الجـمـهوريـة الجزائريـة الديمقـراطيـة الشـعـبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة الـــتعـليم العـالـــي
والبـحث العـــلمـــي
جامعة عبد الحميد بن باديس – مستغانم
معهد التربية البدنية و الرياضية
قسم : تدريب رياضي

Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique
Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem
Institut d'Education Physique et Sportive
Département : Entrainement sportif

بحث مقدم ضمن متطلبات نيل شهادة ماستر في التحضير النفسي الرياضي

الموضوع

توضيح فعالية مركبات متعدد الفينول (الفلافونويد والأحماض الفينولية) في تثبيط انزيم أكسيد النتريك السنتاز و علاقته بزيادة استهلاك الأكسجين VO_2max في عضلة القلب باستخدام المعلوماتية الدوائية والتحقيق الجزيئي.

دراسة افتراضية Virtuel Screening

من إعداد الطالب :

شنافة عبد الرحيم

تحت إشراف :

الدكتور مقدس مولاي ادريس

رئيس لجنة المناقشة : أ.د / بوجمعة بلوفة

السنة الجامعية: 2019 – 2020

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

(قل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون)

صدق الله العظيم

الحمد لله الذي أنار لنا درب العلم والمعرفة وأعاننا على أداء هذا الواجب ووفقنا إلى انجاز هذا العمل.

نتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد على انجاز هذا العمل وفي تذليل ما واجهناه من صعوبات، ونخص بالذكر الأستاذ المشرف الدكتور **مقدس مولاي ادريس** الذي لم يبخل علينا بتوجيهاته ونصائحه القيمة والتي كانت عونا لنا في إتمام هذا البحث.

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار .. إلى من علمني العطاء بدون انتظار .. إلى من أحمل اسمه بكل افتخار .. أرجو من الله أن يمد في عمرك لترى ثماراً قد حان قطافها بعد طول انتظار وستبقى كلماتك نجوم أهتدي بها اليوم وفي الغد وإلى الأبد..

والدي العزيز"محمد".

إلى ملاكي في الحياة .. إلى معنى الحب وإلى معنى الحنان والتفاني.. إلى بسمة الحياة وسر الوجود

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب ..

أمي الحبيبة.

إلى توأم روحي ورفيقة دربي .. إلى صاحبة القلب الطيب والنوايا الصادقة
إلى من رافقتني منذ أن حملنا حقائب صغيرة ومعك سرت الدرب خطوة بخطوة وما تزال ترافقني حتى الآن .. إلى من تطلعت لنجاحي بنظرات الأمل .. في نهاية مشواري أريد أن أشكرك على مواقفك النبيلة

أختي هاجر (هجورة الدكتورة).

إلى من حبها يجري في عروقي ويلهج بذكراها فؤادي .. إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي

أختي حسناء.

إلى الكتاكيت **عائشة** و **ياسر** و البرعمة **مريم** دمتم بهجة البيت.

إلى جدي **قويدر شنافة**– رحمة الله عليه– وأسكنه فسيح جناته – الذي دائما تطلع إلى نجاحنا .

إلى أساتذتي الكرام و كل رفقاء الدراسة.
إلى كل من سقط من قلمي سهوا.
إلى كل من يفتح هذه المذكرة من بعدي.

أهدي هذا الجهد المتواضع

مع كل الحب و الاحترام و التقدير...إليكم جميعا .

عبد الرحيم شنافة

شكر و عرفان

"كن عالما...فإن لم تستطع فكن متعلما ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ،فإن لم تستطع فلا تبغضهم"

بعد رحلة بحث و جهد و اجتهاد تكللت بإنجاز هذا البحث ، نحمد الله عز وجل على نعمه التي من بها علينا فهو العلي القدير ، كما لا يسعنا إلا أن نخص بأسمى عبارات الشكر و التقدير الدكتور المشرف على إنجاز هذا البحث السيد "**مقدس مولاي ادريس**" الذي سهل لنا طريق العمل فوجهنا حين الخطأ و شجعنا حين الصواب فكان نعم المشرف طيلة انجاز هذا البحث.

إلى الذين كانوا عونا لنا في بحثنا هذا ونورا يضيء الظلمة التي كانت تقف أحيانا في طريقنا و نخص بالذكر الدكتورة المقيمة في الصيدلة– تخصص كيمياء علاجية **شنافة هاجر** و البروفيسورة **مسلي فوزية**– تخصص كيمياء فيزيائية.

كما نتقدم بالشكر الجزيل لكل من أسهم في تقديم يد العون لإنجاز هذا البحث، و نخص بالذكر أستاذتنا الكرام الذين أشرفوا على تكويننا والأستاذة القائمين على عمادة و إدارة معهد التربية البدنية و الرياضية ، قسم : تدريب رياضي ، بجامعة عبد الحميد بن باديس – مستغانم – و على رأسهم رئيس الجامعة و محافظ المكتبة و كل العاملين بها.

ملخص البحث

يرتبط الاستهلاك الأقصى للأكسجين ارتباطا وثيقا بالأداء البدني، و يعتبر مؤشر لكفاءة عمل القلب و الرئتين، و قد لجأنا إلى استعمال دراسة افتراضية مناسبة ومقننة عن طريق برامج المعلوماتية الدوائية و الالتحام الجزيئي لغرض تقدير فعالية متعددات الفينول في تثبيط انزيم أكسيد سنتاز بعدما ثبت بأن أكسيد النيتريك الداخلي (NO) يثبط استهلاك الأكسجين، وهذا ما دفعنا في بحثنا الى طرح الاشكال التالي :

هل توجد علاقة بين الزيادة في استهلاك الأكسجين و تثبيط انزيم أكسيد النتريك سنتاز **!؟** و ما هي فعالية مركبات متعددات الفينول إزاء هذا الانزيم ؟

اعتمد الباحث على اختبار **virtuel screening** باستخدام المعلوماتية الدوائية و الالتحام الجزيئي و طرق التطابق الدوائي لأحد عشر(11) مركبا طبيعيا ينتمي لمتعددات الفينول، متبعا المنهج التجريبي الوصفي بالأسلوب الارتباطي لدراسة حالة قصد تحقيق فروض البحث، حيث يرجح وجود علاقة تثبيطية بين هاته المركبات و الانزيم الافتراضي البشري المستهدف (**PDB ID : 3E7G**).

استعننا بإنزيم بشري افتراضي يتم تحميله من موقع https://www.rcsb.org و تم تحميل المركبات من قاعدة البيانات Pubchem، أجريت الدراسة في الفترة الممتدة من مارس 2020 إلى غاية جوان 2020. و قد تم استخدام جهاز كمبيوتر مزود ببرنامج ال MOE و عدة مواقع مجانية للدراسة المعلوماتية و التطابق الدوائي.

في الأخير توصل الباحث إلى فعالية متعددات الفينول في تثبيط انزيم NOS و أن مركب الريتان(RUTIN) يعمل على التحسين من استهلاك الأكسجين كأحسن مثبط للإنزيم.

الكلمات الدالة : الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين، VO_2max، متعددات الفينول، إنزيم أكسيد النيتريك سنتاز (iNOS)، الالتحام الجزيئي، تثبيط.

Résumé de la recherche

La consommation maximale d'oxygène est étroitement liée à la performance physique et elle est considérée comme un indicateur de l'efficacité du travail cardiaque et pulmonaire. Et nous avons eu recours à une étude hypothétique appropriée normalisée au moyen de l'informatique des médicaments et des programmes de cohésion moléculaire (docking moléculaire) dans le but d'estimer l'efficacité des polyphénols dans l'inhibition de l'enzyme oxyde nitrique synthase surtout après qu'il ait été prouvé que l'oxyde nitrique endogène (NO) inhibe la consommation d'oxygène, ce qui nous a poussé dans nos recherches à poser la problématique suivante:

Existe-t-il une relation entre une augmentation de la consommation d'oxygène et une inhibition de l'enzyme oxyde nitrique synthase! ? Et quelle est l'efficacité des composés polyphénols contre cette enzyme?

Le chercheur s'est appuyé sur le test VIRTUEL SCREENING utilisant l'informatique du médicament, la cohésion moléculaire et les méthodes pharmacocinétiques de onze (11) composés naturels appartenant à des polyphénols, suivant l'approche descriptive expérimentale avec la méthode relationnelle pour étudier un cas afin de réaliser les hypothèses de recherche, où il est probable qu'il existe une relation inhibitrice entre ces composés et l'enzyme humaine hypothétique (la Cible). (ID PDB: 3E7G).

Nous avons utilisé une enzyme humaine hypothétique qui est téléchargée à partir de https://www.rcsb.org et les composés ont été téléchargés à partir de la base de données Pubchem, L'étude a été menée de mars 2020 à juin 2020. Un ordinateur équipé du programme MOE et plusieurs sites Web gratuits ont été utilisés pour l'étude informative et l'appariement des médicaments.

Le chercheur a découvert l'efficacité des polyphénols pour inhiber l'enzyme NOS, et que le composé (RUTIN) agit pour améliorer la consommation d'oxygène en tant que meilleur inhibiteur de l'enzyme.

Mots clés: consommation maximale d'oxygène, VO_2max, polyphénols, enzyme nitrique synthase (iNOS), adhésion moléculaire, inhibition.

Summary of the research

Maximum oxygen consumption is closely related to physical performance and is considered an indicator of the efficiency of cardiac and pulmonary work. And we used an appropriate hypothetical study standardised using drug informatics and molecular docking programs to estimate the effectiveness of polyphenols in inhibiting the enzyme nitric oxide synthase, especially after it had been proven that endogenous nitric oxide (NO) inhibits oxygen consumption, which led us to pose the following problem in our research:

Is there a relationship between an increase in oxygen consumption and an inhibition of the enzyme nitric oxide synthase? And how effective are polyphenol compounds against this enzyme?

The researcher relied on the VIRTUAL SCREENING test using drug informatics, molecular cohesion and pharmacokinetic methods of eleven (11) natural compounds belonging to polyphenols, following the experimental descriptive approach with the relational method to study a case in order to realize the research hypotheses, where it is likely that there is an inhibitory relationship between these compounds and the hypothetical human enzyme (the Target). (BP ID: 3E7G).

We used a hypothetical human enzyme which is downloaded from https://www.rcsb.org and the compounds were downloaded from the Pubchem database. The study was conducted from March 2020 to June 2020. A computer equipped with the MOE program and several free websites were used for the informative study and drug matching.

The researcher discovered the effectiveness of polyphenols in inhibiting the NOS enzyme, and that the compound (RUTIN) acts to improve oxygen consumption as a better inhibitor of the enzyme.

Key words: maximum oxygen consumption, VO_2max, polyphenols, nitric enzyme synthase (iNOS), molecular docking, inhibition.

الفهرس

إهداء..... .....أ

شكر و عرفان..... .....ت

ملخص البحث.....ث

الفهرس..... .....خ

قائمة الجداول و الأشكال التوضيحية .....ز

قاموس المصطلحات.....س

مقدمة..... 1

الجانب التمهيدي:

مدخل للدراسة و التعريف بالبحث

I . الإشكالية.....5

II.أهداف الدراسة..... 5

III.الفرضيات.....6

IV .التعاريف الإجرائية لمتغيرات الدراسة 6

V . أهمية الدراسة..... 8

VI.أسباب اختيار الموضوع 9

VII . الغرض من البحث.... 9

VIII.الدراسات السابقة و المشابهة 10

(Favié et al. 2018)..... 12

(Monnet et al. 2006) 13

(Thiemermann, C 1995) 13

الجانب النظري :

الفصل الاول : الحد الأقصى للأكسجين و التحمل البدني

I.مصطلحات و مفاهيم الدراسة 17

1)الاستهلاك الأقصى للأكسجين..... 17

أ.وحدة قياس ال (VO_2max) 17

ب.أهمية الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجينVo_2max 17

ج.فلسفة الحد الأقصى للأكسجين..... 18

د.طرق قياس الاستهلاك الاقصى للأكسجين 22

هـ.العوامل المؤثرة في الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين..... 27

2)التحمل البدني..... 31

أ.تعاريف 31

ب.أنواع التحمل 31

ج.التحمل خلال مراحل النمو المختلفة 35

د.العوامل المؤثرة على التحمل البدني 39

الفصل الثاني : مركبات متعددات الفينول الطبيعية و انزيم أكسيد النتريك سنتاز NO

I.البوليفينولات أو متعددات الفينول (Polyphenole) 42

II . تأثيرها..... 42

III.أنواع متعددات الفينول..... 43

1.الفلافونويدا –Flavonoids 44

أ.مصادر الفلافونويدات في الطعام 44

2.حمض الفينوليك – Phenolic acids 45

أ.مصادر حمض الفينوليك..... 45
IV . المصادر الغذائية لمتعددات الفينول..... 45
V . المحتوى الغذائي من متعددات الفينول في بعض الأطعمة..... 46
VI . الفوائد الصحية لمتعددات الفينول 46
VII.أكسيد النتريك المخلق–سنتاز 47
VIII.أصناف أكسيد النتريك المخلق–سنتاز..... 48
IX.أكسيد النيتريك(NO) 49

الجانب التطبيقي :

الفصل الأول: طرق و منهجية الدراسة

I.نهج الدراسة..... 56
II. عينة البحث..... 57
III.مجتمع الدراسة و عينتها 58
IV.متغيرات الدراسة..... 61
V.حدود الدراسة..... 61
1. الحدود البشرية..... 61
2. الحدود الزمانية 62
3. الحدود المكانية 62
VI.أدوات جمع البيانات.... 62
VII . سيكومترية أداة الدراسة 63
أ.الصدق..... 63
ب.الثبات..... 64

VIII.الأساليب المستخدمة في الدراسة 64
1. توقع تشابه العقاقير –الأدوية 64
2. استخدام موقع SwissADME 65
3. الالتحام الجزيئي بين الانزيم و المركبات الطبيعية ببرنامج ال MOE 65
IX.صعوبات البحث 68
I.عرض و تحليل نتائج الفرضية العامة 70
II.مناقشة النتائج 75
خاتمة 89
التوصيات 92
المراجع 93

قائمة الجداول و الأشكال التوضيحية

جدول 1 : جدول الدراسات السابقة الخاصة بالاستهلاك الأقصى للأكسجين VO_2max و أهم الاستنتاجات 10

جدول 2 : أهم الدراسات الخاصة بمركبات متعدد الفينول و انزيم أكسيد النتريك سنتاز و أثرها على القلب و جهاز الدوران 12

جدول 3 : يوضح النتائج بالنسبة لاختبار كوبر 12دقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018) 24

جدول 4 : يوضح زمن أداء الاختبار هارفارد و ارتفاعات الصندوق للجنسين.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018) 25

جدول 5 : تقييم مستوى اللياقة الهوائية في اختبار هارفارد.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018) 27

جدول 6 : المركبات التي تمت معاينتها في المخبر عن طريق الالتحام الجزيئي 59

جدول 7 : نقاط الالتحام والتفاعلات للروابط للمركبات مع إنزيم أكسيد النيتريك سينتاز في الموقع النشط لـ 3E7G 71

جدول 8 : نتائج الروابط بين ذرات المركبات و الموقع النشط 74

جدول 9 : معطيات تشابه الدواء.Drug-likeness parameters 78

جدول 10 : قاعدة ليبينسكي الخمسة لتحليل ADME لمثبطاتنا (الروابط ligands) 78

جدول 11 : معاملات تقييم الحركية الدوائية والسمية للمركبات 81

جدول 12 : التنبؤ بأطياف النشاط البيولوجي للمركب العضوي –04 (الريتان) أفضل مثبط لأنزيم أكسيد النتريك سنتاز باستخدام مورد الويب PASS عبر الإنترنت. 82

جدول 13 : الآثار الضارة والسامة المحتملة للمركب–04 (الريتان) أفضل مثبط لانزيم NOS 84

شكل توضيحي 1 : دور ال NO في العديد من الأمراض. 51

شكل توضيحي 2 : شكل الانزيم مرتبط بالانزيم البلوري *AR-C95791* 67

شكل توضيحي 3 : المواقع النشطة للإنزيم أكسيد النيتريك سنتاز المعزول مع جزيء التبلور المشترك.(بعدإعداده، وعزل تجويف الربط) (enzyme validé) 67

شكل توضيحي 4 : المعقد المستقر–04، محدد بواسطة الالتحام الجزيئي يظهر في الموقع النشط للانزيم 3E7G 72

شكل توضيحي 5 : الروابط بين ذرات المركب–04 و الموقع النشط للانزيم 3E7G 73

شكل توضيحي 6 : BOILED–Egg plot قطعة بيضة مسلوقة 77

شكل توضيحي 7 : رادار التوافر البيولوجي الشفوي للمركب–04. المنطقة الملونة هي المساحة الفيزيائية الكيميائية المناسبة للتوافر البيولوجي الفموي. 86

