

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة منتوري - قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

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

تحت عنوان

النشاط المضاد للتأكسد وإمكانية وقاية المستخلصين الميثانوليين لنبتي
Centaurea incana و *Matricaria pubescens*
على السمية الكبدية

:

تاريخ المناقشة:

لجنة المناقشة:

| | | | |
|-------------------------------------|---------------|------------------------------|--------|
| الدكتورة عبيدلي نصيرة | أستاذة محاضرة | جامعة منتوري - قسنطينة..... | رئيسا |
| الدكتورة خليفي النهامي كرماني فاطمة | أستاذة محاضرة | جامعة منتوري - قسنطينة..... | مقرا |
| الدكتور بغياني عبد الرحمن | أستاذ محاضر | جامعة فرحات عباس - سطيف..... | ممتحنا |
| الدكتور بوليدة ناجي | أستاذ محاضر | جامعة منتوري - قسنطينة..... | ممتحنا |

تشكرات

.

()

()

.

.

()

.

.

(-)

.

)

(

()

.

()

)

(

)

(

.



الإهداء

...

...

.

المحتويات

الصفحة

العنوان

| | | |
|-----|---------------------------|----------|
| vii | | |
| x | | |
| xi | | |
| 1 | | |
| | | -I |
| 4 | | -1-I |
| 5 | | -2-I |
| | | -3-I |
| 6 | | -1-3-I |
| 6 | | -1-1-3-I |
| 7 | | -2-1-3-I |
| 7 |kupffer | -3-1-3-I |
| 7 |(Ito) | -4-1-3-I |
| 7 | NK | -5-1-3-I |
| 7 | | -6-1-3-I |
| 7 | | -2-3-I |
| 7 | | -1-2-3-I |
| 7 | | -2-2-3-I |
| 8 | | -3-2-3-I |
| 9 | () | -4-2-3-I |
| 9 | | -5-2-3-I |
| 9 |() P ₄₅₀ | - |
| 10 |CytP ₄₅₀ | -1- |
| 10 | | -2- |
| 11 |() II | - |
| 11 | | -4-I |
| 12 | | -5-I |
| 14 | | -6-I |

| | | |
|----|----------------|------------|
| | | -II |
| 15 | (CCL4) | |
| 15 | | -1-II |
| 16 | - | -2-II |
| | | |
| 18 | | -III |
| 18 | | -1-III |
| 18 | | -1-1-III |
| 19 | | -2-1-III |
| 20 | | -3-1-III |
| 20 | | -1-1-1-III |
| | : | -2-1-1-III |
| 21 | | |
| 22 | | -4-1-III |
| 22 |AND. | -1-4-1-III |
| 22 | | -2-4-1-III |
| 23 | | -3-4-1-III |
| 24 | | -5-1-III |
| 24 | | -2-III |
| 24 | | -1-2-III |
| 25 | | -1-1-2-III |
| 25 | | -2-1-2-III |
| 26 | | -3-1-2-III |
| 26 | | -2-2-III |
| 27 | | -1-2-2-III |
| 27 |E C A | -2-2-2-III |
| 27 | | -3-2-2-III |
| 28 | -1-3-2-2- III | |
| 29 | | |

| | | |
|----|---------------------------|-----------------|
| 30 | | -2-3-2-2- III |
| | | -1-2-3-2-2- III |
| 30 | | |
| 30 | | -2-2-3-2-2-III |
| 30 |Xanthine oxydase | - |
| 31 | ..Nitrique oxyde syntases | - |
| 31 |Lipooxygénases | - |
| 32 | | -3-2-3-2-2-III |
| | | -4-2-3-2-2-III |
| 33 | | |
| 36 | | |
| 37 | | -IV |
| 37 | | -1-IV |
| 37 | | -1-1-IV |
| 37 | | -1-1-1-IV |
| 39 | | -2-1-1-IV |
| 40 | | -2-1-IV |
| 40 | | -3-1-IV |
| 40 | | -4-1-IV |
| 40 | | ☀ |
| 41 | | ☀ |
| 42 | | -5-1-IV |
| 42 | | -6-1-IV |
| 43 | | -7-1- IV |
| 44 | | |
| 45 | | -2-IV |
| 45 | | |
| | in vitro | -1-2-IV |
| 45 |(MP CI) | |
| | | -1-1-2-IV |
| 45 | | |
| | Scavenger) | 1-1-1-2-IV |
| 45 |DPPH | (effect |

| | | |
|----|-------------------|---------------|
| 46 | / - β | -2-1-1-2-IV |
| | CI) | -2-1-2-IV |
| 48 |(MP | |
| | CI) | -3-1-2-IV |
| 48 |(MP | |
| | (MP CI) | -2-2-IV |
| | () | |
| 51 |() | |
| | (MP CI) | -1-2-2-IV |
| 51 |() | |
| 51 | | -1-1-2-2-IV |
| 52 | | -2-1-2-2-IV |
| 52 | | -3-1-2-2-IV |
| 52 | | -4-1-2-2-IV |
| 53 | | -5-1-2-2-IV |
| 53 | | -6-1-2-2-IV |
| | (MP CI) | -2-2-2-IV |
| | () | |
| 54 | | |
| 54 | | -1-2-2-2-IV |
| 54 | MDA | -1-1-2-2-2-IV |
| 56 | | -2-2-2-2-IV |
| | Catalase | -2-2-2-2-2-IV |
| 56 | | |
| 57 | | |

59 -V

in vitro : -1-V

60DPPH -1-1-V

-1-1-V

61

62 / -β -1-1-V

in vivo : -2-V

(CCL4) -1-2-V

24

64

-2-2-V

(/ 3) (CCL4)

66(/ 800 MP / 500 CI)

66 -1-2-2-V

68 -2-2-2-V

69 -3-2-2-V

70 -4-2-2-V

71 -6-2-2-V

72 -7-2-2-V

/ 500) -3-2-V

(/ 800

73 MDA -1-3-2-V

Catalase -2-3-2-V

75

MP / 100 CI) -4-2-V

(/ 200

78

78 MDA -1-4-2-V

Catalase -2-4-2-V

80

83 -VI

98 -VII

.....

101

113

126

141(-)

150

قائمة المختصرات

| | | |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Adenosine tri phosphate | أدينوزين ثلاثي الفوسفات | ATP |
| Alanine amino transferase | ألانين أمينو ترانسفيراز | AIT |
| Alkaline phosphatase | الفوسفاتاز القلوي | ALP |
| Anion superoxyde | أنيون السوبرأوكسيد | O ₂ ^{°-} |
| Aspartate amino transferase | أسبارثات أمينو ترانسفيراز | AsT |
| Butylated hydroxytoluene | | BHT |
| Carbon tetrachloride | رباعي كلوريد الكربون | CCL ₄ |
| Catalase | كتالاز | CAT |
| Cytochrome P450 | السيثوكروم P450 | Cyt P 450 |
| Degree Celcus | °م درجة مئوية | C° |
| Deoxyribonucleic acid | حمض نووي ريبوي منقوص | DNA |
| Diphenyl-1-picrylhydrazyl | الأوكسجين | DPPH |
| Free radical | الجذر الحر | R° |
| Gram | (غ) غرام | g |
| Glutathion peroxidases | الجلوتاثيون بيروكسيداز | GPx |
| Disulfid glutathione | الجلوتاثيون المؤكسد | GSSG |
| Hydrogyn Peroxide | بيروكسيد الهيدروجين | H ₂ O ₂ |
| Hydroperoxyde | الهيدروبيروكسيد | ROOH |
| Hypochlorite | الابوكلوريت | CLO ⁻ |
| Inhibition concentration of 50% | التركيز المثبط لـ 50% | IC ₅₀ |
| Killogram | (كغ) كيلو غرام أيونات | Kg |
| Lipidic peroxyde | البيروكسيدات الليبيدية | LPO |
| Magnizium anion | المغنيزيوم | Mg ⁺⁺ |
| Malondialdehyde | مالون دياألدهيد | MDA |
| Methanol | ميثانول | MeOH |

| | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Microlitre | ميكروليت | µl |
| Milligram | (مغ) ميلي غرام | mg |
| Millilitre | (مل) ميلي لتر | ml |
| Millimole | ميلي مول | m mol |
| Molar | مولار | M |
| Nanometre | نانوميتر | nm |
| Nanomole | نانومول | n mol |
| Percent | مئوية نسبة | % |
| Peroxinitrite | البيروكسينيترث | ONOO- |
| Poly unsaturated fatty acids | الأحماض الدهنية عديدة عديمة التشبع | PUFAs |
| Radical alkoxy | جذر الألكوكسيل | RO° |
| Radical hydroperoxy | جذر الهيدروبيروكسيل | HOO° |
| Radical hydroxyl | جذر البيروكسيل | ROO° |
| Radical oxide nitric | جذر أكسيد النيتريك | NO° |
| Radical peroxyl | جذر البيروكسيل | LOO° |
| Reactive Oxygen Species | الأنواع الأكسجينية النشطة | ROS |
| Reduced glutathione | الجلوتاثيون المختزل | GSH |
| standard deviation | الإتحراف المعياري | SD |
| standard error mean | الخطأ المعياري المتوسطي | SEM |
| Superoxide dismutase | سوبر أوكسيد ديسموتاز | SOD |
| Thiobarbituric acid | حمض الثيوبربيتوريك | TBA |
| Transforming growth factor | عامل النمو المحول | TGFB |
| Trichloroacetic acid | حمض تريكلوأسيتيك | TCA |
| Trichloromethyl radical | جذر ثلاثي كلور الميثيل | CCL3° |
| Triglycerides | الجليسريدات الثلاثية | TG |
| Very low density of lipoproteins | البروتينات الليبيدية منخفضة الكثافة | VLDL |

| | | | | |
|---------------------------|---|-------------------|---|-----------|
| Volume | : | حجم | : | V |
| Unit International | : | وحدة دولية | : | UI |
| Weight | : | وزن | : | W |

قائمة الجداول

| | | |
|----|-----------------------|-----|
| 6 | | :1 |
| 13 | | : 2 |
| 19 | | :3 |
| 39 | 100 | : 4 |
| 56 | MDA | :5 |
| | IC50 | :6 |
| 61 | | |
| 62 | | :7 |
| 63 | -β MP CI | : 8 |
| | CCL4 | :9 |
| | MP / 500 CI) (/ 3) | |
| 73 |(/ 800 | |

قائمة الأشكال

| | | |
|----|-----------------------------------|------|
| 4 | | : 1 |
| 5 | | :2 |
| 6 | | :3 |
| | | :4 |
| 8 | | |
| 10 | CytP ₄₅₀ | :5 |
| 11 | | : 6 |
| 15 | | : 7 |
| 17 | | :8 |
| 19 | | :9 |
| 21 | | :10 |
| 23 | | :11 |
| 25 | | :12 |
| 26 | | :13 |
| 27 | | :14 |
| 29 | | : 15 |
| 29 | | :16 |
| 30 | (R°) | : 17 |
| 31 |Xanthine oxidase | : 18 |
| 33 | | : 19 |
| 33 | | : 20 |
| | () () : <i>Centaurea incana</i> | : 21 |
| 37 | | |
| | () : <i>Matricaria pubescens</i> | : 22 |
| 38 | () | |
| 39 | | :23 |
| | | :24 |
| 51 | | : 25 |
| 51 | | |
| 52 |ASAT ALAT | :26 |
| 55 |TBA. MDA | :27 |

| | |
|----|---------------------------|
| 61 | / DPPH %50 :28 |
| | -β MP CI : 29 |
| 63 | |
| | (/ 3) CCL4 : 30 |
| | (/ 800 MP / 500 CI) |
| 64 | |
| | (/ 3) CCL4 : 31 |
| | (/ 800 MP / 500 CI) |
| 65 | 24 |
| | (Transaminases (TGP)) :32 |
| | (/ 3) CCL4 |
| 66 | / 800 MP / 500 CI |
| | (Transaminases (TGO)) :33 |
| | (/ 3) CCL4 |
| | / 800 MP / 500 CI |
| 67 | |
| | CCL4 :34 |
| | CI (/ 3) |
| | / 800 MP / 500 |
| 68 | |
| | (/ 3) CCL4 :35 |
| | MP / 500 CI |
| | / 800 |
| 69 | |
| | (/ 3) CCL4 :36 |
| | MP / 500 CI |
| | / 800 |
| 70 | |
| | 3) CCL4 :38 |
| | / 500 CI (/ |
| 71 | / 800 MP |

| | | | | | | |
|----|--------|--------|----|---|----------|-------------|
| | 3 |) CCL4 | | | | :39 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI) (/ |
| 72 |(| | | | | |
| | CCL4 | | | | MDA | :40 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 |
| 73 | | | | | | |
| | CCL4 | | | | MDA | :41 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 |
| 74 | | | | | | |
| | CCL4 | | | | MDA | :42 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 |
| 75 | | | | | | |
| | | | | | Catalase | :43 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 CCL4 |
| 76 | | | | | | |
| | | | | | Catalase | :44 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 CCL4 |
| 77 | | | | | | |
| | | | | | Catalase | :45 |
| | / | 800 | MP | / | 500 | CI / 3 CCL4 |
| 77 | | | | | | |

79 / 3 MDA :46
 CI
 Quercetin / 200 MP / 100
 / 0.33

80 / 3 MDA :47
 CI
 Quercetin / 200 MP / 100
 / 0.33

81 / 3 MDA :48
 CI
 Quercetin / 200 MP / 100
 / 0.33

82 Catalase :49
 / 3 CCL4
 / 200 MP / 100 CI
 / 0.33 Quercetin

83 Catalase :50
 / 3 CCL4
 / 200 MP / 100 CI
 / 0.33 Quercetin

المقدمة Introduction

(1992)
)
Aristote ,) (Hipocrate
(Hostettman , 2000) (Dioscoride

(valnet , 1976)

(1996)
(Beloued, 1998)

:
:
: (Anton , 1999)
(Hayase & Kato , 1989) (Bidet et al. , 1987)
HIV :

... ..

:

:

....

E C ,A :

()

Matricaria pubescens *Centaurea incana*

:

/ 3

Centaurea incana

/ 800

Matricaria pubescens

/ 100

/ 500

/ 200

/ 3



Alkaline (TGO & TGP) Transaminases

phosphatase (ALP)

. Catalase

MDA

المظاهر التشريحية و الفسيولوجية للكبد

المظاهر التشريحية و الفسيولوجية للكبد
Anatomical and Physiological Aspects of the liver
Aspect Anatomique et Physiologique du foie

الكبد و السمية الكيميائية

الكبد و السمية الكيميائية
Liver and Chemical toxicity
Foie et toxicité chimique

الكبد و الإجهاد التأكسدي و مضادات الأوكسدة

الكبد و الإجهاد التأكسدي و مضادات الأوكسدة
Liver and oxidative stress and antioxidants
Foie et stress oxydatif et antioxydants

-I

-1-I

1/40 . 1.5

(Allen,2002 ; Wigfull&Bellamy,2000 ; Kekis, 2006 ; Dalley&Moore,2006 ;

% 80) Compbell,2006 ; Gavrilov& Tatarinov,1988).

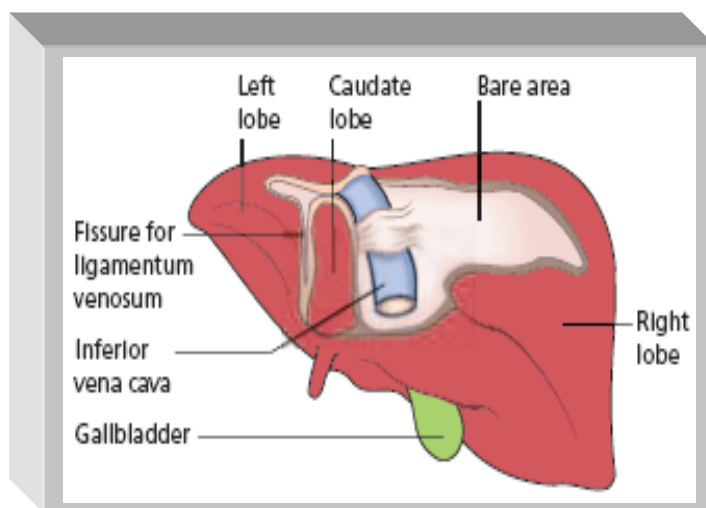
.(Wright et al ., 1980) (8 6

08 16 28

.(Kamina&Marino,1998)

(Susanna, 2004 ; Allen, ()

.(1) 2002 ; Cattley & Popp,2002 ; Gavrilov& Tatarinov,1988)



شكل 1 : منظر خلفي للكبد (Sherlock & Dooley, 2002)

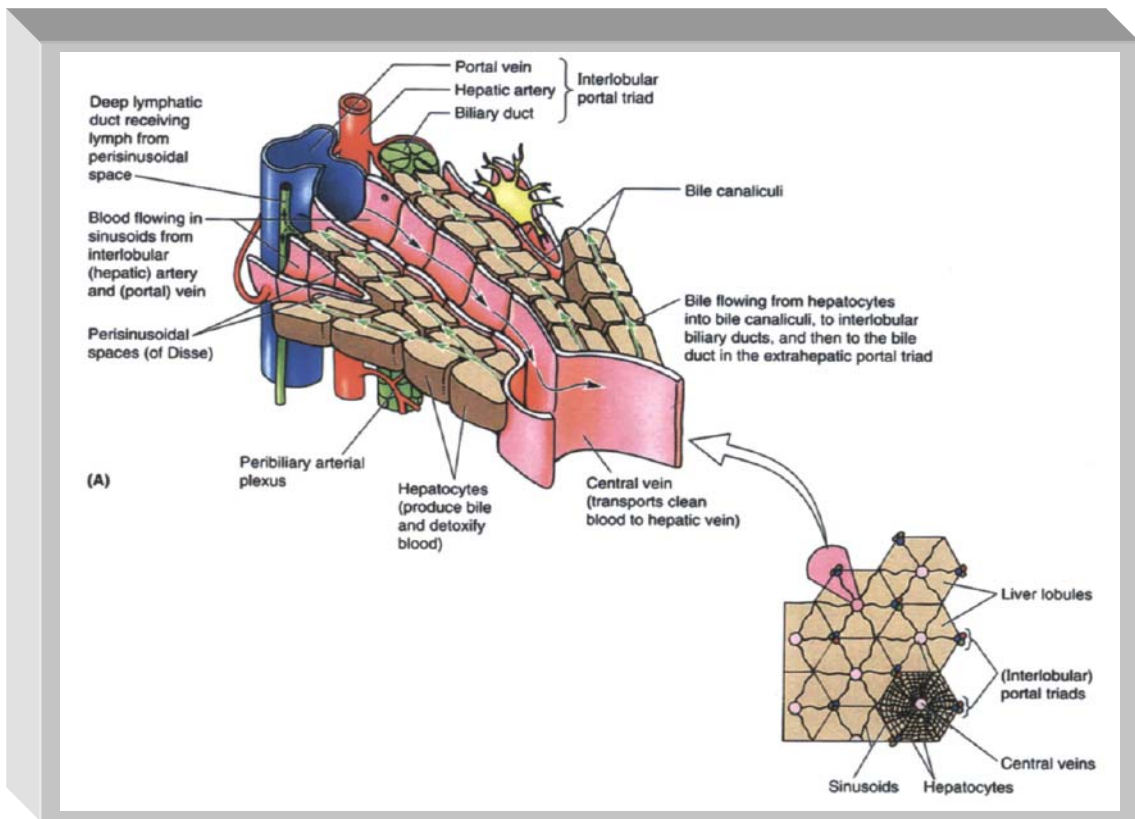
.(Wigfull&Bellamy,2000 ; Lionel & Beale, 1856 ; Christofides et al., 2006)

.(sinusoids)

Disse

.Glisson

.(2) (Compbell,2006)



و

و

شکل 2:

(Dalle & Moore, 2006)

-2-I

:

(Reed., 1994 ; Lu., 1996)

Stacey et al., 1993 ; Kulkarni &)

(Byczkowski., 1994

(Plaa & Hewitt., 1982)

P450

(Xenobiotic)

(Murray., 1994)

(Brattin et al., 1985)

:

-3-I

| | | |
|-----|-------|---------|
| % | % | |
| 78 | 65-60 | |
| 2.8 | 20-15 | |
| 2.1 | 12-8 | kupffer |
| 1.4 | 8-3 | Ito |
| - | <2 | |

. (Gebhardt, 1992)

:1

:

-1-3-I

:

(1)

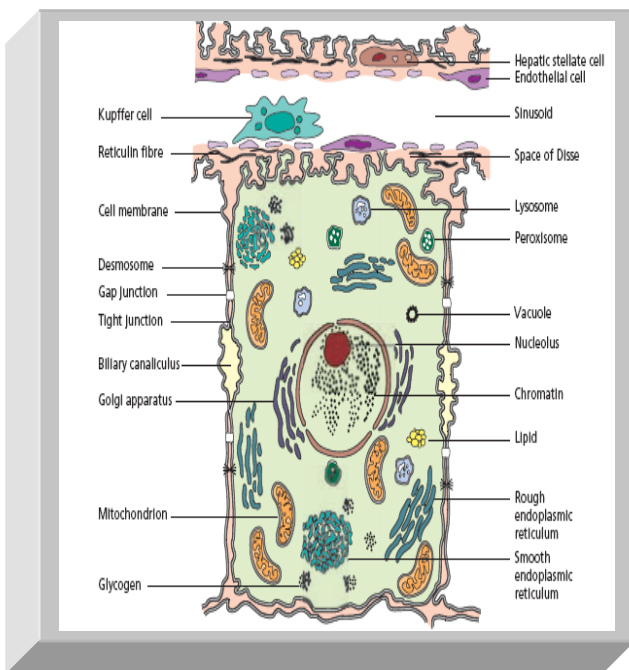
:

-1-1-3-I

(%60)

.(Cattley & Popp, 2002)

200

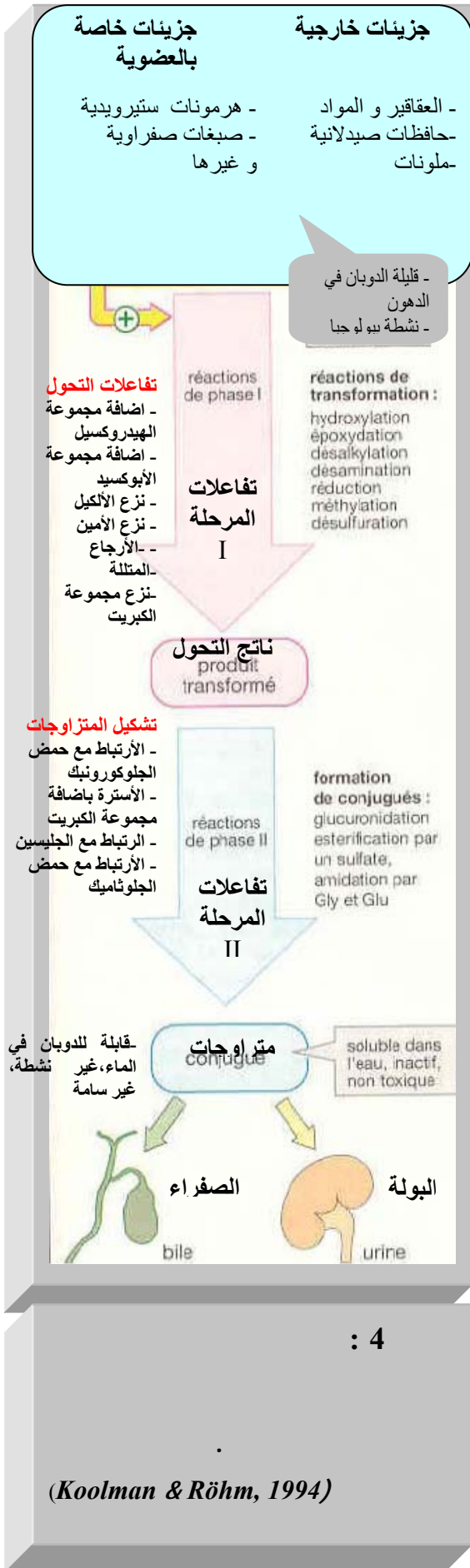


:3

(Sherlock & Dooley, 2002).

.(3) (Gandillet, 2004)

) : -2-1-3-I
 ((IL6) 6 Transforming Growth Factor B(TGFB)
 .
 . (Gandillet, 2004)
 :kupffer -3-1-3-I
 .(William, 2006)
 Disse : (Ito) -4-1-3-I
 .A
)
 .(Gandillet, 2004) (...
 :NK -5-1-3-I
 .(Gandillet, 2004)
 : -6-1-3-I
 .(Gandillet, 2004)
 : -2-3-I
 :
 : -1-2-3-I
 .(Gonzalez , 2004)
 : -2-2-3-I
 ()
 ()
 .
 .(Cerf et al.,1978)



:
(
)
(
)
(
(
B₁₂ B₆,A
(4)
(I)
(
Cyt P₄₅₀
(II)
(I
(Wright et al.,1980 ;
Lehninger, 1989 ; Polonovski et al., 1971).

: () -4-2-3-I
(%60)



.(DNA)

.(Gandillet, 2004)

: -5-2-3-I
:
: () CytP₄₅₀ -

.(Horn et al., 2003)

(I)
)
(Hydroxylation) O₂ CytP₄₅₀
(NADPH /H⁺ CytP₄₅₀
O₂
Sulfoxydation

.N-oxydation

Désalkylation

.(Horn et al., 2003) Désamination

CytP₄₅₀

:CytP₄₅₀

-1-

. 12

100

Oxygenases

.(Guengerich et al., 2005)

.(Saorikoski et al., 2005)

CytP₄₅₀

(EC.1.14.14.1) CytP₄₅₀

.(Monshouwer & Hoebe, 2003 ; Soucek, 1999)

.CytP₄₅₀

CytP₄₅₀

:

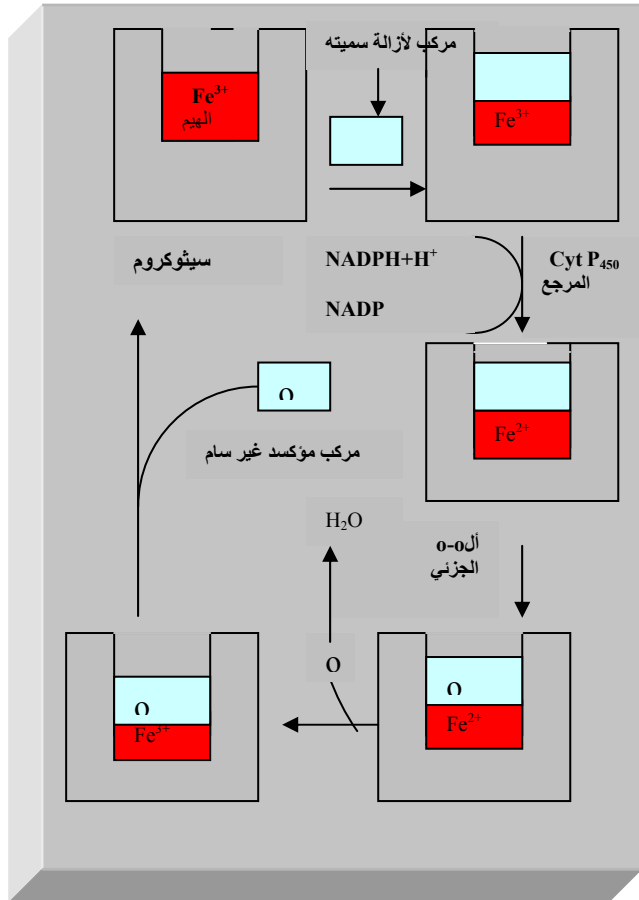
CytP₄₅₀

.(Horn et al., 2003)

CytP₄₅₀

-2-

: CytP₄₅₀



CytP₄₅₀

:5

.CytP₄₅₀

)

O₂

(Fe³⁺

O₂

OH

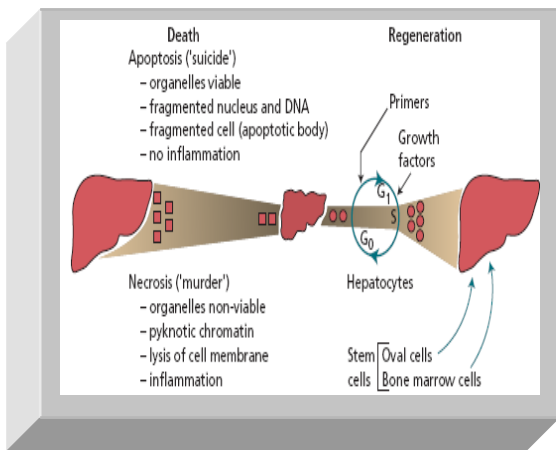
.(Horn et al., 2003)

(Wright et al.,1980 ; Polonovski et al.,1971) :

) II -

N-acétyl- transférase

-4-I



6 : موت الخلية الكبدية و تجديدها .
(Sherlock&Dooley,2002)

3 2

(Court et al.,2004) 10 7

(Fareel, 1994 ; Timbrell, 1995)

(Schiano&Black,1998)

direct

)

(Farber, 1982) galactosamine *(Anders, 1988)* ethionine (hepatotoxins

Fareel,) (indirect hepatotoxins)

: *(1994*

-1

(Recknagel&Glende,1973)

Dahlin)

-2

(et al., 1984

(ROS)

-3

(Bus&Gibson,1984)

:

■

(Tribble et al., 1987)

- ✓

(Bridges et al., 1983)

✓

(Plaa& Priestly, 1976)

✓

(Bellomo& Orrenius, 1985)

✓

(Schiano&Black,1998) (ATP)

✓

(Stacey et al., 1993) DNA

- ✓

(Reed et al., 1994) GSH (Pr-SHs)

✓

(Stacey et al., 1993)

✓

(CCL₄)

(2)

| | |
|----|---------------------------------|
| | |
| | |
| -- | . Cholestasis |
| | |
| | |
| | |
| | RNA DNA |
| | . β -Oxidation |
| - | |
| | |
| | (toxin) .CytP ₄₅₀ |
| | |
| | |

:

-6-I

:

.(Plaa & Hiwitt,1982)

(Story et al.,1983)

.(Zimmerman.,1976)

.(Zimmerman.,1978)

gamma glutamyl 5- nucleotidase alkaline phosphatase(ALP)

Plaa and hiwitt., 1982 ;) cholestatic

transpeptidase

.(Stacey et al., 1993 ; Martin and Friedman.,1998

lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase(ALT), aspartate amino transferase (AST)

.(Balazs et al., 1962 ; Stacey et al., 1993)

Creatine phosphokinase

*.(Plaa and hiwitt., 1982 ;Lu.,1996)*Cholinesterase

.(Plaa & hiwitt, 1982 ;Lu.,1996)

Triglycerides

microsomal

-6-

Plaa & Witschi,1976 ;)

conjugated dienes

.(Zimmerman,1978

(Carbon tetrachloride (CCL₄))

)

-II

-1-II

(7)

19

.(Recknagel,1967) 20

25

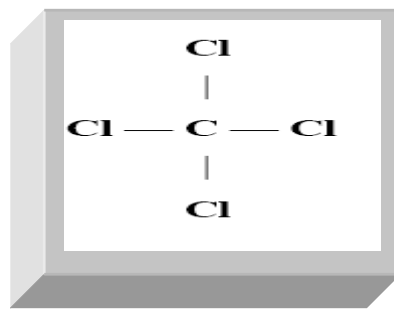
(Sundari et al., 1997 ; Bahcecioglu et al., 1999)

.(Basu, 2003)()

°109.5

153.82

.(Hickox & Denton, 2000)



: 7

. (Parker et al., 2005)

1970

(Basu, 2003)

.(Kovacic et al., 2002)

.(Parker et al., 2005)

(Parker et al., 2005)

(Parker et al., 2005)

-2-II

(CCL₄)

CytP₄₅₀

(Yu et al., 2002 ; Toniguchi et al., 2004)

(Cawthorne,1970)

CCL₄

(Tsui,2003)

()

(Recknagel et al., 1960)

(Tamayo , 1983)

()

-

CCL₄

(Jimenez et al., 1992)

CCL₄

CCL₄

(Muriel & Mourelle, 1990)

CytP₄₅₀

*(Brent and Rumack, 1993 Poyer et al., 1978 ; (CCL₃°)(Trichloromethyl free radical)
Stoyanovsky et al., 1999; Poyer et al., 1978)*

(Weber et al., 2003)

DNA CCL₃°

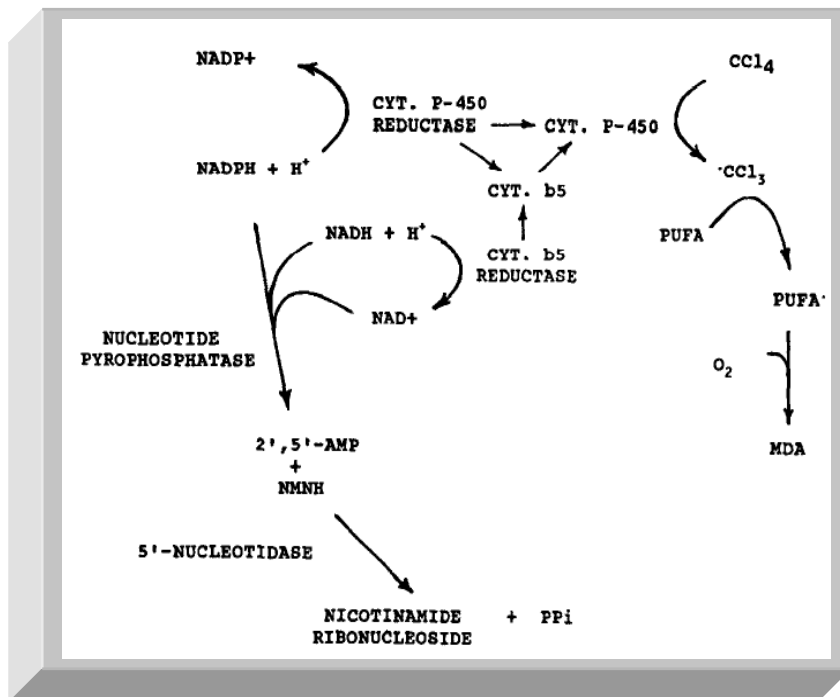
(CHCL₃)

(Parker et al., 2005)

(Gastro et al., 1997 ; Muriel,1997 ; Recknagel et al.,1974)

CCL₃OO°

(Brattin et al., 1985) CCL₃°



(Tortoriello et al., 1990)

:8

: -III
: -1-III

ATP

(Pincemail et al., 2003; Cyprus & Pratico, 2007)

(2006) Cadenas Packer

"Oxygen is a dangerous friend "

%98

(free radicals R°)

(reactive oxygen species « ROS»)

(Palazzetti, 2005)

(Kehrer, 1993; Chen et al., 2000; Al-Omar

et al., 2004; Blair et al., 2007; Durand et al., 2003).

