food Chemistry*, 48, 4241–4245.

(213) Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., & Almeida, L. M. (1997). Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*. *Free Radical Research*, 26, 469–478.

(214) TOSUN, M.; ERCISLI, S.; SENGUL, H. ; OZER, A.; POLAT, T .; OZTURK, E. (2009):Antioxidant Properties and Total Phenolic Content of Eight *Salvia* Species from Turkey Biol Res 42: 175-181,

(215) BURITS M, BUCAR F (2000) Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. Phytotherapy Research 14: 323-328

(216) HALLIWELL B, GUTTERIDGE J, CROSS C (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: How are we now? Journal of Laboratory and Clinical Medicine 119: 598-620 .

(217) SOARES JR, DIMS TC, CUNHUA AP, AMEIDA LM (1997) Antioxidant activities of some extracts of *Thymus*. Free Radical Research 26: 469-478.

(218) JAYAPRAKASHA GK, SINGH RP, SAKARIAH KK (2001) Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. Food Chemistry 73: 285-290.

(219) TAKABE W, NIKI E, UCHIDA K, YAMADA S, SATOH K, NOGUCHI N (2001) Oxidative stress promotes the development of transformation: Involvement of a potent mutagenic lipid peroxidation product, acrolein. Carcinogenesis, 22: 935-941.

(220) Michael Aviram .; Bianca Fuhrman(1998): Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis Atherosclerosis 137 Suppl. S45–S50

(221) A Rice-Evans, C.; George Paganga ,J. N. (1997): Antioxidant properties of phenolic compounds and Vol. 2, No Elsevier Science 4 Ltd PII S1360-1385(97)01018-2.

(222) Funk, C., Koeppe, A.E., Croteau, R., (1992): Induction and characterization of a cytochrome P-450-dependent camphor hydroxylase in tissue cultures of common sage (*Salvia officinalis*). Archives of Biochemistry and Biophysics 294, 306–313.

(223) Morimoto, S., Goto, Y., Shoyama, Y., (1994) : Production of lithospermic acid B and rosmarinic acid in callus tissue and regenerated plantlets of *Salvia miltiorhiza*. Journal of Natural Products 57, 817–823.

(224) Lu, Y., Foo, L.Y.,(2002) : Polyphenolics of *Salvia*—a review. Phytochemistry 75, 197–202

(225) Eidi, M.; Eidi, A.; Zamanizadeh, H.(2005) : Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats Journal of Ethnopharmacology 100 (2005) 310–313

)226(MADSEN HL, BERTELSEN G (1995): Spices as antioxidant. Trends in Food Science and Technology 6: 271-277 .

(227) WENG XC, WANG W (2000): Antioxidant activity of compounds isolated from *Salvia plebeian*. Food Chemistry 71: 489-493

