

رقم الترتيب:.....
رقم التسلسل:.....

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة قاصدي مرباح ورقلة
كلية الرياضيات وعلوم المادة
قسم الكيمياء



مذكرة مقدمة لنيل شهادة الماستر أكاديمي
مجال: علوم المادة
الفرع: كيمياء
تخصص: كيمياء مطبقة
من إعداد: بن فريدة سعيدة - هراوة عقيلة
الموضوع:

النشاط المضاد للأكسدة و التأثير البيولوجي لبعض مركبات 1،2- ثنائي
ثيول الحلقي

نوقشت يوم: 2015/05/27

أمام اللجنة المكونة من:

زغدي سعد	أستاذ مساعد	بجامعة ورقلة	رئيسا
سمارة ونيسة	أستاذ محاضر	بجامعة ورقلة	مناقشة
رحماني زهور	أستاذ محاضر	بجامعة ورقلة	مؤطرا

السنة الجامعية 2014-2015

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَعَلَّمَ آدَمَ الْأَسْمَاءَ كُلَّهَا ثُمَّ عَرَّبَهُمْ
عَلَى الْأَشْيَاءِ فَقَالَ أَنْبِئُونِي بِأَسْمَاءِ
هَٰؤُلَاءِ إِنْ كُنْتُمْ صَادِقِينَ (31) قَالُوا
سُبْحَانَكَ إِنَّا كُنَّا بِمَا كُنَّا إِزْهَاجًا
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْغَنِيُّ (32)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إلى أمي

إلى من خلا قاموسه من كلمة أنا
وراح يثرينا بالرفعة والسنا
إلى أبي

إلى من سقت ربيع حياتي بدموع عينيهما
ومن تلاشت وفضلتني على ذاتهما
إلى أمي

إلى من أغنوني عن الدنيا بهمس صوتهم
وغدا صباحي يشتاقل ليل ضحكهم
إلى أخوتي

سعيدة وأخوتي
إلى أمي وأبي

شكر و التقدير

أتقدم بجزيل الشكر و خالص التقدير لأستاذتنا الفاضلة

رحماني زهور

الذي آمنت بقدراتنا العلمية و سعت لإعطائنا فرصة

في مواصلة البحث العلمي ، و الذي يعد الطريق ذو الأجرين و

لم تبخل بجهد أو وقت بقراءة البحث ، و تقييمه و تقويمه نشكرها

على دعمها و صبرها و توجيهها لنا بخلاصة علمها ،

على سعة صدرها و تحمل المشاق التي تسببنا

لها فيها خلال فترة البحث ،

جعل الله ذلك في ميزان حسناتها،

وجزاها خير جزاء أمين

كذلك نشكر لجنة المناقشة الأستاذ زغدي سعد

و الأستاذة سمارة ونيسة على قبولهم مناقشة و إثراء

هذه المذكرة



و ردا للفضل إلا أهل الفضل ،

و عرفانا بالجميل و المعروف نتوجه بالشكر خالص

الإحترام و التقدير إلى الأستاذة الدكتورة دقموش مسعودة و إلى كل

من سعدنا و شجعنا و أرشدنا إلى الطريق الصحيح في سير هذا البحث ،

بصورة مباشرة أو غير مباشرة من الأساتذة و القائمين على برنامج الماجستير

بكلية الرياضيات و علوم المادة و أعضاء لجنة المناقشة .

كما نتقدم بالشكر الخاص الأستاذ الدكتور الوناس علي عميد الكلية و إلى الدكتور

عطية سالم رئيس قسم الكيمياء ،الأستاذ بن نونة عبد العزيز مسؤول تخصص

الكيمياء العضوية ، هادف دراجي مسؤول تخصص الكيمياء التحليلية

على اهتمامهم البالغ بمشاغل طلبة الماجستير و تيسيرها لنا بعون الله ،

الأستاذ الدكتور نوادي علي الذي قدم لنا كل الإحترام و الدعم.

وختام خالص الشكر و الدعاء لمن سبق ذكرهم و لكل من

وقف بجوارنا مشجعا و مرشدا و موجهها ،

أن يجعل الله ذلك في موازين حسناتهم

و آخر دعوانا أن الحمد لله رب العالمين

لله رب العالمين .



قائمة المختصرات

قائمة المختصرات

المختصر	المعنى
O ₂ ^{-·}	أيون فوق أكسيد
OH [·]	الجذر الهيدروكسيلي
RNS	نوع جذر الأزوت
ROS	نوع جذر الأكسجين
AND	الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين
SOD	فوق الأكسيد ديسمتاز
GPx	إنزيم يوجد في خلايا الدم الحمراء والأنسجة الأخرى
GSH	بيبتيدة قصيرة مكونة من ثلاث أحماض أمينية
HPLC	الكروماتوغرافيا السائلية عالية الأداء
PT	زمن البروترومبين
DIC	تخثر الوعائي المنتشر
BT	زمن النزف
CT	زمن تخثر الدم الكامل
TT	زمن الترومبين
PTT	زمن الترومبوبلاستين الجزئي
Vc	فيتامين ج
A	الإمتصاصية الضوئية
λ	طول الموجة
UV	الأشعة فوق البنفسجية

قائمة الأشكال

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
الفصل الأول	
02	الشكل (1.I): مصادر توليد الجذور الحرة
08	الشكل (2.I): الهيكل الفلافونيدي
الفصل الثاني	
09	الشكل (1.II) : 1،2- ثنائي ثيول-3-ثيون
15	الشكل (2.II): sulfarlem
15	الشكل (3.II): Oltipraz
الفصل الرابع	
28	الشكل (1.IV): طيف تحت الحمراء (A)
29	الشكل (2.IV): طيف تحت الحمراء (B)
30	الشكل (3.IV): طيف تحت الحمراء (A2)
31	الشكل (4.IV): طيف تحت الحمراء (B2)

قائمة الجداول

فهرس الجداول

الصفحة

الجدول

الفصل الثالث

جدول (1.III): بعض الأزمنة المستعملة لاختبرات الإرقاء

25

الفصل الرابع

جدول (1.IV): شرح الحزم الطيفية للمركبات الثيولية المدروسة عن طريق مطيافية تحت الحمراء (IR)

31

جدول (2.IV): إسم و رمز المركبات المحضرة

33

جدول (3.IV): قيم الامتصاصية الضوئية للمركبات المدروسة

34

جدول (4.IV): قيم التراكيز المركبات المدروسة

36

جدول (5.IV): قيم معامل التقسيم للمركبات المدروسة

38

قائمة المخططات

فهرس المخططات

المخطط

الصفحة

الفصل الثالث

18	المخطط (1.III): آلية تكون الجلطة
24	المخطط (1.III): آلية تخثر الدم
25	المخطط (1.III) : آلية انحلال الفيبرين
26	المخطط (1.III) : الأنظمة المضادة للتخثر

الفصل الرابع

37	المخطط (1.IV) : يمثل القوة الإرجاعية للمركبات المدروسة بالمقارنة مع حمض الأسك
----	---

الفهرس

الفهرس

الصفحة	
III	الإهداء
IV	التشكرات
V	قائمة الرموز
VI	قائمة الأشكال
VII	قائمة الجداول
VIII	قائمة المخططات
IX	الفهرس
01	مقدمة عامة
	الفصل الأول: النشاطية المضادة للأكسدة
02	أ- الجذور الحرة، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة
03	أ-1- الأكسدة
04	أ- أيون (O ₂ ^{-·}) Superoxyde
04	ب - الجذر الحر أيون (OH [·])
05	أ-2- الإجهاد التأكسدي
05	أ-2- مضادات الأكسدة
06	أ-2-1- مضادات الأكسدة الإنزيمية
06	أ. إنزيم: Superoxyde dismutase(SOD)
06	ب. إنزيم: Catalase
06	ج. إنزيم: glutathion peroxidase (GPx)
06	أ-2-2- مضادات الأكسدة غير الإنزيمية
06	أ. الفيتامين E
07	ب- Glutathione (GSH)
07	ج . الفيتامين C

08	د- عديدة الفينولات و الفلافونيدات
	الفصل الثاني: دراسة نظرية للمركبات الثيولية
09	ا- المركبات الثيولية
10	ا-1 - خصائصها العامة
10	ا-1 -1 - الخصائص الطيفية
10	أ. طيف UV/ VIS طيف المرئي وفوق البنفسجي
10	ب. طيف الأشعة تحت الحمراء (IR)
11	ج. مطيافية الكتلة
11	د. مطيافية الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$)
12	ا-1 -2 - الدراسة التحليلية
12	ا-1 -3 - الناقلية
12	ا-1 -4 - الخصائص الكهروكيميائية
13	ا-1 -5 - فعالية dithiole - thione
14	ا-1 -6 - الذوبانية
14	ا-2 - الاستعمالات
14	ا-1 -2 - الاستعمالات الطبية
15	ا-2 -3 - الإستعمالات الصناعية
	الفصل الثالث: عموميات حول تخثر الدم
16	ا. الدم
16	ا-1 - مكونات الدم
16	1 - البلازما
17	أ. كريات الدم الحمراء
17	ب. خلايا الدم البيضاء
17	ج. الصفائح الدموية
17	ا-2 - وظائف الدم
18	ا-3 - آلية تكون الجلطة
19	ا-4 - أهم العوامل المؤثرة على مكونات الدم

19	1. تأثير العمر على مكونات الدم
19	2. تأثير الغذاء على مكونات الدم
20	3. سموم الدم
21	1-5- فحص تخثر الدم
21	1. أسباب و عوامل الجلطة الدموية
21	2. مبادئ الإرقاء
22	3. بروتينات التخثر
22	4. التخثر وكيفية حدوث التخثر
24	5. آلية تراجع الخثرة
25	6. الأنظمة المضادة لتخثر
الفصل الرابع: الجانب التجريبي	
27	ا. مركبات الثيولية المدروسة
33	اا. دراسة المركبات الثيولية
34	ااا. تقدير الفعالية المضادة للأكسدة
35	ااا- 1 - تقدير الفعالية المضادة للأكسدة (إرجاع الموليبيدات)
38	النتائج
38	مناقشة النتائج
40	ااا- 2 - الإختبار البيولوجي لتقدير الفعالية المضادة للتخثر الدم
42	النتائج و المناقشة
X	الخاتمة
XI	المراجع
XII	الملخص

مقدمة

إن الشمس تشرق على الأرض فيتأثر بأشعتها فوق البنفسجية الإنسان و الحيوان و النبات و يكون هذا التأثير مفيداً في بادئ الأمر "لمدة نصف ساعة" عندما تكون الأشعة لطيفة وغير محرقة و مؤذية ، بعد ذلك يبدأ هذا التأثير ينعكس سلباً بأن ينتج الجسم الجزيئات الحرة التي تُذهب مناعة الجسم وقد تؤدي الى نشوء السرطانات. تحتاج كل خلية في جسم الإنسان إلى تزويد مستمر بالأوكسجين لتحويل الطعام المهضوم إلى طاقة، ولكن لا يخلو حرق الأوكسجين أو تأييضه من مضار، حيث تطلق عملية احتراق الأوكسجين مجموعة من الذرات الحرة تهاجم الخلايا و تحدث فيها الأكسدة غير المنتظمة التي تدمر خلايا الجسم ، و تُضعف جهاز المناعة ، و تسبب السرطانات و الأمراض.

يعتبر أخصائيو التغذية أن تعزيز النظام الغذائي الطبيعي الشامل بمعظم أنواع مضادات الأكسدة يؤدي إلى إطالة فترة حياة الكائن وتحسين صحته وتخفيف علامات الشيخوخة. وتعمل مضادات الأكسدة بصفة عامة كمجموعة واحدة متكاملة ضد أنواع مختلفة من الجذور الحرة في أجزاء مختلفة من الخلايا وفي مواضع مختلفة من الجسم وبطرق مختلفة أيضاً، أي أن تأثيرات مضادات الأكسدة مجتمعة تكون أفضل من تأثير كل مضاد أكسدة بمفرده، كما تستعيد بعض مضادات الأكسدة فاعليتها بواسطة مضادات الأكسدة الأخرى. تؤثر مضادات الأكسدة من خلال تثبيط الإنزيمات المتدخلة في الأكسدة و /أو إزاحة الجذور الحرة الناتجة و استقلاب المعادن و تحفيز الأنظمة الإنزيمية المضادة للأكسدة مؤدية بذلك الى التخفيض من الأضرار الناتجة هذا ما أدى في السنوات الأخيرة إلى تزايد الدراسة على المركبات الثيولية إذ أثبت أنها ذات فعالية عالية في تثبيط الأكسجين .

في هذه الدراسة اعتمدنا على خطة عمل تمحورت أساسا على جزء نظري تطرقتنا فيه إلى بعض خصائص المركبات الثيولية و مفاهيم أولية عن الجذور الحرة و مضادات الأكسدة و الدم البشري كما احتوت دراستنا على جزء تطبيقي يتضمن دراسة النشاطية المضادة للأكسدة و قدرة تجلط الدم لهذه المركبات و من ثم النتائج و مناقشتها.

الفصل الأول:

النشاطية المضادة للأكسدة

1- الجذور الحرة، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة: تنشأ الجذور الحرة في الجسم الإنسان

من مصادر داخلية و خارجية و تزيد في حالات المرض و الإرهاق النفسي و الجسدي و بتقدم العمر

شيئاً فشيئاً، و يعتبر النشاط الأيضي داخل الخلايا مصدراً داخلياً للجذور الحرة.

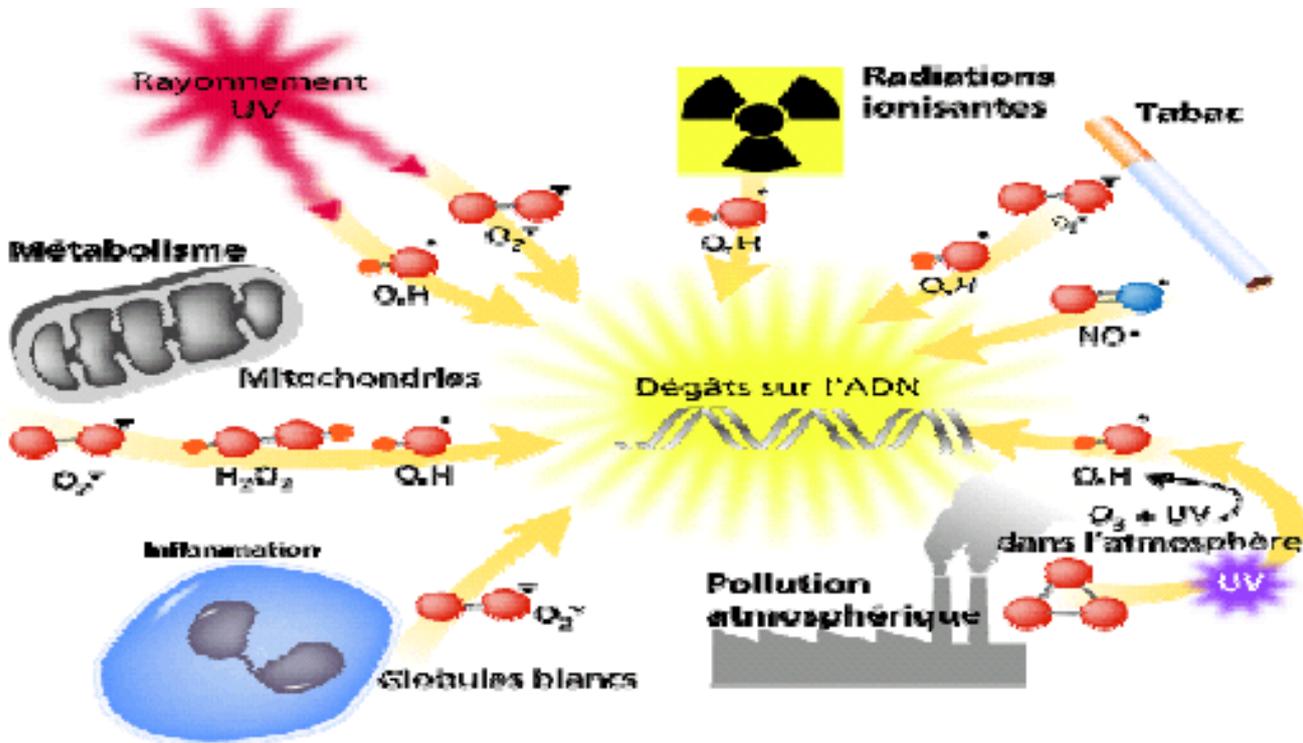
كما تتولد الجذور الحرة في جسم الكائن الحي من عدة مصادر خارجية أهمها: الأشعة فوق البنفسجية

و السجائر و كل أنواع التدخين و مبيدات الحشرات و الآفات و المواد البتروكيميائية و المذيبات كالبنزين

و بعض العقاقير و الأشعة الكونية و أشعة (X) و فرن الأمواج القصيرة والقوى الكهرومغناطيسية المنبعثة

من خطوط الضغط العالي و مولدات الكهربائية و الهواتف الجواله و شاشات التلفزيون و الحاسب الآلي

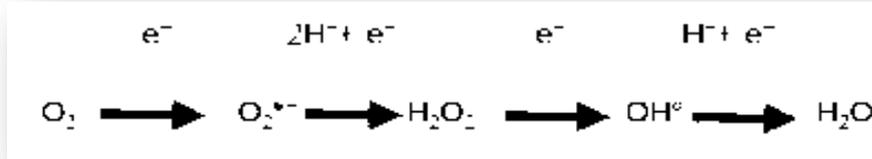
و بعض المركبات الموجودة ضمن الأطعمة المأكولة و الغازات المنبعثة من العوادم [01].