(Packer, 2000 ; Cornard et al., 1997 ; Ducharme et al., 2007 ; Halliwell, 2000 ;

Rosen et al., 2000; Sawyer & Colucci, 2007; Schiffrin & Touyz, 2007).

: -1-1-III

Gutteridge

Halliwell

(Milane, 2004)

..."

"...any species capable of independent existence that contains one or more"

(Halliwell & Gutteridge, 1984; Halliwell & Gutteridge., 1999) unpaired electrons"

(Bierl et al., 2007)

(Baynes & Thorpe, 2000 ; Marfak, 2003)

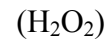
(Gutteridge, 1993)

-2-1-III



Dismutation

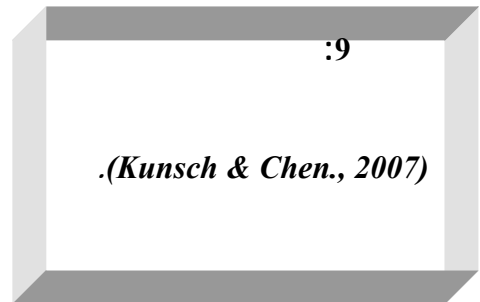
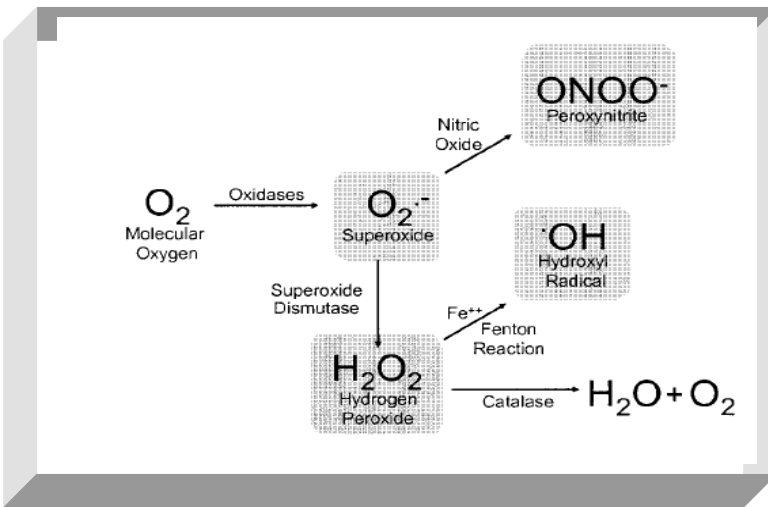
(9)



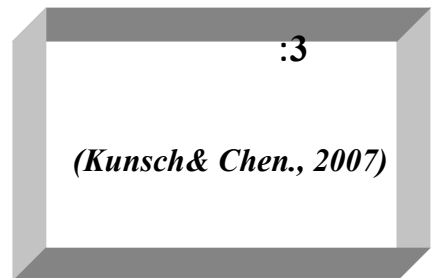
(Bierl et al., 2007)

(Favier, 2003) (OH°)

3 9



| | | |
|----------------|----------------------|---------------------|
| $O_2^{\circ-}$ | Superoxide anion | أنيون السوبرأوكسيد |
| OH° | Hydroxyl radical | جذر الهيدروكسيل |
| HOO° | Hydroperoxyl radical | جذر الهيدروبيروكسيل |
| ROO° | Peroxyl radical | جذر البيروكسيل |
| $ROOH$ | Hydroperoxyde | الهيدروبيروكسيد |
| RO° | Alkoxy radical | جذر الألكوكسيل |
| H_2O_2 | Hydrogen peroxyde | بيروكسيد الهيدروجين |
| NO | Oxide nitric radical | جذر أكسيد النيتريك |
| $ONOO^-$ | Peroxynitrite | البيروكسينيتريت |
| ClO^- | Hypochlorite | الايوكلوريت |



: -3-1-III

.(Lairon, 2004) (ROS)

: -1-3-1-III

(Sandere et al., 1993; Nishikawa et al., 2000; Wet& Lee, 2002; Albert et

ATP .(10)al., 2003)

) H⁺

H₂O₂

(

.(Brookes, 2005) OH[°]

H₂O /

P₄₅₀

.(10) (xenobiotic

)

()

Lipoxygenase Cyclooxygenase

leucotrienes

prostaglandine

(arachidonic acid)

.(Schiffrin & Touyz, 2007)

NO- myeloperoxidase NADH-Oxidase

"respiratory burst

"

Synthase

NADPH-Oxidase

Xanthine Oxidase

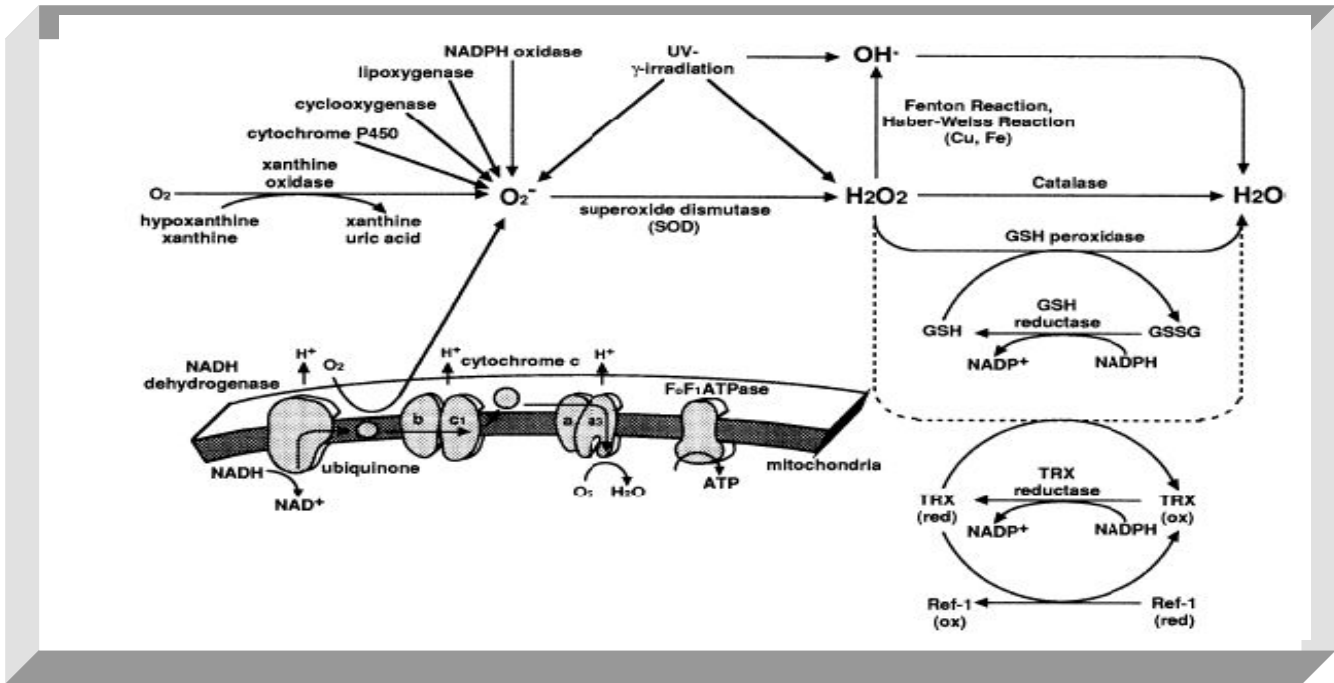
H₂O₂

.Hypoxanthine

Xanthine

O₂

. (Schiffrin & Touyz, 2007).NO-Synthase



:10

(Haton, 2005)

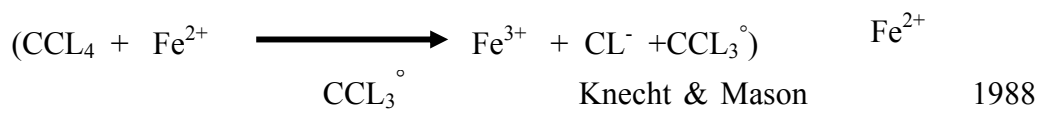
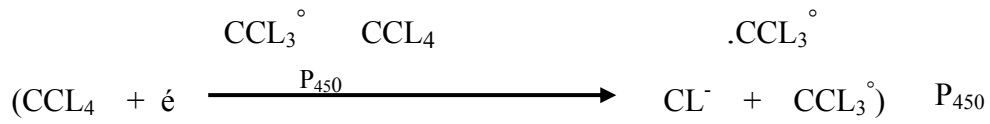
$O_2^{\circ-}$. OH° $O_2^{\circ-}$ H_2O_2
 P_{450} $NADPH$.
 .Lipoxygenase cyclooxygenase $NADPH$ -Oxidase Hypoxanthine/Xanthine
 H_2O H_2O_2 $O_2^{\circ-}$ SOD
 .Haber-Weiss Fenton OH° H_2O_2 .Catalase

.(Haton, 2005)

:

-2-3-1-III

....



: -4-1-III

.(Halliwell, 2000 ; Baynes & Thorpe, 2000) DNA

:DNA -1-4-1-III

DNA

.(Halliwell, 2000 ; Singal et al., 1988)

✓

✓

DNA

✓

.() ✓

.8-OXO-7,8-dihydroxy-guanine (8-oxoG)

DNA

: -2-4-1-III

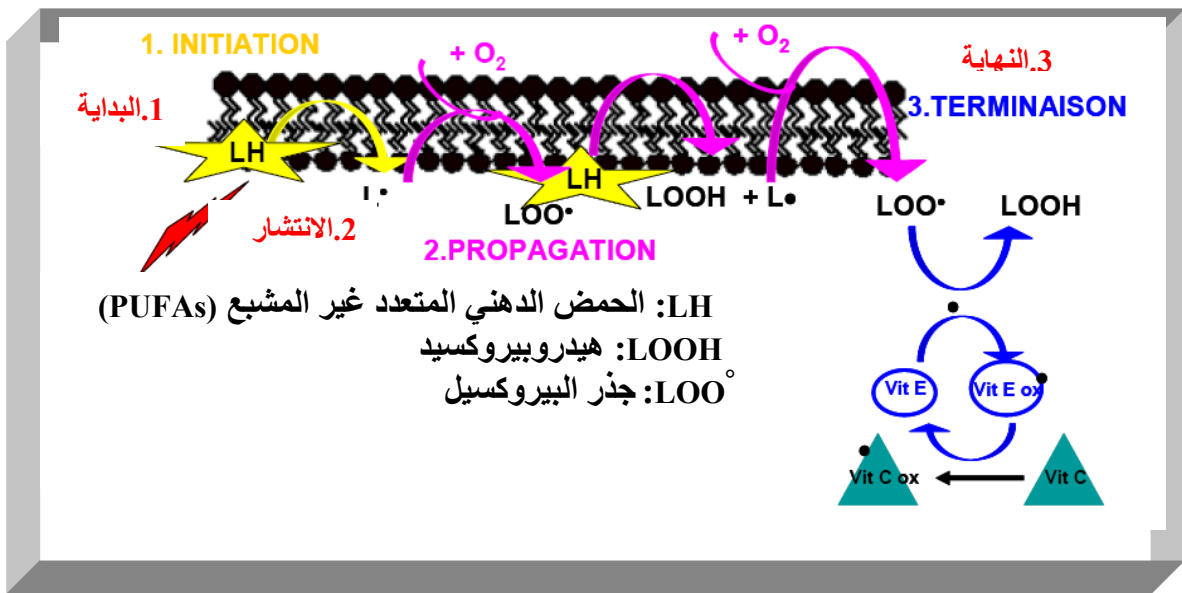
) ()

.(Singal et al., 1988) (

(
 (LH)
 (LOO°) O₂ pantandienyl
 (LOOH)
 (Lipidic peroxyde LPO)

DNA
 adduits (4-HNE) (MDA)
 4-HNE MDA .DNA
 GSH
 (E)

(11) (Badouard, 2006)



(Badouard, 2006)

:11

: -5-1-III

.(Holley & Cheeseman, 1993; Bourassa & Tardif, 2007) DNA

.(Holley & Cheeseman, 1993)

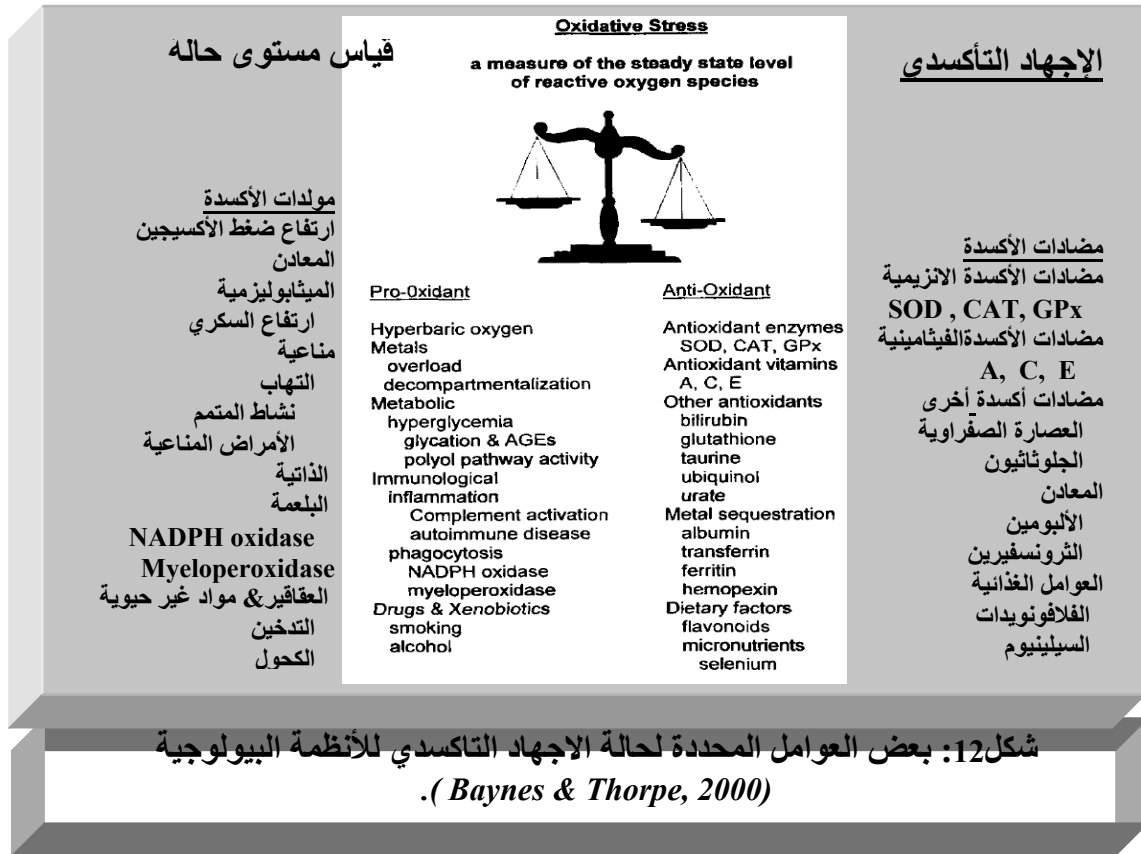
.(Cheeseman, 1989)

.(Holley & Cheeseman, 1993)

: -2-III

/ .(Halliwell & Guatteridge, 1999)

.(12)



-1-2-III

(Superoxide dismutase SOD):

-1-1-2-III

1969 McCord Fridovich

(Pincemil et al, 2004).

(13) (O₂^{•-}) dismutation

(Fridovich, 1989)O₂

(Dikalov & Harrison, 2007; Cyprus & Pratico, 2007)

SOD

(Bierl et al., 2007) ()

CuZnSOD SOD₁

Zn²⁺ و Cu²⁺ 18 16

Mn SOD SOD₂

Mn²⁺ 24

:Catalase

-2-1-2-III

dismutation

(O₂^{•-})

Catalase

(Halliwell & Guatteridge, 1989) H₂O₂

(13) (Bierl et al., 2007)

240

(Morris & Albright, 1981; Felton, 2000)

< < <

: Glutathion peroxidases

-3-1-2-III

(Se)

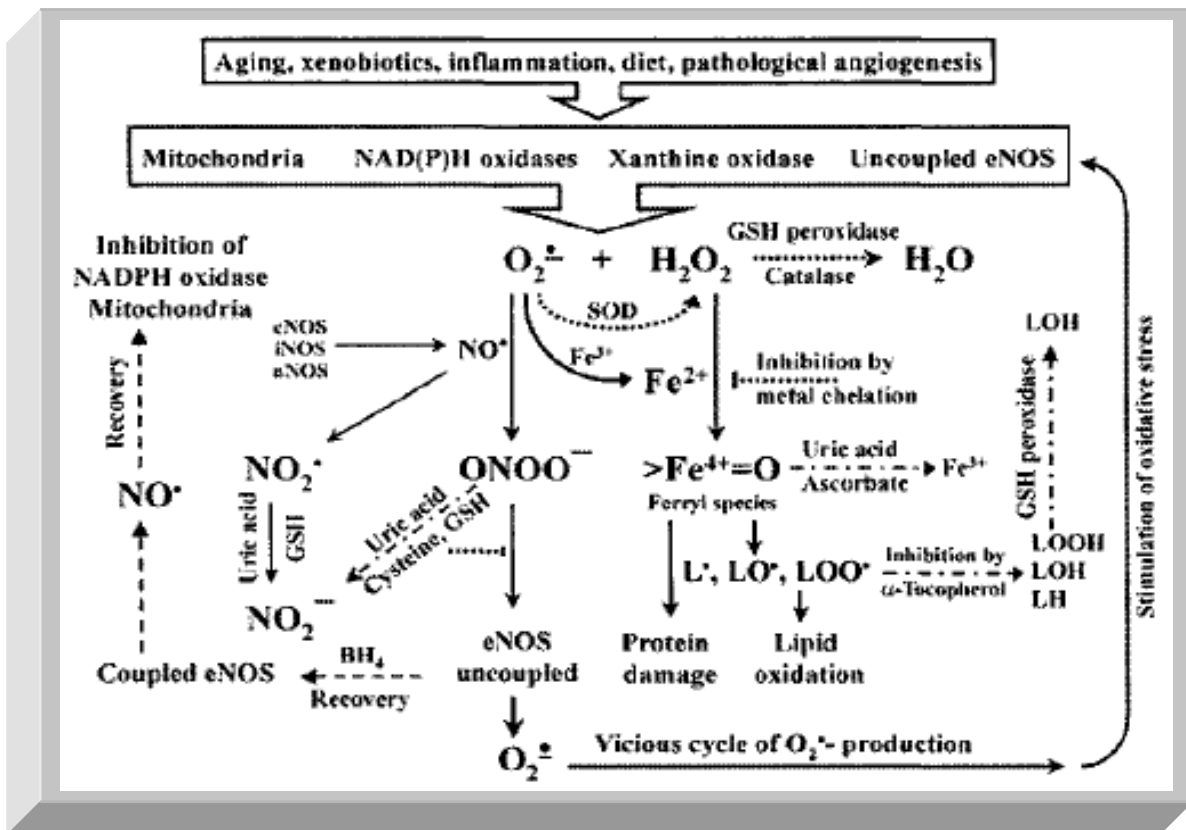
Glutathion peroxidases

(13)

H₂O₂

(Bierl et

al., 2007)



(Dikalov & Harrison, 2007)

:13

: -2-2-III
 :(Glutathion GSH) -1-2-2-III

.(Yaworsky et al., 2000)

(GSSG) .(Redox) -
 2GSSG/2GSH - .Glutathion reductase

:E C A -2-2-2-III

.(α, β, δ, σ) Tocopherols E

E

(Delorgeril & Salen, 2007;

E

.Leonhardt, 2000; Nawroth et al., 2000)

.(Dean & cheeseman, 1987; Dikalov & Harrison, 2007)

E

.(Parola et al., 1992 ; Danni et al., 1991)

() C

.(Packer, 2000; Leonhardt, 2000; Nawroth et al., 2000)E

.(Machlin& Bendich, 1987) A

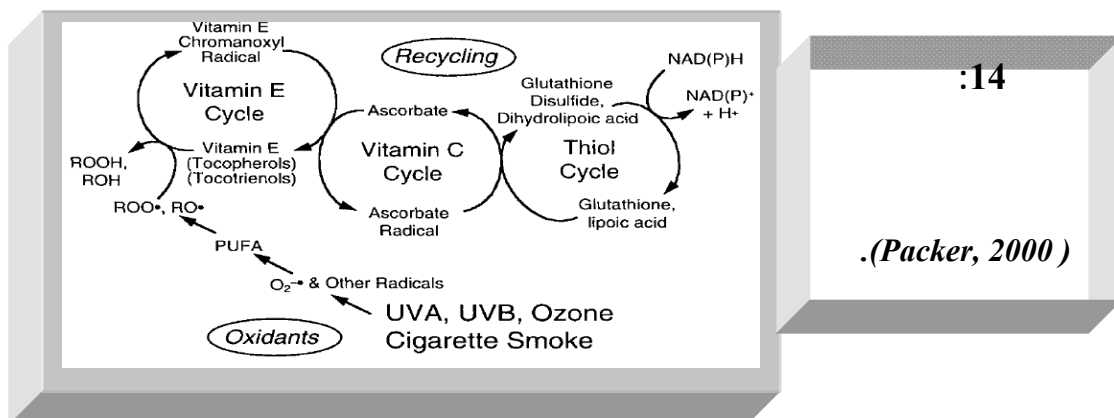
carotenoid β-carote

¹O₂

E () A

.(Young et al.,2004)

.(14) E



Polyphenols : -3-2-2-III

.(Marouf ; 2000)

.(Guignard et al ; 1985)

C₁-C₆ C₃-C₆

.(Marouf ; 2000 ; Baharun, 2003)

C₆-C₃- C₆

...

.(Guigrard et al ; 1985 ; Richter ; 1993)

.(Young et al., 1999 ; Serafini et al., 1998)

: -1-3-2-2-III

(Miller, 1996)

.(Haihong et al., 2004)

(:)

.(Cook et Somman ; 1996 ; Harbarne ; 1988)

(...)

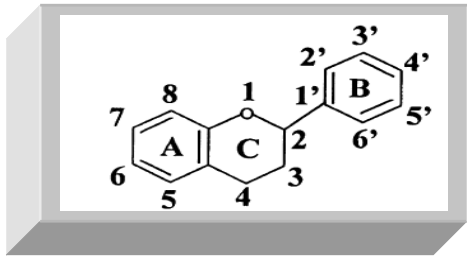
.(Bronner ; 1995 ; Crozier ; 1997 ; Hollman ; 1996)

4000

(15) C₃

(B A) C₆

.(Bruneton; 1999)



: 15
(Cook & Samman, 1996)

-4-

()

-C-

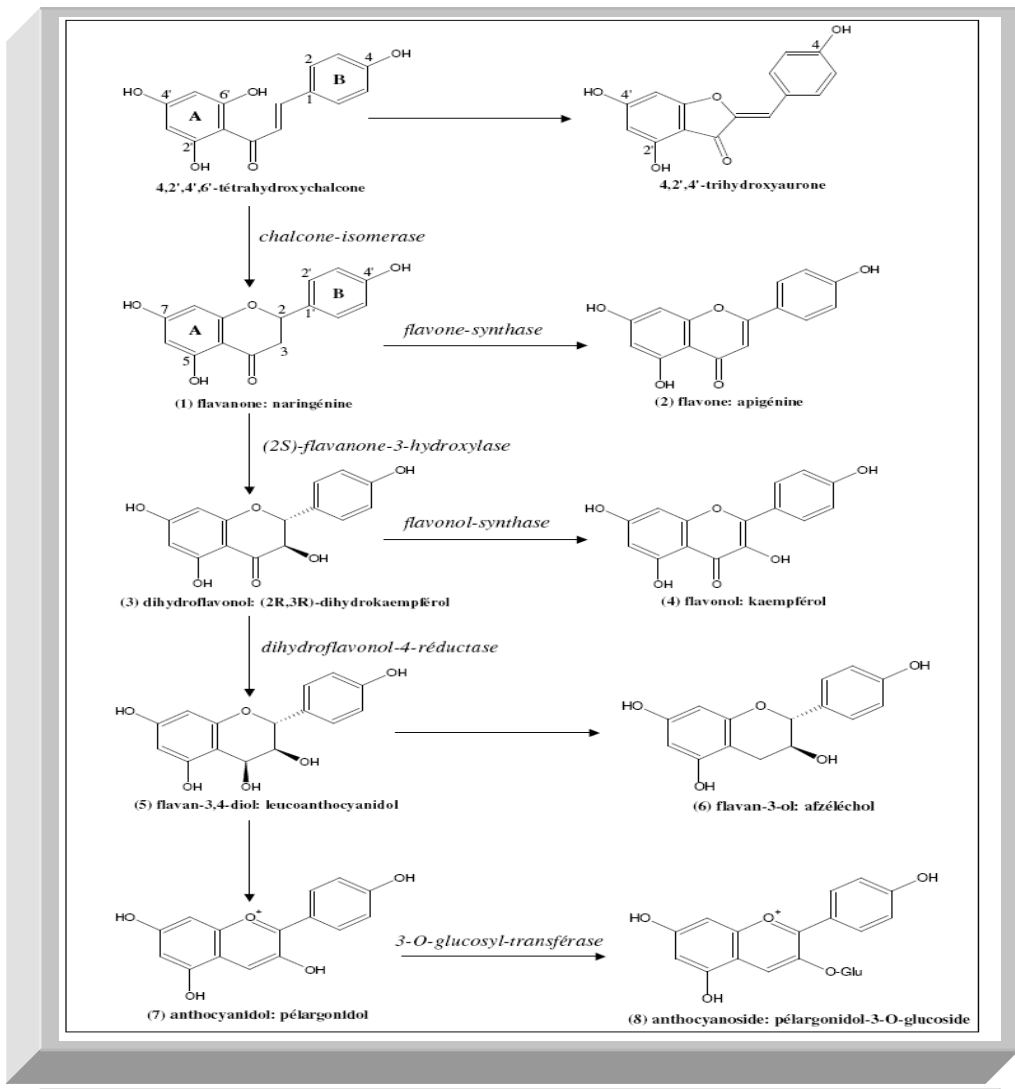
-3-

3 2

dihydroflavonol ; :

(Lorgeril & Salen, 2007) isoflavones ; flavanones ; catechin ; flavonols

.16



(Bruneton ; 1999)

:16

: -2-3-2-2-III

(Peterson et al., 1998 ;

Dicarlo et al., 1999 ; Cotelle et al., 2001 ; Pietta et al., 2000)

(Fenton) (Fer)

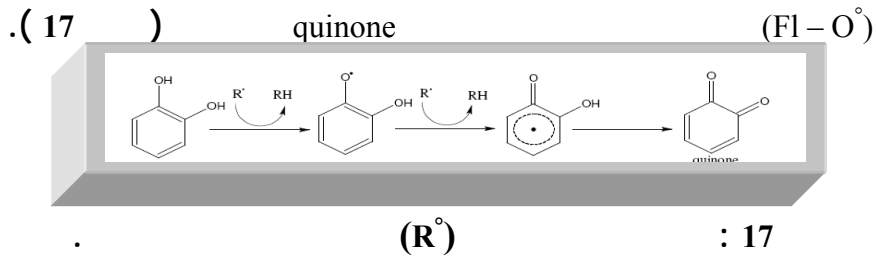
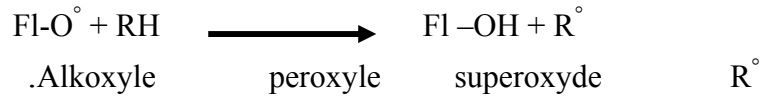
.(Halliwell, 1994)

: -1-2-3-2-2-III

(FI - OH)

(Jovanovic ; 1994)

:(Erben - russ et al., 1987 ; Javanovic et al., 1994)



quinone

O₂

(R[•])

: 17

superoxyde

FI-OH / FI-O[•]

-2-2-3-2-2-III

:

xanthine

cyclooxygenases

lipooxygenases

glutathione S-transferase

. Nitric oxide synthase (NOS)

oxidase

: Xanthine oxidase

-

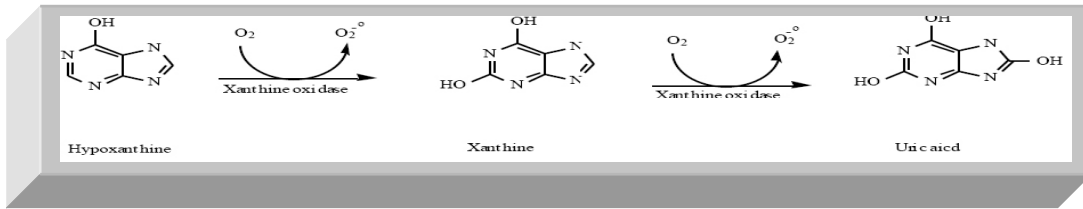
xanthine

xanthine

hypoxanthine

(H₂O₂ O₂^{•-})

(18)



(Cotelle ; 2001) Xanthine oxidase

: 18

. (O₂^{•-})

Xanthine oxidase

Hansaki (maladie de la goutte)

xanthine oxidase

superoxyde

Cos

(Hansaki , 1994)

(Cos et al ,

. 1998)

ب- إنزيم الـ Nitric oxide syntase (NOS)

(ON) oxide Nitric

الـ NOS

O₂

L-Arginine

)

(Stryer , 1991) (FAD) (NADPH)

(

(Harris et al ., 1997 ; chen et al ., 2001) (NOS)

. (Fiorucci , 2006)

Lipoxygenases -

.(Delattre et al ., 2005)

Leucotriene

Lipoxygenase

.5- Lipoxygenase :

Linoleate

Lipoxygenase

.(Chi et al ., 2001; Sadik et al .,2003)

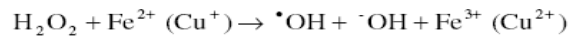
-3-2-3-2-2-III

(Cu⁺) (Fe²⁺)

superoxyde (OH[°]) Zn Cu Catalase Fe) (dismutase

fenton H₂O₂

(Stryer , 1992 ; Dlatrez et al . , 2005)



(Morris , 1995 ; Brown , 1998)

fenton

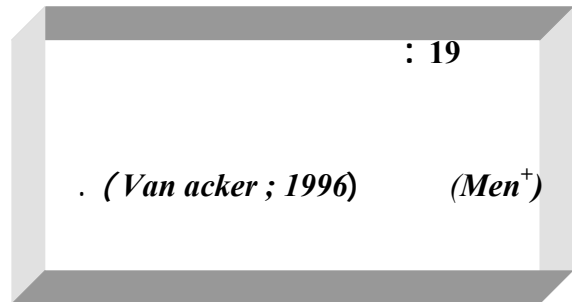
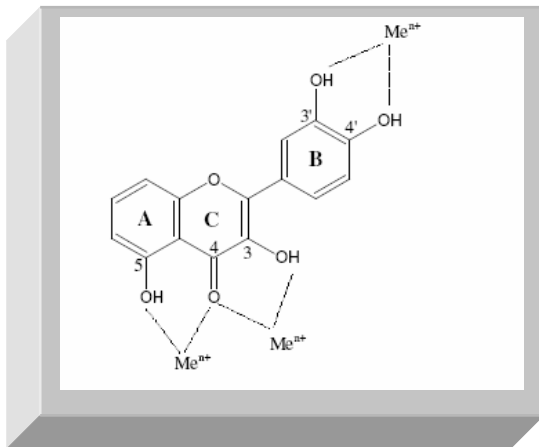
(Ferrali et al . , 1997 ; Engelmann al . , 2005)

Van Acker

.- B - catechol (i) :

.- C - 4-OXO 3- hydroxyl (ii)

. C A 5-hydroxyl 4-OXO (iii)



(Moridani et al . , 2003 ; Di carlo et al . , 1999)

- Semiquinone-

disproportionation

(quinone)

:

- Semiquinone -

(catechol) B ortho-dihydroxyphenols ✓

.4-OXO C₃-C₂ ✓

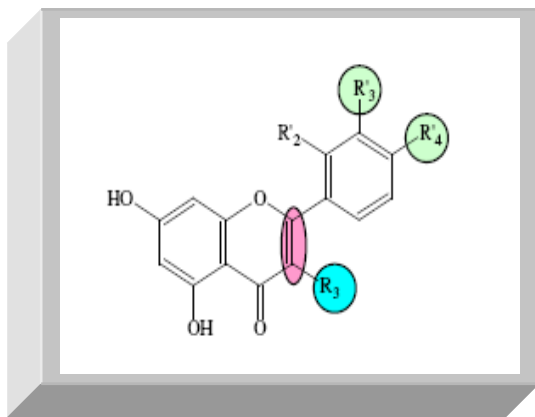
. C₃-C₂ 3-OH ✓

quercetin

(Marfak, 2003 ;Milane, 2004) (20)

quercetin

. (Adenot, 2000)



: 20
.(Rice-Evans, 1996)

:

-4-2-3-2-2-III

(Delattse et al., 2005)

.(Leake, 1998)

(Jessupe et al., 1990)

E

.(*Terao& Piskula, 1999*) E
glutathion peroxidase

.(*Nagata et al., 1998*)

.(*Terao, 1999*)

المواد و طرق العمل

Material and Methods
Matériel et Méthodes

خطة البحث

خطة البحث
Design of the work
Plan du travail

المواد

المواد
Material
Matériel

الطرق

الطرق
Methodes
Méthode

:

:

(*Centaurea incana* (CI))

(*Matricaria pubescens* (MP))

in vitro

β -Carotene DPPH

wistar albino ()

