

## Medicinal Properties of Flavonoids

Hasan M. H. Muhaisen

Faculty of Arts and Sciences || Sharurah || Najran University || KSA

Esraa M. M. Ali

Animal Resources Research Corporation || Ministry of Livestock || Fisheries and Rangelands || Sudan

**Abstract:** Flavonoids are ubiquitous in photosynthesizing cells and are commonly found in fruit, vegetables, nuts, seeds, stems, flowers, tea, and honey. Therefore, a significant quantity is consumed in our daily diet. These flavonoids are variously associated with the sensory and nutritional quality of our plant foods. For centuries, preparations containing these compounds as the principal physiologically active constituents have been used to treat human diseases. There has been increasing interest in the research on flavonoids from plant sources because of their versatile health benefits reported in various epidemiological studies. Since flavonoids are directly associated with human dietary ingredients and health, there is need to evaluate structure and function relationship. There have been many bioassay guided searches for cytotoxic antitumour agents in plants especially those known to be used in folk medicine for this purpose. This has led to the isolation and identification of quite a large number of active constituents from all the different flavonoid classes, e.g. catechins, flavans, dihydrochalcones, chalcones, flavanones, dihydro-flavonols, flavones, biflavonoids and flavonol.

The purpose of the present review is to discuss recent developments in the biochemistry and medicinal aspects of the flavonoids. Flavonoids have received a lot of interest in scientific research over the past 20 years and have had many beneficial and potential effects. Flavonoids have many great advantages as natural compounds compared to therapeutic agents because many diets are rich in polyphenols and are consumed daily and are easily absorbed in the intestines after ingestion, especially flavonoids, have positive effects on health: antioxidants, lethargy, allergies and bacteria, And cancer. The protective effect of flavonoids is primarily due to its antioxidant effect and inhibition of enzymes. The protective effect of flavonoids from diseases is mainly due to their antioxidant effect. Recent research on the biological properties of flavonoids will therefore be a further subject of the present review.

**Keywords:** flavonoids, antioxidant, natural products, polyphenols, medicinal properties.

## الفلافونويدات وخواصها الدوائية

حسن محمود محيسن

كلية العلوم والآداب بشرورة || جامعة نجران || المملكة العربية السعودية

إسراء محمد علي

الهيئة العامة لبحوث الثروة الحيوانية || وزارة الثروة الحيوانية والسمكية والمراعي || السودان

**المخلص:** الفلافونويدات عبارة عن: (خلايا التخليق الموجودة في كل مكان، والتي توجد عادة في الفواكه والخضراوات، والمكسرات، والبذور، والزهور، والشاي، والعسل). لذلك فإن كميات مهمة منها تستهلك في طعامنا اليومي. وبالتالي فهي مرتبطة مع الطبيعة الغذائية والحسية المتنوعة في طعامنا النباتي. ولعدة قرون، كانت المستحضرات المحتوية على هذه المركبات من الناحية الفسيولوجية هي المكونات الرئيسية النشطة التي تستخدم لعلاج الأمراض التي تصيب الإنسان. هناك اهتمام متزايد بالبحث عن الفلافونويدات من مصادر النبات

بسبب فوائدها الصحية المتنوعة المبلغ عنها في مختلف الدراسات الوبائية. وبما أن الفلافونويدات مرتبطة مباشرة بالمكونات الغذائية والصحة، فهناك حاجة لتقييم العلاقة بين الهيكل والوظيفة. لهذا يوجد العديد من الأبحاث الإحيائية لمعالجة عوامل السرطان بالنباتات، وخصوصاً تلك المعرفة والمستخدمة في الطب الشعبي. وأدى ذلك إلى عزل ومعرفة عدد كافٍ من كل أنواع الفلافونويدات ذات المكونات الفعالة، مثلاً كاتشينات، فلافانات، شالكونات، فلافانونات، فلافونات، فلافونويدات ثنائية وفلافونولات.

إن الغرض من هذا البحث مناقشة التطورات الحديثة في الكيمياء الحيوية، والأوجه الطبية للفلافونويدات، حيث تلقت الفلافونويدات الكثير من الاهتمام في البحث العلمي على مدار العشرين سنة الماضية، وكان لها العديد من الآثار المفيدة والمحتملة. حيث تتمتع الفلافونويدات بالعديد من المزايا الرائعة كمركبات طبيعية مقارنة بالعوامل العلاجية لأن العديد من الوجبات الغذائية غنية بمركبات متعددة الفينولات وتستهلك يوميًا ويتم امتصاصها بسهولة في الأمعاء بعد تناولها، وخاصة الفلافونويدات التي لها تأثيرات إيجابية على الصحة: كمضادات للأكسدة، وللتهاب، وللحساسية والبيكتريا، كما تحمي من أمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض السرطان وتثبيط الأنزيمات. ويعود التأثير الوقائي للفلافونويدات من الأمراض أساساً إلى تأثيرها المضادة للأكسدة. والبحث الحديث في الخواص البيولوجية للفلافونويدات سوف يشار إليها في هذا البحث.

الكلمات المفتاحية: الفلافونويدات، مضادات الأكسدة، النواتج الطبيعية، مركبات متعددة الفينولات، الخواص الدوائية.

## أولاً: المقدمة:

يعد طب الأعشاب فرع من فروع الطب المكمل أو البديل، وذلك لأن النباتات تؤدي دوراً مهماً في حماية صحة الإنسان وتحسين مسار حياته، وما زالت العديد من الثقافات التقليدية تثمن عالياً قيمة الوصفات الطبية النباتية وأهميتها الوقائية والعلاجية ومنافعها الأخرى، وهذا راجع لكلفتها المنخفضة، وسهولة الحصول عليها والعلاقة التراثية بها، والاعتقاد الشعبي السائد بأن الأدوية النباتية أكثر أماناً ونجاعة من العقاقير المصنعة<sup>1</sup>. تحتوي النباتات على عدد كبير من المركبات الفعالة التي تعكس الإمكانيات العلاجية لهذه النباتات، فمن المعلوم أن لبعض العقاقير النباتية قدرة علاجية أكبر من تلك التي تملكها الأدوية المصنعة في معالجة بعض الأمراض، كما يخلو استعمال هذه العقاقير من الآثار الجانبية الضارة التي تصاحب استعمال الأدوية المصنعة أحياناً، ومن العوامل الأخرى التي أدت إلى تنامي استخدام النباتات الطبية والمنتجات الطبيعية الأخرى ظهور أمراض جديدة مصحوبة بتعقيدات شديدة لم يتم إيجاد علاج مناسب لها حتى الآن. ترتبط وظائف الجسم بتفاعلات الأكسدة والإرجاع التي تؤدي إلى إنتاج الأنواع الأكسجينية النشطة خلال الميتابوليزم العادي أو عند التعرض لإصابة، فالتوازن بين إنتاج هذه الجزيئات والتخلص منها يضمن الحفاظ على الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية للجسم، حيث يمكن حماية الجسم من أضرار هذه الجزيئات عن طريق مضادات الأكسدة والتي تستعمل بكثرة كإضافات في الأغذية أو أشكال صيدلانية مختلفة. تؤثر مضادات الأكسدة من المعادن (chelating) خلال تثبيط الإنزيمات المتدخلة في الأكسدة وإزاحة الجذور الحرة الناتجة واستقلاب وتحفيز الأنظمة الإنزيمية المضادة للأكسدة مؤدية بذلك إلى التخفيض من الأضرار الناتجة. حيث تمثل الفلافونويدات الأكثر انتشاراً وتنوعاً في المملكة النباتية وتتملك نشاطية بيولوجية وصيدلانية واسعة، إذ تملك هذه المركبات القدرة على الحد أو علاج الأمراض المتعلقة بالإجهاد التأكسدي. ويعتبر الاستعمال الشعبي للنباتات الطبية منطلق أي بحث في مجال المركبات الطبيعية وتأثيراتها الحيوية.

تُعرف الكيمياء الكيميائية النباتية: ((بأنها المواد الكيميائية التي تنتجها النباتات)). ومع ذلك، يستخدم هذا المصطلح عادة لوصف المواد الكيميائية من النباتات؛ والتي تؤثر في الصحة؛ ولكنها ليست المواد الغذائية الأساسية. في حين أن هناك دلائل كثيرة تدعم الفوائد الصحية لتناول وجبات غذائية غنية بالفواكه والخضراوات، والبقول والحبوب الكاملة والمكسرات والمشروبات ذات الأصل النباتي مثل الشاي؛ دليل على أن هذه التأثيرات (الوقائية من الكثير من الأمراض المزمنة) هي نتيجة لمواد غذائية محددة أو لمواد كيميائية نباتية محددة؛ لأن الأطعمة ذات الأصل

النباتي هي مزيج معقد من المركبات النشطة بيولوجياً، وكذلك ترتبط المعلومات حول التأثيرات الصحية المحتملة للمركبات الكيميائية في النبات مع المعلومات المتعلقة بالآثار الصحية من الأطعمة التي تحتوي على تلك المواد الكيميائية النباتية<sup>2</sup>.

وتعرف الفينولات بأنها: ((نوع من أنواع الفينولات المتعددة والتي لها أهمية أيضية (مادة ناشئة عن الأيض والإيض هو عبارة عن مجموع العمليات المتصلة ببناء البروتوبلازما ودورها) ثانوية موجودة في النباتات))<sup>3</sup>، وهي: ((مسؤولة أيضاً عن العمليات المضادة للأكسدة ومختلف التأثيرات المفيدة في العديد من الأمراض))<sup>3-4</sup>. وتتميز الفينولات المتعددة بأنها:

- 1- عبارة عن مجموعة من المواد الكيميائية النباتية المنتشرة بكثرة في المملكة النباتية.
  - 2- تقلل من أثار الأشعة فوق البنفسجية ولها دور فعال في الحماية من الحيوانات العاشبة.
  - 3- لها تأثير على التكاثر والنمو والحماية من مسببات الأمراض.
  - 4- تستخدم في إنتاج الدهانات والورق ومستحضرات التجميل وكذلك في الإضافات الغذائية.
  - 5- لها دور مهم في اليات الدفاع الطبيعي في الفاكهة (وعلى سبيل المثال: مضاد للطفريات).
  - 6- عادة ما تكون صلبة، بلورية، وسامة، وذات قابلية منخفضة للذوبان في الماء.
  - 7- تعمل عمل مضادات الأكسدة الطبيعية ولها خصائص علاجية.
  - 8- لها خصائص بيولوجية مثل: مضادات الأكسدة، ومكافحة الشيخوخة، ومضادة للسرطانات، ومضادة للالتهابات، وتصلب الشرايين، وحماية القلب والأوعية الدموية، وتحسين الوظيفة البطانية<sup>3</sup>.
- وتصنف الفينولات المتعددة، على أساس هيكلها الكربوني إلى:

أ- فلافونويدات

ب- حوامض فينولية.

#### مشكلة البحث:

- 1- ما المقصود بالفلافونويدات، وهل هي جزء من الكيمياء النباتية؟.
- 2- هل الفلافونويدات مانع مؤكسد قوي؟.
- 3- ما دور الفلافونويدات في تثبيط الإنزيمات؟.
- 4- هل يمكن اعتبار الفلافونويدات من المركبات المضادة للأكسدة؟.
- 5- وما تأثيرها على أمراض شرايين القلب ومقاومتها للالتهاب؟.
- 6- وما حدود نشاطها على الأوعية الدموية؟.

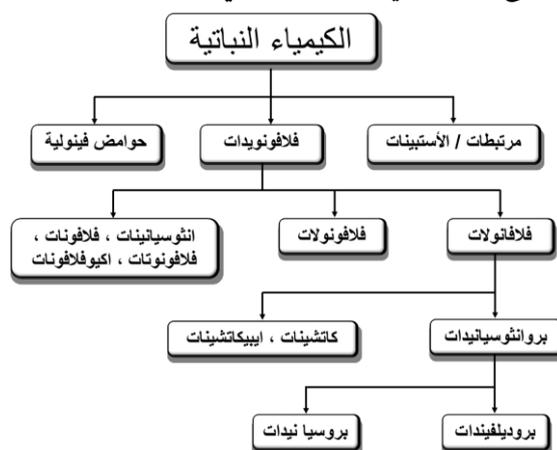
#### ثانياً: الفلافونويدات:

#### 1-2) مفهوم الفلافونويدات:

الفلافونويدات عبارة عن: ((مركبات فينولية متعددة ذات وزن جزيئي منخفض))<sup>5-6</sup> موجودة بشكل مطلق في النباتات، ((ولها نشاط بيولوجي))<sup>6</sup> ((وكذلك دور حيوي في خلايا التخليق (التركيب الضوئي))<sup>7</sup>. وقد بدأ البحث العلمي عن الفلافونويد عام 1936، عندما قام العالم الهنغاري ألبرت زينت-جيورجي بالكشف عن العلاقة ما بين فيتامين ج النقي، والعوامل المشتركة المجهولة إلى الآن من قشور الليمون، وهو أول من أطلق مصطلح "سيترين"، وفي وقت لاحق، "فيتامين P"<sup>6</sup>.

## 2-2) وجود الفلافونويدات:

وتنتشر الفلافونويدات بشكل واسع في المملكة النباتية<sup>7</sup>، وتوجد الفلافونويدات في الخضروات والفاكهة، والمكسرات، والبذور الجذعية، والزهور، والشاي، الخ، وعادة ما تنقسم إلى ست فئات بما في ذلك مركبات الفلافونول (على سبيل المثال، كويرسيتين، وكامفيرول)، مركبات فلافون (على سبيل المثال، أيجينين، وليوتولين)، مركبات فلافونون (وعلى سبيل المثال، هيسبيريتين ونارينجين)، مركبات 3-فلافانون (على سبيل المثال، كاتشين، جالوكاتشين، وإبيكاتشينات)، مركبات أنثوسيانيدين (على سبيل المثال، سيانيد، سيانيد، وبيلاجونيدين)، مركبات أيسوفلافون (على سبيل المثال، جنستين، دايدزين، جلايستين، وفورمانانتين) شكل-1. وهي جزء لا يتجزأ من غذائنا اليومي<sup>8</sup>. ويبيّن جدول-1 مختلف أنواع الفلافونويدات الموجودة في مصادر غذاء حياتنا اليومية<sup>6,8</sup>.



