



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي -سكيكدة-



قسم: التكنولوجيا

التخصص: هندسة الطرائق

بعنوان

محاكاة مكمل علاجي لداء السكري عن طريق النباتات الطبية
و الشبكة الفارماكولوجية

من اعداد الطالبتان:

❖ مسيخ ندى

❖ قندوز وفاء

الصفة

رئيسا

مشرفا

مناقشا

الرتبة

أستاذ تعليم عالي

أستاذ محاضر-أ-

أستاذ محاضر-أ-

الإسم واللقب

حسان بن جفال

خير الدين كرايم

أمال علوي

السنة الجامعية 2025/2024



شكر و عرفان

قال الله تعالى: ﴿ وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ ﴾

بكل فخر وامتنان، نخط هذه السطور التي تختزل مشوار تعب وجهد، سهرنا لأجله الليلي، وسعينا فيه بكل عزيمة وإصرار. ولولا توفيق الله أولاً، ثم الأيادي البيضاء التي ساندتنا، ما كُتِب لهذا العمل أن يكتمل نتوجه أولاً بخالص الحمد والشكر لله سبحانه وتعالى، الذي ألهمنا الصبر ويسّر لنا السبل وأعاننا على تجاوز كل التحديات حتى بلغنا هذه اللحظة

ثم نتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى المدرسة العليا، إدارة وأساتذة وعاملين، على ما وفرته لنا من بيئة علمية محفزة ودعم متواصل طيلة سنوات الدراسة

شكر خاص وعميق نخص به الأستاذ الفاضل كرايم خير الدين ، الذي كان لنا نعم الموجه والمشرف، لما أبداه من حرص واهتمام ومرافقة علمية قيّمة طوال مسار إعداد هذه المذكرة سائلين الله أن يجزيه عنا خير الجزاء، وأن يبارك له في علمه وعمله

كما لا يفوتنا أن نعبر عن تقديرنا العميق لرئيس القسم الأستاذ رحموني صالح ، على دعمه وتسهيلاته التي كان لها أثر كبير في إنجاح هذا العمل

وفي الختام، نرفع أسمى عبارات الشكر والامتنان لكل من ساهم، ولو بكلمة، في إنجاز هذه المذكرة، من زملاء، وأصدقاء، وأفراد الأسرة، فلکم منا كل التقدير والاحترام



إهداء

الحمد لله ما سلكنَا البدايات إلا بتيسيره، وما بلغنا النهايات إلا بتوفيقه، وما حققنا
الغايات إلا بفضلِهِ.

أزفَ ثمرة العمر وأهدي نجاحي هذا مُحاطًا بباقياتٍ من الامتنان والموَدّة، لكل من كان
نُبْضًا صادقًا في رحلتي، وسببًا في وصولي بعد توفيق الله

إلى قبس النور في زمن الظلام، وراحة القلب في مهَبّ العناء، إلى ما كانت خُطاي
لتستقيم لولا نوره، ولا قلبي ليطمئن لولا هداه، فصلّى عليك الله ما دامت الأرواح

تهتدي بنورك

إلى الأرض التي تسكن فينا أكثر مما نسكنها، إلى الوطن الأسير الذي علم العالم معنى
الصمود، إلى الزيتون الذي لا ينحني، والأقصى الذي لا يُنسى، والقدس التي لا تموت،

إلى جرح الأمة النابض، وصوت الحق العالي، وأمل الحرية الذي لا يخبو، إليك يا
فلسطين

إلى من خُتم اسمي باسمه، وسُطّرت قوتي من صبره، إلى من كان ملاذي في لحظات
الضعف، ومنبع القوة عند السقوط، إلى من خبأَ تعبهُ خلف ابتسامة، إلى من تعب
بصمت، وسعى بصدق، ووهبني من وقته ودعائه ما يكفي عمراً من القوة والنجاح، إلى
الركن الوثيق والدي

إلى من هي النبض في قلب الحياة، والروح التي تسري في عروق الوجود، إليك أمي،
تتواضع الكلمات وينحني القلم لا ليكتب فحسب، بل ليعبّر عن أعماق مشاعر الحب
والامتنان، إليك يا منبع الحنان ومصدر الإلهام، أهديك كل إنجاز وكل نجاح؛ فأنتِ
"السراج الذي ينير دربي، والسكينة التي تحتوي روحي

إلى الفصول الجميلة في كتاب حياتي، والضوء الذي رافق خطواتي حين تعثرت، إلى
ملامح الطفولة، ورفقة الدرب، وسند القلب في كل محطة، إلى النعمة التي لا تُقدّر،

إلى إخوت

إلى الجذور التي منحتني الثبات، والقلوب التي منحتني الحب بلا شروط، إلى من كانوا
في ظهري دعاءً، وفي طريقي ضياءً، إلى عائلتي



إلى من غرست في قلوبنا حبَّ القرآن، وسقتنا من معين
الحروف نورًا وهُدًى، إلى أستاذتي نور الهدى شكرًا لكِ على كل
حرف علمتينا إياه، وكل دعوة رفعتها لنا في ظهر الغيب، فجزاكِ
الله عنا خير الجزاء.

إلى رفيقاتي في درب النور، إلى من جمعتنني بهن آيات الرحمن،
وربطت بين قلوبنا محبة القرآن، لكنّ مني كل الود و الوصال،
وقلبي يزهر كلما تذكّرت صحبتكن

إلى زهرات حلقة سُقيا الروح و حلقة نسمات الذكر، إلى من
جمعتنني بهن آيات تتلى، وقلوب تلتبس القُرب من الله، لكنّ
مني أصدق المحبة وأطيب الدعوات، أسأل الله أن يسقي
أرواحكن من معين القرآن، وأن يجعل ذكركن زادًا في الدنيا،
ونورًا في الآخرة

إلى اللواتي أبهجن أيامي برفقتهنّ عبر السنين، إلى من كنّ
موضع الاتكاء في كلّ عثراتي، إلى صديقاتي، شيماء، زينب،
سارة، بثينة، رجاء، مريم، كنتنّ النعمة التي تُحمد، والرفقة التي
لا تُعوّض

إلى شريكة القلب والإنجاز، رفقتك فخر لا يُنسى إلى وفاء
و أخيرًا، عَظَمَ المُراد فهان الطريق، وجاءت لذّة الوصول لتمحو
مشقة السنين، فالحمد لله الذي ما تيقّنت به خيرًا وأملاً، إلا
و أغرقني سرورًا

ندى



إهداء

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ: ﴿ یَرْفَعِ اللّٰهُ الَّذِیْنَ اٰمَنُوْا مِنْكُمْ وَالَّذِیْنَ اٰتَوْا الْعِلْمَ دَرَجٰتٍ ﴾
الحمد لله

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا على البدء و الختام ، ها قد انطوت صفحة من صفحات الحياة كان فيها الجد و الإجتهد زرعنا فيها الدراسة والتعب لنحصد التفوق والنجاح
إلى روح أبي الطاهرة

إلى من رحل بالجسد، وبقي بالدعاء والذكریات حیا فی قلبي، معلمي الأول ومن أكرمني الله به وجعله بين صفوف الرجال أبا لي وزادني به شرفا وعلوا واعتزازا، رحمك الله يا أبي وجعل هذا الإنجاز في ميزان حسناتك، فأنت من غرست البذور الأولى لطريقي

إلى أمي الغالية

إلى ملاكي في الحياة إلى معنى الحب والحنان إلى بسمه الحياة وسر الوجود إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي، إلى من أرشدتني ورافقتني ، شكراً لأنك كنت دوماً النور الذي هداني وسط العتمة

إلى ضلعي الثابت أمني وأماني

إلى أختي الحبيبتين، هاجر وإكرام الداعمتين لي... أنتما النبض الذي يرافقتني في كل خطوة، أنتم ضوء أيامي

إلى من قيل فيه ﴿ سَنَشُدُّ عَضُدَكَ بِأَخِيكَ ﴾

إلى أخي ورفيقي في الحياة، رشيد ، لك مكانة خاصة في قلبي، ولك شكر لا ينتهي على كل ما كنت عليه لي من دعم ووجود حقيقي



إلى من جمعت في قلبها بين الأمومة والخالة
إلى خالتي وأمي الثانية، حورية، شكراً لأنك كنت دائماً الحنان الذي يحتوي،
والحضن الذي لا يغيب
إلى صديقتي الأقرب
إيناس و رانيا ، كنتما دوماً أكثر من مجرد صديقتين... كنتما أختين، وملجأ في
كل الأوقات. في لحظات التعب كنتما السند، وفي لحظات الفرح كنتما أول
من يبتسم لنجاحي
شكراً لقلبيكما الكبيرين، ورفقتكما التي كانت طوق نجاة في كثير من
المحطات
إلى رفيقة المشوار
لم تكوني فقط رفيقة ، بل كنتِ العون والسند، شكراً من القلب لوفائك،
دعائي لك أن يرافقك النجاح في كل خطواتك
إلى أصدقاء الطفولة
إلى رفقاء الدرب لكم جميعاً كل الامتنان على الصحبة الصادقة، والذكريات
التي لن تُنسى
هذا التخرج ليس لي وحدي، بل هو لكم جميعاً. أنتم من كنتم الحافز
والدافع، والدعاء الصادق .

شكراً من القلب.

وفاء

الملخص

خلال هذا العمل تم استعمال الشبكة الفارماكولوجية لدراسة إمكانية اقتراح علاج لداء سكري النوع الثاني من خلال ربط المركبات النشطة المستخلصة من أوراق الزيتون و إكليل الجبل مع الأهداف العلاجية لهذا المرض.

تم جمع 11 مركب نشط من أوراق الزيتون و 4 مركبات من إكليل الجبل و ربطهما في شبكة فارماكولوجية مع 18 جين لها علاقة بالمرض محل الدراسة.

حصلنا في النهاية على أهم المركبات التي لها أكثر قدر من الإرتباطات بالجينات و على رأسها أوليوروبين المستخلصة من أوراق الزيتون و إكليل الجبل على التوالي.

الكلمات لمفتاحية: الشبكة الفارماكولوجية، سيتوسكايب، داء سكري النوع الثاني، المركبات النشطة، أوراق الزيتون، إكليل الجبل، الأهداف العلاجية ، الجينات ، النباتات الطبية .

Résumé

Dans cette étude, un réseau pharmacologique a été utilisé pour explorer le potentiel de proposition d'un traitement contre le diabète de type 2, en reliant les composés actifs extraits des feuilles d'olivier et du romarin à des cibles thérapeutiques associées à la maladie. Au total, 11 composés actifs ont été recueillis à partir des feuilles d'olivier et 4 composés à partir du romarin. Ces composés ont été intégrés dans un réseau pharmacologique comprenant 18 gènes associés à la pathologie étudiée.

En définitive, nous avons identifié les composés clés présentant le plus grand nombre d'interactions géniques, l'oléuropéine issue des feuilles d'olivier et du romarin se classant en première position.

Mots-clés : Réseau pharmacologique, Cytoscape, diabète de type 2, composés bioactifs, feuilles d'olivier, romarin, cibles thérapeutiques, gènes, plantes médicinales.

Abstract

In this study, a pharmacological network was used to explore the potential for proposing a treatment for type 2 diabetes by linking the active compounds extracted from olive leaves and rosemary to therapeutic targets related to the disease.

A total of 11 active compounds were collected from olive leaves and 4 compounds from rosemary, and these were connected in a pharmacological network with 18 genes associated with the disease under study.

Ultimately, we identified the key compounds with the highest number of gene interactions, with oleuropein from olive leaves and rosemary ranking at the top.

Keywords: Pharmacological network, cytoscape, type 2 diabetes, bioactive compounds, olive leaves, rosemary, therapeutic targets, genes, medicinal plants.

الفهرس

- شكر و عرفان
- الإهداء
- الملخص
- الفهرس
- فهرس الأشكال
- فهرس الجداول
- قائمة الإختصارات

1..... المقدمـة

الفصل الأول: الأسس الفيزيولوجية والآليات الخلوية لداء السكري النوع الثاني.

3..... ا . تمهيد

3..... اا . فيزيولوجية المرض (الفيزيولوجيا المرضية) والأهداف العلاجية المرتبطة به

5..... 1 . مقاومة الأنسولين

6..... أ. مقاومة الأنسولين في الكبد

7..... ● مقاومة الأنسولين الانتقائية

8..... ب. مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية

9..... ت. مقاومة الأنسولين في النسيج الدهني

الفصل الثاني: النباتات الطبية ذات العلاقة مع مرض السكري النوع الثاني.

12..... ا . تمهيد

12..... اا . الأعشاب الطبية ذات أثر على داء السكري

12..... 1 . إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* L

17..... 2 . الزيتون *Olea europaea* L

- 22..... Trigonella foenum-graecum L الحلبة . 3
- 23..... Morus alba L التوت الأبيض . 4
- 25..... Glycyrrhiza glabr نبات عرق السوس . 5
- 26..... Myrtus communis نبتة الريحان . 6
- 28..... Salvia officinalis نبتة المريمية . 7
- 29..... Zingiber officinale الزنجبيل . 8
- 30..... النباتات الطبية و المكملات العلاجية . III

الفصل الثالث: محاكاة مكمل علاجي لداء سكري عن طريق الشبكة الفارماكولوجية.

- 31..... ا . مقدمة . I
- 31..... II . المواد والطرق
- 31..... 1 . جمع المركبات العضوية النشطة بيولوجيًا
- 31..... 2 . استخراج الأهداف العلاجية المرتبطة بالجزيئات الفعالة
- 32..... 3 . بناء الشبكة مركب كيميائي- هدف علاجي
- 32..... 4 . شبكة المركب-الهدف-المسار
- 32..... II . عرض النتائج و تحليلها
- 32..... 1 . المركبات النشطة بيولوجيًا المستخلصة من أوراق الزيتون وإكليل الجبل
- 34..... 2 . استخراج الأهداف العلاجية المرتبطة بالجزيئات الفعالة
- 37..... 3 . الشبكة الفارماكولوجية: المركب-الهدف (Compound-Target Network)
- 49..... الخاتمة
- 50..... قائمة المراجع

فهرس الأشكال

- الشكل 1: مخطط مبسط للفيزيولوجيا المرضية لداء السكري من النوع الثاني.....4
- الشكل 2: مسار الاشارة للأنسولين.....6
- الشكل 3: المقاومة الانتقالية للأنسولين.....8
- الشكل 4: نبات إكليل.....12
- الشكل 5: المركبات الفعالة المستخلصة من نبتة إكليل الجبل.....13
- الشكل 6: المركبات الرئيسية موجودة في إكليل الجبل.....14
- الشكل 7: نبات الزيتون.....17
- الشكل 8: الحلبة.....22
- الشكل 9: التوت الأبيض.....23
- الشكل 10: نبات عرق السوس.....25
- الشكل 11: نبتة الريحان.....26
- الشكل 12: نبتة الميرمية.....28
- الشكل 13: نبتة الزنجبيل.....29
- الشكل 14: المركبات الفعالة المستخلصة من أوراق الزيتون.....33
- الشكل 15: توزيع الأهداف العلاجية للمركبات المستخلصة من أوراق الزيتون وإكليل الجبل...36
- الشكل 16: الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بمركبات أوراق الزيتون.....38
- الشكل 17: الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بمركبات إكليل الجبل.....42
- الشكل 18: الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بتركيبية المكمل العلاجي المقترح GP _ 2025.....44

فهرس الجداول

- الجدول 1: الأهداف العلاجية لمقاومة الأنسولين في داء السكري النوع الثاني مع الآليات.10
- الجدول 2: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من إكليل الجبل.14
- الجدول 3: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من أوراق شجرة الزيتون.18
- الجدول 4: البنية الكيميائية لأكثر المركبات الفينولية وفرة في أوراق الزيتون.20
- الجدول 5: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الحلبة.22
- الجدول 6: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من التوت الأبيض.23
- الجدول 7: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة عرق السوس.25
- الجدول 8: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الريحان.27
- الجدول 9: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من المريمية.28
- الجدول 10: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الزنجبيل.29
- الجدول 11 : مجموع الجينات المرتبطة بمرض السكري النوع الثاني و المستهدفة من طرف مركبات النبتتين (أوراق الزيتون وإكليل الجبل).34
- الجدول 12 : أهم المركبات التي توجد بأوراق الزيتون مع أهم أهدافها العلاجية لمرض السكري النوع الثاني.39
- الجدول 13: أهم المركبات التي توجد بإكليل الجبل مع أهم أهدافها العلاجية لمرض السكري النوع الثاني.43
- الجدول 14 : العناصر الفعالة في التركيبة العلاجية ضد مرض السكري النوع الثاني.45

قائمة الإختصارات

Akt: Protein Kinase B – كيناز البروتين B

ApoJ: Apolipoprotein J (Clusterin) – الأبوليبوبروتين J

BAT: Brown Adipose Tissue – النسيج الدهني البني

CT: Connective Tissue – النسيج الضام

FGF21: Fibroblast Growth Factor 21 – عامل نمو الأرومات الليفية 21

GLUT4: Glucose Transporter Type 4 – ناقل الجلوكوز من النوع الرابع

Grb10: Growth factor receptor-bound protein 10 – بروتين مرتبط بمستقبل عامل النمو 10

IL-1 β : Interleukin 1 beta – إنترلوكين 1 بيتا

IL-6: Interleukin 6 – إنترلوكين 6

IKK β : Kinase Beta – كيناز بيتا

IR: Insulin Receptor – مستقبل الأنسولين

IRS1/2: Insulin Receptor Substrate 1 and 2 – ركيزة مستقبل الأنسولين 1 و 2

JNK: c-Jun N-terminal Kinase – كيناز الطرف N لـ c-Jun

mTORC1: Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 – مركب mTOR1

mTORC2: Mechanistic Target of Rapamycin Complex 2 – مركب mTOR2

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1 – مثبط منشط البلازمينوجين-1

PDK1: 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1 – كيناز البروتين المعتمد على الفوسفاتيديل إينوزيتيد-3

PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase – فوسفوينوزيتيد 3-كيناز

PIP2: Phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate – فوسفاتيديل إينوزيتول ثنائي (الفوسفات (4,5)

PIP3: Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate – فوسفاتيديل إينوزيتول ثلاثي (الفوسفات (3,4,5)

ROS: Reactive Oxygen Species – أنواع الأكسجين التفاعلية

S6K1: Ribosomal Protein S6 Kinase Beta-1 – بيتا-1 S6 كيناز بروتين الريبوسوم

scWAT: Subcutaneous White Adipose Tissue – النسيج الدهني الأبيض تحت الجلد

SOCS: Suppressor of Cytokine Signaling – مثبط إشارات السيتوكينات

SREBP1c: Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c – بروتين ارتباط عنصر تنظيم الستيروول 1c

TBK1: TANK-binding kinase 1 – رقم 1 TANK كيناز الارتباط بـ

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha – عامل نخر الورم ألفا

vWAT: Visceral White Adipose Tissue – النسيج الدهني الأبيض الحشوي

WAT: White Adipose Tissue – النسيج الدهني الأبيض

4E-BP1: Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1 – بروتين ارتباط عامل بدء الترجمة حقيقيات النوى 4

المقدمة

يعد داء السكري من النوع الثاني أحد أكثر الأمراض الاستقلابية المزمنة شيوعًا في العالم، حيث يشهد معدل الإصابة به تزايدًا مستمرًا نتيجة لتغير نمط الحياة، والعوامل الوراثية، والتغذية غير المتوازنة. يتميز هذا المرض بفرط سكر الدم المزمن الناتج عن خلل في إفراز الأنسولين أو في الاستجابة الخلوية له، وهي الحالة التي تعرف بمقاومة الأنسولين. ويُعد فهم الآليات الفسيولوجية والخلوية التي تتحكم في هذه الاضطرابات أمرًا أساسيًا لتطوير استراتيجيات علاجية فعالة وشاملة.