/ 500 CI)

MP / 100 CI) 30 (/ 800 MP

(/ 3) CCL4 (/ 200

:

Transaminases ✓

(Cholesterol) Alkaline phosphatase (ALP) (TGO & TGP)

Catalase MDA ✓

-IV

-1-IV

-1-1-IV

-1-1-1-IV

(CI) *Centaurea incana*

(MP) *Matricaria pubescens*

2008

(:22)

(: 21)

:

Angiospermes
Dicotyledones
Asterales
Compositae
Tubiflores
Cynares
Centaurea
incana

Centaurea incana

الفرع
الصف
الرتبة
العائلة المركبة
تحت العائلة
القبيلة " الفصيلة "
الجنس
النوع



()

()

()

()

: *Centaurea incana* :21

:

Matricaria pubescens

Monocotyledones
Asterales
Compositae
Matricaria
pubescens

الصنف
الرتبة
العائلة المركبة
الجنس
النوع



()



()



()

()

()

: *Matricaria pubescens*

شكل 22 :

()

-2-1-1-IV

:

(MeOH)

80 100

80

°45

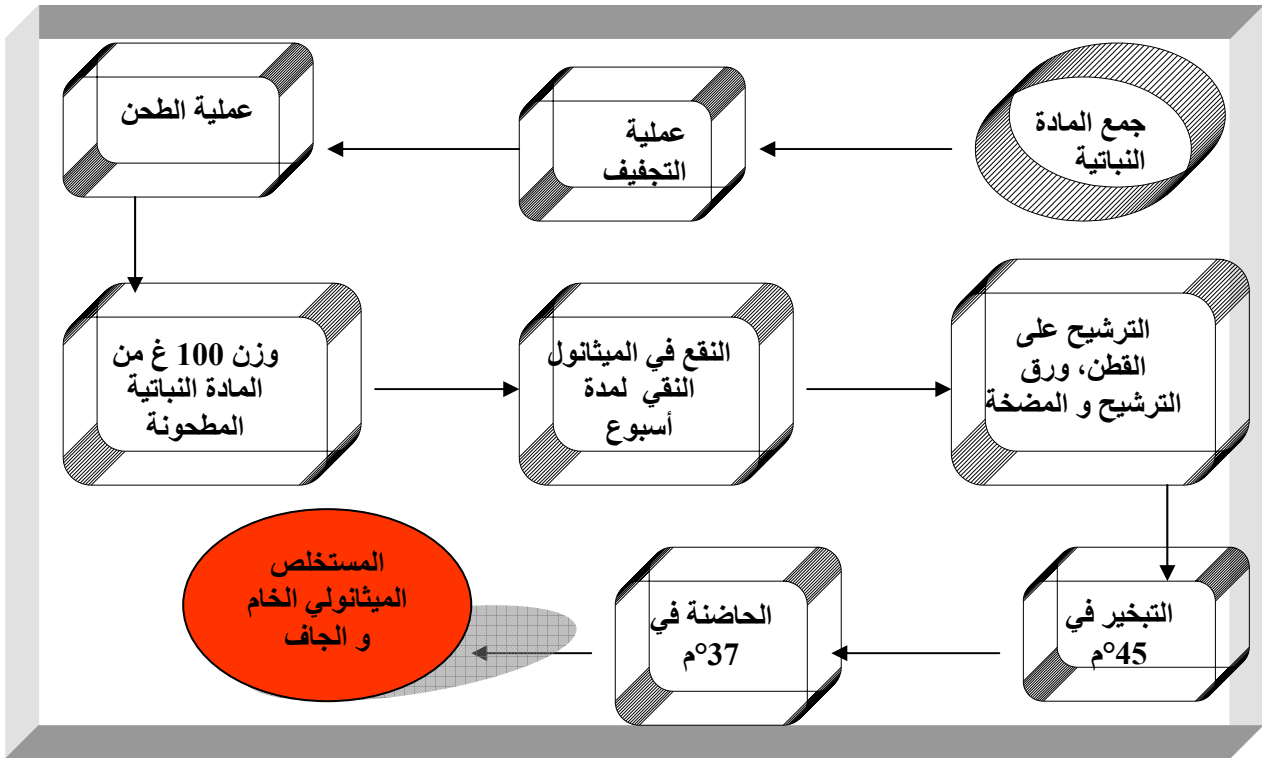
°37

Matricaria

Centaurea incana

%100

.pubescens



:23

| | | |
|-----|-----|-----------------------------|
| (%) | 100 | |
| %15 | 15 | <i>Centaurea incana</i> |
| %16 | 16 | <i>Matricaria pubescens</i> |

100

(4)

100

جدول 4:

: -2-1-IV

(Endemic)

30 -25

/ 6000

72

DL₅₀

Gleason

/ 15000 5000

/ 800

Centaurea incana

/ 500

Matricaria pubescens

: -3-1-IV

(wistar albino rats)

. 30-25

(albino mice)

130 -110

()

O.N.A.B

. °25

: -4-1- IV

(MP CI)

:

:



7 5

:

:(5)

▪

24

:(5)

▪

/ 3

(CCL4)

24 (V :V/1:1)

.(Wu et al., 2006)

:(5) ■
500 *Centaurea incana*
. 30 / 1 /

:(7) ■
Centaurea incana
30 / 1 / 500
24 31
3 (CCL₄)
. /

:(5) ■
800 *Matricaria pubescens*
. 30 / 1 /

:(7) ■
800 *Matricaria pubescens*
30 / 1 /
24 31
. / 3 (CCL₄)

: ○

:
24 :

(CCL₄) : ■
(V :V/1:1) / 3

24

100 *Centaurea incana*
/ / 1
24
3 (CCL₄)
./

200 *Matricaria pubescens*
/ / 1
24
3 (CCL₄)
./

1 / 0.33
/ (Kebieche et al., 2008)
24
/ 3 (CCL₄)

■
■
■
(Gastric tube)

: -5-1-IV

24

) (4.5 3)

15

6000

(

eppendorf

(Seymen et al., 1997)

(/ 9 Nacl)

4

Catalase

(°20-)

:

-6-1-IV

()

(°4-)

(Nacl 0.9%)

%10

Kcl

(Kcl) 9

() 1

(%1.17)

(Homogenizer)

(malondialdehyde MDA)

°20-

10

4000

6K15

°4-

. Catalase

:

Sigma (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) DPPH
-β (butylated hydroxytoluene) BHT
.Tween 40

Sigma (Gallic acid) (Quercetine) (Rutin)

(19 mmol/L) / 19 (H₂O₂)
. (Catalase Activity)

Methanol :

Matricaria pubescens *Centaurea incana*

n- Butanol :

TBARs

Potassium dihydrogen phosphate :

.Phosphate buffers

Sodium Chloride (NaCl) :

/ 9

.Erythrocyte lysates

Thiobarbituric acid (TBA) :

(100 ml) 100 Thiobarbituric (670 mg) 670

Magnetic stirrer

TBARs

Trichloroacetic acid (TCA) :

TBARs TCA %20

Carbone tetrachloride (CCl₄) :

/ 3

: -2-IV

:

:

:(MP CI)

in vitro

-1-2-IV

:

-1-1-2- IV

DPPH

(2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) DPPH

/ - β

.(β- carotene/ linoleic acid)

:DPPH

(Scavenger effect)

1-1-1-2-IV

:

Diphenyl-2-picryl-hydrazyl.stable free) DPPH

MP CI

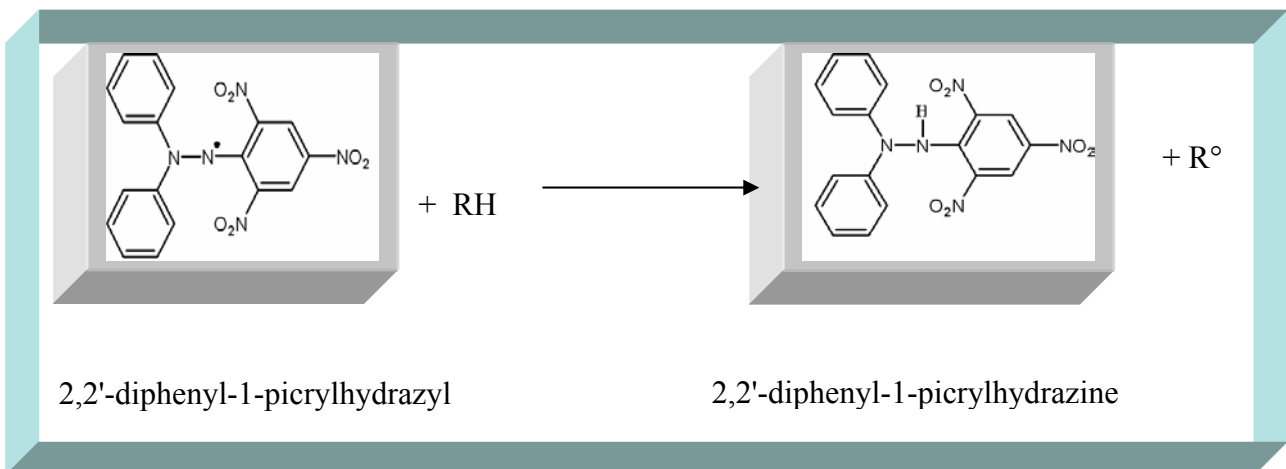
(radical

(Burits & Bucar, 2000., Cuendet et al., 1997)

) (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) DPPH

.() (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazine) DPPH-H (

.(nm) 517



(nm) 517

MP CI

(50µl)

50

% 0.004

DPPH

(5ml) 5

30

517

Reagent blank

DPPH

(I %)

$$I \% = (A_N - A_D) / A_N * 100$$

30

(OD)

:A_D

30

(OD)

:A_N

(IC₅₀) DPPH

%50

/

β- carotene/ linoleic :

/

-β

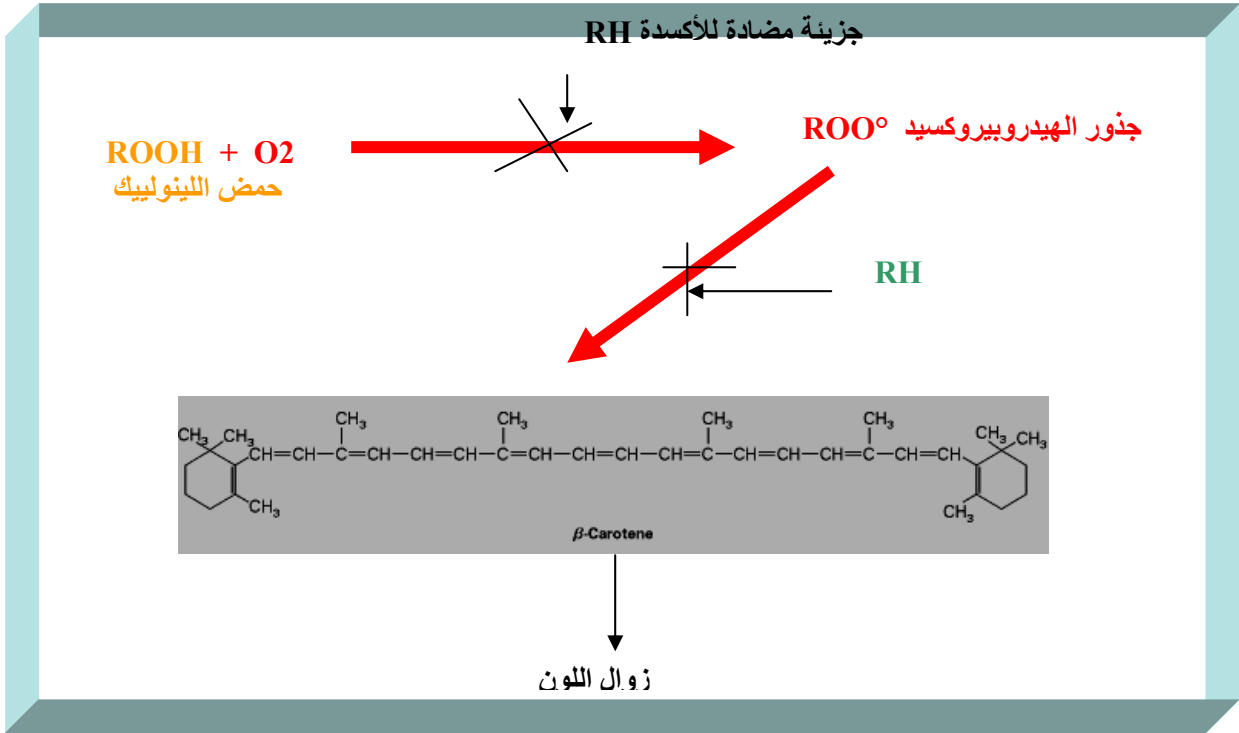
-2-1-1-2-IV
acid

(hydroperoxide radical)

.(Frankel, 1998) 11

-β

.(Dapkevicius et al., 1998)



:

-β

0.5

- β

200

Tween 40

100

2.5

/ 2

350

BHT

.

490

0

48 24 6 4

BHT

(RAA%)

$$RAA\% = A_{\text{العينة}} / A_{\text{BHT}} * 100$$

:

(O D) : **A_{العينة}**

. BHT (OD) : **A_{BHT}**

:(MP CI)

-2-1-2-IV

:

. 1996 Boharun %2 (AlCl₃) AlCl₃

5 4

:

1 %2 AlCl₃ 1

10

-1)

430

(24)

(/ 40

:(MP CI)

-3-1-2-IV

:

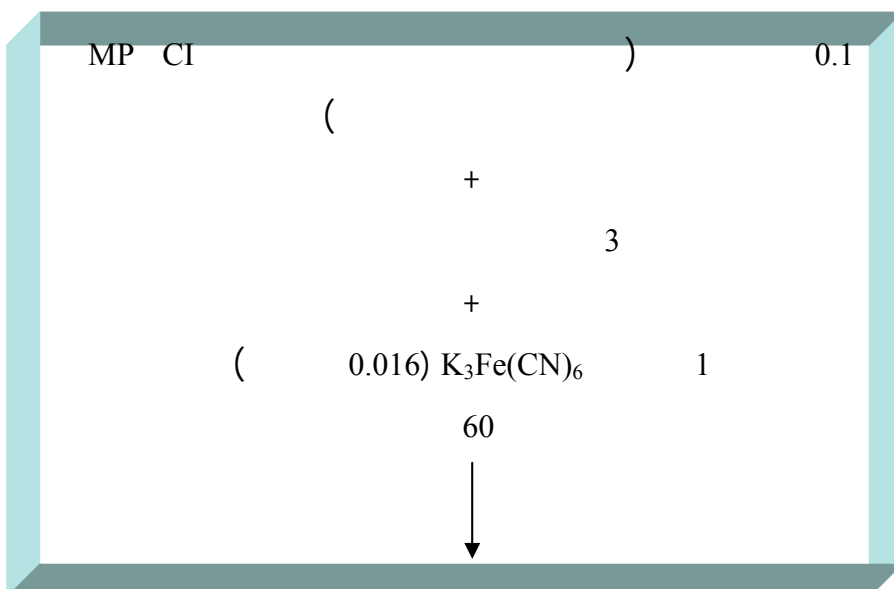
(Prussian bleu)

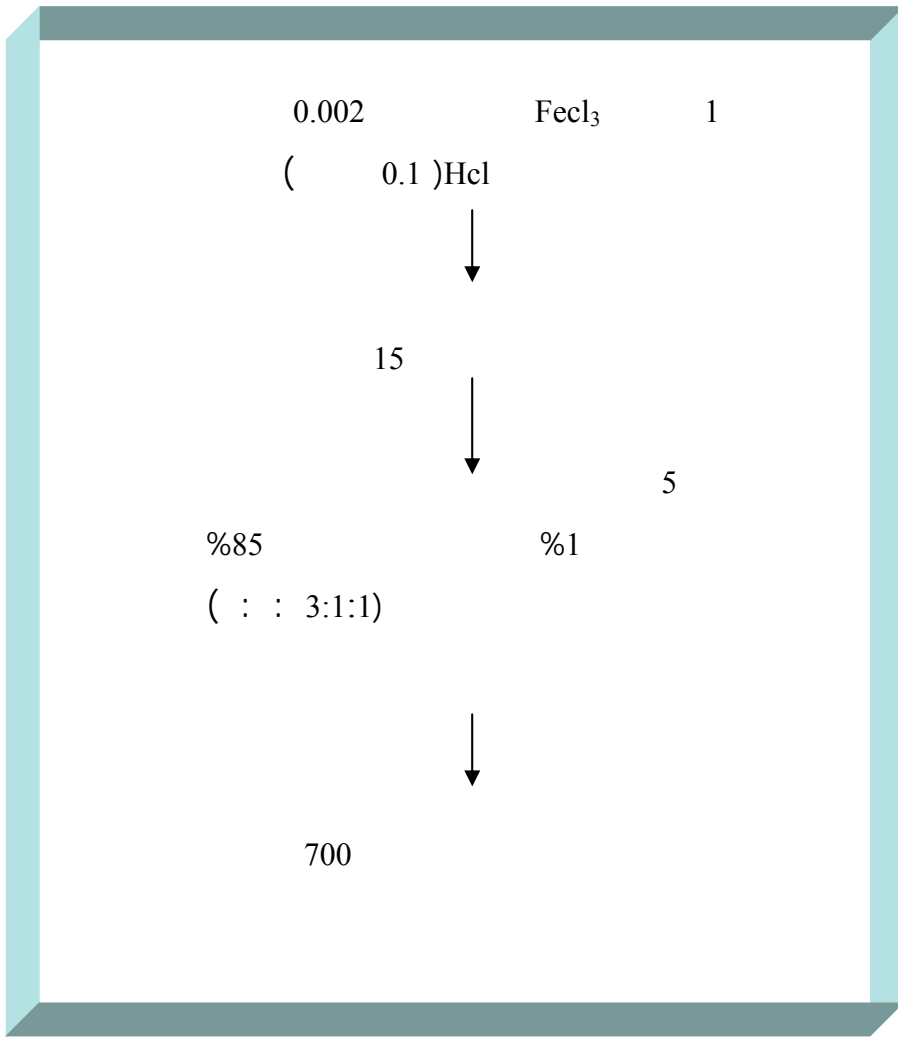
1992 Graham

1977 Butler Price

FeNH₄(SO₄)₂

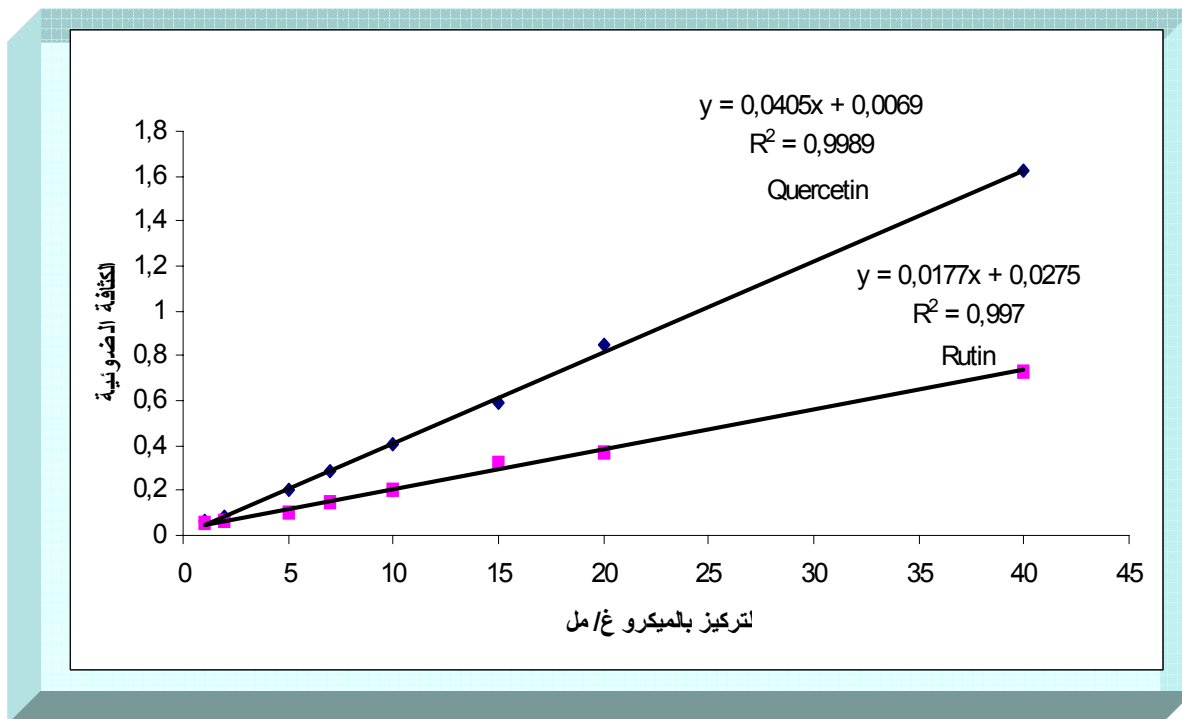
FeCl₃





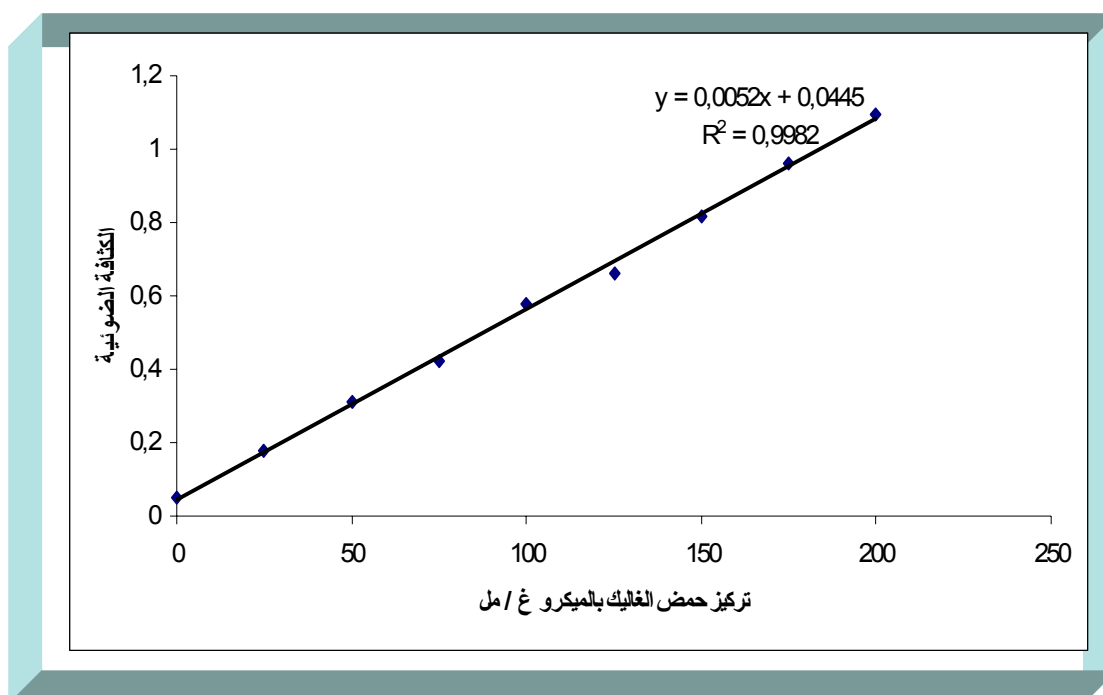
(25)

(/ 175-25)



:24

(SD) ± 3



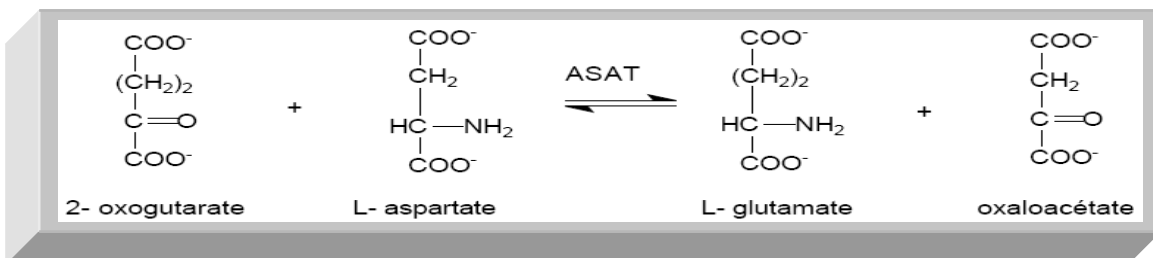
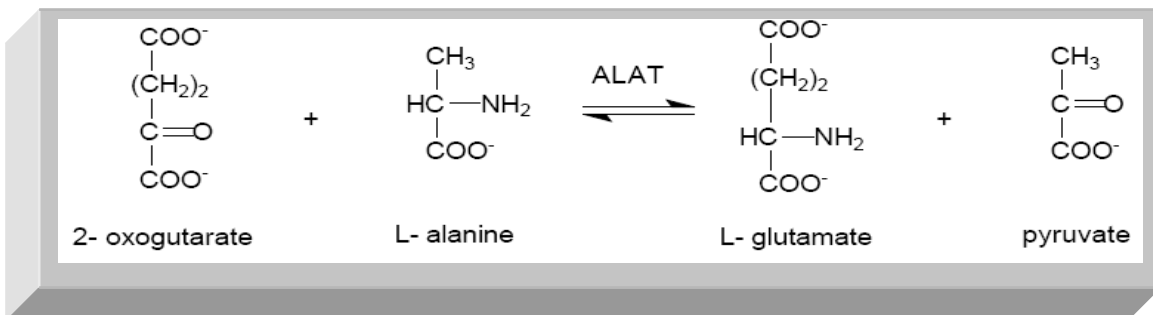
: 25

(SD) ± 3

: () **in vivo** -2-2-IV
 (MP CI) -1-2-2-IV
 : ()
 (MP CI) -1-1-2-2-IV
 : ()
 -1-1-1-2-2-IV
: (TGO & TGP)Transaminases

AsT (NH₂)
 (ALAT/TGP) AIT (ASAT/TGO)
 .(26) -α

- α
 -α
 deshydrogenase AsT
 NADH₂ .NAD NADH₂ malate
 .340 nm
 AsT .AsT
 NADH₂ ()
 .AsT .lactate deshydrogenase



شكل 26: الفعل التحليلي لكل من إنزيمات ALAT و ASAT

AIT AsT

-

AsT

AIT AsT

AIT

Hepatoprotective Activity (H) (Diallo et al., :

-2-1-1-2-2-IV
1990)

: (H)

$$H = (T_1 - T_2) / (T_1 - T_3) * 100$$

MP / 500 CI) (/ 3 CCL₄)

TGP : T₁

MP / 500 CI)

TGP : T₂

(/ 3 CCL₄)

(/ 800

TGP : T₃

Alcalin Phosphatase (ALP) :

-3-1-1-2-2-IV

phosphoric monoesterase

ALP

) p-Nitrophenol(PNp)

p-Nitrophenyl phosphatase (PNpp)

ALP

(Mg⁺⁺)

(

Spectrophotometre

(nm)

402

(UI)

ALP

ALP



: -4-1-1-2-2-IV

500

: -5-1-1-2-2-IV

...

: -6-1-1-2-2-IV

(MP CI)

-2-1-2-2- IV

:

()

:

-1-2-1-2-2-IV

:

MDA

-1-1-2-1-2-2-IV

:

(acid thiobarbituric)TBA

)

MDA .(Okhawa et al., 1979)

((CCL₃)

()

thiobarbituric

3 2

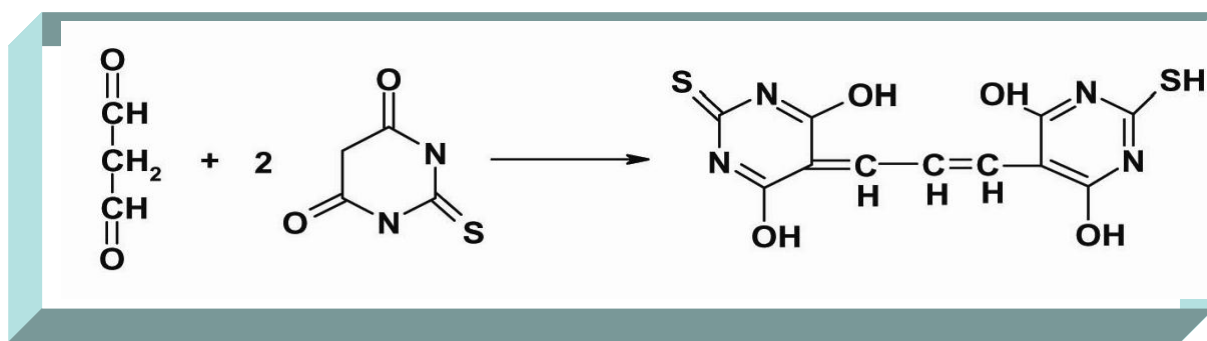
PH

15

°100

530

n-Butanol



TBA

MDA

:27

:

- 1- acid thiobarbituric 0.67%
- 2- acid trichloroacetic 20%
- 3- n- butanol 4 ml / tube
- 4- Homogenat (liver, kidney and heart) 0.5 ml / Simple

:

1 (1.17%) Kcl 9

MDA

Homogeneizer

()

.(°4-)

:5

| | | |
|-------------------------------|--------------|------------|
| | Blanc | |
| 0.5 | - | |
| 0.5 | 0.5 | 20% TCA |
| 1 | 1 | 0.67% TBA |
| - | 0.5 | |
| 15 | | |
| 4 ml | 4 ml | n- butanol |
| 15 3000 | | |
| 530 (OD) Spectrophotometre | | |

MDA

:5

MDA (n mol/ ml)

MDA

:

n mol/ g weight tissue

$$\text{Tissue MDA (n mol/ g weight tissue)} = \frac{\text{MDA (n mol/ ml) x F}}{\text{P (Tissue Weight)}}$$

:

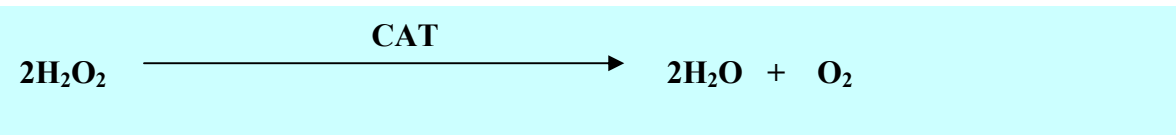
.() :Tissue

:F

:P

: -2-2-1-2-2-IV
Catalase -1-2-2-1-2-2-IV

°25 (Clairborne, 1985) Catalase Catalase (H₂O₂)



.240 nm

- 1- Potassium Phosphate Buffer PH 7.4 , 0.1 M
- 2- Hydrogen Peroxide (H₂O₂) 19 m mol / l
- 3- Supernatant (liver, kidney and heart) 50 µl / Simple

10 (50µl) 50 3 Cuvette
 19 2.95
 .(PH 7.4 , 0.1 M) (19 m mol / l H₂O₂)
 240
 (UI /g weight tissue)

$$\text{UI/g weight tissue} = \frac{2.303}{T} \log \frac{A_1}{A_2} / \text{g weight tissue}$$

t=0 :A1
 t=1 :A2
 :T

Statistical Analysis :

(means \pm SEM) \pm (Data) :
[(One way analysis of variance)]
Post- hoc .[(ANOVA)
: Tukey- Kramer (test) -
P* <0.05, P** <0.01, P*** <0.001
: ns

النتائج
النتائج
RESULTS
RESULTS
RESULTATS



CI

:

MP

β -Carotene DPPH) in vitro :

(

BHT

(male wistar albino rats)

:

(/ 800 MP / 500 CI)

.(/ 3)CCL₄

30

MP / 100 CI)

(male albino mices)

7 / 0.33 quercetine

(/ 200

.(/ 3) CCL₄

:

:in vitro

:DPPH

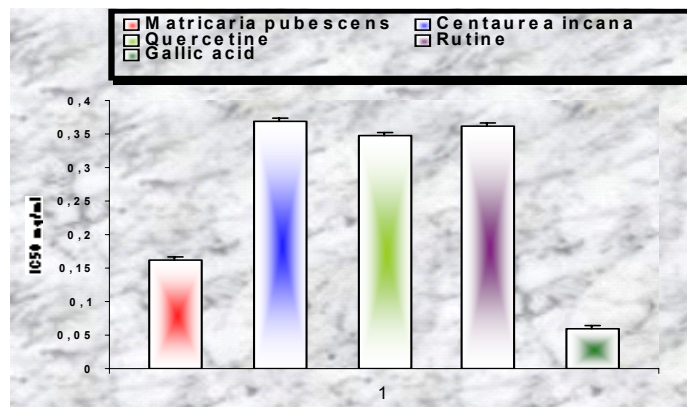
-1-V

CI MP
 IC₅₀ 28 6
 DPPH %50
 p< 0.001
 MP DPPH
 / (0.058 0.361 0.340 0.369) / 0.162
 CI

| Sample | <i>Centaurea incana</i> | <i>Matricaria pubescens</i> | Quercetin | Rutin | Gallic acid |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|------------------|------------------|-------------------|
| IC ₅₀ DPPH mg/ ml | 0.369± 0.0014 ^{ns} @@@ | 0.162± 0.0011 ^{***###} @@@ | 0.340± 0.0053 | 0.361± 0.0065 | 0.058± 0.00056 |

IC₅₀ :6

(SD±M)



/ DPPH %50 :28

standard deviation SD ± الانحراف

(Tukey- Kramer multiple comparisons -

(ANOVA)

.test)

P^{***}<0.001

P^{###}<0.001

P^{@@@}<0.001

: ns

(25)

Prussian bleu

.7

53.27) *Matricaria pubescens*

Centaurea

(/

.(/ 27.11) *incana*

AlCl₃

.(24)

7

(/ 43.44) *Matricaria pubescens*

/ 24.46) *Centaurea incana*

.(

(/ 20) *Matricaria pubescens*

.(/ 11.70) *Centaurea incana*

| | A | B | C |
|-----------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| <i>Centaurea incana</i> | 27.11± 0.0026 | 11.708± 0.0036 | 24.46± 0.0036 |
| <i>Matricaria pubescens</i> | 53.27± 0.002 | 20.004± 0.002 | 43.44± 0.002 |