شكل (1) أقسام الكيمياء النباتية استناداً إلى التركيب الكيميائي والمواد الكيميائية النباتية.  
جدول (1) تواجد الفلافونويدات وشيوعها في النظام الغذائي للإنسان.

الفرع الرئيس للفلافونويد	المصدر الغذائي	ممثّل الفلافونويدات
فلافونولات	البصل، اللفت، القرنبيط، التفاح، الكرز، الطماطم، التوت والشاي	كامفيرول، ميريسيتين، كيرسيتين، وروتين
فلافونونات	الكرفس، البقدونس، الزعتر، والفلفل الأحمر	أيجينين، شريسين، وليوتولين
فلافونونات	الحمضيات والخوخ	هيسبيريتين، إيروديكتيول، ونارينجين
3-فلافانولات	التفاح، الشاي، والكاكاو	كاتشين، جالوكاتشين، وإبيكاتشينات
أنثوسيانيدينات	الكرز والعنب	سيانيد، ديلفينيدين، مالفدين، وبيونيدين
أيسوفلافونات	فول الصويا، البقوليات	جينستين، جلايستين، وفورمانانتين

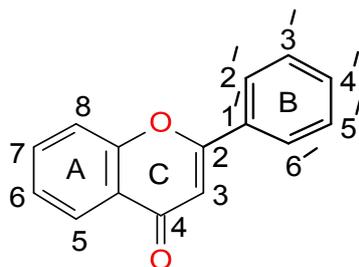
وتشير التقديرات إلى أن سكان أوروبا الغربية يستهلكون 100 - 1000 ملجم فلافونويدات/ يوم/ شخص. وتم تأكيد ذلك من خلال "دراسة مستقبلية اوروبية في دراسة السرطان والتغذية (EPIC)" وهي أحد أكبر المجموعات البحثية في مجال السرطان والتغذية والتي تضم دراسات لعدد من الباحثين من 10 دول أوروبية، والتي أظهرت أن متوسط الاستهلاك اليومي للفلافونويد من المواد اليونانية والإسبانية تتراوح ما بين 93 إلى 126.1 ملجم لكل شخص، ويبيّن الجدول-2 محتوى الفلافونيدات، في المواد الغذائية المختارة<sup>9</sup>.

جدول (2) محتوى الفلافونويدات (ملجم/ 100 جرام المواد الغذائية)، وفقاً لفئاتها الفرعية، في المواد الغذائية المختارة

فلافونيات		فلافانونات	
1.3	الكربن	12.51	الخرشوف
1.3	العنب الأحمر	18.98	عصير جريب فروت
1.9	الليمون	18.99	عصير البرتقال
2.85	الهندباء	42.57	البرتقال
3.90	كرفس	46.40	الليمون الحامض
4.71	الفلفل الأخضر	49.81	الليمون
9.69	الخرشوف	54.50	جريب فروت
216.15	البقدونس الطازج	412.13	توابل المجففة
1046 ، 46	توابل المجففة		
4523.25	البقدونس المجفف		
انثوسيانينات		فلافونولات	
6.71 ا	البندق	3.40	تفاح
12.18	الكمثرى	5.47	التين الطازج
21.63	العنب الأسود	6.91	التوت البري المجففة والمحلاة
25.02	المكسرات	7.09	الحنطة السوداء
27.76	الفراولة	8.94	الهندباء
40.15	التوت الأحمر	9.41	الكرز
40.63	التوت	10.59	التوت الأمريكي
63.50	الملفوف الأحمر	21.59	التوت البري الطازج
75.02	الكشمش الأحمر	38.34	البصل الأحمر
90.64	التوت الأسود	78.09	الفجل
141.03	التوت البري الامريكي	331.24	البقدونس المجفف
154.77	الكشمش الأسود		
262.49	الحمص		
فلافانولات			
20.63	الفاصوليا المطبوخة	5.96	عصير التفاح
52.73	بودرة الكاكاو الجافة	8.41	المشمش
99 ، 15	المكسرات	8.6	الخوخ
108.60	الشوكولاته الداكنة	9.17	التفاح
115.57	الشاي الأسود	15 ، 116	الشاي الأخضر

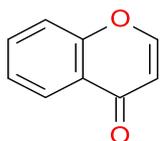
### 3-2) تركيبة الفلافونويدات:

وتتكون الفلافونويدات من خمس عشرة ذرة كربون أساسية (ست ذرات كربون - ثلاث ذرات كربون - ست ذرات كربون)، والتركيبية الأساس للفلافونويد هي نواة 2- فينيل بنزو- جاما- بيرون والتي تتكون من حلقتي بنزين (A) و(B) ترتبط من خلال حلقة بيرانية غير المتجانسة (C)<sup>7</sup>، كما هو موضَّح في الشكل-2.

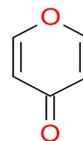


شكل (2) 2- فينيل بنزو- $\gamma$ - بيرون (فلافون)

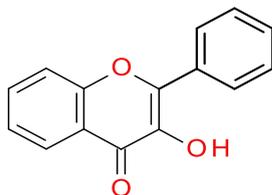
يوضح جدول 3 التركيب الكيميائي لأهم الفلافونات والفلافونولات الشائعة حيث تتكون البنية الأساسية لكل من الفلافونات والفلافونولات من  $\gamma$ - بيرون (شكل 3أ) التي توجد ك بنزو-  $\gamma$ - بيرون (كرومون) (شكل 3ب). يعوض بنزو-  $\gamma$  بيرون بمجموعة الفينيل في موضع 2 لتكوين أول نوع من أنواع الفلافونات، وهو الفلافون (شكل 2). عندما تستبدل ذرة الهيدروجين في كربون 3 في حلقة  $\gamma$ - بيرون للفلافون بمجموعة الهيدروكسيل؛ فإنه يؤدي إلى تكوّن 3- هيدروكسي فلافون وهو ما يعرف بـ فلافونول (شكل 3ت)، وهو أول نوع من أنواع الفلافونولات. وإذا استبدلت ذرة الهيدروجين في كربون 3 في حلقة بنزو-  $\gamma$ - بيرون بمجموعة فينيل، عندها يتكون أيسوفلافون ومشتقات الهيدروكسي، مثل أو ميثوكسي للإيسوفلافون وهي أصناف أخرى من أيسوفلافونات (شكل 3ث)<sup>10</sup>.



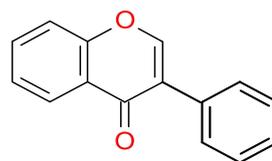
بنزو-  $\gamma$ - بيرون (كرومون)  
(ب)



بيرون  
(أ)



3- هيدروكسي فلافون (فلافونول)  
(ت)



3- فينيل بنزو-  $\gamma$ - بيرون (أيسوفلافون)  
(ث)

شكل (3) تركيبة البنية الأساسية للفلافونويدات.

جدول (3) التركيب الكيميائي لأهم الفلافونات والفلافونولات الشائعة

الاسم الكيميائي	الاسم الشائع	فلافونات
2- فينيل- بنزو- $\gamma$ - بيرون	فلافون	
5، 7- ثنائي هيدروكسي فلافون	كريسين	
4، 5، 7- ثلاثي هيدروكسي فلافون	أبيجينين	
3، 4، 5، 7- رباعي هيدروكسي فلافون	لوتيولين	
3- هيدروكسي فلافون	فلافونول	

7، 5- ثنائي هيدروكسي فلافونول	جلانجين	فلافونولات
7، 5، 4- ثلاثي هيدروكسي فلافونول	كامفيرور	
7، 5، 3، 4- رباعي هيدروكسي فلافونول	كويرسيتين	
7، 5، 3، 4، 5- خماسي هيدروكسي فلافونول	ميريستين	

حيث توجد الفلافونويدات في النباتات على هيئة O- جليكوسيدات أو C- جليكوسيدات. إذ يتكون O- جليكوسيدات من سكر معوض متصل مع مجموعة الهيدروكسي (-OH) في الصبغ الخالي من السكر (أجليكون)، وعادة يكون في موضع كربون-3 أو كربون-7، في حين C- جليكوسيدات يتكون من مجموعات سكر متصلة مع كربون في الصبغ الخالي من السكر (أجليكون)، وعادة يكون في موضع كربون-6 أو كربون-8.

#### (4-2) خواص الفلافونويدات العامة:

الفلافونات والفلافونولات عبارة عن مركبات متبلورة، تذوب في الماء، الحوامض العضوية، القواعد، الكحول،... إلخ، وترسب بواسطة اسيتات الرصاص. وتعطي الفلافونات والفلافونولات لوناً أخضر باهتاً أو لوناً بنياً أحمر مع كلوريد الحديدك. ويكون تركيز اللون أكثر في الوسط الحامضي من الوسط القاعدي؛ حيث إنها تكوّن أملاح أوكزونيوم في الوسط الحامضي، والذي يساعد على اللون؛ لكن هذه أملاح الألكزونيوم غير مستقرة وعند تميها فإنها تؤدي إلى تكوين الأساس الحر. وتظهر الفلافونات قمتي امتصاص: الأولى، عند 330-350 نانومتر، والثانية، عند 250-270 نانومتر.

#### (5-2) وظائف الفلافونويدات:

تكمن وظيفة الفلافونويدات وخاصة الأنثوسيانينات التي تتألف من مجموعة صبغ الفلوكوسيد المسؤولة عن تنوع الألوان، وخاصة الأحمر، والبنفسجي والأزرق في الأزهار، والفواكه، وتسهم في عملية التلقيح<sup>6,7,11</sup>. والأنثوسيانينات قابلة للذوبان في الماء، وعادةً تظهر في عصارة الخلية المائية. فالأنثوسيانينات، ذات الأملاح الحامضية تكون حمراء؛ بينما الأملاح القاعدية تكون زرقاء، والأنثوسيانينات الحرة تكون ذات لون بنفسجي. واختلاف درجات اللون للأزهار سببها وجود بعض الأنثوسيانينات في أوساط مختلفة (حامضي، قاعدي أو متعادل). أما وجود الفلافونويدات في الأوراق فإنها تعزز فسيولوجية بقاء الوظائف للنبته عن طريق حمايتها من العدوى الفطرية والأشعة فوق البنفسجية والإشعاعات. وبالإضافة إلى ذلك؛ فإن الفلافونويدات تستخدم في نقل الطاقة، وضبط التنفس والتركييب الضوئي، والتكون التشكلي، وتحديد الجنس<sup>7</sup>. كما أن الفلافونويدات هي جزء لا يتجزأ من النظام الغذائي للإنسان والحيوان<sup>12</sup>.

#### ثالثاً: الفلافونويدات والخواص الدوائية

تمتلك الفلافونويدات بنيات كيميائية مختلفة وقد حظيت حديثاً باهتمام كبير لنشاطيتها الحيوية الكبيرة، إذ تسهم في الدفاع الخلوي المضاد للأكسدة والوقاية من العديد من الأمراض المزمنة المتعلقة بالإجهاد التأكسدي<sup>13</sup>. حيث تقوم الفلافونويدات بالتأثير المضاد للأكسدة عن طريق تثبيط الإنزيمات المنتجة للجذور الحرة، أو إزاحة هذه الجذور واستغلال المعادن و/ أو تحريض تعبير الإنزيمات المضادة للأكسدة، وتجديد الأنظمة المضادة للأكسدة<sup>14</sup>. أثبتت كثير من الدراسات أن تناول الأغذية الغنية بالمركبات الفينولية خاصة الفلافونويدات لها تأثيرات إيجابية على الصحة، إذ تتميز الفلافونويدات بتأثيرات حيوية مختلفة: وكمضادات التهاب<sup>15</sup>، وكمضادات للحساسية<sup>16</sup>، وكمضادات للبكتيريا<sup>17</sup>، كما تحمي من أمراض القلب والأوعية<sup>18</sup>، ومرض السرطان<sup>19</sup>، ولها دور في

حماية الجهاز العصبي<sup>20</sup>. وبالإضافة إلى ذلك أن الفلافونويدات تمنع تراكم الصفائح الدموية، نفاذية الشعريات الدموية والهشاشة. وهذه الفعاليات تمارس كمضادات للأكسدة، ومزيلات للجذر الحر<sup>21-23</sup>.

### (1-3) الإجهاد التأكسدي:

يُعرف الإجهاد التأكسدي في النظام البيولوجي على أنه اختلال في التوازن بين مضادات الأكسدة ومولدات الأكسدة، هذا الاختلال راجع إلى الإنتاج المفرط لمولدات الأكسدة و/ أو نقص في مضادات الأكسدة<sup>24</sup>. تسبب الجزيئات المؤكسدة أضراراً خلوية ونسجية غالباً غير عكسية<sup>25</sup>.

إن التأثيرات التي تحدثها الجذور الحرة على العديد من الجزيئات البيولوجية يمكن أن تؤدي إلى تغيرات في شكل ووظيفة ونمو الخلية<sup>26</sup>. حيث أظهرت كثير من الدراسات أن الإجهاد التأكسدي مرتبط بظهور العديد من الأمراض كعامل محفز لها أو بالمضاعفات المطورة لها<sup>25</sup>. ترتبط معظم الأمراض المحفزة بالإجهاد بالسن، لأن الشيخوخة تخفف من الدفاع المضاد للأكسدة لجذور وتزيد من إنتاج الميتوكوندري للجذور الحرة<sup>27</sup> (تمثل الميتوكوندريا المصدر الرئيسي للأنواع الأكسجينية النشطة في الفيزيولوجيا، إذ تنتج حوالي 90% من ROS عبر الميتابوليزم الخلوي والسلسلة التنفسية<sup>27</sup>).

