الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
دائرة بيولوجيا الحيوان

رقم التسلسل: 83/D3/2016
رقم الترتيب: 06/B10A/2016

أطروحة

قدمت لنيل شهادة دكتوراه العلوم

تخصص علم التسمم و الصيدلة

العنوان

دراسة الدور الوقائي لبعض المركبات النشطة بيولوجيا اتجاه الأثر السمي للمبيدات والهيدروكربونات على الجهاز العصبي والمناعي عند الجرذان

تاريخ المناقشة: 10 /07/ 2016

تقديم: لقرون زهورة

أعضاء لجنة المناقشة

...ي علي العالي	...ي	...جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
...ي علي زعيمة	...ة ومقررة	...جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
...ي علي خوف الله ديق	...ا	...جامعة عباس سطيف
...ي علي عبد الوارث	...ا	...جامعة باجي مختار عنابة
...ي علي ضيف	...ا	...جامعة عبد الرحمن ميرة بجاية
...ة أمال	...ت	...جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

السنة الجامعية: 0216/0215

تشكر

أحمد الله سبحانه وتعالى وأشكره جزيل الشكر على أن أعانني ووفقني على إتمام هذا البحث

والصلاة والسلام على سيدنا محمد صلي الله عليه وسلم.

أتقدم بالشكر الجزيل لأستاذتي الفاضلة المشرفة على هذه الرسالة زعمة جميلة أستاذة بجامعة

قسنطينة 1 على توجيهاتها القيمة ونصائحها خلال فترة إنجاز البحث وتشجيعي علي مواصلة العمل.

كما أتقدم بكل معاني الشكر والعرفان إلى الأساتذة الكرام:

الأستاذ لعلاوي قريشي أستاذ بجامعة قسنطينة 1 الذي تفضل بترأس لجنة المناقشة وإثراء الأطروحة

بنصائحه القيمة.

الأستاذ خنوف صديق أستاذ من جامعة فرحات عباس سطيف، الأستاذ عبد النور الشريف من

جامعة باجي مختار عنابة، الأستاذ مدني خضير من جامعة عبدالرحمان ميرة بجاية، الأستاذة عمراني

أمال على تقبلهم لمناقشة الأطروحة وإثرائها بخبرتهم و مكتسباتهم العلمية.

كما أشكر جزيل الشكر زوجي الأستاذ كبيش محمد

على مساعداته لإنجاز هذه الأطروحة.

قائمة لمختصرات

ADN Acide désoxyribonucléique

ALT Alanine Transaminase (GPT/Glutamate Pyruvate Transminase)

AST Aspartate Transaminase (GOT/ Glutamate Oxaloacetate Transminase)

ATP Adénosine triphosphate

B(α) P α-benzepyrane

CABA Gamma-aminobytyric acid

CAT Catalase

CMR Cancérogéne , mutagéne, reprotoxigue

DPPH 2,2-diphynylpicrylhydrasyl

DTNB 5-5'-dithiobis2-nitrobenzoique

END Endosulfan

FNS Formule de numération sanguine

GABA L'acide Y-amino-butrigue

GB Globule blancs

GPX Glutathion Peroxidase

GR Globule rouge

GSH Glutathione

GSSG Glutathione disulfide

H_2O_2 Hydrogene Peroxide

HAPs Hdrocarbures Aromatique polcycliques

HCLO Hypochlorous acid

$HOO^{\cdot}$ Hydroperoxyl radical

LOOH Lipid hydroperoxide

MDA	Malondialdehyde
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide phosphate
Nap	Naphtalène
NBT	Nitro blur Tetrazolim
NO	Nitric oxide
NOS	NO Synthase
$O_2^{\cdot -}$	Superoxide anion radical
$OH^{\cdot}$	Hydroxyl Radical
$ONOO^{-}$	Proxynitrite
POPs	Polluants organiques persistants
Que	Quercétine
$RO^{\cdot}$	Alkoxyl radicale
$ROO^{\cdot}$	Peroxyl radical
ROOH	Organic peroxide (Organic Hydroperoxyde)
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxide dismutase
TBA	Thiobrbituric acid
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TCA	Trichloroacetic Acid
UI	Unit Internationale
VC	Vitamin C
VE	Vitamin E

الفهرس

المقدمة	01
الفصل الأول الجزء النظري	
I. المبيدات	03
1- تعريف	03
2- تصنيف المبيدات	03
2-1- المبيدات العضوية	03
2-1-1- مبيدات الأعشاب الضارة (Les herbicides)	03
2-1-2- مبيدات الحشرات (Les insecticides)	03
2-1-3- مبيدات الفطريات (Les fongicides)	03
2-2- المبيدات العضوية الكلورية	04
2-2-1- مبيدات الكلورة العضوية (Les Organochlorés)	04
2-2-2- مبيدات الفوسفورية العضوية	04
2-2-3- مبيدات الكارباميك (les carbamales)	04
2-2-4- مبيدات البيريثرويد (les pyrethrinwides)	04
3- طرق تحضير وتركيب مبيدات	05
4- سمية المبيدات	05
5- Endosulfan	05
6- خصائص Endosulfan وأشكاله	06
7- سمية END	07
II. الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (HAPs)	08
1- طرق تحضير وخصائص الفينانثرين	08
2- تطبيقات الفينانثرين	09
2-1- تطبيقات في الصناعة	09
2-2- تطبيقات في الطب	09
2-3- تطبيقات السمية	09
3- خصائص الأنثراسين	10
4- تطبيقات الأنثراسين	11
5- أهمية الأضواء في الأنثراسين	11
6- الإشعاع	11
7- سمية الفينانثرين والأنثراسين	11
8- الفلورانثين	12
9- تأثير الـ AHPs والمبيدات على الكائنات الحية	14

9-1 التأثيرات السمية للإيثانول	14
9-2- الكحول والأنظمة العصبية	14
9- 3-أيض الإيثانول	14
9- 4-أيض الإيثانول	15
11- الكحول والأنظمة العصبية	16
11-1- الخلل الوظيفي الناجم عن الإيثانول	16
11-2- الخلل الوظيفي الناجم عن الإيثانول	17
11-3- التأثيرات السمية للإيثانول على الخلايا العصبية	18
III. الجزء التطبيقي	18
1- مواد وطرق الدراسة	19
1-1 - الأصنام المستخدمة في الدراسة	19
1-2- الأصنام المستخدمة في الدراسة	22
2- دراسة تأثير الإيثانول على الخلايا	23
2-1- تأثير الإيثانول على ROS	23
2-2- تأثير الإيثانول على تكسر ADN	24
2-3- تأثير الإيثانول على تكسر الحمض النووي	26
3- دراسة تأثير الإيثانول على الخلايا	27
3-1- دراسة تأثير الإيثانول على الخلايا	27
3-1-1- تحضير الخلايا	27
3-1-2- الأخذ من الحيوان	28
3-1-2-1- الحقن في الوريد E	29
3-1-2-2- الحقن في الوريد C	29
3-1-2-3- التخدير	29
3-1-2-4- الحقن في الصفاق	29
3-1-2-4-1- تحضير الإيثانول	30
3-1-2-4-2- تحضير الإيثانول	30
3-1-2-5- الكيرسيتين (Quercétine)	32
3-1-2-6- تأثير الإيثانول على إنتاج ROS	33
4- النتائج والمناقشة	34
الفصل الثالث: الوسائل والطرق المستعملة	
1- النباتات	36
1-1- النباتات المستخدمة في الدراسة	36
1-2- الأندوسفاج والفقاريات	36
1-3- الكيرسيتين والإيثانول	36

4-1- زي ا َ اخ اتداس ب	36
1-4-1- سرَح Nap و END كـ ان خ ِإ ن خ ظ ٍ ح ن ذي إ َ اث ادش ا ر ا ُ	36
1-4-2-سداس ح ن ذو س ان ى ل ا ى ك ش س ت ٍ ِ ِ)Quercétine(إ ت دا ِ الأث ر ا ن سً ل و س ه ف ك ه ى ن خ ِإ ن ك ظ ٍ ح.	37
1-4-3-ت م ٍ ي الأث ر ا ن سً َ ل و س ه ف ا ُ و ن ف ش ا ٍ ك ه ى ر ً ك ا ً ك ا ش ا ث ا ي ك ا ً ئ ٍ ح و ا ن ً ك ٍ خ ه د ا ص ا ن ذ ي ي و ا ن ذ و س ا ن ى ل ا ى ن ً ك م ي VE, VC, Quercétine ا ف س ت خ ه ض ا ن ف ُ ى ض ى ا ن ت ش ت م ا ل	37
2-ا ن ط ل ا ق ً س ت ك ً ه ح	38
2-1-ش ش ُ ر ا ن س ٍ ي ا ا خ و أ خ ز ك ٍ ُ ا خ أ َ س د ح	38
2- 2-ط ش ُ م ُ ح ا ن س ظ ل ك ه ى ا ن س ر ت ٍ ص و ل	38
2-3-س ت خ ا ل ص ا ن ً ي ك ى ذ س ُ ا خ	39
2-4-س ت خ ا ل ض ش ى ج ا ن ً ي ك ى ذ س ٌ ح	39
2-5-ت م ن ٌ ش ا ن ك ٍ ى ا ي م ا ن ً ؤ ش ج ٍ ت ش ا ل أ ك س ٍ ذ ي ف ً ت ى ص و ل و ي ٍ ك ُ ن ُ ا خ ا خ ا ل ُ ا ن ك ظ ٍ ح	40
2-5-1-ت م ٌ ش ك ٍ ض MDA	
2-5-2-ت م ن ٌ ش ا ن- Glutathion	41
2-5-3-ت م ٌ ش ا ن ُ ش ا ط الإ َ ض ٌ ه- Catalase	42
2-5-4-ت م ٌ ش ش َ ا ط أ ض ٌ ى SOD	43
2-5-5 ت م ٌ ش ك ً ح ا ن ش ر ت ُ ا خ	44
2-5-6-ت م ن ٌ ش ش ا ط Glutathion S–transférase	44
2-5-7-س د ا س ح الانتفاخ ا ن ً ي ك ى ذ س ي	45
2-6- أ خ ذ ك ٍ ُ ا خ ا ن ذ و	45
2-6- 1-ت م ٌ ش ا خ ا ل ُ ا ن ً ك ٍ ح و ك ش ٌ ا خ ا ن ذ و ن ا س ً ش ا ء و ا ن ه ً ي غ ت ٍ ِ	45
2-6-2-ت م ٌ ش ر ا ً ك ا ٌ ش ا ن ث ي ك ً ِ ا ٍ ح	45
2-6-2-1-ت م ٌ ش ت ٌ ك ٍ ض ن د ى ك ص	46
2-6-2-2-ت م ٌ ش ت ش ل ض ا ر ي س ٌ ا	46
2-6-2-3-ت م ٌ ش ت ٌ ك ٍ ض ن ك ش ٌ ك ٍ ُ ِ	47
2-6-2-4-ت م ن ٌ ش ك ٍ ض ن د م ش ٌ ذ ا ا ث ا ل ث ح	47
2-6-2-5-ت م ٌ ش ا ن ُ ش ا ط ا ل ض ُ ن ك م ي)GPT(ALT و)GOT(AST	47
3- ا ن ذ ا س ح الاحصائ ح	48
ف ل ص ا ل ا ث ل ث ن ت ا ئ ج و ا ل ا ق ش ت	
1-ت م ٍ ي الأ ش ا ن س ً ن ً ح ه ف ا ن ً ك ا ا ل خ ك ه ى ا ن ت ش ا ر ا ن أ ك س ٍ ذ ي ف س ً ت ت ا ل ص و ر ا خ ٍ ا ن ك ظ ٍ ح	49
1-1-ش ك ٍ ض MDA	49
1-2-ش ك ٍ ض ي GSH و ا ن ش ر ت ُ ا ا ل ن س ر ي ض و ن ح	50
1-3-َ ش ا ط إ َ ض ٌ ى Catalase	51

1-4- شاط أض ً ً SOD و Glutathion S-Transférase)GST(	52
ارلُاش ح	54
2 سدا س ح ذا و سا ن ى ل ا ئ ن ه- Quercétine ات دا الأث ر ا ن س ر ن ه- END ف ً ي ت ي ك ى ذ س ً ا ن خ ه ح	58
2-1 ت م ذ ً ا أل ك س ر ذ ا خ ف ى ل ح ن ف ذ ا خ	58
2-2 ت م د ش ا ن ش ر ت ً ا خ	58
3-2 ت م ن ش ش ا ط الأ ن ز ً ا خ ا ن ض ا ج ن لأ ك س ذ ج CAT, SOD	59
4-2 ت م ن ش GSH	61
5-2- ت ئ ا ج م د ش ك ه ح الا ت ا ش ا ن ي ك ى ذ س ي	61
ارلُاش ح	63
3 ت ئ ش الأ ذ ى ن ف ا ً (END) ا ر ث ا ن ً (NAP) ف ت ا ي ً Vit.C ف ت ا ي ً Vit.E ش س ر ت ً Quer ي س ت خ م ض ش ى س ا ن ث ت م ال (EXT) ك ه ى ا خ ال ً ا ا ن ً ك ح، ل ش ا خ ا ن ذ و ا س ً ش ا ء ا ن ه ي ً غ ه ت ً ً و ا ن ً ك ا ً ش ا ن ث ي ك ً ً ل ً ئ ح	66
3-1- ا خ ال ً ا ا ن ً ك ح	66
3-1-1 ا ن ك ذ د ا ن ك ك ً ش ً ا خ ا ر ا ذ و ا ن ث ض ا ء	66
3-1-2 ن ك ً ش ً ا خ ا ن ث ض ا ء أ ز ا د ً ح ا ن ً ى ا ج (monocyte) و ا ن ه ف ً ى ً ا خ	67
3-1-3 ك ش ً ا خ ا ر ا ذ و ا ن ث ض ا ل ن س ث ً ح (Granulocyte) ا ر و س ا ي ض ح	68
3-1-4- ا خ ال ً ا ا ن م ك ذ ً ح و ا خ ال ً ا ل ت ن ك ه ا ن ح	70
3-2- ل ش ً ا خ ا ر ا ذ و ا ن س ر ش ً ا ء	72
3-3- ا ن ه ي ً غ ه ت ً ً	72
3-4- ا ن ً ك ا ً ش ا ن ث ي ك ً ً ل ً ئ ح	73
3-4-1 ت ا ش ك ً ض ل ن د و ك ص	73
3-4-2 ش ك ً ض ز ا غ م ر ش ً ذ ا خ ا ث ا ل ح	74
3-4-3 ش ل ض ً ا ن ك ا ن س ر ش ر و ل	75
3-4-4- ش ا ط إ ض ً AST و ALT	76
3-4-5 ش ك ً ض ر ا ى س ً ا	77
3-4-6 ش ل ض ً ا ن ك ر ش ك ً ً	78
ارلُاش ح	80
ال س ت ث ا ج	87
ال س ت ث ا ل ج ك و	90
ر ا ش ا خ غ	91
ا ن ً س ك	

المقدمة

المقدمة

تشكل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (HAPs) مجموعة كبيرة من المركبات العضوية التي تتكون من حلقتين أو أكثر من حلقات البنزين المتكثفة، وتتواجد بشكل طبيعي في النفط الخام ومشتقاته، وتنتج أيضا عن الاحتراق غير الكامل للمواد العضوية مثل الفحم والخشب والنفايات والبترول ومشتقاته (Ibrahim *et al.*, 2011). تتميز هذه المركبات بخصائص فيزيائية وكيميائية مختلفة، فهي تتواجد في الطبيعة على شكل مواد صلبة بلورية عديمة اللون أو بيضاء أو صفراء اللون، ذات رائحة خفيفة مميزة، وتتواجد في الهواء على شكل بخار أو ملتصقة بالجسيمات العالقة في الهواء، وتتواجد في الماء على شكل ذائبة أو معلقة، وتتواجد في التربة على شكل مواد ممتزة على حبيبات التربة (Monaco *et al.*, 2002). تتميز هذه المركبات بثباتها الكيميائي العالي وقابليتها للذوبان في الدسم والمذيبات العضوية، وتتميز بانخفاض ضغط بخارها وانخفاض قابليتها للذوبان في الماء، وتتميز بارتفاع درجة غليانها وانصهارها (chevalier, 2012). وتتميز هذه المركبات بقابليتها للتطاير والتحلل الضوئي والتحلل الحيوي والتحلل الكيميائي، وتتميز بقابليتها للامتزاز على حبيبات التربة والمواد العضوية والمعادن الطينية (EPA,2009 ; UNEP, 2002,2009).

تشكل هذه المركبات خطرا كبيرا على صحة الإنسان والبيئة، وتصنف العديد منها على أنها مواد مسرطنة ومطفرة ومسببة للتشوهات الخلقية، وتتراكم في الأنسجة الدهنية للكائنات الحية وتنتقل عبر السلاسل الغذائية، وتتميز بقدرتها على التأثير على الجهاز المناعي والجهاز التناسلي والجهاز العصبي والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز البولي والجلد والعينين (Gamet-Payrastre, 2008). وقد أدى التزايد المستمر في استخدام الوقود الأحفوري والمشتقات البترولية إلى زيادة كبيرة في انبعاث هذه المركبات إلى البيئة، مما أدى إلى تلوث واسع النطاق للتربة والمياه والهواء، وأصبح من الضروري البحث عن طرق فعالة لإزالة هذه المركبات من البيئة والحد من آثارها السلبية على صحة الإنسان والبيئة.

تعتبر عملية الامتزاز من أكثر الطرق المستخدمة في معالجة المياه الملوثة بالهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، وذلك لبساطتها وفعاليتها وانخفاض تكلفتها مقارنة بالطرق الأخرى، وتعتمد هذه العملية على قدرة المواد الصلبة المسامية على امتزاز هذه المركبات على سطحها الداخلي والخارجي، وتتميز هذه المواد بمساحة سطحية كبيرة وحجم مسامي كبير وتوزيع مناسب للمسام، وتتميز بقابليتها للتجديد وإعادة الاستخدام عدة مرات دون فقدان كبير في كفاءتها، وتتميز بقابليتها للتكيف مع ظروف التشغيل المختلفة من حيث درجة الحرارة والضغط ودرجة الحموضة وتركيز الملوثات (Bonnefont-Rousselot, 1997).

تعتبر الأحماض الأمينية الكبريتية (الميثيونين والسيستين) من الأحماض الأمينية الأساسية التي تحتوي على ذرة الكبريت في سلسلتها الجانبية، وتكتسب أهميتها من دورها في تكوين البروتينات الهيكلية والإنزيمات، كما تشارك في عمليات الأكسدة والاختزال داخل الخلية. وتتميز بقدرتها على تكوين روابط ثنائية الكبريت (S-S) التي تساهم في ثبات البنية الثلاثية للبروتين. وتعد هذه الأحماض ضرورية للنمو الطبيعي للشعر والأظافر والجلد، حيث تدخل في تركيب الكيراتين الغني بالسيستين. كما تلعب دورا في الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال داخل الخلايا، وتحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي. ويؤدي نقصها إلى ضعف النمو وتساقط الشعر وتأخر التئام الجروح، وهو ما يجعلها عناصر غذائية لا غنى عنها في النظام الغذائي للإنسان والحيوان (Menon *et al*., 2012 ; Guest and grant, 2012 ; Halliwell, 1992).

تعتبر الأحماض الأمينية الكبريتية من الأحماض الأمينية الأساسية التي تحتوي على ذرة الكبريت في سلسلتها الجانبية، وتكتسب أهميتها من دورها في تكوين البروتينات الهيكلية والإنزيمات، كما تشارك في عمليات الأكسدة والاختزال داخل الخلية. وتتميز بقدرتها على تكوين روابط ثنائية الكبريت (S-S) التي تساهم في ثبات البنية الثلاثية للبروتين. وتعد هذه الأحماض ضرورية للنمو الطبيعي للشعر والأظافر والجلد، حيث تدخل في تركيب الكيراتين الغني بالسيستين. كما تلعب دورا في الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال داخل الخلايا، وتحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي. ويؤدي نقصها إلى ضعف النمو وتساقط الشعر وتأخر التئام الجروح، وهو ما يجعلها عناصر غذائية لا غنى عنها في النظام الغذائي للإنسان والحيوان (Menon *et al*., 2012 ; Guest and grant, 2012 ; Halliwell, 1992).

تعتبر الأحماض الأمينية الكبريتية من الأحماض الأمينية الأساسية التي تحتوي على ذرة الكبريت في سلسلتها الجانبية، وتكتسب أهميتها من دورها في تكوين البروتينات الهيكلية والإنزيمات، كما تشارك في عمليات الأكسدة والاختزال داخل الخلية. وتتميز بقدرتها على تكوين روابط ثنائية الكبريت (S-S) التي تساهم في ثبات البنية الثلاثية للبروتين. وتعد هذه الأحماض ضرورية للنمو الطبيعي للشعر والأظافر والجلد، حيث تدخل في تركيب الكيراتين الغني بالسيستين. كما تلعب دورا في الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال داخل الخلايا، وتحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي. ويؤدي نقصها إلى ضعف النمو وتساقط الشعر وتأخر التئام الجروح، وهو ما يجعلها عناصر غذائية لا غنى عنها في النظام الغذائي للإنسان والحيوان (Menon *et al*., 2012 ; Guest and grant, 2012 ; Halliwell, 1992).

الفصل الأول

الجزء النظري

I - الجذاذ

1- تعريفه

يعرف الجذاذ بأنه وسيلة تقنية تستعمل لحماية المخزون من الأعداء الحيوانية والنباتية والفطرية التي تتلف المحاصيل الزراعية في المجال أو في المخزن (Domange, 2005)، كما تستعمل لحماية الأموال المخزنة والأطعمة والأعلاف من الأعداء الحيوانية والنباتية والفطرية التي تتلف المحاصيل الزراعية في المجال أو في المخزن (Agrawal and Sharma, 2010 ; Bourbia , 2013).

2- تقسيم الجذاذ

ترميز الجذاذ الموضوع في العلب يختلف باختلاف المنتوج المخزن وكذلك باختلاف الشكل الذي يوضع فيه المنتوج المخزن (صلب، سائل، غازي) ويمكن تقسيم الجذاذ على أساس الكائنات الحية الموجهة ضدها (LNE, 2008).

2-1- تقسيم الجذاذ على أساس التأثير

يقسم هذا الأخير إلى ثلاثة أصناف حسب الكائنات الحية المراد حمايتها:

2-1-1- الجذاذ الكيميائي الحشري (Les herbicides)

الجذاذ الكيميائي الحشري هو المجال الذي يستعمل فيه المبيد الكيميائي الحشري (Edelahi, 2004) لتقليل الأضرار التي تسببها الحشرات أو لمكافحتها بصفة نهائية وتسمى حماية المنتوج الفلاحي (Balloy *et al.*, 2004 ; El mrabet *el al.*, 2008).

2-1-2- الجذاذ الكيميائي الحشري (Les insecticides)

هو مجموعة المبيدات التي تستعمل للقضاء على الحشرات (Balloy *et al.*, 2004) كما تستعمل لمكافحة الأعداء الحيوانية الأخرى كالقوارض والطيور (El mrabet *et al.*, 2008 ; Pennetier, 2008 ; Gerhard, 1993).

2-1-3- الجذاذ الفطري (Les fongicides)

تعمل على مكافحة الفطريات المرضة في المزارع والمحاطات التي تسبب فساد الحبوب (Rocher, 2004 ; Murray, 2008).

2-2 تقسيم المبيدات الكيميائية

يعتمد هذا التقسيم على أساس التركيب الكيميائي والفعالية البيولوجية في الجسم الحي:

2-2-1- المجموعة الأولى: المبيدات الكلورية العضوية (Les Organochlorés)

تتميز هذه المجموعة بتركيبها الكيميائي الذي يعود إلى أصل مركب الدي دي تي DDT: (dichloro- diphénil- trichloréthane) وتتميز هذه المجموعة بأنها ثابتة وطويلة المفعول وقليلة الذوبان في الماء وقابلة للذوبان في الدهون والمذيبات العضوية، وقد منعت منظمة الأغذية والزراعة العالمية استخدامها في العالم عام 1972 وحظرت استعمالها في أوروبا عام 2001 2003 (Bouchon and Lemoine, 2003 ; El bakouri , 2006).

2-2-2- المجموعة الثانية: المبيدات الفوسفورية العضوية (Les organophosphorés)

هي مجموعة واسعة الاستعمال ضد الحشرات الماصة والقارضة ومن أمثلتها Dimetox، Parathion، Maltion، وتتميز هذه المجموعة بأنها سريعة التحلل في الجسم مما يعطيها أفضلية على المجموعة السابقة من حيث السمية المزمنة. تعمل هذه المجموعة على تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيراز Acétylcholinestéras في الجهاز العصبي مسببة شلل في الجهاز التنفسي (EPA, 2004).

2-2-3- المجموعة الثالثة: المبيدات الكربامية (les carbamales)

تعتبر مبيدات واسعة الاستعمال ضد الحشرات الماصة والقارضة، وهي تشترك مع المجموعة السابقة في آلية التأثير على الجهاز العصبي، ومن أمثلتها methonyl , carbafuran , crabaryl (Bouchon and Lemoine, 2003).

2-2-4- المجموعة الرابعة: البيريثرويدات (les pyrethrinwides)

تتميز هذه المجموعة بأنها مبيدات واسعة الطيف وتعطي نتائج جيدة في مكافحة الآفات الزراعية، وتتميز بسميتها المنخفضة للثدييات والطيور، كما تتميز بسرعة تحللها في البيئة وعدم تراكمها في الأنسجة الحية، وتستخدم بكثرة في مكافحة الآفات المنزلية (perméthrine, cyperméthrin) (Bouchon and Lemoine, 2003).

3- طزّقخ ﻙ ﻷ ﺕأث ِﺯ ﻝ ًﺟﺬا ﺩ

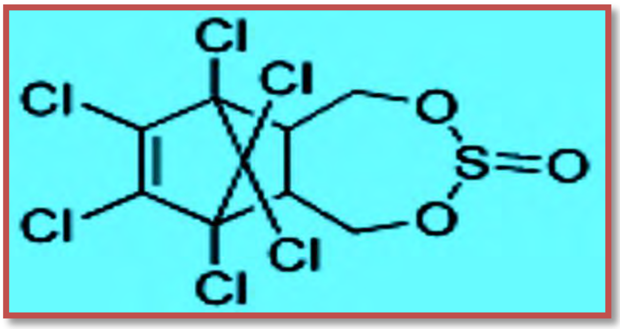
رَ ˝ ِ اﷲُب د الأيضخ المسلنِﻙخ ¯ ٍ ﺉوف ﺟﱢﻞ د ألطويا د ¯ وﺣﻄﺨﺐُﻬﻠِﻜﺦ أ ˝ﻳﻌﺒّﺒﺦ للﺠﻞ المستعمـ َ، ﺉﺸﺉﺜﻰَﺐَ ﺐ ¯ﻍ ﺉﻝ ﺵ ﻟﺠﺐء الضوئي، الاﻭَب ˝ أﻕ ِ ﻱ ¯ ﻱ أﺿﺮَﺠﻰ ﺠﱢﺐء أﺉ ﺉﻊ ﻱ للأحما ع الأمينية، ﺠﻮ ﺯُﻌﺐ د ا ُﻝ ﺂ ﺉﻊ ﻯ، بينمارعمل ﺠﱢﻞ د ُﻟﺙﺸوا د على إﺉﻠاس سمية ﻛﻄﻠﻊﺦ أ ﻙﺉﻜﻲ ¯ َﻛﻴﻂ ُﻋﻤﻂﺦ ﺃ ﻝّ ¯ ٍﻓـﻼل إﺉﻠﺎس اﻛـﻄﻮا ﺓ في أ ﺦ ﺃ ﻟﻜﺦ المﺰ ˝ ˝ ﻝّ هﻳﺦ، في ﺉﻊ ﺉ ِرﺑﻊ ْ ﺟﱢﻞ د ألطويا د اﺟ ﻳَﻐا د ألطوية مب يعط َ ﻋﻤﺆﺦ الاﻭَب ˝ ا ُﻕ ﻱ ُﻟطريا د ٍ ﺍﺜلﻜﺠﺒَﺶﻭ ﻛﻴِ أﻛﻴﻲ ﻳﺌﻰﺉﻠﺎس اﻛـﻄﻮا ﺓ على ﺯ ˝ ِ الأيﺠﻜﻴﺐ ˝)ﺃﻠسي، ﺟﱢﺐء أﺉ ﺉﻊ ﻱ للأحما ع الأ ﺉﻊ ﺦﺜﺐء أﺟﻮ ﺉﻊﺐ د، ﺟﱢﺐء أﺉ ﺉﻊ ﻱ للأحما ع أ ˝ ˝ﻳﺔ، ...)أ ْ على ﺯ ˝ ِ أعملﻠﺎيِﺪ لوجي َﺽ ﻋﻤﻂﺦ أﻭﻘﻴّﻭ أ ﺚطويقة ﺉﻊ ﺠﻮﺒَﺶﺭﻭ ﺣﻜﻴﻠ ﻝّ الجﺤﻞ أﺯ ﺒﻄﺂﻙ مسممة ُﻕاليا (LNE, 2008).

4-س ً ﺥ ﻝ ًﺟﺬا ﺩ

أدي الاستعمبِ ﺁﺇﻍ للﺠﻞ د المختلفة إلى ُع ﻛﱞﻮﺜﺒﻴﺐ ¯ ٍ ﻦ َ الموﻙ في مختلق الأنظمة ﻟﺠﻊﺦ ¯ َﺐء ˝ ﺁء ﺯﻴﺆﺦ ﻦّﻱ في الموﻙ أﻧﻘﺦ مما ﻳ ﺵﱠﻓـﻄوا ﺠّﻊوا على أﻈﻘﺦﻜﻴﺒَﺦ ﺯﻍﻍﺦﻛﻴﻮ ع الأوﻙ ُﻦ َ السم ˝ ˝ ِ أﻠﺼَﺐء إتعمالها فيﺸﻮ ُﺉ ﺉﻊﻭ ِيمة أ ﺯ َﺐُﺒﺜﻄﻮﻳﺦﺋﺠﻮﺒَﺶﻭﺡ ¯ ِﻓـال ِ الماء ˝ ﺃ ﺁء أ ˝ الأﺉﻨﻴﺔ َما يسجت ﺭَﻤْﻰﺒﻠﻙ أ ˝ أوا ع ¯ﻱَﺦ ُ. الء، ومبﻰﻠﻙ فيﻓـﻄﻮ ﺳﻌﻚﺦ ﻦ َ الجﺤﻞ د ˝ ˝ ﺃ ﻭﺁ ˝ أﺉ ﺉﻊ ﻱﻙ افَ أﻛﻴﻲ ﻳَﻔـﺒﻄﺦ ﻛَﻠﺐ ﺭ ˝ ˝ ِ ما د ﻌﻜﻴﺨﺉﻊﻭ ¯ ﻳﱢﻊﺦ ُلماء ﺄﺌﻳﺦ ُﻝ ˝ ِ ﺯُ ﻈﻬﻳﺮﺁﺒﻣﺐ أﺒﺘﺨﻜﻴﻠ ﻝَﺡ ﺉَﻊﺦ)LNE, 2008(. ﺉﺆﺘﺄﻛﻴﻠﻴ ¯ ٍ ﻝ هإﺏ د ﻇَﻮ َﺁﺒه سمﻊﺦ ﻦ َ الجﺤﻞ دﻛـﻠﻰألﺸﺮﻴﺼ، ﻟﻜﻴﻜﺚأ ﺒﻴﻮﻳﺎ ﻦ َ الجﺤﻞ ﻨﺊﻯَﺐ ﻳُ إﺉﻠﺎس ﺳﻌﺨﻔـﻄﺉﻊﺡ ﻛﻴِ أﻛﻴﻜﻲ ﻳَﺦ َﺽ اﻛـﻄﺆﺐ د ﻭَﺉﻊﺦ، اﻛـﻄﺆﺐ د ﻛـﻈﻋﻊﺦ أوا ع ﺯَﻜﻴﻈﻂﺦ َﺽ ا ُﻭﺉﺐ ِ ˝ أ ˝ ﻭي أﻬﻳﺜﻴﻤﻮ ﻟﺠ ْه ˝ ˝ ِ (Lasram *et al.*, 2014 ; Rekha,2005). ﺋا ¯ ٍ ﻋﺦ ٍ ˝ ﻋﺦأفـﻮ ﺑﺜﺉﻊ ˝ ﻨﺜﻰ ﺱّ ﺿﺭﺉﻊﻭ ¯ ﺟﺒﻠﻌﻀﻰ ﺉﻊﻊ ٍ في َﻏﺐِ ﺃﻨﻌﻙﺦ ﻟﺠﻊﻊﺦأ ِ الإ َﺐ ِ ﻟﻴﻮﻠﻀﺭﺁﺉﻊﻭ ¯ ٍ ﻠه ﺭّ الفَﺒﻜﻊﻊﺦﻛﻞ ﺭﻜﻴﻮﻛ ّ ُﻦ َ الجﺤﻞ ﻨﺜﺒﻹضافة إلى اﻛـﻄوا ﺓ في نم ˝ أﻍﺉﻊ ٍ ﺭﻴﻜﻮ ع ﺋا الأخيرُﻛﻴﺉﻊ ˝ ﺓفـﻮﻴﺆﺦﺭﻭﻘﻲ إلى ُعﻙ ﻛـﺒﻴﺐ دﻛائﻌﻌﻘﻴﻠ أ ﻵح ، كما أﺐ ﻙ ﻄَﻮﺡ ﺯ َﻭﺉَﺦ ِﺐَﺦ ُﻏﺐﻰ أعصبي LNE, 2008 ;)Fattach, 2010 ; Lee *et al.,* 2013 ; Deb and Das , 2013).

Endosulfan -5

ﺠﻌﺒهﺡ ﻙ ٍ ﺉﻊﻠه ُﺒﻘ ﻦ حلقي ﻳﺘمي إلكﻴﺒﻰﺉﺦ ﺉﻊﺒﻠﻴﻮﺉﻊﺦ للﺠﻞ دﺃﻛﻴﻲ ﻳَﺦ المكلورة ﺭﺉﻘ ﻱ علىﻄﻄﺼﻨَﺒﻌﺦ (Gouzy and Brignon, 2006) ا ُﺵّ َ)1(.



نشكم (1 (انج ُخ انكٍَبئ ِخ Endosulfan

(Gouzy and Brignon., 2006)

يستعمل ثاالجلكلتبإلحك ُذشوا د أكيش، كغ في أ مَ في ¯ زّظق الخمسئبث د ¯ أوو ِ الماضي ّب ى إ زكيمب ٌ إلى ي تّ ثا فيضًئو ¯ ِ أجا ِ (Dhananjayan, 2012 ; Stockholm, 2007)

رئ ّي أجٓخ تشثغىة ِ- Endosulfan علىّشبث ٔ صل ٔ ;ِ المشلث ّ α المشلث ّ β ٔأغ ِ (1)، طئ ٔ أكيبخ $C_3H_6CL_6O_3S$ ٔ ٔ ٔأغ ٔيئي يسا ٔ ي 406.95 ؿ (Brignom, 2006) أخ الحجغ 1.745 ؿ ُ ٍض3/ بكخ أبى 14.1 ز أ ٔأغ ِ -END على شٌث ِث ّ أ نضخك ٔ ٔأكيشثخثي أكيبَء ُ ٓغ ِخ أ ُطاير في أ. اَء ٍ ٔ ُ٘ ٍ ٔ ُ٘ َتف ٍ ٍ في الماء (Tomlin, 1994 ; Muir *et al*, 2004) .أ ّ لأخ ُل ّ ٍ وبَ ٍ خ بالجلكل د أكيبيّة المكلورةألفو ِ مما يعٍن كَبَر بار وأمه في ألاسل أنثائخ ألٍ ٍكئخ الطاّخ ث، ظٍ قٍ ٔأح ُ-END ٍزكيل ِ 120 يبَ ِ (Agritox, 2007) ٍ َ الآزظبص على ز ّ ِ الأجّ ة الهضمي زًيكيّ َ ث ّ جلكل ِ ٍ ٔ ٔأ ٍ ٍ ِ الأنسجة (Agritox, 2007 ; Lauwerys and Hoet, 2001).

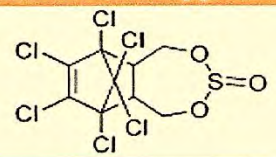
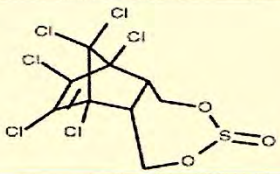
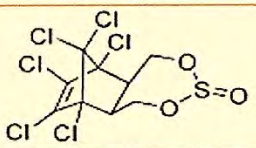
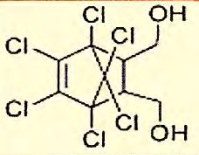
يعمل ثاالجلكل كحكال ب ِبخت ِ بُلمس أ ُ ٍ أجغكل أكيل ِلجل ¯ ِ ُ ٍشوا د أكيشرثئش ُك كيضحج ُعمل زَجال د ؤًة أكيظبي (GABA) Gamma amino butyric acid غ ُ ٍبى أكيظبي المٍ وي (Brigon, 2006 ; Silva *et al*., 2010 ; Kovalkovicova *et al*., 2013).

6يستقجم Endosulfan فٍ ٍسى

يلف َالأ لِ ِ (END) عَ ٍ أبئ ِ الحي ِ الإَب) ٍ ، أ ُ ئ ٍ ِ (¯ ٍ ف ِلال ٍ ٍ ٍ ي ٍ وأزكيو ع (الزِشبم،ك ِ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ي ٍ ٍ ي ٍ ل ٍ ، ا ُ ٍ غ (ز ظبطشطى غ ٍ ٍ ٔو بَ حوالي 40 إلى 60 بالمئخ ¯ ِ END في 48 ِبٍخ، يىضك ِ ٍويق ٍ أغبى الهضمي، ٍ ٍ يظٓك الا زظبص في ٍ ٍك ٍ ٍ أئ ّ ِ أيي ّ د ٍ المستقجل د ٍ الكلى ٍ ٍ ثُمّيا د أ ٍ ٍ ئ ّ الأنسغخ ألفو ِ

(Dalsenter *et al.*, 1999 ; Ullah *et al.*, 2014). يتم تحويل الإندوسلفان بواسطة الأنزيمات الكبدية CYP45، END α، CYP3A، CYP2B6 ، CYP 3A، ENDB، CYP3A4، CYPA5. كما يتم إزالة الكبريت أيضا بواسطة الجهاز الدوري (10 – 47 %) على شكل إندوسلفان الكحولي (15-22 %) بالإضافة إلى كل الأيزومرات الأخرى (Dalsenter *et al* ., 1999).

الجدول (1) : أنواع الإندوسلفان وبعض خصائصه ((Brignom, 2006)

Substance chimique	Synonyme	Formule développée
Endosulfan **$C_9H_6Cl_6O_3S$**	Endosulfan Thiodan Rasayansulfan Thiosulfan	
α-endosulfan **$C_9H_6Cl_6O_3S$**	Endosulfan I Endosulfan α	
β-endosulfan **$C_9H_6Cl_6O_3S$**	Endosulfan II Endosulfan β	
Endosulfan alcohol **$C_9H_6Cl_6O_2$**	-	

7- سمية الإندوسلفان END

يتم امتصاص الإندوسلفان بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي، كما أن الجلد السليم يمتص أيضا الإندوسلفان، حيث يتم توزيعه على مستوى الأنسجة الدهنية، الكبد، الكلى، الرئتين، الدماغ والغدد الكظرية. يتم تحويل الإندوسلفان بواسطة الأنزيمات الكبدية إلى مشتقات الإندوسلفان الكحولي والإندوسلفان الكبريتي (Dalsenter *et al.*, 1999). يخرج الإندوسلفان عن طريق البول والبراز بعد تحويله إلى مشتقات الإندوسلفان الكحولي والإندوسلفان الكبريتي، إما يستقر في الأنسجة الدهنية، الكبد، الكلى، الرئتين، الدماغ والغدد الكظرية، كما يمكن أن يؤدي أزمة الجهاز العصبي المركزي إلى الموت، كما يستقر الإندوسلفان على مستوى الجلد، حيث يتسبب في الإصابة بالتهاب الجلد التماسي، القيء، الإسهال، الدوخة، الصداع، الارتجاج، الارتعاش، الخمول، الهذيان، الاختلاجات، الغيبوبة، الوفاة (Extonext,1993 ; Petit *et al* ., 1997 ; OMS,2004 ; Silva *et al.*, 2010).

II- الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (HAPs)

تتشكل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات أثناء عمليات التحويل الحراري للمواد العضوية في غياب الأكسجين أو بوجود كمية قليلة منه، وتتكون من ذرات الكربون والهيدروجين وتحتوي على حلقتين بنزينيتين أو أكثر مرتبطتين ببعضهما البعض، ومن أبسطها النفثالين ($C_{10}H_8$) naphtalène (Adene, 2004). وتعتبر الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات من الملوثات العضوية الثابتة ذات الانتشار الواسع في البيئة، وتتواجد في الهواء والماء والتربة على شكل مخلوط معقد من المركبات العضوية، وتتميز بخصائص فيزيائية وكيميائية متشابهة، وتتواجد بتراكيز منخفضة في البيئة المحيطة. (Adene, 2004 ; Wessel, 2010). وتعتبر HAPS أيضا من الملوثات العضوية الثابتة ذات الانتشار الواسع في البيئة. (Nikolaou *et al.,* 1984 ; Ruzzin, 2012 ; Tokiwa *et al*., 1994).

1- طرق تحضير وتكثيف الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (HAPs)

تتكون HAPS من حلقات بنزينية مندمجة، وتتواجد في الأطعمة المشوية والمدخنة واللحوم المقلية. (Reichl *et al.*, 2004). وتعتبر الطريقة المثلى لتحضير هذه المركبات هي الطريقة التي تحافظ على خصائص العينة الأصلية، وتتميز بالبساطة والسرعة والفعالية، وتتجنب فقدان المركبات المتطايرة، وتتوافق مع الأجهزة المستخدمة في التحليل. (Moody, 1995 ; Bonnard, 2005). كما يتطلب تحضير عينات HAPS – المنخفضة التركيز – تقنيات تكثيف عالية الكفاءة للوصول إلى الحدود الدنيا للكشف المطلوبة. (Boffeta *et al*., 1997 ; Wornat *et al*., 20015)، كما تتطلب طريقة HAPS – المنخفضة التركيز – تكثيف العينة إلى حجم صغير، وتتراوح نسبة التكثيف المثالية بين 30 إلى 50 مرة. (Tarantini, 2009)، أظهرت الدراسات أن تكثيف العينة بمعدل 50 مرة يحسن من دقة التحليل. (Reichl *et al*., 2004). يتطلب تحضير العينات البيولوجية للتحليل، مثل الأنسجة الحيوانية، خطوات إضافية، مثل الهضم الحمضي أو القلوي، لتحرير المركبات المستهدفة. (invitro) أظهرت الدراسات المخبرية أن الجرعة المميتة لـ Benzo [a] pyrène – تبلغ 10mg/kg (Cooke *et al.,* 2003).

تتطلب الأوساط المعقدة، كالمصانع المغلقة، تقنيات متطورة لتحليل العينات، وتتطلب معدات متخصصة، وتتميز بتكلفة عالية. يمكن أن يتجاوز تركيز HAPS في هذه البيئات 50 ضعفا مقارنة بالبيئات الطبيعية. (Vanrooy *et al*., 1993 ; Bocard, 2006 ; Boffeta *et al*., 1997 ; Tebbens *et al*.,1966)

2 - تظ ٍف ل ِهذرلوبث ىَبان پطز ّ خي پيذحلسوقبد (HAPs)

1-2- ل تظ ٍف زس تي پيرش س ز طٍ

ر ْ ر ظق ُ – HAPS ٍ ىوف ٍ وَيّ ثيش وأى ٍ ب)CIRC(أيضا ٍ ه جَ رالإتحبلك الأ ُه ٍبي)UE(ا ٍنُا ٍيركيا ٍ على كتب أزَو ىٍ، إم وفن ثا أزظ ٍقيت ٍ ،ٍالأقخوبه في الأ ٍُبى المهٍخ في كوٍب.(، يعتلى ثا أزظ ٍق على أنيظ المتحصل كتٍٍب ٍ ل ملٍ د أعلهٍخ ٍ ٍا ٍءٍب ٍذ على أت ٍا ٍ أ ٍ ٍقجوية)Garrtner and Theriau, 2002(. ركٍ ٍ ٍنكٍلبئخ أيضٍبٍخ ٍىٍب د أمرٍجب د أله ٍبوٍخ ثٍتش طق 16 ٍوٍت أه ٍبتي طق ٍ ٍه جَ ٍبُخ حماية ٍلخ ٍولايا د الوٍفٍح)USEPA(كمٍجب د رجٍتلصربه ٍوكٍخكٍلى طتخ الإنبب ٍفبطخ Benzo (a) pyrène يخٍو ثا الأخير ٍكٍب ٍ ٍجٍت ُطٍلوح على زٍ ٍ ADN الأكثر ائتمال لأصد ٍ أ ٍوىٍب.

)Martin *et al*., 2003 ; Tarantini, 2009(. طل ذ نٍيٍ كموك ٍ ٍوىٍخ ٍ ٍه جَ أمركي لولي ثلثٍبس أ ٍوٍى ٍ ٍ ٍه جَ الأ ٍ ٍالوٍفٍح ٍهي رز ٍاٍع في ٍلخ على ش ٍ ٍفٍئٍى ٍ ٍ ٍ ٍكٍلح ٍك ىٍ ت ٍظل ه ٍالجكٍبس)Straif *et al*., 2005 ; Olanow, 1993(.

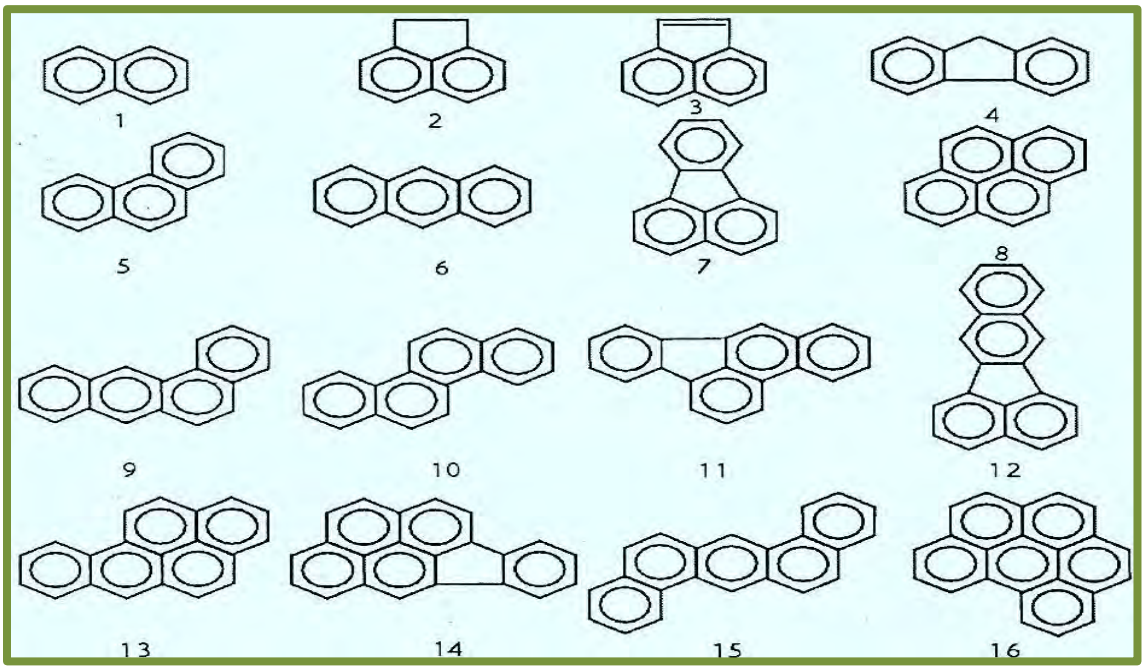
2-2- ل تظ ٍف زس تكٍذسل هقي د

رظق ٍنتكٍلك ا ُوٍب د إلى HAPS ٍفلٍك ٍخ زكٍ ٍ ٍ 2 إلى 3 وٍب ثٍ ٍيٍ ٍ HAPS طروٍخ ركٍ ضلٍ ٍو 3 ٍوٍب ثٍ ٍيٍخ ٍا ٍ شٍ(2 ( )USEPA,1984(.

3-2- ل تظ ٍف زس تس ٍ خ HAPS

كٍيزجو HAPS ىٍتر ظٍق ٍ أ ٍبُخ ألٍويكٍخ لحمايٍخ ٍلخ (USEPA, 1993) ٍ ٍالصٍلب د ما د الأولٍ يٍة رُي رتميزثق ظٍبىظبٍ ٍأبٍخ ٍالمحٍول خكٍ بكٍيكٍب جكٍي غ، ٍهي كٍبٍه حكٍ ٍعٍيٍب د ثٍ ٍٍخ شٍطخ بمجرك ٍأظٍبطب ٍ ٍىوف أكٍيكٍ يٍة، ٍغ خرلكٍ ال د إئٍيٍخ رٍوكٍي إى ر شٍ كٍ époxyde أ ٍ ٍشٍريروب، ل ٍ ر ٍ ٍ أظ الأيٍ غ ما صلٍو سمي على أغٍيٍب د لج ٍ ٍ ٍع خ الأساءٍخ ضٍ ٍأجٍو ٍ ٍ ٍصٍلٍو ٍ أجو ٍ ٍ ٍ ٍه ٍأبٍ د ٍ الأحما ع ٍ ٍا ٍ ٍيٍة ADN ٍ ARN ٍ ا ٍ ٍلٍ ٍلٍا د، ثا الأثر السمي أغٍيب د الأصٍخ ثبٍتالي تؤدي إلى رٍلٍي ال زال لا د أ ٍ ٍللهٍخ أق ٍيٍ (Pitts *et al*., 1978(.

ا ٍ شٍ(2) يٍ ٍكٍيٍجٍا خ ٍ بلٍيٍٍخ ٍ ٍله ٍ ٍثٍب د الصٍو سٍخ ىٍتر ظٍق ٍا ٍبٍخ ألٍويكٍخ لحماية ٍلخ.



نكشل)2(:جلاخ انخ ٍبَ ٍخزنَ كزجبد ألىيوتخ ٍتكذحنس ٍبقبد (HAPs) ألكثشس ًخزس ًتت ظ ٍف انىئبخ ألي ٍزك ٍبس ٍخ ٍبًخ)USEPA,1993(

(1) Naphtalène (2) Acénaphtalène , (3) Acénaphthylène, (4) Fluorène (5) phénanthrène, (6) Anthracène, (7) Fluoranthène, (8) pyrène , (9)Benzo(a) anthracène, (10) , Chrysène, (11) Benzo(b) fluoranthène, (12) ,Beno(k) fluoranthène , (13) Benzo(a) pyrène , (14) Indénol (1,2,3- cd) pyrène, (15)Dibenzo (a,h) anthracène , (16) Benzo(g,h,i) pérylène

3 - ن- (AHPS) ٍئبًخ وانكٍبئ ٍخ ٍئبقلا ٍبض ٍئبطخلا

كيزجو لإله ٌبشئب د كٍطوية زكٍك اُوٍب د ُظق زطايرة،كٍكٍك ُخزنُثب ٍ في الماء ثبجٍّخ لإله ٌبشئب د أقلك ُخ كٍكٍك ُخ غٍك ُبثب ُجَخ لإله ٌبشئب دضلإخ. (1ug/L à 1 mg/L) إمرو َ كلماىك أى ٍ أغٍيئي رزميز (Lumière *et al.*, 2001) لإله ٌبشئب دزكٍك اُوٍب ثق اّص ٌبه ُخ ُلماء (hydrophobes) رزن ُ ة في ال ّ ٍ، كما أٌب بثخ نُثب ٍ كٍي أكٍلٍي ّ ٍ المخٍب د أكٍك ٍّية، رز وّي في ا ُوٍثب د أزوخ كٍي الماء. أٍضك ٍي جزٍب د، يزٍلٍرج د لإله ٌبشئب د أزوخ العطرية كلما ىكٍكٍك اُوٍب د أغٍيئ خ (Bliefert and Perrand, 2003).

كيزجو لجٍيد ٍولبكٍك اُوئ ٍخ أتير ش HAPS ئ ٍش يزّ ٍ ّ ٍ أح رزّ ٍ ّ ٍ 6 م ٍاد د ّوث ٍ ّ ٍ وجطخ ٍخ ٍكٍكٍيب جكٍ غث ولٍّتى ٍكي ٍخ ٍمح ٍله ٍع ٍ، رعٍّ ٍي ّ ٍ 2 إلى 6 وٍب دث ٍيئ ٍخ (Doonaert and Pichard, 2003 ; SCF, 2002) .C_6H_6

4 ت ىس ّ غ ل ِ ذرول ثىَبد

أ ظهو د ل هإب د على أئ٤ ا ٍ أ ل ّهث َبٍ دزكِبهح ا ُوٍب د (HAPs) ر ّزو َ ثِش٠خ ثبوغب ّ باقي ٍلأكِبٍ ءكٍ ٍ ىويق ل ّ ًالأك٤خ اللجبٍ ية ّ مُي ٍ فـلالـب طزِب المحخ ٍُ ل ّ ٍ . رأي تمكٍب ّ ٍ افـو وام الأئِ٤خ الجلازهٍخ ئ٤ش روجى عمبٍ َ غ أغيِب د أٍبه ّ خ ُلماء أتي يَ " في رئيعبكاف ٍ اقاليا ٌ هل ر ّ ٍ ثسق كٍب في جهٍ غ الأكِبٍء هوچ.

(Garrtner and Theriaul, 2002 ; Trantini, 2009 ; Maric, 2007 ; Sheu *et al.*, 1997)

5 - ل ُ بهح الأل ّ ض ِخن – HAPS

ر ّ غِل السِ ئوم هئ٤خ لأيز غ ا ٤ لهث َبٍ دزكِبهح ا ُوٍب د. المسار الهِىَو أهٍ خ يكٍ ٍ ٍ كٍبئ٤خ ٍ ٍ و ّ ٍب د (Cytochrome P450) ٍ لي يحفز ألَغخ الأحلكِخ ٍُ ٍ ٤ لهث ّبٍ د زكِبهح ا ُوٍب د إلى (époxyde) أب امرحلطِ ٍل٤خ ثوعمل على رش ّ ٤ عل ه َبو ٤ تي زَ خٍ بٍ ث لأح إ زو ٌ ٍ ٤ لهث ّبٍ دزكِبهح ا ُوٍب د ئَلي ا ثِ٤ط خ (cyp450 péroxydase)، وفي امرحلة الأخيرة رٍ ٍ رش ٌ ّ ٤ (O-quinone) ا ٌطلاقا ٍ ٍ (cathéchol) ئَلي ا ة (Dihydrodioldéhydrogénase)، كهب يمكٍ ٍ أرشىق ث ِ٤ط خ (lipoxygénase).