الشكل (1.1): مصادر توليد الجذور الحرة

1-1- الأكسدة:

الأكسدة هي انتقال الإلكترونات من مادة ما إلى العامل المؤكسد حيث إن العامل المؤكسد هو المادة القادرة على أن تختزل (تستقبل الإلكترونات) وتؤكسد غيرها.



تعتبر الأكسدة أحد التفاعلات الأساسية والمهمة في جسم الإنسان، فمثلا يقوم الجسم بأكسدة الغذاء للحصول على الطاقة فتحتاج الأكسجين ولكن نواتج تلك الأكسدة هي ظهور الجذور الحرة.

يعتبر الأكسجين عنصرا أساسيا ومهما في إنتاج الطاقة عن طريق أكسدة الغذاء ومع ذلك فإن اختزال هذا العنصر لا يكون كاملا حتى تحت الظروف الطبيعية إذا غالبا ما تنشأ مجموعات وسطية من المواد الكيميائية النشطة الطبيعية من عمليات التحول الغذائي التي يطلق عليها الجذور الحرة و تعمل الجذور الحرة على مهاجمة و تدمير مكونات الخلايا لتحدث بها أضرار بالغة في مادتها الوراثية ووظائفها الخلوية المختلفة مع زيادة تراكم الجذور الحرة،تظهر أمراض عديدة مثل الأمراض الانحلالية و أمراض القلب و الأوعية الدموية و السرطان و الشيخوخة و غيرها .

نعرف الجذر الحر على انه جزيء أو ذرة تحتوي على إلكترون غير متزوج في مداره الخارجي، وقد تكون تلك الشوارد العضوية واللاعضوية. ويطلق بعض العلماء مصطلح العامل المؤكسد على الجذر الحر تبقى الالكترونات في الحالة العادية في الجزيئات مزدوجة وحين يفقد الجزيء أحدها فإنه يصبح في بحث دائم و نشط عن الإلكترون المفقود ليكون زوجا من الالكترونات المستقرة و هذا ما يجعله

ينتزع إلكترونات من الجزيئات المجاورة مما يسبب إتلاف جزيئات الخلية الطبيعية في الجسم، و بالرغم من قصر فترة حياة الجذر الحر التي لا تتجاوز أجزاء من الثانية إلا أن الجذر الحر قد ينشر حالة من الفوضى أو عدم التوازن و بالتالي نشوء الأمراض [02].

ومن أهم هذه الجذور:

1- أيون (Superoxyde(O₂⁻·)

يتم تكوينه في خلايا الدم الحمراء عن طريق الأكسدة الذاتية للهيموجلوبين إلى ميثيموجلوبين. وفي الأنسجة الأخرى كذلك يتم تكوين هذا الجذر الحر عن طريق عمل إنزيمات Cytochrome-P450 و Xanthine oxidase و reductase [03].



ب الجذر الحر أيون (OH·):

يتشكل جذر الهيدروكسيل بتفاعل H₂O₂ مع O₂⁻ حسب المعادلة التالية: [04]



إن مقدرة الجذور الحرة على إحداث التسرطن تتم عن طريق اتحاد جذر OH· مع ADN كما أوضحت

العديد من الدراسات علاقة الجذور الحرة بطفرات الجينية [05] [06].

إن إزالة الجذور الحرة بواسطة مضادات الأكسدة مهمة جدا لصحة و حياة الكائن الحي و مع ذلك فالجذور الحرة ليست مجرد مواد ضارة فحسب، لكنها قد تكون في بعض الأحيان بمثابة السلاح الذي

يستخدمه الجسم للدفاع عن نفسه ، فبعض خلايا الدم البيضاء (الخلايا الملتهمية الكبيرة و الخلايا المتعادلة الصبغة) عندما تلتهم البكتيريا فإنها تظهر زيادة سريعة في استهلاك الأوكسجين الذي ينتج عنه كميات كبيرة من الجذور الحرة مثل O_2^- , OH^- و H_2O_2 و بعض هذه الجذور هي عوامل فعالة لقتل البكتيريا [07] .

1-2- الإجهاد التأكسدي:

يعرف الإجهاد التأكسدي على أنه إنعدام التوازن بين الجذور الحرة و النظام الدفاعي، يلزم ذلك إنتاج العديد من التأثيرات على الأنظمة الوظيفية الخلوية [08] .

لا نستطيع إيقاف تكون الجذور الحرة لأنها جزء من عملياتنا الأيضية و حياتنا اليومية في هذا العالم الصناعي [05]، و يعمل الجلد على حماية الجسم و الحد من تأثير الجذور الحرة خارجية المصدر، أما الجذور الحرة داخلية المصدر ، فإن للجسم آلية للسيطرة على سلسلة التفاعلات المنتجة للجذور الحرة و التي تتمثل في مضادات الأكسدة التي تدور داخل الجسم و تقف حائلا بين الجزيئات السليمة و الجذور الحرة و تقدم لها إلكتروناتها للقضاء عليها و إبطال مفعولها قبل أن تؤثر على الجسم أو القيام بتدمير الأوكسجين المختزل مثلا لمنع تكوين جذور OH^- التي تهاجم الجزيئات الحيوية [07] [09].

II- مضادات الأكسدة:

مضادات الأكسدة هي مركبات بإمكانها تثبيط أو تأخير عمل الجذور الحرة. تختلف طبيعة هذه الأنظمة حسب تواجدها في الوسط داخل وخارج الخلية.

II-1- مضادات الأكسدة الإنزيمية :

أ. إنزيم **Superoxyde dismutase(SOD)** :

الدور المحدد SOD في النظام الدفاعي ضد الأكسدة للجسم معروف منذ 1968، حيث أن أيون فوق أكسيد ($O_2^{\cdot-}$) هو نقطة إنطلاق سلسلة إنتاج الجذور الحرة. دور هذا إنزيم SOD هو تقصير مدة حياة أيون فوق الأكسيد، فهو يعتبر كإنزيم مفتاح للدفاع ضد الجذور [10].

ب. إنزيم **Catalase** :

يوجد هذا الإنزيم في أغلب الكائنات الهوائية و في كل أعضاء الجسم، يعمل على تحويل بيروكسيد الهيدروجين إلى جزيئات أبسط هي الماء و الأوكسجين.

ج.: إنزيم **glutathion peroxidase (GPx)** :

يتواجد هذا الإنزيم في الميتوكوندري و السيتوزول و مهمته إتلاف بيروكسيد الهيدروجين و البيروكسيدات الليبيدية [11].

II-2- مضادات الأكسدة غير الإنزيمية :

مهمة مضادات الأكسدة حماية الخلية من التلف المصاحب للجذور الحرة وكننتيجة لذلك إطالة عمر الخلية بتخفيض تقدم الشيخوخة و إنقاص ترسب الدهون في الشرايين [12].

أ. الفيتامين **E** :

الفيتامين E هو مركب ذائب في الدهون، يهيق المرحلة الإبتدائية ومرحلة الإنتشار في الأكسدة الذاتية للبيدات تساعد بنيته على إلتقاط الجذور الحرة.

يعتبر فيتامين E من أكثر مضادات الأكسدة ذوبانية في الدهون و تعرف مركباته بالتوكوفيرولات التوكوترينولات و من أهمها مركب ألفاتوكوفيرول الذي يلعب دورا حيويا في حماية الأغشية الخلوية

من التلف التأكسدي و بالتالي منع الكولسترول من الالتصاق بجدر أن الشرايين حيث إن هذا الفيتامين يقوم باقتناص الجذور البيروكسية في الأغشية الخلوية و لذلك يطلق عليه تعبير كاسح الجذور .

ب- (GSH) Glutathione:

عبارة عن بيتيد ثلاثي و يمثل أهم مضادات الأكسدة التي لها دور في الحماية داخل العضوية ، تقدر تركيزه بالميلي مولر في جميع الخلايا تقريبا كما يوجد في السوائل خارج خلوية بتركيز جد ضعيفة ,فهو عامل مساعد لإنزيم glutathione peroxidase في تخفيض الإنتاج الداخل خلوي للبيروكسيد كما تعمل على الإزاحة المباشرة ل ROS و RNS و يعمل GSH على حماية البروتينات التي تحمل مجموعات SH من الأكسدة و إلتقاط الأيونات المعدنية مثل النحاس [13] .

ج. الفيتامين C :

يسمى كذلك بحمض الأسكوربيك acide Ascorbic، و هو مضاد أكسدة يذوب في الماء و يعمل داخل الخلايا و يستطيع اختزال الجذور الحرة من معظم مصادرها ، كما يعمل على مساندة النظام الدفاعي للجسم و يستخدم أيضا ضمن آليات الجسم لإزالة سمية بعض المواد الكيميائية و له دور هام في عملية الأكسدة والاختزال في الجسم .كما أن لهذا الفيتامين دورا مضادا للموت الخلوي المبرمج و يؤثر أيضا على بعض المواد المضادة للتكاثر ، و بصفة عامة ، يلعب فيتامين C دورا هاما في الحفاظ على الصحة العامة و مقاومة الأمراض و تقوية الأغشية الخلوية و إبطال فعل السموم و الجذور الحرة ، مع العلم أن جسم الإنسان لا يستطيع إنتاج هذا الفيتامين .

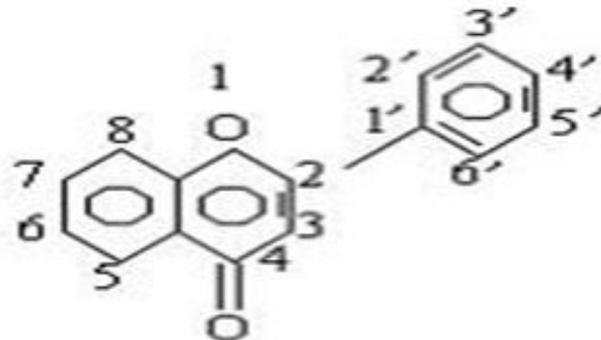
إن مضادات الأكسدة التي تتكون طبيعيا داخل الخلايا غير كافية مما أدى إلى تصنيع مجموعة من المركبات التي تعمل كمضادات للتأكسد أطلق عليها مسمى مضادات الأكسدة المصنعة منها المركبات الفينولية و الثيولية .

د- عديدة الفينولات و الفلافونيدات:

تشكل الفلافونيدات قسما معتبرا من الجزيئات عديدة الفينولات المتنوعة، و هي مركبات يتكون هيكلها من 15 ذرة كربون، وتقسم بنويويا إلى 15 عائلة أهمها مايلي: الفلافون، الفلافونول، الأيزوفلافون، الشاكلون، الاورون، الأنثوسيان. و يمكن لهذه المركبات أن توجد بصورة حرة و تعرف بالأجليكونات و بصورة جليكوزيدات [14].

إن أول من أشار إلى الفلافونيدات هو Geissman (1955) وذلك لتعريف الصبغات المهيكلة ب- C_6 C_3-C_6 . وقد اشتق اسم الفلافونيد من الاسم الإغريقي Flavus والذي يعني اللون الأصفر [15].

تمتلك عديدة الفينول خواصا مضادة للأكسدة، من خلال الاقتناص المباشر للجذور الحرة، كما تعمل على تعزيز الدفاع الذاتي ضد التوتر التأكسدي من خلال حمايتها للمركبات النسيجية (الليبيدات و المركبات الأخرى) كم تتميز بقدرتها على خفض نسبة الأيونات المعدنية (Fe^{+} , Cu^{+}) و ذلك بفضل قوة الارتباط العالية التي تمتلكها اتجاه هذه المعادن [16] و تساهم بدرجة كبيرة في توفير الفيتامينات الأخرى خاصة الفيتامين E.



الشكل (2.I): الهيكل الفلافونيدي

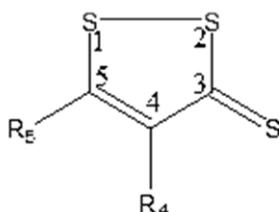
الفصل الثاني:

المركبات الثيولية

1- المركبات الثيولية :

منذ سنة 1980، حظيت هذه المركبات باهتمام كبير من قبل الباحثين. ووجدوا أن هناك فائدة عقاقيرية هامة في 1،2-ثنائي ثيول-3-ثيون مثل فعالية 4-مثيل-5-(2-بييرازينيل)-1،2-ثنائي ثيول-3-ثيون (Oltipraz) ضد مرض البلهارسيا (Bilharziosis)، هو مرض ناتج عن دودة استوائية. كذلك وجدوا أن هناك فائدة صناعية هامة في هذه المركبات، وبالخصوص 4،5-ثنائي كلورو-1،2-ثنائي ثيول-3-ون كمبيد للجراثيم [17].

1،2-ثنائي ثيول-3-ثيون هي مركبات ذات حلقة خماسية تحوي ثلاث ذرات كبريت [18] لها الصيغة الكيميائية العامة الموضحة في الشكل (1.II) [19].



الشكل (1.II): 1،2-ثنائي ثيول-3-ثيون

توجد بعض مركبات ثنائي ثيول ثيون في الطبيعة بكميات ضئيلة في بعض النباتات من فصيلة Brassica crucifères وبالخصوص [20].

1-1 - خصائصها العامة :

1,2-dithiole -3- thione هي عبارة عن مركبات بلورية ملونة تحتوي على مستبدلات أروماتية تمتاز بدرجة انصهار عالية، لونها يكون برتقالي إلى أحمر و على مستبدلات أليفاتية تكون ذات لون أصفر. و تكون عبارة عن زيوت اذا كانت تحتوي على مركبات ألكيلية ذات وزن جزئي كبير.

تمتاز 1,2-dithiole -3- thione بثباتها الحراري مما يسمح بتقطيرها دون أن تتفكك و ذلك تحت ضغط جوي عادي كما أنها لا تتأكسد بالهواء. وهي ذوابة في الهيدروكربونات الأروماتية وفي حمض الكبريتيك أي أنها ذوابة في المذيبات العضوية شديدة القطبية [22،21].