### (2-3) المؤكسدات:

تعرف الجذور الحرة بأنها أنواع كيميائية (ذرات أو جزيئات) تملك إلكترون أو أكثر حر في المدار الخارجي، وجود إلكترون حر يجعل هذه الأنواع غير مستقرة وأكثر نشاطية مع نصف عمر قصير<sup>28</sup>. تُنتج الخلايا المؤكسدات والأنواع النشطة بتركيزات ضعيفة خلال العمليات الأيضية، ويكون هذا الإنتاج مراقباً بواسطة جهاز دفاعي مضاد للأكسدة<sup>29</sup>، عدم استقرارية هذه الأنواع يجعل من الصعب مراقبتها في الأوساط البيولوجية<sup>30</sup>. كثير من التفاعلات البيولوجية تقوم بأكسدة مواد التفاعل يكون فيها الأكسجين الجزيئي هو المستقبل النهائي للإلكترونات، الذي يدخل في تشكيل الأنواع الأكسجينية النشطة {Reactive oxygen species (ROS)} التي يمكن أن تكون جذرية أو غير جذرية<sup>31</sup>.

### (3-3) أهم الأنواع الأكسجينية النشطة:

#### 1- جذر فوق الأكسيد ( $O_2^-$ ): Superoxide anion

يعتبر جذر  $O_2^-$  طليع العملية التأكسدية داخل الخلية، إذ يمكنه التحول إلى أنواع أكسجينية أخرى، حيث ينتج هذا الجذر عن الإرجاع الأحادي لجزيئية الأكسجين عند استقبالها<sup>32</sup> للإلكترون<sup>32</sup>. تقوم مجموعة من الأنظمة الخلوية الإنزيمية الإرجاعية بإنتاج  $O_2^-$ ، حيث 4% من الأكسجين الموجود داخل الميتوكوندري يتحول  $O_2^-$  و20% من هذا الناتج يطرح خارج الخلية<sup>33</sup>.

#### 2- الأكسجين الأحادي ( $O_2^1$ ): Singlet oxygen

يعتبر الأكسجين الأحادي ( $O_2^1$ ) من الأنواع الأكسجينية غير الجذرية، يتميز بغياب إلكترون حر في المدار الخارجي وبمميزات تأكسدية عالية ينتج عن طريق التحفيز الضوئي<sup>34</sup>. كما يمكن أن ينتج عن إجهاد تأكسدي محفز بواسطة تنشيط الخلايا البالعة الكبيرة (macrophages) أو خلال عملية أكسدة الدهون، يلحق  $O_2^1$  أضراراً خلوية بتفاعله مع الدهون والبروتينات وDNA وذلك حسب مواقع إنتاجه<sup>35</sup>.

### 3- جذر الهيدروكسيل الحر (•OH) Hydroxyl radical:

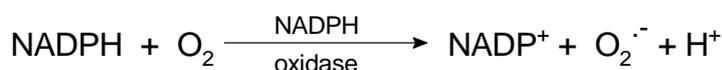
يعتبر جذر الهيدروكسيل الحر الأكثر نشاطاً والأقل استقراراً من بين مجاميع ROS حيث يملك نصف عمر صغير جداً يقدر، بالنانو ثانية<sup>36</sup>. يتفاعل •OH بسهولة مع العديد من الجزيئات التي تكون قريبة منه خاصة الدهون حيث يعمل على إزالة أو إضافة الهيدروجين لروابط غير مشبعة، مما يؤدي إلى مضاعفة الأضرار وزيادة بشكل كبير في السمية الخلوية التي تحدثها ROS<sup>37</sup>.

### 4-3 مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة:

تنتج الجذور الحرة بشكل مستمر من خلال آليات مختلفة.

#### 1- إنزيم خاص بأكسدة مركب الطاقة NADPH oxidase:

يتواجد إنزيم أكسدة مركب الطاقة في العديد من الخلايا على مستوى الغشاء البلازمي، حيث يؤدي دوراً أساسياً في الاستجابة المناعية ضد العضيات الدقيقة وذلك بإنتاج كميات عالية من جذر O<sub>2</sub><sup>-</sup> وفق التفاعل التالي<sup>31</sup>.



#### 2- إنزيم أكسيد كزانثين (XOR) Xanthine oxidoreductase:

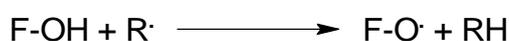
يقوم إنزيم XOR وإنزيم O<sub>2</sub>- وإنزيم H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> خلال عملية تحويل الهيبوكزانثين إلى كزانثين والكزانثين إلى حمض اليوريا كما يقوم XOR بإنتاج جذر NO. خلال عملية تحفيز إرجاع نيتريتات إلى نيتريتات ونيترات وNO• على التوالي<sup>38</sup>.

#### 3- أكسدة البروتينات:

تعتبر البروتينات من المكونات السائدة في الخلية لذا فهي هدف من أهداف الجذور الحرة، إذ تطراً على الجزيئات البروتينية تغيرات جوهريّة من خلال تفاعلات الأكسدة التي تستهدف الأحماض الأمينية<sup>39</sup>. ترتبط حساسية البروتينات تجاه الجذور الحرة بأنواع الأحماض الأمينية المكونة لها، حيث إن الأحماض الحاملة للوظيفة ((SH) thiol) والأحماض الأمينية العطرية أكثر عرضة للأكسدة، بحيث تؤدي أكسدة مجاميع SH إلى تشكيل جسور ثنائية الكبريت، كما تؤدي التغيرات التأكسدية في الأحماض الأمينية العطرية إلى قطع السلاسل عديدة الببتيد<sup>40</sup>. تؤدي أكسدة البروتينات إلى حجب مجموعة الأمين المؤينة أو إظهار المناطق الكارهة للماء المركزية، هذا التغيير يؤدي إلى تشكل كتل بروتينية-ليبيدية تعرف بـ lipofuscins المميزة للأنسجة المسنة<sup>41</sup>. كما أن البروتينات المتغيرة بالأكسدة تفقد نشاطها وخصائصها البيولوجية وتصبح أكثر عرضة للتحلل بواسطة الإنزيمات الحالة للبروتينات<sup>42</sup>.

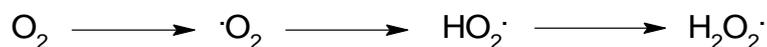
### 3-5 الفلافونويدات وفعاليتها المقاومة للأكسدة:

تعتبر الفلافونويدات مانع مؤكسد قوي تجاه الجذور الحرة، وتوصف كأنها مزيل للجذور الحرة<sup>43</sup>. هذه الفعالية تسهم في عملية منح الهيدروجين. في الواقع، المجموعة الفينولية للفلافونويدات تعمل عمل مصدر لتوفير ذرات الهيدروجين بسهولة، مثل الجذور الحرة المنتجة لاحقاً، والتي يمكن إزالتها من موقعها خلال تركيبة الفلافونويد<sup>2</sup>. وتكمن قدرة جذر الحر المزيل في الفعالية العالية لمجموعة الهيدروكسيل المعوضة وذلك بالمشاركة في التفاعل<sup>44</sup> كما هو موضح في شكل-4.



شكل (4) قدرة جذر الحر المزيل في الفعالية العالية لمجموعة الهيدروكسيل المعوضة

في مرحلة مبكرة تقوم الفلافونويدات بتثبيت (كبح) الدهون البيروكسيدية خارج الجسم الحي وذلك بإزالة جذر فوق الأكسيد ( $O_2^{\cdot-}$ ) وجذر الهيدروكسيل الحر. وفي نهاية سلسلة التفاعل تمنح ذرة الهيدروجين إلى جذر بيروكسي كما هو موضح في شكل 5- وهكذا يتكون جذر الفلافونويدات الحر، الذي يتفاعل مع جذور الحرة<sup>45</sup>.



#### شكل (5) نهاية سلسلة التفاعل تمنح ذرة الهيدروجين إلى جذر بيروكسي

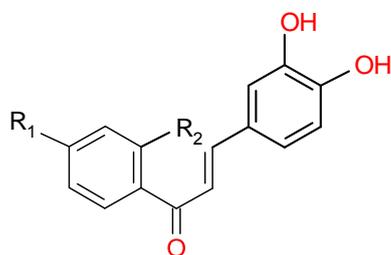
تعمل الفلافونويدات كمنزلة لمختلف أنواع التأكسد، أي جذر فوق الأكسيد، جذر الهيدروكسيل أو جذور البيروكسي. وربما تعمل على إخماد الأكسجين الأحادي. والفلافونويدات لا تتفاعل خصوصاً مع الأصناف المفردة وبالتالي فإن عدداً من طرق التقييم المختلفة طورت لكي تعمل على مقارنة لمختلف الدراسات الصعبة. وعموماً فالتأثير المقاوم للتأكسد تم دراسته، حيث قام العالم Tournaire وآخرون عام 1993 بتطوير طريقة لتحسين مقارنة فعالية مقاومة التأكسد لثلاثة عشر نوعاً من الفلافونويدات مختارة من مختلف الأنواع عن طريق قياس كمية نواتج الأكسدة الضوئية الحساسة للفلافونويدات المستقلة<sup>46</sup>. وهذا متعلق بإيجاد الأكسدة الضوئية الحساسة على أساس تألق الأكسجين الأحادي. ولقد استنتج أن وجود جزء من الكاتيكول في الحلقة-B هو العامل الأساسي الذي يتحكم في فعالية الأكسجين للحمول الفيزيائي ( $k_q$ ) للفلافونويدات، كما أن وجود 3-هيدروكسيل يؤثر على الفعالية الكيميائية لإعادة النشاط مع الأكسجين، ( $k_r$ ). عموماً  $k_q$  أقوى من  $k_r$ .

وقد أوضح الباحثون السابقون مثل (Pereira وDas) عام 1990 أن مجموعة الكربونيل عند كربون-4 (C-4) والرابطة الثنائية بين كربون-2 (C-2) وكربون-3 (C-3) ذو هيئة مهمة للنشاط العالي المقام للأكسدة في الفلافونويدات<sup>47</sup>. بينما بيوتيين (مركب-1) و4، 3-ثنائي هيدروكسي شالكون (مركب-2) أكثر فاعلية من الفلافونات المتشابهة وذلك لمقدرتها على إنجاز إزالة الإلكترونات من موقعها المعتاد<sup>48</sup>. أما الأيسوفلافونات فهي غالباً أكثر نشاطاً من الفلافونات، وذلك بسبب استقرار التأثيرات المستقرة ل4-كربونيل و5-هيدروكسيل في ايسوفلافون<sup>48</sup>.

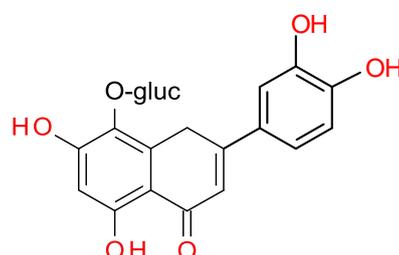
وتشير معظم التقارير الحديثة إلى أن النشاط المقاوم للتأكسد تم قياسه باستخدام تحليل الدهون (البيبيدات) البيروكسيدية. وفي عام 1992 وجد العالم Rios وآخرون أن هيبولاتين-8-جلوكوسيد (8-هيدروكسي ليوتبولين-8-جلوكوسيد) (مركب-3) أكثر فعالية لإبطاء النشاط الكيميائي للبيبيدات البيروكسيدية غير الإنزيمية بين الفلافون جليكوسيدات في الأجزاء الهوائية (الخضرية) لنبات *Sideritis Javalambrensis*<sup>49</sup>. واستخلاص جذور نبات *Sideritis baicalensis*، أظهر تركيزاً قوياً، خاضعاً لنشاط المقاوم للتأكسد في غشاء اللستين (مادة دهنية في أنسجة النبات) بوجود ضوء الأشعة فوق البنفسجية<sup>50</sup>. والمركبات الثلاثية الرئيسية في الفلافونيد: أجونين (5)، 7-ثنائي هيدروكسي-8-ميثوكسي فلافون (مركب-4)، بايكالين (5)، 6، 7-ثلاثي هيدروكسي فلافون (مركب-5) وبايكالين-7-جلوكيورونيد (Baicalin-7-glucuronide) اختبرت فاعليتها المقاومة للتأكسد. فوجد أن البايكالين أكثر المركبات فعالية بنسبة 72% والتي تمثل أعلى نسبة كبح للأكسدة، وهذا يمثل 75% من أجزاء الفلافون في الاستخلاص. وهكذا، فإن وجود جزء من جلوكيورونيد عند C-7 ذو أهمية في زيادة النشاط المقاوم للأكسدة. ولقد وجد أن الأنتوسيانيدين، سيانيدين، سيانيدين-3-جلوكوسيد (مركب-6) وسيانيدين-3-روتينوسيد (مركب-7) في الكرز الحامض أكثر المكونات المقاومة للتأكسد مقارنة مع فعالية رباعي - بيوتيل هايدروكسينون (مركب-8) وبيوتيل هيدروكسي تولوين ب فيتامين-E. في الولايات المتحدة الأمريكية، يدمج الكرز الحامض مع منتجات اللحم للتقليل من فسادها<sup>51-52</sup>. العديد من أنواع الفلافونويد المختلفة أظهرت نشاطاً مقاوماً للتأكسد في السوس مثلاً، ليكوشالكون-أ (4)، 4-ثنائي هيدروكسي-2-ميثوكسي-5-C-فينيل شالكون) وليكوشالكون-ب (3)، 4، 4-ثلاثي هيدروكسي-2-ميثوكسي شالكون) (مركب-9) لها