شكل توضيحي 8 : رادار التوافر البيولوجي الشفوي للمركب–03 (عن طريق الفم) 87

شكل توضيحي 9 : درجة نموذج تشابه الأدوية: 0.91 لـ المركب–04 (L4) 88

قاموس المصطلحات

B	BBB		الحاجز الدموي الدماغي
C	CNS		الجهاز العصبي المركزي
	COP		الناتج القلبي
E	e NOS	Endothelial nitric oxide synthase	أكسيد النتريك سنتاز البطاني
F		Flavanones	فلافانونات
		Flavones	فلافونات
		Flavonoids	الفلافونويد
H	Hb		الهيموغلوبين
I	i NOS		أكسيد النتريك سنتاز المحفز
		Isoflavones	آيزوفلافونات
L		Ligand	الرابط
M		Monomeric Flavanols	فلافانولات بسيطة
N	n NOS	Neuronal nitric oxide synthase	أكسيد النتريك سنتاز العصبي
	NO		أكسيد النتريك
	NO synthase	Nitric oxide synthase	أكسيد النتريك سنتاز (المخلق)
P		P -glycoprotein	بروتين سكري
	PP	Polyphenole	البوليفينولات أو متعددات الفينول
S	SBDD	Structure Based Drug Design	تصميم الأدوية على أساس الهيكل
V		Virtuel screening	الفحص الافتراضي
	VO_2max		الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين

مقدمة البحث

مقدمة

إن الوصول باللاعب إلى أعلى مستوى في الأداء يكمن بتهيئته و إعداده الجيد في المنافسات الرياضية من خلال الاهتمام بالبرنامج التدريبي المعد مسبقا من قبل المدرب الذي يشمل الإعداد البدني و المهاري و الخططي فضلا عن الإعداد للمهارات العقلية التي لا تقل أهميتها في الوصول إلى أفضل مستوى قبل وفي أثناء المنافسة الرياضية ومن خلال التطور الذي حصل للرياضة في مختلف الأنشطة الرياضية والذي ما هو إلا حصيلة أبحاث و دراسات وجهود علمية مختلفة ساهمة في تقدم الحركة الرياضية ولعل مجال علم التشريح هو أحد هذه المجالات المهمة في النشاط الرياضي إذ كانت أولى تلك الدراسات والبحوث التي بدأ بها هذا العلم هي دراسة بعض الأجهزة الوظفية (الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين) وعلاقته بالتحمل البدني، ولقد أشارت هذه الدراسات إلى أن الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين يؤثر على التحمل البدني.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

تعددت طرق التدريب الرياضي التي تهدف جميعا إلى تطوير المستوى البدني و المهاري وصولا لتحقيق مراكز متقدمة في الأنشطة المختلفة و يسعى المدربون إلى اختيار أفضل أنواع طرق التدريب و تطبيقها و استخدام أحدث الوسائل التي تتناسب مع نوع النشاط، وذلك بهدف الوصول إلى تحقيق استثمار أهم القدرات البدنية الخاصة بنوع النشاط المحدد لما لها من تأثير مباشر في ارتفاع مستوى الأداء البدني و المهاري. و لمعرفة مدى استعداد اللاعبين بدنيا و مهاريا يجب قياس قدراتهم البدنية و المهارية و خضوعهم لاختبارات تكون مدروسة مسبقا، و لكون المدرب هو المسؤول الأول عن تطوير المستوى البدني و المهاري و ذلك في مختلف الفئات العمرية فإنه يتوجب عليه تحديد نقاط القوة و الضعف و ذلك بتحديد الصفات الفسيولوجية كقياس

القدرة الهوائية أو مستوى المرونة أو غير ذلك من الصفات، و غالبا ما يتم تحديد هذه الصفات في بداية الموسم الرياضي، أو بعد حدوث إصابة للرياضي، أو تدهور مفاجئ لمستواه، أو قبل البدء ببرنامج لياقة بدنية، و عادة ما يتم مقارنة هذه المستويات بالمعايير الدولية المتعارف عليها، مما يساعد على معرفة الوضع الأدائي للرياضي و تقييمه بشكل موضوعي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ومن هذا المنطق جاءت هذه الدراسة لتلقى الضوء على فعالية متعددات الفينول في تثبيط أنزيم أكسيد النتريك سنتاز وقد تم تناول الموضوع في جانبيه النظري والتطبيقي في أربعة فصول على نحو الآتي :

الجانب النظري :

الفصل الأول: وخصص للحد الأقصى للأكسجين و التحمل البدني .

الفصل الثاني: مركبات متعددات الفينول الطبيعية وأكسيد النتريك المخلق (سنتاز).

الجانب التطبيقي :

الفصل الثالث: وشمل طرق ومنهجية الدراسة حيث تضمن الدراسة الاستطلاعية، ومنهج الدراسة والعينة وكيفية اختيارها، حدود الدراسة، أدوات جمع البيانات، مع الأساليب المستعملة في الدراسة.

الفصل الرابع : وتضمن عرض لنتائج الدراسة ومناقشته.

الجانب التمهيدي

مدخل للدراسة و التعريف بالبحث

- الإشكالية
- أهداف الدراسة
- الفرضيات المطروحة
- التعاريف الاجرائية لمتغيرات الدراسة
- أهمية الدراسة
- أسباب اختيار الموضوع
- الغرض من البحث
- الدراسات السابقة و المشابهة

I. الإشكالية

أشارت العديد من الدراسات أن الاستهلاك الأقصى للأكسجين يعتبر مؤشر لكفاءة عمل القلب و الرئتين و أن تقدم المستويات الرياضية يعتمد على عدة عوامل منها الارتقاء بالمستوى الوظيفي لأجهزة الجسم ".(Lamp.D 1984). في دراسة " شان " ثبت : أن أكسيد النيتريك الداخلي (NO) يثبط استهلاك الأكسجين في القلب الطبيعي و أن التثبيط لـ NO synthase (NOS) يساعد في زيادة استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب. و قد تبين أن استجابات NOS البطانية تنخفض في قصور القلب الاحتقاني (CHF) و NOS (iNOS) المحرض يتواجد في حالة فشل عضلة القلب.(Chen et al. 2002)

هل توجد علاقة بين الزيادة في استهلاك الأكسجين و تثبيط انزيم أكسيد النتريك السنتاز !؟ و ما هي فعالية مركبات متعددات الفينول إزاء هذا الانزيم و بالتالي أثرها في استهلاك الأكسجين ؟

II. أهداف الدراسة

تهدف الدراسة إلى معرفة ما يلي :

1) فعالية مركبات متعدد الفينول في تثبيط انزيم أكسيد النتريك السنتاز بعد التسليم كحقيقة بأن تثبيط هذا الانزيم يساعد على الزيادة من استهلاك الأكسجين اعتمادا على دراسة " شان". (Chen et al. 2002)

2) اقتراح أفضل مركب طبيعي ينتمي إلى عائلة متعدد الفينول قد يكون مكملا طبيعيا (بديلا أو تكميليا) أثناء التدريب خاصة لدى الرياضيين الدين يعانون من فشل عضلة القلب .

3) مواكبة المعلوماتية الدوائية و ادماجها في مجال الرياضة من خلال الاستناد ببرامج التحقيق الكيميائي و الالتحام الجزيئي.

III. الفرضيات

-بعد الاستناد على تساؤلات الدراسة يمكن لنا صياغة الفرضيات على النحو الآتي:

إن مركبات الفلافونويد و الأحماض الفينولية تثبط انزيم NO synthase (NOS).
أكسيد النيتريك الداخلي (NO) يثبط استهلاك الأكسجين في القلب الطبيعي (Chen et al. 2002).
يسبب التثبيط غير الانتقائي لـ NO synthase (NOS) في زيادة استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب.(Chen et al. 2002)
استجابات NOS البطانية تنخفض في قصور القلب الاحتقاني (CHF) و NOS (iNOS) المحرض يتواجد في حالة فشل عضلة القلب.(Chen et al. 2002)

-**<u>نص الفرضية العامة :</u>** زيادة استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب **من خلال <u>تثبيط</u>** انزيم أكسيد النيتريك سنتاز (iNOS) بمركبات الفلافونويد و الأحماض الفنولية.

IV. التعاريف الإجرائية لمتغيرات الدراسة

إن مصطلحات البحث تلعب دورا هاما في تعريف وتحديد ما يجب تناوله والتطرق إليه من خلال البحث إذا أنها تحصر الدراسة الخاصة بعنوان البحث، وتجنب الباحث الخروج أو الدوران حول عنوان البحث بدون الذهاب إلى لبه، فالمصطلحات

تعتبر مفتاح البحث لأن القارئ عند قراءته له ومن خلال التعرف عليها تكون له نظرة عن الموضوع المدروس.

- **لعبة كرة القدم:** هي لعبة تنافسية بين فريقين يتكون من 11 لكل فريق وزمن محدد.

" رياضة جماعية تمارس من طرف جميع الاصناف العمرية".

- **اللاعب:** هو الفرد المشارك برياضة معينة بناء على الخصائص الوظيفية والبدنية والتقنية والنفسية.
- **الاستهلاك الأقصى للأكسجين:** هو حجم الأكسجين الأقصى (VO_2max) الذي يستخدمه الجهاز العضلي للاعب أثناء الجهد البدني.
- **تحمل السرعة:** هو قدرة على مواجهة التعب و الاستمرار في بذل المجهود و الأداء و تكراره بكفاءة و فاعلية لفترات طويلة بسرعات عالية دونما هبوط مستوى كفاءة الأداء للموسم الرياضي.
- **تحمل القوة:** هو قدرة اللاعب على تطوير المهارات الحركية ومستويات اللياقة البدنية للموسم الرياضي.
- **متعددات الفينول:** هي مواد غذائية ذات خواص **مضادة للأكسدة،** تلعب أدواراً عديدة في حماية الجسم من مختلف الأمراض المزمنة والالتهابات والأورام وغيرها .تنظم متعددات الفينول كذلك عدداً من **العمليات الحيوية** على **مستوى الخلايا والإنزيمات.** تتواجد متعددات الفينول بوفرة في **مصادر الغذاء النباتية.**
- **أكسيد النتريك سنتاز أو مخلّقات أكسيد النتريك:** هي صنف من أصناف الإنزيمات المخلّقة (سينثاز)، وتختصر ب (NOS) وهي عائلة من الإنزيمات التي تحفز إنتاج أكسيد النيتريك (NO) .

- **أكسيد النيتريك** : هو انزيم مهم لخلق الإشارات الخلوية. فهو يساعد على تعدل عمل الأوعية الدموية ، و إفراز الأنسولين ، وتحسين مجرى التنفس.
- **تثبيط، مثبط:**

- إبطاء عملية حيويَّة من عمليات الجسم أو إيقافها.
- عقّار يقلِّل النشاط أو الحيويّة أو الحركة.

كلّ مادّة تمنع أو تُوقف تفاعلاً كيميائيًّا.

ما يُهدئ أو يعطل وظيفة نسيج أو عضو في الجسم.

مادة كيمياوية تبطئ التفاعل أو توقفه.

V. أهمية الدراسة

جاءت الدراسة لتبين للقارئ أهمية ابراز الجانب الصحي و البيولوجي الفيسيولوجي و ادراجه في عالم الرياضة من خلال التعرف على برامج المعلوماتية الدوائية والالتحام الجزيئي بين مركبات طبيعية – قد تكون مكملا رياضيا من شأنه التحسين من الكفاءة و المردودية– و الجانب الانزيمي الخلوي (بروتيني) لجسم الانسان و دراسة فعاليتها(تثبيط) في عمل هاته الانزيمات التي تسبب عرقلة لنظام الكفاءة التنفسية و الدموية أو التقليل من كفاءته في حالة ما إذا كان الرياضي يعاني من فشل عضلة القلب مثلا.

تعتبر المعلومات الفسيولوجية من أهم الأسس لإعداد المدرب و مدرس التربية الرياضية الناجحة، حيث تنعكس هذه المعلومات على حياته العلمية بما يحقق تخطيط و تنفيذ البرامج الرياضية سواء كانت تدريبية أو ترويحية بحيث تحقق أهدافها بنجاح و فعالية وأمان.

VI. أسباب اختيار الموضوع

تكمن أسباب اختيار موضوع بحثنا فيما يلي:

- ✓ نسعى من خلال اختيارنا لهذا الموضوع تحقيق بعض الأهداف (المذكورة أعلاه) في مجال تكويننا والتي تعتبر مسعى كل باحث.
- ✓ نود من خلال هذا الموضوع إبراز فعالية متعدد الفينول باعتبارها مركبات طبيعية في التحسين من الكفاءة التنفسية و ذلك بزيادة استهلاك الأكسجين من خلال استهداف (تثبيط و كبح) انزيم أكسيد النتريك المخلق(سنتاز) اعتمادا على التقارب و التلاحم الجزيئي بين هاته المركبات و الموقع النشط للانزيم (Affinity).خاصة بعدما ثبت أن أكسيد النيتريك يعمل كمصيدة للأكسجين و يساهم في تطور اضطرابات و فشل الدورة الدموية و انخفاض امدادات الأعضاء بالأكسجين و بالتالي يجب كبح الانزيم المسؤول عن انتاجه.

VII. الغرض من البحث

يتضمن غرضين أساسيين هما :

- **<u>الغرض الأكاديمي</u>** : نود من خلال بحثنا دراسة علاقة الاستهلاك الأقصى للأكسجين بتحمل السرعة و تحمل القوة لدى لاعبي كرة القدم ناشئين كخلفية نظرية.
- **<u>الغرض التطبيقي</u>** : الاستفادة من نتائج الدراسة المعلوماتية و الرقمنة في تعديل صورة الرياضة وإتباع الطرق العلمية المناسبة من خلال التطرق إلى ادماج البيولوجيا و الفيسيولوجيا و التجريب الافتراضي من التحام جزيئي و محاكاة في المخابر قبل تجريبها على الحيوان أو البشر مما يساعد في ربح الوقت و اكتشاف

المكملات الطبيعية التي قد تمكن الرياضي من تحسين مردوديته التنفسية و الدموية خاصة إذا كان يعاني من مشاكل صحية تحول دون ذلك.

VIII.الدراسات السابقة و المشابهة

تعد الدراسات السابقة مصدر اهتمام كل باحث مهما كان تخصصه، فكل باحث هو عبارة عن تكملة للبحوث الأخرى، وتمهيد لبحوث قادمة، حيث يؤكد" رابح تركي " 1984 فيما يتعلق بأهمية الدراسات السابقة إذ يقول(**من الضروري ربط المصادر الأساسية من دراسات و نظريات سابقة حتى تتمكن من تصنيف وتحليل معطيات البحث و الربط بينها وبين الموضوع الوارد البحث فيه)**، ومن هذا المبدأ يتضح أنه من المنطقي استعراض أهم الدراسات السابقة و المتشابهة ذات العلاقة بموضوع الدراسة.(رابح تركي 1984; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

جدول 1 : جدول الدراسات السابقة الخاصة بالاستهلاك الأقصى للأكسجين VO_2max و أهم الاستنتاجات

الدراسة السابقة	هدف البحث	فرضية البحث	عينة البحث	العدد	المكان	الموسم	الاستنتاجات
دراسة ماستر لـ بن زرهودة بن يوسف و محارزي نبيل سنة 2014، بعنوان" **تقدير استهلاك الأكسجين وأثره على تدريب المداومة لدى ناشئين كرة القدم (10-14سنة)** "	ضرورة القيام بحساب أو تقدير قيمة الاستهلاك الأقصى للأكسجين الذي هو بمثابة مولد لإنتاج الطاقة من الأصل الهوائي و منه التعرف على مستوى اللياقة التنفسية انطلاقا من متغير VO_2 max	لمحتوى تدريب المداومة أثر على تحسين الاستهلاك الأقصى للأكسجين لدى ناشئي كرة القدم	ناشئي كرة القدم تتراوح أعمارهم ما بين (10-14) سنة 2013	20	الجمعية الرياضية لكرة القدم ببلدية جندل ولاية عين الدفلى	2013 - 2014	يعود تحسين الاستهلاك الأقصى للأكسجين إلى تحسين صفة المداومة و ذلك بوضع برنامج تدريبي منظم و مؤطر من مختصين من أساتذة ومدربين .

