الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة منتوري –قسنطينة-

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

رقم الترتيب:

رقم السلسلة:

مذكرة

لنيل شهادة الماجستير في البيولوجيا الخلوية والجزيئية

تخصص علم السموم الخلوي

العنوان

دراسة تأثير النشاط المضاد للسكري وللتأكسد للألوين Aloin في جرذان مصابة بالسكري المحرض بـ Streptozotocin .

تقديم : قندولي شعيب

تاريخ المناقشة

أعضاء اللجنة

عبيدلي نصيرة	رئيسا	أستاذة محاضرة	جامعة قسنطينة
خليفي التهامي فاطمة	مقررا	أستاذة محاضرة	جامعة قسنطينة
عرعار لخميسي	ممتحنا	أستاذ التعليم العالي	جامعة سطيف
بولبدة ناجي	ممتحنا	أستاذ محاضر	جامعة قسنطينة

السنة الجامعية : 2008-2009

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

تشكر

اللهم لك الحمد حتى ترضى و لك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى.

وأصلي وأسلم على نبينا الحبيب محمد فاللهم صلي وسلم عليه .

أحمد الله عزوجل الذي وفقني وأعانني على إتمام هذا العمل.

ربنا تقبل منا.

اصدق عبارات الشكر و التقدير **للأستاذة الكريمة الدكتورة خليفي التهامي فاطمة** على توجيهاتها ،

نصائحها القيمة، طريقتها المفيدة في إعطاء المعلومات، دعمها الكبير فكانت بحق الموجهة والساهرة على

إعطاء كل ما تملك لتوجيهي إلى الطريق العلمي الصحيح.

شكر وعرفان **للدكتورة الكريمة عبيدلي نصيرة** على اهتمامها بنا لنتلقى العلم من أحسن الأساتذة،

وأشكرها كذلك على استقبالي في مخبرها ، كما أشكرها على تلقيها بصدر رحب أن تكون ممن

يمتحنوني في هذه الرسالة بصفتها رئيسا على اللجنة الممتحنة .

شكر وامتنان **للأستاذة الدكتورة بن لطرش شريفة** على مساعداتها القيمة باستقبالي في مخبرها .

أشكر **للأستاذ الدكتور عرعار لخميسي** على قبوله أن أيكون من أعضاء اللجنة الممتحنين، وعلى توجيهاته

القيمة والمفيدة في الحياة العلمية والعملية و قد كان شرف لي على كوني أحد طلبته .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

شكروعرفان وامتنان **للدكتور بولبدة ناجي** على تقبله بصدر رحب أن يكون من أعضاء اللجنة الممتحنين، كما كان لي عظيم الشرف أن أكون من طلبته، بدون أن أنسى شكره على توجيهاته القيمة، المفيدة والموجهة للطريق العلمي الصحيح.

شكر وامتنان وعرفان موجه لكل عمال مخبر البيوكمياء وخاصة **عمار عرجاني** على الاستقبال الرحب والمساعدات القيمة والمفيدة وأدعوا الله عزوجل على توفيق ابنته في الحصول على شهادة التعليم المتوسط، بدون أن أنسى **جلواح عبد السلام، بن نوار فريد، تريكي أمينة، سلطان أمال، السيدة حنيش** على مساعدتنا وتمويلنا بكل المعدات اللازمة للقيام بهذا البحث.

شكر وعرفا ن **للأستاذ الكريم العيد بحري** على مساعداته القيمة والمفيدة و أتمنى له كل التوفيق في إتمام رسالة الدكتوراه، كما كان لي عظيم الشرف بكوني أحد طلبته.

شكر وعرفان وامتنان لأخي **رضوان بولجاج** الذي ساعدني في كل صغيرة وكبيرة لإتمام هذا البحث وأتقدم بجزيل الشكر **لحمادي نصر الدين** و خاصة جميع الزملاء الأفاضل.

أدعوا الله عزوجل أن يكون هذا البحث بمثابة انطلاقة مفتوحة لي في مجال البحث العلمي.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

شكر خاص لأساتذة كلية الصيدلة جامعة القاهرة –مصر-

شكر وعرفان **للأستاذ الدكتور أسامة أحمد بداري** رئيس قسم كلية الصيدلة بجامعة القاهرة- مصر- على مساعدتنا للقيام بهذا البحث وكذلك تمويلنا بكل الكواشف الضرورية لإتمام هذا البحث.

شكر وعرفان **للدكتور أحمد منصور** كلية الصيدلة جامعة القاهرة –مصر- على التوجيهات القيمة، المفيدة و الهادفة لإتمام هذا البحث.

شكر وعرفان **وامتنان للدكتورة راجية طه** كلية الصيدلة جامعة القاهرة – مصر- على مساعدتنا وتدعيمنا بكل ما تملك من وسائل دعم سواء مادية كانت أم معنوية .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

الإهـــداء

أهدي هذا العمل إلى

- ✓ من أفخر وأعتز بهما والدي العزيزين،
- ✓ إخوتي، أخواتي وكل الأقارب ،
- ✓ كل من ساهم في تعليمي،
- ✓ كل من ساعدني في انجاز هذا العمل،
- ✓ طلبة ماجستير علم السموم الخلوي،
- ✓ الأصدقاء والرفقاء الأعزاء.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

قائمة المختصرات

AAPH	(2-amidinopropane) hydrochloride
ADP	Adénosine diphosphate
AGE	Advanced glycation end-products
ARNm	Acide ribo nucléique messager
ATP	Adénosine triphosphate
CAT	Catalase
DAG	Diacyl glycerol
DID	Diabéte insulino-dependant
DNID	Diabéte non insulino-dependant
FGF	Fibroblast growth factor
GAPDH	Glycéraldéhyde- 3 -phosphate déhydrogénase
GFAT	Glutamine fructose-6-P amidotransférase
GPx	Glutathion peroxidase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
HDL	High density lipoproptein
Ig	Immunoglobuline (G, M)
IRS1	Insulin receptor substrate 1
IL-1	Interleukine
LPL	Liprotein lipase
LCAT	Licithin cholesterol acy transferase
NADPH	Nicotinamide adenine dinucliotide phosphate
NF-κB	Nuclear factor – κB
PDGF	Platelet derived growth factor
PAI1	Plasminogen activator inhibitor
PKC	Protein kinase C

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

RAGE	AGE receptor
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxide dismutase
Sp1	Spiro-iminodihydantoine
STZ	Streptozotocin
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TC	Total cholesterol
TG	Triglycerides
TGFβ	Transforming growth factor β
***t*BHP**	Tertobutylhydro-peroxide
VCAM	Vascular cell adhsion molecule
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low density lipoproetin
VPF	Vascular permeability factor

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الفهـــــــــــــــرس

الــــــدراسة الـــــــــــنظرية

المقدمة 1

I. عموميات حول الإجهاد التأكسدي ومضادات التأكسد 3

1. الأنواع الأكسيجينية النشطة 3

1.1.تعريف 3

2. مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة 3

NAD(P)H oxydase.1.2 3

Xanthine oxydase .2.2 4

3.2. الميتوكندري 4

4.2. الليزوزومات 4

5.2. الشبكة الهيولية الملساء 5

3. النظام المضاد للتأكسد 5

1.3. النظام المضاد للتأكسد الإنزيمي 5

Superoxide dismutase.1.1.3 5

Catalase .2.1.3 7

Gluthation peroxidase .3.1.3 7

2.3. النظام المضاد للتأكسد غير الإنزيمي 8

Gluthation . 1.2.3 8

Bilirubine .2.2.3 8

Acide lipoique .3.2.3 8

Vitamine E .4.2.3 9

Vitamine C .5.2.3 9

Caritenoides .6.2.3 9

المنارة للاستشارات

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

7.2.3. المشتقات الفينولية النباتية	9
4. الإجهاد التأكسدي	10
1.4. فوق الأكسدة اللبيدية	10
2.4. أكسدة ADN	12
3.4 . أكسدة البروتينات	12
II. مرض السكري و إنتاج الجذور الحرة الأكسوجينية	13
1. مرض السكري	13
1.1. مرض السكري نوع 1	14
2.1.مرض السكري نوع 2	14
2. مصادر الجذور الحرة الأكسوجينية خلال داء السكري	15
1.2. طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيل polyol pathway	15
2.2. طريق Protein kinsase C	17
3.2. طريق Hexosamine	17
4.2. جلكزة البروتينات	18
1.4.2. نتائج جلكزة البروتينات	19
5.2. الميتوكندري و إنتاج الجذور الحرة	21
III.العلاج بمضادات التأكسد	22
1.علاج داء السكري بمخفضات سكر الدم ذات خواص مضادة للتأكسد	23
1.1. Troglitazone	23
2.1.Gliclazide	23
3.1.Metformine	24
IV. التأثير الصيدلاني لـ Anthraquinones و Aloin	24
1.التأثير الصيدلاني لـ Anthraquinones	24
1.1.النشاط المسهل	24

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

2.1.النشاط المضاد للورم 24
3.1. النشاط المضاد للالتهاب 25
4.1.النشاط المضاد للتأكسد 25
5.1.التأثير المخفض لشحوم الدم 26
6.1. التأثير المضاد لداء السكري 26
2.التأثير الصيدلاني للألوين 27
1.2.التأثير المضاد للسرطان 27
2.2.التأثير المسهل 27
3.2. التأثير المضاد للتأكسد 28

الـــــدراسة الـــــــتطبيقية

المـــــواد والطـــــــرق
I.الحيوانات 29
II.الكيماويات 29
III.تحريض داء السكري 29
IV.التصوير التجريبي 30
V.تقدير المؤشرات الكيميائية 31
1. تقدير جلوكوز الدم 31
2. تقدير الكولسترول الكلي 31
3. تقدير الجليسيريدات الثلاثية 32
4. تقدير اللبيدات البروتينية عالية الكثافة 33
VI. مؤشرات الإجهاد التأكسدي 33
1.تحضير المتجانس الكبدي والكلوي 33
2.تقدير المؤشرات الغير إنزيمية 33
1.2. تقدير GSH 33

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

2.2. تقدير TBARS	35
3. تقدير الانزيمات المضادة للتأكسد	36
1.3. تقدير SOD	36
2.3. تقدير Catalase	37
4. تقدير البروتين الكلي	38
VII.الدراسة الإحصائية	38
VIII.تحليل النتائج	40
IX.مناقشة النتائج	48
X.الخلاصة والأفاق	58
XI. المراجع	59
XII.الملخص	78
XIII.الملخص بالفرنسية	79
XV.الملخص بالإنجليزية	80

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المـــــــقدمة

يتمثل داء السكري في اضطرابات ميتابوليزمية مزمنة، متميزة بعسر استقلاب الكربوهيدرات، البروتينات والأحماض الدهنية، وذلك بسبب عوز مطلق أو نسبي في إفراز و/أو فعل الأنسولين، مؤدية إلى تعرض المصاب بالسكري لارتفاع كولسترول الدم و ارتفاع الجليسيريدات الثلاثية في الدم. فالمصاب بالسكري معرض لحدوث العديد من التعقيدات الثانوية كالقلبية الوعائية، الكلوية، العصبية والعينية (Stamler et al,1993 Brown,1994;). يصيب هذا المرض حوالي 5 % من سكان العالم O'Brien and Granner ,1996)، وحسب تنبآت المنظمة العلمية للصحة WHO، فإن عدد المصابين بداء السكري قابل للزيادة إلي 300 مليون أو أكثر عند حلول عام 2025 (Boyle et al ., 2001 ; King et al., 1998) .

أصبح جليا بأن التعقيدات المتعلقة بالسكري مرتبطة بالإجهاد التأكسدي المحرض بانتاج الجذور الحرة (Garg et al.,1996)، التي تلعب دورا هاما في إحداث هذه التعقيدات (Elangovan et al.,2000)، حيث يؤدي ارتفاع سكر الدم إلى إنتاج الجذور الحرة الأكسجينية التي تسبب تضرر الأغشية الخلوية الراجعة لفوق الأكسدة اللبيدية و جلكزة البروتينات (Hunt et al .,1988a; Bayens ,1991). ترتبط فوق الأكسدة اللبيدية للأغشية الخلوية بالعديد من الظواهر الممرضة (الباثولوجية) كارتفاع صلابة الأغشية، تشوهات خلوية وخفض ميوعة اللبيدات (Selvam and Anuradha ,1988).

يحمي نظام الدفاع المضاد للتأكسد، في الشروط الفيزيولوجية، الجسم من التأثيرات المختلفة للجذور الحرة المنتجة *In vivo* ، حيث يمكن أن تعاق التأثيرات الضارة للإجهاد التأكسدي بواسطة مضادات التأكسد الأنزيمية كالـ Superoxide dismutase، Catalase، Glutathion peroxidase، بالإضافة إلى هذه الأنزيمات فمحتوى Glutathion يساعد في تنقية السموم الالكتروفيلية، ومنه يمكن أن ترجع زيادة مستوى الجذور الحرة الأكسيجينية خلال داء السكري إلى زيادة إنتاج أو خفض تنقية هذه الأنواع والتي يمكن أن تسبب بعض التغيرات الممرضة.

يتضمن علاج السكري المتوفر حاليا، الأنسولين والعديد من العوامل المضادة للسكري الفموية كالـ sulfonylureas، biguanides، α-glucosidase inhibitors والتي تستعمل كعلاج وحيد أو تدغم لتحقيق تنظيم أحسن لسكر الدم. تمتلك هذه العوامل العديد من التأثيرات الجانبية (Zhang and Maller,2000) ولهذا أوصت منظمة الصحة العالمية بتقييم العلاج بالنباتات التقليدية لداء السكري، حيث تبقى مراقبة داء السكري بدون أي تأثيرات جانبية تحد مستمر (Day ,1998).

زاد الطلب على المركبات الطبيعية التي لها نشاط مضاد للسكري مع تأثيرات جانبية ضعيفة (Kameswara et al.,1999)، حيث أبدت العديد من المنتجات العشبية والنباتية فعل مخفض لسكر الدم

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

(Grover et al., 2002) ومن بينها أجناس *Aloe* (*Liliaceae*) التي كشف مؤخرا تأثيرها المضاد للسكري وللتأكسد (Beppu et al ., 1993). تحتوي الـ *Aloe* على العديد من المركبات النشطة، إلا أن المركب الجد المعروف هوالـ Aloin، والذي يعرف أيضا بالـ Barbaloin، والمعروفة بأنها مشتق جليكوزيد للأنتراكينونات C- Glycoside-derivative of an anthraquinones (Wyk et al ., 1995).

تقصت هذه الدراسة تغيرات فوق الأكسدة اللبيدية والنظام المضاد للتأكسد في مختلف الأنسجة خلال داء السكري المحرض بالـ Streptozotocin حيث تم تقدير فوق الأكسدة اللبيدية ونشاط الأنزيمات المضادة للتأكسد مثل SOD وCAT ومستوى GSH في النسيج الكبدي والكلوي. فكان الهدف من هذه الدراسة ، تحريض داء السكري التجريبي بـ STZ، ثم اختبار التأثير المضاد للسكري والمخفض لدهون الدم والمحسن للنظام المضاد للإجهاد التأكسدي للـ Aloin عند الجرذان السليمة والمصابة بالسكري المحرض بالـ STZ. ومنه تم تقسيم هذه الدراسة الى قسمين :

1. اختبار تأثير الـ Aloin على مستوى جلوكوز ودهون الدم (الكوليسترول الكلي، الجليسريدات الثلاثية واللبيدات البروتينية العالية الكثافة) .
2. دراسة تأثير الـ Aloin على فوق الأكسدة اللبيدية ونظام الدفاع المضاد للتأكسد [Catalase (CAT)، Superoxide dismutase (SOD)، Glutathion (GSH)] في كل من النسيج الكبدي والكلوي.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الدراسة المـرجعية

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

I .عموميات حول الإجهاد التأكسدي ومضادات التأكسد

1.الأنواع الأكسيجينية النشطة (ROS) Reactive Oxygene Species

1.1. تعريف

يعرف الجذر الحر بأنه ذرة أو جزيئة تمتلك الكترونا حرا في مدارها الخارجي، مما يجعل منه مركب غير مستقر(Delattre et al., 2005). يكون اختزال الأكسيجين، في بعض الشروط الاستقلابية غير تام، مؤديا إلى تكوين الجذور الحرة. لذلك يستعمل حاليا مصطلح الأنواع الأكسجينية النشطة ROS ، لتعيين مجموعة واسعة من الجزيئات :

* الجذور الأكسجينية المتميزة باكتساب الكترون حر (أنيون فوق الأكسيد $O^{\cdot -}_2$، جذر الهيدروكسيل $HO^{\cdot}$ ،البيروكسيل $ROO^{\cdot}$ والألكوكسيل $RO^{\cdot}$).

* المشتقات الأكسجينية الغير جذرية، كبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2، الأكسجين الأحادي O_2^1 أو الأوزون O_3 ، فهي جد مؤكسدة.

تتكون جميع هذه الأنواع الأكسجينية بكميات ضعيفة في الشروط الفيزيولوجية (السلسلة التنفسية وخلال التفاعلات الالتهابية)، لكنها تطرح بسرعة بالنظام المضاد للتأكسد الخلوي. عندما يزداد إنتاجها و/أوعندما يكون نظام الدفاع المضاد للتأكسد غير قادر أو غير كافي لهدمها، يمكن لهذه الأنواع الأكسجينية النشطة مهاجمة أهداف خلوية مختلفة (لبيدات، بروتينات،ADN،غليسيدات) مسببة بذلك أضرار مختلفة، يمكن أن تؤدي إلى موت الخلية (Delattre et al., 2005).

2. مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة

NAD(P)H oxydase.1.2

يمثل الـ NAD(P)H oxydase أنزيما غشائيا، يحفز الاختزال أحادي الالكترون للأكسجين باستعمال NADPH أو NADH كمعط للالكترونات مكونا بذلك أنيون فوق الأكسيد (Vignais ,2002).

يضخ أنيون فوق الأكسيد الناتج من التفاعل المحفز بواسطة الـ NAD(P)H oxydase إلى خارج الخلية أو إلى الحويصلة البلعمية (الخلايا البالعة) أو في داخل السيتوبلازم (الخلايا الغير البالعة)، أين يتحول أنيون فوق الأكسيد إلى H_2O_2.

يمكن أن يتداخل أنيون فوق الأكسيد مع بيروكسيد الهيدروجين في وجود أثار من الحديد بواسطة تفاعل Haber-Weiss لتكوين جذر الهيدروكسيل، كما يمكن أيضا لبيروكسيد الهيدروجين أن يتفاعل مع أيون الكلورير لتكوين حمض الهيبوكلوريت HOCl.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

Xanthine oxydase .2.2

Xanthine oxydoreductase (XOR) هو أنزيم يحتوي على الملبدان ، يحفز أكسدة Hypoxanthine وXanthine خلال استقلاب البيورينات .يوجد هذا الأنزيم تحت شكلين، حيث يمتلك نشاط إما من نوع Xanthine deshydrogenase وإما من نوع Xanthine oxydase. تسمح النشاطية النازع للهيدروجين باختزال NAD^+، بينما تستعمل النشاطية الأكسيدازية الأكسجين الجزيئي مكونا بذلك أنيون فوق الأكسيد (Harrison ,2002). يوجد هذا الإنزيم بكثرة على مستوى الكبد و الأمعاء و يتوضع بنسبة ضعيفة على السطح الخارجي للغشاء الخلوي.

$$\text{Xanthine} + 2O_2 + H_2O \xrightarrow{\textit{Xanthine oxydase}} \text{Acide urique} + 2O_2^{\bullet -} + 2H^+$$

يتحول أنيون فوق الأكسيد المتكون : في وجود SOD السيتوزولي إلى H_2O_2 الذي يعتبر مصدر تكوين جذر الهيدروكسيل أو يهدم بواسطة الـ Catalase.

3.2 .الميتوكندري

تستعمل الطاقة الاستقلابية الناتجة من الهدم التأكسدي للجلوسيدات والليبيدات والبروتينات لتكوين العوامل المرافقة المختزلة ($NADH,H^+$. $FADH_2$). تؤكسد السلسلة التنفسية هذه العوامل المرافقة محررة طاقة على شكل ATP، وخلال هذه العملية هناك تسرب للالكترونات المؤدية إلى تكوين أنيون فوق الأكسيد والذي يبدو أنه هو المصدر الأساسي لتكوين الأنواع الأكسيجينية النشطة في الخلية (Delattre et al ., 2005).

4.2.الليزوزومات

يعتبرالـ Myeloperoxydase الليزوزومي الأنزيم المسؤول عن تكوين حمض الهيبوكلوريت (HOCl)، المنتج بواسطة أكسدة أيون الكلور Cl^- ببيروكسيد الهيدروجين. يتواجد هذا الأنزيم داخل الخلايا البيضاء أحادية النواة و الخلايا المتعادلة متعددة النواة. كما يمكن لهذا الأنزيم أن يحفز أكسدة أيونات النتريت NO_2^- ، مكونا جذر $\cdot NO_2$ (Hazen et al .,1999)، التي تؤدي إلى أكسدة البروتينات، مولدة بقايا Nitrotyrosine.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

5.2.الشبكة الهيولية الملساء

نجد في هذه الحجيرة الخلوية أنزيمات استقلاب اللبيدات، البروتينات، كما تتواجد خصوصا معقدات أنزيمية لإزالة سمية المواد الآيضية الجد نشطة وكذلك جزيئات صيدلانية ذوابة في الدهون. الأنزيم الجد مدروس في هذه العائلة الأنزيمية هو السيتوكروم P450 الذي يعمل على أكسدة المواد الغير احيائية Xénobiotique واختزال الأكسجين لتكوين أنيون فوق الأكسيد و /أو بيروكسيد الهيدروجين.

3. النظام المضاد للتأكسد

تملك العضوية نظاما دفاعيا جد فعال ضد إنتاج الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين، والتي نعبرعنها بمصطلح **مضادات التأكسد** والتي تعرف بأنها كل مادة، موجودة بتراكيز ضعيفة مقارنة بتلك المادة القابلة للتأكسد، يمكنها أن تعمل على تعطيل أو تثبيط أكسدة هذه الأخيرة (Delattre et al .,2005).

1.3. النظام الأنزيمي المضاد للتأكسد

1.1.3. أنزيم Superoxyde dismutase (SOD)

يمثل أنيون فوق الأكسيد ($O_2^{\cdot-}$) جذرا حرا، ويتشكل خلال الاستقلاب العادي للخلية وكذلك استقلاب المواد الغير إحائية Xenobiotiques كالأدوية أو السموم. إن أنزيمات الـ SOD هي أنزيمات معدنية Metalloenzymes، تحفز التحول المزدوج Dismutation لأنيونات فوق الأكسيد إلى بيرو كسيد الهيدروجين H_2O_2 وأكسجين O_2.

تمثل أنزيمات الـ SOD عائلة من البروتينات المعدنية، أين تكون عموما المعادن مرتبطة بأربع بواقي هيستيدين، حيث نميز في هذه العائلة ثلاث أنزيمات متشابهة Isoenzymes (SOD1، SOD2 ، SOD3) والتي تختلف حسب : التوضع الكروموزومي للجينات، بنيتها الرباعية، محتواها المعدني وتوضعها الخلوي.

(SOD1) superoxyde dismutase à cuivre-zenc

تم عزله أول مرة في سنة 1938 من دم العجل، أين سمي أول مرة بـ hématocupréine. يعطي تواجد النحاس و الزنك في بنيته لون أزرق مخضر، حيث اعتبر في أول مرة بأن له دور في تخزين هذه المعادن، لكن تم اكتشاف وظيفته الأنزيمية سنة 1969 من طرف McCord و Fridovich ، و التي تعمل على التحول المزدوج لأنيون فوق الأكسيد، أين سمي بـ superoxyde dismutase.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يتكون SOD1 من تحت وحدتين متجانستين، وزنه الجزيئي KDa32 وتحتوي كل تحت وحدة على ذرة نحاس و ذرة زنك. أنيونات النحاس ضرورية لنشاطه المحفز، أما أنيونات الزنك فلها دور في المحافظة على استقرار بنية الأنزيم .

تعتمد الآلية المحفزة على اختزال ثم أكسدة النحاس بواسطة أنيونات فوق الأكسيد حسب التفاعل أدناه (Liochev and vridovich, 2000). يعبرعن التوضع السيتوبلازمي للـ SOD1 في كل الخلايا الحيوانية ويكون نشاطه متميز خصوصا في الكبد، الخلايا الدموية الحمراء، المخ، الأعصاب .

$$\text{Enzyme-Cu}^{2+} + O_2^{\cdot-} \longrightarrow \text{Enzyme-Cu}^{+} + O_2$$

$$\text{Enzyme-Cu}^{+} + O_2^{\cdot-} + 2\,H^{+} \longrightarrow \text{Enzyme-Cu}^{2+} + H_2O_2$$

$$2\,O_2^{\cdot-} + 2\,H^{+} \xrightarrow[\text{SOD}]{} H_2O_2 + O_2$$

(SOD2) superoxyde dismutase

تم عزله أول مرة من Escherichia coli وهو ذو لون وردي نظرا لوجود المنغنيز على مستوى الموقع النشط للأنزيم. يمتلك الأنزيم بنية رباعية الوحدات، وزنه الجزيئي حوالي kDa 88، تحتوي كل تحت وحدة على 196 حمض أميني و تحتوي على ذرة منغنيز. يوجد على مستوى الميتوكندري (خصوصا على مستوى الغشاء الداخلي). يحدث النشاط المحفز للـ SOD2 حسب نظام أخسدة (اكسدة واختزال) والتي يمر فيها المعدن من حالة مؤكسدة إلى حالة مختزلة ثم إلى حالة مؤكسدة وذلك حسب التفاعل التالي (Hsu et al., 1996).يكون التعبير عنه بقوة في القلب و المخ ، الكبد ، الكلى.

$$Mn^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightleftharpoons [Mn^{3+} - O_2^{\cdot-}] \longrightarrow Mn^{2+} + O_2$$

$$Mn^{2+} + O_2^{\cdot-} \rightleftharpoons [Mn^{2+} - O_2^{\cdot-}] \longrightarrow Mn^{3+} + H_2O_2$$

superoxyde dismutase à cuivre et à zinc الخارج خلوي (SOD3)

أكتشف من طرف Marklund في 1982 وهو عبارة عن غليكوبروتين ذو أربع وحدات، وزنه الجزيئي حوالي KDa135 وتحتوي كل وحدة على ذرة نحاس و ذرة زنك .يتوضع خصوصا في المادة الهلالية الخارج خلوية للأنسجة وبدرجة أقل في السائل الخارج خلوي .يلعب الـ SOD3 دورمهم في حماية سطح الخلايا و بروتينات المادة الهلالية الخارج خلوية من فعل أنيونات فوق الأكسيد (Oury et al .,1996).

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

Catalase .2.1.3

الـ catalase هو أنزيم هيمي قادر على تحويل بيروكسيد الهيدروجين الى ماء وأكسجين جزيئي، حيث يتواجد خصوصا في البيروكسوزومات وخلايا الدم الحمراء. تم تسميته من طرف Loew في 1901 بسبب قدرة هذا البروتين على تفكيك بيروكسيد الهيدروجين. وزنه الجزيئي 220 KDa ، و يتكون من أربع وحدات ، كل تحت وحدة تحتوي على Ferriprotoporphyrine في موقعه النشط مع ذرة حديد في حالة حديدوز Fe^{2+} (KO et al) .,2000. يعمل التفاعل المحفز بواسطة هذا الإنزيم على التحول المزدوج Dismutation لبيروكسيد الهيدروجين إلى ماء وأكسجين.

$$\text{Catalase-Fe}^{3+} + H_2O_2 \longrightarrow \text{Composé I} + H_2O$$

$$\text{Composé I} + H_2O_2 \longrightarrow \text{Catalase-Fe}^{3+} + H_2O + O_2$$

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

(GPx) Gluthation peroxydase .3.1.3

تم اكتشاف نشاط GPxs من طرف Mills في 1957. هذه الأنزيمات قادرة على نزع سمية بيروكسيد الهيدروجين والهيدروبيروكسيد مع أكسدة مادة تفاعل مختزلة، في حالة الـ GPx هذه المادة هي glutathion المختزل (GSH).