1-1 - الخصائص الطيفية :

أ. طيف UV/ VIS طيف المرئي وفوق البنفسجي :

مركبات 1,2-dithiole -3- thione تمتص في المرئي و فوق البنفسجي و تظهر لها عصابات قوية عند (nm) : 225,250,335,417 [21]، [22].

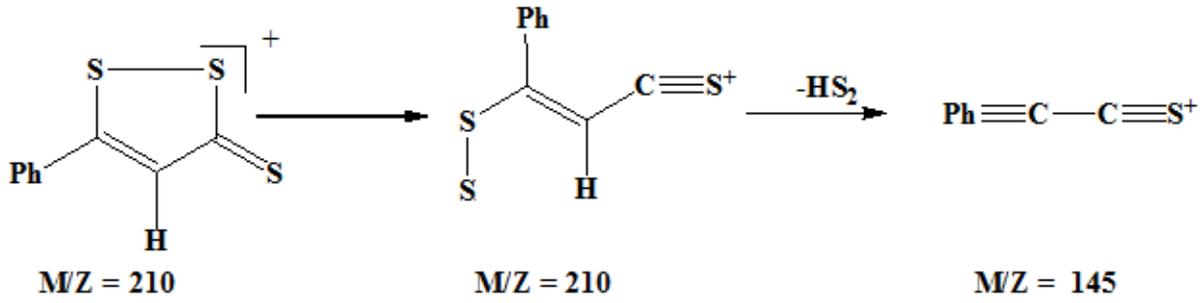
ب. طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) :

في طيف الأشعة تحت الحمراء يمكن تحديد مجال الامتصاصات للروابط الأساسية [21]، [22].

C=S تظهر ما بين $1050-1200\text{ cm}^{-1}$

ج. مطيافية الكتلة :

إن المعلومات الطيفية الكتلية تعطى كأدلة بنيوية بصدد اصطناع المركبات 1,2-dithiole -3- thione و 1,2-dithiole-3-one . واتضح أن في طيف الكتلة للمركبات أحادية المستبدل في الموضع الخامس تظهر قمم شديدة موافقة إلى $M-HS_2$ والتي يمكن أن تكون ناتجة من التفكك التالي [24] :



ولكن عند دراسة الأطياف الكتلية الخاصة بالمركبات التي تحمل المجموعات الوظيفية التالية :

$-NH_2-CONH$ ، $-COOC_2H_5$ ، $-CN$ كمستبدلات لم يظهر فيها القمم الموافقة إلى $M-HS_2$ ، بل ظهرت القمم الموافقة إلى $M-S_2$ و $M-HS$ [23].

د. مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (RNM^H) :

إن الطيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (RNM^H) للمركبات 1,2-dithiole-3-thione لا يتضمن أية معلومة حول الخاصية الشبه الأروماتية للنظام 1,2-dithiole وأن الإزاحة الكيميائية لبروتونات مجموعة الميثيل المستبدلة في النظام 1,2-dithiole مماثلة للإزاحة الكيميائية لمجموعة الميثيل المستبدلة في النظام الأروماتي . لذلك لم يتم إثبات عدم أروماتية هذه المركبات بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي [25] . أما في طيف (RNM^H) للمركبين 4-phényl-1,2-dithiole-3-thione و 5-phényl-1,2-dithiole-3-thione تظهر فيه أروماتية حلقة 1,2-dithiole . إن الإزاحة الكيميائية للبروتونات المتصلة بحلقة 1,2-dithiole تظهر في المنطقة من (ppm) 6.86 إلى 8.27 بحيث الإزاحة الكيميائية للبروتون في الموضع 5 أكبر من الإزاحة الكيميائية في الموضع 4 [26] .

قام A. Dorange و F. Tonnard و F. Venien بحساب قيم ديا مغناطيسية و بارا مغناطيسية لمختلف سلاسل 1,2-dithiole-3-thione و 1,2-dithiole-3-one وقارنوها مع الإزاحات الكيميائية لهذه المركبات. وعند تحليل النتائج المتحصل عليها، وجدوا أن مجموعة الفينيل المستبدلة في الموضع 5 متواجدة في نفس المستوى مع نواة dithiole وأن نواة 1,2-dithiole مجموعة إلكتروفيلية [27] .

1-1-2- الدراسة التحليلية :

لقد تم تعيين وفصل مركبات 1,2-dithiole -3- thione بواسطة الطرق الكروماتوغرافية المتعددة ، بحيث تم اكتشاف ستة عشر مركبا من سلاسل 1,2-dithiole -3- thione عن طريق تقنية HPLC [28] . ولقد استعملت هذه التقنية الاخيرة في التحقق من المركب Oltipraz وتحديد تركيزه في المصل الدموي والبول [29] .

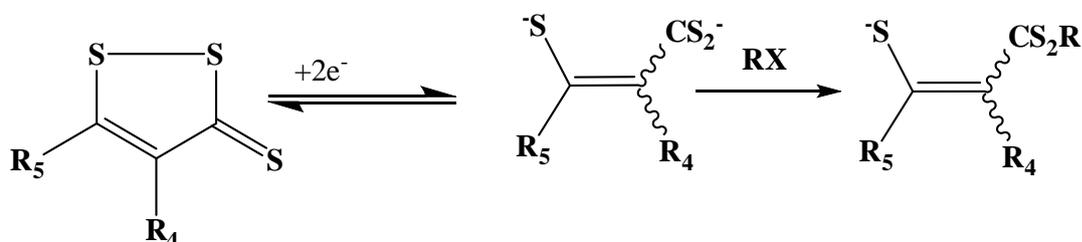
1-1-3-الناقلية :

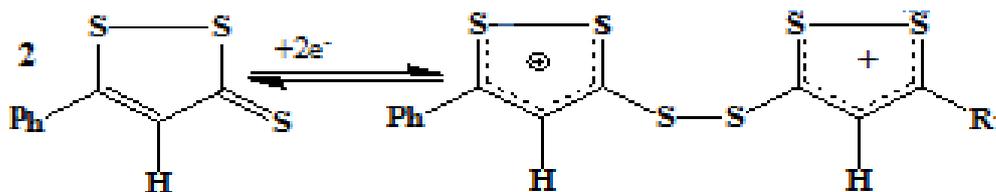
قام الباحث H.F.Eicke وزملاؤه في 1968 بقياس ناقلية محاليل مختلطة من مركبات الثيونومركبات الأوكسجين الموافقة لها، ووجد أن ناقلية جميع المحاليل من الرتبة 10^{-14} ohm، وهذا بالاعتماد على انتقال شحنة جزئي المذاب [30].

ولقد قام نفس الفريق في 1969 بقياس ناقلية المركبات 1,2-dithiole -3- thione في الحالة السائلة والصلبة. ووجدوا أن الناقلية تتراوح ما بين 10^{-14} _ 10^{-15} ohm [31] .

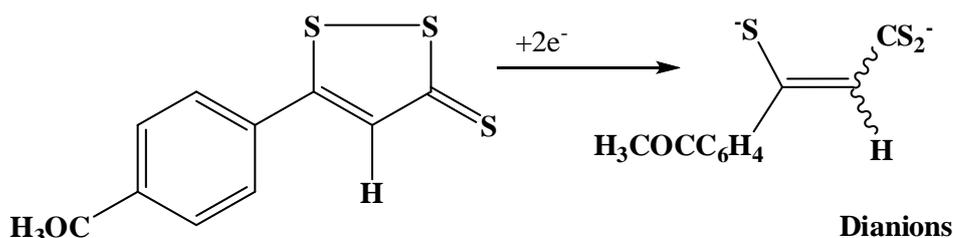
1-1-4- الخصائص الكهروكيميائية:

معظم الدراسات الالكتروكيميائية الخاصة بمركبات 1,2-dithiole -3- thione أجريت على مركبات مستبدلة في الموضع 4 أو 5 أو هما معا بمجموعات غير فعالة الكترونيا (أريل...ألكيل) وأظهرت النتائج أن هذه المركبات يحدث لها أكسدة تؤدي الى تفاعل كيميائي عكوس وتشكل dication الموضحة كمايلي [32] :



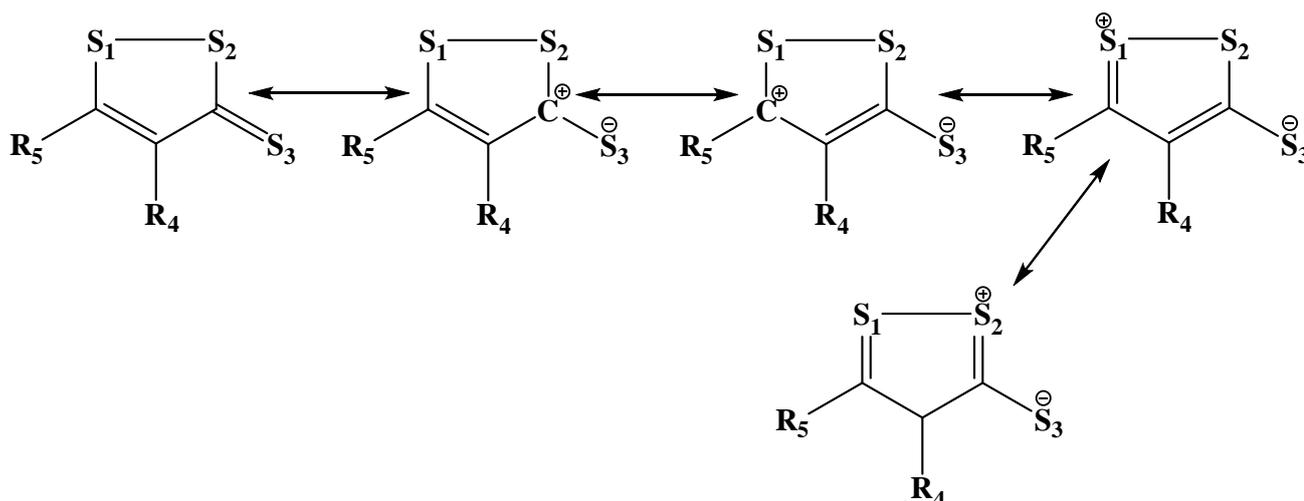


كما أن ارجاع 1,2-dithiole -3- thione بالالكترونين تؤدي الى dianion :



1-1-5 - فعالية dithiole - thione :

1,2-dithiole -3- thione هي عبارة عن حلقة خماسية (ثلاث ذرات كاربون و ذرتين كبريت) البعد بين الذرتين S(1) و S(2) يشكل طول رابطة 2.047°A يقارب الطول المقترح من طرف Abrahams [33] كما يلاحظ بالنسبة للأطوال C(3)-S(2) (1.74°A) و C(5)-S(1) (1.73°A) أنها أقل من الرابطة البسيطة C-S (1.83°A). وهذا ما يميز ويؤكد ان الحلقة أروماتية وتحبذ رنين لمختلف الشحنات كما يلي :



6-1- الذوبانية:

تمتاز هذه المركبات بأن ها شحيحة الذوبانية في أغلب المذيبات القطبية ، قليلة الذوبان في المذيبات الألفاتية ، ذوابة في الهيدروكربونات الأروماتية كما أنها تذوب في حمض الكبريتيك المركز، و لأهمية استعمالها تمت دراسة ثبات التقسيم ($\log P$) بالنسبة لهذه المركبات بين الماء ذو pH المعتدل و نظامي الاوكتانول، الذي هو مذيب غير قطبي ، وذلك بعدة طرق من أهمها UV-Vis ، HPLC وغيرها [34].

2-1- الاستعمالات :

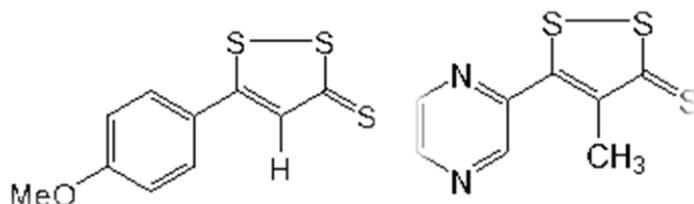
1-2-1- الاستعمالات الطبية:

عرفت عدة مركبات من مشتقات 1، 2- ثنائي ثيول-3- ثيون تداولوا كبيرا في الأوساط الطبية و الصيدلانية نظرا للكثير من الخصائص العلاجية التي تتميز بها :

- الوقاية من السرطان من خلال تناول كمية من OLTIPRAZ هذه الجزيئات في الأصل تتطور بخصائصها الكيميائية الطبية وهي مادة لعديد الدراسات على التنشيط الكيميائي للسرطان و OLTIPRAZ فعال في هذا المجال لأنه يرفع مستوى أنزيمات الطور 2. وهو أيضا مثبط كيميائي تجاه AFLATOSCINE (AFB1) المسببة للورم السرطاني في الطحال والكبد، و يستعمل كذلك كعامل واقى ضد العديد من السموم، مثل تسمم الكبد نتيجة تعرضها للمركبات .tétrachlorocarbone

(CC₄)- المركب 5- بارا- ميثوكيسي فينيل 1، 2- ثنائي ثيول- 3- ثيون Trithioanéthole أو sulfarlem يستعمل لعلاج جفاف الفم عند الإنسان منذ 50 سنة [35] .

كما أن البعض من هذه المركبات أستخدم في علاج مرض البلهارسيا (Bilharziosis) ومرض الاستسقاء (Oedeme) ، كذلك بعض مشتقات 1، 2- ثنائي ثيول- 3- ثيون تمت دراسة فعاليتها في إدرار البول وتصفية الدم من المواد السامة و أعطت نتائج جيدة [36].



الشكل (2.II) : sulfarlem الشكل (3.II) : Oltipraz

1-2-3 - الإستعمالات الصناعية:

لقد استعمل المركب 4-رباعي بيوتيل-5-نيوبنتيل-1, 2-ثنائي ثيول-3-ثيون كمثبط لتآكل المنشآت البترولية بثاني أكسيد الكربون.

كما استعملت المركبات 1,2-ثنائي ثيول-3-ثيون كمبيدات للحشرات وكمنظفات ، وكذلك ضد العديد من الفطريات [37].

إن ثبات هذه المركبات أمام الفعل المؤكسد شجع على استخدامها كمضادات للتأكسد في وقود زيوت تشحيم المحركات، كما تم استخدامها كمواد إضافية زيت التشحيم ونظرا لنشاطها اتجاه الأسطح المعدنية ساعد على استعمالها في اختبارات الكشف عن الشوارد التالية: $Hg^+, Pt^+, Pt^{+4}, Ag^+, Cu^+$ ، وقد تم استخدامها في صناعة المطاط و البلاستيك لمنع نفوذ الأشعة فوق البنفسجية [34].

الفصل الثالث:

عموميات حول تخثر الدم

في بحثنا هذا سنتطرق إلى تحديد النشاطية المضادة لتجلط الدم فمن المهم أن نذكر بخصائص هذا السائل المهم و العوامل التي تؤثر عليه.

1- الدم:

1-1- مكونات الدم:

الدم هو الوسط الأساسي في عملية النقل وهو سائل أحمر لزج و يوجد في جسم الإنسان المتوسط من 5 إلى 6 لترات من الدم. وهو قلوي معتدل ($pH=7.4$). و يتمتع الدم بدرجة من التعقيد تعادل درجة التحدي التي يواجهها إيجاد بديل له. حيث أن له صفات متميزة تجعله نسيجاً فريداً في نوعه، إذ أن له وظائف الأنسجة الضامة إلا أنه يفقد إلى أحد مكوناتها و هي الألياف و يتكون الدم من :

1-البلازما:

هي عبارة عن الجزء السائل من الدم ، تسبح فيها الكريات الدموية و تبلغ نسبة البلازما الدموية إلى حجم الدم الكلي 54%. يوجد بها أنواع كثيرة من البروتينات التي تقوم بالعديد من الوظائف أهمها أنها تكسب الدم الضغط الأسموزي المناسب لمنع الماء من التسرب إلى خارج الأوعية الدموية ، كما أنها تقوم بوظيفة المنظمات التي تحافظ على ثبات الرقم الهيدروجيني للدم pH ، كما تحتوي البلازما على المواد المحمولة من و إلى الخلايا . ويرشح سائل البلازما خارج الأوعية الدموية ليكون سوائل الجسم المختلفة مثل سائل الأنسجة ، و اللمف ، و السائل الدماغي الشوكي.