(Miller and Romos, 2001 ; Xue and Warshawshy, 2005 ; Yang, 1988)

6- إلطزاذ

ٍر ٌ ىٍ وك ٍ ُظ أيز غ ا ٤ لهث ّبٍ دزكِبهح ا ُوٍب د (HAPS) ٍرئ ٍ ثِجب ًك ٍ ىويق ال٠ول ٍ أ ٌ ج َ (Tarantini, 2009)، كما ٌ غِل ٍ أ ٍ عِء ٍ ٍ ٍ الجيِ ٍ يمك ٍ ىوى ٌ في ٍ ٍ اءُيلك٤و بأ أغيِء الأكبر الذي يطس ٌ الأيز غ ٍكِ ٍ ٌ في ٍ ال ٍ ٌ (Negraia , 2010).

7 - س ِ َخ ل ِ ذرول ثىَبد ي طزّ غي ذخ ل اصىبد

ثب ى ض ٌ في كِهِك لطاأيبه أبخ HAPS ٌ ٍ غ م ُيكول أ ظهو د لِظب ٍ ّ ر ٍ غوف ال٠بٍ خ المشئ على أئ٤ أب د أثكِبٍ يمك ٍ أ ٍ ٍ ّثٍ لي على ٌ ع ٌ أ ًثلبلي اكِلي ٍ ط ٍ هب المرض٤خ)على الجلل، أوا ع ا ُلّ، أوا ع الٍ بكٍ ٍضِ ٍ أب ه كٍبلى أمو، رظِت اثٍ واي٤ ٍ)، ًماٍصى وكٍلى بأ ٍضّ و أيضا ل٠ب ه أبخ ٍ ٍغِ ٍ ٍ ٍ ب د المسح خ ٌ ٍ ى ٍ ب ٍ ، ر ب ٍ إلى ئلي ج٤و في أئِل ٍ ٍ رط ّ ه جه٤ غ الأجهزة في أغ، كما رؤدي إلى ظ ٍ ٍ ٍ ٌ ر ف ٍ ِ٤ ٍ ٍ وضعي في ا ٍ غل٤ أرکیو ع في ٍ ل ّ أ ّ ه ذ ٍ - AHPS ألشكِ٤خك ّ م ٍ اج ل َغ٤خ يجت ئلي ٍ س الهٍب ة ا ُ غٍي، وياكو ٍ أرب ة أكي٤ ٍ كیٍزجو ٍ ن السعخ٤لبك ٍ ٍ ح غٍا، كما يمٍ ٍ ٍ أ ٍ ر جت أ ٍ ٍ ظ أ ٍ ٍ ٍ ٍ في ٍ ٍ ل ّ يطيب ٍ أكٍ طٍ وٍب د أغبٍ ى الم ّ اعي فُببطخ الٍ ٍ وب ع ا ٍ ب ٍ ثلب د المٍ ٍ ٍ ٍ G ٌ A فـبطخكٍل عمال المبٍثي (Mastrangelo *et al.,* 1996).

أظهرت دراسات عديدة على الحيوانات التجريبية أن AHPs لها خصائص مسببة للطفرات والسرطان (كالتدخين، التعرض لأشعة الشمس، الأغذية المشوية...). كما تتداخل مع الإستروجين الداخلي وتؤثر على الجهاز التناسلي الذكري والأنثوي (Durand *et al.*, 1996 ; Bosetti *et al.*, 2007).

كما أظهرت دراسات وبائية أن هناك علاقة بين التعرض لهذه المركبات وسرطان الثدي، البروستاتا، الرئة، المثانة، الجلد، الكبد والمعدة على الإنسان (Tokiwa *et al.*, 1994 ; Tillement, 2001 ; SZZeklik *et al.*, 1991). كما تؤثر على الجهاز التناسلي الذكري والأنثوي، كما أن التعرض المزمن لهذه الأوراسات يؤدي إلى تطور كفي AHPs، ضف أن هذه المركبات لها قدرة على الإلتصاق بالحمض النووي DNA، كما تتداخل مع الهرمونات الجنسية الأنثوية وتؤثر على الخصوبة، كما تظهر أيضا في أغذية أخرى وأغذية كفي AHPs ضف إلى Banzo (a)pyrène في طريق الهضم وتتجه هذه الأغذية المحتوية على هذه المركبات في الأوساط الرطبة (Straif *et al.*, 2005 ; Albert *et al.*, 1991 ; EFSA , 2008 ;Tartu, 2014).

8- النفثالين (Naphtalène)

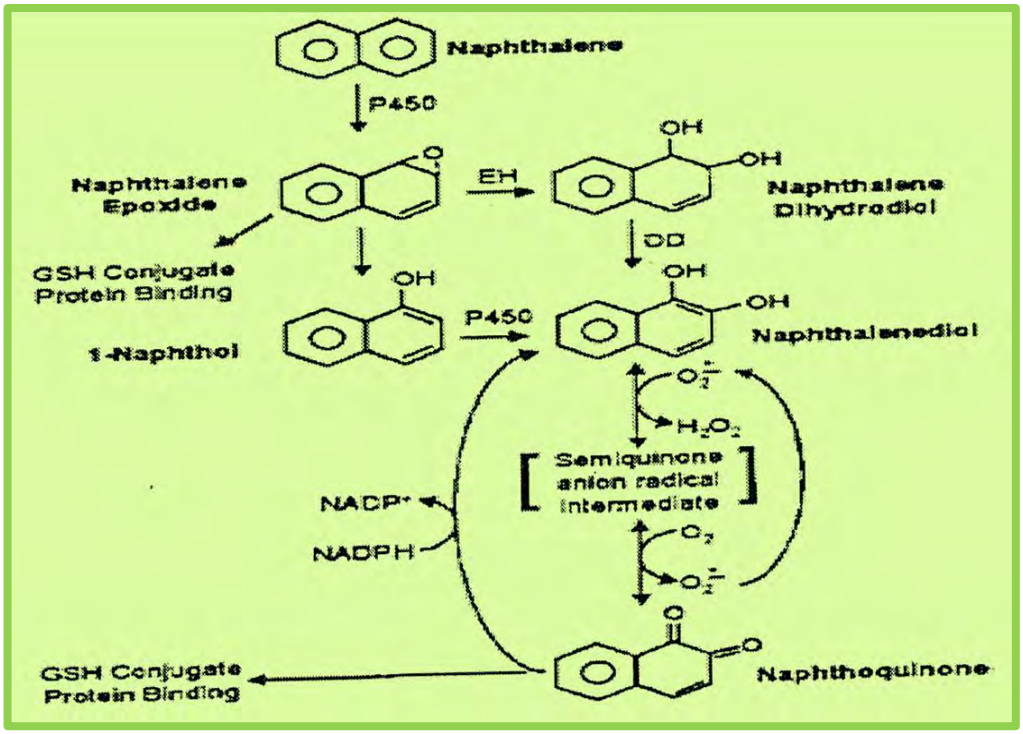
هو مركب عضوي صلب أبيض اللون ذو رائحة مميزة (كرات العث الحالي)، يتسامى بسهولة (إمكانية تحوله من الحالة الصلبة إلى الحالة الغازية)3(، يستعمل في المجال الصناعي لإنتاج مبيدات الحشرات وكذا تجميل المزيل الرطوبة في الأحذية، كما يستعمل في الأدوية لعلاج الربو والتهاب القصبات الهوائية. تم تصنيفه من طرف الوكالة الدولية لأبحاث السرطان C10H8 (Le Moullec *et al.*, 2012). تم تصنيفه في الأخطار المحتملة للمواد العالي للمواد المسببة للسرطان. يدخل الجهاز التنفسي والجلد في الأخطار المحتملة للمواد المسببة للسرطان)3(في المجموعة B من تصنيف IARC الخاص بالمواد المسببة للسرطان على الجهاز الأبهري الأعصابي، كما يمكن أن يسبب التسمم الجهاز التنفسي الهضمي، كما يسبب السمية الحادة للجهاز العصبي المركزي، أيضا يسبب الانحلال الدموي الانحلالي الدموي غير الطبيعي.

يرتبط ذلك بالمواد المسببة للسرطان التي تعبر المشيمة، مما يشكل خطرا في الأشهر الأخيرة من الحمل ويحرض أكسدة على الحمض النووي ADN في المواد المسببة للسرطان على الجهاز الدموي الحمل.

.) Le Moullec *et al.*, 2012 ; Montandon, 2005 ; Boseti, 2007 ; Sthos *et al.*, 2002)

نشكم3 (: لاجُخانكَبئِخفهُشب نِ (Le Moullec *et al.*, 2012)

روجئ ِهخطرُلبهُ ِبجَشوحثعملب د ازمثيل انائي، اُمرحلة الأولي لأيكِ ُيؤكي إلىر شٌ époxyde ثعملخ désoxydation ليؤكي ثإطخ cytochromes P450 شَ الـ naphtalène-1,2 époxyde ، رزظ ُنَ السملخ كَ رش ٌ جَوَب د quinones بمـ بَظ naphtalène -1 أتي روكي إلى رشٌ َ naphtoquinone أ ُ ظ 1,2 oxyde de naphtalène (أ شٌ4). كما يؤكي ُزاكِو ع ُلزوا د ئ يَلقرُلبهُ ِ إلي روءض َتويا دركِجهُو َ زَجال د n-méthyle-D- aspartate ُ ُوزْ ٌ ِ (sérotonine) ُلثبهَ ِ (dopamine) ُ اُتي يمكِ ِ أ روكي إلى رءوا د في الكِ َب د أكِظغخ ُ ا ُ ٌ ُ غخ ُ غ مُي كِ َب د هِخ زَكّوح ئِّ طلبه المرضخ كِ ظغخ ؤغخ أزكِو ع ضرُلبهُ ِ كي ئ ءَب د زاغبه ة ; (ATSDR, 1995)Le Moullec., *et al*., 2012)



نشكم4 (: بَ ظ أيِ غخطرُلبهُ ِ (Viravaidya *et al*., 2004) .

9- التأثيرات السلبية للـ AHPs والعوامل المساهمة في حدوثها

9-1- التأثيرات السلبية على الجهاز العصبي

يتميز الجهاز العصبي المركزي، والذي يتألف من الدماغ والحبل الشوكي، بقدرته المحدودة على التجدد الذاتي بعد التعرض للإصابة أو المرض. ويعمل الجهاز العصبي المركزي على تنسيق وظائف الجسم المختلفة من خلال شبكة معقدة من الخلايا العصبية والروابط المشتركة بينها. ويؤدي أي خلل في هذه الشبكة إلى اضطرابات في الوظائف الحركية والحسية والإدراكية والعقلية. (Marieb, 2000 ; Crossman *et al.*, 2004 ; Ramé and Therond, 2006)

تعتبر الخلايا العصبية الأكبر حجماً في الجهاز العصبي المركزي، وتتميز بامتدادات طويلة تسمى المحاور العصبية. يسيطر على جميع الأنشطة الحركية والأحاسيس المختلفة أعداد كبيرة من الخلايا العصبية الحركية. (Zayed *et al.*, 2003 ; Hauss, 2006 ; Richard and Orsal, 2007).

9-2- الخلايا العصبية في الجهاز العصبي

تتكون الأنسجة العصبية من نوعين رئيسيين من الخلايا هما الخلايا العصبية (الخلايا العصبية) والخلايا الدبقية. تمثل الخلايا العصبية ما نسبته 10 إلى 20 % من مجموع خلايا الجهاز العصبي، وهي المسؤولة عن استقبال المعلومات الحسية ومعالجتها ونقلها إلى مناطق أخرى في الجهاز العصبي. وتتكون الخلية العصبية من جسم الخلية والمحور العصبي والتفرعات العصبية. (الشكل 5)

(Jessen, 2004 ; Hauss , 2006 ; Amiel-Tison and Gosselin, 2010).

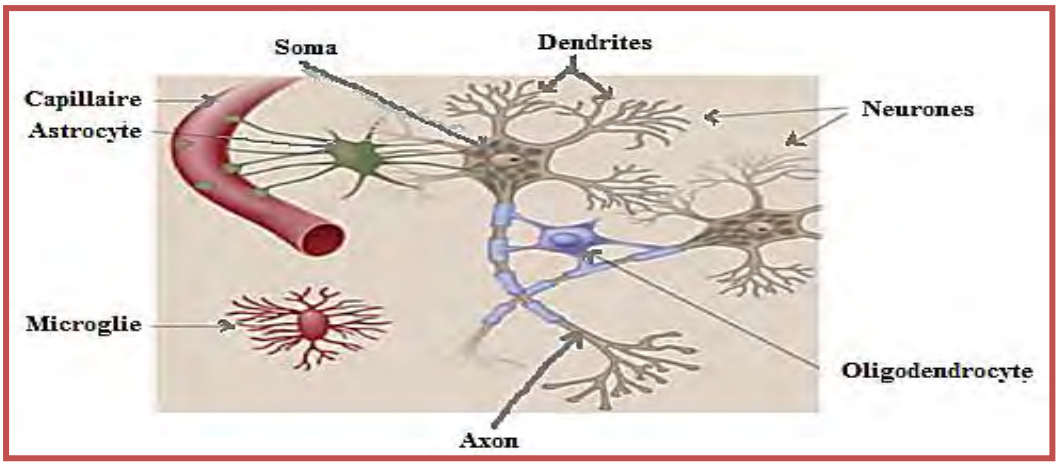
كما تشكل الخلايا الدبقية ما نسبته 80 إلى 90% من مجموع خلايا الجهاز العصبي، وهي تحيط بالخلايا العصبية وتقوم بوظائف متعددة، حيث تقوم بتغذية الخلايا العصبية وحمايتها والحفاظ على توازن البيئة المحيطة بها. وتشمل الخلايا الدبقية: الخلايا الدبقية قليلة التغصن (Oligodendrocyte)، الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglie)، الخلايا الدبقية النجمية Astrocyte (Dendrites)، الخلايا الدبقية المتشجرة (Hauss, 2006; Christe, 2013).

9- 3- الآليات المسببة للـ AHPs

ترتبط الأعراض المرضية في الجهاز العصبي المركزي، بشكل أساسي، بالضرر الذي يلحق بالخلايا العصبية، حيث تفقد هذه الخلايا قدرتها على التجدد الذاتي بعد التعرض للإصابة أو المرض. (Hauss, 2006).

يشير مصطلح الانحطاط العصبي (Neurodégenerescence) إلى مجموعة من الاضطرابات التي تصيب الجهاز العصبي المركزي، وتتميز بفقدان تدريجي للخلايا العصبية في مناطق محددة من الدماغ أو الحبل الشوكي، مما يؤدي إلى ظهور أعراض مرضية مختلفة. ومن أمثلة هذه الاضطرابات مرض ..... (يأتي ذكر أمثلة على هذه الاضطرابات لاحقاً).

تتميز الخلايا النجمية بتفرعاتها الطويلة التي تغطي مساحة كبيرة من الجهاز العصبي المركزي، وتتواصل مع الخلايا العصبية والأوعية الدموية. تلعب الخلايا النجمية دورًا مهمًا في الحفاظ على توازن البيئة الكيميائية للدماغ، وتنظيم تدفق الدم، وتوفير الدعم الغذائي للخلايا العصبية. كما تشارك في عملية الالتهاب العصبي (Neuroinflammation) من خلال إفراز عوامل التهابية. تزداد أعداد الخلايا النجمية في بعض الأمراض العصبية، مما يشير إلى دورها في تطور المرض. تعتبر الخلايا النجمية هدفًا محتملًا للعلاج في الأمراض التي تتضمن التهابًا عصبيًا أو تلفًا في الدماغ (Gilbert, 2013).



الشكل(5): الخلايا النجمية والخلايا الدبقية (Chevallier, 2012)

تلعب الخلايا النجمية دورًا حيويًا في تنظيم النوم واليقظة. تحتوي هذه الخلايا على مستقبلات لمادة الأدينوزين، وهي مادة كيميائية تتراكم في الدماغ أثناء اليقظة وتعزز النوم. عندما يتراكم الأدينوزين، فإنه يرتبط بمستقبلاته على الخلايا النجمية، مما يؤدي إلى تغيرات في نشاطها وإفراز مواد كيميائية تساعد على النوم. كما أن الخلايا النجمية تشارك في تنظيم إيقاعات النوم والاستيقاظ اليومية، وتؤثر على جودة النوم. تشير الأبحاث إلى أن اضطرابات النوم قد تؤثر سلبًا على وظيفة الخلايا النجمية، مما يساهم في تطور بعض الأمراض العصبية (Juricek and Coumoul, 2014 ; Ravanan *et al.*, 2008).

يمكن أن تؤثر المواد الكيميائية الموجودة في البيئة على الخلايا النجمية، مما يؤدي إلى تغيرات في وظيفتها. على سبيل المثال، يمكن أن تتسبب المبيدات الحشرية في تلف الخلايا النجمية وتعطيل وظائفها الحيوية. كما يمكن أن تؤثر المعادن الثقيلة، مثل الرصاص والزئبق، على الخلايا النجمية وتسبب تلفًا في الدماغ. تشير الدراسات إلى أن التعرض لهذه المواد الكيميائية قد يساهم في تطور بعض الأمراض العصبية، مثل مرض باركنسون ومرض الزهايمر (Juricek and Coumoul, 2014).

تشوه الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين، كما يمكن أن يتسبب أيضا في تثبيط عمل إنزيم التوبوايزوميراز II المشارك في تضاعف الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (Odin, 2005 ; Lefelevere, 2003 ; Lundstedt *et al.*, 2007).

أكسدة الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين بواسطة AHPS تؤدي إلى تشكل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تسبب تلف الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (Pèrera *et al.*,2009 ; Choi *et al.*, 2008). كما أن تكوين مركبات الأدوية Dutta (2010) أو benzo (a) pyrène يؤثر على الجهاز المناعي في الثدييات (Saunders *et al.*, 2006). تشير الدراسات الحديثة أن الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات هي أيضا مواد مسببة للسرطان (Butta 2010).

9- 4- تأثير المبيدات على الجهاز المناعي

يتكون الجهاز المناعي من مجموعة من الخلايا والأعضاء اللمفاوية التي تعمل بشكل متكامل لحماية الجسم من الأجسام الغريبة، وتتكون الخلايا المكونة للجهاز المناعي من خلايا الدم البيضاء اللمفاوية والخلايا المكونة للجهاز المناعي الغير متخصص (الإنباتي) (mécanisme homéostatique) في الجسم، تتأثر الخلايا المناعية بالمبيدات الحشرية التي تدخل الجسم عن طريق الجلد أو الفم أو الجهاز التنفسي، تؤثر المبيدات على الخلايا المناعية وتسبب تلفها وتدميرها، وتؤثر على الأعضاء اللمفاوية مثل الطحال والغدة الزعترية والعقد اللمفاوية (Petre, 2003 ; Janway *et al.*, 2003).

11- التأثير السام للمبيدات

تنقسم الخلايا المناعية إلى نوعين الخلايا المكونة للجهاز المناعي الغير متخصص:

11-1- التأثير السام للمبيدات

يعطي المشيج المتأخر الخلية وحيدة النواة (Monocyte) التي تهاجر إلى الأنسجة وتتمايز إلى البلاعم الكبيرة (Macrophages mononucléaires)

ظ ً ا ق ا خ ا ك ح في ك ّ الإنسب ، أجو ّ ا ق ا خ الب ية ّ أتي ر ّ ً ما د ا ح ً ية ا ش ٌ ر ت ي ّ أ ك ل ي ّ ا ت ب د ا ل ث ا ل ا ز ه خ ا أل ي ع ّ ا م ح ل ة أتي ر ل ف ك ي ه ز ا م ع ا و ث ب د، ظ ر ز ظ ن ا م ب ت ل ع ا د ا ك ح ا ا ش ل خ ب ظ ك ئ ش ت ز ي ا ق ا خ ز و ج ا د ق ا ل خ ي ك ل ب في الا ر ب ى ب ا ل ك ا ح ا و ي خ و ه ض ب، ي م ً ر ك ي ي ش ب ى ب و ب ث غ ي ب د ا ي م ف ّ ع ب د ز غ خ ث ا ط خ ا ق ا ل ي ا ا ل ب ي خ ز ل ب ي خ (Philippe, 2007).

كما ر ك ت ا ق ا ل ي ا ش غ ا و ح (Cellules dendritiques) ك ه ا مهما ك ي ر ت و ي غ ا ل غ ب ث خ ا م ب ك ا خ، ى ش ك ي ز و ل أ ب ك ه في ر و ل ي ه ل ا د أ ك ل أ ج و ر ا خ ظ ق ا ل ا ي ا . ً ما غ ا ق ا ل ي ا أ ي ج خ (Granulocytes) أتي ر ت م ي ز ث ع م ر ه ظ ا و و ب ه غ ب ب ك ب د ج ا و ح ه ي ر ش م ل ّ 60 إلى 70% ّ ا ل ي ا ل ّ ك ب ب ء، ل أ ش ك ب ن ب ك غ خ ا ح ز ك ا ح ا ل ظ ص أ ك ل ي ّ أ ي ج د. غ ب ا ق ا ل ي ا ا ل م ؤ ل خ (Neutrophiles) ه ي الأ ك ث ر ك و ح ّ ث ا ق ا ل ي ا أ ي ج خ ر ت ي ي ج ب على أ ك ل ي ّ أ غ ي ب د و ل و خ ل ل م ي ك ر ث ب د، ك ل ب ي ز ظ ك ب ا غ ة أ ي م ي ا ئ ي (Chimiotactique) غ خ إ ل ط ب ث خ أ ا أ ك ا و ه في ّ ك غ ب ب ه ط و ع ا ئ ي ك أ ب ر ل ف إلى الأ ن س غ خ، ك ه ب أ ا ع ا س ي ا ب ل ع م ث ب ث ب ك ا ب ك خ إلى ا ق ا ل ي ا ا ل ح م ض خ (Eosinophiles) أتي ر غ ل ث ك ل ك ه خ) 1 إلي 2% ّ ا ق ا ل ي ا ا ل ك ب ب ء (ّ ا ل ك ل ث ب ر و ل غ في ظ و ف ك ي خ ّ ا ت ب ع خ ّ ا م ب ك خ ك ل ا ط ب ب د. ك ب غ ا ق ا ل ي ا أ ي ج خ و ل ب ك ل ي خ (Basophiles) ر غ في ا ل ه ح أ ل ّ ي ق ث ك ل ك ه خ ع ا) أ ه ّ 0.6%(ب م ه ي ا د ش ز و خ غ ا ق ا ل ي ا أ ي ج خ (Mastocytes) ك ً ّ ع ّ ا ل ي ا ز ج ا ل د على ط ئ ب غ ي ء ا ل ن ج ه (FC)Fragment Cristallisable، ك ه ب أ ي ئ ي يتمثل في ا ل غ ب ث خ ا ل ث ب ث خ ب ك خ ك ل ز ك ل ا (Daphid, 2005 ; Martin *et al*., 2008 ; Eric and Pascal, 2006).

11-2-ان ال ّ ل ف ب و ّ خ ي ه ب س ل ب ك ّ

ر غ ا ق ا ل ي ا ا ل ل م ف ا و ي ة في أ ك ك ي ق ث ج خ 20 إلى 40 % ّ ا م ج م ع ف ل ا ي ا ً و ي ا د ا ل ّ ك ب ب ء، ث ج خ 99 % ّ ا ف ل ا ي ا أ م ف ز ي ت و ى ن ا ق ا ل ي ا ث ط و ي خ ّ ز ا ط خ ث ا ل ّ أ م ف ، ك ا ب أ و ل ه ح على ا ل غ و ح في ا ل و ا ى أ ي ج و ا ل ك ب ب ء ا ل ل م ف ي ة ، غ ل ب ا ل ص خ أ ا ع أ ب ا خ ه ي ا ق ا ل ي ا ا ل ل م ف ي ة T ا ل ب ا ق ا ل ي ا أ ط ي ك خ أ ب ر خ (NK).ر ل و ى ا ق ا ل ي ا ا ل ل م ف ي ة T ك ّ آ ش ر ج ا خ غ ل ث ب و ّ ب د ر ل ك ى ل ز ّ ا ب د (Cytokines) أ ا ل ل م ف ّ ا ب د (Lymphokines) م ا د أ ظ ا خ ا م ح ف ز ة ل ك ب ك ق ت م ا ي ي ا ق ا ل ي ا ا ل ل م ف ي خ ل ب ث ا ب ر و ل و ى أ ق ا ل ا ي ا ا ل ل م ف ي ة B أ ل ي ع ّ ا ل م ظ ا ح ك ب و ي ج ى ر ل ا ف ّ ل أ ك ل غ ن أ غ ي ي ئ ا د ا ّ ل ي ي س ت ث ل ء ً خ ر ش ا ى ا ق ا ل ي ا ا ل ل م ف ي خ أ ي ج خ ي ز ظ ك م ي ظ ف ل ا ي ا ص و ح ر ز ّ ى إلى ف ا ل ي ث ل ا ز ه خ (Plasmocyte) ر ل و ى الأ ع ب ّ ا ل م ظ ا ح أ ا إلى ا ل ي ا ل ن أ و ح. أ ب ا ق ا ل ي ا

الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) هي خلايا ليمفاوية كبيرة الحجم تتميز بقدرتها على قتل الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية دون الحاجة إلى تنشيط مسبق (Eric and Pascal, 2006 ; Martin *et al*., 2008 ; Charles *et al.,* 2003).

1.1.2.2. تأثير الهابتينات على الخلايا البائية

يمكن للهابتينات أن تحفز تكاثر الخلايا البائية، كما تعمل على تثبيط تمايز الخلايا البائية الحمراء (Hypoplasie médullaire) (Descotes *et al*., 1992). تتداخل الهابتينات مع الخلايا البائية في المصل (IgM ,IgG, IgA)، تثبط في IgE، كما تتداخل الهابتينات مع تمايز الخلايا البائية، تؤثر على خلايا الدم البيضاء (leucocytes)، كما تؤدي الخلايا البائية إلى تكاثر الخلايا البلازمية الخلطي المناعي، مما يسبب توقف تمايز الخلايا البائية لإصابة الأطفال بتكاثر المناعي، مما يسبب توقف تمايز الخلايا البائية (Aderson *et al* ., 1995)

كما يؤدي تداخل الهابتينات مع الخلايا البائية B إلى انخفاض إنتاج الأجسام المضادة (Salas and Burchiel , 1998). تؤثر الهابتينات على الخلايا التائية المساعدة مجموعة من الأدلة على تداخل الهابتينات مع الخلايا التائية، في الجهاز المناعي، مما يسبب توقف تمايز الخلايا التائية. Xénobiotique مركب غريب عن الجسم الإنزيمات المسؤولة عن تحويل المركبات الغريبة في الماء cytochrome p 450 monooxygénases الأكثر شيوعا هي الهابتينات إلى AHPs diol époxyde التي تتفاعل مع الحمض النووي ADN والحمض النووي الريبي ARN مما يؤدي إلى تلف الخلايا (Albert *et al.,* 1991 ; EFSA , 2008 ; Jager and Rakovie, 1974 ; Lafon *et al*., 2000).

III- التأثيرات الخلوية للهابتينات

يعتمد تأثير الهابتينات على الخلايا الحية في الجسم الخارجي على عدة عوامل، مثل تركيز الهابتينات ومدة التعرض لها، بالإضافة إلى نوع الخلية المستهدفة. تتداخل الهابتينات مع الخلايا الحية في الجسم الخارجي، مما يؤدي إلى تغيرات في وظائفها. تتأثر الخلايا الحية بالهابتينات بشكل مختلف، حيث تكون بعض الخلايا أكثر حساسية من غيرها. تتداخل الهابتينات مع الخلايا الحية في الجسم الخارجي، مما يؤدي إلى تغيرات في وظائفها. تتأثر الخلايا الحية بالهابتينات بشكل مختلف، حيث تكون بعض الخلايا أكثر حساسية من غيرها. تتداخل الهابتينات مع الخلايا الحية في الجسم الخارجي، مما يؤدي إلى تغيرات في وظائفها. تتأثر الخلايا الحية بالهابتينات بشكل مختلف، حيث تكون بعض الخلايا أكثر حساسية من غيرها.

وُض في أولهح المطككاح ُلأكلِحِ أ ٌطلاع ّپيب يؤكي إلىافولال أ زلّى ثِع زابُطا ُ غنْهُ اُتوح ٌظُ ّ لكلِبع ا ُ زلُي تسمى ّنٍ ّاىَبُجّبؤُ زّو أ ٌ أغِ ا ُ زلُي. نُي پيوف أغِ ا ُ زلُي بفزال ٍ زُ اى ٍ ثع ٍ أنظمة األلّح (prooxidants) أولهح المطككاح ُلأكلِحِ (antioxydants) في فعِخ أ ّبئ ٍ حي

(Pincemail *et al*., 2000 ; Pincemail *et al*., 2000 ; Lee *el al*., 2004).

يؤكي ثا الفولال إلىر وأ ٌ ا ُ غنْهُ اُتوح التيرزهيثولهحكيبخ كلى الإفلاك ِل جُتِد الأيشِخ (Gilbert, 2013). كما رجّت أكّ وا هاكلى زّ ٍ أغيُِب د أجِّ ّ عِخ جِ ّ وح ّبُجو زُتب د ٌ ألّ ّ ٍ، أ ّ ويا د، الأحما ع أ ٌ ّ يِّخ (Sevais, 2004 ; Lerbours, 2009)، كب يشاهى أغِ ا ُ زلُي في ٍبد ّ ّ د اقاليا في أوا ع أغبى أيِطبي ّض ّو ع أجبه ّ ّ ٍ ّ ّو ع أيثِبيمو (Desport and Couration, 2002).

1-انﺪذولنسزح ألكسدِ ُخ وأ طمه

ّ ثِع ٍ ا ُ غنْهُ اُتوح ألّعِّخ غُع Radical hydroxyle (OH) ، oxyde nitrique Anion superoxyle (O$_2^{\circ -}$)... إ - ر زّ ّ ٍ ّن ا ُ غنْهُ عِهيب في أيپي يّة ُزمىثبُغ ٌ ه اُتوح الأولهخ، على زّ ٍثكي غ أيپيب د اق ِيّة ّض Peroxysomes، فلال عملخ البلعمة فلال الا ٍُّ ّ ا ُق يّ ٌ ألّح ُنإخ ُكيليِلي ٍ أغيُِب د ٌلُاف ّ ف ِ يِّخ

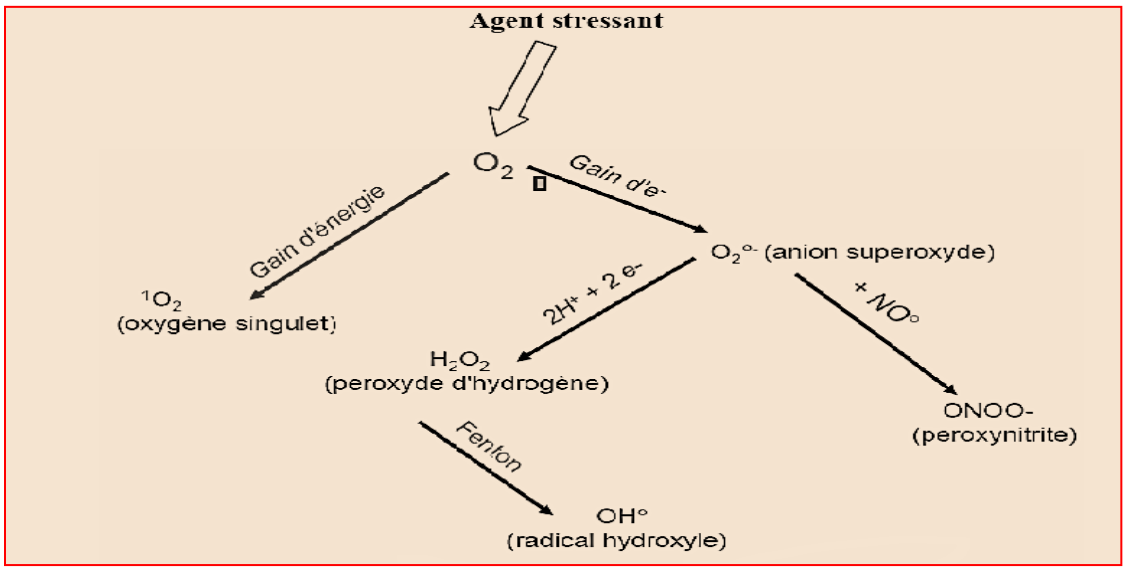
(Ceurtin *et al*., 2002 ; Valko *et al* ., 2006). ا ُ غنْهُ اُتوح ألّ غِّع خ ثط طخبلهح على أفن أِزو ٍ ٌ أغيُِب د المجبْهح ُزي يُظ ُزو ٌبُيپيبى ة (زظوف كموكسل(أ زرقلى ك ٍ أِزو ٌبُ (زظوف كمرجغ(ثُا ّب يؤكي إلىر ّ ٍ ّ عنْهُ غِلهح تسميثبُغ ٌ ه اُتوحيلب ٌ يّقض ّ (1O) Singlet oxygen ،(ONOO.) peroxynitrite ،(H_2O_2) peroxyde d'hydrogène .... - إ (Ceurtin *et al*., 2002).

1-1 - ألطمرلىذ اخمّن ﻫﺪذولنسزح ألكسدِ ُخ

رز شّ ا ُ غنْهُ اُتوح فلال أيپيليِلي ّ ٍ زألكّال د الهوفخ في أهبب د الْئِيد ُ عّخ ّبُ خ ُزل ٤ خ الغف ّ ّ ّ لهيخ، فلال أجِهمة، الا ٍُّ ّ ا ُقوي، ألّح ُنإخ ُكيليِلي ّ ٍ الجزيئا د ل اف ّ ف ِ يّةزرلكال د Fenton .... إ- يزعجو (AcetylcoA) ُبوظ أي غ ا ُ ريا د، أجو زُتِد، ا جُتِد يلف يؤخ ّ ويد ٌج ألّلو ٌ ّ عِب إلى H_2O، CO_2 . المولهلب د الإنزيهخ أمرجخ ُلوغخ NADPH, FADH$_2$, NADH, رتئي على زُو ّبُ ّكيبخأطبهخ، كيُزجو المعطي الأول ُلإلكوو ّبُ دكي أ ّخ ُز ِّكَخ، حوالي 95% ٍ ّ ٍ ألّغِ ٍ المسزريفلال الأي غ ا ُق ّي يقو ي إلى ّب ء في أ ّخ

يتواجد الفعل الأنزيمي لسيتوكروم أوكسيداز cytochromeoxydase في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (الشكل 6) (Lee *et al.*, 2004).

$$O_2 + é \longrightarrow O_2^{\cdot}$$



الشكل 6 : أهم أنواع الأكسجين الفعال (Auberval, 2010).

يتواجد $O_2^{\cdot -}$ أيضا على مستوى الغشاء البلعمي، يتواجد بالقرب من الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، يتواجد في الخلايا الليمفاوية، يتواجد في الخلايا الكبدية، يتواجد في الخلايا العصبية التي تحتوي على الميتوكوندريا (Gradé *et al.*, 2003 ; Milane, 2004). يعتبر NADH oxydase المصدر الأساسي لإنتاج ROS – في الخلايا الغشائية، يكون الإنزيم على شكل بروتين متكامل يتشكل من سلسلة نقل الإلكترون المؤكسدة، يتكون من مركبين أساسيين، المركب الأول هو المسؤول عن إنتاج ($O_2^{\cdot -}$)، ثم يتم نقل الإلكترون إلى الغشاء الخلوي الذي يحتوي على NADPH oxydase (Dlton *et al.*, 2002).

$$2O_2 + NADPH, H^+ \longrightarrow 2O_2^{\cdot -} + NADP^+ + 2H^+$$

يتواجد $O_2^{\cdot -}$ في الحيز بين الغشاء الداخلي والغشاء الخارجي للميتوكوندريا، حيث يتم تحويله بواسطة SOD إلى H^+ و H_2O_2 كما هو موضح في الشكل التالي:

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

كما يمكن أن يتشكل H_2O_2 بوجود الأشكال الحرة للحديد على الأخص في الحالة Fe^{2+} لتعطي Fenton $\bar{O}H$ و $^{\cdot}OH$

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow \bar{O}H + {}^{\cdot}OH + Fe^{3+}$$

يمكن أن يتفكك H_2O_2 عن طريق $O_2^{\cdot-}$ يعطي $\bar{O}H$ وهذا ما يسمى تفاعل (weissHaber).

$$H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \longrightarrow \bar{O}H + {}^{\cdot}OH + O_2$$

أيضا يتشكل وبكل قوة في (H_2O_2) بوجود myeloperoxidase إلى Cl^- أيون hypochlorous acid (HclO).

يتفاعل الأخير عشوائيا مع الأمينات الموجودة في الوسط الخارجي لتشكل chloroamines حسب التفاعلات التالية:

$$HclO + RNH_2 \longrightarrow NHcl + H_2O$$

$$HclO + NH_3 \longrightarrow NH_2cl + H_2O$$

كما يتشكل الأكسجين المفرد $(^1O_2)$ بتفاعل hypochlorous مع بيروكسيد الهيدروجين وبكل قوة حسب التفاعل التالي.

$$HclO + H_2O_2 \longrightarrow Hcl + H_2O + {}^1O_2$$

إن الشوارد الحرة الناتجة عن الجسم تتفاعل مع بعضها البعض وتعطي H_2O، $O_2^{\cdot-}$، $^{\cdot}OH$، $^1O_2$

(Tillement, 2001 ; Milane, 2004 ; Borg and Reeber, 2008 ; Favier, 2003)

يمكن أن يتواجد الإنزيم Xanthine oxidase في عدة أعضاء من الجسم حيث يعمل على تحويل hypoxanthine إلى حمض اليوريك وذلك حسب المعادلة التالية:

(Jessen, 2004 ; Hauss , 2006 ; Amiel-Tison and Gosselin, 2010).

$$Hypoxanthine + O_2 + H_2O \longrightarrow xanthine + H_2O_2$$

$$Xanthine + 2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow acid\ eurique + 2O_2^{\cdot-} + 2H^+$$

أيضا نجد أن إنزيم cytochrome P450 يساهم في إنتاج $O_2^{\cdot-}$ حيث يعتبر هذا الإنزيم من أهم الإنزيمات التي تساهم في إنتاج الجذور الأكسجينية الحرة على مستوى الكبد، حيث يتواجد هذا الإنزيم على مستوى الشبكة الإندوبلازمية الملساء للخلايا الكبدية، كما أنه يتواجد أيضا على مستوى الميتوكوندريا، حيث يؤكسد الحمض الجيني (Turrens and Freeman, 1982).

كما أن الخلايا البطانية للأوعية الدموية تنتج أكسيد النيتريك المحفي بواسطة إنزيم NO-synthase(NOS) حسب المعادلة التالية:

$$L\text{-}argenine + O_2 + NADPH \longrightarrow L\text{-}citruline + N\dot{O} + NADP$$

يلعب أكسيد النيتريك (NO) دور الجزيء المرسل بين الخلايا المجاورة، يتميز في الظروف الفيزيولوجية بعمره القصير، حيث يتفاعل بسرعة مع الجذور الحرة ($O_2^{\cdot-}$) لتشكيل البيروكسينيتريت Peroxynitrite ($ONOO^-$) (Favier, 2003 ; Servais, 2004). هذا الأخير يتفاعل مع الجذور الحرة (R°) ليشكل جذور حرة أخرى أقل فعالية من الجذور الحرة الأصلية (ROO°) مثل $^1O_2$ ، $OH^{\cdot}$ ، $O_2^{\cdot-}$ (Valko *et al*., 2006 ; Valko *et al*., 2007).

كما يتواجد الحديد الحر في الخلايا الدموية على شكل أيونات الحديد الثنائي Fe^{2+}، والحديد الثلاثي Fe^{3+}، كما أن الحديد الحر في الخلايا الدموية هي عبارة عن مخزون من الحديد المرتبط بالبروتينات والذي يتواجد في الأنسجة على شكل فيريتين وهيموسيدرين (Thannickal and Fonburg, 2000 ; Lee *et al*., 2008 ; Lee *et al*. , 2004).

2-1- الطرق المختبرية لدراسة الإجهاد التأكسدي

يتعرض الإنسان أثناء ممارسته للرياضة إلى إجهاد تأكسدي حاد، حيث يتم قياسه على مستوى الدم من خلال قياس تركيز الأكسجين التفاعلي (X) الذي يتكون من الجذور الحرة الأكسجينية، حيث تشمل $^1O_2$، $OH^{\cdot}$، $O_2^{\cdot-}$ وجزيئة H_2O_2 (Favier, 1998 ; Germain *et al* . , 2003).

تتميز الخلايا العصبية بحساسيتها الكبيرة للإجهاد التأكسدي الناتج عن تراكم الجذور الحرة المختلفة والتي تعرف بالأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS)، كما تتميز بضعف أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة (Wisternik, 2014 ; Halliwell, 2006 ; Sharma, 2010). كما يلعب الإجهاد التأكسدي دورا هاما في العديد من الأمراض العصبية التنكسية مثل مرض الزهايمر، مرض باركنسون، التصلب الجانبي الضموري، مرض هنتنغتون، الصرع، الاكتئاب، الفصام، الإدمان على المخدرات والكحول (Pein *et al*., 1995 ; Germai *et al*., 2003).

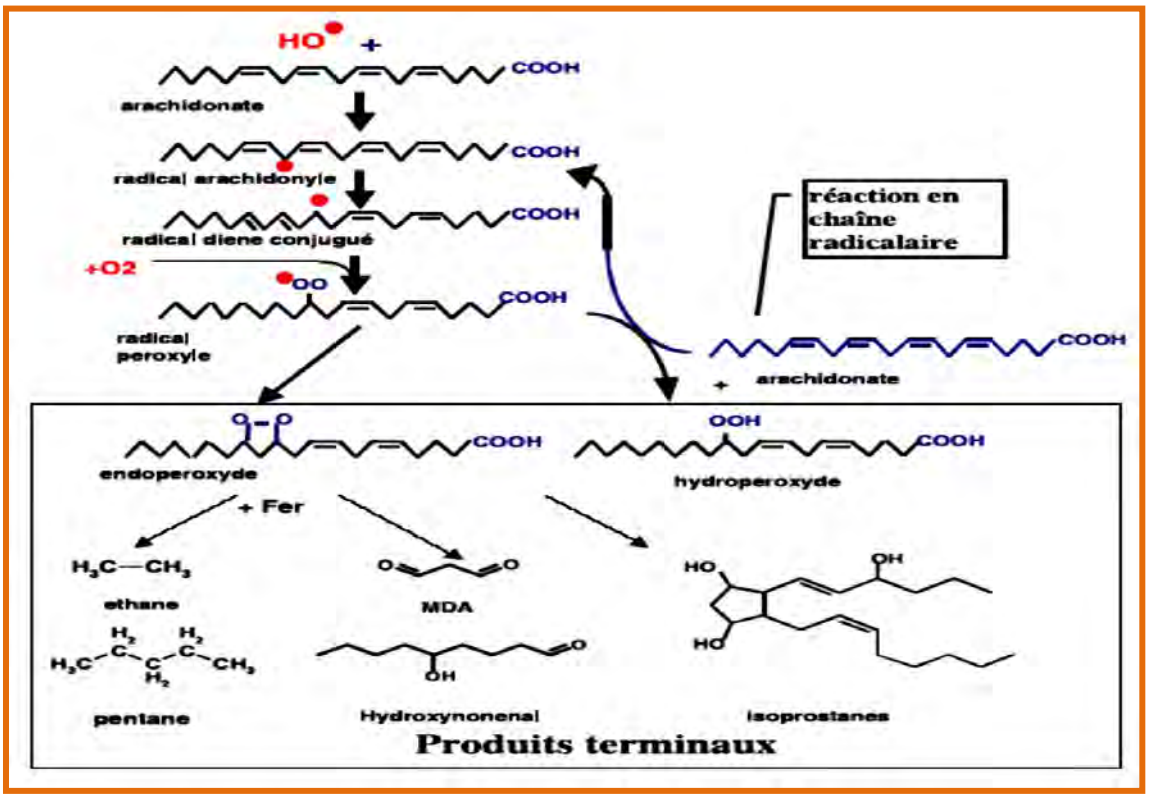
2-أضرار الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS)

الأنواع التفاعلية للأكسجين تسبب أكسدة واسعة للجزيئات الحيوية، مثل الحمض النووي ADN، الحمض النووي الريبي RNA، البروتينات، الدهون... الخ، كما تسبب أكسدة الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA) الموجودة في الأغشية الخلوية والمتكونة أساسا من الفوسفوليبيدات، فتؤدي إلى تشكل ما يعرف بالمتفاعلات الثانوية للأكسدة الدهنية (Halliwell and Cross, 1994 ; Favier, 2003).

2-1-تأثير ROS على الحمض النووي

تتعرض الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين، إلا أنه عرضة للهجوم من طرف الجذور الحرة التي تسبب تكسير خيوط الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين وتعديل القواعد النيتروجينية، وتؤدي إلى تشكل الأحماض النووية المتغيرة في الخلايا السرطانية. تؤدي الجذور الحرة إلى تكسير الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين على مستوى السلسلة السكرية الفوسفاتية، وتؤدي إلى تشكل الأبازيك الإنزيمي حيث يتم تكسير الرابطة بين السكر والقاعدة النيتروجينية (Magalhaces and Church, 2006). يتولد الجذر الهيدروكسيلي (OH˙) عن تفاعل الجذور الحرة مع الأحماض النووية الريبي منقوص الأكسجين والريبي، حيث يقوم بسحب ذرة الهيدروجين من السكر الريبي منقوص الأكسجين، فيتشكل الماء، ويتبقى على السكر جذر (R°) يؤدي إلى تكسير السلسلة السكرية الفوسفاتية. يتفاعل الجذر الأخير مع الأكسجين الجزيئي ليعطي جذر البيروكسيل peroocyl (ROO⁻) الذي يؤدي إلى تشكل الهيدروبيروكسيد hydroperoxide (ROOH) في وجود أيونات الحديد Fe^{2+} يتم تكسير الهيدروبيروكسيد hydroperoxide إلى

عن alkoxyle (RO°) الذي يؤدي إلى تكسير الأحماض الدسمة المتعددة غير المشبعة وتحرير الألدهيدات السامة مثل (MDA) malondialdéhyde والهيدروكسينونينال hydroxynonenal الذي يعتبر كمؤشر للأكسدة الدهنية (شكل 7).

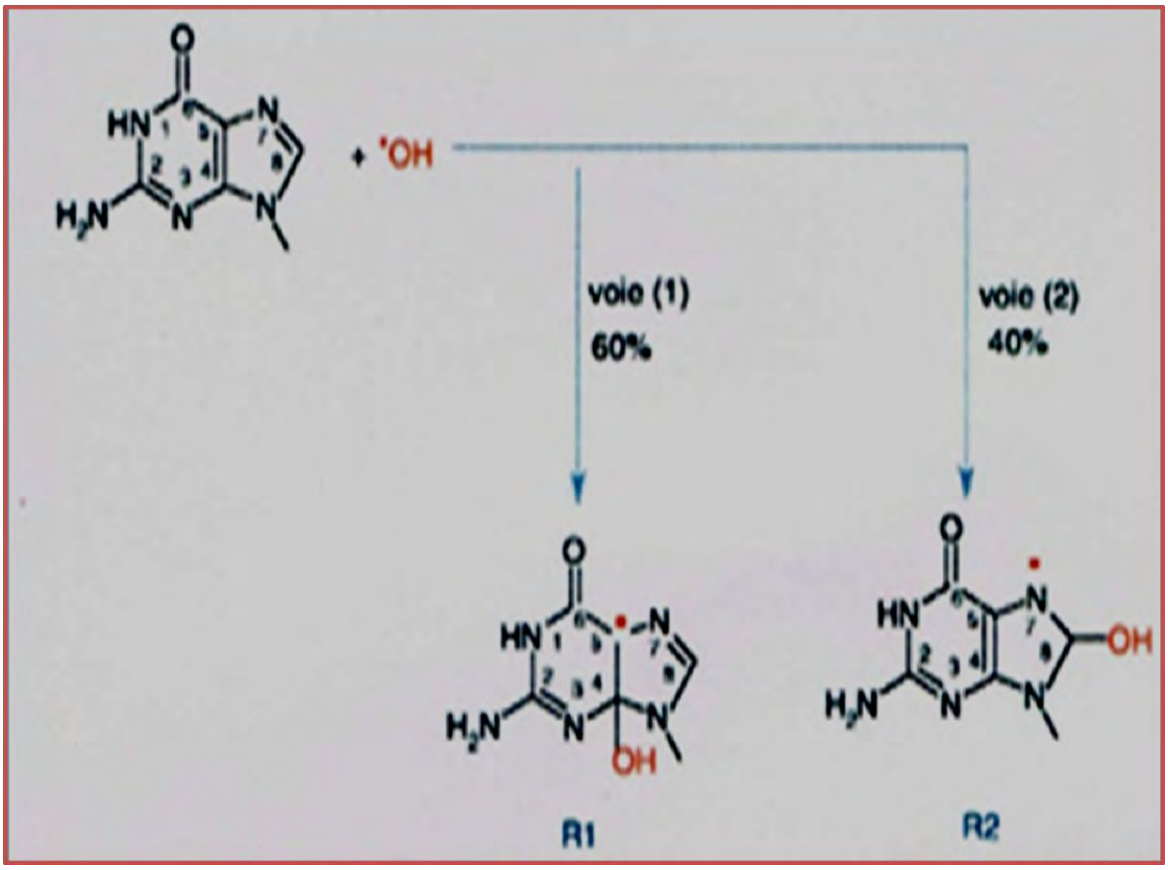


الشكل (7): آلية أكسدة الأحماض الدهنية والمواد الناتجة (Favier, 2003)

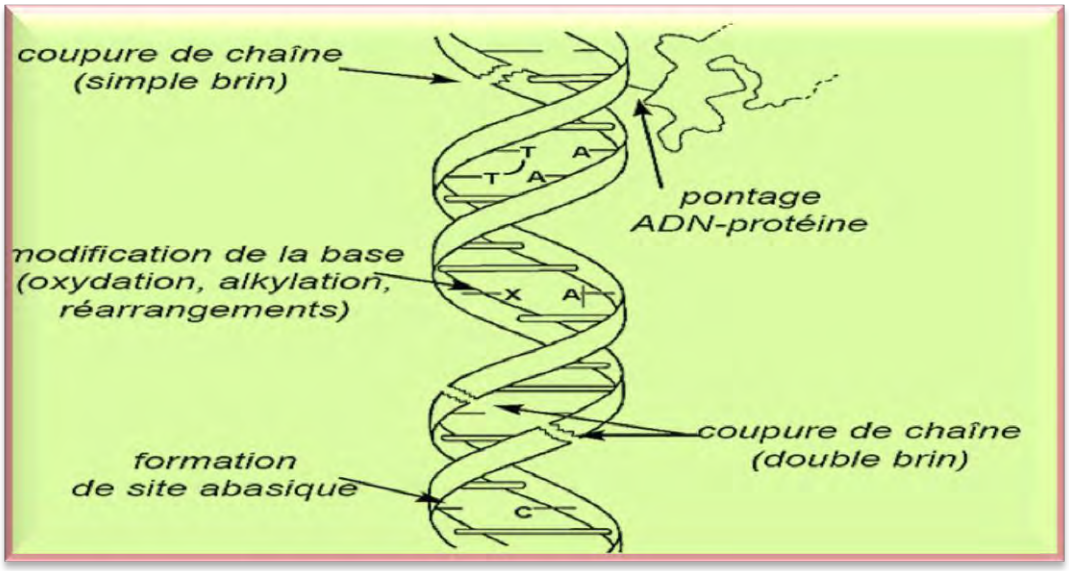
2-2- تأثير الشوارد الحرة على الحمض النووي ADN

الأوكسجين الأحادي يهاجم الحمض النووي ADN على مستوى القواعد الآزوتية وخاصة الغوانين guanine، أو على مستوى السكر désoxyribose مما يخلق تغيرات في البنية الجزيئية للحمض النووي الذي يصبح غير قادر على القيام بوظيفته.

يسجل تطفر في الحمض النووي ADN، عندما يمر هذا الأخير قبل انقسام الخلية، دون أن يتم إصلاحه من طرف أنزيمات الإصلاح. هذه الأخيرة تتعرف على الخلل الذي يصيب الـ ADN بسبب مهاجمة الشوارد الحرة له وخاصة على مستوى الغوانين guanine على شكل 8-oxoguanine، كما يمكن أن يحدث تغير على مستوى الكربون C-8، كما يمكن أن يؤدي إلى تشكل أفوكسيغوانين 8-nitroguanine، 8- oxoadenine..... (Singal *et al.*, 1988).



الشكل 8: تفاعل الجذر الحر 'OH مع الغوانين في الحمض النووي ADN (guanine) (Singal *et al.*, 1988)



الشكل 9: مواضع تأثر الأسس الحمض النووي ADN. (Singal *et al.*, 1988).