تحفز أنزيمات GPxs على اختزال الهيدوبيروكسيد (ROOH) الى بيرروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) أو إلى كحول، بينما يتحول GSH المختزل إلى Glutathion مؤكسد (GSSG). تحتوي كل هذه الأنزيمات في تحت وحداتها (عددها من واحدة الى أربعة حسب المشابهات الإنزيمية) على ذرة سيلينيوم تحت شكل Sélénocyctéine. تعمل كلها حسب نفس الآلية المحفزة التالية :

$$2\,GSH + H_2O_2 \xrightarrow[GPx]{} GS\text{-}SG + 2\,H_2O$$

هناك أنزيم آخر يحتوي على الفلافين وهو Glutathion reductase الذي يسمح بإعادة تخليق GSH من GSSG بواسطة أكسدة NADPH المتولد من طريق السكريات الخماسية.

تم تمييز خمس أنزيمات مشابهة للـ GPx عند حقيقيات النوى . GPx1 السيتوبلازمي و الميتوكندري،GPx2 المعدي المعوي، GPx3 البلازمي ،GPx4 أو PHGPx المتواجد داخل الأغشية

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الخلوية السيتوبلازمية و GPx5 المتوضع على مستوى الـ Epididymaire .يعتبر الـ GPx1 الإنزيم الموجود بكثرة، حيث يتواجد في معظم الخلايا (Ursini et al ., 1995).

2.3. النظام المضاد للتأكسد غير الأنزيمي

1.2.3. Glutathion

Glutathion هو عبارة عن ثلاثي البيبتيد (acide glutamique –cystéine –glycine)، يتدخل في العديد من العمليات الاستقلابية، كما يعتبر التيول الغالب على المستوى الداخل خلوي أين يتواجد أساسا تحت شكل مختزل.

يتدخل GSH بصفة جد قوية لإزالة سمية الأنواع الأكسيجينية النشطة المتكونة بصفة مستمرة خلال الاستقلاب التأكسدي (Dringen ,2000). فيما يتعلق بعمليات الأكسدة، فان GSH يمكنه استخلاب Chélation معدن النحاس وبذلك يقلل من مشاركته في تخليق الجذورالحرة بواسطة تفاعل Fenton .

كما يشارك GSH كمادة تفاعل مرافقة لنشاط الأنزيمات القادرة على إزالة سمية بيروكسيد الهيدروجين و الهيدروبيروكسيد. كما ذكر أعلاه فإن إعادة تخليق GSH المختزل ابتدءا من الشكل المؤكسد GSSH يكون بواسطة أنزيم Glutathion reductase في وجود $NADPH,H^+$ المنتج من طريق السكريات الخماسية.

2.2.3. البليريبين Bilirubine

البليريبين Bilirubine ناتج نهائي من هدم الهيم و ينتج خصوصا من هدم الهيموغلوبين. البليريبين قادر على مسك الجذور الحرة كجذر البيروكسيل و الأكسجين الأحادي Oxygene singulet O^1_2، حيث يعمل على حماية الألبومين و الأحماض الذهنية المرتبطة بالألبومين من المهاجمة الجذرية (Neuzil and Stoker ,1993).

3.2.3. حمض اللبويك Acide lipoique

يبدي حمض الليبويك خصائص مضادة التأكسد، حيث يمتلك القدرة على مسك الجذور الحرة كـ $OH^{\cdot}$ و$RO_2^{\cdot}$ وHOCl. يختزل In vivo إلى حمض الهيدروليبويبويك القادر على تخليق الـ Thioredoxine، اختزال GSSG إلى GSH وكذلك تخليق α-tocophérol ابتداء من جذر α- tocopheryl، وبفضل قدرته على تخليق مضادات تأكسد أخرى تم استعماله في علاج داء السكري. إضافة إلى هذا يملك حمض اللبيويك قدرة على تسهيل إمساك الجلوكوز بواسطة العضلات والذي يكوِّن عنصر إضافي يمكن استعماله كعلاج مساعد في داء السكري (Packer et al. ,2001).

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

4.2.3.الفيتامين E

يطلق مصطلح الفيتامين E على عائلة متكونة من الـ Tocophérol و Tocotriérols. يوصف هذا الفيتامين بأنه الجزيئة المضادة للتأكسد المحبة للدهون الجد مهمة في البلازما و خلايا الدم الحمراء عند الإنسان (Delattre et al .,2005)، حيث يتوضع على مستوى الليبوبروتينات والأغشية ودوره البيولوجي الأساسي هو التفاعل مع جذور البيروكسيل مؤديا بذلك إلى تكوين جذر tocopheryl.

يعاد تخليق α tocopherol أساسا حسب طريقين: من جهة يمكن للفيتامين C اختزال - αtocopheryl، و من جهة أخرى هناك أنزيم نوعي معتمد على GSH وهو α tocopheryl reductase ، قادر على ا ختزال جدر α -tocopheryl إلى α tocopherol. كما يعمل الفيتامين E بتآزر مع أنظمة دفاع مضادة للتأكسد أخرى خصوصا الفيتامين C و GSH لكسح الجذور الاكسجينية.

5.2.3. الفيتامين C

يعتبر الفيتامين C أو Acide L-ascorbique بأنه أهم مضاد للتأكسد المتواجدة في السائل الخارج خلوي، حيث يعتبر مزيل جد فعال لأنيون فوق الأكسيد، بيروكسيد الهيدروجين، الهيبوكلوريت، جذر الهيدروكسيل و البيروكسيل (Delattre et al ., 2005) .

6.2.3. الكاروتينويدات Carotenoides

توجد الكاريتينويدات Carotenoides في العديد من النباتات، البكتيريا أو الأنواع الحيوانية، وتعتبر بادرات للفيتامين A أو Retinol الضروري للرؤية، النمو والتمايز الخلوي (Krinsky ,1993)، لكن وجود العديد من الروابط المزدوجة في بنيتها أعطاها فعل مضاد للتأكسد، حيث بينت العديد من التجارب الموجهة *In vitro* تأثيرها المضاد للتأكسد الكانس للجذور الحرة (Liebler and MacClure, 1996)

7.2.3. المشتقات الفينولية النباتية

تمتلك المواد الفينولية أدوار مختلفة في النبات، كما تمتلك نشاط مضاد للتأكسد هام، ويمكن أن تمتلك بعضها نشاط مضاد للتأكسد جد عالي من ذلك الذي يمتلكه الفيتامين C، فالـ Resveratrol مثلا هو من المشتقات المتعددة الفينول التي أظهرت خصائص مضادة للتأكسد عالية بتثبيطه خصوصا لفوق الأكسدة الليبيدية (Tadolini et al., 2000). كما تمتلك الفلافونويدات والتي تضم مجموعة من البنيات المقسمة إلى Flavonols، Flavanes، Flavonones فعل مضاد للتأكسد جد هام (Cos et al., 1998).

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

4.الإجهاد التأكسدي

يعرف الإجهاد التأكسدي بأنه اختلال في التوازن بين إنتاج الجذور الحرة الأكسجينية ونشاط نظام الدفاع المضاد للتأكسد وذلك لصالح الأنواع الاكسجينية النشطة. يرتبط الإجهاد التأكسدي بالشيخوخة والعديد من الأمراض مثل الالتهاب، داء السكري، تصلب الشرايين أو أيضا بعد الأمراض المحللة للأعصاب Neurodégénératives (أمراض Alzheimar أو الرعاش Parkinson).

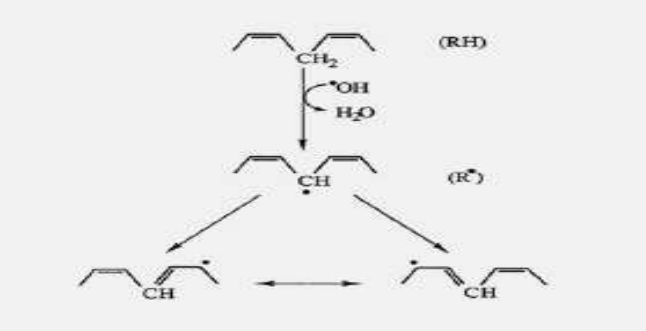
تترجم الأضرار المرتبطة بالإجهاد التأكسدي بواسطة العديد من التأثيرات البيوكميائية الداخل خلوية مثل فوق الأكسدة اللبيدية، أكسدة الـ ADN و البروتينات.

1.4.فوق الأكسدة اللبيدية

تعتبر الأحماض الدهنية الغير مشبعة الأهداف المفضلة للـجذور الحرة الأكسجينية، بسبب احتواءها على هيدروجينات سهلت التأكسد. فكلما كان الحمض الدهني غير مشبع كلما كان أكثر تعرضا لفوق الأكسدة، أي قابل للتهدم بعمليات تأكسدية غير أنزيمية ضارة بالنسبة للخلية. تحتوي دورة فوق الأكسدة اللبيدية على ثلاث مراحل: مرحلة بداية، مرحلة انتشار ومرحلة نهائية.

مرحلة البداية

تبدأ آلية فوق الأكسدة اللبيدية عندما تكون هناك مهاجمة من الجذور الحرة القادرة على نزع ذرة هيدروجين من مجموعة الميثيلان لحمض دهني غير مشبع (RH). تؤدي هذه المرحلة إلى تكوين جذر الحمض الدهني R·، حيث يستقر الجذر الحر المتحصل عليه بواسطة إعادة ترتيب الكتروني مؤديا إلى تكوين الداين المتزاوج diéne conjugué.

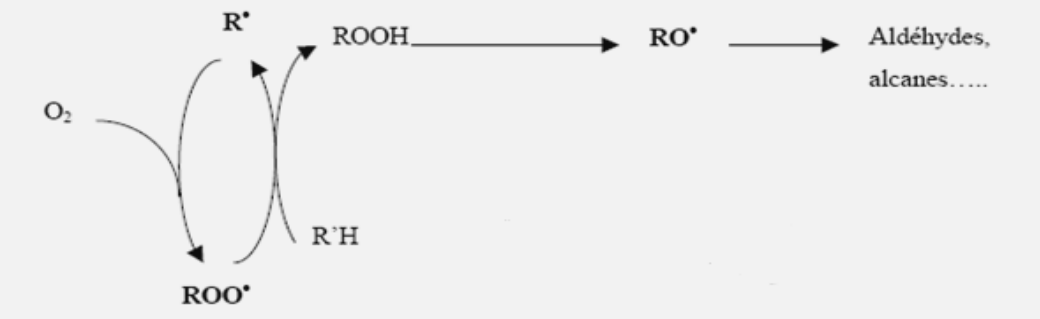


شكل (1) : بداية فوق الأكسدة اللبيدية

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

مرحلة الانتشار

هي مرحلة توسع يتم فيها ارتباط الجذر الحر مع الأكسجين، مكونا جذرالبيروكسيل ROO·.يستطيع هذا الأخير التفاعل مع جزيئة لبيدية مجاورة مؤديا الى تكوين الهيدروبيروكسيد ROOH وجذر حمض دهني جديد R· والذي يضمن انتشار التفاعل (شكل 2). يمكن عموما لكل جذر R· أن يكون مصدرا لتكوين جزيئة هيدروبيروكسيد قبل حدوث مرحلة النهاية. الهيدروبيروكسيدات غير مستقرة فهي تنكسر في وجود معادن الانتقال الحرة أو المنتمية للبنيات الهيمينية (الهيم، Cytochrome، Methemoglobine) منتجة بهذا الألكنات، الألدهيدات أو الأحماض (Favier ,2003).

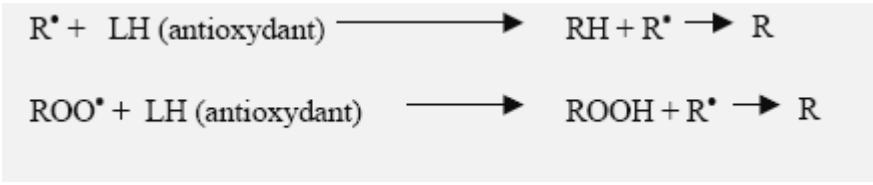


شكل (2) : مرحلة الانتشار لفوق الأكسدة اللبيدية

مرحلة النهاية

تؤدي هذه المرحلة إلى تكوين مركبات مستقرة ناتجة عن ارتباط جذريين، حيث يرتبط جذر (R·) بجذر آخر(ROO·) أو(R·)، مؤديا إلى إبطال مفعول الجذور الحرة وإلى نهاية سلسلة فوق الأكسدة.

يمكن أن تتم مرحلة النهاية أيضا بتدخل الجزيئات المضادة للتأكسد خاصة α tocopherol الذي يلعب دور كانس للجذور.



This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يؤثر تواجد مجاميع البيروكسيل على التداخلات المحبة للدهون، لبيد/ لبيد و لبيد / بروتين، مؤدية بذلك إلى إحداث تغيرات بنيوية للأغشية والليبوبروتينات والتي تؤدي إلى اضطراب في وظائف الأنزيمات والمستقبلات الغشائية. يمكن أيضا للهيدروبيروكسيدات المتكونة أن تحدث تغيرات ثانوية لأغشية أخرى و/أو مكونات الليبوبروتينات عن طريق النواتج الناتجة من عملية هدمها، حيث تضعف هذه التغيرات إندماج العضيات و/أو الخلايا ، والتي يمكن أن تؤدي إلى تحليل هذه الاخيرة.

تمارس فوق الأكسدة الليبيدية من ناحية أخرى سمية مرتبطة بالألدهيدات الناتجة عن هدم الليبوبيروكسيدات الغير مستقرة، حيث يمكنها أن تكوّن إضافات مع البروتينات على مستوى بواقي الليزين والهيستيدين و الستيين، مؤدية إلى تكوين قواعد شيف وجسور داخل وبين جزيئة (Favier,2003).

2.4.أكسدة ADN

يعتبر ADN جزئية جد حساسة للمهاجمة من طرف الجذور الحرة، حيث يمكن أن تتولد خمس أضرار أساسية ناتجة من عملية الأكسدة، وهي القواعد المؤكسدة، المواقع المحذوفة القواعد، إضافات بين الخيوط، تقطع في الخيوط وكذلك التجسر ADN- برتين. إن مهاجمة الجذور الحرة الأكسجينية لقواعد الحمض النووي الريبي المنقوص أكسجين يؤدي إلى تكوين عدد كبير من القواعد المتغيرة مثل 8 oxoguanine ، 8 nitroguanine ، 8 oxoadenine. كما يمكن أن تهاجم الجذور الحرة الرابطة بين القاعدة والسكر مشكلا المواقع المحذوفة القواعد أو يهاجم السكر فيؤدي إلى تكوين قطع في خيط ADN. يمكن أن تكون هناك أضرار ناتجة عن مهاجمة نواتج فوق الأكسدة الليبيدية، حيث أن الألدهيدات تشكل إضافات على قواعد ADN من نوع MDA-guanine. يمكن أيضا أن تهاجم الجذور الحرة الأكسيجينية البروتينات التي تحمي الـ ADN والتي تعرف بالهيستونات مشكلة جسور ADN – بروتين من نوع Lysinoguanine . تمتلك الخلية نظام تصحيح عالي الفعالية، والذي يعمل على تصحيح الأخطاء أو الأضرار اللاحقة بالـ ADN وذلك بحذف القواعد أو النيكلوتيدات المؤكسدة، إلا أن هذا النظام يمكن له أن يصبح غير فعال في حالات الإجهاد التأكسدي القوي، أين يمكن أن تحدث أخطاء في القراءة والتصحيح وبالتالي تشكل العديد من الطفرات، مؤدية بالخلية إلى الموت المبرمج أو حدوث السرطان .

3.4.أكسدة البروتينات

تعتبرالبروتينات أيضا أكثر حساسية لفعل الجذور الحرة الأكسيجينية، مما يفقدها خصائصها البيولوجية مثل الأنزيمات أو المستقبلات فتصبح حساسة لفعل protease, Proteasome (معقد من الأنزيمات يتواجد في السيتوبلازم والنواة يعمل على تحليل المواد المؤكسدة) .إن البروتينات المؤكسدة تصبح تحمل خاصية جد ذوابة في الدهون وذلك من خلال نزع مجاميع الأمين المتأينة أو من خلال إظهار أو إخراج تلك

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المناطق المركزية الكارهة للماء، فتؤدي إلى تكوين أكداس (تراكمات ليبيدية بروتينية على الأغشية) غير طبيعية أو حول الخلايا . تشترك هذه التراكمات مع الليبيدات لتكون مخازن lipofeshine المميزة للأنسجة عند الأشخاص المسنين .

مهاجمة الجذور الحرة للسكريات قليل الدراسة بالمقارنة مع الجزيئات الكبيرة الأخرى. يمكن أن يتأكسد الجلوكوز في وجود آثار معدنية وذلك في الشروط الفيزيولوجية، حيث يؤدي إلى تحرير المركبات الكربونيلية، بيروكسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيل الذي يؤدي إلى مهاجمة الليبيدات، البروتينات والحمض النووي الريبي. إن ظاهرة أكسدة الجلوكوز هي عملية جد هامة عند الأشخاص المصابين بداء السكري، حيث تساهم في ضعف جدار الأوعية الدموية لدى هؤلاء الأشخاص (Favier, 2003).

II. مرض السكري و إنتاج الجدور الحرة الأكسجينية

1.مرض السكري

تمثل كلمة سكر الدم Glycemie تركيز الجلوكوز الموجود في الدم. يوجد مصدران لتواجد الجلوكوز في الدم مصدر خارجي Exogène (الغذاء) ومصدر داخلي Endogène، والذي يكون عن طريق الكبد المنتج للجلوكوز حسب طريقين استقلابيين: تحليل الجليكوجان Glycogénolyse وتخليق الجلوكوز من مصادر غير سكرية أو استحداث السكرNéoglucogenèse. تكون نسبة سكر الدم في الصباح وعلى الريق 5.5mM أو1 غ\ل، وتكون بعد صيام 24 ساعة في حدود 0.6 إلى 0.7 غ\ ل.

يتميز داء السكري بارتفاع نسبة سكر الدم المزمن الناتج عن عوز نسبي أو مطلق في إنتاج الأنسولين. يتم التعرف على داء السكري حاليا عند القيام بقياسين لسكر الدم في الصيام والذي يكون مرتفع عن 1.26 غ/ل أو 7 mM. يؤدي هذا الارتفاع في سكر الدم إلى إحداث اضطرابات في الاستقلاب الخلوي للغلوسيدات، الليبيدات والبروتينات. إن الأنسولين هو الهرمون الوحيد المخفض لسكر الدم في العضوية، حيث يحرض الأنسجة المعروفة بالأنسجة المعتمدة على الأنسولين لامتصاص الجلوكوز(الكبد، العضلات المخططة، النسيج الذهني) وتخزينه على شكل جليكوجان، كما يعمل على تثبيط الطرق الكبدية لإنتاج الجلوكوز (تحليل الجليكوجان وتخليق الجلوكوز من مصادر غير سكرية)، كما يتدخل في تنظيم استقلاب الليبيدات بتثبيط تحليل الليبيدات من الجليسيريدات الثلاثية في الخلايا الذهنية وبالتالي تسهيل بنائها. يكون امتصاص واستقلاب السكريات في الأنسجة الغير معتمدة على الأنسولين مثل المخ والشبكية والكلى موافقا لتركيز الجلوكوز في الدم ومنه يكون جد عالي في داء السكري.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يوجد نوعين أساسيين لمرض السكري توافقا مع آليتين ممرضتين مختلفتين: مرض السكري المعتمد على الأنسولين أو مرض السكري نوع 1 ومرض السكري الغير معتمد على الأنسولين أو مرض السكر نوع 2.

1.1. مرض السكري نوع 1

يعرف سابقا بمرض السكري المعتمد على الأنسولين (diabete insolino –dependant (DID. يمثل 10 % من حالات مرض السكري العالمية، ويظهر غالبا عند الأطفال والشباب، ولهذا يعرف بمرض السكري الصبياني diabete juvénil.أعراضه الكلاسيكية الكثيرة الظهور هي تعدد مرات التبول (polyurie)، عطش زائد (polydipsie) ونقص في الوزن ولهذا يعرف أيضا بمرض السكري النحيل diabete maigre. مرض السكري نوع 1 هو مرض مناعة ذاتية، حيث يتم فيها هدم الخلايا β البنكرياسية المفرزة للأنسولين، هذا الهدم يكون نتيجة لإنتاج أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد انتيجينات الخلايا β .

يبدو أن ظهوره يكون عند الأشخاص المستعدين وراثيا أي الذين يملكون مورثات حساسة مرتبطة بنظام معقد التوافق النسيجي HLA لكن انطلاق عملية المناعة الذاتية لا تتم إلا بواسطة عامل بيئي مازال غير معروف لحد الآن. يمكن أن يكون هذا العامل موافق لعدوى فيروسية (Coxackie B4) أو جزء من اللاكتو ألبيمين البقري Lactoalbumine bovine موجود في الحليب، حيث يحدث سوء توجيه لهذا الأخير بواسطة الأنبوب الهضمي الغير الناضج للرضيع. يتم هدم الخلايا β بحدوث تسرب الخلايا اللمفاوية T و B، البالعات الكبيرة وكذلك بإنتاج أجسام مضادة موجهة ضد أنتيجينات ذاتية مختلفة للخلايا β. تؤدي عملية الهدم إلى حدوث عوز مطلق في إفراز الأنسولين مسؤول عن ظهور ارتفاع سكر الدم المزمن .(WHO,1999)

2.1. مرض السكري نوع 2

يتميز هذا النوع من السكري بمقاومة الأنسولين من طرف الأنسجة المحيطية، أين تكون مرتبطة بعوز كيفي وكمي في إفراز الأنسولين استجابة للجلوكوز. يظهر عموما بعد 40 سنة عند أشخاص غالبا مصابين بالسمنة و يمس 2 % من سكان العالم.

تتميز المراحل الأولى لمرض السكري نوع 2 بمقاومة الأنسولين من طرف الكبد والأنسجة المحيطية (العضلية والذهنية). تعرف مقاومة الأنسولين باختزال الفعل المخفض لسكر الدم لتركيز من الأنسولين عادة فعال، مؤدية بذلك على حث الخلايا β البنكرياسية للرفع من إفرازها للأنسولين.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

تعمل ارتفاع نسبة الأنسولين في الدم في المرحلة الأولى بحفظ نسبة سكر الدم في المستوي العادي، ثم يتطور المرض وتقل حساسية الأنسجة للأنسولين. تصبح الخلايا β تدريجيا قليلة الحساسية للجلوكوز، إضافة إلى حدوث نقص في عدد الخلايا المكونة لها بسبب سمية الجلوكوز، وبالتالي تنتهي هذه العملية بإفراز قليل للأنسولين ويصبح مرض السكري نوع 2 مثل مرض السكري نوع 1. يبدو أن أسباب حدوث هذا المرض متعددة و مرتبطة بعوامل وراثية و بيئية كزيادة الوزن، تغذية غير متوازنة أو حضارية .(WHO,1999)

2.مصادر الجذور الحرة خلال داء السكري

1.2.طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد polyol pathway

يتم استقلاب الجلوكوز في الظروف الفيزيولوجية العادية إلى جلوكوز 6 فوسفات Glucose 6 phosphate بواسطة أنزيم الـ Hexokinase، ثم يوجه إما إلى طريق التحليل الغليكولي Glyolysis pathway أو إلى طريق السكريات الخماسية Pentose phosphate pathway (شكل 3).

يتشبع الـ Hexokinase الذي يعمل على فسفرة الجلوكوز في وجود تراكيز عالية من الجلوكوز (gonzalez et al. 1984) . ينشط تراكم الجلوكوز في الأنسجة الغير معتمدة على الأنسولين طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد Polyol pathway و التي تتم بتدخل انزيمين: Aldose reductase و Sorbitol deshydrogenase (Delattre et al ., 2005) .

يتنشط أنزيم Aldose reductase في وجود تراكيز عالية من الجلوكوز فيختزل الجلوكوز إلى Sorbitol في وجود $NADPH,H^+$ كعامل مرافق، ثم يؤكسد الـ Sorbitol deshydrogenase الـ sorbitol إلى فراكتوز باستعمال NAD^+ كعامل مرافق (King and Brawnlee ,1996 ;Oya et al ., 1999) .

يتضمن نشاط طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيل Polyol pathway الراجع لارتفاع سكر الدم عدة نتائج فزيولوجية والتي يمكنها تفسير ارتفاع إنتاج الجلوكوز للجذور الحرة ، حيث تؤدي إلى تراكم السربطول، الفراكتوز و نقص نسبة كل من $NAD^+/NADH,H^+$، $NADPHH^+/NADP^+$.

* لا يمكن للـ Sorbitol أن ينتشر عبر الأنسجة الخلوية بسهولة، حيث يؤدي تراكمه إلى إجهاد أسموي Stress osmotique والذي يحرض خفض دخول الأوسموليتات الفيزيولوجية خاصة الـ Myoinositol إلى الخلايا. يعيق نقص Myoinositol الداخل خلوي استقلاب Phosphoinositide وكذلك نقص نشاط مضخة Na^+/K^+ATPase (Steens and Green,1996 ; Tomlison et al., 1994) .

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

* يمكن أن يحرض الإنتاج المفرط للفركتوز الجلكزة الغير أنزيمية للبروتينات Glucation non enzymatique (Kaneko et al., 1996 ; suaez et al., 1988) .

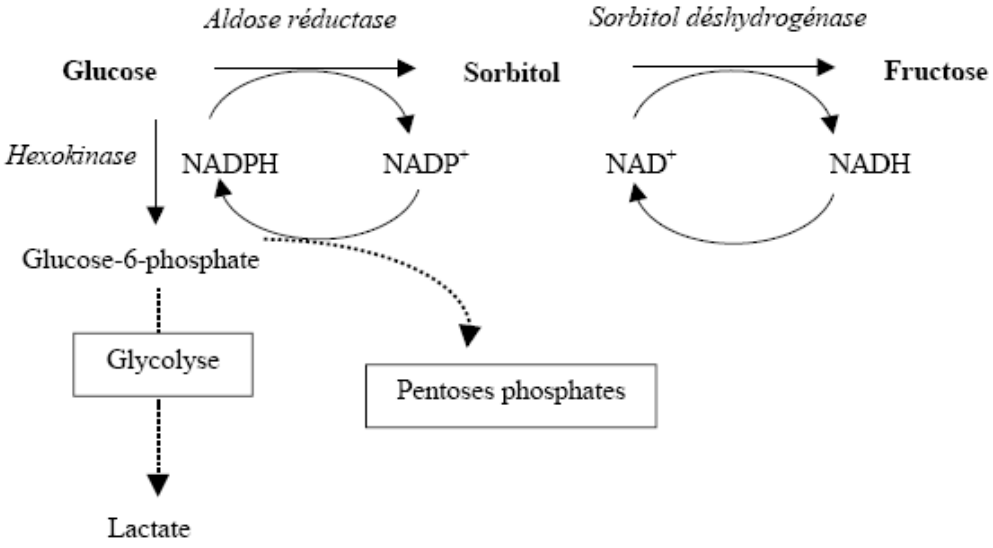
* إن أهم ناتج من تنشيط طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد هو الإضرار بجهد الأخسدة Potentiel redox الداخل الخلوي الناتج عن النقص في تخليق المرافقات الأنزيمية المختزلة. تستعمل العديد من الأنزيمات المضادة للأكسدة الـ $NADPHH^+$ كعامل مرافق مثل أنزيم Glutathion reductase الذي يعمل على تخليق الـ GSH المختزل والذي يعتبر عامل مرجح في الدفاع المضاد للتأكسد (Bravi et al., 1997)، كما يستعمل أيضا أنزيم ascorbate reductase هذا المرافق للدفاع عن العضوية ضد الإجهاد التأكسدي. ومن جهة أخرى يمكن للنقص في $NADPH,H^+$ أن يؤدي إلى خفض تكوين أحادي أكسيد الكربون $NO^{\cdot}$ وبالتالي الزيادة من حدوث تعقيدات السكري (Delattre et al ., 2005 ; Nishikawa et al ., 2000).