رغم توفر العديد من العلاجات الدوائية الحديثة، إلا أن تحديات مثل الآثار الجانبية، وتفاوت الاستجابة بين المرضى، واستمرار التدهور في الوظائف الاستقلابية، قد دفعت الباحثين إلى استكشاف بدائل طبيعية وآمنة تساهم في تحسين جودة الحياة لمرضى السكري. بالرغم من الجهود الجبارة التي تبذل من أجل إيجاد حل علاجي نهائي للمرضى إلا أن المشكل لا يزال في تفاقم في عدد المصابين من جهة و في الإستراتيجية الدوائية المتبعة من جهة أخرى، بسبب المقاربة المتبعة (مركب دوائي واحد - هدف علاجي واحد)، والتي لطالما انتقدت من طرف الباحثين.

مؤخرًا ذاع صيت مقاربة جديدة تستمد مرجعيتها من الطب الشعبي الصيني و الهندي و تقوم على محاربة مرض ما من خلال مقاربة مجموعة مركبات كيميائية - مجموعة أهداف علاجية للمرض في آن واحد. و ما زاد في انتشارها هو تطور الوسائل البرمجية، قواعد البيانات، إكمال قواعد الجينوم. و لهذا لجأنا إلى الشبكة الفارماكولوجية من أجل تحديد المركبات النشطة و المعرفة في نبتة إكليل الجبل و أوراق الزيتون، حتى نستطيع إقتراح مكمل علاجي يستهدف مرض السكري النوع الثاني.

ومن هنا تنبثق الإشكالية الرئيسة لهذه الدراسة: كيف يمكن الربط بين الفهم الفيزيولوجي لداء السكري من النوع الثاني واستخدام النباتات الطبية، وتحديدًا أوراق الزيتون وإكليل الجبل، كوسائل علاجية داعمة؟ وما مدى فاعلية هذه النباتات في التأثير على الآليات الخلوية المرتبطة بالمرض، كما توضحه الشبكة الصيدلانية؟

في هذا السياق، يتناول الفصل الأول من هذه المذكرة الأسس الفيزيولوجية المرتبطة بداء السكري من النوع الثاني، مع التركيز على مساهمة الأعضاء الحيوية مثل البنكرياس والكبد والعضلات والأنسجة الدهنية في تنظيم استقلاب الغلوكوز، إضافة إلى تحليل دور الغلوكاغون، والآليات المؤدية إلى اختلال التوازن الهرموني ومقاومة الأنسولين.

أما في الفصل الثاني، فيتم التطرق إلى أهمية النباتات الطبية كعوامل علاجية تكميلية في مواجهة هذا المرض، من خلال استعراض أبرز الأنواع النباتية ذات الخصائص المضادة للسكري، وتحليل مكوناتها النشطة .

ويتناول الفصل الثالث بالدراسة المعمقة نبتتين بارزتين في الطب التقليدي والحديث، وهما أوراق الزيتون (*Olea europaea*) وإكليل الجبل (*Rosmarinus officinalis*)، وذلك من خلال تحليل تركيبهما الكيميائي، وتوضيح تأثيراتهما البيوكيميائية والفيزيولوجية عبر آلية الشبكة الصيدلانية (أو الفارماكولوجية)، التي تسمح بفهم التفاعل بين المركبات النشطة وأهدافها الخلوية المحتملة في سياق تنظيم سكر الدم.

الفصل الأول:

الأسس الفيزيولوجية والآليات الخلوية

لداء السكري النوع الثاني.

ا. تمهيد

داء السكري من النوع الثاني هو اضطراب استقلابي مزمن يتميز بفرط سكر الدم، وينجم عن مزيج من مقاومة تأثير الأنسولين، وضعف في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، إضافة إلى فرط أو عدم تنظيم إفراز الغلوكاغون. ويُعد ضعف التحكم في المرض عاملاً رئيسياً في تطور مجموعة من المضاعفات الخطيرة التي تشمل الأوعية الدموية الدقيقة (مثل اعتلال الشبكية والكلية والأعصاب) والأوعية الدموية الكبيرة (مثل أمراض الشرايين التاجية والظرفية)، وإلى الاعتلال العصبي الذي قد يصيب الجهاز العصبي الذاتي والظرفي.

يُميز داء السكري من النوع الثاني عن النوع الأول من حيث عدم اعتماد المرضى عليه بشكل مطلق للبقاء على قيد الحياة، وهو ما مَيَّز التصنيف القديم للمرض إلى "سكري معتمد على الأنسولين" و"سكري غير معتمد على الأنسولين". ومع ذلك، فإن العديد من المرضى المصابين بالنوع الثاني يتلقون علاجاً بالأنسولين في المراحل المتقدمة من المرض، ما جعل هذا التصنيف غير دقيق، وتم التخلي عنه لصالح التصنيف المعتمد على الآلية المرضية¹.

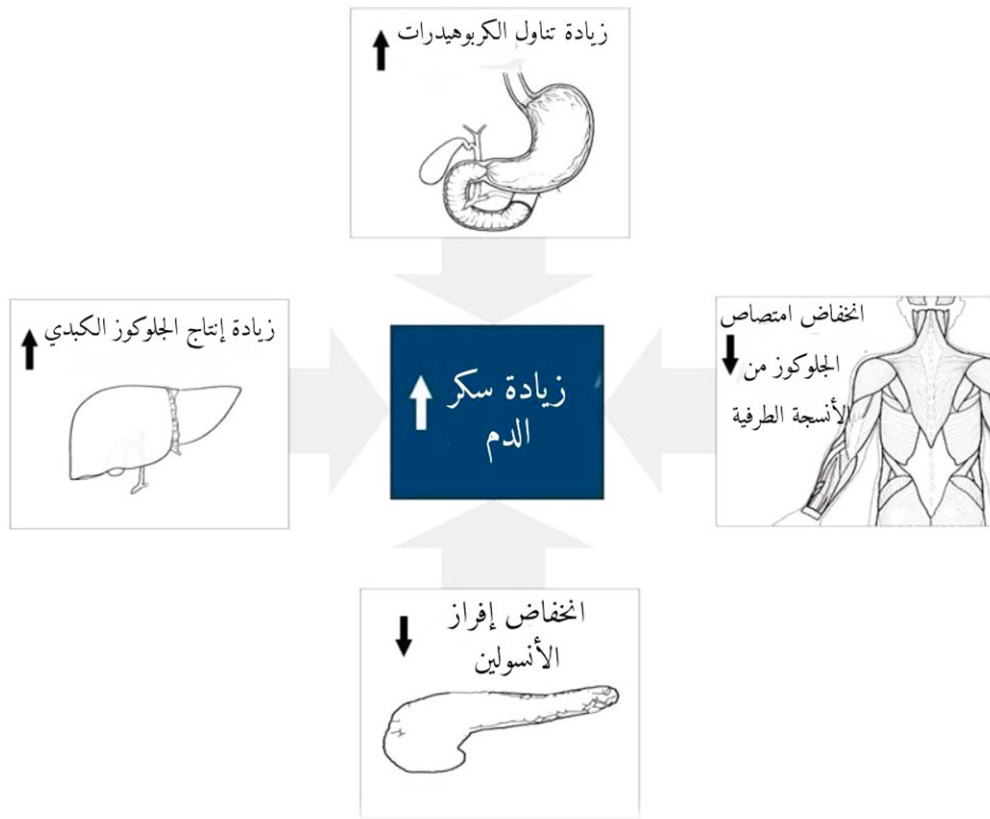
اا. فيزيولوجية المرض (الفيزيولوجيا المرضية) والأهداف العلاجية المرتبطة به

يتميّز داء السكري من النوع الثاني بوجود خلل مزدوج يتمثل في مقاومة الأنسجة الظرفية لتأثير الأنسولين، و إلى ضعف في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية. تُعد مقاومة الأنسولين نتيجة معقدة لعوامل متعددة، من أبرزها ارتفاع مستويات الأحماض الدهنية الحرة و السيتوكينات الالتهابية في الدورة الدموية، مما يؤدي إلى انخفاض قدرة العضلات على امتصاص الجلوكوز، وزيادة إنتاج الجلوكوز من الكبد، وزيادة تحلل الدهون.

إضافة إلى ذلك، لا يمكن إغفال دور فرط إفراز الغلوكاغون في تطور المرض؛ حيث يُصنّف السكري من النوع الثاني على أنه "اعتلال نظير صماوي في جزر البنكرياس"، وذلك بسبب فقدان التوازن الطبيعي بين خلايا ألفا المفرزة للغلوكاغون وخلايا بيتا المفرزة للأنسولين. ونتيجة لذلك، يحدث فرط في تركيز الغلوكاغون في الدم، مما يساهم بشكل كبير في تفاقم فرط سكر الدم².

ولكي يتطور داء السكري من النوع الثاني، لا يكفي وجود مقاومة الأنسولين فقط؛ بل يجب أن يترافق ذلك مع عجز في إفراز الأنسولين. فمعظم الأفراد الذين يعانون من زيادة في الوزن لديهم درجات من مقاومة الأنسولين، إلا أن السكري لا يظهر إلا إذا عجزت خلايا بيتا عن زيادة إفراز الأنسولين بما يتناسب مع درجة المقاومة. وغالبًا ما تكون تراكيز الأنسولين في الدم لدى هؤلاء المرضى مرتفعة، ولكنها تظل غير كافية بالنسبة لمستوى السكر لديهم.

يُعرض في الصورة أدناه مخطط مبسّط للفيزيولوجيا المرضية لاضطراب استقلاب الجلوكوز في داء السكري من النوع الثاني (الشكل 1).



الشكل 1: مخطط مبسّط للفيزيولوجيا المرضية لداء السكري من النوع الثاني³.

ومع تقدم المرض، يمكن أن يحدث ضمور في نسيج البنكرياس. وقد أظهرت إحدى الدراسات باستخدام التصوير الطبقي المحوسب (CT)، واختبارات تحفيز الجلوكاغون، وقياسات إنزيم الإيلاستاز-1 في البراز، وجود انخفاض في حجم البنكرياس لدى مرضى السكري ممن لديهم تاريخ طويل (متوسط 15 عامًا) للإصابة بالمرض، مما يشير إلى خلل في الوظيفة الإفرازية الخارجية للبنكرياس كذلك⁴.

تُوضح هذه الآليات مجتمعة كيف يتسبب التفاعل بين عوامل جينية و بيئية و استقلابية في إحداث الخلل التنظيمي المعقّد لاستقلاب الغلوكوز، والذي يشكل جوهر الفيزيولوجيا المرضية لداء السكري من النوع الثاني³.

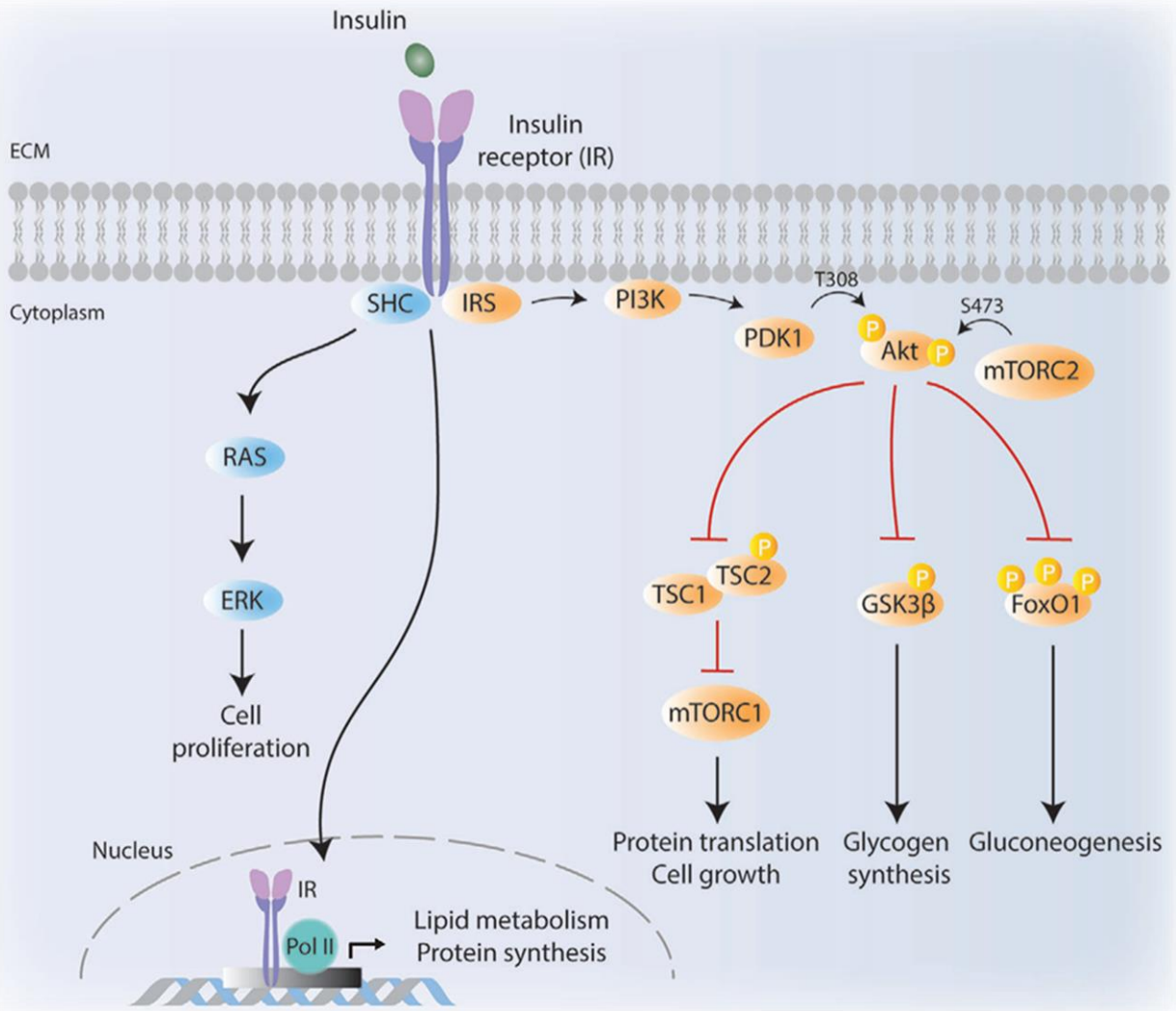
1. مقاومة الأنسولين

الأنسولين هو هرمون ببتيدي يُفرز من خلايا β في جزر لانغرهانس بالبنكرياس استجابة لارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم. يعمل على تقليل مستوى الغلوكوز عبر تحفيز امتصاصه وتخزينه في أنسجة رئيسية مثل الكبد، العضلات، والنسيج الدهني. و يساهم في تنظيم الشهية والتمثيل الغذائي المركزي والوظائف الإدراكية.

يبدأ مسار الإشارة عندما يرتبط الأنسولين بمستقبل الأنسولين (IR) على سطح الخلية، مما يؤدي إلى فسفرة ذاتية وتنشيط المستقبل. يُفعل هذا التفاعل بروتينات IRS1/2 التي تخضع بدورها لفوسفرة على بقايا التيروسين، مما يُحفز تفعيل PI3K ، والذي يحوّل PIP2 إلى PIP3. يعمل PIP3 على جذب كل من PDK1 و Akt المعروف أيضًا بـ (PKB) إلى الغشاء الخلوي، حيث يتم تفعيل Akt بفعل PDK1 و mTORC2 .

يلعب Akt دورًا محوريًا في تنظيم عدة عمليات خلوية من خلال فسفرة أهداف متعددة، مما يؤدي إلى تحفيز تخليق الغليكوجين والدهون، نمو الخلايا، امتصاص الغلوكوز، وترجمة البروتين. كما يُسهّم Akt في تثبيط TSC2 ، مما يؤدي إلى تنشيط mTORC1 والذي يفعل بدوره S6K1 و 4E-BP1 لتعزيز تصنيع البروتين والنمو الخلوي.

تشير الأبحاث إلى أن الكينازات IKK β و TBK1 تُسهّم أيضًا في تنشيط mTORC1 بشكل مباشر، وقد أظهر مثبطهما (أمليكسانوكس) فعالية في تحسين التمثيل الغذائي وزيادة حساسية الأنسولين، مما يُبرز إمكاناته كهدف علاجي في حالات السمنة والسكري⁵ (الشكل 2).



الشكل 2: مسار إشارة الأنسولين⁵.

أ. مقاومة الأنسولين في الكبد

في حالات التغذية المفرطة، تؤدي المستويات المرتفعة من الجلوكوز في الدم إلى دفع البنكرياس لإنتاج كميات أكبر من الأنسولين. هذا التحفيز المستمر لمسار الإشارات الخاص الأنسولين في الأنسجة الهدف يفعل عددًا من آليات التغذية الراجعة السلبية، مما يثبط الخطوات الأولية في المسار الإشاري للأنسولين ويساهم في تطور ما يُعرف بحالة "مقاومة الأنسولين".

أحد أبرز هذه الآليات يحدث استجابةً لتنشيط مستمر ومعزز لـ mTORC1 بسبب التغذية المفرطة، ما يؤدي إلى فسفرة مثبطة لبروتين IRS-1 بواسطة إنزيم S6K1. كما يقوم mTORC1 بفسفرة IRS-1 لتعزيز تحلله.

يلعب IRS-1 دورًا محوريًا حيث تتقاطع عنده العديد من المسارات الإشارية لتؤسس لحالة مقاومة الأنسولين. تؤثر فسفرات السيرين/ثريونين على وظائف IRS-1 بطرق متعددة: فقد تعيق تفاعله مع مستقبلات الأنسولين وتمنع فسفرته على التيروسين، كما تعزز تحلله عبر آلية التحلل البروتيني المعتمد على اليوبيكويتين.

الإشارات الالتهابية الناتجة عن السيتوكينات مثل TNF- α و IL-1 β و IL-6 تُفعل مسارات إشارات IKK β و JNK، والتي تقوم بدورها بفسفرة مثبطة لـ IRS-1. كما تسهم بروتينات SOCS و Grb10، عبر تأثيراتها على التفاعلات بين IR و IRS-1، في تعزيز مقاومة الأنسولين.