- (228) **DIPLOCK AT (1997)**: Will the good fairies please prove us that vitamin E lessens human degenerative disease? *Free Radical Research* 27: 511-532.
- (229) **Guyton, C.E. ; Hall, J.E. (2001)** : Humain physiology and m'canisms of disease.sixth edition , .W.B saunders.; 607-615.
- (230) **Guyton, C.E. ; Hall, J.E. (1996)** :Text book of medical physiology .Ninth edition ;W.B saunders company ., 945-956.
- (231) **Kampa , M.; Alixaki, V.L.; Notas, G.; Nifli, A.P. ; Nistikaki, A.; Bacougeorgou, E.; Kouimtzoglou, E.; Belkas, G.; Boskou, D.; Gravanis, A.; Castanas, E.(2004)** : Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T74D human breast cancer cells: potencieal mechanisms of action .breast.cancer .Res., 6(2): R63-R74 Epub 2003 Dec 15.
- (232) **Ketsawatskul, U.; Whiteman, M.; Halliwell, B.A.(2000)** : Arevaluation o peroxy nitrite scavenging activity of some dieatary phenolics.biochem.biophys .Res .commun.; 279:692-699.
- (233) **Ursini, F.; Tuba ro, F.; Rong, J. ; Servanion, A. (1999)** : Optimisation of nutritionpolyphenolic and vascular protection .Nutr.Rev., 57: 241-249.
- (234) **Ellman, G. (1959)** : Tissue sulfhydryl groups.Arch .Bioch. Biophys .; 82:70-7.
- (235) **Claireborne, A. (1985)** : Catalase activity .In Hand book of methode for oxygene radical research Greenwald .R.A ed Boca Raton, Fla : CRC Press 283-284.
- (236)**Fazio, S.; Palmieri, I.A.; Lombardi, G.Biondi, B (2004.)** : Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System Molecular Endocrinology and Oncology, University of Naples –Federico II” School of Medicine, 80131, Naples, Italy
- (237) **Lewis and Alving GERONTOLOGIC REVIEWS** (Ameri-can Journal of Physiology, 123: 500-515, 1938), pp265-267.
- (238) **MALIK, R.; HODGSON, H (2002)** :. The relationship between the thyroid gland and the liver Review From the Centre for Hepatology, Department of Medicine, Royal Free Campus, Royal Free and University College Medical School, London, UK
Q J Med; 95:559–569QJM
- (239) **Gridilla, R. ; Barja, G. ; Lopez-Torres, M. (2001)** : Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. *Free radic Res* ; 35(4) :417-25.
- (240) **Ferreira, A.C.; Lisboa, P.C.; Olivera, K.J.; Lima, L.P.; Barros, I.A.; Carvalho, D.P. (2002)** : Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids .; *Food chemToxicol.* ; 40(7):913-7.

(241) *Deoge, D.R.; Scheehan, D.M.(2002)* : Goitrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 3: 349-53.

(242) *Kohrl, J (1992)* : The trace components- selenium and flavonoids affect iodothyronine deiodenases ,thyroid hormone transport and TSH regulation .JR 19 senderheft1.

(243) *Mano, T. ; Shinohara, S.; Lwase, K.; Kotak, M.; Hamada, M; Uchimura, K.; Hayakawa, N.; Hayachi, R.; Nakai, A.; Ishizuki, Y.; Nagasaka, N. ((1996)* :Change in free radical Scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders .*Horm Metab.Res* 29 351-354.

(244) *Hewitt (1920)* : (Quarterly Journal of Experimental Physiology) , 13: 347-354, in *GERONTOLOGIC REVIEWS* pp265-267

(245) *Schroder-van der elst , J.P.; Van Der Heide , D. ; Rokos, H.; Kohrle, J.; Morreal de Escobar, G.(2007)* :Different Tissue Distribution ,Elimination ,and Kinetics of thyroxine and Its conformational Analog , The Synthetic Flavonoid EMD 49209 in Rat .*Endocrinology* Vol 138.

(246) *Kar, A. ; Panda, S. ; Bharti, S. (2002)* : Relative effecacy of tree medicinal plant extract in the alteration of thyroid hormone concentration in male mice .*Journal of Ethnopharmacology* 81 281-285.

(247) *Hatimi, S.; Hatimi, H.; Yigit, G.; Candan, G.((1996)* : Lipid peroxidation and Vitamin E Supplementation in Experimental Hyperthyroidism .*Clinical chemistry* 42,.

(248) *Redmond, O.; Tuffery, A.R. (1980)* : Thyroid proliferation, body weight , thyrotropin and thyroid hormones in chronic anti thyroid (carbimazol) treatment in rats .*J Anat.*133,1,pp37-47.

(249) *Saymen, O.; Sezven, A.; Candan, G.; Yigit, G.; Hatimi, S.; Hatimi, H. (1997)* : The effects of iron supplementation on GSH level, GSHPx, and SOD Activities of Erythrocytes in L-thyroxine Administration .*Acta Med Ocaiyama* 51(3) 129133.

(250) *Van den hove, M.F. ; Beckers, C.; Devlieger, H.; De zegher, F.; De Nayer, PH. (1998)* : Hormone syntheses and storage in the thyroid of human preterm and term newborns : Effect of thyroxine treatment .*Biochemie* 81.563-570.

(251) *Schroder-van der elst , J.P.; Van Der Heide , D.; Kohrle, J. (i991)* : In vivo effects of flavonoid EMD 21388 on thyroid hormone secretion and metabolism in rats . *American Physiological Society* 0193-1849/91 .