دراسة ماستر لبوصوار محمد سنة 2016، بعنوان " **أثر برنامج تدريبي موجه لتنمية القدرات الهوائية و اللاهوائية لعدائي المسافات النصف الطويلة (800-1500)** "	التعرف على أثر البرنامج التدريبي المكثف لتنمية التحمل الهوائي على الفئة العمرية 09-12 سنة	للبرنامج التدريبي أثر في تنمية القدرات الهوائية واللاهوائية لعدائي المسافات النصف الطويلة 800-1500متر للفئة العمرية 09-12سنة	عداءات تخصص ألعاب قوى 09-12 سنة	08	دراسة ميدانية عن النادي الرياضي نجم سيدي عقبة ببسكرة	2016	تدريبات التنمية و تطوير تحمل السرعة لها تأثير ايجابي في تحسين الأداء الرقمي للعداءات المسافات النصف الطويلة .
دراسة دكتوراه لـ كتشوك سيدي محمد سنة 2011، بعنوان" **أثر برنامج تدريبي بالأثقال على تنمية القدرة العضلية وبعض المتغيرات الفيسيولوجية والأداء المهاري لناشئي كرة القدم** "	تقنين الحمل التدريبي بتمرينات الأثقال المدمجة في فترات الإعداد وانسجامه مع متطلبات كرة القدم وتوضيح العلاقة أو مدى الترابط بين تحقيق مستوى الأداء المهاري و ما يتمتع به اللاعب من قدرة عضلية والكفاءة الوظيفية	البرنامج التدريبي التخصصي بتمرينات الاثقال يؤثر ايجابيا في تنمية القوة (القدرة العضلية) للاعبي كرة القدم الناشئين تحت 17سنة، البرنامج التدريبي المقترح بالأثقال يؤثر ايجابيا في تحسين بعض الوظائف و المتغيرات الفيسيولوجية للاعبي كرة القدم الناشئين	تم اختيارها بطريقة عمدية من فريقين صنف 17سنة	36 لاعبا تحت 17 سنة موزع إلى مجموعتين 18لاعبا من وداد مستغانم وهي المجموعة الضابطة و 18لاعبا من ترجي مستغانم وهي المجموعة التجريبية .	فريق ترجي مستغانم و وداد مستغانم	2011	يوصي الباحث بتعميم استخدام برنامج الأثقال للاعبي كرة القدم على كل الفئات من الجنسين. و بإجراء دراسات أخرى حول تأثير برنامج الأثقال لمختلف التخصصات الرياضية
دراسة ماستر لـ وعاري بلخير و زقاي علي بعنوان " **أهمية مؤشر الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين (VO_2 max) في عملية الانتقاء للاعبي كرة القدم (09-12) سنة**	محاولة توضيح الرؤية للمدربين بصفة خاصة عن الاهتمام بالصفات البدنية من خلال القدرات الهوائية القصوى وعلاقتها أو دورها في عملية الانتقاء	الانتقاء الجيد للمواهب الرياضية في مرحلة الناشئين يستند أساسا على المدرب الجيد، كما أن المدربين يرون أن الحد الاقصى لاستهلاك الأكسجين على أنه ذو أهمية في انتقاء اللاعبين	لاعبي كرة القدم (09-12) بتوزيع 30 استمارة على مختلف مدربي أندية ولاية مستغانم	/	/	بولاية مستغانم	الاعتماد على الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين في عملية انتقاء الناشئين تعتبر المرحلة العمرية 12-15سنة مناسبة في عملية الانتقاء الاهتمام بصنف الناشئين لأنهم الأصل في اكتشاف المواهب الرياضية التحسيس و إظهار دور الانتقاء في نجاح العملية التدريبية

جدول 2 : أهم الدراسات الخاصة بمركبات متعدد الفينول و انزيم أكسيد النتريك سنتاز و أثرها على القلب و جهاز الدوران

الدراسات السابقة	عنوان الدراسة	الاستنتاج
(Favié et al. 2018)	Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic–Ischemic Encephalopathy: Evidence From Animal Studies تثبيط سينثاز أكسيد النيتريك كاستراتيجية وقائية للأعصاب عقب اعتلال الدماغ بنقص التأكسج الإقفاري: أدلة من الدراسات التي أجريت على الحيوانات	تثبيط تخليق NO هو استراتيجية واعدة لحماية عصبية إضافية في البشر، لا يمكن أن يحدث التدخل إلا بعد ظهور حدث نقص الأكسجة . لذلك، يبدو أن التثبيط المشترك للـ NOS العصبي والمحفز هو المرشح الأكثر ترجيحًا للتجارب السريرية البشرية. يُظهر الجمع بين تثبيط nNOS و iNOS خواصًا وقائية للأعصاب على معلمات النتائج النسيجية والكيميائية الحيوية والسلوكية العصبية عند تناولها في نظام الجرعات المتكرر. وبالتالي، فإن تثبيط nNOS / iNOS مع نظام الجرعات المتكرر يبدو هو الاستراتيجية الواعدة للتقدم

في التجارب السريرية البشرية.		
NO يقلل من استهلاك الأكسجين في مختلف الظروف الفسيولوجية وكذلك الأسباثولوجية في القلب وكذلك في الأعضاء الأخرى	Phenotypic adaptation of the late preconditioned heart: Myocardial oxygen consumption is reduced التكيف المظهري للقلب المتأخر المشروط: يتم تقليل استهلاك الأكسجين لعضلة القلب	(Monnet et al. 2006)
الإنتاج المحلي الغزير لـ NO يؤدي إلى تثبيط تنفس الميتوكوندريا (كما هو الحال في خلايا الكبد أو خلايا العضلات الملساء). يمكن لأكسيد النيتروجين الموجود في الشعيرات الدموية بتركيزات عالية أن يتفاعل مع الأكسجين، والذي ينتشر عادة من كريات الدم الحمراء إلى الميتوكوندريا في الخلايا المجاورة ، مكونًا النتريت والنترات وبالتالي يعمل كمصيدة للأكسجين.	Inhibition des synthases de monoxyde d'azote dans la défaillance circulatoire: effet bénéfique ou délétère? تثبيط أكسيد النتريك سنتاز في فشل جهاز الدروان : أثر فعال ام مضر؟	(Thiemermann, C 1995)

الإفراط في إنتاج أكسيد النيتروجين يسبب عدم كفاية معدلات التدفق الإقليمي (انخفاض إمدادات الأكسجين)؛ إعاقة في استخراج الأكسجين و تثبيط التنفس الخلوي. الإنتاج المفرط لـ NO، المرتبط بشكل أساسي بتحريض NOSi، يساهم في تطور اضطرابات و فشل الدورة الدموية في النماذج الحيوانية.		

الجانب النظري

الفصل الأول

الحد الأقصى للأكسجين و التحمل البدني

I. مصطلحات و مفاهيم الدراسة

1) الاستهلاك الأقصى للأكسجين

هناك عدة تعاريف نذكر منها: يعرف على أنه كمية الأكسجين القصوى على مستوى سطح البحر المستهلكة في وحدة زمن خلال مجهود عضلي. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

أ. وحدة قياس ال (VO_2max)

يعبر عن الحد الأقصى لاستهلاك الاكسجين بعدد اللترات المستهلكة من الأكسجين في الدقيقة الواحدة، بينما يعبر عن الحد الأقصى النسبي لاستهلاك الأكسجين بعدد مليلترات الأكسجين مقابل كل كيلوغرام من وزن الجسم في الدقيقة الواحدة، وتحسب نسبة الحد الأقصى المطلق لاستهلاك الأكسجين بالميليمترات على وزن الجسم بالكيلوغرام فيكون الناتج باللتر / دقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ب. أهمية الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجينVo_2max

ويمكن تلخيص أهمية الحد الأقصى لاستهلاك الأوكسجين في النقاط الآتية :

- يعدً مؤشرا لمدى تكيف الوظائف الفسيولوجية المختلفة للمتطلبات الأيضية المتزايدة للتمرين والجهد.
- يعدً معيار القياس اللياقة البدنية و خاصة عنصر التحمل الهوائي، فزيادته تعني تمتع الفرد بلياقة بدنية عالية والعكس بالعكس.

- بمعرفته يمكن تحديد شدة التدريب البدني، إذ تقدر الشدة النسبية للتدريب بناءا على الحالة الراهنة للياقة البدنية و الصحية للفردً فضلا عن حالته التدريبية السابقة.
- يعد مقياس الطاقة القصوى المنتجة بالطريقة الهوائية.
- يعدً مقياس السعة الوظيفية للجهاز الدوري بسبب الارتباط العالي بين أقصى ناتج قلبي والقدرة الهوائية القصوى.
- افضل مؤشر لكفاءة الجهاز الدوري و التنفسي والعضلي
- يعدً مؤشر الكفاءة نشاط إنزيمات إنتاج الطاقة الهوائية.
- التعرف عليه يساعد على إعطاء مؤشر عن أمراض القلب و الجهازين الدوري والتنفسي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ج. فلسفة الحد الأقصى للأكسجين

من المبادئ الأساسية المتفق عليها انه إذا زاد زمن الأداء عن3–4 دقائق فان الاستمرارية في الأداء تطلب كفاءة القلب و الرئتين و الدورة الدموية في نقل الأكسجين إلى العضلات العاملة وتقوم بهذه المسؤولية ثلاثة أجهزة رئيسة في الجسم هي الجهاز الدوري، والجهاز التنفسي، والجهاز العضلي؛ وعلى الرغم من أهمية الجهازين الدوري والتنفسي فان الجهاز العضلي يعد الأكثر أهمية في تحديد القدرة الهوائية للفرد إذ يقوم الجهاز التنفسي بإمداد الجهاز الدوري بكميات أكبر من الأكسجين لنقلها إلى العضلات التي بدورها لا تستطيع استهلاك الأكسجين كله الوارد اليها عن طريق الجهاز الدوري حتى في حالة الأداء عالي الشدة، لذا نجد أن العضلات هي العامل الفيصل المحدد للقدرة الهوائية القصوى إذ تقوم العضلات بعملية إنتاج الطاقة الهوائية بالاعتماد على الأكسجين الواصل إليها وبدون قيامها بإنتاج الطاقة فلا قيمة للأكسجين

الواصل إليها . فلأجل فهم فلسفة الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين يجب فهم القانون الذي يعتمد عليه حسابه إذ ينص قانون الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين على : (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

الحد الأقصى لاستهلاك الأوكسجين = الناتج القلبي × فرق تركيز الأوكسجين بين الدم الشرياني والوريدي

وهذا القانون هو مبدأ (Fick) إذ حدد (Fick) وظيفة الجهاز القلبي الوعائي خلال الجهد والراحة التي يمكن أن تفهم عن طريق مبدئه، وإن هذا المبدأ مبني على مبادئ فسيولوجية بسيطة، إذ إن استهلاك الأكسجين بوساطة الجسم يعتمد على انسياب الدم وعلى كمية الأكسجين المستخلصة من الدم التي يعبر عنها بفرق الدم الشرياني . هذا القانون أو المبدأ يمكن تطبيقه على الجسم كله، إذ يمثل استهلاك الأكسجين VO_2مجموع أكسجين الجسم المستهلك الذي يمكن معرفته عن طريق جهاز تحليل الغازات، أما الناتج القلبي COP فيمثل انسياب الدم. إن قانون قياس الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين يعطي تصورين هما :

- كفاءة القلب المتمثل بالناتج القلبي وهو عامل مركزي
- كفاءة الدم في نقل الأكسجين الهيموغلوبين (Hb) .(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

يقدر الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين في وقت الراحة بـ300-200مليلتر/دقيقة. ومن أجل توضيح هذه الفكرة فإن :

الناتج القلبي (COP)= حجم الضربة (SV)× عدد ضربات القلب (HR)

إذ يتراوح الناتج القلبي بالمعدل بين5-6 لتر/د في وقت الراحة و هذا ناجم من أن حجم الضربة يكون-90 70مليلتر / ض في حين يكون عدد ضربات القلب-70 90 ض/ د كما أن كل 100 مليليتر من دم الانسان الطبيعي يحوي على15- 14غم من الهيموغلوبين، وقد وجد أنً غراماً واحدا من الهيموغلوبين يمكنه الارتباط كيميائيا بـ1.34 مليلتر أكسجين، وهذا يعني أن كل100مليلتر من دم الإنسان الطبيعي يمكنه أن يحمل بحدود 20.1 مليلتر من الأكسجين 15×34. و هي أقصى كمية من الأكسجين يستطيع كل 100 مليليتر من دم الإنسان حملها والتي تمثل كمية الأكسجين الذي يحمله الدم الصادر من الرئتين، كما أن جزيء الهيموغلوبين يرتبط بالأكسجين ارتباطاً خاصا، إذ أن كل ذرة موجودة في جزيء الحديد تتحد مع جزيء الأكسجين، ولما كان هيموغلوبين الإنسان يحوي على أربع جزيئات حديد فانه يستطيع أن يحمل أربع جزيئات من الأكسجين مرتبطة به ارتباطا كيميائياً ويتم استخدام فقط5 مليلتر من الأكسجين من أصل 20 مليلتر الأكسجين لكل مليلتر من الدم الشرياني المار خلال الأوعية الدموية في الدقيقة الواحدة في أثناء الراحة، في حين أن 15 مليلتر 75% أكسجين من الدم الشرياني لا يتم استخلاصه ويتم استرداده إلى القلب عن طريق الأوردة، وبذلك فان فرق تركيز الأكسجين بين الدم الشرياني والوريدي .وعلى ذلك عند تطبيق معادلة حساب الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين يكون : (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

$$VO_2max = \text{الناتج القلبي(لتر)} \times \left(\frac{\text{تركيز } O_2}{\text{100مليلتر دم شرياني}} - \frac{\text{تركيز } O_2}{\text{100مليلتر دم وريدي}} \right)$$

$$VO_2max = \text{5000مليلتر دم/د} \times \left(\frac{\text{20مليلتر } O_2}{\text{100مليلتر دم}} - \frac{\text{15مليلتر } O_2}{\text{100مليلتر دم}} \right)$$

$$VO_2max = \text{5000مليلتر دم/د} \times \frac{\text{5مليلتر } O_2}{\text{100مليلتر دم}} = \text{250مليلتر } O_2 \text{/د}$$

وهي تمثل كمية الأكسجين المستهلكة خلال الراحة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

أما في أثناء الجهد البدني فان استهلاك الأكسجين يزداد خاصة في الفعاليات التي تستمر اكثر من 3دقائق، إذ يتم إنتاج الطاقة بالاعتماد على النظام الهوائي وان زيادة الطلب للأكسجين هو لسد الحاجة اللازمة له في إنتاج هذه الطاقة و بدونه لا يمكن للعضلة الاستمرار في إصدار الانقباضات العضلية نتيجة عدم تولد ATP اللازم لحدوث الانقباض العضلي إن زيادة الأكسجين المستهلك آتية من خلال الزيادة في كل من الناتج القلبي والفرق الأكسجيني الشرياني الوريدي، إذ عند الرجوع إلى قانون Fick نجد أن استهلاك الأكسجين يتناسب طرديا معا لناتج القلبي وفرق الأكسجين الشرياني الوريدي. إن الجهد البدني يفرض على الجسم الكثير من الاستجابات الفسيولوجية ومن أهم تلك الاستجابات زيادة الناتج القلبي، إذ يدفع القلب من 4-6 لترات من الدم في الدقيقة الواحدة خلال الراحة، وقد يصل في حالة التدريبات البدنية العنيفة إلى نحو خمسة أضعاف هذا القدر أي نحو20-30 لتردم في الدقيقة . و يرجع السبب في زيادة الناتج القلبي إلى الزيادة الملحة لطلب الأكسجين من قبل العضلات العاملة، و بهذا فانه ستحدث تغيرات في الجهازين الدوري والتنفسي وهي تغيرات مركزية وبالتحديد تحدث في القلب وتتمثل بالناتج القلبي، وحجم الضربة، ومعدل ضربات القلب وتغيرات طرفية تشمل الفرق الشرياني الوريدي للأكسجين الذي يتم استخلاصه واستهلاكه من قبل العضلات العاملة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

د. طرق قياس الاستهلاك الاقصى للأكسجين

هناك نوعان من طرق القياس مباشر وغير مباشر ، ونذكر هنا اهم هذه الطرق واكثرها انتشارا.

أ-الطريقة المباشرة لقياس الـ-Vo_2max

هذه الطريقة يتم قياس الحد الأقصى للأكسجين من خلال قيام المختبر بأداء جهد بدني متدرج الشدة متواصل الأداء حتى مرحلة التعب أو عدم القدرة على الاستمرار في الجهد والتوقف عن الاداء ويستخدم في ذلك وحدة قياس متكاملة تشمل على جهاز لتقنين الجهد البدني (السير المتحرك او الدراجة الارجومترية) يتصل بجهاز آخر يستخدم في التحليل المباشر لغازات التنفس أثناء الأداء، ومن خلال هذا الأخير تؤخذ قراءة الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجينVo_2max ومن أشهر الاختبارات في هذه الطريقة (اختبار ميشل وسبرولو شايمان) ، حيث يقوم المخبر في هذا الاختبار بالمشي لمدة 10دقائق بسرعة ثلاثة اميال/ساعة (0.8كلم/ساعة) على السير المتحرك بزاوية 10بالمئة، وهذا الأداء لغرض الإحماء وهي كافية لتجعل المختبر متكيفا مع طبيعة العمل على الجهاز، يلي ذلك أداء الاختبار وفقا للتسلسل الآتي :

-10دقائق راحة (بعد الإحماء مباشرة)

-الجري على السير المتحرك لمدة 2.5دقيقة بسرعة 2ميل/ساعة(3.2كلم/ساعة) على درجة ميل صف

-يتم جمع هواء الزفير لتحليله ابتداءا من 1.3إلى 2.3من الجري.