/ (A) :7

/ (C) (B)

(SD±M)

: / -β -3-V
29 8

-β CI MP

24 (% 96) BHT

CI %100 MP

.%97

-β

MP CI (29) 24

| Sample | BHT | MeOH | H ₂ O _d | <i>Matricaria pubescens</i> | <i>Centaurea incana</i> |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| (AA%) β- carotene | 96,043 ± 0,0025 | 40,457 ± 0,0032** | 48,455 ± 0,005** | 100,257 ± 0,003 ^{ns} | 97,053 ± 0,002 ^{ns} |

-β

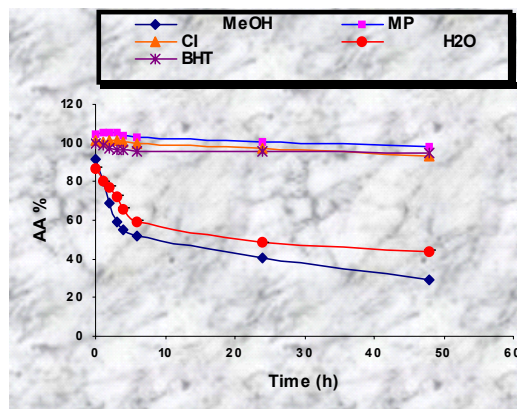
CI

MP

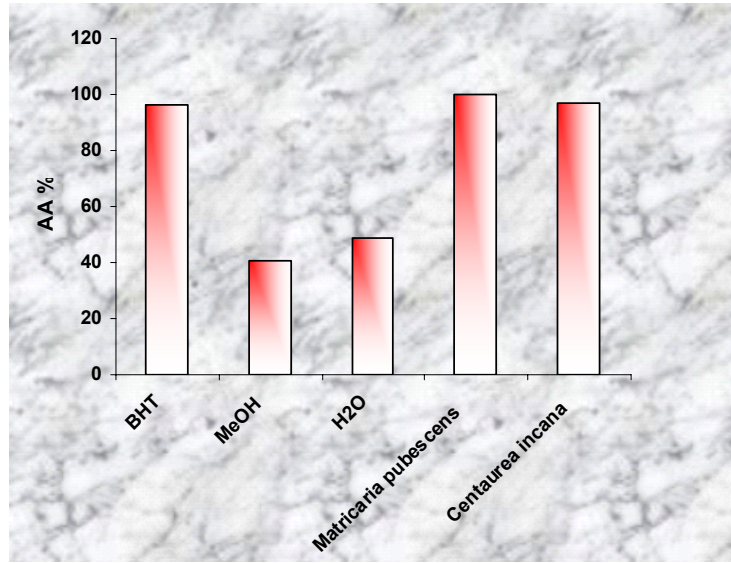
: 8

(SD±M

)



()



()

MP CI

: 29

-β

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

:ns

:in vivo

(male wistar albino rats)

(/ 800 MP / 500 CI) (/ 3)CCL₄ 30

CI (male albino mices)

7 / 0.33 Quercetin (/ 200 MP / 100) CCL₄

(CCL₄) -1-V

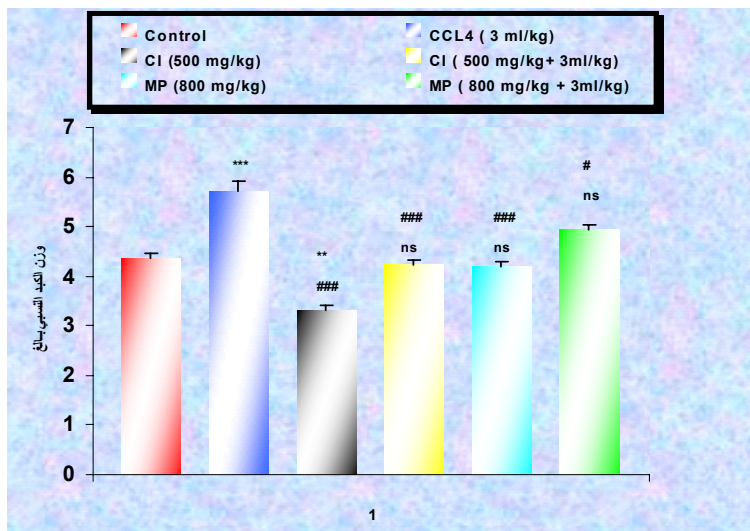
الفرق في الوزن بعد 24 ساعة:

(P<0.001) (30)

.(4.353±0.109 5.71 ±0.216)

24 (31)

1.666±0.333 (+) 15.00±1.528 (-) (P<0.001)



(/ 3) CCL₄ : 30

MP / 500 CI)

(/ 800

standard error of the mean SEM ±

(Tukey- (ANOVA)

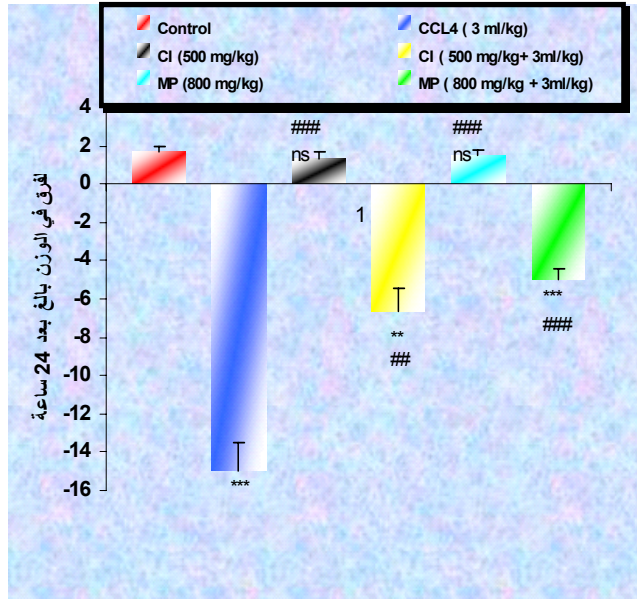
.Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P# < 0.05, P### < 0.01, P#### < 0.001

:ns

500 CI) (4.94 ±0.105 4.18 ±0.126 4.23±0.115)
 MP / 800 MP / 3 CCL4 /
) (/ 3 CCL4 / 800
 .(4.353±0.109



/ 3) CCL₄ : 31
 / 500 CI)
 الفرق في الوزن بعد 24 ساعة (/ 800 MP
 من حقن المادة السامة.

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* <0.05, P** <0.01, P*** <0.001
 # <0.05, P## <0.01, P### <0.001
 :ns

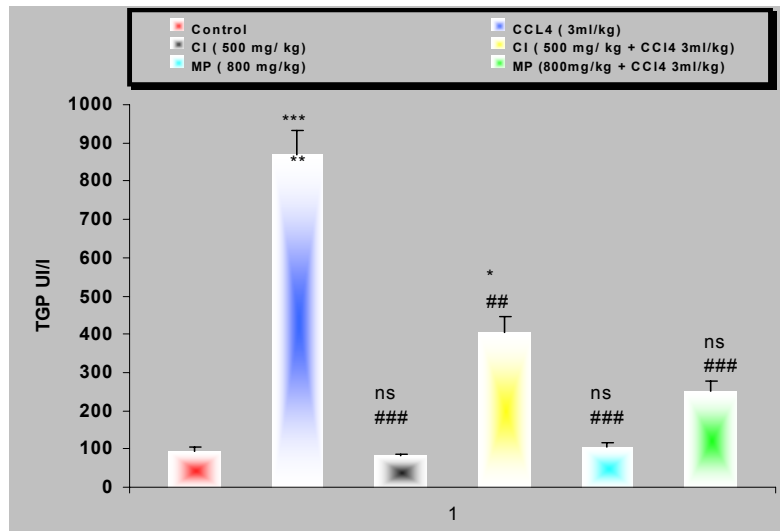
) (CCL₄) - 2-V
 / 500 CI) (/ 3
 :(/ 800 MP

:(Transaminases) -1-2-V

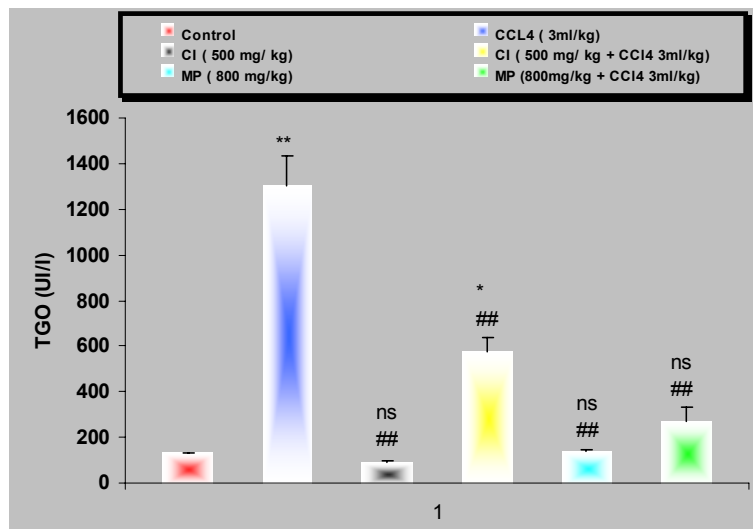
/ 3 CCL₄
 / 800 MP / 500 CI
 .33 32

(P<0.001) TGP (P< 0.01) TGO
 / 3 CCL₄
 (1304.25±130.75 UI/L) TGO 24
 TGP
 (94.50 ± 9.50 UI/l 128.50± 2.50 UI/L) (869.50 ± 62. 50 UI/L)

TGP TGO
 / 500 CI)
 .(/ 3) CCL₄ (/ 800 MP
) UI/L (272.50±58.50 136.00 ±12.00 573.00±63.00 93.50± 3.50) TGO
 (128.500 ±2.50 UI/L) (CCL₄ MP MP CCL₄ CI CI
 103.00±13.00 405.00 ±42.00 84.00±3.00)TGP
 ±9.50 UI/l) (CCL₄ MP MP CCL₄ CI CI) UI/L (251.00±27.00
 (94.50



Transaminases) :32
 (/ 3) CCL₄ ((TGP)
 / 500 CI
 . / 800 MP



Transaminases) :33
 (/ 3) CCL₄ ((TGO)
 / 500 CI
 . / 800 MP

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* <0.05, P** <0.01, P*** <0.001

<0.05, P## <0.01, P### <0.001

:ns

(Alkaline Phosphatase(ALP)): :

-2-2-V

(/ 3) CCL₄

/ 800 MP / 500 CI

. 34

UI/L)

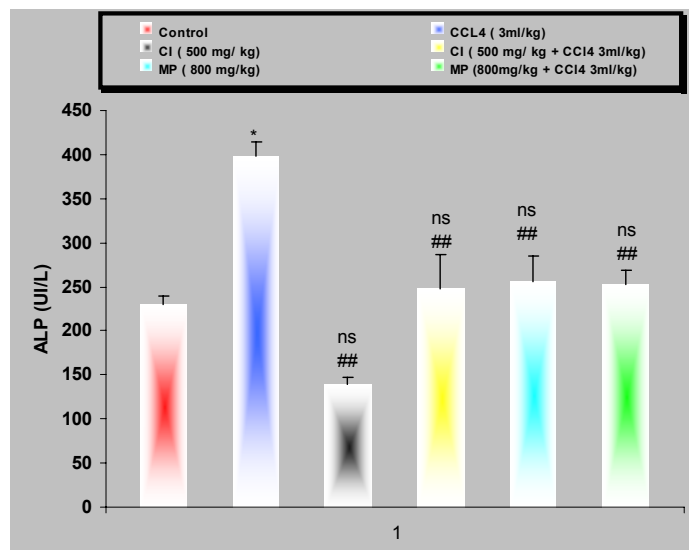
(399.00±15.00 UI/L)

(230.00±10.00

248.00±38.00 140.00±7.00) .(/ 3)

UI/L (252.00±16.00 255.00±30.00

(230.00±10.00 UI/L) (CCL₄ MP MP CCL₄ CI CI)



:34

(/ 3) CCL₄

MP / 500 CI

. / 800

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P < 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

.ns

CHOLESTEROL (HDL): : **-3-2-V**

3) CCL₄

CI (/

.35 / 800 MP / 500

P < 0.01

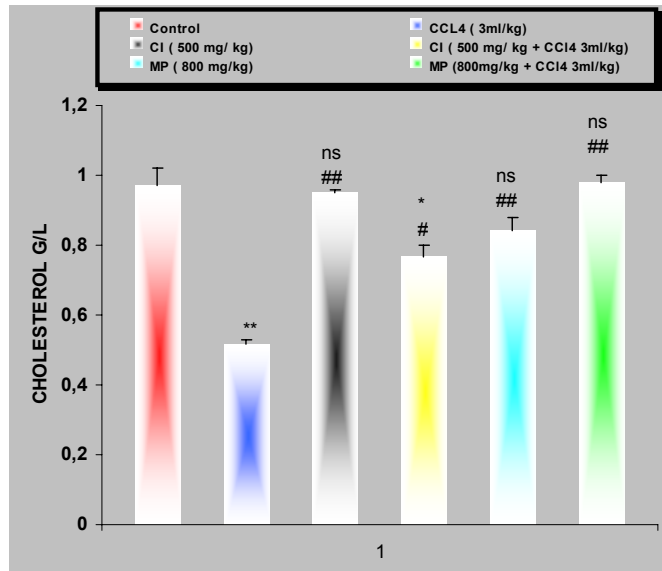
/ 3

.(0.97±0.050)G/L

(0.515±0.015)G/L

±0.020 0.84±0.040 0.765± 0.035 0.95±0.010) G/L

. (CCL₄ MP MP CCL₄ CI CI)(0.98



:35

(/ 3) CCL₄

/ 500 CI

. / 800 MP

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P# < 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

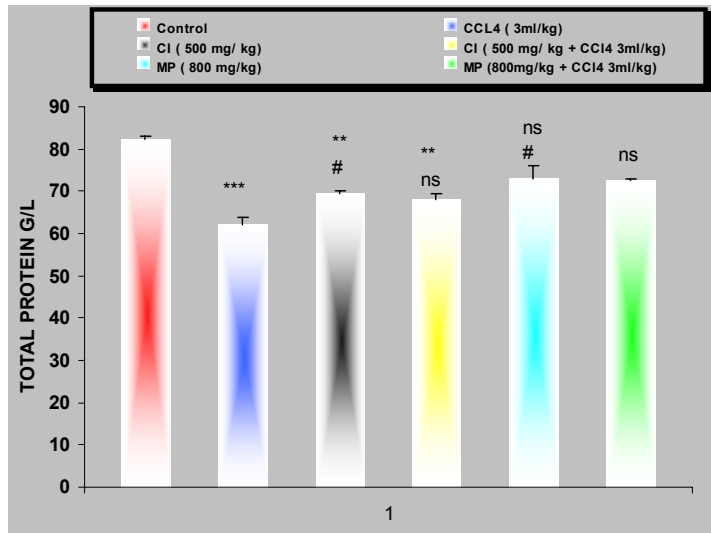
:ns

TOTAL PROTEIN :

:

-4-2-V

.36 / 800 MP / 500 CI CCL₄
 (/ 3)
 P < 0.01
 G/L(82.50±0.50) G/L (62.00±2.00)
 / 800 MP
 (/ 3)
 (CCL₄ MP MP) G/L (72.50±0.50 73.00±3.00)
 G/L(82.50±0.50)



:36

(/ 3) CCL₄

MP / 500 CI

. / 800

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

< 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

:ns

:

-6-2-V

CCL₄

(/ 3)

.38

/ 800

MP

/ 500

CI

P < 0.001

G/L(0.415±0.005)

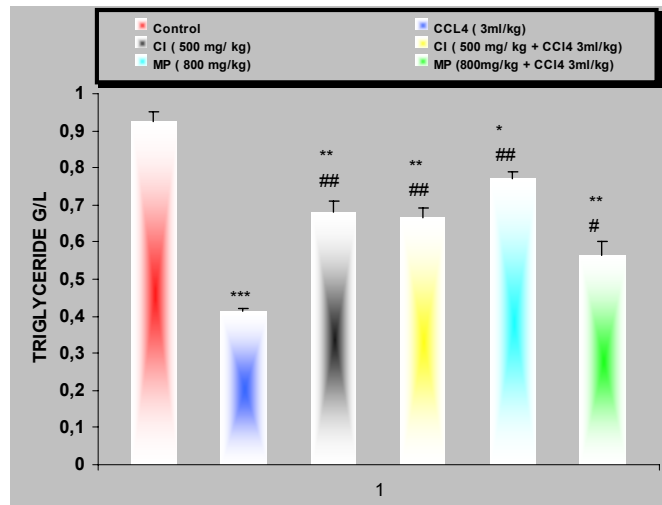
P < 0.01

. G/L(0.925±0.025)

0.68±0.030) . (/ 3)

(0.415±0.005) (MP CCL₄ CI CI) G/L(0.77± 0.020 0.665±0.025

G/L



:38

(/ 3) CCL₄

/ 500

CI

. / 800

MP

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P# < 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

:ns

Hepatoprotective Activity (H%) :

-7-2-V

CCL₄
(/ 3)

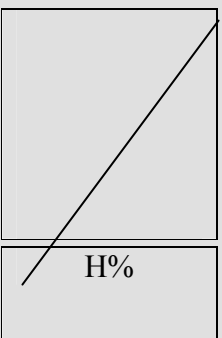
9 / 800 MP / 500 CI

.39

39 9

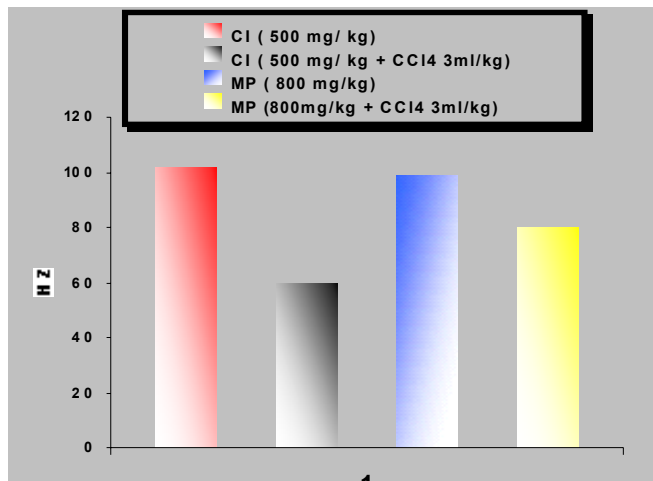
. %79.80 %60 MP CI

. MP CI

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------|--|-------------|--|
| 800 MP CCL ₄ + / / 3 | 800 MP / | CI + / 500 CCL ₄ / 3 | CI / 500 |  |
| %79.80 | %98.90 | %60.00 | %101.35 | H% |

(/ 3) CCL₄ :9

.(/ 800 MP / 500 CI)



:39

(/ 3) CCL₄

.(/ 800 MP / 500 CI)

(/ 800 MP / 500 CI) -3-V

:

: MDA -1-3-V

MDA

(/ 3) CCL₄

/ 800 MP / 500 CI

.(42 41 40)

MDA

CCL₄

P< 0.001

P< 0.01

(n mol/ g (92.27 ±3.40 86.13 ±7.49 83.97±2.84)

(/ 3)

(n (54.20± 6.92 59.42±1.24 58.29 ±0.34)

weight tissue)

mol/ g weight tissue)

P< 0.01 P< 0.001

50.11±3.74 57.5±0.45 46.22±1.92)

± 4.08 72.27±4.08 50.22±0.22)

(n mol/ g weight tissue) (58.86±1.13

(61.35±1.59 60.22

26.81 ±1.36 69.31±2.27 45.67±3.17)

(n mol/ g weight tissue)

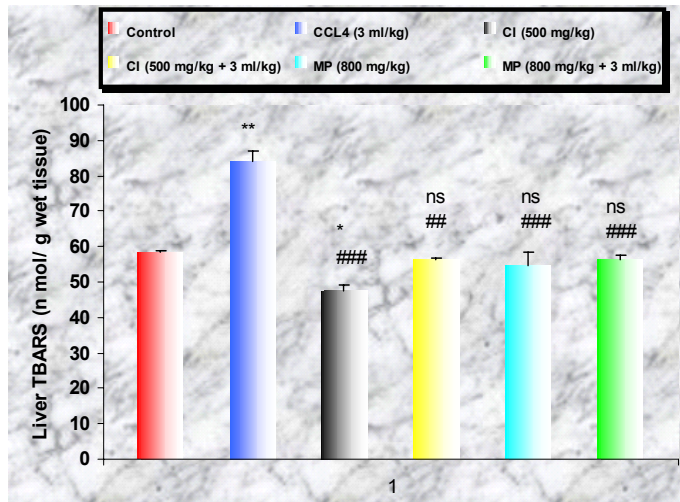
(31.81 ±2.04

/ 500 CI / 500 CI) (n mol/ g weight tissue)

/ 800 MP / 800 MP / 3 CCL₄

CCL₄ (/ 3 CCL₄

(n mol/ g weight tissue)(92.27 ±3.40 86.13 ±7.49 83.97±2.84)



MDA :40

/ 3

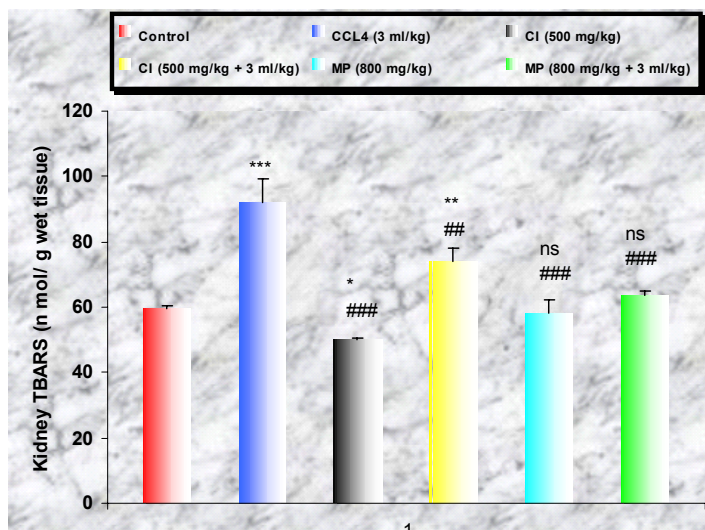
CCL₄

/ 800

MP

/ 500

CI



MDA :41

/ 3

CCL₄

/ 800

MP

/ 500

CI

standard error of the mean SEM ±

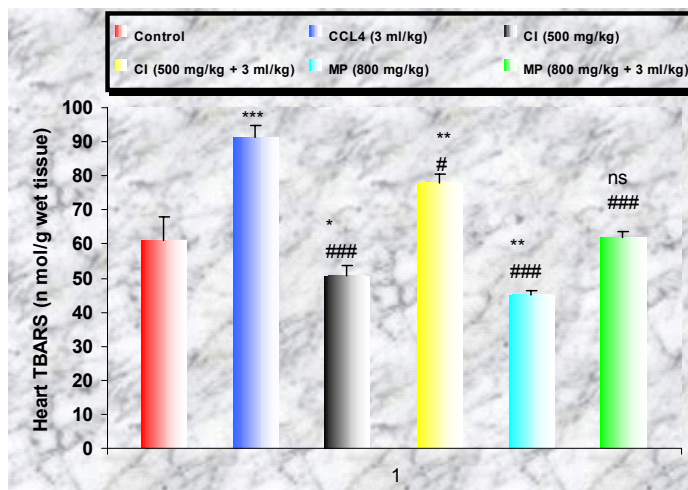
(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

< 0.05, P ## < 0.01, P ### < 0.001

:ns



MDA

:42

/ 3

CCL₄

. / 800

MP / 500

CI

:

Catalase

-2-3-V

Catalase

(/ 3) CCL₄

800

MP

/ 500

CI

.(43.44.45)

/

P<

Catalase

0.01

/ 3

P< 0.05

(UI/G weight tissue)(34.375±1.335 129.645±3.355 168.225±10.025)

(UI/G weight tissue)(23.44±1.030 103.345±3.645 74.86±2.930)

24

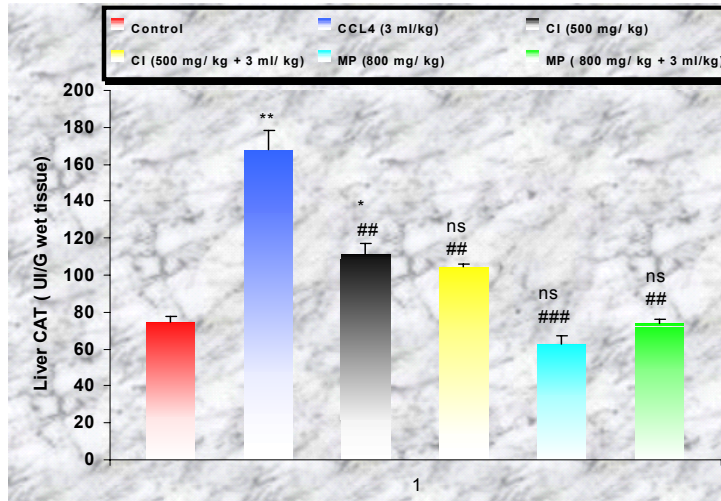
Catalase

.Catalase

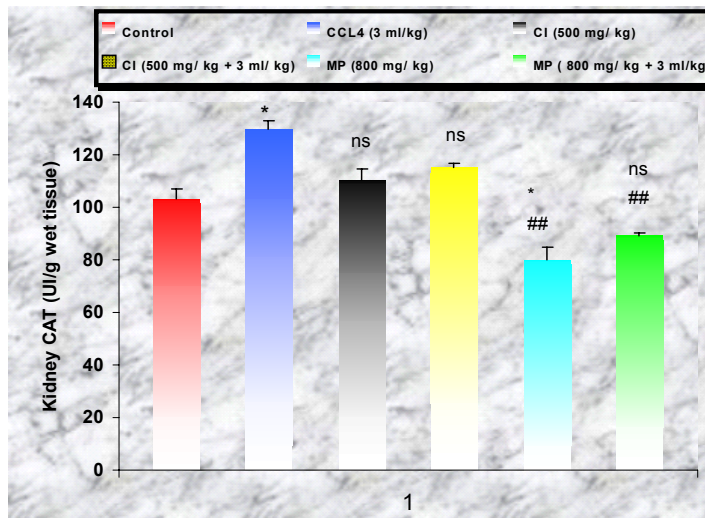
Catalase

(23.44±1.030 103.345±3.645 74.86±2.930)

() (UI/G weight tissue)



Catalase :43
 / 3 CCL₄
 . / 800 MP / 500 CI



Catalase :44
 / 3 CCL₄
 . / 800 MP / 500 CI

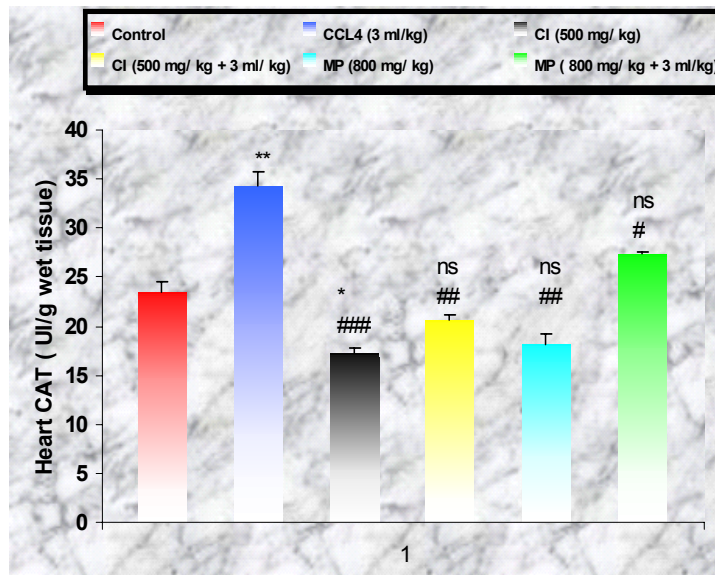
standard error of the mean SEM ±
 (Tukey- - (ANOVA)

.Kramer multiple comparisons test)

P* <0.05, P** <0.01, P*** <0.001

P <0.05, P## <0.01, P### <0.001

.ns



Catalase :45
 / 3 CCL₄
 . / 800 MP / 500 CI

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test) -

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P# < 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

:ns

/ 200 MP / 100 CI) -4-V
 : (

: MDA -1-4-V
 MDA
 (/ 3) CCL₄

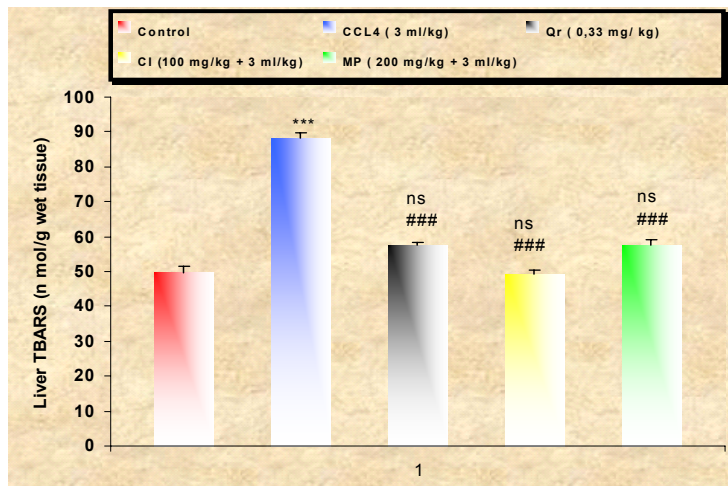
/ 200 MP / 100 CI
 .(46.47.48) / 0.33 Quercetin

MDA
 CCL₄ (P< 0.01) (P< 0.001)
 (n (87.835 ±1.475 111.7 ±3.070 88.18±1.590) / 3
 49.54 ±1.820) mol/gweight tissue)
 (68.745± 0.795 75.56±2.840
 (n mol/g weight tissue)
 P< 0.01 P< 0.001 .

/ 0.33 Quercetin
 (n mol/ g (57.61±1.480 49.315±1.135 57.495±0.905)
 ((n mol/ g 69.585±1.315 66.585±0.6850 66.585±2.955) weight tissue)
 (n mol/ g weight 78.85±1.760 82.835±1.935 80.11±1.250) weight tissue)
 / 100 CI / 0.33 Quercetin) tissue) (

/ 3 CCL₄ / 200 MP / 3 CCL₄
 ±1.475 111.7 ±3.070 88.18±1.590)CCL₄ (

. (n mol/ g weight tissue) (87.835



MDA :46

(/ 3) CCL₄

CI

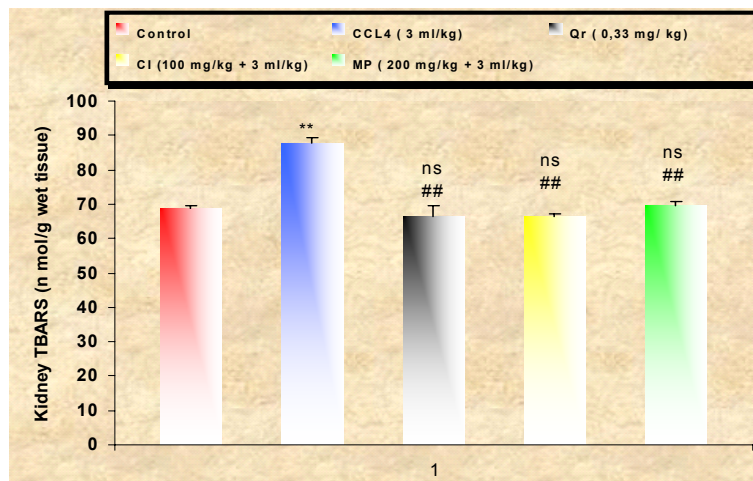
/ 200

MP

/ 100

. / 0.33

Quercetin



MDA :47

(/ 3) CCL₄

/ 100 CI

Quercetin

/ 200

MP

. / 0.33

standard error of the mean SEM ±

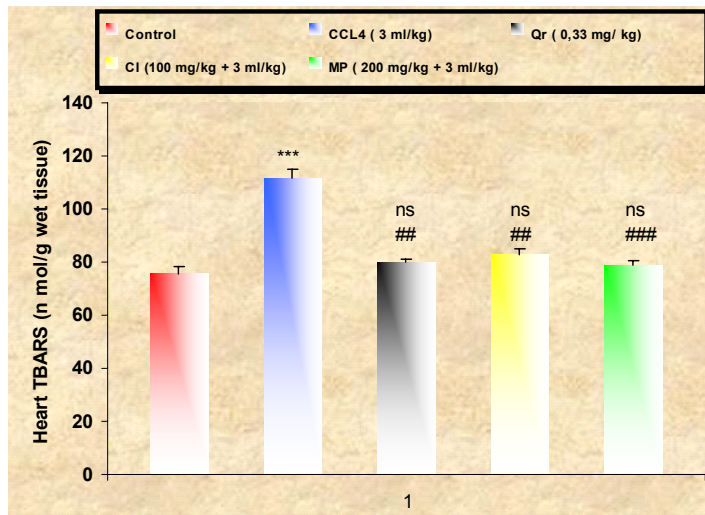
(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* < 0.05, P** < 0.01, P*** < 0.001

P# < 0.05, P## < 0.01, P### < 0.001

:ns



MDA :48

(/ 3) CCL₄

CI

/ 200 MP / 100

. / 0.33 Quercetin

: Catalase -2-4-V

Catalase

(/ 3) CCL₄

/ 200 MP / 100 CI

.(49.50) . / 0.33 Quercetin

P < 0.01

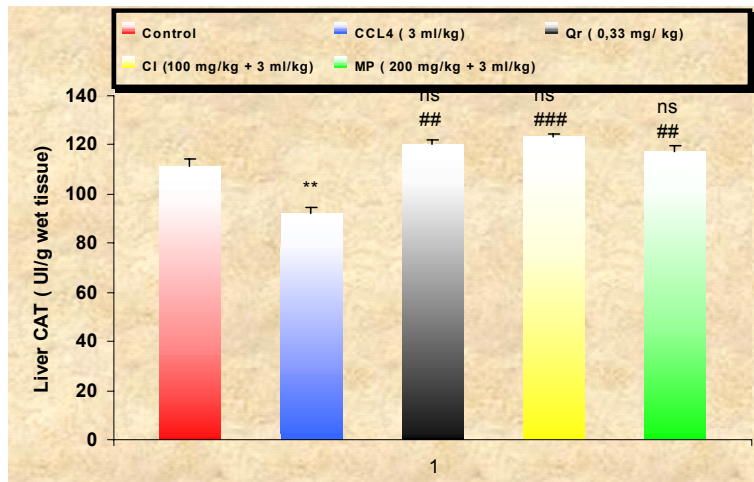
Catalase

(/ 3)CCL₄

P < 0.001

(UI/G weight tissue)(77.42±1.080 92.215±2.215)

(UI/G weight tissue)(107.925±1.925 111.365±2.695)



Catalase :49

/ 3 CCL₄

CI

/ 200

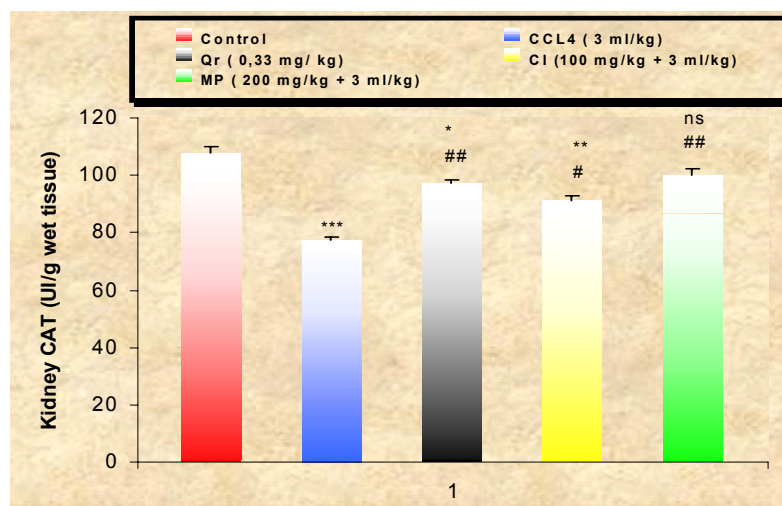
MP

/ 100

.