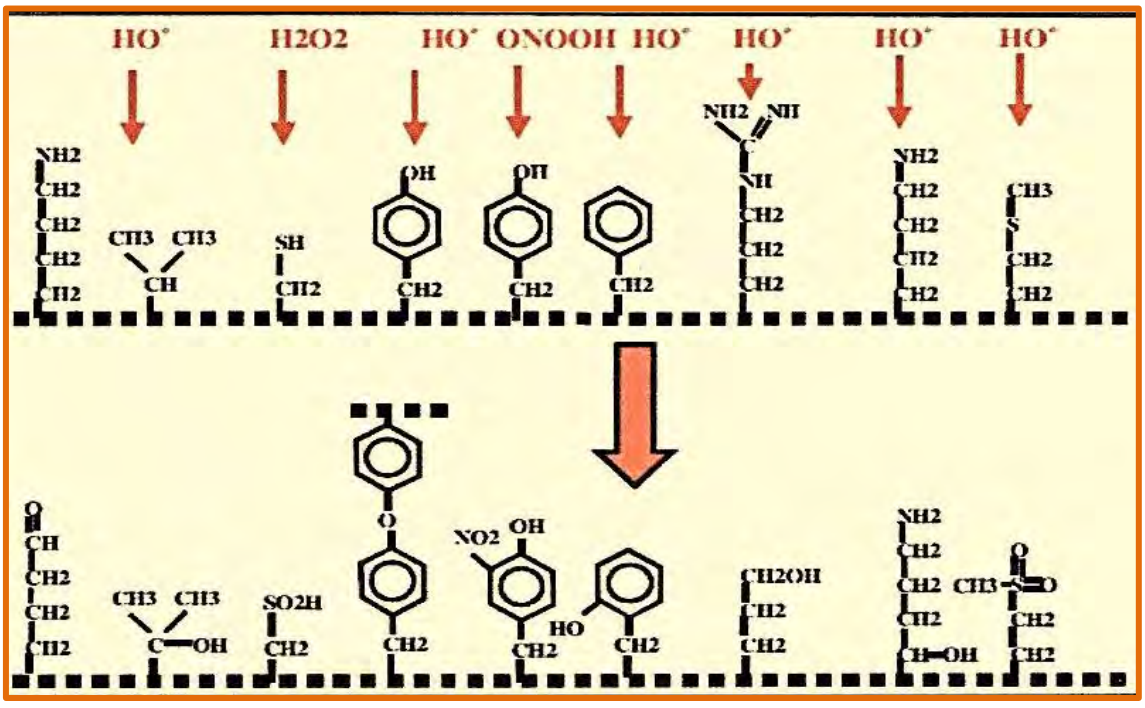
نَ ُي ينجو الإجهك أ زلُي ٍخ رتويد غ تمّغ عٌب د ا ُلُه ا ُق يّة كَ زلكيجء و
ُبيلي فيكزوح أمرحلة لجء ّخ G1 ُفلال نا لُ ّه قزتون ا ُقيّخ ّ ِ ّبلئوب أ ّصلاخ ّغ
ايتما ٍ كفـبٌب في الم ّ د المبرمظ، كما ينعكس الإجهك أ زلُي على ADN الفئ ّ ّذري

(Vonsonntage, 1987; Valko *et al*., 2006 ; Clavel *et al*., 1985 ; Dodet, 1991)

3-2 تأث ٍزشلل ألبكبل ألسد ُ ٍخانُشظخكـى راجوت ُبد

أجو ٍء ّب د الأكثر ىَبٍخ ُ ِغنُه ُتوح هي أجو ٍزٌ ّب د أتبَخ لمجاهء غ (Thiol) ا ّب تسمى
ث ّظيئق Sulfhydryle (SH) ّبُجو ٍزٌ ّب د ٌبهِخ ُ الإيُيما د ُالم زَجال د، رظيك ُنَ لجو ٍزٌ ّب د
أضو ىَب ٍء خ لإيُيما د protéases زء ّغخ ّكوكـبب أل لّح، كما يك ّ ِ رلبكَ أَلَح أجو ٍء ّب د أيكب
ظزأ ٍء و أبو ٍء ّب د المعل ّء ّخ ّ ضَ أتبَ (Cu²) ُ أتبلي Fe² أتي يم ٌ رظ ّء لب لمجمكّ ٍء ؛

المجمكّ ّخ الأولى المحطمة ُ ِلئ لجزيئية ـ ٍء ح ٍ َخ أجو ٍزء ّ ّء خ ُضرأبء ّ ّخ ـ ٍء ح ثإطخ
إكـبك ّخ الموك ُلوغ ّخ كَ ِ م االلّح ا ٍبيدية، ىء ّش نو ش ٌ عَصبّئي ُجويذ ُلي يغيرث ٍء ّخ
أجو ٍء ّب د ويضرث ّشىء ّب لجء ّ لوجي، كهب رظيك أجو ٍزٌ ّب د الم زلأح ع ّ ّبح للماز ٍء ّغ ّخ ىء ّف
المجب ٍء ّغ ألء ّخ ا ُزأء ّخ أ ُ إظبه ّخ ا ُلماء للم وّ ّيخ ُرش ٌ ّ أجو ٍء ّب د الم زلأح
ز ىء ّث و ىء ّيء ّخ كاف ّ ُ ىّ ا ُق ّخ أش ٌ)10((Levéne.,2002 Singal.,1988 ;
.)Vonsonntage., 1987



نلشكم)11(: ىء ّيء ّكـ ٍغ أز ٍء وا د أتير ظيب أغ ُه الأوكسء ّغ ّخ على ٍ ّ َخ الأحما ألء ّخ
.(Favier, 2003)

3- َظلنذفبعضذ إلخبلنتلأسذي

3-1- َظلنذفبعضذ إلخبلنلأسذي لذاخه ً ولخ رّد ً

تستعمد اقالياكلح٤لب د َكيبلكحٍ ُلأكلح، رَزي فيجكِ غ َب كهٔخجَ٤وح ٍ أطهخ ً ٍ أعَ َوالخ زَ ّ ٍ الأ٬َأَ ٤ع ثٔطخ ُلأكسجٍ َكيبلكد أالَحٔجبهحِكَ ٍ جٔيَب د أ ٬ إيٍيما د يُ أودرة علـجخٍى أ ر ٕ ّ ق ألَحٍ، رزأعٍل في َكيطظ أكيكِ٤بدد، فيُلٍشبء ا ُ ق يّ، في لكز ً ىٍْ... إ - . يمكه ٍ أرو ٬ َ إلى كَيبلكد لأح أيِئيخ َضَ superoxyde-dismutas (SOD) catalase (CAT) أتيرِكيت كٔهك الحماية أيضا glutathion peroxydases (GSH-Px) أتيرِكيتك ٬ه كَيبلك ُلسمٔخ (Gradés *et al*., 2003 ; Avissar *et al*., 1989 ; Germain *et al*., 2003).

كما رزَعمل أيضب َكيبلك د أل لَح أ-٤و إيِّيمٔخ كافِ٤خضَ Glutathion ، فـبهٔع خ َضَ لكؤبـ٤ بـد A، E، C، زكيِلك د ألا٤ ٍ َضَ ُ الك ٬ ٬ لَيا د .... إ - (Milane, 2004 ; Favier, 2003).

3-1-1- يضيداد ألكسنح لذاخخ

Glutathion (GSH): ثجبهحِكَ بثزج٤ظهٔو ٬ ٬ ٍ صطيلخ أحما ع ٤ٔ خ٤ -gly-Cys) (Glu يلعت كهٔ كمضلك ُلأكلخِؤيبيتى ا ُ غن هٔ أتىح، يحمي خ ً ٍ أز ق أ زأدي، كمظخيى عمتخر ٍ ا ُ غن هٔ أتىحك افَ ا قٔ خ (Milane, 2004).

كمكِيزجو Glutathione وبَ ضُ غن ٬ هٔ لإو ٬ ٤ ً أل َعَ ٍ المفرك، كما نزِ لٔث- H_2O_2 في ٍعكَ أيونا د المعلك ٍ َب ٍ تىَبَ أٔايِلي، كما ٬ ٬ ٬ َ كَكِي في زألكًاال درنِلبُ خ٤ (Favier, 2003)

$$H_2O_2 + 2\,GSH \longrightarrow 2H_2O + GSSG$$

$$GSH + {}^{\bullet}OH \longrightarrow GS^{\bullet} + H_2$$

$$GSH + Fe^{3+} \longrightarrow GS^{\bullet} + Fe^{2+} + H^{+}$$

$$GSH + Cu^{2+} \longrightarrow GS^{\bullet} + Cu^{+} + H^{+}$$

❖ **Superoxide Dismutase (SOD)** لجبهحِ ك ٍ ثـ ور٤ ٍ كِيلني، يمٔغ ر شّ عيٍ ه لإو ٤ ّ ا طلاقا ً ٍ ٤أ ٬ إك ّ م ألَّ كل ٔٔش ىيحفيرٍيويل $O_2^{\bullet}$ إلى H_2O_2 ماَ ٬ ٬ ٬ َكِي في لكإبـك ً أتالي:

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

يحفز SOD التفاعل الذي يتم فيه تحويل الأنيون الفوق أكسيدي السام إلى الأكسجين الجزيئي وبيروكسيد الهيدروجين (Mates *et al*., 1999 ; Dodet, 1991 ; Milane, 2004).

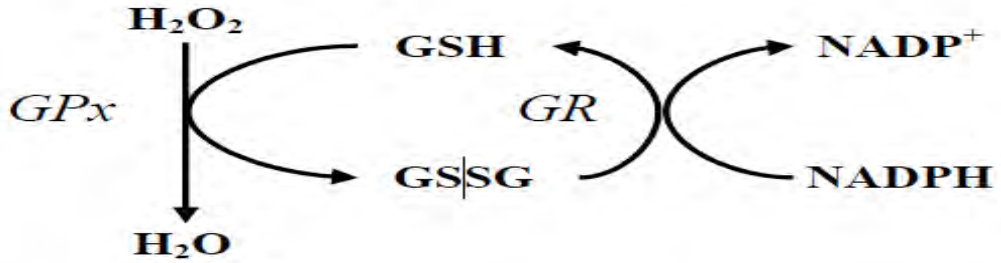
❖ **Catalase (CAT):** يحفز الإنزيم H_2O_2 إلى الماء والأكسجين.

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

(Favier, 2003; Milane, 2004; Borg and Reeber, 2008 ; Woold *et al*., 2003)

❖ **Glutathion peroxydase (Gpx)**

يتواجد في الكبد، العضلات، الدم، الكلى وفي أنسجة أخرى وفي الكريات الحمراء وفي البلازما، يحتوي الإنزيم على 4 ذرات من السيلينيوم في شكل Sélenocysteine، يعمل على تحويل الإنزيم على إزالة السموم الخلوية من بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وكل البيروكسيدات العضوية (ROOH) الناتجة عن الأكسدة، يحفز الإنزيم glutathion المختزل (GSH) كمعطي للإلكترون، يحفز أيضا glutathion المختزل (GSH) تحويل glutathion المؤكسد (GSSG) إلى 2GSH، يتزود الإنزيم Glutathion Reductase الذي يستعمل المرافق الإنزيمي NADPH كمعطي للإلكترون، كما في التفاعل التالي (Favier, 2003 ; Woold *et al*., 2003 ; Milane, 2004).



3-1-2- أنظمة الدفاع الخارجية

تتكون من المواد التي تتواجد على مستوى الأنسجة الحساسة، تعمل على حماية الخلايا من الأكسدة الزائدة.

(Halliwell and Gutteridge, 2007 ; Halliwell and Gutteridge, 1999).

3-1-2-1- فيتامين E

يعتبر فيتامين E من أهم مضادات الأكسدة التي يتميز بها الجسم ضد الجذور الحرة، وهو عبارة عن مجموعة من المركبات الكيميائية التي تتشابه في تركيبها الكيميائي، أغلبها يستخلص من الزيوت النباتية، أشهرها في عائلة فيتامين E هي الأصناف المختزلة TH – أي الأول تأثيرا في الجسم هو α-tocophérol (α - T) ، في حين يرجع peroxyl الناتج عن الجذور الحرة إلى hydroperoxyde كما في الأبيات الموالية (Valko *et al*., 2007 ; Gardés *et al.,* 2003)

.

$$RO_2 + \alpha\text{-}TH \longrightarrow RO_2H + \alpha\text{-}T$$

يعتبر فيتامين C من أهم مضادات الأكسدة في الجسم التي تعيد مستمر لفيتامين E.

3-1-2-2- فيتامين C

يتميز فيتامين C بالخصائص المضادة للأكسدة في الماء، كما أنه يتفاعل مع الجذور الحرة في الوسط المائي مثل hydroxyle، hydroperoxyl، peroxynitrite ..... (Gardés *et al*., 2003 ; Carr and Feri, 1999) .

3-1-2-3- الفلافونويدات

تتميز الفلافونويدات بخصائص مضادة للأكسدة (A) تركيبتها الكيميائية، حيث أن المضاد للأكسدة A يتفاعل مع الجذور الحرة المتواجدة في الوسط الخلوي، كما أنها تتميز بقدرتها على تثبيط المفرك $^1O_2$، كما تتميز بقدرتها على الحماية ضد الأكسدة التي تسببها الأشعة فوق البنفسجية (Chen *et al* 2012)، يرجع الفضل في الخصائص المضادة للأكسدة التي تتمتع بها الفلافونويدات إلى المزايا التي تتمتع بها على غرار المزايا الأخرى، حيث أنها تعمل على تثبيط الجذور الحرة المتواجدة في الوسط الخلوي. كما تتميز بحمايتها الخلية من الأشعة فوق البنفسجية، كما تظهر أهميتها في الأدوية المضادة للطفرات (Antimutagènes)

(Gradés *et al*, 2003 ; Milane, 2004, Deshpande *et al*., 1996)

3-1-2-4- الفينولات

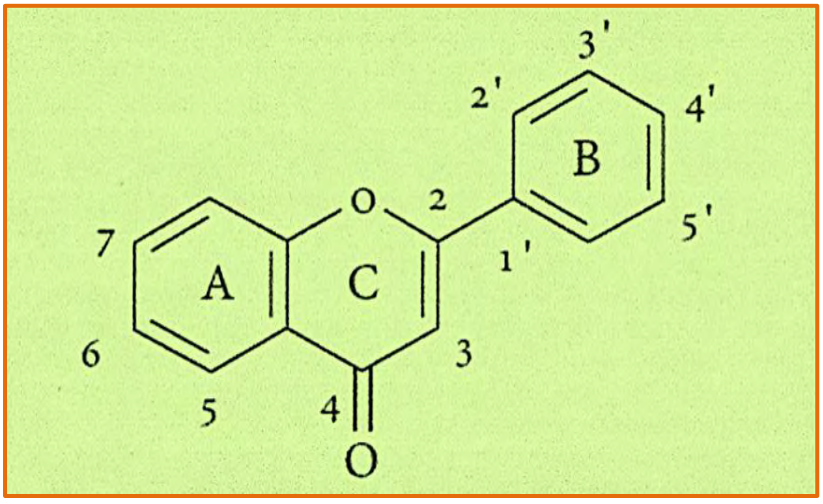
تتواجد الفينولات في الخضر والفواكه، في الحبوب، في الطرية والجافة، كما تتميز بخصائص مضادة للأكسدة في أجزاء النبات المختلفة، أي أنها تتواجد في الجذور والسيقان والأوراق والثمار، إلا أن تركيزها يختلف من جزء إلى آخر

أوائي، يرر غروء يب ى تو كوكب لشم ، رتم وي ث ط ع ب ق ا ي ا ا ط ع خ أل غ خ ج ب و ء خ ئ ش ر ؤ ب الحماية الأشعة UV أكسجين، رتبة إفيطخر ي الأزهار أثماره الأدوية ارتفاع 4300 الك ي ع ج ب د .(Bruneton, 1993 ; Wihem, 1998)

3-1-2-1-4-الخصائص الفيزيائية

تذوب الأساء خ ط خ ج ب، رتبة ي على 15 مرة ث خ على صلاس وب د، إم رز ء ، ك ط و ء تجمعهما ث خ ء و غ ب خ رتبة ي على ظ و الأوكسجين أي ي ، ا ش C6-C3-C6، ن ه د ا ث ء أمشكلة ب ل ك ي ة ظ ه ين: أ و خ A هي ؤ خ

ك ب ص ق ا ل د اق ال د، أب ا ث خ B غ م ه د ا ث ء 2، 3 4 ب ؤ خ ك ، ش ز ن حمر غ ق ب ء ي، ا ش)11(ض ى ب ل ك د ي ل ك ي ا (William, 2003).

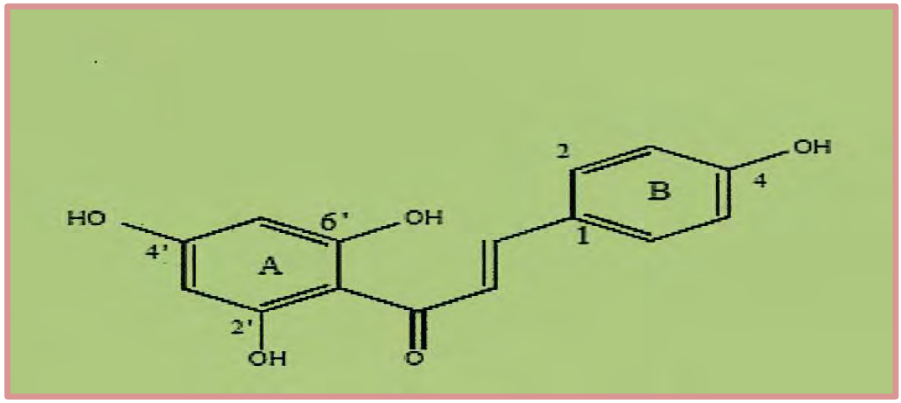


الشكل (11): أ. ك و ل ك د ي ل ك ي ا د (Bruneton, 1999)

3-1-2-2-4-التركيب الفيزيائي الكيميائي

ر و ل ك ي ا د إلى ل ي ل ا المجتلب د ا ت ت ك ل ك ك خ ج ي خ المستخلا د) غ ب ء غ ل ه ء و ح، ا غ ز ي ل (على أ و ء A ، B ا ث خ الم و ي خ flavone, flavonols ,flavanols, flavanones, dihydroflavanols ,isoflavones, C، أهمها isoflavanoneschalcones, aurones, anthocyanes ر ث ش و أ و ط ث و glycosides ا ش)12(ع ح ث ش ب في ا ج ب ك ب ئ خ ر ت م و ي في ك ل ك أ ب ء ب غ ه أ ى ب ه ن ي الأ ه ام، الثمار المخلل (Bruneton, 1993).

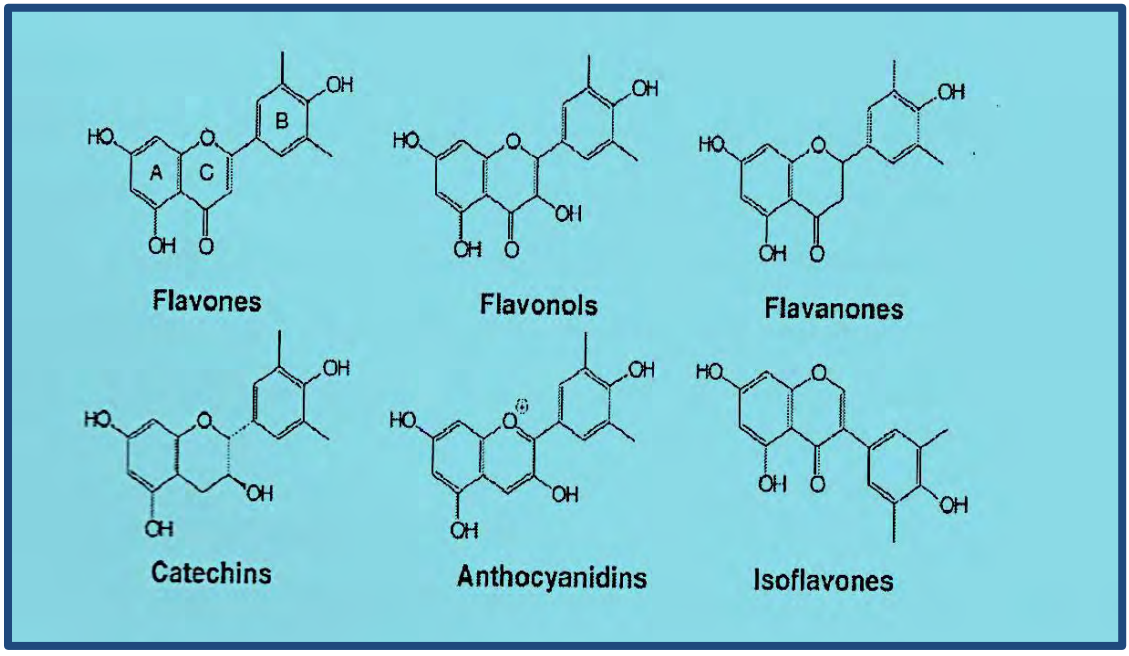
تعتبر الكالكونات أيضا مركبات وسطية في تركيب الفلافونويدات حيث تتميز بوجود مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 4 على الحلقة B وفي الموقع 4' على الحلقة A (الشكل 12) (Bruneton, 1999).



الشكل (12): 4, 6'4', 2', tetrahydroxychalcone

(Bruneton, 1999)

تتحول الكالكونات بسهولة إلى الفلافانونات tetrahydroxychalcone 4',2',4,6' وهذا ما يفسر وجود الأنزيمات في النباتات (الشكل 13) (Bruneton, 1999).



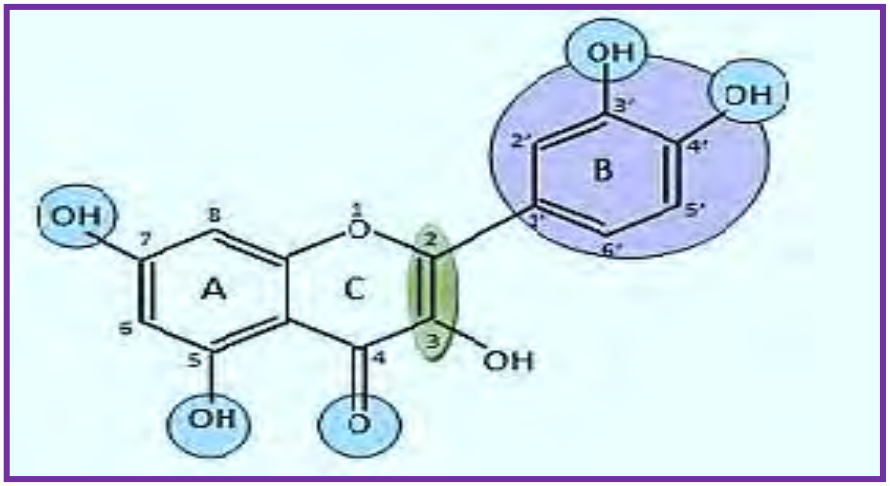
الشكل (13): أمثلة لبعض الفلافونويدات (Bruneton, 1999 ; Hollman, 2004).

لقد تم عزل العديد من المركبات التي أعطت نتائج جيدة على الخلايا السرطانية البشرية في المختبر، بما في ذلك الفلافونويد والتانينات والكومارينات والتربينات والستيرويدات (Martinez *et al.*, 2010 ; Tunon *et al.*, 2009). تم عزل العديد من المركبات التي أعطت نتائج جيدة على الخلايا السرطانية البشرية في المختبر، بما في ذلك الفلافونويد والتانينات والكومارينات والتربينات والستيرويدات (Hooper *et al.*, 2008). تم تحديد العديد من المركبات التي أعطت نتائج جيدة على الخلايا السرطانية البشرية في المختبر، بما في ذلك الفلافونويد والتانينات والكومارينات والتربينات والستيرويدات (Saif *et al.*, 2009). تم عزل العديد من المركبات التي أعطت نتائج جيدة على الخلايا السرطانية البشرية في المختبر، بما في ذلك الفلافونويد والتانينات والكومارينات والتربينات والستيرويدات (Alvarez *et al.*, 2008 ; Ahmad *et al.*, 2000).

3 -1- 2- 5 الكيرسيتين (Quercétine)

الكيرسيتين هو فلافونول flavonole ينتمي إلى مجموعة الفلافونويد. يتميز الكيرسيتين بوجود مجموعة الهيدروكسيل 3-OH في موضع الكربون C3 من الحلقة C، كما أن مجموعة الهيدروكسيل في الموضع C4 تساهم في تشكيل الرابطة المزدوجة بين الكربون C2 و C3 في الحلقة C يلعب الكيرسيتين دورًا مهمًا في تشكيل المضاد للأكسدة، كما تتميز مجموعة catechol في الحلقة B في الكيرسيتين بخصائص مضادة للأكسدة قوية، كما يتميز الكيرسيتين بقدرته على تحييد الجذور الحرة في الحلقة B، يستخدم الكيرسيتين على نطاق واسع كمضاد للأكسدة في الصناعة (14)

(Van Acker *et al.*, 1996 ; Hollman, 2004 ; Ahmed *et al.*, 2011)



الشكل (14): البنية الجزيئية Quercétine الأكثر انتشارا في المضاد للأكسدة

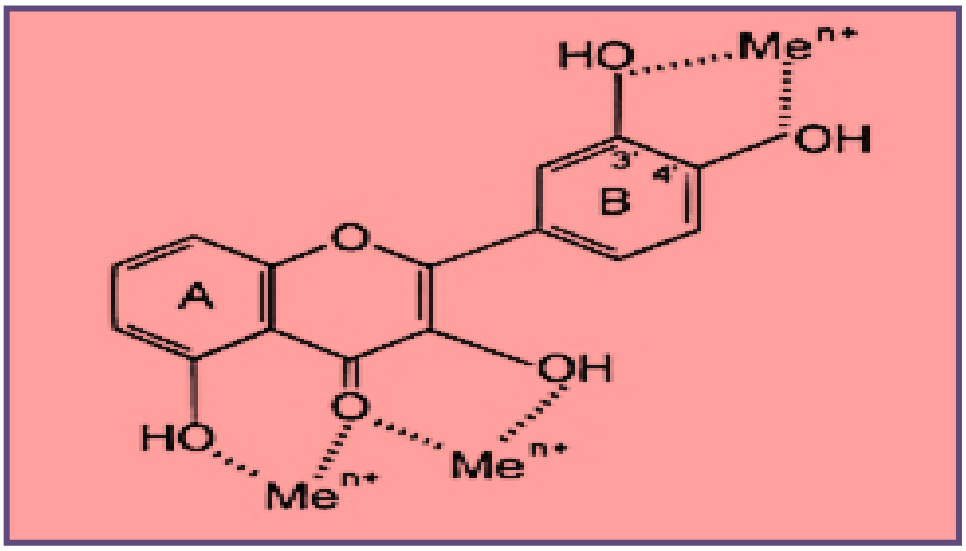
(Cazarolli *et al.*, 2008).

3-1-2-6- تأثير الفلافونويدات كمضادات للـ ROS

يمكن للفلافونويدات المزالة في الكيلات أن تتصرف كمرجعات مضادة للأكسدة عن طريق تثبيط إنتاج الأنواع المؤكسجة النشطة ROS مثل H_2O_2 عن طريق تفاعلات فنتون Fenton.

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

ترجع قدرة الفلافونويدات على تثبيط المعقدات المسببة للأكسدة عن طريق تثبيط إنتاج الـ ROS. إمكانية الفلافونويدات على الارتباط بالأيونات المعدنية (الشكل 15) (Milane, 2004).



الشكل 15) الفلافونويدات المخلبية للأيونات المعدنية (Me^{+n})

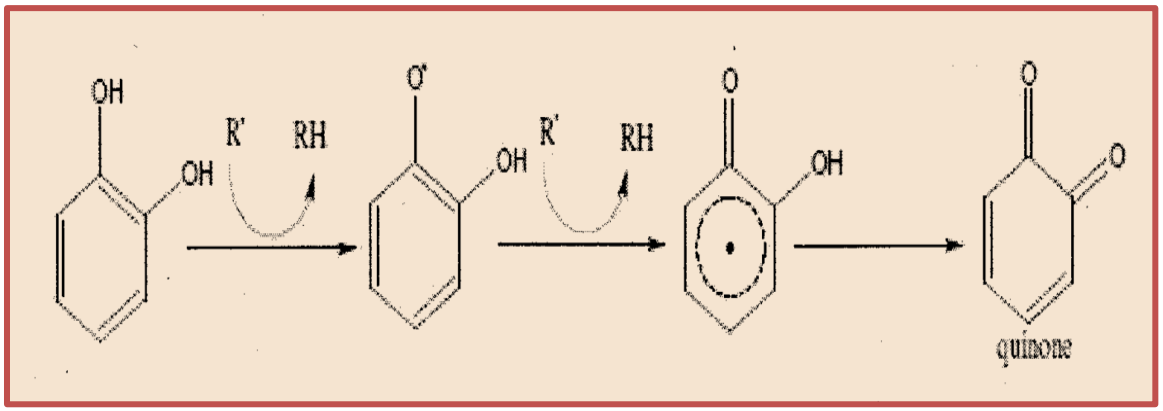
.)Milane, 2004)

بالإضافة إلى مضادات الأكسدة المباشرة، تتدخل الفلافونويدات على أنزيمات مختلفة المؤكسدة مثل: $O_2^{\circ-}$ ، ROO° ، تثبط أنزيمات الأكسدة كما تتدخل في سلسلة نقل الإلكترون.

$$FL-OH + R^{\circ} \longrightarrow FL-O^{\circ} + RH$$

يمكن للفلافونويدات (FL-O°) أن تعطي مركبات أقل تفاعلية quinone المستقرة التي لا تسبب أكسدة الدهون peroxydant (الشكل 16).

.(Scalbert *et al.*, 2005 ; Van Acker, 1996)



الشكل (16): آلية تحويل الفينانثرين إلى كينون بواسطة الفطريات ذات النمو الأبيضي (Van Acker, 1996).

4- الأنزيمات المحللة للحلقات العطرية

تشمل أنزيمات الأوكسيجيناز التي تدخل ذرتي أكسجين في الحلقة العطرية، وتنقسم إلى نوعين: الأنزيمات المتشعبة التي تدخل ذرتي أكسجين متتاليتين في أنسجة الحلقة العطرية، والأنزيمات غير المتشعبة التي تدخل ذرة أكسجين واحدة في الحلقة العطرية، وتوجد هذه الأنزيمات في أنواع عديدة من الفطريات مثل الخميرة والفطريات الخيطية كما هو الحال في مرض باركنسون Parkinson.

تعتبر الفطريات الخيطية من أكثر الكائنات الحية قدرة على تحليل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (Lee *et al.*, 2012 ; Verrna *et al.*, 2009) وذلك لأنها تفرز أنزيمات خارجية قادرة على أكسدة الحلقات العطرية، وتعتبر الأنزيمات المحللة للحلقات العطرية الأوكسجينية من أهم الأنزيمات المشاركة في تحلل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات المتشكلة من المواد المجمعة (Perera *et al.*, 2009 ; Ahmed *et al.*, 2000).

وقد أشار Soltkin *et al* (2013) في دراسة له إلى تأثير مبيد الحشرات Chlorpyrifos على نشاط أنزيمات المحللة للحلقات العطرية لدى الأطفال بعد 5 و 10 أيام، وذلك من خلال تحديد نشاط الأنزيمات التي أعوزت ذلك إلى تأثير المبيد على الأنزيمات المعرضة في الكائنات الحية كالمحللة للحلقات العطرية الأكسجينية والتي تقوم بإدخال ذرتي أكسجين في الحلقة العطرية، وتعتبر الأنزيمات المحللة للحلقات العطرية الأكسجينية المورفولوجية المخلوقات الحية الدقيقة التي تستطيع تحليل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (Lee *et al.*, 20013 ; Ahmad *et al.*, 2008).

كما أشار Paul *et al* (1995) إلى أن الأنزيمات المحللة للحلقات العطرية تشمل الأنزيمات التي يمكنها أن تحلل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات وتعتبر هذه الأنزيمات ذات أهمية كبيرة في تحلل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات HAPs وذلك على المستوى

أغيئي وَض الأيـ غ ُالقب ـَّبئ Cytochrome oxydase رْ٤وا دزكچجو أغني على ـَ زَ ـً
الزِ ـَّبئ (Crepeaux *et al.,* 2012; Gilbert *et al* 2013; Ahmad *et al*.,2003) .

الفصل الثاني

الوسائل والطرق المستعملة

1- المواد المستعملة

1-1- المستخلص المائي الكحولي لنبات الشيح

تم تحضير المستخلص المائي الكحولي لنبات الشيح، المجفف والمطحون بطريقة الاستخلاص بالإغراق (Bruneton (1993. وزن 400غ من المسحوق النباتي وأضيف له 4 لتر من المحلول الكحولي (hydro-éthanolique 8 : 2) ثم رشح المحلول المتحصل عليه بواسطة ورق الترشيح وتبخر المحلول الرائق في المبخر الدوراني، ثم جمع المستخلص المتبقي في أطباق بترية وجفف بواسطة lyophilisateur.

1-2- المواد الكيميائية والأدوية:

المواد الكيميائية المستعملة في هذه الدراسة موضحة في الجدول التالي:

1-3- المستلزمات والأجهزة:

المستلزمات والأجهزة المستعملة موضحة في الجدول التالي: (Sigma-Aldrich)

1-4- الحيوانات المستعملة في التجارب

استعملت في هذه الدراسة فئران Albinos Wistar من الجنسين تتراوح أوزانها بين 155 و 199 غ. تم تربيتها في مخبر علم الحيوان بكلية العلوم الطبيعية والحياة بجامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم. وضعت الفئران في أقفاص بلاستيكية في درجة حرارة الغرفة تتراوح بين 22-24°م. تم تغذية الفئران بالعلف المناسب والماء الصالح للشرب بصفة منتظمة. تم تجويع الفئران لمدة 10 ساعات قبل التجربة مع الحفاظ على الماء.

1-4-1- سم Nap و END على الفئران وطريقة إعطائها.

تم تقسيم الفئران إلى 6 مجموعات (n=6) كل مجموعة تحتوي على 6 فئران:

- **المجموعة الشاهد: (n=6)** تلقت محلول ملحي 1مل.
- **المجموعة END: (n=6)** تلقت محلول END بجرعة 2mg /kg.
- **المجموعة Nap: (n=6)** تلقت Naphtalène بجرعة 50mg/kg.

❖ **المجموعة END+Nap:** (n=6) تتكون من الفئران التي تعرضت لـ END، Nap وتم إعطاؤها 4 mg/kg و 50mg/kg على التوالي.

1-4-2-دراسة الدور الوقائي لمستخلص بذور الكمأة (Quercétine) إتجاه التأثيرات السامة لمبيد الأندوسلفان على الخصائص الجنسية.

تم تقسيم الفئران الذكور إلى 6 مجموعات (n=6) كما يلي:

❖ **المجموعة Témoin:** تتكون من الفئران التي تعرضت لمحلول ملحي 1 مل يوميا عن طريق الفم.

❖ **المجموعة END:** تتكون من الفئران التي تعرضت لجرعة واحدة من الاندوسلفان 2mg/kg.

❖ **المجموعة END+Que:** تتكون من الفئران التي تعرضت لـ END وQue بجرعة 2 mg/kg و 10 mg/kg على التوالي.

1-4-3-تقنية الدراسة السامة لمبيد الأندوسلفان على الخصائص الجنسية والوقاية منها بمستخلص بذور الكمأة VitE, VitC, Quercétine.

تم تقسيم الفئران الذكور إلى 8 مجموعات بكل مجموعة 6 فئران (n=6) كما يلي:

- المجموعة الأولى Témoin: تتكون من الفئران التي تعرضت لمحلول ملحي 1مل يوميا عن طريق الفم.

- المجموعة END: تتكون من الفئران التي تعرضت لجرعة واحدة من Endosulfan 4mg/kg.

- المجموعة Nap: تتكون من الفئران التي تعرضت لجرعة واحدة من Naphtalène 50mg/kg.

- المجموعة END+Nap: تتكون من الفئران التي تعرضت لـ Endosulfane و Naphtalène بجرعة 4mg/kg و50mg/kg على التوالي.

- المجموعة END+ Nap+ VC تتكون من الفئران التي تعرضت لـ 8.3mg/kg من C و30mg/kg من مستخلص بذور الكمأة و Endosulfan بجرعة 4mg/kg و Naphtalène بجرعة 50mg/kg على التوالي.

- المجموعة END+Nap+ VE: تتكون من الفئران التي تعرضت لـ 100mg/kg من E و30mg/kg من مستخلص بذور الكمأة و Endosulfane بجرعة 4mg/kg و naphtalène بجرعة 50mg/kg على التوالي.

- ا نَ غ ة خ ك ث ة خ: END+Nap+ Que ـك ي ه ـث -Quercetine غ ث خ 0يه ةى ةك ي ث وكي ل 30 كوخ ة Endosulfane و naphtalène ث غ وكخ 4ي ةى ةك ي و50 ي وةى ة ك ه ٌ ارز ان ـ.

- ا نَ غ ة خ ض ن ي ُخ END+Nap+EXT: ـك ي ه ذ ن ا نَ غ ة خ ب نَ ز ق ض ان جُ ب رَ ث وَ ل اه 100 ي وةى ة ك 30 ي ث وكي ل خو ة Endosulfane و naphtalène ث غ ة خ 4 ي ة ى ة ك و50 ي وةى ة ك ـه ٌ ارز ان ِ.

2- ال ط ق ص ل ت ع ح ٌ.

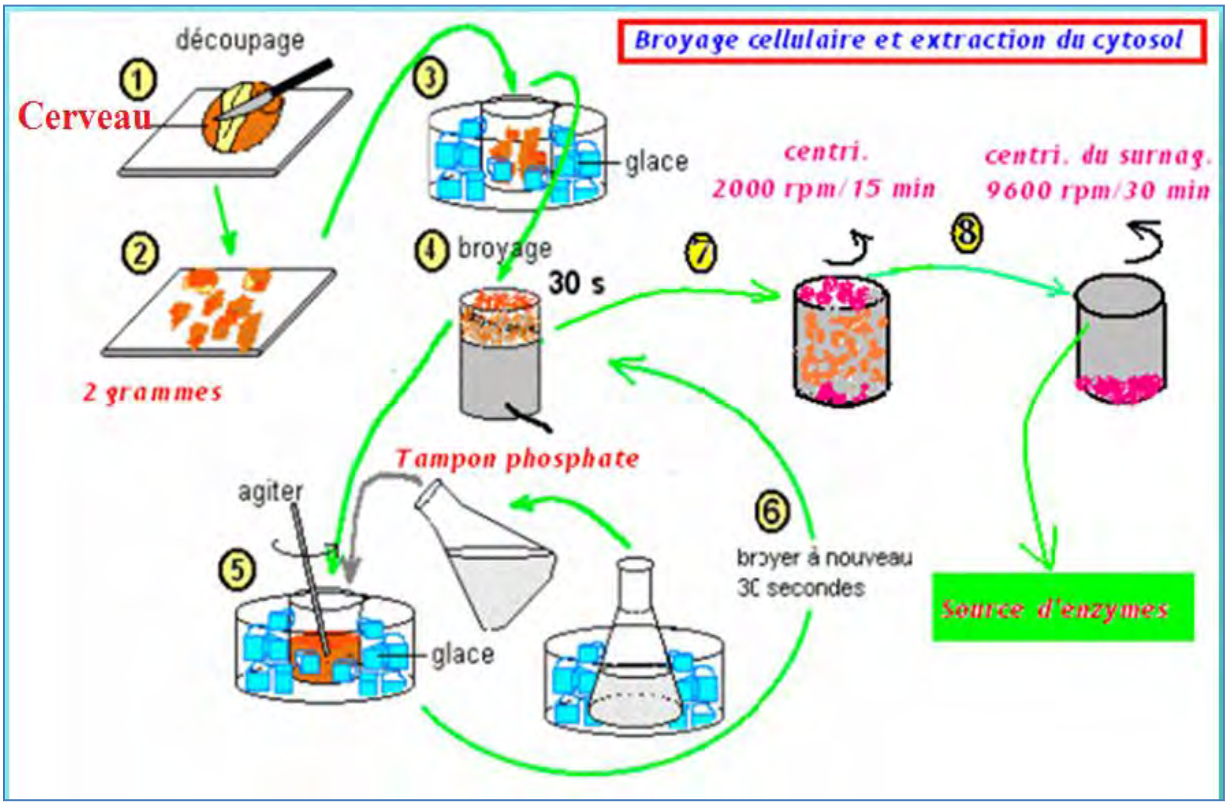
2-1- ت ش ش ٌ ح ال ح ى اخ و أخ ز ع ُ اخ أ ل سَ جح

ك َ ب ٌ خ ارز غ ف ز ٌ الاولى ض ان ب َ خ زي ر ق ل ٌ و ر ش و ك ي ان ي ٍ ب َ ض ه ي َ و و ي غ ل ي ب ي ث ل ف رو ل ٌ ي ل ص ا و أ ي ق ز ه ق ي ب ل َ ب ال د ك ه ك ُ ب ط و ان غ ن أ ك َ ل ٌ و ه ب ً الإ ن ز ٌ ب دان ك ي ب ك ح ن لأ ك ل ح .

2-2- ط ش ٌ ق ح ال ح ص ى ل ع ى ن اس ي ت ص و ل

زي ٍ ي ة 2ي ٍ ان ً ي غ 3 ئ أ غ و ي ٍ ي ُ ظ ان ل ه ب د KH_2PO4 (0.1M)، PH 7.4 ى ر و َ و ث ك ي ه ٌ خ ال ط و ك ار ق ك ي ن ٌ ة ي ٍ م ان ب ُ و ط ث ك ي خ 2000 دورة فـلال 15 ك و ٌ خ ر ي ذ ك ه ع خ ال ى و اح 4°و، ٌ ز و ع غ ن غ ي ا ق ط ب ك و ـ ق ي ك غ إ ن ٌ ال ط و ك ار ق ك ي ٌ ث و ك خ 9600 دورح ك ه و ٌ خ ال ح ٌ 30 ك ه و ٌ خ ك َ ك ه ع خ ئ ى اح 4°و. ر و ف ـ ن ان ط ح ك ب ط ب ك ٌ خ ان ز ٌ ى ظ ك ه ٌ ب ن و ٌ ب أ ش ب ى الإ ن ز ٌ و ان ج و ر ُ ب د ان ز ٌ ى ن خ، أ ل ك ح ال ن ي ٍ ه خ ٌ ج ا د (Iqbal, 2000).

ئ و و ٌ خ ا ٍ ز ق ال ص ي ٍ ك ٌ خ ي ش ك ل م)17(.



نشكم)17(يشاحلست الص ستيصول ا خالّ ىعلصخ (Iqbal, 2000)

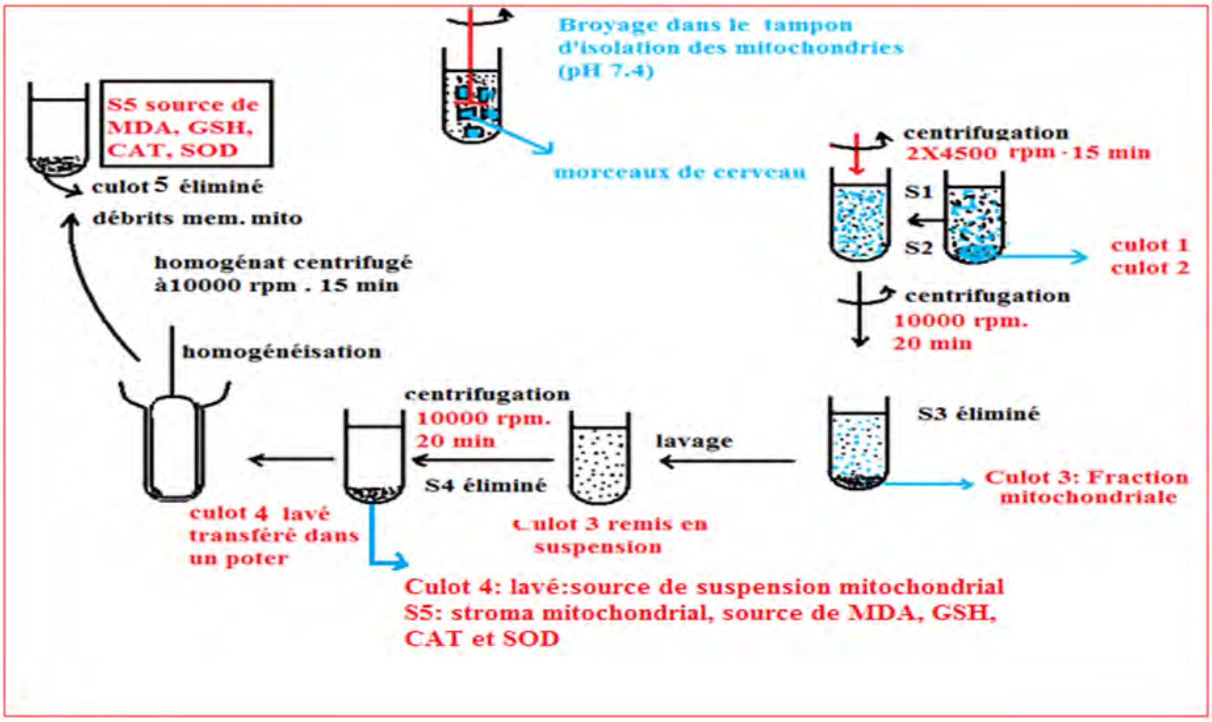
2-3-است الص لتّيِ ىك ذسّاخ

ي إزقالصو يزِك ِل بّ د اقالبّ انيكظخ ىّت ىووّخ (Rustin *et al.*, 1994) و(Fan *et al.*, 2000) بّفغىظبه ىّ إزقواطي ـ لغوما ّ خثّىّ ّ خ ّ م ثإِ طخ ىي هِي ثيهبيّ ثلىّفّكيّكلبي 0,86% كميفي بيّ ةازلو وخالّبازلو انىّوءاي ِ أ غخ َ انّـ، غوطّ غإهّ ط ّوخ ور ِكيِّغبشحوك ان َ ىّهل ّظنّ (EDTA) انّ ِك ىي ّ Tis-HCL 10mM، PH 7,4، 250 mM sucrose 0,5Mm ethylene diamine teta-acetic acid و يكفيبإنّ لآنّيِ ِ ّي ا نّ هظ َ %055 بكيلظ ىه ىّ ىِن الأ َ غخ وإفيكبوعّ ظنّ ان ىنت إن ّ ّ كهّ خ لطوطل انكّو يي ن ّ م ي رو ِ ّ ثبنّىّهل انّ ظّ ان ّ كهن أ ال ، كّرىيوحفأ ّ ثّ ظّيكلبيل والحصول كّهيكّ ينهّ ِ انزّ ِ ك ِ ل بّ. ىزإزكبيل عيِءي بّ ىك اطّرخأو END كّه ّ ثىّإالزّب ِ ك ِ ّزنا َ ل ّه ووجي ّ زكيمّ لازقالص نقشح ِ انزّ ِ ك ِ ل هّخ .

2-4-است الصنحشيج لتّيِ ىك ىّسح.

ىّ إزقالصنقشح ِ انزّ ِ ك ُل ه ّخ ىونقيلاان يكظخ ا طلاقاي ِ انكّهيّ انزّ ِ ك ُل ه ّ انتّى ّ ظم ّ هك ّ ك َ خ ّ ه ّك ّ خ إزقالص انزّ ِ ك ِ لّ نه ّا ن ىكهحّ هالك. ىشي ى ر غلّ انكّهي انزّ ِ ك ِ ل هّ ّ ك ّا ن ّغ ّ ك ّل - 20 ىوي وإف اّع ووضعه ىكه خع انّقجو)24 – 22 ° و (وإخضاكّنّ ىّن ثإِطخ عّبي

Ultraturax لمدة ثلاثة دقائق ثم يتم طرد مركزي للمستخلص بسرعة 1000 دورة/دقيقة ولمدة 10 دقائق، يستخدم الطافي الناتج لقياس تركيز البروتين وبعض العوامل الأخرى مثل تقدير نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة CAT و SOD وبعض العوامل غير الانزيمية مثل MDA , GSH الشكل (18).



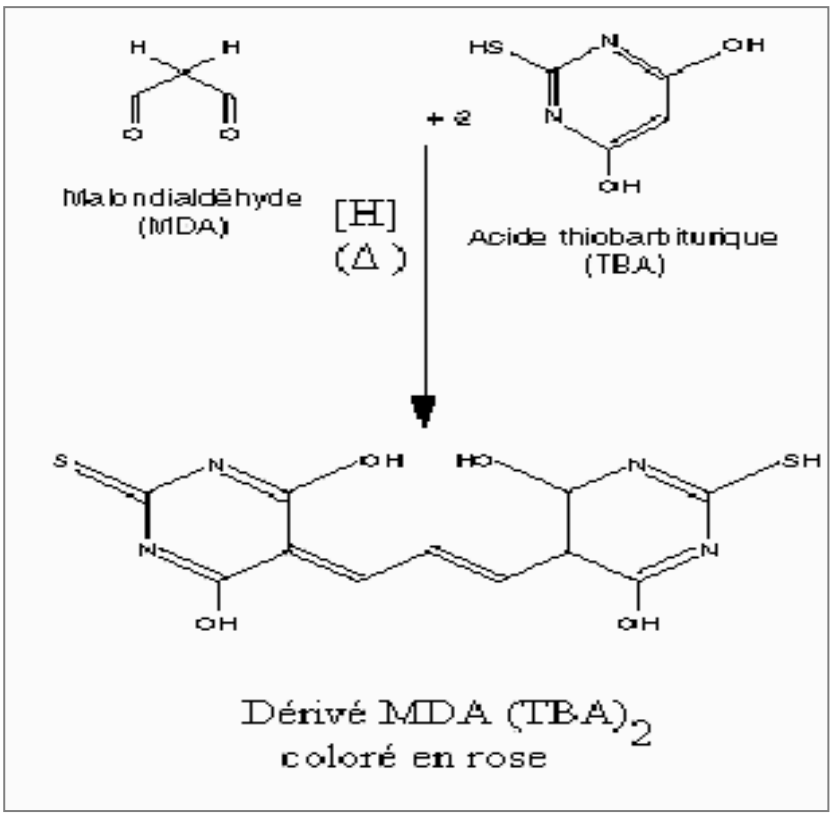
الشكل (18): استخلاص الميتوكوندريا من الدماغ

(Fan *et al.*, 2000 ; Rustin *et al.*, 1994).

2-5- تقدير بعض مؤشرات الإجهاد التأكسدي في مستخلص الميتوكوندريا الدماغية

2-5-1- تقدير مستوى MDA

تم تقدير مستويات MDA ... حسب طريقة (Okhawa *et al.*, 1979) ... TBAR ... MDA ... TBA ... PH: 2-3 ... 100 ... 45 دقيقة. ... :

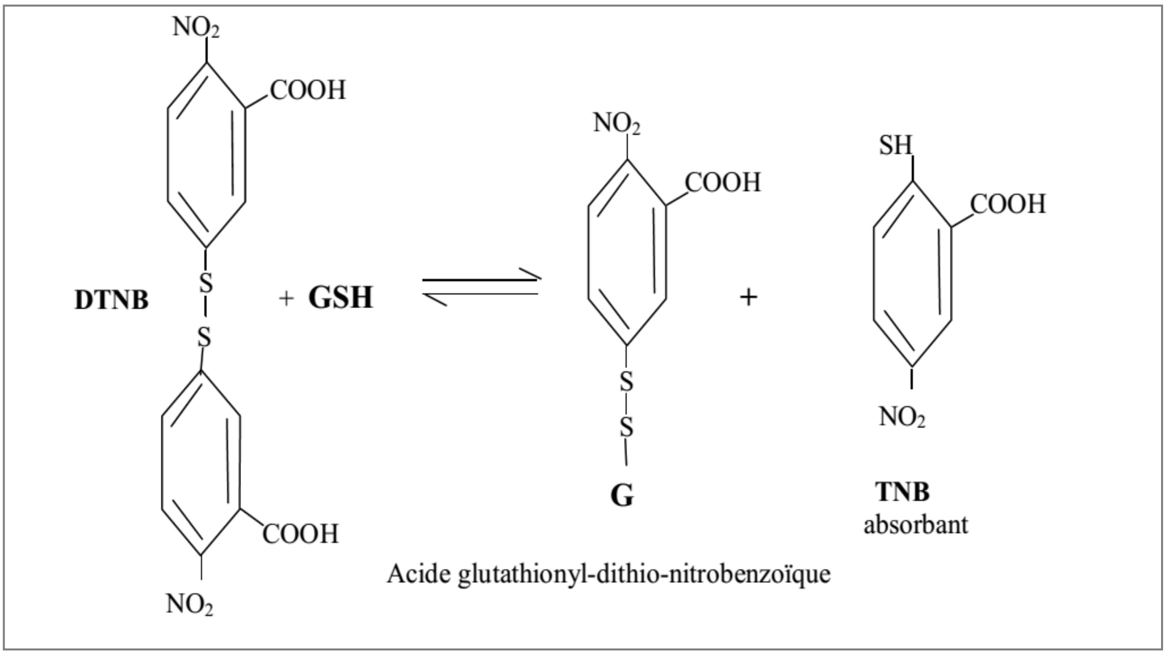


تم استخلاص المركب الملون الناتج بإضافة 1ml من *n*-Butanol، وقرئت الامتصاصية لطور *n*-Butanol بجهاز المطياف الضوئي عند طول موجة 530 نانومتر (Okhawa *et al*., 1979).

تم تحضير المجموعة الشاهد بنفس الطريقة السابقة مع استبدال 0.5ml من العينة بـ 0.5ml من الماء المقطر. تم تحضير المجموعة المعايرة بإضافة 0.5ml من TCA (20%) و 1ml من TBA (0.67%). تم تسخين جميع الأنابيب في حمام مائي عند 100° لمدة 15 دقيقة، ثم تبريدها بالماء المثلج، ثم أضيف 4ml من *n*-butanol وتم الرج بقوة، ثم تم فصل الطور العضوي بالطرد المركزي عند 3000 دورة في الدقيقة، وقرئت الامتصاصية لطور *n*-butanol بجهاز المطياف الضوئي Spectrophotomètre عند طول موجة 530 nm. تم تحضير المنحنى المعياري باستخدام 1,1,3,3-Tetraethoxypropane بتراكيز 0 إلى 15 nmol/ml. تم التعبير عن النتائج بوحدة nmol MDA/ml dialdéhyde Malon.

2-5-2- تقدير الغلوتاثيون Glutathion

تم تقدير GSH بطريقة Ellman (Ellman, 1959) حيث يتفاعل GSH مع حمض 5,5 – Dithiobis-2-nitrobenzoique (DTNB) ليعطي مركب (TNB) Thionitrobenzoique الذي يتميز بلونه الأصفر الذي يقرأ امتصاصيته عند طول موجة 412 nm بجهاز المطياف الضوئي Spectrophotomètre:



ٌ كيبف 0.5ml ي ٍ TCA (10%) إن ً 0.5 ml ي إنكي ُخ (انٌ ِزول ِ أو انشق ج انٌ ِ كل ِ خ)،وط ٌح 15 ِ نلقبئق خٌ بٌ لگ ىكو إفكيبع الأٌبث ٌ ً پٌكخ نكهلطاٌ ىرو ٌكي ٌ لٌح ٌ كي ٍ هبئ ِ ن وبسكيخ 2000 كورة/ في انلقو ِ خ.