-يعطى للمختبر 10دقائق راحة

-جمع هواء الزفير و يستمر تنفيذ هذه العمليات حتى الوصول إلى الحد الأقصى للاستهلاك الأكسجين.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ب-الطريقة الغير مباشرة لقياس Vo_2max

تعتبر من الطرق السهلة التطبيق و الغير مكلفة حيث يتم من خلالها تحديد Vo_2max على أساس العلاقة الخطية ما بين حجم الأكسجين O_2 وسرعة الجري وتسارع ضربات القلب. هناك عدة اختبارات نذكر أهمها: اختبار كوبر 12د، واختبار هارفرد 5دقائق(الخطو).(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ب-1-اختبار كوبر(Cooper)12دقيقة

هذا الاختبار ابتدعه (كينث ايتش كوبر) في فحص جنود عام 1968، حيث قام الاختبار على 15فردا، في سن تتراوح ما بين52-17 سنة و وزن122-52 كغ تابعين للطيران الحربي الأمريكي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

البروتوكول:

يجرى الاختبار في مضمار ألعاب قوى، وهو يقوم على الجري بأكبر مسافة ممكنة في وقت قدره 12دقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

الخصائص :

-اختبار مستوى واحد

-سرعة قصوى

-الوقت 12دقيقة.

الوسائل المستعملة :

-مضمار ألعاب قوى

-ميقاتية أو ساعة.

تحليل النتائج:

يمكن تقدير الـVo_2max بواسطة المعادلة التالية :

$Vo_2max = 22.31 \times d - 11.288$ حيث : Vo_2max=ملیلتر/د/كغ و d=كم.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

جدول 3 : يوضح النتائج بالنسبة لاختبار كوبر 12دقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

الحكم	المسافة بالمتر	VO_2maxملیلتر/د/كغ
ممتاز	2700 فما فوق	51.5 فأكثر
جيد	2400 إلى 2800	42.6 إلى 51.4
متوسط	2000 إلى 2400	33.8 إلى 42.5
دون المتوسط	1600 إلى 2000	25 إلى 33.7
ضعيف	تحت 1600	أقل من 25

ب-2-اختبار هارفرد 5 دقائق

في معمل دراسات التعب بجامعة هارفارد بال.م.أ أعد "بروها" و مساعدوه (1942)اختبار لقياس الكفاءة البدنية لطلاب الجامعة و ذلك بعملية الصعود و الهبوط فوق صندوق أو مقعد من اختلاف الارتفاع تبعا للسن و الجنس، ثم يحسب النبض خلال فترة الاستشفاء وبواسطة دليل خاص يحدد مقدار (Vo_2max) .(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

البروتوكول :

يختلف ارتفاع الصندوق أو المقعد، كما يختلف الزمان تبعا للسن و الجنس وفق الجدول التالي:

جدول 4 : يوضح زمن أداء الاختبار هارفارد و ارتفاعات الصندوق للجنسين.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

السن و الجنس	الارتفاع	زمن الأداء
رجال	50	5دقائق
نساء	43	5دقائق
بنون من 8 إلى 12سنة	50	4دقائق
بنات من 8 إلى 12سنة	30	4دقائق

توقيت العمل للجميع هو 30مرة صعود و هبوط في الدقيقة، بضبط التوقيت على 120نبضة في الدقيقة، وكل مرة تتكون من أربع عدات (صعود –صعود –هبوط –هبوط)

يجب أن يبدأ الصعود و الهبوط دائما بنفس القدم، ويمكن السماح بتبديل القدم أثناء العمل عدة مرات

إذا لم يتمكن اللاعب من الأداء بنفس التوقيت خلال 20ثانية يوقف الاختبار و يسجل الزمن الذي توقف عنده اللاعب ويستخدم الزمن في المعادلة المختصرة عند تقويم الكفاءة البدنية

يقوم المختبر بأداء الاختبار ثم يجرى له قياس النبض لمدة 30ثانية في الدقيقة الثانية و الثالثة و الرابعة بعد الانتهاء من الأداء.

تقويم النتائج:تحسب قيمة الـ(Vo_2max)بواسطة المعادلة التالية :

$$Vo2max = \frac{100 \times \text{زمن الأداء في الثانية}}{2 \times (\text{نبض3} + \text{نبض2} + \text{نبض1})}$$

حيث نبض 1 عدد نبضات القلب لمدة 30 ثانية في الدقيقة الثانية بعد الانتهاء من المجهود، ونبض 2 في الدقيقة الثالثة، و نبض 3 في الدقيقة الرابعة من نهاية الاختبار.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

المعادلة المختصرة لمن لم يكمل الختبار بالكامل:

$$Vo2max = \frac{100 \times \text{زمن الأداء في الثانية}}{5.5 \times \text{نبض1}}$$

ويمكن تقييم مستوى اللياقة الهوائية طبقا لنتائج اختبار هارفارد بواسطة الكشف عن نتائج الاختبار في جدول المعايير الذي توصل إليه" **ماثيور**".(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

جدول 5 : تقييم مستوى اللياقة الهوائية في اختبار هارفارد.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

مستوى اللياقة	نتائج الاختبار
ممتاز	أكبر من90
جيد	89 –80
متوسط	79 –65
دون المتوسط	64 –55
ضعيف	أقل من55

هـ. العوامل المؤثرة في الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين

عندما نقوم بإجراء اختبار للقدرة الهوائية القصوى(VO_2max) لأحد الأفراد، فإن مقدار استهلاكه الأقصى للأكسجين سيتحدد بفعل جملة من العوامل أهمها:

نوعية الاختبار المستخدم

من المتعارف عليه أن الاختبار الذي يتم فيه استخدام كتلة عضلية كبيرة أثناء الجهد البدني يعطي مقدارا من الاستهلاك الأقصى للأكسجين أعلى مقارنة مع الذي

تستخدم فيه كتلة صغيرة من الجسم، ، فاستخدام السير المتحرك على سبيل المثال يؤدي إلى الوصول في الغالب إلى مستوى من الاستهلاك الأقصى للأكسجين أعلى مما

في حالة الدارجة الثابتة، كما أن استخدام اداة قياس الجهد البدني تحاكي إلى حد كبير ما يستعمله الرياضي أثناء التد ريب أو المسابقة يعطي مقدارا من الاستهلاك الأقصى للأكسجين مقارنة بأداة أخرى غير متعود عليها الرياضي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

الوراثة

ما يزال السؤال حول تأثير الوراثة في الأداء البدني يثير فضول الكثير من العلماء و المهتمين بفيسيولوجيا الجهد البدني، ومن المعلوم أن لكل من الوراثة و التدريب البدني دورا في تحديد الاستهلاك الأقصى للأكسجين لدى الفرد، حيث تشير الدراسات التي أجريت على التوأم المتطابقين أن الوراثة تلعب دورا مهما في تحديد نسبة الاستهلاك الأقصى

للأكسجين التي يستطيع الفرد تحقيقها، والاعتقاد السائد حاليا أن الوراثة في الاستهلاك الأقصى للأكسجين يصل إلى حوالي 40% –50 % وفي الدراسة المشهورة و المعروفة اختصارا بدراسة « هيريتاج HERITAGE » استطاعت العوامل الوراثية أن تفسر % 40 من التباين في الاستهلاك الأقصى للأكسجين، ولقد كان التباين موجودا في كل الفئات العمرية و بغض النظر عن مستوى الاستهلاك الأقصى للأكسجين قبل التدريب، أو نوع الجنس، مما يجعل الباحثون يستنتجون أن هناك مجموعة أخرى من الجينات تتحكم في مستوى الاستهلاك الأقصى للأكسجين قبل

التدريب البدني، ومجموعة أخرى من الجينات تتحكم بمقدار استجابة الشخص للتدريب البدني .(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018; هزاع بن محمد الهزاع 2009)

الحالة التدريبية

التدريب البدني يؤدي إلى تحسين مستوى الاستهلاك الأقصى للأكسجين على الرغم من تفاوت نسبة التحسن بين فرد و آخر، إذ يجدر الاشارة إلى أنه كلما كان الفرد في حالة لياقة عالية قبل الانخراط في التدريب كان التحسن في مقدار استهلاك الأقصى للأكسجين من جراء التدريب أكثر ضآلة، و العكس صحيح، وفي دراسة هيريتاج تبن أن مقادير التغير في مستوى الاستهلاك الأقصى للأكسجين بعد التدريب البدني بلغ في المتوسط 19% لكن حوالي 5 % من الأفراد لم يتجاوز التحسن في مستوى الاستهلاك الأقصى للأكسجين لديهم نسبة 5% أو حتى بدون تغيير، بينما وصلت نسبة التحسن في الاستهلاك الأقصى للأكسجين لدى 5% من المشاركين في الدراسة إلى40 –50%مقارنة قبل التدريب.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

نوع الجنس

تشير المعدلات الاعتيادية للأفراد بأن الرجال يمتلكون في المتوسط استهلاكا للأكسجين يفوق ما تمتلكه النساء،حيث يتراوح الفرق ما بين15 –20% عند احتسابه بالميليمتر للكغ من وزن الجسم في الدقيقة، ويعتقد أن سبب ذلك يعود إلى أن النساء يمتلكون نسبة من الشحوم مقارنة بالرجال حيث يقل لديهن بنسبة10 –15 % عما هو لدى الرجال، مما يجعل السعة للدم أو قدرة الدم على حمل الأكسجين لدى الرجال أكبر مما هي لدى النساء .(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

التكوين الجسمي لدى الفرد

عند حساب الاستهلاك الأقصى للأكسجين بالحجم المطلق(لتر في الدقيقة)، فإن الأفراد الذين يمتلكون أجساما ضخمة و عضلات كبيرة سيحققون في الغالب مستوى عليا من الاستهلاك الأقصى للأكسجين، أما في الرياضات التي تتطلب أن يحمل الفرد جسمه كما في الجري فإن العبرة ليست بالاستهلاك المطلق وحده ولكن ينبغي حساب الاستهلاك الأقصى للأكسجين نسبة إلى كل كغ من وزن الجسم، لأن ذلك يعتبر مؤشرا أفضل لمعرفة القدرة الهوائية القصوى للفرد.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

العمر

تصل أعلى قيمة للاستهلاك الأقصى للأكسجين لدى الفرد بين18-25 سنة، على أن هذه القيمة تبدأ في التناقص التدريجي مع التقدم في السن، حيث نجد أن الاستهلاك الأقصى للأكسجين للفرد عند عمر 60 سنة يقل عن مستواه عند سن العشرين بنسبة تصل إلى حوالي30% ، و الجدير بالذكر أن التدريب المنتظم يقلل من التناقص التدريجي الذي يحدث مع التقدم في السن، و يعتقد أن الانخفاض في الاستهلاك الأقصى للأكسجين مع التقدم في السن يعود جزئيا إلى انخفاض في ضربات القلب القصوى و الانخفاض في حاصل القلب الأقصى مع التقدم في العمر، بالاضافة إلى انخفاض مستوى النشاط البدني للفرد. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018; هزاع بن محمد الهزاع 2009)

2) التحمل البدني

أ. تعاريف

يعرفه « عماد الدين عباس أبو زيدان، 2005 ، ص 258 » على أنه القدرة على مواجهة التعب والاستمرار في بذل مجهود بشدة منخفضة نسبيا لأطول فترة ممكنة.(عماد الدين عباس أبو زيدان 2005; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ويعرفه « عصام عبدالخالق، 2003 ، ص 149 » بأنه مقدرة الفرد الرياضي على الاستمرار في الأداء بفاعلية دون هبوط في كفاءته، و يمكن أن يفهم على أنه قدرة الفرد في الاستمرار ر لأداء نشاط بدني لأطول فترة و أكبر تكرا ر بإيجابية دون هبوط مستوى الانجاز.(عصام عبدالخالق 2003; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ب. أنواع التحمل

يقسم التحمل إلى مايلي :

التحمل العام، التحمل الخاص، التحمل الهوائي و التحمل اللاهوائي.

1. التحمل العام

يعرف على أنه المقدرة على مواجهة التعب والاستمرار في بذل مجهود بشدة منخفضة نسبيا لأطول فترة ممكنة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

2. التحمل الخاص

يعرف بأنه مقدرة اللاعب على الاستمرار في أداء الأحمال البدنية التخصصية بفاعلية ودون ظهور هبوط في الاداء.

ويعرف "ماتفيق" :بأنه هو التحمل الخاص بالنشاط الذي يتخصص فيه الرياضي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ينقسم التحمل الخاص من حيث أنواعه كما يلي:

أ. تحمل الأداء

يعرف علي أنه المقدرة علي استمرار تكرارات المهارات الحركية بكفاءة وفاعلية لفترات طويلة دون هبوط في مستوي كفاءة الأداء .مثل تكرار المهارات في كافة الرياضات.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ب. تحمل السرعة

يعرف ماتفيق بأنه القدرة علي مقاومة التعب أثناء أداء حمل عضلي يتطلب درجة عالية من السرعة وذلك كما في مسابقات العدو، جري المسافات المتوسطة..الخ.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ج. تحمل القوة

يعرفه زيمكين بأنه القدرة علي الحفاظ علي أداء مستوي القوة المطلوب طوال فترة أداء حمل ما.مثل التجديف.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

د. تحمل العمل أو الأداء

وفيه ترتبط صفة التحمل بالرشاقة.ويقصد به تحمل تكرار أداء المهارات لفترات طويلة نسبيا بصورة توافقية جيدة ومثال ذلك تكرار حركات الجمباز المركبة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

هـ. تحمل التوتر العضلي الثابت

هو الحال بالنسبة لرياضة الرماية أو عند تكرار حمل ثقل معين والثبات ويقصد به القدرة علي تحمل الانقباض العضلي الثابت لفترات طويلة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

و. تقسيم التحمل

يتوقف تقسيم التحمل علي الزاوية التي يتم النظر من خلالها إليه.

فمن ناحية نصيب العضلات المشتركة في العمل يتم تقسيم التحمل إلي تحمل عام وتحمل موضعي وتحمل منطقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

حيث أن التحمل الموضعي يختص بالعمل الذي يشترك فيه أقل من3/1 الحجم الكلي للعضلات . ويختص تحمل المنطقة يختص بالعمل الذي يشترك من3/1 إلى 3/2 الحجم الكلي لعضلات الجسم. والتحمل العام يختص بالعمل الذي يشترك فيه فيه أكثر من 3/2 المجموعات العضلية بالجسم .

ومن ناحية خصائص نوع النشاط الممارس يتم تقسيم التحمل إلي تحمل عام وتحمل خاص و أيضا إلي تحمل التدريب.

ومن ناحية أسلوب إمداد العضلات بالطاقة اللازمة للعمل يتم التقسيم إلي تحمل هوائي وتحمل لاهوائي.

ففي التحمل الهوائي يتوفر الأكسجين اللازم لأكسدة مصادر الطاقة أما بالنسبة إلي التحمل اللاهوائي فيكون الإمداد بالأكسجين غير كافيا لأكسدة المواد المنتجة للطاقة.

ومن ناحية فترة استمرار الأداء يتم التقسيم إلى تحمل الأزمنة القصيرة والمتوسطة والطويلة.

ومن ناحية أشكال الاستخدام الحركي الرئيسي (الصفات البدنية) إلى تحمل قوة وسرعة وتحمل سرعة القوة.

ويقصد بتحمل القوة قدرة عالية من إنجاز القوة مع مستوى تحمل جيد في نفس الوقت مثل التجديف.

أما تحمل السرعة يقصد به القدرة علي مقاومة التعب عند أداء أحمال بدرجة سرعة ابتداء من قبل القصوى حتى السرعة القصوى.