/ 0.33

Quercetin



Catalase :50

/ 3 CCL₄

/ 100 CI

.

/ 0.33

Quercetin

/ 200

MP

standard error of the mean SEM ±

(ANOVA)

.(Tukey- Kramer multiple comparisons test)

P* <0.05, P** <0.01, P*** <0.001

P# <0.05, P## <0.01, P### <0.001

:ns

المناقشة
المناقشة

DISCUSSION

VI- المناقشة:

(ROS)
(OH°) (H₂O₂) (O₂°)
(Landmessen & Drexler, 2006 ; Bierl et al., 2006)
(Cadenas & Davies, () :
(Zangar et al., 2004) P₄₅₀ 2000 ; Cadenas, 2004)
(Kinnula & Crapo, 2003) (SOD)

(Yuan & Yankner., 2000 ; Klaunig &
... Kamendulis., 2004)
(Giordano, 2005 ; Rolo & Palmeira., 2006 ; Jaeschke, 2000 ; Bokov et al., 2004)

(Albano, 2002 ; Amin & Hamza., 2005 ; Jaeschke et al., 2002)

(Gutteridge, 1993 ; Pessayre, 1995 ;
... Sies, 1991)
(GSH) (GPx) (CAT) (SOD)
(E,C,A)

(CCL₄)

(Recknagel, 1967 ; Recknagel et al., 1989)
(Rubin & Poper,1967)()

(Gastro & Diaz-Gomez, 1972 ; Diaz-Comporti et al., 1965 ; Ghosal &

Gomez et al., 1973)
.Recknagel, 1965 ; Recknagel, 1967)

24 %86)

.(Paul et al., 1963) (

.(Mc collister et al., 1951)

.(Cawthorne et al., 1970)

" "

1948 Hove

1956 Rouiller & Oberling

1961 Bulter .

Ghoshal & Recknagel .

1966

1966 Slater .

CCL₃^o

.() "

" "

Phospholipase A₂

1987

Van Kuijk

1992

Orrenius

(Ca⁺⁺)

Endonucleases Proteases Lipases .

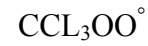
(System of the Endoplasmic Reticulum)(SER)

.(*Brattin et al., 1985*)



.(*Packer et al., 1978*) (Trichloromethyl peroxy radical)($\text{CCL}_3\text{OO}^\circ$)

.(*Mico & Pohl, 1983*) CCL_3°



(*Forni et al., 1983*) (PUFA)

.(*Muriel, 1997*)

GSH

.(*Ramaiah, 2007 ; Meyer et al., 2004*)

.(*Hoffman et al., 1994 ; Amacher, 2002*)

(ALP, AsT , AIT)

(AsT , AIT)

(Zimmerman & Seeff, 1970 ; Recknagel et al., 1989,1991)

(ALP)

-

(Gaskill et al., 2005)

(Holley & Cheeseman, 1993) DNA

(Holley & Cheeseman, 1993)

(Pater et al., 1992)

(Maellaro et al., 1990; Mohamed et

.al., 1999)

(MP) *Matricaria pubescens* (CI) *Centaurea incana*

DPPH

in vitro

CI

MP

DPPH

-β

(Frankel, 1998) 11

(hydroperoxide radical)

-β

(Dapkevicius et al., 1998)

Oyaizu,)

DPPH

DPPH

(1986

(Soares et al., 1997)

517

DPPH

DPPH

Matricaria

Centaurea incana

Centaurea incana:

DPPH

pubescens

Matricaria pubescens > (/ 0.34)

>(/ 0.361)

> (/ 0.369)

.(/ 0.058)

>(/ 0.162)

.(28)

/ β

Tepe)

(et al., 2005 Tepe et al., 2005

(Mata et al., 2007)

Matricaria pubescens

Centaurea incana

29

8

(%96.04) BHT

/ 2

%100.25

%97.05

(Agrawal, 1989 Agrawal, 1989)

Matricaria pubescens *Centaurea incana*
Centaurea incana (1) .7
53.27 27.11 *Matricaria pubescens*
Shahidi & Wanasundara,)
.(1992
.(Hatano et al., 1989 Hatano et al., 1989)

Rice-)
.(Evans et al., 1996

Matricaria *Centaurea incana*
Centaurea incana (1) .7 *pubescens*
20.00 11.7 *Matricaria pubescens*
43.44 24.46

Bors et al. 1995; Castelluccio et al.,) (in vitro)
.(1995, Rice-Evans et al., 1996
4 3
-4

.(Castelluccio et al., 1995, Salah al., 1995; Hirano et al., 2000)
Brown et)
(al., 1998; Morel et al., 1998 *Brown et al., 1998; Morel et al., 1998*
.(Tournaire et al., 1993 *Tournaire et al., 1993*)

in vitro

in vivo

(*Bessel et al., 2001;*

Larrey, 2000; Lee, 2003)

()

(Basu, 2003; Higuchi & Gores, 2003; Kaplowitz, 2002; Nelson, 1990)

24)

(Ko et al., 2006; Jeon et al., 2002; Oh et al.,

(
.2002)

(Stacey et al., 1993)

-

AIT AsT

AIT AsT

(Wills & Asha, 2006; Gopal &

.Sengottuvelu, 2008; Nakahira et al.,2003; Young et al., 2008)

-

(Alkaline Phosphatase (ALP))

(Zimmerman, 1978)

(Cholestatic)

ALP

(-) ALT AsT

(Hoffman et al., 1994 ; Amacher, 2002)

(TG)

(Very Low

Density Lipoproteins) VLDL

(Brattin et al., 1985)

(Brattin et al., 1985 ; Ohta & Sahashi2002).

(Smuckler et

.al., 1962)

(Brattin et

.al., 1985)

CCL₄

C-Cl

(CYP2E1)P₄₅₀

. CYP2E1

(Sipes et al., 1977)

CYP2E1

CCL₄

CCL₄

.(Dai et al., 1995)

. CCL₄ CYP2E1

.(Smuckler et al., 1962 ; Brattin et al., 1985)

P₄₅₀

.CCL₃OO°

MDA (Malondialdehyde)

MDA

.(Raja et al., 2007; Wen et al., 2006; Wu et al., 2007)

(GPx)

(CAT)

(SOD)

(E,C,A)

.(Aust & Svingen, 1985 ; Guemouri et al., 1991)(GSH)

Centaurea incana

.CCL₄

Trichloromethyl

Matricaria pubescens

Matricaria *Centaurea incana*

pubescens

MP / 500 CI

/ 800

()

MDA

Centaurea

Matricaria pubescens *incana*

CAT

(Dwivedi et al., 2005 ; Padhy

.et al., 2007)

. 24

Centaurea

Centaurea iberica Trev.)

Centaurea iberica)

(*Centaurea drahifolia* Sm)

(Ex Sprengel

(Trev. ex Sprengel, *Centaurea virgata* Lam., *pteroaula* *Centaurea* Trautv

Centaurea calcitrapa L., *Centaurea iberica* Trev. ex Sprengel, *Centaurea jacea* L.,)

(*Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*)

(*Centaurea solstitialis* ssp. *solstitialis*

.(Yesilada, 2002)

Centaurea

)

(

)

(

(

)

(

)

.(

)

Kaij-AKamb et al., 1992; Farrag) ()
(et al., 1993; Barrero et al., 1997; Orallo et al., 1998
Centaurea uniflora

(Wei et al., 1997)

Negrete et al.,) *Centaurea chilensis*

Centaurea ornate (1984, 1993; Sepulveda et al., 1994

Centaurea sinaica (Bastos et al., 1994; Vazquez et al., 1997)

(Al-Easa et al., 1992)

Centaurea *Centaurea*

Centaurea aspera, *Centaurea* (Bastos et al., 1994; Vazquez et al., 1997) *Ornato*

(Kamanzi et al., 1983; Chucla et al., 1988) *seridis var. maritima et Centaurea melitensis*

Centaurea

Centaurea pallascens (Kamanzi et al., 1983) *Centaurea melitensis*

Centaurea sinaica (Ali et al., 1987 Ali et al., 1987)

(Al-Easa et al., 1992)

Centaurea sinaica

(Al-Easa et al., 1992)

Centaurea

(Rodriguez et al ., 1976 ;

(Lee et al., 1977; Giordano et *Robles et al., 1995)*

(Yesilada al., 2004) *al., 1992; Akbar et al., 1995).*

Centaurea aladagensis *Centaurea*

(Bülent et al ., 2007)

2.8 quercetine
 quercetine .
 Fe^{2+}
 '4 '3 dihydroxy
 '5-hydroxy C '4-Carbonyl '3-hydroxy B
 . A '4-Carbonyl
 in vitro

- 1992
 : *Centaurea incana*
- Methoxy-6 Quercetine,
 - Methoxy-6 Apigenine,
 - Methoxy-6 Luteoline,
 - Methoxy-6 Kaempferol,

Methoxy-6 Quercetine
 3-2 B Cathecol :
 5 3 4-oxo
Centaurea incana

MDA

CAT

(Dwivedi et al., 2005 ; Padhy

.et al., 2007)

Matricaria pubescens

Matricaria discoidea

(Prosovskii & Oleshko, 1986) luteolin

Matricaria recutita

(al., Avallone et 2000; Fidler et al., 1996)

rutin gallic acid, quercetin

(Pereira et al., 2008) DPPH

Matricaria

2007

Zaiter

chamomilla

Centaurea

Matricaria pubescens

Matricaria pubescens

Matricaria

%60

Centaurea incana

%79.80

MDA

Centaurea

Matricaria pubescens incana

الخلاصة

CONCLUSION

Matricaria pubescens

Centaurea incana

:

Matricaria pubescens

Centaurea incana

-

UV

...

RMN

○

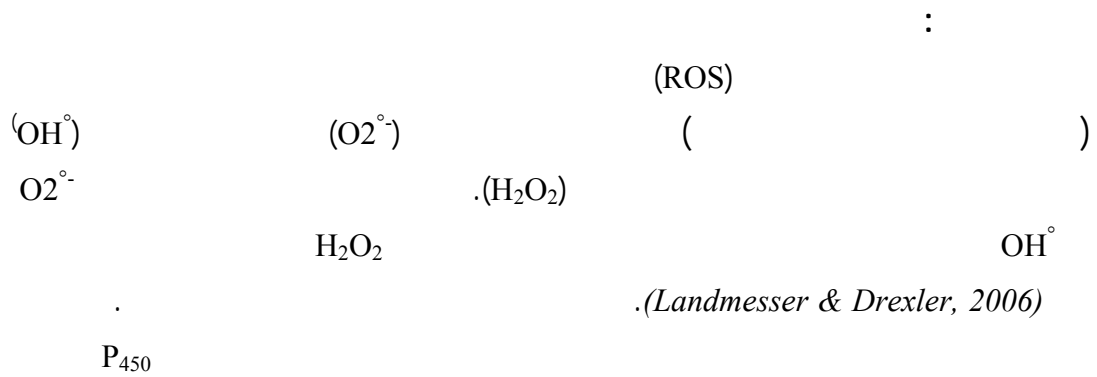
○

○

○

○

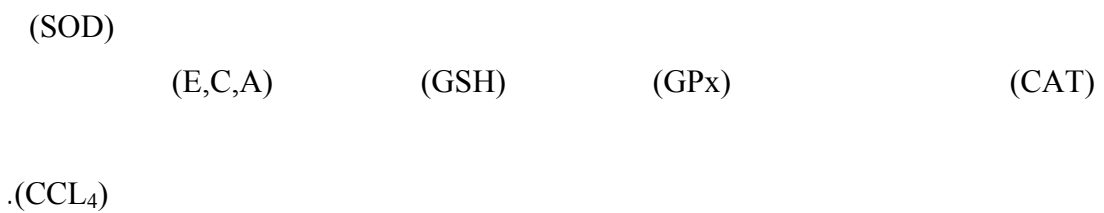
ملخص باللغة العربية
Arabic summary
Résumé en arabe



.(Giordano, 2005 ; Rolo & Palmeira., 2006 ; Jaeschke, 2000 ; Bokov et al., 2004)

.(Albano, 2002 ; Amin & Hamza., 2005 ; Jaeschke et al., 2002)

.(Gutteridge, 1993 ; Pessayre, 1995 ; Sies, 1991)



) (Recknagel, 1967 ; Recknagel et al., 1989)

.(Rubin & Poper,1967)(

(Gastro & Diaz-Gomez, 1972 ; Diaz-Gomez et al., 1973)

.(Comporti et al., 1965 ; Ghozal & Recknagel, 1965 ; Recknagel, 1967)

Rouiller & . " " 1948 Hove

1956 Oberling

1961 Bulter .

1966 Ghoshal & Recknagel .

Bulter .

CCL₃^o

" "

1966 Slater .

.() "

GSH

thiobarbituric

GSH GSH-Px SOD CAT

Maritim et al., 2003; Johansen et al., 2005;)

.(TBARs)

.(Valko et al., 2007

.(Ould El Hadj et al., 2003; Maiza et al., 1993)

Matricaria pubescens

Centaurea incana

Aclinou et al.,)

(1982

(CI) *Centaurea incana*

(MP) *Matricaria pubescens*

M. pubescens

C. incana

(butylated

(2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) DPPH

.Tween 40 -β hydroxytoluene) BHT
Trichloroacetic Thiobarbituric .(H₂O₂)
.Sigma (CCL₄)

(in vitro)

:

1,1-diphényl-2-)

.(Cuendet et al., 1997; Burits & Bucar , 2000) (picrylhydrazyl (DPPH)

Matricaria pubescens *Centaurea incana*

50

DPPH

%0.004

DPPH

5

517

30

°25

:

DPPH

$$\text{DPPH Scavenged (\%)} = \frac{(A_{\text{cont}} - A_{\text{test}})}{A_{\text{cont}}} \times 100$$

Acont :

Atest

/

IC50

. IC50

DPPH

%50

:

/ - β

/

- β

1

0.5

-β

.(Aslan et al., 2006)

200

25

°40

2500

100

.Tween 40

2

350

.(BHT)

48

./

490

BHT

:

Matricaria *Centaurea incana*
 (1977) Butler Price (Prussian bleau) *pubescens*
 0.1 . (1992) Graham
 (0.002) FeCl₃ 1 . 3
 %85 %1) 5 . 15
 700 . (: : 3 :1:1

Centaurea incana .
 Matricaria pubescens

Matricaria *Centaurea incana*
 1 . (Boharun et al., 1996) *pubescens*
 430 (%2) 1
Centaurea . 10
 Matricaria pubescens incana

:

-110 (wistar albino rats)
 . 30-25 (albino mices) 130
 . ()
 . °25

(*Centaurea incana* *Matricaria pubescens*)

:

I . 7 5
 II
 / 3 . CCL₄
 IV . / 500 *C. incana* III
 / 3 CCL₄ / 500 *C. incana*

. / 800 *M. pubescens* V
 CCL₄ / 800 *M. pubescens* VI
 24 4 . / 3
 °20- CCL₄
 :
 I . 5
 II .
 III / 3 CCL₄ / 100 *C. incana* CCL₄
 / 200 *M. pubescens* IV .
 0.33 V . / 3 CCL₄
 / 3 /

AST, ALT

(AsT) (AIT)
 (Autoanalyser) AsT AIT .CCL₄
 .(Architedt c system)

TBARs

(MDA) Malonyldialdehyde TBARs
 (TBARs) thiobarbituric .
 . 1979 *Okhawa* /
 thiobarbituric (/ %10) 500
 . 15 °95 (0.5 %20) trichloroacetic (1 %0.67)
 . -n 4
 . 15 / 3000 -n
 .MDA 530
 . (MDA) Malonyldialdehyde

50 .(Clairborne, 1985)
 (19) H₂O₂ cuvette

(Agrawal, 1989 Agrawal, 1989)

Matricaria pubescens *Centaurea incana*
Matricaria pubescens *Centaurea incana* (1) .7
53.27 27.11

(Shahidi & Wanasundara, 1992)

(Hatano et al., 1989 Hatano et al., 1989)

(Rice-Evans et al., 1996)

Matricaria pubescens *Centaurea incana*
Matricaria pubescens *Centaurea incana* (1) .7
43.44 24.46 20.00 11.7

(Bors et al. 1995; Castelluccio et al., 1995, Rice-Evans et al., 1996) (in vitro)

4 3

-4

Castelluccio et al.,)

(1995, Salah al., 1995; Hirano et al., 2000

Brown et al., 1998; Morel et al., 1998 Brown et)

Tournaire et al., 1993)

(al., 1998; Morel et al., 1998

(Tournaire et al., 1993

1960-1950

Schoeter et)

(al., 2002

Matricaria pubescens *Centaurea incana*
 / β DPPH
 . BHT
 Matricaria pubescens *Centaurea incana*
 Centaurea incana DPPH
 .
 Matricaria pubescens

 .(Ruch et al., 1984) H₂O H₂O₂
 . Fe²⁺ Fe³⁺
 Matricaria pubescens *Centaurea incana*

 .
 Matricaria pubescens *Centaurea incana*

 .
 CCL₄ *Matricaria pubescens* *Centaurea incana*
 (xenobiotic)
 (CCL₃)
 .(Brant & Rumack, 1993)

 .
 Matricaria pubescens *Centaurea incana*

 .
 .(Bessel et al., 2001; Larrey, 2000; Lee, 2003)

 .
 (Basu, 2003; Higuchi & Gores, 2003; Kaplowitz, 2002; ()
 .Nelson, 1990)

 .
 (Ko et al., 2006; Jeon et al., 2002; Oh et .al., 2002)

(Stacey et al., 1993)

AIT AsT

-

CCL₄

.CCL₄

AsT

AIT

AsT

Matricaria pubescens

Centaurea incana

(33 32)

CCL₄

AIT

CCL₄

AsT

AIT

Matricaria pubescens

Centaurea incana

.CCL₄

AsT

AIT

/ 800

Matricaria pubescens

/ 500

Centaurea incana

.AsT

AIT

MDA

(42 41 40)

2.7

CCL₄

Matricaria pubescens

Centaurea incana

AsT

AIT

MDA

4

24

.CCL₄

CCL₄

AIT AsT

-

(Alkaline Phosphatase (ALP))

(Zimmerman, 1978)

(Cholestatic)

ALP

-

) AIT AsT

(

(TG)

(Very Low Density

Lipoproteins) VLDL
(Brattin et al., 1985)

(Smuckler et al., 1962)

(Brattin et al., 1985)

Holley &)

(Pater et al., 1992)

(Cheeseman, 1993)

(Stacey et al., 1993)

(Maellaro et al., 1990; Mohamed et al., 1999)

.MDA

CCL₄

CCL₄

CCL₄

.MDA

.CCL₄

Matricaria pubescens

Centaurea incana

Centaurea incana

CCL₄

Matricaria pubescens

Centaurea

MDA

Matricaria pubescens

incana

(AsT, AIT)

Matricaria pubescens

Centaurea incana

. CCL₄

ملخص باللغة الإنجليزية
English summary
Résumé en anglais

Introduction :

Reactive oxygen species (ROS) encompass a variety of diverse chemical species, including both free radicals (containing highly reactive unpaired electrons), such as superoxide ($O_2^{\circ-}$) and hydroxyl radicals (OH°), and other molecular species, such as hydrogen peroxide (H_2O_2). Accordingly, some of these species, such as $O_2^{\circ-}$ and OH° , are extremely unstable, whereas others, like hydrogen peroxide, are freely diffusible and relatively long-lived. (*Landmesser & Drexler, 2006*). These ROS have a causal relationship with oxidative stress. They are produced during normal intracellular metabolism, e.g mitochondrial metabolism, and the action of P_{450} cytochromes and superoxide oxidase. Oxidative stress is the inappropriate exposure to ROS and results from the imbalance between prooxidants and antioxidants leading to cell damage and tissue injury. ROS generation is increased in many pathological situations, including heart disease, diabetes, liver injury, cancer, aging etc. (*Giordano, 2005 ; Rolo & Palmeira., 2006 ; Jaeschke, 2000 ; Bokov et al., 2004*).

Recent studies indicated that oxidative stress might be a pivotal originating in the pathogenesis of the liver diseases including drug-induced hepatic damage, alcohol hepatitis and viral hepatitis or ischemic liver injury (*Albano, 2002 ; Amin & Hamza., 2005 ; Jaeschke et al., 2002*).

Over production of free radicals are toxic to hepatocytes and initiate reactive oxygen species mediated cascade causing hepatocyte death, leading to acute hepatic damage (*Gutteridge, 1993 ; Pessayre, 1995 ; Sies, 1991*).

Maintaining the balance between ROS and antioxidants especially superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione (GSH), vitamin A, C and E, flavonoids and polyphenols is there fore crucial, and could serve as a major mechanism in preventing damage by oxidative stress, this balance has been suggested to play an important role in drug toxicity, such as carbon tetrachloride (CCL_4).

CCL_4 is a classically known compound that causes hepatotoxicity by an acute exposer (*Recknagel, 1967 ; Recknagel et al., 1989*) and it induces cirrhosis after chronic exposer (*Rubin & Poper,1967*). It prometly reacts to the organs mainly the liver through its chemical reactivity properties to the surrounding molecules basically (*Gastro & Diaz-*

Gomez, 1972 ; Diaz-Gomez et al., 1973). Through covalent binding of the compound to the microsomal lipids and membrane proteins and through lipids peroxidation (*Comporti et al., 1965 ; Ghosal & Recknagel, 1965 ; Recknagel, 1967*).

Hove (1948) first proposed that CCL_4 was a “Prooxidant”. *Oberling & Rouiller (1956)* demonstrated early pathological involvement of the endoplasmic reticulum and suggested that CCL_4 is activated by a microsomal process. *Bulter (1961)* showed that CCL_4 was metabolized to chloroform *in vivo* in the absence of molecular oxygen. *Recknagel & Ghoshal (1966)* suggested that primary biochemical lesion involved in CCL_4 toxicity is lipid peroxidation. Following *Bulter (1961)*, they consider that CCL_4 is converted, by a microsomal process, into free radicals, which then catalyze chains of autoxidation in the structural lipids of microsomes and mitochondria, resulting in fatty acid accumulation and cellular necrosis. *Slater (1966)* has also postulated that CCL_4 is converted in microsomes to CCL_3° radicals that initiate lipid peroxidation, which, he considers, may promote necrosis by a “diffusion,” process and fat accumulation by a “localized” process.

It is important to point out that lipid peroxidation may produce injury by compromising the integrity of membranes and by covalent binding of reactive intermediates to important biological molecules like GSH; finally the process leads to necrosis and liver damage in general. The effects of antioxidants on oxidative stress are mainly measured through certain observable biomarkers, including the enzymatic activities of catalase, SOD, GSH-Px, and GSH-reductase, as well as thiobarbituric acid reactants (TBARS) levels, an indirect measurement of free-radical production (*Maritim et al., 2003; Johansen et al., 2005; Valko et al., 2007*).

Herbal drugs play a major role in the treatment of hepatic disorders. In Algeria, a number of medicinal plants and their formulations are used to cure hepatic disorders in traditional systems of medicine (*Ould El Hadj et al., 2003; Maiza et al., 1993*).

Centaurea incana and *Matricaria pubescens* are used in traditional medicine, plant of family Compositae. The first is a wild plant. The rhizomes are ethnomedicinally useful in the treatment of hepatic diseases (*Aclynou et al., 1982*). But the second is used in the case of internal and external inflammations,

The main objective of the study was to evaluate the hepatoprotective activity of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* to verify tribal or folk claims in using this herb against liver disorders. In the present investigation, the antihepatotoxic activity of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* Methanolic extract was conducted in acute liver injury model against carbon tetrachloride in preventive treatments.

Materials and methods

Reagents and chemicals products

The DPPH radical (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) from Sigma Chemical, the antioxidant agent BHT (butylated hydroxytoluene), linoleic acid, β -carotene and tween 40, rutin, quercetin et gallic acid, hydrogen peroxide (H_2O_2), thiobarbituric acid and trichloroacetic acid, Carbon tetrachloride.

Study carry out in vitro:

Determination of free radical scavenging activity

The free radical scavenging activity of the extracts, based on the scavenging activity of the stable 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical, was determined by the method described by (Cuendet et al., 1997; Burits and Bucar, 2000). The free radical scavenging activity of the *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* extract was measured in terms of hydrogen donating or radical scavenging ability using the stable radical DPPH. The assay was carried out with aliquots of 50 μ L of each sample added to 5 mL of a methanol solution of 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl(DPPH) 0.004% and the mixture was incubated at a temperature of 25°C for 30 min and the absorbance of each solution was determined at 517 nm. The scavenging effect of the radical of each sample was calculated and compared with the scavenging effect of quercetine, rutin and gallic acid. All the tests were conducted in triplicate. The capability to scavenge the DPPH radical was calculated using the following equation:

$$\text{DPPH Scavenged (\%)} = \frac{(A_{\text{cont}} - A_{\text{test}})}{A_{\text{cont}}} \times 100$$

Where A_{cont} is the absorbance of the control reaction and A_{test} is the absorbance in the presence of the sample of the extracts. The antioxidant activity of the extract was expressed as IC_{50} . The IC_{50} value was defined as the concentration (in mg/ml) of extracts that inhibits the formation of DPPH radicals by 50%.

β -carotene/linoleic acid assay

The antioxidant activity of the extracts was evaluated using a β -carotene/linoleate model system, by (Aslan *et al.*, 2006) method. A stock solution of β -carotene-linoleic acid mixture was prepared as follows: A solution of β -carotene was prepared by dissolving 0.5 mg of β -carotene in 1 mL of chloroform. After chloroform was rotary evaporated at 40 °C under vacuum, 25 μ l of linoleic acid, 200 mg of Tween 40 were added. The volume of the resulting mixture was completed up to 100 mL with distilled water saturated with oxygen was added with vigorous shaking. 2500 μ l of this reaction mixture was dispersed to test tubes and 350 μ l portions of the extracts prepared in methanol at 2 mg/ml concentrations were added and the emulsion system was incubated for up to 48 h at room temperature. The same procedure was repeated with the positive controls, (BHT). After this incubation period, absorbance of the mixtures was measured at 490 nm. Antioxidative capacities of the extracts were compared with BHT at the same concentration.

Determination of total phenolic content and flavonoids:

Total soluble phenolics in the methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* were determined with Prussian blue according to the method of Price and Butler (1977), with slight modifications of Graham (1992), using gallic acid as a standard compound. 0.1 ml of methanol extract was diluted with 3 ml of distilled water and the content mixed thoroughly. 1 min later, 1 ml of FeCl₃ (0.002 N) was added and the mixture was allowed to stand for 15 min. 5 ml of stabilisant solution (1% gomme Arabic, 85% phosphoric acid and distilled water; 1:1:3 V:V:V). The absorbance of the solution was read at 700 nm in spectrophotometer with reagent blank. The concentration of total phenolic compounds in the methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* was determined as μ g of gallic acid equivalent / weight dry plant.

The flavonoids content in the methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* was determined by (Boharun *et al.*, 1996) method using quercetin and rutin as a reference compound. One millilitre of methanol extract was mixed with 1 ml aluminium trichloride AlCl₃ (2%). The absorbance at 430 nm was read after 10 min. The concentration of total flavonoid compounds in the methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* was determined as mg of quercetin and rutin equivalent / weight dry plant.

Experimental animals

Adult male albino rats weighing 110–130 g and mice weighing 25-30 g were used in the experimental present study. The animals were bred in plastic and metallic cages (six to eight animals in each cage) with fed food and water *ad libitum*. The room housing of temperature, average of 25°C.

Animal treatment

For study of preventive effect of extract methanolic of CI and MP on CCl₄ –induced hepatotoxicity, our study carry out on two models of animals as follows:

Study carry out on rats:

The animals were randomly divided into six different groups comprising 5 to 7 animals each. Group I served as controls and received an injection of vehicle (olive oil) alone; Acute liver injury in rats was induced by a single intraperitoneal injection with CCl₄ dissolved in an equal volume of olive oil at a dose of 3 mL/kg body weight, group II, which is well documented to induce hepatotoxicity. Group III was administered Methanolic extract of *CI* at a dose of 500 mg/kg alone. In group IV was administered Methanolic extract of *CI* at a dose of 500 mg/kg and was injected by CCl₄ i.p , at a dose of 3ml/kg body weight. Group V was administered Methanolic extract of *MP* at a dose of 800 mg/kg alone. In group VI was administered Methanolic extract of *MP* at a dose of 800 mg/kg and was injected by CCl₄ i.p , at a dose of 3ml/kg body weight. After 4 weeks of treatment, All of the animals were sacrificed 24 h after administration of CCl₄, and blood was collected, serum separated and stored at –20 °C.

Study sell out on mice:

The animals were randomly divided into five different groups comprising 8 animals each. Group I served as controls and received an injection of vehicle (olive oil) alone; Acute liver injury in rats was induced by a single intraperitoneal injection with CCl₄ dissolved in an equal volume of olive oil at a dose of 3 mL/kg body weight, group II. Group III was administered Methanolic extract of *CI* at a dose of 100 mg/kg and was injected by CCl₄ i.p , at a dose of 3ml/kg body weight. In group IV was administered Methanolic extract of *MP* at a dose of 200 mg/kg and was injected by CCl₄ i.p , at a dose of 3ml/kg body weight. Group V was administrated 0.33 mg/kg of quercetin as reference molecule.

Estimation of serum AST, ALT, level

Alanine amino transferase (ALT) and aspartate amino transferase (AST). As a quantitative measure of liver injury by CCl₄. The activities of ALT and AST in the serum were measured by using Auto analyzer (Architedt c system).

Estimation of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)

The TBARS level, an index of malonyldialdehyde (MDA), the last product of lipid breakdown caused by oxidative stress, was evaluated by the thiobarbituric acid reactive substances method (TBARS) and was expressed as nmol/g wet tissue production was determined by the method of *Ohkawa et al. (1979)*.

Briefly, an aliquot of 500ml of tissue homogenates (10%, w/v) was mixed thoroughly with aqueous solution of thiobarbituric acid (0.67% , 1ml) and trichloroacetic acid (20% , 0.5 ml) and heated at 95 °C for 15 min in a water bath. The suspension was then cooled to room temperature. After cooling, 4 ml n- butanol were added and mixed vigorously. The n-butanol layer was separated by centrifugation at 3000 r/min for 15 min. the absorbance of the pink coloured supernatant was taken for spectrophotometry measurement at 530 nm for MDA assay. The result was compared to a standard curve of malondialdehyde (MDA) and results are expressed as nanomoles MDA per gram wet weight of tissue.

Catalase activity

Catalase (CAT) activity was measured by the method of (*Clairborne, 1985*). An aliquot of homogenate supernatants (50µl) was added to a quartz cuvette and the reaction was started by the addition of freshly prepared H₂O₂ (19mM) in phosphate buffer (50mM, pH 7.0). The rate of H₂O₂ decomposition was measured spectrophotometrically at 240 nm during 120 s. The activity of CAT was expressed as mmol H₂O₂/g wet tissue/min.

Body weight measurement

The body weight of the rats after CCl₄ administration was measured and compared with that of the control animals. We measured the body weight of the rats in the groups before and after CCl₄ administration and compared the changes in weight in each group.

Statistical analysis

Results are expressed as Means ± SEM and all statistical comparisons were carried out by means of one-way ANOVA test followed by Tukey-Kramer multiple comparisons test. The difference showing a P level of 0.05 or lower was considered to be statistically significant.

Results and discussion

DPPH is usually used as a reagent to evaluate free radical scavenging activity of antioxidants (*Oyaizu, 1986*). DPPH is a stable free radical and accepts an electron or hydrogen radical to become a stable diamagnetic molecule (*Soares et al., 1997*). The reduction capability of DPPH radical is determined by the decrease in absorbance at 517 nm induced by antioxidants. Quercetin, rutin and gallic acid are the reagents used as standards. The extracts are able to reduce the stable radical DPPH to the yellow-coloured diphenylpicrylhydrazine. The scavenging effect of methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* and standards with the DPPH radical is in the following order: *Centaurea incana* (0.369 mg/ml) > rutin (0.361 mg/ml) > quercetin (0.34 mg/ml) > *Matricaria pubescens* (0.162 mg/ml) > gallic acid (0.058 mg/ml). The experimental data of these species reveal that these extracts have the effect of scavenging free radical. From Fig. 28.