ٌ ز ٍ وكغ ٌ ك ِ أ ّ خ خٌ قجو ِ 0.1 ي ٍ هي ي ِ يٍ ٌهل Ellman كٌ بف ِ إنى 1.7 ي ٍ هي ي ِ يٍ ٌهل ِ ان ُظن ٌ هبن ِ ًان و 0.2 ي ٍ هي ِ ي ٍ ٌ ان ِ خ ِ طاح ِ لطا خٌ ب ٍ نلٌ ح ً ل ٌ ك جي ِ ؛ ر ِ غٌ ب ِ ك ِ زً لٌ خ انكك ِ ٌ ى ن ِ ٌ ٍ بج ٌ ٌ ٌ كي كي ٌ ِ ن انٌ كيكًل ٌ ى ٍ ن ِ ي ِ ع ِ خ 412 ب ٌ ي ِ زو ٌ كل أجَ ِ ِ ة blanc ٌ ٌ ك ِ ي ِ ي ِ و ك ِ ٌ لشوو ٌ ى ٌ ٌ ٍ ِ ٍ وز ِ و ٍش و كه ِ ي ٌ ُ ٌ ى ٍ ي ٍ كب ٍ ن ِ ٌ ل ٍ GSH و كيبٌ ٌ زٍ ٌ ك ٌ ك ٌ رو ٌ ك ٌ ي ٍ GSH انُ ٍ ٍ غ.

3-5-2- ق ٌ ش ٌ ان ٌ ش ٌ اط الإضٌ ٌ ٍ ن ٌ ٍ Catalase

ز ٌ رول ٌ و ش ٌ ىي ٍ ل- Catalase ك ِ ز ٍ ِ ٌ زول ِ وشٌ ح ٌ ي ِ ز ِ ك ِ ل ٍ ه ِ ب ٍ ن اق ٌ ب ٍ ان ِ ك ٌ ط ٍ ٌ خٌ ح، ٌ ىٌ ٍ ٌ ٌ وو ِ خ (Clairborne, 1985) زٌ ٌ ش ِ ك ِ ٌ ِ نٌ ٌ ٌ ِ انطوو ِ ك ٌ ٍ ِ ٌ انق ِ ل ِ ع ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ زلا ِ ط ِ ب ِ خ ٌ ٌ ٌ ِ ٍ ى ٌ ى ِ ع ِ خ 240 ب ٌ ي ِ زو ٌ ٌ ٌ ك ِ ٍ ِ ِ ح ِ ٌ ك ِ ك ِ ك H_2O_2 ٌ ىٌ ٍ ٌ ٌ ِ ان ِ ك ِ ٌ ٍ ر ا :

ٌ ز ٍ وكغ 50µl ي ٍ ان ِ ظ ٌ ه الإنز ِ ٌ ٍ ِ (ان ٌ ٍ ِ وي ِ ن ٌ ك ِ ق ِ ٌ ٍ ح ان ٌ ٍ ِ ك ٌ ِ ِ ه ِ خ) ك ِ أ ّ جٌ خ ِ ٌ ِ فو ِ خ ِ و ٌ ٌ كٌ ب ٍ ِ ف ٌ 2.95ml ي ٍ ٌ ي ٌ ٍ ٌ H₂O₂ ٌ ٌ ٌ ِ ك ي (19mMol/ml) ي ٌ ٌ ٌ ك ِ ٌ ٌ ِ ك ٌ ٌ ِ ن انٌ ظ ان ِ ِ ِ (KH₂PO4, 0.05M, PH7). ٌ زٌ ٌ ِ ٌ ٌ ٌ خ ِ ر ٍ ِ و ٌ ٌ ان ِ ظ ٌ ٌ ٌ ب ٍ ٌ ٌ ك ٌ ٌ ٌ ى ٌ ٌ ل ٍ ٌ ي ٌ ع ِ خ 240 nm فلال انل ٌ ٌ ٍ و ٌ ٌ خ الأول ٌ ٌ ٍ ٌ ٌ ِ ك ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ِ و ٌ ٌ ٌ أفٌ ك ٌ ِ ه ِ ٍ ٌ ِ خ ٌ ٌ ٌ ي ٌ ٌ ٌ ض ِ ٌ ٍ ٌ ان ِ كي ِ ئ ٌ ٌ ٌ ٌ ل ِ ٌ ٍ ي ٍ t0 ٌ ٌ ٌ ر ٌ ِ ك ِ ك ِ ٌ ك ِ ه ِ و ِ خ. ٌ ز ٍ ٌ ب ٌ ِ ٌ ِ ة ٌ ِ ش ٌ ٌ ى ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ي ِ ٌ ٌ الأ ِ ٌ ٌ ٍ ِ ٌ ٌ ِ ح ِ ٌ الدو ٌ ٌ ٌ ن ِ خ ِ ك ِ ٍ ك ِ ك ِ و ِ خ ٌ ٌ ٌ ٌ ِ ك ِ و ٌ ث ٌ ٌ ٌ ِ و ٍ و ٍ ٌ (UI /min /g de protéine) ٌ ى ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ٌ ك ٌ ٌ ب ٌ ٍ ٌ ك ِ خ ِ ا ر ِ :

UI /g= (2,3033/ T) X (1Og A1/A2)/g de protéine

A1 : الاني ظ ب ص كـ ل ان ل و خ الأولي. A2 : الي ز ظ ب ص كـ ل ان ل و خ نان ب َ خ.

T ان ل ب ط ن ي ي ي ُ .

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

4-5-2 ت ق ّ ش ا ش َ ط ف ق SOD

SOD ً ج ب ح كـ ث وونيري ك ل َ ذ ّش ب ى أي َ ، ّ غ رّ ش ك م ع ى ه ان لَ ه وكسيل ا ً ب ل ل ي ٍ أ ً ٍ ً ٌ ك ٍ ألك ك ىَ ش ى ت ي ل ي ى ٍ م ً $O^{\bullet}{}_2$ إن ً H_2O_2 ك ب ّ ً ٍ ي ك ي ك ل ال ل ز ا ن ف ا ن ب ن :

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

ري ول ّ ش َ ب ى SOD ك َ ان ّ ز ٍ ز و ل وان ش ى ح ان ّ ز ك ٍ ل َ ه خ َ ت ى ث و ّ خ (Beauchamp and Fridovich, 1971)، ى ش ي ل ز ْ ن ل ط و ّ خ كـ ه ً ل ح ه ْ ا ن الأنز ّ ى كـ ح ض ج ى ث ر ل ب ك ي ب ث ٍ ي وك ت nitroblue-tétrazolium (NBT) والأ ً ٍ ُ ً $O_2^{\bullet -}$ ان ب و ظ ك ٍ إ ان ز ل ي كـ م ان ي ٍ ى ي َ ى ث ً ٍ O_2 و Riboflavin ك َ وجك ي ي ي كـ ن الإلكترون م Méthionine ك َ ب ك ان ل ي كـ م ا ر :

$$\text{Riboflvine} + O_2 \longrightarrow O^{\bullet}{}_2$$

$$\text{Superoxyde+NBT} \longrightarrow \text{Formazan}$$

إم ك ه ع ب ع NBT ث ٍ إط خ ${}_2$ ً إن Formazan ك ً ي ي ق ي ز ّ ث ط ل خ ب ً ال ي ن ظ ب ط خ ان ي ئ خ ل كـ ى ل ي ي ع خ 560nm و ف ي ك ر و ل ه ح ع ب ش ى SOD ث ك ّ خ الأ ي ّ ى ان ي ق ي ل ب ب ض ج ى %50 ي ٍ إ ع ب ع NBT إن Formazan. و ل م ع ا ل ّ ر ى ز ى ت ر ي ك ي و س ط ر ل ك ه ّ ت ٍ ز ً كـ ه ً 1م ي ي ٍ Cyanide de sodium NaCN (0.01M)، 0.1ml ي ٍ ي ت ي ل ه NBT 0.176 mM)، 1ml ي ٍ EDTA (66Mm) و 0.1 ي ٍ ي ت ي ل ه (0. 002Mm) Riboflavine وان ت ّ ه ٍ ل ان ّ ظ ف ان ر ل ي إ ً

(Tampon phosphate (0.1M), (PH 7.2 KH_2PO_4 ، 50µl من الأنزيم المستخلص، 0,1µl من Méthionin (1M).

أنبوب الشاهد (contrôle) يحتوي على نفس المكونات ما عدا الأنزيم الذي يعوض بالماء المقطر. تعرض الأنابيب لمصباح الأشعة فوق البنفسجية بقوة 15 Watts على بعد 15cm لمدة 15 دقائق. تقرأ الأنابيب بعد ذلك على طول موجة 560 nm بواسطة جهاز السبكتروفوتومتر ضد الشاهد. تحسب النسبة المئوية لتثبيط الأنزيم SOD بالعلاقة التالية:

$$\% \ d'inhibition = (DO_{contrôle} - DO_{échantillon} / DO_{contrôle}) \times 100$$

تعرف وحدة SOD (µl/ml) بأنها كمية الأنزيم التي تثبط 50% من تفاعل الأكسدة الذاتية للأدرينالين في الدقيقة الواحدة.

2-5-5- تقدير البروتينات

تقدر البروتينات بطريقة لوري (Lowry, 1951) وذلك بالاعتماد على تفاعل البيوريت Biuret الذي يعطي لون بنفسجي مع البروتينات. تعتمد هذه الطريقة على أن الروابط الببتيدية تتفاعل مع أيونات النحاس في وسط قلوي مكونة معقد ملون يمتص الضوء بشدة. تضاف إلى هذا المعقد كاشف فولين سيوكالتو (*Folin – ciocalteu*) (phosphomolybdique-phosphotungastique) الذي يتفاعل مع الأحماض الأمينية التيروزين والتريبتوفان الموجودة في البروتينات.

تقرأ الأنابيب على طول موجة 750nm بعد 30 دقيقة من التحضين في الظلام. تحدد تراكيز البروتينات بالاعتماد على منحنى المعايرة المرسوم مسبقا بمحلول قياسي من Albumine sérum bovin (BSA) وتعبر النتائج بـ mg/g tissu.

2-5-6- تقدير نشاط Glutathion S–transférase

تقدر نشاط أنزيم GST حسب طريقة (Habig *et al.*, 1974)، التي تعتمد على قياس سرعة تشكل المعقد GSH-CDNB الناتج عن اقتران الزمرة الثيولية للغلوتاثيون GSH مع المركز الإلكتروفيلي للمركب Chlorodinitro benzène (CDNB) بوجود أنزيم GST. يحتوي المزيج التفاعلي على 850µl Tampon phosphate (0.1M), (PH 6.5) و 50µl CDNB (20Mm) و 10µl من المستخلص الأنزيمي و 50µl GSH (20Mm). تحضن الأنابيب لمدة 10 دقائق على درجة حرارة 37°م. تقرأ الأنابيب بعد ذلك على طول موجة 340nm بعد ضبط الصفر على الشاهد الذي يحتوي على جميع المكونات ما عدا المستخلص الأنزيمي. تحسب النشاطية بالعلاقة

$$K = (DO_{échantillon} - DO_{contrôle}) \times 100 / (9.6 \times 0.05)$$

2-5-3- الدراسة البيوكيميائية

تم استعمال الأثر المضاد لتخثر END- (Kristal *et al.*, 1996) حيث تم تحضير محلول EDTA (1.8 ملي مول/مل) بإضافة 10.8 ملغ من EDTA إلى 1 مل من الماء المقطر. تم إضافة 18 µl (6Mm) من Succinate الأندوسلفان إلى 1 مل من الدم المأخوذ. تم تحضير سلسلة من التراكيز (0-200-300-400 µM) من أوغان كوز (200µM). تم قياس الامتصاصية الضوئية لكل عينة دموية عند طول موجة 540nm باستعمال spectrophotomètre لمدة 5 دقائق. (UV-vis mini 1240 spectrophotometere SHIMADZU, China).

2-6- أخذ الدم

تم أخذ الدم من الوريد الأفعواني خلف العين (retro-orbital-sinus) بواسطة أنبوب شعري معقم بعد تخدير الفأر بالإيثر لمدة 12 ساعة قبل التجربة، حيث يتم وضع الفأر على ظهره ويتم سحب الدم من الزاوية الداخلية للعين، ثم يوضع الدم في أنبوب معقم يحتوي على مضاد التخثر (Alanine Aminotransferase (ALT و Aspartate Aminotransferas AST)، أنبوب مضاد التخثر (Tube héparines) أنبوب جاف (Globule Blanes) (FNS)، أنبوب مضاد التخثر (Lymphocyte) أنبوب مضاد التخثر (Monocyte) أنبوب مضاد التخثر (Granolocyte) أنبوب مضاد التخثر (Basophiles) أنبوب مضاد التخثر (Nitrophile) أنبوب مضاد التخثر (Eosinophiles).

2-6-1- تقنية استخراج الدم الكامل وفصل المصل

يوضع الدم في أنبوب مضاد التخثر ويترك لمدة 30 دقيقة ثم يوضع في جهاز الطرد المركزي L'appareil d'hémogramme بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق.

2-6-2- تقنية استخراج البلازما

يوضع الدم في أنبوب مضاد التخثر ثم يترك لمدة 30 دقيقة ثم يوضع في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق.

2-6-2-1 تقنية التشخيص الحيوي

يتأكسد الغلوكوز بواسطة إنزيم الغلوكوز أوكسيداز (Glucose oxydase) الذي يفرزه الفطر، حسب تفاعل كابلان وآخرون Kaplan *et al* (1984) إلى حمض الغلوكونيك Gluconique وبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 الذي يتفاعل بدوره مع الفينول والأمينوفينازون 4-Aminophenasone بوجود إنزيم البيروكسيداز (peroxydase) ليعطي في الأخير مركب كينون Quinone الذي يتميز بلونه الوردي الذي تقاس شدته بواسطة جهاز المطياف على طول موجة 505 نانومتر حسب المعادلات التالية:

$$\text{D-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Glucose oxydase}} \text{Acide Gluconique} + H_2O_2$$

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

أضيف 10 ميكرولتر من العينة إلى 1 مل من الكاشف المتكون من Aminophenazone (10 u/l) و peroxydasse (1000 u/l) و Glucose oxydase (2,6mmol) و phénol(0,3mmol) و Tampon Tris PH7 (100mmol/l) بالإضافة إلى المعايرة.

حساب تركيز الغلوكوز في العينة

$$\text{Glucose (g/l)} = \frac{\text{D.O Echantillon}}{\text{D.O standard}} \text{ , n=1}$$

2-6-2-2 تقنية التشخيص الحيوي لليوريا

يعتمد مبدأ الطريقة على تفاعل بالليتيرل وآخرون Balleterl et *al* (1961) الذي يتم على مرحلتين الأولى بوجود إنزيم اليوريز Urease الذي يحلل اليوريا إلى أمونيوم وثاني أكسيد الكربون، والثانية بوجود الساليسيلات Salicylate وهيبوكلوريت الصوديوم Hypochlorite de sodium في وسط قلوي يعطي لون أخضر يقاس شدته بواسطة جهاز المطياف على طول موجة 590 نانومتر.

$$\text{Urée} + H_2O_2 + \text{Urease} \longrightarrow 2NH_3 + CO_2$$

2-6-2-3 تقنية تشخيص داء السكري

تم تحديد نسبة الغلوكوز في الدم بطريقة Henry (1984) و Larsen (1972) باستعمال كاشف الغلوكوز أوكسيداز (GOD-PAP) حيث تم قياس الامتصاصية عند طول موجة 492nm.

2-6-2-4 تقنية تشخيص فرط شحميات الدم الثالثية

تم تحديد نسبة الدسم الثلاثي بطريقة (Fossati and Principe, 1982). تعتمد هذه الطريقة على تفاعل الأنزيمات الليباز البنكرياسي مع الدسم الثلاثي حيث يتم تحرير الغليسيرول وأحماض دسمة. يتم تحديد الغليسيرول بعد تفاعله مع الأنزيم Lipoprotéine lipase. يتم تحديد الغليسيرول بعد تفاعله مع الأنزيم Glycerol kinase وفي وجود ATP و Mg++ حيث يتحول الغليسيرول إلى Glycerol-3-phosphate الذي يتأكسد بوجود الأنزيم Glycerol-3-phosphate oxidase إلى Dihydroxyacetone phosphate و H_2O_2 الذي يتفاعل مع 4-Aminophenasone و p-chlorophenol في وجود peroxidase لتشكيل Quinone الذي يعطي لون وردي أحمر يتم قياس شدته عند طول موجة 505 نانومتر والتي تتناسب طرديا مع تركيز الدسم الثلاثي في العينة :

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

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Glucerolkinase}} \text{Glycerol-3-phosphate} + \text{ADP}$$

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

$$H_2O_2 + \text{P-Chlorophenol} + \text{4-Aminophenazone} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinone rose} + H_2O_2$$

2-6-2-5 تقنية تشخيص التهاب الكبد الفيروسي ALT (GPT) و AST (GOT)

2-6-2-5-1 تقنية تشخيص التهاب الكبد الفيروسي ALT(GPT)

تم تحديد نسبة ALT حسب طريقة Bergmeyer *et al* (1978) والتي تعتمد على المبدأ التالي:

Tampon Tris PH 7.5 عند درجة حرارة 30 مئوية، L- Alanine (500mmol/l) و ketoglutaric acid(15mmol/L)،NADH (0.18mml/L)،LDH (1200 u/L) وفق التفاعل التالي :

$$\alpha\text{-ketoglutaric acid} + \text{L-Alanine} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{L-Glutamic acid} + \text{pyruvic acid}$$

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

2-6-2-5- 2تقشانُش اط الإض ٌ ٍ ٍ AST(GOT)

رً ذرلَكِبوٌح ىَت ئوًخ (1978) Begmeyer *et al.* ِبطرٍقة والي كالنبك مزنبنخ:

يئهل ظ ٌ ًان Tampon Tris (80 mmol/l)(PH 7.8) كهعخ ىلو اح 30 كهعخ يئ ٍ خ.

α -ketoglutarate و MDH (600u/l) ، NADH (0.18u/l) ، aspartateL-(200mmol /l) (12mmol /l) وزنرليكل وفقلكبلا ذانن خ :

$$\text{Aspartate} + \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{GOT} \longrightarrow \text{Oxaloacetate} + \text{Glutamate}$$

$$\text{Oxloaceta} + \text{NADH}^{+} + \text{H}^{+} + \text{MDH} \longrightarrow \text{MaLate} + \text{NAD}^{+}$$

3نذسلسح الإحصائ

ذً ط ٍ ك ذانزئظكه شكم ىه ي زطخ ًكبل د والانحراف انًثبه وريازولو الإحصبئ ٍ نوبخ ًانوى انق ٍ طخ ًًكبزل انثبير ل ىنر ًخ ا ٍ ًو انرً Student test. ر ٍ كاك يهثبكان بئج ل افزل يبثٍ يقزه ًاق ثكبد ًكُغ انشخ ح ي عغفطوانقط أ.

p< 0.05 = لنو مرثوٌ ٍ كي ٍ ٍ

0.05 > P >0.01= انلو يكي ٍ ٍ

p <0.01 >0.001 = انلو مثًكي ٍ خ ٍ يلي كخ

p < 0.001 انلو م ثكي ٍ خ عل يلي كخ

ىرى ًة ٍ انكُبطو الإحصائية ثوطانجانوبيط *EXEL 6.0*

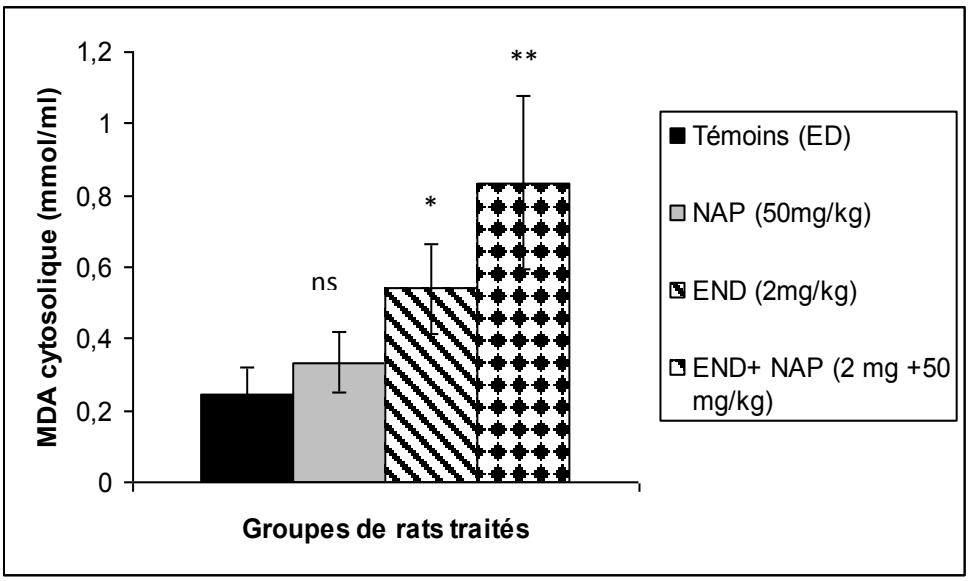
الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

ت ق ى أ ر ل س ن خ ف ع ا ج ه ى إ ل ع ي ا ت ف ا ن ت ئ س ي ف س ب ت ب ز و ل خ و ت ا ص ب ت.

1-1 ت ر ك ي س MDA

ج ع ا ز ئ ظ ل خ ي ا غ أ (2) ث ء ل ب ل د ل خ ص و د ء و ا ز ي ب ك ي ز ء MDA ي ز ع ل ب ع ء و ك ي ك ل م ج م ك خ أ ي ء ب د ل خ ث إ ط خ Naphtalène، ي ا ح ك ي ة (P<0.05) ، (P<0.01) ك ل ا غ و م ا ء ل خ ث إ ط خ ا ل END ر ي ل ب ل ي ه ا ل ى أ ش (19)



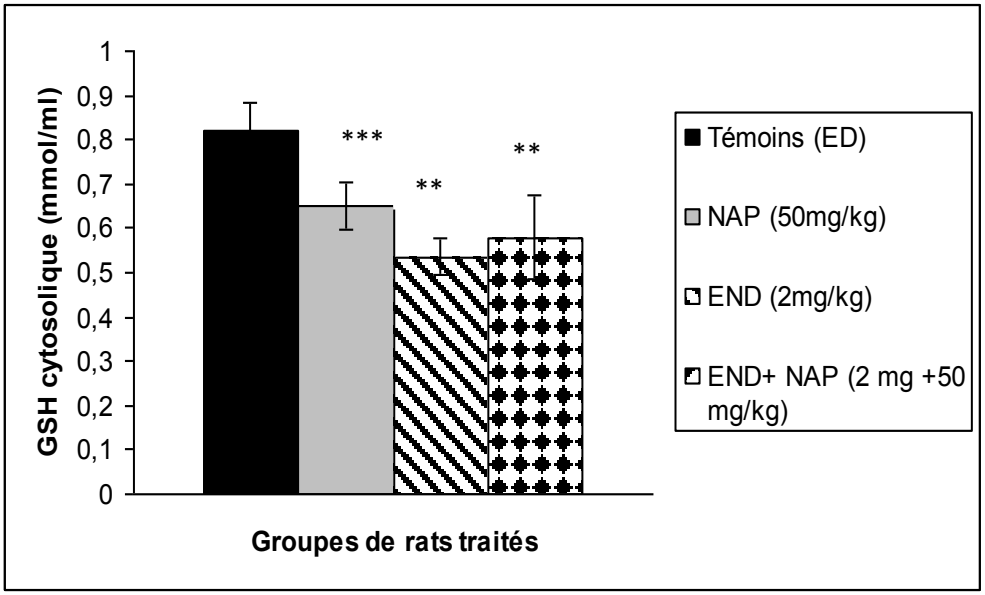
ا ش (19) ء ء و ق ز ق ل ت ع ل ي ه ي م ة MDA ي ز ي ا ق ا ل ي ا أ ك ظ خ غ و م ا ء.

أ ء ك ج ا ب ب ت و س ط ± الانحراف المعياري، n=6 ب ه خ ز ط ب د ل ث ب ش ب ل ي م ي ت ن ي ك ا ل ز ب ه *P< 0.05 . Student t *P< 0.01;**.

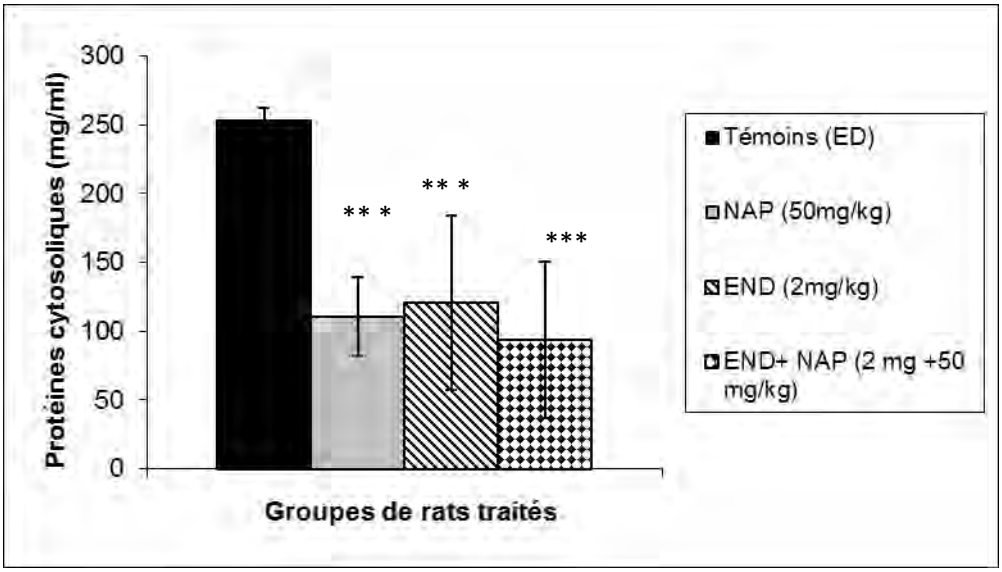
2-1تركيز GSH في بوتاسيوم الثوابت

أك د المعا ال د المخلخ الي ىلياح كَ ّ يَة زجيخ في روع٤ي GSH في ءِز ّ ىُ اقالهيب أكيظغخوب هخشبُشبىل ، ىءش ُ ّ ىع لوبوع كَ ّ ي)P<0.01(ُ)P<0.001(ل ِ أىءأب د المعا َخ ثضبزلهُ ٤ِ ، ُ رِي المعا َخ ثبلأ لِإلب، ألأ لِإل ِ ضلالهبءِ كَ ب كَ ِى ل ورء٤ت، اُشّ َ)20(.

ثالىظخ أنزِئظ المله عخ في أ شّ هه ْ)21(رجءؤصو ل ورْغب د ألز ّ ىُخ عواء المعامخ ثزي الموك ا ُ بَخ. ىءش ِ ع الأنبب ع كَ ّ ي)P < 0.001***(في روءيْب ل ِ جمءغ المجمكّب د المعاملةبلأ لِإل ِ، طلهُ ٤ِ ضلالهبءِ غ الأ لِإل ِ وب هنة بالمجموعة أشبىل.



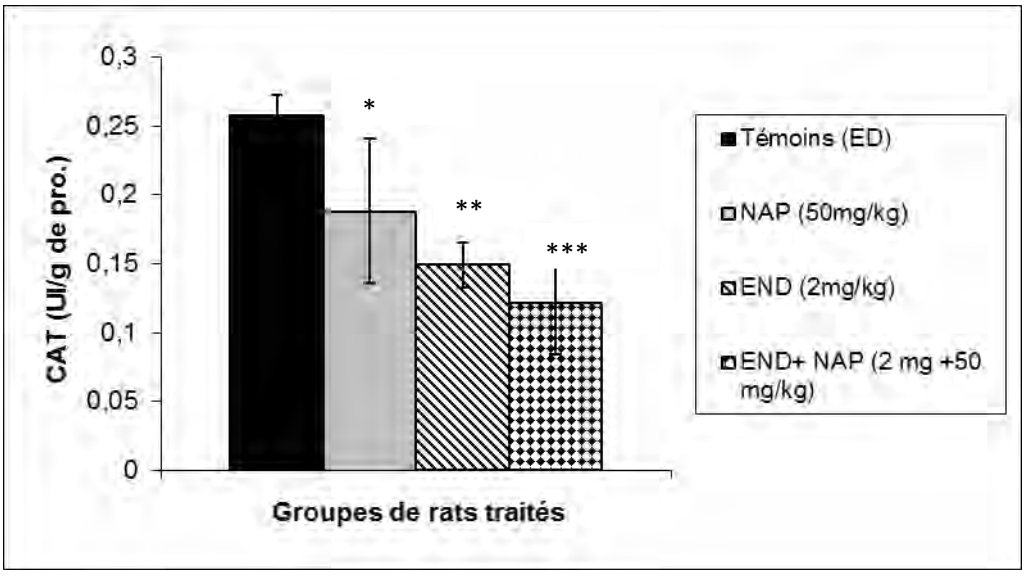
نلشكم)22(: ر٤٤و رو ءي GSH ألز ىّ ولي في اُقءخ أكيظغخ كّ ل َ قز ِ ق المجمكّب د اُى٤ءخ أوء ُ كّ جواكّ بّ ثبُشبىل ُ متوسط ± الانحراف المءعبري، n = 6، وبه َخ ّ ظِب د المعا الىثبُشبىل ُ مُي ثزنِيكلفالزجب ه *t* Student . ***P<0.001*، ***P<0.01* .



نلشكم)21(: ر-٤و روؤي أجرٍ ٤أب د أ٤زى ٤أخ في اقالليا أكپ ظلخ كـلّ ّقزٍ ق المجمكّب د أتى ٤أ٤ّأخ، أو٤ ّ ّكچواكـّبّ بالنز ّ ٍتى ± الانحراف المعياري، . n = 6، وبهّأخ ّ ظٍّب د المعا ال د ثـبُشبـلّ ، ثـزٍكـپـلمفالـزجب ه t Student *P<0.001****

1-3-َشاط سلّى Catalase

ٍغ الّقب ع ّكـ ّ ّي (P< 0.05) في ّ زَ ّيّشبـى CAT كـلّ المجمكّخ المعـجّخبطّلـبـكّ ، (P<0.01)كـلّ المجمكّخ المعاملةبلأ لّلـبـ، (P<0.001)كـلّ المجمكّخ المعاملةبلأ لّلـبـ ٍ ىطلّلـبـكّ ، وبّ هّخ بالمجمكّخ أشلـلـح اُشلّ ّ)22(.

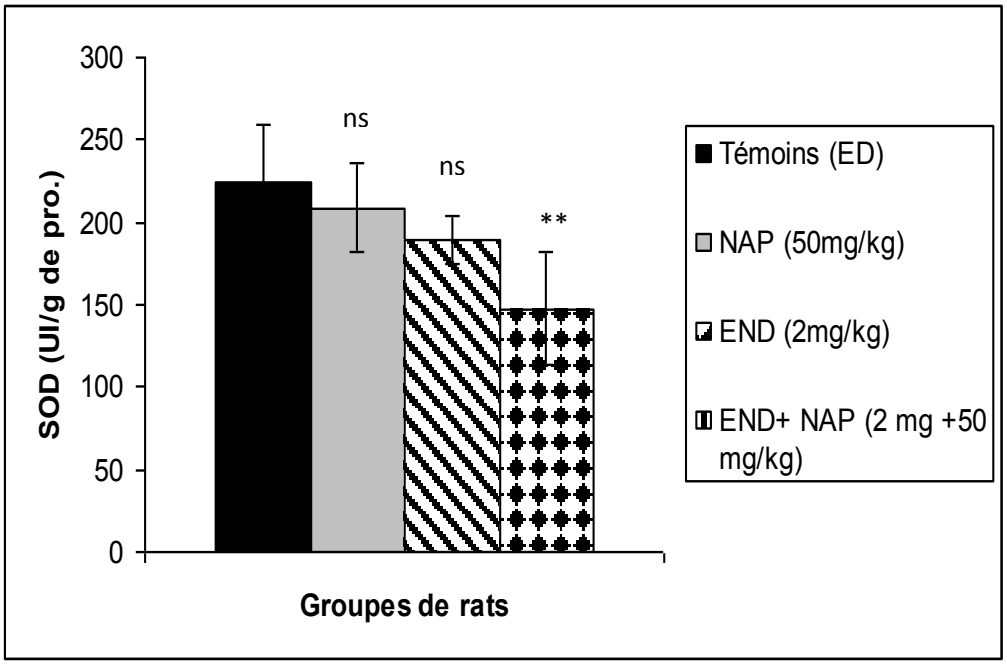


نلشكم)22(: بوؤي و المعاملا د المختلفة علي شبـى أ ٍريم Catalase لّز ّرولي في اقالليا أكپـظلخ.

أو٤ ّ ّكچواكـّبّ بالنز ٍتى ± الانحراف المعـجّهي، n = 6. وبهّأخ ّ ظٍّب د المعا الـتـبـُشبـلّ ّ مُي باستعمال افحزٍب ه Student t، ***P < 0.001 ، ** P<0.01 ، * P<0.05.

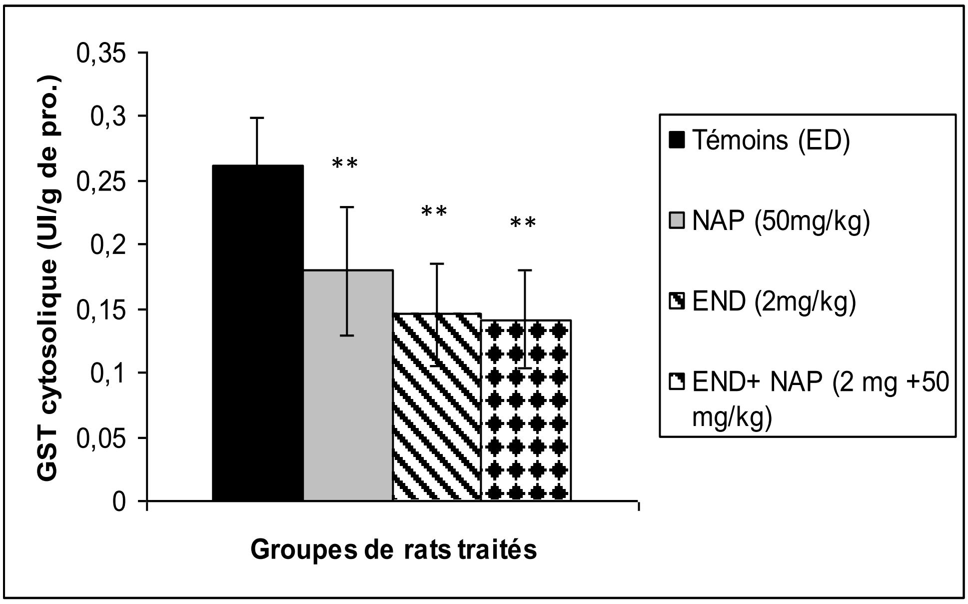
4-1-َشاط أسٌ ً SOD و Glutathion S-Transférase)GST(.

يكّكپ ا شٌ)23(زيئظرقديرشّبىئ أيٍيْ SOD ٱلز ىٌولي في أقلايا أكپظغخكّل قزق المجمّكّب د أىٍء أ٤خ. ام يلاحظ القبب ع ىئ٤و كپ ّي ّكّل مجمكّتي END NAP ْ٤وثء ْ (224.8±34.154 UI/g) وّبهئخّبخُمجموعة أشبلّحج 188.8 ±14.503UI/g ْ 208.7±27 UI/g في ىئء اقلّكپ ذ هيمخ شّيى ن ا الأيٍيْ بكپ ّ يّقّبخُخ)P<0.01 **(كّل أمجمكّخ Nap +END وّبهئخّبلمجمكّخ أشبلّحل. في ىئء يلاحظ ً فلال زأبيئظ الى ٌخكي ا شٌ)24(القبب كپ ّيّ (P<0.01) فيشّبىئ أيٍيْ GST ٱلزىّ ليكّل ً المجموعا د ا ىّ٤ٱلخ المعاملةوّب هخ ثبُمجموعة أشبلّحل.



انشكم)23(بمثل ر ل ع ل الث لخ تفت ع ً َش اطلٌى SOD نسبيتىزو نً ف ل خ ت ن ه ب ت.

القيم عبارة عن المتوسط ± الانحراف ل عاري، n = 6. يقارن بين المتوسطات ل عالث لبشاهذ و ن لخ باستع ً الخ تبار Student t . ** P < 0.01 ، غ ري ع ى ي Ns



شكل)24(: رـ٤ـشـ٤ـش GST الزوزولي في ا الُ٤ٌجلظ٤خ ٌل ّق زق المجموعا د اُئ٤خ ٓ خ .

و ّب ٌ ٙخ ٌّ ِطب د المعالث ث ب ُ شـ ب ٌ ل n = 6 . أو ٌ٤ ْ ٌ ٌجواك ب ّث ب ٌ ٓز ٍ ى ± الا ٗ ؾوا ف المع ٌب ٍ ٌ ي،

ثزِك ٍ ٌ ب ى الز ج ب ٓ t Student . P < 0.01 **

لاُاقشت

ر شٌ السمخ أكِظغخث إطخ الموك أبَخ أقبهعخ بما في مُي الأكوية، المجل د ٱلهٌبفٌَب دزكِك اُوَب د العطرية، جِجٌَبب لُأموا ع أكِظغخ ضَ َو ع اُ- Parkinson، أُ ِق أكِظبي Neurodégénérescence ... .إ- ُول أطجِتَ ذ اه ِضأ٤و َ ِ ٌَ المك أبَخ كِوكخ ثَمؤب ِ ٓاء أمرجِب د الاصعِخ أ ٌ كٌب الأيضعخ ٌمُي َ ِفلال اظطلاب ُعِ اُ زوًلي. يك َ ِ ٌَ الاخير ٌَ ُجت الأساسي ُكِلِلي َ ِ المظاهر المرضعخ ُكِكِوية، ئعش نِ ٌ َبعمة أغيِيِ د أجو ِ ضَ أ- ADN، أجو رٌَب د ٌ ألٌ َ ِ ثإطخ ألشٌبِ ألَ َ عِ٤َخ أشطخ (ROS)، يزظكَ ِ مُي ر-٤و فيثؤب أطجِكِعخ ثإطخ األ ح ل ٤خ ُلٌ ِ، ك ولا ِ ظلاخ ُجو رٌَب د ِ ٓاء َب ٌ ذ أيِيعخ أ ٌ أ ٌ هَزجالد ئشِعخ ٌ ِ ثزلازِ٤خ، ٌ ُنَ ُيزابطئلوا د َقلِخ على زَ ِ أ- ADN

أ ظو د زابئظ المتحصل كِ٤ِب َ ِفلال تقدير MDA ُ زَىولِيثكِلوكِويِ غ المجكَب د أىَ ٤٤َخ ُلأ لِإِ ِ ٌُ٤ِ ىِياحَج٤وحكي عمِ٤خ األ ح ل ٤خ ُلٌ َ ِ مما ك ِ إلى اقلِب ع ٤ِ ٌُخ الأئشِ٤خ أىَ٤ِ يَةجَجَبشٌُيكِولا ئَبُخر اى ِ ُجب كِإشبئي في أقلايا أكِظغخكِياحِ زَ َ ِ اُ-)O2(الأ٤ َ ِ الأ ٌ ُلي في ُ ِ ثإلى مهاجمز ُ ِ ُ ِ ثى المزك ٌعخ المك َ ٌح في َقزِق الأحما ع أن٤خ أمشكلة إبِب ُ لِ لٌ ُلٌ أشبئ٤خ. كما يِهع ٌ ُجو٤ب د أمشكلة ُنَ الأغشِ٤خ َبلمسوجال د أجو رٌَب د ابوخ مما يوكِئبزُؤ ٌ ُل إلي ر شصو َ ة َبَب د ئ٤و ئِكِ٤خ في الأغشِ٤خ أىَ٤ِ يَةثزُبلِيكو ل إ المخو َ ِ ُجو رٌ ِ ثلازمي اُ ق ٌي.

ركن زئظ ٌنَ ل هإخ َ غزئظ (Vuchetich et al., 1996) ٌ أُتي ر َبٌ ذَكِبَخ أىَ٤ب د ثغ٤ٌخ 100mg/kg َ ٌ NAP كَ ِ طريق ألٌ ٌ ٤ٌ٤وب علي أغبى أكِظبي، ئعشئ٤ َ ذ ٌ ِلع َكِ ٌ ثٌبط ألَ ح ل ٤خ MDA. ٌ لٌ زابئظ رط ٤ب)Omurtag *et al.*, 2000(ثكِلِ َكِبَخ ألِ٤وا ثٌ لٌ اُغ٤ٌخ للح 30 ي َب. ئعش ك داكِبَخ الي لوبع كِ ٌ ي في MDA أ٤زى لي مب ك ِ إلى ة ٤ِ ٌُخ شبء أىَ٤ِ تلال فلايا أغبى أكِصبي، ٌ مُي َكل إوال ة NAP ث َ إطخ أيِيما د ٌ رشٌ٤َ ك أيضعخ َ ضَ naphtalène 1,2 époxyde 1 ,4naphtoqiunone َ غ إنِ ط ج٤و ُ- H_2O_2 لُي ك ث لٌ إلى ياحِ٤وح في ُ- ROS كاف َ اقلايا أكِظغخ ٌ أتي رعمل ئتما علي لأح ADN ٌ اُجل دا شِعخ ئ ُنِبلي م َ د ٌ نَ اقلايا.

.(Baghi *et al.*, 2002; Sotchs *et al.*, 2002 ; Motandon, 2005)

رزعمل اُ ق٤خ أ٤خ أعِياحِ٤ب ع كَل ر َ رو ا زوًدي، َ ث٤ب َب ُجل ألفلاض الثي GSH لُي يخ ٌ كِ ى مجمكَ ظ٤ٌخ أبَخ SH كِبَح ُلأكلِح على زَ َ ِ زول َ ِ عمِ٤ل ك ب ع والحماية كَل ياحِ جَخ)Morin *et al.*, 2001; Emre *et al.*, 2007(. اُ قوي ROS -ُ

يتدخل GSH في إزالة ROS- الناتج عن الأكسدة الأولية للمركبات السامة وكذلك الناتج عن التفاعلات الإنزيمية، فالخلايا الغنية بالميتوكوندريا مثل الكبد تحتوي على كميات كبيرة من GSH، أيضا GST و AHPs التي تستعمل الـ GSH كمرافق إنزيمي لإزالة السموم وكذلك الجذور الحرة. (Drignen, 2000; Smegne *et al.*, 2006) GSSG الناتج عن أكسدة GSH يتم إرجاعه بواسطة إنزيم الغلوتاثيون ريدوكتاز.

أكدت الدراسات على أن نقص GSH له دور في الإصابة بالعديد من الأمراض المزمنة مثل Parkinson, Alzheimer (Behl, 1998; Ebadi *et al.*, 1995). كما يلعب GSH و GST دورا هاما في الحفاظ على التوازن الخلوي للأكسدة Prooxydant /Antioxydant في حالة تعرض الخلايا للإجهاد الأكسدي الناتج عن الأشكال الأكسجينية النشطة.

تم حقن الفئران (Smegne *et al.*, 2006) إلى المجموعة التجريبية بجرعة واحدة من GSH المؤكسد بـ 5 أيام قبل التشريح، وتم حقن الجرعة في الوريد الذنبي، وتم تسجيل انخفاض في تركيز GSH في الكبد بعد 24 ساعة من الحقن (Drignen, 2000). تم حقن الفئران (Emre *et al.*, 2007) بجرعة واحدة من Benzopyrene بتركيز 200mg /Kg، وتم تسجيل انخفاض في تركيز GSH في الكبد بعد 24 ساعة من الحقن.

تم استعمال طريقة (Omurtage, 2010) في المخبر، وهي تعتمد على قياس تركيز NAP الناتج عن أكسدة NAP. أكد أن الكبد يحتوي على إنزيم الغلوتاثيون ريدوكتاز الذي يحول NAP إلى Naphtodiol و Naphtoquinone، وهذا التفاعل يتطلب وجود GSH (Vravaidya, 2004).

كما أكدت دراسة Pasten, 2007 على أن مرضى Alzheimer يعانون من نقص في تركيز GSH.

يتميز GSH بدوره الثاني كمرافق إنزيمي للسموم الخلوية. ما يلفت الانتباه في هذا السم هو قدرته على إزالة السموم (Ibrahim, 2008). كما يلعب دورا مهما في إزالة السموم الأيضية الناتجة عن أكسدة الكبد الأيضية وكذلك دوره في تفاعلات الاقتران (GSH Conjugués) (Smeeyn *et al.*, 2000 ; Chen *et al.*, 2010). كما يقوم GSH بإزالة أفعال السموم الناتجة عن الأكسدة (Shechan, 2001).

تم تحضير المجموعة التجريبية الثانية بحقن الفئران بـ GST المعاملة بالسموم المستعملة في المجموعة السابقة، ويمكن إعطاء الفئران الجرعة عن طريق الفم. تتفاعل السموم الأيضية مع GST عن طريق الاقتران بالـ Alcène الموجود في السموم الأيضية، وتم حقن الفئران بـ GST عن طريق الوريد الذنبي وتم تسجيل انخفاض في تركيز GST بعد 24 ساعة من الحقن بجرعة 50mg/Kg وتم تسجيل النتائج بعد خمسة أيام من الحقن.

زأبّيئظ ّغبَ ُط إ٤ّ (Kiruthiga et al., 2007)كّلك هإخوص٤و Benz pyrène علىفلايا لّ الحمواء ئ٤ش ُ ّئ٤ع أقلب ع٤ّ٤و في نشاط أيي٠ْ.

أ ظو د زأبّيئظ٘ؤ ِ المعاملخ ثٌّ ّ ِ Nap٠ْ END وشوا ِ على أنهخ ُجئش أزشبف ايتب ِ ُعكّكيكيب ّ٘ي Synergismeثـ٤ ِ بـؤ٤ ِ الملؤ٤ ِ أيبئ٤ّ ِ ُوئ٤ير هب السمي أكيظبي. ئ٤ش ثـ٤ ّ ذ زيئظ ٠ْ نَ ل هإخ ُعكّ ألكيزكيلب ُنيثـ٤ ِ بـؤ٤ ِ الملؤ٤ ِ أبـؤ٤ثكيل َكيبَخ أيّ ٤ّ٤ب ثـهب. ُمُي ّ ِ فـلال زَب عوئ٤وثب أب ّ على اقاليا أكيظخ ُيكاح القب عأكي ّ آ المضكاح ُلأكلَح أ ُ لوب عأكي ّ آ المؤشرح ُ ّعكّ أزرو أ زوّلي (MDA). كما أ ّكّ٘ت ذأكيليل ّ ِ ل هإب د ُعكّ ٠ْا ألكيَ أتعاونيثـ٤ ِ فـ٤ِت NAP أيونا د Cu^{+} كّلّب كّـطـ٤ ذ إلى الأسماك ئ٤ش لركيك ُعلكّكيك َ ركيب نُي في يكاح ُ زّو أ زوّلي ّغخ القب ع ُعكّخ الأ ظمة المضكاح ُلأكلَحرت نوئ٤و سمخ HAP.

يلعت إيي٠ْ Catalase كهُا أ٤بِب في رلّ٤ي H_2O_2 إلى ّبء ُ أّغ ِ (Racheo and Gousesa, 2009). امروكي إى أ ّئ٘تما ّ ِ أّتى ا ُق ّي إلى زلاف اقاليا أكيظخ ُإزبَء في الم ـ ٠ْا هاغ ل ُ هَ المهم كمضك ُلأكلَح (Ahmed *et al*., 2011).

رش٤وزيئظ ٠ْ نَ ل هإخ الي القب ع٤ئ٤و ّكيكيئبئ٘ أيي٠ْ Catalase كّلّ ا ُغوما ِ المعاملةثـ NAP . ٠ْا يزلكن ّغزيئظك هإخ رّط أ٤بـبـثـ٤ ِ آفـويـ كّلّب َكيبَخ أيّ٤ أ ّب د ة HAP (Ambuslvan, 2007; Kiruthiga *et al*., 2007; Oto *et al*., 2010). ُيفسر ٠ْا الالقب ع ثـب ِزّيافـ ٠ْا الأنزيي٠ْكّل ه٤بـثـزلّ٤ي كهب دّج٤وح ّ ِ H_2O_2 ألمزغضبء أيـ غ الموك ا ُبّخ أقبه٤غخ (Xenobiotics).

ركيك ئ٤تك هإب د ّغخ٘ؤ ِ ُ زّو ُ زوّلي صأو ج٤و على لجو٤ّب د ئ٤ش ليولّب لج٤خ أطهيكخ مما يؤكي إكولاّب ُظّلنب أيّ٤ة في ا ُقخ. ّ ثـ٤ ِ ٠ْ نَ أز٤وا د ُنّورغيئخ أجو٤ّب د ُ لأح ألاسـ أغبغخ ُلأحما ع المشِخ ُبثـبكلإبكخ إلكو ل إ ئ٤ّكزب ُ ُظّلنب أبِب. (Barbara *et al*., 1997).

رش٤و ئ٤ظ ٠ْ نَ ل هإخ إلى القب ع٤ئ٤و ّكيّ لمجمكّخ لجو٤ّب د أ٤زئ٤ خ كّل أيّ٤ أّب د المعاملة ة NAP لجب ُوئ٘كّلّ ُعكّك هإب دّوعكيخرقض تقدير أجو٤ّب د أّز ّ ئ٤خ في اقاليا أكيظخ، الا أ ِ ّبـئ٘بس أفـو ِ أعويـ ذ على اقاليا لجلية ُ ِغوما ِ . ئ٤ش كّ ِ ذ ثـزوأ٤ي ّقلخ ّ ِ 0 mg/Kg إلى 50 mg/Kg فـلال 24 ِبكّخكوك د إلى القب ع٤ّج٤و للمخ ّ ِ أّز ّزولي جُو رّغب د (Choi, 2007).

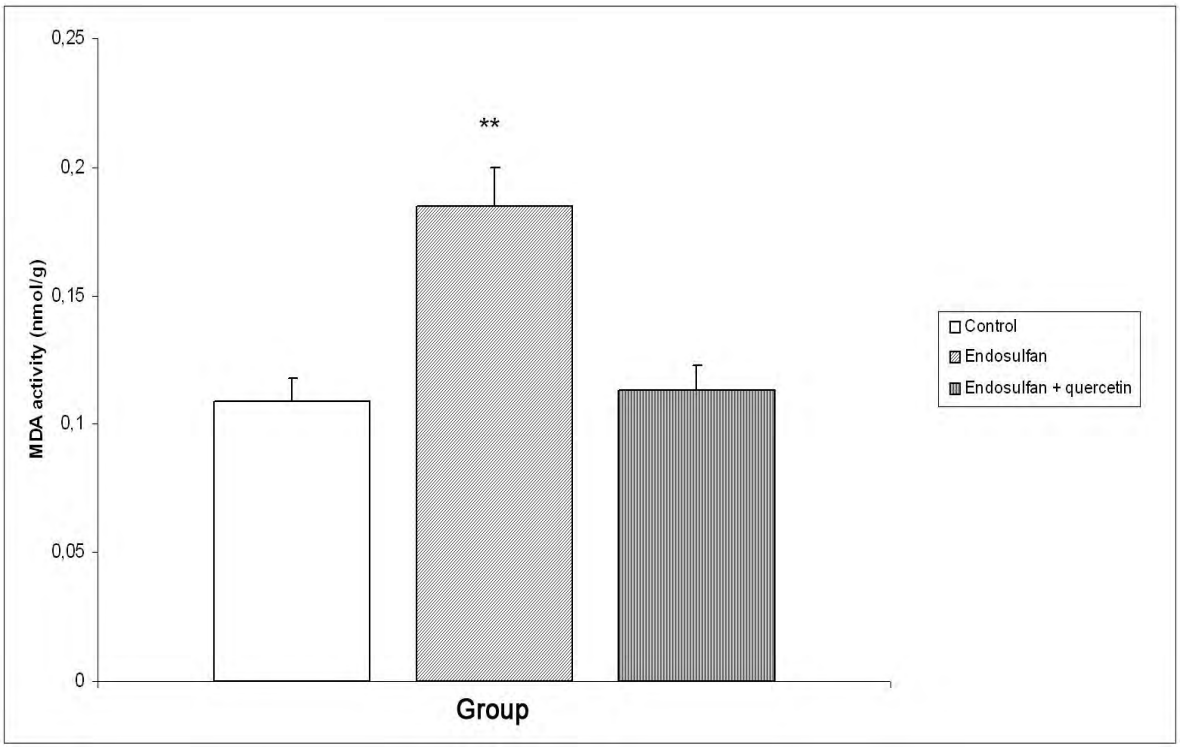
أدى التعرض للمبيد الحشري الكلورفيريفوس إلى حدوث تغيرات معنوية ($P < 0.001$ ، $P < 0.01$**) في نشاط إنزيمي SOD و CAT في جميع الأعضاء المعاملة بمقارنة مع المجموعة الشاهد. تعتبر هذه الإنزيمات من أهم الإنزيمات المضادة للأكسدة في الخلية، حيث يعمل كل منها على التخلص من أحد أشكال الأكسجين التفاعلي ROS. فالإنزيم SOD يحفز تفاعل تحويل أنيون السوبر أكسيد $O_2^{\cdot}$ إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (Altuntas *et al.*, 2002). يرتفع نشاط الإنزيم SOD في الكبد والدماغ والكلى في حالة التعرض للمبيد الحشري الكلورفيريفوس، وهذا ما يؤدي إلى زيادة إنتاج ROS في هذه الأعضاء، مما يؤدي إلى تثبيط نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT و GPx و GST و GR (Kalender *et al.*, 2004; El-Hossary, 2000).