* يؤدي استنفاد NAD^+ الناتج عن أكسدة Sorbitol الى فراكتوز إلى الخفض من نشاط الإنزيمات المعتمدة على هذا العامل، فمثلا يؤدي النقص في هذا العامل إلى خفض نشاط أنزيم Glyceraldehyde phosphate deshydrogenase مؤديا بذلك الى تراكم الجليسيريدات الألدهيدية ثلاثية الفسفات Glyceraldehyde 3 phosphate و تحويل بنائه من جديد Synthese de novo إلى Diacylglycerol (DAG)الذي يؤدي إلى تنشيط PKC وبالتالي الزيادة من إنتاج الجذور الحرة(Wolf et al ., 1996) .

إذن يلعب الإجهاد التأكسدي الناتج عن تنشيط طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد دورا كبيرا في ظهور التعقيدات المرتبطة بداء السكري، بحيث وجد في فئران مغيرة الجينات Transgenique عالية التعبير عن مورثة Aldose reductase في شبكيتها أن لها معدل منخفض من GSH مع زيادة جد هامة في نواتج فوق الأكسدة اللبيدية (Delattre et al ,2005. ; Lee and Chung, 1999).

تسمح مثبطات Aldose reductase مثل Tolrestat أو Sorbinol بتعديل تركيز السوربطول و كذلك نسبة GSH/GSSG في خلايا الدم الحمراء لمرض السكري نوع 2 (Bravi et al. , 1997). هذا التعديل ناتج عن خفض نسبة كل من الثنائيتين $NADP^+/NADPHH^+$ و $NADH,H^+/NAD^+$. يبدو أن تثبيط طريق البوليول يمكنه التخفيض من الإجهاد التأكسدي الناتج عن ارتفاع سكر الدم، مؤديا بذلك إلى وقاية المرضى من التعقيدات المرتبطة بهذا المرض (Delattre et al ., 2005). إضافة إلى هذا فان تثبيط طريق البوليول يؤدي إلى تفادي تراكم الفراكتوز المشارك في حدوث الجلكزة المسؤولة عن انتاج الأنواع الأكسيجينية النشطة.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



شكل (3) : طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد

2.2. طريق البروتين كيناز C : Proteine kinase C pathway

بينت العديد من الأبحاث أنه يتم تنشيط PKC خلال داء السكري في العديد من الأنسجة (King and Brownlee,1996) وذلك إما بصفة مباشرة عن طريق البناء من جديد لـ DAG أو عن طريق تنشيط Phospholipase C (Xia et al., 1994 ; Keogh et al ., 1997) أو بصفة غير مباشرة بواسطة ارتباط النواتج النهائية للجلكزة المتقدمة AGE بمستقبلاتها أو بزيادة نشاط طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد Polyol pathway (Nishikawa et al ., 2000;).

يؤدي زيادة نشاط PKC إلى التغيير في وظائف الخلايا الوعائية vascular cells عن طريق تنشيط Phospholipase A_2 ، التعبير عن عوامل النمو VEGF, TGFB, Endothelin، كما يعمل على زيادة انتاج الجذور الحرة الاكسجينية التي تمتلك تأثيرات مختلفة (Yaw et al., 2001 ; Koya et al .,1997).

3.2.طريق الـ Hexosamine

يؤدي ارتفاع سكر الدم إلى زيادة في تدفق الجلوكوز إلى طريق Hexosamine والتي تعمل على تحويل الجلوكوز إلى UDP N- acetyl glucosamine (UDP Glu Nac)، حيث تحرض زيادة تركيز الجلوكوز الداخل خلوي إلى تكوين مفرط للفراكتوز 6 فسفات Fructose 6 phosphate الذي يستقلب في وجود Glutamine إلى جليكوزامين 6 فسفات Glucosamine 6 phosphate بواسطة أنزيم Glutamine :Fructose 6 phosphate amidotransferase (GFAT) ثم يحول إلى UDP Glc Nac (Schleicher and weigert, 2000).

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

إن تراكم الفراكتوز ناتج عن تضرر نشاط أنزيم GAPDH بواسطة إنتاج الميتوكندري للجذور الحرة الاكسجينية (Du X.L et al ., 2000) و\أو نقص في نسبة $NAD^+/NADHH^+$ بواسطة طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد و\أو نقص في نشاط طريق السكريات الخماسية .

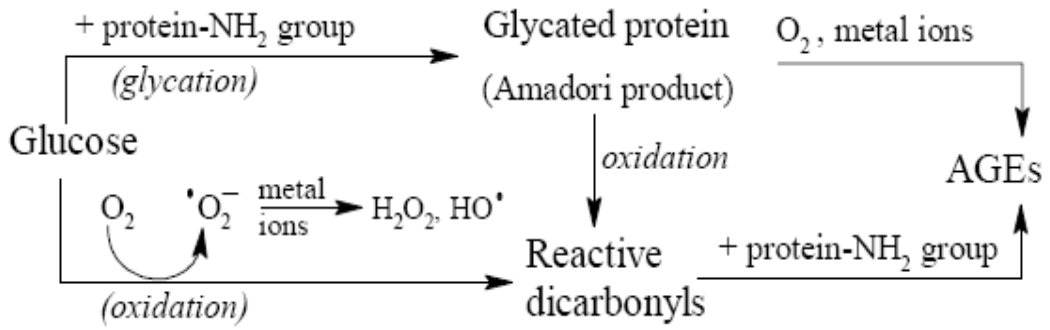
يؤدي تنشيط طريق الـ Hexosamine إلى إحداث أضرار بيوكيميائية مختلفة، حيث يؤدي تكوين UDP Glc Nac الى تنشيط عامل الاستنساخ Sp1 الذي يعمل علي زيادة تحريض التعبيرالجيني عن السيتوكينات من نوع $TGF\beta_1$ و PAI-1 المعروفان بتأثير سلبي على الأوعية الدموية .

يعمل Glucosamine 6 phosphate، الناتج من طريق الـ Hexosamine، على تثبيط نشاط أنزيم Glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) الذي يتدخل في طريق السكريات الخماسية و بما أن نشاط (G6PD) مرتبط باختزال $NADP^+$ إلى NADPH. إذن فتنشيط طريق hexosamine يخفض نسبة $NADPH,H^+/NADP^+$ مما يرفع من إنتاج الجذور الحرة الأكسجينية (Mohora et al ., 2007).

4.2. جلكزة البروتينات

الجلكزة الغير إنزيمية Glycosylation nom enzyme أو جلكزة البروتينات Glucation des proteines هي من أهم نواتج ارتفاع السكر في الدم. تحدث جلكزة البروتينات بتكوين رابطة قوية بين الوظيفة الألدهيدية للجلوكوز ومجاميع الأمين الحرة للبروتينات، الفوسفوليبيدات وADN. تعطي هذه الرابطة بعد حدوث عملية إعادة ترتيب نواتج تعرف بـأمادوري Amadori والتي تتميز باحتوائها على مجاميع سيتولية Cetol. يمكن لهذه الوظيفة السيتولية في وجود معادن الانتقال أن تفقد إلكترون للأكسجين الجزئي مؤدية إلى تكوين أنيون فوق الأكسيد $O_2^{\cdot -}$.

يمكن لنواتج Amadori أن تتهدم إلى مركبات ثنائية الكربونيل وإلى Desoxyglucosone. هذه المركبات هي شديدة التفاعل مع المجاميع الأمينية، مؤدية بذلك إلى تكوين النواتج النهائية للجلكزة المتقدمة Advenced glycation end-products (AGE) أو نواتج Maillard.



شكل (4) تكوين النواتج النهائية للجلكزة المتقدمة بإدغام الجلكزة والأكسدة

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يمكن للجلوكوز أن يتأكسد ذاتيا وبصفة تلقائية، حيث ينتج عن حضن الجلوكوز في منظم الفوسفات وفي وجود الهواء، مشتقات كربونيلية والتي تزداد تراكيزها بزيادة الزمن ومعدل الجلوكوز.هذا التفاعل ممكن الحدوث لأن الجلوكوز بشكله الخطي يحتوي على وظيفة ألدهيدية ووظيفة هيدروكسيلية مجاورة ويكون في توازن مع الشكل Ene-diol. يمكن للجلوكوزتحت هذا الشكل وفي وجود معادن الانتقال أن يعطي جذر أنيوني انديول Radical anionique éne-diol، كما يمكن لجذر الانديول المتكون أن يتأكسد إلى مركب ثنائي الكربونيل ويحرض تكوين أنيونات فوق الأكسيد، والتي تعتبر بوادر لبيروكسيد الهيدروجين و جذر الهيدروكسيل الجد نشط (تفاعل fenton و Haber – Weiss) (Wolf and 1987 ,Dean).

1.4.2.نتائج جلكزة البروتينات

جلكزة البروتينات الخارج خلوية

إن جلكزة البروتينات الخارج خلوية تحدث أساسا على مستوى بروتينات المادة الخلالية الخارج خلوية Matrice exracellulaire التي لها نصف عمر طويل مثل Collagène. تؤدي الجلكزة إلى حدوث تجسير داخل أو بين البروتينات والذي يؤدي إلى حدوث اضطراب في تغضن الكولاجان من نوع IV، وبالتالي تتغير الخصائص المطاطية للمادة الخلالية الخارج خلوية. ومنه تصبح هذه البروتينات المتغيرة مقاومة للأنزيمات المحللة للبروتينات فتتراكم في الأنسجة محدثة أضرار في خصائص المادة الخلالية الخلوية.

يعتبر الألبومين من أهم مستهدفات الجلكزة ويرجع ذلك لتركيزه البلازمي العالي، مؤدية إلى إحداث أضرار بنيوية في هذا البروتين فتقل قدرته على تنقية الجذور الحرة و استخلاب معادن الانتقال (Dobrian and Simionescu , 1995 ; Delattre et al ., 2005).

بإمكان AGE الخارج خلوية أن تتثبت على مستقبلات غشائية نوعية receptor for advenced glycation end products (RAGE) موجودة على العديد من الأنواع الخلوية مثل الخلايا أحادية النواة، البالعات الكبيرة،الخلايا اللمفاوية أو الخلايا البطانية. يحرض ارتباط AGE بمستقبلاتها ثم إدخالها لهدمها بواسطة الليزوزومات، بناء السيتوكينات (TNFα و IL_1B) وعوامل النمو(PDGF,IGF-1) (Morigi et al ., 1998) مما ينتج عنها البناء المفرط لبروتينات المادة الخلالية الخارج خلوية (Cohen et al ., 1995)، زيادة في تكاثر الخلايا العضلية الملساء، زيادة نفاذية خلايا البطانة الوعائية وكذلك زيادة بناء جزيئات الالتحام Molecule d'adhesion (VCAM1). تؤدي هذه التفاعلات إلى حدوث أضرار انحلالية lésions dégénèrativeمتميزة في داء السكري و خصوصا تكوين الصفائح الزبدية Plaque d'athérone (Delattre et al ., 2005 ;Schmidt et al ., 1995).

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يؤدي ارتباط AGE بمستقبله إلى حدوث إجهاد تأكسدي متبوع بزيادة في نشاط عوامل الاستنساخ NF-κB (Yan et al., 1994) المسؤولة عن تنشيط عدة مورثات كجزيئات الالتحام الخلوية .يثتبط هذا النشاط في المخبر *in vitro* بإضافة مضادات التأكسد.

جلكزة الليبوبروتينات

الليبوبروتينات هي جزء من الجزيئات الجد حساسة للجلكزة نظرا لطبيعتها الروتينية والليبيدية. تزيد جلكزة الليبوبروتينات المنخفضة الكثافة (LDL) من نصف عمرها البلازمي وبالتالي زيادة خطورة تعرضها إلى الأكسدة. تم تأكيد قابلية VLDL و LDL للأكسدة فقط عند مرضى السكري الذين لديهم ارتفاع سكر الدم القاسي و/ أو تعقيدات وعائية (Jain et al ., 1998).

يؤدي حضن LDL في المخبر *in vitro* في وجود الجلوكوز والنحاس تكوين تراكيز كبيرة من المواد المتفاعلة مع حمض التيوباربتريك Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) مؤشر لفوق الأكسدة الليبيدية. أما في الجسم in vivo فوجد أن هناك توافق ايجابي بين تركيزLDL المجلكز ومعدل TBARS (Lyons and Jenkins, 1997). بينت عدة دراسات أن إضافة مضادات التأكسد مثل الفيتامين E ، Probucol أو Aminoguanidine تؤدي ليس فقط بخفض النسبة المئوية للهيموغلوبين المجلكز HbAlc ولكن أيضا خفض تركيز مؤشرات فوق الأكسدة الليبيدية (Delattre et al., 1999) .

يمكن للـ LDL المتغير إما بالجلكزة أو بالأكسدة أن يعرف من طرف الخلية كأنه جسم غريب جديد Neo -antigenes، محرضا بذلك ظهور أجسام مضادة مسؤولة على إحداث المناعة الذاتية، والتي تعتبر كمؤشر على تطور مرض تصلب الشرايين Atherosclerose (Bellomo et al.,1995) . تناظرا مع هذا فان الجلكزة الغير أنزيمية يمكن أن يكون لها تأثير على الأجسام المضادة أحادية النسل Anticorps monoclonaux، التي تصبح غير قادرة على الارتباط بالجسم الغريب. وجد عند عدد من المرضى المصابين بداء السكري معدل مرتفع لـ IgG، IgM و IgA المجلكزة مما يسمح بشرح قابلية حدوث العدوى لهؤلاء المرضى (Kennedy et al .,1994).

جلكزة البروتينات الداخل خلوية

لا تمس فقط الجلكزة الداخل خلوية البروتينات بل حتى ADN، حيث يمكن للمركبات ثنائية الكربونيل الناتجة من طريق Maillard أن ترتبط بالوظائف الأمنية للأحماض النووية فتؤدي إلى تكوين إضافات AGE-ADNكـالـ N(2)-(1-carboxy ethyl –guanine) (Papoulis et al ., 1995) .تحرض هذه التغيرات حدوث كسور في خيوط ADN وكذلك زيادة في تردد الطفرات بعد نزع البيرين من مواقع الجلكزة (Seidei and Pischetsrieder, 1998 ; Pischetrieder et al ., 1999) .

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

تتعرض الأنزيمات المضادة للتأكسد لعملية الجلكزة حيث وجد معدل مرتفع لـ Cu-Zn SOD المجلكز في الخلايا الحمراء لمرضى السكري (Arai et al ., 1987) ، مما يؤدي إلى التقليل من نشاط هذا الأنزيم، كما أن هناك أنزيمات أخرى مضادة للتأكسد تأثرعليها عملية الجلكزة مثل GPxs في الجسم *in vivo* أو Catalase وGluthation reductase في المخبر *in vitro* .

5.2.الميتوكندري وإنتاج الجذور الحرة

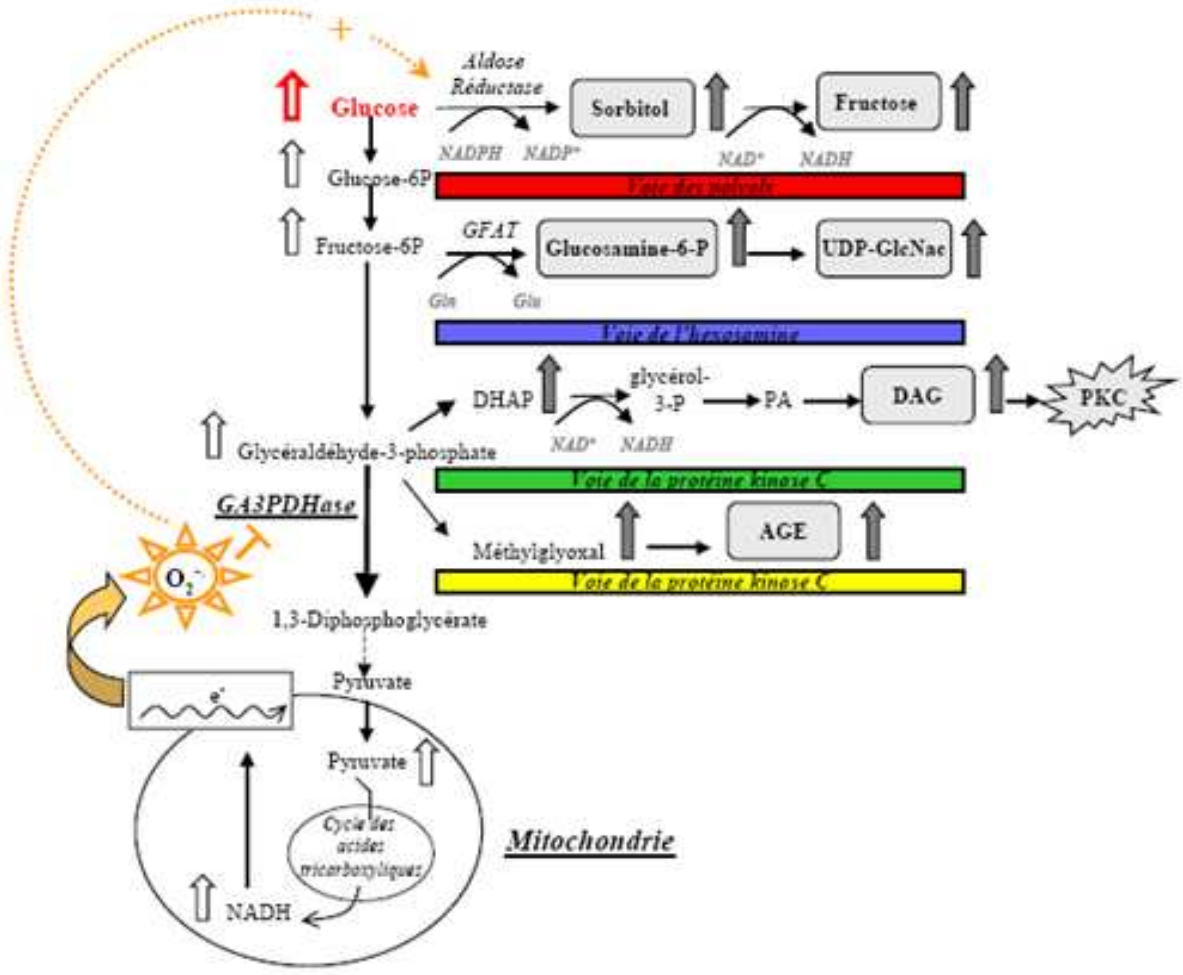
ظهرت في هذه السنين الأخيرة نظرية بيوكميائية هامة، مقترحة وجود مقام مشترك لمختلف آليات سمية الجلوكوز (طريق الكحولات المتعددة الهيدروكسيد، تنشيط PKC، طريق Hexosomine، تكوين نواتج الجلكزة المتقدمة) وتتمثل في الإنتاج المفرط للأنواع المؤكسدة المشتقة من الأكسجين أو الأنواع الأكسجينية النشطة المتحررة على مستوى الميتوكندري (Nishhkawa et al., 2000 ; Du X.L et al., 2000).

تعتمد النظرية الموحدة الميتوكندرية على أن نشاط مختلف الآليات راجع للإنتاج المفرط لأنيون فوق الأكسيد المنتج بارتفاع سكر الدم على مستوى الميتوكندري، حيث يؤدي تراكم البيروفات داخل الخلية إلى تنشيط مرتفع لطريق دورة الأحماض ثلاثية الكلربوكسيل، والذي يكون مرتبط بتحرير عالي لمعطيات الإلكترونات $NADH_2$ و $FADH_2$، مولدة بذلك زيادة في الجهد الغشائي للمتوكندري. يؤثر هذا الفعل على الجذر الوسطي للمرافق للأنزيمي Q (Coenzyme Q) ، فيؤدي إلى تسرب الالكترونات للأكسجين الجزيئي الذي يتحول إلى أنيون فوق الأكسيد .

يثبط تراكم أنيون فوق الأكسيد جزئيا أنزيم Glyceraldehyde phosphate deshydrogenase، مؤديا بذلك إلى تحويل أو انحراف المواد الأيضية للجلوكوز نحو مختلف طرق تحويل الجلوكوز عند ارتفاع تركيزه، حيث يؤدي إلى تنشيط : طريق الكحولات متعددة الهيدروكسيد، طريق PKC، طريق Hexosomine، زيادة تكوين Methylglyoxal البادرة الأساسية لتكوين AGE، مما يحرض تكوين الجذور الحرة ونقص النشاط المضاد للتأكسد .بينت كذلك عدة دراسات فائدة تصحيح النظام الدفاع المضاد للتأكسد لحماية حدوث تعقيدات الأوعية الدموية الدقيقة لمرضى السكري .

تم تأكيد هذه المعطيات على خلايا Mesangial مستنبة، حيث بين أن التحريض التعبير العالي عن MnSOD أوUPC1 يقي الإنتاج المفرط للكولجان الناتج عن ارتفاع نسبة السكر في الدم (Reven et al., 2001a) . تعاق كذلك في خلايا بطانية للشريان الأبهرEndothelial d'aorte عالية التعبير عن MnSOD وUCP1 ، التحام الخلايا البيضاء أحادية النواة الناتج عن ارتفاع نسبة السكر في الدم (Reven et al., 2001b).

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



شكل (5): إنتاج الأنواع الاكسجينية النشطة بواسطة المتوكندري وكأنه الرابط الموحد بين مختلف الآليات الممرضة المرتبطة بارتفاع سكر الدم

III.العلاج بمضادات التأكسد

أصبح من المرجو غالبا الإعطاء المدغم لمضادات التأكسد من أجل اجتناب اختلال التوازن في ميزان مضادات التأكسد والمؤكسدات، ويعود ذلك هو التداخل المتآزر لمضادات التأكسد. حيث سمحت تتمة Supplémentation للفيتامين E بتحسين تأثير الأنسولين و تعديل سكر الدم، المترجم بواسطة خفض سكر الدم، الهيموغلوبين المجلكز و الفراكتوزامين (Sharma et al ., 2000 ; Jain et al ., 1996a)، كما تؤدي أيضا إلى التقليل من فوق الأكسدة اللبيدية البلازمية و أكسدة LDL، وهذا يعتبر مفيد لخفض الصدمات القلب وعائية (Jain et al ., 1996b ; Andersan et al ., 1999).إلا أن هناك نتائج مختلفة لدراسات سريرية استعملت فيها تتمة للفيتامين E مقررة أحيانا غياب تأثيرات مفيدة (Reaven et al ., 1995).

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

أ ظهر حمض الليبويك تأثير مفيد على فوق الأكسدة الليبيدية وجلكزة البروتينات في خلايا الدم الحمراء المعرضة لتراكيز عالية من الجلوكوز (Jain and Lim,2000) ، وكذلك خلال علاج اعتلال الأعصاب السكري عند حيوانات التجارب (Kocak et al ., 2000) .كما سمحت دراسة موجهة لـ 328 معالج مصاب بداء السكري نوع 2 بتحسين بعض الإشارات السريرية لإعتلال الأعصاب السكري بعد العلاج بواسطة حمض α ليبويك (Ziegler et al ., 1995).

من ناحية أخرى، أظهرت دراسة سريرية موجهة لأشخاص مصابين بداء السكري نوع 2 أن – N acetylcystéine يمكنه تعطيل تطور الأضرار الوعائية بتقليل تركيز VCAM-1 على مستوى البلازما (De Mattia et al ., 1998) ، وبالتالي نلاحظ أن هناك عدة دراسات سمحت بالحكم على أن مضادات التأكسد تملك تأثير مفيد على داء السكري.

كما اختبرت حديثا خلطة جديدة لمضادات التأكسد والعناصر النادرة على 13 معالج مصاب بالسكري نوع 2، فبينت النتائج المتحصل عليها خفض مهم للهيموغلوبين المجلكز بعد 3 أشهر من العلاج بواسطة هذه التتمة (Opara et al ., 20002). تحتوي هذه الخلطة خصوصا على أملاح الفناديوم Vanoduim والكروم Chrome (Morris et al., 1999) بالإضافة إلى مضادات التأكسد الكلاسيكية (β carotène ,Vit C, Vit E).

1.علاج داء السكري بمخفضات سكر الدم ذات خواص مضادة للتأكسد

Troglitazone .1.1

يمتلك هذا المركب بنية كيميائية شبيهة ببنية الفيتامين E .يمكنه تثبيط فوق الأكسدة الليبيدية (Yokoyama et al ., 1999)، وكذلك تثبيط أكسدة LDL المحرضة بواسطة أيونات النحاس ومسك وهدم LDL بواسطة الماكروفاج أي أن لها تأثير مضاد للتأكسد بالإضافة إلى تأثيره المعدل لسكر الدم (Crawford et al., 1999) .

Gliclazide.2.1

يخفض هذا الجزيء من أكسدة LDL والتحام الخلايا البيضاء وحيدة النواة في الخلايا البطانية، محدثا بذلك تأثير مفيد لهذا الدواء في الوقاية من حدوث تصلب الشرايين المرتبط بداء السكري (Renier et al ., 2000a ; Renier et al ., 2000b). كما يؤدي إعطاء Gliclazide لمرضى السكري من نوع 2 إلى الخفض من تركيز isoprostanes (مؤشر لفوق الأكسدة الليبيدية) والرفع من القدرة المضادة للتأكسد في للبلازما (O'Brien et al ., 2000) .

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

Metformine.3.1

يمكن للـ Metformine أن يحمي المريض من تعقيدات داء السكري ليس فقط بخفض سكر الدم ولكن أيضا بتحسين النشاط المضاد للتأكسد للـ SOD و GPx و Catalase. كما يمتلك القدرة على خفض معدل MDAفي كريات الدم الحمراء و البلازما (Pavlovic et al ., 2000) بالإضافة إلى زيادة تركيزGSH .

IV. التأثير الصيدلاني للـ Anthraquinones و Aloin

1.التأثير الصيدلاني للـ Anthraquinones

استعملت النباتات التي تعتبر غنية بالكينونات في الطب التقليدي في جميع أنحاء العالم، لعلاج العديد من الأمراض. ولذلك تم تسهيل فهم التأثير البيولوجي للكينونات بالعديد من الدراسات الصيدلانية لضمان إمكانية استعمالها في الطب.

1.1.النشاط المسهل Laxative activity

تملك مركبات الأنترانيود Anthranoid، والتي يمكن أن تكون موصفة كيميائيا بـ dihydroxy-anthrones, dihydroxyanthroquinone،dihydroxy-dianthrones، تأثير مسهل Laxative effet. تنتقل هذه المركبات إلى الأمعاء الغليظة فتستقلب إلى مركبات نشطة غير سكرية Active aglycones compounds، والتي يتم إنتاجها بواسطة البكتيريا المميهة للسكر.تمارس مركبات Aglycones نشاطها المسهل بتأثيرها على الخلايا الطلائية، والتي تؤدي إلى حدوث تغيرات مباشرة وغير مباشرة في الامتصاص والإفراز.تتحول الـ Anthranoid أساسا بعد ادمصاصها إلى Glucoronide و مشتقاتها الكبريتية التي تظهر في البولة و الصفراء. في حين تبين حديثا أن الاستعمال السيئ والمزمن لهذه المركبات مرتبط مع زيادة أخطار الإصابة بسرطان القولون (Akao et al ., (1996; Yang et al ., 1996b; Yang et al .,1996a.

أقيمت العديد من الدراسات لفهم آلية فعل الـ Anthranoid المسهل فمثلا وجد Lemli, (1996) في دراسته لتأثير Sennoside، المركب النشط لنبات الـ Senna، أن هناك تداخل بين Rhein-anthrone (المركب الأيضي النشط للـ Sennoside) والخلايا المناعية للقولون و اقترح أن هذا التداخل هو أساس التأثير المسهل.