In the β -carotene/linoleic acid assay the antioxidant capacity is determined by measuring the inhibition of the organic compounds and the conjugated diene hydroperoxides arising from linoleic acid oxidation (*Tepe et al., 2005*). This assay has been used to simulate the oxidation of the membrane lipid components in the presence of antioxidants inside the cell (*Mata et al., 2007*). The results obtained from extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* are presented in Table 8 and Fig.29. Samples of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* shows high inhibition of peroxidation 97.05 % and 100.25 % respectively in a concentration of 2 mg/mL, higher than BHT (96.04 %) in the same concentrations.

The systematic literature collection, pertaining to this investigation indicates that the plant phenolics constitute one of the major groups of compounds acting as primary antioxidants or free radical terminators. Therefore, it is worthwhile to determine their total amount in the plants chosen for the study. Flavonoids as one of the most diverse and widespread group of natural compounds, are likely to be the most important natural phenolics (*Agrawal, 1989*). These compounds possess a broad spectrum of chemical and biological activities including radical scavenging properties.

The total amount of phenolic content present in *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* was shown in table 7. In the *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* (1g), 27.11 and 53.27 mg gallic acid equivalent of phenols respectively was detected. Phenolic compounds are known as powerful chain breaking antioxidants (*Shahidi & Wanasundara, 1992*). Phenols are

very important plant constituents because of their scavenging ability due to their hydroxyl groups (*Hatano et al., 1989*). The phenolic compounds may contribute directly to antioxidative action. Phenolic compounds are one of the most widely distributed plant secondary products. The ability of these compounds to act as antioxidants has been well established. Polyphenols are multifunctional by acting as reducing agents, hydrogen donating antioxidants and singlet oxygen quenchers (*Rice-Evans et al., 1996*).

The total flavonoid contents present in *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* was shown in table 7. In the *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* (1g), 11.70 and 20.00 mg quercetin and 24.46 and 43.44 mg rutin equivalent of flavonoids / weight dry plant respectively was detected.

There has been considerable interest in recent years in the cytoprotective and hepatoprotective effects of flavonoids, especially in the context of their modes of action as antioxidants. The electron-donating properties of flavonoids are well defined to explain their antioxidant properties in vitro (*Bors et al. 1995; Castelluccio et al., 1995; Rice-Evans et al., 1996*). Structurally important features defining the reduction potential of flavonoids are the hydroxylation pattern, a 3',4'-dihydroxy catechol structure in the B-ring, the planarity of the molecule and the presence of 2,3-unsaturation in conjugation with a 4-oxo function in the C-ring. Many studies have described the antioxidant efficacy of flavonoids in inhibiting the lipid peroxidation (*Castelluccio et al., 1995; Salah et al., 1995; Hirano et al., 2000*). In addition, their ability to act as antioxidants in vitro is based on metal-chelating capacity (*Brown et al., 1998; Morel et al., 1998*) and on the quenching of singlet oxygen (*Tournaire et al., 1993*). However, although flavonoids react rapidly with ROS/RNS in chemical systems in vitro, their reactions in vivo will be dependent on the form that is bioavailable to cells and tissues. Although the pool of data demonstrating the in vitro effects of flavonoids as antioxidants or modulators of protein functions is extensive, only little is known about the antioxidant potential and bioactivity of in vivo flavonoid metabolites. This is surprising since early investigations in the 1950–1960s in mammals already indicated that most of the flavonoids are conjugated and metabolized mainly in the liver or degraded by the colonic microflora (*Schoeter et al., 2002*).

In general, the methanol extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* showed strong antioxidant activity, DPPH radical and β -carotene/linoleate when compared to standards such as quercetin, rutin, gallic acid and BHT. The antioxidative effect of

Centaurea incana and *Matricaria pubescens* extracts is may be due to the phenolic components. Thus, the DPPH radical scavenging activity of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* extracts may be mostly related to their phenolic hydroxyl group. The concentration of hydrogen peroxide in water may vary according to the phenolic compounds. Since phenolic compounds present in the extract are good electron donors, they may accelerate the conversion of $H_2O_2 \rightarrow H_2O$ (Ruch et al., 1984). As the good electron donors, they show reductive capability on reducing Fe^{3+} to Fe^{2+} .

Thus, the *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* found to contain a noticeable amount of total phenols and flavonoids and can play a major role in exhibiting antioxidant potential. The results of this study indicated that *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* can be used as easily accessible source of natural antioxidants and as a possible utilisation in pharmaceutical industry. .

Effects of Centaurea incana and Matricaria pubescens on CCl₄-induced hepatotoxicity

The single intraperitoneal injection with CCl_4 caused severe hepatotoxicity in rats, as evidenced by the significant elevation of serum AST and ALT activities after the administration of CCl_4 . The protective effects of pre-treatment with *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* on the CCl_4 -induced elevation of serum AST and ALT activities are presented in Fig. (32, 33). The activities of serum AST and ALT in the CCl_4 group were much higher than those in the control group. However, pre-treatment with *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* significantly prevented the elevation of serum AST and ALT activities induced by CCl_4 treatment. So the pre-treatment with *Centaurea incana* at a dose of 500 mg/kg and *Matricaria pubescens* at a dose of 800 mg/kg partially prevented the elevation of AST and ALT levels.

As shown in Fig. (40, 41, 42), the concentration of MDA, an end product of lipid peroxidation, in the rats treated with CCl_4 was increased 2.7-fold when compared with the vehicle control rats. Consistent with the serum AST and ALT activities, pre-treatment with *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* for 4 weeks to the rats and 1 week to the mice resulted in a significant decrease in the concentration of hepatic MDA when compared with the CCl_4 group. In addition, at 24 h, catalase Activity was increased in the rats treated with CCl_4 when compared to control levels.

Carbon tetrachloride is the best characterized system of xenobiotic-induced hepatotoxicity and is frequently employed as a model to study antihepatotoxic. It is metabolized in the body to a highly reactive trichloromethyl radical (CCl_3°) which attacks membrane phospholipid stimulating lipid peroxidation and cell lysis .

The aim of the present study was to investigate the potential antioxidant and hepatoprotective effects of CI and MP on the free radical damage of liver caused by carbon tetrachloride in rats and mice.

Liver is well known to be the major organ responsible for the metabolism of drug and toxic chemicals, and there fore is the primary target organ for nearly all the toxic chemicals (*Bessel et al., 2001; Larrey, 2000; Lee, 2003*).

Various pharmacological or chemical substances are known to cause hepatic injuries, such as CCL_4 . Excessive dose exposure to these hepatotoxins may induce acute liver injury characterized by abnormality of hepatic function, and degeneration, necrosis or apoptosis of hepatocytes (*Basu, 2003; Higuchi & Gores, 2003; Kaplowitz, 2002; Nelson, 1990*).

Our results showed that CCL_4 administration caused sever acute liver damage in rats and mice, demonstrated by decreased of body weight and significant elevation of relative liver weight (*Ko et al., 2006; Jeon et al., 2002; Oh et al., 2002*).

Hepatocytes contain many enzymes that may be released in to the blood if the cell membranes are damages (*Stacey et al., 1993*). Because of their high concentrations and ease liberation from the hepatocyte cytoplasm, ALT and AsT are very sensitive indicators of hepatocellular lesions within the liver. Several researchers reported the elevation in serum transaminases following administration of toxic doses of CCL_4 in rats and mice.

Our results showed that a significant increase in the activities of ALT and AsT in CCL_4 treated rats. The increase in the activities of these enzymes in plasma suggests enhanced hepatocellular damage by CCL_4 .

Elevated serum ALP has been classified to reflect cholestatic injury more selectively than parenchymal injury (*Zimmerman, 1978*), as ALP is usually found in bile duct epithelium. ALP is also present in bane, intestinal and kidney cells.

In the present investigation, serum ALP levels was found to be not significantly elevation in CCL_4 induced group as copared to the other groups.

Hepatocyte secretion of triglycerides (TG) is rapidly inhibited by CCL₄. The TG secretory mechanism involves intracellular traffic and ultimate exocytosis of very low density lipoproteins (VLDL), processes that depend on structural and functional integrity of components of the cytoskeleton (Brattin *et al.*, 1985). Hepatocyte protein synthesis is also rapidly depressed by CCL₄ (Smuckler *et al.*, 1962). In this case, structural and functional integrity of the endoplasmic reticulum is compromised. Eventually lysosomes, the mitochondria and the plasma membrane sustain irreversible injury (Brattin *et al.*, 1985).

In our study, hepatocyte secretion of TG and protein synthesis were found to significantly decrease in CCL₄ induced group as compared to the other groups.

Lipid peroxidation is often the first parameter to which researchers' turn when they wish to prove the involvement of free radicals in cell damage. It is of particular significance as a damaging reaction consequent to free radicals production (Holley & Cheeseman, 1993), due to its occurrence in cell membranes (Pater *et al.*, 1992), the autocatalytic nature of the process once initiated (Stacey *et al.*, 1993) and the observation that hepatic lipid peroxidation and necrosis were found to occur in ultimate consequence (Maellaro *et al.*, 1990; Mohamed *et al.*, 1999).

Here we examined the degree of oxidative stress induced by CCL₄ by determination of MDA concentration. The results showed that CCL₄ administration caused severe acute liver damage in rats and mice, demonstrated by significant elevation of MDA contents. Moreover, antioxidant enzyme catalase activities were increased by CCL₄ in mice and rats.

For the therapeutic strategies of liver injury and disease, we postulate that it is important to find antioxidant compounds which are able to block liver injuries through trichloromethyl free radical generated by CCL₄. Therefore, we strongly speculated that *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* can protect against diseases which are caused by free radicals, because they have a radical scavenging activity.

In our study, we indicated for the first time that *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* treatment have a potent protective effect against oxidative stress induced by CCL₄ in rats and mice, as revealed by remarkable decrease in MDA content, additionally, methanolic extract of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* could ameliorate acute liver damage to a high degree, as demonstrated by reduction of serum AsT, ALT levels.

In conclusion, our investigation provided convincing data that *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* have an impressive hepatoprotective effects on acute liver injuries induced by CCL₄. The mechanisms underlying hepatoprotection of the methanolic extract of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens* may be related to both its radical scavenging properties and indicate effects as a regulator of antioxidative systems, which might be considered to be therapeutic in clinical situations, but more studies should be carried out in the future.

ملخص باللغة الفرنسية

French summary

Résumé en français

Introduction

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) englobent une variété d'espèces chimiques diverses, y compris les radicaux libres (contenant des électrons non appariés très réactif), comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et les radicaux hydroxyles (OH^{\cdot}), et d'autres espèces moléculaires, tels que l'hydrogène peroxyde (H_2O_2). En conséquence, certaines de ces espèces, comme $O_2^{\cdot-}$ et OH^{\cdot} , sont extrêmement instables, alors que d'autres, comme le H_2O_2 , sont librement diffusables et relativement ont une longue durée de vie. (Landmesser & Drexler, 2006). Ces ERO ont une relation de causalité avec le stress oxydatif. Ils sont produits au cours du métabolisme intracellulaire normale, par exemple le métabolisme mitochondrial, sous l'action des cytochromes P_{450} et la superoxyde oxydase. Le stress oxydatif issue de l'exposition inappropriée aux radicaux libres et le résultat d'un déséquilibre entre les antioxydants et les prooxydants conduisant à des lésions cellulaires et tissulaires. La génération des ERO est augmentée dans de nombreuses situations pathologiques, y compris les maladies cardiaques, le diabète, les lésions hépatiques, le cancer, vieillissement, etc. (Giordano, 2005 ; Rolo & Palmeira., 2006 ; Jaeschke, 2000 ; Bokov et al., 2004).

Des études récentes ont montré que le stress oxydatif pourrait être un pivot originaire de la pathogenèse des maladies hépatiques y compris les médicaments induites des dommages hépatiques, une hépatite d'alcool et les hépatites virales ou de lésions du foie ischémique (Albano, 2002 ; Amin & Hamza., 2005 ; Jaeschke et al., 2002).

La surproduction de radicaux libres est toxique pour les hépatocytes. Elle est responsable à l'initiation d'une cascade intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène causant la mort des hépatocytes, conduisant à une dégradation hépatique aiguë (Gutteridge, 1993 ; Pessayre, 1995 ; Sies, 1991).

Le maintenir de l'équilibre entre les ERO et les antioxydants, en particulier la superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxydase (GPX), glutathion (GSH), vitamine A, C et E, les flavonoïdes et les polyphénols est-il donc cruciale, et pourrait servir comme mécanisme majeur dans la prévention des dommages provoqués par le stress oxydatif, cet équilibre a été suggéré de jouer un rôle important dans la toxicité des médicaments, tels que le tétrachlorure de carbone (CCL_4).

CCL_4 est un composé classiquement connu comme agent hépatotoxique après exposition aiguë (Recknagel, 1967 ; Recknagel et al., 1989) et il induit une cirrhose après exposition

chronique (*Rubin & Poper, 1967*). Il réagit aux différents organes principalement le foie grâce à ses propriétés chimiques réactives aux molécules fondamentalement environnantes (*Gastro & Diaz-Gomez, 1972 ; Diaz-Gomez et al., 1973*), par des liaisons covalentes du composé à des lipides microsomiques et les protéines membranaires et par la peroxydation lipidique (*Comporti et al., 1965 ; Ghosal & Recknagel, 1965 ; Recknagel, 1967*).

Hove (1948) le premier qui a proposé que le CCL_4 était un "pro-oxydant». *Oberling & Rouiller (1956)* ont démontré une implication pathologique précoce du réticulum endoplasmique et ont suggéré que le CCL_4 est activé par un processus microsomique. *Bulter (1961)* a montré que le CCL_4 a été métabolisé au chloroforme in vivo en absence d'oxygène. *Recknagel et Ghoshal (1966)* suggère que la primaire lésion biochimique contribue à la toxicité du CCL_4 est la peroxydation lipidique. À la suite de *Bulter (1961)*, ils considèrent que le CCL_4 est converti, par un processus microsomaux, aux radicaux libres, qui catalysent des chaînes d'auto-oxydation des lipides microsomiques structurelle et mitochondriale, entraînant une accumulation de gras et de la nécrose cellulaire. *Slater (1966)* a également postulé que le CCL_4 est converti dans les microsomes au radical CCL_3° où l'initiation de la peroxydation lipidique a lieu. Il estime, que la nécrose promouvoir par le processus de "diffusion," et l'accumulation des graisses par le processus de "localisés".

Il est important de souligner que la peroxydation lipidique peut produire des dommages en compromettant l'intégrité des membranes et par l'intermédiaire réactifs des liaisons covalentes aux molécules biologiques importantes comme GSH, enfin le processus mène à la nécrose et les lésions hépatiques en général.

Les effets des antioxydants sur le stress oxydatif sont essentiellement mesurée à travers certains biomarqueurs observables, y compris les activités enzymatiques de la catalase, SOD, GSH-Px, et GSH-réductase, ainsi que les niveaux des réactifs d'acide thiobarbiturique (TBARS), une mesure indirecte de la production des radicaux libre (*Maritim et al., 2003, Johansen et al., 2005; Valko et al., 2007*).

Les médicaments à base de plantes jouent un rôle majeur dans le traitement des troubles hépatiques. En Algérie, un certain nombre de plantes médicinales et leurs formulations sont utilisées pour soigner les troubles hépatiques dans les systèmes traditionnels de la médecine (*Ould El Hadj et al., 2003; Maiza et al., 1993*).

Centaurea incana et *Matricaria pubescens* sont des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle, elles appartiennent à la famille des compositae. La première est une plante sauvage, leur rhizomes sont utilisés dans le traitement des maladies hépatiques (*Aclinou et al., 1982*). Alors que la 2^{ème} est utilisée dans le cas des inflammations internes et externes,

L'objectif principal de cet étude était d'évaluer l'activité hépatoprotectrice de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* pour confèrmer la possibilité d'utiliser ces plantes médicinales dans les revendications populaires contre les troubles du foie. Dans la présente enquête, l'activité antihepatotoxique des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a été menée dans le modèle de lésions hépatiques aiguës provoqué par le tétrachlorure de carbone dans les traitements préventifs.

Matériels et méthodes

Réactifs et produits chimiques

Le radical DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) de la société de Sigma, l'agent chimique antioxydant BHT (butylated hydroxytoluene), acide linoléique, β - carotene et tween 40, rutine, quercétine et l'acide gallique, l'hydrogène peroxyde (H_2O_2), l'acide thiobarbiturique et l'acide trichloroacétique et le Tétrachlorure de carbone.

Etude effectuée in vitro :

Détermination de l'effet scavenger des radicaux libres

l'effet scavenger des radicaux libres des extraits, fondée sur l'effet scavenger de 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical libre stable, a été déterminée selon la méthode décrite par (*Cuendet et al., 1997; Burits et Bucar , 2000*). l'effet scavenger des radicaux libres des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a été mesurée en termes de donner l'hydrogène ou la capacité scavenger en utilisant le radical DPPH stable. L'essai a été effectué avec des aliquotes de 50 μ L de chaque échantillon ajoutés à 5 ml d'une solution méthanolique de 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) 0,004% et le mélange a été incubé à une température de 25 ° C pendant 30 min et l'absorbance de chaque solution a été déterminée à 517 nm. L'effet scavenger du radical de chaque échantillon a été calculé et comparé avec l'effet scavenger de la quercétine, la rutine et l'acide gallique. Tous les tests ont été réalisés en triple. La capacité de récupération du radical DPPH a été calculée selon l'équation suivante:

$$\text{DPPH Scavenged (\%)} = \frac{(A_{\text{cont}} - A_{\text{test}})}{A_{\text{cont}}} \times 100$$

Lorsque A_{cont} est l'absorbance de la réaction de contrôle et A_{test} est l'absorbance en présence de l'échantillon des extraits. L'activité antioxydante de l'extrait a été exprimée en IC_{50} . La valeur IC_{50} a été définie comme la concentration (en mg / ml) d'extraits qui inhibe la formation de 50% des radicaux DPPH.

β-carotène/ acide linoléique :

L'activité antioxydante des extraits a été évalué à l'aide d'un système modèle β - carotene/linoleate. par la méthode de (*Aslan et al., 2006*). Le mélange d'une solution stock de β-carotène/acide linoléique a été établi comme suit: Une solution de β-carotène a été préparée en dissolvant 0,5 mg de β-carotène dans 1 ml de chloroforme. Après l'évaporation rotatifs du chloroforme à 40 ° C sous vide, 25 µl d'acide linoléique, 200 mg de Tween₄₀ ont été ajoutés. Le volume du mélange résultant a été achevé jusqu'à 100 mL d'eau distillée saturée en oxygène avec une forte agitation. 2500 microlitres de ce mélange réactionnel a été dispersée à des tubes à essai et des portions de 350 microlitres des extraits préparés dans le méthanol à 2 mg / ml, ont été ajoutées et le système d'émulsion a été incubées pendant 48 h à température ambiante. La même procédure a été répétée avec les contrôles positifs, (BHT). Après cette période d'incubation, l'absorbance des mélanges a été mesurée à 490 nm. La capacité antioxydative des extraits ont été comparés avec le BHT à la même concentration.

Détermination du contenu total des phénols et des flavonoïdes :

Les composés phénoliques Total solubles dans l'extrait méthanolique de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* ont été déterminées par la Bleau prussienne selon la méthode du *Price et Butler (1977)*, avec des modifications légères de *Graham (1992)*, utilisant de l'acide gallique comme composé du standard. 0,1 ml d'extrait méthanolique a été dilué avec 3 ml d'eau distillée et le contenu mélangé à fond. 1 min plus tard, 1 ml de $FeCl_3$ (0,002 N) a été ajouté et le mélange est laissé au repos pendant 15 min. 5 ml de la solution stabilisante (1% gomme arabe, 85% d'acide phosphorique et d'eau distillée; 1:1:3 V: V: V). L'absorbance de la solution a été lue à 700 nm dans le spectrophotomètre avec blanc de réactif. La concentration en composés phénoliques des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a été déterminée en mg équivalent de l'acide gallique / plante en poids sec.

La teneur en flavonoïdes dans les extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a été déterminée par la méthode (Boharun et al., 1996) utilisant la quercétine et rutine comme des composés de référence. 1 millilitre d'extrait méthanolique a été mélangé avec 1 ml trichlorure d'aluminium AlCl₃ (2%). L'absorbance à 430 nm a été lue après 10 min. La concentration en composés flavonoïdes dans les extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a été déterminée en mg de quercétine et de rutine équivalent / plante en poids sec.

Animaux d'expérimentation

Notre étude a été réalisée sur des rats wistar albinos mâles pesant 110-130 g et sur des souris wistar albinos mâles dont le poids est compris entre 25-30 g. les animaux sont élevés dans des cages en plastiques et en métal (de six à huit animaux par cage) avec accès libre à la nourriture et à l'eau. L'animalerie est maintenue à une température ambiante d'environ 25° c.

Traitements des animaux

Pour l'étude de l'effet préventif des extraits méthanoliques de CI et MP sur la toxicité de tétrachlorure de carbone, notre étude a été effectuée sur deux types d'animaux comme suit :

Etude effectuée sur les rats

Les animaux ont été répartis en six groupes différents comprenant de 5 à 7 animaux chacun. Groupe I ont servi de témoins et a reçu une injection du véhicule (huile d'olive) seuls, l'atteinte hépatique aiguë chez le rat a été induite par une injection intrapéritonéale unique avec CCl₄ dissous dans un volume égal d'huile d'olive à la dose de 3 mL / kg de poids corporel, qui est bien documenté pour provoquer une hépatotoxicité, groupe II. Groupe III a été administré l'extrait méthanolique de CI à une dose de 500 mg / kg seul. Groupe IV a été administré l'extrait méthanolique de CI à une dose de 500 mg / kg suivit par une injection ip par le CCl₄, à une dose de 3ml/kg poids corporel. Groupe V a été administré l'extrait méthanolique de MP à une dose de 800 mg / kg seul. Groupe VI a été administré l'extrait méthanolique de MP à une dose de 800 mg / kg suivit par une injection ip par le CCl₄, à une dose de 3ml/kg poids corporel. Après 4 semaines de traitement, tous les animaux ont été sacrifiés 24 h après l'administration de CCl₄, et le sang a été recueillis, le sérum triés et conservés à -20 °c.

Etude réalisée sur les souris

Les animaux ont été divisés en cinq groupes comprenant 8 animaux chacun. Groupe I ont servi de témoins et a reçu une injection du véhicule (huile d'olive) seuls, l'atteinte hépatique aiguë chez le rat a été induite par une injection intrapéritonéale unique avec CCl₄ dissous dans un volume égal d'huile d'olive à la dose de 3 mL / kg de poids corporel, groupe II. Groupe III a été administré l'extrait méthanolique de CI à une dose de 100 mg / kg suivit par une injection ip par le CCl₄, à une dose de 3ml/kg poids corporel. Groupe IV a été administré l'extrait méthanolique de MP à une dose de 200 mg / kg suivit par une injection ip par le CCl₄, à une dose de 3ml/kg poids corporel. Groupe V a été administré la molécule de la quercétine à une dose de 0.33 mg/kg suivit par une injection ip par le CCl₄, à une dose de 3ml/kg poids corporel et prend comme molécule de référence.

Estimation des taux sérique de ALT, AST

Alanine amino transférase (ALT) et aspartate amino-transférase (AST) sont considérés Comme mesure quantitative de l'atteinte hépatique provoqué par le CCl₄. les activités de l'ALT et AST dans le sérum ont été mesurées en utilisant l'analyseur automatique (Architedt c Système).

Estimation des substances réactives d'acides thiobarbiturique (TBARS)

Les niveaux TBARS, représentent un indice de malonyldialdéhyde (MDA), le dernier produit de décomposition des lipides causés par le stress oxydatif, a été évaluée par la méthode de l'acide thiobarbiturique des substances réactives (TBARS) et a été exprimée en nmol / g de poids de tissu et a été déterminé par le méthode de *Ohkawa et al. (1979)*. Brièvement, une aliquote de 500ml d'homogénats de tissus (10%, p / v) a été bien mélangé avec une solution aqueuse d'acide thiobarbiturique (0.67% , 1ml) et d'acide trichloroacétique (20% , 0.5 ml) et chauffée à 95°C pendant 15 min dans un bain de l'eau . La suspension est ensuite refroidie à température ambiante. Après refroidissement, 4 ml n-butanol ont été ajoutés et mélangés vigoureusement. La couche de n-butanol a été séparé par centrifugation à 3000 tr / min pendant 15 min. l'absorbance du surnageant de couleur rose a été prise pour la mesure de la spectrophotométrie à 530 nm pour le dosage de MDA. Le résultat a été comparé à une courbe standard de malondialdéhyde (MDA) et les résultats sont exprimés en nanomoles MDA par gramme de poids frais de tissu.

L'activité de la catalase

L'activité de la catalase (CAT) a été mesurée par la méthode de (Clairborne, 1985). Une partie aliquote de surnageants homogénat (50µl) a été ajoutée à une cuvette de quartz et la réaction a été lancée par l'ajout de H₂O₂ fraîchement préparés (19mm) dans un tampon phosphate (50 mM, pH 7,0). Le taux de décomposition de H₂O₂ a été mesuré par spectrophotométrie à 240 nm pendant 120 s. L'activité de la CAT a été exprimée en H₂O₂ mmol / g de poids de tissu / min.

Poids corporel

Après l'administration de CCl₄, le poids corporel des rats a été mesuré et comparé au groupe témoin. Le poids corporel des rats a été mesuré dans les groupes avant et après l'administration de CCl₄ et comparé le temps de changements de poids dans chaque groupe.

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SE M et toutes les comparaisons statistiques ont été réalisées au moyen d'un test ANOVA suivie par Tukey-Kramer comparaisons multiples essais. La différence présentant un niveau P de 0,05 ou inférieure a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats et discussion :

Le DPPH est habituellement utilisé comme un réactif pour évaluer l'activité antioxydante de l'effet scavenger des radicaux libres (Oyaizu, 1986). Le DPPH est un radical libre stable, capable d'accepter un électron ou une radicaire d'hydrogène pour devenir une molécule diamagnétique stable (Soares et al., 1997). La capacité de réduction du radical DPPH est déterminée par la diminution de l'absorbance à 517 nm induite par les antioxydants. La Quercétine, la rutine et l'acide gallique sont des composés utilisés comme standards. Les extraits sont capables de réduire le radical DPPH stable au diphenylpicrylhydrazine de couleur jaune. l'effet scavenger des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* et les normes avec le radical DPPH est dans l'ordre suivant: *Centaurea incana* (0,369 mg / ml) < rutine (0,361 mg / ml) < quercétine (0,34 mg / ml) < *Matricaria pubescens* (0,162 mg / ml) < L'acide gallique (0,058 mg / ml). Les données expérimentales de ces espèces révèlent que ces extraits ont un effet scavenger des radicaux libres (Fig. 28).

Dans le dosage de β -carotène / acide linoléique, la capacité antioxydante est déterminée en mesurant l'inhibition des composés organiques et le diène conjugué hydroperoxydes issus de l'oxydation de l'acide linoléique (Tepe et al., 2005). Ce test a été utilisé pour simuler l'oxydation des composants des lipides membranaires dans la présence d'antioxydants dans la cellule (Mata et al., 2007). Les résultats obtenus à partir d'extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* sont présentés au tableau 8 et Fig.29. Des échantillons d'extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* montre l'inhibition de la peroxydation lipidique élevée 97,05% et 100,25%, respectivement, en une concentration de 2 mg / mL, soit plus que le BHT (96,04%) dans les mêmes concentrations.

La collecte systématique de la littérature, se rapportant à cette enquête indiquent que les composés phénoliques végétaux constituent l'un des principaux groupes de composés agissant comme antioxydants primaires ou radicaux libres terminateurs. Par conséquent, il est utile pour déterminer leur teneur totale dans les plantes choisies pour l'étude. Les Flavonoïdes sont susceptibles d'être des composés phénoliques naturels les plus importants, comme l'un des groupes les plus diversifiés et large des composés naturels (Agrawal, 1989). Ces composés possèdent un large éventail d'activités chimiques et biologiques, notamment les propriétés radicales scavenger.

La teneur totale du contenu phénolique présentée dans la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* a été montrée dans le tableau 7. Dans (1g), de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens*, 27.11 et 53.27 mg de phénols équivalent d'acide gallique, respectivement, a été détectée. Les composés phénoliques sont connus en tant que puissante chaîne de rupture antioxydants (Shahidi & Wanasundara, 1992). Les phénols sont des composés très importants de la plante en raison de leur effet scavenger à cause de leurs groupes hydroxyles (Hatano et al., 1989). Les composés phénoliques sont contribuent directement à une action antioxydante. sont l'une des produits secondaires les plus largement distribués dans les plantes. La capacité de ces composés à agir comme des antioxydants a été bien établie. Les polyphénols sont multifonctionnels en agissant comme agents réducteurs, des antioxydants donneurs d'hydrogène et des Quencher de l'oxygène singulet (Rice-Evans et al., 1996).

La teneur totale en flavonoïdes présents dans la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* a été montrée dans le tableau 7. Dans (1g), de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens*, 11,70 et 20,00 mg de flavonoïdes équivalent de quercétine et 24,46 et 43,44 mg de flavonoïdes équivalent de rutine / poids sec de la plante, respectivement, a été détectée.

Il y a eu un intérêt considérable ces dernières années dans les effets cytoprotecteurs et hépatoprotecteurs des flavonoïdes, en particulier dans le contexte de leurs modes d'action comme antioxydants. Les propriétés des flavonoïdes comme des donneurs d'électrons sont bien définies pour expliquer leurs propriétés antioxydantes *in vitro* (Bors *et al.* 1995; Castelluccio *et al.*, 1995, Rice-Evans *et al.*, 1996). Le potentiel de réduction important des flavonoïdes est déterminé structurellement par le modèle d'hydroxylation, 3', 4'-dihydroxy catéchol dans la structure de l'anneau -B, la planéité de la molécule et la présence de la liaison C2-C3 insaturée en conjugaison avec la fonction 4-oxo dans l'anneau -C.

De nombreuses études ont décrit l'efficacité antioxydante des flavonoïdes dans l'inhibition de la peroxydation lipidique (Castelluccio *et al.*, 1995, Salah *al.*, 1995; Hirano *et al.*, 2000). En outre, leur capacité à agir comme des antioxydants *in vitro* est basée sur la capacité chélateur du métal (Brown *et al.*, 1998; Morel *et al.*, 1998) et sur l'extinction de l'oxygène singulet (Tournaire *et al.*, 1993). Toutefois, bien que les flavonoïdes réagissent rapidement avec les ROS dans les systèmes chimiques *in vitro*, leurs réactions, *in vivo*, seront tributaires de la forme qui est biodisponible pour les cellules et les tissus.

Bien que les données démontrant les effets *in vitro* de flavonoïdes comme des antioxydants ou des modulateurs des fonctions protéiques sont considérables, peu d'informations sont connues sur le potentiel antioxydant et la bioactivité des métabolites en flavonoïdes *in vivo*. Ceci est surprenant puisque les enquêtes dans les années 1950 au début des années 1960 chez les mammifères déjà indiquent que la plupart des flavonoïdes sont conjugués et métabolisés principalement dans le foie ou dégradés par la flore colique (Schoeter *et al.*, 2002).

En général, l'extrait méthanolique de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* a montré une forte activité antioxydante, le radical DPPH et β -carotène/linoléate par rapport à des standards tels que la quercétine, la rutine, l'acide gallique et le BHT. L'effet

antioxydant de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* est dû aux composants phénoliques. Ainsi, l'effet scavenger des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* du radical DPPH sera essentiellement lié à leurs groupes hydroxyles phénoliques. La concentration de peroxyde d'hydrogène dans l'eau varie selon les composés phénoliques. Étant donné que les composés phénoliques présents dans l'extrait sont des donneurs bien d'électrons, ils accélèrent la conversion de H_2O_2 en H_2O (Ruch et al., 1984).

En tant que des bons donneurs d'électrons, elles montrent la capacité réductrice sur la réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} . Ainsi, la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* contiennent une quantité notable de phénols et des flavonoïdes et peut jouer un rôle majeur dans l'inhibition antioxydante potentielle. Les résultats de cette étude ont indiqué que la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* peuvent être utilisés comme source naturelle des antioxydants facilement accessibles et en tant que possible d'utiliser dans l'industrie pharmaceutique.

L'effet de la Centaurea incana et la Matricaria pubescens sur la toxicité hépatique induite par le CCl₄

L'injection intrapéritonéale unique avec le CCl_4 a causé une hépatotoxicité grave chez le rat, comme en témoigne l'élévation significative des activités sériques des AST et ALT après l'administration de CCl_4 . Les effets protecteurs d'un prétraitement avec *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* sur l'élévation des activités sériques de AST et ALT induite par le CCl_4 sont présentés dans la figure (32, 33). On remarque que les activités sériques des AST et ALT dans le groupe de CCl_4 sont beaucoup plus élevées que ceux du groupe témoin. Toutefois, le prétraitement avec *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* empêche considérablement l'élévation des activités sériques des AST et ALT induite par le traitement de CCl_4 . En conséquence un prétraitement avec *Centaurea incana* à une dose de 500 mg / kg et la *Matricaria pubescens* à une dose de 800 mg/kg empêche partiellement l'élévation des AST et ALT.

Comme indiqué dans la Fig. (40, 41, 42), la concentration de MDA, un produit final de la peroxydation lipidique, chez les rats traités avec le CCl_4 a augmenté de 2,7 fois en comparaison avec les rats témoins. Compatible avec les activités sériques des AST et ALT, un prétraitement avec *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* pendant 4 semaines chez les rats et une semaine chez les souris a permis une diminution importante

de la concentration de MDA en comparaison avec le groupe de CCl₄. En outre, à 24 h, l'activité de la catalase est augmentée chez les rats traités avec le CCl₄ par rapport au groupe témoin. le tétrachlorure de carbone est le mieux xénobiotique caractérisé par l'induction de l'hépatotoxicité. Il est fréquemment employé en tant que modèle pour étudier l'effet antihepatotoxique. Il est métabolisé dans l'organisme à un radical trichlorométhyl hautement réactif (CCl₃[•]) qui attaque la membrane phospholipidique stimulant la peroxydation lipidique et la lyse cellulaire (*Brent et Rumack, 1993*).