ومن ناحية أشكال الظهور الديناميكية والثابتة للحركة يتم التقسيم إلي تحمل ديناميكي وتحمل إستاتيكي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ز. التحمل الدوري التنفسي

يعرف بأنه مدي كفاءة الجهازين الدوري والتنفسي في إمداد عضلات جسم الناشئ باحتياجها من الأكسجين والتي تمكنه من الاستمرار في أداء العمل لفترات طويلة نسبيا .وينقسم إلى:

3. التحمل الهوائي

ويعني مقدرة خلايا جسم الناشئ علي استخدام أكسجين الهواء الي اقصي درجة لتوليد الطاقة اللازمة لأدا ء الجهد المبذول خلال النشاط الرياضي.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

4. التحمل اللاهوائي

يعني مقدرة خلايا الجسم علي الأداء الرياضي في غياب استخدام أكسجين الهواء. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

ج. التحمل خلال مراحل النمو المختلفة

1. تدريب التحمل في سن الطفولة والصبا

نظرا لأنه لا يوجد إختلاف بين رد فعل القلب والدورة الدموية لدى الأطفال والصبيان من ناحية وبين البالغين من ناحية أخرى ،لا يؤدي تدريب التحمل إلي حدوث أية أضرار وإنما يؤدي وعلي العكس من ذلك إلي حدوث تغيرات تكييف إيجابية. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

1) خصائص تدريب التحمل أثناء مرحلة الطفولة

توضح نتائج التجارب أن الأطفال ما بين سن5 – 12سنة يصلون عند بداية أداء حمل يؤدي بدرجة الشدة القصوى خلال النصف دقيقة الأولى إلي41 %-55% من أقصى قدرة على امتصاص الأكسجين

-يجب عند بداية أداء تدريب تحمل الأطفال أو الصبيان أن نضع ضعف مستوي القدرة الهوائية في الاعتباروجب أن لا ينسى المدرب في هذا الخصوص أن الجري باستخدام الأدوات التي تستخدم في لعب الأطفال يمكن أن يؤدي إلي تنظيم التدريب بطريقة مشوقة. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

2) تدريب التحمل أثناء مرحلة ما قبل المدرسة

أوضحت نتائج إحدى التجارب التي استمرت لمدة عامين تم خلالها أداء تدريب تحمل لأطفال بين 3-5 سنوات انه يمكن تدريب أطفال مرحلة ما قبل المدرسة على التحمل دون خوف من حدوث تبعيات سلبية أو حمل ذائد.

ومن الأمور التي لفتت أنظار الباحثين وجود اختلاف بين مستوى الأولاد والبنات في مستوى تحمل الجري من سن الرابعة.

ومن أشكال التدريب التي تصلح لمرحلة ما قبل المدرسة طريقة الحمل المستمر وطريقة التدريب الفتري التي يتم أثنائها الإمداد بالطاقة عن الطريق اللاهوائي. ويجب تقليل استخدام الطريق الهوائي(الجلوكوزي).هذا ويجب أن تتغير محتويات التدريب بصورة مستمرة ، وان تتخذ طابع اللعب. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

3) تدريب التحمل أثناء مرحلتي المدرسة المبكرة والمتأخرة

يجب مراعاة أن تدريب التحمل ذو الشدة المتوسطة والذي يتم أداؤه تحت الظروف الهوائية يكون أكثر فائدة للأعضاء الداخلية لأطفال هاتين المرحلتين من تلك التدريبات التي تتخذ الطابع الهوائي.

وأثناء عمر الطفولة وأيضا أثناء مرحلة الصبا والبالغين تنطبق على تدريب التحمل أساسا القاعدة التي تشير إلي أن طول المسافة لا يميت، وإنما سرعة الجري . ويقصد بذلك أن فترة استمرار الحمل في حد ذاتها أو طول مسافة الجري لا يشكلان أية خطورة ، وإنما تشكل شدة الحمل المشكلة الأساسية.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

4) تدريب التحمل أثناء مرحلتي بداية وإكتمال النضج الجنسي

تحدث أقصى قابلية للتدريب لدى الأطفال أثناء تلك المرحلة التي يحدث فيها تسارع في النمو ، ونظرا لأنه يحدث في الأعضاء الداخلية للطفل أثناء فترة المراهقة أكثر التغيرات شمولا ،تبلغ القدرة علي التكيف وما يرتبط بها من قابلية للتدريب أثناء هذه الفترة أقصى مستوي لها وأفضل القدرات قابلية للتدريب أثناء هذه الفترة هما قدرتي

الكفاءة البدنية (القوة والتحمل) ويرجع ذلك إلي الزيادة التي تحدث في وزن وطول الجسم.وتكون أفضل الأوقات لتطوير قدرة التحمل بالذات أثناء تلك الطفرات التي تحدث في الطول أثناء هذه المرحلة إذ يؤدي ذلك إلي تناسب بين القلب ووزن الجسم.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

5) محتويات تدريب لمرحلتي بداية ونهاية النضج الجنسي

يفضل هنا طرق تدريب الحمل المستمر والحمل الفتري (عالية ومنخفض الشدة) فبالنسبة لاحمال التدريب الفتري: الجري لمسافات مع تغيير السرعة.(الألعاب الجماعية) بالنسبة لأحمال التدريب المستمر مثل إختباركوبر:الجري لأطول مسافة ممكنة في 12 دقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

2. ما هو تأثير التدريب البدني علي مستوي أداء التحمل؟

أهم ما يمكن أن تفيد به التدريبات البدنية فيما يخص رفع مستوى التحمل هو زيادة حجم الدم المدفوع في كل ضربة من ضربات القلب، أو بمعنى أخر الارتفاع بالحد الأقصى من كمية الدم التي يمكن أن يضخها القلب في كل ضربة من ضرباته .وبالتالي زيادة مخرجات القلب من الدم ويمكن أن يحدث ذلك جزئيا عن طريق زيادة حجم الدم ، كما يمكن أن يحدث أيضا نتيجة لزيادة القدرة الانقباضية لعضلة القلب، وتتأثر قيمة الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين بالعمر ، فبعد الوصول إلى اعلى مستوي أداء(حول سن 20 سنة) يبدأ التناقص التدريجي حتى يصل مقدار هذا الحد الأقصى إلى نسبة تعادل 70 % مما كانت عليه في سن 25 سنة. وذلك عند وصول الفرد لسن 65 سنة. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

3. تنمية التحمل

أ. تنمية التحمل العام

1) طريقة الحمل الدائم

تعتمد هذه الطريقة علي القيام بالتدريب لمدة تتراوح ما بين 30 دقيقة إلى ساعتين أو اكثر دون انقطاع أو تغيير في توقيت الأداء ويراعي ضرورة الالتزام بتوقيت معين يتناسب مع حالة الفرد ونوع التمرينات المختارة.

وهذه الطريقة تسهم في إكساب الفرد القدرة علي الاقتصاد في استخدام الطاقة. وذلك بإشراك القدر الكافي فقط من الألياف العضلية . ومن ناحية أخرى تسهم في تحسين عمليات التنفس ونشاط القلب وعمل الدورة الدموية.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

2) طريقة الحمل الفتري

تهدف هذه الطريقة بصفة خاصة إلى تحسين مستوى عمل القلب والدورة الدموية وعند استخدامها ينصح بالأتي :

-أن تستغرق فترة التمرين الواحد ما بين 15 إلى 60 ثانية.

-أن ستغرق فترة الراحة بين كل تمرين وأخر من 30 إلى 90 ثانية.

-أن تناسب حجم الحمل طبقا للحالة التدريبية للفرد ، ونوع الفترة التدريبية (فترة إعدادية ،أو انتقالية،....)

-عدم تكرار الحمل عند ملاحظة عدم وجود سرعة نبضات القلب في نهاية فترة الراحة بين كل مجموعة من التمرينات و المجموعة التي تليها إلى حوالي 120 نبضة في الدقيقة.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

3) طرق تنمية التحمل الخاص

أن الوسائل المختلفة لتنمية أنواع التحمل الخاص تتسم بالطابع المميز لكل نوع من أنواع الأنشطة الرياضية المختلفة، ويجب ملاحظة أن تنمية التحمل الخاص ترتبط ارتباطا كبيرا بتنمية التحمل العام نظرا للتأثير المتبادل بينهما. وتعتبر طريقة التدريب الفتري وطريقة التدريب الدائري من أهم الطرق المستخدمة لتنمية التحمل.(أحمد كسري معاني، محمد صبحي حسانين 1998; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

د. العوامل المؤثرة على التحمل البدني

هناك العديد من العوامل التي نؤثر على التحمل البدني نذكر منها:

1) العامل النفسي

تؤثر الجوانب النفسية التي يتميز بها الفرد و الحالة التي يمر بها كالحماس و قوة الإرادة و الثقة بالنفس على زيادة مستوى التحمل، بينما تؤثر حالات الاكتئاب و ضعف الثقة بالنفس و الدافعية سلبيا على مقدار القوة العضلية للجسم والتحمل بصفة عامة. (معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

2) العمر

ينخفض التحمل البدني مع التقدم في العمر، حيث تقل القوة التي يمتلكها الإنسان عند عمر 60 إلى حوالي80% منها عند العشرين، وهذا ما يؤثر على التحمل، و قد توصل الأطباء إلى حقيقة علمية تؤكد أن كفاءة الإنسان بوجه عام و كفاءة أجهزته الحيوية و أهمها القلب تتأثر كلما تقدم الإنسان في العمر.(أحمد نصر الدين السيد 2003; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

3) الوزن الزائد

مع السنوات الأولى من العمر تزداد عدد الخلايا الدهنية نتيجة النظام الغذائي، وهذه الخلايا تكون كتلا دهنية تزداد بعد سن البلوغ، في الحجم وليس العدد، وكلما زادت التغذية الغنية بالسعرات الحرارية وقلة الحركة يؤثر ذلك بشدة على مستوى التحمل البدني و كفاءة اللياقة البدنية.(فاروق عبدالوهاب 1995; معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018)

4) التهوية الرئوية

إن حجم التهوية الرئوية للإنسان يساوي الناحية الحسابية محصلة ضرب حجم التنفس في عدد مرات التنفس في الدقيقة ، وهو يرتفع من حوالي 6 لترات في الراحة لدى الشاب المتوسط الحجم ليبلغ قرابة 100 لتر في الدقيقة الواحدة أثناء الجهد البدني الأقصى، و هذا ما يفسر على أن الزيادة الحاصلة فيها أو النقصان يؤثر على التحمل البدني.(معيوفي حسام الدين و بن التومي بلال 2018; هزاع بن محمد هزاع. عبدالرحمان بن محمد الحويكان)

هنالك الكثير من العوامل التي تؤثر على التحمل البدني منها ما ذكر ومنها التي تؤثر على متغير (VO_2max) ومنها ما هو متعلق بالتدريب الرياضي كالمهارة و شدة التدريب، و منها ما هو متعلق بالوظيفة الجسمية كالاجهاد العضلي، كما أن هنالك عوامل خارجية من شأنها التأثير بصفة مباشرة كالتغذية و درجة الحرارة.

الفصل الثاني

- مركبات متعددات الفينول الطبيعية
- أكسيد النتريك المخلق (السنتاز) NOS

I. البوليفينولات أو متعددات الفينول (Polyphenole)

هي مركبات عضوية عطرية ؛ توجد تلك المواد طبيعيا كمواد نباتية. تكوّن تلك البوليفينولات في النبات اللون والطعم والرائحة؛ من ضمن البوليفينولات نجد الفلافونويد وأنثوسيان وبروسيانيدين وحمض الجاويك، ومستخرجاته مثل حمض الفانيلين وحمض القرفة. ويأتي اسم بوليفينول من فينول، أي بوليفينول تعني "متعدد الفينول ."

تعتبر البوليفينولات من المواد الصحية اللازمة للجسم. وتوجد تلك المواد في ثمار أرونيا (نوع من التوت) وأوراق العنب وثمار العنب وفي زيت الزيتون وفي النبيذ الأحمر وفي الرمان، ونبات الجنكو، والشاي، والسمسم البري، وقشرة شجرة الصنوبر الثمري، وتستخرج البوليفينولات مثل الفلافونويدات من قشرة شجر الأرزية للاستخدامات الطبية.

II. تأثيرها

بعض انواع البوليفينولات تعتبر من مضادات التأكسد ومهدئة للالتهابات وتحمي من مرض السرطان. وقد بينت بعض الاختبارات المستخدمة لعصير الرمان تهدئ من نمو الخلايا السرطانية في سرطان الثدي والرئة والجلد والأمعاء والبروستات . .وتحمي الفلافونويدات خلايا الجسم وتخفض من معدل أكسدة الخلايا. وتقلل من تراكم الدهون في الأوعية الدموية . كما بينت الاختبارات أن مرضى التصلب الشرياني قد قلت سماكة الشريان بنسبة 30% بعد أكلهم للرمان لمدة 3 سنوات، في حين تفاقم مرض الآخرين بنسبة 9% و قد تبين أن شرب عصير الرمان يخفض من احتمال الإصابة بداء ألزهايمر بمعدل 76% وهذا بسبب المفعول الجيد للبوليفينولات. وبعض

البوليفينولات الأخرى تحمي أيضا من الإصابة بمرض السرطان، وتستخدم في معالجة السكتة الدماغية المؤقتة وما ينتج عنها من أعراض؛ وكذلك في علاج عواقب الصدمات القلبية.

III. أنواع متعددات الفينول

متعددات الفينول هي مواد غذائية **ذات خواص مضادة للأكسدة**، تلعب أدواراً عديدة في حماية الجسم من مختلف الأمراض المزمنة والالتهابات والأورام وغيرها . تنظم متعددات الفينول كذلك عدداً من **العمليات الحيوية** على مستوى الخلايا و**الإنزيمات**. تتواجد متعددات الفينول بوفرة في **مصادر الغذاء النباتية**.

تساهم متعددات الفينول في إعطاء الأطعمة بعض خواصها مثل **اللون والمذاق والثباتية والرائحة والمرارة**.

هناك عدة أنواع لمتعددات الفينول، حيث قد يصل عدد المركبات المعروفة إلى حوالي **ثمانية آلاف مركب** . تشترك هذه المركبات في **شكل المركب الحلقي العطري** (جدول 6 : المركبات التي تمت معاينتها في المخبر عن طريق الالتحام الجزيئي) واحتواء أغلبها على **عدة مجموعات من الهيدروكسيل**.

تنقسم متعددات الفينول إلى أربع فئات رئيسية:

1. الفلافونويدا – Flavonoids

بالإضافة إلى خواصها المضادة للأكسدة، تتميز الفلافونويدات **بخواص مضادة للالتهاب** .تعد الفلافونويدات أكثر متعددات الفينول وفرة في الأطعمة النباتية (Trumbeckaite et al. 2006)، وهي التي تعطي بعض الأزهار والنباتات **ألوانها الزاهية** . يصل عدد الفلافونويدات إلى حوالي **أربعة آلاف مركب** مختلف، تنقسم بدورها إلى عدة فئات:

- **فلافونات – Flavones**
- **فلافانونات – Flavanones**
- **آيزوفلافونات – Isoflavones**
- **فلافانولات بسيطة – Monomeric Flavanols.**

أ. مصادر الفلافونويدات في الطعام

- البصل.
- الشاي.
- البروكلي.
- البقدونس.
- فول الصويا.
- عصائر الحمضيات مثل الليمون والبرتقال والجريب فروت.

2. حمض الفينوليك - Phenolic acids

تشكل مركبات حمض الفينوليك حوالي **ثلث كمية متعددات الفينول في الأطعمة،** وتنقسم بدورها إلى فئتين:

- مشتقات حمض السيناميك.
- مشتقات حمض البنزويك.

أ. مصادر حمض الفينوليك

- التوت البري، توت العليق.
- الكرز والفراولة والمشمش الأسود.
- الخوخ.
- التفاح.
- الباذنجان.
- البطاطس.
- القهوة.

IV. المصادر الغذائية لمتعددات الفينول

يمكن أخذ متعددات الفينول من **مصادر غذائية طبيعية أو على شكل كبسولات** من الصيدلية.

مصادر غذائية غنية بمتعددات الفينول

- التوابل مثل القرنفل، النعناع المجفف، واليانسون النجمي.
- بودرة الكاكاو والشوكولاته الداكنة.

- مختلف أنواع التوت مثل التوت البري، التوت الأسود، وتوت العليق.
- بعض أنواع الفواكه مثل الفراولة ،التفاح ، المشمش، الخوخ، والكرز.
- عصائر الفواكه مثل عصير الرمان وعصير التفاح.
- البقوليات.
- المكسرات مثل الجوز والبندق.
- الشاي الأخضر والأسود.
- القمح.

V. المحتوى الغذائي من متعددات الفينول في بعض الأطعمة

تمثل الأرقام التالية المحتوى الغذائي لمتعددات الفينول في كل 100 غرام:

- القرنفل: 15 غرام.
- النعناع المجفف: 11 غرام.
- اليانسون النجمي: 5 غرام.
- بودرة الكاكاو: 3,5 غرام.
- التوت البري: 0,5 غرام.
- البندق: 0,48 غرام.

VI. الفوائد الصحية لمتعددات الفينول

تساعد الخواص المضادة للأكسدة لمتعددات الفينول على حماية الجسم من ضرر:

- الأشعة فوق البنفسجية.

- الجذور الحرة.
- الميكروبات ومسببات الأمراض.

مما يؤدي لحماية الجسم من الأمراض المزمنة مثل:

- السرطان.
- السكري.
- أمراض القلب والشرايين.
- أمراض الدماغ.
- أمراض الأعصاب مثل الزهايمر والخرف.