(252) *Deoge, D.R.;Divi, R.L.; Deck, J.; Taurog, A.(1997)* : Mechanism for anti thyroid action of minocycline. ;*Chem Res Toxicol*.10 (1) : 49-58.

(253) *O'Connor, J. ; Frame, S.R.; Davis, L.G.; Cook, G.C (1999)* : Detection of the thyroid toxicants in 1 tier screening batry and alteration in the thyroid endepoits over 28 days of exposure .*Toxicol scie* 51 : 54-70.

(254) Chanoine, J.P.; Vironikis, I.; Alex, S.; Stone, S.; Fang, .L.; Leonard, J.L.; Braverman, L.E (1993) : The post natal serum 3,3,5' triiodothyronine (T3); surg in the rat is largely independent of extrathyroidal 5' deiodination of thyroxineto T3 Endocrinology 133 (6) : 2604-2609.

(255) Yue, L. ; Wang, F.; Li, G (1998) : Changes of peripheral tissue thyroid hormone metabolism in rats fed with selenium .and vitamin E deficient artificial semisynthetic diet.chinMed J (Engl) 111 (9) : 854-857.

(256)Zdenka Durackova (2008) : Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. Chapter 2 .Mitochondrial Medicine .

(257) Niki, E. ; Yochida, Y. ; Saito, Y. ; Noriko, N.(2005) : Lipid piroxidation : Mechanisms, inhibition, and biological effects .Biochemical and Biophysical Research Communications 338.668-676.

(258)Davalos, A.; Lasuncion, M.A. (2009) : Health –Promoting Effects of Wine Phenolics.Chapter 9 E. Wine Chemistry and biochemistry .

(259) Cillard, Josiane. ; Cillard, Pierre (2006) : Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti oxydations .OCL VOL .13 N1 .

(260) Anne NEGRE-SALVAYRE . ; Robert SALVAYRE (2005) : Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : implication en physiopathologie vasculaire .OCL VOL 12 N 5-6.433-483.

(261) Delattres, J.; Beaudoux, J.L.; Bennefot Rousselot, D.(2005): Radicaux libres et stress oxydant .Aspects biologique et pathologique.

(262) Capen, C.C (1980): Ultra structural and functional alterations of the rat thyroid gland . virchow Arch.BCell Pathology ., 33, 213-31.

)263(Nishikawa, Atoshi. (1983) : Effect of sulphonamide on the pituitary thyroid gland .Journal of toxicological sciences Vol.8 47- 59 .

العلماء حقا

م-لاحق

المصطلحات (عربي انجلىزى)

Iodine uptake	1- اخذ (قبط الیود)
Hydroxylation 2	-إدخال مجموعة الهيدروكسيل
Iodide trapping	3-اصطياد الیود
Iodothyronine deiodinase	4-إنزيم لنزع الیود
Reactive oxygen species	5-أنواع الأكسجين الفعالة (النشطة)
Reactive nitrogen species	6-أنواع النتروجين النشطة
Tumors	7- أورام
Blood vessels	8-أوعية دموية
Autoimmune thyroid disorders	9-اضطرابات المناعة الذاتية
Isthmus	10-برزخ
Thyroid hormones biosyntheses	11-تخليق الهرمونات الدرقيه
Feed back	12- تغذية عكسية
Radical scavenger	13- التهام الجذور
Peroxidative damage	14-تهلكة فوق توكسدبة
Residues	15-ثملات
Thyroglobulin (colloid)	16- جلوبين درقي (غروانى)

Experimental hyperthyroidism	17- حالات تجريبية لفرط الغدة الدرقية
Para follicular cells	18- خلايا نظيرة الجريبات
Experimental studies	19- دراسات تجريبية
Goiter	20- دراق
Thyroid goiter	21- دراق درقي
Endemic goiter	22- درا قات متوطنة (مستوطنة)
Blockage of iodine uptake	23- سد اخذ اليود
Oxidative injury	24- ضرر تاكسدى
Blood pressure	25- ضغط الدم
Antithyroid agents	26- عوامل مضادة للدرقية
Basement membrane	27- غشاء قاعدي
Hyperthyroidism	28- فرط الدرقية
Hypertrophy	29- فرط النمو
Lipoperoxidation	30- فوق أكسدة الليبيدات
Hydrogen peroxide	31- فوق اوكسيد الهيدروجين
Hypothyroidism	32- قصور الدرقية
Primary hypothyroidism	33- قصور درقي أولى
Central hypothyroidism	34- قصور درقي مركزي
Serum cholesterol	35- كولسترول مصلى