L'objectif de la présente étude était d'étudier les potentiels antioxydants et les effets hépatoprotecteurs de *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* sur les dégâts des radicaux libres sur le foie provoqués par le tétrachlorure de carbone chez les rats et les souris.

Le foie est bien connu pour être l'organe principal responsable du métabolisme des médicaments et des produits chimiques toxiques, il est donc le principal organe cible pour presque tous les produits chimiques toxiques (*Bessel et al., 2001; Larrey, 2000; Lee, 2003*). Diverses substances pharmacologiques ou chimiques sont connus comme cause des lésions hépatiques, tels que le CCl₄. l'exposition à une dose excessive à ces hépatotoxines provoque une atteinte hépatique aiguë caractérisée par une anomalie de la fonction hépatique, et une dégénérescence, une nécrose ou une apoptose des hépatocytes (*Basu, 2003; Higuchi & Gores, 2003; Kaplowitz, 2002; Nelson, 1990*).

Nos résultats ont montré que l'administration de CCl₄ chez les rats et les souris provoque des dommages hépatiques aigus, a démontré par une diminution du poids corporel et l'élévation significative du poids relatif du foie (*Ko et al., 2006; Jeon et al., 2002; Oh et al., 2002*).

L'hépatocytes contiennent de nombreuses enzymes qui sortiront dans le sang dans le cas où les membranes cellulaires sont endommagées (*Stacey et al., 1993*). En raison de leur concentration élevée dans le cytoplasme des hépatocytes, ALT et AST sont des indicateurs très sensibles des lésions hépato-cellulaire dans le foie. Plusieurs chercheurs ont signalé l'élévation des transaminases dans le sérum après administration de doses toxiques de CCl₄ chez les rats et les souris.

Nos résultats ont montré une augmentation significative de l'activité de l'ALT et AST chez les rats traités par le CCL₄. L'augmentation de l'activité de ces enzymes dans le plasma suggère un renforcement des lésions hépatocellulaires induit par le CCL₄.

Le sérum élevé de la PAL a été classé plus sélectivement pour refléter les dommages cholestatiques qu'une atteinte parenchymateuse (*Zimmerman, 1978*). Elle se trouve généralement dans l'épithélium des voies biliaires. Il est également présent dans les cellules intestinales et rénales. Dans la présente enquête, les concentrations sériques de l'ALP a été jugée non significative élévation dans le groupe induite par le CCL₄ par rapport aux autres groupes.

La sécrétion hépatocytaire des triglycérides (TG) est rapidement inhibée par le CCL₄. le mécanisme de la sécrétion des TG implique un trafic intracellulaire et exocytose ultime de la densité très faible de taux de lipoprotéines, les processus qui dépendent de l'intégrité structurale et fonctionnelle des composants du cytosquelette (*Brattin et al., 1985*). La synthèse hépatocytaire des protéines est aussi rapidement déprimé par le CCL₄ (*Smuckler et al., 1962*). Dans ce cas, l'intégrité structurale et fonctionnelle du réticulum endoplasmique est compromise. Finalement, les lysosomes, les mitochondries et la membrane plasmique subir des lésions irréversibles (*Brattin et al., 1985*).

Dans notre étude, on a été trouvé que la sécrétion hépatocytaire des TG et la synthèse protéique diminuer de manière significative dans le groupe induite par le CCL₄ par rapport aux autres groupes.

La peroxydation lipidique est souvent le premier paramètre quand ils les chercheurs veulent prouver l'implication des radicaux libres dans les dommages cellulaires. C'est une importance particulière comme une réaction en conséquence dommageable à la production de radicaux libres (*Holley & Cheeseman, 1993*), en raison de sa présence dans les membranes des cellules (*Pater et al., 1992*), où le processus autocatalytique naturel est lancé (*Stacey et al., 1993*), et le constat que la peroxydation lipidique hépatique et la nécrose ont été trouvés à se produire en conséquence ultime (*Maellaro et al., 1990*; *Mohamed et al., 1999*).

Ici, on a examiné le degré du stress oxydatif induit par le CCL₄ par la détermination de la concentration du MDA. Les résultats on été montré que l'administration du CCL₄ provoque des dommages hépatiques aigue sévère chez les rats et les souris, démontré par

l'élévation significative du contenu du MDA. On outre, l'activité de la catalase est augmentée par le CCL₄ chez les souris et les rats.

Pour des stratégies thérapeutiques des lésions hépatiques et des maladies, nous postulons qu'il est important de trouver des composés antioxydants qui sont capables de bloquer les lésions hépatiques issues par le radical trichlorométhyl générés par le CCl₄. nous avons fortement spéculé que la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* peuvent protéger contre les maladies qui sont causées par les radicaux libres, parce qu'il a une activité de piégeage radical.

Dans notre étude, on a remarqué que le traitement par les extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* a un potentiel effet protecteur contre le stress oxydatif induit par le CCL₄ chez les rats et les souris, ce traduit par une diminution remarquable au niveau du MDA, on outre, les extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* peuvent améliorer les dommages hépatiques aigue à haut degré, démontré par la réduction des niveaux des transaminases sériques des AsT et ALT.

En conclusion, notre étude a été démontrée que la *Centaurea incana* et la *Matricaria pubescens* ont un grand effet hépatoprotecteur sur les dommages hépatiques aigues induit par le CCL₄. Les mécanismes sous-jacents hepatoprotecteurs de l'extrait méthanolique de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens* être liée à ses propriétés et les effets de balayage radicale indicat comme un régulateur des systèmes anti-oxydants, où on peut les utiliser dan la thérapeutique des situations cliniques, mais d'autres études devraient être menées à l'avenir.

المصطلحات
Terminology
Terminologie

المصطلحات (عربي – إنجليزي)

المصطلحات (عربي – إنجليزي)

| | |
|--|---|
| Abnormality of hepatic function | ❖ |
| Acute exposure | ❖ |
| Acute hepatic injury and chronic | ❖ |
| Aging | ❖ |
| Alcalin Phosphatase | ❖ |
| Alcohol hepatitis | ❖ |
| Aldehydes | ❖ |
| Alkoxy radical | ❖ |
| Altered cell metabolism | ❖ |
| Altered permeability of membrane | ❖ |
| Aminic acide | ❖ |
| Amino acide residues | ❖ |
| Anaesthetics | ❖ |
| Analgesic | ❖ |
| Analytical techniques | ❖ |
| Anatomical and physiological aspects of the liver | ❖ |
| Anion superoxyde | ❖ |
| Antioxidant | ❖ |
| Antioxidant defence systems | ❖ |
| Apoptosis | ❖ |
| Arabic gomme | ❖ |
| Aromatic products | ❖ |
| Atoms | ❖ |
| Autocatalytic natur | ❖ |

| | | |
|---------------------------------|------|---|
| Balance Rodox | – | ❖ |
| Basement membrane | | ❖ |
| Biological molecule | | ❖ |
| Biological tissue | | ❖ |
| Biotransformation | | ❖ |
| Blood | | ❖ |
| Body weight | | ❖ |
| Brain | | ❖ |
| Cancer | | ❖ |
| Carbon tetrachloride | | ❖ |
| Cell | | ❖ |
| Cell damage | | ❖ |
| Cellular components | | ❖ |
| Cellular defence | | ❖ |
| Central nervous system activity | | ❖ |
| Centrilobular necrosis | | ❖ |
| Chloroform | | ❖ |
| Cirrhose | | ❖ |
| Conjugated dienes microsomal | | ❖ |
| Control group | P450 | ❖ |
| Cytochrome P450 enzymes | | ❖ |
| Cytoskeleton | | |
| Depression enzymes | | ❖ |
| Desamination | | ❖ |
| Detection of free radicals | | ❖ |
| Dietary factors | | ❖ |

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Dihydroxylation | نزع مجموعة الهيدروكسيل ❖ |
| Dilution factor | ❖ |
| Dioxygène singulet | ❖ |
| Direct cytotoxicity | ❖ |
| Direct hepatotoxicants | ❖ |
| Disturbance of biliary production | ❖ |
| Drug- induced liver injury | ❖ |
| Drug metabolism | |
| Dysfonction respiratory | ❖ |
| | ❖ |
| Electrophilic metabolites | ❖ |
| Electron flux | ❖ |
| End products | ❖ |
| Endogenous molecules | ❖ |
| Endoplasmic reticulum | ❖ |
| Energy | |
| Enzymatic antioxidants | ❖ |
| Enzymatic deactivation | ❖ |
| Enzyme activities | ❖ |
| Erythrocyte lysates | ❖ |
| Exogenous molecules | ❖ |
| Experimental animals | ❖ |
| Experimental studies | |
| | ❖ |
| Fatty liver | ❖ |
| Female | ❖ |
| Fibrous tissue | ❖ |
| Flavonoids | ❖ |
| Free radicals | ❖ |

| | | |
|---------------------------|---|---|
| Gastric tube | | ❖ |
| Gastro-intestinal tract | - | ❖ |
| Glutathion depletion | | ❖ |
| Glutathion peroxidases | | ❖ |
| Heart | | ❖ |
| Hepatic cancer | | ❖ |
| Hepatic injury | | ❖ |
| Hepatic regeneration | | ❖ |
| Hepatic steatosis | | ❖ |
| Hepatocellular injury | - | ❖ |
| hepatocellular lesions | | ❖ |
| Hepatocytes | | ❖ |
| hepatocyte death | | ❖ |
| Hepatocyte secretion | | ❖ |
| Hepatoprotective Activity | | ❖ |
| Hepatotoxicant agent | | ❖ |
| Homogeneiseur | | ❖ |
| Hydrogen donors | | ❖ |
| Hydrogen peroxide | | ❖ |
| Hydroperoxide radical | | ❖ |
| Hydroxylation | | ❖ |
| Hydroxyle radical | | ❖ |
| Hyperbaric oxygen | | ❖ |
| Hyperglycemia | | ❖ |
| Hypertrophy | | ❖ |
| Hypochlorite | | ❖ |
| Human erythrocytes | | ❖ |
| Imbalance | | ❖ |
| Immunological | | ❖ |

| | |
|---------------------------------|-------|
| Inflammatory diseases | ❖ |
| Initiation step | ❖ |
| Intraperitoneal injection | ❖ |
| Irreversible injury | ❖ |
| kidney damage | ❖ |
| Lipid peroxidation microsomal | ❖ |
| Liver | ❖ |
| Liver marker enzymes | ❖ |
| Low molecular weight substances | ❖ |
| Macromolecular cell | ❖ |
| Macrophages | ❖ |
| Male | ذكر ❖ |
| Mal wistar albino rats | ❖ |
| Metal-binding proteins | ❖ |
| Metal ions | ❖ |
| Methanolic extract | ❖ |
| Methylation | ❖ |
| Mices | ❖ |
| Mitochondria | ❖ |
| Mode of action | |
| Naturel killer cell | ❖ |
| Necrosis | ❖ |
| Neurodegeneration | ❖ |
| Nucleic acid | |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Organelles | ❖ |
| Organic solvent | ❖ |
| Oxidative injury | ❖ |
| Oxidative phosphorylation | ❖ |
| Oxidative stress | ❖ |
| Oxide nitric radical | ❖ |
| Oxidized membrane lipids | ❖ |
| Oxidized proteins | ❖ |
| Over production | ❖ |
| | |
| Parenchymal injury | ❖ |
| pathological situations | ❖ |
| Peroxinitrite | ❖ |
| peroxyle radical | ❖ |
| Phagocytosi | ❖ |
| pharmaceutical preparations | ❖ |
| pharmacological substances | ❖ |
| Phenolic acides | ❖ |
| Phosphoric acid | ❖ |
| poisonous effect | ❖ |
| polycyclic aromatic hydrocarbons | ❖ |
| Polyphenols | ❖ |
| Polysaccharids | ❖ |
| Polyunsaturated faty acides (PUFAs) | ❖ |
| present investigation | ❖ |
| Preventive effect | ❖ |
| primary target organ | ❖ |
| Process pathology | ❖ |
| Prooxidants | ❖ |

| | |
|--|-------|
| Radical scavenging | ❖ |
| Rats | ❖ |
| Reactive oxygen species (ROS) | () ❖ |
| Receptors | ❖ |
| Relative liver weight | ❖ |
| Respiratory burst | ❖ |
| Scavenger activity | ❖ |
| Secondary metabolites | ❖ |
| Selenium | ❖ |
| Serum cholesterol | ❖ |
| Serum enzymatic tests | ❖ |
| Significant elevation | ❖ |
| Sinusoids | ❖ |
| Spectrophotometer | ❖ |
| Standard curve | ❖ |
| Standard error of the mean | ❖ |
| Superoxide dismutase SOD | ❖ |
| Tabac | ❖ |
| Termination step | ❖ |
| Therapeutic strategies | ❖ |
| Thiol groups | ❖ |
| Toxic chemicals | ❖ |
| Toxic secondary messenger Transcription | ❖ |
| Transition metal ions Trichloromethyl free | ❖ |
| radical | ❖ |
| Triglycerides | ❖ |

| | |
|----------------------------------|---|
| Toxic secondary messenger | ❖ |
| Transcription | ❖ |
| Transition metal ions | ❖ |
| Trichloromethyl free radical | ❖ |
| Triglycerides | ❖ |
| Unpaired electron | ❖ |
| UV-radiation | ❖ |
| Very low density of lipoproteins | ❖ |
| Very sensitive indicators | ❖ |
| Viral hepatitis | ❖ |
| Volatile liquid | ❖ |
| Vitaminic antioxidants | ❖ |
| Weight tissue | ❖ |
| Xenobiotics () | ❖ |

المراجع

REFERENCES



Abraham, P., Wilfred, G., Cathrine, S.P., 1999. Oxidative damage to the lipids and proteins of the lungs, testis and kidney of rats during carbon tetrachloride intoxication. *Clinica Chimica Acta* 289, 177–179.

Aclinou.P., Boukerb.A., Bouquant.J., Massiot.G .et Le Men-Olivier.L. (1982). Plantes des Aures : Constituants des Racines de *Centaurea incana*. Plantes medecinales et phytothérapie. pp.303-309.

Adenot, M. (2000). Initiation à la chimie médicinale: les voies de la découverte des médicaments. *Ellipses. Pp.77.*

Agrawal, P. K. (1989). Carbon-13 NMR of flavonoids. New York: Elsevier.

Akbar S, Fries DS, Malone MH. (1995). Effect of various pretreatments on the hypothermic activity of repin in naïve rats. *J Ethnopharmacol*;49:91–9.

Albert, M.G., Rousselot, D.B., Abedinzadeh, Z et Gore, D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *Mécanisme Biochimique. 91-96.*

Al-Easa, H.S., Kamel, A., Rızık, A.F. (1992). Flavonoids from *Centaurea sinaica*. *Fitoterapia* 63, 468–469.

Ali, Y.E., Omar, A.A., Sarg, T.M., Slatkin, D.J. (1987). Chemical constituents of *Centaurea pallescens*. *Planta Medica* 53, 503–504.

Allen, S. (2002). The liver: Anatomy, physiology, disease and treatment.

Al-omar, M.A., Beedham,C. and Alsarra, I.A. (2004). Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Review Article. Saudi Pharmaceutical Journal.12.1-18.*

Amacher, D.E.(2002). A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Human. Exp.Toxicol. 21: 253-262.*

Anders, M.W. (1988). Bioactivation mechanisms and hepatocellular damage. In: *The Liver: Biology and Pathobiology (2nd edition)*. ed. Arias, I.M., Jakoby, W.J., Popper, H., Schachter, D. and Shafritz, D. pp. 389-400, New York: Raven Press.

Anton,R. (1999). Plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 3^{ème} éd .P25.

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

Avallone. R., Zanolli. P., Puia. G., Kleinschnitz. M., Schreier. P and Baraldi. M (2000). Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol* 59:1387–1394

Aust, S.D. and Svingen, B.A. (1985). Free radical in Biological systems. *Acad. Press. London.* 1-28.

B

adouard, C.D. (2006). Les lésions des acides nucléiques :détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. *UNIVERSITE JOSEPH FOURIER-GRENOBLE. Thèse de Doctorat. Spé . Biotechnologie, Santé, Management. Pp. 228.*

Bahcecioglu, I.H., Ustundag, B., Ozercan, I., Ercel, E., Baydas, G., Akdere, T., Demir, A., 1999. Protective effect of Ginkgo biloba extract on CCl₄-induced liver damage. *Hepatology Research* 15, 215–224.

Bahorun, T. (2003). Substances Naturelles Activities : La flore Mouricienne, une source d'approvisionnement potentielle. 1-11.

Balazs, T., Airth, J.M. and Grice, H.C. (1962). The use of serum glutamic pyruvic transaminase test for the evaluation of hepatic necrotropic compounds in rats. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 40: 1-6.

Barrero, A.F., Herrador, M., Arteaga, M., Cabrera, P., Rodriguez-Garcia, E., Garcia- Moreno, I.M., Gravalos, D.G.(1997). Cytotoxic activity of flavonoids from *Carthamus arborescens*. *Ononis natrix* ssp. *ramosissima* and *Centaurea malacitana*. *Fitoterapia* 68, 281–283.

Bastos, M.M.S.M., Kijjoa, A., Pinto, M.M.M. (1994). Constituents of *Centaurea ornata* ssp. *ornata*. *Fitoterapia* 65, 191.

Basu, S. (2003). Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology*, 189 : 113- 127.

Baynes, J. and Thorpe, S.R. (2000). Oxidative stress in diabetes *In: Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A, *global net work of molecular& cell biology.* 77-91.

Bellomo, G. and Orrenius, S. (1985). Altered thiol and calcium homeostasis in oxidative hepatocellular injury. *Hepatology*, 5: 876-882.

Bidet.O ., Gagnault.J.C ., Girard.P . and Tritin.F.(1987). Inflammation.Allergie douleur et acide arachidonique :du jardin des hespérides à la caxade de l'acide arachidonique :les flavonoides .*l'actualité chilique*.P89-97.

Bierl, C., Forgiione, M. and Lascalzo, J. (2006). The antioxidant hypothesis. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 87-101. Springer Science+ Business Media, Inc.

Blair, I.A., Lawson, J.A., Ischiropoulos., H. and Fitzgerald, G.A. (2006). Biomarkers of oxidant stress in vivo: Oxidative modifications of lipids, proteins and DNA. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 131-165. Springer Science+ Business Media, Inc.

Bors. W., Michel C and Schikora S. (1995). Interaction of flavonoids with ascorbate and determination of their univalent redox potentials: a pulse radiolysis study. *Free Radic. Biol. Med.* **19.** 1 pp. 45–52.

Bouharun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Vasseur, J., Gazin, J.C., Pinkas, M., Luyckx, M. and Gasin, M. (1996). Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Arezneim-Forsh/ Drug Res.* 1-6.

Bourassa, M.G. and Tardif, T.C. (2006). Synthetic antioxidants and atherosclerosis. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 254-278.. Springer Science+ Business Media, Inc.

Brown. E., Khodr. H., Hider R.C and C. Rice-Evans. (1998). Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem. J.* **330** Pt 3. pp. 1173–1178.

Brattin, W.J., Glende, E.A. and Recknagel, R.O. (1985). Pathological Mechanisms in Carbon Tetrachloride Hepatototoxicity. *Journal of free radicals in biology & Medicine,* pp. 27-38. Pergamon Press Ltd.

Brent, J.A. and Rumack, B.H. (1993). Mechanisms. Role of free radicals in toxic hepatic injury. I. Free radical biochemistry. *Clinical Toxicology* **31,** 139_ 171.

Bridges, J.W., Benford, D.J. and Hubbard, S.A. (1983). Mechanisms of toxic injury. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* **407:** 42-63.

Brind, A.M. (2002). Drug that Damage the Liver. 21-23. *The Medicine Publishing Company Ltd.*

Bronner, W.E., Beecher, G.R.(1995). Extraction and measurement of prominent flavonoids inorange and grapefruit juice concentrates. *Journal of Chromatography A.* **705:** 247-256.

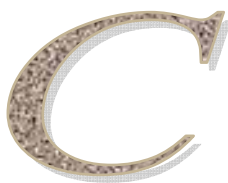
Brown, J. E., Kho dr, H., Hider, R.C and Rice-Evans, C. (1998). Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem. J.* **330** :1173-1178.

Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, (3ème éd.). Paris: Editions médicales internationales, éditions Tec & Doc Lavoisier, 1120p.*

Bülent. Y. K. G., Demirci. B. İ ., Başer. K.H.C and Çelik S. (2007). Antimicrobial activity of the essential oil of *Centaurea aladagensis*. *Fitoterapia* 78 253–254.

Burists, M., Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res.* 14: 323-328.

Bus, J.S. and Gibson, J.E. (1984). Paraquat: model for oxidant- initiated toxicity. *Perspect.*, 55: 37-46.



adenas, E. (2000). Mechanisms of oxygen activation and Reactive Oxygen Species Detoxification. In: *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology.* ed . Ahmad. S. pp.1-61, CHAPMAN& HALL: *An International Thomson Publishing Company.*

Cadenas, E. (2004). Mitochondrial free radical production and cell signalling. *Mol. Aspects. Med.* 25: 17-26.

Cadenas, E. and Davis, K.J. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free. Radic. Biol.* 29: 222-230.

Castelluccio. C., Paganga. G., Melikian. N., Bolwell. G.P., Pridham. J., Sampson. J et al. (1995). Antioxidant potential of intermediates in phenylpropanoid metabolism in higher plants. *FEBS Lett.* 368 .1 pp. 188–192.

Castro, G.D., Diaz Gomez, M.I., Castro, J.A. (1997). DNA bases attack by reactive metabolites produced during carbon tetrachloride biotransformation and promotion of liver microsomal lipid peroxidation. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* 95, 253–258.

Cattley, R.C. and Popp, J.A. (2002). Liver. *Handbook of Toxicologic Pathology, Academic press.* 2; 187-225.

Cawthorne, M.A., Bunyan, J., Sennitt, M.V. and Green, G.(1970). Vitamin E and hepatotoxic agents. Vitamin E, synthetic antioxidants and carbon tetrachloride toxicity in the rat. *Br. J. Nutr.* 24 : 357-384.

Cerf, M., Couturier, D., Doumith, R., Gouffler, E., Halaby, G., Hautecouverture, M., Letonturier, Ph., Luton, J.P., Messing, B., Turpin, G. (1978). *Physiologie: physiologie endocrinienne et métabolique, physiologie digestive. Tome 1. 299-348. J.b.baillière.*

Chen, Y., Miles, A.M. and Grisham, M.B. (2000). Pathophysiology and reactive oxygen metabolites. *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology*. ed . Ahmad. S. pp.62-95, CHAPMAN& HALL: *An International Thomson Publishing Company*.

Chen, Y.C., Shen, S.C., Lee, W. R., Hou, W. C., Yang, L. L and Lee, T.J.F.(2001). Inhibition of nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide induced inducible NOS and cyclooxygenase-2 gene expressions by rutin, quercetin, and quercetin pentaacetate in RAW 264.7 macrophages. *J. Cell. Biochem.*, **82(4)**: 537-548.

Cheeseman, K.H. (1989). Methods of measuring lipid peroxidation in biological systems: an overview. In: *Free radical, Lipoproteins and membrane lipids*. Ed . Crastes De Paulet, A., Doust-Blazy, L. and Paoletti, R. pp. 407-421, New York Plenum Press.

Chi, Y.S., Jong, H.G., Son, K.H., Chang, H.W., Kang, S.S and Kim, H.P. (2001). Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: Cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochem. Pharmacol.* , **62(9)** : 1185-1191.

Christofides.Th., Karaliotas.Ch.Con., Sgourakis.G and Karalitis.Con.ch. (2006). Elements of biliary tract and liver physiology. In: *Liver and biliary tract surgery: Embryological anatomy to 3D- imaging and transplant innovations*. ed. Karaliotas. C., Broelsch.C and Habib.N.pp 61-67. *Springer wienNewYork*.

Chucla, M.T., Lamela, M., Gato, A., Cadavid, I.(1988). Centaurea corcubionensis: a study of its hypoglycemic activity in rats. *Planta Medica*, 107–109.

Clairborne, A. (1985). Catalase activity. In: *CRC Handbook of methods for oxygen radical research*. Ed. Greenwald. R.A. CRC Press. Boca. Raton. 283-284.

Compbell, L. (2006). Functional anatomy and blood supply. *Anaesthesia and intensive care medicine* 7:2 ,49-51.

Cook, N.C., Samman, S. (1996). Flavonoids: Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources, *J Nutr Biochem* 7: 66–76.

Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J.P., Cimanga, K., Van-Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A.J and Vanden Berghe, D. (1998). Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J. Nat. Prod.* **61**: 71-76.

Cotelle, N. (2001). Role of flavonoids in oxidative stress. *Curr. Top. Med. Chem.*, *1(6)*, 569-590.

Court, F.G., Laws, P., Morrisson, C.P., Teague, B.D., Metcalfe, M.S., Wemy, S.A., Holden, S.S., Dennison, A.R., Maddern, G.J. (2004). Subtotal hepatoctomy : A porcine model for the study of liver regeneration. *Journal of surgical research* *116*; 181-186.

Crozier, A., Jensen, E., Lean, M.E.J., McDonald, M.S. (1997). Quantitative analysis of flavonoids by reversed-phase high-performance liquid chromatography *J. Chromatography A*. 761: 315-321.

Cuendet, M., Hostettmann, K., Potterat, O.(1997). Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *fograea blumei*. *Helvetica Chimica Acta*. 80: 1486-1491.

Cyprus, T. and Pratico, D. (2006). Antioxidant and chronic vascular disease: *In : Antioxidants cardiovascular disease*. ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp , 226-253. Springer Science+ Business Media, Inc.



ahlin, D.C., Miwa, G.T., Lu, A.Y. and Nelson, S.D. (1984). N-acetyl-p-benzoquinoneimine: a cytochrome P450 mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81:1327-1331.

Dai, Y., Cederbaum, A.I.(1995). Inactivation and degradation of human cytochrome P4502E1 by CCl₄ in a transfected HepG2 cell line. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275, 1614_1622.

Dalley, A.F., Moore, K.L. (2006). Embryological and surgical anatomy of the intrahepatic and extrahepatic biliary tree. *In: Liver and biliary tract surgery: Embryological anatomy to 3D- imaging and transplant innovations*. ed. Karaliotas. C., Broelsch.C and Habib.N.pp 3-16. Springer wienNewYork.

Danni, O., Chiarpotto, E., Arogne. M., Biasis, F., Comoglio, A., Belliardo, F., Dianzani, M.U. and Poli, G. (1991). Lipid peroxidation and carbon tetrachloride and 1,2-dibromoethane in isolated rat hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110: 216-222.

Dapkevicius, A., Venskutonis, R. Van Beek, T.A. and Linssen, P.H. (1998). Antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from some aromatic herbs grown in Lithuania. *J Food Agr Sci.* 77: 140-146.

Delattre, J., Beaudoux, J.-L., Bonnefort-Rousselot, D. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant. Aspect biologiques et pathologiques.* Tec & Doc Lavoisier: Londres - Paris - New York.

Delorgeril, M. and Salen, P.(2006). Antioxidant nutrients and antioxidant nutrient- rich foods against coronary heart disease. *In : Antioxidants cardiovascular disease*. ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 195-225. Springer Science+ Business Media, Inc.

Diallo, B., Fiegel. C., Joyeux. M., Roland. A., Fleurentin. J., Vanhaelen. F.R. and Vanhaelen, M. (1990). Hepatoprotective effects of *Cochlospermum Tinctorium* Rhizomes: Identification of some active constituents. *Ethnopharmacology.* 351-355.

Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F. (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci.*, 65(4), 337-353.

Dikalov, S. and Harisson, D.G. (2006). Pharmacological compounds with antioxidant activity. In: *Antioxidants cardiovascular disease*. ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 166-194. Springer Science+ Business Media, Inc.

Durand, G., Polidori, A. et Pucci, B. (2003). La vectorisation de pièges à radicaux libres : Nouvelle stratégie thérapeutique. *Molécule et matériaux d'intérêt médical*. 26-29.

Ducharme, A., Rouleau, J.L. and White, M. (2006). Use of antioxidants in patients with congestive heart failure. In: *Antioxidants cardiovascular disease*. ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 451-476. Springer Science+ Business Media, Inc.

Dwivedi, S., Sharma, R. , Sharma, A. , Zimniak, P., Ceci, J. D., Awasthi, Y. C and Boor P J. (2005). The course of CCl₄ induced hepatotoxicity is altered in mGSTA4-4 null (-/-) mice. *Toxicology* 218 (2006) 58–66.

E

Engelmann, M.D., Hutcheson, R and Cheng, I.F. (2005). Stability of Ferric Complexes with 3- Hydroxyflavone (Flavonol), 5,7-Dihydroxyflavone (Chrysin), and 3',4'-Dihydroxyflavone. *J. Agric. Food Chem.* **53(8)**: 2953-2960.

Erben-Russ, M., Bors, W., Saran, M.(1987). Reactions of linoleic acid peroxy radicals with phenolic antioxidants: a pulse radiolysis study. *Int. J. Radiat. Biol.* 52, 393-412.

F

Farber, J.L. (1982). Calcium and the mechanisms of liver necrosis. In: *Progress in Liver Diseases (volume VII)*. Ed. Popper, H. and Schaffner, F. pp. 347-360, New York: Grune and Stratton.

Farrag, N.M., Abd El Aziz, E.M., El-Domiati, M.M., El Shafea, A.M.(1993). Phytochemical investigation of *Centaurea araneosa* growing in Egypt. *Zagreb Journal of Pharmaceutical Sciences* 2, 29–45.

Ferrali, M., Signorini, C., Caciotti, B., Sugherini, L., Ciccoli, L and Giachetti, D. (1997). Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Lett.* **416(2)**: 123-129.

Farrell, G.C. (1994). Biochemical mechanisms. In: *Drug- Induced Liver Disease*. ed. Farrell, G.C. pp. 23-60, London: Churchill Livingstone.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanisme Biochimique*. 108-115.

Felton, G.W. (2000). Oxidative stress of Vertebrates and Invertebrates. *In: Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology*. ed . Ahmad. S. pp.356-434, CHAPMAN& HALL: An International Thomson Publishing Company.

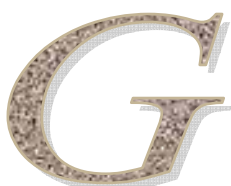
Fidler. P., Loprinzi. C.L., O'Fallon. J.R., Leitch. J.M., Lee. J.K., Hayes. D.L., Novotny. P., Clemens-Schutjer. D., Bartel. J and Michalak. J.C. (1996) Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer* 77:522–525.

Fiorucci.S. (2006). Activités biologiques de composés de la famille des flavonoïdes :Approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire.P212.

Forni, L.G., Packer, J.E. Slater, T.F. and Willson, R.L. (1983). Reaction of the trichloromethyl and halothane- derived peroxy radicals with unsaturated fatty acids:a *Pulse radiolysis study*, *Chem. Biol. Interact.*45: 171-177.

Frankel, E.N. (1998). Hydroperoxide formation in lipid oxidation. *Dundee The Oily Press*. 23-41.

Fridovich, I. (1989). Superoxide dismutase an adaptation to a paramagnetic gas. *J.Biol.Chem.* 264: 7761-776



andillet, A. (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. *Th. Sciences du vivant. Strasbourg I*.17-33.

Gaskill, G.L., Miller, L.M., Mattoon, J.S., Hoffman, W.E., Burton, S.A., Gelens, H.C.J., Ihle, S.L., Miller, J.B., Shaw, D.H. and Cribb, A.E. (2005). Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving Phenobarbital. *Vet. Pathol.* 42: 147-160.

Gavrilov, L. and Tatarinov, V. (1988). Anatomie.

Gebhardt, R. (1992). Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol. Ther.* 53:275-354.

Giordano OS, Pestchanker MJ, Guerreiro E, Saad JR, Enriz RD, Rodriguez AM.(1992). Structure-activity relationship in the gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. *J Med Chem*;35:2452–8.

Gonzalez, F.J. (2004). Role of cytochromes p450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with. Cyp2E1. *Mut. Res.* 569; 101-110.

Gopal. N and Sengottuvelu. S. (2008). Hepatoprotective activity of Clerodendrum inerme against CCL4 induced hepatic injury in rats. *Fitoterapia.* 79. 24–26.

Graham, H.D. (1992). Modified Prussian blue assay for total polyphenols. *J Agric Food Chem.* 40: 801-805.

Guemouri, L., Yues, A. and Herbert, B. (1991). Biological variability of SOD, CAT and GPx in blood. *Clin. Chem.* 37: 932-937.

Guengerich, F.P., Wu, Z.L. and Bartleson, C.J. (2005). Function of human cytochrome P450s: Characterization of the orphans. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 338 ; 465–469.

Guignard.J.L ., Cosson.L ., Henry.M.(1985). Alirégé de phytochimie. *MASSON.P.138-154.*



Haihong, C., Junwei, D., Yang, X., Yanwei. H. and Yifeng, T. (2004). The Sensitive determination of flavonoids by electrochemiluminescence. *National Natural Science Foundation*, 6: 1-4.

Halliwell, B. and Gutteridge, TMC (1989). Free radicals in Biology and medicine. *Clarendon Press. Oxford.*

Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *REVIEW ARTICLE. Biochem. J.* 219 : 1-14.

Halliwell, B. (2000). Oxidative stress markers in human disease: Application to diabetes and to evaluation of the effect of antioxidant *In: Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A. *global net work of molecular& cell biology.*33-52.

Hanasaki, Y.,Ogawa, S. and Fukui, S. (1994).The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Biol. Med.* 16: 845-850.

Harborne.J.B. (1988).The flavonoids : recent advences,i »plant pigments », *Goodwin T W ed,academic press londres,P299-313.*

Harris, S.R and Thorgeirsson, U.P. (1997). Flavone acetic acid stimulates nitric oxide and peroxynitrite production in subcutaneous mouse tumors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 235(3): 509-514.

Hatano T., Ogawa N., Kira R., Yasuhara T., Okuda T. (1989). Tannins of cornaceous plants. I. Cornusins A, B and C, dimeric monomeric and trimeric hydrolyzable tannins from *Cornus officinalis*, and orientation of valoneoyl group in related tannins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 37: 2083-90.