خلايا الدم :يتم تصنيف هذه الخلايا إلى :

أ. كريات الدم الحمراء :

وتسمى كريات دموية لأنها لا تحتوي على صفات الخلايا من حيث اشتمالها على نواة و نوية و رايبوسومات و ميتوكوندريا لذلك فهي غير قادرة عن الانقسام و التكاثر. ويبلغ عددها (4,5 - 6,5) مليون كرة/ملم³ دم.

ب. خلايا الدم البيضاء :

خلايا دموية بكل معنى الكلمة و عددها (4-11) ألف خلية/ملم³ دم. وتختلف الخلايا البيضاء عن الحمراء بعدم وجود الهيموجلوبين و لكنها تتميز عنها بوجود نواه وفي الحقيقة فإن اللون الأصلي لهذه الخلايا يعتبر شفافاً لكنه نتيجة لانعكاس الضوء فهي تظهر تحت المجهر باللون الأبيض.

ج. الصفائح الدموية :

هي أجسام صغيرة جدا بيضاوية و ليس لها نواة و يبلغ عددها 250,000 إلى 500,000 ملم³ من الدم و تتكون في نخاع العظام الأحمر و فترة حياتها حوالي خمسة أيام يأخذها بعد ذلك الطحال لتفتيتها و تحليلها.

1-2 وظائف الدم:

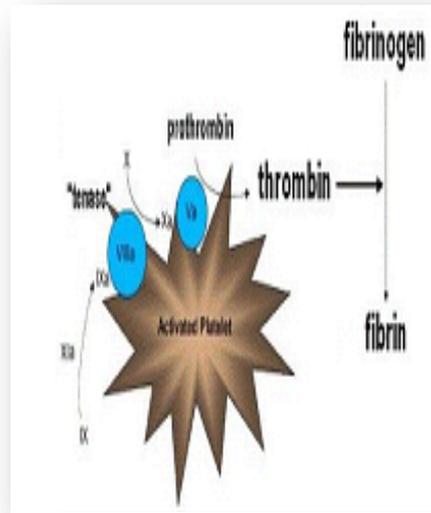
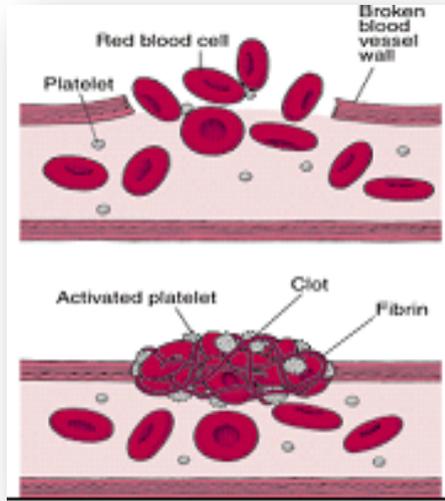
يقوم هذا المعقد من الخلايا و المركبات بمهام كثيرة أهمها:

1. نقل المواد الغ ذائبة المهضومة و الأكسجين و ثاني أكسيد الكربون و المواد النتروجينية الإخراجية و الهرمونات و بعض الإنزيمات النشطة أو الخاملة.
2. تنظيم عمليات التحول الغذائي و تنظيم درجة حرارة الجسم (37م) و تنظيم البيئة الداخلية للجسم مثل الحالة الأسموزية و كمية الماء و درجة الحموضة في الأنسجة.
3. حماية الجسم من غزو الجراثيم و الكائنات المسببة للإمراض و ذلك عن طريق الجهاز المناعي و الجهاز الليمفي.

4. حماية الدم نفسه من عملية النزف بتكوين الجلطة الدموية

1-3- آلية تكون الجلطة:

1. عندما يتعرض الدم للهواء أو يحتك بسطح خشن مثل الأوعية والخلايا الممزقة فإن الصفائح الدموية تقوم مع الخلايا التالفة في منطقة الجرح بتكون مادة بروتينية تسمى ثرومبوبلاستين.
2. وجود أيونات الكالسيوم Ca^{++} و عوامل تجلط الدم الموجودة في البلازما، فإن الثرومبوبلاستين يحفز تحويل البروثرومبين (بروتين يفرزه الكبد بمساعدة فيتامين K و يصبه في الدم) إلى ثرومبين.
3. و الثرومبين إنزيم نشط يحفز عملية تحويل الفيبرينوجين (بروتين ذائب في البلازما) إلى بروتين غير ذائب هو الفيبرين.
4. يتسرب الفيبرين على شكل خيوط متشابكة تتجمع فيها خلايا الدم فيكون الجلطة التي تسد فتحة الوعاء الدموي المقطوع وهكذا يتم وقف النزف. وفيما يلي تخطيط مبسط لإلية تكون الجلطة:



المخطط (1.III): آلية تكون الجلطة

و يجب أن نسأل أنفسنا سؤال و هو لماذا لا يتجلط الدم داخل الأوعية الدموية ؟

لا يتجلط الدم داخل الأوعية الدموية ما دام سريان الدم يجري بصورة طبيعية فلا تبطئ سرعته وما دامت الصفائح الدموية تنزلق بسهولة داخل الأوعية الدموية فلا تتفتت، و ما دام هناك مادة الهيبارين التي يفرزها الكبد و التي تمنع تحويل البروثرومبين إلى ثرمبين.

1-4- أهم العوامل المؤثرة على مكونات الدم:

1. تأثير العمر على مكونات الدم:

قام العالم جياو و آخرون (1986) بإجراء بحث تناول دراسة العلاقة بين عمر سمكة البني و بعض مكونات الدم. لوحظ من خلال الدراسة زيادة كمية الهيموجلوبين و حجم الخلايا المضغوطة و العدد الكلي لكريات الدم الحمر و البيض مع ازدياد عمر الأسماك.

2. تأثير الغذاء على مكونات الدم:

ثمة أدلة متزايدة على أن عددا كبيرا من الأمراض تتجم بصورة جزئية إما عن وجود كميات مفرطة من العناصر الغذائية في الطعام أو لنقص هذه العناصر، لذا فإن الطعام الصحي خلال المراحل العمرية المختلفة يمكن أن يقلل من احتمالات ظهور بعض الأمراض، مثل أمراض القلب و السكري و السرطان و أمراض الدم. ومع أن الوراثة تعد من عوامل الخطر إلا أن الأطفال الذين يتعلمون الاعتماد على الطعام الصحي في فترة مبكرة من حياتهم يمكنهم تجاوز عقبات صحية كثيرة، عن طريق توفير الوقاية ضد هذه الأمراض . و ما يهمنا في هذا المقام هي الأغذية التي تؤثر على مكونات الدم. فيجب أن يحتوي الغذاء على عنصر الحديد لأنه يدخل في تركيب مادة الهيموجلوبين و يوجد الحديد في السبانخ و البقول و التفاح و اللحوم الحمراء و الكبد و الأسماك و صفار البيض و الفواكه المجففة و إذا لم يتوفر الحديد في الغذاء أو لم يتمكن الجسم من الاستفادة من الحديد في الغذاء يصبح لون الدم باهتا و هذا ما يحدث في أحد أنواع الأنيميا و يسهل علاجها بإعطاء المريض أدوية تحتوي على مركبات الحديد . كما يجب أن يحتوي الغذاء على فيتامين B₁₂ الذي يطلق عليه العامل المانع للأنيميا الخبيثة و قد وجد أن هذا

الفيتامين يتحد مع عامل آخر و هو العامل الداخلي و الذي تفرزه المعدة ثم يمتص من الأمعاء و يختزن في الكبد إلى أن يستخدمه نخاع العظام و هذا الفيتامين هام جدا لاستكمال نمو خلايا الدم الحمراء. ويوجد فيتامين B₁₂ بكثرة في اللحوم البيضاء و اللبن و مشتقاته و البيض و الجبن ، و إذا كان المرأة النباتية فتوجد هناك مستحضرات دوائية في الصيدليات . كما يجب الاهتمام بتناول حمض الفوليك و يتوفر فيتامين B بأنواع مختلفة بما فيها حمض الفوليك في المخبوزات من القمح غير منزوع القشرة.

3. سموم الدم :

تؤدي السموم الكيماوية إل فشل النخاع العظمي في إنتاج خلايا الدم بجميع أنواعها، و تسمى هذه الحالة، وتحدث عند التعرض المكثف للإشعاعات المؤينة أو الكيماويات السامة مثل البنزين ، الليندان و غاز الماسترد و مركبات الزرنيخ و الكلور و الذهب أول وكسيد الكربون ، أوكسيد النتروجين و غيرها، كما أن بعض المركبات تؤدي إلى تحلل أو تحطم الكرات الدموية الحمراء في الدم فتسبب الأنيميا، مثل الصابونين والفنيل هيدرازين الخ [38] .

أحيانا قد يتجمع الدم و يتخثر داخل الأوردة العادية و السليمة و يسد تدفق الدم إلى أنحاء الجسم كما يعتبر هذا أمر حيوي هام بالنسبة للكائنات الحية تعرف هذه الحالة بالجلطة الدموية .

وقد تحصل الجلطات الدموية بدون أعراض أو علامات محددة أو بدون أعراض أو علامات على الإطلاق ، لكن يمكن أن تسبب مشاكل صحية كبيرة و يمكن في بعض الأحيان أن تؤدي إلى الوفاة ، كما يساعد الكشف و العلاج المبكر للجلطات في التقليل من احتمال حصول مكروه . لكن الوقاية من الجلطات أسهل و أكثر أمانا و فعالية بكثير .

من المصطلحات الطبية التي سمعها كل شخص ذات مرة تقريبا .التخثر ويرجع هذا المصطلح إلى العصور القديمة ، فالكلمة اليونانية القديمة Thrombos تعني سداة فهو يشير إلى انسداد أحد الأوعية الدموية من خلال جلطة.

1-5- فحص تخثر الدم:

ماذا يعني PT لمن يطلب إجراء هذا الفحص ؟

يوصى إجراء هذا الفحص كفحص روتيني قبل إجراء عمليات معينة ، كمتابعة للأشخاص الذين يتناولون أدوية مثل: الكومادين الذي يميع الدم(يقلل من تركيزه) ، أو في حالة خلل في عمل الكبد ، يجري هذا الفحص أيضا لتقدير حالات النزيف المفرط أو التخثر المفرط للدم.

1. أسباب و عوامل الجلطة الدموية :

يزيد احتمال اصابة الفرد بجلطة الدموية في حالات مختلفة من بينها :

تقدم السن 60 عاما ، الوزن الزائد إذا كان وزنه فوق المعدل الطبيعي أو حالة اصابته مسبقا بجلطة دموية ، اذا كان يعاني من علة مزمنة أو اضطراب في الدم ، في حالة اصابته بالسرطان أو يخضع لعلاج له أو إصابات حادة.

يمكن أن يحدث تجلط الدم في مختلف مناطق الجسم و يصنف تبعا لذلك إلى :

- * تجلط الدم في الأوعية القلب
- * تجلط الدم في أوعية الدماغ
- * تجلط الدم في الأوردة

و تتجم الجلطات في الأوعية الدموية للقلب و الدماغ في أغلب الأحيان عن خلل في تجمع

صفائح الدم ، بينما ترتبط جلطات الأوردة بتشوهات في بروتينات نظام التجلط.[39] .

2. مبادئ الإرقاء :

تعد سلامة الشبكة البطانية الداخلية للجدار الوعائي هي عامل مساهم وضروري، حيث يعد جدار الوعاء الذي يتواجد في القسم المبطن للوعاء الداخلي للشبكة البطانية هو سطح مضاد التخثر وله ثلاث أنظمة هامة وهي :

نظام التخثر : وهو مجموعة من البروتينات التي تساهم في تشكيل الخثر.

نظام حل الفيبرين : وهو مجموعة من البروتينات التي تساهم في حل الخثرة و تكون في

البداية بشكل طلائع غير فعالة.

نظام مراقبة التخثر : وهو مجموعة من البروتينات التي تنظم التخثر وحل الفيبرين .
ويوجد عدة عواقب لتخثر أو التجلط لها تأثير مرضي يزيد عما تؤدي إليه الجلطة نفسها
ومن بين الأمراض الناتجة عنه :

- امراض التخثر الوراثية

✚ نقص الأنثي ترومبين 3.

✚ نقص البروتين C.

✚ نقص البروتين S.

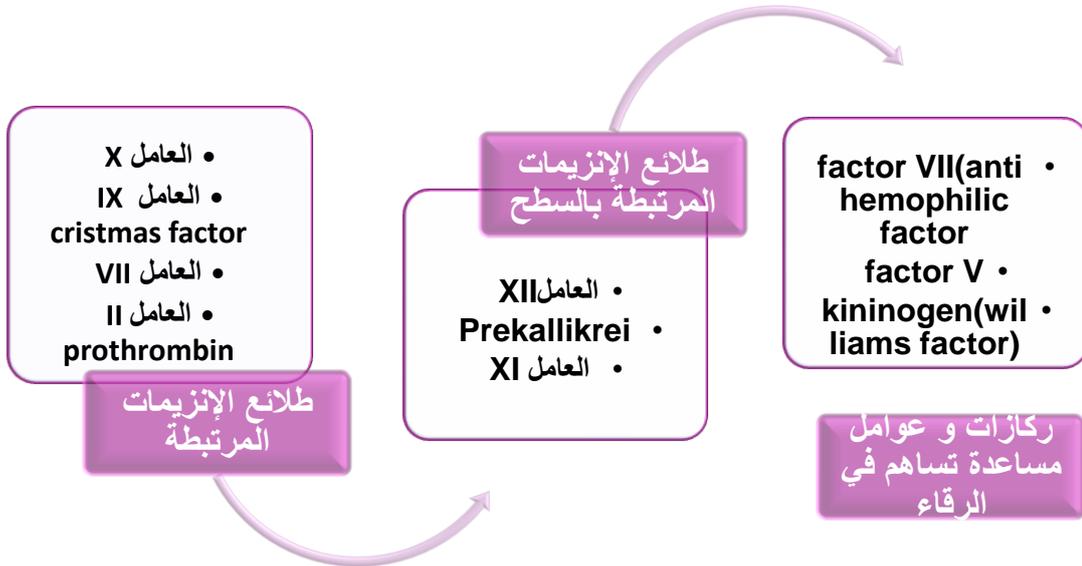
- أمراض التخثر المكتسبة

✚ أسباب سرطانية - مرضية.

✚ مضادات تخثر من منشأ وعائي.

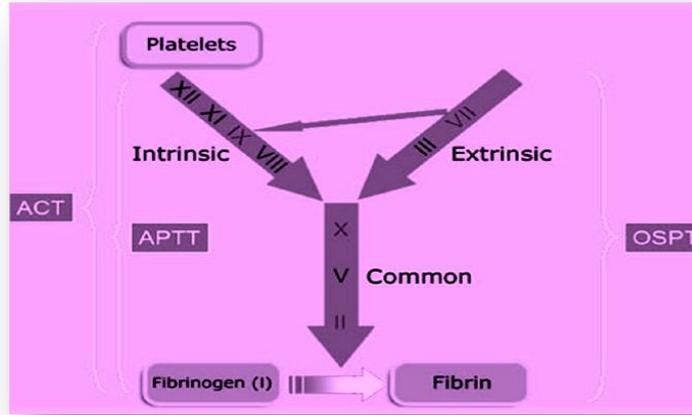
✚ أمراض كلوية و أمراض كبدية.