نشاط مقاوم للتأكسد مختلف عن تلك التي في فيتامين-E، في حين أن أيسوفلافون-3-ين-جلابرين (مركب-10) له نشاط يعادل ثلاثة أضعاف مقاوم للتأكسد<sup>53</sup>. وفي دراسة حديثة<sup>54</sup> تم التعرف على ثمانية مركبات فينولية جديدة من بينها ثلاثة مركبات لديها نشاط قوي ضد الليبيدات البيروكسيدية في اختبار التجانس العقلي للجرذ: أيسوفلاف-3-ين-ليسبيدوزول-A<sub>2</sub> (9، 8، 3- ثلاثي هيدروكسي-10-جيرانييل بتيروكارب-6a-ين) وليسبيدوزول-A<sub>3</sub> (مركب-11) وليسبيدوزول-B<sub>2</sub> (مركب-12). وفي عملية تحليل إضافية لنفس النبات<sup>55</sup> اختبر أكثر من خمسة عشر أيسوفلافونويدات جديدة من حيث فاعليتها المقاومة للتأكسد، واستنتج بأن المركبات التي تحتوي على مجموعة كاتيكول لديها فاعلية قصوى ضد الليبيدات البيروكسيدية في اختبار التجانس العقلي للجرذ. ومع ذلك فإن تأثير جيرانييل (Geranyl) وأيسوبرينيل (Isoprenyl) كسلسلة جانبية، الموجودة في تركيبات الأيسوفلافونويد، لم تكن فعاليتها واضحة. وفي تحاليل مختلفة للفلافونويدات: كويرسيتين، كامفيرول، كاتيشين (مركب-13) وتكسيبولين (مركب-14) أظهرت مقدرتها على إيقاف السمية لـ O<sub>2</sub><sup>-</sup> وبيروكسيد الهيدروجين (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) في خلايا الهمستر (حيوان من القوارض شبيهة بالجرذ) الصبني باستخدام الطريقة الوقائية<sup>56</sup>. ومع ذلك يوجد اختلاف كبير في الجرعة المعتمدة على التأثير الوقائي للكويرسيتين وكامفيرول مقارنة مع كاتيشين وتكسيبولين. وهكذا، فإن الكويرسيتين وكامفيرول أظهرتا تأثيراً وقائياً عند تركيز يصل إلى 5 ميكرومول بينما كاتيشين وتكسيبولين بحاجة إلى تركيز أعلى بكثير للوقاية من سمية بيروكسيد الهيدروجين.

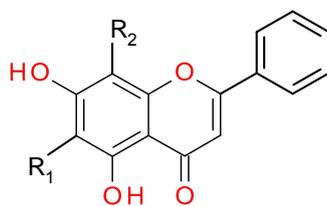
ومن أحد آليات المساعدة في النشاط المقاوم للتأكسد للفلافونويدات قابليتها لإنشاء أغشية عن طريق تناقص درجة الميوعة في الأغشية. وفي الحقيقة، تظهر نتائج الدراسات الحديثة لهذه الظاهرة بأن السلاسل التي تمثلها الفلافونويدات المقسمة إلى مراكز غشائية لا يألؤها الماء، تسبب تناقصاً مفاجئاً في درجة ميوعة الليبيدات في المنطقة الغشائية<sup>57</sup>.



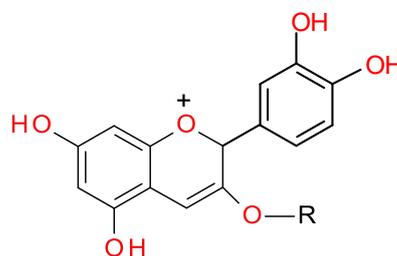
1. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH      Butein  
2. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H      3,4-dihydroxy chalcone



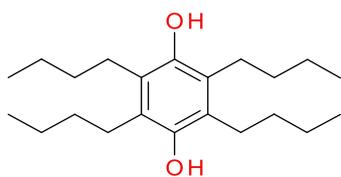
3. hypolaetin-8-glucoside



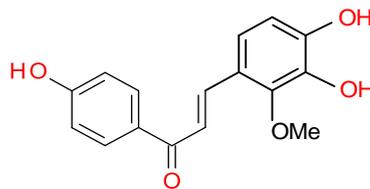
4. R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub> wogonin  
5. R<sub>1</sub> = OH ; R<sub>2</sub> = H baicalein



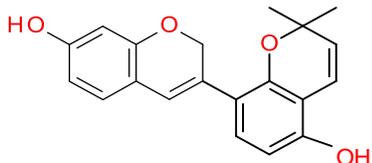
6. R = glucose cyaniding -3-glucoside  
7. R = rutinose cyaniding -3-rutinoside



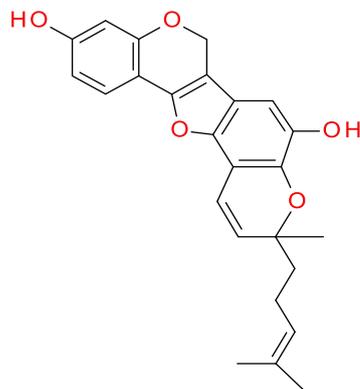
8. tetra-butyl hydroquinone



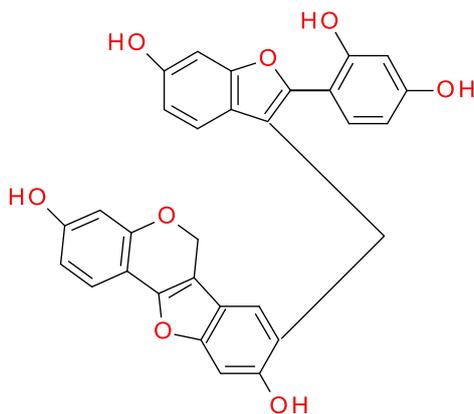
9. Lichochalcone-B



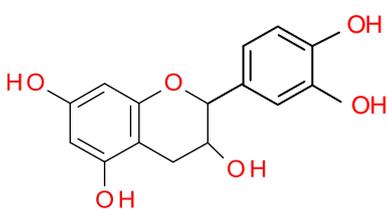
10. glabrene



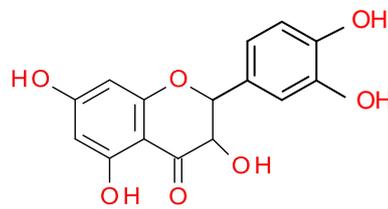
11. Lespedozol-A<sub>3</sub>



12. Lespedozol-B<sub>2</sub>



13. catechin



14. taxifolin

### (6-3) تثبيط الأنزيمات بواسطة الفلافونويدات:

في عدد من دراسات نشاط البنية، اختبرت مقدرة الفلافونويدات لتثبيط الأنزيمات الأساسية في تنفس العضيات داخل الخلية حقيقية النواة تقوم بإنتاج الطاقة. وقد وجد أن الرابطة الثنائية كربون-2 وكربون-3،

مجموعة كيتو عند كربون 4 و5، 4، 3- ثلاثي ميثوكسي في الحلقة-B تعطى الفلافونويدات ميزه خاصة وذلك بتثبيتها القوى للأنزيم خاص بأكسدة مركب الطاقة NADH. في مقارن حديثة للفلافونويدات مع تنوع نمط هيدروكسيل وميثوكسيل<sup>58</sup> فكان ترتيب كفاءة تثبيط نشاط إنزيم NADH على النحو التالي: روبينيتين (مركب-15)، رامنين (مركب-16)، أوباتورين (Eupatorin)، بايكالين (Baicalein)، 7، 8- ثنائي هيدروكسي فلافون (مركب-17) ونوروجونين (Norwogonin) محتويه على 19، 42، 43، 77، 277 و340 نانومول/ملجم بروتين على التوالي. كما أوضح أيضاً العاملون في هذا المجال أن الفلافونويدات المتجاورة مع مجموعة ثلاثي هيدروكسيل أو مجموعة بارا- ثنائي هيدروكسيل تظهر نسبا كبيرة للتأكسد الذاتي والتي تتسارع بإضافة السيانيد.

إن بعض الفلافونويدات تثبط إنزيم أكسيد كزانثين، والتي تعمل على تحفيز أكسدة مركب كزانثين (مركب-18) ومركب الهيبوكزانثين في الحمض البولي. وأثناء إعادة أكسدة إنزيم أكسيد زانثين يتكون كل من جذر فوق الأكسيد وبيروكسيد الهيدروجين. وفي دراسة نشاط البنية وجد الباحث (Cos) وآخرون عام 1988، أن الفلافونات تبدي فعالية تثبيطية أكثر من الفلافونولات<sup>59</sup>، كما أن مجموعات الهيدروكسيل عند وكربون-3 وكربون-3 أساسية من أجل التخلص من أكسيد الفوق العالي. لذلك يمكن تصنيف الفلافونويدات إلى مجموعات حسب مقدرتها على تثبيط إنزيم أكسيد كزانثين و/أو التخلص من جذور أكسيد القوية أو عدم إظهار أي نشاط.

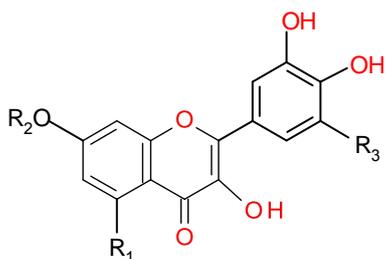
### 7-3) الفلافونويدات المضادة للأكسدة الحمية وأمراض شرايين القلب:

إن الفلافونويدات المضادة للأكسدة تتواجد طبيعياً في الفواكه، الخضروات، الشاي، والخمر ووجودها خارج الجسم الحي يثبط أكسدة البروتين قليل الكثافة. وبناء على الدراسات التي أجريت على خارج الجسم الحي بواسطة المكونات الفينولية للخمر الأحمر وجد الباحث (Frankel) وآخرون عام 1933 أن الخمر يثبط أكسدة البروتين قليل الكثافة<sup>60</sup>، حيث تتم الأكسدة باستخدام النحاس كحافز. وإن الخمر المخفف 1000 ضعف) لكي يحتوى على 10 مول/لتر من الفينولات) لديه نفس النشاط المضاد للأكسدة والذي يظهره 10 مول/لتر من كويرسيتين في تثبيط أكسدة البروتين قليل الكثافة بينما الفا-توكوفيرول أظهر 60% من نشاط الخمر أو كويرسيتين. واستنتج هؤلاء الباحثون أن المركبات غير الكحولية مسؤولة عن أمراض شرايين القلب. وفي معظم البلاد يتم تناول كميات كبيرة من الدهون المشبعة، وهذا مرتبط ارتباطاً قوياً بارتفاع معدل الوفيات الناتجة عن أمراض شرايين القلب، ولكن ليس هذا هو الواقع في بعض مناطق فرنسا، والذي يطلق عليه "بالعبارة الفرنسية الموهمة للصحة" (وهي عبارة منطقية على تناقص ذاتي تبدو لأول وهلة صحيحة). وهذا الشذوذ نسب إلى تناول الخمر الأحمر مع الغذاء بانتظام. مع العلم أن تركيز الفينولات في الخمر الأحمر أعلى من تركيزها الموجود في الخمر الأبيض، وذلك بسبب وجود الفينولات بشكل رئيسي في قشرة العنب، والتي يتم نزعها عند إنتاج الخمر الأبيض. ومركب الفلافونيد الرئيسي الموجود في الخمر الأحمر كاتشين حيث يتواجد بتركيز 190 ملجم/لتر. أما المركبات الفينولية الأخرى تتضمن: حامض جالليك (59 ملجم/لتر، (مركب-19))، ابيكاتشين (82 ملجم/لتر، (مركب-20))، مالفيدين-3-جلوكوسيد (24 ملجم/لتر، (مركب-21))، روتين (9 ملجم/لتر، (مركب-22))، ميريسين (8 ملجم/لتر، (مركب-23)) (كويرسيتين) 8 ملجم/لتر، حامض كافيك (7 ملجم/لتر، (مركب-24))، سيانيد (3 ملجم/لتر) وريسفيراترول (1، 5 ملجم/لتر)<sup>61</sup>. ويتواجد اثنان من المركبات الالفلافونودية في الخمر الأحمر وهما: ريسفيراترول (5، 4، 3-ثلاثي هيدروكسي ستيلين) وريسفيراترول جلوكوسيد، لهم القدرة على كبح أكسدة البروتين قليل الكثافة لأنه قد ذكر بأن هذه هي المركبات النشطة في "كوجو-كون" (kojo-kon) وهو الطب الشعبي الشرقي<sup>62</sup>. وفي الواقع عند إضافة 10 مول/لتر من ريسفيراترول إلى غذاء اثنين من المتطوعين الأصحاء فإنه يؤدي إلى تثبيط أكسدة البروتين قليل الكثافة في الجسم

بنسبة 70 و81% على التوالي مقارنة مع 48 و61% عند استخدام الخمر الأحمر المخفف إلى 1000 ضعف<sup>61</sup>. مع ذلك، فإن أبيكاتشين والكويرسيتين لديهم ضعف قوة ريسفيراترول المضاد للأكسدة.

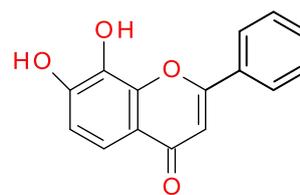
وعلى ما تقدم أعلاه، يمكن صياغتها وفقاً لأهميتها النسبية، 10 ملجم/لتر من الفا-توكوفيرول، والتي أثبتت فعاليتها تجاه تقليل مرض شرايين القلب، حيث تعطى تثبيط بنسبة 19 و40% فقط، أي أقل من الخمر الأحمر، ريسفيراترول، كويرسيتين أو أبيكاتشين. إن تركيز أبيكاتشين ومتشكله يتجاوز 15 ملجم/لتر في الخمر الأبيض و150 ملجم/لتر في الخمر الأحمر في حين أن تركيز ريسفيراترول في الغالب يكون أقل من 1 ملجم/لتر. وقد استنتج الباحثون بأن أبيكاتشين والكويرسيتين أكثر أهمية كمركبات خمر من ريسفيراترول في تقليل أمراض شرايين القلب كما أنهم دعموا الافتراض السابق القائم على توحيد أو ضم المركبات الفينولية المضادة للأكسدة في الخمر، وهذا ربما يحى من عملية تصلب الشرايين إذا استهلك (شرب) بانتظام ولفترات طويلة.