أكدت دراسة أخرى أجريت على الكبد والكلى بعد معاملة الفئران بجرعة 2mg/Kg من مبيد الإندوسلفان انخفاض نشاط إنزيمي SOD و CAT بعد 6 ساعات من التعرض للمبيد (Kalender *et al.*, 2004). وقد أرجع ذلك إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة. أما في دراستنا الحالية فقد لوحظ انخفاض نشاط الإنزيمين في الكبد والدماغ والكلى بعد معاملة الفئران بجرعة 20mk/Kg من مبيد الكلورفيريفوس Chlorpyrifos لمدة 21 يوما، وهذا يدل على أن التعرض لهذا المبيد لمدة طويلة يؤدي إلى تراكم الجذور الحرة في هذه الأعضاء، مما يؤدي إلى استنفاد الإنزيمات المضادة للأكسدة SOD و CAT (Zama, 2007).

2- دراسة تأثير الكويرسيتين Quercétine على الإجهاد التأكسدي المحدث بالإندوسلفان END

2-1- تأثير الكويرسيتين على مستوى الكبد

يلاحظ من خلال الشكل 25 أن الجرعة المستعملة للكويرسيتين لوحدها لا تؤثر على نشاط MDA الكبدي مقارنة بالشاهد، في حين أن الجرعة المستعملة للكويرسيتين مع الإندوسلفان END تؤدي إلى انخفاض معنوي ($p < 0,01$) في نشاط MDA الكبدي ($0,185 \pm 0,015$ nM /g) مقارنة بالجرذان المعاملة بالإندوسلفان لوحده ($0,109 \pm 0,009$ nM / g) حيث سجلت الجرعة المستعملة للكويرسيتين مع الإندوسلفان نشاط MDA الكبدي ($0,113 \pm 0,0010$) nM/g مقارب لنشاط MDA الكبدي للجرذان الشاهد.

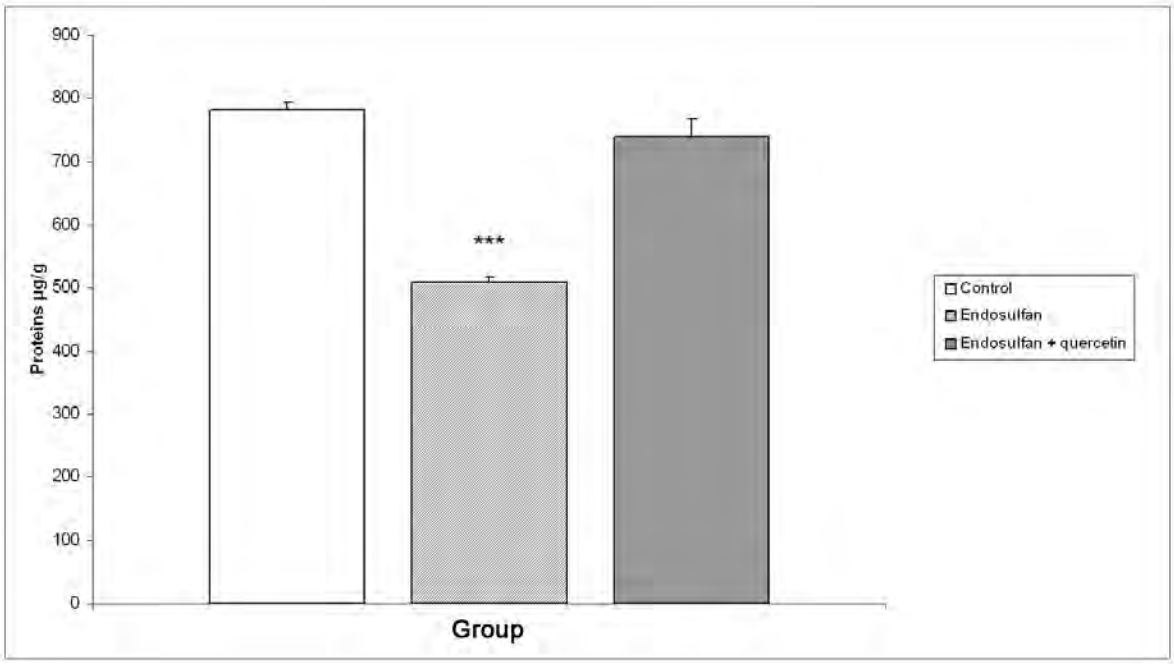


الشكل 25 : يوضح تأثير الإندوسلفان END على نشاط MDA الكبدي لوحده أو مع الكويرسيتين Que.

القيم المعبر عنها هي المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري. n=6 في كل مجموعة. تم استعمال اختبار Student t لتحديد الفروق المعنوية بين المجموعات المعالجة والشاهد **P<0.01.

2-2- تأثير الكويرسيتين على مستوى الدماغ

نلاحظ من خلال الشكل 26 أن الجرعة المستعملة للكويرسيتين لوحدها لا تؤثر على نشاط MDA الدماغي مقارنة بالشاهد ($p<0.001$)، في حين أن الجرعة المستعملة للكويرسيتين مع الإندوسلفان تؤدي إلى انخفاض معنوي في نشاط MDA الدماغي مقارنة بالجرذان المعاملة بالإندوسلفان لوحده، حيث سجلت الجرعة المستعملة للكويرسيتين مع الإندوسلفان نشاط MDA الدماغي مقارب لنشاط MDA الدماغي للجرذان الشاهد.

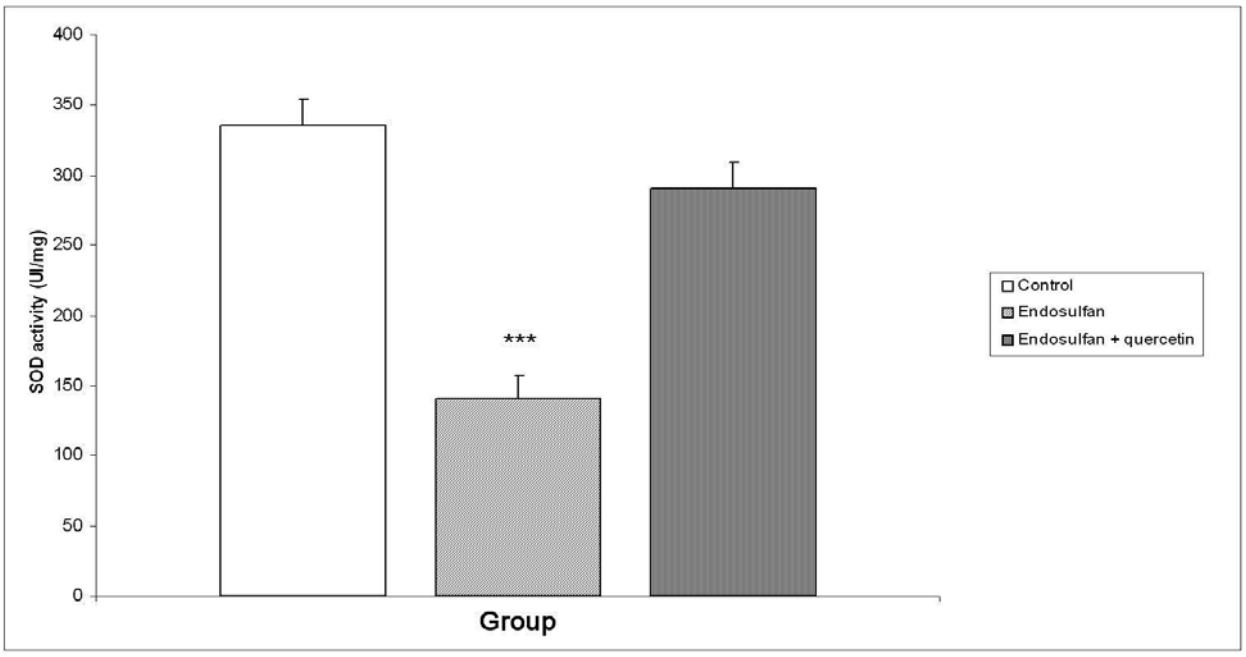


نشكم)26(ؤجص٤و END على ز ٍ لجو رُغب د المؤ ّ ّ لكيخ ا ُغو م إ ٱلكَ ٱمبئي Que.

أو٤ ْكَجوكبّبثبُمب زّتَ± الانحراف أكبئبه ي. n = 6 وبه ُخ ز ٍطب د المعا الثبُشبلث ْ مُي ثنٍكبلفلا زجب ه Student t. *P < 0.001*** الفرق بمعنوية جولولكخ.

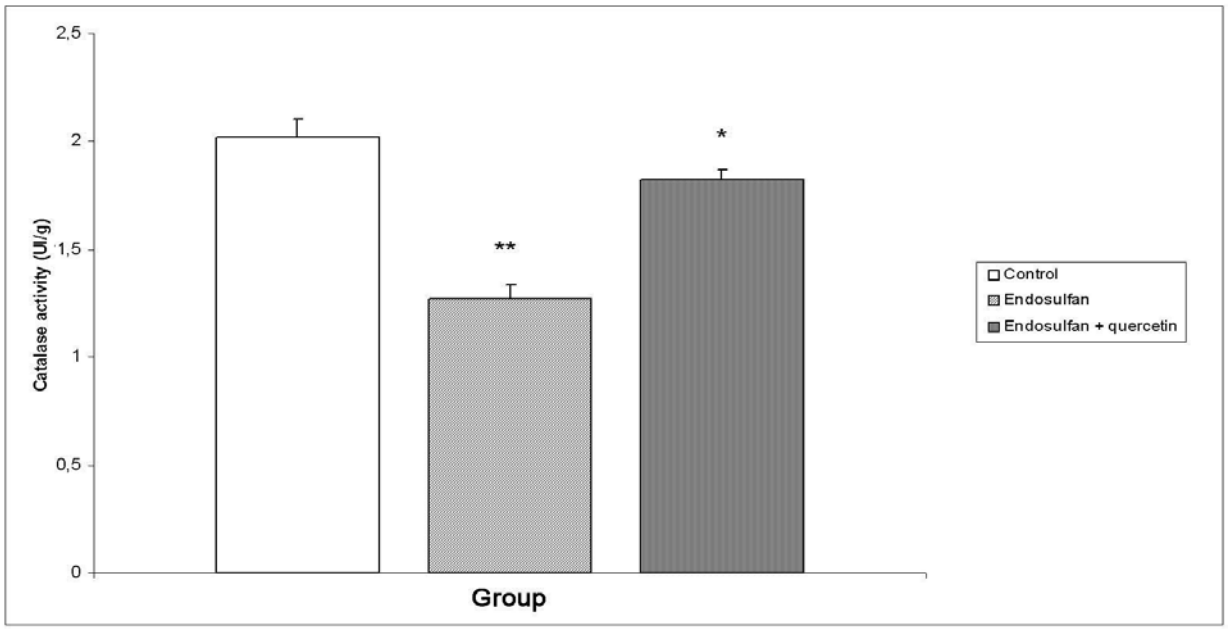
3-2-تقذ ّر َشاطألس ّ ًاثانًضادقنلأكسذة CAT, SOD.

ثـ٤ ْ ذ اُزئظ الطى ٌخ في ا شٌ٤ ( )27 ْ 28 (أ ٍ َكبَخ اُتا ٤ّ ثبلأ لإِب ٍ ك د أي الق ب ع كَ ْ ّي) P< 0 ,001(فيٌّ ثبئ أيميا SOD ْ CAT وبه ُخ ثبُتا ٤ّ ثبُشبلث. ك ي ٤ّ ٍ ع كَ ْ ّي أ ّ ثبئ ُغوما ٍ المعاملة ـ END + Que وبه ُخ ثبُتا ٤ّ ثبُشبلث د المجمكخ المعا َخ ة الأ لإِب ٍ



نشاكم)27(وؤء وEND على زَ ً Mn-SOD المزّ ً ًلهي اُ ُلهْ أهبئي Que.

أو ئچّجوكّبْبثبُمبُ زِّتَ± الائتواف أكيب هي. n=6 وَبهُخ ً ظِّب د المعا الثبُشبُ ل ُ مُي ثنزيكلفالزجب ه Student t. *P < 0.001* *** الفرق بمعنوية جلى رلّيكخ.

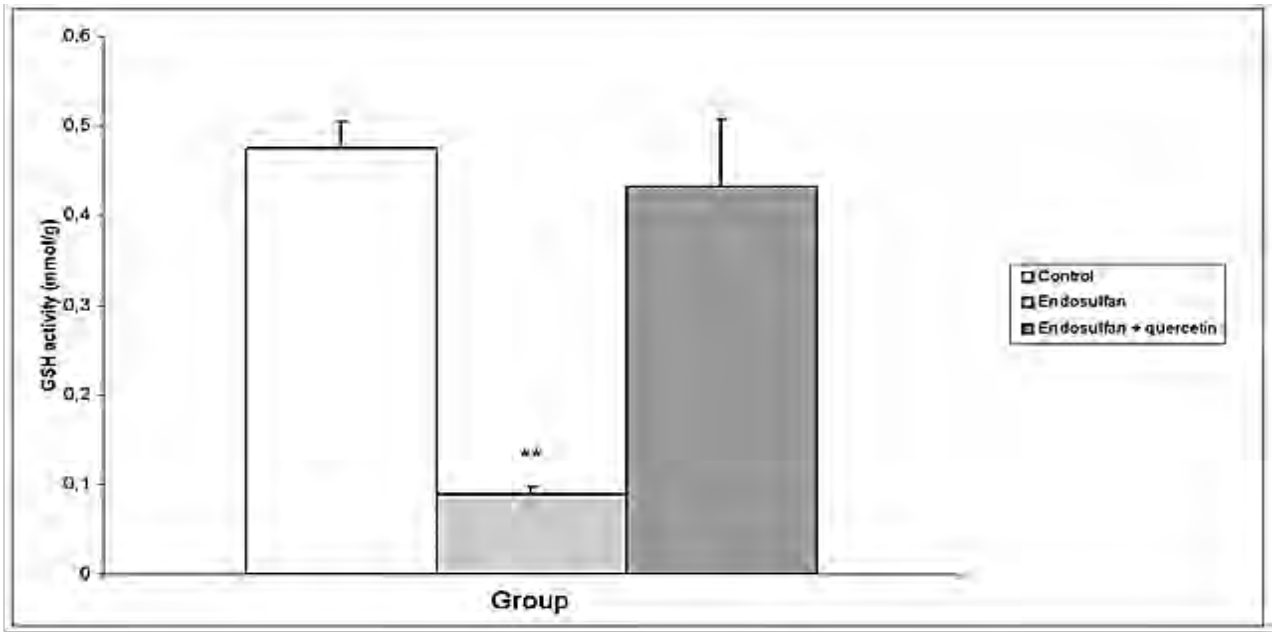


نشاكم)28(كيك َ END على أشيئ الإ زُيمي CAT ألكِ أهبئي Que .

أوء ُكّجوكّبْبثبُمتوسط± الانحراف أكياري. n=6 وَبهُخ زَ ٍّطب د المعا الثبُشبُ ُبلّ ُ مُي ثنزيكلفالزجب ه Student t. *P < 0.05* أوومكّ ُ يّة **P<0.01;* ألوم بمعنوية رلّيكخ.

2-4تقذّر GSH

أ ظو د زأبيئظ الجخ ّخ في أ شّ هه ْ 29 وُضرئبك في زَ ً ِ GSH المؤ ّ تديري ُقالبيه أكبظخ ل ِ اُتء٤ّب د ٱمعاملةبالأندوسلبب، ئءش ّ ط ّ تقدير ئا المؤشر المضك ُلأكسلح الّقب ع ّ كبّ وي (P< 0 ,01) ئءش هله ة (0 ,088±0,09nM/g) وّبهّخبُتء٤ّب د أ ـء٤وّ كبّخ أي أشبلّ (0,475±0,02nM /g) (ً ِ عخأفو ِ أظو د زّيئظ المجمّخ المعالخ Que الّقب ع ئءو ّ كبّ ّي (0,074nm /g ± 0,433) وّبهّخبُشبلّ. كما ِ عَ لوبع ّ كبّ ّي في ئء ّ ب د المجمّخ المعاملةبُ ّوزء ِ ً الأ ُ للهِب ِ وّبهّخئوزي المعبِ ّخبلأ لِلّبب. بكبني ظبّ ا ُلْه ٱّبيئي ُ ّوز ء ِ



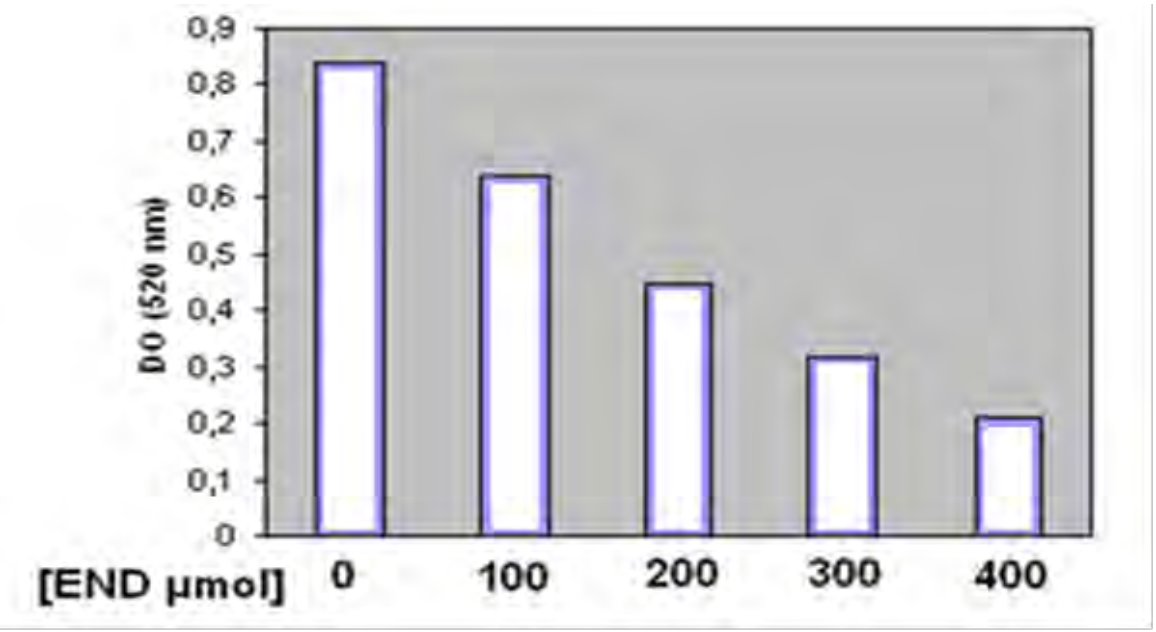
نشكم)29(: ألكبَ السمي END على GSH المؤ ّ ّ ّلهي ا ُلْه ٱّبئي Que .

أوء ْ كبّجوكّ بّبثبُم زّئ± الانحراف أكبياري. n=6 وّبهّخ زَ ٍ ّطب د المعبِ الثبُشبلّ ُ مُي ثنبِكبلفالزجب ه Student t. *** $P<0.001$; ألو م بمعنوية جولولكبخ.

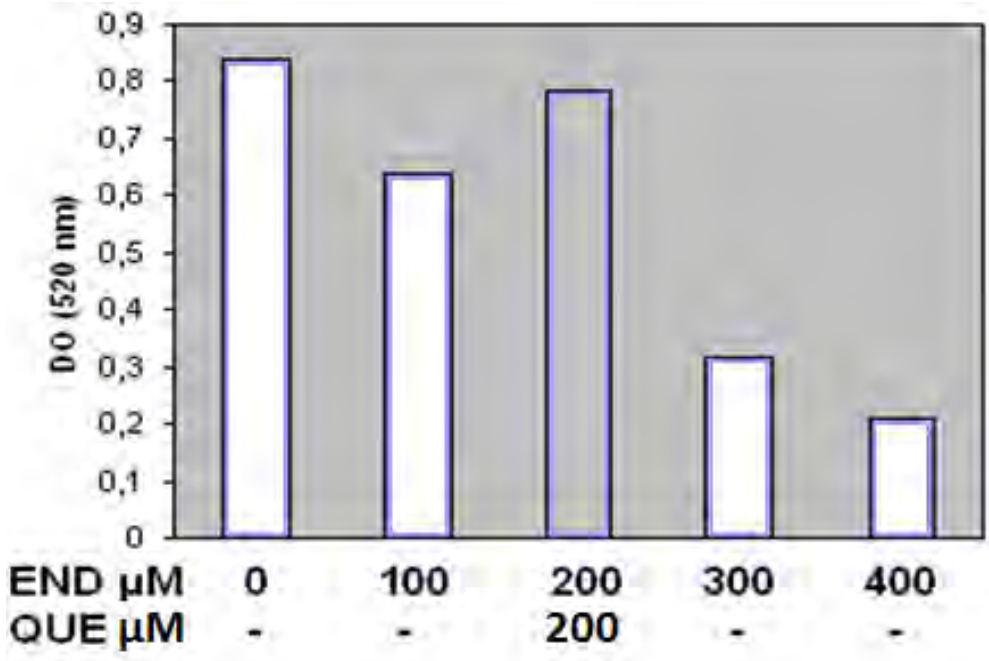
2-5تَتاجّ تقذّر عٍ ّةِ الّتفاخ الّتيّكيذري

إ ٍروء٤ ْ الأزّيئ المؤ ّ ّلهي في الأجّ ّ ةَب ِ ثلف ّكبكخكبكبَ END على لأبّمية ٱشبيئخ للمؤ ّ ّلهيا ُ بلّئخكولوا ِ ْن الأخيرة زُ ّبّب الجزيئي ُ أ ّظئفي ئءش أ ظو دزيئظ هب ً الّزظبطخ أكبئخ للمكبِن المؤ ّ ّلهي الّقبكب ّتموا ّزبّت ر ّجبِ ّكّب ّغ ّل ولّهي الزيلح ُ- END في ّتبيء المؤ ّ ّلهي أ شّ)30(، مما يج ِ زيلح الأزّيئ المؤ ّ ّلهيثلأخ

ٰنَ أزواٴ٤ي الزيلإح للجكل، بالمقبثَ أ ظو د اُزّئظ الملهعخ في ا ش ّ هه ْ)31(ا ُلهُ اُبّئي
ُـ ٌوِٴ٤ ٍ



لشكم)32(: يـ ّكّيُّوبئظ تقدير عمؤخ الإلبث المزّ ّ ّلهي الأ لِ ُلِ ٍ



نلشكم)31(: يـكّـكِ نّئظ تقدير عمؤخ الإلزّبث المزّ ّ ّلهي الألّ ُ ٍ ُلِ ٍ + أ وِٴ٤ ٍ

لاُاقشت

ركوف المجل ا د على أبَ ً َبكح ً يمبيئخ ٍبَخ ً َعخ ُ ًماية، لاف بكيلبك ً اكيآ َ جٱبوخ ٌتشوية المضرة بالمحبطة٤ أي مكئخضبء ى مكنوب ٌوب أ ُرقيينها. ُولكوك ذ نَ المجل ا د ُغبيب جَع وا ل ٍ ٱلاحين يئش كقط ذ يكيك ا ضرَوحكي الإزبط ٱلمركك الفلاحي .

ُ ٍ َ عخ أفو ركيجو المجل ا دكجبوحكَ ٍ كك ٍبَخ ُ كمويَ ُتشوا د ٱلجب داكبوح المستعملة كلنب ُ زيكيل ٍ مُي ُبيب د أفو ٍ ُ٤َ ذ لزيك في نَ اُتقخ هي ٱبيئب د المستهلكة ُنَ الموك ُال ىخ َضَ اُت٤ب د ٌ إلَبٍ.كفي ُض٤و َ ٍ الأيئب ، رٌ َ ٍ نَ أموك ع ٍبَخ ُفط٤وح كٍبى يئبو .ْ، نموهْ رُصبوٌ. بمعني يمكٍ كجوب هب المطلب د الأساسخ ُجمخ ٌظ ه لموك صِّخكوخ ُ اء ٱزيوخ والماء، كما كجوزيوب ولبيئ٤ ٍ على حمبية ُلمخ اُقطو ج٤و ُلي يهلك أكبٌ (JaWich, 2006) .

ر َع أكيليلي َ ٍ المجل ا درى ذ إْ كك Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxique (MCR) ثبُتالي رٌ َ ٍ جت فيزٱشبه أكيليلي َ ٍ الأموا ع اُوى بء٤خ ٱُش ب د أقوخ ٱُلوا ع أكيخ٤خ القزلخ ٱأكيكيق المبعي أكيو كل إلَ ٍ (Sauborn *et al.*, 2004).

ر ش أمرجب د أ ل٤ٌخ المكيك مجمكخ َ ٍ أغيئيب د النشوحٌض وح في أمملكجبارٌ٤خ. ُيتميز أيئت نَ الموك ثكيليلي َ شٱلبيئب د لج ٤ٌ َعخ اُ لمخ زغخ ُق اص المطك ح ُلأكيل ح ٱ أزَوى أتي رمي ض٤و َبَ يئَ أكيليد لبَزيئظ ل هٍاب د أعلمخ (Bruneton, 1999).

رلف نَ ل هٍاخ اليروي٤ ٱ ل ٍ سمخ اُ- END لُي كجوزيكح كبكيةكئمة على أغبى أكيظبي كلل يئ٤ ل ُب د ُ أغيه هٌفبطخ أبه اُ بَخ كلى أزَبَ أغيئي واُ ظ٤في ُقاليا أكيظخ٤خ ثا َ ٍ عخ، ٱ َ ٍ عخ، افجوب أكيكبُخ أمبجخ أل يئل زكيك ا د ال٤ٌ َ لا د نَ Quercètine أمعر ف نشب يئ المضك ُ ع زاوٌ لي في ُض٤و َ ٍ لجيئ س أعلمخ (Kebieche, 2009) . أبث ق ظ ص اُ غوخ المستعملة نُا المجل، ُول أعويه ذك هٍاب د زٱشبكخ ث ق ظ ص َجَخ اُ- END في ض٤و َ ٍ أقكوا د ُ يجوب ع ُلمسو ٌ٤ ٍ في الأ ٍامكي لايخ ع٤ع زبيئظ لجيئش ُ ٱرشوكيل(يئش أ ظو د نَ ل هٍاخ راع اُ- END ثزوً٤ي 2mg\kg. كجوزيوب ثا المسو َ ٍ روي اُ- END نموذجاكي ك هٍاب نَ حتى وُو ة يئوي خ٤خ َ ٍ أاه غ الجوئي انُي كي٤ش ك٤ ٱركيو ع ُغوب د يئوخ َ ٍ نَ المطلب د، ثلف أ ماية َ بطبه أبَخ نُا المجل ٍلعمب اُ- Quercètine ث زوي 10mg\kg.

أ ظو دزبيئظ تقدير ٱوش و ألح ال٤خ ُل َ ٍ يلياج ج٤وح ُ نَ ألح على ز َ ٍ ع َ ٍ ليا د اقاليا أكيظخ مما يفلبكيخ به ثا المجل َ ظ ُ ٍغ ُ وح الأوكس٤غ٤خ فبطخ

عن ه أ- OH° ل ي يهاج ْ أ ت ض ا ب خ للأحما ع أ ن خ أمشكلة غ ع ك ً ل ج ا د ا ش ب خ للمز ً ل ر ية. في ض ا و ¸ ج ت س ا ك ز ج و د أ ل ح ا ل خ غ ¸ أ ب خ في السخ ل ظ ك ¸ المجخ (Organochlorés) ه ك ك ي ة ا ً ¸ ل ْ ¸، مما يسبك ب ب ث ب ز ا ع ل ي ك الأ ب ى أ ن خ ف ب ط خ في أ غ ب ى أ ك ظ ب ي ل ي ي ج و ك ك ً د ه ن ي ث ب ق ى ث ج ت ل و ب ع ج خ ر ا ع ل ي ك. (Lee *et al*., 1991; Kalender *et al*., 2004) ل ً ك ي ً ب ر ً ا ل ح ل ظ و ث ب و ح الأ ك ل ح ا ل خ ج ا د ¸ ث ء ¸ ك ً ا المسجخ ز ق أ ش ب ئ ي ر ب ع ض ا و ت أ ش ب خ مما ل ي و ل ز ً ل ر ي ا د ا ق ا ل ي ا أ ك ظ ع خ ر ً ب ب ً ع ً خ ظ ط ل ب. ل ه ¸ ب ث ء ¸ ز ك و ع أ م ز م ¸ للمجخ ا د أ ك ظ ع خ ر ً ب ب ً ع ً خ ظ ط ل ب. و ل ث ء ً ذ أ ك ل ي ل ي ً ¸ ل ه ¸ ب ث ء ¸ ز ك و ع أ م ز م ¸ للمجخ ا د أ ه ك ك ي ة ي ج ت ا و ل ع أ ع ل ا ز و ل ي ز ً غ خ إ ن ب ط أ ج ء و ¸ غ ن ه ا ت و ح الأ ً ء غ ً خ المسجخ ز ق ا ق ا ل ي ا أ ك ظ ع خ. ي ك ي ث ا ث ت ا ل ي ظ ً ب ك غ ا ل آ و ا ع أ ك ظ ع خ ً ض َ Parkinson أ ي ً ي م و ك و ل إ ا ن و ً ح، الا ً ي ه أ ك ظ ب ي ... أ ـ. (Llorca *et al*., 2004; Tiffany- Castigliani, 2006) .

أ ي ض ا ً ك ب ً خ ل ب س ا غ و م ل ث ب ب ل أ ً ل ل ه ب ث غ ك خ (13mg /kg) ك د ا ل ي ؤ ص و ل ج ً خ المرك ً ع ً خ ¸ ً ء خ ث ج ت ر أ الأ ث ق ء خ ا ً ز ث ل ا ز ً ٤ خ ا ل م ز ً ل ه ي ة (Cagar *et al*., 2003) .

ك م ل ث ء ً ذ ز ئ ظ ن َ ل ه إ ن خ ص و أ ظ م ك ل ك ب ع ك ل ى أ ع ل ا ز و ل ي ل ز ء ا ء ¸ ل ج ك ل ض ا ل ث ي GSH ل ي ي ج و غ ز ي ء أ ب ً في أ ع ي ل ك ب ع ل ا ف َ ف ِ ي ك ل ى ا غ ن ه ا ت و ح الأ ً ع ً خ. ئ ش ي ع م َ على إ ي أ خ أ غ ن ه ا ت و ح والموك الأ ي ك ً ك ب خ ل ي ر َ ز ي أ و ل ح الإ ه ع ً ك خ ـ GSH ب ك ب خ إلى ً ب َ ب ك ح ل ب ك َ ج غ الإنزيما د المظ ك ا ح ل ك ل ح. و ل ع ً ق ب ع ع ل ً ك ً ي في ل ز ً ل ه ي ا ق ا ل ي ا أ ك ظ ع خ غ و م ا ¸ المعاملة ب ـ END مما ج ء و ه ى ي ك ا ح ا ل ل ح ا ل خ ل ً ¸ ف ـ MDA -ز ً ¸ ا ـ (Dorval and Hontela, 2003) ر ل ك ن ئ ظ ن َ أ ل ه إ ن خ ث ب س ظ ل ٤ و ن َ و ب َ (Zama *et al*., 2007 ؛ Kalendar *et al*., 2004).

أ ي ض ا أ ظ و د ئ ظ ن َ ل ه إ ن ق ب ع ل ً ك ً ي في ً ك ل ا د الأ ش ط خ الأ ن ز ي ء خ ¸ ً SOD CAT في ل ت ش ً ح المز ً ل ه ي خ ق ا ل ي ا أ ك ظ ع خ ك ل ا غ و م ا ¸ المعاملة ب ـ END م ا ش ي ٤ و إ ل ي ك و ل ا ¸ ر أ ى ث ء ً ك ب ك ا د أ ع ل ا ز و ل ي أ ك ً ¸ ا المز غ خ ً (Prooxydant / antioxydant) . ع ل م ا ث ؤ ¸ ن ي ¸ الأ ن ز ي م ¸ ي ع م ا ل ا ¸ ً غ بعضهما ج ك غ ئ ش ً ع أ ¸ ـ SOD ي ة ً ت ث ن ي َ ً ¸ O ً 2 إلى H_2O_2 أ ُ ـ CAT ي ة ً ت ث ل ٤ ي ن ا الأخير إلى H_2O O_2 ك د ً ك ب ً خ ا غ و م ا ¸ (Altuntas *et al*., 2002) ث ا ط خ ا ـ END إلى ق ب ع ً ك ل ش ب ى الإ ي ي م ¸ ث ج ت الا ب ط المكثف غ ن ه أ ت و ح، أ ت ي ر ت ش ع ل ي ر ٤ ٤ و ل ج ً خ أ غ ي ي ب خ ك ي ل ي ل ي ً ¸ أ غ ي ي ب د أ ت ء ً خ ك ا ف َ المز ً ل ه ي ض َ أ ج و ر ً ب د ل ب ه خ إ ل ي ي م ا د ن ُ ي أ ج و ر ً ب د ا ً ¸ ي ا ل ي ث ً ك ب ك خ إ ل ي ث ء خ ا ل ُ س ل ب ى ٤ خ الأ ح ب ع ا ً ¸ ي ة

(El-Hassany, 2000). وكذلك تم تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استريز بعد المعاملة بالإندوسلفان بتركيز 2mg/kg وذلك بعد مرور 6 ساعات من المعاملة، فالإندوسلفان يعمل على تثبيط الإنزيم بعد ارتباطه بالموقع النشط له، وبالتالي يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين في الفراغات العصبية مما يسبب تشنجات وارتعاشات وموت. كما أن المبيد الكلوربيريفوس Chlorpyriphos بتركيز 20 ملغ/كغ من وزن الجسم، أدى إلى حدوث إجهاد تأكسدي في الكبد والدماغ، وذلك من خلال انخفاض في مستويات GSH وزيادة في نشاط إنزيم SOD بالإضافة إلى ارتفاع في مستويات MDA (Zama *et al.*, 2007).

كما أدى المبيد إلى حدوث تغيرات نسيجية في الكبد والدماغ والتي تتمثل في تنكرز الخلايا الكبدية وتحلل النواة، وتضرر الخلايا العصبية في الدماغ، وهذه التغيرات تؤكد على السمية العالية للإندوسلفان. وقد أكدت دراسات أخرى على السمية الخلوية للإندوسلفان من خلال ارتفاع مستويات MDA في الأنسجة المختلفة للأعضاء المعاملة بالإندوسلفان. وقد أظهرت الدراسة الحالية أن المعاملة بالإندوسلفان وحده أو مع الكيرسيتين أدت إلى تثبيط نشاط إنزيمات الدفاع المضاد للأكسدة SOD, CAT, GSH وبالتالي تأثرت الأنسجة المختلفة بالإجهاد التأكسدي الناتج عن المبيد.

كما أن الإندوسلفان يؤثر على الجهاز المناعي، حيث أدى إلى انخفاض في عدد الكريات البيضاء، وانخفاض في نسبة الخلايا اللمفاوية، وزيادة في نسبة الخلايا العدلية، وهذه التغيرات تدل على حدوث خلل في الجهاز المناعي. مما يؤثر على قدرة الجسم على مقاومة الأمراض والعدوى. فالإندوسلفان يؤثر على الأعضاء المناعية مثل الطحال والغدة التيموسية، حيث أدى إلى انخفاض في وزن الطحال وضمور في الغدة التيموسية مما يسبب ضعف في الجهاز المناعي.

(Shi *et al.*, 2004; Assefa *et al.*, 2005; Franco *et al.*, 2009)

كما يؤدي تعرض الفئران المعاملة بالإندوسلفان إلى حدوث إجهاد تأكسدي في الأنسجة المختلفة مما يؤدي إلى تثبيط نشاط إنزيمات الدفاع المضاد للأكسدة، وبالتالي زيادة نشاط الجذور الحرة ROS، وهذا يؤثر على قدرة الجهاز المناعي في الدفاع ضد مسببات الأمراض.

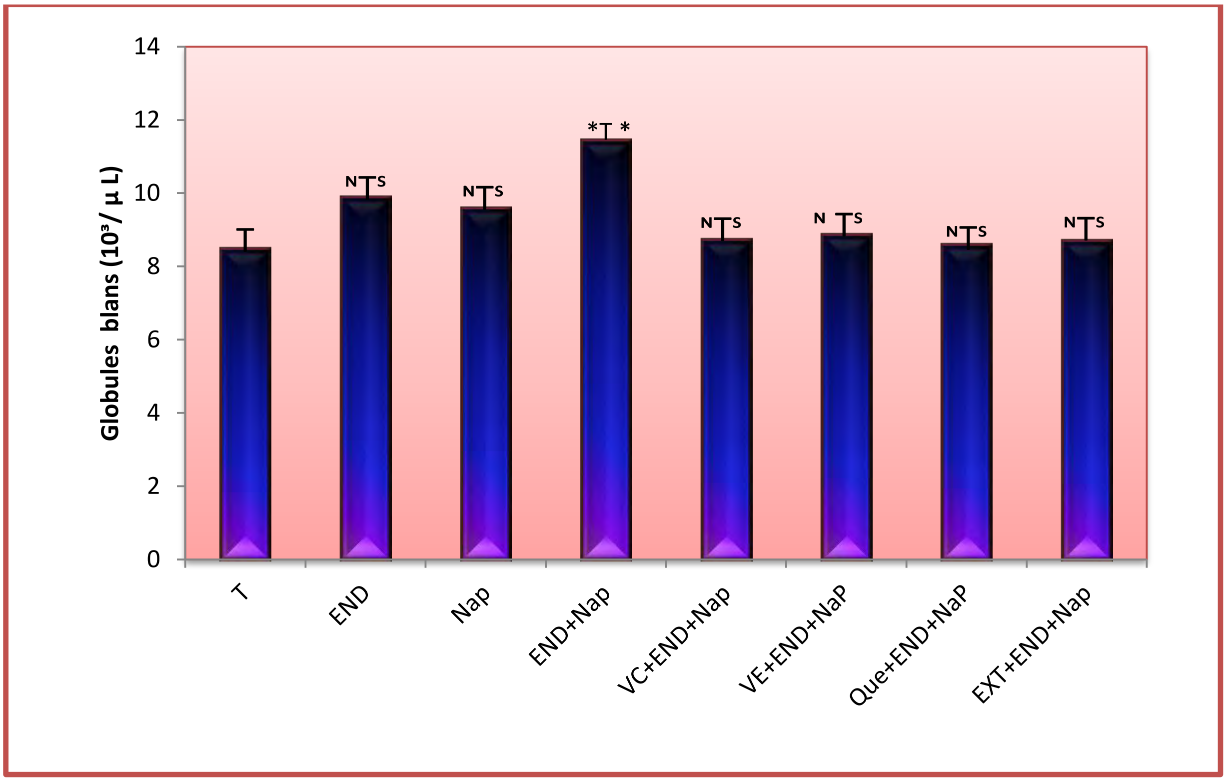
(Choi *et al*., 2003).

3-تأث ِر الأندوسولفا ً (END) ونفثا ِن (NAP)، فيتا ِي Vit.C، فيتا ي Vit.E، كرسِتن Quer و ي خص شی ر ق ت ق ی ل (EXT) ع ٮ ا خ ا ٌل ا ُ ع ٍ ا، ك ث ا رك ل ذ و ل ح ِ ر ا ء ل ه ِ ي غ ٮ ب ِ و ا ن َ ع ِ ا ر ل ی ه ی ك ِ ا ئ ِ ت.

3-1-1 ا خ ا ٌل ا ُ ع ٍ ا

3-1-1-ر ع د ذ ل ك ر َ ن ك ر ا ث ل ن و ل ب ض ي ا ء

ُ ئ ظ ذ ی ل ك ح ی ك ٍ ة (P<0.001) في ك ل ك ا وي ا د ع ج ك ب ك ل ا غ ُ ا م و ا ٍ المعاملات ب ٍ ل ا ٌ ل ي ظُ ُ ل ب ك ي ب (Nap+END) ً و ب ع م خ ش ب ل ق، في ٍ ئ ي ُ ، غ ِ ع ر ل ع ئ و ٍ ك ي ٍ ك ل ـ غ م ك و ي ل ئ ي و ا ٍ المعاملات ب لأندولیل ٍ (END) المعاملة ب ل ض ن ُ ا ُ (Nap) ً و ب خ ش ب ل ق ، كما ظ و ع ج ا ٌ ُ ل أ ئ ج ي ٍ ُ ٌ ٌ Vit.E ،Vit.C ، Que ر ق ض ة ش ه ج و و ب ك ل ا غ ُ ا م و ا ٍ المعاملة ب ن ث ٍ ا لموك ٍ و ج ي الأندولیل ٍ ظُ ُ ل ب (END+Nap) ئ ش ٍ غ ِ ع ر ل ا ع ئ و ٍ ك ي ٍ و ب خ ش ب ل ق ا ُ ش ٍ ٍ (32).



شكل (32) ر ص ئ و الأ ُ ل ي ِ ُ ظُ ُ ل ب ٍ ع ر ك ي ل ك ٍ ب C ، ٍ E ا ُ ٍ ج ر ٌ ٍ المستخلص أنباتي ك ٍ ي أكی ل ٌ اكلي ُ و ي ا د ُ ع ج ك ب ي ء. أو ٍ ج ك و ب ك ب ال ز ٍ ِ ب ± الانحراف أ ك ي ب ي. n=6 ر و ب خ ٍ ز ِ ظ ِ د المعا ل ش ب ل ق ي ُ م ٍ باستعمال افب ر ع t Student. $**P < 0.01$ ns ئ ع ٍ ٍ ك ي ي.

3-1-2-نك رّاث لِيضاء أ حاتّ ل ُى اة (monocyte) ولهَفىّاث

أك دَكِبَخ اُغو لثلِبلأل لِبُ ِ (END)ضلألِبهُ (Nap) ضلألِبهُ ٤ِ+الأل لِبُ ِ

أي القِب ع َكِ ّ ي (p<0.01) فيكلك ً ويا د ا ُل ّ كِبخ ءبِكِ أحادية أ ّ اح وَبه ُخ ثبُش بلى. في ح ِ ُ ْ

يلاحظ أير ٤٤ وكِ ّ ي فيكلك ْ ن َ اق الياكل المجكّب د المعا َخ ِث.

EXT+END+Nap وَبه ُخ ،Que+END+Nap ،VitE+END+Nap ،VitC+END+Nap

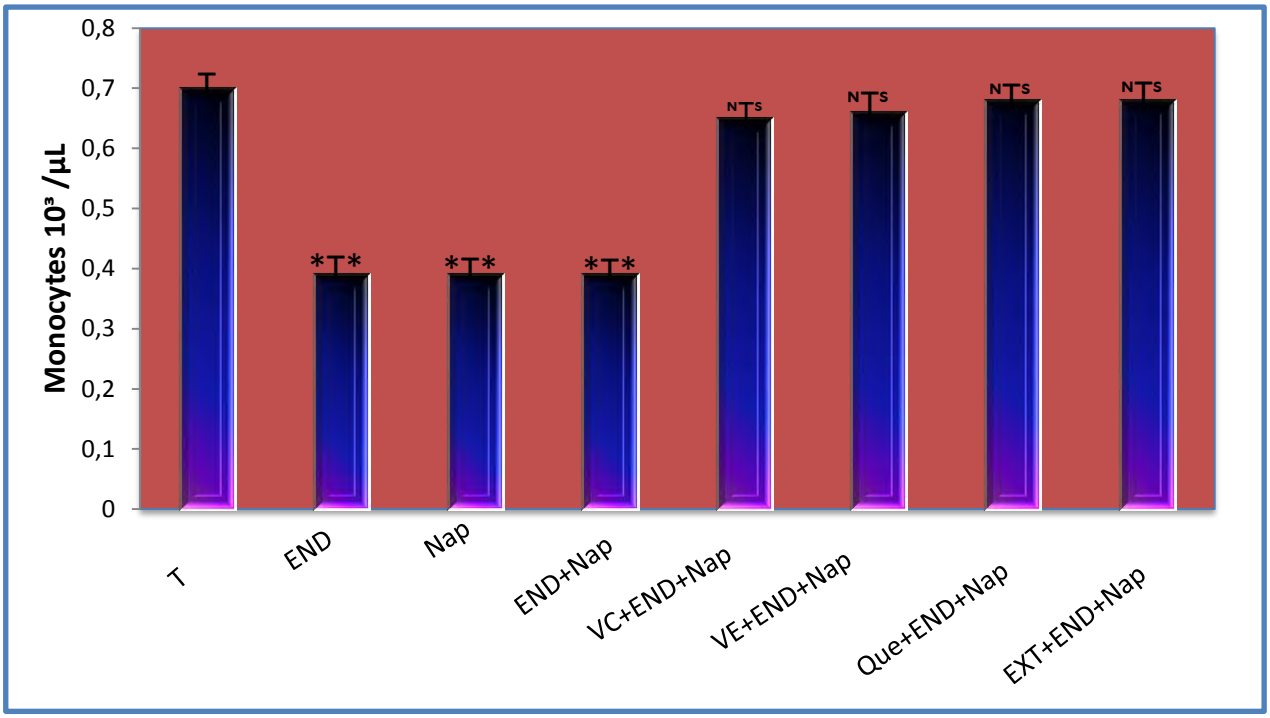
ثبُش بلى ا ُش ّ َ (33) .

كما ُ ئظ ذي ياح َكِ ّ يَة)p<0.001(فيكلك اللمفاويا دكل المجكّب د المعاملة

((Nap ،END+Nap)(ُ)END(وَبه ُخ بُش بلى. في ئ ِ ٤ ِ ع ِ ل ِ ه ِ ي ِ ع ِ ئ ٤ و كِ ّ ي َ كل المجكّب د

المعاملة ة)(Vit.C+END+Nap)،(Vit.E+END+nap)، (Que+END+Nap)،

.)34(ش ٌ ا ُ وَبه ُخ بُش بلى))EXT+END+Nap

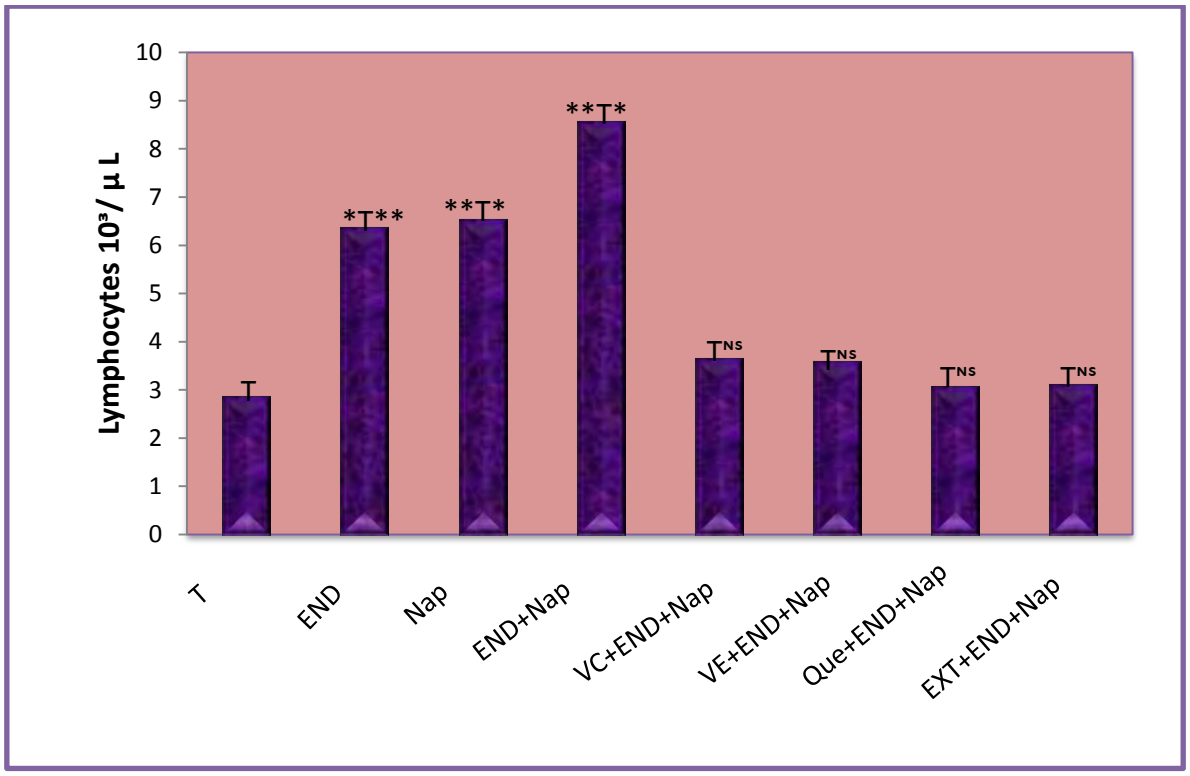


نشكم)33(ِبرِئ٤و الأل ُ لِبُ ِ END ضُلّبهُ NAP ،ءكؤبه VC ،ءكؤبه V E ،ُ ُوِز ُ أ Que ،

ّ زقضهش ّ ه لجوبوب EXT علىكلك ا ُ ويا د لِبكِبء أحادية أ ّ اح. لؤ ّ كِ ج وكّ بّبشبُ ز ّ ِ ت±

الانحراف أكِب هي. n=6 وَبه ُخ ّ ظِب د المعا الثبُش بلى ُ ّ م ُ ثِي بستعمال فبخبه Student t.

P < 0.01 ns** ث٤و َكِ ّ وي.



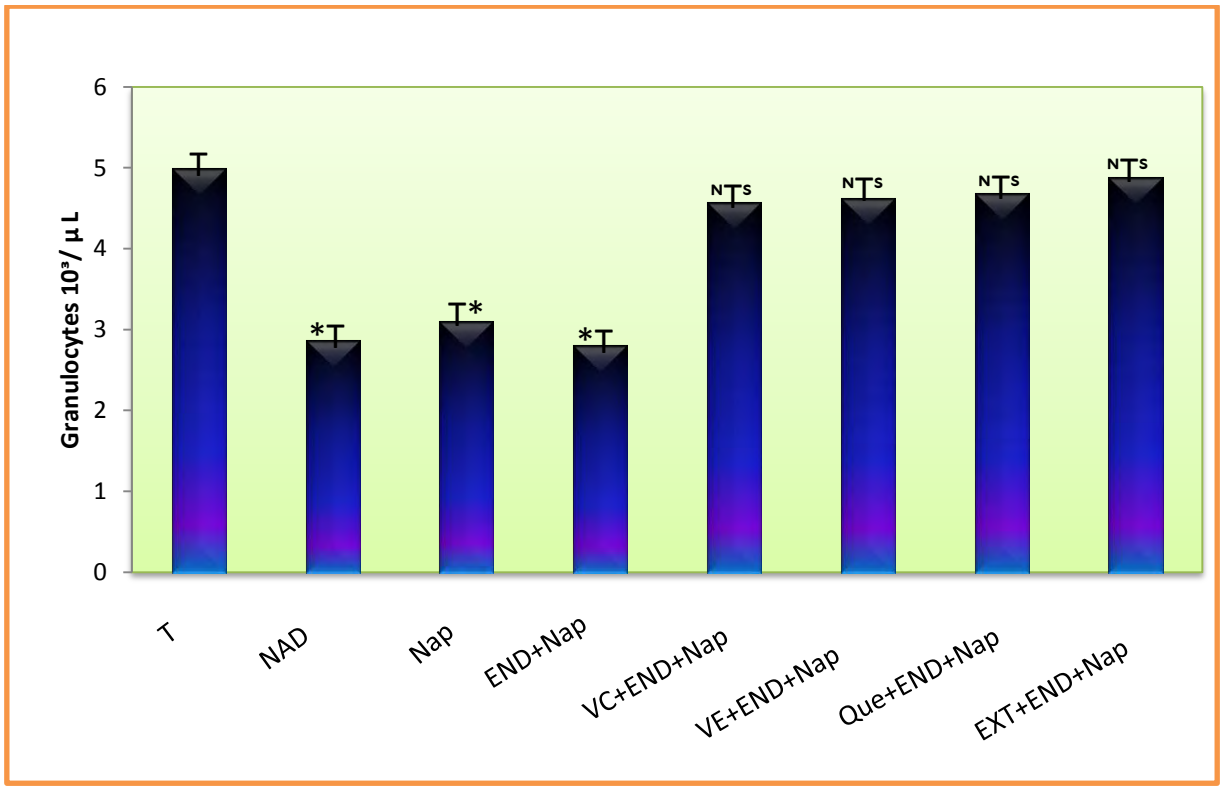
نشاكم)34(جوئ٤و الأل ُ ٍ ُلب ، END ضُلبهُ٤ NAP، ٤ُؤوبـ Vit.C، ٤ُؤوبـ Vit.E ، ٍوِز ، أ ُ Que ّزقض هشّه أجوروبٍ EXT علىّكلك اللبب يُيا د. أو٤ ّكيجوكّبّب بالمـ زّيّ± الانحراف أكيئبهي. n=6 وَبهُخ زَ ٍّطب د المعا الـثمبُشبلّ ُمُي باستعمالافـوخبه Student t.

P<0.001 *** ، nsجئ٤وَكي ّ ّي.