3. بروتينات التخثر:



4. التخثر وكيفية حدوث التخثر :

يوجد عدة عوامل تساعد على نشأة التخثر، من بينها بطء سريان الدم لتمر بجروح جدار الأوعية الدموية الذي ينشأ تغيرات في الدم هذا الكتيب يعرض عوامل الخطر المؤدية لتخثر و يمكن أن يبدأ بأحد الطريقتين التاليتين:



- طريق الجملة الداخلية (Intrinsic Pathway) التي تحدث ضمن الوعاء و ناتج عن فعل الصفائح له .

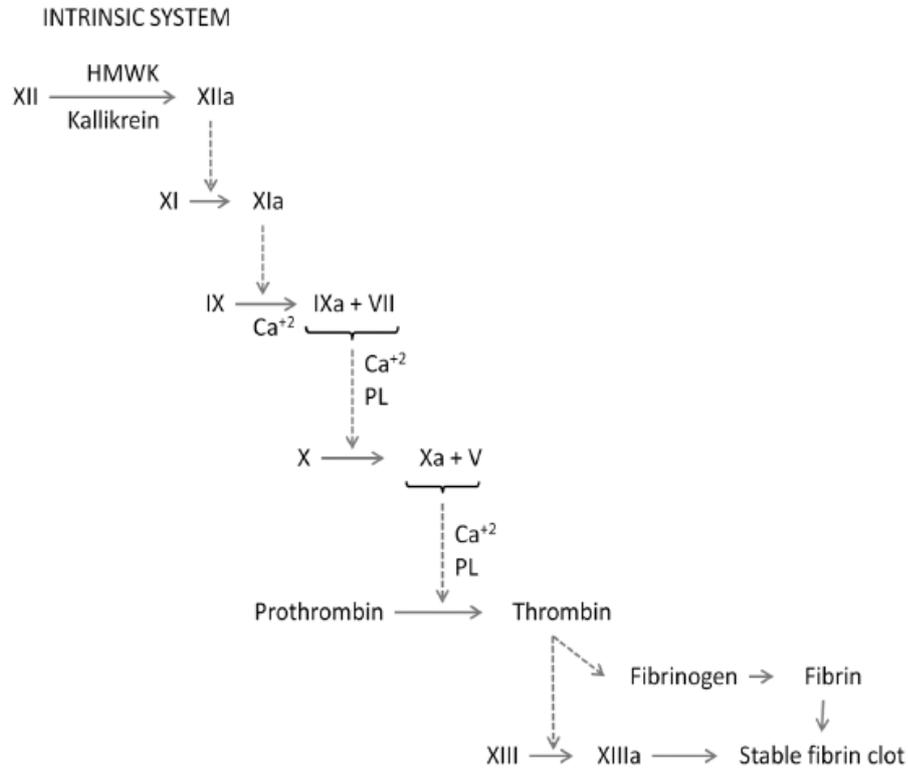
- طريق الجملة الخارجية (Extrinsic Pathway) أي خارج الوعاء ولا علاقة للصفائح به.

إن معظم عوامل التخثر هي مواد غلوكوبروتينية موجودة بشكل طلائع غير فعالة يتعلق تنشيطها بأنظمة سرين بروتياز و شوارد الكالسيوم و مواد فوسفوليبيدية.

- يتم تصنيع بعضها في الكبد (مثل العامل الثاني) و البعض الآخر يصنع في الخلية الصفيحة العملاقة (مثل الفيبرينوجين و العامل الخامس و الثالث عشر)

يحتاج تصنيع العوامل و حتى مضادات التخثر إلى وجود فيتامين K .. لذلك معظم مضادات التخثر الفموية تعتمد على مادة تسمى الكومارين التي تمنع خروج فيتامين K الضروري من أجل عملية التخثر و منه تساهم في تميع للدم.

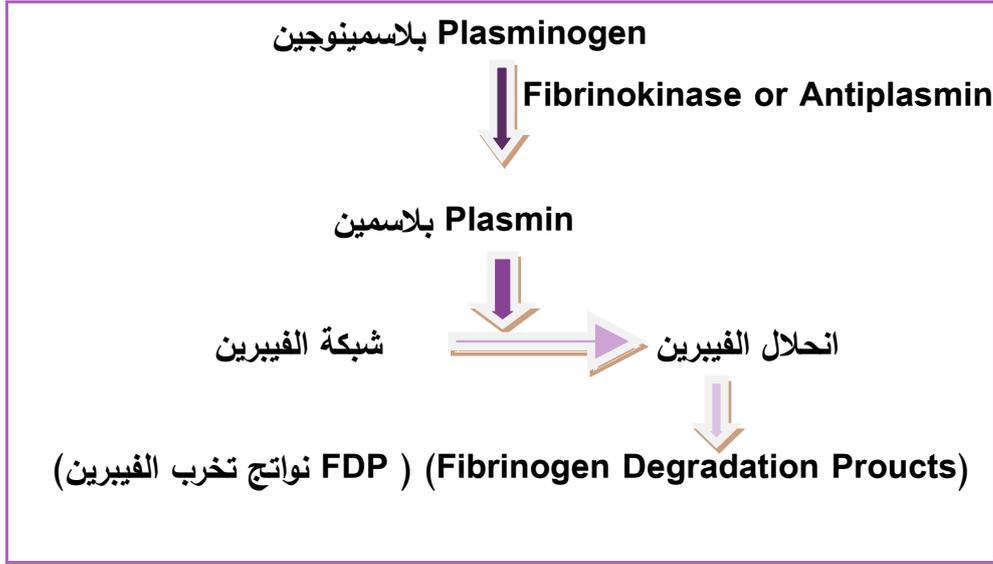
- في ما يلي مخطط لآلية تخثر الدم :



مخطط (2.III): آلية تخثر الدم

5. آلية تراجع الخثرة :

يوجد في الدوران مواد فيزيولوجية تعاكس عملية التخثر مثل الأنتي ترومبين 3 و البروتين C ... الخ ، كما يوجد أيضا آلية معاكسة لتشكيل الفيبرين و تدعى هذه الآلية بآليات انحلال الفيبرين و لها عدة عوامل تعمل على مراقبة إنتاج تنظيم البلاسمين الذي يفكك شبكة الفيبرين المتشكلة (خثرة الدموية) و يحافظ بذلك على الدم بحالة مائعة ضمن الأوعية الدموية .



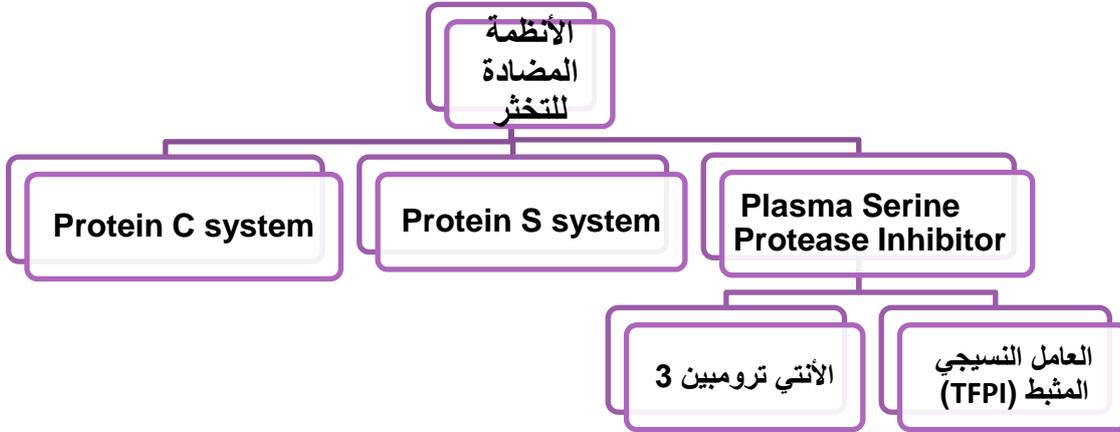
مخطط (3.III): آلية انحلال الفيبرين

إن التوازن بين آلية التخثر و آلية انحلال الفيبرين مهم جدا للمحافظة على القدرة على التخثر ضمن الحدود الطبيعية حيث أن زيادة نشاط عوامل التخثر تؤدي إلى أمراض نزفية ناتجة عن استهلاك عوامل التخثر.

وبالعكس فإن زيادة نشاط آلية انحلال الفيبرين سوف تسمح بترسب نواتج تخرب الفيبرين (FDP) المنحل جزئيا في الأوردة الدموية و ظهور مرض (DIC).

6. الأنظمة المضادة لتخثر :

- + Protein C system.
- + Protein S system.
- + Plasma Serine Protease Inhibitor. [41]



مخطط (4.III): الأنظمة المضادة للتخثر

الجدول (1.III) : بعض الأزمنة المستعملة لاختبارات الإرقاء

الأزمنة المستعملة لاختبارات الإرقاء
زمن النزف (BT) - زمن تخثر الدم الكامل (CT) - زمن هيس - زمن البروترومبين (PT) - زمن الترومبين (TT) - زمن الترومبوبلاستين الجزئي (PTT).

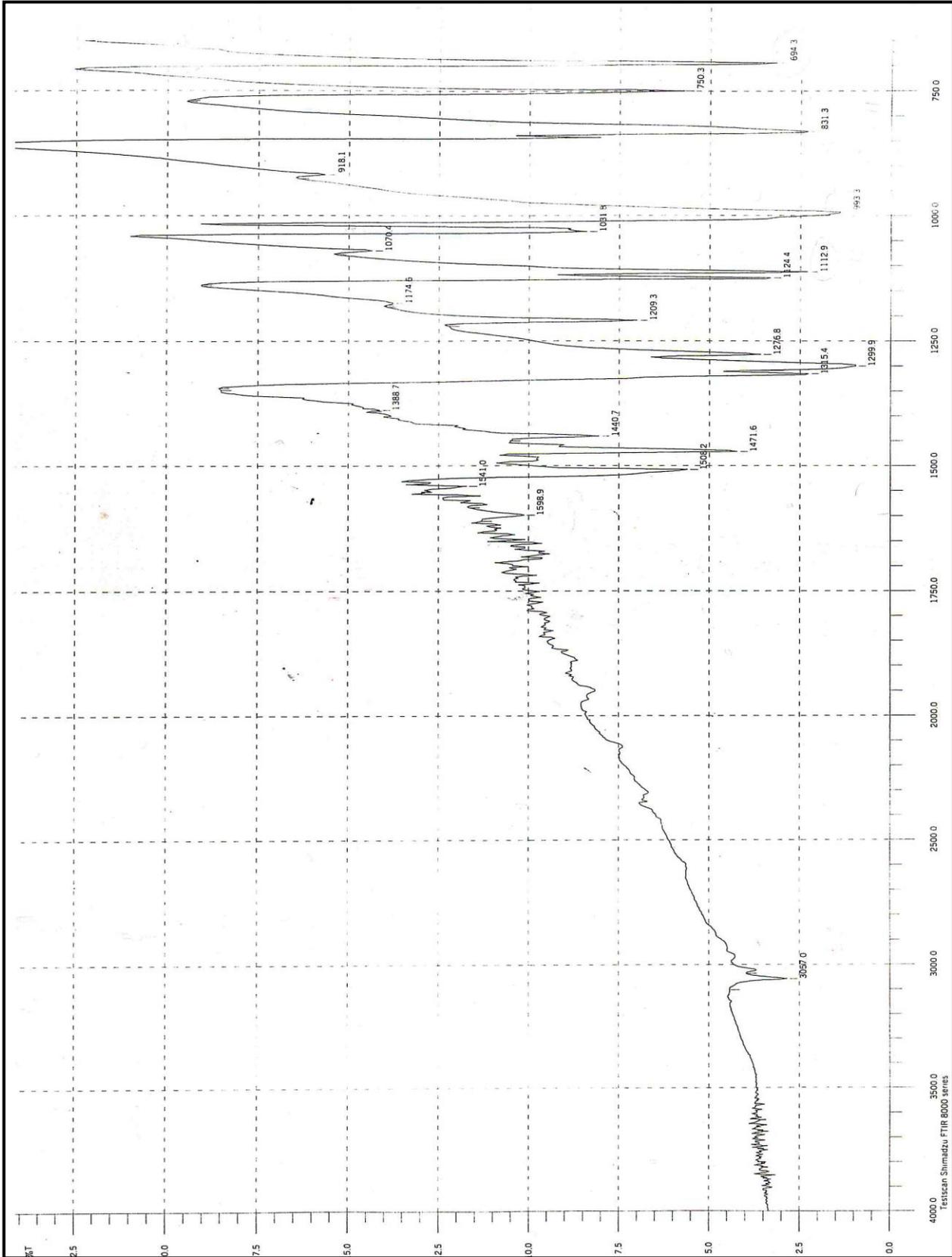
الفصل الرابع:

الجانب التجريبي

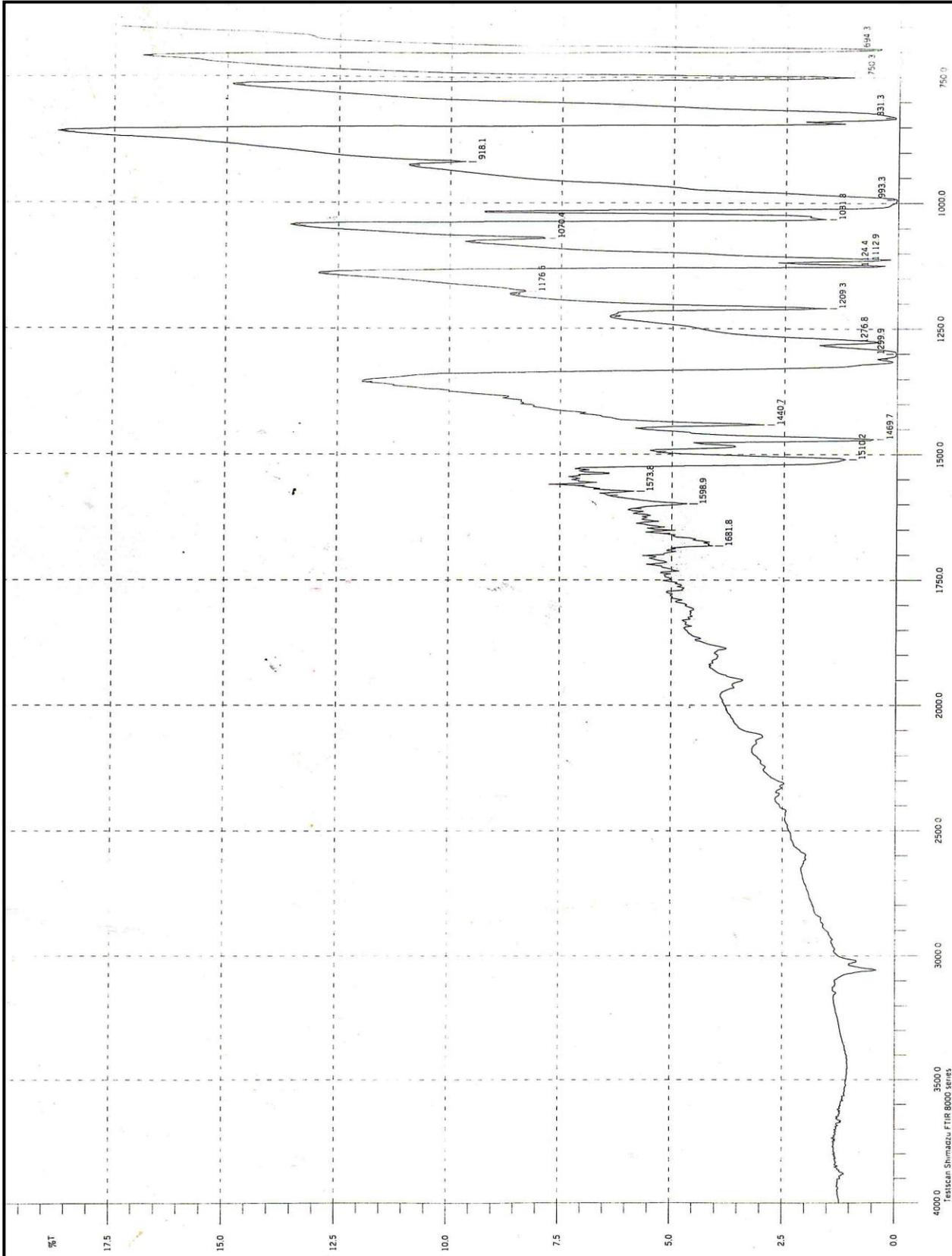
1. مركبات الثيولية المدروسة:

قبل الشروع في العمل التطبيقي الخاص بالنشاطية المضادة للأكسدة و المضادة للتخثر قمنا بالتأكد من نقاوة المركبات المدروسة و ذلك عن طريق قياس نقطة الإنصهار و إجراء دراسة طيفية لها فكانت النتائج في الجدول (1.IV)

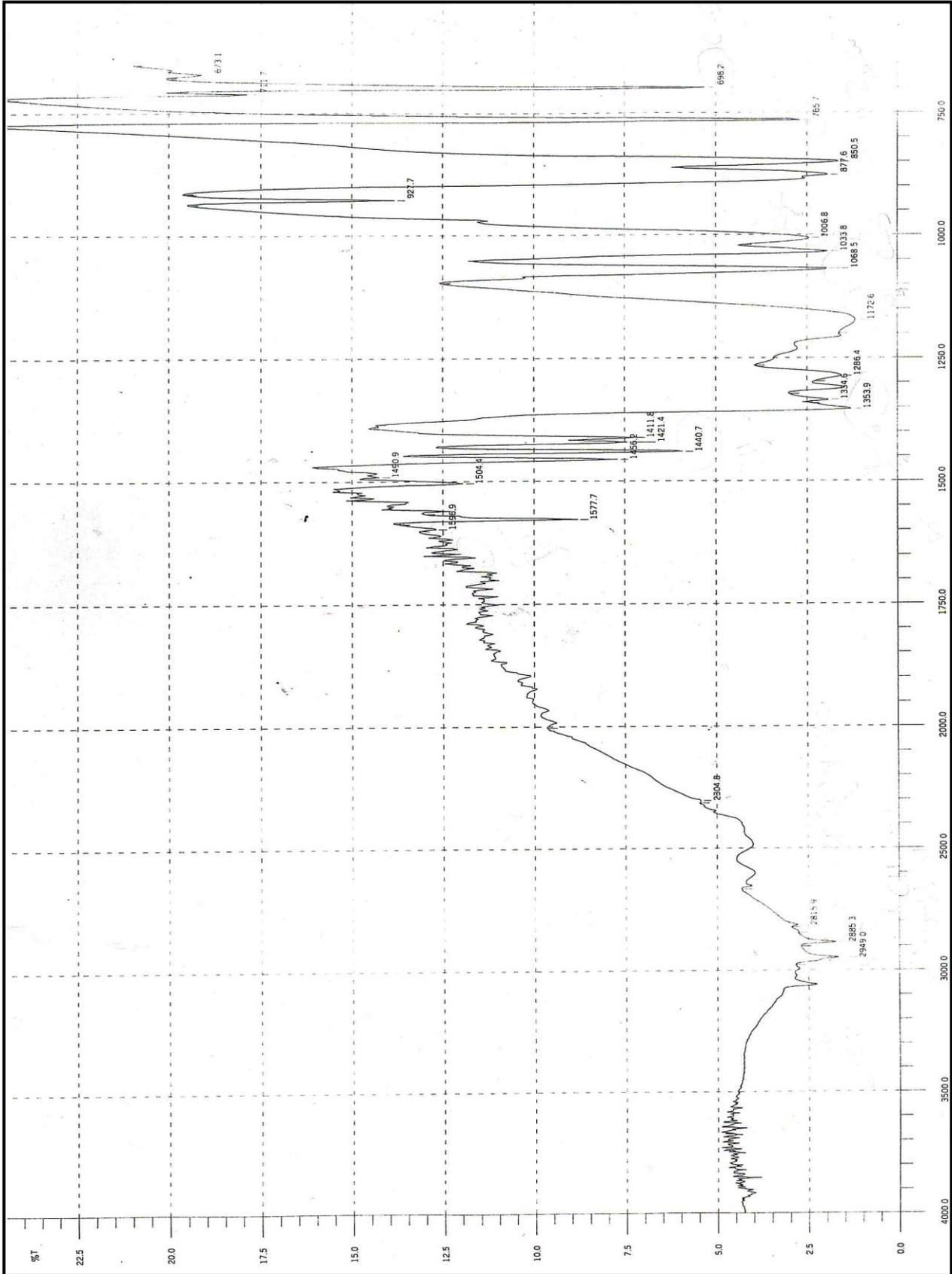
وسجلنا الأطياف في مجال تحت الحمراء للمركبات الثيولية فتحصلنا على الأطياف التالية :



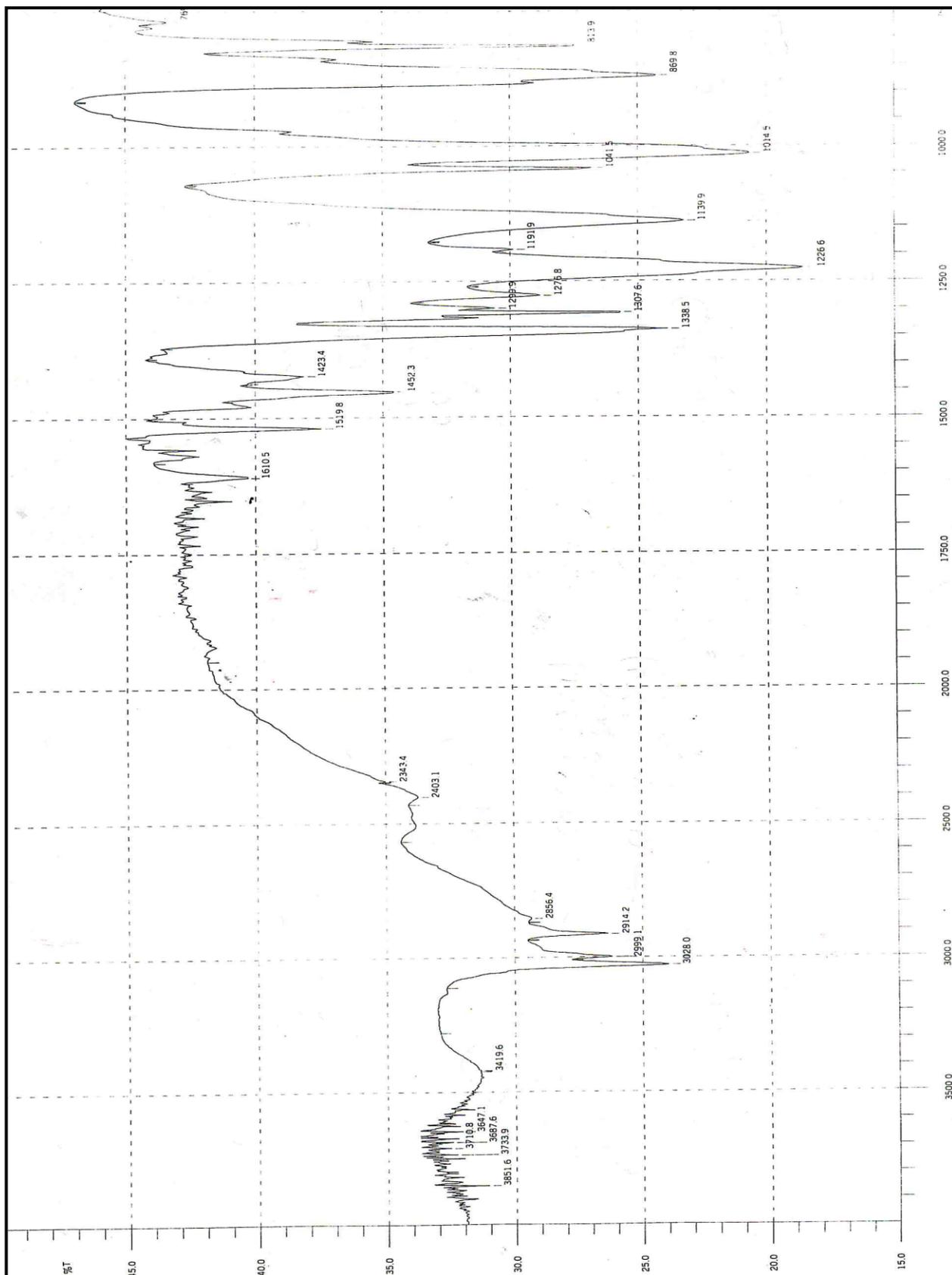
الشكل (1.IV): طيف تحت الحمراء (A)



الشكل (2.IV): طيف تحت الحمراء للمركب (B)



الشكل (3.IV): طيف تحت الحمراء للمركب (A₂)



الشكل (4.IV): طيف تحت الحمراء للمركب (B₂)

الجدول (1.IV) : شرح الحزم الطيفية للمركبات الثيولية المدروسة عن طريق مطيافية تحت الحمراء (IR)

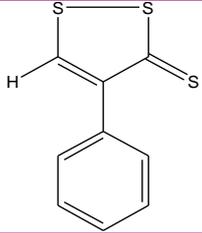
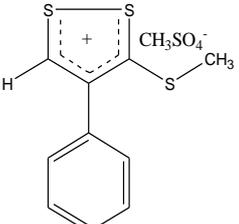
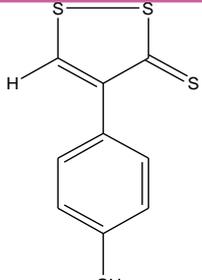
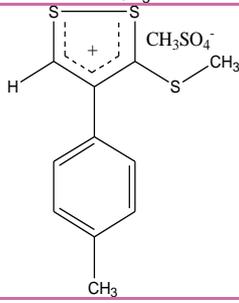
المركب	مجال الحزم الطيفية	تفسيرها
(A)	حزمتين بين $680-720 \text{ cm}^{-1}$ و $730 - 770 \text{ cm}^{-1}$	تشير إلى تشوه الرابطة C-H في حلقة فنيل أحادية الاستبدال
	حزم بين $1250-1020 \text{ cm}^{-1}$	تشير إلى وجود الرابطة ثيوكربونيل C=S
	حزمة عند 1681.8 cm^{-1}	تشير إلى وجود الرابطة C=C
	حزمة عند 3057 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C-H في حلقة فنيل أو C-H (الأسان)
(B)	حزمة قوية عند 831.3 cm^{-1}	تشير إلى تشوه الرابطة C-H في حلقة فنيل ثنائية الاستبدال عند الوضع بارا
	حزم بين $120-1020 \text{ cm}^{-1}$	تشير إلى وجود الرابطة C=S
	حزمة عند 1681.8 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C=C
	قبل الحزم $1585-1600 \text{ cm}^{-1}$ و $1400-1500 \text{ cm}^{-1}$	اهتزازات , امتطاط C=C داخل الحلقة
	حزمة عند 1031.8 cm^{-1}	تشوه زاوي في المستوى C-H (مثيل)
(A ₂)	حزمة عند 673.1 cm^{-1}	اهتزاز الرابطة C-S
	حزمتين عند 698.2 cm^{-1} و 765.2 cm^{-1}	تشوه الرابطة C-H في حلقة فنيل أحادية الاستبدال
	حزمة عريضة عند cm^{-1} 1172.6	امتطاط S=O (سلفات)
(B ₂)	حزمة عند 813.9 cm^{-1}	اهتزاز تشوه الرابطة C-H في حلقة الفنتيل أحادية الاستبدال
	حزمة عند 1452.3 cm^{-1}	اهتزاز تشوه الرابطة C-H في مجموعة المثيل
	حزمة عند 1610.5 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C=C
	حزمة عند $624-690 \text{ cm}^{-1}$	اهتزاز الرابطة C-S
	حزمة عند 819.7 cm^{-1}	حلقة عطرية بمستبدلين في وضعية بارا

II. دراسة المركبات الثيولية :

حظيت مضادات الاكسدة بلهتمام واسع عند المهتمين بعلوم الأغذية والباحثين في مجال الطب لتأثيرها المباشر في الإختزال خطر الاصابة بالامراض المزمنة كما تلعب دورا مهم في حماية النظام البيولوجي من السرطانات و الأمراض المستعصية . و قد تم التوصل إلى أن مركبات ثنائي ثيول ثيون مجموعة مهمة من مضادات مورثات السرطان التي لها إنتقائية في تحريض إنزيمات الطور الثاني في الخلايا و عليه تطرقنا في هذا الفصل إلى دراسة المركبات الثيولية التالية: (A) , (A₂) , (B) , (B₂) و ذلك بتقدير فعاليتها المضادة للأكسدة , تم تحضيرها على مستوى مخبر الكيمياء التحليلية بجامعة ورقلة, إضافة إلى ذلك قمنا بدراسة الفعالية المضادة للتخثر و أثرها على الجلطة الدموية لهذه المركبات الثيولية.

حصرت المركبات المحضرة في الجدول التالي :

الجدول (2.IV) : إسم و رمز المركبات المحضرة مع درجة الإنصهار

درجة الإنصهار	التسمية	الرمز	المركب
120°C	4-فنييل-1،2-ثنائي ثيول - 3 - ثيون	(A)	
178°C	3-مثيل ثيو-4-فنييل-1،2-ثنائي ثيوليبيوم الأيون المرافق (CH ₃ SO ₄ ⁻)	(A ₂)	
130°C	4-بارا-طويل-1،2-ثنائي ثيول - 3- ثيون	(B)	
180 °C	3-مثيل ثيو-4-بارا-طويل-1،2-ثنائي ثنائي ثيوليبيوم الأيون المرافق (-) CH ₃ SO ₄	(B ₂)	

III. تقدير الفعالية المضادة للأكسدة :

نعرف مضادات الأكسدة بأنها مواد داخلية المصدر أو خارجية تستطيع أن تعدل أو تصلح الإتلاف الذي سببته الجذور الحرة. كما تلعب دورا هاما و أساسيا في حماية الخلية من الإجهاد التأكسدي, حيث توصلنا لتقدير الفعالية المضادة للأكسدة عن طريق إرجاع الموليبيدات.