● مقاومة الأنسولين الانتقائية

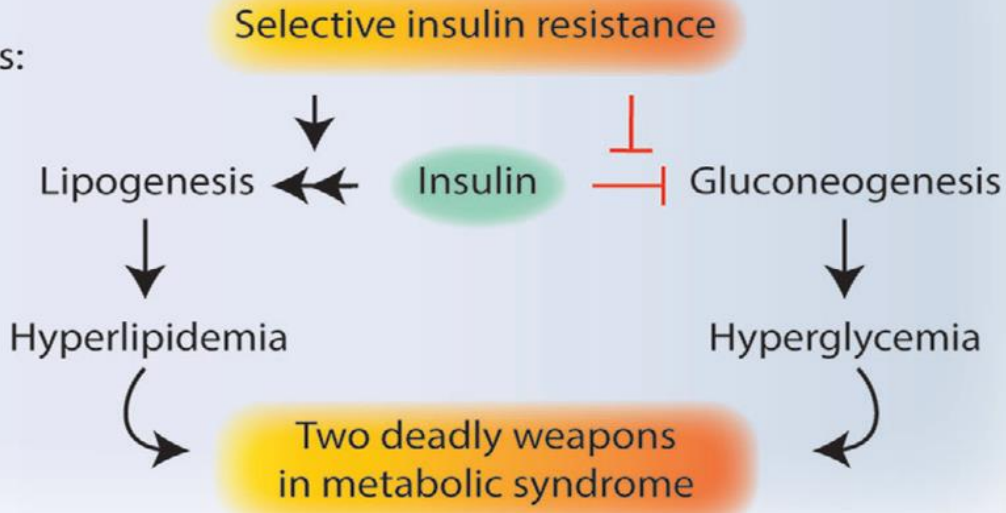
في الأفراد الأصحاء، تؤدي حالة الصيام إلى زيادة إفراز الغلوكاغون من البنكرياس، مما يفعل برنامج استحداث الغلوكوز في أعضاء التمثيل الغذائي، وخاصة الكبد والكلية. وتُعد استمرارية هذا البرنامج من سمات مقاومة الأنسولين، حيث يستمر الكبد في إنتاج الغلوكوز رغم ارتفاع مستوياته في الدم.

في الحالة الطبيعية، يعمل الأنسولين على تثبيط استحداث الغلوكوز وتحفيز تكوين الدهون. أما في السكري من النوع الثاني، فإن الأنسولين يفشل في تثبيط استحداث الغلوكوز، ولكنه يستمر في تحفيز تكوين الدهون، مما يؤدي إلى ازدواجية مرضية تشمل "فرط سكر الدم" و"فرط شحميات الدم"، وتُعرف هذه الحالة بمصطلح "مقاومة الأنسولين الانتقائية"

⁵ (الشكل 3).

Healthy: Lipogenesis ← Insulin —| Gluconeogenesis

Type 2
Diabetes:



الشكل 3: المقاومة الانتقالية للأنسولين⁵.

ب. مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية

تلعب العضلات الهيكلية دورًا أساسيًا في خفض مستويات الغلوكوز في الدم من خلال امتصاصه عند تحفيز الأنسولين. ويوجد بروتين GLUT4 كمرحل رئيسي للغلوكوز في هذه العضلات، حيث ينتقل من الحويصلات داخل الخلية إلى سطحها استجابةً للأنسولين أو للتمرين.

في داء السكري من النوع الثاني، تتعطل هذه الآلية بسبب اختلال في انتقال GLUT4 إلى سطح الخلية، ما يؤدي إلى ضعف امتصاص الغلوكوز. ومن الجدير بالذكر أن هذا العيب لا يحدث عند التمرين، مما يجعل النشاط البدني وسيلة علاجية فعالة.

كما تلعب الدهون الحرة، خاصة الأحماض الدهنية المشبعة مثل حمض البالميتيك و الستياريك، دورًا في إحداث خلل في الميتوكوندريا و الوظائف الأيضية في العضلات. ويسهم تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) في هذا الخلل.

تُعد الهيباتوكينات (هرمونات مشتقة من الكبد) مثل ApoJ، FGF21، وسيلينوبروتين B من العناصر المنظمة للعلاقة الأيضية بين الكبد والعضلات. ويؤدي اختلال تنظيمها إلى ضعف استجابة العضلات للأنسولين.

كما أن تراكم الدهون خارج أماكنها الطبيعية في العضلات يؤدي إلى التهاب، والإجهاد التأكسدي، و تثبيط امتصاص الجلوكوز، وكلها عوامل تؤدي إلى تفاقم مقاومة الأنسولين. وقد أظهر بروتين الميوساتين دورًا رئيسيًا في تثبيط نمو العضلات والإضرار بحساسية الأنسولين، في حين أن تثبيطه يؤدي إلى تحسين الأيض وزيادة الكتلة العضلية⁵.

ت. مقاومة الأنسولين في النسيج الدهني

يُوجد النسيج الدهني في الجسم بأشكال متنوعة، لكل منها خصائص فريدة. فبينما يُحافظ النسيج الدهني البني (BAT) على وظيفة توليد الحرارة، فإن الدهون تُخزن أساسًا في النسيج الدهني الأبيض (WAT)، والذي يُقسم إلى نوعين: الحشوي (vWAT) وتحت الجلد (scWAT).

في اضطرابات الأيض، يفرز vWAT سيتوكينات مثل IL-6 و PAI-1 إلى الدورة البابية، في حين يفرز scWAT هرموني اللبتين و الأديبونكتين إلى الدورة الدموية العامة للمساعدة في الحفاظ على توازن الأيض.

في حالة الصيام، تُنتج الخلايا الدهنية الجلسرين وتُطلق الأحماض الدهنية الحرة إلى الدم. تُستخدم هذه المواد في الكبد لتحفيز استحداث الجلوكوز وإنتاج الطاقة. أما في حالة التغذية، فإن الأنسولين يُحفّز إنتاج الدهون في الكبد عبر مسار SREBP1c → mTORC1، ويُثبّط إفراز الأحماض الدهنية والجلسرين من WAT، مما يساعد على تخفيض مستويات الجلوكوز في

الدم⁵.

الجدول 1: الأهداف العلاجية لمقاومة الأنسولين في داء السكري النوع الثاني مع الآليات.

النسيج/الموقع	الآليات المسببة لمقاومة الأنسولين	الأهداف العلاجية المقترحة
الكبد	- تنشيط مزمن لـ mTORC1 فسفرة مثبطة لـ IRS-1 . - الإشارات الالتهابية (IL-6 ، IL-1β، TNF-α) . - زيادة الأحماض الدهنية المشبعة.	- تثبيط mTORC1/S6K1 أو منع فسفرة IRS-1 . - كبح الالتهاب من خلال استهداف مسارات IKKβ و JNK .
الكبد (مقاومة انتقائية)	- فشل تثبيط استحداث الجلوكوز مع استمرار تحفيز تكوين الدهون. - انخفاض IRS-2 و استمرار نشاط IRS-1 .	- استعادة توازن الاستجابة للأنسولين لمنع فرط السكر والدهون. - تنظيم توزيع IRS-1/2 لاستعادة توازن استجابات الأنسولين.
العضلات الهيكليّة	- ضعف نقل GLUT4 إلى غشاء الخلية. - تراكم الأحماض الدهنية المشبعة (بالميتيك، ستياريك). - زيادة ROS (الإجهاد التأكسدي). - خلل في إشارات الهيبتوكينات من الكبد.	- تعزيز نقل GLUT4 عبر التمرين أو محفزات بديلة. - تقليل الدهون المشبعة وتحسين وظائف الميتوكوندريا. - تنظيم الهيبتوكينات.
النسيج الدهني	- فرط إفراز IL-6 و PAI-1 من vWAT . - تقليل إفراز اللبتين والأديبونكتين . - اضطراب التوازن بين تكوين الدهون	- تحفيز إفراز الأديبونكتين واللبتين. - كبح السيبتوكينات المؤيدة للالتهاب من vWAT . - تفعيل المسار PI3K/Akt لتحفيز

امتصاص الغلوكوز وتخزين الدهون المنظم.	و التحلل الدهني.	
- استهداف mTORC1 و S6K1 و TBK1 و IKK β لتحسين حساسية الأنسولين (مثلاً باستخدام أمليكسانوكس).	- اضطراب إشارات. IR \rightarrow IRS 1/2 \rightarrow PI3K \rightarrow Akt \rightarrow mTORC1	مسارات الإشارة المشتركة

توجد عدة آليات تساهم في تحديد الهدف العلاجي لداء السكري من النوع الثاني، ومن بين هذه الآليات مقاومة الأنسولين، خلل في إشارات الغلوكوز، واضطراب وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، إلى جانب آليات أخرى يتم تناولها في سياقات مختلفة حسب تطور المرض وخصوصيات كل حالة.

الفصل الثاني :

النباتات الطبية ذات العلاقة مع مرض السكري

النوع الثاني.

ا. تمهيد

يشهد العالم تزايدًا ملحوظًا في الاهتمام باستخدام النباتات الطبية، حيث يجري إعادة اكتشاف فوائدها في إطار البحث عن مصادر طبيعية لتطوير أدوية جديدة. لقد استُخدمت هذه النباتات عبر التاريخ في جميع أنحاء العالم من قبل الشعوب الأصلية، ولعبت دورًا مهمًا في علاج أمراض الإنسان والحيوان⁶. وبالاستناد إلى استخدامها الواسع في الطب التقليدي، فقد أسهمت في توجيه العديد من الأبحاث الحديثة نحو اكتشاف مركبات فعالة ذات أنشطة دوائية متعددة. وفي الآونة الأخيرة، تم تطوير غالبية الأدوية الحديثة انطلاقًا من مركبات النباتات الطبية، اعتمادًا على استخداماتها الإثنوفارماكولوجية^{6,7}، وتعد المنتجات الطبيعية مصدرًا واعدًا يقدم رؤى علمية جديدة تسهم في تحقيق أهداف علاجية متنوعة.

في هذا السياق، سيتم التطرق إلى نباتات طبية مع توضيح مكوناتها الكيميائية وأبرز أنشطتها البيولوجية. كما سيتم التركيز بشكل أساسي على إكليل الجبل وأوراق الزيتون بحكم أنهما محور دراستنا في هذه المذكرة.

اا. الأعشاب الطبية ذات أثر على داء السكري

1. إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* L

أ. الإسم العلمي : *Rosmarinus officinalis* L



الشكل 4: نبات إكليل.

هو أحد الأنواع في جنس (*Rosmarinus*) الذي أطلق عليه إسم كارل ليننيوس .

ب. العائلة النباتية: ينتمي إكليل الجبل

إلى عائلة الشفويات (*Lamiaceae*)

وهي واحدة من أكبر وأبرز عائلات

النباتات المزهرة، حيث تضم حوالي

236 جنسًا و 6900-7200

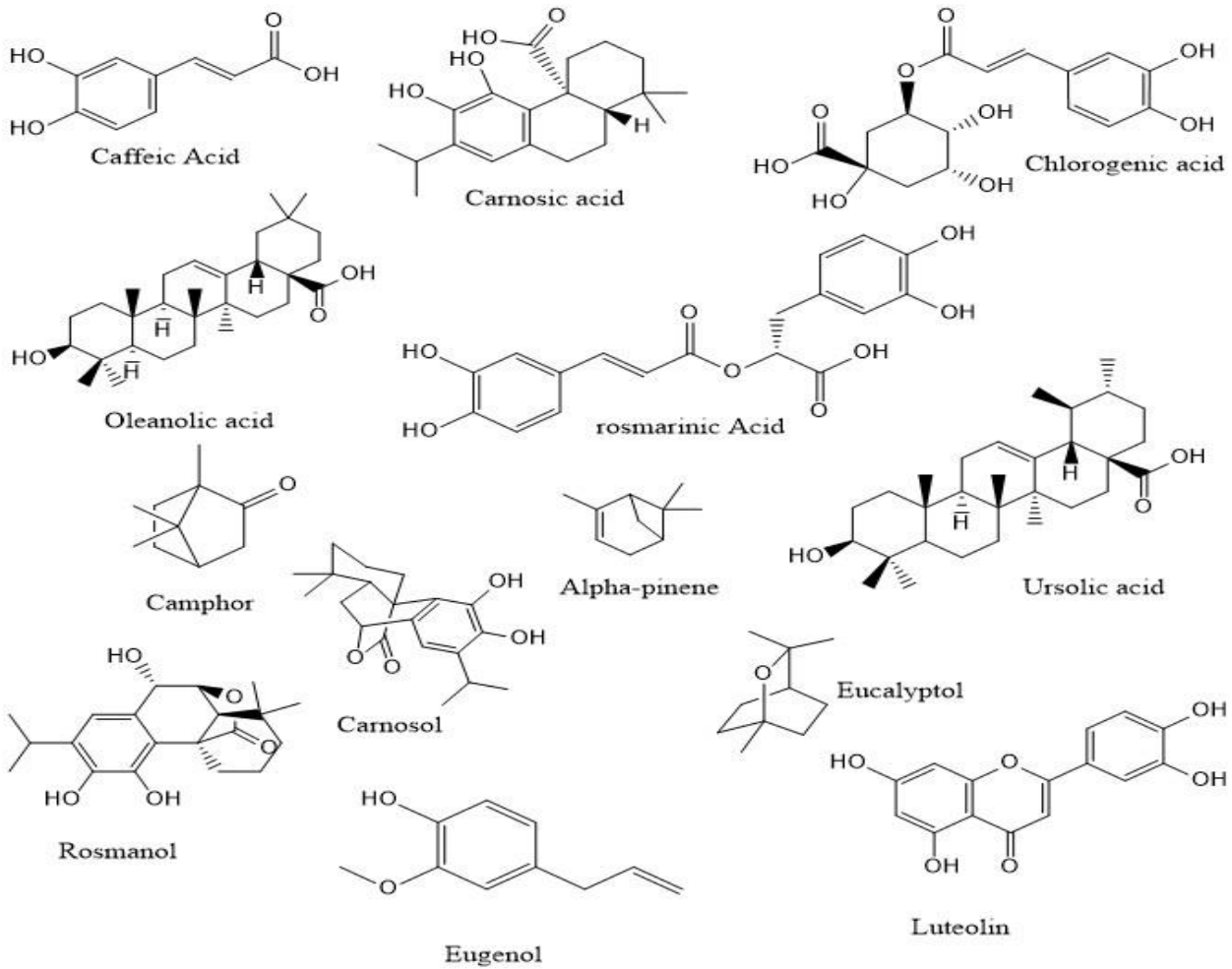
نوعًا في الجبل جميع أنحاء العالم^{8,9}. كان الاسم

الأصلي لهذه العائلة هو "*Labiatae*" نظرًا لأن أزهارها تمتلك بتلات مندمجة في شكل

شفاه علوية وسفلية، ولكن معظم علماء النبات اليوم يستخدمون اسم "*Lamiaceae*"

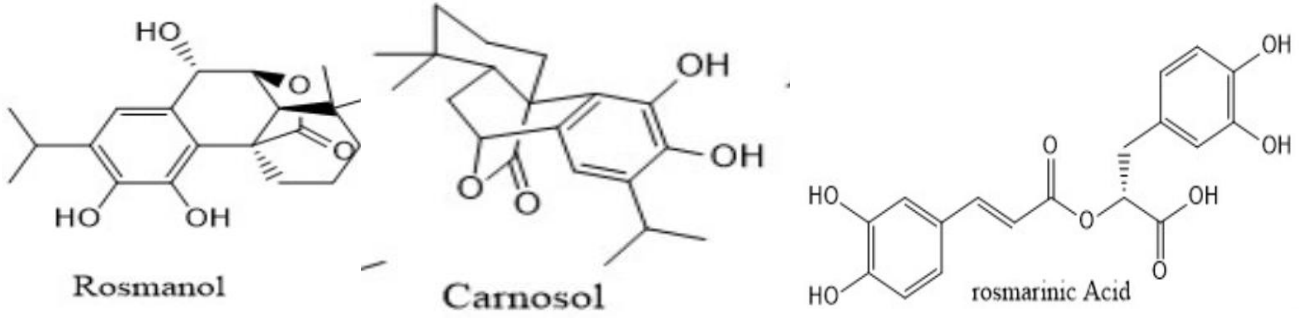
إكليل الجبل هو شجيرة كثيفة، متفرعة، دائمة الخضرة ذات أزهار بيضاء مائلة للزرقاء، ويصل ارتفاعها إلى حوالي 1 متر يتميز بأوراق طولها يتراوح بين 1 إلى 4 سم وعرضها بين 2 إلى 4 مم، وهي أوراق سطحية، جلدية، خطية إلى خطية رمحية الشكل، ذات حواف منحنية، مع سطح علوي أخضر داكن، مع عرق وسطي بارز، ورائحة مميزة جدًا. أصله من بلدان منطقة البحر الأبيض المتوسط^{11,10}.

ت. التركيب الكيميائي لإكليل الجبل



الشكل 5: المركبات الفعالة المستخلصة من نبتة إكليل الجبل¹⁵⁻¹².

ث. التركيب الكيميائي لثلاثة مركبات رئيسية موجودة في إكليل الجبل.



الشكل 6: المركبات الرئيسية موجودة في إكليل الجبل¹⁶.

الجدول 2: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من إكليل الجبل.