2.1.النشاط المضاد للورم Antitimor activity

يحتوي الطب التقليدي على خصائص مضادة للورم من خلال تحضيرات محتوية على الكينونات مصدرها النباتات الطبية. درست العديد من الكينونات من خلال تأثيرها المثبط للنمو على الخلايا الورمية

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الخبيثة المستنبة، والتي تضم الخلايا المستنبة لسرطان المبيض، القولون، البنكرياس، الثدي، الرئتين والبروستات. فمثلا أظهر الـ Emodin (إحدى المركبات النشطة المستخلصة من جذور أو جذمور الـ Rheum plamatum) تأثير مضاد للورم، لكن بآلية ليست موضحة جيدا. بينت العديد من الدراسات أن الامودين تحرض الموت المبرمج لنسل الخلايا السرطانية القشرية الرئوية للإنسان (CH27) والخلايا المشتقة من سرطان القولون للرجل(Kamei et al., 1998 ; Lee,2001a ; Lee et al .,2001b ;Shi et al ., 2001)

تحتوي أيضا Rheum officinale H.Bn. (نبات طبي صيني) على العديد من مركبات الأنتراكينونية Anthroquinones كالـ Rhein, crysophanol ,emodin والتي تثبط إحدى الأنزيمات المرتبطة بتكوين السرطان (Cytochrome P450) (Sun et al ., 2000). بالإضافة إلى تأثيرها المثبط لتضرر DNA بواسطة Benzo(α)pyrene في نسل سرطان الكبد للإنسان Hep62.

3.1.النشاط المضاد للالتهاب Antiinflammatory activity

الفينولات المتعددة كالكينونات هي المركبات الأساسية للعديد من النباتات الطبية التقليدية التي أظهرت العديد من التأثيرات المفيدة، والمتضمنة للتأثير المضاد للالتهاب. سجل Cuellar et al. (2001) نشاط مضاد للالتهاب لمستخلصات الـ Cassia angustifolia وRhemu palmatum والتي تعتبر من النباتات الطبية المعروفة بمحتواها على الـ anthraquinones والمستعملة في الطب التقليدي في شرق آسيا ضد مختلفة الاضطرابات الجلدية. أبدت هذه المستخلصات تثبيطا معنويا للأوديمة Edema المحرضة بواسطة 12-O-tetradecanoylphorbol-13acetate. كما بينت دراسة Kuo et al. (2001) أن emodin أبدى نشاطا كابحا عاليا لتكاثر، إنتاج السيتوكينات الالتهابية وتحريك الكالسيوم وهذا على الخلايا اللمفاوية T. اعتمدت العديد من الدراسات على أن استهداف JNK هو أهم إستراتجية في كبح الأمراض الالتهابية، حيث سجل Bennett et al, (2001) أن الـ Anthrapyrazolone أبدى تثبيطا معنويا للـ JNK. يثبط هذا المركب فسفرة JNK،التعبير عن المورثات الالتهابية TNFα، interpherone γ، IL-2 و COX-2 ويحمي تنشيط وتمايز الخلايا CD4 المستنبة.

4.1.النشاط المضاد للتأكسد Antioxydant activity

قدرت الخصائص المضادة للتأكسد للـ Anthraquinones باستعمال العديد من الأنظمة النموذجية، فمثلا تم دراسة التأثير المضاد للتأكسد للـ Emodin، Aloe-emodin وChrysophanol على تثبيط فوق أكسدة حمض اللينولييك Linoleic acid . اقترحت هذه النتائج أن الآلية المضادة للتأكسد للـ Emodin و-Aloe emodin يمكن أن تكون معتمدة على كسح جذور الهيدروكسيل، في حين أبدى الـ Chrysophanol نشاط

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

بادئ للأكسدة Prooxidant والذي يمكن أن يرجع لتعزيز إنتاج الجذور الحرة (Scheibler ,1997 ;Choi et al .,2000) .

كما أختبر الفعل المضاد للتأكسد لمركبات الـ Anthraquinones الموجودة في نبات Rheum و Cassia في العديد من الدراسات، وذلك بقياس تثبيط الأكسدة الذاتية للبيروجالول أو بقياس النشاط الكاسح للجذور ضد جذر الهيدروكسيل المتولد عن طريق تفاعل Fenton. ومن بين المركبات المختبرة هو الـ emodin الذي أبدى تثبيط قوي لجذور فوق الأكسيد (Martinez and Benito ,2005).

سجل حديثا (2000) . Choi et al النشاط المضاد للتأكسد للـ Alaternin (2hydroxyemodin) و Emodin وذلك بدراسة قوة تثبيط هذين المركبين على كل من الأكسدة الفوقية اللبيدية على نظام حمض اللينولييك، على الأنواع الأكسيجينية النشطة الكلية المنتجة في متجانس الكلى Kidney homogenate وعلى تكوين البيروكسي نتريت Peroxinitrite. دلت هذه النتائج بأن Alaternin قوي الفعالية المضادة للتأكسد و يمكن استعماله لحماية الأنظمة والوظائف البيولوجية ضد الإجهاد التأكسدي.

5.1.التأثير المخفض لشحوم الدم Hypolipidemic effect

سجلت العديد من التقارير بأن للكينونات الطبيعية قدرة على خفض دهون الدم، حيث دلت كلتا الدراسات الإكلينيكية والتجريبية بأن الألياف المستخلصة من Rhubarb لها تأثير مخفض لدهون الدم قوي. يمكن أن يرجع التأثير المخفض لكلسترول الدم Hypocholesterolemic لألياف Rhubarb إلى زيادة إفراز حمض الصفراء وتحريض نشاط Cholesterol 7α-hydroxydase (Goel et al.,1999). أبدت الأنترونات Anthrones تثبيطا تنافسيا لـ Adenosine-triphosphate- citrate-lyase أنزيم كبدي يحفز تكوين Acetyl-CoA. يعتبرهذا الطريق أهم مصدر للـ Acetyl-CoA وذلك للبناء الحيوي للأحماض الذهنية، الكولسترول والجليسريدات الثلاثية البلازمية (Oleynek et al., 1995).

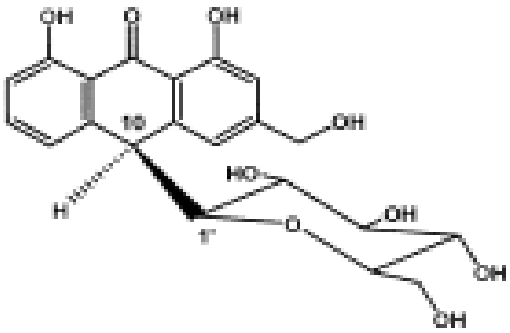
6.1.التأثير المضاد لداء السكري Antidiabetic effect

سجل حديثا (2001) Tanaka , أن المشتقات الكينونية الطبيعية لها تأثير مضاد لداء السكر كالـ Asterriquinone B1. كما أن Pycananthuquinone A and B المعزولة من Pcynanthus angolensis تم استعمالها على فئران نموذجية مصابة بداء السكري والتي أبدت تأثير معزز لأخذ الجلوكوز بوساطة الأنسولين (Luo et al., 1999 ; Fort etal., 2000) .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

2.التأثير الصيدلاني للألوين Aloin

الألوين (10-glucopyranosyl-1,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-9(10H)-anthracenone) هو من المركبات المتعددة الفينولات والمنتمية لعائلة الانتراكينونات Anthraquinones ، ويعتبر مشتق جليكوزيدي C-glycoside للـ Aloe emodin anthrone (Groom et al., 1986 ; Thomson, 1971). يكون مستوى تركيز الألوين في النبات جد متغير ويبدو أنه معتمد على نوع النبات، حيث تم تسجيل نسبة مقدرة بـ 30% في اللحاء الخارجي الفتي الجاف لنبات الـ Aloe .



Aloin

1.2.التأثير المضاد للسرطان

بينت العديد من الدراسات أن الألوين Aloin تمتلك نشاط قوي مضاد للورم (Fahim et Fahim al.,1997a ; et al ., 1997b) . تم فحص النشاط المضاد للورم للألوين في نوعين من أنسال الخلايا الطلائية الورمية :الثدي و المبيض. كما أن Aloe emodin (مركب ينتج عندما تتميه الألوين بواسطة البكتيريا المعوية، كما يتواجد أيضا في نبات Aloe vera) يمتلك نشاطية نوعية *In vitro* و*In vivo* ضد ورم neuroectodermal حيث أبدت Aloe emodin تأثير غير سام على الخلايا العادية لكن تملك سمية نوعية على الخلايا الورميةneuroectodermal (Pecere et al., 2000).

2.2.التأثير المسهل

بينت العديد من الدراسات أن الألوين تمتلك تأثير مسهل. إن التأثير المطهر للألوين المحرض بواسطة Eubacteruim sp strain BAR في أمعاء الإنسان يمكن أن يكون راجع لتحويل الألوين إلى Aloe-emodin anthrone (Akao et al.,1996). من هذه الدراسة تبين أن الألوين ليس لها تأثير مسهل من بنيتها ولكن بتحويلها إلى Aloe-emodin anthrone المركب الجد معرف بتأثيره المطهر، وهذا التحول يبدو أنه راجع لفعل Eubacteruim sp strain BAR (Che et al .,1991).

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

3.2.التأثير المضاد للتأكسد

بينت دراسة Tian and Hua,(2005) أن الألوين لها نشاط مضاد للتأكسد ضد جذر الهيدروكسيل المحرض لكسر DNA المتولد من خلال تفاعل Fenton. كما سجلت دراسة Rossanna et al ,(2007) أن الألوين لها تأثير مثبط لفوق الأكسدة اللبيدية في LDL المحرض بـ Hemin و AAPH وكذلك تثبيط لفوق الأكسدة اللبيدية في أغشية الخلايا الدموية الحمراء المحرض بواسطة tBHP/hemin .كما أبدت حماية للـCa^{+2} ATPase ومجاميع SH للبروتينات في أغشية الخلايا الدموية الحمراء ضد المهاجمة التأكسدية للـ tBHP/hemin.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الدراسة التطبيقية

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المـــــواد و الطـرق

I. الحيوانات

استعملت لإجراء هذه الدراسة، مجموعة من الجرذان البيضاء (ذكور) wistar albino rats، تتراوح أوزانها ما بين 200 و250غ، وذلك بتسهيلات من مستودع الحيوانات التابع لكلية علوم الطبيعية والحياة بجامعة منتوري (قسنطينة) الجزائر.

وضعت هذه الجرذان في أقفاص حديدية، ثلاث جرذان لكل قفص، تحت درجة حرارة الغرفة 24-25 مْ، ورطوبة بنسبة تتراوح بين 50-60% وأيضا تحت دورة زمنية ضوء / ظلام مقدرة بـ 16/8 ساعة على الترتيب.

أخذ ماء الشرب المعطى للجرذان من الحنفية وأما غذائها فتحصلنا عليه من مصنع غداء الحيوانات O.N.A.B بعين مليلة (أم البواقي)، وكان الأخذ الغذائي بحرية Ad libitum.

II. الكيماويات

تم الحصول على الـ Aloin، TBA، Tris-HCL، Catalase،Pyrogallol، GSH وStreptozotocin من الشركة الكيميائية العالمية Sigma-Alderich. وتحصلنا على KH_2PO_4 وK_2HPO_4 من PANREAC وn-butanol من Merckeurlabo PROLABO والبروتين الكلي حصلنا عليه من SPINREACT.

III. تحريض داء السكري

صومت الحيوانات 16 ساعة لتحريض داء السكري بواسطة الحقن تحت الصفاق intraperitoneal لمحلول محضر بنداءة من Streptozotocin (بجرعة 55مغ/كغ من الوزن الجسمي) في 0.1 مولاري من دارئ السترات Citrate buffer, 0.1 M pH 4.5 (Rakieten et al.,1963). بعدها حضرنا محلول جلوكوز بتركيز 5% ، وأعطي للحيوانات طوال 24ساعة من مدة الحقن . بعد 72 ساعة من حقن STZ ، قمنا بقياس نسبة جلوكوز الدم لدى الجرذان، بجهاز قياس السكر من نوع Accu Check Go . اعتبرت الجرذان المريضة بداء السكري، هي تلك التي كانت قيم تركيز جلوكوز دمها أكبر من 2.5 غ/ل . بدأ العلاج في اليوم الرابع بعد حقن STZ والذي اعتبر اليوم الأول من العلاج واستمر العلاج 3 أسابيع.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

IV. التصوير التجريبي

قسمت الجرذان إلى أربع مجموعات، كل مجموعة تحوي ست جرذان وذلك كالآتي :

المجموعة1: الجرذان السليمة أعطيت محلول مائي.

Group1:Normal rats receiving aqueous solution

المجموعة 2: الجرذان السليمة المعالجة بالألوين (30مغ/كغ) معطاة في محلول مائي عبر الفم لمدة 21 يوم.

Group2:Normal rats treated with Aloin (30mg/Kg) in aqueous solution orally for 21 days.

المجموعة 3: الجرذان المريضة بداء السكري الضابطة أعطيت محلول مائي.

Group 3:Diabetic control rats receiving aqueous solution.

المجموعة 4: الجرذان المريضة و المعالجة بالألوين (30مغ/كغ) معطاة في محلول مائي عبر الفم لمدة 21 يوم.

Group4:Diabetic rats treated with Aloin (30mg/Kg) in aqueous solution orally for 21 days.

تمت عملية سحب الدم من الجرذان بعد صيام 17 ساعة وذلك من الجيب الأنسي الداخلي للعين، وقيس جلوكوز الدم أسبوعيا بجهاز قياس الدم من نوع Accu Check Go وكذلك بجهاز التقدير الذاتي ARCHITET *c* System.عند نهاية مدة التجربة ، صومت الجرذان 17 ساعة، وقمنا بسحب الدم من نفس المصدر المستعمل للحصول على الدم أي من الجيب الأنسي الداخلي للعين.

جمع الدم في أنابيب خاصة بجمع الدم تحتوي على مادة الهيبارين Heparine، المضاد للتخثر anticoagulant وذلك قصد إجراء عملية الطرد المركزي .

تم تعريض عينات الدم لعملية طرد مركزي 6000 دورة /دقيقة لمدة 15 دقيقة عند درجة حرارة 4مْ ، أخذ المصل لتقدير المؤشرات البيوكيميائية التالية: **الجلوكوز (Glycemie)، الكولسترول الكلي (Total) (cholesterol، الجليسريدات الثلاثية (Triglycerides) واللبيدات البروتينية العالية الكثافة HDL-(cholesterol)**. أما الجرذان فقد قتلت بطريقة الفصل العنقي Dislocation cervical ، أين تم عزل الكبد و الكلى لقياس مؤشرات الإجهاد التأكسدي الـ **TBARS، GSH، SOD ، CAT.**

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

V. تقدير المؤشرات الكميائية

1. تقدير جلوكوز الدم

قمنا في دراستنا بتقدير سكر الدم تبعا لطريقة أنزيمية (تفاعل بواسطة Glucose oxidase) بواسطة جهاز قياس الدم من نوع Accu Check Go.

المبدأ

يحفزالـ Glucose oxidase أكسدة الجلوكوز إلى Gluconate وبيروكسيد الهيدروجين هذا الأخير يتم الكشف عنه بواسطة مستقبل لوني للأكسجين (chromogenic oxygen acceptor) وهو الـ 4-phenol-aminophenazone في وجود الـ peroxidase. تقاس شدة لون الكينون إمين quinone imine المتشكل عند طول موجة 505 nm وهي تتناسب مع تركيز الجلوكوز في العينة (Trinder ,1969) .

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Glucose oxidase}} \text{Gluconate} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{Amino-4-phenazone} + \text{Phenol} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} (\text{monoimino-p-benzoquinone})\text{-4-phenazone} + 4\,H_2O$$

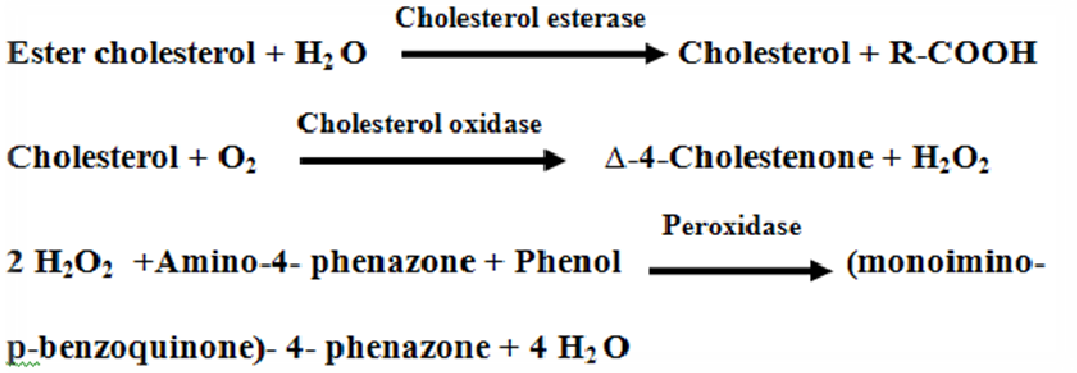
2. تقدير الكولسترول الكلي

قمنا بتقدير تراكيز الكولسترول الكلي، بالطريقة الأنزيمية اللونية (Allain et al., 1974) وذلك بواسطة مقدر آلي Auto analyseur من نوع (ARCHITEDT *c* System) وكذلك باستعمال Kit من كاشف الكلسترول (REF 7D62) .

المبدأ

تعتمد هذه الطريقة على التقدير الأنزيمي للكليسترول المتحرر بعد فعل Cholesterol esterase . يتحول هذا الكلسترول المتشكل في وجود أنزيم Cholesterol oxidase الى Cholestenone وبيروكسيد الهيدروجين، هذا الأخير يتم الكشف عنه بواسطة مستقبل لوني للأكسجين وهو الـ 4-phenol-aminophenazone في وجود الـ peroxidase. تقاس شدة لون الكينون إمين quinone imine المتشكل والتي تتناسب مع كمية الجليسريدات الثلاثية المحتواة في عينة المصل.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



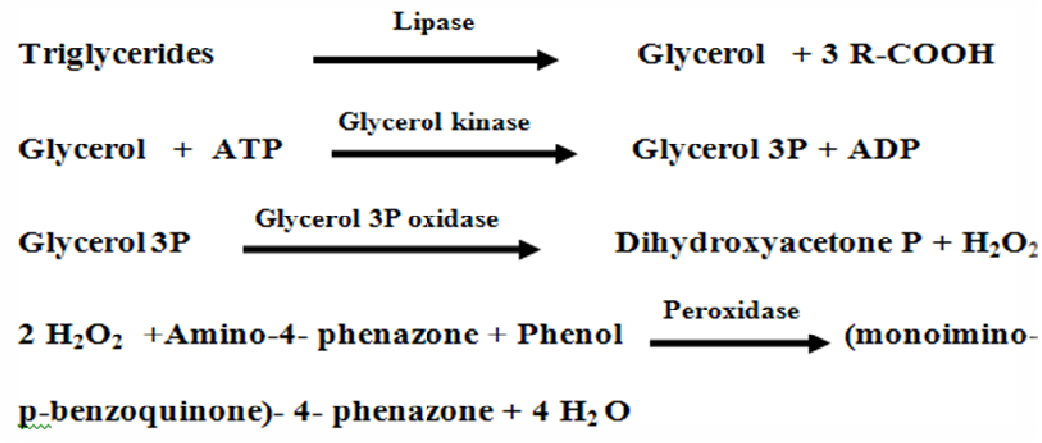
تقاس شدة لون الكينون المتشكل عند طول الموجة 500 nm وهي متناسبة مباشرة مع كمية الكلسترول الموجود في عينة المصل.

3 . تقدير الجليسيريدات الثلاثية

قمنا بقياس الجليسيريدات الثلاثية بنفس المقدر الآلي (ARCHITEDT *c* System) تبعا لطريقة أنزيمية لونية للجليسيريدات الثلاثية وذلك باستعمال كيت Kit من كاشف الجليسريدات (Li and al ,1994). (REF 7D74)

المبدأ

تعتمد هذه الطريقة على التقدير الأنزيمي للجليسرول المتحرر بفعل اللباز Lipase، والذي يتفسفر في وجود إنزيم Glycerol kinase وATP مؤديا إلى تشكيل بيروكسيد الهيدروجين وذلك في وجود إنزيم Glycerol 3P oxidase. يتم الكشف عن H_2O_2 بواسطة مستقبل لوني للأكسجين وهو الـ 4-phenol-aminophenazone في وجود الـ peroxidase.



This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

تقاس شدة لون الكينون إمين quinone imine و التي تتناسب مع كمية الجليسريدات، الثلاثية المحتواة في عينة المصل.

4. تقدير اللبيدات البروتينية عالية الكثافة

تم تقدير اللبيدات العالية الكثافة بنفس الطريقة الأنزيمية اللونية المستعملة لقياس الكولسترول الكلي (Cholesterol oxidase ;Cholesterol esterase) بالإضافة إلى التفاعل اللوني بواسطة Peroxidase وذلك بعد ترسيب VLDLوLDL بواسطة كاشف الفوسفوتانغيستان Phosphotungstique المرتبط بكلورير المغنيزيوم (REF.T01-2801-56, 6×5 ml) .

VI. مؤشرات الإجهاد التأكسدي

1. تحضير المتجانس الكبدي و الكلوي

عند قتل الجرذان بطريقة الفصل العنقي، قمنا بنزع كبد و كلى كل جرذ بسرعة و تم غسلها بمحلول ملحي فيزيولوجي NaCl 0.9% ، ثم أخذت الكبد والكلى و وضعت على ورقة الترشيح لتجفيفها. وزنت قطعة من كبد مقدرة بـ 1غ ووضعت في 9 مل من منظم الفسفات (0.1mM ; pH 7,4) المحتوي على KCl (1.15%) (10% وزن /حجم) ،ثم قمنا بسحقها بواسطة Ultra Turrax T25 homogenizer. عرضت بعدها العينة لعملية طرد مركزي مقدرة بـ 4000 دورة/دقيقة لمدة عشر دقائق.

عرضت القطفة الطافية لطرد مركزي عند 10000 دورة في الدقية لمدة 45 دقيقة عند درجة حرارة 4 مْ للحصول على القطفة السيتوزولية . مررت جميع العينات الكبدية والكلوية على هذه المراحل للحصول على المتجانس الكبدي و الكلوي. استعملت القطفة الطافية الكبدية والكلوية المتحصل عليها من الدوران لقياس مؤشرات الإجهاد التأكسدي، GSH، TBARS ، Catalase ، Superoxide dismutase وكذلك تقدير البروتين الكلي .

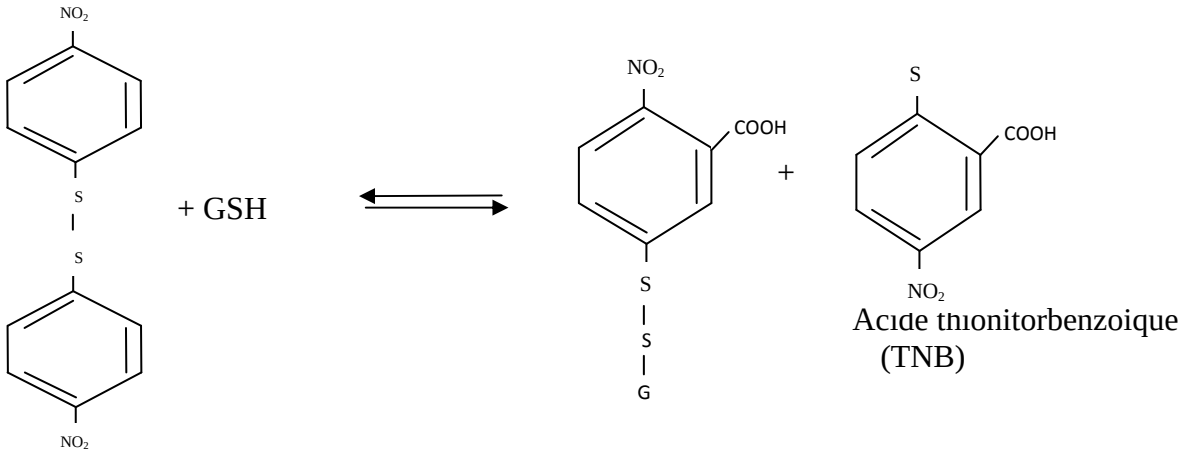
2. تقدير المؤشرات الغير إنزيمية

1.2. تقدير كمية GSH الكبدي و الكلوي

لقياس كمية GSH قمنا باستخدام كاشف ألمن (Ellman's reagent) وذلك حسب طريقة Ellman (1959). إن Glutathion هو التيول الداخل خلوي الأكثر تواجدا في العديد من الخلايا الحيوانية .يتكون Glutathion من ثلاث أحماض آمينية : Glycine، Cycteine، Glutamic acid. يعتبر في هذه العناصر الثلاث الـ Cycteine الحمض الأميني الأساسي لبناء الـ Glutathion (Demers,1999). يتواجد الـ Glutathion في الخلية تحت شكلين :شكل مؤكسد GSSG وآخر مختزل GSH,يمثل 99% من الكمية الكلية .

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المبدأ



Acide thionitorbenzoique (TNB)

بنيت أو أسست الطريقة المستعملة لتقدير محتوى GSH على عملية شطر كاشف الألمن بواسطة مجموعات GSH، ويحدث ذلك بتكوين 1 مول من حمض Acide thionitorbenzoique لكل مول من GSH. يتميز هذا المركب بلون شديد الصفرة، حيث يمكن قياسه بواسطة جهاز المطياف عند طول موجة 412 نانومتر. يعبر عن تراكيز GSH في العينات بالميكرومول/ غ من النسيج الكبدي والكلوي، وتم الحصول عليها بانجاز منحني عياري للـ GSH في نفس الشروط.

الكواشف و المحاليل الكيماوية

1. TCA 10% .

2. phosphate Buffer ,pH 7,0.1 M .

3. Ellman's reagent [5,5′-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)] 0.396g/100 ml.

طريقة العمل

نضع في كل أنبوبة 0.5 مل من محلول رقم-1- (TCA) و 0.5 مل من العينة رقم -4- ثم ترج الأنابيب بلطف، على فترات متقطعة و ذلك لمدة من 10-15 دقيقة، ثم نقوم بإجراء عملية طرد المركزي 2000 دورة /دقيقة لمدة 5 دقائق تحت درجة حرارة الغرفة. أخذ 0.2 مل من القطفة الطافية الفاتحة اللون Clear supernatant ومزج بـ 1.7 مل من منظم الفسفات (محلول رقم -2-) . وفي الأخير يضاف إلى كل

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

أنبوب اختبار 0.2 مل من كاشف الألمن، بعدها تتم القراءة الضوئية عند مرور 5 دقائق من وضع كاشف الألمن و لك على طول موجة 412nm.

2.2. تقدير TBARS

المانوليك ألدهيد malonyaldehyde (MDA) هو إحدى المنتجات النهائية خلال تفكك الأحماض الذهنية الغير مشبعة وذلك بواسطة الجذور الحرة وهو ما يعرف بفوق الأكسدة اللبيدية، والذي قدر بطريقة (Ohkawa et al., 1979)

المبدأ

يعتمد التقدير على تكوين صبغة ملونة في وسط حمضي و ساخن 100م° بين MDA و TBA، والتي تمتص عند 530 نانومتر، كما تستخلص بواسطة المحاليل العضوية كالـ n-butanol .

الكواشف المحاليل

1. Tiobacrtibartituric acid 0.67 %.
2. Trichloroacetic acid 20% .
3. n-Butanol 4ml/tube.

طريقة العمل

نضيف إلى 0.5 مل من المتجانس 0.5 مل من Trichloroacetic acid (TCA) 20% و 1 مل من TBA(0.67%). يسخن الخليط عند 100م^0 لمدة 15 دقيقة . نقوم بعد التبريد بإضافة 4 مل من n-butanol، ثم مررت لطرد المركزي لمدة 15 دقيقة عند 3000دورة /دقيقة. تقدر الكثافة الضوئية على القطعة الطافية بواسطة جهاز مقياس الضوء الطيفي على طول موجة 350nm . يعبر عن تركيز الـ MDA بالنانومول/غ من النسيج، وتم الحصول عليها بانجاز منحني عياري للـ 1,1,3,3-tetraetoxypropane في نفس الشروط.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

3. تقدير الأنزيمات المضادة للتأكسد

1.3. تقييم نشاط إنزيم الـ SOD

المبدأ

يقيم نشاط الـ SOD بمدى قدرته على تثبيط الأكسدة الذاتية للبيروجالول pyrogallol بواسطة العينات الحاوية على أنزيم SOD (Marklund, 1985).