طريقة العمل :

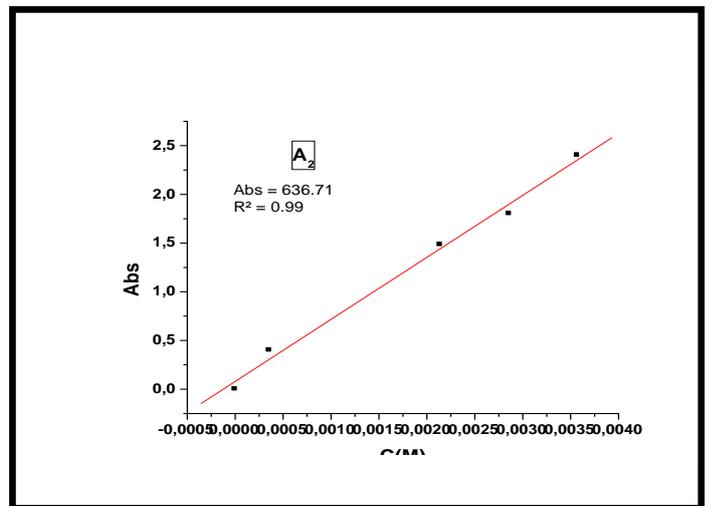
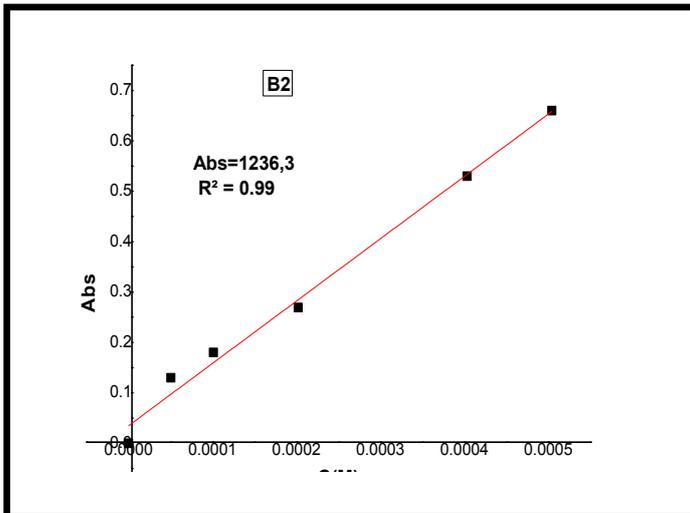
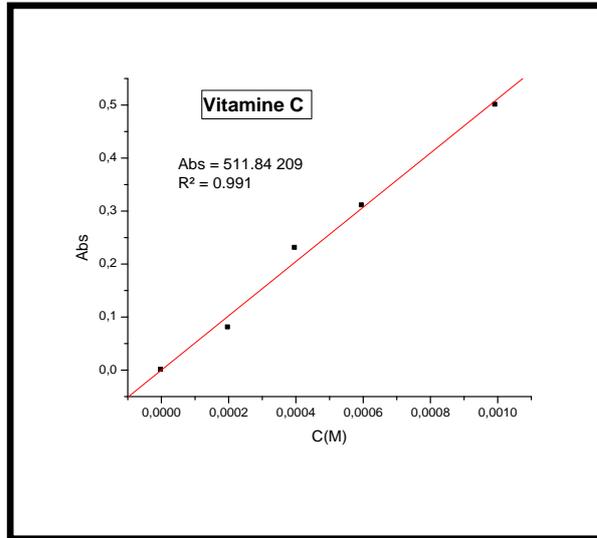
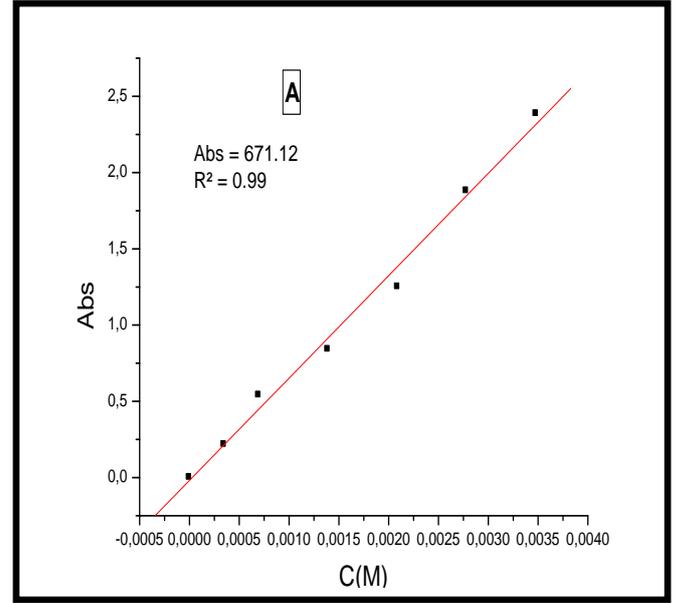
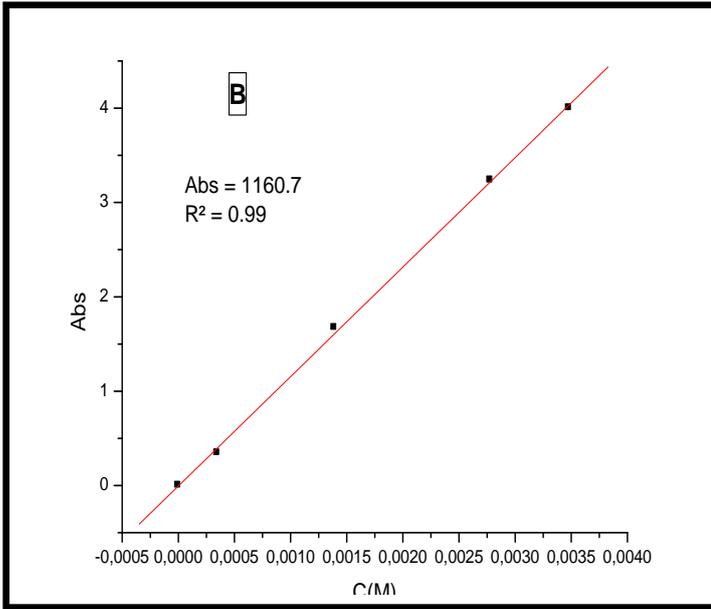
III-1 - تقدير الفعالية المضادة للأكسدة (إرجاع الموليبدات) :

تم تحضير المركبات (A)، (A₂)، (B)، (B₂) بتركيز (مول.ل⁻¹) 0.0347، 0.0357، 0.0379 ، 0.00504 على الترتيب. نقوم بإضافة 3ml من المحلول الكاشف الذي يتألف من: (2.4ml من حمض الكبريتيك، 0.242g من فوسفات الصوديوم ، 0.355g من موليبدات الأمونيوم) ل 1 مل من تراكيز مختلفة للمركبات النيوية . و قد حُضِن المزيج في درجة حرارة 95C° لمدة 90 دقيقة، بعدها نترك المزيج يبرد في درجة حرارة الغرفة، ثم نقيس الإمتصاصية بجهاز UV-Vis عند طول موجة $\lambda_{max} = 695 \text{ nm}$ قد أُستعمل حمض الأسكوربيك كم ركب قياسي ، تم الحصول على المنحنى القياسي لتراكيز تتراوح ما بين ($3.10^{-3} \text{ M} - 2.10^{-4} \text{ M}$) عن طريق معادلات الإرتباط التي تم الحصول عليها من منحنى حمض الأسكوربيك القياسي ،تم تقدير الفعالية المضادة للأكسدة المكافئة لحمض الأسكوربيك من طرف المركبات المدروسة و نسجل قيم الإمتصاص المتحصل عليها في الجدول التالي :

الجدول (3.IV): قيم الامتصاصية الضوئية للمركبات المدروسة

C(M)	V.C	B ₂	A ₂	A	B
3.10^{-3}	1,53552	3,7089	1,91013	2,01336	3,4821
$2,5.10^{-3}$	1,2796	3,09075	1,591775	1,6778	2,90175
2.10^{-3}	1,02368	2,4726	1,27342	1,34224	2,3214
1.10^{-3}	0,51184	1,2363	0,63671	0,67112	1,1607
$2,5.10^{-4}$	0,12796	0,309075	0,1591775	0,16778	0,290175
2.10^{-4}	0,102368	0,24726	0,127342	0,134224	0,23214

نرسم المنحنيات القياسية لحمض الأسكوربيك و للمركبات المدروسة لتغيير الإمتصاصية الضوئية ،
بدلالة التركيز $A=f(C)$



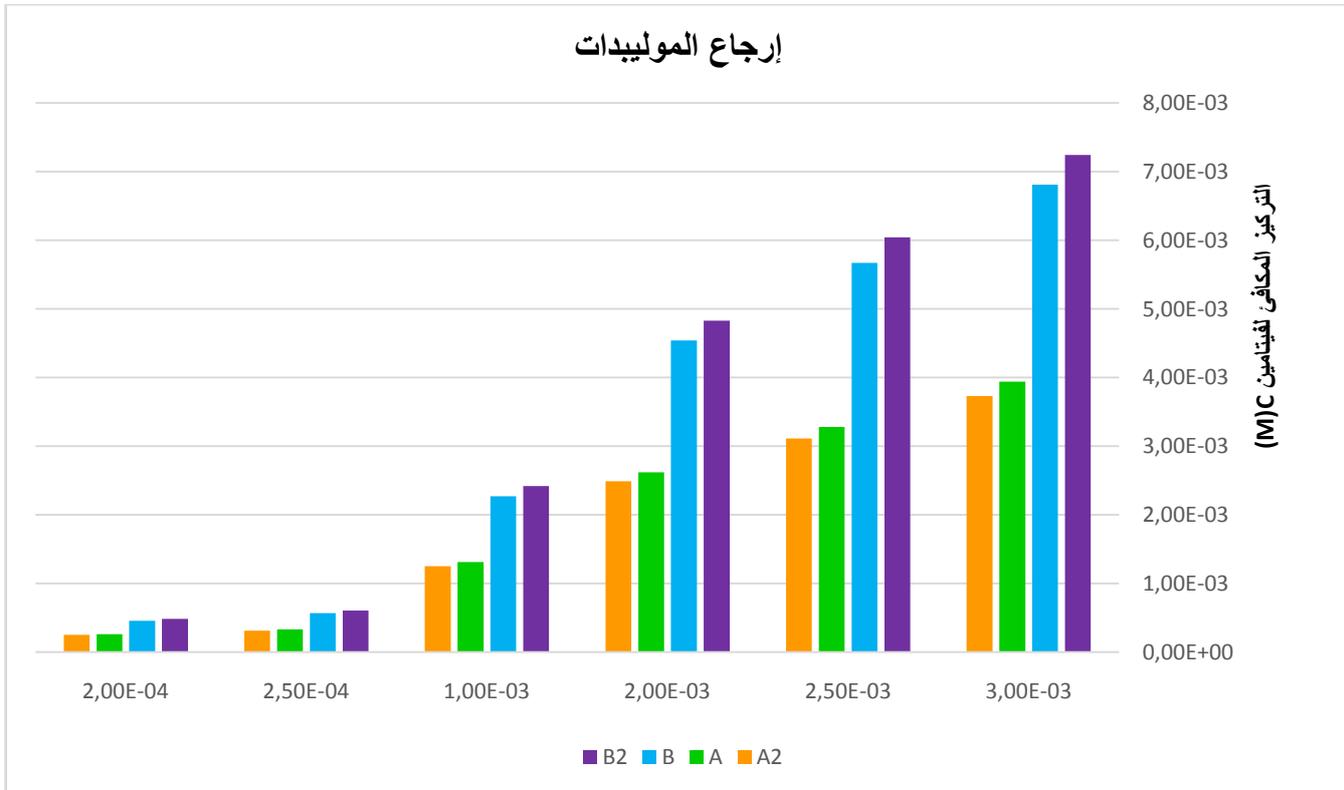
الشكل (5.IV) : المنحنيات القياسية لحمض الأسكوربيك و للمركبات المدروسة لإختبار إرجاع الموليبدات

و كذلك حددت الفعالية المضادة للأكسدة لمركباتنا بالنسبة لحمض الأسكوربيك (A.C) ، ذات التراكيز التالية :

الجدول (4.IV) :قيم التراكيز المركبات المدروسة

A2	A	B	B2	V.C
3.73E-03	3.94E-03	6.81E-03	7.24E-03	3.00E-03
3.11E-03	3.28E-03	5.67E-03	6.04E-03	2.50E-03
2.49E-03	2.62E-03	4.54E-03	4.83E-03	2.00E-03
1.25E-03	1.31E-03	2.27E-03	2.42E-03	1.00E-03
3.11E-04	3.28E-04	5.67E-04	6.04E-04	2.50E-04
2.49E-04	2.62E-04	4.54E-04	4.83E-04	2.00E-04

يمكن تفسير الجدول (4.IV) بالمخطط التالي :



المخطط (1.IV) : مخطط يمثل القوة الإرجاعية للمركبات المدروسة بالمقارنة مع حمض الأسكوربيك

النتائج :

تشير النتائج المبينة في الشكل (5.IV) أن زيادة تركيز المركبات يؤدي إلى زيادة الإمتصاصية أي زيادة القدرة على الإرجاع ، كما تبين إرتباط خطي موجب قوي جدا بين قيم التراكيز و قيم الإمتصاصية، بمعامل إرتباط قدره : $R^2 = 0.99$. بناءا على هذا الإرتباط ، أرجع الموليبيدات (VI) إلى (V) لتقدير الفعالية المضادة للأكسدة لمختلف المركبات. إذ تغير لون محاليل الإختبار من اللون الأصفر إلى ألوان متدرجة بين الأخضر و الأزرق حسب قوة إرجاع العينات المضادات للأكسدة . تشير النتائج المبينة في المخطط (01) أنه كلما زاد تركيز طوليل السولفات B_2 تزيد القدرة على الإرجاع ، بناءا على ذلك رتبت المركبات وفق الترتيب التالي :

$$B_2 > B > A > A_2$$

مناقشة النتائج:

إعتمادا على أنه كلما زاد التركيز زادت القدرة الإرجاعية زيادة قيمة الفعالية المضادة للأكسدة.

يتضح من خلال الجدول (4.IV) تباين في قيم الفعالية المضادة للأكسدة بحيث نجد أن المركبات الثيولية المدروسة لها قدرة على الإرجاع أي فعالية مضادة للأكسدة أكبر بكثير من القدرة الإرجاعية للمركب المرجعي (حمض الأسكوربيك).

فعلى سبيل المثال نجد أن المركب B_2 يملك أكبر قدرة على الإرجاع ، أي أكبر قيمة فعالية مضادة للأكسدة من المركب المرجعي (حمض الأسكوربيك) و من المركبات الأخرى بقيمة تركيز (0.07M)، أي بمرتان و نصف تقريبا. لذا يعتبر المركب B_2 لديه أحسن له فعالية مضادة للأكسدة ، غير أن المركب B ذا التركيز 0.06M له قدرة إرجاعية أكبر من المركب المرجعي (حمض الأسكوربيك) بمرتان كما أن المركب A له له قدرة إرجاعية أكبر من المركب المرجعي (حمض الأسكوربيك).

نفسر هذه النتائج بالفارق في الفعل الحثي و الميزوميري المانح ، فبالنسبة للأملاح B_2 و A_2 كان

تركيزهما (0.037M و 0.07M) على التوالي، و من جهة أخرى كان تركيز كل من المركبين A و B (0.039 M و 0.06M) على الترتيب. نفس ذلك على طبيعة المستبدل في الوضعية 4 طوليل أو فينيل لأن مجموعة المثيل في الطوليل لها فعل حثي مانح يجعل الجذر أكثر إستقرار، كما نجد أن المركب B₂ أكثر إستقرار من المركب B ، و كذلك نجد أن المركب A أكثر من A₂ و هذا راجع للإعاقة الفراغية بالنسبة للمركب A₂. عند المقارنة بين المركبات من ناحية الذوبانية عن طريق $\log P$ لهذه المركبات حيث أنها تزيد مع زيادة العينة الفراغية للمستبدل و عدد الوظائف الموجودة به، و التي حسبت وفق العلاقة التالية: $\log P = \log \frac{C_{DTT\ octanol}}{C_{DTTH2O}}$ [17]. دونت النتائج في الجدول التالي:

الجدول (5.IV) : قيم معامل التقسيم للمركبات المدروسة

المركبات الثيولية	$\log P$ (UV-Vis)
A	3,23
B	3,49
A ₂	0,45
B ₂	1,24

نجد أن المركب B له أكبر قيمة $\log P = 3.49$ ثم يليه المركب A ذو القيمة $\log P = 3.23$ نفس ذلك أن المركبين B و A لهما أكثر ذوبانية في الطور العضوي (octanol) و بالنسبة للمركبين B₂ و A₂ ذو القيمي على التوالي (1.24 و 0.45) نفس ذلك أن لهما ذوبانية في الماء. يظهر تأثير معامل التقسيم $\log P$ عند المركبين B₂ و B حيث أن B₂ أعطى نشاطية مضادة للأكسدة أكبر من المركب B و هذا راجع لذوبانيته في الماء، نلاحظ أن تأثير معامل التقسيم عكسي على المركبين A و A₂ أي أن المركب A أقل ذوبانية من A₂ و أعطى قدرة إرجاعية أكبر من A₂. نفس ذلك بأنه توجد عدة عوامل تؤثر على القدرة الإرجاعية أكثر من تأثير معامل التقسيم $\log P$ ، نتوقع أن تكون كمون الأكسدة و كمون التآين للمركبات المدروسة.