التأثير العلاجي	المركب النباتي
مضاد للبكتيريا ¹⁷ ، مضاد للأكسدة ¹⁸ ، تأثير مثبت لهجرة الخلايا السرطانية ¹⁹ ، تأثير مثبت لتكاثر الخلايا السرطانية ²⁰ ، التأثير الوقائي للكبد المزروع ²¹ ، تأثير موت الخلايا السرطانية ²² .	حمض الكافيين Caffeic acid
مضاد للتكاثر ²³ ، تأثير وقائي للخلايا المستقبلية للضوء ²⁴ ، مضاد للأورام ²⁵ ، مضاد للالتهابات ²⁶ ، تأثير مثبت للإنزيمات الهضمية (الليباز، ألفا-أميلاز، وألفا-غلوكوزيداز) ²⁷ ، تأثير مثبت لتكوين الدهون ²⁸ .	حمض الكارنوسيك Carnosic acid
مضاد للأكسدة ²⁹ ، تأثير وقائي ضد تلف الكلى ³⁰ ، تأثير وقائي ضد التهاب القولون ³¹ ، مضاد للعدوى ³² .	حمض الكلوروجينيك Chlorogenic acid

<p>مضاد للفيروسات ³³ ، تأثير وقائي ضد موت الخلايا الناتج عن الإجهاد التأكسدي ³⁴ ، مضاد للتكاثر ³⁵ ، مضاد للأورام ³⁶ ، مضاد للأكسدة ³⁷ .</p>	<p>حمض الأولينوليك Oleanolic acid</p>
<p>واقي للأعصاب ³⁸ ، تأثير وقائي ضد تصلب الشرايين الناتج عن النيكوتين ³⁹ ، عامل مكمل للعلاج الكيميائي للسرطان ⁴⁰ ، التحكم في القلق ⁴¹ ، مضاد للتكاثر ⁴² ، مضاد للفيروسات ⁴³ .</p>	<p>حمض الروزمارينيك Rosmarinic acid</p>
<p>سام للخلايا السرطانية ⁴⁴ ، مضاد للسرطان ⁴⁵ ، مُحفِّز لنشاط الخلايا العظمية ومُخفِّض لنشاط الخلايا الناقضة للعظم ⁴⁶ ، مُخفِّض لحمض اليوريك ⁴⁷ ، مُحفِّز لموت الخلايا السرطانية ⁴⁸ ، مُحفِّز لحساسية الأنسولين ⁴⁹ ، تأثير وقائي ضد اعتلال الكلية السكري ⁵⁰ ، مُخفِّض لزيادة الوزن وتصلب الشرايين ⁵¹ .</p>	<p>حمض الأورسوليك Ursolic acid</p>
<p>مضاد للبكتيريا ⁵² ، مضاد للميكروبات ⁵³ ، تأثير وقائي ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن الأسبرين ⁵⁴ ، تأثير وقائي ضد قرحة المعدة ⁵⁵ .</p>	<p>ألفا بينين Alpha-pinene</p>
<p>مُعدِّل للمناعة ⁵⁶ ، مضاد للتكاثر ⁵⁷ ، خافض لسكر الدم ⁵⁸ ، مضاد للميكروبات ⁵⁹ .</p>	<p>كافور Camphor</p>
<p>مضاد للتكاثر ⁶⁰ ، تأثير وقائي ضد إصابة نقص تروية الكلى، مضاد للفطريات ⁶² ، مُحفِّز لموت الخلايا السرطانية ⁶³ ، مضاد للالتهابات ⁶⁴ ، مضاد لالتهاب الجلد التأتبي ⁶⁵ ، مضاد للسكري ⁶⁶ .</p>	<p>كارنوسول Carnosol</p>

الأوكالبتول Eucalyptol	مُحَفِّز لموت الخلايا السرطانية ⁶⁷ ، مضاد حيوي ⁶⁸ ، مُكافحة العدوى والالتهاب ⁶⁹ ، مُضاد للالتهابات ⁷⁰ ، مُضاد للألم ⁷¹ ، مُضاد للفيروسات ⁷² .
روزمانول Rosmanol	مضاد للألم، و مضاد للإكتئاب، و مضاد للقلق ⁷³ ، مضاد للسرطان ⁷⁴ .
الأوجينول Eugenol	مُبيد للقراد ⁷⁵ ، مُضاد للفطريات ⁷⁶ ، مُعالج كيميائي لخلايا سرطان عنق الرحم ⁷⁷ ، مُضاد للتكاثر ⁷⁸ ، مُضاد للالتهابات والأكسدة ⁸¹ .
لوتينولين Luteolin	مضاد للالتهابات ⁷⁹ ، مضاد لالتهاب الجلد ⁸⁰ ، مُحَفِّز لموت الخلايا السرطانية ⁸¹ ، مضاد للميكروبات ⁸² ، مضاد للتكاثر ⁸³ ، حماية الخلايا الدبقية الصغيرة من السمية المُحَفِّزة بالروتينون ⁸⁴ ، التأثير المُثَبِّط لهشاشة العظام المُحَفِّزة الجلوكوكورتيكويد ⁸⁵ .

ج. الفوائد والاستخدامات الطبية لإكليل الجبل

يُستخدم إكليل الجبل على نطاق واسع ليس فقط في الطهي، خاصة لتحسين وتعزيز النكهات، بل يُظهر نبات إكليل الجبل (*Rosmarinus officinalis* L) خصائص بيولوجية هامة، مما يجعله مكونًا فعالًا في الطب التقليدي والحديث. يتمتع بمفعول مضاد للبكتيريا ⁸⁶ ، كما أنه يمتلك تأثيرات مضادة لمرض السكري ⁸⁷ ، حيث يساهم في تقليل مستويات السكر في الدم، مما يساعد في الحفاظ على استقرار الجلوكوز لدى مرضى السكري ⁸⁸ . بالإضافة إلى ذلك، فهو يحمي من مضاعفات المرض من خلال تقليل الأضرار التي تلحق بالكبد والكلى، وهما من الأعضاء الأكثر تأثرًا بالسكري بمرور الوقت ^{89،90} .

يملك إكليل الجبل أيضًا تأثيرات مضادة للالتهابات^{92,91}، ومضادة للأورام^{94,93}، كما يتمتع بخصائص مضادة للأكسدة⁹⁵ ويرجع ذلك جزئيًا إلى احتوائه على حمض الروزمارينيك، وهو مركب معروف بخصائصه المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات، مما يجعله مفيدًا في مواجهة الإجهاد التأكسدي وتقليل الالتهابات المرتبطة بمضاعفات السكري^{97,96}.

علاوة على ذلك، يساعد إكليل الجبل في السيطرة على الإجهاد التأكسدي وتقليل مستويات الكوليسترول، وهما عاملان يلعبان دورًا رئيسيًا في تطور أمراض القلب والمشاكل الكلوية لدى مرضى السكري⁹⁸. كما يساهم في حماية القلب والأوعية الدموية، حيث يعمل على تقليل ضغط الدم والوقاية من تصلب الشرايين، وهو أحد العوامل المرتبطة بأمراض القلب لدى مرضى السكري⁹⁹.

بفضل هذه الخصائص، يُعتبر إكليل الجبل مصدرًا غنيًا بالمركبات النشطة بيولوجيًا التي يمكن استخدامها لتعزيز الصحة والوقاية من العديد من الأمراض.

2. الزيتون *Olea europaea* L

أ. الاسم العلمي: *Olea europaea* L.

ب. العائلة النباتية: تنتمي أوراق الزيتون

إلى عائلة الزيتونية (Oleaceae).

تنتمي شجرة إلى عائلة نباتية تضم

حوالي 25 جنسًا وأكثر من 600 نوع.

تُعد شجرة الزيتون من الأشجار

المعمرة دائمة الخضرة، و تشتهر

بقدرتها على التكيف مع البيئات

الجافة والصلبة.

أوراق الزيتون بسيطة، كاملة، متقابلة

على الأغصان، ويبلغ طولها ما بين 2



الشكل 7: نبات الزيتون.

إلى 8 سم، وعرضها ما بين 0.5 إلى 1.5 سم. وهي أوراق جلدية، رمحية الشكل، ذات قمة

حادة وقاعدة مستدقة، و حواف كاملة يتميز سطحها العلوي بلون أخضر داكن لامع،

بينما يكون سطحها السفلي رماديًا فضيًا بسبب وجود شعيرات دقيقة تعكس الضوء وتقلل من فقدان الماء. تحمل الأوراق رائحة خفيفة غير نفاذة¹⁰⁰، وتُعد من أبرز خصائص شجرة الزيتون نظرًا لاستخداماتها في الطب التقليدي لما تحتويه من مركبات فينولية مضادة للأكسدة.

ت. مناطق التواجد والانتشار

موطنها الأصلي هو حوض البحر الأبيض المتوسط، وخاصة في: إسبانيا، إيطاليا، اليونان، تركيا، المغرب، الجزائر، تونس، ليبيا، مصر، فلسطين، الأردن، سوريا، ولبنان. انتشرت زراعة الزيتون لاحقًا في الشرق الأوسط، شمال إفريقيا، أوروبا، وأمريكا الجنوبية¹⁰¹.

ث. التركيب الكيميائي لأوراق الزيتون

تتميز أوراق الزيتون بتركيبه كيميائية غنية ومتنوعة، تتأثر بعوامل عدة مثل عمر الورقة، وظروف البيئة، وخصائص التربة.

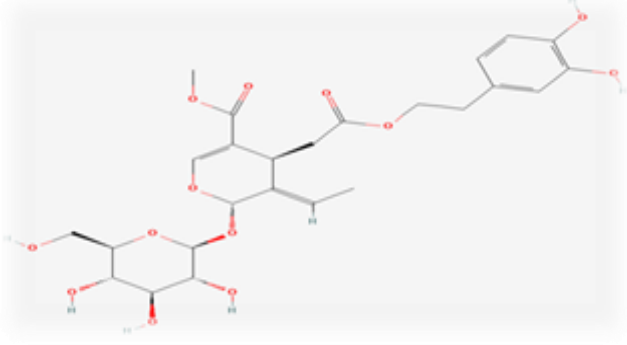
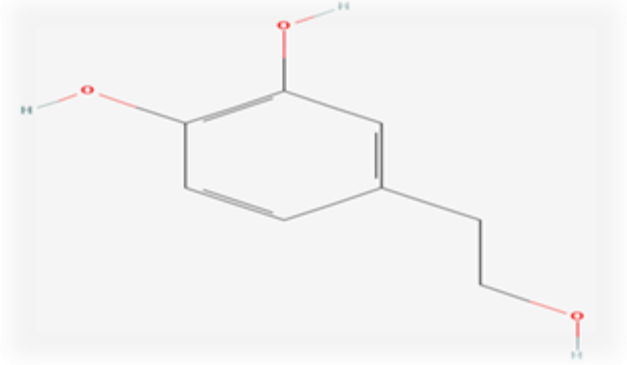
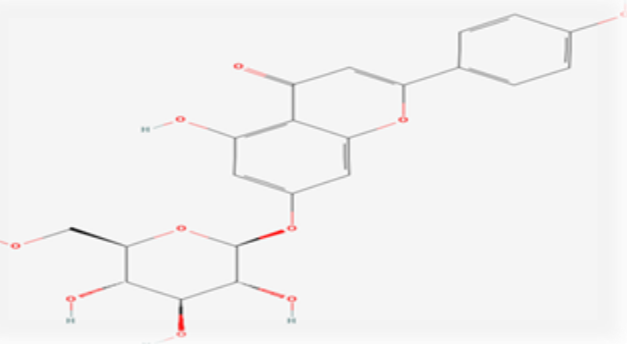
تُعد أوراق شجرة الزيتون (*Olea europaea* L) مصدرًا غنيًا بالمركبات الحيوية النشطة، بما في ذلك الأحماض الأمينية، والعناصر المعدنية، والمركبات الفينولية مثل الأولوروبين، والفلافونويدات، والترتيربينات. تسهم هذه المكونات في التأثيرات البيولوجية المتنوعة للأوراق. يوضح الجدول التالي التركيب الكيميائي للأوراق وأبرز أهدافه العلاجية:

الجدول 3: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من أوراق شجرة الزيتون .

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
الأحماض الأمينية ¹⁰² Amino Acids	Aspartic acid, Glutamic acid, Serine, Glycine, Histidine, Arginine, Threonine, Alanine, Proline, Tyrosine, Valine, Methionine, Cysteine, Isoleucine, Leucine, Phenylalanine, Lysine ¹⁰³	دعم عمليات الأيض، تعزيز المناعة، تجديد الخلايا، توازن النيتروجين

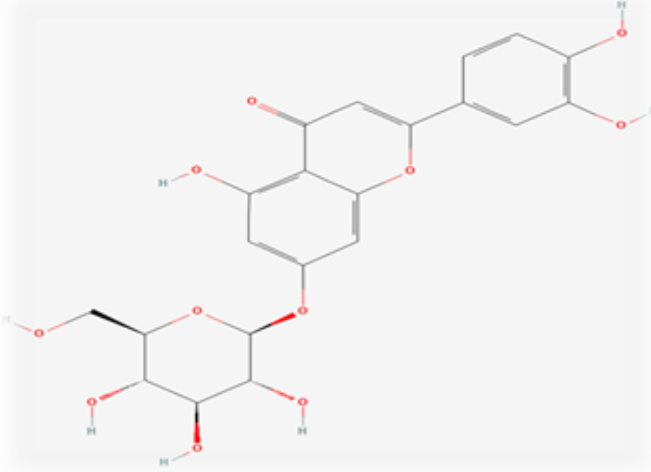
<p>مضاد أكسدة، مضاد ميكروبات، مضاد فيروسات، مضاد التهابات، واقٍ للقلب والأعصاب، مضاد أورام، خافض للدهون¹⁰³.</p>	<p>Secoiridoids :Oleuropein¹⁰⁵ .</p> <p>Phenolic Acids :Caffeic acid, Vanillic acid, p-Coumaric acid^{106,107} .</p> <p>Phenolic Alcohols:Tyrosol, Hydroxytyrosol^{106,107}.</p> <p>Phenolic Polymers:Tannins¹⁰⁸ , Lignin¹⁰⁹ .</p> <p>Flavonoids:Luteolin, Apigenin, Diosmetin, Verbascoside, Rutin, Catechin^{111,110},Myricetin, Quercetin, Kaempferol¹⁰⁴ .</p>	<p>المركبات الفينولية¹⁰⁴</p> <p>Phenolic Compounds</p>
<p>المضادة للأكسدة، والمضادة للميكروبات، والمضادة للفيروسات، والمضادة للالتهابات، والمخفضة للهون¹⁰³.</p>	<p>Oleanolic acid, Hydroxy-oleanolic acid¹⁰⁴ .</p>	<p>التريتينات¹⁰⁴</p> <p>Triterpènes</p>

الجدول 4: البنية الكيميائية لأكثر المركبات الفينولية وفرة في أوراق الزيتون¹¹².

البنية الكيميائية	مركب فينولي
 <p>The image shows the chemical structure of Oleuropein, a complex polyphenolic compound. It consists of a glucose molecule linked to a hydroxytyrosol unit, which is further linked to a tyrosol unit. The tyrosol unit is connected to a long-chain fatty acid chain, which is in turn linked to a hydroxytyrosol unit. The structure is highly branched and contains multiple hydroxyl and ether groups.</p>	<p>الأولوروبين (Oleuropein)</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Hydroxytyrosol, a simple phenolic compound. It consists of a benzene ring with a hydroxyl group at the 3-position and a propyl chain at the 1-position. The propyl chain ends in a hydroxyl group.</p>	<p>هايدروكسي تيروسول (Hydroxytyrosol)</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Apigenin-7-glucoside, a flavonoid compound. It consists of a flavone core (apigenin) linked to a glucose molecule at the 7-position. The apigenin core has a hydroxyl group at the 5-position and a p-coumaroyl group at the 4-position.</p>	<p>الأبيجينين-7-غلوكوزيد (Apigenin-7-glucoside)</p>

اللوتيولين-7-غلوكوزيد

(Luteolin-7- glucoside)



ج. الفوائد والاستخدامات الطبية للزيتون

يعد الزيتون، وخصوصًا مستخلص أوراقه، من المصادر الطبيعية الغنية بالمركبات النشطة بيولوجيًا التي توفر فوائد صحية متعددة، لا سيما في ما يتعلق بإدارة مرض السكري. إذ تساهم مركبات مثل الأوليوروبين، الهيدروكسي تيروسول، والكاتشين في خفض مستويات السكر في الدم من خلال تحسين استجابة الجسم للأنسولين، مما يجعله مفيدًا لمرضى السكري من النوع الثاني. كما تساعد مركبات أخرى مثل روتين وحمض الأولينوليك في تقليل مقاومة الخلايا للأنسولين، مما يعزز من فعاليته في تنظيم مستوى الجلوكوز. ويحتوي الزيتون على مضادات أكسدة قوية مثل الكيرسيتين، اللوتيولين، حمض الفيروليك، والهيدروكسي تيروسول، التي تحارب الجذور الحرة وتقلل من الضرر الخلوي والإجهاد التأكسدي. إضافةً إلى ذلك، تُظهر أوراق الزيتون خصائص مضادة للالتهابات بفضل مركبات مثل كريزويريول وحمض الكوماريك، ما يساهم في الحد من الالتهابات المزمنة المرتبطة بالعديد من الأمراض المزمنة. كما تُسهم مركبات مثل حمض الإيلاجيك في حماية خلايا البنكرياس من التلف الناتج عن الإجهاد التأكسدي، مما يدعم إنتاج الأنسولين الطبيعي ويحافظ على وظيفة البنكرياس^{113 ، 114}.

3. الحلبة *Trigonella foenum-graecum* L

أ. الإسم العلمي: *Trigonella foenum-graecum* L .

ب. الفصيلة: الفولية Fabaceae .

ت. مناطق التواجد والانتشار

الهند، تركيا، مصر، البرتغال، إسبانيا، إثيوبيا،
كينيا، تنزانيا، فلسطين، لبنان، المغرب، تونس،
باكستان، الصين، اليابان، روسيا، الأرجنتين،
أستراليا، المملكة المتحدة، كندا، والولايات
المتحدة¹¹⁵ .



الشكل 8: الحلبة.

ث. التركيب الكيميائي للحلبة

لاحتوائها على مركبات كيميائية ذات فوائد
صحية متعددة، مثل (خفض مستوى السكر في الدم، خفض الكوليسترول ، خصائص مضادة
للالتهابات والأكسدة) تعزيز الصحة، الوقاية من الأمراض، والخصائص العلاجية. ويمكن تصنيف
هذه المركبات إلى مجموعات رئيسية.

جدول 5: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الحلبة¹¹⁶ .

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
السابونين Saponins	ديوسجينين (Diosgenin) ياموجينين (Yamogenin)	خفض الكوليسترول، مضاد للالتهابات، تقوية المناعة
الفلافونويد Flavonoids	كويرسيتين (Quercetin) أبجينين (Apigenin)	مضادات أكسدة قوية، تقليل الالتهابات ، حماية الخلايا
الألياف الغذائية	جالاكتومانان (Galactomannan)	تنظيم السكر، تحسين الهضم، تقليل الشهية
القلويدات	تريجونيلين	تنظيم السكر، حماية الكبد، دعم

الجهاز العصبي	(Trigonelline)	Alkaloids
تحفيز إفراز الأنسولين، تنظيم مستوى السكر	4-هيدروكسي أيزو لوسين Hydroxyisoleucine-4	أحماض أمينية خاصة
خصائص مضادة للالتهابات، دعم الهضم، رائحة مميزة	مركبات طيارة متنوعة (مثل السابونين العطري) (Various aromatic compounds)	زيوت طيارة



الشكل 9: التوت الأبيض.

4. التوت الأبيض Morus alba L

أ. الإسم العلمي: Morus alba L .

ب. الفصيلة: التوتية Moraca .

ت. مناطق التواجد والانتشار

يُعد شمال إيران وأرمينيا الموطن الأصلي للتوت الأسود والأبيض ، ثم إنتشرت زراعته لاحقًا في سوريا والعديد من دول العالم نظرًا لفوائده الغذائية والطبية¹¹⁷ .

ث. التركيب الكيميائي للتوت الأبيض

يحتوي التوت الأبيض على مجموعة واسعة من المركبات الكيميائية النشطة بيولوجيًا التي تمنحه خصائص غذائية ودوائية مهمة. وفيما يلي أبرز مكونات التوت الأبيض من الناحية الكيميائية:

الجدول 6: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من التوت الأبيض¹¹⁷ .

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
فلافونويدات	Rutin, Morin, Quercetin	مضادات أكسدة، دعم الشعيرات

الدموية، مضادة للالتهاب.		Flavonoids
خفض السكر، مضادة للأكسدة.	Gallic acid, Chlorogenic acid	بوليفينولات Polyphenols
طاقة طبيعية.	Fructose, Glucose, Sucrose	سكريات طبيعية Natural Sugars
مضادة للبكتيريا، تنظم الحموضة.	Malic acid, Tannic acid	أحماض عضوية Organic Acids
دعم مناعي، مضاد أكسدة.	Ascorbic acid (Vitamin C)	فيتامينات Vitamins
قوية العظام والدم.	Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Iron (Fe)	معادن Minerals
تحسين الهضم وتقليل امتصاص السكر.	Soluble and insoluble dietary fiber	ألياف غذائية Dietary Fiber
موسع للشعب الهوائية، يساعد في علاج اضطرابات الجهاز التنفسي.	Limonene, α -Pinene, Hexanal, Benzaldehyde (in small amounts)	مركبات طيارة Volatile Compounds

5. نبات عرق السوس Glycyrrhiza glabr

أ. الاسم العلمي: Glycyrrhiza glabra .