الكواشف و المحاليل الكيمائية

1. phosphate Buffer (0.1M, pH9)
2. pyrogallol 24 mM
3. HCl 10 mM
4. Catalase 30 mM
5. Tris Hcl (0.1M , pH 7 ,8)

خطة و طريقة العمل

أخذت 100 ميكرولتر من العينة التي يراد اختبارها وتضاف إلى 25 ميكرولتر من مادة الـ pyrogallol (يحضر 24mM من pyrogallol في 10 mM من HCl) و25 ميكرولتر من catalase (يحضر 30 mM من في منظم الفسفات 0.1M و9 pH) و أخيرا يكمل الحجم النهائي إلى 3 مل باستعمال منظم Tris HCl. تسجل التغيرات في عملية الامتصاص على طول موجة 420 نانومتر بعد كل دقيقة لمدة 3 دقائق .

الحساب

يعبر عن نشاط الإنزيم بـالوحدة الدولية على ملغ بروتين نسيجي (كبد أو كلى)، والمتمثلة في سرعة الإنزيم المثبطة لـ 50% من الأكسدة الذاتية للبيروجالول .

يحسب نشاط الإنزيم حسب المعادلة التالية:

$$\text{التثبيط الكلي} = \frac{\text{الكثافة الضوئية للشاهد} - \text{الكثافة الضوئية للعينة}}{\text{الكثافة الضوئية للأبيض}}$$

$$\text{وحدة من SOD / ملغ برتين} = \frac{\text{التثبيط الكلي}}{n \times 50}$$

حيث **n** = ملغ بروتين الموجود في حجم العينة المستعملة.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

2.3. تقييم نشاط الكتلاز Catalase

المبدأ :

يعتمد تقدير نشاط أنزيم الكتلاز على انخفاض الامتصاص الضوئي عند طول موجة 240 نانومتر والمسببة عن طريق تحلل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 بواسطة إنزيم الكتلاز(Clairborne,1985) .

الكواشف و المحاليل :

1. phosphate Buffer pH 7 ,4 . 0.1M .
2. Hydrogen peroxide (H_2O_2) 19 mM .

خطة وطريقة العمل :

نأخذ مركن cuvette حجمها 3 مل و نضع بها 20 ميكرولتر من العينة simple مع 2.95 مل من محلول بيروكسيد الهيدروجين (19 mM) الذي تم تحضيره في منظم الفسفات 0.1M .4, 7 PH .

يضبط التفاعل و ينظم بواسطة استمرار تسجيل التغير في الامتصاص على طول موجة 240 نانومتر كل دقيقة خلال دقيقتين.

الحساب

يعبر عن نشاط الكتلاز بالوحدات لكل ملغ من بروتين النسيج. ويحسب نشاط الأنزيم حسب المعادلة التالية:

$$K = \frac{2.303}{T} \text{ X } \log \frac{A1}{A2}$$

K : ثابت سرعة التفاعل

T: المجال الزمني

A_1: الامتصاص في الزمن صفر

A_2: الامتصاص بعد دقيقة

$$\text{U/mg} = \frac{K}{n}$$

n : ملغ بروتين الموجود في حجم العينة المستعملة

UI/mg of Pro : µmol of H_2O_2 consomed/min/mg protein

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

4. تقدير البروتين الكلي

المبدأ

تعطي البروتينات معقد بنفسجي مزرق مع أملاح النحاس في وسط قاعدي. تكون شدة اللون المتشكل جد متناسبة مع تركيز البروتين الكلي في العينة والذي يمكن قياسه بواسطة المطياف الضوئي على 540 نانومتر**(Biuret et al ;1999)** .

كواشف بيوريت Reagents Biuret

Sodium potassium tartrate	15 mM.
Sodium iodide	100mM.
Poatssium iodide	5 mM.
Copper sulfate	19 mM.
Bovine albumin primry standard	7 g/dL.

خطة و طريقة العمل

قمنا بقاس البروتين الكلي بواسطة Kit total protein R Biuret (Ref : 1001291 2 x 250 ml) ، وذلك بمزج 1 مل من كواشف بيوريت مع 25ميكروليتر من العينة، ثم ترج وتترك لمدة 10 دقائق تحت درجة حرارة الغرفة. عندها تقاس الكثافة الضوئية على طول موجة 540 نانومتر بالمعايرة مع كواشف بيوريت (الأبيض). يحضر التركيز القياسي أو المعياري بإضافة 25 µl من Bovine albumin 2 x 50 1001290 (Ref : ml) إلى 1 مل من كواشف بيوريت وتقاس شدة كثافة اللون عند نفس الموجة الضوئية.

يقدر التركيز النهائي للبروتين الكلي حسب المعادلة التالية :

$$\frac{\text{Sample}}{\text{standard}} \times 7\ (\text{Standard concentration}) = \text{g/dl of total protein in the simple}$$

VII.الدراسة الإحصائية

تم توضيح كل المعطيات بالمتوسطات ±الانحراف المعياري (means±SD) ولقد تم مقارنتها باستعمال طريق واحد لتحليل التباين one way analysis of varince (ANOVA)، تبعا لاختبار توكاي Tukey، أما مستوى المعنوية فحدد أحيانا بـ :

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

(ns) مدلول غير معنوي عندما يكون P>0.05 .

(*) مدلول معنوي عندما يكون P<0.05 .

(**) مدلول معنوي عالي عندما يكون P<0.01 .

(***) مدلول معنوي عالي جدا عندما يكون P<0.001 .

(a) مقارنة المجموعة المريضة الضابطة Control diabetic مع المجموعة السليمة Normal .

(b) مقارنة المجموعة المريضة المعالجة diabetic + Aloin مع المجموعة المريضة الضابطة Control diabetic .

(c) مقارنة المجموعة السليمة المعالجة Normal +Aloin مع المجموعة السليمة Normal.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

VIII النـــــــــــتائج

اختبرنا في هذه الدراسة كما سبق ذكره التأثير المضاد للسكري، المخفض لارتفاع دهون الدم والمضاد للإجهاد التأكسدي لجزيئة الألوين على جرذان سليمة و مريضة بالسكري التجريبي المحرض بـ STZ و ذلك لمدة 21 يوما متتالية فكانت النتائج كالآتي .

1-تأثير الـ Aloin على التغير في الوزن الجسمي للجرذان

بينت النتائج المتمثلة في الجدول (1) أن هناك انخفاض معنوي عالي جدا P<0.001 في وزن الجرذان الضوابط المريضة بداء السكري Control diabetic التجريبي المجموعة وذلك مقارنة بالمجموعة السليمة Normal [-21.13 ± 8.84 نحو 17.33 ± 6.65 (g)].كما لاحظنا ارتفاعا معنويا عاليا جدا P<0.001 في وزن الجرذان المريضة والمعالجة بالألوين Diabetic + Aloin مقارنة بالجرذان المريضة الشاهدة Diabetic control [12.67± 7.52نحو-21.17±8.84 (g)] ، بينما لم يكن هناك أي فرق معنوي P>0.05 بين الجرذان السليمة المعالجة بالألوين مقارنة بالجرذان السليمة Normal [21±7.43 نحو17.33±6.65(g)].

الجدول 1: تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على التغير في الوزن الجسمي لدى الجرذان السليمة والمريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما (n = 6).

Groups	Change in body weight (g)
Normal	17.33 ± 6.65
Normal + Aloin (30mg/kg)	21.00 ± 7.43$^{ns\,.\,c}$
Diabetic control	-21.17 ± 8.84$^{***\,.a}$
Diabetic + Aloin (30mg/kg)	12.67 ± 7.52$^{***\,.b}$

Data shown as mean ± SD, n = 6. (^{a}) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001. (^{b}) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, *** P<0.001. (^{c}) Aloin-treated normal rats were compared with normal rats, ^{ns} P>0.05.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

2. تأثير الـ Aloin على الأخذ الغذائي للجرذان

بينت النتائج الموضحة في الجدول (2) أن هناك ارتفاع معنوي عالي P<0. 01 في الأخذ الغذائي للجرذان الضوابط المريضة مقارنة بالمجموعة السليمة [3.33 ± 41.33 نحو 2.76 ± 19.91 (g/d)].كما لاحظنا انخفاضا معنويا عاليا P<0.01 في الأخذ الغذائي للجرذان المريضة المعالجة بالألوين مقارنة بالجرذان المريضة الضابطة [2.42 ±33.66نحو3.33±41.33(g/d)] ،بينما لم يكن هناك أي فرق معنوي P>0.05 بين الجرذان السليمة المعالجة بالألوين مقارنة بالجرذان السليمة [4.31±20.75 نحو2.76±19.91(g/d)].

الجدول 2: تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على الأخذ الغذائي لدى الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما (n = 6).

Groups	Food intake (g/d)
Normal	19.91± 2.76
Normal + Aloin (30mg/kg)	20.75± 4.31
Diabetic control	41.33 ± 3.33**a
Diabetic + Aloin (30mg/kg)	28.66 ± 2.42**b

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, ** P<0. 01. ([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, ** P<0. 01.

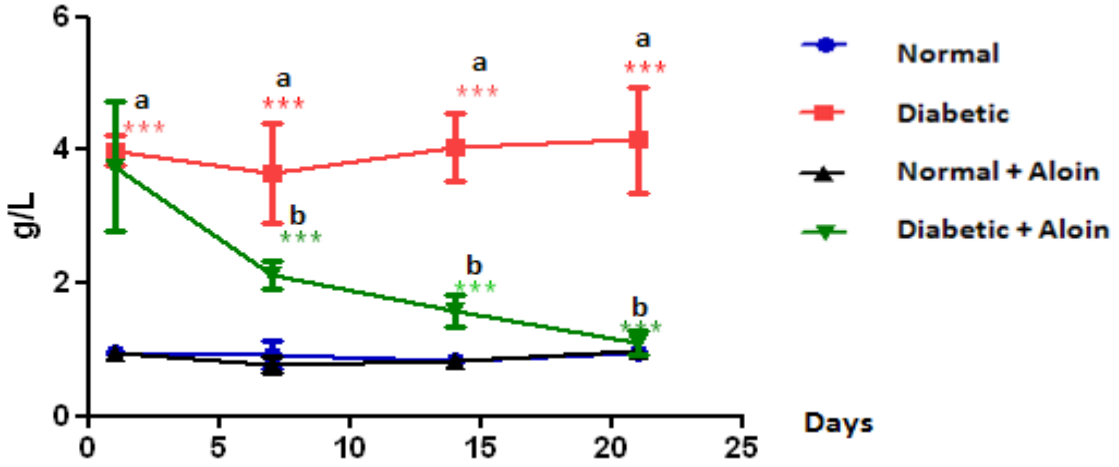
أولا : تأثير الـ Aloin على المؤشرات البيوكميائية

1 .تأثير الـ Aloin على جلوكوز الدم

بينت نتائج المنحني (1) أن هناك ارتفاع معنوي عالي جدا P<0.001 في مستوى جلوكوز الدم لدى الجرذان المريضة مقارنة بالسليمة، كما نلاحظ من النتائج أيضا أن هناك انخفاض تدريجي معنوي عالي P<0.01في اليوم السابع [0.51 ± 2.5نحو 0.22 ± 4.00 (g/l)] لجلوكوز الدم للجرذان المصابة بداء السكري المعالجة بالألوين، في حين كان الانخفاض في اليوم الأخير من التجربة ذو معنوية عالية جدا P<0.001 مقاربة للقيم العادية، حيث كانت النتائج كالآتي [0.38 ± 1.23 نحو 0.79 4.16 ± (g/l)] .كما

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

لم نلاحظ أي اختلاف معنوي في مستوى جلوكوز الدم بين الجرذان السليمة المعالجة والجرذان السليمة الضابطة خلال كل أيام التجربة.



المنحني 1: تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على مستوى جلوكوز الدم في الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما .

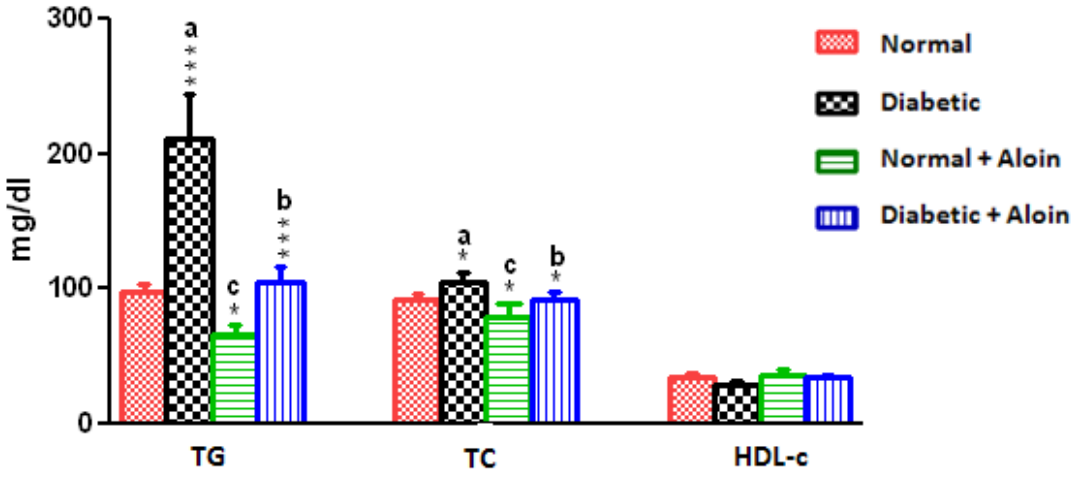
Data shown as mean ± SD, n = 6. (^{a}) diabetic control rats were compared with normal rats , *** P<0.001. (^{b}) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, *** P<0.001, ** P<0.01.

2. تأثير الـ Aloin على المؤشرات الدهنية

بينت النتائج في الشكل (6) أن الجليسريدات الثلاثية ارتفعت بمدلول معنوي عال جدا P<0.001 عند الجرذان المريضة الضابطة مقارنة بالمجموعة السليمة [210.7±33.67 نحو97.17 ±6.61 (mg/dl)]، كما لوحظ أيضا انخفاضا معنويا عاليا جدا P<0.001 في مستوى TG عند الجرذان المريضة المعالجة بالألوين مقارنة بالضوابط المريضة [104.8±10.65 نحو210.7 ±33.67 (mg/dl)]، وعلى العكس سجلنا انخفاضا معنويا P<0.05 في المستوى TG لدى الجرذان السليمة المعالجة مقارنة بالجرذان السليمة الضوابط [66.17±7.3 نحو97.17±6.61 (mg/dl)]. لوحظت نفس النتائج مع الكولسترول الكلي، حيث بينت النتائج ارتفاعا معنويا P<0.05 في تركيز الكلسترول الكلي المصلي للجرذان المريضة الضابطة مقارنة بالجرذان السليمة [104.7±6.7 نحو 91.5 ±4.2 (mg/dl)]، كما سجل أيضا انخفاضا معنويا P<0.05 للكولسترول الكلي (TC) في كل من المجموعتين المريضة والسليمة المعالجتين بالألوين مقارنة بالمجموعتين المريضة والسليمة الضابطتين على الترتيب، حيث كانت متوسطات القيم من [92±6.4 نحو 104.7±6.7 (mg/dl)] للمريضة و [78.6±9.5 نحو91.5±4.2 (mg/dl)] بالنسبة للسليمة.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

إلا أننا لم نسجل أي تغيرمعنوي P>0.05 في تركيز اللبيدات البروتينية العالية الكثافة HDL-C في مجاميع الجرذان الأربعة.



الشكل 6 : تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على الجليسريدات (TG)، على الثلاثية الكولسترول الكلي (TC) وعلى اللبيدات البروتينية عالية الكثافة (HDL-c) في الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما.

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001, * P<0.05. ([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, *** P<0.001, * P<0.05. ([c]) Aloin-treated normal rats were compared with normal rats, * P<0.05.

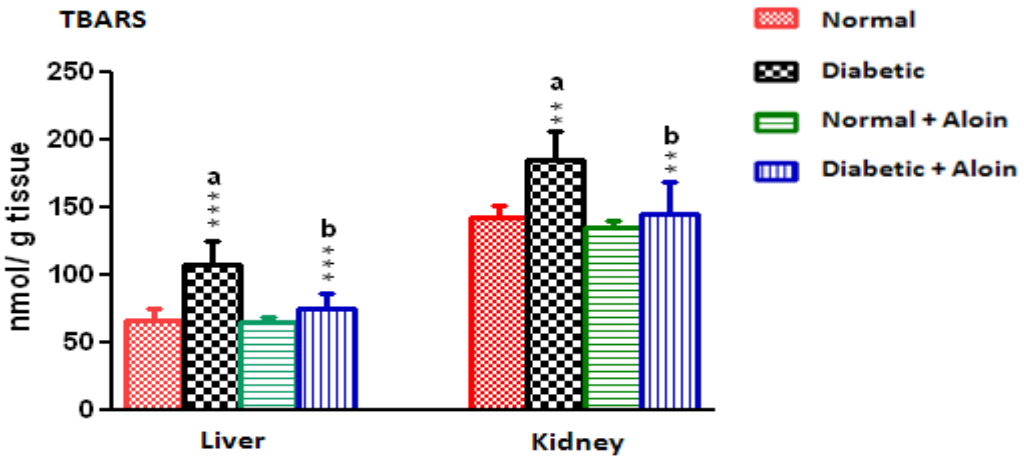
ثانيا: تأثير الـ Aloin على مؤشرات الإجهاد التأكسدي

1 . تأثير الـ Aloin على TBARS

بينت النتائج في الشكل (7) أن هناك ارتفاعا معنوي عال جدا P<0.001 وعالP<0.01 في تركيز الـ TBARSفي النسيج الكبدي والكلوي عند الجرذان المريضة بداء السكري مقارنة بمجموعة الجرذان السليمة الضابطة، حيث كانت قيم النتائج المحصل عليها كالآتي [107.3±17.76 نحو 65.83±8.42 (nmol/g tissue) و 184.6±21.45 نحو 142±9.14,(nmol/g tissue)] في كبد وكلى الجرذان على التوالي.
أدى الإعطاء الألوين للجرذان المريضة إلى خفض تركيز الـ TBARS بمدلول معنوي P<0.001 و P<0.01في كبد وكلى الجرذان على الترتيب وذلك مقارنة بالجرذان المريضة الضابطة، حيث كانت قيم التراكيز المتحصل عليها كالآتي [(74.63±11.82 نحو 107.3 ±17.76 (nmol/g tissue) و 144.8±24.06

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

نحو 21.45±184.6 (nmol/gtissue)] على التوالي. في حين لم نلاحظ أي انخفاض معنوي P>0.05 في تركيز TBARS لدى الجرذان السليمة المعالجة إلا أنه بمدلول غير معنوي مقارنة بالجرذان السليمة.



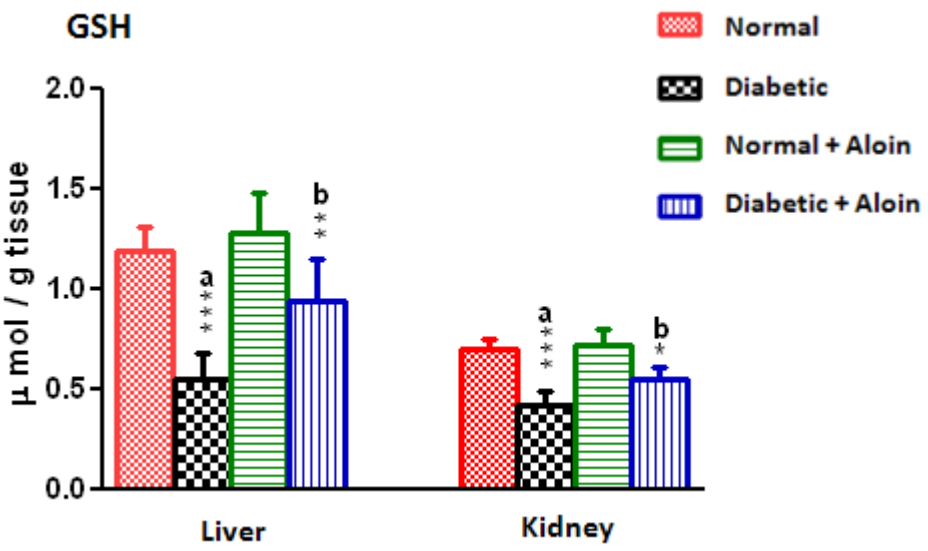
الشكل 7 : تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على فوق الأكسدة اللبيدية في كبد وكلى الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما.

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001, ** P<0.01. ([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, *** P<0.001, ** P<0.01.

2. تأثير الـ Aloin على Gluthation (GSH)

نلاحظ من خلال الشكل (8) انخفاضا معنويا عال جدا P<0.001 في تركيز GSH الكبدي والكلوي عند الجرذان المريضة الضابطة مقارنة بالسليمة [0.54±0.12 نحو 1.18±0.11 (µnmol/g tissue) و0.41±0.06 نحو 0.68±0.07 (µmol/g tissue)] على التوالي. أدى العلاج بالألوين إلى زيادة معنوية عالية P<0.001 في تركيز GSH الكبدي و معنوية P<0.05 الكلوي لدى الجرذان المريضة مقارنة بالجرذان المريضة الضابطة [0.93±0.2 نحو 54±0.12 (µmol/g tissue) و(0.55±0.06 نحو 0.41±0.06 (µmol/g tissue)] على الترتيب. بينما لم يكن هناك من خلال النتائج المتحصل عليها أي ارتفاع P>0.05 في تركيز GSHالكبدي و الكلوي لدى الجرذان السليمة المعالجة مقارنة بالمجموعة السليمة الضابطة.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



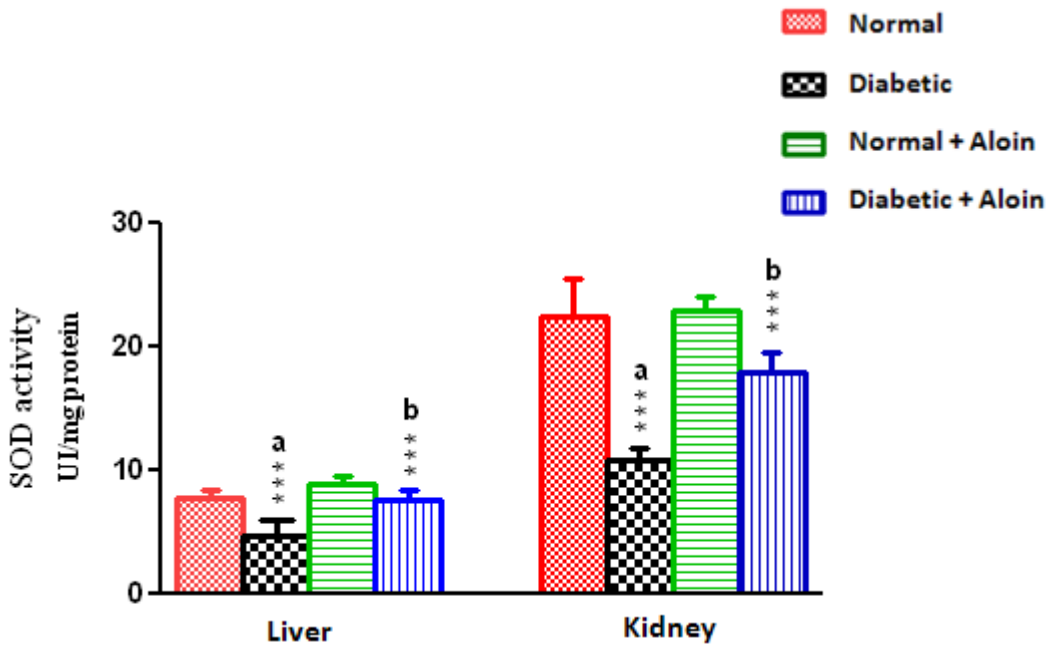
الشكل 8 : تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على تركيز GSH الكبدي والكلوي للجرذان السليمة والمريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما.

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001.([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, ** P<0.01, * P<0.05.

3. تأثير الـ Aloin على Superoxide dismutase (SOD)

سجل من خلال الشكل (9) انخفاضا معنويا عال جدا P<0.001 في نشاط إنزيم SOD الكبدي والكلوي في الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي مقارنة بمجموعة الجرذان السليمة الضابطة [1.31 ± 4.58 نحو 0.60 ± 7.70 (UI / mg protein) و 0.92 ± 10.77 نحو 3.11 ± 22.38 (UI / mg protein)] على الترتيب. أبدى الإعطاء الفموي للألوين تصحيحا معنويا عال جدا P<0.001 في نشاط إنزيم SOD الكبدي والكلوي لدى الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي مقارنة بمجموعة الجرذان المريضة الضابطة [0.76 ± 7.6 نحو 1.31 ± 4.58 (UI / mg protein) و 1.7 ± 17.85 نحو 0.92 ± 10.77 (UI / mg protein)] على التوالي، بينما لم نلاحظ أي تغيير معنوي P>0.05 في نشاط SOD لدى الجرذان السليمة المعالجة مقارنة بالمجموعة السليمة.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



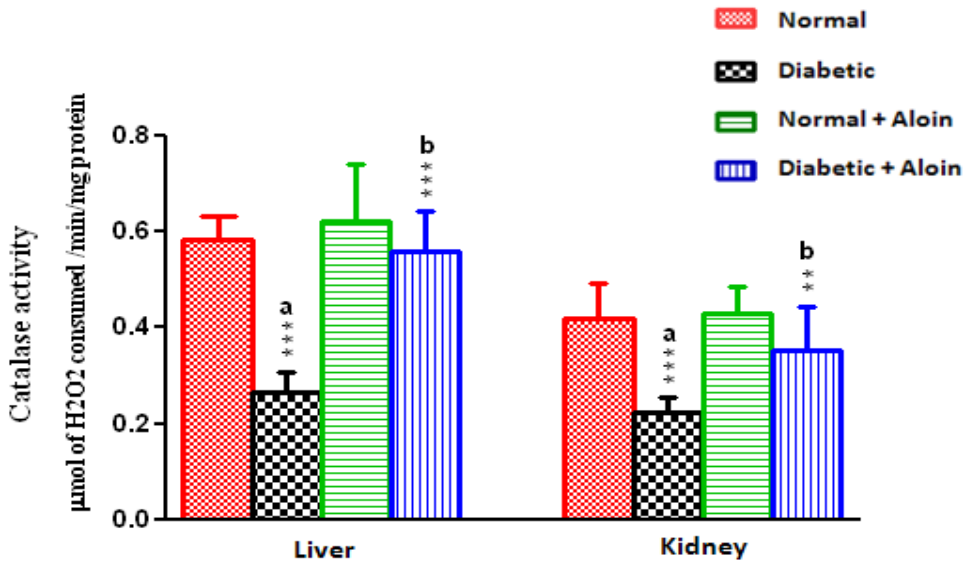
الشكل 9 : تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على نشاط Superoxide dismutase لدى الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما . (n = 6).

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001. ([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, *** P<0.001.

4. تأثير الـ Aloin على Catalase(CAT)

تبين من خلال الشكل (10) حدوث انخفاض معنوي عال جدا P<0.001 في نشاط إنزيم CAT الكبدي والكلوي للجرذان المصابة بداء السكري التجريبي المحرض بـ STZ مقارنة بمجموعة الجرذان السليمة الضابطة، فكانت النتائج كالآتي [0.39 ± 0.27 نحو 0.52 ± 0.58 µmol of H_2O_2 consumed/min / mg protein) و 0.35 ± 0.22 نحو 0.72 ± 0.42 (µmol of H_2O_2) consumed/min / mg protein] على الترتيب . كما أبدى الإعطاء الفموي للألوين رفعا معنويا جدا عاليا P<0.001 في نشاط إنزيم CAT الكبدي وعاليا P<0.01 في نشاط CAT الكلوي لدى الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي المحرض بـ STZ مقارنة بمجموعة الجرذان المريضة الضابطة، حيث كانت قيم النتائج كالآتي [0.82 ± 0.56 نحو 0.39 ± 0.27 µmol of H_2O_2 consumed/min / mg protein) و 0.89 ± 0.36 نحو 0.35 ± 0.22 (µmol of H_2O_2 consumed/min / mg protein)] على التوالي. في حين لم نلاحظ أي تغيير معنوي في نشاط هذا الإنزيم في كل من النسيج الكبدي والكلوي عند الجرذان السليمة المعالجة مقارنة بالجرذان السليمة الضابطة. P>0.05

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



الشكل 10 : تأثير الإعطاء الفموي للـ Aloin على نشاط Catalase لدى الجرذان السليمة و المريضة بداء السكري المحرض بـ STZ لمدة 21 يوما . (n = 6).