وفي تقرير شامل آخر على الحمية، "تقرير زوتفين (Zutphen) لكبار السن" تم تناول الفلافونويد من قبل مجموعة مختارة من الرجال (معلومات متكاملة عن طعامهم والعوامل الخطر لـ 805 شخص) تتراوح أعمارهم بين 64-65 سنة من زوتفين في شرق هولندا، وقد سجلت نسب حدوث أمراض شرايين القلب على مدار فترته تقدر بـ 25 سنة<sup>63</sup>. كان متوسط تناول الفلافونويد 25.9 ملجم في اليوم، وأهم مصادرها الشاي (6%)، البصل (13%) والتفاح (10%). وقد وجد أن هناك ترابطاً عكسياً بين تناول الفلافونويد ومعدل الوفيات من أمراض شرايين القلب. هناك أيضاً علاقة عكسية بين تناول الشاي، البصل والتفاح والإصابة بأمراض القلب، لكن هذه العلاقة أضعف. واستنتج الباحثون بأن تناول الأطعمة الغنية بالفلافونويد بطريقه منتظمة ربما يقلل من خطر الموت بأمراض شرايين القلب في الرجال كبار السن. ومع ذلك، فإن البحث عن امتصاص كاتشينات من الشاي أو أي نوع أخرى من الفلافونويدات في جسم الإنسان لم تبدأ إلا مؤخراً. حيث وجد أن هناك تفاوتاً كبيراً بين معدل الامتصاص والتواجد الحيوي في دراسات العقاقير المنشطة مع حمية كويرسيتين الجليكوسيدات. والتواجد الحيوي للكويرسيتين-3-زيلوسيد، رامنوسيد، ارابينوسيد وجللاكتوسيد في التفاح و3-روتينوسيد النقي يعادل ثلث التواجد الحيوي للكويرسيتين جليكوسيدات المتواجد في البصل<sup>64</sup>. مع العلم أن دراسة أخرى استخدمت كويرسيتين جليكوسيدات النقي أشارت إلى أن وجود جزء من الجلوكوز يعد مهماً لزيادة معدل ومستوى الامتصاص. وتم تفسير ذلك على أساس امتصاص<sup>65</sup> كويرسيتين في الأمعاء الدقيقة وامتصاص روتين في القولون فقط بعد إزالة رامنوز عن طريق تحلل البكتيريا لرابطة السكر<sup>65</sup>. حيث يصل الكاتشينات إلى أعلى مستوياته في جسم الإنسان بعد ساعتين<sup>66</sup> مع تجاهل العمر النصفى (الزمن الضروري لتفكيك نصف ذرات مادة) لـ 3-5 ساعات مقارنة بـ 24 ساعة للكويرسيتين<sup>64,66</sup>. إن امتصاص الفلافونويدات يمكن أن يتأثر بقابليتهم للارتباط مع البروتينات، ولكن إضافة الحليب إلى الشاي لم يؤثر في كمية الكاتشينات أو كويرسيتين المستبينة في البلازما<sup>66</sup>.

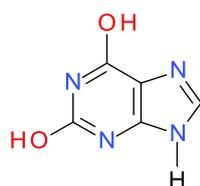


15.  $R_1 = R_2 = H$ ;  $R_3 = OH$  robinetin

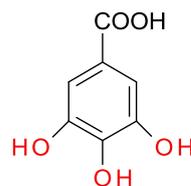
16.  $R_1 = OH$ ;  $R_2 = CH_3$ ;  $R_3 = H$  rhamnetin



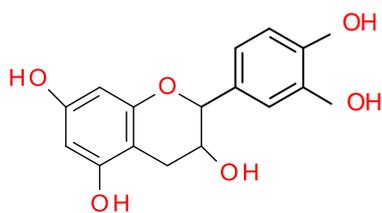
17. 7, 8-dihydroxyflavone



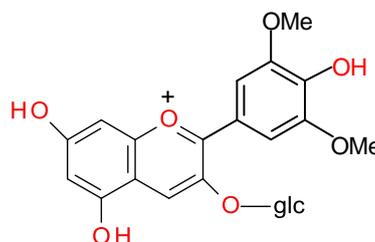
18. xanthine



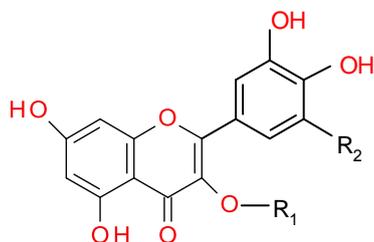
19. gallic acid



20. epicatechin

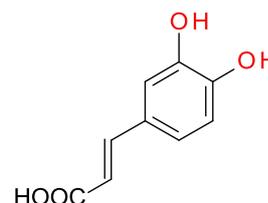


21. malvidin-3-glucoside



22.  $R_1 = rutinos$ ;  $R_2 = H$  rutin

23.  $R_1 = H$ ;  $R_2 = OH$  myricetin



24. caffeic acid

### 8-3 الفلافونويدات وفعاليتها المضادة للالتهاب:

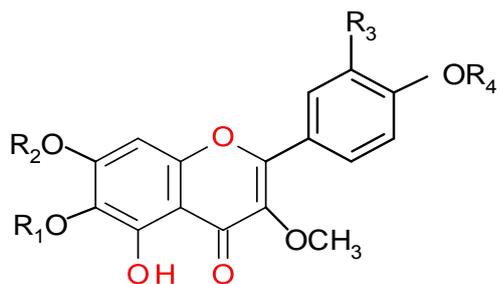
ربما تقوم الفلافونويدات بتثبيط مسارات إنزيم الأكسجين الحلقي و/أو إنزيم الأكسجين الدهني في الأيض (مجموعة العمليات المتصلة ببناء البروتوبلازما ودورها. وبخاصة: التغيرات الكيميائية (في الخلايا الحية) التي تؤمن الطاقة الضرورية للعمليات والنشاطات الحيوية والتي بها تمثل المواد الجديدة للتعويض عن المندثر منها) العنكبوتي (طائفة المفصليات مثل العناكب والعقارب). فيين التقارير الحديثة<sup>67</sup>، وجد أن أغلب الفلافونويدات السطحية للأقحوان *Tanacetum parthenium* تثبط كلا الأنزيمين بنفس الفعالية عند استعمال كرات الدم البيضاء للجرذ، والتي تم تنشيطها عن طريق حامل أيون الكالسيوم. وهذا المركب النشط تم التعرف عليه ك 6-هيدروكسي

كامبفيرول-4، 7، 3- ثلاثي مثيل ايثر، ويطلق عليه تانيتين (مركب-25). مع ذلك، بعد عدة دراسات مطيافية باستخدام جهاز الرنين النووي المغناطيسي (NMR) عدلت تركيبة المركب إلى سانتين (Santin)، المعروف بالمتشكل-3، 6، 3- ثلاثي مثيل ايثر<sup>68</sup>. والسانتين ربما يسهم في النشاطات المضادة للالتهاب لهذه النبتة (الأقحوان). ففي دراسة متأخرة، قورنت فلافونولات الورقة السطحية للأقحوان مع فلافونولات السطحية للنبات القريب منها، مثل حشيشة الشفاء (*Tanacetum vulgare*) (نبات مسنن الأوراق أصفر الزهر يتخذ تابلا طارداً للديدان). وفيما بعد تم اختبار اثنين من فلافونولات نبات الأقحوان هما: 6-هيدروكسي كامبفيرول-3، 6- ثنائي مثيل ايثر وكويرسيتاجيتين-3، 6، 3- ثلاثي مثيل ايثر (مركب-26)، حيث أعطى المركب الأول نفس شكل الأنزيم للسانتين بينما أظهر المركب الثاني فعالية مميزة ضد أنزيم الأكسجين الحلقي. اثنان من فلافونات حشيشة الشفاء هما: 6-هيدروكسي ليوتيوولين-6- مثيل ايثر (مركب-27) و6-هيدروكسي ليوتيوولين-3، 6- ثنائي مثيل ايثر (مركب-28)، وجد أنها تثبط مسارات كل من إنزيم الأكسجين الحلقي وإنزيم الأكسجين الدهني، لكنها أقل فاعلية كمثبط لإنزيم الأكسجين الحلقي من الفلافونولات المماثلة. هذه النتائج دعمت الاكتشافات السابقة<sup>69</sup>، والتي أظهرت أن المركبات المحتوية على دايبولات متجاورة تجعلها أكثر فاعلية في تثبيط إنزيم الأكسجين الدهني، لأن الأقحوان أو حشيشة الشفاء المختبرة وجد أنها لا تمتلك هذه المجموعة، ولا أي منهم أظهرت تثبيطاً انتقائياً لإنزيم الأكسجين الدهني. مثال جيد لمركب يحتوي على مجموعة دايبول متجاورة، ويثبط إنزيم الأكسجين الدهني هو هيبولاتين (8-هيدروكسي ليوتيوولين) (مركب-29) عندما يطبق بانتظام على الجرذان<sup>69</sup>. ويتواجد هذا المركب (هيبولاتين) ك-8-جلوكوسيد في عدة أنواع من *Sideritis* لكن مع أن جليكوسيد زادت من نضدية الأوعية الدموية وتراكم النيوتروفيل (كريه دم بيضاء متعادلة) إلا أنها أظهرت تثبيطاً ضعيفاً لأنزيم الأكسجين الدهني. مع ذلك، لا تؤثر المركبات المحتوية على جليكوسيدات ولا المركبات الخالية من السكر في استسقاء البشرة عند استعمالها موضعياً<sup>69</sup>. وفي مقارنة الاستعمال الموضعي لبعض الفلافونول من مكونات نبات *Quercus ilex* فإن أوراقها أعطت نتيجة إيجابية عالية<sup>70</sup>. لذلك أظهر مركب كامبفيرول فعالية جيدة في زيت حب الملوك (نبات ذو منافع طبية) والذي يسبب التهاب أذن الفأر، لكنه كان ينخفض بشدة بواسطة أسلة جليكوسيد عند موضع 3-هيدروكسيل (استراجالين) (مركب-30). من ناحية ثانية، عند إضافة مجموعة بارا-كويرمارويل إلى السكر عند 6 زادت الفعالية إلى ثمانية أضعاف، بينما إضافة مجموعة أخرى من بارا-كويرمارويل (p-coumaroyl) عند 2 أعطت فعالية بلغت ثلاثين ضعفاً أكثر من استراجالين. الاستراجالين-4، 2-ثنائي كيومارات (Astragalgin-2',4'-di-p-coumarate) يملك فعالية متوسطة بين اندوميثاسين (Indomethain) وهيدروكورتيزون (Hydrocortisone).

إن تورته الكرز (كعكة محشوة بالفاكهة المطبوخة) المحتوية على انثوسيانينات تم اختبار تأثيرها المضاد للالتهاب لأنه لوحظ أن استهلاك الكرز يخفف آلام المفاصل وداء النقرس. واختبرت ثلاثة أنثوسيانينات ومركباتها التي لا تحتوي على سكر (سيانيدين) مقدرتهم لتثبيط أنزيم Prostaglandin endoperoxide hydrogen synthase-1 (1-1) قليلة أو عدمها عند تركيز 300 ميكرومول بينما التراكيز العالية تزيد من فعالية الإنزيمات. ومع ذلك أظهر سيانيدين (PGHS) وإنزيم Prostaglandin endoperoxide hydrogen synthase-2 (2-2) (PGHS-2)<sup>51</sup>. وأظهرت الجليكوسيدات فعالية عالية أو عدمها عند تركيز 300 ميكرومول بينما التراكيز العالية تزيد من فعالية الإنزيمات. ومع ذلك أظهر سيانيدين فعالية مثبطة كبيرة ضد كلا الإنزيمين عند تركيز 60 و90 ميكرومول على التوالي مقارنة مع 105 ميكرومول للأسبرين في كلا الاختبارين. والجينات القرحية والخواص العكسية لعقاقير (أدوية) غير ستيرودية مضادة للالتهاب يمكن نسبها إلى تثبيط إنزيم (PGHS-1)، في حين أن تأثير علم المداواة (فن الشفاء) المفيد نتج من تثبيط إنزيم (PGHS-2). وبالتالي فإن التثبيط المميز القوي للإنزيم (PGHS-2) كالذي ظهر بواسطة سيانيدين، مرغوب فيه لتقليل التأثير العكسي للإنزيم (PGHS-1).