ب. الفصيلة النباتية: الفصيلة البقولية (Fabaceae / Luminosae) .

ت. مناطق التواجد والانتشار

يُزرع عرق سوس على نطاق واسع في عدة مناطق حول العالم، بما في ذلك الولايات المتحدة، روسيا، إسبانيا، تركيا، اليونان، الهند، إيطاليا، العراق، وسوريا¹¹⁸ .

ث. التركيب الكيميائي لنبات عرق السوس



الشكل 10: نبات عرق السوس.

تحتوي جذور عرق السوس على طيف واسع من المركبات النشطة بيولوجيًا التي تسهم في خصائصه

العلاجية المتنوعة. ويمكن تصنيف هذه المركبات وفقًا لفئاتها الكيميائية على النحو التالي:

الجدول 7: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة عرق السوس¹¹⁹ .

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
الصابونينات (Saponins)	Glycyrrhizin	مضاد للالتهاب، مضاد فيروسي، يقي الكبد، يعزز المناعة.
الفلافونويدات (Flavonoids)	Liquiritin, Isoliquiritin, Glabridin, Licochalcone	مضادات أكسدة، يحسن استجابة الخلايا للإنسولين، يقلل الجلوكوز في الدم.
الكومارينات (Coumarins)	Herniarin, Umbelliferone	مضادة للتشنجات، مهدئة، مضادة للفطريات والبكتيريا.
الزيوت الطيارة (Essential oils)	Anethole, other aromatic compounds	مضادة للغازات، مضادة للتشنج، تحسين الهضم.
الستيرويدات النباتية	Beta-sitosterol,	فض الكوليسترول، مضادة للالتهاب،

تحسين صحة القلب.	Stigmasterol.	(Phytosterols)
تعزز المناعة، تعزز الطاقة، تدعم صحة الجهاز الهضمي .	Glucose, Sucrose, Polysaccharides.	السكريات (Sugars)
يقلل امتصاص الجلوكوز في الأمعاء، ويقلل الجلوكوز بعد الأكل.	Ferulic acid, Cinnamic acid.	الأحماض العضوية (Organic acids)
دعم العظام، تنظيم ضغط الدم، تحسين عمل الأعصاب والعضلات.	Calcium, Potassium, Magnesium, Phosphorus.	الأملاح المعدنية (Minerals)



الشكل 11: نبتة الريحان.

6. نبتة الريحان (*Myrtus communis*)

أ. الاسم العلمي: *Myrtus communis* L.

ب. الفصيلة النباتية: الآسية (Myrtaceae).

ت. الموطن والانتشار الجغرافي

ينتشر الريحان في منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط، ويمتد إلى المناطق المجاورة. ينمو بكثافة في الجبال الساحلية في العديد الغابات المتدهورة حيث يرافق الأنواع النباتية الأخرى ¹²⁰.

ث. التركيب الكيميائي لنبتة الريحان

تحتوي نبتة الريحان على مجموعة غنية من المركبات الكيميائية الفعالة التي تُفسّر استخداماتها الطبية التقليدية والحديثة. وتتمثل أهم مكوّناتها فيما يلي:

الجدول 8: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الريحان¹²¹.

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
الزيوت الطيارة Essential Oils	1,8-Cineole, Myristicin, α -Pinene.	تحسين التنفس، مقاومة الالتهاب، تنشيط الجهاز العصبي.
الفلافونويدات Flavonoids	Myricetin, Quercetin.	مضادات أكسدة قوية، تقوي المناعة، تقلل الالتهاب.
البوليفينولات Polyphenols	Gallic acid, Ellagic acid.	تحمي من السرطان، تقاوم الأكسدة والشيخوخة.
التانينات Tannins	Various tannin compounds in differing concentrations.	خصائص قابضة، تحمي الجهاز الهضمي، مضادة للبكتيريا.
مركبات أخرى	Sugars, Resins, Vitamin C	فيتامين C مضاد للأكسدة، السكريات مصدر طاقة، الراتنجات مضادة للالتهاب.

7. نبتة الميرمية (Salvia officinalis)



الشكل 12: نبتة الميرمية .

أ. الاسم العلمي: Salvia officinalis L

ب. الفصيلة النباتية: الشفوية (Lamiaceae)

ت. الموطن والانتشار الجغرافي: يزرع بكثرة في العديد من البلدان، لاسيما شمال أفريقيا، وسط وجنوب أوروبا¹²² .

ث. التركيب الكيميائي لنبتة الميرمية

تحتوي نبتة الميرمية على مجموعة غنية من المركبات الكيميائية الفعالة التي تُفسر استخداماتها الطبية التقليدية والحديثة. وتتمثل أهم مكوّناتها فيما يلي:

الجدول 9: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الميرمية¹²³ .

العائلة الكيميائية	أهم المركبات	الفوائد الصحية
الزيوت الطيارة Essential Oils	Thujone, Cineole, Camphor, Borneol, β -Caryophyllene	منشط عصبي (يُستخدم بحذر)، مضاد التهاب و الجراثيم ، مفيد للتنفس.
الفلافونويدات Flavonoids	Apigenin, Luteolin, Rosmarinic acid	مهدئ، يحارب الالتهاب ، مضاد أكسدة وحساسية .
الأحماض الفينولية Phenolic Acids	Caffeic acid, Chlorogenic acid	مضاد أكسدة ينظم السكر .
الستيرويدات النباتية Phytosterols	Beta-sitosterol	يخفض الكوليسترول .

يفيد العضلات، يهدئ الأعصاب يمنع فقر الدم يقوي المناعة .	Vitamins(K,B6), Calcium, Magnesium, Iron, Zinc	الفيتامينات والمعادن vitamins and Minerals
--	---	---



الشكل 13:نبته الزنجبيل.

8. الزنجبيل Zingiber officinale

أ. الاسم العلمي: Zingiber officinale .

ب. الفصيلة: الزنجبيلية .

ت. مناطق التوزيع والانتشار

يعود أصل الزنجبيل إلى المناطق الاستوائية في آسيا¹²⁴ .

ث. التركيب الكيميائي للزنجبيل

تحتوي نبتة الزنجبيل على مجموعة غنيّة من المركبات الكيميائية الفعالة التي تُفسّر استخداماتها الطبية التقليدية والحديثة. وتتمثل أهم مكوّناتها فيما يلي:

الجدول 10: التأثيرات العلاجية للمركبات النباتية المستخلصة من الزنجبيل¹²⁴ .

الفوائد الصحية	أهم المركبات	العائلة الكيميائية
تخفض الكولسترول، تحمي القلب.	Unsaturated fats	الدهون Lipids Fats
مضاد التهاب، يخفف الغثيان والدوار .	Ginger essential oil	الزيت العطري (الطيّار) Essential Oil
مضادة للأكسدة، مضادة للبكتيريا، تحسن التنفس والمزاج.	α -Pinene, Limonene	المونوتربينات Monoterpenes

يخفض الكولسترول، مضاد التهاب، يدعم صحة البروستات.	β -Sitosterol	السيكويترينينات Sesquiterpenes
مضادة للالتهاب، تسكن الألم، تساعد في الهضم.	Shogaol, Gingerol, Paradol	الأوليورزين Oleoresins
مضادة أكسدة قوية، تقوي المناعة، تحارب الالتهاب	Quercetin, Rutin	الفلافونويدات Flavonoids
تحارب الجذور الحرة، مضادة للسرطان والالتهابات.	Gallic Acid, Ferulic acid	الأحماض الفينولية Phenolic Acids

III. النباتات الطبية و المكملات العلاجية

المكملات العلاجية تعد من الوسائل الشائعة لتعزيز الصحة و الوقاية من الأمراض، و قد ارتبطت ارتباطا وثيقا بالأعشاب الطبية. فالكثير من المكملات المتوفرة اليوم تحتوي على مستخلصات نباتية أو مركبات فعالة مستخلصة من الأعشاب الطبية. و تكمن العلاقة بين المكملات و الأعشاب في أن النباتات الطبية تعتبر مصدرا غنيا بالفيتامينات، المعادن، والمركبات العضوية الفعالة التي تدعم وظائف الجسم المختلفة، و تستخدم في تحسين المناعة، وتخفيف الالتهابات، وتعزيز الهضم، والمساعدة في مكافحة أمراض مزمنة كداء السكري، و مرض السرطان وغيرها.

غالبًا ما تُستخدم أجزاء محددة من النبات (الجذور، اللحاء، الأزهار، الأوراق، الثمار، البذور، وغيرها) في إنتاج المكملات العلاجية. كما تشمل أيضًا العُصارات المستخرجة من النبات عن طريق الضغط (مثل الراتنجات الزيتية، الصمغيات، وما شابه)، شريطة ألا تكون قد خضعت لأي معالجة خاصة يمكن أن تضر بطبيعتها أو تؤثر على تركيبها الجزيئية¹²⁵.

الفصل الثالث:

محاكاة مكمّل علاجى لءاء السكرى عن طريق الشبكة
الفارماكولوجية.

ا. مقدمة

يتناول هذا الفصل الجانب التطبيقي من الدراسة، والذي يهدف إلى تحليل التفاعلات المحتملة بين المركبات الكيميائية النشطة المستخلصة من نباتي أوراق الزيتون (*Olea europaea* L) وإكليل الجبل (*Rosmarinus officinalis*)، مع الأهداف العلاجية المرتبطة بداء السكري من النوع الثاني، من خلال دمجها على شكل مكمل علاجي باستعمال الشبكة الفارماكولوجية لدراسة فعاليتها و تقييم أثر هذه المركبات على المرض.

ا. المواد والطرق

1. جمع المركبات العضوية النشطة بيولوجيًا

تحصلنا على المعلومات الكيميائية من المقالات العلمية المنشورة في قاعدة بيانات "الباحث العلمي" <https://scholar.google.com> وهي قاعدة بيانات مستقلة ومتاحة تحتوي على مجموعة واسعة من المعلومات البحثية. يكون البحث بوضع الكلمات المفتاحية التالية: ذكر الاسم العلمي للنباتات، داء السكري من النوع الثاني، الفعاليات البيولوجية لمستخلصات النبتة. تم التركيز على نباتي إكليل الجبل وأوراق الزيتون. تم استخدام قاعدة البيانات PubChem لتعيين المركبات النشطة المستخلصة من أوراق الزيتون وإكليل الجبل عن طريق الرقم الخاص بهذه القاعدة "PCID" PubChem .

2. استخراج الأهداف العلاجية المرتبطة بالجزيئات الفعالة

تجميع الأهداف العلاجية تعد خطوة مهمة جدا لأنها تربط بين المركبات الكيميائية المستخلصة من النباتات مع الأهداف العلاجية في جسم الإنسان. لهذا تم استخدام موقع [Bindingdatabase](https://www.bindingdb.org) <https://www.bindingdb.org> للربط بين المركبات النشطة الموجودة في أوراق الزيتون وإكليل الجبل و الأهداف العلاجية و التي غالبا ما تكون ذات طبيعة بروتينية. من خلال هذا الموقع يمكننا التنبؤ بالبروتينات التي قد يرتبط بها مركب معين، استنادًا إلى تشابه البنية الكيميائية مع مركبات معروفة بقاعدة البيانات (الارتباط بنفس البروتينات حيث تكون درجة تشابه لا تقل عن 70%).
بعدها يتم التخلص من الجينات المتكررة UNIPROT باستخدام قاعدة بيانات UniProt <https://www.uniprot.org/help/uniprotk>.

تم الحصول على الجينات المستهدفة و التغيرات في التركيب الجيني المرتبطة بمرض داء السكري النوع الثاني من قاعدة البيانات DisGeNET <https://www.disgenet.org> باستخدام المصطلحين "T2DM" و "Type 2 diabetes". توفر هذه القاعدة ملخصات لمجموع البيانات الجينومية مصحوبة بتعليقات فيزيولوجية توضيحية .

3. بناء الشبكة مركب كيميائي- هدف علاجي

من أجل بناء العلاقة بين الجزيئات المستخلصة من أوراق الزيتون وإكليل الجبل مع الأهداف العلاجية لمرض السكري النوع الثاني، قمنا باستخدام برنامج Cytoscape لبناء شبكة التفاعل بين الجزيئات الكيميائية النشطة والأهداف العلاجية المحتملة.

برنامج cytoscape يعتمد على تمثيل المركبات الكيميائية، الأهداف العلاجية، المرض، وكذلك النبتة في شكل عقد، و العلاقة بين هذه العقد تمثل العلاقة المحتملة بين مركب كيميائي مع هدف بيولوجي، أو مرض، وتظهر في شكل خطوط أو حواف (Edges)، وهي ترمز إلى التفاعلات بين العقد (Nodes). بعد بناء الشبكة، نقوم باستخدام Network Analyzer في برنامج Cytoscape للكشف عن الخصائص الطوبولوجية للشبكة، وكذلك تحليل وتقييم الشبكة بناءً على درجة الترابط (degree of connectivity).

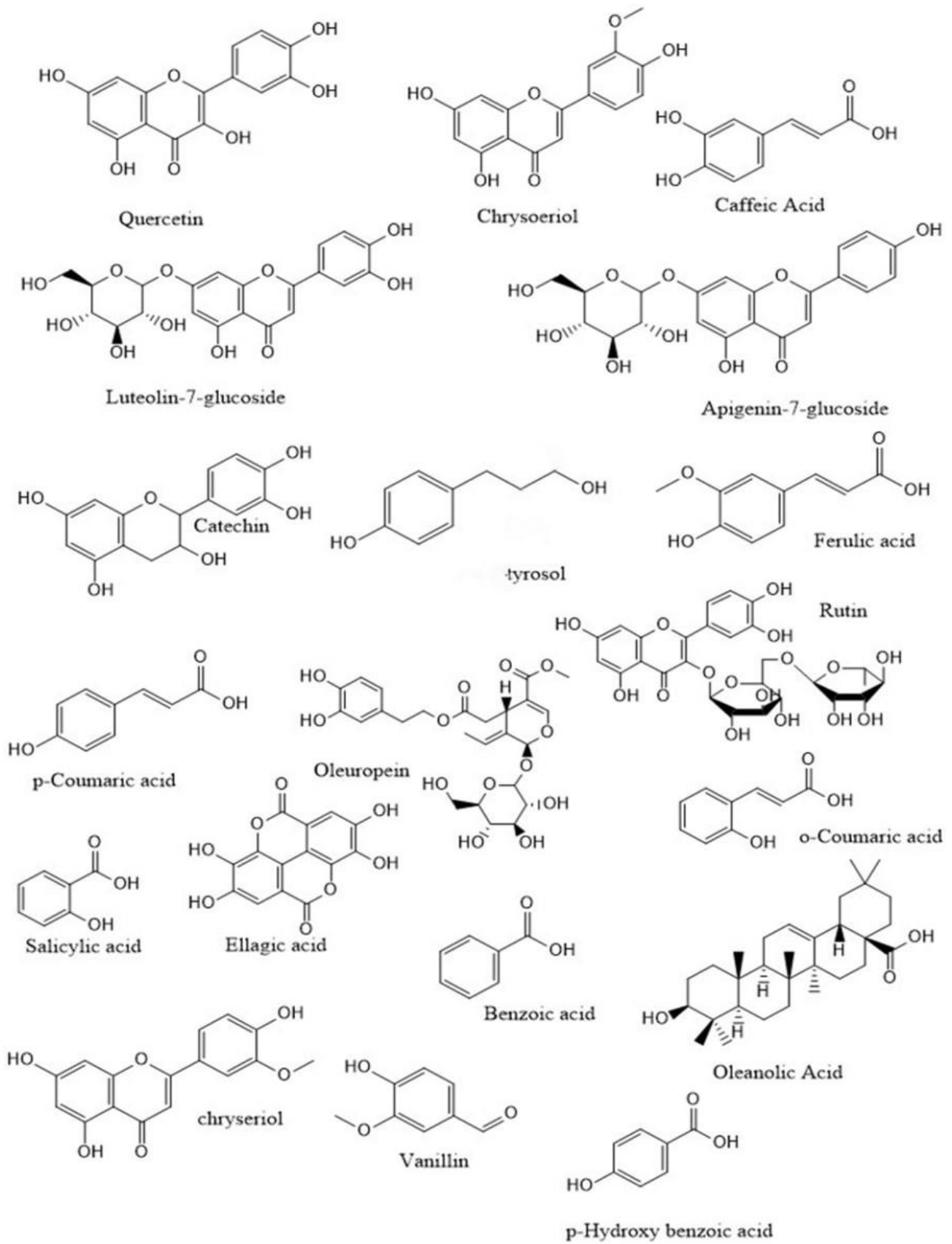
4. شبكة المركب-الهدف-المسار

تم دمج شبكتي المركب الكيميائي-الهدف العلاجي وكذلك مسار الشبكة (Pathway network)-الهدف العلاجي لبناء شبكة فارماكولوجية المركب الكيميائي PCID - الهدف العلاجي (جينة) - المسار باستخدام برنامج Cytoscape .

II. عرض النتائج وتحليلها

1. المركبات النشطة بيولوجيًا المستخلصة من أوراق الزيتون وإكليل الجبل

تم جمع المعلومات الكيميائية النباتية الخاصة بأوراق الزيتون و إكليل الجبل من القاعدة البيانية المذكورة أعلاه بالإضافة إلى المقالات العلمية المنشورة. بالنسبة لأوراق الزيتون، تم جمع 18 مركب كيميائي (الشكل 14):



الشكل 14: المركبات الفعالة المستخلصة من أوراق الزيتون.

كما تم جمع 13 مركبًا مستخلص من نبتة إكليل الجبل (الشكل 05).

2. استخراج الأهداف العلاجية المرتبطة بالجزيئات الفعالة

خلال هذه المرحلة الخاصة بالربط بين الجينات و المركبات الطبيعية المستخلصة من نبتة إكليل الجبل و أوراق الزيتون، لم يتم تعيين أي جين مستهدف لمركب الفانيلين من أوراق الزيتون، و ألفا بينين، كافور، كارنوسول، الأوكاليتول، روزمانول، الأوجينول، بالنسبة لإكليل الجبل من قاعدة البيانات BindingDB فقد تم استبعادهم من التحليلات اللاحقة.

في الأخير تم جمع 133 جينًا مستهدفًا من طرف 17 جزيء كيميائي مستخلص من أوراق الزيتون، و 61 جينا مستهدفا من طرف 07 مركبات مستخلصة من إكليل الجبل.