Data shown as mean ± SD, n = 6. ([a]) diabetic control rats were compared with normal rats, *** P<0.001. ([b]) Aloin-treated diabetic rats were compared with diabetic control rats, ** P<0.01, *** P<0.001.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

IXمنـــــــاقشة النـــــــتائج

يمثل داء السكري اضطراب أساسي في العمليات الميتابوليزمية، متميزة بارتفاع سكر الدم الناتج عن عوز في إفراز الأنسولين (نوع 1) ، مقاومة فعل الأنسولين نوع (2) أو الاثنين. لا يعرف داء السكري فقط بارتفاع سكر الدم لكن يسبب العديد من التعقيدات كارتفاع الدهون في الدم،ارتفاع ضغط الدم و تصلب الشرايين (Luo et al ., 2004; Sepici et al.,2004). وهو مسؤول عن 9% من الموت الإجمالي، حيث يقتل كل عام أربعة ملايين مريض، مما يأخذ أبعاد وبائية حقيقة(Ravi et al., 2005).

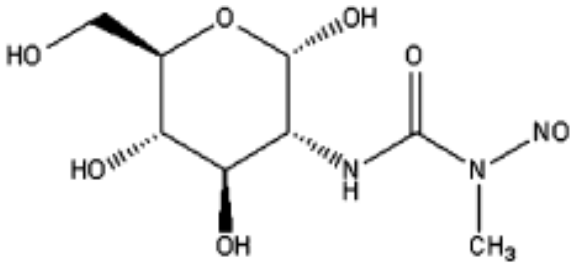
بينت العديد من الدراسات أن ارتفاع سكر الدم يولد الجذور الحرة، والتي تؤدي الى حدوث الإجهاد التأكسدي المساهم في تطوير تعقيدات داء السكري (Tang et al., 2006; Rahimi et al., 2005; Cerielle, 2003). يسبب الارتفاع الغير عادي لمستوى الجذور الحرة أضرارا غشائية راجعت لفوق الأكسدة اللبيدية، جلكزة البروتينات و خفض متزامن لآليات الدفاع المضاد للتأكسد، محدثة بذلك أضرار خلوية و نسيجية (Tang et al., 2003 Maritim et al., 2006).

إن الخلايا β البنكرياسية قابلة للتأثير الضار للأنواع الأكسيجينية النشطة، وذلك لنقص التعبير عن الأنزيمات المضادة للتأكسد مقارنة بأنسجة أخرى، حيث تحدث زيادة الأنواع الأكسيجينية النشطة أضرار على الخلايا β من خلال تحريض الموت الخلوي المبرمج apoptosis أو تثبيط البناء الحيوي للأنسولين . (Vijayakumar et al .,2006 ; El-Alfy et al .,2005)

ظهرت إستراتيجية جديدة لخفض الأضرار التأكسدية خلال داء السكري وهي مهتمة بتطوير استعمال مضادات التأكسد الطبيعية، حيث أقترح أن العديد من التأثيرات السلبية للإجهاد التأكسدي انخفضت عند إضافة بعض مضادات التأكسد مثل الفيتامين E و C لبعض الحميات، والتي يمكن أن تحمي حدوث تعقيدات داء السكري من خلال أدوارها في تثبيط الجلكزة و كنس الجذور الحرة Sinclair et al .,1992 ; Davie et al .,1992)، كما أن هناك اهتمامات حديثة، تعتمد على استعمال مضادات التأكسد الغير فيتامينية كالفلافونويدات والفينولات المتعددة، لخفض التأثيرات المتلفة للإجهاد التأكسدي وإنتاج الجذور الحرة للمصاب بداء السكري (Asgary et al ., 2002 ; Lean et al .,1999).

يتم بناء Streptozotocin بواسطة بكتيريا *Streptomyces achromogenes* حيث يستعمل في تحريض كلا نوعي داء السكري التجريبي عند الحيوانات (المعتمد على الأنسولين و الغير معتمد على الأنسولين). قمنا في هذه الدراسة بتحريض السكري التجريبي المعتمد على الأنسولين أي نوع1.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com



Streptozotocin

صدرت دراسات مكثفة لفهم آلية فعل STZ على الخلايا البنكرياسية β، والتي أصبحت الآن موضحة بشكل تام. يحدث الفعل السام لهذا العامل المولد لداء السكري Diabetogenic agent بوساطة الأنواع الأكسيجينية النشطة (Szkudelski ,2001)، حيث يدخل Sterptozotocin إلى الخلايا β عن طريق ناقل الجلوكوز (GLUT2) فيسبب ألكلت الحمض النووي الريبي المنقوص أكسجين DNA alkylation خصوصا على الأكسجين 6 للجوانين، محرضا بذلك تنشيط Poly ADP riboxylation. تؤدي هذه العملية إلى استنفاد NAD^+ الخلوي و خفض محتوى الـATP. إن زيادة إزالة فسفرة ATP يزود الـ Xanthine oxydase بمادة تفاعله، مكونا بذلك أنيون فوق الأكسيد المؤدي إلى تكوين بيرو كسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيلف . فبالإضافة إلى هذه التأثيرات فالـ STZ يحرر فوق أكسيد الأزوت NO ، المشارك في تضرر DNA ولهذا فنتيجة لفعل Streptozotocin تتعرض الخلايا β لهدم بواسطة عملية التنكر مؤديا بذلك إلى جعل الخلايا قليلة النشاط وتغيير في تركيز جلوكوز الدم أي خفض البناء الحيوي و إفراز الأنسولين (Bolaffi et al.,1987) و بالتالي الارتفاع المفرط لسكر الدم.

إن تحريض داء السكري بـ Streptozotocin يكون مرفقا بفقد في الوزن الجسمي مع تعدد مرات الأكل polyphagie وقد سجلت مثل هذه النتائج خلال هذه التجربة، حيث لاحظنا انخفاضا معنويا في أوزان الجرذان المصابة بداء السكري المحرض بـ STP والغير معالجة وذلك خلال ثلاث أسابيع وذلك بنسبة مقدرة بـ 21- %. وهو ما وجد أيضا من طرف Shirwaikar et al., (2004) ، الذي سجل انخفاضا في أوزان الجرذان المريضة غير المعالجة من 258.5±17.54غ في بداية التجربة إلى 210.83±17.74 غ في نهايتها خلال مدة علاج مقدرة بـ 10أيام، كما سجل Eliza et al.,(2008) أيضا انخفاضا معنويا في الوزن الجسمي للجرذان المصابة بالسكري التجريبي المحرض STZ مقدرة بنسبة 36-% و ذلك خلال مدة تجربة مقدرة بـ 30 يوم، أما بالنسبة لتعدد مرات الأكل فقد سجلنا ارتفاعا في كمية الأخذ الغذائي بنسبة مقدرة 107% مقارنة بالجرذان السليمة، وهي موافقة لنتائج Ananthan et al., (2004) الذي سجل ارتفعا في كمية الأخذ الغذائي اليومي من 14.6غ عند الجرذان السليمة إلى56.5 غ عند الجرذان المريضة، وذلك عند دراسته لتأثير *Gymnema motnum* على داء السكري. يمكن أن يرجع النقص في الوزن

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الجسمي وزيادة الأخذ الغذائي إلى زيادة في تبديد العضلات الراجع إلى عدم توفر الكربوهيدرات لاستعمالها كمصدر للطاقة (Swanston-Flat et al., 1990).

أما بالنسبة للمجموعة المريضة بداء السكري والمعالجة بالـ Aloin فقد سجلنا زيادة متدرجة في الوزن الجسمي، حيث تنطبق هذه النتيجة مع نتائج Pari and Satheesh, (2004) عند دراسة تأثير *Baerhaaria diffusa* على الأنزيمات الكبدية خلال داء السكري التجريبي، والتي كانت كالآتي 203.16±16.64 غ في بداية التجربة و 211.70±12.16غ في نهاية التجربة، ولوحظت كذلك هذه النتائج مع Sathishsekar and Subramanian ,(2005) حيث زاد الوزن الجسمي من 170غ الى190غ. كما سجلنا في المجموعة المريضة المعالجة بالألوين خفض في كمية الأخذ الغذائي مقارنة بالمجموعة الشاهدة وهي نتائج موافقة للنتائج المتحصل عليها عند دراسة التأثير المضاد للسكري لـ *Gymnema montnum* من طرف Ananthan et al., (2004). إن هذه القدرة التي تملكها الألوين في حماية الوزن الجسمي و خفض في الأخذ الغذائي يبدو أنها راجعة لقدرة الجزيء على خفض تركيز سكر الدم المصلي أي مراقبة سكر الدم (Genet et al.,1999 ; Pari and Satheesh ,2004).

سجلنا خلال هذه الدراسة ارتفاعا معنويا في تركيز الجلوكوز المصلي لدى الجرذان المصابة بالسكري المحرض بـ STZ وذلك بنسبة مقدرة بـ 342% وكانت نتائجنا موافقة لنتائج Sarkhail et al ., (2007) و Yang et al., (2008) وذلك عند دراسة التأثير المضاد لداء السكري للسكريات المتعددة المستخلصة من *Opuntia monocantha cladode* و تأثير *Phlomis anisodonta* على داء السكري على الترتيب. تم خفض التركيز العالي لجلوكوز الدم في الجرذان المصابة بالسكري المحرض بواسطة STZ بإعطاء الألوين، حيث سجلنا خفضا معنويا في تركيز الجلوكوز المصلي بنسبة مقدرة بـ 70- % .

يبدو أن القدرة التي مارستها الألوين في خفض سكر الدم عند الجرذان المصابة بالسكري، يكمن أن تكون راجعة لنشاط محاكي للأنسولين insulinomimetic effect على الأنسجة المحيطية، وذلك بترقية الميتابوليزم الآخذ للجلوكوز بواسطة تثبيط استحداث السكر الكبدي Gluconeogenesis أوتحليل الغليكوجان Glycogenolysis(Waltner-Law et al.,2002 ; Gasparin et al., 2003) وكذلك بزيادة بناء الجليكوجان من خلال تحريض نشاط الأنزيمات المتدخلة في بنائه (Naik et al .,1991 ; Perfumi et al., 1991).

يمكن أيضا للألوين أن تعمل على تحريض أخذ الجلوكوز بواسطة العضلات بزيادة فسفرة مستقبل الأنسولين وزيادة التعبير الجيني عن mRNA GLUT4 والتي تعتبر من أهم الأهداف المستعملة لعلاج داء السكري، وقد لوحظت مثل هذه النتائج عند دراسة التأثير المضاد لداء السكري لـ Chrysophanol

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

وChrysophanol-8-*O*-β-D-glucopyranoside وهما من المركبات المنتمية لعائلة الأنتركينونات Anthraquinones(Lee and Sohn,2008).

إن دراسة Beppu et al,. (2006) أتبث أن الألوين تعمل على تثبيط امتصاص الجلوكوز في الأمعاء بنسبة 82.8%، خلال اختباره لتأثير مركبات الـ *Aloe arborescens* على داء السكري المحرض بعدة جرعات منخفضة عند الفئران، وذلك بتجريب أربع قطفات، كل قطفة تحتوي على مركبات معينة وبتراكيز معلومة، من بينها قطفة تحتوي فقط على المركبات الفينولية لهذا النبات، وكانت الألوين أهم مركب موجود في هذه القطفة . أبدت هذه القطفة فعل مخفض لجلوكوز الدم ، من خلال رفع معنوي عالي في تركيز الأنسولين المصلي. كما قام بدراسة التأثيرالمثبط لإمتصاص الجلوكوز في الأمعاء بالألوين على مستوى اللفائفي والإثنا عشر، فسجل أن الألوين تعمل على تثبيط امتصاص الجلوكوز بنسبة 82.8 % والتي يمكن اعتبارها إحدى الآليات التي قامت بواسطتها الألوين بحفظ التوازن الداخلي لجلوكوز الدم .

لم يتأثر مستوى الجلوكوز عند الجرذان السليمة المعالجة بالألوين دالة على تأثيرها المعدل لجلوكوز الدم Normoglycemie effect. كما يمكن أن يرجع سبب الفعل المعدل أو المضاد لارتفاع سكر الدم للألوين من خلال تعزيز إنتاج الأنسولين بتحريض الخلايا β لجزر لنجرهانس. سجل Izzo et al., (1999)، خلال دراسته لتأثير فوق أكسيد الآزوت على الإسهال المحرض بالـ Aloe عند الجرذان، تثبيطا لنشاط أنزيم NO synthase بواسطة الألوين في النسيج القولوني للجرذ، كما أثبتت دراسة Beppu et al., (2006) ، خلال اختباره للحركية الصيدلانية للألوين أن الألوين تتراكم في كل من الدم ، الكبد والبنكرياس، وقد ذكرنا أعلاه أيضا أن القطفة الفينولية، التي تعتبر الألوين من أهم مركباتها، عملت على الرفع من تركيز الأنسولين المصلي. إذن يمكننا تصور من كلتا هاتين الدراستين الآلية المحتملة التي يمكن للألوين أن تحرض بها الجزر β البنكرياسية على إفراز الأنسولين، وذلك من خلال تثبيط نشاط NO synthase، والذي يساعد على تصحيح نقص الإفراز خلال داء السكري.

يكون تراكم اللبيدات في داء السكري من خلال حدوث اضطراب في العمليات المنظمة و الميتابوليزمية، خاصة عند حدوث عوز في الأنسولين ، مؤدية بذلك ميلان المصاب بداء السكري إلى التعرض لارتفاع كلسترول الدم و ارتفاع الجليسيريدات الثلاثية في الدم (Jaiprakash et al., 1993) ، وهو ما سجل خلال هذه الدراسة، حيث لاحظنا ارتفاعا معنويا في المستوى المصلي للـ TG و TC بنسب تقدر بـ 116 % و 14% على الترتيب ، عند الجرذان المصابة بداء السكري المحرض بـ STZ. إن هذه النتائج موافقة لنتائج (Sharma et al., 2008; Ravi et al., 2005; Eddauks et al., 2005) .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

يبدو أن التركيز العالي الغير عادي للبيدات البلازمية راجع إلى زيادة حركية Mobilisation الأحماض الدهنية الحرة من المخازن الدهنية المحيطية (Ahmed et al ;2003)، وكما يبدو أن ملاحظة ارتفاع الشحوم في الدم المميز لداء السكري المحرض بـ STZ راجع لعدم تثبيط تأثير الهرمونات المحللة للدهون Lipolytic hormones على الأنسجة الدهنية، لأن الأنسولين هو الهرمون المسؤول على تثبيط lipase الحساسة للهرمونات في الأنسجة الدهنية، مخفضا تحليل الدهون Lipolysis. إن العوز في الأنسولين أو مقاومة الأنسولين يمكن أن يكون المسؤول عن ارتفاع الدهون في الدم Riyad et al., 1988; (Choi et al., 1991)، .

يمكن للألوين أن يكون لها دور محاك للأنسولين، حيث بينت نتائجنا أن الألوين أبدت خفض معنويا للجليسيريدات الثلاثية TG وللكلسترول الكلي TC بنسب مقدرة بـ 50-% و 12 -% على الترتيب عند الجرذان المصابة بداء السكري، كما أبدت انخفاض معنوي في تركيز TG وTC لدى الجرذان السليمة بنسب مقدرة بـ 14-% و 31-% .

يبدو أن الآلية المحتملة التي أبدتها الألوين لخفض مستوى TC هي تأثيرها على امتصاص الكولسترول في الأمعاء وزيادة إفراز حمض الصفراء (Kelly and Tasi ,1978)، حيث تعرف الألوين بدورها المسهل Laxative (Hattoti et al.,1988). يمكن للألوين أن تأثر أيضا على TC بخفض البناء الحيوي للكولسترول خاصة بخفض نشاط 3hydroxy 3methyl glutaryl Coenzyme A reductase (HMG COA reductase)، الأنزيم المفتاح المسؤول عن للبناء الحيوي للكولسترول أو بخفض فوق الأكسدة اللبيدية (Kedar and Chakrabarti,1982) . كما أدى الإعطاء الفموي المتكرر للألوين خلال 21 يوما من جهة أخرى إلى خفض معنوي للـ TG لكلتا مجموعتي الفئران السليمة والمريضة . إن ارتفاع TG هي نتيجة مشتركة عند المصابين بالسكري، حيث بين Bruan and Severson, (1992 أن انخفاض نشاط Lipoprotein lipase (LPL) ، يساهم في ارتفاع تركيز TG المصلي خلال داء السكري. ويبدو أن هذا التصحيح في تركيز TG المصلي، راجع لتعزيز نشاط Lipoprotein lipase، كما يمكن أن يكون راجع إلى تثبيط نشاط Fatty acetyl COA،Glycerophosphate acetyl transferase (Patil et al.,2004).

سجلت العديد من الأبحاث الجارية حول داء السكري أن تعديل تراكيز سكر الدم، ينتج عنه خفض معنوي لمستوى الكلسترول المصلي والجليسيردات الثلاثية وقد تحصلنا على نفس هذه النتائج مع الألوين التي أظهرت تأثير مخفض لبيدات الدم عند الجرذان المصابة بداء السكري.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

بينت العديد من الدراسات أن داء السكري مرتبط بالإجهاد التأكسدي، الناتج عن زيادة في إنتاج الأنواع الأكسوجينية النشطة من ضمنها جذر فوق الأكسيد $O^{\cdot -}_2$، بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 و جذر الهيدروكسيل $HO^{\cdot}$ أو اختزال نشاط الدفاع المضاد للتأكسد (Vincent et al.,2004 ; Rahimi et al.,2005)

إن العلاقة بين التراكيز العالية للجلوكوز والإجهاد التأكسدي جد موثقة في داء السكري السريري، داء السكري التجريبي و في المخبر *in vitro* على خلايا مستنبتة، حيث أدى حضن الخلايا البطانية للشريان الأبهر البقري في 30 mM من الجلوكوز، إلى إنتاج داخل خلوي مفرط للجذور الحرة الأكسجينية مع ارتفاع التركيز الداخل خلوي للمواد المتفاعلة مع TBARS، كما تم أيضا توضيح خلال هذه التجربة أن الإنتاج المفرط للجذور الحرة يسهل تكوين النواتج النهائية للجلكزة المتقدمة AGE على مستوى البروتينات السيتوزولية، كما عملت إضافة مضادات التأكسد في هذه التجربة كالـ α-tocopherol , dimethylsulfoxyde , desferroxamine، على تثبيط تكوين إنتاج الجذور الحرة وتكوين الـ AGE (Giardino et al., 1996).

أما سريريا أكدت دراسة Kassab et al., (2003) خفض في النظام المضاد للتأكسد للمصابين بالسكري، حيث سجل خفض معنوي في كل من الكفاءة الكلية المضادة للتأكسد (TAC) ، نشاط SOD الكريات الحمراء، α-tocopherol و zinc، كما لاحظ ارتفاع في تركيز المواد المتفاعلة مع TBA المرتبط بالـ LDL، في حين لم يتغير نشاط GPx الكريات الحمراء . سجل أيضا (Benrebai et al., 2008) خفض في المستوي البلازمي للـ GSH، TAC، نشاط Catalase، وارتفاع معنوي في مستوى MDA البلازمي، وذلك خلال دراسته لحالة الإجهاد الـتأكسدي لدى مرضى داء السكري نوع 2 في الشرق الجزائري، كما أقترح خلال هاتين الدراستين بتتبع المرضى بتقدير حالة الإجهاد الـتأكسدي الذي يؤسس إشارة إنذار لتعقيدات داء السكري .

يتدخل الإجهاد التأكسدي بتأثيراته المختلفة في تعقيدات السكري وخصوصا التعقيدات الوعائية . يمكن لإضافة مضادات التأكسد كعلاج مكمل أو مساعد أن يكشف عن فوائد كبيرة، حيث يسمح بتعطيل حدوث هذه التعقيدات أو إبطاء تطورها. إن المعلومات الواردة حاليا حول التأثيرات المفيدة للعلاج المركز على مضادات التأكسد كالـ Vit E ، Vit C وحمض اللبويك مازالت متقطعة، في حين يبدو أن نتائج بعض الاختبارات السريرية قصيرة المدى جد مشجعة.

إن الأكسدة الفوقية للبيدات هي المعلم الأساسي للإجهاد التأكسدي، والتي هي عبارة عن عمليات محرضة بالجذور الحرة مسببة الأكسدة المتلفة للأحماض الدهنية الغير مشبعة، كما أنها من الأسباب المؤدية إلى اتساع الأضرار الغشائية والوظيفية للخلايا. يتم قياس الاتساع المعنوي لفوق الأكسدة اللبيدية

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

بواسطة thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) (Rajasekaran etal.,2005 ; Pari and Latha, 2005).

تعتبر أيضا فوق الأكسدة اللبيدية إحدى الميولات الخلوية للسكري. يمكننا تصور بأن انخفاض الأنسولين في الدم خلال داء السكري ،يرفع نشاط أنزيم Fatty acyl Coenzyme A oxidase، الذي يبدأ الأكسدة β للأحماض الذهنية، منتجا بذلك فوق الأكسدة اللبيدية (Rahimi et al.,2005). تسبب فوق الأكسدة اللبيدية بدورها رفع انتاج الجذور الحرة، التي تكون بوساطة فوق أكسيد اللبيدات (Zhang and Tan ,2000) .

تكمن زيادة مستوى فوق الأكسدة اللبيدية في الحيوانات المصابة بداء السكري إلى ملاحظة ملفتة للانتباه في زيادة تركيز TBARS في كبد و كلى الجرذان المصابة بداء السكري وهي نتيجة تم تسجيلها من طرف Can et al ., (2004) خلال دراسته لتأثير *Aloe vera* على كبد الجرذان المصابة بداء السكري نوع 2 وكذلك سجل Obrosova et al.,(2003) هذه النتيجة خلال دراسته لتأثير DLα-Lipoil acid على كلى الجرذان المصابة بداء السكري المحرض بـ STZ ، كما وضحوا أن ارتفاع مستوى TBARS راجع لزيادة مستوى الإجهاد التأكسدي وذلك من خلال إنتاج الأنواع الأكسيجينية النشطة .

سجلت مثل هذه النتائج خلال هذه الدراسة، حيث لاحظنا ارتفاعا معنويا في تركيزTBARS بنسبة مقدرة بـ 63 % و 30% في كبد وكلى الجرذان المريضة الضابطة على الترتيب، مقارنة بالجرذان السليمة الضابطة. أبدت الجرذان المصابة بداء السكري والمعالجة بالألوين استجابة للعلاج من خلال خفض معنوي في تركيز TBARS الكبدي و الكلوي بنسبة مقدرة بـ 30-% و20-% مقارنة بالجرذان المريضة الضابطة .يبدو أن هذا الانخفاض راجع للنشاط المضاد للتأكسد التي تملكه الألوين (Tian and Hua,2005). سجلRossana et al.,(2007) أن الألوين تثبط فوق الأكسدة اللبيدية للــ LDL ولأغشية الكريات الدموية الحمراء المحرضة بالجذور الحرة المشتقة من tertobutylhydro-peroxide (*t*BHP) و (AAPH) 2,2ʼazobis amidinopropane 2- hydrochlorideمن خلال قوة كسح جذ عالية للجذور المشتقة من هذه المركبين.

تتميه الالوين بعد الاعطاء الفموي أنزيميا بواسطة البكتيريا المعوية (Che et al. ,1991 ;Hattoti et al,1988) مكونة aloe-emodin anthrone الذي يتحول بعد أكسدة ذاتية إلى aloe-emodin. عند دراسة الحركية الصيدلانية للألوين و aloe-emodin من طرف Beppu et al.,(2006) ، تبين تواجد كل من هذين المركبين في الدورة الدموية وكذلك تراكمهما في الكبد. أختبر Malterud et al., (1993) التأثير المضاد للتأكسد لهذا المشتق الآيضي (Aloe-emodin) للألوين ضد فوق الأكسدة اللبيدية المحرضة في

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
المنارة للاستشارات
www.manaraa.com

خلايا كبدية معزولة للجرذان،فوجد أن Aloe-emodin في هذا النموذج المخبري من الأبحاث *in vitro* ، تمتلك فعالية كبيرة في تثبيط فوق الأكسدة اللبيدية للأحماض الذهنية الغير مشبعة، المحرضة بواسطة lipoxygenase، كما بينت دراسة Yen et al .,(2000) نفس هذه النتائج مع قدرة Aloe-emodin على كسح جذر الهيدروكسيل المحرض بواسطة تفاعل Fenton، إلا أن هناك أبحاث ألغت قدرة هذا المشتق على كسح جذرالهيدروكسيل(Cai et al., 2004).

أبدت Aloe-emodin أيضا فعل وقائي ضد رباعي كلور الكربون CCl4 المحرض للتضرر الكبدي والمتسبب في حدوث فوق الأكسدة اللبيدية الكبدية، المؤدية إلى زيادة تركيز أنزيم Aspartate aminotransferase في المصل. أبدت Aloe-emodin خلال هذه الدراسة لـ Arosio et al .,(2000) خفض لنسبة هذا الأنزيم في المصل بنسبة 70% وذلك بتثبيط تحريض الكسر التأكسدي للأحماض الذهنية الغشائية الغير مشبعة.

يممكننا القول من خلال نتائج هذه الأبحاث أن النشاط المثبط لفوق الأكسدة اللبيدية في دراستنا، يمكن أن يعود للفعل المضاد للتأكسد للألوين نفسه ولمشتقه الآيضي Aloe-emodin .كما أن تثبيط فوق الأكسدة اللبيدية راجع لتعزيز نشاط أنزيم SOD و Catalase و كذلك رفع تركيز GSH المختزل، كل هذه النتائج المتحصل عليها خلال دراستنا لها ارتباط قوي لأن هناك تآزر بين هذه الأنزيمات المضادة للتأكسد.

يملك GSH المختزل أدوار مختلفة في الدفاع المضاد للتأكسد فهو كاسح مباشر للجذور الحرة، بالإضافة إلى أنه مادة تفاعل مرافقة لنزع سمية البيروكسيدات بواسطة GPxs (Winterbourn, 1995) . يشكل GSH بهذه الآليات عامل مضاد للتأكسد واقي للأنسجة من الإجهاد التأكسدي، كما يعتبر قياسه معلم موضح لأضرار الجذور الحرة الأكسجينية (Can et al., 2004).

بينت نتائجنا خفضا معنويا في تركيز GSH الكبدي و الكلوي لدى الجرذان المصابة بداء السكري بنسبة مقدرة بـ 54-% و 40-% على التوالي مقارنة بالمجموعة السليمة، وهي موافقة لنتائج، كانت قد سجلت من طرف Ananthan et al., (2004) ، Chaudhry et al., (2007) و Gumieniczek,(2005) .

اقترح Loven et al (1986) أن انخفاض تركيز GSH في الأنسجة، يمكن أن ينتج عن خفض بناء GSH أو نتيجة لتخليق الأنواع الأكسيجينية النشطة بآليات مخلقة للإجهاد التأكسدي، أي بارتفاع هدم GSH بالإجهاد التأكسدي خلال داء السكري . كما يمكن أن يشتق انخفاض مستوى GSH في الكبد و الكلى من استنفاد NADPH ، زيادة نفادية GSSG الراجعة للأضرار الغشائية المحرضة بالإجهاد التأكسدي وزيادة استهلاك GSH لإزالة البيروكسيدات (Yadav et al ., 1997).

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

سجلنا في هذه الدراسة ارتفاع معنوي في مستوى الـ GSH في كبد وكلى الجرذان المريضة المعالجة بالألوين بنسبة مقدرة بـ 72 % و 34% على التوالي، مقارنة بتلك المجموعة المريضة الضابطة. يدل هذا الفعل على أن الألوين يمكن أن تأثر على محتوى الـ GSH بإحدى هاتين الآليتين : زيادة البناء الحيوي للـ GSH أو خفض الاجهاد التأكسدي المؤدي إلى التقليل من هدم GSH أو بالاثنين معا (Rajasekarn et al.,2005).