كذلك، تؤدي متعددات الفينول أدواراً مختلفة في الجسم مثل:

- مضادات للميكروبات.
- مضادات للالتهاب.
- مكافحة التقدم في السن.
- حماية مختلف الأعضاء مثل الكبد والعظام والدماغ.
- المحافظة على مستويات طبيعية لضغط وسكر الدم.
- حماية البشرة من أشعة الشمس عند استخدامها موضعياً

VII. أكسيد النتريك المخلق–سنتاز

هي صنف من أصناف **الإنزيمات المخلّقة** (سينتاز)، وهي عائلة من الإنزيمات التي تحفز إنتاج **أكسيد النيتريك** (NO) من L-ARGENIN (الأرجنين) **وأكسيد النيتريك** هو **انزيم** مهم لخلق الإشارات الخلوية . فهو يساعد على تعدل عمل **الأوعية الدموية**

، و إفراز **الأنسولين** ، وتحسين مجرى **التنفس**، والتمعج حيث يجعل الجسم قادرا على نقل الأكسجين **للأنسجة** . ويشارك في الأوعية الدموية والتنمية العصبية.

VIII. أصناف أكسيد النتريك المخلق-سنتاز

وقد تم تصنيف أشكال مختلفة من NO سنتاز على النحو التالي :

الوظيفة	الموقع	الجين	الاسم
خلية الاتصال	نسيج عصبي،عضلة هيكلية من النوع الثاني(II)	NOS_1، كروموسوم 12	NOS العصبية أو nNOS أو NOS_1
المناعة المدافعة ضد مسببات الأمراض	جهاز المناعة، **جهاز الدوران (نظام القلب والأوعية الدموية)**	NOS_2، كروموسوم 17	NOS محرض أو iNOS أو NOS_2
توسيع الأوعية	البطانة	NOS_3، كروموسوم 7	NOSالبطانية أو NOS_3أو CNOS
الاجهزة المناعية المدافعة مثل، إجهاد تأكسدي، مضاد حيوي ، جهاز المناعة	بكتيريا إيجابية الغرام	متعدد	NOSالبكتيرية (bNOS)

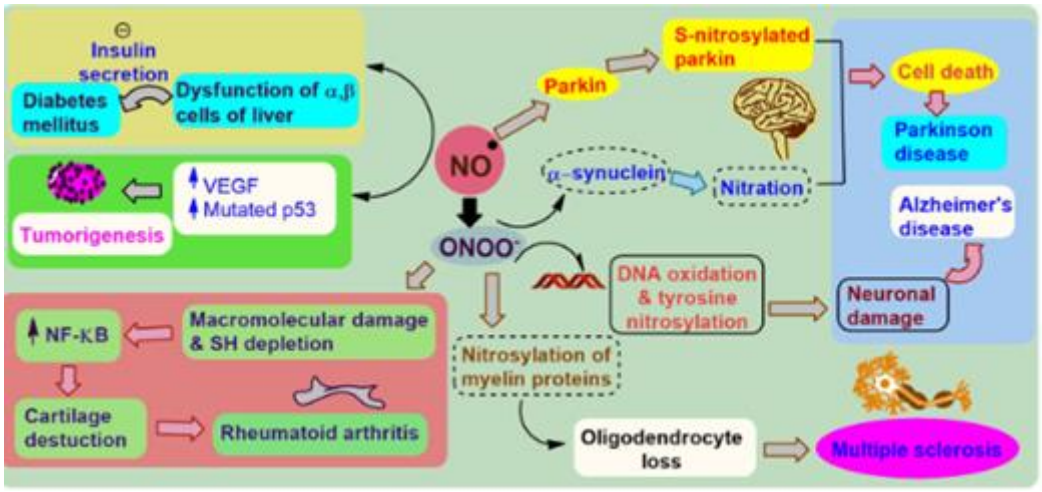
IX. أكسيد النيتريك (NO)

هو منتج داخلي المنشأ من النباتات والبكتيريا والخلايا الحيوانية التي لها العديد من الآثار الهامة في تلك الكائنات الحية. يتم إنتاجه بواسطة سينثاز أكسيد النيتريك (NOS)، والذي يوجد في الأشكال الإسوية الثلاثة الرئيسية ، وهي NOS البطانية (eNOS)و NOS المستحث (iNOS) و NOS العصبية .(nNOS) له دور مهم في التوازن في الأنظمة الفسيولوجية المختلفة ، مثل الأوعية الدموية الدقيقة والكلي ، وتثبيط تراكم الصفائح الدموية ، وتنظيم النقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز البولي التناسلي. ومع ذلك ، فقد ارتبط إنتاجه المفرط بأمراض مثل التهاب المفاصل والربو ونقص التروية الدماغية ومرض باركنسون والتنكس العصبي والنوبات المرضية. لهذا السبب ، وبسبب الفهم الأفضل للآليات الجزيئية التي يؤدي بها أكسيد النيتروجين إلى إثارة تلك الأمراض ، فقد ازداد الاهتمام بتصميم مثبطات NOS للأغراض العلاجية. بناءً على الاعتبارات السابقة ، فإن اقتراح هذا الفصل هو عرض نظرة عامة حول استراتيجيات التصميم ، وآلية العمل على المستوى الجزيئي ، والتطورات الرئيسية نحو البحث عن مثبطات NOS الانتقائية المتوفرة في الأدبيات.

يساهم إنتاج أكسيد النيتروجين القاعدي مساهمة مهمة في التوازن في الأنظمة الفسيولوجية المختلفة ، مثل الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة ، وتثبيط تراكم الصفائح الدموية ، وتنظيم النقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز البولي التناسلي. ومع ذلك ، لا يوجد فرط في الإنتاج يرتبط ارتباطًا وثيقًا ببعض الأمراض مثل التهاب المفاصل ، والربو ، ونقص تروية الدماغ ، ومرض باركنسون ، والتنكس العصبي ، والنوبات المرضية.(Ferreira et Serafim 2017)

يؤدي الإفراط في التعبير عن iNOS إلى زيادة مستويات أكسيد النيتروجين ، وهذا المستوى المتزايد من NO متورط في الفيزيولوجيا المرضية للأمراض المعقدة متعددة العوامل مثل مرض باركنسون ومرض الزهايمر والتصلب المتعدد والتهاب المفاصل الروماتويدي ومرض التهاب الأمعاء. التثبيط الانتقائي لـ iNOS هو نهج فعال في علاج مثل هذه الأمراض المعقدة. ظهر أكثر من 200 تقرير بحثي حول تطوير مثبطات سينثاز أكسيد النيتريك من قبل مجموعات بحثية مختلفة في جميع أنحاء العالم و ظهرت أيضًا مقالات مراجعة أخرى تناقش فئات كيميائية معينة من مثبطات iNOS خلال العقد الماضي .(Minhas, Bansal, et Bansal 2020)

iNOS مسؤول عن الاستجابة المناعية عبر آلية دفاع البلاعم ، ومع ذلك ، عندما يتم التعبير عن iNOS في الخلايا غير المناعية ، فإنه يتسبب في تلف الأنسجة. يزيد التعبير المفرط لـ iNOS من إنتاج أكسيد النيتروجين ، والذي يتفاعل في النهاية مع جذري أكسيد الفائق لإنتاج أنواع النيتروجين التفاعلي (RNSs) مثل ثالث أكسيد النيتروجين (N_2O_3) والبيروكسينيتريت .(ONOO−) تبدأ RNSs في بعض مسارات الإجهاد الالتهابي أو التأكسدي التي تؤدي إلى حالات مرضية مختلفة مثل مرض باركنسون ومرض الزهايمر والتصلب المتعدد والسكتة الدماغية والتهاب المفاصل الروماتويدي وداء السكري والداء البطني ومرض التهاب الأمعاء.(Minhas et al. 2020)



شكل توضيحي 1 : دور ال NO في العديد من الأمراض.

(Minhas et al. 2020)

لقد ظهر تثبيط التعبير و / أو نشاط iNOS كاستراتيجية رائدة للحد من الأدوار المرضية لـ iNOS في بدء و / أو تطور الأمراض متعددة العوامل. وزيادة مستويات NO يسبب العديد من الحالات المرضية المرتبطة بالمناعة والمرتبطة بالالتهاب. وبالتالي ، فإن تثبيط iNOS يمكن أن يكون استراتيجية مهمة للسيطرة على الالتهاب الذي يصيب الحالات المرضية. (Minhas et al. 2020)

الجانب التطبيقي

الفصل الأول

طرق و منهجية الدراسة

- منهج الدراسة
- مجتمع الدراسة و عينتها
- حدود الدراسة
- أدوات جمع البيانات
- الأساليب المستخدمة في البحث

تمهيد

بعد تطرقنا إلى الجانب النظري في بحثنا، لابد من التطرق إلى الجانب التطبيقي و الذي نحاول من خلاله إيجاد حل للإشكالية المطروحة مسبقا، و ذلك لإثبات صحة فرضيات الدراسة أو نفيها من خلال القيام بالالتحام الجزيئي في المختبر بين الانزيم و المركبات الطبيعية المنتقاة و التي تم تحميلها من الموقع pubchem ثم العمل على تصنيفها حسب الانتماء الكيميائي ثم تحليل و استخلاص النتائج و الوقوف على ثوابت الموضوع المدروس و في طيات الفصل الميداني سوف نتعرض إلى تحديد مجالات الدراسة و المتمثلة في المجال و المكان و الزمان وكذا المنهج المستخدم مع تحديد الأدوات المناسبة لجمع البيانات و المعلومات الميدانية التي تهم موضوع البحث و التي سنتطرق إليها بالتفصيل.

I. نهج الدراسة

بما أن هدف الدراسة هو تثبيط انزيم أكسيد النتريك السنتاز(NOS) بمركبات طبيعية آمنة بعد التسليم كحقيقة بأن كبح انتاجه (NO) يساعد على الزيادة من استهلاك الأكسجين وفي الأخير يتم اقتراح أفضل مركب طبيعي ينتمي إلى عائلة متعدد الفينول قد يكون مكملا طبيعيا أثناء التدريب.

فإن المنهج الذي ارتأينا ان نعمل به في دراستنا و المناسب لما آل إليه العالم من رقمنة و التجريب عن طريق **المحاكاة** –و التي **"هي وضع شبيه للواقع الفعلي المراد دراسته دون المساس به باعتباره أداة فعالة من شأنها مساعدة الباحث في عمله ضمن الاطار العام المعروف بالحسابات المساندة بالكمبيوتر"**– هو **المنهج التجريبي الوصفي بالأسلوب الارتباطي** لدراسة مدى صحة الفرضية المطروحة حيث يقوم الباحث بوصف ما هو موجود و يفسره، و لا يقتصر على جمع البيانات و تبويبها، و لكنه يتضمن قدرا من التفسيرات لهذه البيانات من خلال اعادة اصطناع عملية مشابهة إلى حد ما للظروف الطبيعية(انزيم افتراضي ومركبات طبيعية مشابهة للواقع) .

يعرف المنهج بأنه " هو الطريقة التي تحتوي على مجموعة القواعد العلمية الموصلة إلى هدف البحث. (فؤاد بهي السيد, 1997)

إن طبيعة المشكلة فرضت علينا إتباع بعض التجارب لحل المشكلة بطريقة علمية و التي تمكننا من الحصول على درجة عالية من الموضوعية. هذه التجارب التي من شأنها الإشارة في مضمونها العلمي العام إلى قياس تأثير موقف معين أو عامل معين. و عليه فقد استخدمناها لدراسة مدى قوة مركبات طبيعية في زيادة

استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب من خلال تثبيط انزيم NO synthase (NOS) .

يذكر **العساف** أن المنهج التجريبي هو المنهج الذي يستطيع الباحث بواسطته أن يعرف أثر السبب(المتغير المستقل) على النتيجة (المتغير التابع). (العساف صالح بن حمد 2007)

كما **يعرف بأنه :** " التحكم في جميع المتغيرات و العوامل الأساسية باستثناء متغير واحد بحيث يقوم الباحث بتطويعه أو تغييره بهدف تحديد وقياس تأثيره في العملية. (لصديق مختار عثمان 1997)

أما آخرون فيعرفون المنهج التجريبي بأسلوب أكثر بساطة بأنه : " استخدام التجربة في إثبات الفروض، أو إثبات الفروض عن طريق التجريب". (عدس عبد الرحمان، عبيدات ذوقان وعبد الحق كايد, 2005)

II. عينة البحث

العينة هي المعلومات التي تحسب من المجتمع الإحصائي موضوع الدراسة بحيث تكون ممثلة تمثيلا صادقا لصفات هذا المجتمع. أو هي عينة المجموعة الفرعية من عناصر مجتمع البحث التي يسعى الباحث من خلال دراستها على تعميم النتيجة على المجتمع.(بشير الصالح الرشيدي, 2000)

يتضمن بحثنا هذا على عينة لكن الأمر يختلف هاته المرة عما تعودنا عليه من اختيارنا للأفراد، في دراستنا قمنا باختيار عينة قوامها 11 مركبا طبيعيا هذه العينة تم اختيارها بالاعتماد على انتمائهم لنفس العائلة الكيميائية (البوليفينول). ثم ترتيبهم

من حيث الأقسام الفرعية المنتمية لهاته العائلة الكيميائية (إلى فلافونويد و أحماض فينولية).

قمنا بتثبيت الفرد الرياضي (باختيار انزيم افتراضي بشري و تجاهل جل الاختلافات الفيسيولوجية و العمرية) و تعميم نتائج البحث على كل إنسان رياضي يتطلع إلى لزيادة استهلاك الأكسجين أو يعاني فشلا في عضلة القلب. من أجل معرفة تأثير هاته المركبات الطبيعية على الانزيم البشري.

III. مجتمع الدراسة و عينتها

مجتمع الدراسة هو "مجموعة عناصر لها خاصية أو عدة خصائص مشتركة تميزها عن غيرها من العناصر الأخرى والتي يجري عليها البحث أو التقصي. (موريس أنجرس ترجمة بوزيد صحراوي، كمال بوشرف، سعيد سبعون، الإشراف والمتابعة مصطفى ماضي 2004)

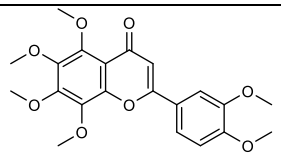
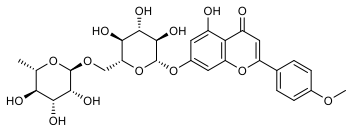
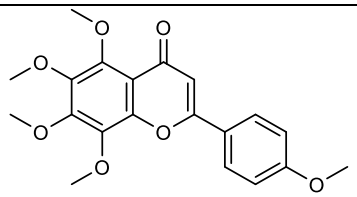
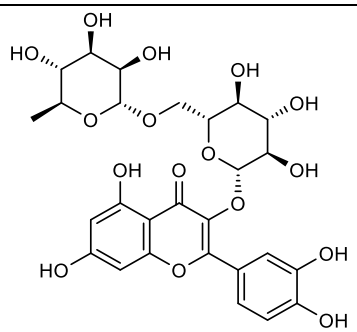
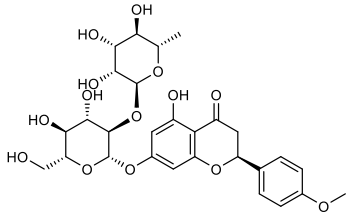
إن المجتمع يعتبر شمول كافة وحدات الظاهرة التي نحن بصدد دراستها، يتمثل المجتمع الإحصائي في جميع مركبات البوليفينول الطبيعية و أثرها في تثبيط انزيم أكسيد النيتريك سينتاز (iNOS) . .

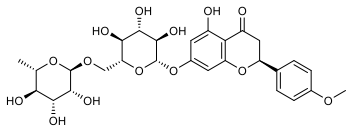
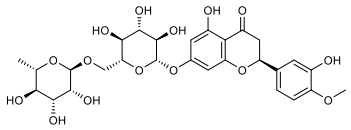
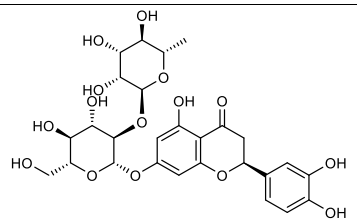
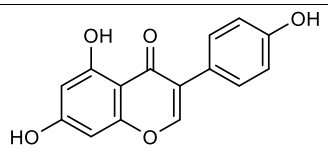
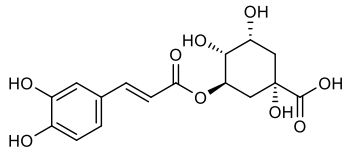
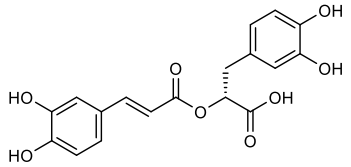
أما عينة الدراسة و التي هي مجتمع الدراسة الذي تجمع منه البيانات الميدانية، هي جزء من الكل بمعنى أن تؤخذ مجموعة من أجزاء المجتمع الأصلي على أن تكون ممثلة للمجتمع الذي تجري عليه الدراسة. (حسن أحمد الشافعي ، سوزان أحمد علي مرسي 1999)

و في دراستنا تتمثل في أحد عشر مركب طبيعي نعتقد أن لهم أثر في الرفع من مستوى الأكسجين من خلال تثبيط الانزيم المستهدف.