بعد تحديد الأهداف العلاجية المحتملة مع مرض السكري النوع الثاني عن طريق قاعدة البيانات Disgenet، وكذلك حذف التكرارات للجينات تحصلنا في النهاية على:

أوراق الزيتون: تم حذف 06 مركبات من القائمة السابقة (الروتين، حمض الكافيين، حمض البنزويك، حمض الهيدروكسي بنزويك، حمض الساليسيليك، الأوليوروبين)، يقابلها 11 مركب مرتبط ب 18 جين تمثل الأهداف العلاجية لداء السكري النوع الثاني.

إكليل الجبل: تم حذف 03 مركبات من القائمة السابقة (حمض الكارنوسيك، حمض الكافيين، حمض الروزمارينيك)، يقابلها 04 مركب مرتبط ب 06 جينات مرتبطة بمرض داء السكري النوع الثاني.

فيما يلي نعرض أسماء الجينات المستهدفة على التوالي من أوراق الزيتون وإكليل الجبل:

الجدول 11 : مجموع الجينات المرتبطة بمرض السكري النوع الثاني و المستهدفة من طرف

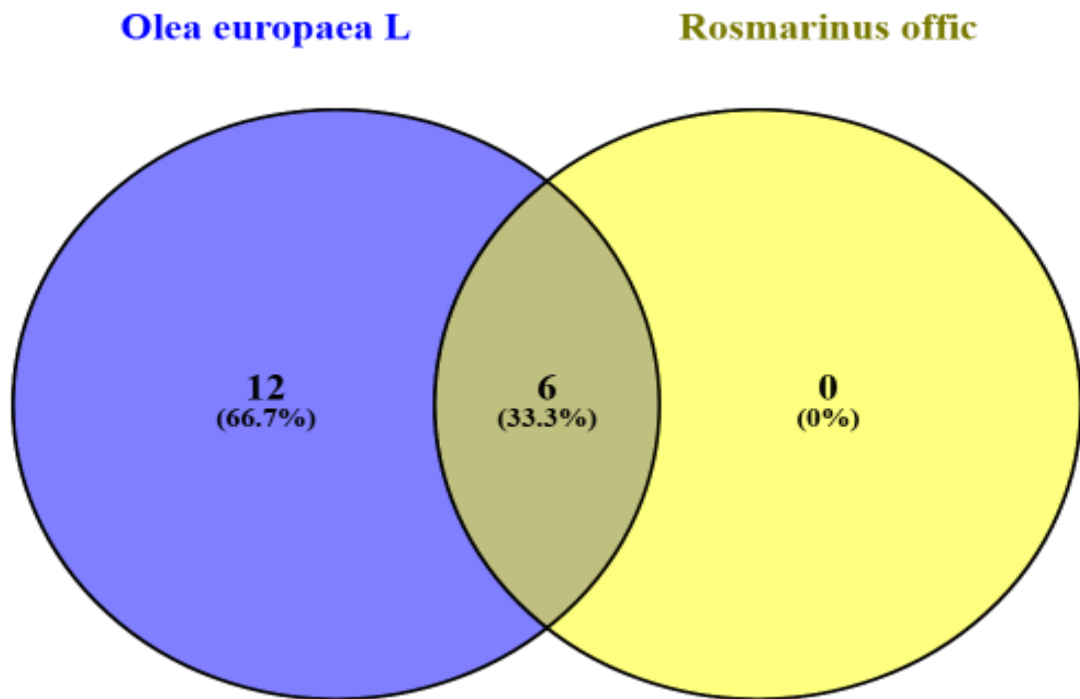
مركبات النبتتين (أوراق الزيتون وإكليل الجبل).

Olea europaea L		Rosmarinus officinalis	
Gene	Disease_id	Gene	Disease_id
NOS3	C0011860	DPP4	C0011860
DPP4	C0011860	PTPN1	C0011860

PTPN1	C0011860	PTPN1	C0021655
PTPN1	C0021655	HSD11B1	C0011860
NOS3	C0021655	HSD11B1	C0021655
ESR1	C0011860	AKR1B1	C0011860
AKR1B1	C0011860	CYP1A2	C0011860
GLO1	C0011860	CYP1A1	C0011849
EGFR	C0021655	CYP1A1	C0011860
AHR	C0021655	PTPN1	C1852091
TNF	C0021655		
TNF	C0011860		
NFE2L2	C0021655		
HSD11B1	C0011860		
HSD11B1	C0021655		
CYP1A2	C0011860		
CYP1A1	C0011849		
AXL	C0011860		
PIK3CG	C0011860		
INSR	C0011860		
INSR	C0021655		

INSR	C0011849		
EGFR	C0011860		
INSR	C0854110		
SPHK1	C0011860		
SRC	C0011860		

انطلاقاً من الجدول المذكور أعلاه، قمنا برسم نسبة التشابه بين الأهداف العلاجية المستهدفة عن طريق مركبات إكليل الجبل مع الأهداف العلاجية المستهدفة بالمركبات المستخرجة من أوراق الزيتون. لهذا الغرض استعملنا برنامج <https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny> Venny أين قمنا بوضع الجينات المحصل عليها و المذكورة في الجدول أعلاه، و تحصلنا على ما يلي:



الشكل 15: توزيع الأهداف العلاجية للمركبات المستخلصة من أوراق الزيتون و إكليل الجبل.

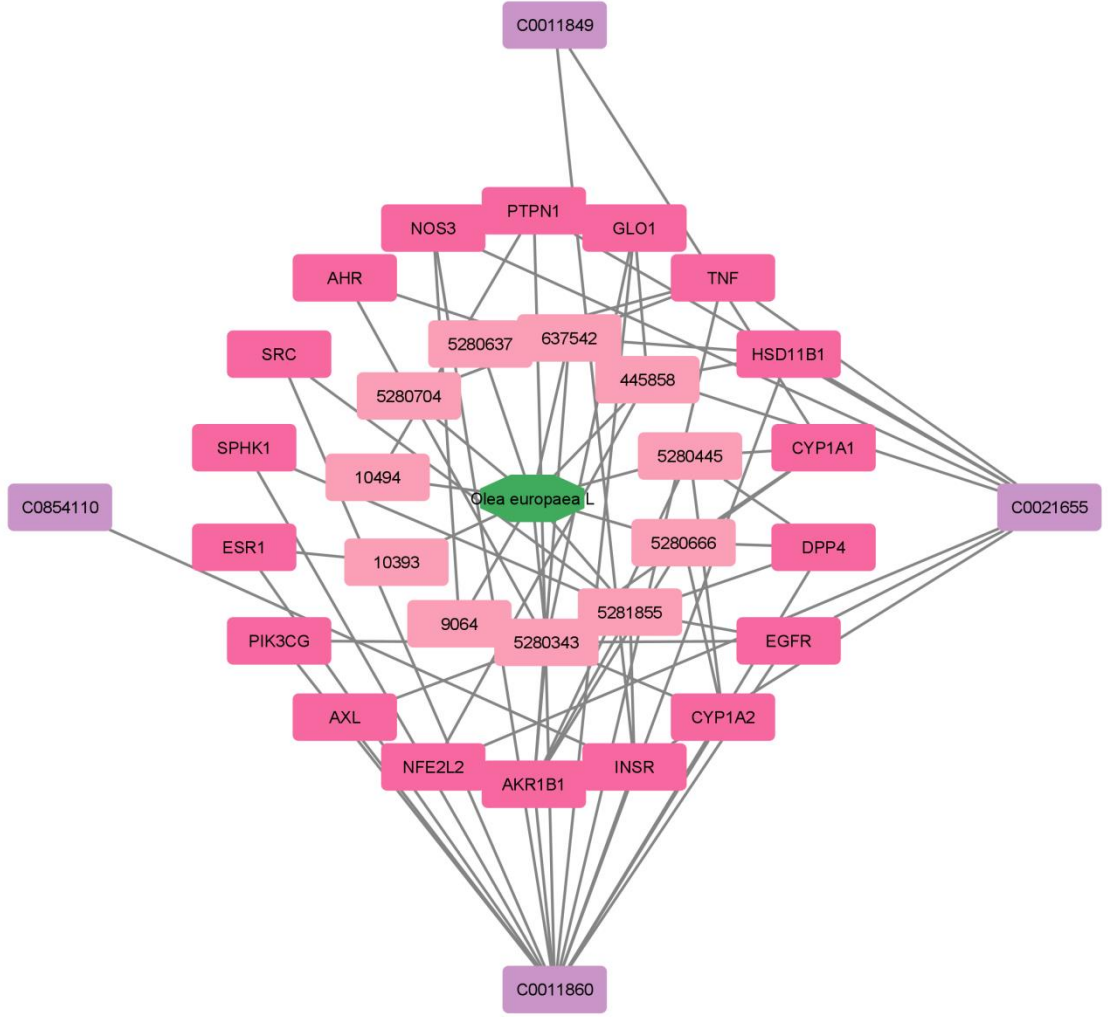
من خلال الشكل السابق، يتضح أن أوراق الزيتون تستهدف أكبر قدر من الأهداف العلاجية لمرض السكري النوع الثاني، كذلك نجد أن غالبية الأهداف العلاجية المستهدفة من إكليل الجبل هي محتواة في الأهداف العلاجية التي تستهدفها مركبات أوراق الزيتون.

3. الشبكة الفارماكولوجية: المركب-الهدف (Compound-Target Network)

تم تقييم المواد الكيميائية النباتية النشطة والجينات المستهدفة المحتملة. ومن أجل الكشف عن الآلية الجزيئية للتفاعل جزيء طبيعي - هدف علاجي، تم إنشاء شبكة فارماكولوجية عن طريق استخدام برنامج Cytoscape تضم 11 مركب نباتي نشط مستخرج من أوراق الزيتون و 04 مركبات نشطة مستخرجة من إكليل الجبل مع ما يقابلهم من جينات: 18 جينًا و 06 جينات على الترتيب.

حسب برنامج Cytoscape نجد أن المركبات المستخلصة من أوراق الزيتون تصنع شبكة بعدد عقد 34 و عدد حواف 69 في حين نجد عدد العقد في شبكة إكليل الجبل 15 و عدد الحواف 23.

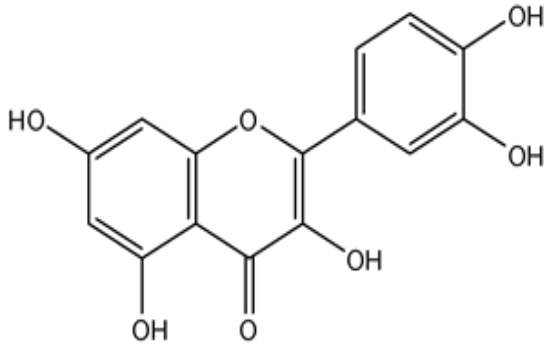
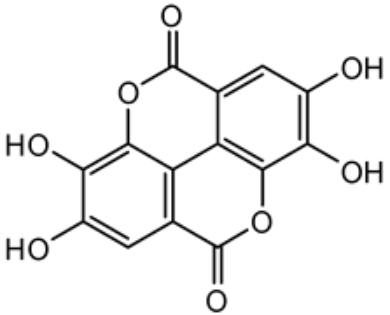
إكليل الجبل	أوراق الزيتون	
15	34	عدد العقد
23	69	عدد الحواف

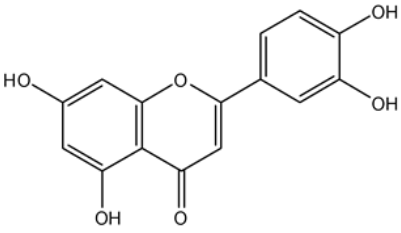
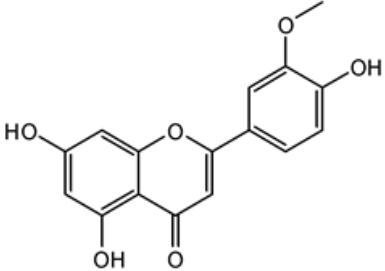
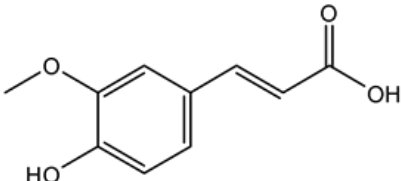
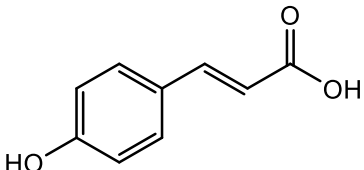
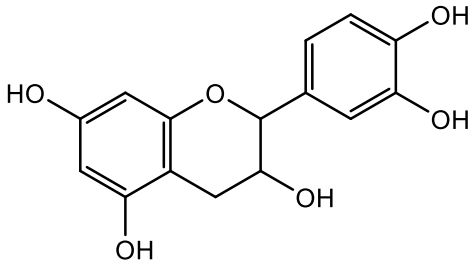


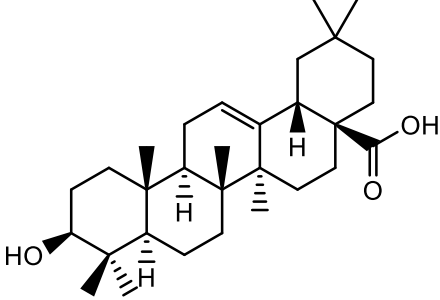
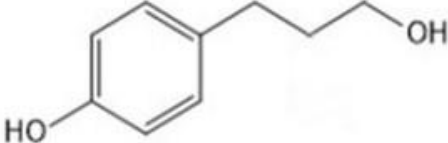
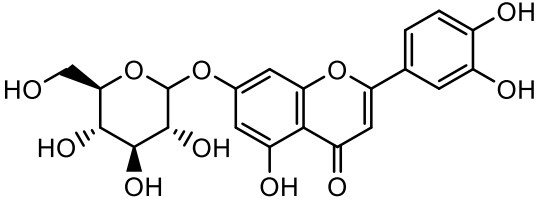
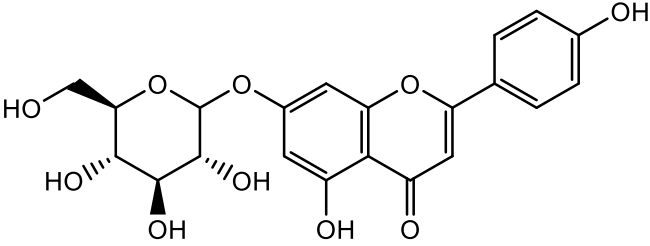
الشكل 16: الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بمركبات أوراق الزيتون.

تُظهر الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بأوراق الزيتون (*Olea europaea L*) بنية تعكس تعدد الأهداف العلاجية لمركباتها النشطة. في مركز الشبكة تبرز العقدة الخضراء (أوراق الزيتون) متصلة بعدد من المركبات الكيميائية الفعالة المستخلصة ، والتي بدورها تستهدف مجموعة متنوعة من الجينات. كما ترتبط هذه الأخيرة بالعقد البنفسجية التي تُظهر ارتباط الأهداف العلاجية بمرض السكري النوع الثاني.

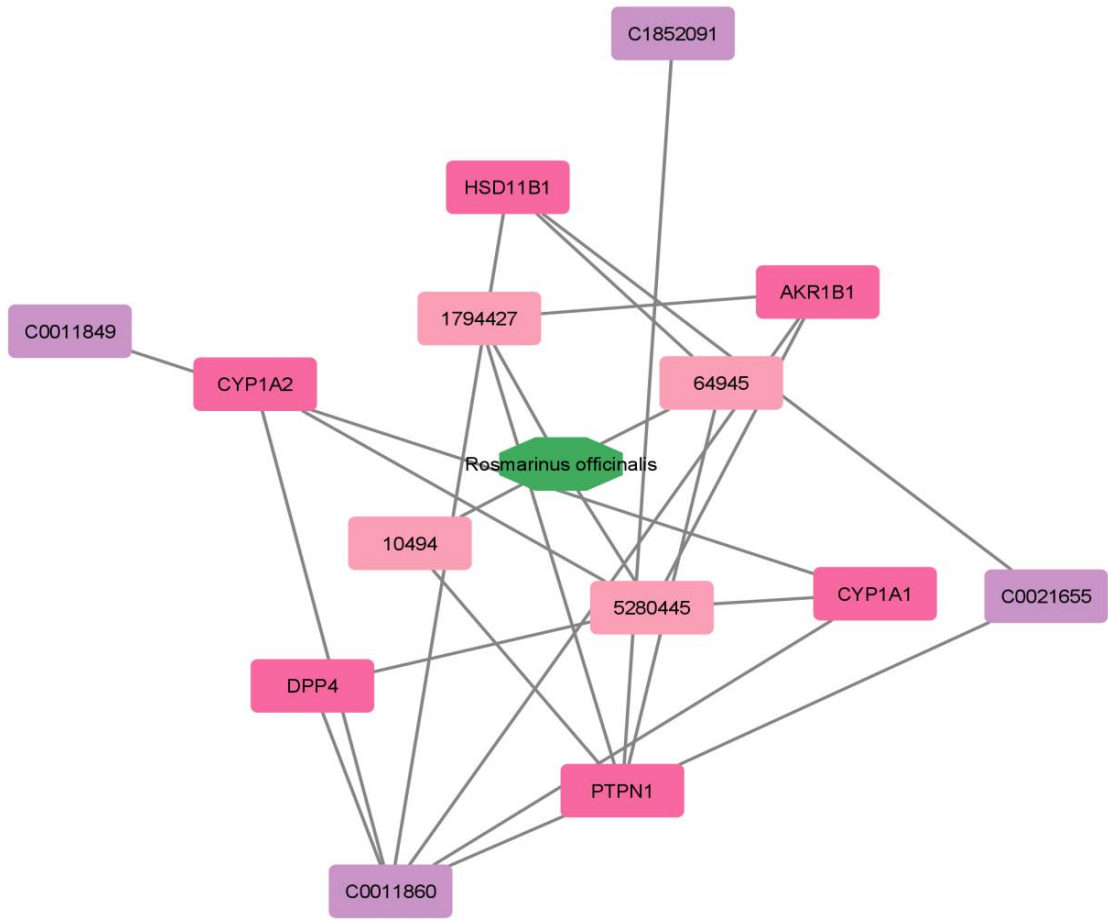
الجدول 12 : أهم المركبات التي توجد بأوراق الزيتون مع أهم أهدافها العلاجية لمرض السكري النوع الثاني.