3-1-3-كـ رّاث لنو لبإضاء الحبيبات (Granulocyte) وضايرض

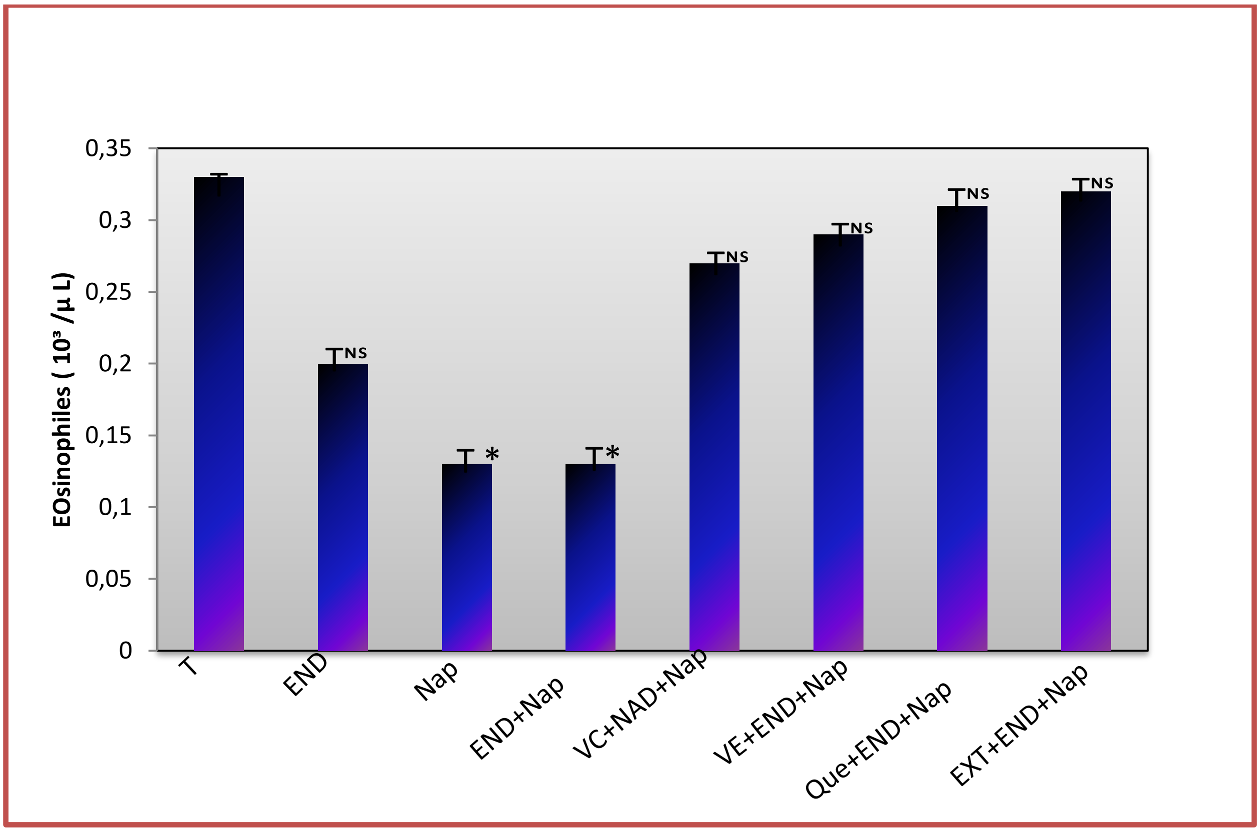
أ كّىت ذ أزيئظ الملى ُخكي أ شٌ)35(، ُلي يوؤلص٤و وَقز ِق المعا ال د كّيكّلك ًوا د لّ ّيُجبء اأىجيخ (Granulocyte) القبكّبّكي ّنّ (p<0.05 في كّلك ُنّ اقالياوَبهُخشُب لّ T(، في ئ٤ ُ ، ئ٤ع اقّلب عجئ٤و كي ّ ّيثبُ ّجَخ ُمجموعا د المعاملةقزي أمرجبكّبكخ الي أىل ألزيئ٤بّب د أ أ ٍوِز ، أ ُ المستخلص أجّتي.

ك د ّكيبّخ اُغوما ثضبُلبهُ٤ ثغ ّخ)50 ّ ىّت(لأ ّ لّلب ، علط طلبهُ٤ ثغوّزي ثغ ّخ)4 ىّت ّ أ + 50 ّ ىّت(إلى القبكّبّ ع كي ّ ّي (p<0.01) في كّلك ًوا د الّ ّيُجبء أىّبكّبخ ّوَبهُخبلمجمكّخ أشبلّ. كما ُ ّئ ع ا ُلُه أهبئي ُلؤ٤ ّ ُ٤ E C ٤ أ ٍوِز ، ٤ُ ُ المستخلص أجّوي ّكّل مجكّبّب د اُغوما ، المعاملة ثنّ الموك ةجَ ّكيبؤبب (END+Nap) ئ٤ش ُ ّ ّ أيافـزالف ّكّوي في كّلك ُنّ اقالياوَبهُخمجموعة أىت ّلّب د أشبلّ أ شٌ)36(.



نالشكم)35(ضرئ٤و الألّ ُ لِبُّ ِ END ظُلّبهُ NAP، ؤكوبهَ Vit.C، ؤكوبهَ Vit.E أُ ُ وزّ ، Que ّزقض هشّه لجروبٍ EXT علىّكلك اقالياب ّكچبء اأىّچخ. أوء ُ ّكچوكّبّب بالنز ٍّتى± الانحراف أكچب هي. n= 6 ّوبهُخ زّ ٍّطب د المعاملاتشبُشبلّ ُ ّمُيثبٍتعما ٍافـخبه Student t.

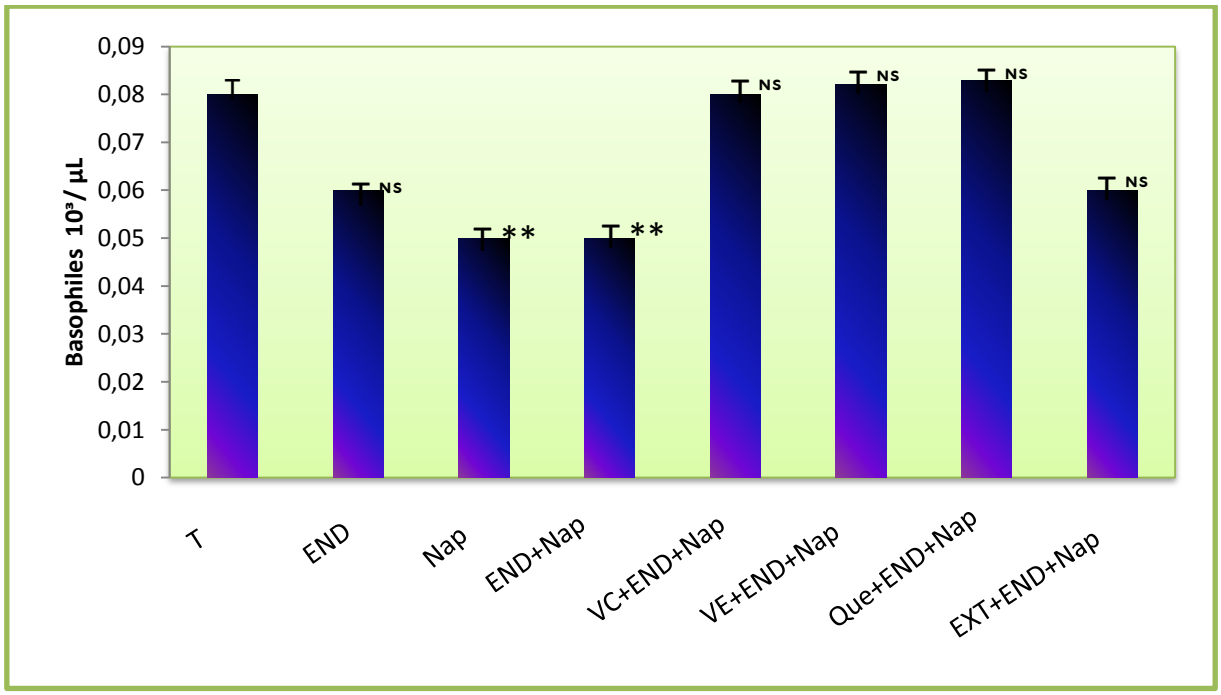
ns ، * $P<0.05$ ؤوّكچ ُ ّي.



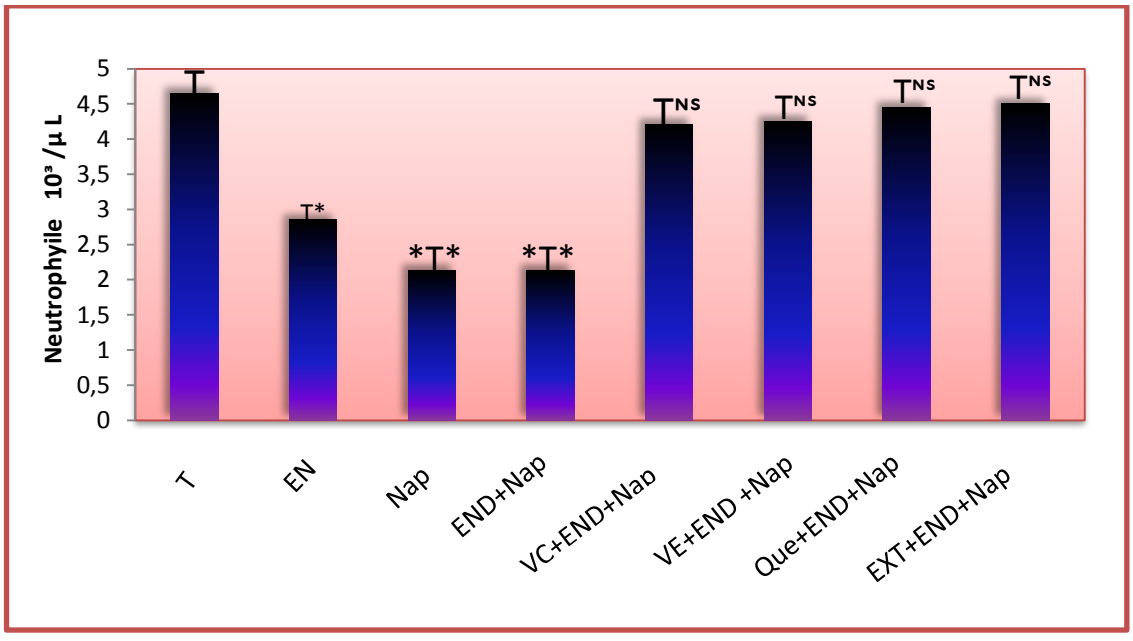
شكل(36) ٗغجخ الأ ّ ُ ٍ END، ظ ٍ ٌّٚ NAP، ٌٍٔز ٌُ Vit.C، ٌٍٔز ٌُ Vit.E، ٗ ٞ Que ٗ ٕ ٓ ظ ٍ ٓ شهض ٕ ُ ٍجوو EXT علىٌخِ ًُ اقاليا ُجشٌٍتب ٌؼٍ ٌ اخ. ٗ٣ ًٞجو ُ ٍتذ ثٌُٔ ٘ٞ مٕزٞسط± الانحراف ٍ ٌؼٍٍّب ٌٍَٞ. n=6 ٝ ٍ ٕٗ ٓ ظ ٍ ّ ٍ ٍ ٍ ٍ المعا الثٌُٔ ٘ٞ م ٍ ٓ ٍ ٍ باستعمال ٍ ٓ ٍ خ Student t. * $P<0.05$ ، ns ٗ٢ٍ ٕ ٍ ٌٍ ّ.

3-1-4- ا ٌخ الٗ ٍ ٍ ٍ ٍ و ا ٌخ الٗ ٍ ٍ ٍ ٍ

ُ ٝ ٍ ع القٍ ٍ ع ٍ ٍ في كٌٍ اقاليا وٍُ ٍ ٌٍ ٌٍ ٍ ٌ مجم ٍ ٍ ٍ ُ ٍ ٌٍ ٌٍ ٍ المعامل ٍ ٍ ٍ (Nap) ٍ ٍ ٍ ٍ (50 ٌٍ ٍ /ٍ) ٍ المعامل ٍ بالأندولٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ (4 ٍ ٍ 50+ ٍ ٍ ٍ) (p<0.01) ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ، في ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ غ أي افٍ ٍ ٍ ٍ في المجم ٍ د أتي ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ C ٍ E ٍ ٍ ٍ المٍ ٍ ٍ ٍ أنباتي ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ بالاندول ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ أمرٍ ٍ د المضافة (37). أيضا ٍ د ٍ ٍ المعامل أبٍ ٍ ٍ المجم ٍ ٍ المعاملٍ ٍ ٍ ٍ إلى القٍ ٍ ع ٍ ٍ (p<0.001) ٍ (p<0.05) علي ٍ ٍ والي في ٍ ٍ اقالي ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ (38).



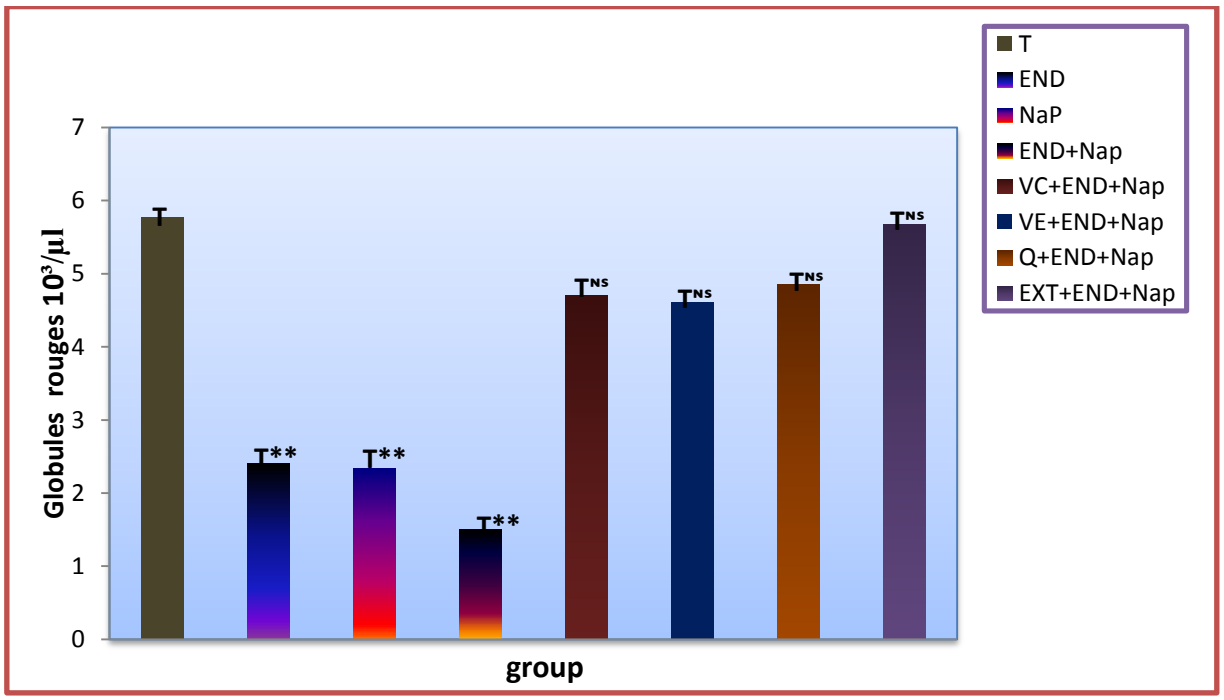
نشكم)37(ص٤و الألّ ُ ٍ ُلب ، END ضُلّبهُ ، NAP ،كؤبهُ ، Vit.C ،كؤبهُ ، Vit.E ، ُوزّ ، اُ ُ Que ّزقض هشّه اُجروبٍ EXT علىّكلك اقاليا ّكيبء ُلّكلية. أوء ُ ّكيجوكّبّبثب ُمتوسط± الانحراف اُكيّبهي. n=6 ّوبهُخ ّظِّب د المعاملاثبُشبلّ ُ ّمُ ّثيّبستعمبٍافخوبه Student t. ns ،**p<0.01 ّي ُ ّكيّ ّوء٤ث.



نشكم)38(ص٤و الألّ ُ ٍ ُلب ، END ضُلّبهُ ، NAP ،كؤبهُ ، Vit.C ،كؤبهُ ، Vit.E ، ُوزّ ، اُ ُ Que ّزقض هشّه اُجروبٍ EXT علىّكلك اقاليا ّكيبء ُلّكلية. أوء ُ ّكيجوكّبّبثب ُمتوسط± الانحراف اُكيّبهي. n=6 ّوبهُخ ّظِّب د المعاملاثبُشبلّ ُ ّمُ ّثيّبستعمبٍافخوبه Student t. ns * p<0.05 ،**p<0.01 ّي ُ ّكيّ ّوء٤ث.

3-2-ك رّاث لانولاح ًراء

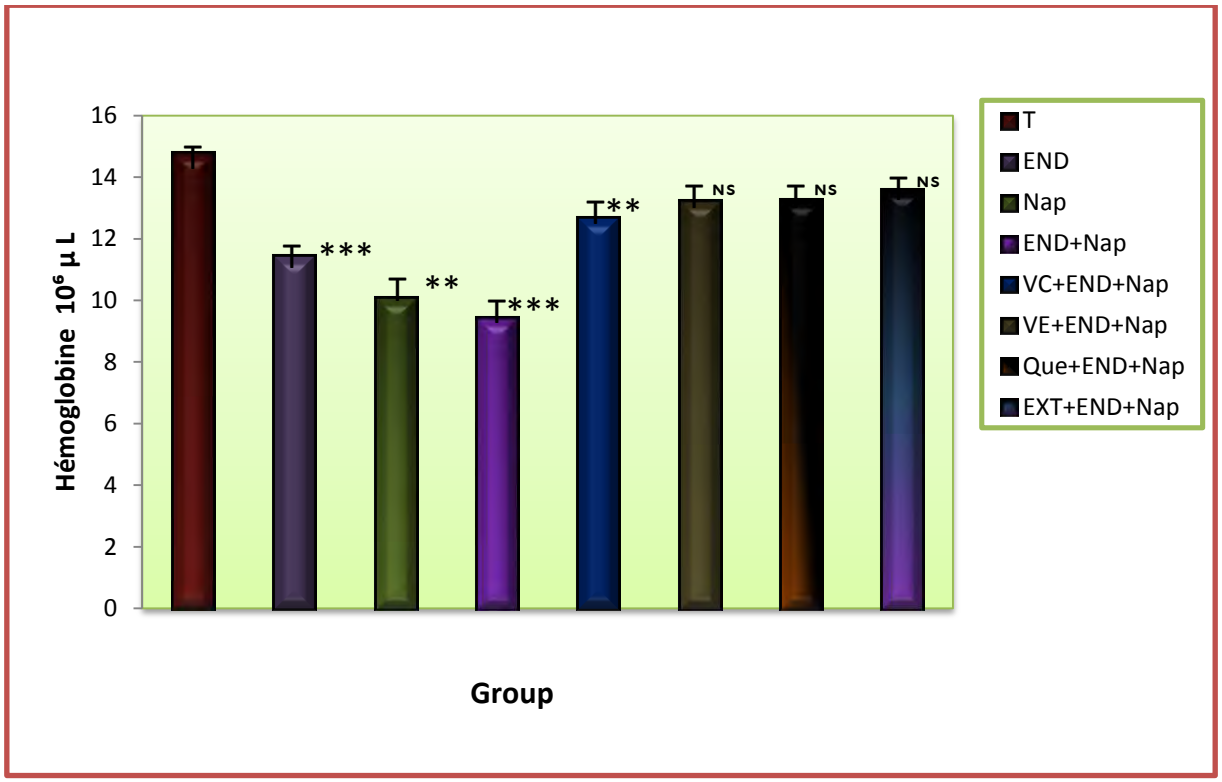
ك داكبخ بمتوِق أمك أبخ إلى القب ع كَ ّ ي(p<0.01) في كلك ًويا د لّ الحمراء وبهخبشبلى. ث٤و أ ٱُوزء ا المعاملة شبلوك٤ ّ ٤ C، E ألمسزقض أنباتي هج كبطء أمركع كب)الأندوسلبِ ظلبهُ (ُوُصو كَ ّ يًا علي كلك ًويا د لّ الحمراء وخبشبلى اُشّ َ .(39(



نشكم)39(ص٤و الأل ٍ ل ٍ END ضلبهُ NAP، لوقب ٤ Vit.C ٤ زب٤ Vit.E ٱُوزء Que زقض هشّه أجروبٍ EXT كبكلك ًوا د الّ الحمواء. أو٤ ّ كَ جوا كَ ّ يث متوسط ± الانحراف أكبهي. n=6 وبهخ زَ ٍ طب د المعا الثبشبلى ُ مُي باستعمال افخبه Student t .**p<0.01 ،ns: ث٤وكَ ّ ي.

3-3-ل هً وغهبٍ

ُ ئع افزلاف ثمعَ ّ ية ع رلوكخ كي رو٤ي ٤موغلث٤ ل ّ كّل المجموعا د المعاملخ ثبلأ لٍل ٍ ف٤ئ ض لبهُ ٱلأ لٍل وب هخبشبلى)P<0.001(ث٤نما المعبخ ضلّبج أكي إلى القب ع رو٤ي أيمَ ئ ث٤ بكَ ّ ية وكخ)P<0.01(، كما ُ ئع ا لُه أهبئي ظلبهُ E C ٤ ٱُوزء ا ألمَ زقض أجتي ئ ش ُ ْ ع أي افزلاف كَ ّ ي في رو٤ي أيمَ ئ ث وبهُ ثبمجموعة أش لبح ا ش)40(.

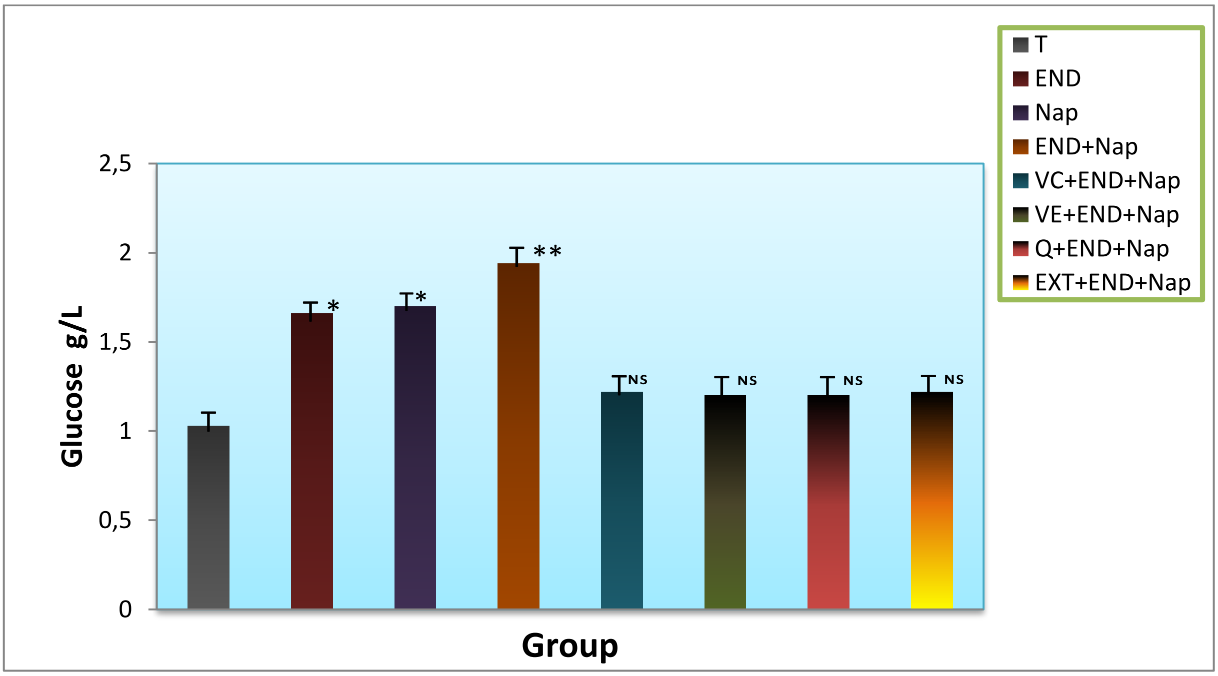


نشكم)42(وَص٤و الألّ ُ ٍ ُلّ ، END ظُلّبـ٤ NAP، كـ٤وَبـ٤ Vit.C، كـ٤وَبـ٤ Vit.E ، ٱُ ُوزِ ، Que ّزقض هشّه أجووبٍ EXT على ٤مـ تَثـ٤ث ، ا ُلّ. أو٤ ْكيجوكّبْبثبُمتوسط± الأئتواف المغبه٤ي. n=6 وَبه٤خ زَ ٍطب د المعا الـثـمبُشبـلّ ْمُي باستعمالافـوخبه Student t. **p<0.01 ، ***p<0.001 ، ns ث٤وَكي ّ ٍي.

3-4- انًعٱٍإنـبـيـى كـيـًٍِئت

3-4-1تـرٍكـيـضجـهـىكـىز

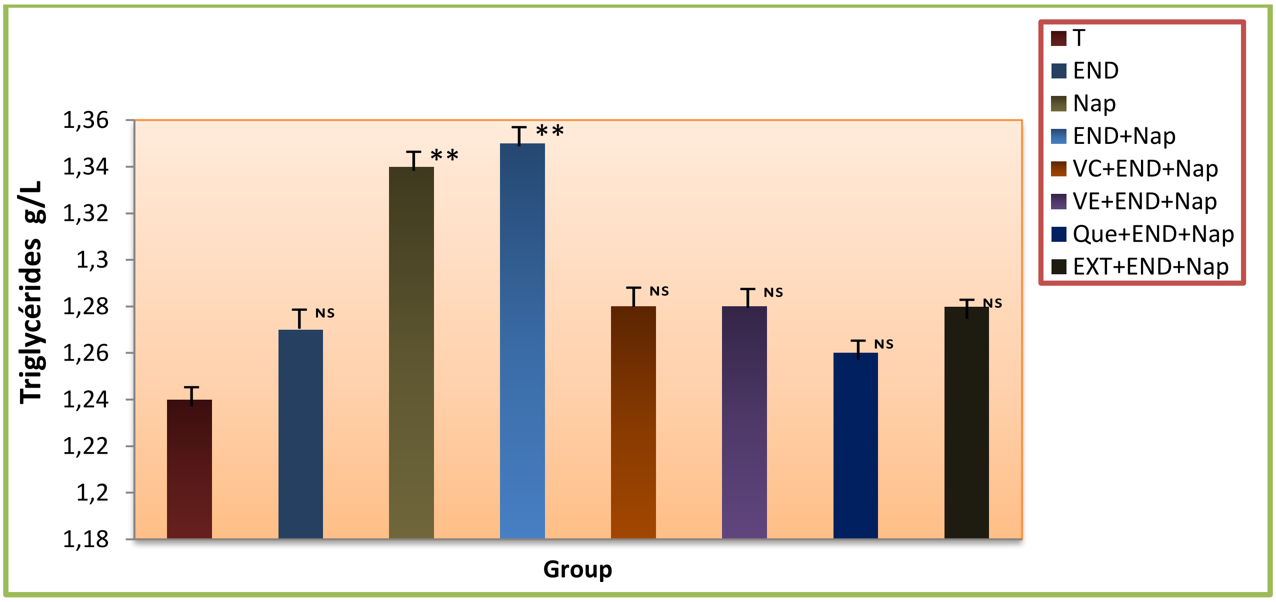
ك د المعاملةبلأ لِلّ ، ظلّبـ٤ ثـبْلأل ُ ٍلـبِ ظُلّبـ٤ كـيـَب إلـي٤ىيلـحكي ّ ٍيّة (p<0.05). ُ(p<0.01) في رو٤ي ع ّى لّ علي ُرو٤ت ْمُي وَبـمـخبُشبـلّ.ث٤و أ ، المعاملةث جٌ ، لأزِب٤٤ ، C ٱ ُو ٍزِ ، ٤ ٱلمستخلض أُجّتي ا ظو دك ُه ُبـعـبـيـثـ٤ثـش ُ ْ رَع أي افـوـلاف كي ّ ٍي في تر٤ي ع ّى ظ ٱ لـ٤ىووَب مـخبُشبـلّ ٱ شٌ)41(.



نشكم (41): وصو الألّ ُ ٗ لّب ، END ظُلّبٗ، NAP، كشكٗ، Vit.C، ٗكبٗ، Vit.E ُ أ ٗسؤ ، Que ضقّ شهٍ وجُع EXT علىروٗي ع ّىا لُ ٗاو. أكجوكتْب بالمم زٍتّ± الاٗفاو المعياري. n=6 ّوبٍخ ٍز طب د المعا ل ثبتُشبلّ مُ ٗي باستعمال اخفوبه t Student. ***p<0.001 ، *p<0.05 ، ns ثٍٗ وكّ ّ ي.

3-4-2 تركيس اغشٍسِ رّذاث انثلاثِ

غٍ ذ ى ايلّح كّ ّ يّة (P<0.01) في روّٗي ا ُ ـٍٗ واٗي نضطلبقخ في كّظ ّ ا ُ غواٍ كّل مجمكّتي الّاُعوا ٍ المعاملقلبٍٗبّضرٌب ٍ المعاملةٍّبّضرٌب الأ ٍ لّ ُ ٍ كٍبوٍ بٍخّثبُشبل. كما ظو عٌ ا ُلُ أهبئي ٍِلّٗ ُجٗ ُ ، أ ُ وّٗ ٍ المستخلص ّ أجّتي كّل المجموعا د المعاملة ثبّن الموك ج كّلاطبٍيّ الا ُ لّبٍ ضّلٍٗبُ ٍ (42).

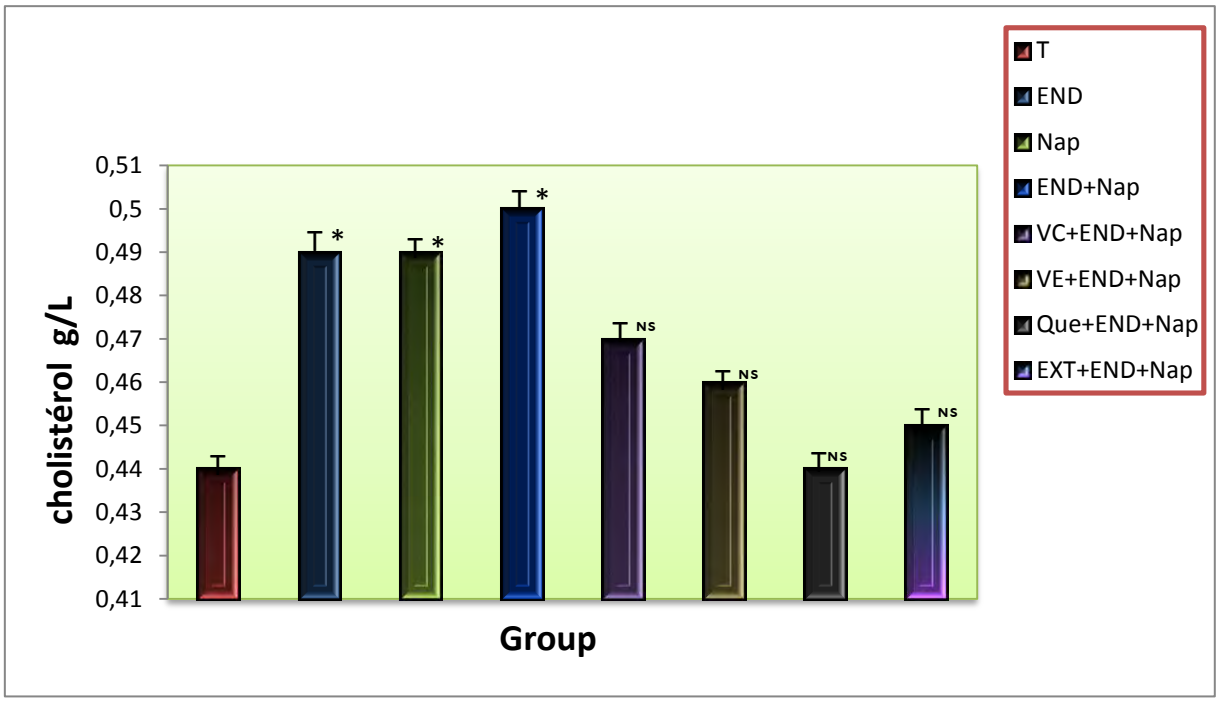


ن شكم (42) ص و ٔ الأ ُ ل ٍ END ظْ ُ ة ٔ NAP ًه ة ٔ Vit.C ً ه ة ٔ Vit.E ٍ أ ُ ّ و ٔ Que ّ ز ُ ض ٍ ش ة أ جوووٍ EXT على روًّ ي ا ُ ـ ٔ ٔ ويل اضط ُ ش ٔ ُ ٔ ل خ. أو ٔ كٍ ج ك ٍ ث ت بُ ث ب متوسط± الانحراف المعياري. n=6 ـٍ و ب ـ خ ٍ ز ٍ ط ب د المعاملات ث ب ش ب لَ ُ م ٍ ث ٍ ب استعمال اختبار t Student.

**p<0.01، ns : ٍ ئ و ٍ ك ٍ ي.

3-4-3- ترك ٍ ز ُ ن كٍ ن ٍ ست ٍ رول

أ ظ و د زاُ ٔ ئيظ الل ٍ خ في أ ش ّ (43) المعاملة بال ٍ ل ُ ٍ ٍ (4 تً ٍ أ ٍ) ث ُ ط ُ ٍ ة ٍ (50 تً ٍ أ) ٍ أيض ت ب لأندوسلف ٍ ط ُ ل ٍ ة ٍ ب ك ٍ ي حا ٍ ك ٍ ي ة (p<0.05) في روًّ ي ٍ أ ٍ ز و ٍ ب و خ ث ب ش ب ل. كم توى ا ُ ٍ ه ُ ا ٍ ب ئي ٍ ٍ ـ ٍ ال ُ ٍ ٍ C ٍ ، ٍ ب ٍ E ٍ ، أ ٍ ٍ ٍ ز ٍ ض ٍ ش ة أ جوو ٍ ٍ راغ ب ٍ ٍ ط و ٔ و ٔ السمي لتلي أموك ا ُ ب خ..

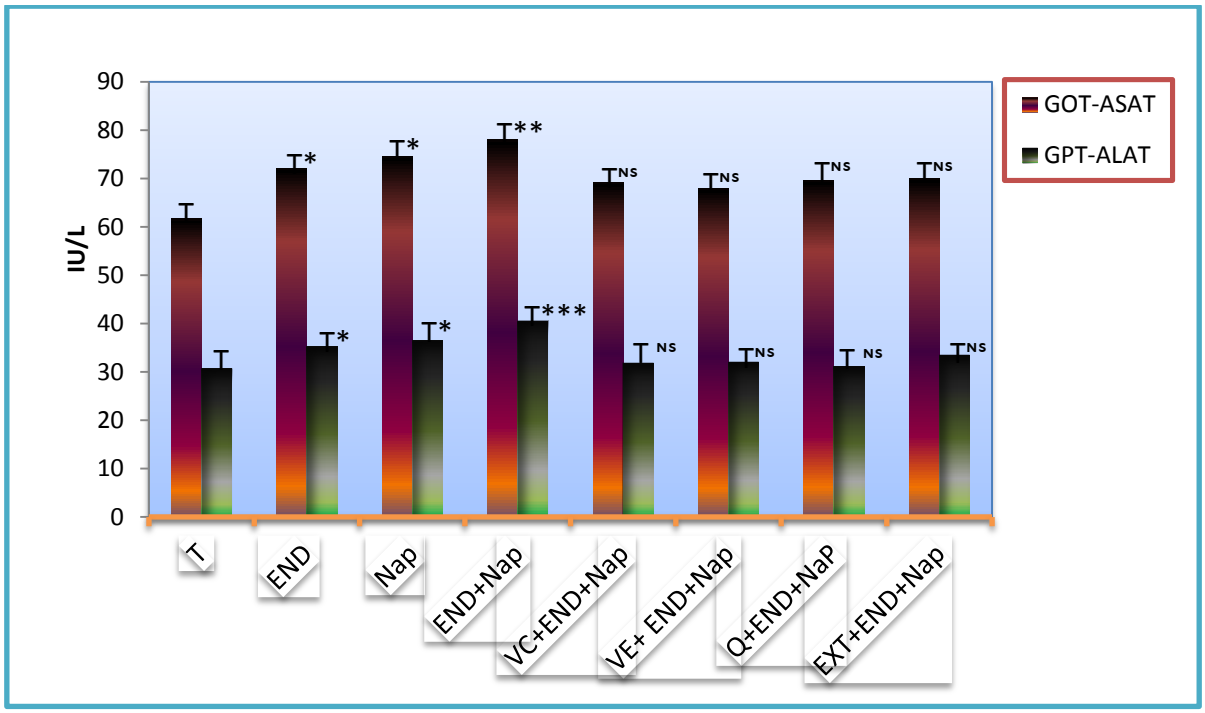


نلشكم)43(ٍزِ ُأ ٌوِ Vit.E ٍ ٤ٌوؤ، Vit.C ٍ ٤ٌوؤ، NAP ٍ ظُلّبـ END ٍ لِبّ ُ الأل و٤ٌوؤ ٍ ٤ٌوؤ على ٤ٌوؤ ي أ ٌ ٤ٌ ً زوِ. ُ٤ٌ ُ كّجوكّ بّبُ بّبُ متوسط± الا ّتواف ّزقض ه ش ّه ُجوب ٍ EXT على ٤ٌوؤ ي أ ٌ ٤ٌ ً زوِ. ُ٤ٌ ُ كّجوكّ بّبُ بّبُ متوسط± الا ّتواف Que ّزقض ه ش ّه ُجوب ٍ EXT على ٤ٌوؤ ي أ ٌ ٤ٌ ً زوِ. ُ٤ٌ ُ كّجوكّ بّبُ بّبُ متوسط± الا ّتواف المعبه ي. n=6 ّوبه ُخزّ ٍ ُطب د المعا الـ ثبُ بّبُ بـلّ ُ مُي باستعمال افـ خبه Student t .p<0.05** ،

ns :ث٤ٌو ّكِ ُ ّي.

3-4-4- َشاط إَسٌ ٌ ALT و AST

ُأ ّدكِ ّبـ ِخ ُأغوم إثبالأل ٍ لِبـ ُطُلّبـ٤ٌ كِ ّبـ ة)4 ِ ّتِ ً + 50 ّتِ ً(إلى ياك ّكِ ُ ّية (p<0.001) ، (P<0.01) في ز ٌ ّيشّ بّبُ ى ALT ُ AST على التوالي ّوبه ُخ بّبُ بـلّ. في ى٤ٌ ٍ غ ذى ياك ّكِ ُ ّية (p<0.05) في ز ٌ ّي ّشاطهما ل ٍ عوما ٍ المجمّخ المعاملة ثبلأ ُ لِبـ ٍ ُزِي المعاملة ثـ ُ ّبُ ٍ ث٤ٌو أ ٍ المعاملة المسجّخ بـلّ ُ ٍزِ ٤ٌوؤ ٍ ُأ ٌوِ ، E ٍ ٤ٌوؤ ، C ٍ ٤ٌوؤ ّزقض ه ش ّه أجوب ٍ ّ ُ ّط ذ ّ ٌ ّخ ايبه ّخ راغ ّبَ ٍ ّ ُ ّخ ري أمرجب د أ ّبَ ّخ ثبُ ّتالي بـلّ ُ ى د ك ُ ّب أ ُمبـئي ـث ّ ٌ ش ُ ّ ْ يسجل أي ك وم كِ ّ ُ ّي كي ز ّ ٌ ّشّ بّبُ ى ن ّيد ٍ الأنزيم٤ٌ ٍ ل ٍ ى٤ٌ ّب د المجمّخ ب د المعاملة ث ّ ٌ ٍ الموك ا ُ ّب َخ ُ الموا االف ـو ٍ أ ُمبـ ّخ، ا ُشّ ٌ)44(.

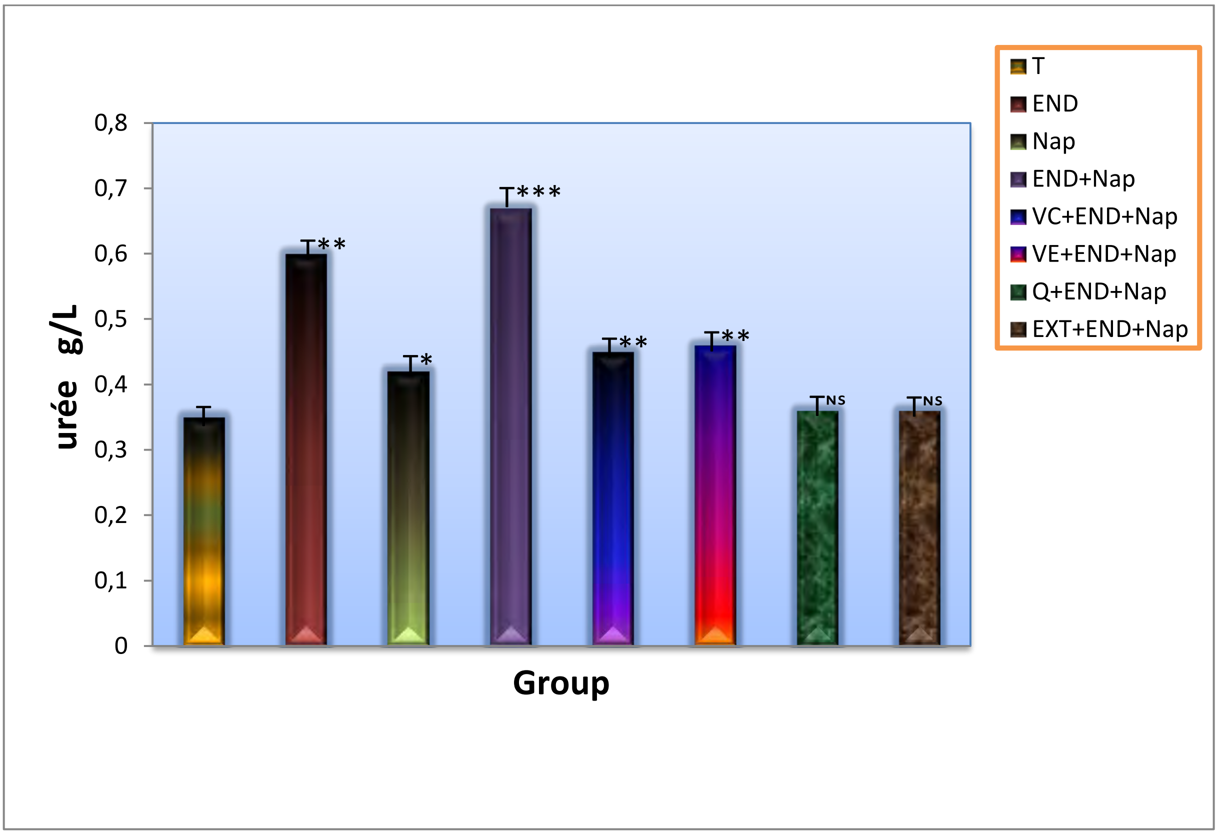


أ ش)44(ص٤و الأل ُ لِبُّ ِ END طُرُلبهُ ٤بلِئ، NAP ٤بلِئ، Vit.C ٤بلِئ، Vit.E ٤بلِئ ُ أ ُوزِ ِ Que ُزقرض هشّه ُجورب ِ EXT علىَّش بىَ أيميي GOT, GPT . أو٤ ُكِ جوكَ بْبثبُنز ُ ِ±ى الانحراف المعب هي. n=6 وَبهُخ زَ ِّطب د المعا الىثبُشبُلى ُ هُجِّثبستعمال افوخبه Student t.

ns ،*P<0.05 ،**p<0.01 ،***p<0.001 : ى٤ئ وَكِ وّي.

3-4-5تراكيس لإى رًا

ِغ ذ ىلياح َكِ ُ يَخ (P<0.001، (p<0.01) (p<0.05)ُ في روً٤ي أ ٤هَياكَل أغوما ِ المعاملة بلأ لِإ ِ ُطُلبهُ َكِبثبلأ لِإ ِ ثبُطُلبهُ ِ علي أتوالي ُمُي وَبهُخشبُلى. في ى٤ئ ِ أ المعاملة المسوخبلى٤ئ C ٤بلِئ E ٤بلِئ ُ ُرْ ظوك ُهـ نبهِجِ ى٤ئش ِغ اره لِع َكِ ُ ي(p<0.001) في روً٤ي ا ُ هيَوبهُخشبُلى،ى٤ئو أ ِ المعاملة ُوزِ ِ ُالمسرض أجاتي لِكوَط ذك ُهـ نبهِجِ ش ُغ أي ازال فَكِ ُ ي في تركي ُ هيا ُ كَل ُنَ المجهَّب وبَ هُخشبُلى ا ُشٌ َ)45(.

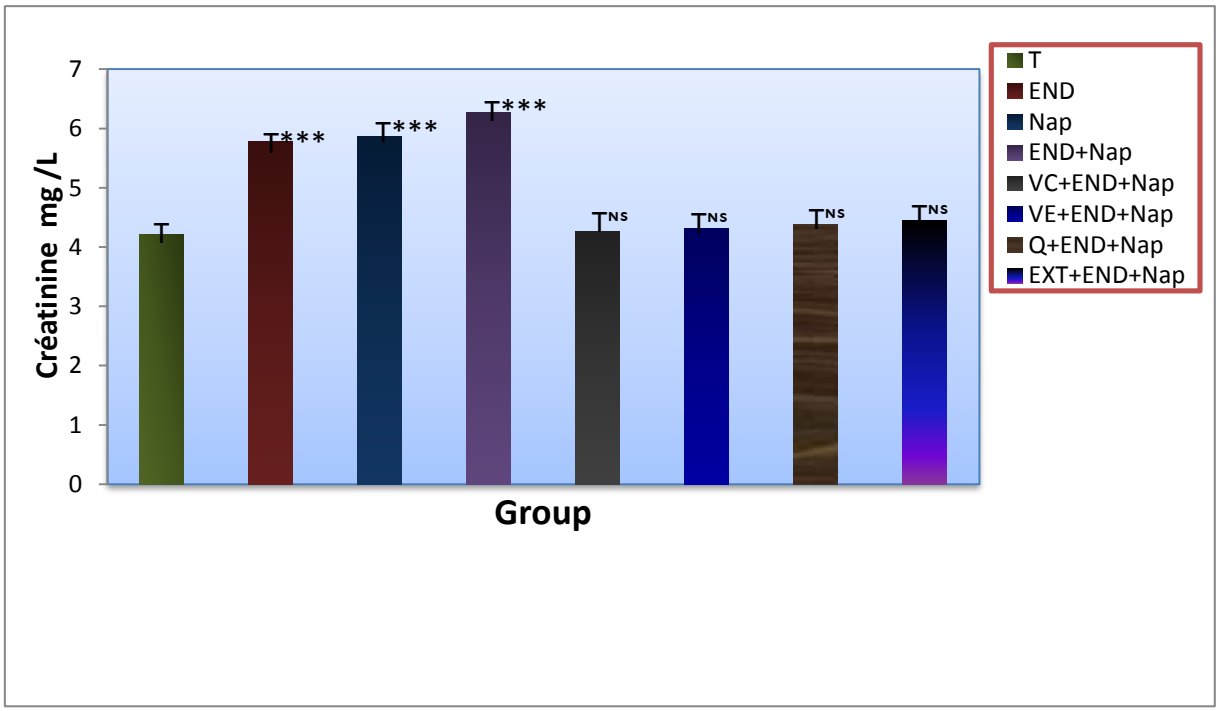


ن ش كم)45(ص و الأل ُ ٍ ل ٍ END ظ ٍِل ٍ NAP، ك ٍ Vit.C، ك ٍ Vit.E ، أ ٍ ٍ Que ز ق ض ش ٍ أجرو ٍب EXT على رو ي أ ٍ يا. أو ي ج ك ب بالم زٍ ت± الانحراف المعياري. n=6 ٍ ب خ ز ِ ط ب د المعا ل ث ش ب ل ُ م ي باستعمال افٍ ب Student t.

***p<0.001 ،**p<0.01 ،*P<0.05 ،ns :ث و ك ي.

6-4-3 تركيس الكرّات

ك د ي ب خ ا غو ا بثبلأ ل ِ ٍ ظ ٍ ل ٍ الأ ل ِ ٍ ظ ٍِل ٍ ي ب إلى زيكاح ي ٍ خ (P<0.001) في رو ي ٍ ويا ٍ ظ ل ٍ ب ٍ خ ث ُ ل ب د أ ٍ و ث ي ب خ أ ٍ مجموعا د ا غو ٍ المعاملة ث ل ُ ك ي C، E ٍ أ ٍ ٍ مستخلص أنباتي ج ٍ ي ك ط ب الأ ل ِ ٍ ظ ٍِل ٍ ي ب ك ِ ص و علي رو ي أ ٍ ويا ٍ ٍ مقارنة بمجم ٍ خ أ ش ب ل ا ُ ش ٍ)46(.



نشكم)46(ؤجبص٤و الأل ُ ٍ ُل ٍ END ضُالهب٤ NAP، ـكؤبـ٤ Vit.C، ـكؤبـ٤ Vit.E ، ـكؤبـ٤ ُ أ ُوزّ ، Que ّزقض هشّه أجووبٍ EXT على رو٤ي أ ٤ّيا. أو٤ ّكيجوكّبّب بالمـ زّيّ± الانحراف المعياري. n=6 وّبهّخ زّ ٍّطب د المعا الثبُشبـلّ ُمُي باستعمالافـخبه Student t.

ns : ئ٤وّكي ُ ، ***p<0.001

ألاقشت

ركيجو الملب د أكيكيية ألائمة جوب دكيكيية يعيكخ أ ط غ الإنسب، هيروب رأى الضوئي ألمبائي ألج لوجي، رزميزثوخ لثب في أ ى المائي ثوكخ لنثب كي الأوساط لثية مما يؤدي إلى ما يعرفثبز وأ الإحائي في الأنسغخ أنغخ نيجب د أيغخ (Ruzzin, 2012). يمك ن الملب د أ روكي إلى وؤوا دفطوح ى يلة الأجل على أيغخ أظثغخ أكيبخ نيجب د أيية بمكب الإ ب (Tartu *et al*., 2014).

رو الملوثا دأكيكيية لائمة الىكلح أمب تثبءا على أكيخ ىخ، كعلى أبغطب د في أيغخ لوا د ىويلخ رلط مجمكخ أله وثب د كيطوية زكيكح أتيب د بلبغ ثيكي غ المجلا د ب لألل . كما تلس التسم نيجب دأتغخ، ام طلت من قبل وكالة حمايغ ئخ لايا د الوىلح (USEPE) مرجب د رجنصأبها وكغخ على طثخ الإ ب. كب طل ذ كموك جج ى بج ج المو ي الدولي ثلثبس اُوىب (Straif *et al*., 2005).

ركيجو لالك لبا د زكيلكا د ألغ ، ألتيركيت ك اهك غ خ بخ كمضلكا د ألح، كيبكح يريريا، كيبكح لالزب ة ثب غخ كب رحمي ا ع ، غمكخ ألوا ع ب وىب و ع أ وي أوا ع الأكغخ أيغخ ألوا ع المبكغخ ،كملوجى ألح ال غخ جلا د في أمرحلة الأولغخ بوب طب غ ه أله غ

(Saja *et al*., 1995 ; Pandey and Rizvi, 2009 ;Cook and Samman, 1996).

رىز ي أىنيتنا على كيبكا د لأكلح ب لؤبب د. يتم وي ثكيكي في أغيء المائي ا ع أي كيبكا دل ح ب خ نثب في الماء ض جكي ألفو في أغيء أنثي، كيبكا د لأح مجلية ب لؤبغ vitamine C vitamine E. (Valko *et al*., 2006) كيزجو ثا ألب ب كيبكا د ألح لوله ريب على اوبص ألشب ثس أل غ ض عنه أله غ ، ألغ المفرك ،عن ك ألكلص بني أ كل أزو ع ، عنه أزو ع ل pesoxynitrite.....أ-

(Carr and Frei,1999; Halliwell, 1994; Packer, 1991; Magnin, 1992)

رلف ن ل ها خ اليروغ لوص و الأ لل ب طلبغ أزيكيزجو المجلا د أكيكيية لائمةكلى أغبى أل ي ألبعيثكي غ المعايير ألج غ ىخ ثا عخ، أ ع ج أفوي روغ ا لله أهبئي - vitamine E vitamine C Quercètine زق ض هش أجورب راغب السغخ المحرضة ثا ط الأ لل ب طلبغ كيب مي فال كيبخ اُغوما بثزي الموك.

أظهرت دراسة أجراها المركز الوطني للسموم (NTP) أن الإجهاد الحراري يؤدي إلى انخفاض كبير في أعداد الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي والطحال والغدة الزعترية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على وظائف الخلايا المناعية، مثل قدرتها على إنتاج الأجسام المضادة والاستجابة للمستضدات.

شملت الدراسات التي أجراها المركز الوطني للسموم (NTP) على الفئران والجرذان، تعريض الحيوانات لدرجات حرارة مرتفعة لفترات زمنية مختلفة. وأظهرت النتائج أن التعرض لدرجات حرارة تتجاوز 40 درجة مئوية لمدة ساعتين يومياً لمدة أسبوع واحد على الأقل يؤدي إلى انخفاض كبير في عدد الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي والطحال والغدة الزعترية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على وظائف الخلايا المناعية، مثل قدرتها على إنتاج الأجسام المضادة والاستجابة للمستضدات.

كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على الاستجابة المناعية للعدوى، حيث يزيد من شدة العدوى ومدتها. وأظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على جميع الأعضاء المناعية، بما في ذلك الطحال والغدة الزعترية والعقد الليمفاوية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على السمية الخلوية للخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells) في الدم المحيطي (NTP, 1992a).

كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على الاستجابة المناعية للعدوى، حيث يزيد من شدة العدوى ومدتها. وأظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على جميع الأعضاء المناعية، بما في ذلك الطحال والغدة الزعترية والعقد الليمفاوية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على السمية الخلوية للخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells) في الدم المحيطي (Extonet, 1993; Silva *et al.*, 2010). كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على الاستجابة المناعية للعدوى، حيث يزيد من شدة العدوى ومدتها. وأظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على جميع الأعضاء المناعية، بما في ذلك الطحال والغدة الزعترية والعقد الليمفاوية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على السمية الخلوية للخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells) في الدم المحيطي (Aderson *et al.*, 1995).

وجدت دراسة أخرى أن التعرض للإجهاد الحراري يؤدي إلى انخفاض كبير في عدد الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي والطحال والغدة الزعترية. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على وظائف الخلايا المناعية، مثل قدرتها على إنتاج الأجسام المضادة والاستجابة للمستضدات. (leucocytes).

وتشير هذه النتائج إلى أن التعرض للإجهاد الحراري يمكن أن يؤثر بشكل كبير على الجهاز المناعي للحيوانات، مما يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالعدوى والأمراض. وتشير هذه النتائج إلى أن التعرض للإجهاد الحراري يمكن أن يؤثر بشكل كبير على الجهاز المناعي للحيوانات، مما يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالعدوى والأمراض. كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على السمية الخلوية للخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells) في الدم المحيطي (Trantini, 2009).

أكدت المعاملة بالإجهاد الحراري (4 ساعات/يوم + 50 ساعات/يوم) على انخفاض كبير في عدد الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي والطحال والغدة الزعترية ($P<0.001$). كما أظهرت الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري يؤثر على وظائف الخلايا المناعية، مثل قدرتها على إنتاج الأجسام المضادة والاستجابة للمستضدات (Lehmann, 2002). أما الفئران التي تعرضت لدرجات حرارة مرتفعة لفترات زمنية أقل، فلم تظهر أي تغيرات كبيرة في الجهاز المناعي.