جدول 6 : المركبات التي تمت معاينتها في المخبر عن طريق الالتحام الجزيئي

(in-silico docking studies)

Molecule	Name	IUPAC name	Pub Chem CID	Molar mass g/mol	Formula	Structure
I-Flavonoids						
I-1/Flavones						
01	Nobiletin	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetramethoxychromen-4-one	72344	402.4	$C_{21}H_{22}O_8$	
02	Linarin	5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5317025	592.5	$C_{28}H_{32}O_{14}$	
03	Tangeretin	5,6,7,8-tetramethoxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	68077	372.4	$C_{20}H_{20}O_7$	
I-2/Flavonols						
04	**Rutin**	**2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one**	**5280805**	**610.5**	**$C_{27}H_{30}O_{16}$**	
I-3/Flavanones						
05	Poncirin	(2S)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6- methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	442456	594.6	$C_{28}H_{34}O_{14}$	

06	Didymin	(2*S*)-5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-7-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3-dihydrochromen-4-one	16760075	594.6	$C_{28}H_{34}O_{14}$	
07	Hesperidin	(2S)-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-2,3-dihydrochromen-4-one	10621	610.6	$C_{28}H_{34}O_{15}$	
08	Neoeriocitrin	(2*S*)-7-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	114627	596.5	$C_{27}H_{32}O_{15}$	
I-5/Isoflavones						
09	Genistein	5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280961	270.24	$C_{15}H_{10}O_5$	
II-Phenolic acids						
II-1/Hydroxycinnamic acids						
10	Chlorogenic acid	(1S,3R,4R,5R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	1794427	354.31	$C_{16}H_{18}O_9$	
11	Rosmarinic acid	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxypropanoic acid	5281792	360.3	$C_{18}H_{16}O_8$	

‘Adopted from online PubChem database (accessed on 07.01.2014). ‘ Adopted from online CHEMBL database (accessed on 13.11.2013).

IV. متغيرات الدراسة

✓ **المتغير المستقل :**

هو" العمل الذي يتناوله الباحث بالتغيير للتحقق من علاقته بالمتغير التابع موضوع الدراسة". (Thollet Julien 2006)

وهو في دراستنا فعالية مركبات متعددات الفينول المعبر عنها بالقيمة الناتجة «Score» الناتجة من الالتحام الجزيئي بين الانزيم و المركبات الطبيعية.(عملية التثبيط)

✓ **المتغير التابع :**

هو" الظاهرة التي توجد أو تختفي أو تتغير حينما يطبق الباحث المتغير المستقل أو يبدله".(Thollet Julien , 2006- P26)

وهو في دراستنا استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب باستخدام مركبات الفلافونويد والأحماض الفنولية.

ووسيلة الربط بين المتغيرين التابع و المستقل في هذه الدراسة هي كلمة"**العلاقة**".

V. حدود الدراسة

1. الحدود البشرية

- لم تشمل عينة البحث هاته المرة على لاعبين بل اعتمدت على تحميل انزيم بشري افتراضي **أكسيد النتريك سنتاز** من موقع https://www.rcsb.org/

و تعميم نتائج البحث عل الفرد الرياضي خاصة الذي يأمل في تحسين مردوديته التنفسية أو يعاني من فشل عضلة القلب.

- قمنا باختيار عينة 11 مركبا طبيعيا من أجل انتقاء أحسن مركب تثبيطي للانزيم المستهدف مما يؤدي إلى اختبارات على نماذج حيوانية أو بشرية لتحديد ما إذا كان أفضل مركب تثبيطي علاجًا بديلًا أو تكميليًا لتحسين استهلاك الأكسجين في عضلة القلب.($M\dot{V}O_2$)

2. الحدود الزمانية

أجريت الدراسة في الفترة الممتدة من مارس2020 إلى غاية جوان 2020.

3. الحدود المكانية

تم إجراء الدراسة الافتراضية عن طريق جهاز كمبيوتر مزود ببرنامج ال MOE باستخدام المعلوماتية الدوائية والتحقيق الجزيئي.

VI. أدوات جمع البيانات

تم الاستعانة في الدراسة **ببرنامج ال MOE غير المجاني** الذي يقوم بالالتحام الجزيئي بين الانزيم و المركبات الطبيعية .إضافة إلى مواقع المعلوماتية الدوائية لأي مركب يريد الباحث التأكد من سميته أو امتصاصه من الجسم و غيرها من المعلومات الخاصة به داخل جسم الانسان و المتمثلة في :

الأهمية	المواقع
موقع لمعرفة معلومات حول الأشكال ثلاثية الأبعاد للبروتينات والأحماض النووية والتجمعات المعقدة التي تساعد الطلاب والباحثين على فهم جميع جوانب الطب الحيوي والزراعة ، من تخليق البروتين إلى الصحة والمرض.	- https://www.rcsb.org/

طريقة جديدة للتنبؤ بخصائص الحرائك الدوائية	- pkCSM web server
يسمح بحساب المعطيات الفيزيائية والكيميائية بالإضافة إلى التنبؤ بمعلمات ADME وخصائص الحرائك الدوائية والطبيعة الشبيهة بالعقاقير وملاءمة الكيمياء الطبية لجزيء صغير واحد أو عدة جزيئات صغيرة لدعم اكتشاف الأدوية.	- Swiss ADME. www.SwissADME.ch-
توفير الأدوات وقواعد البيانات والخدمات الاستشارية في مجال التنبؤ بالمعلوماتية الحيوية ، ونظم المعلوماتية ، والتصور الجزيئي ، وتصميم الأدوية العقلاني.	- Drug Likeness prediction. http://molsoft.com/mprop/
تنزيل هياكل المثبطات (المركبات الطبيعية)	قاعدة بيانات PubChem : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
التنبؤ بأطياف النشاط البيولوجي لأي مركب عضوي و الآثار الجانبية له	**مورد الويبPASS** http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php

VII. سيكومترية أداة الدراسة

أ. الصدق

- معرفة المكونات التي تشملها الدراسة.
- التأكيد من أن مكونات الدراسة تمثل الهدف الذي من أجله وضع البحث.

بعد عرض أداة الدراسة المتمثلة في virtuel screening Par MOE على أهل الاختصاص في المعلوماتية الدوائية من أجل التحقق في مدى ملائمتها لقياس متغيرات الدراسة، إضافة إلى الأستاذ المشرف الدكتور مقدس.م.إ و نظرا لأن المعلوماتية الدوائية تنشر الوعي الصحي والدوائي وتصحح المعلومات المغلوطة خاصة وأن الرياضة تعدت مفهوم الجري و الحركات لماهية جسم الانسان و فيسيولوجيته من أجل التحسين من مردودية اللياقة البدنية و التنفسية، صدق محتوى الدراسة، و بذلك أصبحت أداة الدراسة صادقة .

ب. الثبات

-تحديد الدراسة.

-تحديد العينة التي تجرى عليها الدراسة.

-احتساب النتائج تحت نفس الظروف (المناخية ، الزمانية ، المكانية) على نفس أفراد العينة. (scoes و بقية المعطيات ADMET...الخ)

VIII. الأساليب المستخدمة في الدراسة

إن الهدف من استعمال هاته الأساليب هو التوصل إلى مؤشرات تساعدنا على التحليل و التفسير و التأويل و الحكم.

1. توقع تشابه العقاقير –الأدوية

يشبه الدواء "هو تعبير يعني" الجزيئات التي لها مجموعات وظيفية و / أو خصائص فيزيائية متوافقة مع غالبية الأدوية المعروفة. ينشأ مفهوم تشابه العقاقير من تحليلات الخصائص الفيزيائية والكيميائية و / أو الخصائص الهيكلية الأدوية العضوية الصغيرة و / أو الأدوية المرشحة: تم تطبيقها على نطاق واسع لتصفية المركبات ذات

الخصائص غير المرغوب فيها، على وجه الخصوص: الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية .

2. استخدام موقع SwissADME

أداة ويب مجانية لتقييم الحرائك الدوائية وتشابه الأدوية ومدى ملاءمة الكيمياء الطبية للجزيئات الصغيرة والتنبؤ بامتصاص الجهاز الهضمي وتغلغل الدماغ للجزيئات الصغيرة.

يقوم بحساب الواصفات الفيزيائية والكيميائية وكذلك التنبؤ بمؤشرات ADME وخصائص الحرائك الدوائية والطبيعة الشبيهة بالعقاقير لدعم اكتشاف الأدوية.

3. الالتحام الجزيئي بين الانزيم و المركبات الطبيعية ببرنامج ال MOE

كانت المرة الأولى التي تم فيها وصف الالتحام الجزيئي في عام 1982. إنها إحدى طرق الحساب الأكثر استخدامًا في SBDD من أجل الاستفادة من قدرتها على التنبؤ ببنية معقد مستقبلات الترابط. في الواقع، أصبح الالتحام الجزيئي أداة مفيدة في تطبيقات اكتشاف العقاقير المتعددة وذلك في عام 1980 أثناء تطوير الخوارزميات الأولى. تتم عملية الالتحام الجزيئي على مرحلتين أساسيتين: الأولى تعتمد على الاختيار الذي يتكون من وضع الرابط ligand داخل الموقع النشط وأيضًا في أخذ عينات من المطابقات والمواقف والأوضاع المحتملة. ثم الخطوة الثانية وهي تصنيف المطابقة بواسطة دالة الترميز .

تهدف الدراسة الحالية إلى الإشارة إلى وضع الارتباط لمركبات PP متعددات الفينول في كل الفئتين الرئيسيتين: الفلافونويد والأحماض الفينولية في أنزيم أكسيد النتريك سنتاز باستخدام الالتحام الجزيئي.

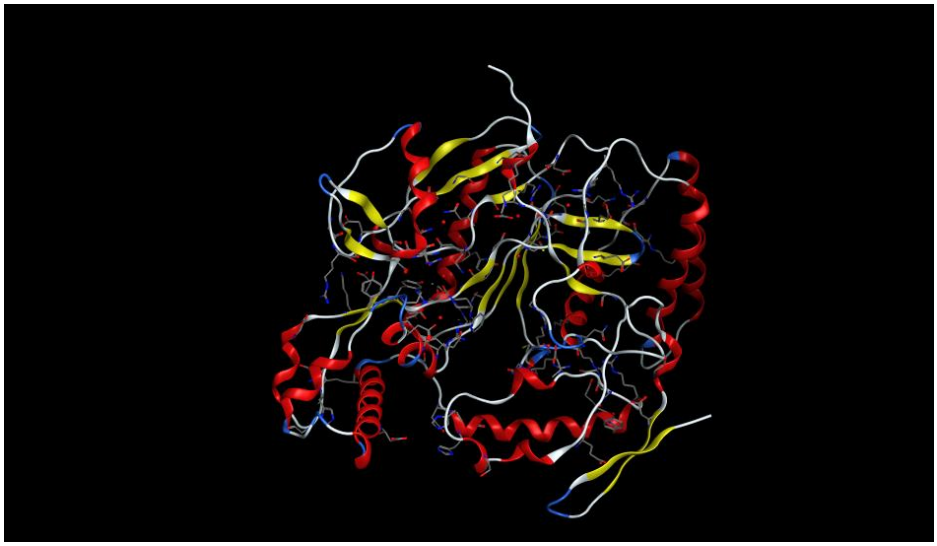
في هذا الالتحام الجزيئي ، أجريت دراسة لفحص التفاعلات المحتملة مع الإنزيم المستهدف باستخدام برنامج : Dock Methodology of Molecular Operating Environment (MOE)

تتكون منهجية الإلتحام من العديد من المعطيات مثل اختيار الهدف (الانزيم) وإعداده، وعزل تجويف الربط باستخدام أداة تحديد الموقع، وإعداد المركبات (فلافونويد و الأحماض الفينولية) وأخيراً التحامها على مستوى الانزيم. تم الحصول على التركيب البلوري لإنزيم أكسيد النيتريك سينتاز - (Nitric oxide synthase (NOS من بنك بيانات البروتين (PDB ID: 3E7G https://www.rcsb.org) الذي يحتوي على رابط بلوري مشترك *AR-C95791*. تتم إزالة جزيئات الماء وتقليل بنية البروتين باستخدام الإعدادات الافتراضية.(Garcin, E.D., Arvai, A.S., Rosenfeld, R.J., Kroeger, M.D. 2008)

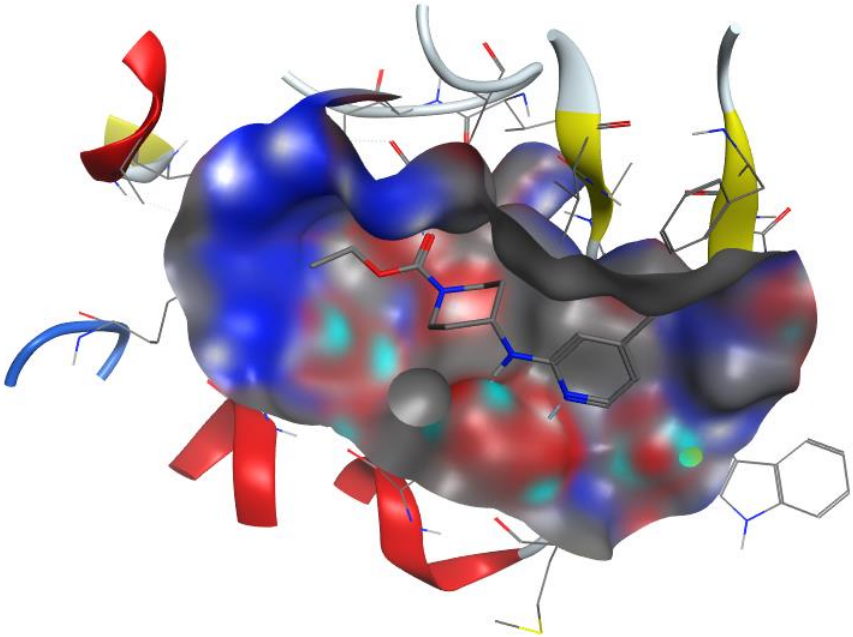
تم تنزيل هياكل المثبطات (المركبات الطبيعية) من قاعدة بيانات PubChem : (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

الانزيم المستهدف في دراستنا :

Target	***3E7G :Structure of human INOSOX with inhibitor AR-C95791***
Classification	**OXIDOREDUCTASE**
Organism(s)	**Homo sapiens**
Resolution	**2.20 Å**



شكل توضيحي 2 : شكل الانزيم مرتبط بالانزيم البلوري *AR-C95791*



شكل توضيحي 3 : المواقع النشطة للإنزيم أكسيد النيتريك سنتاز المعزول مع جزيء التبلور المشترك.(بعدإعداده، وعزل تجويف الربط) (enzyme validé)

يتم إنشاء المركبات باستخدام منشئ في MOE وتقليل الطاقة. تم تنفيذ بروتوكول الإرساء ثم استعراض أوضاع الالتحام بصريًا وتم عزل أفضل التفاعلات وحسابها باستخدام تفاعلات الترابط.

IX. صعوبات البحث

– جائحة كورونا و ما آل إليه الوضع من تخويف وهلع .

– توقف التربصات الرياضية و التجمعات و بالتالي ارتأينا إلى اختيار موضوع يتناسب و الوضعية التي يعيشها العالم من رقمنة. و رواج المعلوماتية الدوائية في الدراسات التي تهدف الى التحسين من الوضعية الصحية للفرد ساعدنا على طرح فرضيات من شأنها التأكد في المستقبل من صحتها على نماذج حيوانية و بشرية تمكن من اكتشاف عقاقير أو مركبات طبيعية خالية من أعراض التصنيع الكيميائي و التي قد تكون علاجا مكملا او بديلا يحسن من لياقة الرياضي الذي يعاني من فشل عضلات القلب .

–عدم مجانية برنامج ال MOE

–عدم رواج هذا العلم virtuel screening و molecular docking إلا في الوسط الطبي الكيميائي و علم الفيزيولوجيا و البيولوجيا مع قلة قليلة .

–عدم درايتنا ببعض المعطيات و المصطلحات و الاستعانة بأطباء كميائيين بيولوجيين.

الفصل الثاني

- عرض و تحليل و مناقشة نتائج الدراسة
- أهم الاستخلاصات و المقترحات

I. عرض و تحليل نتائج الفرضية العامة

-أكسيد النيتريك الداخلي (NO) يثبط استهلاك الأكسجين في القلب الطبيعي (Chen et al. 2002).