واثنان من فلافونول جليكوسيدات، كويرسيتين-3-زيلوزيل (مركب-31) وكويرسيتين-3-رامنوسيد (مركب-32) تم عزلهما من أوراق نبات *Erythrospernu monoticolum*، حيث أظهرتا فعاليتهم ضد الالتهاب الحاد في الفأر المستحثة بواسطة اسيتات O-12 - رباعي ديكانويل فوريول<sup>71</sup> (TPA) (12-O-tetradecanoylphorbol acetate). وهذان المركبان أظهرتا انخفاضاً ملحوظاً في Edema (62 و71% على التوالي) عندما قورنت مع العقار المناظر له، اندوميثاسين. الفلافونول الخالي من السكر، ارتيميتين (5-هيدروكسي-4، 3، 7، 6، 3- خماسي ميثوكسي فلافون) (مركب-33) المعزول من أوراق نبات *Cordia verbenacea*، أظهر أيضاً فعالية مضادة للالتهاب. وتكمن أهميته في تثبيط الكراجين (طحلب بحري) المسبب Paw edema، بجرعات فموية تصل إلى 9.6 و153.102 ملجم/كيلوجرام، وكانت مؤثرة كجرعة مرجعية للكالسيوم فينيل بيوتازون. كما كان له تأثير مساو كآخر مركب مرجعي في تثبيط تكوين نسيج الورم الحبيبي وتقليل ملحوظ لنفيذية الأوعية الدموية<sup>72</sup>. والفلافونول الخالي من السكر، كامبفيرول، أظهر سابقاً فعالية مضادة للالتهاب ضد الكراجين لتثبيط تكوين نسيج الحبيبة الحمراء (إحدى الحبيبات الحمراء المتكونة على سطح الجرح عند التئامه) المستحثة بواسطة زيت حب الملوك، كما أنه يعطي حماية ضد القرحة المعدية المستحثة بواسطة ربط البوابي (ذو علاقة بالبواب: وهو فتحة بين المعدة والمعي) وكبح الإجهاد في الجرذان<sup>73</sup>. وفي دراسة لاحقة، أوضح أن كامبفيرول له تأثير في تقليل الكحول (الإيثانول) ومقاومة البرد المسبب لضرر معدي (خاص بالمعدة) في الجرذان<sup>74</sup>. والفلافونون، مثل هيسبيريتين، أيضاً أظهر قدرته على تقليل الكراجين المسبب Paw edema في الجرذان. والمعالجة السبقية مع هيسبيريتين (هيسبيريتين-7-جلوكوسيد) (مركب-34) عند 50 و100 ملجم/كيلوجرام قللت Paw edema بنسبة 47 و63% على التوالي، في غضون خمسة ساعات. وهذا مساو لفعالية أندوميثاسين عند 10 ملجم/كيلوجرام. سابقاً عام 1956 وجد الباحثان (Selgado and Green) أن هيسبيريتين غير مؤثر بعد جرعة فموية<sup>75</sup> ولكن في عام 1994 وجد الباحث (Emim) وآخرون أنه يبقى فعالاً بعد إعادة الحقن تحت الجلد دون وجود تأثيرات جانبية ضارة<sup>74</sup>. والهيسبيريتين، أكثر المنتجات الجانبية لصناعة عصائر الليمون والبرتقال، لذلك يمكن استخدامه كمادة معتدلة مضادة للالتهاب رخيصة الثمن. كما إن له القدرة على فقد الألم (اللاشعور بالألم من غير فقد للوعي) ومقاومة الحى المعتدلة<sup>74</sup>.

قد أظهرت فلافونويدات بسيطة أخرى فعالية مفيدة مضادة للالتهاب تتضمن أبيجينين وكويرسيتين. أبيجينين أظهر تثبيطاً شديداً لنمو الخلية الليفية عند كل التراكيز من 0.01 إلى 100 ملجم/ملليلتر<sup>76</sup>. وخلال عملية التهاب فإن الخلايا الليفية تؤدي دوراً هاماً في عملية تكوين أنسجة الحبيبات الحمراء وأنسجة الندب (أثر الجرح) وتداخل مع نظام المناعة. وأغلب التأخير في التئام الجروح سببه نقص نشاط خلايا الليفية لذلك، وتثبيط نمو الخلية الليفية بواسطة الفلافونويدات مثل أبيجينين قد يكون مفيد في معالجة أي إصابة جلدية. أما كويرسيتين مع فينيل بروبانونيد كوركومين (ثنائي فيريولويل ميثان) (مركب-35)، فربما يكون مفيداً في عملية التئام الجروح بعد عملية زرع كلى. وفي عام 1998 وجد الباحث Shoskes أن مستوى الكرياتينين في الدم يتحسن بشدة بعد الإصابة بالاسكيمية (فقر الدم موضعي ناشئ عن عقبات تعترض تدفق الدم في الشرايين) يتبعها معالجة سبقية بأخذ 1 ملجم كويرسيتين لمدة ستة أيام، وفي اليوم السابع يؤخذ كوركومين أو كلاهم<sup>77</sup>. فعالية الهستامين (مركب يكون في الأرغوات) مرض يصيب الأرز وغيره من الحبوب بسبب من بعض الفطور فيحل محل الحبة جسماً طويلاً قاسياً داكن اللون) المضادة القوية ظهرت بواسطة ثايمونين (4، 6، 3-ثلاثي هيدروكسي-3، 8، 7-ثلاثي ميثوكسي فلافون) (مركب-36) المعزول من نبات *Mentha spicata var. crispa*، بينما 5، 6-ثنائي هيدروكسي-7، 8، 3، 4-رباعي ميثوكسي فلافون (مركب-37) المعزول من نفس النبتة أظهر فعالية متوسطة<sup>78</sup>.

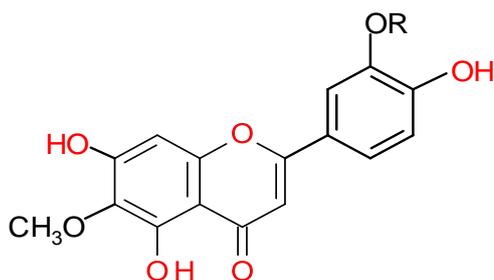


25. R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> CH<sub>3</sub>

**tanetin**

26. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

**quercetageetin - 3, 6, 3' - trimethyl ether**

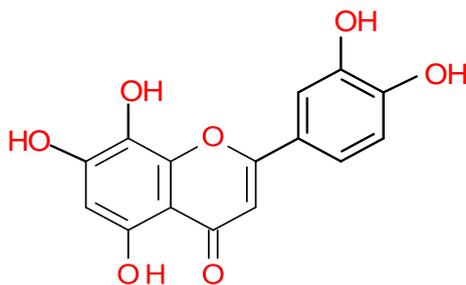


27. R = H

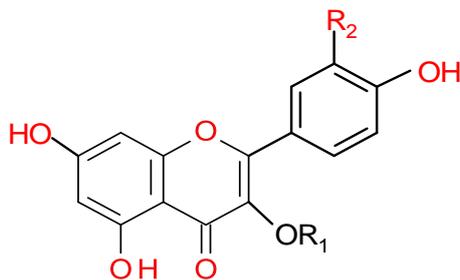
**6-hydroxyluteolin-6-methyl ether**

28. R = CH<sub>3</sub>

**6-hydroxyluteolin-6-3' -dimethyl ether**



29. **hypolaetin (8-hydroxyluteolin)**



30. R<sub>1</sub> = glucose;

R<sub>2</sub> = H

**astragalin**

31. R<sub>1</sub> = xylose;

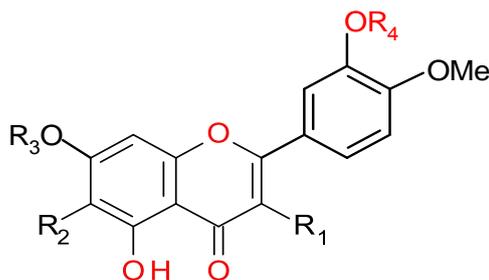
R<sub>2</sub> = OH

**quercetin-3-xylosyl**

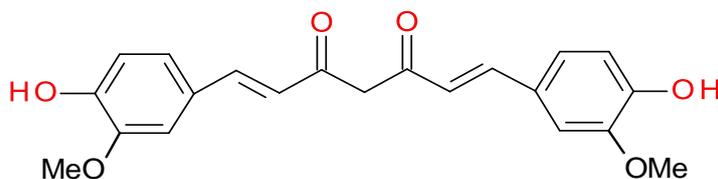
32. R<sub>1</sub> = rhamose;

R<sub>2</sub> = OH

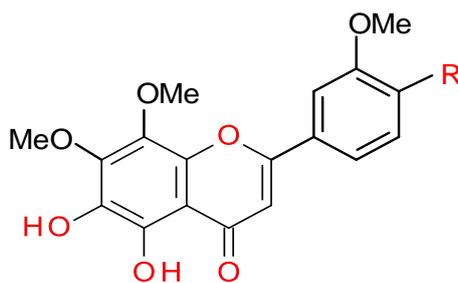
**quercetin-3-rhamnoside**



33. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>      artemetin  
 34. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>3</sub> = glucose      hesperidin



35. curcumin



36. R = OH      thymonin

37. R = OCH<sub>3</sub> 5, 6-dihydroxy-7, 8, 3', 4' - tetramethoxy flavone

### 9-3) نشاط الفلافونويدات على الأوعية الدموية:

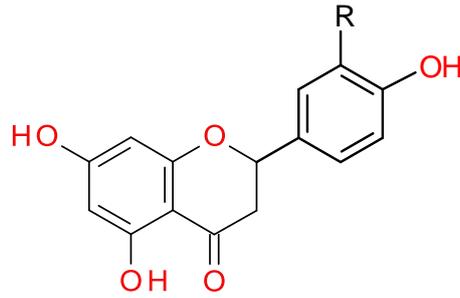
ربما تعمل الفلافونويدات بطرق مختلفة على مكونات الدم المتعددة مثل صفائح (لوائج) الدم، الخلايا الأحادية، الدهون البروتينية قليلة الكثافة والعضلات الملساء. حيث تؤدي صفيحة الدم دوراً رئيسياً في عملية تجلط الشرايين، وكوسائط مساعدة على الالتهاب مثل: ثرومبوكسان-A<sub>2</sub> (عامل يسبب تجمع الصفائح الدموية عند موضع الإصابة (الجرح) وإخراج محتويات حبيباتها من خلال قنوات صغيرة) جينية تنشيط صفيحة الدم والسيروتونين (يوجد السيروتونين بتركيزات عالية في الصفائح الدموية والقناة الهضمية كما يوجد بكميات أقل في المخ وشبكة العين. يتكون السيروتونين في الجسم من الحمض الأميني تريتوفان بعد إضافة مجموعة الهيدروكسيل ونزع مجموعة الكربوكسيل) الممتدة منهم. وربما تعمل الفلافونويدات على منع صفيحة الدم من الالتصاق، والتجمع والإفراز<sup>79-80</sup>.  
 فالتقارير الحديثة للفلافونويدات والتي أجريت على النشاط المضاد لصفيحة الدم تتضمن 2، 4، 4- ثلاثي هيدروكسي-3-برينيل شالكون (أيسوبافاشالكون) و7، 4- ثنائي هيدروكسي-3-برينيل أيسوفلافون (نيوبافا- أيسوفلافون) المعزولة من حبوب<sup>81</sup> *Psoralea corylifolia*. وهذه المركبات أظهرت نشاطاً خاصاً ضد المجموعة المستحثة لحمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) وتثبيط طفيف للكولاجين (المادة البروتينية التي في النسيج الضام وفي العظام التي

تنتج الهلام عند غلغها في الماء الحار) ذات المجموعة المستحثة لجينة تنشيط صفيحة الدم. ومن الناحية الأخرى، يقوم نيوبافايسوفلافون على تثبيط كل من حامض الأراكيدونيك وجينة تنشيط صفيحة دم الأرنج بالرغم من وجود درجات مختلفة. وتقارير أخرى شملت النشاط القوي لمركب لوتبولين المضاد لصفحة الدم المعزولة من نبات *Gentiana arisanensis* ضد المجموعة المستحثة لكل من حامض أراشيدونيك والكولاجين. كما أن تأثيره المهم المضاد للصفائح يكمن في المجموعة المستحثة للمادة المخثرة للدم وجينة تنشيط الصفيحة<sup>82</sup>. وبطريقة مماثلة وجد أن إبيجينين ومشتقات الكوريسيتين والكامفيرول لهم القدرة على تثبيط لوائح دم الأرنج الناتج عن تأثير عدد من المحثات<sup>83</sup>. كما قلل لوتبولين من التقلصات المستحثة في الشريان الأورطي (هو أكبر شريان في الجسم-ينشأ من البطن الأيسر للقلب ويحمل دم مؤكسد إلى جميع أجزاء الجسم مثل الرأس والأطراف وجدار الجسم والأحشاء) للجرذ بواسطة الكالسيوم (1.9 ميكرومول) وبنسبة عالية من البوتاسيوم (80 ميكرومول) وبواسطة 3 ميكرومول من نورادرينالين (Noradrenaline) (هرمون يفرز من نخاع الغدة الكظرية له تأثير مشابه لتأثير الأدرينالين له تأثير قابض أكبر على الأوعية الدموية وهذا يؤدي ارتفاع في ضغط الدم) المستحثة على تقلصات تشكيلية وتوترية<sup>84</sup>. لقد اختبر لوتبولين واثان من مركبات الفلافونويد المعزولة من الأجزاء الهوائية (الخضرية) لنبات. *Satureja obvata subsp. valentina* لنشاط توسيع الأوعية الدموية<sup>85</sup>. وهذه المركبات الثلاثة خفضت من التقلصات المطولة الناتجة من تأثير نورادرينالين ( $10^{-6}$  ميكرومول) والبوتاسيوم (80 ميكرومول) وبتكريز  $5 \times 10^5$  (50000) مول في شريان الأورطي للجرذ، ولكن مركب لوتبولين كان الأكثر تأثيراً بنسبة 40.3 و 98.7% من الناحية التخفيفية مقارنة بـ 3.05 و 12.41% للنارنجينين (مركب-38) و 17.93 و 67.48% للإريديكتيول على التوالي (مركب-39).