Hight density lipoprotein

36-ليوبروتينات مرتفعة الكثافة

Low density lipoprotein

37- ليوبروتينات منخفضة الكثافة

Connective tissue

38- نسيج رابط ضام

Growth

39- نمو

Thyroid hormon

40-هرمونات درقية

Hypothalamus

41-وطاء(تحت المهاد البصري)

ملخص باللغة الانجليزية

English summary

Extracts antioxidant properties of some Algerian medicinal plant and their effect on the thyroid activity and the related organs.

The thyroid gland is one of the largest of endocrine tissues and the only one to function as an purely as an endocrine gland by producing thyroid hormones , thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) , with essential for normal growth and development of the central nerves systems (CNS) and metabolism, by increasing basal metabolic rate (BMR) , this involves an increase , en carbohydrate metabolism and increase in the synthesis.

goiter is a diffuse or nodular enlargement of the gland usually resulting from ,benign process or a process of unknown origin that attack no less than 5 % of word's population , most of them located in developing countries , many of these are associated with other disorders and constitute a major public health problems .disorders affecting thyroid function result in rather hypothyroidism or hyperthyroidism , the effect could at any level of the pituitary thyroid axis.

hyperthyroidism is the condition reflecting excess thyroid hormone section the most common situation of hyperthyroidism is grave's disease , an autoimmune disorder in wich the body produces thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) , TSI stimulates both growth and secretion of thyroid gland in manner similar to TSH , however, unlike TSH , TSI is not subject to negative feed back inhibition .A prominent feature of grav's disease is exophthalmoses , or bulging eyes and a hypersecreting thyroid tumer and excess TRH secretion are less frequent causes of hyperthyroidism could result from (a) primary failre of the gland , or it could be secondary to (b) deficiencies in thyrotropin releasing hormone (TRH) , TSH , or both , altematively , it could arise from (c) a dietary iodine deficiency ,iodine deficiency and hashimot'os throiditis , an autoimmune disorder , are the most frequent causes of hypothyroidism .

Ase thyroid hormones essential for normal growth and central nervous development , hypothyroidism at birth leads to creatinism , a condition characterized by dwarfism and mental retardation .

Hypermetabolic state in hyperthyroidism is associated with tissues oxidative injury a available data indicate that hyperthyroid tissues exhibit an increased ROS and RNS

production , the increase mitochondrial ROS generation is a Sid effect of the enhanced level of electron carriers , by which hyperthyroid tissues increase their metabolic capacity .

Phlomis bovei , syn. *Phlomis samia* and *Salvia officinalis*, both from the *Lamiaceae* family, are Algerian endemic medicinal herbs traditionally employed to treat fever, indigestion , diabetes, inflammatory processes and hyperthyroidism. Hyperthyroidism is known to involve oxidative stress which leads to several molecular damages. These damages may be managed by natural antioxidant products such as polyphenols and flavonoids.

Flavonoids are widely distributed in plant-derived foods that have a variety of biological activities including antioxidant effects and antithyroid . It has previously been reported that the consumption of flavonoids and other xenobiotics by experimental animals reduced both thyroid iodide ion uptake and TPO activity, producing enlargement and histological changes in the thyroid gland . However, there are only few studies about the pharmacological effects of this plant, and there seems to be no information about the possible antioxidative or antithyroid capacity of *Phlomis samia* and *Salvia officinalis* . So the aim of this study was to determine antioxidant and antithyroid activity of both *Phlomis samia* and *Salvia officinalis*.