Structure	Genes	Degree
 <p>Quercetin (5280343)</p>	DPP4	10
	AKR1B1	
	GLO1	
	AHR	
	CYP1A1	
	AXL	
	PIK3CG	
	EGFR	
	CYP1A2	
 <p>Ellagic acid (5281855)</p>	AKR1B1	6
	INSR	
	EGFR	
	SPHK1	
	SRC	

 <p>Luteolin (5280445)</p>	DPP4	5
	AKR1B1	5
	CYP1A1	5
	CYP1A2	5
 <p>Chrysoeriol (5280666)</p>	DPP4	5
	AKR1B1	
	CYP1A1	
	CYP1A2	
 <p>Ferulic acid (445858)</p>	GLO1	4
	NFE2L2	
	HSD11B1	
 <p>p-Coumaric acid 637542</p>	AKR1B1	3
	HSD11B1	
 <p>Cianidanol (9064)</p>	NOS3	2

 <p>Oleanolic Acid (10494)</p>	PTPN1	2
 <p>tyrosol</p>	ESR1	2
 <p>Luteolin-7-glucoside (5280637)</p>	TNF	2
 <p>Apigenin-7-glucoside (5280704)</p>	TNF	2

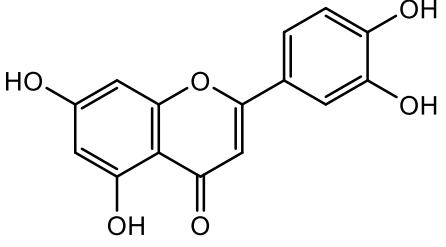
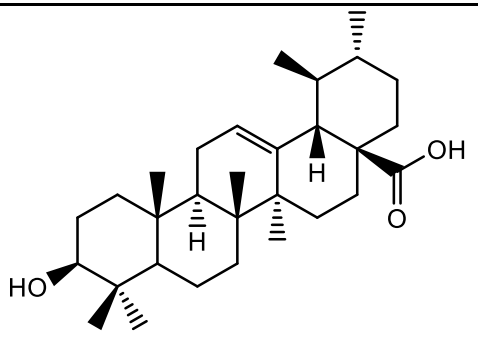
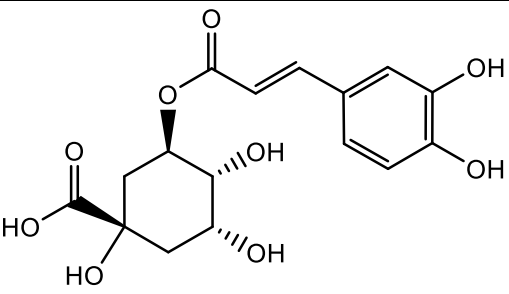
فيما يلي الشبكة الفارماكولوجية لمركبات اكليل الجبل مع الأهداف العلاجية لمرض السكري النوع الثاني:



الشكل 17: الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بمركبات إكليل الجبل.

تظهر الشبكة الفارماكولوجية الخاصة بإكليل الجبل (*Rosmarinus officinalis*) بنية تعكس تعدد الأهداف العلاجية لمركباتها النشطة. في مركز الشبكة تبرز العقدة الخضراء (إكليل الجبل) متصلة بعدد من المركبات الكيميائية الفعالة المستخلصة ، والتي بدورها تستهدف مجموعة متنوعة من الجينات. كما ترتبط هذه الأخيرة بالعقد البنفسجية التي تُظهر ارتباط الأهداف العلاجية بمرض السكري النوع الثاني.

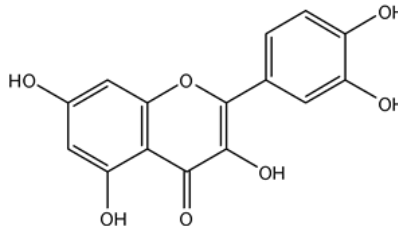
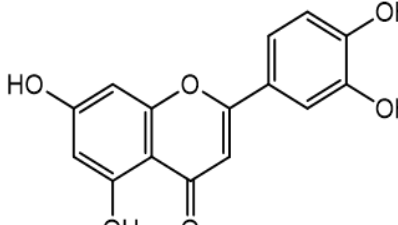
الجدول 13: أهم المركبات التي توجد بإكليل الجبل مع أهم أهدافها العلاجية لمرض السكري النوع الثاني.

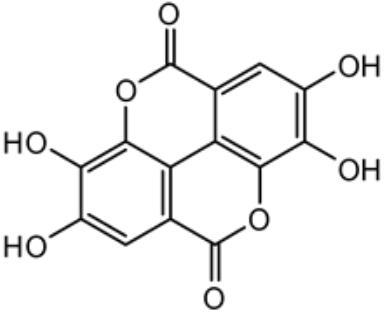
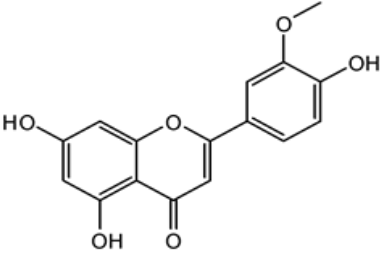
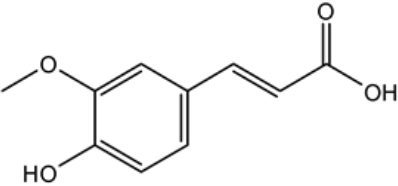
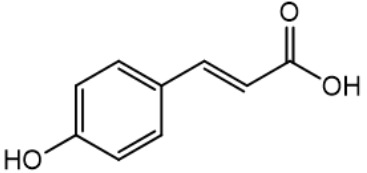
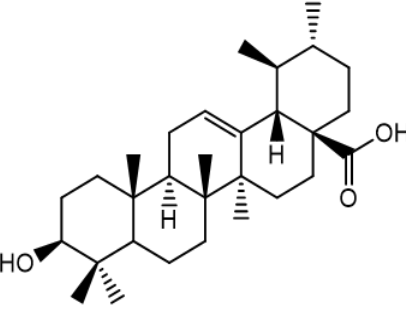
Structure	Genes	degree
 <p>Luteolin (5280445)</p>	DPP4	5
	AKR1B1	
	CYP1A2	
	CYP1A1	
 <p>Ursolic acid (64945)</p>	HSD11B1	3
	PTPN1	
 <p>Chlorogenic acid (1794427)</p>	PTPN1	3
	AKR1B1	

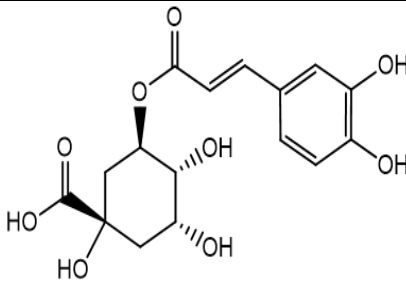
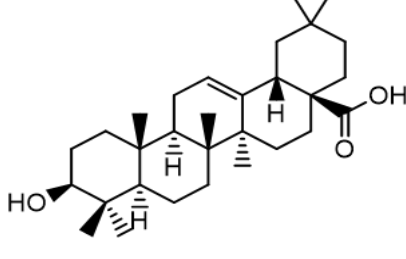
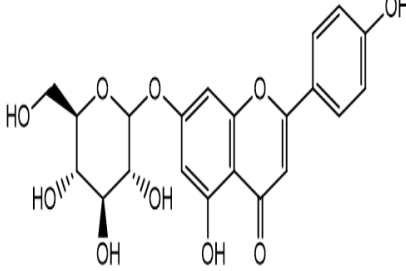
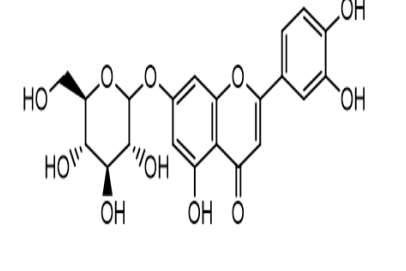
تُبرز هذه الشبكة الفارماكولوجية العلاقة بين المركبات الكيميائية الفعالة المستخلصة من أوراق الزيتون *Olea europaea* و إكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* وبين أهدافها العلاجية. يمثل GP_2025 مزيج من أوراق الزيتون و إكليل الجبل و يقع في مركز الشبكة، و ترتبط العقد الخضراء (النباتات الطبية) بعدد من المركبات الكيميائية والتي تمثل الوسط الناقل بين النباتات و الجينات. تُظهر العقد الوردية (الأهداف العلاجية) مجموعة من الجينات ذات الصلة بالمرض السكري النوع الثاني .

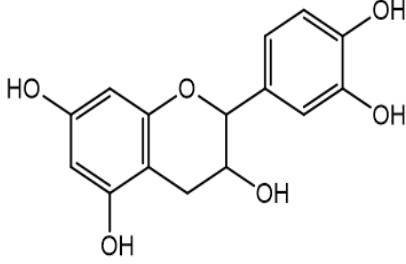
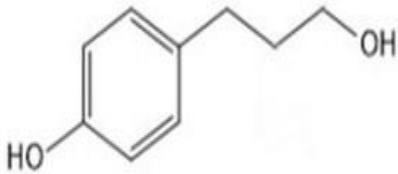
يمثل كل حافة في الشبكة (الخط الواصل بين عقدتين) تفاعلاً بين مركب طبيعي وهدف جيني، مما يعكس تعددية الأهداف العلاجية في آلية عمل المركبات النباتية. كما أن تكرار بعض الأهداف بين النباتين يشير إلى تداخل في التأثير البيولوجي، وهو ما يعزز الفرضية بأن المزج بين أوراق الزيتون وإكليل الجبل قد ينتج تأثيراً في السيطرة على داء السكري، وتُظهر العقد البنفسجية ارتباط الأهداف العلاجية بمرض السكري النوع الثاني و اضطراباته المصاحبة.

الجدول 14 : العناصر الفعالة في التركيبة العلاجية ضد مرض السكري النوع الثاني.

Formulation	degree	Structur	Botanical
GP-2025	10	 <p>Quercetin (5280343)</p>	Olea europaea L
	6	 <p>Luteolin (5280445)</p>	Rosmarinus officinalis
			Olea europaea L

	6	 <p>Ellagic acid (5281855)</p>	Olea europaea L
	5	 <p>Chrysoeriol (5280666)</p>	Olea europaea L
	4	 <p>Ferulic acid (445858)</p>	Olea europaea L
	3	 <p>p-Coumaric acid 637542</p>	Olea europaea L
	3	 <p>Ursolic acid (64945)</p>	Olea europaea L

	3	 <p>Chlorogenic acid (1794427)</p>	Rosmarinus officinalis
	3	 <p>Oleanolic acid (10494)</p>	Rosmarinus officinalis Olea europaea L
	2	 <p>Apigenin-7-glucoside (5280704)</p>	Olea europaea L
	2	 <p>Luteolin-7-glucoside (5280637)</p>	Olea europaea L

	2	 <p style="text-align: center;">Cianidanol (9064)</p>	Olea europaea L
	2	 <p style="text-align: center;">tyrosol</p>	Olea europaea L

من خلال الجدول، نجد أن غالبية العناصر الفعالة هي من أوراق شجرة الزيتون، حيث أن 11 مركب مستخلص من أوراق الزيتون مقابل 4 مركبات فقط مأخوذة من نبتة إكليل الجبل، كذلك نلاحظ أن النبتتين تشاركان معا بمركبين و هما Oleanolic Acid و Luteolin. أهم مركب في هذه التركيبة هو مركب الكيرسيتين و هو مثبت في النتائج السابقة بمفعوله المضاد للسكري، ثم يأتي بعده مركب Luteolin المستخلص من نبتة إكليل الجبل.

يمكننا من خلال هذه النتائج أن نمر بهذه المركبات إلى المحاكاة الجزيئية بحكم أننا عرفنا الجزيئات الفعالة و الأهداف العلاجية لتأكيد نتائج الشبكة العلاجية، و بعدها يأتي دور التجربة البيولوجية من خلال التجارب على الحيوانات.

الخاتمة

الهدف الذي حدد في هذه المذكرة هو الوصول إلى إختراع مكمل علاجي لمرض السكري من النوع الثاني قد تحقق عن طريق استعمال نباتات طبية من الجزائر، وقد حددنا نباتي إكليل الجبل و أوراق الزيتون.

تم جمع 11 مركب من أوراق الزيتون مع 04 مركبات من إكليل الجبل يقابله 18 جين مرتبط بداء السكري النوع الثاني في علاقة مع مركبات أوراق الزيتون و 06 جينات تقابلها في إرتباط مع مركبات الجبل.

دمج الشبكات الفارماكولوجية بين أهم المركبات تأثيرا على الأهداف العلاجية و في مقدمتها مركب Quercetin الموجود في أوراق الزيتون و المركب Luteolin الموجود في نبات إكليل الجبل و أوراق الزيتون.

كآفاق لهذا العمل هو التأكد من قوة المركبات الفعالة عن طريق استخدام المحاكاة الجزيئية عن طريق إلتحام الجزيء و الديناميك الجزيئية و الإنتهاء بإجراء تجارب على الفئران (الحيوانات).

قائمة المراجع

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan. 26 Suppl 1:S5-20.
2. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 14. 107(37):16009-12.
3. <https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a3>.
4. Philippe MF, Benabadji S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas*. 2011 Apr. 40(3):359-63 .
5. Sevgican Demir, Peter P. Nawroth, Stephan Herzig, and Bilgen Ekim Üstünel*. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv. Sci*. 2021, 8, 2100275.
6. Batanouny KH, Aboutabl E, Shabana MC, Soliman F. *Wild Medicinal Plants in Egypt: An Inventory to Support Conservation and Sustainable Use*. Academy of Scientific Research & Technology, Cairo, Egypt (1999).
7. Habtemariam S. The therapeutic potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpenes for Alzheimer's disease. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2016, 2680409 (2016).
8. Naghibi F, Mosaddegh M, Motamed SM, Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iran. J. Pharm. Res*. 63–79 (2005).
9. Raja RR. Medicinally potential plants of Labiatae (Lamiaceae) family: an overview. *Res. J. Med. Plant*. 6(3), 203–213 (2012).

10. Al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J. Exp. Biol.* 37(2), 124–130 (1999).
11. WHO. WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization, Geneva.
12. Martínez AL, González-Trujano ME, Pellicer F, López-Muñoz FJ, Navarrete A. Antinociceptive effect and GC/MS analysis of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from its aerial parts. *Planta Med.* 2009;75:508–11.
13. Borges RS, Ortiz BLS, Pereira ACM, Keita H, Carvalho JCT. *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. *J Ethnopharmacol.* 2019;229:29–45.
14. Einbond LS, Wu HA, Kashiwazaki R, He K, Roller M, Su T, et al. Carnosic acid inhibits the growth of ER-negative human breast cancer cells and synergizes with curcumin. *Fitoterapia.* 2012;83:1160–8.
15. Gonçalves GA, Corrêa RCG, Barros L, Dias MI, Calhelha RC, Correa VG, et al. Effects of in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation on a rosemary (*Rosmarinus officinalis* L) extract rich in rosmarinic acid. *Food Chem.* 2019;271:393–400.
16. Andrade, J. M., Faustino, C., Garcia, C., Ladeiras, D., Reis, C. P., & Rijo, P. (2018). *Rosmarinus officinalis* L.: An update review of its phytochemistry and biological activity. *Future Science OA*, 4(4), FSO283.
17. Kim G, Dasagrandhi C, Kang EH, Eom SH, Kim YM. In vitro antibacterial and early stage biofilm inhibitory potential of an edible chitosan and its phenolic

- conjugates against *Pseudomonas aeruginosa* and *Listeria monocytogenes*. 3 Biotech. 2018;8:439.
18. Liu Q, Tang GY, Zhao CN, Feng XL, Xu XY, Cao SY, et al. Comparison of antioxidant activities of different grape varieties. *Molecules*. 2018;23(10):1–17.
 19. Kabala-Dzik A, Rzepecka-Stojko A, Kubina R, Wojtyczka RD, Buszman E, Stojko J. Caffeic acid versus caffeic acid phenethyl ester in the treatment of breast cancer MCF-7 cells: migration rate inhibition. *Integr Cancer Ther*. 2018;17:1247–59.
 20. von Schönfeld C, Huber R, Trittler R, Kammerer B, Garcia-Käufer M, Gründemann C. Rosemary has immunosuppressant activity mediated through the STAT3 pathway. *Complement Ther Med*. 2018;40:165–70.
 21. Mu HN, Li Q, Fan JY, Pan CS, Liu YY, Yan L, et al. Caffeic acid attenuates rat liver injury after transplantation involving PDIA3-dependent regulation of NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med*. 2018;129:202–14.
 22. Min J, Shen H, Xi W, Wang Q, Yin L, Zhang Y, et al. Synergistic anticancer activity of combined use of caffeic acid with paclitaxel enhances apoptosis of non-small-cell lung cancer H1299 cells in vivo and in vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48:1433–42.
 23. Liu D, Wang B, Zhu Y, Yan F, Dong W. Carnosic acid regulates cell proliferation and invasion in chronic myeloid leukemia cancer cells via suppressing microRNA-708. *J Buon*. 2018;23:741–6.

24. Albalawi A, Alhasani RHA, Biswas L, Reilly J, Akhtar S, Shu X. Carnosic acid attenuates acrylamide-induced retinal toxicity in zebrafish embryos. *Exp Eye Res.* 2018;175:103–14.
25. Lin KI, Lin CC, Kuo SM, Lai JC, Wang YQ, You HL, et al. Carnosic acid impedes cell growth and enhances anticancer effects of carmustine and lomustine in melanoma. *Biosci Rep.* 2018;38(4):1–11.
26. Wang LC, Wei WH, Zhang XW, Liu D, Zeng KW, Tu PF. An integrated proteomics and bioinformatics approach reveals the anti-inflammatory mechanism of carnosic acid. *Front Pharmacol.* 2018;9:370.
27. Ercan P, El SN. Bioaccessibility and inhibitory effects on digestive enzymes of carnosic acid in sage and rosemary. *Int J Biol Macromol.* 2018;115:933–9.
28. Song HM, Li X, Liu YY, Lu WP, Cui ZH, Zhou L, et al. Carnosic acid protects mice from high-fat diet-induced NAFLD by regulating MARCKS. *Int J Mol Med.* 2018;42:193–207.
29. de Lima ME, Ceolin Colpo AZ, Maya-López M, Rangel-López E, Becerril-Chávez H, Galván-Arzate S, et al. Comparing the effects of chlorogenic acid and *Ilex paraguariensis* extracts on different markers of brain alterations in rats subjected to chronic restraint stress. *Neurotox Res.* 2018.
30. Zhang T, Chen S, Chen L, Zhang L, Meng F, Sha S, et al. Chlorogenic acid ameliorates lead-induced renal damage in mice. *Biol Trace Elem Res.* 2018.
31. Vukelic I, Detel D, Pucar LB, Potocnjak I, Buljevic S, Domitrovic R. Chlorogenic acid ameliorates experimental colitis in mice by suppressing signaling pathways involved in inflammatory response and apoptosis. *Food Chem Toxicol.* 2018;121:140–50.

32. Gong XX, Su XS, Zhan K, Zhao GQ. The protective effect of chlorogenic acid on bovine mammary epithelial cells and neutrophil function. *J Dairy Sci.* 2018;101:10089–97.
33. Khwaza V, Oyedeji OO, Aderibigbe BA. Antiviral activities of oleanolic acid and its analogues. *Molecules.* 2018;23(9).
34. Zhang W, Feng J, Cheng B, Lu Q, Chen X. Oleanolic acid protects against oxidative stress-induced human umbilical vein endothelial cell injury by activating AKT/eNOS signaling. *Mol Med Rep.* 2018;18:3641–8.
35. Ali MS, Ahmed G, Mesaik MA, Shah MR, Lateef M, Ali MI. Facile one-pot syntheses of new C-28 esters of oleanolic acid and studies on their antiproliferative effect on T cells. *Z Naturforsch C.* 2018;73:417–21.
36. Kim GJ, Jo HJ, Lee KJ, Choi JW, An JH. Oleanolic acid induces p53-dependent apoptosis via the ERK/JNK/AKT pathway in cancer cell lines in prostatic cancer xenografts in mice. *Oncotarget.* 2018;9:26370–86.
37. Bai X, Lai T, Zhou T, Li Y, Li X, Zhang H. In vitro antioxidant activities of phenols and oleanolic acid from mango peel and their cytotoxic effect on a549 cell line. *Molecules.* 2018;23(6).
38. Cui HY, Zhang XJ, Yang Y, Zhang C, Zhu CH, Miao JY, et al. Rosmarinic acid elicits neuroprotection in ischemic stroke via Nrf2 and heme oxygenase 1 signaling. *Neural Regen Res.* 2018;13:2119–28.
39. Yao Y, Mao J, Xu S, Zhao L, Long L, Chen L, et al. Rosmarinic acid inhibits nicotine-induced C-reactive protein generation by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 2018.