وبمعينة 65 مركباً من الفلافونويدات حول النشاط ما قبل التجلط وجد أن ثمانية عشر مركباً لهم القدرة على تثبيط إنترليوكين-1 (Interleukin-1) ذو قدرة مستحثة لجينة النسيج على الخلايا الأحادية في جسم الإنسان، ولكن الأكثر نشاطاً كان مركب هينوكيفلافون، والذي ينتمي إلى مركبات باي-فلافونويد<sup>86</sup>. وجينة النسيج هي عبارة عن جليكوبروتين والتي تبدأ بتجلط الدم، ولكن هذا النشاط لا يظهر (يجسد) بشكل طبيعي في الخلايا الأحادية، وخلايا الغشاء المبطن للأوعية الدموية إلا إذا تعرضت لوسائط التهابية جعلتها تكتسب صفات ما قبل التجلط. حيث وجد أن مركب هينوكيفلافون له القدرة على تثبيط إندوكسين (Endoxin) وإنترليوكين وبنفس التركيز والذي يساوي 18 و 48 ميكرومول على التوالي. والفلافونولات مثل كامفيرول، كوريسيتين وميريسيتين أظهرت تثبيطاً للإنزيم أدينوسين ديميناز (Adenosine deaminase) - مركب يتكون من سكر ريبوز وقاعدة نيتروجينية أدينين - يحمل مجموعات الفوسفات: أدينوسين أحادي الفوسفات AMP، أدينوسين ثنائي الفوسفات ADP وأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP. المصدر الرئيسي لطاقة الانقباض العضلي تأتي من مركب الأدينوسين ثلاثس الفوسفات) في الخلايا البطانية (الغشاء المبطن للأوعية الدموية) للشريان الأورطي في حين أن الفلافونات غير فعالة<sup>87</sup>. ويشير الباحث إلى أن هذا يدعم الافتراض القائم على أن العديد من النشاطات والعقاقير للفلافونويدات هي ناتجة عن تضخم لتأثير الأدينوسين (نزع مجموعة الأمين  $NH_2$  من الحمض

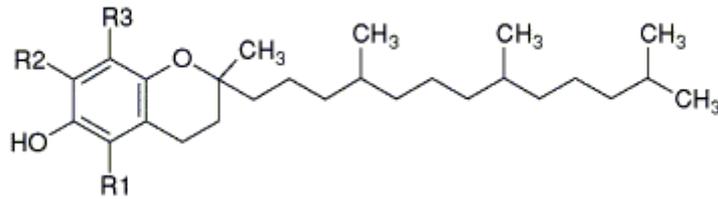
يتحول إلى حمض كيتوني ويتم تكوين الأمونيا  $NH_3$  في الكبد) التي تنمو داخل الجسم بواسطة مستقبلات الأدينوسين لأن إنزيم أدينوسين ديميناز مسئول عن وقف الأدينوسين. وأظهرت الفلافونويدات مقدرتها القوية على تثبيط الأكسدة المعدلة لليبوبروتينات قليلة الكثافة في الملتهم الكبير<sup>88</sup> (كثير الأكل). إن أكل كميات كبيرة محملة بالليبيدات (مركبات عضوية تشمل ضروباً من الدهون والشمع) تؤدي إلى الإصابة بتصلب الشرايين، وهي تعد صفة مميزة. ويعتقد أن مصدر هذه الليبيدات هي ليبوبروتين قليل الكثافة، ولكن امتصاصها من قبل الملتهم الكبير هو في الواقع بطيء خارج الجسم ولا تؤدي إلى تراكم دهني مؤثر، إلا إذا كان ليبوبروتين قليل الكثافة في صورة مؤكسدة.

ويحتوي الليبوبروتين قليل الكثافة على عدد من مضادات الأكسدة باطنية النمو، ومنها ألفا وجاما- توكوفيرول (مركب-40 و41)، كاروتين، ليكوبين وربتينيل ستيرات (Retinyl stearate) فقط عند تناولها جميعاً يمكن لعملية البروكسيد الحدوث. والليبوبروتينات المؤكسدة سرعان ما يلتهما الأكل الضخم ربما تسهم في تكوين خلاية زبدية (رغوية) محملة بالكوليستيرول عند المصاب بتصلب الشرايين. وقد أوضح الباحث (Whalley) وآخرون عام 1990، أن إضافة الفلافونويدات مثل فلافون، جوسيبيتين (مركب-42)، ميرستين وهيبولتين-8-جلوكوسيد(Hypolaetin-8-glucoside) إلى الأكل الضخم تحافظ على وجود ألفا-توكوفيرول في ليبوبروتين قليل الكثافة ويؤخر بداية عملية البروكسيد للدهون<sup>88</sup>. أيضاً تثبط الفلافونويدات أكسدة الخلايا الحرة لليبوبروتين قليل الكثافة، والذي يؤدي فيه كبريتات النحاس دور الوسيط. وفي دراسة أخرى أجراها الباحث (Rankin) وآخرون عام 1993، أظهرت أن ميرستين وجوسيبيتين قادران على تعديل ليبوبروتين قليل الكثافة عند تركيز 100 ميكرومول لكي يتم امتصاصها من قبل الملتهم الكبير بصورة أسرع<sup>89</sup>. إن كمية الليبيدات هيدروبروكسيد لم تزداد بواسطة ميرستين كما أن مقدار ألفا-توكوفيرول باطنية النمو والموجودة في الليبوبروتين قليل الكثافة لم تنقص. علاوة على ذلك، هذه التعديلات لم تحدث عند تركيز 10 ميكرومول، ولا يبدو أن معدل ميرستين في الطعام يمكن أن يصل إلى 100 ميكرومول. وفي كل الأحوال إن التأثير التثبيطي للفلافونويدات في الدورة الدموية يتغلب على أي تعديلات لليبوبروتين قليل الكثافة بواسطة ميرستين أو جوسيبيتين.



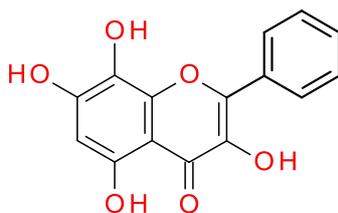
38. R = H naringenin

39. R = OH eriodictyol



40. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> αtocopherol

41. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> βtocopherol



42. gossypetin

#### رابعاً- الخاتمة:

الفلافونويدات هي عبارة عن مواد كيميائية نباتية تلعب دورًا مهمًا في تعزيز الفوائد الصحية للإنسان. إنها مصادر جيدة لمضادات الأكسدة الطبيعية في النظم الغذائية البشرية. وهذه المركبات تحييد الآثار الضارة للجذور الحرة في أفضل الطرق، وبالتالي تساعد في الوقاية من الأمراض. لهذا فإنه من المتعارف عليه أن الوقاية والعلاج من الأمراض يتم باستخدام المواد الكيميائية النباتية وخاصة الفلافونويدات. في الوقت الحالي، يوصي بتناول الفواكه والخضروات والمشروبات (مثل الشاي) التي تحتوي على الفلافونويدات. وتنوع الفلافونويدات المتواجدة في الطبيعة يمكنها من اكتسابها الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفسولوجية. فالعلاقة بين الهيكل والوظيفة للفلافونويدات مثال للأنشطة البيولوجية الرئيسية. والفعالية الطبية للعديد من الفلافونويدات تكمن كمضادات للأكسدة، وللتهاب، وللحساسية والبكتريا، كما تحمي من أمراض القلب والأوعية وأمراض السرطان. وتستخدم هذه المواد بشكل كبير في البلدان النامية. وتحقيق المزيد من الإنجازات يوفر رؤى جديدة، وسوف يؤدي بالتأكيد إلى عهد جديد من العوامل الصيدلانية التي تعتمد على الفلافونويدات لعلاج العديد من الأمراض المعدية. ومن أجل اكتشاف تقدم هذا الخيار البديل لاستخدام المركبات الكيميائية النباتية، يجب إجراء مسح للنباتات الطبية جنبًا إلى جنب مع إجراء بحوث مكثفة علميا. يجب استخدام المركبات المستهدفة في البحوث الطبية الحيوية والصيدلانية بدءًا من المختبر وفي الجسم الحي وخطوة التجربة السريرية لتقييم السلامة والفعالية وأيضًا الآثار الجانبية للمركبات المرشحة للاختبار.

#### شكر وتقدير

بداية أحمد الله وأشكره الذي أمدني بالقوة والعزيمة لإتمام هذا العمل، ويجدر بي في هذا المقام أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان للأستاذ الدكتور عاطف عبد العزيز معوض، كلية العلوم والآداب بشرونة، جامعة نجران- السعودية لمواظبته على تقديم العون خلال فترة تحرير البحث وكتابته. كما أشكر جامعة نجران، المملكة العربية السعودية لتقديم الدعم المادي والمعنوي أثناء عمل هذا البحث.

#### قائمة المراجع

- 1- Mohammed, S.A. S., Rana, M.J., Jehan, H.Al-S., Wafa, A.E., Fatemah, A., Kifayeh, H.Q., Isra, S.K., Israa, M.S., Aseel, A.M., Buthainah, A., Hanan, M.H., Rasha, B., Samiah, M., Ghadah, M.S., Muna, A.A., Maha, M., Nehaya, A., Hebah, K., Hanadi, A.N., (2008). Traditional knowledge of wild edible plants used in Palestine(Northern West Bank): A comparative study. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine; 4(13):1-13.

- 2- Tripoli, E., Guardia, M.L., Giammanco, S., Majo, D.D., Giammanco, M., (2007). Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chemistry*; 104(2): 466-479.
- 3- Roomi, A.B., Al-Salih, R.M., & Kredy, H.M. (2013). Study of polyphenolic extracts of *Prunus domestica* L. Wall nuts as hypolipidemic agents. *International Journal Of Current Microbiology And Applied Sciences*; 2(10), 154-171.
- 4- Williams, R.J., Spencer, J.P.E., Rice, E. C., (2004). Serial review: Flavonoids and isoflavonones (Phytoestrogens): Absorption, Metabolism and Bioactivity. *Free Radical Biology and Medicine*; 36(7): 827-828.
- 5- Fernandez, S.P., Wasowski, C., Loscalzo, L.M., Granger, R.E., Johnston, G.A.R., Paladini, A.C, Marder, M., (2006). Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *European Journal of Pharmacology*; 539(3): 168-176.
- 6- Muhaisen, H.M., (2019). Antitumor Activities Of Flavonoids And Their Biological Activities On Human Health. *Arab journal of sciences and research publishing (Journal Of Medicinal And Pharmaceutical Sciences)*; 1(3): 1-22.
- 7- Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J., (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal Of Antimicrobial Agents*; 26(5): 343-356.
- 8- Muhaisen, H.M., (2017). Antimicrobial flavonoids and their role in plant animal interactions. *Arab journal of sciences and research publishing (Journal Of Medicinal And Pharmaceutical Sciences)*; 4(1): 13-30.
- 9- Aleksandra, K., Dorota, S.W., (2014). Flavonoids - Food Sources And Health Benefits. *Rocz Panstw Zakl Hig*; 65(2): 79-85.
- 10- Rong, T., (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols Review. *Nutrients*; 2(12): 1231-1246.
- 11- Aderogba, M.A., Ogundaini, A.O., Eloff, J.N.,(2006). Isolation of two flavonoids from *Bauhinia monandra* leaves and their antioxidative effects. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*; 3(4): 59-65.
- 12- Shashank, K., Abhay, K. P., (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*; 2013:16.
- 13- Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J.M., Tuñón, M.J., (2002). Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. *Nutricion Hospitalaria*; 17(6): 271-278.
- 14- He, J., Yu, Y., Chen, X. , Sun, W., Fang, F., Li, N., Zheng, J., (2010). Research progress on drug metabolism of flavonoids. *Zhongguo Zhong yao za zhi. China Journal of Chinese Materia Medica*; 35(21): 2789-2794.

- 15- Tunon, M.J., Garcia, M.V., Sanchez, C.S., Gonzalez, G. J., (2009). Potential of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents: Modulation of Pro- Inflammatory Gene Expression and Signal Transduction Pathways. *Current Drug Metabolism*; 10(3): 256-271.
- 16- Ganapaty, S., Chandrashekhar, V.M., Narsu, M.L., (2010). Evaluation of anti-allergic activity of gossypin and suramin in mast cell-mediated allergy model. *Indian Journal Of Biochemistry And Biophysics*; 47(2): 90-95.
- 17- Alvarez, M.N., Peluffo, G., Piacenza, L., Radi, R., (2010). Intraphagosomal peroxynitrite as a macrophage-derived cytotoxin against internalized *Trypanosoma cruzi*: consequences for oxidative killing and role of microbial peroxiredoxins in infectivity. *Journal of Biological Chemistry*; 286(8):6627-40.
- 18- Lee, H., Paul, A.K., Eric, B.R., Jeffrey, S.C., Ian, H., Kathryn, A. Le-C., Jonathan, J.R., Wendy, L.H., Aedín, C.,(2008). Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 88(1): 38–50.
- 19- Wasif, S.M., Ewan, T., Frederick, L., David, M.B., Alan, J.H., (2009). Flavonoids, phenoxodiol, and a novel agent, triphendiol, for the treatment of pancreaticobiliary cancers. *Expert Opinion on Investigational Drugs*; 18(4): 469-479.
- 20- Gutierrez, M.C., Lopez, S.C., Lagoa, R., Samhan, A.K., Bueno, C., Garcia, M. V., (2011). Neuroprotective Actions of Flavonoids. *Current Medicinal Chemistry*; 18(8): 1195-1212.
- 21- Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi, J., Tomás-Barberán, F.A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.S.,(2004). Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*; 59(3): 113-22.
- 22- Chebil, L., Humeau, C., Falcimaigne, A., Engasser, J., Ghoul, M.,(2006) Enzymatic acylation of flavonoids. *Process Biochemistry*; 41(11): 2237-2251.
- 23- Middleton, E.J.R., Kandaswami, C., Theoharides, T.C.,(2000). The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*; 52(4): 673-751.
- 24- Kirschvink, N., de Moffart, S B., Lekeux, P.,(2000).The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. *Veterinary Journal*; 177(2): 178-191.
- 25- Tunez, I., Sanchez, L.Z. F., Aguera, E., Fernandez, R., Sanchez, F., Tasset, I.,(2011). Important role of oxidative stress biomarkers in Huntington's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*; 54(15): 5602-5606.
- 26- Cakir, B., Kasimay, O., Kolgazi, M., Ersoy, Y., Ercan, F., Yegen, B. C.,(2010). Stress-induced multiple organ damage in rats is ameliorated by the antioxidant and anxiolytic effects of regular exercise. *Cell Biochemistry and Function*; 28(6): 469-479.
- 27- Balaban, R.S., Nemoto, S. Finkel, T.,(2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*; 120(4): 483-495.