In conclusion

The present data clearly show that administration of *P. samia* crude extract has an antithyroid effect by decreasing T3 and T4 concentration which may be an antigonadotropic effect of both *P. samia* and *S. officinalis* by decreasing relative thyroid weight in rats suffering from experimental hyperthyroidism .and its hypoglycaemic effect managed hyperglycaemia caused by hyperthyroidism cases .

In addition to this prosperity , data shown a strong antioxidant and scavenger activity by inhibition of lipid peroxidation .

طالع بالغة الفخرية

Résumé en langue française

Titre de la thèse : Les propriétés antioxydantes des extraits de quelques plantes médicinales Algérienne et leur effet sur l'activité de la glande thyroïde et les organes lui sont reliés.

La glande thyroïdienne c'est l'une parmi les tissus endocriniens la plus large, elle est la seule qui a la fonction pure endocrinienne, sa fonction principale est de produire les hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3), ses sécrétions ne sont pas indispensables pour la vie bien qu'elles sont nécessaires pour le développement et la maturation et à la différenciation de nombreux tissus, en particulier du cerveau et du squelette.

Les sécrétions débutent pendant le 3^{em} mois du développement de la vie fœtale

Le synthèse des hormones thyroïdiennes dépend de façon critique d'un apport exogène d'iode très variable dans l'alimentation.

Les hormones thyroïdiennes augmentent le niveau de métabolisme de base, contrôlent les hormones de croissance et du développement.

Le manque de la synthèse, la sécrétion des hormones thyroïdiennes causent le retard de croissance, l'obésité, la diminution de la fertilité et l'hyperplasie (goitre).

Le goitre touche plus de 5% de la population mondiale, surtout dans les pays sous-développés,

l'hypersecretion des hormones thyroïdiennes favorise la surconsommation de l'oxygène au niveau des mitochondries, tissus cibles et la surproduction des radicaux libres causant les dégâts de stress oxydatif et probablement responsable des perturbations immunitaires.

Les flavonoïdes et les polyphénols ont un effet sur la glande thyroïde et la prévention du stress oxydatif.

Les extraits des plantes médicinales riches en flavonoïde et polyphénol ont été utilisés en médecine traditionnelle pour le traitement des perturbations de la glande thyroïdienne et sa sécrétion sans base scientifique réelle.

le but de notre recherche et d'explorer les effets des extraits pour traiter la glande thyroïdienne chez des rats souffrant d'une hyperthyroïdisme expérimentale provoquée par une injection ip de 0.3 mg/kg L-thyroxine pendant 30 jours à des rats normaux

conclusion :

- -durant nos recherches l'analyse des résultats pratiques démontre que chaque extrait a une action antioxydante et un pouvoir de piéger les ROS avec efficacité
- Nous avons remarqué une régression apparente du poids des rats ciblés et des augmentations du poids de la glande thyroïdienne, du foie et des reins ceux qui confirment l'hyperthyroïdisme expérimental.
- la régression des concentrations des hormones thyroïdiennes dans le sérum, et la stabilité du poids des rats traités par l'extrait méthanolique *Phlomis samia*, prouvent l'effet antithyroïdien.
- l'extrait de *Salvia officinalis* a un pouvoir sur l'augmentation des concentrations des hormones thyroïdiennes sans influence sur le poids de la glande thyroïdienne.
- les résultats démontrent que les extraits des deux plantes (*Phlomis samia* et *Salvia officinalis*) ont un pouvoir sur la régression des poids de la glande thyroïde chez des rats souffrant d'un hyperthyroïdisme expérimental ce qui confirme une action antithyroïdienne.
- en ce qui concerne le système de défense antioxydant, les résultats prouvent que les extraits des deux plantes favorisent la diminution des marqueurs de la lipide peroxydation dans le foie, le cœur et en outre l'extrait *Salvia officinalis* a une influence sur la diminution du TBARS au niveau des reins

En conclusion les résultats positifs découverts durant nos recherches nous encouragent à les diversifier et les multiplier pour identifier les composants chimiques responsables de ces influences afin de modifier les traitements médicaux actuels par des traitements naturels.