III- 2 - الإختبار البيولوجي لتقدير الفعالية المضادة للتخثر الدم :

تستخدم مضادات التخثر في حالة استعمال عينات من البلازما أو الدم الكلي حسب ما تقتضيه التجربة وعليه يجب إضافة مضاد للتخثر إلى أنبوبة جمع الدم حال سحبه مباشرة وعادة يغلق جدار أنبوبة جمع الدم بمضاد التخثر ، وتجدر الإشارة إلى أن اختيار مضاد التخثر يجب أن يقوم على اعتبار أن هذا المضاد لن يؤثر على التحليل الكيميائي وهذه النقطة مهمة جدا . لأن مصادر التخثر هي مركبات كيميائية لأملاح بعض المعادن مثل الصوديوم و البوتاسيوم و الليثيوم ، لذلك لا يمكن استخدام مضادات التخثر من أملاح الصوديوم و البوتاسيوم عندما يخص التحليل تعيين الإلكتروليتات كالصوديوم والبوتاسيوم لأن ذلك سوف يؤدي إلى خطأ إيجابي أكبر في نتائج التحليل ولكن في مثل هذه الحالة يمكن استخدام مضادات التخثر لليثيوم أو الأمونيوم . و عليه في دراستنا قمنا بإختبار بعض من المركبات الثيولية على مستوى مخبر التحاليل الطبية بمستشفى محمد بوضياف بورقلة لتقدير فعاليتها المضادة للتخثر .

طريقة العمل:

يمكن تشخيص تجلط الدم بإستخدام فحوص الدم البسيطة

أولا :

يتم قياس إختبارات عوامل التجلط بإستخدام جهاز (BCT).

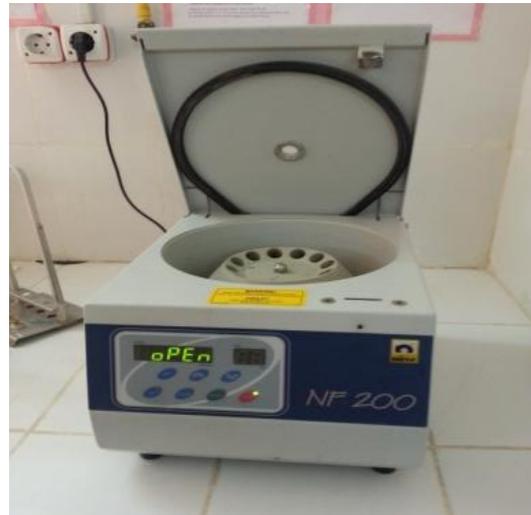
تتمثل في عمل وخز (جرح) بالقرب من منطقة الشعيرات الدموية ، و ملاحظة الزمن الذي يتوقف عنده

النزيف ، حيث يعتبر هذا الزمن هو زمن وقف النزيف Bleeding Time .

الهدف من إجراء الإختبار : معرفة مدى سلامة الأوعية الدموية ، و معرفة مدى و سلامة عدد الصفائح

الدموية و خلوها من العيوب الوظيفية.

ثانياً: نتحصل على البلازما بوضع الأنبوب الحامل لدم في جهاز الطرد المركزي .



ثالثاً :

وضع كمية من بلازما في الجهاز بعد أخذها بالماصة بعد التطرق إلى مراحل تشغيل جهاز القياس :

- 1- نقوم بتشغيل الجهاز
- 2- الانتظار حتى الوصول إلى الدرجة 37 C° .
- 3- يوضع للمريض محفدين Cuvet وكرتين (قطعة معدنية مغناطيسية مدورة أو مستطيلة تدور عند وضعها في حجيرة قراءة التخرثر.)
- 4- ضفنا 0.1 ml بلازما مدفاً لدقيقتين إلى المحفد الأول و بمجرد إضافة البلازما إلى المحفد يبدأ الجهاز تلقائياً بتشغيل عداده الزمني بالثواني و بمجرد تشكل خيوط الليفين تتوقف حركة دوران المغناطيس و بالتالي العداد الزمني ، وعندئذ يؤخذ الرقم.
- 5- نعيد الاختبار على القناة الثانية للمركبات الباقية .



IV. النتائج و المناقشة

إن تجلط الدم هو وظيفة طبيعية الهدف منها إيقاف أي نزيف يحدث من أي إصابة بالجسم. وكلنا يلاحظ كيف ينزف الجرح الجلدي البسيط عند حدوثه ثم يتوقف هذا النزيف بالضغط عليه أو من تلقاء نفسه وذلك يتم بواسطة سلسلة من التفاعلات الحيوية بين مجموعة من العوامل. يقابلها في الناحية الأخرى مجموعة أخرى من المواد التي تمنع التجلط ووظيفتها حصر أي تفاعلات التجلط الحيوية وتكوين جلطة في مكان الإصابة دون أن تمتد إلى داخل الأوعية الدموية الطبيعية [41]. من خلال الإختبار الذي قمنا به لاحظنا عند زمن 16 ثانية ترسب الفيبرين على شكل خيوط متشابكة تتجمع فيها خلايا الدم فتشكلت الخثرة ، و ذلك كانت نفس النتيجة بالنسبة إلى كل المركبات المدروسة و هذا ما يبين أن المركبات الثيولية لها قدرة عالية جدا في حدوث تخثر الدم.

الخاتمة

الخاتمة

إن الاهتمام بمضادات الأكسدة في تزايد مستمر، كما زاد الاهتمام أكثر بمضادات الأكسدة الطبيعية المتواجدة وذلك لفعاليتها .

تشير المنهجية المتعلقة بهذه الدراسة إلى أن المركبات الثيولية تشكل واحد من المجموعات الرئيسية للمركبات المتفاعلة كمضادات أكسدة ، كما تمتلك هذه المركبات مجال واسع من الأنشطة الكيميائية و البيولوجية .

✚ إرتأينا أن ندعم هذا العمل الكيميائي ب:

✓ تقدير الفعالية المضادة للاكسدة (إرجاع الموليبيدات) ، حيث تبين من النتائج أن المركب

B₂ يملك قدرة مضادة للأكسدة أكبر من حمض الأسكوربيك .

✓ تقدير الفعالية البيولوجية لهذه المركبات الثيولية ، من خلال الدراسة وجدنا أن هذه المركبات المدروسة

تخثر الدم لا تذيب الجلطات التي تكونت، حيث لها القدرة على تخثر الدم بنسبة كبيرة.

لذلك يتجسد في زيادة توسيع دائرة الأبحاث التي ستقدم مفتاحا لألغاز العالم الطبيعي في استعمال

المركبات الثيولية كمخثر للدم البشري لتفادي النزيف.

المراجع

- [01] Singh R , et Czaja Mj , journal Gastroenterol hepatol 22(1), pp45_48 (2007).
- [02] Jones DP et Mody VC, et Carlson JL, free Rad Biol Med 33:pp 1290_1300 (2002).
- [03] Cadeas E et Davies KJ , free Radical Biol Med 29(3_4):pp 222_230 (2000).
- [04] Hammond B et Hess M.L , journal Am col cardiol 6 pp215_220 (1985).
- [05] Dalattère et j,Beaudeux , Tec &Doc Lavoisier: Londres paris-New York(2005).
- [06] Williamson et G,Faulkner , Journal Cancer Prev 7,pp 17_21(1998).
- [07] Valko et M,Rhodes, chemico_Biological interaction 160 pp1_40 (2006).
- [08] Visentin V et Prevot D, Journal 466(2), pp 45_48 (2003).
- [09] Pietta,P.G, Journal Nat.prod 63(7), pp 1035_1042 (2000).
- [10] Vouldoukis I et Lacan D, Kamate C, et al.Journal Ethnopharmacol 94(1) pp 67_75 (2004).
- [11] Herbette S, Roeckel_Drevet P.and Drevet J.R.Journal FEBS, 274 pp 2163_2180 (2007).
- [12] Merken,H. M, et Beecher,G, R; Journal de Agricultural et food chemistry, 48 pp 577_599 (2000).
- [13] Hanna.P.M, et Mason R.P , Arch Biochem Biophys 295 pp 205_213 (1992).
- [14] Elliot Medleton,J.the flavonoids. Trends pharmacol sci 5,pp 335_338 (1984).
- [15] Sanni,C, et sauin,H,(1952).
- [16] Ruchi,G.M; et Majekodud , 101 pp 465_470 (2007).
- [18] M,P;Somashekarappa, J,keshavayya et S, sampath , Pure Appl,Chem 1609(2002).
- [19]P,K, Whitcraft,et Encyclopedia of pharmaceutical Technology, 1(2003).

- [20] G,Vastage,E. Szocs, A, Shaban et E. kàlmàn.,Pure Appl.Chem,1861(2001).
- [21] Dietzsch W., Olk R. M. , Puaux J. P. et Anorg Z.; *Allg. Chem.* **31** pp 600 (1991).
- [22] Penwell R. C., Gangulu B. N., Smith T. W.; *Macrom. Rev.* **13** pp 63 (1991).
- [23] Sulzle D., Egsgaar H., Carlsen L. et Schwarz H.; *J. Am. Chem. Soc.* **112** pp 3750 (1990).
- [24] Pedersen C. T., Davy H., Moller J. et Vialle J.; *Acta Chem. Scand. Ser.* **28** pp 964 (1974).
- [25] Landis P. S.; *J. Chem. Eng. Data* **11** pp 412 (1966).
- [26] Landis P., *Chem. Rev.* 65 pp 237 (1965).
- [27] Dorange A., Tonnard F., Venien F. et Hebd C. R.; *Seances Acad. Sci. Ser.* **276** pp 1057 (1973).
- [28] Masoud A. N. et Bueding E.; *J. Liq. Chromatog.* 6 pp 1291 (1983).
- [29] Bennett J. L., Mcmillan J. et Dimitrov N. V.; *J. Chromatog.* **573** pp 146 (1992).
- [30] Eicke H. F., Knoop J. et Naturforsch Z.; *Anorg. Chem. Org. Chem. Biochem. Biophys. Biol.* 23 pp 165 (1968).
- [31] Eicke H. F., Knoop J. et Naturforsch Z.; *Anorg. Chem. Org. Chem. Biochem. Biophys. Biol.* 24 pp 210 (1969).
- [32] Saïdi M.; Comportement électrochimique de quelques dithiolethiones dithiolones, Thèse de doctorat, Université de Rennes 1, pp 93 (1988).
- [33] Brown J. P. et Thompson M.; *J. Chem. Soc. Perkin* **1** pp 863 (1974).
- [35] Sylvain Gargadenec, Gwenola Burgot, JeanLou is Burgot, Raimund Mannhold, and Roeloff F.

[17] غياية زينب 2004. مذكرة ماجستير جامعة قاصدي مرباح

[34] مقدم خضرة 2005 جامعة قاصدي مرباح.

[36] علاوي عبد الفتاح 2005 جامعة قاصدي مرباح.

[37] شربي رقية 2005 جامعة قاصدي مرباح.

[38] دم مجلة أسبوط للدراسات البيئية _ العدد 33 (يناير 2009) كلية الزراعة دكتور فوزي اسماعيل عيسى دكتورة نور الهدى عبد الودود هلال زيدان.

[39] كتيب نصائح للمرضى – العمل بفاعلية ضد التخثر- لدكتور طبيب بيرند أختن . لناشر :

Bayer Vital شركة ذات مسؤولية محدودة، 51368 Leverkusen

[40] علم الدمويات ، فريق الكريات الحمراء – كلية الصيدلة – السنة الثالثة (20/11/2014)
فيزيولوجيا و أمراض الإرقاء لدكتور خليل القوتلي.

[41] د . فهد محمد الحميد : الزمالة الكندية و الأمريكية للأمراض الباطنية و الأمراض الصدرية ،
استشاري الأمراض الصدرية و الحالات الحرجة ، نائب رئيس قسم العناية المركزة رئيس المجموعة
السعودية للجلطات و الانسداد الرئوي ، مستشفى الملك خالد الحرس الوطني مدينة الملك عبد العزيز
الطبية للحرس الوطني بجدة 2012 .

ملخص

الهدف من بحثنا هذا هو تقدير النشاطية المضادة للأكسدة و التأثير البيولوجي لبعض المركبات الثيولية 1,2-dithiole-3- thiones و أملاحها مخبريا. المركبات 1, 2 ثنائي ثيول هي مركبات ذات حلقة متغايرة تحوي ثلاث ذرات كبريت المعروفة بقدرتها المضادة للأكسدة و ذوبانيتها الضعيفة في الطور المائي بحيث تم تقدير النشاطية المضادة للأكسدة و التأثير البيولوجي بإستعمال إختبارات:

- ✚ القدرة الإرجاعية لمولبيدات الأمونيوم حيث ظهر المركب B_2 أنه يملك قدرة إرجاعية أكبر من حمض الأسكوربيك.
- ✚ الإختبار البيولوجي تم تقدير قدرة تخثر الدم بإستعمال إختبار أزمنة التخثر المتحصل عليها في بلازما عادية حيث وجدنا بأن جميع المركبات الثيولية المدروسة لها قدرة عالية في حدوث تخثر الدم.

الكلمات الدالة: ثنائي ثيول ثيون ، مضادات الأكسدة ، تخثر الدم ، مولبيدات الأمونيوم.

Résumé :

L'objectif de cette recherche est d'évaluation de l'activité antioxydante et l'effet biologique de certains composés **1,2-dithiole-3-thiones** ainsi que leurs sels in vitro.

Les **dithiolethiones** sont des hétérocycles contenant trois atomes de soufre connus par leurs pouvoirs antioxydants et avec faibles solubilités dans la phase aqueuse.

L'activité antioxydante de ces composés a été estimée à l'aide des tests suivants :

- ✚ La capacité réductrice des molybdates d'ammonium avec l'apparition du composé B_2 où sa capacité de réductrice est plus grande que l'acide ascorbique.
- ✚ Le test biologique de coagulation du sang a été estimé à l'aide en du temps de test de coagulation obtenu pour un plasma ordinaire.

Ce test a montré que tous les composé dithioliques étudiés ont une grande capacité de coagulation du sang.

Mots clés : dithiolethiones, antioxydants, la coagulation du sang, molybdates d'ammonium.

Apstract :

The purpose of this study is to evaluate the activity antioxidant and the biologic reactivity of certain compounds 1,2-dithiole-3-thiones and their salt in laboratory.

The compound of dithiolethiones are compounds with a different circle which in clued three atoms of sulfur atoms known of their antioxydant ability and and their weak soulibility in the hydro phase in which the activity antioxydant and the biological effect was evaluated using the following tests:

- ✚ The ability of the reactivity of the ammonium molybdates when the compound B_2 appears with no ability of reactivity more than ascorbic acid.
- ✚ The biologic test the ability coagulation was determined using time coagulation test which obtained in the ordinary plasma where we found that all the compounds dithiolethione studied with very high incidence of blood clotting .

Key words: Dithiolethione, antioxydant, coagulation, ammonium molybdates.