- 28- Jomova, K., Vondrakova, D., Lawson, M., Valko, M.,(2010). Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry*; 345(1-2): 91-104.
- 29- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J.,(2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J. Biochem. Cell Biology.*; 39(1): 44-84.
- 30- Halliwell, B., Whiteman, M.,(2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean. *British Journal of Pharmacology*; 142(2): 231-255.
- 31- Medow, M.S., Bamji, N., Clarke, D., Ocon, A. J., Stewart, J.M.,(2011). Reactive oxygen species (ROS) from NADPH and xanthine oxidase modulate the cutaneous local heating response in healthy humans. *Epub*; 111(1): 20-26.
- 32- Viel, E.C., Benkirane, K., Javeshghani, D., Touyz, R.M., Schiffrin, E. L.,(2008). Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*; 295(1): H281-H288.
- 33- Dranka, B.P., Hill, B.G., Darley-Usmar, V.M.,(2010). Mitochondrial reserve capacity in endothelial cells: the impact of nitric oxide and reactive oxygen species. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine*; 48(7): 905-914.
- 34- Montanaro, S., Lhiaubet, V.V., Iesce, M.I., Previtera, L., Miranda, M. A.,(2009). A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: singlet oxygen generation by a phenanthrene-like photoproduct. *Chemical Research in Toxicology*; 22(1): 173-178.
- 35- Arablinskaia, N. E., Borisov, S.E., Gracheva, M.P., Kupavtseva, E. A.,(2006). Free radical processes in the phagocytes of the lung in the diagnosis of granulomatous diseases. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh*; (12): 49-54
- 36- Aust, S.D., Hebdon, T., Humbert, J. Dimalanta, R.,(2010). Hydroxyl free radical production during torsional phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*; 36(12): 2149 -2146.
- 37- Cheng, F.C., Jen, J.F., Tsai, T.H.,(2002). Hydroxyl radical in living systems and its separation methods. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*; 781(1-2): 481-496.
- 38- Choi, E. Y., Stockert, A.L., Leimkuhler, S., Hille, R.,(2004). Studies on the mechanism of action of xanthine oxidase. *Journal of Inorganic Biochemistry*; 98(5): 841-848.
- 39- Negre, S. A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., Salvayre, R.,(2008). Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British Journal of Pharmacology*; 153(1): 6-20.
- 40- Ghezzi, P., Bonetto, V., Fratelli, M.,(2005). Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. *Antioxid Redox Signal.*; 7(7-8): 964-972.

- 41- Hutter, E., Skovbro, M., Lener, B., Prats, C., Rabol, R., Dela, F. Jansen, D. P.,(2007). Oxidative stress and mitochondrial impairment can be separated from lipofuscin accumulation in aged human skeletal muscle. *Aging Cell*; 6(2): 245-256.
- 42- Szweda, P.A., Friguert, B., Szweda, L.I.,(2002). Proteolysis, free radicals, and aging. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine*; 33(1): 29-36.
- 43- Pal, R.S., Ariharasivakumar, G., Girhepunjhe, K., Upadhyay, A.,(2009). In-vitro antioxidative activity of phenolic and flavonoids compounds extracted from seeds of *Abrus precatorius*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 1(2): 136-140.
- 44- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobliya, D.J.,(2002). Flavonoids antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*; 13(10): 572-584.
- 45- Ferreira, J.F.S., Luthria, D.L., Sasaki, T., Heyerick, A.,(2010). Flavonoids from *Artemisia annua* as antioxidants and their potential synergism with Artemisinin against malaria and cancer. *Molecules*; 15(5): 3135-3170.
- 46- Petra, M., Susanne, N., Angelika, K., Monika, S., Éva, H.,(2015). Singlet oxygen scavenging by leaf flavonoids contributes to sunlight acclimation in *Tilia platyphyllos*. *Environmental and Experimental Botany*; 100: 1-9.
- 47- Mahdi, A., Shakak, A., Rahama, A., Ahmed, E.E., (2015). Stability of Some Edible Oil Blends Based on Palm Olein. *Journal of Agricultural and Veterinary Sciences*; 16 (1). 93-103.
- 48- Russin, T.A., Boye, J.I., Pham, H.M., Arcand, Y., (2006). Antioxidant Properties of Genistein in a Model Edible Oil System. *Journal of food science*; 71(7): C395-C399.
- 49- *Guvenc*, A., Houghton P.J., Duman H., Coskun M., Sahin, P.,(2005). Antioxidant Activity Studies on Selected Sideritis Species Native to Turkey. *Pharmaceutical Biology*; 43(2): 173–177.
- 50- Su, Y.L., Huang, Y., Chen, Z.Y.,(2004). Isolation and elucidation of antioxidant constituents from acetone extract in root of *Scutellaria rehderiana*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*.; 29(9): 863-4.
- 51- Mazza, G.J., (2007). Anthocyanins and heart health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*; 43(4): 369-74.
- 52- Miguel, M.G., (2011). Anthocyanins: Antioxidant and/or anti-inflamm- atory activities. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 1(6): 7-15.
- 53- Okuda, k., Tamura, Y., Yamamoto, M., Inoue, Y., Takagaki, R., Takahashi, k., Demizu, S., Kajiyama, K., Hiraga, Y., Kinoshita, T., (1989). Identification of antimicrobial and antioxidant constituents from licorice of Russian and xinjing origin. *Chemical and Pharmacy Bulletin*; 37(9): 2528-2530.
- 54- Miyase, T., Sano. M., Nakai, H., Muraoka, M., Nakasawa. M., Suzuki, M., Yoshino. K., Nishihara, Y., Tanai. T., (1999). Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (I). *Phytochemistry*; 52(2): 303-310.
- 55- Miyase, T., Sano, M., Yoshino, K., Nonaka, K., (1999). Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (II). *Phytochemistry*; 52(2):311-319.

- 56- Silva, M.M., Santos, M.R., Caroço, G., Rocha, R., Justino, G., Mira, L., (2002). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids: a re-examination. *Free Radical Research*; 36(11): 1219-27.
- 57- Zhang, J., Stanley, R.A., Melton, L.D., (2006). Lipid peroxidation inhibition capacity assay for antioxidants based on liposomal membranes. *Molecular Nutrition & Food Research*; 50(8): 714-24.
- 58- Hodnick, W.F., Duval, D.L., Pardini, R.S., (1994). Inhibitions of mitochondrial respiration and cyanide-stimulated generation of reactive oxygen species by selective flavonoids. *Biochemical pharmacology*; 47(3): 573-580.
- 59- Van Hoorn, D.E., Nijveldt, R.J., Van Leeuwen, P.A., Hofman, Z., M'Rabet, L., De Bont, D.B., Van Norren, K., (2002). Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids. *European Journal of Pharmacology*; 451(2): 111-8.
- 60- Aviram, M., Fuhrman, B., (2002). Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*; 957(1): 146-61.
- 61- Brito, P., Almeida, L.M., Dinis, T.C., (2002). The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite; protection against LDL oxidation. *Free Radical Research*; 36(6): 621-31.
- 62- Violette, S.H., Ebtisam, A.A.H., (2018). Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *Journal of advance research*; 11: 23–32. doi: 10.1016/j.jare.2018.03.005
- 63- Romieu, I., Trenga, C., (2001). Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiologic Reviews*.; 23(2): 268-87.
- 64- Erlund, I., Freese, R., Marniemi, J., Hakala, P., Alfthan, G., (2006). Bioavailability of quercetin from berries and the diet. *Nutrition and cancer*; 54(1): 13-7.
- 65- Graefe, E.U., Wittig, J., Mueller, S., Riethling, A.K., Uehleke, B., Drewelow, B., Pforte, H., Jacobasch, G.D., (2001). Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *Journal Of Clinical Pharmacology*; 41(5): 492-9.
- 66- Sibel, K., (2010). Bioavailability of Phenolic Compounds. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*; 44(6): 453-464.
- 67- Williams, C.A., Harborne, J.B., Greenham, J.R., Grayer, R.J., Kite, G.C., Eagles, J., (2003). Variations in lipophilic and vacuolar flavonoids among European *Pulicaria* species. *Phytochemistry*; 64(1): 275-83.
- 68- Katarzyna, B.B., Olga, K., Jarosław, L.P., Ewelina, P.J., Rosaria, C., Luigi, M., Małgorzata, G., Alicja, S., Zenon, A.W., (2017). Antibacterial and antioxidant activity of essential oils and extracts from costmary (*Tanacetum balsamita* L.) and tansy (*Tanacetum vulgare* L.). *Industrial Crops and Product*; 102: 154-163.
- 69- Moroney, M.A., Alcaez, M.J., Forder, R.A., Carey, f., Hoult, J.R.S., (2011). Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside. And related aglycone flavonoids. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*; 40(11): 787-792.

- 70- Loggia, R.D., Negro, P.D., Bianchi, P., Romussi, G., Tubaro, A., (1989). Topical anti-inflammatory activity of some flavonoids from *Quercus ilex* leaves. *Planta Medica*; 55: 109-110.
- 71- Recio, M., del, C., Giner, R.M., Manez, S., Talens, A., Cubells, L., Guebo, J., Julien, H.R., Hostettman, K., Rios, J.L., (2006). Anti inflammatory activity of flavonol glycosides from *Erythrospernuun* depending on single or repeated local TPA administration. *Planta medica*; 61(6): 502-504.
- 72- Hajare, S.W., Chandra, S., Sharma, J., Tandan, S.K., Lal, J., Telang, A.G., (2001). Anti-inflammatory activity of *Dalbergia sissoo* leaves. *Fitoterapia*; 72(2): 131-9.
- 73- Kelly, S.M., Guilherme, E.D., Meri, E.P., Ânderson, L.F., Alba, R.S.B., Clélia, A.H.L., José, M.B.F., Leônia, M.B., (2009). Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*; 14(3): 979-1012.
- 74- Emim, J.A.D.S., Oliveura, A.B., Lapa., (2011). Pharmacological Evaluation of The Anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid. Hesperidin. and The Isoflavonoids, duartin and claussequinone, in rats and mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 46(2): 118-122.
- 75- Narayana, K.R., Sripal, R.M., Chaluvadi, M.R., Krishna,D.R., (2001). Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects And Therapeutic Potential. *Indian Journal of Pharmacology*; 33(1): 2-16.
- 76- Koganov, M.M., Dueva, O.V., Tsorin, B.L.,(1991). Activities of plant derived phenols in a fibroblast cell culture model. *Journal of Natural Products*; 62(3): 481-483.
- 77- Kahraman, A., Erkasap, N., Serteser, M., Koken, T., (2003). Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal Nephrol*; 16(2): 219-24.
- 78- Mahboubi, M., (2017). *Mentha Spicata* As Natural Analgesia For Treatment Of Pain In Osteoarthritis Patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice*; 26: 1-4.
- 79- Shashank, K., Abhay, K.P., (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. The Scientific World Journal; 2013(11-12): 16.**
- 80- Elliott, M.J., Chithan, K., Theoharis C.T., (2000). The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological Reviews*; 52(4): 673–751.
- 81- Tae, H.W., Inn, H.S., Kuk, H.K., Woo, Y.Y., Sang, K.L., Dong, C.O., Won, K.O., Ki, B.O., Jongheon, S., (2015). Bioactive metabolites from the fruits of *Psoralea corylifolia*. *Journal of Natural Products*; 78 (4): 666–673.
- 82- Rie, K., Takeyoshi, I., Yasunori, Y., Koichi, M., Masao, K., (2001). Secoiridoid glycosides from *Gentiana scabra*. *Journal of Natural Products*; 64 (12): 1574–1.
- 83- Daniel, D.R.A., Ingrid, V.O.S., Adonai, C.M.A., Bernardo, M.N., Lorena, C.L. R.S., Náiguel, C.B.S., Maria, M.M., Maria, D.G.F.M., Maria, J.S.S., Nilza, C. A., Antônia, M.G.L.C., (2011). Phytochemical screening and evaluation of cytotoxic, antimicrobial and cardiovascular effects of *Gomphrena globosa* L. (Amaranthaceae). *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(10): 2006-2010.

- 84- Yu, Y.B., Miyashiro, H., Nakamura, N., Hattori, M., Park, J.C., (2007). Effects of triterpenoids and flavonoids isolated from *Alnus firma* on HIV-1 viral enzymes. *Archives of pharmacal research*; 30(7): 820-6.
- 85- Sanchez, D., Rojas, V.R., Somoza, B., Ortega, T., Villar, A.N., (1996). Isolation of vasodilator active flavonoids from the traditional remedy *satrucia obovata*. *planta Medica*; 62: 272-274.
- 86- Huang, S.M., Wu, C.H., Yen, G.C., (2006). Effects of flavonoids on the expression of the pro-inflammatory response in human monocytes induced by ligation of the receptor for AGEs. *Molecular nutrition & food research*;50(12): 1129-39.
- 87- Barbara, K.Z., Lukasz, M., Paulina, Z., Agnieszka, J., Magdalena, A.Z., Marta, T., Patrycja, J., Agnieszka, Z., Barbara, S., Jan, R., Romuald, L., Ewa, M.S., Stefan, C., Ryszard, T. S., (2016). Increased activity of vascular adenosine deaminase in atherosclerosis and therapeutic potential of its inhibition. *Cardiovascular Research*; 112(2): 590–605.
- 88- Mako, V., Damjaana, R., Radovan, K., (2015). Effects of Flavonoids from Food and Dietary Supplements on Glial and Glioblastoma Multiforme Cells. *Molecular*; 20(10): 19406-19432.
- 89- Kasi, P., Tamilselvam, R., Solomon, H., Seyed, F., Seyed, M.N., (2015). Molecular mechanisms underlying anticancer effects of myricetin. *Life Sciences*; 142: 19-25.