25 ىَ/ًىَ والمح 10 ألي ّ ىلياح ىَ ّ كيَة فيكلك اقالىيا اللعب ُية كىِى زَ ّي لاح رُيم ّ ءخ)Thymus(أكيول اللعب ُية. لّ اُزغخر ط َ ءب)Chen *et al*., 2007(.

ل نزئظ ك هإخ (Muller and Halliday, 1987) أ ِ االزغخ اُمبكءخرز ْ زغخك ف ّ ِ ضالعبءُ ِ إلى ا ُ ع ْ ِ اءكَ ِ ىَويق االزغبخ اُمنكءخ ا ُق ّية (lymphocyte T) أ ْ االزغبخ المبكءخ ا ُق ّط ءَ (lymphocyte B). ىءشرز ش اقالىيا اللعف ُخ T B ْ كىِى زَ ّي ق ُبع ُكيظ ّ الذي يخج و َ ىَ ال كوش ّ ّ ُب د ل ّ (Benlhani *et al*., 1987).

كمارج ِ َ ِ كمال Jerina بكل)1970(، ّ ُني َ ِ أعمال Wilson آفو ْ ِ)1996(ن ُي ك ُبظ ُبءُ ِ بكح ِ بخ ُ قالىيا المبكءخ ُ كيب أىزبكية ا ّ اح ُ مُي ثخت اقلب ع الأنظمة المضلح ُ لألكلوح ُ ىلياح إنبط اُغ ُ ه الأ ّ ءغءخ ُ ثوح، ىءشؤوص و ّ رظ أي غظ ُبءُ ِ آب َ خ علي اُغى المبعي ، اوثلي عمءخ أي غظ ُبءُ ِ ثءاطخ cytochrome P450 أثيروكي إلىإزبط ك ُ ءخ (époxyde). يحس ُ .ن َ الموك عمءخ زأى َ المائي ثءاطخ إيي ْ époxyde hydrolase مما يؤكي إلىإزبط و ً ت naphtoquinone كيزجو ن ا الأءو َ بكح ِ بخ ع ا ُغبى المبكي ُ ال َ ي.

روكي كيب َ خ اُغوما ثبظ ُبءُ ِ الىزبط ا ُ غ ُ ه ا ُ ثوح ُ الكب ع الأنظمة المضلاح ُ لألكلوح ىءشؤوص و ُ ن َ اُغ ُ ه ُ ثوح الأوكسغ ّ خ على ُ ال َ لخ ا د ُ أجو زغ ّب داشبيخ ُ قالىيا المبكءخ.

(Paller *et al*., 1992 ; Sener, 2000) . رزكن ُ ن َ اُزئظ ّ غ زئظك هإب ُ ن َ، ىءش ُ ىَ ع الكب ع َ كَ ّ ي فيكلك اقالىيا ُ ال َ ية ُ كيب أىزبكية ا ّ اح بما في م ُ ي الحمضءخ ُ أوكلية ُ المؤلخ ُ اكل المجكَّب د المعا َ ثخ ُ بلأ ُ ل ِ ُ ظ ُبُ ءوب ُ مخ ُ بش ُ بل. كملءُ ّ ذك هإخأفو ِ

أعويذ على زَ ّجب دج ُ كيب د ج ُ وح)macrophages(ّ غ ظ ُبءُ ِ، أ ن ا الأخير يءش كىِوش ّ ءَ ُ لوبع أي ّ ِ superoxyde اُكب ع َ ز ّ ِ glutathion مما يؤكي الي ّ ّ د اقالىيا .(Bagchi *et al*., 2001)

أركيك ّ ِ فلال أكيليل َ ل هإب د ض ّ ُب ه سءخ الحلب د أكيك ّية ل ائمة)POPs(كالحجل ا د ُ ُبل ّ ُث ّب د ك ُبطوية زكيك ا ُ كب ىؤ ِ ُ ن َ الموك ث ُ ّب أىزلس سءخ ط ءوحكىِى أكيك ّية ض َ اكطوب د كظ ُخ أوا ع زكي ظ ُخ ط ءوح ّ ب ُ وىب ِ ا ُ وي)Rekha, 2005(.

كما لول الإنسب ِ ض ا ءو ّ ِ لى هار ّ المبكءخ كل ركوك ّ للحجل ا د ُ لله ّ ُبث ّب د (LNE, 2008).

إلى تكلس الكبد بجرعتي 4 ملغ/كغ و50+ ملغ/كغ (p<0,01) و(p<0,001) على التوالي في الدم الحمراء مقارنة بالشاهد.

وجود تشوه خلقي في الكبد يتمثل بنقص تنسج الفص الأيمن (Hypoplasie médullaire) مع تضخم الفص المذنب والفص الأيسر (Desctes *et al.*, 1992).

تراكم الحديد في الخلايا الكبدية إلى زيادة الإجهاد التأكسدي (Paul *et al.*, 1995)، يمكن أن يسبب تلف الخلايا الكبدية وتليف الكبد، وتتأثر الخلايا الكبدية بشكل خاص بسبب تراكم الحديد في الخلايا الكبدية، حيث يتراكم الحديد في أول مكان في الميتوكوندريا، وعلى وجه الخصوص في الأغشية الداخلية للميتوكوندريا، حيث يرتبط بالسيتوكروم أوكسيداز Cytochrome oxydase وإنزيمات الجهاز التنفسي الأخرى.

(Crepeaux *et al.*, 2012; Gill *et al.*, 2013).

تعمل مضادات الأكسدة، مثل Quercétine ،vitamine E ،vitamine C على تقليل الإجهاد التأكسدي الناجم عن الحديد، وبالتالي تقليل تلف الخلايا الكبدية، وتعزيز وظائف الكبد، وتحسين النتائج السريرية، وكما يعمل المفاويا على تقليل الإجهاد التأكسدي في الكبد الحمراء الناتج عن المعاملة بالموك بجرعتي 4 ملغ/كغ و50 ملغ/كغ على التوالي مقارنة بالشاهد.

يعتبر الموك من الأكاسيد الأكثر استقرارًا، ربع الأشكال الأكسدة الأخرى للكروم، مثل الموك C، التي يمكن أن تتفاعل بسهولة مع الماء لتشكل أيونات الكروم، وهذه الأيونات لها القدرة على إحداث أضرار تأكسدية للخلايا الكبدية، وتعمل مضادات الأكسدة على تحييد الجذور الحرة وتقليل الإجهاد التأكسدي، كما يعمل tocopheroxyl على إصلاح الأضرار التأكسدية الناجمة عن الجذور الحرة (May, 1999; Carr and Frie, 1999).

أظهرت دراسة Carr and Frei(1999) أن فيتامين C له تأثير وقائي ضد تلف الحمض النووي الناجم عن الموك، حيث يمكن أن يقلل من تكوين الآفات التأكسدية في الحمض النووي، وتشير النتائج إلى أن فيتامين C يمكن أن يكون بمثابة مضاد أكسدة فعال في حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي الناجم عن الموك، وتعزيز إصلاح الحمض النووي Dusmutase

المعلوح علي NADH في ٱُعكّ Glutathion أ ٱ الإئيما د المعلوح كلى Glutathionضَ Glutaredoxin, Oxidreductase, Dehydroascorbate, Glutathion Dehydrogenase ٱلإئيما د المعلوح علي NADPHضَ

Thioredoxin Reductase (Selenoenzyme). كما يعم لكب E ٤ٍ على إخملشبئ ا ُغنٌه اُتوح على زّ ّي الأشغخكي ّ وتب الأولىثب لإضلخاخ إلى نا يتميزشب ئ ّ علي ا ُغنٌه ا ُجلخ Alcoxyl عنٌه ٱ Hydroperoxy (Bermnd, 1997).

ثغنماكيتلى أ ّظلخ المضلك ُلأكلوح ُلالك ّ ّ إلىا د المستخلص جُبّتي ٱُ ٌوئ ٍ علىثب ب أيمثجخ. ك ّعكّ ّغبغ لإله ّ ّ يجعل ّ بضجّئ عكل ُلأكلوح أل ٌ خ ُجلخا دأشبجخ أي رجب ا ُغنظلوبكخ الأ ٱ ٤ غخ على زّ ّي الأشغخ ا ُق ّية.ر ّ الكن نّ أزيئظئبس

(Kim *et al*., 2012) ٱلتيبئوى د كهٌ ُلالك ّ ّ إلىا د ٱلمسوقظب د جُبّوغخ ا ُغّخ زمكلك ألغ ّ لا د في أ ّماية م ٍ اُز ّرو ا ُ زوّدي. كملثغ ّ ذك هٍإخ أفوٍ (Ouali *et al*., 2007)ك ٱه hespéridine

)الك ّ ّ إلى يتّمي إلى ٱه flavanone(، ام يقي ّ ٍ أزّرو أ زوّلي ُيزظل ٍ ُظبّ أشب د أغ٤٤خ ل ٍ ا ُغو م إ المجشثخب ٌري م فبال ٍزيلغيّشبئ الإنزيما د المضلخاح ُلأكلوح.

كما أ ٍ ّكبجخ ا ُغوماثبلأ لإلٍ ٍ)4 ّت ّأت(،ثشبضّلبغ ٍ)50 ّت ّأت(ثشبلأ لإلٍ ٍ ثشبضّلبغ ّكب رجّ ذ في يلخاح ّكي ّ ّية في روّ٤ي أغ ّى في ك ّ ا ُغوما ٍوب هخبشبئ. يم ٌ ر لغو ّن أيلخاح في روّي ا ُغ ّ ثشبضّلبغو أمي أللّ لإلٍ ٍ طّلبغ ٍ كّى الب لج ٌوياس أيرلوى الأ ٱ ٤ ٍ المخف غ جّخ ٌو ا ُلّ. ئغثشغ ّ ذك هٍإخ (Yan, 2010)ثشل ّس رّرور ولّي ّتو ع بجخل ٍّهكّكي ّ الزمثل في chlorpyrifos كّى زّ ّي اقالىيا B ُ جّويبً ّغخ ُيلخاحزابّط الأشكال االّغ٤خ أشّطخ ّ أتي يبع ك ٍل ُجلخ دأشغخ ا ُقلايا لج ٌوياسخ مما يوكي إلي هارلبع ألّح الّه٤خ ُجلخا دأشبجخ.

زرطبثن نّ زابّئظ، ّغ زّئظ (Kamath and Rajini, 2007) ، ٱ التيرا ُولّوص٤و أمي ُمرجب دأكيكي ّية لّائمة علي اقالىيا ا جّوياسخ . كما رجّت أمرجب د كيكي ّية لّائمة ارلبع زابّط ROS كّى ّ زّ ّي ا جّويبً مما يوكي إلي مهاجمة ال ٍل ُجلخا د أجو رّغب دأشبجخ ُقالىيا ا جّوياغخ ثبُتالي يحلس فَ في إكواى الأ ٤ ٍ المخف غ لمسو ّي ع ّى ل ّ (Orabi *et al*., 2013).

أكسيد النيتريك (NO)، فيتامين C، E، الجلوتاثيون المختزل (GSH) وحمض اليوريك (Ouali *et al.*, 2007). التي ترجع كلها إلى المسؤولية المزدوجة في الوقاية من الأكسدة الزائدة، أزمة الأكسدة التي تعاني منها الخلايا. كما أثبتت دراسات المساهمة الإيجابية لهذه المضادات الأكسدة في الوقاية من الإصابة بالسكري. كمؤشرات للإجهاد التأكسدي إضافة الى الأنسولين (Kebieche *et al.*, 2011). quercétine رتبة إلى الفلافونويد المرجع بألمانيا في الجلازمي كما يعتبر AMP-activated protein kinase في تنشيط GLUT4 (Bahhadoran *et al.*, 2013).

تقيم الدراسات الأشكال المختلفة للإجهاد التأكسدي الناتج عن المحرض بمزيج المولكول الموجه إلى الخلايا (Kim *et al.* 2012).

الإجهاد التأكسدي إلى مؤشرات المعاملة بالأندوميثاسين إلى زيادة بيوكيميائية على مستوى الكبد (ALT, AST) كل الموجه في الأنزيمات الكبدية المعاملة بالأندوميثاسين وجود تأثير المدة الموضعي للأندوميثاسين والسمي للكبد مما يؤكد إلى الإنزيمات في الدم. كما أن (Orabi *et al.*, 2013)، تشير الدراسات الكيميائية الملوثة للكبد (POPs) الى زيادة في الإنزيمات الكبدية (ALT, AST) تحت رمز الأشعة الوقائية للكبد الى زيادة في الكبد المحفزة بالأندوميثاسين. كما تؤدي إلى مؤشرات الإجهاد التأكسدي MDA في الأنسجة المعاملة بالأندوميثاسين. وتعتبر الإنزيمات المضادة للأكسدة مؤشرات حيوية في الكشف المبكر عن الإجهاد التأكسدي الناتج عن المبيدات الكيميائية (Gulden *et al.*, 2005; Saravanan *et al.*, 2010) Emre *et al.*, 2014 تؤدي الى انخفاض في الإنزيمات المضادة للأكسدة في الكبد. كما تسبب الكلوربيريفوس chlorpyrifos بعد 28 يوم من التعرض الى زيادة في الإنزيمات الكبدية مما يؤكد إلى الإجهاد التأكسدي الناتج عن المبيد. (Heikar *et al.*, 2012).

كمارج ٤ ٍ أُزٍئظ ٝ ل ىٌش لىاهِخ ع ٌِ ٓ ي)p<0,05(ٝ)p<0,01(في ٍَ ٝ ز ي ٝ ِ ّ ٓ ٝ ٕ زَ ٝ الكلي ٝ أ غ ٍَ ٝ ِ ٤ٔ٘ل ٝ ش ٓ ؼطٝ خ ل ٍ ٤ أ ف ٢ ب د المعاملةثبٔلاٝ ٓ ل ٍ ِ لُٔٔ ٍ ٢ ٝ ظِ ٔ ُل ت ٤ ٍ ٝ ٓ ت ٚ هٔ ٖ ٓ ٝ ت ٓ ُ ش ٍ ت ل ي. يوكي ي ٖ ٓ ت ة ٓ الأ ٝ ٤ ٍ إلي لزهاع ٍ ز ر ٟ ٍ ٓ ٓ ٍٛ ٍ ٛ ٖ ٓ ٓ ٍ ٝ ٝ ٓ ي ٤ ل ي ٓ. مما ي ٍ ٍ ٍ ٤ ٢ ٍ ٝ ٓ ٍ ٍ ؼ ٍ ٘ي ت ٍ في لزهاع ٝ ٓ ٝ ي ٛ ٍ ٝ ٝ ٍ ٝ ٍ ٍ ٓ ٍ ٝ ٍ ٍ ٝ ٍ ٍ ٝ ٍ ٝ ٍ ٍ الكلي في ل ٓ ٍ زراكمه في لجل،
كما يعمل على ىلكايرت ٍ لجرأ ٍ ٤ ب د ٍ ٓ ٓ ٍ ٝ ٍ ٝ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ غز شٍ ٖ ب (Zhang et al., 2000; Kente and Reddy, 2013). كما ٤ ٍ ٍ ٍ ك د ٍ ٝ ٝ ٝ ٍ ٝ ٍ ب ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ كيبح ٓ ٍ ٍ ٍ ٍ ٝ ٍ ٓ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ أ ٍ ُ غوم ٍ بمجل ٍ ٍ ٍ ٍ chlorpyriphosث ٍ ٍ ٍ غتكخ 30 ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ى ٍ ٍ ى إلي ىٍ ل ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ش ر ق ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ جلي لزهاع ٍ ٍ ٍ ٝ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ز ٍ ٍ ٝ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ أ ٍ ٍ ٍ ٤ ٍ ضطرابلخ (Kente and Reddy).

ٍ ٍ عخ أفـوي لركيب ٍ ٍ كيبخ ا ُ غوم إ ثب ُ ٍ ٍ ٓ ٝ ز ٤ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٓ ٍ C,E زقض ش ٓ ٓ أجورب ٍ، ا ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ قائي ٍ ٍ ن المولك ىٍ ٍ ش ٍ ٍ ٍ ي ٍ غ افـولاف ٍ ٍ ي كي ٍ ٍ ز ي ٍ ٍ ز و ٍ ٍ أغ ٍ ٍ وليا لضطرابخك ل ا ُ غو إم المعا ٍ ثبلا ٍ ٍ ل ٍ ٍ ظٍ ٍ ٍ.

كما ٍ غ لزهاع ٍ ٍ ي)p<0,01(لمسز ٍ ي ا ٍ ٍ ٍ ٍ يا أ ٍ وييوٍ ٍ ٍ ل ٍ ا ٍ ٍ ٍ ٍ د المعامخ ثبلا ٍ ل ٍ ٍ ظ ٍ ٍ ٍ كيب ٍ وب ٍ ٍ ش ٍ ٍ ل. ٍ ٍ ب ي ول سىخ المجل داكيكي ٍ خ لائمة علي أغبـى لجولي ىٍ ٍ ش رو ٍ كي إلي ىٍ ل شٍ افـولال في أ ٍ ٍ خ أ ٍ ٍ يٍ ث جٍ ت ٍ ٍ ٍ ٍ و ٍ ن المولك علي ٍ لجخ ا ٍ ٍ يخ. ٍ جت ٍ رو ٍ رو ل ٍ ي ٍ ل ٍ ي ٍ ا ٍ غ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ ٍ وح على ألىٍ ش ٍ خ ا ٍ لخلية ٍ قلايا ٍ لجلية ٍ يوكي ىٍ ل ش ٍ ٍ ألـح ال ٍ ٍ خ المجل داش ٍ بعخ ٍ ٍ ب ا ٍ ٍ ل ٍ Mohajeri and Abdollahi (2010) صأب ٍ ٍ كيبخ ا ٍ غو إم بمجلد organophosphorés ٍ carbames ٍ ىٍ ٍ ش كي إلي حث ٍ رو الأ ٍ يدي علي ز ٍ ي أغبـى لجولي.

الفصل الرابع

الاستنتاج

الاستنتاج

يمكن القول بأن الإجهاد التأكسدي الناتج عن التعرض لمبيد الأندوسلفان (END) وكذلك التعرض لمستخلص نبات الحلفا (HAPs) يسبب إجهاد تأكسدي يؤثر على الأنسجة المختلفة للكبد والكلية، وهذا ما يؤدي إلى حدوث أضرار في هذه الأعضاء، حيث أن الكبد يعتبر العضو الرئيسي المسؤول عن عملية إزالة السموم من الجسم، وبالتالي فإن أي خلل في وظائفه يؤثر على الجسم ككل. كما أن الكلية تعتبر العضو الرئيسي المسؤول عن عملية طرح الفضلات السامة من الجسم، وبالتالي فإن أي خلل في وظائفها يؤثر على الجسم ككل.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن التعرض لمبيد الأندوسلفان (END) أدى إلى حدوث إجهاد تأكسدي في الكبد والكلية، حيث لوحظ انخفاض في مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة GSH, CAT, SOD و GST والبروتينات الكلية، بالإضافة إلى ارتفاع في مستويات MDA. كما أدى التعرض لمستخلص نبات الحلفا إلى حدوث تغيرات مماثلة في هذه المؤشرات. ومع ذلك، فإن التعرض المشترك لكل من الأندوسلفان ومستخلص نبات الحلفا أدى إلى تحسن في هذه المؤشرات مقارنة بالتعرض المنفرد لكل منهما. حيث لوحظ ارتفاع في مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة GSH,CAT SOD، وانخفاض في مستويات MDA، مما يشير إلى أن مستخلص نبات الحلفا قد يكون له تأثير وقائي ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن التعرض لمبيد الأندوسلفان.

وتشير هذه النتائج إلى أن التعرض لمبيد الأندوسلفان ومستخلص نبات الحلفا يسبب إجهاد تأكسدي في الكبد والكلية، وأن التعرض المشترك لكل منهما قد يكون له تأثير وقائي ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن التعرض لمبيد الأندوسلفان. ومع ذلك، فإن هذه النتائج تحتاج إلى مزيد من الدراسات لتأكيد هذه النتائج وتحديد الآليات الكامنة وراء هذه التأثيرات.

وبشكل عام، أظهرت نتائج هذه الدراسة أن التعرض لمبيد الأندوسلفان (END) يسبب إجهاد تأكسدي في الكبد والكلية، وأن التعرض المشترك لكل من الأندوسلفان ومستخلص نبات الحلفا (HAPs) قد يكون له تأثير وقائي ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن التعرض لمبيد الأندوسلفان. ومع ذلك، فإن هذه النتائج تحتاج إلى مزيد من الدراسات لتأكيد هذه النتائج وتحديد الآليات الكامنة وراء هذه التأثيرات.

ف م ذ ا ا ز ا ص ي ب ث ي ض ب د ا د ا ن غ ز ا ك س ذ ا ر ك ب أ ظ ش د ا ن ز ئ ظ ف غ ب ض ي ك ُ ء ً
ن س ر ز ء ا ن ش ر ب د ف ً ش ح ي ز ك ِ ذ س ب ا خ ا ل ن ك ص ح خ ن غ ش ر ا ً ز غ خ ا ل َ خ ف ب ض أ ش ب ط ا ل ض َ ً -
ا ن ض ب د ن ل ج ذ و ر ئ ش ح ا ل أ و ك س ذ غ ُ خ ي ً ب أ د ا ِ ن ً ر خ ش ج ب.

ّ ط ب، س غ م ح ف ض ب ك ج ش ا ه ر ا ن ف ط ن ض ئ خ ر ك ه ك ا ن ز ك ُ ذ س ّ، و ر ن ك س ا ع غ ن م ذ ا ً أ ظ خ
ا ج ً ب د ل ا د ك ه ي س ر ز ِ ل ش ت ا ر س ب ع ل ن ر ء ، ة ، ي ً ب س گ ش ذ خ ل ر ّ ب ء ا أ ل ي ا ل ك ز ر ف ض ئ ّ د ا ن ج ْ ن ِ ع خ
ن خ ا ل ّ ب ث و ي ب ن َ ي ر ّ ب. ئ ش ك ز ج ش ظ ش ج ر ف ب ع ي س ر ز ِ ا أ ل ك س ط ف ل ْ خ ن ه ج ْ ذ ا د ي ِ ث ْ ِ ن ك ِ ا ي م
ا ن ً ج خ ن و ه ف ا غ ش ب ئ َ و ل ب ع ل ن م ن غ ش ب ئ خ. أ د ِ ر ن ك ِ ن ف ً ذ ا م ث ُ خ و ت ك ا م ل ظ ب ئ ف ي ز ْ ك ِ ذ س ب ّ
ا خ ا ل ن ك ص ح ْ خ.

ك ً ب ر ج ْ ِ ز ا ن ُ ب ئ ظ ا ن ذ و ر ا ن ل ب ئ َ و ك ش ر س ز ْ ِ ر ا غ ب ِ ا ن س ً ا خ ك ص ح ا ج ً ف ض ر ج ب ا ل أ ن د و س ل ب ً
و ر ن ك ب ن ت ذ ي ص ِ ر ب د ح ي س ر ز ِ ء ، ل- MDA ا ن ز ْ ك ِ ذ س ّ ن ذ ن ا غ ش ر ا ن ً ك ب ي خ ث ِ إ س ط خ ل- Que +
END. ك ً ب ّ ك ِ م ك ه ئ ُ غ ف ً خ ض ي ض ب د ا د ا ن ز ر ش ا ن أ ك س ذ SOD , CAT, GSH ّ وا ن ز ر ك ِ م ك ه ً
ئ ً خ ب ّ ك ِ ص ح ْ خ ا ر ا خ ه ا ك ص ح ْ خ و ك ض ر ب ْ ب ي ِ ا ز ه ف ر ا خ ه ِ ن ْ ب ي ن ت ب ظ ب ف ك ً ب ي ً م ن ض ّ ئ َ و ا ن ِ ظ ف َ.
ف ً ِ خ ل ا ل ا ن ُ ب ئ ظ، ر ا ض ر ك ِ أ ً Que ب ا ل و ق ا ئ ا ض ذ ِ إ ب ط ل- ROS ب ن ي ب ن َ ي ُ غ ز ل ب ك ظ ن م ِ ه ن ك ش ج
ا ن ً ِ ع د ح ف َ أ ً غ ْ خ ا ن ز ْ ك ِ ذ س ب ّ. ك ه ً ب ث أ ً ه ر ك ظ ن م ِ ة ر ك ِ م ك ه ً ر ل ي ْ ِ ا ن ب ُ و ّ ج ش أ ً غ ْ خ
ا ن ز ْ ك ِ ذ س ب ّ ك ِ ً ب ا ل ب ي م ا ج ُ ْ ِ و ا ن ِ ظ ق َ ن خ ا ل ن ك ص ح ْ خ.

ا ل ن ك ش ز ب ئ ظ ر ِ ا ن ف ا ل ر ك ذ ا ر ا ض ر ا س ً ن ض ي ن ِ و ا ل أ ذ و س ل ب ه ك ً ا ل ّ ب ك ْ خ
ا ن و غ ب ص ا ن ّ ب ك َ، و ر ن ك ي ِ خ ل ا ل ص ر ب د ح ن ك ذ ِ إ ل ع ّ ب ن َ ش ا د ا ن ا ن ض ج ض ب و ع ك ض ُ ز ا ض ر ب د ح ا ل ّ
ا ل ر ف ب ع ا ل ك ُ ِ ء ّ) p<0,001(ف ك ذ ك ا خ ا ل ّ ب ا ن ض ّ و خ ن ذ ن ا غ ش ر ا ل ك ً ب ي ه خ ب ا ل أ ذ و س ل ب ً ظ ر ف ب ن ْ ِ
ك م ك ه ً ئ ذ ا ك ً ب ي ه خ ب ا ل أ ذ و س ل ب ً ظ ر ف ب ن ْ ي ِ ك ب. و ً ك ر ف س ش ْ ن ظ ر ب ه خ ا ر ا ع غ ص ا ن ُ ب ك ز ه ك
ا ن ً ا ل ب ي خ. ك ً ب أ د ك ي ه ي خ ن ا غ ش ر ا ُ ن ه ك ا ل خ ش ا ن َ ف ً خ ض ر ي ك ُ ِ ء ّ) p<0,05(ف ك ذ ك ش ا د
ا ن ذ و ا ر ض ب ء ا ن ج ْ خ ا ن ي ض ْ خ و (p<0,01) ب ن ُ ج خ ن ب ك ذ ْ خ، و ز ا ك ً ب ن خ. ر ز ُ ظ ي ِ ا ن أ ص ش ا ن س ب و
أ ل ن د و س ل ب ً ظ ر ف ب ن ْ ِ ك ه َ خ ا ل ّ ب ا ن ذ و ر ا ن ض ب ء. ك ً ب أ س ب ي خ ن ا ش ا د ا ن ذ و ر ا ي َ ش ا ء و ه ً ِ غ ث ْ ِ ا ذ و، و
ز ْ غ و ّ ن ذ ف َ ا ل ف َ خ ض ر ا ك ُ ِ ء ّ) p<0,01(و) p<0,001(ن ك م ي ً ب ك ه ا ز ِ ء ا ن.

ث ً ذ ز ئ ظ ر م ث ا ر ا ك ب ش ا ن ج ْ ك ِ ئ َ ّ خ ر ا ف ب ك ب ي ك ُ ّ ب (p<0,01)، (p<0,001) ف َ ش ب ط
ا ل إ ن ز ّ ب د ا ن ُ ل ه خ ن ّ ع ِ خ ا ي ْ ِ إ ن ك ذ ّ خ (ALT,AST) ك ه ّ ا ن ز ا ن َ ، و ا ن ز ر ك ِ ج ش ك ّ ؤ ش ش ن ز ه ف
ا خ ا ل ّ ب ا ن ك ذ ّ خ ي ّ ب س ا ر ش ن أ ص ن ن ب و ل ل أ ن د و س ل ب ً ظ ر ف ب ن ْ ِ ك ا ن ك ذ ّ خ. ك ً ب ك ه م ا ل أ ث ر ا ن س ّ ن ز ِ
ا ن ّ د ك ن ّ ع ب ص ا ن ج ِ ن ض ر ب د ح ر ك ِ ك ُ ْ خ) p<0,001 (ن ر ّ س غ ه خ ف ي س ر ز ِ ء ا ل ش ب و ل ش ب و ً ْ ِ ي ص م
ا ن ذ و ك ه ً و ر ن ك ن ذ ِ إ ن ي ْ َ ب ر ك ِ ا ب ي ً غ ض ر ف ب ن ْ ِ و ا ل أ ن د و س ل ب ً. ك ً ب أ ك ذ ز ئ ظ ا ن ذ ا س ا خ ا ن ج ْ ك ِ ئ َ ّ خ
ك ه َ ي ذ و س خ م ف ا ن ك ِ ّ ب د ا ل أ ض ّ خ ن غ ه ك ِ ص ا ن غ ش ذ ا ر ض ر ط ّ خ و ا ك ه س ر ز ر و ل و ر غ ه ً ر ن ك ي ِ

خلال الرفع الكبير ($p<0,001$)، ($p<0,01$)، ($p<0,05$) كما أن زيادة الارتباط تعني انخفاض الانبساطية والأندفاعية. فالأشخاص الذين يتمتعون بالانبساطية والأندفاعية يميلون إلى أن يكونوا أكثر نشاطًا واجتماعية.

كما يرتبط الدور الكبير في الانبساطية والاندفاعية بالإضافة إلى انخفاض العصابية والانفتاح على التجربة. على الرغم من الاختلاف في الأسلوب، فإن الأشخاص الذين يتمتعون بالانبساطية والاندفاعية يميلون إلى أن يكونوا أكثر نشاطًا واجتماعية.

السيتتاجالعام

رج ٍ ي ٍ خلال زيئظرسداسرخ سرَخفزُانفبن ٍ)00يهغكغ(والأندوسلف ٌ)4يهغكغ(،)2يهغك/كهغ(كلانوُعبصرانكصجَ، الافَخبض رلكُ ٍ فٌ يَسرز ٍ نغ ضئبٌ دارَشكهخزعبصرانًضبدنلأكسذح سراء را دانطيخ الأضَ ٍخ)SOD، CAT، GST(أو ثيْ أضَ ٍخ) GSH (وكزلكانجشورُبد. كًبسغم ارفكتسبيكُ ٍبٌ فيَسرز ٍ الأكسذاخ فٍ لِخزهجَ ثذا د، فسَرز ٍ زول وحشرِ يزْ كٍ إذسرٍبٌ اخالانكصجَخ. ثبنًبٍ مفم ذ أثبلثشسرز ٍ دورا وقيك ضذان ضرشارلأكسذ ٍ ًاَئشضبلأَدوسلفبٌ.

ٍطُبث ٌ ذ زيئظ ٍ ز ارسداسرخ،صربدح الافَبئ انزْ كٍ ٍ َ ذسٌ. ئشرىلىبطفبخنضئخ نكهًك انزْ كٍ ٍ َ ذسٌ، و سغم َ انخفضبيسيشًا وشٍجبٌ رُبجهبكسرٍبٌ اغشاكشاضرافًا تح ألندوسلفبٌ.يًب أوضكصربدح الافَبئ انزْ كٍ ٍ َذ سرٍبٌ تسجشرهفانخاُخغشبئخ انُبوظك ٍ اضرأنسرٍبو ألندوسلفبٌ. ثٌ ُب أضرٍكي ٍ خلال انُبئظ الدوران لبزئنه- Que (200µm) راغبِ الأثر ا نسً لأندوسلفبٌ. أ كًً كهَ ازمهم أو مُغ ئذوس الافَبئ انزْ كٍ إذسٌ .

كًب راضرٍكي ٍ خلال زيئظرسداسرخ سرَخ الأَدوسلف ٌ)4يهغكغ(فظُانفبن ٍ)00يهغكغ(كه ٌ انغبصرانذي ٍ وانُبكَ،ارفبعٍكُ ٍ) p<0,001 (، (p<0,01) فكَذدان الَبفنًَبٌ داوكَذد انكهَ خالَبانذواضبء كهَأن زانَ ، وفَخضرٍكُ ٍ فكَذد اخالَبانُبكَخانجَخ ارنبكَذخ، ارنيضخ،زلكًبسبنخ(وأحادخان ُيجسشَخنشبنْذ. فَئ ٍصأجز ذانزُيئظانذورانلبزئشسز ٍ، يسزخمضلشانجشهبلفزبٍي ٍ C.

المراجع

Adenne. (2004). Les micro polluants métallique dans les boues résiduaires des stations d'épuration uraines P : 44-48.

Aderson C., Hehr A., Robbins R., Athar M., Mukhtar H., Elmets C A. (1995). Besois metabolic induction of contact hypersensitivity to immunotoxic polyaromatic hydrocarbons J. Immunol. 155, 3530-3537.

Agrawal A., Sharma B. (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int J Biol Med Res*, 1(3) : 90-104.

A**gritox. (2007).** Note de réévalutin R E V. 13éme evaluation préliminaire des risques et de la valeurs de l'endonsulfan. Canade.

Ahmad M., Pacheco MA., Santos. (2003). Naphthalene-induced differential tissue damage association with circulating fish phagocytes induction Ecotoxicol. Environ. Saf., 54, pp. 7-15.

Ahmad T., Hamid M., Fatima HS. , Chand SK. , Jain M., Athar S., Raisuddin. (2000). Induction of hepatic antioxidants in freshwater fish *(Channa punctatus Bloch)* is a biomarker of paper mill effluent exposure. Biochim. Acta, 1523, pp. 37-48.

Ahmed A., Khan MM., Hoda N., Haza SS., Khan MB., Javed H., Ishrat T., Ashafaq M., Ahmad MD., MM. And Islam F. (2011). Querctin protects against oxidative stress associated damages in arat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Neuroche. Res.*

Ahmed R S., Seth V., Pasha S T., Banerjee B D. (2000). Influence of dietary ginger (*Zingberofficinalis* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats. *Food and Chemical Toxicology*,38 : 443-450.

Ahmed S., Passos J F., Birket M J., Beckmann T et al. (2008). Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress J Cell Sci 121 : 1046-1053.

Albert R E., Miller M L., Cody T., Andringa A., Shukla R., Baxter C S. (1991). Benzo(a) pyréne-induced skin damage and tumor promotion in the mouse. Carcinogenesis Jul : 12(7) : 1273-80.

Altuntas I.,Delibas N., Dogue D K., Ozmen S., Gultekin F. (2002). Role of reactive oxygen species in prganophosphate insecticide phosalone toxicity in erythorocytes in vitro. *Toxicology in vitro*, 17 ; 153-157.

Alvares S L., Valdes B., Zaobornyj T., Boveris A. (2003). Oxygen dependence of mitochondrial nitric oxide synthase activity, Biochem. Res. Commun, 305 : 771-775.

Ambuselvan C., Vijayavel K. and Balasubramanian M P. (2007). Protective effect of operculina uirpethum against 7,12-dimethyl benzo(a) anthracene induced oxidative stress with reference to breast cancer in axperimental rats. *Chemico. Biological interactions, 168 : 229-236.*

Amiel-Tison C., and Gosselin J. (2010). Pthologie neurologique périnatale et ses conséquence, pp : 5-13.

Andeson C., Hehr A., Robbins R., Hssan R., Athar M., Mukhtar H., Elmets CA. (1995). Besois metabolic induction of contact hypersensitivity to immunotoxic polyaromatic hydrocarbons J. *Immunol*.155, 3530-3537.

Assefa Z., Van Laethem A., Gamyn M., Agostinis P. (2005). Ultraviolet radiation induced apoptosis in keratinocytes : on the role of cytosolic factors. Biochim Biophys Acta 1755 : 90-106.

ATSDR. (1995). Update-Toxicological profile for naphthalene. Final update. U.S. Department of Health and Human Services. U. S. Public Service, Atlanta,GA.

ATSDR. (2000). Toxicological profile for Endosulfan. Atlanta, Georgia, pp : 181.

Auberval N. (2010). Prévention du stress oxidant dant le diabéte et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. *Thése de doctorat de l'université de Strasbourg*, pp :52-53.

Avissar N., Whitin J C., Allen P Z. (1989). Plasma selenium-dependent glutathioneperoxidase. J.Biol. Chem., 2 : 15850-15855.

Bagchi D., Balmoori J., Bagchi M., Ye X., Williams CB and Stohs SJ. (2002). Comparative effects of TCDD, endrin, naphtalene and chromium (VI) on oxidative and tissue damage in the liver and brain tisues of mise. *Toxicology, 175 : 73-78.*

Bagchi M. , Bagchi D., Balmoori J., Ye X., Stohs S J (1998). Naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.l cell. Free Rad. Biol. Med, (25) : 137-143.

Bagchi M.,Blmoori J., Ye X., Bagchi D., Ray SD., Stohs S J. (2001). Protective effect of melatonin on naphtalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 Cells. Mol. Cellular Biochem. 221, 49-55.

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

Balleterl W G., Bushman C J., Tidwell PW. (1961). Anal. Chem. 33, 592.

Barbara S., Brlett S. and Eart R. (1997). Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. *Jornal of biological chemistry, 272 : 20313-20316.*

Barouki R. (2006). Stress Oxdant et Vieillissement, MEDECINE/SCIENCES (m/s), 22(3) : 266-272.

Beauchamp, Cand Fridovich, I. (1971). Assay of superoxide dismutase. Anal Biochem, 44 : 276-87.

Behl C. (1998). Alzheimer's disease and oxidative stress : inplication for novel therapeutic approaches. *Progress in neurobiology, 57 :301-323.*

Benlhani M., Bachir D., Belobes S., Smaili F. (1987). Hématologie office des publication universitaires 22-74.

Bergendi L., Benes L., Durackova Z., Fereneik M. (1999). Chemistry, physiology and pathology of free radicals. Life Science. 65(Issues) : 1865-1874.

Bermnd P. (1997). Vitamine E. Therapeutic, 8(4).25-202-10.

Bocard C. (2006). Marées noires et sols polluées par des hydrocarbures (enjeux environnementaux et traitement des pollutions). Edition techni p /Paris/p :11.

Boffeta P., Jourenkova N., Gustavsson P. (1997). Cancer risk from Occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. P :444-472.

Bonnard N. (2005). Fiche toxicologigue. Institu National de Recreche et de sécurité (inrs) , paris /p : 3.

Bonnefont-Rousselot D Jaudon M C Issad B., Cacoub P., Congy F., Jardel C Delattre J., Jacobs C. (1997). Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephorol Dial Transplant, 12 : 1399-1405.

Borg J M.,Rceber A.(2008). Biochimie métaboique,Ellipses , Fance, pp : 257-269.

Bosetti C Boffetta p.(2007). Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbon and urinary tract cancers : a quantitative review to 2005, Ann oncol Mar ; (3) 431-46.

Bouchon C., Lemoine S. (2003). Niveau de contamination par les pesticides de chaine trophique des milieux marins. *Cotier de la Guadeloupe et recherche de bio marqueurs de génotoxici, université des Antillus et de la Gyane Guadeloupe, p* : 30.

Bourbia Ait Hamlet S. (2013). Evaluation de latoxicité de mixtures de pesticides sur un bioindicateur de la pollution des sols *Helix aspersa. Thèse de doctorat de l'université* Badji Mokhtar, P :110.

Briefert C., Perraand. (2003). Chimie d'environnement, P :244-245-246.

Brigon J M. (2006). Données technico-économique sur les substances, 2éme édition, *technigue et documentation, Lavoisier*, P : 200-211-213-268-315-319.

Brofert C.,Perraud. (2003). Chimie d'environnement , p : 244-245-246.

Brown L A.,Khousbouei H., Goodwin J S., Irvin-Wilson CV., Ramesh A., Seng L Callister M M., Jiant G C T., Aschner M., Hood D B. (2007). Down-regulation of early ionotrophic glutamate receptor subunit developmentale expression as a mechanism for

observed plasticity deficits following gestational exposure to benzo(a)pyréne. Neurotoxicology, 28 :965-978.

Bruneton J. (1993). Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. *La voisier TEC et DOC*, Paris, 2eme édition : 268,270.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. *La Voisier TEC et DOC,* Paris. 2éme édition. P.268-277.

Çagar Y., Kaya M., Belge E., Mete U O. (2003). Utrastructure evaluation of the effect of Endosulfant on mice kidney. Histology and Histopathology, 18 :703-708.

Callister M., Maguire M., Ramesh A., Aimin Q., Liu S., Khoshbouei H., Aschner M., Ebner F F., Hood D B. (2008). Prenatalexposure to benzo(a)pyrene impairs later-life cortical neuronal functin. Neuro Toxicology, 29(5) : 846-854.

Carr A C and Frei B. (1999). Toward a new recomended dietary allownance for vitamine C based on antixodant and health effects in human. The American of Clinical Nutrition, 69(6) : 1086-1107.

Cazarolli L H., Zanatta L., ALberton E H., Figuredo M S., Folado M S., Folador P.,Damazio R G., Pizzolatti M G., and Silva F R. (2008). Flavonoids : Prospective drug candidates *Mini Rev Med Chem*. 8 : 1429-1440.

Charles A., Janemay., Panltravers., Mark J., Shlamchik. (2003). Immunologie Biologie 2eme ed Francaise . p : 55, 312, 313.

Chen C., Tang Y., Jiang X., Qi Y., Cheng S., Qiu C. (2012). Early postnatal benzo(a)pyrene exposure in Sprague-Dwley rats causes persistent neurobehavioral impairment that emerge postanatally and continue into adolescence and adulthood, ToxicolSci,125 : 248-261.

Chen J., Falcomer R., Tracy BL. (2007). Prelimirary results of naphtalene in Ottawa homes, Can J Res P.

Chen M R., Tsai P J Wang YF. (2008). Assessing and dermal exposures and their resultant health-rsks for Workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) contained in oil mists in a fastener manufacturing industry, Environment international Oct ; 34(7) : 971-5.

Chen Y., An H., Ao L., Sun L., Liu W.,Zhou Z., Wang Y., and Cao J. (2010). The combined toxicity of didutyl phtatte and benzo(a)pyrene on the reproductive System of mal Sprague dawley rats *in vivo.*

Chevallier A. (2012). Etude du rôle du recepteur aux hydrocarbures aromatiques ou AhRdansle développement et l'homéostasie du systéme nerveux de la souris C57BL/6J, « thése de doctorat » Human health and pathology. Université Rene Descartes-Paris V,pp : 1-151.

Choi E. (2003). Antioxidative effects of hesperetin Science, 82 : against 7,12-dimethylbense(a)anthracene-induced oxidative stress in mice. Life 1059-1064.

Choi H., Rauh, V., Garfinkel R., Tu Y., Perera FP. (2008). Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. Environ Health Perspect, 116 : 658-65.

Christe H L., Nguyen A T., Pedersen F D., Damkier H H. (2013). Na+ dependent acid-base transporters in the choroid plexus ; insisghts from slc4 and slc9gene detetin studies. Front Physiol,pp : 304.

Clairborne A. (1985). Catalase activity, In : Greenwald RA. (Ed), CRC handbook of methods for oxygen radical research, *CRC Press. Boca.Ratom.* FL., PP : 283-284.

Clavel J P., Emerit J and Thuillier A. (1985). Lipid peroxydaion et radicaux libres, Role en biologie cellulaire et en pathologie. Path. Biol : 33(1) : 61-69.

Cooke N C and Samman S. (1996). Flavonoids- chemistry, metabolism, cardio protectiveeffects and dietry sources. Nutritional Biochemistry, 7 : 66-76.

Crepeaux G., Kremarik P B.,Sikahayeva N.,Rychen G Soulimani R., Schroeder H. (2012). Schroeder, Late effects of a perinatal exposure to a 16 PAH mixture : Increase of anxiety-related behaviours and decrease of regional brain metabolism in adult male rats, Toxicolo Lett,vol,211 : 105-113.

Crossman A R., Neavy D. (2004). Neuroanatomie, *coordination scientifigue de l'édition française ellsivier,* P : 2-211-14.

Curtin J.F., Donovan M ., Cotter TG.(2002) .Regulation and measurement of oxidative stress . in Appoptosis J immunol. Methode,265,p.49-72

Dalsenter. (1999). Reproductive Effects of Endosulfan on Male Offspring of Rats Exposed During Pregnancy and Lactation. Human and Experimental Txicology. 18 :583-589.

Davies M J. (2003). Singet oxygen-mediated damage to protein and its consequences – Biochen Biophys, Res commun, vol 305(3).pp : 761-770.

Deb N., Das S. (2013) A Review of Chlorpyrifos Toxicity in Fish. *Curr. Worid Environ.* 8(1) :77-84.

Dejonckheere W., Steuraut W. and Kips R H. (1975). Pesticide residues in strawberries, *toxicol Appl pharmacol*. P : 58-63.

Descotes J., François T., Patrick F. (1992) L'urgence en toxicologie, P.174, 175, 181.

Deshapande SS., Deshpande U S., Salunkhe D K. (1996). Nutrition and health aspects of food antioxidants. In Mdhavi D L., S S., Salunkhe D K. Food antioxidants, Technological, Toxicological, and Health perspectives. Ed. Macel Dekker, Inc. New York. Basel. Hong Kong : 362-411.

Desport J C and Couratier P. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives Oxydative stress in neurodegenerative diseases, Edition, scientifigues et médicales Elsevier SAS, 16 : 253-259.

Dlton T.P., Shertzer H. G., Puga A.(2002). Regulation of gene expression by reactive oxygen , signalling, 14, p, 879.

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

Doonaert B Pichard A.(2003). Hydrocarbures Aromatique polycyclique (HAPs). Rapport final. ETSC : INE RIS 2003.

Dorval et Hontela. (2003). Role of glutathion redox cycle and catalase in defense against oxidative stress induced by endosulfan in adrenocortical cells of rainbow trout (oncorlynchus mykiss), *elsevier, san diego*, vol :1922, n :2, p :191-200.

Dphid M. (2005). Immunologie Aide mémoire illustré 4eme éd anglaise. P : 22, 24, 25.

Drignen R. (2000). Metabolism and function of glutathione in brain. Progress in neubiology, 62 :642-671.

Droge W. (2002). Free radicals in physiological control of cell function . Review. 82 :47-95.

Durand JL., Buby WF., Lafleur., Penman BW.Crespi C L. (1996). Human cell mutagenicity of oxygenated , nitrated and unsubstituted polycyclyc aromatic hydrocarbon associated with urban aerosols.Mutat Res Dec 20 ; 371(3-4) : 123-57.

Dutta K., Ghosh D., Nazmi A., Kumawat K L., Basu A A. (2010). Common Carcinogen Benzo(a)pyrine Causse Neuronal Death in Mouse via Microglial Activation. PLOS ONE, 5(4) : 1-14.

Ebadi M., Srinivasan S. and Bxi MD. (1995). Oxidative stress and antioxidant therapy in parkinson's disease. Disease. *Prog Neurobiol*., 48 :1-19.

Edelahi M C. (2004). Contribnution à l'étude de dégradation in situ des pesticides par procédés d'oxydation avancée faisant intervenir le fer : application in situ des pesticides par procédés d'oxydaion avancée faisant intervenir le : application aux herbicides phényl urées, thése de doctorat de l'univesité de Marne-la-vallé.

EFSA. (2008). Findings of the EFSA Data Collection on polycyclic aromaic hydrocarbons in food Areport from the Unit of Data Collection and Exposure on a request from the European Commission.

EFSA. (2008). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food-Scientific opinion of the panel on contaminants. In the food chain The EFSA Journal ; 724 :1-114.

Einar A Diesel B., Desor F., Feidt C., Bouayed J., kiemer A Soulimani R. (2012). Neurodevelopmentale and behavioral toxicity via lactational expure to the sum of six

indicator non-dioxin-like-polychlorinatedbiphenyls (6NDL-PCBs) in mice, Toxicolo,299 : 44-54.

El-Bakouri H. (2006). Développemen de nouvelles technigues de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur inpact sur les eaux par utilisation des substances organigues naturelles, thése doctorale, Tanger, 5p.

El-Bakouri H., Morillo J., Usero J., Ouassini A. (2008). Endosulfan sulfate sorption on naturale organic substances. Water Environment Research, 80 :609-616.

Ellmane GL. (1959). Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 82 : 70-77.

El-mrabet K., Charlet P., Lalère B. (2008). Les pesticides, Laboration national de métrologie et d'essais.

Emre M H., Aktay G., Polat A., Ozturk F. (2014). Effects of Benzo(a)pyrene and Ethanol on Morphology and Antioxidant status and Transaminases in Rat Liver. *Medicine science*. 3(1) : 1054-106.

Emre M H., Aktay G., Polat A., Vardt N. (2007). Effects of benzo(a)pyrene and etanol on oxidative stress of brain , lung tissues and lung morphology in rats. Chin. J. physiol, 50 : 143-148.

ENEP Chemicals. (2009). Regionally hased assessment of persistent toxicsubstances-Antrarctica regional repot. Geneve : United naions Environnement programme.

EPA. (2004). Pesticides Industry sale and usage, Market estimates 2000-2001.

EPA. (2009). Registering Pesticides.

Eric E., Pascal C. (2006). Immunologie. Ellipses Edition Maketing S A, RUE Bargue. 75740 Paris cedex P : 18.

Fan Q Huang CG., Jin Y., Feng B., Miao H., Li W. (2005). Effects of shark hepatic stimulator substance on the function and antioxidant capacity of live mitochondriain ananimal model of acute liver injury. Acta Biochim Biophys Sin 37 :507-514.

Fattach N. (2010). Les polluant organiques persistants. Thèse de doctorat de *l'université de mohammed* V Souissi, P : 154.

Favier A .(1998). Stress oxydant et mécanismes cellulaire : effet délétères des radicaux libres et défense antioxidants. Deuxième colloque international:élemonts traces radicaux libres etpathologie oxidatives. Monastir-tunisie-17-18 April.

Favier A. (2003) . le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans **la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Rev.** *L'actualité chimique – novembre*, p : 108- 115.

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

Franco R., Sanchez-Oleo R., Reyes EM., Panayiotidis MI. (2009). Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis : menage a trois. Mutat Res 674 : 3-22.

Gabet S.(2004). Remobisation d'hydrocarbures Aromatique. Thèse de doctorat de l'université de limoges , P : 171.

Gamet-Payrastre L. (2008). Contaminants alimentaires et cibles cellulair : exenple des pesticides. Physiologie Env, pp : 44.

Gardés – Albert M., Bnnefont-Rousselot D., Abedin zadeh Z., JOr D.(2003). Espèces réactives de l'oxygène : commet l'oxygène peut-il devenir toxique ? l'actualité chimique, - novembre – décembre,N°96.

Garman R H., Fis AS Jortner B S Jensen K., Hardisty J., Claudio L., Ferene S. (2001). "Methods to identify and characterizedevelopmental neurotoxicity for human bealth risk assessment", Environ Heaith perspect, 109-100.

Garrtner RR. , Theriault GP. (2002). Risk bladder cancer in foundry Workers : ameta – analysis. Occipational and environmental medicine Oct; 59(10) :655-63.

Gerhard R. (1993). Métabolisme des végétaux physiologie et biochimie, **Française, pp : 333-337.**

Germain E., Bonnet P., Aubourg L., Grangeponte M C., Chajès V., Bugnoux P. (2003). Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. Pharmacological Research 47 : 111-117.

Germansky, M., Jamall, I S. (1988) Organe-specific effects of naphthalene on tissue peroxidation, glutahtione peroxidases and superoxide dismutase in the rat. Arch. Toxicol. 61, 480/483.

Gilbert, J D and Bonnefoy M. (2013). Stress oxydant et maladie d'Alzheimer. **Springer-**verlag paris , pp : 175-193.

Gill S., Bowers W., Nakai J S., Yagmimas Al., Mueller R., Andpulido O.,(2013) "Effects of Environmentally Relevant Mixtures of Persistent Organic Pollutants on the Developmental on the Developmental Neurobiology in Rats", Toxicologic pathologic, 41 : 38-47.

Gouzy A and Brignon, JM. (2006). Endosulfan. INERIS, PP :1-18.

Gradés-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z., Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygéne : Comment l'oxygéne peut-il devenir toxique, L'actualité chimique,- novembre-décembre :91-96.

Guest J A., Grant R S. (2012). Effects of dietary derived antioxidants on the central nervous system. Int J Nutr Pharmacol Neurol : 2(3) : 185-197.

Gulden Z. Omurtage F., Arbak S., Uslu B., et al. (2005). Protective effect of aqueous garlic extract againt naphtalene-induced oxidative stress in mice. *Pharmacy and pharmacology*,57 : 623-630.

Habig WH., pabst MJ., Jakoby WB. (1974). Glutathion –S transferase, the first enzymatic step in mercaturic acid formation. *J Biol., Chem*., 249 :7130-7139.

Halliwell B. (1992). Reactive oygen species and the centrale nevous sstem J. Neurochem ; 59 : 1609-1623.

Halliwell B. (1994). Free radical, antioxidants and human disease : curiosity, cause or consequence. Lancet, 344 : 721-724.

Halliwell B., Cross C E. (1994). Oxygen –derived species : their relation to human disease and environmental stress. *Environ. Health parps*. 102 (Suppl. 10) :5-12.

Halliwell B., Gutteridge J M C. (1999). Free radicals in biology and medicine, 3th ed. *Oxford* ; Clarendone PRESS ; 22.

Halliwell B., Gutteridge J M C.(2007). Free Radicals in Biology and Medicine 4th ed. *Oxford* university Press, PP : 20-31.

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

Hauss F. (2006). Composés hybrides resvératrol /alcanols : Modulateurs de l'activation microglial et inducteurs de la différenciation cellulaire (thése de doctorat). Universite Louis pasteur de Strasbourg, pp : 1-208.

Heikar M T., El-Sherbiny M., Sohair A., et al. (2012). Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Int J pham Sci.,* 4(4) : 603-609.

Heny JB. (1984). Clinical Diagnosis and management 17édition , Saaudersublishe.

Hollman P C H., Devries J H M., Valeeven S D., Mengelers M J B. et Katan M B. (1995). Adsorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers Amer J : clin Nutr, 62.P : 1276-1282.

Honda T., Kiyozumi M., Kojima S. (1990). Alkylnaphthalene.XI. pulmonary toxicity of naphthalene, 2-methylnaphthalene, and isopropylnaphthaiene.XI. Pulmonary toxicity of naphthalene, 2-methylnaphthalene, and isopropylnaphthalenes in mice. Chem. Phem. Pharm. Bull. 38, 3130-3135.

Hooper L., Kroon P A., Rumm E B.,Cohm J S Harvey I., Le comu K A., Ryder J J., Hall W L and Cassidy A. (2008). Flavonoids –rich foods, and cardiovascular risk : a meta-analysis of randomized Trials Am. Jclim nutr, 88 : 38-50.