أبدت aloin خلال دراسة Rossana et al .,(2007) حول التأثير المضاد للتأكسد للمركبات الفينولية الموجودة في النباتات الغذائية على الليبوبروتينات منخفضة الكثافة وخلايا الدم الحمراء في المخبر *in vitro* ، وقاية كبيرة للمجاميع الـ Sulhydryl البروتينية لأغشية الكريات الحمراء من الأكسدة بواسطة الجذور الحرة المشتقة من *t*BHP وhemin بنسبة مقدرة بـ 86% . كما أن ارتفاع محتوى GSH في كبد و كلى الجرذان المعالجة بالألوين يمكن أن يكون إحدى العوامل المسؤولة عن تثبيط فوق الأكسدة الليبيدية.

يعتبر Superoxide dismutase (SOD) من بين إحدى أهم الأنزيمات في نظام الدفاع المضاد للتأكسد الأنزيمي، حيث يعمل على تحفيز التحول المزدوج dismutation لجذر فوق الأكسيد منتجا بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 و الأكسجين الجزئي (Mc Croder et al., 1976)، محدثا بذلك خفض للتأثير السمي المسبب بواسطة هذا الجذر. سجلت العديد من الدراسات أن هناك انخفاض في نشاط الـ SOD في الجرذان المريضة بداء السكري، والذي يمكن يكون راجعا لحدوث خمول هذا الأنزيم بواسطة بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 أو بواسطة الجلكزة الغير أنزيمية للأنزيم (Sozmen et al.,2001).

من المعروف أن أنيون فوق الأكسيد $O_2^{\cdot -}$ يقوم بإحداث خمول أنزيم الكتلاز Catalase (CAT) الذي يتدخل في إزالة سمية H_2O_2 (Chance et al .,1952) ، ومنه يمكن أن يلعب زيادة نشاط أنزيم SOD دورا هاما في المحافظة على نشاط الـ CAT .

الكتلاز هو بروتين هيمي، يعمل على تحفيز اختزال بيروكسيد الهيدروجين، وبالتالي حماية الأنسجة من جذر الهيدروكسيل ذو المفاعلية العالية (Searle and Wilson,1980). إن خفض نشاط الـ CAT خلال داء السكري يمكن أن ينتج أيضا عن جلكزة هذا الأنزيم (Yan and Harding, 1997) . تم تسجيل اختزال نشاط SOD وCAT الكبدي و الكلوي خلال داء السكري، والذي يمكن أن يحدث العديد من التأثيرات المتلفة الراجعة لتراكم جذر فوق الأكسيد و بيروكسيد الهيدروجين (Wohaieb and Godin, 1987) .

سجلنا خلال هذه الدراسة نفس هذه النتائج حيث لاحظنا خفضا معنويا بنسب مقدرة بـ 40-% و 51-% في نشاط SOD الكبدي والكلوي وبـ 53-% و 46-% في نشاط CAT الكبدي والكلوي لدى الجرذان

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المريضة الضابطة، على الترتيب، مقارنة بالجرذان السليمة الضابطة. في حين سجلنا ارتفاعا معنويا لنشاط كل من SOD و CAT الكبدي والكلوي على التوالي في الجرذان المريضة المعالجة بالألوين Aloin مقارنة بالجرذان الضابطة بنسب مقدرة بـ 65 % و 64 % في نشاط SOD و 106% و60% في نشاط CAT على التوالي . يمكن أن يرجع هذا التأثير الذي أبدته الألوين إلى خفض جهد الجلكزة لهذين الأنزيمين وذلك بتعديل سكر الدم ، إلى التقليل من انتاج الجذور الأكسيجينية النشطة الحرة بتأثيرها المضاد للتأكسد أو إلى تحسين نشاط الأنزيمات المضادة للتأكسد.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

الخلاصة والآفاق

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

X.الـخلاصة والأفـاق

أصبح الآن من المسلم به بأن التراكيز العالية للجلوكوز في الوسط الداخل والخارج خلوي تحرض الإجهاد التأكسدي الذي يعرف بأنه اختلال في التوازن بين بادئات الأكسدة ومضادات التأكسد . يبدو أن العديد من الآليات تتدخل في تخليق الإجهاد الـتأكسدي ولذلك اقترح بأن تتمة لمضادات التأكسد يمكن استعمالها كعلاج مساعد. ورغم أن الدراسات المنجزة لحد الآن مازالت غير متكاملة إلا أن بعض النتائج المحصل عليها جد مشجعة.

قمنا بقياس خلال هذه الدراسة بالإضافة إلى الـتأثير المضاد للسكري والمخفض لدهون الدم، التأثير المضاد للتأكسد للألوين (30 ملغ/كلغ من الوزن الجسمي) للجرذان السليمة والمصابة بالسكري التجريبي المحرض بـ Streptozotocin. أبدى الإعطاء الفموي للألوين خلال ثلاث أسابيع، تأثير معدل لسكر الدم للجرذان المصابة بداء السكري بنسبة 70- % ، بينما لم نسجل أي تغيير في تركيز الجلوكوز المصلي للجرذان السليمة المعالجة. كما سجلنا أن للألوين تأثير مخفض لدهون الدم لدى مجموعتي الجرذان السليمة والمريضة، حيث أظهرت النتائج خفض في تركيز الجليسريدات الثلاثية المصلي بـنسبة 50-% و 31-% في الجرذان المعالجة المريضة والسليمة على الترتيب، وقد لوحظت مثل هذه النتائج مع الكولسترول الكلي لدى مجموعة الجرذان المعالجة المريضة والسليمة وذلك بنسبة مقدرة بـ 12-% و 14-% على الترتيب.

سجلنا عند دراسة تأثير الألوين على مؤشرات الإجهاد التأكسدي، تأثير مخفض لتكوين الجذور الحرة في كل من النسيج الكبدي والكلوي، من خلال خفض نواتج فوق الأكسدة اللبيدية الكبدية والكلوية في الجرذان المصابة بداء السكري التجريبي بنسبة مقدرة بـ 30-% و 20-% على الترتيب، من خلال الرفع في تركيز GSH نسبة مقدرة بـ 72 % و 34% في كبد وكلى الجرذان المريضة المعالجة على التوالي، مقارنة بتلك المجموعة المريضة الضابطة، ومن خلال الرفع المعنوي في نشاط كل من إنزيمي SOD (65 % ، 64 %) و CAT (106% ، 60 %) الكبدي والكلوي في المجموعة المريضة المعالجة.

من خلال هذه النتائج نستنتج أن الألوين تمتلك نشاط مضاد للسكري ومخفض لدهون الدم إضافة إلى تأثيرها المضاد للتأكسد، إلا أنه يستلزم الكثير من الأبحاث الدقيقة الموجهة في *In vitro* و *In vivo* ، الضرورية لتحديد الآليات التي تبديها الألوين في إحداث هذه التأثيرات، ومن بين الأفاق المسطرة :

. دراسة الفعل الوقائي للألوين على الحصين hippocampus من أضرار الإجهاد التأكسدي لدى الجرذان المصابة بالسكري المحرض بـ STZ.

. دراسة تأثير الألوين على نقل الجلوكوز في L6 moytubes .

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المـراجع

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

XV.المـــــــــر اجـــع

.**Ahmed, I., Lakhani, M.S., Gillet, M., John, A., Raza, H**., 2001. Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of antidiabetic Momordica charantia (Karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes Research and Clinical Practice. 51 : 155–161.

.**Akao, T.,Che, Q.M., Kobachi, K., Hattori, M.; Namba, T.** ,1996.A Purgative Action of Barbaloin Is Induced by Eubacterium sp. Strain BAR, a Human Intestinal Anaerobe, Capable of Transforming Barbaloin to Aloe-emodin Anthrone. Biological and Pharmaceutical Bulletin.19: 136-138 .

.**Al-Azzawie, H., Alhamdani, M.S.S.,** 2006. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. Life Sciences .78 :1371–1377.

.**Allain, C.C., Poon, L.C., Chan, C.S.G., Richmond, W., Fu, C**., 1974.Enzymatic determination of total cholesterol. Clinical Chemistry.20 :470–473.

.**Amiri , F., Shaw, S., Wang, X., Tang, J., Waller, J.L., Eaton, D.C., Marrero M.B.,** 2002.Angiotensin II activation of the JAK/STAT pathway in mesangial cells is altered by high glucose. Kidney International.61: 1605–1616.

.**Ananthan, R, MSc. MPhil. PhD., Latha ,M. MSc. MPhil., Ramkumar , M. K. MSc. MPhil., Pari, L. MSc MPhil PhD., C. Baskar.MSc. MPhil .PhD ,. Narmatha, Bai. MSc. MPhil. PhD. ,2004**. Modulatory Effects of Gymnema montanum Leaf Extract on Alloxan-Induced Oxidative Stress in Wistar Rats**.** Nutrition. 20:280 –285.

.**Anderson ,J.W., Gowri, M.S., Turner, J., Nichols, L .,Diwadkar V.A .,Chow, C.K., Oeltgen, PR .,**1999.Antioxidant supplementation effects on low density lipoprotein oxidation for induvidual with type 2 Diabetes mellitus. Journal of the American College of Nutrition .18 :451-461.

.**Arosio,B., Gagliano, N., . FusaroL ,M .P ., Parmeggiani, L., Tagliabue ,J.,Galetti ,P., De Castri, D., Moscheni ,C., Annoni , G., 2000.** Aloe-Emodin Quinone Pretreatment Reduces Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride **.** Pharmacology and Toxicology. 87: 229–233.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Asgary, S., Naderi, G.A., Sarraf Zadegan, N., Vakili, R., 2002. The inhibitory effects of pure flavonoids on in vitro protein glycosylation. Journal of Herbal Pharmacotherapy. 2 : 47–55.

.Baynes ,J.W., 1991 .Perspectives in diabetes, role of oxidative stress on development of complications in diabetes. Diabetes.40:405-412.

.Bellomo, G., Moggi, E., Poli, M., Agosta, F., Bolati, P., Finardi, G., 1995. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoproteins in NIDDM . Diabetes .44 : 60-66.

.Bennett, B.L., Sasaki, D.T., Murray, B.W., O'Leary, E.C., Sakata, S.T., Xu, W., Leisten, J.C., Motiwala, A., Pierce, S., Satoh, Y.,Bhagwat, S.S., Manning, A.M., Anderson, D.W.,2001. SP600125, an anthrapyrazolone inhibitor of Jun N-terminal kinase. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 98: 13681-13686 .

.Benrebai ,M ., Abidli , N ., Nasar ,S.M ., benlatreche , C., 2008.Oxidative stress status in type 2 diabetic patients in Eastern Algeria . World Applied Sciences Journal . 4 (5) : 714-719.

.Beppu H., Nagamura Y., Fujita K., 1993 .Hypoglycaemic and antidiabetic effects in mice of *Aloe arborescens Miller var . natalensis berger*. Phytotherapy Research. **7** : 37- 42.

.Beppu, H., Shimpo, K., Chihara, T., Kaneko, T., Tamai ,I.,Yamaji, S., Ozaki, S., Kuzuya,H., Sonoda,S.,2006. Antidiabetic effects of dietary administration of Aloe arborescens Miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: Investigation on hypoglycemic action and systemic absorption dynamics of aloe components. Journal of Ethnopharmacology .103 :468–477.

.Bolaffi, J.L., Nagamatsu, S., Harris .J., Grodsky, G.M., 1987. Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. Endocrinology **120**: 2117-2122.

.Boyle, J.P., Honneycutt, A.A., Narayan, K.M., Hoerger, T.J., Geiss, L.S., Chen, H., Thompson, T.J., 2001. Projections of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. Diabetes Care . 24 : 1936–1940 .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Bravi, MC .,Pietrangeli, P., laurenti, O., Basili ,S .,Cassone-Faldetta, M., Ferri, C., De Mattia, G ., 1997.Polyol pathway activation and gluthation redox status in non-dependent diabetic patients. Metabolism .46 : 1194-1198.

.Brown, W.V.,1994. Lipoprotein disorders in diabetes mellitus. The Medical Clinics of North America. 78 : 143–161 .

.Bruan, J.E.A., Severson, D.L., 1992. Lipoprotein lipase release from cardiac myocytes is increased by decavandate but not insulin. American Journal of Physiology .262 : 663–670.

.Burits et al ., 1999.Tietz Textbook of Clinical Chemistry ,3rd ed AACC.

.Cai,Y., Sun, M., Xing, J., Corke, H.,2004 **.**Antioxidant Phenolic Constituents in Roots of Rheum officinale and Rubia cordifolia: Structure−Radical Scavenging Activity Relationships. J. Agric. Food Chemistry. 52 (26) : 7884-7890

.Can, A., Akev, N., Ozsy, N., Bolkent, S., Bahriye Arda, P., Yanardag, R., Okyar, A., 2004. Effect of Aloe vera Leaf Gel and Pulp Extracts on the Liver in Type-II Diabetic Rat Models. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 27(5) : 694—698.

.Capasso F., Borrelli F., Capasso R., Di Carlo G., Izzo A. A., Pinto L.,Mascolo N., Castaldo S., Longo R., 1998 .Aloe and its therapeutic use. Phytotherapy Research. 12 : 124—127.

.Ceriello, A., 2003. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. Diabetes Care .26. 1589–1596.

.Chance, B., Green Stein, D.S., Roughton, R.J.W.,1952. The mechanismof catalase action 1-steady state analysis. Archives of Biochemistry and Biophysics .37: 301.

.Chaudhry ,J., Ghosh ,N. N ., Roy, K ., Chandra ,R., 2007. Antihyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats Life Sciences 80 :1135–1142.

.Che, Q. M. ,Akao, T. , Hattori, M. ,Kobashi , K . , Namba, T.,1991. Isolation of human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. Planta Medica. **57** : 15–19 .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.**Choi, J.S., Chung, H.Y.,Jung, H.A., Park, H.J.,Yokozawa, T**.,2000 Comparative evaluation of antioxidant potential of alatemin (=2-hydroxyemodin) and emodin. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 48: 6347-6351.

.Choi, J.S., Yokozawa, T., Oura, H., 1991. Improvement of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of Prunus davidiana stems and its main component, pruning.Planta Medica. 57 : 208–211.

.Clairborne, A .,1985.Catalase activity .in :Greenwald RA .CRC Hand book of Methods for Oxygen Radical Research .Boca Raton ,FL : CRC Press .283-284.

.Cos, P., Ying, L., Calomme, M., HU, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., Vanden Berghe, D., 1998. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. Journal of natural products. 61 : 71-76

.Craven ,P. A .,Philips, S.L., Melhem, M.F., Liachenko, J .,DeRubertis, F.R .,2001a. Overexpression of manganese superoxide dismutase supresses increase in collagen accumulation induced by culture of mesangial cells in high-media glucose .Mrtabolism .50(9) :1043-1048.

.Craven, P. A., Melham, M. F., Phillip, S. L. DeRubertis, F. R. 2001b. Overexpression of Cu2+/Zn2+ superoxide dismutase protects against early diabetic glomerular injury in transgenic mice Diabetes. 50 : 2114–2125 .

.**Cuellar, M.J.,Giner, R.M., Recio, M.C., Manez, S., Rios, J.L**.,2001. Topical anti-inflammatory activity of some Asian medicinal plants used in dermatological disorders. Fitoterapia. 72: 221-229.

.Davie, S.J., Gould, B.J., Yudkin, J.S., 1992. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. Diabetes. 41. 167–173.

.Day, C. ,1998. Traditional plant treatments for diabetes mellitus: pharmaceutical foods. British Journal of Nutrition. 80 : 5–6.

.Delattre ,J ., Beaudeux ,J.L., Bonnefont –Rousselot , D ., 2005.Radicaux libres et stress oxydant ,Aspects biologiques et pathologiques .Edition TEC & DOC .pp .355-376.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Delattre, J ., Bonnefont-Rooselot ,D ., Bordas-Fonfrédre ,M ., Jaudan , M. C ., 1999. Diabete sucré et stress oxydant . Annales de Biologie Clinique. 57 (4) : 437-44 .

.Dobrian , A ., Simionescu , M ., 1995. Irreveribly glycated albumin alters the physico-chemical characteristics of low density lipoproteins of normal and diabetic subjects. Biochimica et Biophysica Acta. 1270 : 26-35.

.Dringen, R., 2000 .Metabolism and functions of gluthation in brain. Progress in Neurobiology. 62 : 649-671.

.Du, X.L., EdElStein, D. L. Rossetti, I.G., Fantus, H., Goldberdg, F., Ziyadeh,J. W.U., Brownlee, M., 2000. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 97 : 12222–12226.

.Eddouks ,M., Lemhadri A., Michel, J.B ., 2005. Hypolipidemic activity of aqueous extract of Capparis spinosa L. in normal and diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology .98 : 345–350.

.El-Alfy, A.T., Ahmed, A.A.E., Fatani, A.J., 2005. Protective ef fect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats. Pharmacological Research. 52. 264–270.

.Elangovan ,V. , Shohami, E. , Gati , I. , Kohen R., 2000 .Increased hepatic lipid soluble antioxidant capacity as compared to other organs of streptozotocin-induced diabetic rats: a cyclic voltammetry study. Free Radical Research.32:125.

.Eliza, J., Daisy,P., Ignacimuthu , S., Duraipandiyan,V., 2008. Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from Costus speciosus (Koen ex. Retz.)Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats.Chemico-Biological Interactions. 5773 .

.Ellman, G.L .,1959.Tissue sulfhidryl groups. Archives of Biochemistry and Biophysics.82 :70-77.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Fahim, F.A., Esmat, A.Y., Mady, E.A., Amin, M.A., 1997a Pharmacokinetic and tumour studies of aloin (a natural anthraquinone) on mice bearing solid Ehrlich carcinoma. Jornal of Tumour Markers Oncology. 12:127-134.

.Fahim, F.A., Esmat, A.Y., Mady, E.A., Amin, M.A.,1997b. Serum LDH and ALP isozyme activities in mice bearing solid Ehrlich carcinoma and/or treated with the maximum tolerated dose (MTD) of aloin Dis. Markers. 13:183-193.

.Favier ,A., 2003 **.** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L' Actualité chimique ISSN 0151-9093 CODEN ACCHDG ,11-12:. 108-115 **.**

.Fort, D., Ubillas, R.P.,Mendez, C.D. , Jolad, S.D., Inman, W.D.,Camey, J.R., Chen, J.L., Laniro, T.T., Harbun, C., Bruening, R.L., Luo, J.,Reed, M.J., Iwu, M., Carlson, T.J., King, S.R., Bieser, D.E., Cooper, R ., 2000 .Novel Antihyperglycemic Terpenoid-Quinones from Pycnanthus angolensis **.** The Journal of Organic Chemistry . 65: 6534-6539.

.Garg ,M.C. , Ojha, S. ,Bansal, D.D., 1996 .Antioxidant Status of streptozotocin - diabetic rats. Indian Journal of Experimental Biology.34: 264 .

.Gasparin F.R., Spitzner F.L., Ishii-Iwamoto, E.L., Bracht A., Constantin ,J., 2003.Actions of quercetin on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. Xenobiotica.33:903–911.

.Genet, S.K.K ., Raosaheb, Z., Najma, B., 1999 .Effects of vanadate, insulin and fenugreek (Trigonella foenum graecum) on creatine kinase level in tissues of diabetic rat. Indian Journal of Experimental Biology. 37 : 200–202.

.Giardino ,I ., Edelstein , D ., Brownlee, M., 1996. BLC-2 expression antioxidants prevent hyperglycemia induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells . Clincal Investigation .97 :1422-8.

.Goel, V. ; Cheema, S.K. ,Agellon, L.B. , Ooraikul, B. , Basu, K.,1999 .Dietary rhubarb (Rheum rhaponticum) stalk fibre stimulates cholesterol 7a-hydroxylase gene expression and bile acid excretion in cholesterol-fed C57BL/6J mice. British Jornal of Nutrition. 81:65-71.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Gonzalez ,R.G ., Barnett , P ., Aguayo ,J., Cheng ,H.M ., Chyalck , L . T.J., 1984. Direct measurement of polyol pathway activity in the occular lens .Diabetes .33 :196-199.

.Greene ,D.A ., Stevens,M.J ., 1996. The sorbitol –osmotic and sorbitol redox hypotheses .In diabetes mellitus .Eds Lippincott-Raven Publishers Philadelphia.

.Groom, Q. J.,Reynolds, T., 1986. Barbaloin in aloe species. Planta Med. 52:345–348.

.Gumieniczek,A ., 2005.Effects of pioglitazone on hyperglycemia-induced alterations in antioxidative system in tissues of alloxan-treated diabetic animals .Experimental and Toxicologic Pathology 56:321–326.

.Gupta,U.C . ,Jain ,G.C., 2009 .Study on Hypolipidemic Activity of Cassia fistula. Legume in Rats. Asian Journal of Experimental Science . 23. 1:241-248.

.Harrison , R ., 2002. Structure and function of xanthine oxidoreductase :where are we now ? Free Radical Biology and Medicine .6 :774-797**.**

.Hattori ,M ., Kanda, T., Shu, Y.Z., Akao T, Kobashi, K .,Namba.T., 1988 .Metabolism of barbaloin by intestinal bacteria. Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo) .36: 4462-4466.

.Hazen, S.L., Zhang, R., Shen, Z., Wu, W., Podrez, E.A., MacPherson, J.C., Schmitt, D., Mitra, S.M., Mukhopadhyay, C., Chen, Y., Cohen, P.A., Hoff, H.F., Abu-soud, HM.,1999.Formation of nitric oxide-derived oxidants by meyaloperoxidaes in monocytes .Circle Research .85 :950-958.

.Hsu, J-L., Hsieh, Y., Tu, C., O'Connor, D., Nick, H.S., 1996. Catalytic properties of human manganesesuperoxide dusmitase. Journal of Biological Chemistry. 271 : 17687-17691.

.Hunt, J.V, Dean, R.T, Wolff, S.P. ,1988.Hydroxyl radical production and autooxidative glycation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimentalmodel of diabetes mellitus and ageing. Biochemestry J.256:205.

.Irina, G. Obrosova ,I.G .,Fathallah,L., Liu ,E., Nourooz-Zadeh,J ., 2003Early oxidativ stress in the diagetic kidney :effect of DL-Lipoic acid. Free Radical Biology and Medicine, Vol. 34(2) : 186–195.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Izzo A.A ., Sautebin ,L., Borrelli ,B ., Longo,R., Capasso,F .,1999 .The role of nitric oxide in aloe-induced diarrhoea in the rat. European Journal of Pharmacology 368 :43–48.

.Jaim, S.K., Lim, G .,2000. Lpoic acid decreases lipid peroxidation and protein glycosylation and increases (Na^+ + K^+) and Ca^{2+} -ATPase in high glucose –treated human erythrocytes . Free Radical Biology and Medicine. 29 :1122-1128.

.Jain ,S.K ., McVie ,R ., Jaramillo ,J.J ., Palmer ,M ., Smith ,T ., 1996 Effect of vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and trigyceride levels and red cell indices in type 1 diabetic patients . Journal of the American College of Nutrition . 15 : 458 -61.

.Jain, S.K ., McVie, R ., Jaramillo, J.J .,Chen, Y .,1998. Hyperketonemia (acetoacetate) increase the oxizability of LDL + VLDL in type 1 diabetic patients . Free Radical Biology and Medicine. 45 :762-767.

.Kamei, H., Koid, T., Kojima, T., Hashimoto, T., Hasegawa, M. ,1998 .Inhibition of cell growth in culture by quinines. Cancer Biotherapy Radiopharmacology., 13: 185-188.

.Kaneko ,H .,Fujii ,J., Myint ,T., Miyazawa, N ., Islam ,K.M .,Kawasaki, Y ., Susuki, K ., Nakamura, M ., Tatsumi ,M .,Yamasaki ,Y ., Taniguchi, N ., 1996 . Reducing sugars triggers oxidative modification and appotosis in pancreatic β-cells provoking oxidative stress through the glycatin reaction. Biological Chemistry Jornal.320 :855-863.

.Kaplan et al . ,1984. Glucose.Clin Chem The C.V .Mosby Co .St .Louis .Toronto.Princeton . 1032-1036.

.Kassab ,A ., Laradi, S ., Ferchichi ,S., Omezzine , A ., Charfeddine ,B .,Ammar , H., Chaieb ,L .,Mild, A., 2003. Oxidative parameters in type 2 diabetes mellitus . Immuno – analyse et Biologien spécialisée .18 :79-85.

.Kedar, P., Chakrabarti, C.H., 1982. Effects of bittergourd (Momordica charantia) seed and glibenclamide in streptozotocin induced diabetes mellitus. Indian Journal of Experimental Biology. 20 :232–235.

.Kelly, J.J., Tsai, A.C., 1978. Effect of pectin, gum Arabic and agar on cholesterol absorption, synthesis and turnover in rats. Journal of Nutrition. 108 : 630–639.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Kennedy, D.M .,Skillen, A.W .,Self, C.H .,1994 . Glycation of monoclonal antibodies impairs their ability to bind antigen . Clinical Experimental Immunology .257 : 251-258

.Keogh, R.J., Dunlop, M.E. Larkins, R.G.,1997. Effect of inhibition of aldose reductase on glucose flux, diacylglycerol formation, protein kinase C, and phospholipase A2 activation. Metabolism. 46 : 41–47.

.King, G.L .,Brownlee ,M .,1996.the cellular and molecular mechanisms of diabetic complication . Endocrinology Metabolism Clinics of North America . 25(2) :255-270.

.King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H., 1998. Global burden of diabetes1995–2025 prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care .21. 1414–1431.

.Ko ,T.Z .,Safo, M.K., Musayev, F.N .,Di Salvo, M.L .,Wang, C .,Wu, S.H ., Abraham, DJ ., 2000. Structure of human erythrocyte catalase .Acta Cryst .56 :241-546.

.Koya, D., Jirousek, M.R., Lin, Y.W., Ishii, H., Kuboki, K.,King, G.L., 1997. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. Jornal of clinical investigatiobn. 100 : 115–126.

.Krinsky, N. I., 1993. Actions of carotenoids in biological systems. Annual Review of Nutrition. 13 :561-587.

.**Kuo, Y.C., Meng, H.C., Tsai, W.J**.,2001. Regulation of cell proliferation, inflammatory cytokine production and calcium mobilization in primary human T lymphocytes by emodin from Polygonum hypoleucum Ohwi. Inflammation Research . 50:73-82.

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

.Lee ,M.S Sohn, C.B., 2008. Anti-diabetic Properties of Chrysophanol and Its Glucoside from Rhubarb Rhizome. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 31.11 : 2154—2157 .

.Lee, A.Y., Chung, S.S., 1999.Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract, FASEB J.**13** : 23–30.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Lee, H.Z ., 2001a.Effects and mechanisms of emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. **.** Br. J. Pharmacol. 134:11-20;

.Lee, H.Z., Hsu, S.L., Liu, M.C., Wu, C.H., 2001b . Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma .Eur. J. Pharmacol, 431:287-295 .

.Lemli, J .,1996.**,** Mécanisme d'action des sennosides. Discussion = Action mechanism of sennosides. Discussion **.**Ann. Gastroenterol. Hepatol. 32: 109-112 .

.LI and al . ,1994 .Apoliproteine E .Laboratory determenatin and clinical significance .In Laboratory mesurement of lipids , lipoproteins and apoliproteins .N Rafai andGR Warnick ,EDS , Washington AACC Press .279-304.

.Liebler, D. C., and MacClure T. D., 1996.Antioxidant reactions of β-carotene: identification of carotenoid-radical adducts. Chem. Res. Toxicol. 9 : 8-11.

.Liochev, S.I., Fridovich, I ., 2000. Copper-and zinc –containing superoxide dismutase cana cts as superoxide reductaes and superoxide oxidaes .J Biol chem .275 :38482-38485.