40. Radziejewska I, Supruniuk K, Nazaruk J, Karna E, Poplawska B, Bielawska A, et al. Rosmarinic acid influences collagen, MMPs, TIMPs, glycosylation and MUC1 in CRL-1739 gastric cancer cell line. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:397–407.
41. Makhathini KB, Mabandla MV, Daniels WMU. Rosmarinic acid reverses the deleterious effects of repetitive stress and tat protein. *Behav Brain Res.* 2018;353:203–9.
42. Ma ZJ, Yan H, Wang YJ, Yang Y, Li XB, Shi AC, et al. Proteomics analysis demonstrating rosmarinic acid suppresses cell growth by blocking the glycolytic pathway in human HepG2 cells. *Biomed Pharmacother.* 2018;105:334–49.
43. Tsukamoto Y, Ikeda S, Uwai K, Taguchi R, Chayama K, Sakaguchi T, et al. Rosmarinic acid is a novel inhibitor for hepatitis B virus replication targeting viral epsilon RNA-polymerase interaction. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197664.
44. Kahnt M, Fischer Née Heller L, Al-Harrasi A, Csuk R. Ethylenediamine derived carboxamides of betulinic and ursolic acid as potential cytotoxic agents. *Molecules.* 2018;23(10).
45. Yadav D, Mishra BN, Khan F. 3D-QSAR and docking studies on ursolic acid derivatives for anticancer activity based on bladder cell line T24 targeting NF- κ B pathway inhibition. *J Biomol Struct Dyn.* 2018:1–33.
46. Cheng M, Liang XH, Wang QW, Deng YT, Zhao ZX, Liu XY. Ursolic acid prevents retinoic acid-induced bone loss in rats. *Chin J Integr Med.* 2018.
47. Abu-Gharbieh E, Shehab NG, Almasri IM, Bustanji Y. Antihyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory activities of *Tribulus arabicus* and its isolated

- compound, ursolic acid: in vitro and in vivo investigation and docking simulations. PLoS One. 2018;13:e0202572.
48. Lee KC, Chen YL, Lin PY, Chuang WL. Ursolic acid-induced apoptosis via regulation of the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways in Huh-7 cells. *Molecules*. 2018;23(8).
 49. Mourya A, Akhtar A, Ahuja S, Sah SP, Kumar A. Synergistic action of ursolic acid and metformin in experimental model of insulin resistance and related behavioral alterations. *Eur J Pharmacol*. 2018; 835:31–40.
 50. Xu HL, Wang XT, Cheng Y, Zhao JG, Zhou YJ, Yang JJ, et al. Ursolic acid improves diabetic nephropathy via suppression of oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 105:915–21.
 51. Nguyen HN, Ahn YJ, Medina EA, Asmis R. Dietary 23-hydroxy ursolic acid protects against atherosclerosis and obesity by preventing dyslipidemia-induced monocyte priming and dysfunction. *Atherosclerosis*. 2018; 275:333–41.
 52. de Sousa Eduardo L, Farias TC, Ferreira SB, Ferreira PB, Lima ZN, Ferreira SB. Antibacterial activity and time-kill kinetics of positive enantiomer of α -pinene against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Curr Top Med Chem*. 2018; 18:917–24.
 53. Ložiene K, Švediene J, Paškevičius A, Raudoniene V, Sytar O, Kosyan A. Influence of plant origin natural α -pinene with different enantiomeric composition on bacteria, yeasts and fungi. *Fitoterapia*. 2018; 127:20–4.

54. Bouzenna H, Hfaiedh N, Giroux-Metges MA, Elfeki A, Talarmin H. Potential protective effects of alpha-pinene against cytotoxicity caused by aspirin in the IEC-6 cells. *Biomed Pharmacother.* 2017; 93:961–8.
55. Memariani Z, Sharifzadeh M, Bozorgi M, Hajimahmoodi M, Farzaei MH, Gholami M, et al. Protective effect of essential oil of *Pistacia atlantica* Desf. On peptic ulcer: role of a-pinene. *J Tradit Chin Med.* 2017; 37:57–63.
56. Lin YH, Kuo JT, Chen YY, Kumar KJS, Lo CP, Lin CC, et al. Immunomodulatory effects of the stout camphor medicinal mushroom, *Taiwanofungus camphoratus*(Agaricomycetes)-based health food product in mice. *Int J Med Mushrooms.* 2018; 20:849–58.
57. Carvalho MFNN, Botelho do Rego AM, Galvão AM, Herrmann R, Marques F. Search for cytotoxic compounds against ovarian cancer cells: synthesis, characterization and assessment of the activity of new camphor carboxylate and camphor carboxamide silver complexes. *J Inorg Biochem.* 2018; 188:88–95.
58. Kuranov SO, Tsypysheva IP, Khvostov MV, Zainullina LF, Borisevich SS, Vakhitova YV, et al. Synthesis and evaluation of camphor and cytosine-based cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Bioorg Med Chem.* 2018; 26:4402–9.
59. Leitão JH, Sousa SA, Leite SA, Carvalho MFNN. Silver camphor imine complexes: novel antibacterial compounds from old medicines. *Antibiotics (Basel).* 2018;7(3).
60. Aliebrahimi S, Kouhsari SM, Arab SS, Shadboorestan A, Ostad SN. Phytochemicals, withaferin a and carnosol, overcome pancreatic cancer stem cells as c-met inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106:1527–36.

61. Zheng Y, Zhang Y, Zheng Y, Zhang N. Carnosol protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Exp Anim*. 2018; 67:545–53.
62. Ramírez J, Gilardoni G, Ramón E, Tosi S, Picco AM, Bicchi C, et al. Phytochemical study of the ecuadorian species *Lepechinia mutica* (Benth.) epling and high antifungal activity of carnosol against *pyricularia oryzae*. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(2).
63. Lo YC, Lin YC, Huang YF, Hsieh CP, Wu CC, Chang IL, et al. Carnosol-induced ROS inhibits cell viability of human osteosarcoma by apoptosis and autophagy. *Am J Chin Med*. 2017; 45:1761–72.
64. Oliviero F, Scanu A, Zamudio-Cuevas Y, Punzi L, Spinella P. Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. *J Sci Food Agric*. 2018; 98:1653–9.
65. Lee DY, Hwang CJ, Choi JY, Park MH, Song MJ, Oh KW, et al. Inhibitory effect of carnosol on phthalic anhydride-induced atopic dermatitis via inhibition of stat3. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017;25(5):535–44.
66. Samarghandian S, Borji A, Farkhondeh T. Evaluation of antidiabetic activity of carnosol (phenolic diterpene in rosemary) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2017; 17:11–7.
67. Sampath S, Subramani S, Janardhanam S, Subramani P, Yuvaraj A, Chellan R. Bioactive compound 1,8-cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. *Phytomedicine*. 2018; 46:57–68.
68. Merghni A, Noumi E, Hadded O, Dridi N, Panwar H, Ceylan O, et al. Assessment of the antibiofilm and antiquorum sensing activities of

- Eucalyptus globulus* essential oil and its main component 1,8-cineole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog.* 2018; 118:74–80.
69. Yadav N, Chandra H. Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NF- κ B. *PLoS One.* 2017;12(11): e0188232.
70. Martins AOBPB, Rodrigues LB, Cesário FRAS, de Oliveira MRC, Tintino CDM, Castro FFE, et al. Anti-edematogenic and anti-inflammatory activity of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* leaves and its major constituent 1,8-cineole (eucalyptol). *Biomed Pharmacother.* 2017; 96:384–95.
71. Melo Júnior JM, Damasceno MB, Santos SA, Barbosa TM, Araújo JR, Vieira-Neto AE, et al. Acute and neuropathic orofacial antinociceptive effect of eucalyptol. *Inflammopharmacology.* 2017; 25:247–54.
72. Lai YN, Li Y, Fu LC, Zhao F, Liu N, Zhang FX, et al. Combinations of 1,8-cineol and oseltamivir for the treatment of influenza virus A (H3N2) infection in mice. *J Med Virol.* 2017; 89:1158–67.
73. Petiwala SM, Johnson JJ. Diterpenes from rosemary (*Rosmarinus officinalis*): defining their potential for anti-cancer activity. *Cancer Lett.* 2015; 367:93–102.
74. Novato T, Gomes GA, Zeringóta V, Franco CT, de Oliveira DR, Melo D, et al. In vitro assessment of the acaricidal activity of carvacrol, thymol, eugenol and their acetylated derivatives on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Vet Parasitol.* 2018; 260:1–4.

75. Leal Pinto SM, Herrera Sandoval LV, Vargas LY. In vitro susceptibility of *Microsporumspp.* and mammalian cells to *Eugenia caryophyllus* essential oil, eugenol and semisynthetic derivatives. *Mycoses*. 2018.
76. Pal D, Sur S, Roy R, Mandal S, Kumar Panda C. Epigallocatechin gallate in combination with eugenol or amarogentin shows synergistic chemotherapeutic potential in cervical cancer cell line. *J Cell Physiol*. 2018; 234:825–36.
77. Das A, Harshadha K, Dhinesh Kannan SK, Hari Raj K, Jayaprakash B. Evaluation of therapeutic potential of eugenol-a natural derivative of *Syzygium aromaticum* on cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(7):1977–85.
78. Magalhães CB, Casquilho NV, Machado MN, Riva DR, Travassos LH, Leal-Cardoso JH, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidative actions of eugenol improve lipopolysaccharide-induced lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019; 259:30–6.
79. Kong X, Huo G, Liu S, Li F, Chen W, Jiang D. Luteolin suppresses inflammation through inhibiting cAMP-phosphodiesterases activity and expression of adhesion molecules in microvascular endothelial cells. *Inflammopharmacology*. 2018.
80. Jo BG, Park NJ, Jegal J, Choi S, Lee SW, Yi LW, et al. *Stellera chamaejasme* and its main compound luteolin 7-o-glucoside alleviates skin lesions in oxazolone- and 2,4-dinitrochlorobenzene-stimulated murine models of atopic dermatitis. *Planta Med*. 2018.

81. Liao Y, Xu Y, Cao M, Huan Y, Zhu L, Jiang Y, et al. Luteolin induces apoptosis and autophagy in mouse macrophage ANA-1 cells via the Bcl-2 pathway. *J Immunol Res.* 2018; 2018:4623919.
82. Tagousop CN, Tamokou JD, Ekom SE, Ngnokam D, Voutquenne-Nazabadioko L. Antimicrobial activities of flavonoid glycosides from *Graptophyllum grandulosum* and their mechanism of antibacterial action. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):252.
83. Dong X, Zhang J, Yang F, Wu J, Cai R, Wang T, et al. Effect of luteolin on the methylation status of the OPCML gene and cell growth in breast cancer cells. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3186–94.
84. Elmazoglu Z, Yar Saglam AS, Sonmez C, Karasu C. Luteolin protects microglia against rotenone-induced toxicity in a hormetic manner through targeting oxidative stress response, genes associated with Parkinson's disease and inflammatory pathways. *Drug Chem Toxicol.* 2018:1–8.
85. Jing Z, Wang C, Yang Q, Wei X, Jin Y, Meng Q, et al. Luteolin attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating ERK/Lrp-5/GSK-3 β signaling pathway in vivo and in vitro. *J Cell Physiol.* 2018.
86. Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Jovin E. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils. *J. Agric. Food Chem.* 55(19), 7879–7885 (2007).
87. Bakirel T, Bakirel U, Keleş OU, Ulgen SG, Yardibi H. In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 116(1), 64–73 (2008).

88. al-Hader AA, Hasan ZA, Aqel MB. Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. *J Ethnopharmacol.* 1994; 43:217–21.
89. Ramadan KS, Khalil OA, Danial EN, Alnahdi HS, Ayaz NO. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis* extract in diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2013; 69:779–83.
90. El Saied Azab A. Nephro-protective effects of curcumin, rosemary, and propolis against gentamicin-induced toxicity in Guinea pigs: morphological and biochemical study. *Am J Clin Exp Med.* 2014; 2:28.
91. Yu M-H, Choi J-H, Chae I-G et al. Suppression of LPS-induced inflammatory activities by *Rosmarinus officinalis* L. *Food Chem.* 136(2), 1047–1054 (2013).
92. takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *J. Med. Food.* 11(4), 741–746 (2008).
93. Cheung S, Tai J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*. *Oncol. Rep.* 17(6), 1525–1531 (2007).
94. esil-Celiktas O, Sevimli C, Bedir E, Vardar-Sukan F. Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant foods Hum. Nutr.* 65(2), 158–163 (2010).
95. Pérez-Fons L, Garzón MT, Micol V. Relationship between the antioxidant capacity and effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) polyphenols on membrane phospholipid order. *J. Agric. Food Chem.* 58(1), 161–171 (2010).

96. 11-Scheckel KA, Degner SC, Romagnolo DF. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines. *J Nutr.* 2008; 138:2098–105.
97. 12- Karthik D, Viswanathan P, Anuradha CV. Administration of rosmarinic acid reduces cardiopathology and blood pressure through inhibition of p22phox NADPH oxidase in fructose-fed hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 58:514–21.
98. 13- Fernández LF, Palomino OM, Frutos G. Effectiveness of *Rosmarinus officinalis* essential oil as antihypotensive agent in primary hypotensive patients and its influence on health-related quality of life. *J Ethnopharmacol.* 2014; 151:509–16.
99. 17- Sinkovic A, Suran D, Lokar L, Fliser E, Skerget M, Novak Z, et al. Rosemary extracts improve flow-mediated dilatation of the brachial artery and plasma PAI-1 activity in healthy young volunteers. *Phytother Res.* 2011; 25:402–7.
100. Benladjila, M, & Derbal, R. Étude phytochimique et évaluation in vivo de l'activité antidiabétique et anti-inflammatoire des feuilles de l'olivier (*Olea europaea* L.). Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, (2021), p10.
101. العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي. 2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد". العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي. 2023. صفحة 504.

102. Vogel, P., Machado, I.K., Garavaglia, J., Zani, V.T., De Souza, D. et Dal Bosco, S.M. (2015). Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3): 1427-1433.
103. Aouidi, F., Perraud-Gaime, I., Roussos, S. et Hamdi, M. (2009). Etude de la répartition quantitative des phénols totaux dans l'olivier en fonction des organes et leur degré de maturité. *Olivebioteq*, 376-379.
104. Ghedira, K. (2008). L'olivier. *Phytothérapie*, 6 (2) : 83-89
105. Romero-Márquez, J.M., Navarro-Hortal, M.D., Jiménez-Trigo, V., Vera-Ramírez, L., Forbes-Hernández, T., Esteban-Muñoz, A., Giampieri, F., Bullón, P., Battino, M., Sánchez- 105RÈfÈrences bibliographiques González, C. et Quiles, J.L. (2022). An oleuropein rich-olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces ³-amyloid and tau proteotoxicity through regulation of oxidative- and heat shock-stress responses in *Caenorhabditis elegans*. *Food and Chemical Toxicology*, 162, 112914
106. Romero-Márquez, J.M., Navarro-Hortal, M.D., Jiménez-Trigo, V., Vera-Ramírez, L., Forbes-Hernández, T., Esteban-Muñoz, A., Giampieri, F., Bullón, P., Battino, M., Sánchez- 105RÈfÈrences bibliographiques González, C. et Quiles, J.L. (2022). An oleuropein rich-olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces ³-amyloid and tau proteotoxicity through regulation of oxidative- and heat shock-stress responses in *Caenorhabditis elegans*. *Food and Chemical Toxicology*, 162, 112914
107. Ghanbari, R., Anwar, F., Alkharfy, K.M., Gilani, A.H. et Saari, N. (2012). Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)4A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 3291-3340.

108. Ghanbari, R., Anwar, F., Alkharfy, K.M., Gilani, A.H. et Saari, N. (2012). Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)4A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 3291-3340.
109. Alkhtib, A., Muna, M., Burton, E., Wamatu, J., Darag, M., Alkhaled, E., Al-asa'ad, Z., Almoufachi, H. et Zaeowd, R. (2021). Effect of olive tree leaves and twigs on intake, digestibility, growth performance and blood variables of Shami goats. *Vet Med Sci*, 1-7.
110. Vogel, P., Machado, I.K., Garavaglia, J., Zani, V.T., De Souza, D. et Dal Bosco, S.M. (2015). Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3): 1427-1433.
111. Altiok, E., Baycin, D., Bayraktar, O. et Ulku, S. (2008). Isolation of polyphenols from the extracts of olive leaves (*Olea europaea* L.) by adsorption on silk fibroin. *Separation and Purification Technology*, 62 (2): 342-348
112. Benavente-Garcia O., Castillo J., Lorente J., Ortuno AJ., (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves
113. BOUHALLOUFA, Ahlam & ZENTOUT, Amina. (2022). Mémoire de Master: Thème non précisé. Spécialité : Biochimie appliquée. Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf – Mila 2022, p69-80
114. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواس محي الدين، قريصة مجد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواس محي الدين، قريصة مجد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف

أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة 505.

115. العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة 371-372

116. Basu, S. K. (2022). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): Nutraceutical values, phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological overview. South African Journal of Botany, 151(B), 423–431.

117. العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة 487-488.

118. العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة 347-348

119. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة349-350..

120. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة496

121. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة497-498.

122. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد".العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا مجد عصام، قواص محي الدين، قريبيصة مجد شاکر، بالل غادة عبد الکریم، معروف أحلام شریف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي.2023. صفحة438.

123. العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قربيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي. 2023. دمشق: منظمة المركز العربي "أكساد". العُبيد نصر الدين، عزيز راما أحمد، آغا محمد عصام، قواص محي الدين، قربيصة محمد شاكر، بالل غادة عبد الكريم، معروف أحلام شريف، إبراهيم ثروات، إبراهيم غسان. أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي. 2023. صفحة 439-440.

124. Nemer, Seif Eddine, and Islam Rachi. Caractéristiques phytochimiques et propriétés thérapeutiques de *Peganum harmala* et de *Zingiber officinale*. Mémoire de master, Université Frères Mentouri, Constantine 1, 2022.

125. Tijani, Z. (2017). Les compléments alimentaires naturels (Thèse de doctorat, Université Mohammed V – Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat). Thèse N°98.