IARC. (1996). Polynuclear aromatic com pounds, part 1 : Chemicale, environmental and experimental data.

Ibrahim M M., Fjaere E., Lock E J., Naville D., Amlund H. (2011). Chronic Consumption of Farmed Salmon Containing Persistent Organic Pollutants Causes Insulin Resistance and Obesity in Mice. Plos one, (9) : 10.

Ibrahim SS. (2008). Protective effect of hesperidin, a citruse bioflavonoid, on diabetes induced brain damage in rats. *J Appl. Sci. Res*., 4 : 84-95.

Iqbal M., Som DS., Yasumasa O., Masayoshi F. and Shigero O. (2003). Dietary Supplementation of curcumin enhances antioxidant and phae II metabolising enzymes in male mice : possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacology and toxicology*, 92 : 33-38.

Jacgues B., André R. (2008). Biochimie Métabolique, 2éme edition Ellipses Edion Marketing S A 32 rue Bargue 7540 Paris cedex 15, PP : 257-258.

Jager J.,Rakovic M .(1974). Suplphur – dioscide – induced qualitative change in polycyclic aromatic hydrocarbons adsobed on solid carriers – Jouranal of hygien .epidemiologu and immunology ; 18(2) : 137-43.

Janway., Charles A., Paul Travers., Mark Walport Marki J., Shlamchik. (2003). Immunologie Biologie eme éd Francaise. P :6,7, 8.

Jawich D. (2006). Etude de la toxicite de pesticides vis-à-vis dedeux genres de levures : approche cintique et moléculaire. *Thèse de doctorat de l'université de Saint Joseph*, p : 112.

Jerina D M., Daly J W., Wtkop., Zaltzman-Nirenberg P., Udenfriend S. (1970). 1,2-Naphthalene oxide as intermediate in the microsomal hydroxylation of naphthalene Biochemistry 9,147-156.

Jessen K., (2004). Glial cells. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 36 : 1861-1867.

Juricek L and Coumoul X. (2014). Allimentation , pesticide et pathologies neurologiques. Published by Elsevier Masson SAS, 49 : 74-80.

Kalendar S., Kalendre Y., Oguta AU., Zunhisarcikli M., Durk D., Acikoz F. (2004). Endosulfan induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats : the protective effecte of vitamin E.

Kamath V., Rajini P S. (2007). Altered glucose homeostasis and oxidative inpairment in pancreas of rats Subjected to dimethoate intoxication. *Toxicology,* 231 :137-146.

Kante K. and Reddy CS. (2013). Anti diabetic activity of Dolichos lablab (seeds) Streptozotocin-Nicotinamide induced rats. Life Sciences. 60,667-679.

Kaplan L A. (1984). Glucose. Chem the C V. Mosby CO. Lous. Toronto. 1032-1036.

Kebieche M., (2009). Activit biochimique des extraits flavonoidiques de la plante *Ranunculus repens L* : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicit induite par l'Epirubicine. *Thèse de doctorat de l'université de Mentouri*, p : 124.

Kebieche M., Lakroun Z., Mraihi Z., Soulimani R. (2011). Effet antidiabétogéne et cytoprotecteure de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens L*. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabéte alloxanique. Phytothérapie, 9 : 274-282.

Kim J., Ramesh T and Kim S. (2012). Protective effects of Chysanthemi Flos extract against streptozotocin-induced oxidative damage in diabetic mice. Jornal of Medicinal plant Research,6(4) : 622-630.

Kiruthiga PV.,Shafreen RB., Pandian SK., Arum S., Govindus and Devi KP. (2007). Protective effect of silymarin on erythrocyte haemolysate againt benzo(a) pyrene and rxogenous reactive (H_2O_2) induced oxidative stress. Chemephere, 68 : 1511-1518.

Kolanjiappana K., Manoharana S., Kayaivizhi M. (2002). Measurment of erythtrocyte lipids, peroxidation, antioxidation, antioxidant and osmotic fragility in cervical cancer patients. Clinica Chimica Acta, 326 :143-149.

Kortenkamp A. (2008). Low dose mixture effects of endocrine disrupters : implication for risk assessment and epidemioogy. Int J Androl, 31 : 233-240.

Kovalkovicova N., Pistl J., Csank T., Pollakova. (2013). Proliferation and LDH Leakage in Cell Cultures of Animal and Insect Origin Exposed to Insecticide Endosulfan. Kafkas Univ V et Fak Derg., 19(3) : 433-437.

Kristal BS., Park BS., Yu BP. (1996). 4-hydroxynonénal est un puissant inducteur de la transition de perméabilité mitochondriale. J Bio Chem 193 :265-275.

Lafon D., Pichard A., Bisson M.(2000). Evaluation du danger toxicologiquedu fioul rejeté sur les cotes . Institut National de L'Environnement Industriel et des Risques / P : 15.

Larsen K. (1972). Clin, Chim, Acta pp 66, 209.

Lasram M M. , Dhouib L B., Bouzid K., Beladjhmid N. (2014). Association of inflammatory response and oxidative injury in the pathogenesis of liver steatosis and insulin resistance following subechronie exposure to malathion in rats. *Environnementale toxicology and pharmacology*. 38 : 542-553.

Le Moullec Y., Allard F., Casellas C., Deroubaix P., Fuillet B., Henry E., Wallet F., Zmirou-Navier, D., Rousselle C. (2012). Valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos-Le naphtalène. Haut conseil de la santé publique, Paris.

Lee J E., Bak J H., Shin I C., Koh H C. (2012). Reactive oxygen species regulated mitochondria-mediated apoptosis in PC12 Cells exposed to chlorpyrifos. Toxicol Appl Pharmacol, 263(2) : 62-148.

Lee J., Huang M S., Yang I C., Lai T C., Wang J L., pang V F., Hsiao M., Kuo M Y. (2008). Essential roles of caspases and their upstream regulators in rotenone induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun, 371(1) : 33-38.

Lee J., koo N., Min D B. (2004). Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals. *Food Science and Food Safety*, 3 :21-33.

Lee S E., Woong C Y., ho-Mo H., Son J., et al. (2013). Endosulfan Induced Biomarkers in Japanese Rice Fish (Oryzias latipes) analyzed by SELDI-TOF-MS. *Int. J.Biol. Sci*., 9(4) :343-349.

Lee W J., Blair A., Hoppin J A., Lubin J H., Rusiecki J A., Sandler D p. , Dosemeci M., Alavanja M C R. (1991). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agriculture Health Study. J Natl Cancer Inst, 96(23) : 9-1781.

Lefelevre G. (2003).chimie des hydrocarbures. Edition techni, paris /p : 13, 24,53.

Lehmann I., Rehwagen M., Diez U., Seiffart A ., Richter M. (2002). The infuence of naphtalene exposure to volatile organic compounds on the immunitair system profile of cells. Environ Toxicol ; 17 : 203-10.

Lerbours A. (2009). Caractérisation des effets de l'uranium chez le poisson zébré Daniorerio Mécanismes de stresse , neurotoxité et métabolisme (thèse).université de provençaux – Marseille , pp : 1-224.

Levéne R L. (2002). Camboml modified proteins in cellular régulation aging, and disease. Free Radic, Biol, Med, 32,PP : 790-796.(s.l.).

Livingstone DR. (2001). Contaminant-stimulated reactive oxygen species prroduction and oxidative damage in aguatic organisms. Mar. Pollut. Bull., pp. 656-666.

Llorca PM. , Cheren I. , Brousse G., Schawn R. (2004). Alimentary or toxic –in duced psychiatric disorders*, EMC-psychiatric*, p :195.

LNE : Laboratoir national de métrologie et d'essais, Janvier 2008. Paris, P : 1-2-3-4-6-7.

Lowry OH., Rosegrough NJ., Farr AL and Randall RJ. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of biology and Chemistry.* 193 : 265-275.

Lumièr B., Seqiun JJ. , Guern C., Guyonnet D., Baranger. P. H. (2001). Guid sur le comportement des polluants dans les sols et les nappes. P : 29-28.

Lundstedt S., White PA., Lemieux CL., Lynes KD., Lambert IB., Oberg L.,et al.(2007). Sources, Fate, and toxic hazards of oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) at PAH-contaminated sites Ambio Sep ; 36(6) : 475-85.

Lw R.,Biscayal J. (1994).polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)- problems and progress in sampling , analysing and interpretation ,29,pp :235-241.

Lyras L., Cains NJ., Jenner A. (1997). An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, DNA in brain from patients with Alzheimers, disease Neurochem,2061-2069.

Magalhacs J P., Church G M. (2006). Cells dis coresfire emploging reactive oxygen in development and consequences for aging, experimental gerantology 41, PP : 1-10. (s.l.)

Magnin P. (1992). Les Vitamines. Presse Universitaires de France. P73-104.

Maric C. (2007). Recherche de nouveaux biomarqueurs d'exposition aux hydrocarbures polycycliques aromatique à travers l'tude des lésions de l'ADN chez l'homme , Grenoble : université Joseph Fourier 2007

Marieb E M. (2000). Biologie humaine anatomi et physiologie, -6éme édition Deboeck univesirté, pp : 206-218.

Martin F. (2003). Vannin-1, un nouveau régulateur moléculaire du stress oxydant et de l'nflammation. *Thèse de Doctorat de l'Université de la Méditérranée, centre de l'immunologie. De Marceill-Luminy* NCERM U136-CNRS MR6102, pp. 17-19.

Martin. , Seamus J., peter J., Delves Dennis R . burton. , Ivan M.Roitt. (2008). Fondements de l'inmmulogie, 7eme éd anglise p : 37,38.

Martinez Ouschoorn U E., Blliet R M., Rivadeneir D B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C., Whitaker-Menezes D., Daumer K M., Lin Z., Wikewicz A K., Flomenberg N., Howell A., Pestell R G., Knudsen E S Sotgia F. and lisanti M P. (2010). Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution : anew paradigm for undérstanding tumor metabolism, the field effed and genonic inslability in cancer cells cycle : 93256-3276.

Mastrangelo G., Fadda E., Marzia V.(1996). Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man .Environ Health perspect ; 104(11) : 1166-70.

Mates J M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I. (1999). Antioxidan enzyms and human diseases, Clin Biochem, 32 :595-603.

May. JM. (1999). Is ascorbic acid an antioxidant for plasma membrane, The Faseb Journal, 13 : 995-106.

Menon B., Ramalingam K., Kumar RV. (2012). Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. Seizure, 21 : 780-784.

Milane H.(2004). La quercétine et ses dérivés : Molécules à caractère prooxydant au capteurs de radicaux libres. Etudes et applications thérapeutique .thése de doctorat de l'université de louis pasteur. PP.13-36.

Miller KP., Romos KS.(2001). Impact of cellular metabolism onthe biological effects of benzo (a) pyréne and related hydrocarbons. Drug metabolism reviews Feb ;33(1)-35

Mohajeri S k., Abdollahi M. (2010). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates : Asystematic. *Human and Experimental Toxicology,* 30(9) :1119-1140.

Monaco J T., Weller S C., Ashton F M., (2002). Herbicide registration and environmental inpacte. In Weed Science : Principles and Practices.

Montandon F. and Picot A. (2005). Connaissances générales sur la toxicochimie : Application à une famille de polluants :les hydrocarbures.IHIE-CNAM, Paris, 390p.

Moody RP., Nadeau B., Chu I. (1995). In vivo and in vitro dermal absorption of benzo (a) pyrène in rat , giunea pig . human and tissue –cultured skin J *Dermatol sci Jan* ; 9(1) : 48-58.

Morin D., Thiery H., Spedding M., Tillement JP. (2001) Mitochondria as target for antischemic drugs J Physiol pharmacol., 13 :22-67.

Muller HK., Halliday GM. (1987). Sensibilisation par cancérogène induit par la peau des cellules de langerhans déficientes active spécifique à long vécu cellules suppressive à la fois pour l'immunité cellulair et humoral. Cell Immunol. 109,206-221.

Murray N(2008). Biologie végétalle structures fonctionnement, écologie et biotechnologies, Pearson Education France.p : 152,153.

Negraia G. (2010). Ipanpacte éto toxicologigues des hydrocarbues monoaromatigue dans l'envionnement au Canada. Univesité de Sherbrooke. Canada/P 29.

Nikolaou K., Masclet P., Mouvier G.(1984). Sources and chemical reactivity of polynuclear aromatic hydrocarbon in the atmosphere- acritical review.

NTP, 1999a. National Toxicology program 1992a Toxicology and Carcinogenesis studies of naphtalene – Research Triangle park : (NC). *Techmicale Report 410, NIH Publication.*

Odile J and Pastre C. (2005). Intérêt de la supplementation en antoxydant dans l'alimentation des carnivores domestigues. Université paul-Sabatier de Toulouse, pp : 1-116.

Odin I., Nathan N. (2005). Anesthésiques halogénés. Elsevier SAS, France /p : 91.

Okhawa H.,Ohishi N. and Yagi K. (1979). Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric reaction. *Analytical Biochemistry*, 95 :351-358.

Olanow C.W. (1993) .trends in neuro sc.,16, p.439-444.

OMS :organisation mondiale de la santé **(1965).** Food and agriculture organisation of the United Nations.

OMS. (1956). Organisation mondiale de la santé, Food and agriculture organization of the United Nations.

Omurtag GZ., Guranlioglu FD., Sehirli O., Arbak S., Aslu B., Gedik N. and Sener G. (2000). Protective effect of aqueous garjic extract against naphtalene induced oxidative stress in mice –*J. of pharmacy and pharmacology*, 57 :623-630.

Orabi S H., Elbialy B E., et Shawky SM. (2013). Ameliorating and Hypoglycemic Effects of Zine against Acute Hepatotoxic Effect OF Chlorpyrifos. *Global Veterinaria*, 10(4) :439-446.

Oto G., Ekin S., Ozdemir H., Yasar S., Levent A., Ismet B. and Kaki B. (2010). Plantagomajor protection effects on antioxidant status aftre administration of 7,12 dimethyl benzo(aa)anthracene in rats. *Asian Pacific J Cancer Prev*., :531-535.

Ouali K., Trea F., Toumi L., Bairi A., Maurel D., Guellati M A. (2007). L'hespéridine un antioxydant flavonoide qui diminue le stress oxydatif et prévient les malformation fœtales au cours du diabéte gestationnel expérimentale. Phytothérapie, 5 : 204-209.

Packer P. (1991). Protective role of vitanine Ein biological systemes. AMJ. Clin. Nut. 53 : 1050S-5S.

Paller M S.,PatterM. (1992). Protective effects of glutathion, glycine, or alanine in an in vitro model of renal anoxia J Am Soc. Nephrol. 2,1338-1344.

Pandey K B., Rizvi S I. (2009). Plant polyphenols as dictary antioxidants in human health and disease. Oxid Med Cell Longev. 2(5) : 270-278.

Paul V., Balasubalaraniam E., Kazi M. (1994). The neurobehavioural toxicity of endosulfan in rats : a serotonergie involvement in learning impairment, Eur Pharmacol, 3(1) : 1-7.

Pein F., Vassal G., Sakiroglu C., Tournade M F., Lemerle J. (1995). Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention**. Archives** *pédiatriques.* 1995 : 2(10) : 988-999.

Pennetier C. (2008). Intéraction entre insecticide non-pyrétronoides et répulsifs pour la lutte contre Anophelesgambiae : Mécanismes, efficacité et impact sur la selection de la résistance, thése de doctorat en biologie des population et Ecologie, Université Montpellier I, 45P.

Perera F P., Li Z., Whyatt R., Hoepner L., Wang S., Camann D V R. (2009). "Prenatal Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Child IQ at Age 5 Years" 5 pediatrics, pp : 125-202.

Peter P. (2003). Le système immunitaire, éd 7 eme , rue Jacquemont F-75017 Paris rue des Minimes 39, B-100 Bruxelles-Francaise. P : 1.

Petit F., Goff P., Cravedi J P., Valotaire Y., Pakdel F. (1997). Two Complementary bioassays for screning the estrogenic potency of xenobiotics : recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout epatocyte cultures. J Mol Endocrin, 19(3) : 35-321.

Philippe L. (2007). Immunologie gernel 8eme . Immunologie gernel 8eme éd Francaise. P : 113,114.8.

Pincemail J ., Siquet., chappelle J.P .(2000). Evaluation de la concentration plasmatique en antioxydant anticorps contre les LD oxydées et homocystéines dans un échantillon de la population liégeoise. *Ann Biol chin* .58, p. 178-185.

Pitts J N., Jr.,Vauwenberghe KA ., Grosjean D., Schmid JP., Fit DR., Belser WL, *et al*.(1978). Atmospheric reaction of polycyclic aromatic hydrocarbons : Facile formation of mutagenic nitro derivatives . science (Neyork, Ny Nov 3) ; 202 (4367) : 515- 9.

Pouget J P., Douki T., Richard M J., Cadet. (2000). DNA damage induced in cells bygamma and UVA radiations as measured by HPLC / GC –MS, HPLC – EC and comet assay. *Chemical Research* in toxicology ; 13 : 541- 9.

Ravanan P., Rouch C., d'Hellencourt CT. (2008). Influence de l'obesité sur les phénomènes neurodegeneratifs. Springer, 3 : 27-32.

Reichl., Jochen., Monik. , Barbara H., Ines-C., Gilly., Helmut K., Berhar L., Harald M., Ladislans S., Thomas Z.(2004). Guid Pratique de toxicology 2eme éd allemand. p : 94.

Rekha chemical health and Safety, May/June 2005.

Richard D and Orsal D. (2007). Neurophysiologie organaisation et fonctionnement du systéme nerveux-3éme edition. Dunod-Paris.

Rocher. (2004). Lutte chimique contre les champignons pathogènes des plantes : évuluation de la systémiephloémiènne de nouvelles molécules a effet fongicide et d'activateurs de réaction de déefense, thése doctorat, Université de poitiers,151p.

Rustin P., Chrétien D., Bourgeron T., Gérard B., Rotig A., Munnich A. (1994). "Biochemical and molecular investigation in respiratory chain deficiences". Clin chem Acta, 288 : 35-51.

Ruzzin J. (2012). Public health concen behind the expousure to persistent organic pollutants and the risk of metabolic diseases. Ruzzin BMC *public Health*, p :2-8.

Saif M W., Tytler E., Lansigan F., Brown D M. and Husband AJ. (2009) . Flavonoids, phenooxodiol and anovel agent, triphendiol , for the treatment of pancreaticobilliary cancer ; Expert opin Investig Drugs-18 :469-479.

Saja A., Scalease M., Lanza M. , Marzullo D., Bonina F and Castelli F. (1995). Flavonoids as antioxidant agents importance of their interaction with biomembrane. FREErADIC Biol Med, (19) : 481-486.

Salas VM., Burchiel S W. (1998). Apoptisis in Daudi human Bcells in response to polycyclic aromatic hydrocarbons. Toxicol Appl Pharmacol Aug ; 151(2) : 367-76.

Saravanan T S., Rajesh P., Sundaramoorthy M. (2010). Studies on effects of chronic exposure of endosulfan to Labeo rohita.Journal of Environmental Biology, 31(5) : 755-758.

Saunders C R., Das S K., Ramesh A. (2006). Benzo(a)pyrene-induced acute neurotoxicity in the F-344 rat : role of oxidative stress. J Applt Toxicol, 26 : 427-38.

Scalbet A., Williamson G. (1989). Dierty intake and bioavaibility of polyphenols. J : Nutrn ? 130,P : 273-285.

SCF (2002). Option of the scientific committee on the risks to human health of polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food (SCF/ CNTM/PAH/ 29)Final), 4December 2002.

Sener G., Sehirli AO., Ayanoglu-Dulger, G. (2003c). Melatonin protects against mercury (II)-induced oxidative tissue damage in rat. Pharmacol. Toxicol. 93,290-296.

Sener G., Sehirli AO., Lu-Du lger, G., (2003b). Protective Effectes of melatonin, vitamine E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice : A comparative study. J Pineal Res. 35, 61-68.

Sep-oct ; 27(5) : 415-22.

Servais S. (2004). Altération mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'onze : effet de l'âge et d'une Supplémentassions en oméga – thèse de doctorat de l'université Claude Bernard de Lyon 1, France : 19-35,138.

Sharma M., Pillai KK., Anwer T., Najmi AK., Haque SE.and SultnaY. (2010) protective effect of Silymarin Streptozotocin.induced diabetic dysipidaemia in rats. Orientapharmacy and Experimenta Medicine. 10(3), 1-8.

Shechane D Meade G., Foley UM. And Dowd CA. (2001). Structure, function and evolution of glutathion transferase : Implication for classification non mammalian members an ancient enzyme superfamily. *J Bioch.* , 360 :1-16.

Sheu H., Lee W., Lin S., Fang G., chang H., et you W. (1997). Particle-bound PAH content in ambient air. Environ pollut. 96(3) :82-369..

Shi H., Hudson LG., Liu K J. (2004). Oxidativve stress and apoptosis in metal ion induced carcinogenesis. Free Radic Bio Med 37 : 582-593.

Silva M H., Beauvais, S L. (2010). Human health risk assessment of endosulfan. I : Toxicology and hazard indentification. Regul. Toxicol. Pharmacol, 56 : 4-17.

Silva M H., Carr W C., Beauvais, S., Gee J., Pfeifer K., Schreir J p. (2008). Endosulfan risk characterization document, 12 : 22-39.

Singal P K., Petkau A., Gerrad J M. (1988). Free Radicals in health and disease Mol. Cell. Biochem. 121-122.

Slotkin T A., Seidler F J. (2010). Benzo(a)pyréne impairs neurodifférention in **PC12 cells. Brain Res Bull, 80 :17-2.**

Slotkin T A., Seidler F J., Ryde I T., Yanai J. (2013). Developmental neurotoxiceffects of chlorpyrifos on acetylcholine and serotonin pathways in an avian model. Neurotoxicol Teratol, 30 : 433-439.

Smeyne M., Boyd J., Shepherd KR., Jiao y., Pond BB., Halter M., Wolf R., Henderson C. and Smeyne RJ. (2006). GST experssion mediates dopaminergig neuron sensibility in experimentale parkinsonism. PNAS.,104 : 1977-1982.

Stockholm (2001). La convention de stockholm sur les polluants organique persistants, *Genève*.

Stockholm. (2007). Programme des nations unies pour l'environnement, Genéve.

Stohs S J., Ohia S ; and Bagchi D. (2002). Naphthatene toxicity and antioxidant nutrients. Toxicology, 180 : 97-&05.

Stotkin T A., Card J and Seidler F J. (2013). Adverse Benzo(a)pyrene Effects on Neurodifferentation Are Altered by Othe Neurotoxicant Coexposures : Interaction With Dexamethasone, Chlorpyrifos, or Nicotine in PC12 Cell. Environ Perspect, 121 : 825-831.

Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Cogliano V. (2005).carcinogenicety of polycyclic aromatic hydrocarbons éd : 6,931-2.

Szezlik A., Szezlik J., Galuszka Z., Musial J., Kolarzyk E and Targosz D.(1994). Humoral immuno Suppresion in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments . Environmental health perspectives, Mar ; 102(3) :302-304.

Tarantina A. (2009).la modulation de la génotoxicité des HAPs en mélange, p : 77 -80.

Tartu S., Angelier F., Herzke D., Moe B., et al. (2014). The stress of being contaminated, Adrenocortical function and reproduction in relation to persistent organic pollutants in female black legged kittiwakes. *Science of the Total Environment,* 476(477) : 553-560.

Tebbens BD., Thomas JF., Mukai M. (1966).Fate of arenas in corpoted with airborn sool . *Amirican indutrial hygiene Association Jouranal*

Thannikal V J., Fanburg B L. (2000). Reactive oxygen species in cell signalling. *Am. J. physiol.* 279 : L1005-L1028.

Tiffany-Castiglioni E., Hong S., Qian Y., Taney Y., Donnelley K C., (2006). In vitro models for assessing neurotoxicity of mixtures, *elsevier*, P : 3.

Tillement JH. (2001). Protection in vitro des fonctions mitochondriales cérébrales par E-resveratrol. Dans es états d'anoxie suivie de réoxygénation. Bull.Acad Med., 185(8) : 1429-1445.

Tokiwa H., Sera N., Nakashima A., Nakashima K., Nakashima Y., Shigematu N. (1994). Mutagenic and carcinogenic Significance and the possible of lung cancer by nitro aromatic hydrocarbons in particulat pollutants – Environmental health perspectives oct ;102 suppl 4 : 107-10.

Tomlin C. (1994). The pesticide manual, *incorporating the agrochemicals handbook.*P : 171-172.

Tunon M J., Gampos and Gonzales-Gallego J. (2009). Paentia of flavonoids as anti – inflammatory agents : modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways. Eur Drug Meab-10 : 256-271.

Ullah S., Jalil M., Zorrieh Z. (2014). A Review of Pesticides Induced Toxicity in Fish Adv. Anim. Vet. Sci., 3(1) : 40-57.

UNEP Chemicals. (2002). Egionally based assessment of persistent toxic substances-Antarctica regional eport. Geneva : United Environment Programme.

UNEP Chemicals. (2009). Egionally based assessment of persistent toxic substances-Antarctica regional eport. Geneva : United Environment Programme.

UNEP : Programme des nations unies pour l'environnements, organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, **(2008).**

USEPA. (1984). Review and evaluation of the evidence for cancer associated with air pollution. Arlington : U.S. Environmental Protection Agency 1984 Contract No : EPA-450/5-83-006R.

USEPA. (1993). Provisional guidance for quidance for quantitative risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons. Cincinnati : United State Environmental Proecion Agency 1993.

Valko M. , Rhodes C J., Moncol J., Izakovie M., Mazur M. (2006). Free radicals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interaction, 160 (Issue1). 1-40.

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M T D., Mazur M., Telser J. (2007).Feer radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. THE International Journal of Biochemistry &Cell Biology, 39 : 44-84.

Van Acker S A B E., Van den Berg D J., Tromp M N J L., Griffioen D H., Van Bennekom W P., Van der Vijgh W J F., Bast A. (1996). Structural aspect of antioxidant activity of flavonoids, Free Rad. Biol. Med. 20 :331-342.

Vanrooy JG., Bodelier- BadeM M.,Jongeneelen FJ.(1993). Estimation of individual dermal and respiraory uptake of poly cyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven Workers. British journal ol industrial medicine Jul ; 50(7) :623-32.

Verrna R S. Mehta A., Srivastava N. (2009). Comparative sudies on chlorpyrifos and methyl parathion induced oxidative stress in different parts of rats brain : Attenuation by antioxidant vitamins. Pestic Biochem physiol, 95(3) : 152-8.

Vlietiurk A J.(2007). Chloropurifos-induced oxidative stresse and tissue damage in the liver, brain and fetus in pregnant rats : the protective role of the butanolic extratct of *paronychia argentea L*, indian journal of pharmacology, vol 39, No : 145-150.

Vonsonntag C. (1987). Enzumes (chap. 14), The Chemical Basis of Radiation iology, Taylor & Francis, Londres, p, 429.

Vuchetich P J., Bagechi M., Hassoun EA., EA., Tang L. and Stohs SJ. (1996). Naphthalene-induced oxidative stress in rats and the protective effects of vitamin E succinate. *Free. Rad. Bio. Med*., 21 :577-590.

Warmley D D chirwa, Nayyar T S Wu J., Johnson S., Brown L. A. (2004). Inhaled benzo(a)pyrene inpairs long-term potentiation in the Fl generation rat dentategyrus. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 50 : 715-21.

Wessel N. (2010). Etude des voies de bioactivation du benzo(a)pyrene et du fluoranthène ches la sole. Commune (Solea solea) : Profil métabolique et génotoxicité. These de doctorat de l'unversité de Nantes, P : 247.

Wihem N. (1998). Botanique générale, éditeur de Boeck , Bruxeles,p : 361.

William GH. (2003). Physiologie : Molécules et Métabolisme, éditeur de Boeck, Bruxeles, p : 268,280.

Wilson AS., Davis CD., Williams DP., Buckpitt AR.,Pirmohamed M., Park Bk . (1996). Characterization of the toxi metabolite(s) of naphtaène. Toxicology 114,233-242.

Wisternik R. (2014). Moduation of cell viability oxidative stress, calcium homeostasis, and voltage-and ligand- gatedion channes as common mechanisms of action of (mixture of) non-dioxin-like polychlorinatedbiphenyls and polybrominateddiphenyl ethers , Environ Scipolut Res Int, Vol.10,pp : 6373-83.

Wood ZA., Poole LB. And Karplus PA.(2003). Peroxiredoxin evolution and the reguation of hydrogen Peroxide Signaing. Science. 300(5619) : 650-30.

Wornat M., Ledesma E., Sandrowitz A. (2001). Polycyclic Aromatic hydrocarbons identified in soot extracts from domestics cool- burning stoves of Henan provinces , china, pp :4174-4179.

Xue W., Warshawsky D.(2005). Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage : areviex . toxical Appl pharmacol Aug 1 ; 206(1) : 73-93.

Yan Z. (2010). Characterization of chlorpyrifos toxicity on the pancreatic beta cell line rinm5f *Thése de doctorat de l'université de science medical*,p : 126.

Yang SK. (1988).stereo selectivity cyto p450 Isozymes and epoxide hydrolase in the metabolisme of polycyclic aromatic hydrocarbons.Biochem pharmacol ; 37 : 61-7

Zama D., Meraihi Z., Tebibel S., Benayssa w., Benayache F., Benayache S., Vilietiurk A J. (2007). Chloropurifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats : the protective role of the butanolic extract of *paronychia argentea L, indian journal of pharmacology*, vol 39, NO : 3, P : 145-150.

Zayed J., Panisset M., Mergler D. (2003). Systéme nerveux. In :Environnement et santé publique-Fondements et pratiques, pp : 699-712.

Zhang HM., Nie JS., Wang F.,Shi YT., Zhang L. Antonucci A. liu H J., Wang J., Zhang Q.L., Wang L P., Song J. , Xue CE., Gioacchino MD and Niu Q. (2008). Effectes of benzo(a)pyrene on autonomic nervous system of coke oven workers. *J occup. Health*, 50 :308-316.

الملخص

ل ًخص

ذ ُاول د ْز ان ىف اع ح ار ش أ ش ل ق ا ئ ً ث ع ط ان ُش ك ث ا خ ان ُش ط ح ت ْن ِج ا ف ر ل ي ْ ِ C و E
و ك ش ع ر ْ ِ ، ان ً غ ر خ ه ص ر ان ف ُ ِن ن ق ش س ت ش ر ق ال *Citrus Sinensis* ل ذ ا ج ِ ا ل أ ث ر ان ع ً أ ل ح ذ
ن ه ْ د ر و ك ت ِ ا خ ر ا ع ط ُ ح ّ ي ع ذ ج ر ا ح ق ا خ (Naphtalène) و ش ذ ك ه س ِ ْ (Endosulfan) ع ه ان ج ل ُ
ان ع ص ث ّ و ان ُ ا ع ، و ل ه ز ا ن ا غ ش ض خ ص ص ر ان ر ش ك ْ ه ان ر ج ر ش ث ّ ل ا ل أ و ل ن ى ف ا ع ح ار ش أ ش ان ً غ ّ
ن-Endosulfan)ج ي ه غ ك غ(و Naphtalène)0 ي ه غ ك غ(ف ّ ع ر ْ ت ل ا ز و ا ن خ ل ا ل ا ن ع ص ث ْ ح ع ُ ذ ج ر ا ش ً ا
ان ج ا س ب ل ن ر ش ك ْ ا ن ر ج ر ش ث ّ ا ل ن ى خ ص ص ر ن ى ف ا ع ح و ظ ع أ ل ك غ ج و ا ل ا ض ال ف ّ ي ر ْ ِ ك إ ذ ِ س ْ ا خ ر ا خ ه خ
ان ع ص ث ْ ح ذ خ د ش أ ش ع ّ ح Endosulfan و ا ل و ق ا ئ ً ث ش ع ر ْ ِ ه ع ّ ج ر ا ش ً ا ل ا ر ج ا س ب، ح ش ا ن ّ ج ِ ع ح
ا ل أ و ل ع ز ا ث ش خ ش ل ج ت ْ ً ا ا ن ّ ج ِ ع ح ا ن ْ ا ح (END) ع ه ّ ت ث ّ ذ Endosulfan ت ش ع ح)ج ي ه غ ك غ(
و ا ن ّ ج ِ ع ح ا ن ا ح ع ه ّ ت ال Quercétine)0 ي ه غ ك غ(و Endosulfan)ج ي ه غ ك غ(. ك ّ ا ق ُ ل ق ن ش
ا ل أ ث ر ان ع ً أ ل ن د و س ل ف ا ً و ا ن ا ق ا ئ ً ث ش ع ر ْ ِ ه ع ّ ا ل ا ف ا خ ان ز ّ ك ِ د س ْ و ن ك ت ق ْ ا ط ا ي ص ا ص ح ع ّ ا خ
ان ً غ ق ان ز ّ ك ُ ذ س ْ ان ز ّ ح ص م ع ّ ي ِ ل ُ غ ل ا ن ع ص ث ْ.

أ ي ف ّ ا خ ط ن ر ش ك ْ ا ن ر ج ر ش ْ ن ظ ن ا ن س خ ص ص ر ن ى ف ا ع ح ار ش أ ش ان ً غ أ ل ن د و س ل ف ا ً)ج ي ه غ ك غ(
و ه ف ُ ا ن ْ ِ)0 ي غ ك غ(ا ر ف ع م ا ن ق ا ئ ً ث ف و ا ي ْ ِ Quercétine C, E, و ان ً غ خ ه ص ر ان ف ُ ِ ن ق ش س
ان ث ش ن ق ال *Citrus Sinensis* ع ه أ ن ج ا ص ر ال ذ ي ِ ْ و ان ُ ا ع و ان ً ع ا ش ا ن ث ْ ِ ك ْ ً ئ ْ ح ن ه ن و ع ه ّ ج ر ا ش ً ا
ان ج ا س ب.

ذ ش ش ر ً ئ ج س ى ف ا ع ح و ظ ع أ ل ك غ ج و ا ل ا خ ت ز ال ف ّ ع ر ت ال ص ر ا خ ه ل ن ع ص ث ْ ح إ ن ّ ح ذ و ز خ ه ف ّ
ي غ ِ ْ ي ع ا د ا خ أ ل ك غ ج، ْ ر ج ه ُ ف ّ ا ل ا ق ت ا ض ت ع ُ ِ ْ ي ش ف ذ ع ح ف ّ ي غ ِ ْ CAT, SOD, GST,
GSH، ك ً ا ل ؤ ك ذ ان ى ف ا ع ح ح ذ و ز أ ل ك غ ا ل ف ق ْ ح ن م ّ ث ذ ا ل ن غ ش ط ْ ح و ه ز ا ر ّ ع ح ي ِ خ ل ا ل ا س ف ا ع ي غ ِ ْ
MDA ت ع ُ ِ ْ ح ع ُ ذ ان ّ ج ً ِ ع ح ن أ ع ا ي ه ح ت-Endosulfan و ب م ع ُ ِ ْ ح ج ي ش ف ذ ع ح ع ُ ذ ا ن ّ ج ِ ع ح ان ً ع ا ي ح
ت-Endosulfan و Naphtalène ف ّ ف ظ ان ق د. ك ً ا ع ج م ا ّ ق ا ض ي غ ِ ْ ن ش و ذ ّ ا خ ان غ ر ص ن ْ ح
و ا ه ي ق ا س ح ت ان ّ ج ِ ع ل ن ش ل ج.

أ ظ ش خ ر ً ئ ج س ى ف ا ع ح و ظ ع أ ل ك غ ج و ا ل ا خ ز ال ف ّ ح ش ج ان ز ّ ك ِ د س ْ ا ّ ق ا ض ت ع ُ ِ ْ ح ذ
ي ش ف ذ ع ح ن ً غ ِ ْ SOD و ا ل ب ر و ذ ّ ا خ، و ا ّ ق ا ض ت ع ُ ِ ْ ي ش ف ذ ع ح ن ك م ي ِ CAT,GSH ت ُ ّ ا س ف ذ ع
MDA ت ع ُ ِ ْ ح ي ق ا ل ح ت ان ش ا ذ ؤ ك ذ ر ّ ا ل س ف ا ع ان ج ذ أ ن أ ك غ ذ ْ و ا ل أ ك غ ج ان ف ق ْ ح ن أ ل غ ش ْ ح
ان ف ع ِ ث ذ ْ ح ن ه ز ّ ك ِ د س ْ ّ ا خ ا ل ا ل ان ع ص ث ْ ح، ف ّ ح ْ ِ ز ّ ا ع ا ي ه ح ت ا ك ش ع ر ْ ِ ه أ ظ ش ن ف ع م ان ِ ق ا ئ ً أ ش
ان ً غ-Endosulfan.

أظ ش خ رَ ط ئ ج ق ْ اط ا ي ص ا ص ْ ح ان ع ًه ق ان ز ْ ك إ ذ س ْ ا ف ض ي غ ر ش و ذ ُ ا ع ة ع ك غ َ ي ع
ان ر ش ل ض ل ا ر ف ً ا ت ج أ ل ن د و س ف ا ً ف ـ ن غ ش ا ء ي ً ا ث ْ ٍ ص ل ا ج الإ ف ـ ا خ ان ز ْ إ ك د س ن ت غ ة ا ذ غ ا ع ر ا ق إ ب
ان غ ش ل ئ ح ، ف ـ ح ْ ٍ ث ْ ٍ الدور ان إ ق ا ئ َ ن ك ش ع ز ْ ٍ ا ن ً ع اف ي ع الأ َ د و س ل ف ا ً ي ً ا ف ّ ذ ع ن و الانتفاخ
ان ز ْ إ ك ُ ذ س ْ.

ا ذ ع ح د ع ً ح END و Nap ع ل ن ج َ ا ص ر ا ل ذ ي ٍ ْ و ان ً ُ ا ع َ ي ٍ خ ل ا ل ال س ر ف ـ ا ع ت ع ُ ٍ ح ع ل ح
ف ـ َ ان ق ث ى ان ك ك ش ا ٔ خ ان ذ و ان ث ْ ٍ ع اء و ان ف ً ا و ا ٔ خ ع ُ ذ ا ن ً ج ً ع ٍ ح ن ً ا ع ا ي ه ح ب END و Nap ي ع ا
و ا َ ف ـ ا ض ت ع ُ ٍ ح و ت ع ُ ٍ ح ي ش ف ع ح ن ع ذ ن granulocyte و monocyte ع ا ز ٍ ان ، ك ً ا ث ْ ٍ ان ر ش ل ش
ان ع ً ع ا ن ك ش ا ٔ خ ان ذ ي ٍ ح ل ا ح ً ش ا ء و ان َ ْ ً غ ت ْ ٍ ح ش ا َ خ ف ع د ت ع ُ ٍ ح ان ع ْ ح ان ع ْ ح و ج ذ ع ان ع ْ ح ع ه ً
ان ر ان َ.

ك ً ا ذ ل ش ان ر ُ ط ئ ج ان ً ر ص م ن َ ا ٔ ً أ END و Nap ي ا د ع ا ي ح ن ه ك ث ذ ل ن ج َ ا ص ا ت ث ِ ن َ و ا ت ث ك ش ا ٔ ط
و ه ز ا ي ٍ خ ل ا ل ال س ر ف ـ ا ع ان ع ُ ٍ ن إ ل َ ض ً ا خ ا ن ك ث ذ ح TGO-AST و TGP-ALT و ا س ر ف ـ ا ع ي غ ٍ ْ
ان ِ س ي ا ر و ل ك ش ّ ا ذ ُ ْ ٍ و ا غ ه غ ش ّ ا ن ا ن ص ا ق ي ق ا س َ ت ا ن ً ج ع ل ن ش ل ا ج. ك ً ا ث ْ ٍ
الدور ان ق ا ئ َ ن ك م ي ٍ VC، VE ، Quercétine و ان ً غ ر خ ه ص ان خ ا و ن ق ش ا ن ا ث ش ذ ق ا ل *Citrus Sinensis*.

Résumé

La toxicologie environnementale est, de nos jours, devant un grand défi surtout qu'elle s'adresse à l'étude d'impact des polluants toxique sur l'organisme vivant des populations générales, contrairement à la toxicologie professionnelle ou pharmacologique qui visent des groupes limités dans leurs milieux professionnels et médicaux avec une approche diagnostique et thérapeutique bien connue. En effet, beaucoup de matrices biologiques alimentaires sont contaminés par des pesticides, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des métaux lourds avec des micros concentrations négligeables au quotidien mais qui s'accumulent en chronique de par leur solubilité dans les différents organes.

La présente étude porte sur l'effet préventif de quelques composés bioactifs tels que la vitamine C, la vitamine E, la quercétine et l'extrait phénolique du zeste d'orange *Citrus Senensis,* contre l'impact toxique d'un hydrocarbure aromatique polycyclique, le Naphtalène et l'endosulfan, pesticide organochloré, sur le cerveau et le systèmes immunitaire. Les résultats obtenus ont montré une variation significative du statut redox neuronal tant cytosolique que mitochondrial. En effet, l'endosulfan et de naphtalène administrés seuls ou en mixture aux doses respectives de 2 mg /kg et 50 mg /kg, a montré une perturbation de l'équilibre Prooxydant/Antioxydant dans les compartimentations cellulaires étant donné qu'ils ont causé une chute significative du niveau de GSH, GST, SOD et CAT cytosolique chez le rat traité par ces composés chimiques. Les résultats de ces travaux ont montré également une augmentation significative du MDA cytosolique et une réduction hautement significative du niveau protéique cytosolique a été également enregistré comparativement au groupe contrôle.

Par ailleurs, les résultats de ces travaux ont signifié une diminution très significative de l'activité enzymatique mitochondriale de la SOD et de la CAT parallèlement à une chute du taux de GSH. Par contre, une peroxydation accrue a été enregistrée via l'augmentation significative du MDA stromacale, suite à l'exposition des animaux à l'endosulfan seul à la dose de 2 mg/kg, témoignant ainsi d'une perte de l'intégrité des membranes mitochondriales. A l'inverse, l'administration de la quercétine (10 mg/kg) associée à l'endosulfan (2 mg/kg) a pu prévenir cette toxicité neuro-mitochondriale chez les rats. L'étude *in vitro* de l'intégrité mitochondriale a montré, en présence des concentrations croissantes de l'endosulfan, une diminution de l'absorbance des suspensions mitochondriales, démontrant ainsi que les mitochondries subissent une entrée massive de l'eau via l'ouverture des pores géants mitochondriaux en causant leur gonflement. Par contre, les tubes contenant l'endosulfan et la

quercétine ont affiché une absorbance comparable au tube contrôle, ce qui renseigne sur le maintien intacte de l'intégrité mitochondriale ne permettant pas ce gonflement.

Cette étude a montré également un effet toxique sur les systèmes immunitaires et sanguins à travers une augmentation très significative du nombre global des cellules lymphocytaires chez les groupes de rats traités par la mixture endosulfan et le naphtalène. Il a été constaté aussi que dans cette même étude, une réduction respective significative et très significative des granulocytes et des monocytes. L'évaluation de certains paramètres biochimiques du sang a fait apparaitre une déficience de la fonction du foie, rénale et pancréatique via l'augmentation significative des enzymes transaminasiques dans le sang (TGO et TGP), du cholestérol, des triglycérides, de l'urée, de la créatinine et de la glycémie comparativement au groupe contrôle. Parallèlement, les substances bioactives utilisées dans ces études, ont prévenu la survenue de ces perturbations dans la fonction de ces organes chez les animaux exposés à ces produits organiques persistants. En conclusion, à partir des résultats de la présente étude, il ressort que l'endosulfan et le naphtalène sont pourvus d'un pouvoir neurotoxique et immuno-modulateur à des doses environnementales, que ce soient administrés en individuel ou associés chez le rat. Par ailleurs, il apparait que ces produits organiques persistants modifient significativement la fonction hépatique et rénale.

Abstract

Environmental toxicology is nowadays facing a great challenge especially as it is addressing to study the impact of toxic pollutants on the living organism of the general population, in contrast to professional pharmacology or toxicology which target limited groups in their professional and medical milieu with well-known diagnostic and therapeutic approaches. Indeed, many food biological matrixes are contaminated with pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals with very little concentrations that we consider such negligible daily doses but which could accumulate with the time because their solubility in different organs. This study focuses on the preventive effect of some bioactive compounds such as vitamin C, vitamin E, quercetin and phenolic extract from orange peel *Citrus Senensis*, against the toxic impact of a polycyclic aromatic hydrocarbon, the naphthalene and endosulfan, as organochlorine pesticide on brain and immune systems. The results showed a significant change in neuronal redox status in cytosol and brain mitochondria. Indeed, endosulfan and naphthalene administered alone or in mixture at the respective doses of 2mg / kg and 50 mg / kg, showed a disturbance in the balance prooxidant / antioxidant in cell compartmentalization since they caused a significant fall in the level of GSH, GST, SOD and CAT cytosolic rats treated with these chemicals. The results of these studies have also shown a significant increase in MDA cytosolic and a highly significant reduction of cytosolic proteins level was also recorded compared to the control group. Furthermore, the results of this work have showed a very significant decrease in mitochondrial enzymatic activity of SOD and CAT parallel to fall of GSH rate. Increased peroxidation was recorded via the significant increase in mitochondrial MDA following animal exposure to endosulfan alone at a dose of 2 mg / kg, reflecting a loss of integrity mitochondrial membranes. Conversely, the administration of quercetin (10 mg / kg) associated with endosulfan (2mg / kg) was able to prevent this neuro-mitochondrial toxicity in rats. The *in vitro* study of the mitochondrial integrity showed, in the presence of increasing concentrations of endosulfan, a decrease in absorbance of mitochondrial suspensions, demonstrating that mitochondria were received massive internalization of water via the opening giant mitochondrial pores (MPTP), causing them to swell. Inversely, the tubes containing endosulfan and quercetin showed similar absorbance to the control tube, which provides information on the maintenance of intact mitochondrial integrity which not allowed undergoing this swelling.

This study also showed a toxic effect on the immune and blood systems through a very significant increase in the overall number of lymphocytic cells in rats of groups treated with

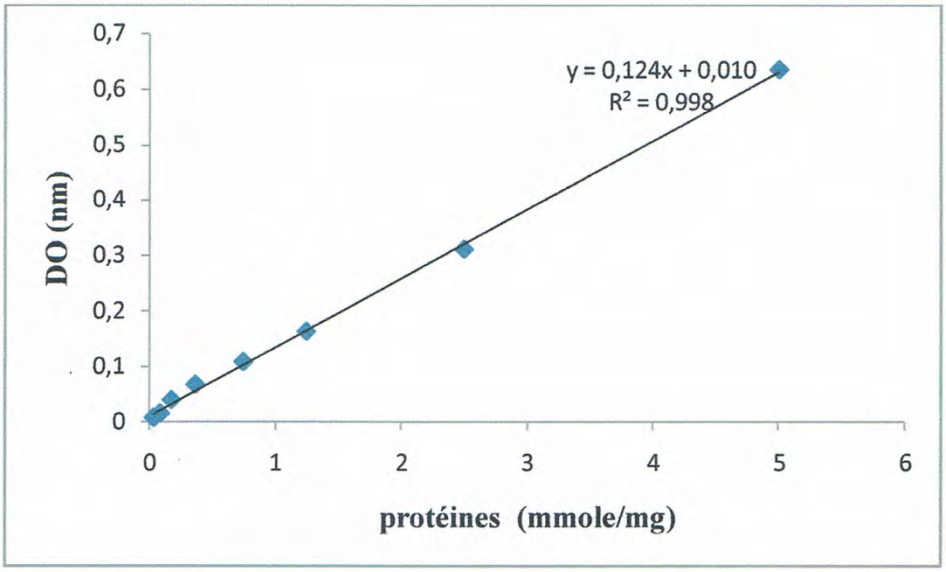
the mixture endosulfan and naphthalene. It was also found that in the same study, a significant and very significant respective reduction in granulocytes and monocytes rates. The evaluation of some blood biochemical parameters did appear impairment of liver function, kidney and pancreas via the significant increase in transaminases enzymes in the blood serum (TGO and TGP), cholesterol, triglycerides, urea, creatinin and blood glucose compared to the control group. Meanwhile, bioactive substances used in these studies, warned the occurrence of these disturbances in the function of these organs in animals exposed to these persistent organic products. In conclusion, the results of this present study showed that endosulfan and naphthalene have neurotoxic power and immunomodulator effect in environmental doses which have been administered individually or associated in rats. Moreover, it appears that these persistent organic products significantly alter liver and kidney function.

الملحق

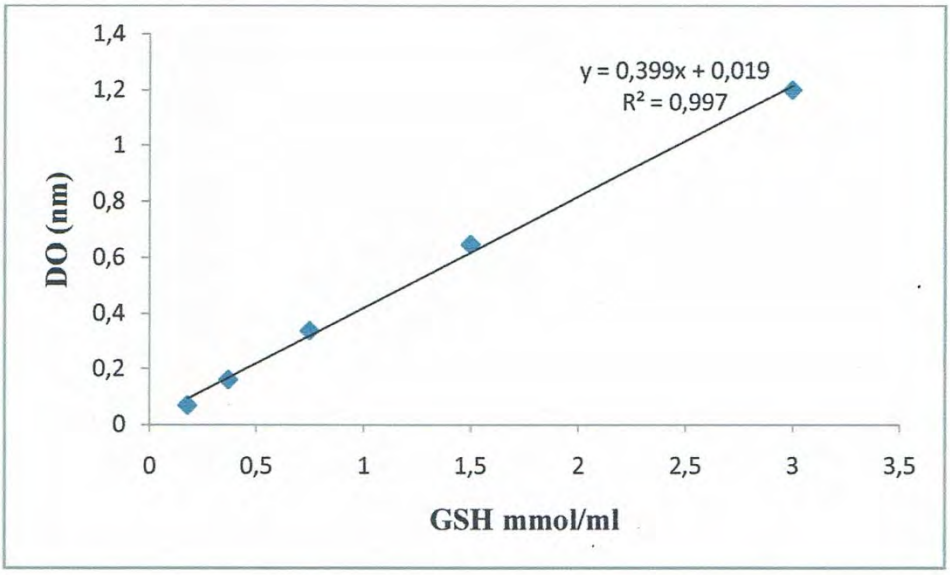
الملاحق

الخصائص التصنيفية للنبات المستعمل

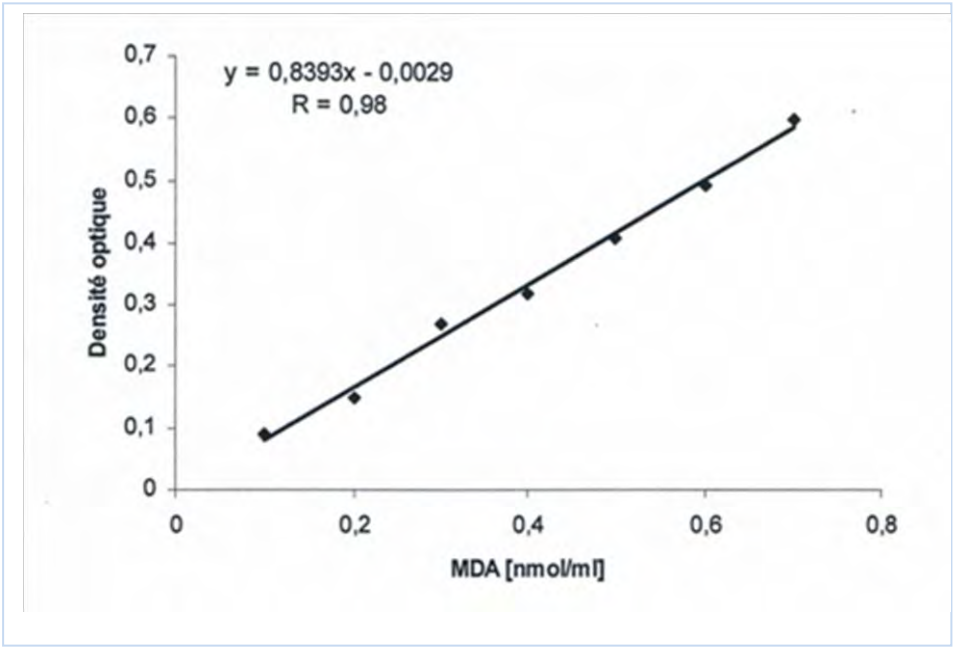
Régne	Plantae
Division	Magnoliopphta
Classe	Magnliopsida
Ordre	Sapindales
Famille	Rutaceae
Genre	Citrus
Espèce	*Citrus sinensis*



الشكل (1): المنحنى البياني لمعايرة البروتينات بطريقة البيوري باستعمال sérum albumine bovine كمعاير (المرجع السابق ذكره)



الشكل (2): المنحنى القياسي لـ Glutathion مع DTNB (طريقة التركيز الثابت)



الشكل (3): المنحنى القياسي لـ MDA مع TBA (طريقة التركيز الثابت)

المنشورات العلمية

الباحث: صلاح
الباحث الثاني

تأثير الكبريتان الداخلي والخارجي على الأنسجة

الملخص

تأثير مبيد الكبريتان الداخلي والخارجي على الأنسجة الكبدية والكلوية لذكور الجرذان البيضاء (Albino Rats) من سلالة Wistar. تم استخدام 40 ذكر بالغ بوزن 200-250 جرام، وقسمت إلى أربع مجموعات: المجموعة الأولى كمجموعة ضابطة، والمجموعة الثانية عولجت بالكبريتان الداخلي بجرعة 10 مجم/كجم، والمجموعة الثالثة عولجت بالكبريتان الخارجي بجرعة 10 مجم/كجم، والمجموعة الرابعة عولجت بالكبريتان الداخلي والخارجي بجرعة 5 مجم/كجم لكل منهما. استمرت المعاملة لمدة 30 يوما. أظهرت النتائج حدوث تغيرات هيستوباثولوجية في الكبد والكلى، شملت تنكس الخلايا الكبدية وتضخم الخلايا الكلوية وتكون الأورام. كما أظهرت النتائج زيادة في مستويات الإنزيمات الكبدية (ALT, AST) والكلوية (الكرياتينين واليوريا) في المجموعات المعالجة مقارنة بالمجموعة الضابطة. تشير هذه النتائج إلى أن التعرض للكبريتان الداخلي والخارجي يسبب تلفا في الكبد والكلى.

الكلمات المفتاحية: الكبريتان الداخلي، الكبريتان الخارجي، الكبد، الكلى، الأنسجة، الجرذان البيضاء، سلالة Wistar.

الباحث المراسل: صلاح