.Luo, J. , Cheung, J. , Yevich, E.M. ; Clark, J.P. , Tsai, J. , Lapresca, P., Ubillas, R.P., Fort, D.M., Carlson, T.J., Hector, R.F., King, S.R., Mendez, C.D., Jolad, S.D., Reaven, G.M. ,1999. Novel Terpenoid-Type Quinones Isolated from Pycnanthus angolensis of Potential Utility in the Treatment of Type 2 Diabetes. J. Pharm. Exp. Ther. 288: 529-534.

.Luo, Q., Cai, Y., Yan, J., Sun, M., Corke, H., 2004. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from Lycium barbarum. Life Sciences .76. 137–149.

.Lyons, T.J., Jenkins, A.J., 1997 .Lipoprotein glycation and its metabolic consequences . Curr Opin Lipidol .8 :174-180 .

.Malterud, K. E., T. L. Farbrot, A. E. Huse ,. R. B. Sund., 1993 .Antioxidant and radical scavenging effects of anthraquinones andanthrones. Pharmacolog .47 (1) : 77–85.

.Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. Journal of Bıochem Molecular Toxıcology. 17.24–39.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Marklund, S.L, 1985**.** Pyrogallol autooxidation. In: Handbook of Methods for Oxygen Radical Greenwald, R.A. ed. Boca raton, Fla: CRC Press, 243-247.

.Martinez, M .J .A., Benito ,P . B ., 2005. Biological activity of quinones in Studies in natural products chemistry. Elsevier .B .V .30 :303-366.

.Mc Crod, J.M., Keele, B.B., Fridovich, I., 1976. An enzyme based theory of obigate anaerobiosis, the physiological functions of superoxide dismutase. Pro Natl Acad Sci USA. 68: 1024.

.Mohora, M., Greabu, M., Muscurel, C., Duță, C., Totan, A., 2007.The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. Romanian J. BIOPHYS. 17(2) : 63–84

.Mohora,M., Greabu,M .,Muscur ,E.L,C .,Du, C., Totan, A., 2007. The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complication . Biophys. 17 (2) :63–84.

.Morigi, M ., Angioletti, S ., Imberti, B ., Donadelli , R ., Michelitti ,G ., Figliuzzi, M., Remuzzi ,A ., Zoja, C ., Remuzzi, G .,1998 . Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentration and hyperglycemia in a NF-κB dependent fashion .J Clin Inest .101 :1905-1915.

.Naik, S.R., Filho, J.M.B., Dhuley, J.N., Deshmukh, R., 1991. Probable mechanism of hypoglycaemic activity of bassic acid, a natural product isolated from Bumelia sartorum. Journal of Ethnopharmacology .33 :37–44.

.Neuhauscarlisle, K.; Vierling, W.; Wagner, H., 1997.Screening of plants extracts and plant constituents for calcium-channel blocking activity. Phytomedicine. 4: 67-71 .

.Neuzil, J ., Stoker, R.,1993.Bilirubin attenuates radical–mediate damage to serum albumin . FEBS Lett .331:281-584.

.Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X.L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., Yorek, M.A., Beebe, D., Oates, P.J., Hammes, H.P.,Giardino, I., Brownlee, **. M.** 2000.Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage, Nature.404 :787–790**.**

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.O'Brien, R.C .,Luo ,M., Balazs ,N .,Mercuri ,J .,2000. In vitro and in vivo antioxidant propertiesof glicazide .J Diabetes Complication .14 :201-206.

.O'Brien, R.M. , Granner, D.K .,1996. Regulation of gene expression by insulin. Physiological Reviews. 76 :1109–1161 .

.Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979 **.**Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction, Anal. Biochem. 95 : 351-358.

.Oleynek, J.J., Barrow, C.J., Burns, M.p., Sedlock, D.M., Murphy, D.j., Kaplita, P.V., Sun, H.H., Cooper, R., Gillum, A.M., Chadwick, C.C., 1995.Anthrones, Naturally Occurring Competitive Inhibitors of Adenosine-Triphosphate-Citrate Lyase; Drug Dev. Res. 36:35-42 .

.Opera, E.C.,2000. oxidative stress ,micronutrients , diabetes mellitus and its complications. I R Soc Health .122 :28-34.

.Oury, T.D., Crapo, J.D., Valnickova, Z., Englid, J.J., 1996. Human extracellular superoxide dismutase is a tetramer composed of two disulphide-linked dimmers: a simplified high-yeild purification of extracellular superoxide dismutase. Biochem J .317:51-57.

.Oya, T., Hattori, N., Mizuno, Y., Miyata, S., Maedo, S., Osawa, T.,Uchida, **K**., 1999.Methylglyoxal modification of protein. Chemical and immunochemical characterization of methylglyoxal-arginine adducts, J. Biol. Chem., . 274 :18492–18502.

.Packer, L .,Kraemer, K., Rimbach ,G .,2001. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention in diabetic complications Nutrition .17:888-895.

.Papoulis, A., Al-Abed ,Y., Bucala ,R .,1995 Identification of N2-(1-carboxyethyl)guanine as a guanine advenced glycosylation end product. Biochemistry .34 : 648-655.

.Pari ,L., Latha, M.,2005. Antidiabetic effect of Scoparia dulcis: effect on lipid peroxidation in streptozotocin diabetes. Gen Physiol Biophys.24:13–26.

.Pari ,L., Satheesh,M.A., 2004 .Antidiabetic activity of Boerhaavia diffusa L.: effect on hepatic key enzymes in experimental diabetes Journal of Ethnopharmacology 91 :109–115

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Patil U.K., Saraf ,S., Dixit ,V.K., 2004. Hypolipidemic activity of seeds of Cassia tora Linn. Journal of Ethnopharmacology. 90 :249–252.

.Pavlovic, D .,Kocic, R .,kocic, G., Jevtovic, T .,Radenkovic, S., Mikic, D., Stojanovic, M., Djordjevic, P.B .,2000. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diaggnosed obese patients with type 2 diabetes .Diabetes Obes Metab . 2 :251-256.

.Pecere, T., Gazzola, M.V., Mucignat, C., Parolin, C., Dalla-Vecchia, F.; Cavaggioni, A., Basso, G., Diaspro, A.; Salvato, B., Carli, M., Palu, G. ,2000. Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. Cancer Res. 60: 2800-2804 .

.Perfumi, M., Arnold, N., Tacconi, R., 1991. Hypoglycaemic activity of Salvia fruticosa Mill from Cyprus. Journal of Ethnopharmacology .34 : 135–140.

.Rahimi, R., Nikfar, S., Larijani, B., Abdollahi, M., 2005. A review on the antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomedicine & Pharmacotherapy . 59. 365–373.

.Rajasekaran, S., Sivagnanam , K ., Subramanian ,S .,2005. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract instreptozotocin-induced diabetes in rats Pharmacological Reports .57 :90-96.

.Ravi ,K., Rajasekaran ,S., Subramanian,S., 2005.Antihyperlipidemic effect of Eugenia jambolana seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats .Food and Chemical Toxicology .43 : 1433–1439.

.Ravi, K., Ramchandran, B., Subramanian, S., 2004. Effect of Eugenia jambolana seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin induced diabetes in rats. Life Sci. 75 : 2717–2731.

.Reaven ,P.D .,Herol ,D.A .,Barnnett ,J., Edelman ,S .,1995. Effects of vitamin E on susceptibility of lowdensity lipoprotein and low density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM .Diabetes Care .18 :807-816.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Riyad, A., Abdul-Ghani Abdul-Salam, S., Suleiman, S.M., 1988. Effect of fenugreek and lupine seeds on the development of experimental diabetes in rats. Planta Medica.54 : 286–290.

.Rosanna, Y.Y. Lam. MPhil. , Anthony, Y.H. Woo. PhD. , Po-Sing Leung. PhD . , Christopher, H.K. Cheng. PhD . , 2007 .Antioxidant Actions of Phenolic Compounds Found in Dietary Plants on Low-Density Lipoprotein and Erythrocytes in Vitro . Journal of the American College of Nutrition,. 26, 3 : 233-242.

.Sarkhail ,P, Rahmanipour ,S ., Fadyevatan, S., Mohammadirad,A.,Dehghan, G., Amin , G, Shafiee, A., Abdollahi .,M., 2007..Antidiabetic effect of Phlomis anisodonta: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes Pharmacological Research .56 :261–266.

.Sathishsekar, D. MSc ., Subramanian , S .Ph..,2005.Antioxidant properties of Momordica Charantia (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr.14 (2):153-158.

.Saxena , A.K., Srivastava , P., Kale, R.K., Baquer , N.Z. ,1993 Impaired antioxidant status in diabetic rat liver: Effect of vanadate.

.**Scheibler, P., 1997.** Effects of aloin and some structure-related anthracene, anthracenone, and anthraquinone derivatives on lipid peroxidation in rat brain cortex homogenates. Pharmazie. 5:, 411-412.

.Schleicher, ED ,Weigert, C .,2007**.** Role of the hexosamine biosynth- etic pathway in diabetic nephropathy .Kidney Int . 77(58) :13-18.

.Schmidt, A. M., Chen, J.X ., Li, J.F., Crandall, J., Zhang, J .,Cao, R .,Yan, S. D., Brett, J., Stern, D., 1995. Advanced glycation en products interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy diabetes. J. Clin. Invest.96 **:** 1395–1403 .

.Searle, A.J., Wilson, R.L., 1980.Glutathione peroxidase: effect of superoxide, hydroxyl and bromine free radicals on enzymic activity . Int J Radi Biol. 37: 213.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Seidel, W ., Pischetsrieder, M .,1998 . DNA-glycation leads to depurination by the loss of N2-carboxyethylguanine in vitro . Cell Mol Biol .44 :1165-1170.

.Selvam, R., Anuradha, C.V. ,1988.Lipid peroxidation and antiperoxidative enzymechanges in erythrocytes in diabetes mellitus. Indian J Biochem Biophys.25:268.

.Sepici, A., G¨urb¨uz, I., C¸ evik, C., Yesilada, E., 2004. Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. Journal of Ethnopharmacology .93. 311–318.

.Sharma, A .,KHarb, S., Chugh, S.N .,Kakkar ,R .,Singh, G.P .,2000. Evaluation of oxidatve before and after control glycemica and after vitamine E supplementation in diabetic patients . Metabolism .49 :160-162.

.Sharma, B., Balomajumder , t .C., Roy, P., 2008 .Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from Eugenia jambolana seeds on streptozotocin induced diabetic rats. Food and Chemical Toxicology .46 : 2376–2383.

.Sharma, S.B., Nasir, A., Prabhu, K.M., Murthy, P.S., Dev, G., 2003. Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of Eugenia jambolana in alloxan-induced diabetic rabbits. Journal of Ethnopharmacology .85 : 201–206.

.Shi, Y.Q., Fukai, T., Sakagami, H., Karoda, J., Miyaoka, R.,Tamura, M., Yoshida, N., Nomura, T., 2001.Cytotoxic and DNA damage-inducing activities of low molecular weight phenols from rhubarb. Anticancer Res. 21: 2847-2853.

.Shirwaikar A., K. Rajendran, C. Kumar D., Ramgopal Bodla,R., 2004. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of Annona squamosa in streptozotocin–nicotinamide type 2 diabetic rats Journal of Ethnopharmacology 91 :171–175.

.Sinclair, A.J., Girling, A.J., Gray, L., Lunec, J., Barnett, A.H., 1992. An investigation of the relationship between free radical activity and vitamin C metabolism in elderly diabetic subjects with retinopathy. Gerontology .38.268–274.

.Somani, R., Kasture, S., Singhai, A.K., 2006. Antidiabetic potential of Butea monosperma in rats. Fitoterapia. 77. 86–90.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Sozmen, B.Y., Sozmen, B., Delen, Y., Onat ,T., 2001.Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. Ara Med Res.32: 283.

.Stamler, I. , Vaccaro, O. , Neaton, J.D. , Wentworth, D.,1993. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for ment screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care.15 : 434–444 .

.Studer, R.K., Craven, P.A., Derubertus, **F.R., 1993.**Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium, Diabetes. 42 : 118–126.

.Suarez, G., Rajaram, R., Bhuyan, K. C .,Oronsky, A.L .,Goidl, J.A., 1988.Administration of an aldose reductase inhibotor induces a decrease of collagen fluorescence i, diabetic rat .J.Clin Invest .82(2) :624-627.

.Sun, M.Z., Sakakibara, H., Ashida, H., Danno, C. , Kanazawa, K .,2000. Cytochrome P4501A1-Inhibitory Action of Antimutagenic Anthraquinones in Medicinal Plants and the Structure-activity Relationship Biosci. Biotechnol. Biochem, .64:1373-1378.

.Swanston-Flat, S.K., Day, C., Bailey, C.J., Flatt, P.R., 1990Traditional plant treatment for diabetes: studies in normal and Streptozotocin diabetic mice, Diabetologia 33 : 462–464.

.Szkkdelski ,T., 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas Physiol. Res. 50: 536-546.

.Tadolini, B., Juliano, C., Piu, L., Franconi, F., Cabrini, L., 2000. Resveratrol inhibition of lipid peroxidation. Free Rad. Res. 33: 105-114.

.Tanaka, J. ,2001. Asterriquinone derivatives as candidates for new orally available anti diabetics . Nippon Rinsho. 59: 2239-2244.

.Tang, L., Wei, W., Chen, L., Liu, S., 2006. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholestrol diet in rats. Journal of Ethnopharmacology. 108. 109–115.

.Tian , B. , Hua, Y ., 2005.Concentration-dependence of prooxidant and antioxidant effects of aloin and aloe-emodin on DNA. Food Chemistry 91 :413–418 .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Tomlinson, D.R. ,Stevens, E. J., Diemel, L.T.,1994. aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complication .Trends Pharmacol.Sci .15(8) :293-297.

.Trinder, P., 1969. Determenation of blood glucose in blood using oxidase with an alternation oxygen acceptor .AnnClin .Biochem .6 :24-27 .

.Ursini, F., Maiorino, M .,Ursini ,F., Girotti ,A.W .,1990 .Protective action of phospholipid hydroperoxide gluthatiuon peroxidase against membrane –Damaging lipid peroxidation . J Biol Cherm .256:454-461.

.Vignais , P.V., 2002. The superoxide –generating NADPH oxidase : structurale aspects and activation mechanism CMLS Cell Mol life Sci . 59 :1428-1459.

.Vijayakumar, M., Govindarajan, R., Rao, G.M.M., Rao, Ch.V., Shirwaikar, A., Mehrotra, S., Pushpangadan, P., 2006. Action of Hygrohila auriculata against streptozotocin-induced oxidative stress. Journal of Ethnopharmacology.104.356–361.

.Waltner-Law M.E., Wang X.L., Law B.K., Hall R.K., Nawano M., 2002.Granner DK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. J Biol Chem. 277:34933–40.

.Way, K.J., Katai, N., King, G.L.,2001. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications, Diabetic Med., 18 : 945–959.

.Winterbourn, C.C., 1995Concerted antioxidant activity of glutathione and superoxide dismutase. In: Packer L, Fuchs J, eds. Biothiols in health and disease, New York: Marcel Dekker Inc : 117-134.

.**Wohaieb ,S.A., Godin, D.V**., 1987.Alterations in free radical tissue -defense mechanisms in streptozotocin diabetes in rats: Effect of insulin treatment. Diabetes. 36: 1014.

.Wolf, BA. ,Williamson, J.R., Easom, R.A., Chang, K .,Sherman ,W.R .,Turk, T., 1991**.** Diacylglycerol accumulation and microvascular abnormalities induced by eleveted glucoes levels .J Clin Invest.87 :31-38.

.Wyk , B .E., Oudtshoom ,M .C.B ., Smith ,G .F. ,1995.Geographical variation in the major compounds of Aloe ferox leaf exudate.Planta Med . 61: 250-253.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

.Xia, P., Inoguchi, T., Kern, T.S., Engerman, R.L., Oates, P.J., King. G.L., 1994,Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia, Diabetes, 43 : 1122–1129.

.Yan, H., Harding, J.J., 1997 .Glycation-induced inactivation and loss ofantigenicity of catalase and superoxide dismutase. Biochem J. 328: 599.

.Yan, S. D., Shmidt, A .M ., Anderson, G.M., Zhang, J .,Brett, J., Zou, Y.S., Pinsky, D., Stern, D .,1994 . Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. J. Biol. Chem. 269 **:**9889–9897 .

.Yang, L., Akao, T., Kobashi, K., Hattori, M. , 1996a . Purification and Characterization of a Novel Sennoside-hydrolyzing beta-Glucosidase from Bifidobacterium Sp. Strain SEN, a Human Intestinal Anaerobe. biol. Pharm. Bull.19: 705-709.

.Yang, L., Akao, T., Kobashi, K., Hattori, M.,1996b**.** A Sennoside-hydrolyzing beta-Glucosidase from Bifidobacterium Sp. Strain SEN Is Inducible .biol. Pharm. Bull. 19:701-704.

.Yang, N. , Zhao ,M., Zhu ,B., Yang ,Y., Chen, C.,Cui ,C., Jiang ,Y.,2008. Anti-diabetic effects of polysaccharides from Opuntia monacantha cladode in normal and streptozotocin-induced diabetic rats .Innovative Food Science and Emerging Technologies .9 : 570–574.

.Yen, G. C., Duh, P. D., Chuang, D. Y. ,2000. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrone. Food Chemistry. 70 :437–441.

.Yokoyoma, T .,Yoshida, Y., Inoue, T., Horikoshi, H .,1999. Inhibition of galactose-induced cataractogenesis by troglitazone , a new antidiabetic drug with an antioxidant propreity , in rat lens culture J Ocul Pharmacol Ther .15 :73-83.

.Zhang ,X.F., Tan ,B.K., 2000.Antihyperglycaemic and anti-oxidant properties of Andrographis paniculata in normal and diabetic rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 27:358-363.

.Zhang, B.B. , Moller, D.E.,2000 . News approaches in the treatment of type 2 diabetes. Current Opinion of Chemical Biology . 4 : 461–467 .

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

.Zhu, J., Liu, Z., Li, Y., 2001.. Inhibition of glucose transporter 1 overexpression in mesangial cells by rhein (in Chinese). Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 40: 537-542.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com

www.manaraa.com

تأثير النشاط المضاد للسكري وللتأكسد للألوين Aloin في جرذان مصابة بالسكري المحرض بـ Streptozotocin.

XI.الملخص

لا يحرض فقط ارتفاع سكر الدم تكوين الأنواع الأكسوجينية النشطة بل يخفض الميكانيزمات المضادة للتأكسد مولدا بذلك الإجهاد التأكسدي، الذي يلعب دورا هاما في تطوير التعقيدات المرتبطة بداء السكري، ولهذا اختبرت العديد من المستخلصات النباتية لتخطي هذه المعضلة. يستعمل نبات *Aloe* المنتمي لعائلة *Liliaceae* بكثرة في الطب التقليدي في شمال أفريقيا لمعالجة العديد من الأمراض من بينها داء السكري، حيث تم استخلاص العديد من المركبات النشطة بيولوجيا من هذا النبات، إلا أن المركب الجد معروف هو الألوين Aloin، لذلك كان الهدف المقترح خلال هذه الدراسة هو اختبار التأثير المضاد للسكري، المخفض لدهون الدم والمضاد للتأكسد للألوين، بجرعة معطاة يوميا مقدرة بـ 30ملغ/كلغ خلال ثلاث أسابيع، في جرذان مصابة بداء السكري المحرض بـ Streptozotocin، أين قمنا بقياس مستوى الجلوكوز الدموي أسبوعيا، بينما قدر عند نهاية التجربة، كل من مستوى الكوليسترول الكلي والجليسريدات الثلاثية في المصل، وقدر الجلثاتيون المختزل (GSH) ، Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)، Superoxide dismutase (SOD) و Catalase (CAT) في المتجانس الكبدي والكلوي. أدى الإعطاء الفموي للألوين خلال ثلاث أسابيع اختزالا معنويا في التركيز المصلي للجلوكوز، الكولسترول الكلي والجليسريدات الثلاثية، كما أبدت الألوين خفضا في تكوين الجذور الحرة الأكسوجينية في الأنسجة المدروسة (الكبد والكلى)، أين يمكننا اقتراح بأن الألوين تمتلك خصائص مضادة للتأكسد بالإضافة إلى تأثيرها المضاد للسكري والمخفض لدهون الدم، وذلك من خلال خفضها لتركيز TBARS ورفعها لنشاط SOD وCAT و مستوى GSH الكبدي والكلوي. تدل نتائج هذه الدراسة التجريبية بأن الألوين عند جرعة 30 ملغ/كلغ من الوزن الجسمي تمتلك نشاط مضاد للسكري ، مخفض لدهون الدم ومضاد للتأكسد، إلا أنه يستلزم العديد من الدراسات التجريبية لتحديد الآليات الدقيقة لهذه التأثيرات.

الكلمات المفتاحية :Aloin، داء السكري، سكر الدم، دهون الدم، مضادات التأكسد، الإجهاد التأكسدي، STZ.

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

L’étude de l’effet antidiabétique et antioxydant de l’Aloin chez des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine.

XII. Résumé

L’hyperglycémie provoque non seulement la production des espèces réactives de l’oxygène mais également l’atténuation du système de défense antioxydant créant un état du stress oxydant. Il est connu que le stress oxydant joue un rôle crucial dans le développement des complications associe au diabète. Beaucoup des plantes ont été évaluées pour surmonter ce problème. *Aloe (Liliaceae)* est largement utilisée en médecine traditionnelle, en Afrique du Nord pour traiter diverses maladies y compris le diabète sucré. Plusieurs molécules bioactives ont été isolées de l’Aloe, mais le plus répandu est l’aloin. L’objectif de cette étude repose sur l’évaluation de l’effet antidiabétique, hypolipidémique et antioxydant de l’administration de l’aloin, à la dose quotidienne de 30 mg/kg, pendant trois semaines, chez des rats rendus diabétiques par streptozotocin. La concentration sérique du glucose a été mesurée chaque semaine. À la fin d’expérience, le cholestérol total, les triglycérides et les lipoprotéines de haute densité ont été dosés dans le sérum ; cependant le glutathion réduit (GSH), les substances réactives d'acide thiobarbiturique (TBARS), la superoxide dismutase (SOD), la catalase (CAT) ont été évalués dans un homogénat du foie et des reins. L’administration orale de l'aloin pendant trois semaines provoque une réduction significative en concentration sérique du glucose, en cholestérol total et en triglycérides. L'aloin a également entraine une diminution de la formation des radicaux libres dans les tissus étudiés (foie et reins). En plus de son effet antidiabétique et hypolipidémique, la diminution du taux des substances réactives d'acide thiobarbiturique (TBARS), l'augmentation des activités de la superoxide dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et de la concentration du glutathion réduit (GSH) suggèrent que l'aloin possède des propriétés anti-oxydantes. Les résultats de cette étude expérimentale indiquent que l'aloin possède une activité antidiabétique, hypolipidémique et antioxydante. Cependant d’autres recherches expérimentales sont nécessaires de déterminer les mécanismes impliqués dans ces effets.

Mots clés : Aloin ; Streptozotocin; Diabetes ; glycémie; lipidémie; Stress oxydant ; System antioxydant.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

Antidiabetic and antioxidant effect of aloin in streptozotocin-induced diabetic rats

XIII. Abstract

Hyperglycemia not only generates reactive oxygen species but also attenuates antioxidant mechanisms creating a state of oxidative stress. Oxidative stress is thought to play crucial role in development of complications associates a diabetes. Many plants were evaluated to overcome this problem. *Aloe (Liliaceae)* is widely used in North Africa folk medicine to treat various diseases including diabetes. Aloe contains many active ingredients, but the best known is aloin.The purpose of this study was to investigate the possible antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant effect of aloin, with the daily amount of 30 mg/kg, during three weeks, in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats (30 mg/kg body weight) for three weeks. Serum glucose level was measured weekly. At the end, total cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol were examined in serum and reduced glutathione (GSH), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) were evaluated in homogenates of liver and kidney. Oral administration of aloin for three weeks resulted in a significant reduction in blood glucose and a decrease in serum total cholesterol and triglycerides. The aloin also resulted in decreased free radical formation in studied tissues (liver and Kidney). The decrease in thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and the increase in the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and reduced glutathione (GSH) suggest that aloin has antioxidant properties in addition to its antidiabetic effect. The result of this experimental study indicates that aloin at 30 mg/kg body weight possesses antidiabetic and antioxidant activity. However other experimental research is necessary to determine the mechanisms involved in these effects.

Keywords: Aloin; Streptozotocin; Diabetes; glycemia; lipidemia; Oxidative stress; Antioxidants.

This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

اللقب : قندولـــي
الاسم : شـــعيب

تاريخ المناقشة

العنوان: دراسة تأثير النشاط المضاد للسكري وللتأكسد للألوين Aloin في جرذان مصابة بالسكري المحرض بـ Streptozotocin.

طبيعة الشهادة : شهادة ماجستير في البيولوجيا الخلوية والجزيئية – علم السموم الخلوي والجزيئي-

الملخص

لا يحرض ارتفاع سكر الدم فقط تكوين الأنواع الأكسوجينية النشطة بل يخفض الميكانيزمات المضادة للتأكسد مولدا بذلك الإجهاد التأكسدي، الذي يلعب دورا هاما في تطوير التعقيدات المرتبطة بداء السكري ولهذا اختبرت العديد من المستخلصات النباتية لتخطي هذه المعضلة. يستعمل نبات *Aloe* المنتمي لعائلة *Liliaceae* بكثرة في الطب التقليدي في شمال أفريقيا لمعالجة العديد من الأمراض من بينها داء السكري ، حيث تم استخلاص العديد من المركبات النشطة بيولوجيا من هذا النبات، إلا أن المركب الجد معروف هو الألوين Aloin، ولذلك كان الهدف المقترح خلال هذه الدراسة هو اختبار التأثير المضاد المضاد للسكري، المخفض لدهون الدم والمضاد للتأكسد للألوين، بجرعة معطاة يوميا مقدرة بـ 30ملغ/كلغ خلال ثلاث أسابيع، في جرذان مصابة بداء السكري المحرض بـ Streptozotocin (STZ)، أين قمنا بقياس مستوى الجلوكوز الدموي أسبوعيا، بينما قدر عند نهاية التجربة، كل من مستوى الكوليسترول الكلي، الجليسريدات الثلاثية واللبيدات البروتينة مرتفعت الكثافة في المصل، وقدر الجلثاتيون المختزل (GSH) ، Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)، Superoxide dismutase (SOD) و Catalase (CAT) في المتجانس الكبدي والكلوي. أدى الإعطاء الفموي للألوين خلال ثلاث أسابيع اختزالا معنويا في التركيز المصلي للجلوكوز، الكولسترول الكلي والجليسريدات الثلاثية، كما أبدت الألوين خفضا في تكوين الجذور الحرة الأكسجينية في الأنسجة المدروسة (الكبد والكلى) ، أين يمكننا اقتراح بأن الألوين تمتلك خصائص مضادة للتأكسد بالإضافة إلى تأثيرها المضاد للسكري والمخفض لدهون الدم ، و ذلك من خلال خفضها لتركيز (TBARS) ورفعها لنشاط SOD وCAT و مستوى GSH الكبدي والكلوي. تدل نتائج هذه الدراسة التجريبية بأن الألوين عند جرعة 30 ملغ/كلغ من الوزن الجسمي تمتلك نشاط مضاد للسكري، مخفض لدهون الدم ومضاد للتأكسد، إلا أنه يستلزم العديد من الدراسات التجريبية لتحديد الآليات الدقيقة لهذه التأثيرات .

الكلمات المفتاحية : Aloin ، داء السكري ، سكر الدم ، دهون الدم ، مضادات التأكسد ، الإجهاد التأكسدي ، STZ .

مخبر البحث : بيولوجيا الحيوان — كلية علوم الطبيعة والحياة

أعضاء اللجنة

عبيدلي نصيرة	رئيسا	أستاذة محاضرة	جامعة قسنطينة
خليفي التهامي فاطمة	مقررا	أستاذة محاضرة	جامعة قسنطينة
عرعار لخميسي	ممتحنا	أستاذ التعليم العالي	جامعة سطيف
بولبدة ناجي	ممتحنا	أستاذ محاضر	جامعة قسنطينة

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com

المنارة للاستشارات
This PDF was created using the Sonic PDF Creator.
To remove this watermark, please license this product at www.investintech.com
www.manaraa.com