الملقب: يهوال الاسم: صفية	تاريخ المناقشة:		
العنوان : الخصائص المضادة للتأكسد لمشتقات بعض النباتات الطبية الجزائرية وتأثيرها على نشاط الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة			
الموضوع : مذكرة ماجستير في البيولوجيا الخلوية والجزيئية			
الملخص			
<p>الغدة الدرقية و إفرازاتها ضرورية للتطور الطبيعي البدني و العقلي حيث يبدأ إفرازها في الشهر الثالث من المرحلة الجنينية ويستمر مدى الحياة ،يعتمد تخليق الهرمونات الدرقية T3 وT4 على كمية اليود المأخوذة من الغذاء .إن التأثير الاساسي لهرمونات الغدة الدرقية يكمن في الرفع من مستوى الاستقلاب القاعدي و مراقبة هرمون النمو و التطور ويؤدي العوز في تخليق و إفراز الهرمونات الدرقية إلى تأخر النمو و انخفاض الخصوبة ، زيادة الوزن و زيادة تنسج الغدة مسببة ما يسمى بـ Goiter الذي يصيب ليس بأقل من 5% من نسمة العالم ، مصحوبة باضطرابات أخرى تكون أكبر مشكل صحي في العالم وخاصة في الدول النامية .</p> <p>عرفت الهرمونات الدرقية بقدرتها على رفع من مستوى استهلاك الأكسجين و زيادة نشاط الميتوكوندريا في الأنسجة المستهدفة مما من خطر التعرض لحالات الإجهاد التاكسدي المسبب للعديد التعقيدات الناجمة عن اضطرابات الجهاز المناعي الدفاعي المصاحب لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية . و بما أن العديد من الفلافونويدات و الأحماض الفينولية تؤثر على الغدة الدرقية و إفرازاتها كما تساهم في الوقاية من الإجهاد التاكسدي . كما استعملت العديد من الخلاصات النباتية الطبية الجزائرية في الطب التقليدي لعلاج اضطرابات الغدة الدرقية دون الاستناد إلى أى بحث أو دراسة علمية .</p> <p>ومن هنا كان المنطلق لبحثنا هذا عن تأثير المستخلص الميثانولي لكل من النبتتين الطبيتين الجزائريتين <i>Salvia officinalis</i> و <i>Phlomis samia</i> على الغدة الدرقية و الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد في كل من الكبد ، القلب و الكلية لدى الجرذان العاد <i>wistar albino</i> و الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي .</p> <p>أظهرت النتائج التجريبية في هذه الدراسة بان كل من المستخلصين له نشاط مضاد للتأكسد و قدرة على اقتناص الجذور الحرة بكفاءة عالية. كما سجلنا قدرة مستخلصي <i>Salvia officinalis</i> و <i>Phlomis samia</i> على الرفع من نشاط إنزيم الكتالاز في الكلية و الكبد وخفض من مؤشر فوق الأكسدة الليبيدية لدى مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و الجرذان المعاملة بالمستخلص النباتي وحده ، كما سجلنا انخفاض تركيز الهرمونات الدرقية لدى الجرذان المعاملة بمستخلص <i>Phlomis samia</i> مما يدل على نشاطه ضد الدرقي Antigoitrogene activity ،ومن هنا نشير إلى ضرورة تكثيف الأبحاث لمعرفة المركبات الكيميائية المسؤولة عن هذا النشاط و استغلال هذا المصدر الطبيعي في علاج اضطرابات الغدة الدرقية و الوقاية من التعقيدات الناجمة عن الإجهاد التاكسدي</p> <p>الكلمات المفتاحية:</p> <p>الغدة الدرقية، مضادات التأكسد ، حالة فرط الدرقية التجريبي <i>Salvia officinalis</i> ، <i>Phlomis samia</i></p>			
أمام اللجنة :			
د.عبيدي نصيرة	أستاذة محاضرة	رئيسا	جامعة منتوري قسنطينة
د.خلفي توهامي فاطمة	أستاذة محاضرة	مقررا	جامعة منتوري قسنطينة
د.خروف صديق	أستاذ محاضر	ممتحنا	جامعة فرحات عباس سطيف
د.بوليدة ناجي	أستاذ محاضر	ممتحنا	كلية الطب منتوري قسنطينة