Haton, C. (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Université Paris VI, Pierre et Marie Curie. *Thèse de Doctorat. Spé. Physiol& physiopathol*. Pp. 168.

Hayase and Kato.M. (1989). Antioxidant compounds of sweet potatoes. *J.nutri-Sci vitamininol*.30.P37-46.

Hickox, W.H. and Denton, J.E. (2000). Public Health Goals for chemicals in Drinking Water: Carbon Tetrachloride. *California Public Health Goal*. 2-32.

Hirano. R., Osakabe. N., Iwamoto. T., Matsumoto. A., Natsume. M., Takizawa. T et al. (2000). Antioxidant effects of polyphenols in chocolate on low density lipoprotein both in vitro and in vivo. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 46, pp. 199–204.

Hoffman, W.E., Everds, N., Pignatell, M. and Slater, P.F. (1994). Automated and semiautomated analysis of rat alkaline phosphatase isoenzymes. *Toxicol. Pathol*. 22: 633-638.

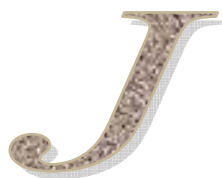
Hollman, P.C.H., Hertog, M.G.L., Katan, M.B.(1996). Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem*. 57: 43-46.

Holly, A.E. and Cheeseman, K.H. (1993). Mesuring free radical reactions *in vivo*. *Br. Med. Bull*. 49: 494-505.

Holt, M.P. and Ju, C. (2006). Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. *The AAPS Journal*, 8: E48-E54.

Horn, F., Lindenmeier, G., Grillhosl, C., Moc, I., Breghold, S., Schnider, N., Munster, B. (2003). Biochimie humaine. *Paris: Médecine- Sciences Flammarion*. 512-535.

Hostettmann.K. (2000). Tout savoir sur le pouvoir des plantes. *Sources de médicaments*.



Jessup, W., Rankin, S.M., De Whalley, C.V., Houlst, J.R., Scott, J., Leake, D.S.(1990). Alpha-tocopherol consumption during low-density-lipoprotein oxidation. *Biochem. J*. 265(2), 399-405.

Johansen, J.S., Harris, A.K., Rychly, D.J., Ergul, A., (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovas. Diabetol*. 4, 5.

Jovanovic, S.V., Steenken, S., Tosic, M., Marjanovic, B., Simic, M.G. (1994). Flavonoids as antioxydants. *J. Am. Chem. Soc.* 116, 4846-4851.

K

alyanaraman, B. (2000). Free radical mechanism of oxidative modification of Low Density Lipoprotein (or the Rancidity of body fat). In: *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology.* ed . Ahmad. S. pp.96-116, CHAPMAN& HALL: *An International Thomson Publishing Company.*

Kaj-A-Kamb, M., Amoros, M., Girre, L.(1992). Chemical and biological activity of the genus *Centaurea*. *Pharmaceutica Acta Helvetica* 67, 178–188.

Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B.(1983). The C-glycosyl flavonoids from flowers of *Centaurea malitensis*. *Plantés Medicinal et Phytotherapié* 17, 47–51

Kamina, P. and Marino, V. (1998). Anatomie. Introduction à la clinique : Abdomen ; appareil digestif et rein. Tome 2. (*1^{re} édition*). 7 ; 24-38. *Maloine.*

Kebieche.M., Lakroum.Z., Lahouel.M., Bouayed.J., Meraihi.Z and Soulimani.R. (2008). Evaluation of epirubicin-induced acute oxidative stress toxicity in rat liver cells and mitochondria, and the prevention of toxicity through quercetin administration. *Experimental and Toxicologic Pathology.*1-7.

Kehrer, J.L. (1993). Free radicals as mediateurs of tissue injury and Disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23: 21-48.

Kekis.P and Kekis.B. (2006). Surgical anatomy of the liver. In: *Liver and biliary tract surgery: Embryological anatomy to 3D- imaging and transpland innovations.* ed. Karaliotas. C., Broelsch.C and Habib.N.pp 17-33. *Springer wienNewYork.*

Kinnula, V.L. and Crapo, J.D. (2003). Superoxide dismutase in the lung and human lung diseases. *Am.J.Respir.Crit.Care. Med.* 167: 1600-1619.

Klauning, J.E. and Kamendulis, L.M. (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu. Rev.Pharmacol. Toxicol.* 44: 239-267.

Koolman, J., Röhm, KH. (1994). Atlas de Poche de Biochimie. *Paris: Médecine-Sciences Flammarion.* 426 p.

Kovacic, P., Sacman, A., Wu-Weis, M., 2002. Nephrotoxins: widespread role of oxidative stress and electron transfer. *Current Medicinal Chemistry* 9, 823–847.

Kulkarni, A.P. and Byczkowski, J.Z. (1994). Hepatotoxicity. In: *Introduction to Biochemical Toxicology (2nd edition).* ed. Hodgson, E. and Levi, P.E.pp. 459-490, Connecticut: Appleton and Lange.

Kunsch, C. and Chen, X. (2006). Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular diseases. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 103-130. Springer Science+ Business Media, Inc.

L

airon, D. (2004). Biodisponibilité et effets biologiques des antioxydants de nature polyphénolique. *Association méditerranéenne de phytothérapie et plantes médicinales.* 1-7.

Landmessen, U. and Drexler, H. (2006). General concepts about oxidative stress. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 2-15. Springer Science+ Business Media, Inc.

Leake, D.S.(1998). Effects of flavonoids on the oxidation of low-density lipoproteins. *In Flavonoids in health and disease, Rice-Evans, C. A.; Packer, L., Eds. Marcel Dekker: New York; pp 253-276.*

Lee KH, Ibuka T, Wu RY, Geissman TA.(1977). Structure–antimicrobial activity relationship among the sesquiterpene lactones and related compounds. *Phytochemistry* 1977;16:1177.

Leonhardt, W. (2000). Concentrations of antioxidative vitamins in plasma and Low-Density Lipoprotein of diabetic patients. *In: Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A *global net work of molecular& cell biology.* 65-75.

Lhninger, A.L. (1989). Principes de biochimie. *Paris: Médecine- Sciences Flammarion.* 691-997.

Lionel, S. and Beale, M.B. (1856). On the anatomy of the liver: On some points in the anatomy of the liver of man and vertebrate animals. *Lane Medical Library Stanford. MDCCCLVI. London.*

Lu, F.C. (1996). Toxicology of the liver. *In: Basic Toxicology. Fundamentals Target Organs and Risk Assessment (3rd edition).* ed. Lu, F.C.pp.177-188, Washington D.C.: Taylor and Francis.

M

achlin, L.J. and Bendich, A. (1987). Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEBJ* 1: 441-445.

Maiza.K., Brac de la Perrière.A. and Hammiche.V. (1993). Saharian traditional pharmacopoeia (Septentrional Sahara).pp. 169-171.

Marfak.A.(2003). Radiolyse Gamma des flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : *Formation de depsides*. P220.

Maritim, A., Dene, B.A., Sanders, R.A., Watkins, J.B., (2003). Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **17** : 193–199.

Marouf.A. (2000). Dictionnaire de botanique, les phanérogames. *MASSON sciences. DUNOD .paris*. P66-82.

Martin, P. and Friedman, L.S. (1998). Assessment of liver function and diagnostic studies. In: *Handbook of Liver Disease*. ed. Friedman, L.S., Keeffe, E.B. and Maddrey, W.C. pp. 1-14, London: Churchill Livingstone.

Mata. A. T., Proença. C., Ferreira. A. R, Serralheiro. M. L. M., Nogueira. J. M. F., Araújo M. E. M. (2007). Food Chemistry. 103 778.

Meyer, D. and Harvey, J.W. (2004). Hepatobiliary and skeletal muscle enzymes and liver function tests. In: *Veterinary laboratory Medicine, Interpretation and Diagnosis*. Ed. Meyer, D. and Harvey, J.W. W.B.Saunders Co. St.Louis.Mo. pp. 169-192.

Mico, B.A. and Pohl, L.R. (1983). Reactive oxygenation of carbon tetrachloride: Trichloromethyl peroxy radical as a possible intermediate in the conversion of carbon tetrachloride to electrophilic chlorine, *Arch. Biochem. Biophys.* **225**: 596-609.

Milane, H. (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *UNIVERSITE LOUIS PASTEUR STRASBOURG I*. pp. 268.

Miller, A.L. (1996). Antioxydant Flavonoïdes : Structure, fonction et utilisation clinique. *Alt. Med. Rev.* **2** : 103-111.

Monshouwer, M. and Hoebe, K.H.N. (2003). Hépatite (dys-) fonction pendant l'inflammation. *Toxicology.* **17**; 681-686.

Morel I, Cillard P, Cillard J. (1998). Flavonoïde-métal interactions dans les systèmes biologiques. In: Rice-Evans C, Packer L, éditeurs. Flavonoïdes dans la santé et la maladie, vol. I. New York: Marcel Dekker, p. 163–77.

Moridani, M.Y., Pourahmad, J., Bui, H., Siraki, A and O'Brien, P.J. (2003). Complexes de flavonoïde-fer alimentaire comme scavengers de radicaux superoxyde cytoprotecteurs. *Free Radical Biol. Med.* **34(2)**: 243- 253.

Morris, C.J., Earl, J.R., Trenam, C.W and Blake, D.R. (1995). Espèces réactives de l'oxygène et le fer--un dangereux partenariat dans l'inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **27**: 109-122.

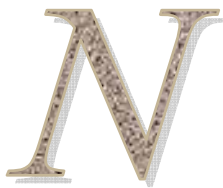
Muriel, P. and Mourelle, M. (1990). Prévention par la silymarine des altérations de membrane dans les lésions hépatiques aiguës induites par le tétrahydrofur. *Journal of Applied Toxicology* **10**, 275_ 279.

Muriel, P. (1997). Peroxidation of lipids and liver damage. In: Antioxidants, Oxidants, and Free radicals. Ed. Baskin, S.I., Salem, H, *Taylor and Francis, Washington, DC, p. 237.*

Morel, Y. and Barouk, R. (1998). Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. *Médecine/ Sciences. 14 : 713-721.*

Morris, S.M. and Albright, J.T (1981). Superoxide dismutase, Catalase, and Glutathion peroxidase in the swim bladder of the physoclistous fish, opsanus Tau (L). *Cell tissue Res. 220: 739-752.*

Murray, M. (1994). Role of the liver in drug metabolism. In: *Drug-Induced Liver Disease.* Ed. Farrell, G.C. pp.3-21, London: Churchill Livingstone.



agata, H., Takekoshi, S., Takagi, T., Honma, T. And Watanabe, K. (1998). Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tokai. J. Exp. Clin. Med. 24: 1-11.*

Nakahira. K., Takahashi. T., Shimizu. H., Maeshima. K., Uehara. K., Fujii. H., Nakatsuka.H., Yokoyama. M., Akagi. R., Morita. K. (2003). Protective role of heme oxygenase-1 induction in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Biochemical Pharmacology. 66. 1091–1105.*

Nawroth, P.P., Borcea, V., Bierhaus, A., Joswing, M. and Schiekofer, S. (2000). Oxidative stress, NF-kB activation, and late. Diabetic complications. In: *Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A, *global net work of molecular& cell biology. 185-204.*



hta.Y. and Sahashi. D. (2002). L-tryptophan administration promotes the reversion of pre-established chronic liver injury in rats treated with carbon tetrachloride. *Journal of Nutritional Biochemistry. 13. 550–559.*

Okhawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Add. Biochem. 95: 351-358.*

Orallo, F., Lamela, M., Camina, M., Uriatre, E., Calleja, M. (1998). Preliminary study of the potential vasodilator effects on rat aorta of centaurein and centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*. *Planta Medica 64, 116–119.*

Orrenius, S., McCabe, M.J. and Nicotera, P. (1992). Ca²⁺-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death. *Toxicol. Lett.* 64: 357-364.

Ould El Hadj. M.D., Hadj-Mahammed.M . and Zabeirou.H. (2003). Place of the spontaneous plants samples in the traditional pharmacopoeia of the area of Ouargla (Septentrional east Sahara). pp. 47-51.

Oyaizu, M. (1986). Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44, 307–315.

Packer, L. (2000). Oxidative stress and antioxidants: The antioxidant net work, α -lipoic acid, and diabetes. *In: Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A, *global net work of molecular& cell biology.* 1-15.

Packer, J.E., Slater, T.F. and Willson, R.L. (1978). Reactions of carbon tetrachloride- related peroxy free radical (CCL₃OO^o) with amino acids. *Pulse radiolysis evidence.* *Life Sci.* 23: 356-362.

Packer, J.E., Slater, T.F. and Wilson, R.A. (1979). Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C . *Nature.* 278: 737-738.

Padhy. B.M., Srivastava. A and Kumar V.L. (2007). Calotropis procera latex affords protection against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology* .113. 498–502.

Parker, T.R., Howd, R. and Robles, H. (2005). Carbon Tetrachloride. *Published by Elsevier Inc.* 426-428.

Packer, L. and Cadenas, E. (2006). Series introduction of molecular intervention in life style- related disease. *In: carotenoids in health and disease* ed. Krinsky.N., Mayne.S.T and Sies.H. Marcel Dekker. NewYork.Inc.

Palazzetti, S. (2005). Sport- Stress- Nutrition : Ce que doit savoir le biologiste. *In : Cahier de formation, Biologie médicale : Sport et Biologie.* ed. Bermon, S. *Bioforma. Formation Continue des biologistes.* 87-128.

Parola, M., Leonarduzzi, G., Biasi, F., Albaro, E., Biocca, M.E., Poli, G. and Dianzani, M.U. (1992). Vitamin E dietary supplementation protect against carbon tetrachloride- induced chronic liver damage and cirrhosis. *Hepathology*, 16: 1014-1021.

Pereira. R. P., Fachinetto.R ., Prestes.A.P., Puntel.R.L., Silva.G.N.S., Heinzmann.B.M., Boschetti.T.K., Athayde.M.L., Buürger.M.E., Morel.A.F., Vera Maria Morsch.V.M and Rocha.J.B.T. (2008).Antioxidant Effects of Different Extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citrates*. Springer Science+Business Media, LLC.

Peterson, J., Dwyer, J. (1998). Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr. Res.*, 18(12), 1995-2018.

Pincemail, J., Lecomte, J., Collart, E., Castiaux, J.P. and Defraigne, J.O. (2003). Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. *MEDECINE INTERNE. Vaisseaux, Coeur, Poumons* . 8. 1-3.

Pincemail, J. and Defraigne, J.O. (2004). Les antioxydants: un vast réseau de defence pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène. *Symposium « Antioxydants et alimentation »*. pp. 1-2.

Pietta, P.G.(2000). Flavonoids as antioxydants. *J. Nat. Prod.*, 63(7), 1035-1042.

Plaa, G.L. and Hewitt, W.R. (1982). Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In: *Principles and Methods of Toxicology*. Ed Hayes, A.W. pp. 407-445, New York: Raven Press.

Plaa, G.L. and Priestly, B.G. (1976). Interhepatic cholestasis induced by drugs and chemicals. *Pharmacol. Rev.*, 28: 207-273.

Plaa, G.L. and Hewitt, W.R. (1982). Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In: *Principles and Methods of Toxicology*. ed. Hayes, A.W. pp. 407-445, New York: Raven Press.

Polonovski, M., Boulanger, P., Macheboeuf, M., Roche, J. (1971). Biochimie médicale. *Paris Masson Et Cie, EDITEURS*.439-463.

Poyer, J. L., Floyd, R. A., McCay, P. B., Janzen, E. G., and Davis, E. R..(1978).*Biochim. Biophys. Acta* 539, 402.

Price, M.L. and Butler, L.G. (1977). Rapid visual estimation and spectrophotometric determination of the tannin content of sorghum grain. *J Agric Food Chem.* 25: 1269-1273.

Prosovskii M. A and Oleshko.G.I. (1986). PHENOLIC COMPOUNDS OF *Mat-car-a discoidea*. Plenum Publishing Corporation pp. 671.



- aja.S ., Nazeer Ahamed. K.F.H., Kumar.V., Mukherjee. K ., Bandyopadhyay. A and Mukherjee. P. K. (2007).** Antioxidant effect of *Cytisus scoparius* against carbon tetrachloride treated liver injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 109. 41–47.
- Ramaiah, S.K. (2007).** A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food and chemical toxicology*. 45: 1551-1557.
- Recknagel, R.O. (1967).** Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 19, 145- 208.
- Recknagel RO, Lombardi B, Schotz MC. (1960).** A new insight into pathogenesis of carbon tetrachloride fat infiltration. *Proc Soc Exp Biol Med* 104:608–610.
- Recknagel, R. O., Glende, E. A., Jr., Ugazio, G., Koch, R. R., and Srinivasan, S., Isr. J. (1974).***Med. sci.* 10, 301.
- Reed, D.J. (1994).** Mechanisms of chemically induced cell injury and cellular protection mechanisms. In: *Introduction to Biochemical Toxicology (2nd edition)*. ed. Hodgson, E. and Levi, P.E.pp.265-295, Connecticut: Appleton and Lange.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J and Pagana, G. (1996).** Structure antioxidant activity relationships of flavonoids phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*. 20 (7): 933-956
- Richter.G.(1993).** Métabolisme des végétaux ; physiologie et biochimie.PRESSES. *polytechniques et universitaires Romandes.P* :328-339.
- Robles, M.; Aregullin, M.; West, J.; Rodriguez, E. (1995).** *Planta Med.* ,61, 199.
- Rodriguez, E.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. (1976).** *Phytochemistry*, 15, 1573.
- Rösen, P ., Du, X. and Sui, G.Z. (2000).** Oxidative stress in diabetes: Why does hyperglycemia induced the formation of reactive oxygen species?. In: *Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A, *global net work of molecular& cell biology*. 17-31.
- Ruch, R. J., Chung, S. U., & Klaunig, J. E. (1984).** Spin trapping of superoxide and hydroxyl radicals. *Methods in Enzymology*, 105, 198–209.



Salah, C.D., Sies, H and Schewe, T. (2003). Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure-activity relations and mode of action. *Biochem. Pharmacol.* , **65(5)**: 773-781.

Salah. N., Miller. N.J., Paganga. G., Tijburg. L., Bolwell. G.P and Rice-Evans. C. (1995). Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.* **322.** 2 pp. 339–346.

Sawyer, D.B. and Colucci, W.S. (2006). Oxidative stress in heart failure. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 437-450. Springer Science+ Business Media, Inc.

Schiano, T.D. and Black, M. (1998). Drug- induced and toxic liver diseases. *In: Handbook of Liver Disease.* ed. Friedman, L.S., Keeffe, E.B. and Maddrey, W.C. pp. 103-123, London: Churchill Livingstone.

Schiffrin, E.L. and Touyz, R.m. (2006). Oxidative stress in hypertension. *In : Antioxidants cardiovascular disease.* ed. Bourassa. M.G and Tardif.J.C. pp 363-379. Springer Science+ Business Media, Inc.

Schroetera. H., Boydb. C., Spencera. J. P. E., Williamsa. R. J., Cadenasb E and Rice-Evans C. (2002). MAPK signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide. *23.* 861-880.

Serafini, M., Maianin, G. and Ferro-luzzi. (1998). Alcohol free and wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J. Nutr.* **128:** 1003-1007.

Seymen, O., Seven, A., Candan, G., Yigit, G., Hatemi, S. and Hatmi, H. (1997). The effect of iron supplementation on GSH-Px, and SOD activities of erythrocytes in L-thyroxine administration. *Acta. Med. Okayama.* **51(3):** 129-133.

Shahidi F and Wanasundara PK. (1992). Phenolic antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **23.**67-103.

Sherlock, S. and Dooley, J. (2002). Diseases of the liver and biliary system.. *Blackwell Science.* **11ed.** 1-17.

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

Sipes, I.G., Krishna, G., Gillette, J.R.(1977). Bioactivation of carbon tetrachloride, chloroform and bromotrichloromethane: role of cytochrome P-450. *Life Sci.* **20,** 1541_/1548.

Smukler, E.A., Iseri, O.A. and Benditt, E.P. (1962). An intracellular defect in protein synthesis induced dy carbon tetrachloride. *J.Exp.Med.* **116:** 55-72.

Soares, J. R., Dins, T. C. P., Cunha, A. P and Ameida, L. M. (1997). Antioxidant activity of some extracts of *Thymus zygis*. *Free Radical Research*, 26, 469–478.

Soucek, P. (1999). Cytochrome p450 destruction by quinines: Comparison of effects in rat and human liver microsomes. *Chemico. Biolog.* 121; 223-236.

Stacey, N.H., Haschek, W.M. and Winder, C. (1993). Systemic toxicology. In: *Occupational Toxicology*. Ed. Stacey, N.H. pp. 37-76, London: Taylor and Francis Ltd.

Story, D.L., Gee, s.J., Tyson, C.A. and Gould, D.H. (1983). Response of isolated hepatocytes to organic and inorganic cytotoxins. *J. Toxicol. Environ. Health*, 11: 483-501.

Stoyanovsky, D., Cederbaum, A.I. (1999). Metabolism of carbon tetrachloride to trichloromethyl radical: An ESR and HPLCEC study. *Chemical Research in Toxicology* 12, 730–736.

Sundari, P.N., Wilfred, G., Ramakrishna, B. (1997). Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? *Biochimica et Biophysica Acta* 1362, 169–176.

Susanna, R. (2004). Histology of the liver, Gallbladder, and Pancreas. 1-9.



aniguchi, M., Takeuchi, T., Nakatsuka, R., Watanabe, T. and Sato, K. (2004). Molecular process in acute liver injury and regeneration induced by carbon tetrachloride. *Life Sciences*, 75 : 1539–1549.

Tepe. K., Daferera. D., Sokmen. A., Sokmen. M and Polissiou. M. (2005) . *Food Chemistry*. 90 333.

Terao, J. (1999). Dietary flavonoids as antioxidants in vivo: Conjugated metaboliques of (-) –epicatechin and quercetin participate in antioxidante defence in blood plasma. *J. Med. Invest.* 46: 156-168.

Terao, J. and Piskula, M.K. (1999). Flavonoids and membrane lipid peroxidation inhibition. *Nutrition*, 15: 790-791.

Timbrell, J.A. (1995). Drugs as toxic substances. In: *Introduction to toxicology* (2nd edition). ed. Timbrell, J.A. pp. 61-72, London: Taylor and Francis.

Tortoriello, P., Advani, S.V., Riebow, J. and Bidlak, W.R. (1990). Microsomal Metabolism of Carbon Tetrachloride: Participation of Pyridine Nucleotide Synergism. *Biochemical Medical and Metabolic Biology*, 4: 18-28.

Tournaire. C., Croux. S., Maurette. M.T., Beck. I., Hocquaux. M., Braun. A.M et al. (1993). Antioxidant activity of flavonoids: efficiency of singlet oxygen (1 delta g) quenching. *J. Photochem. Photobiol. B* **19** 3 pp. 205–215.

Tribble, D.L., Aw, T.Y. and Jones, D.P. (1987). The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology*, **7**: 377-387.

Tsui, W.M. S. (2003). Drug-associated changes in the liver. Minisymposium: Iatrogenic pathology. *Current Diagnostic Pathology*, **9**:96-104.



Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **39**: 44–84.

Valnet.J. (1976). Aromathérapie : Traitement des maladies par les essences des plantes. *8 éd.paris.P15.*

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

Van Kuijk, F.G.J.M., Sevanian, A., Handelman, G.J. and Dratz, E.A. (1987). A new rol of phospholipase A2: Protection of membranes for lipid peroxidation. *Trends. Biochem. Sci.* **12** : 31-34.

Vazquez, F.M., Suarez, M.A., Perez, A. (1997). Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain). *Journal of Ethnopharmacology* **55**, 81–85.

Vazquez, F.M., Suarez, M.A., Perez, A. (1997). Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain). *Journal of Ethnopharmacology* **55**, 81–85.



Waber, L.W., Boll, M. and Stampfl, A. (2003) Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *33(2)* : 105–136.

Wei, H.X., Gao,W.Y., Tian, Y.K., Guan, Y.K., Huang, M.H., Cheng, D.L. (1997). Neweudesmane sesquiterpene and thiophene derivatives from the roots of *Rhaponticum uniflorum*. *Die Pharmazie* **52**, 245–247.

Wei, Y.H. and Lee, H.C. (2002). Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Mutation, and Impairment of Antioxidant Enzymes in Aging. *MINIREVIEW. Exp Biol Med* 227 : 671–682.

Wen.T., Guan. L., Zhang. Y.L and Zhao. J.Y. (2006). Dynamic changes of heme oxygenase-1 and carbon monoxide production in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Toxicology*.228. 51–57.

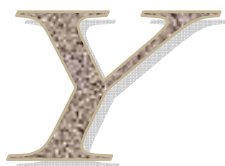
Wigfull, J. and Bellamy, M. (2000). Physiology and pharmacology of liver (Part 1). 101-104.

William, D.P. (2006). Toxicophores: Investigations in drug safety. *Toxicology* 226 .1–11.

Wills.P.J and Asha. V.V. (2006). Protective effect of *Lygodium flexuosum* (L.) Sw. extract against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology* .108 .320–326.

Wright, S., Keele, C.A. and Neil, E. (1980). Physiologie appliquée a la médecine. *Médecine- Sciences Flammarion*.2^{ème} (1^{ère} édition).494-500.

Wu. Y., Li. L., Wen. T. and Li. Y. Q. (2007). Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* .232. 50–56



aworsky, K., Somwar, R. and Klip, A. (2000). Interrelationship between oxidative stress and insulin resistance. *In: Antioxidants in diabetes management* ed. Packer.L., Rosen.P., Tritschler.H.J., King.G.L and Assi.A, global net work of molecular& cell biology. 275-302.

Yesilada. E., Gürbüz. I., Bedir. E., Tatli.I and Khan. I.A.(2004). Isolation of antiulcerogenic sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* ssp. *solstitialis* through bioassay-guided fractionation procedures in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 95, 213–219.

Young, J., Nielsen, S., Haraldsdottir, J., Deneshvar, b., Lauridsens, S., Knuthsen, P., Crozier, A., Sandstrom, B. and Dragsted, L. (1999). Effect of fruit juice intake on urinary. Quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. *Ain. J. Clin. Nutr.* 69: 87-94.

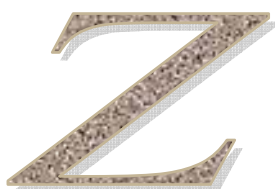
Young, A.J., Phillip, D.M. and Lawe, G.M. (2004). Carotenoid antioxidant activity. *In: carotenoids in health and disease* ed. Krinsky.N., Mayne.S.T and Sies.H.pp. 105-126. Marcel Dekker. NewYork.Inc.

Young.S. Y., Tai-Hwan. A., Jong-Chan. L., Chang-Jong. M., Sung-Ho. K., Woojin. J., Seung-Chun. P., Hyoung-Chin. K., Jong-Choon. K. (2008). Protective

effects of Pycnogenol_ on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in Sprague–Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology* 46 . 380–387.

Yu, C. Wang, F., Jin, C., Wu, X., Chan, W. and McKeehan, W.L. (2002). Increased Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury and Fibrosis in FGFR4-Deficient Mice. *American Journal of Pathology*, 161:2003-2010.

Yuan, J. and Yankner, B.A. (2000). Apoptosis in the nervous system. *Nature*. 407 : 802-809.



aiter.L., Bouheroum.M., Benayache.S., Benayache.F., Leo´n.F., Brouard.I., Quintana.J ., Este´vez.F and Bermejo.J. (2007). Sesquiterpene lactones and other constituents from *Matricaria chamomilla* L. *Biochemical Systematics and Ecology*. 35. 533-538.

Zanger, R.C., Davydov. D.R. and Verma. S. (2004). Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 199 : 316-331.

Zimmerman, H.J. (1976). Experimental hepatotoxicity. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Ed. Born, G.V.R., Eichler, O., Farah, A., Herkin, H. and Welch, A.O. pp. 1-120, Berlin: Springer Verlag.

Zimmerman, H.J. (1978). General considerations. In: *Hepatotoxicity, the Adverse effects of Drug and Other Chemicals on the Liver*. Ed. Zimmerman, H.J. pp. 3-164, New York: Appleton-Century-Croft.

المراجع بالعربية:

أبو زيد، ش.ن. (1992). النباتات العطرية ومنتجاتها الزراعية و الدوائية. الدار العربية للنشر

و التوزيع.

حليمي، ع.ق.ع. (1996). الفضائل المروية في الأعشاب الطبية. الجزء الأول. موفم للنشر.

النشاط المضاد للتأكسد و إمكانية وقاية المستخلصين الميثانوليين لنبتي
الـ *Matricaria pubescens* و الـ *Centaurea incana* على السمية الكبدية

ملخص

يعتبر الكبد العضو المستهدف من قبل العديد من المواد الكيميائية. تنتج مختلف المسارات، خلال الأنشطة الخلوية العادية الأنواع الأوكسجينية النشطة (ROS) داخل الخلية. الأكثر انتشارا هي بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) ، أنيون السوبر أوكسيد (O_2^-) و جذر الهيدروكسيل (OH^\bullet). يمكن للبروتينات و الليبيدات أن تتخرب، عندما تتواجد هذه المركبات بتراكيز كافية و يمكن تشكيل adducts مع DNA. يحرض حقن رباعي كلوريد الكربون (CCL_4) في صفاق البطن على النمودج الحيواني الأضرار الكبدية الحادة بواسطة جذر ثلاثي كلور الميثيل (CCL_3^\bullet) كمشترك نشط داخل الخلية الكبدية. في هذه الدراسة تم تحليل المسار الخلوي في هذا النمط من العطب الكبدي عن طريق الفحص الوظيفي للكبد و عن طريق النشاط المضاد للأكسدة للمستخلصين الميثانوليين لكل من *Matricaria pubescens* و *Centaurea incana*. دلت النتائج التي تحصلنا عليها على أن اعطاء CCL_4 بجرعة 3 مل/كغ مسؤول عن السمية الكبدية. غير أن اضافة المستخلصين الميثانوليين أدى الى الغاء هذه السمية على الأنسجة، عن طريق انخفاض معدلات الثرونزأميناز المصلية (TGO,TGP)، و تقوية القدرات الدفاعية المضادة للأكسدة عن طريق انخفاض معدّل الـ MDA السيثنوزولي، مما يؤكد التأثير الواقي للمستخلصين الميثانوليين على سمية CCL_4 .

الكلمات المفاتيح: رباعي كلوريد الكربون، السمية الكبدية، الواقي، المستخلصين الميثانوليين، المضادة للأكسدة، الثرونزأميناز المصلية، صفاق البطن، الخلية الكبدية، الأنواع الأوكسجينية النشطة.

Antioxidant activity and preventive possibility of *Matricaria pubescens* and *Centaurea incana* on hepatic toxicity

SUMMARY

The Liver is a target organ for the many chemical products. During normal cellular activities, various processes inside of cells produce reactive oxygen species (ROS). Some of the most common ROS are hydrogen peroxide (H_2O_2), superoxide ion ($O_2^{\circ-}$), and hydroxide radical (OH°). These compounds, when present in a high enough concentration, can damage cellular proteins and lipids or form DNA adducts. Injection of carbon tetrachloride (CCl_4) intraperitoneally into model animals induces acute liver injury mediated by trichloromethyl radical (CCL_3°) as reactive metabolites in hepatocytes. In this study, the cellular process in this type of liver injury was analyzed from the aspect of liver function and the antioxidant activity of methabolic extracts of *Centaurea incana* and *Matricaria pubescens*. The results that we are obtained shows that the Carbon tetrachloride on dose 3 ml/kg is responsible of hepatotoxicity. On the contrary, their association to methabolic extracts cancels their toxics effects on the tissues, by the decrease of serum transaminases levels (TGO, TGP), and reinforce the antioxidants capacities of defence by decrease the cytosolic MDA, this will prove the preventive effect of methabolic extracts on the toxicity of the CCl_4 .

Key-words: Carbon tetrachloride, hepatotoxicity, MDA, preventive, methabolic extracts, antioxidants, serum transaminases, intraperitoneally, hepatocytes, reactive oxygen species.

L'activité antioxydante et la possibilité de la prévention par la *Matricaria pubescens* et la *Centaurea incana* sur la toxicité hépatique

RESUME

Le foie est l'organe cible pour plusieurs produits chimiques. Pendant les activités cellulaires normales, différents processus produisent les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) à l'intérieure de la cellule. Les ERO les plus communes sont le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'anion superoxyde (O₂^{°-}), et le radical hydroxyde (OH[°]). Quand, ces composants présents en concentrations suffisantes, les protéines cellulaires et les lipides peuvent endommager ou peut former des adduits avec l'ADN. L'injection de tétrachlorure de carbone (CCL₄) par voie intrapéritoniale sur le modèle animal induit les dommages aigus du foie par l'intermédiaire de radical trichlorométhyle (CCL₃[°]) comme métabolite actif dans l'hépatocyte. Dans cette étude, le processus cellulaire dans ce type de maladies de foie est analysé par l'exploration de la fonction hépatique et par l'activité antioxydante des extraits méthanoliques de la *Centaurea incana* et de la *Matricaria pubescens*. Les résultats que nous avons obtenus ont montré que le CCL₄ à la dose de 3 ml/kg est responsable de la toxicité hépatique. Par contre, leur association aux extraits méthanoliques annule leurs effets toxiques sur les tissus, par la diminution des Transaminases sériques (TGO, TGP), et renforcent les capacités de défense antioxydantes par la diminution de l'MDA cytosolique, ceci prouve l'effet préventif des extraits méthanoliques sur la toxicité de CCL₄.

Mots clefs : tétrachlorure de carbone, toxicité hépatique, MDA, préventif, extraits méthanoliques, antioxydants, Transaminases sériques, intrapéritoniale, hépatocyte, Espèces Réactives de l'Oxygène.

Centaurea incana

Matricaria pubescens

(H₂O₂)

(ROS)

·(OH[°])

(O₂^{°-})

(CCL₄)

·DNA adducts

(CCL₃[°])

Matricaria pubescens

Centaurea incana

/ 3 CCL₄

(TGO,TGP)

MDA

·CCL₄