-يسبب التثبيط لـ NO synthase (NOS) في زيادة استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب.(Chen et al. 2002)

- استجابات NOS البطانية تنخفض في قصور القلب الاحتقاني (CHF) و NOS (iNOS) المحرض يتواجد في حالة فشل عضلة القلب.(Chen et al. 2002)

- نص الفرضية العامة :

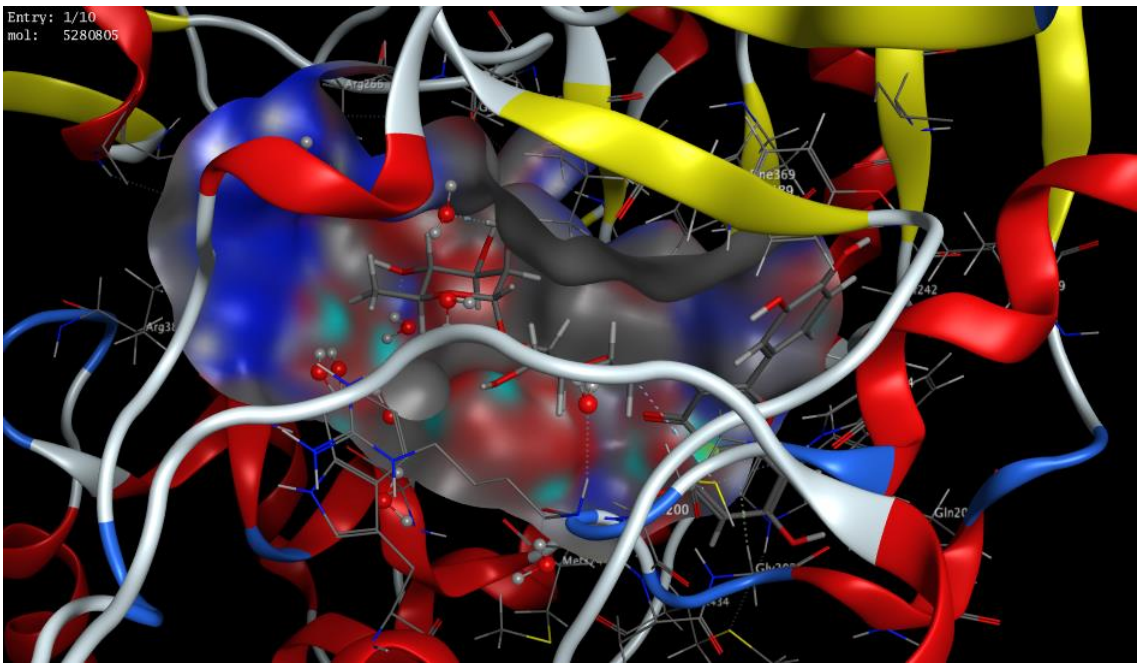
توجد **علاقة تثبيط** بين مركبات الفلافونويد و الأحماض الفنولية و انزيم أكسيد النيتريك سنتاز (iNOS). و بالتالي علاقة هاته المركبات الطبيعية في زيادة استهلاك الأكسجين $M\dot{V}O_2$ في عضلة القلب.

و للتأكد من صحة الفرضية تمت عملية الالتحام الجزيئي بين الانزيم و المركبات الأحد عشر المختارة و النتائج المتحصل عليها مدونة في الجدول:

جدول 7 : نقاط الالتحام والتفاعلات للروابط للمركبات مع إنزيم أكسيد النيتريك سينتاز في الموقع النشط لـ 3E7G

	POSE	Score	RMSD-refine	E-Conf	E-PLACE	E-SCORE 1	E-REFINE	E-SCORE2
Lref (Native)	**9**	**-5.6837**	**1.7097**	**-63.0873**	**-83.0213**	**-10.2399**	**-12.1605**	**-5.6837**
I-Flavonoids								
I-1/Flavones								
Complexe-1	10	-7.4736	1.9686	138.6210	-58.4214	-17.8988	-16.0321	-7.4736
Complexe-2	10	-7.8570	1.5403	225.0559	-124.5098	-25.1609	-10.3918	-7.8570
Complexe-3	10	-7.3993	1.3919	119.7871	-62.6166	-15.4591	-18.7841	-73993
I-2 / Flavonols								
Complexe-4	**10**	**-10.082**	**3.1669**	**218.4368**	**-114.327**	**-24.4847**	**-23.6083**	**-10.0824**
I-3 / Flavanones								
Complexe-5	10	-7.3778	1.5818	230.1208	-76.3795	-25.7249	-9.3961	-7.3778
Complexe-6	10	-9.3697	2.4851	247.5806	-94.8165	-25.1956	-4.9021	-9.3697
Complexe-7	10	-9.7532	2.1171	258.2294	-110.501	-23.8849	-9.9449	-9.7532
Complexe-8	10	-9.7243	1.5904	203.3013	-117.650	-23.8462	-15.4085	-9.7243
I-4 / Isoflavones								
Complexe-9	07	-5.678	1.1104	-4.2160	-80.7561	-16.9852	-18.5018	-5.6780
II-Phenolic acids								
II-1 / Hydroxycinnamic acids								
Complexe-10	10	-6.4448	2.0859	23.8478	-79.8781	-17.4187	-9.2844	-6.4448
Complexe-11	10	-7.4883	4.7305	-39.2490	-100.675	-18.7816	-21.2854	-7.4883

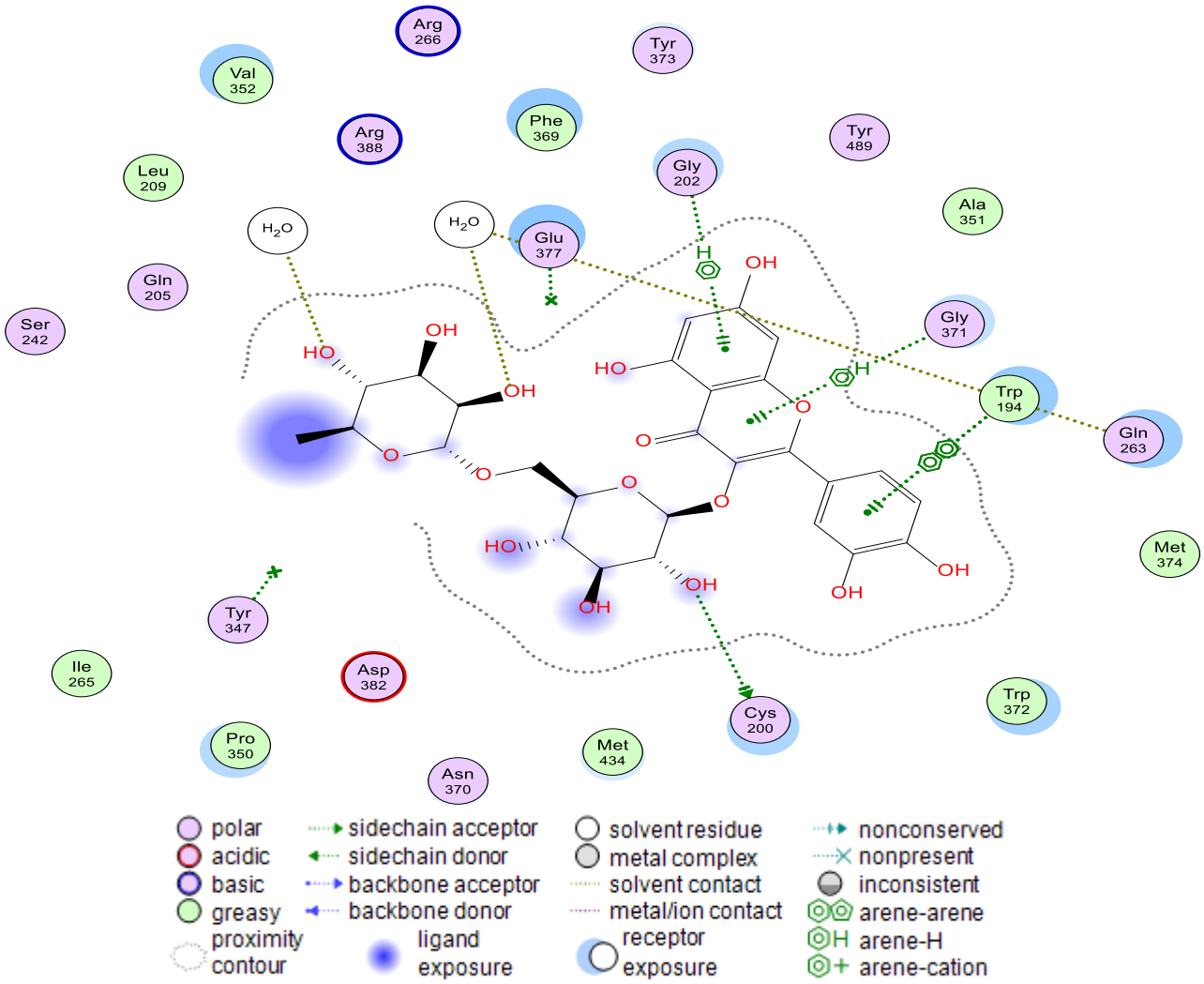
نلاحظ من النتائج التي تم الحصول عليها **(جدول 7)**، أنه بالفعل قد ثبت تثبيط مركبات متعددات الفينول لانزيم أكسيد النيتريك سنتاز في الموقع النشط له بحكم أن أغلبية المركبات قد أظهرت عند الارتباط مع الانزيم أقل طاقة بالمقارنة مع **المركب المرجعي :5.6837** – (Kcal/mol) و أنه من بين أفضل المركبات التي تمت دراستها ، كان من المتوقع أن'يشكل **المركب 04** (شكل توضيحي 4) معقد أكثر استقرارا مع انزيم أكسيد النيتريك سنتاز (Complexe-4) بأقل طاقة : **10.0824**– (Kcal/mol).



شكل توضيحي 4 : المعقد المستقر–04، محدد بواسطة الالتحام الجزيئي يظهر في الموقع النشط للانزيم 3E7G

أفضل رابط هو (Ligand 4) بطاقة **10.0824**− Kcal / mol و الذي يتفاعل مع الأحماض الأمينية :

TRP 194 TRP 194 GLY 371 GLY 202 CYS 200 على مسافة **3.84** ، **3.79** ، **3.88**، **3.64**، **3.9** Å نلاحظ أن التفاعلات بين الموقع النشط لـ 3E7G و المركب−04 تشكل معقدًا مستقرًا مع تفاعل قوي. (pi- pi- pi-H - pi-H -H-donor)



شكل توضيحي 5 : الروابط بين ذرات المركب−04 و الموقع النشط للانزيم 3E7G

جدول 8 : نتائج الروابط بين ذرات المركبات و الموقع النشط

Compounds	S-score (kcal/mol) قيمة الالتحام	Bonds between atoms of compounds and residues of the active site التفاعلات و الروابط بين ذرات المركب المرجعي و المركب-04 و الموقع النشط للانزيم					
		Atom of compo-und	Involved receptor atoms	Involved receptor residues	Type of interaction bond	Distances (Å)	Energies (kcal/mol)
LGREF1 المركب المرجعي	-5.6837	N8 22	OE1	GLU 377 (A)	H- donor	2.75	-2.7
		N5 21	OE2	GLU 377 (A)	H-acceptor	2. 61	-4.8
		O16 32	OH	TYR 347 (A)	H-acceptor	2.86	-2.0
L4 المركب -04 Rutin	-10.0824	O 9	SG	**CYS 200(A)**	H-donor	3.84	-0.7
		O 11	O	HOH 4032 (A)	H-donor	3.19	-0.8
		O 15	O	HOH 4001 (A)	H-acceptor	2.69	-1.0
		6-ring	CA	**GLY 202 (A)**	pi-H	3.79	-0.6
		6-ring	CA	**GLY 371 (A)**	pi-H	3.88	-1.1
		6-ring	5-ring	**TRP 194 (A)**	pi- pi	3.64	-0.0
		6-ring	6-ring	**TRP 194 (A)**	pi-pi	3.90	-0.0

II. مناقشة النتائج

الفلافونويد هي أحماض ضعيفة ذات طابع كاره للماء (des acides faibles à caractère hydrophobe). وبالتالي، فليس من المستغرب أنها تتصرف بشكل مشابه للمقارنات الكلاسيكية للفسفرة المؤكسدة وتتسبب في زيادة معدل التنفس.(Trumbeckaite et al. 2006) هذا ما جعل النتائج التي توصلنا إليها المتمثلة في فعالية متعددات الفينول في تثبيط انزيم أكسيد النتريك سنتاز واعدة و موثوقة و تتماشى مع نص الفرضية المطروحة و بالتالي مدى ارتباط زيادة استهلاك الأكسجين بتثبيط هذا الانزيم.

كما أفادت العديد من الدراسات أن الفلافونويد، مثل كيرسيتين، يمكن أن تثبط بيروكسيداتيون الدهون في أنظمة الأغشية البيولوجية مثل الميتوكوندريا وخلايا الدم الحمراء وغيرها. علاوة على ذلك، أشارت بيانات العديد من الدراسات إلى أن استهلاك مركبات الفلافونويد يرتبط بانخفاض معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. (Trumbeckaite et al. 2006)

لقد ثبت أن الإنتاج المحلي الغزير لـ NO يؤدي إلى تثبيط تنفس الميتوكوندريا (كما هو الحال في خلايا الكبد أو خلايا العضلات الملساء). يمكن لأكسيد النيتروجين الموجود في الشعيرات الدموية بتركيزات عالية أن يتفاعل مع الأكسجين، والذي ينتشر عادة من كريات الدم الحمراء إلى الميتوكوندريا في الخلايا المجاورة ، مكونًا النتريت والنترات وبالتالي يعمل كمصيدة للأكسجين. (Thiemermann, C 1995.) هذا ما يطابق ما تنص عليه فرضيتنا من وجود علاقة بين تثبيط انزيم أكسيد النتريك المخلق المتسبب في انتاج NO و تحسن مستوى التنفس.

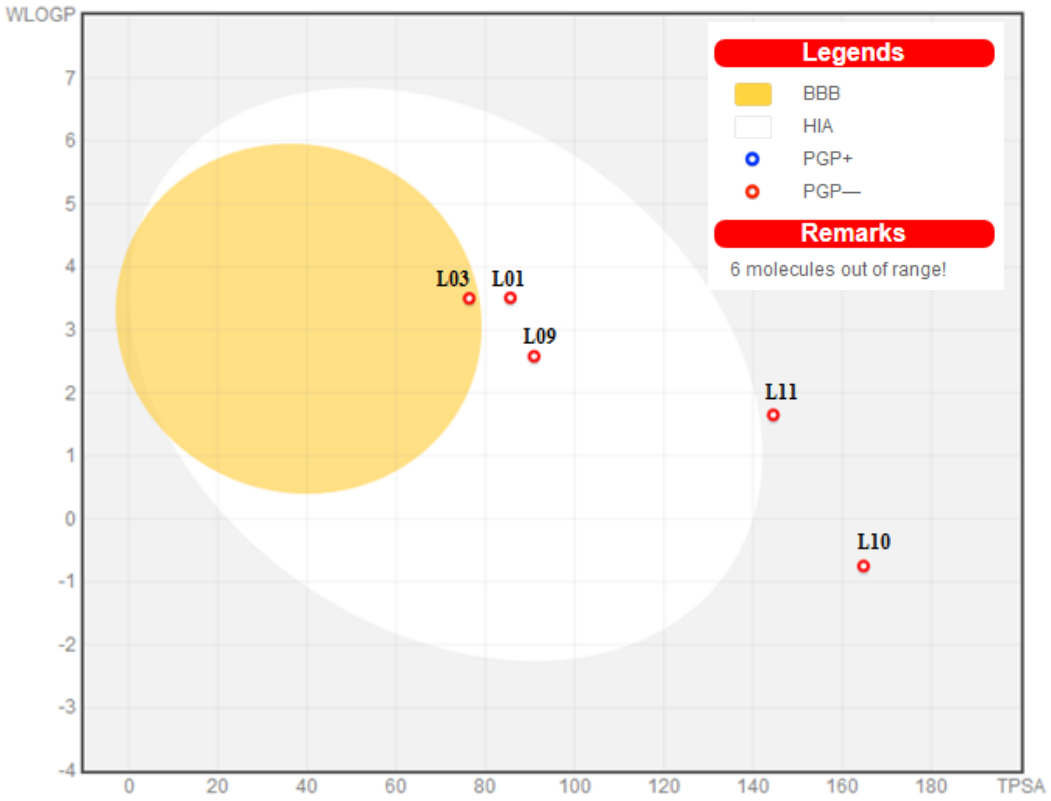
كما أن الإفراط في إنتاج أكسيد النيتروجين يسبب عدم كفاية معدلات التدفق الإقليمي (انخفاض إمدادات الأكسجين)؛ إعاقة في استخراج الأكسجين و تثبيط التنفس الخلوي. يمكن لهذه التأثيرات، المصاحبة لانخفاض تروية الأنسجة، أن تؤدي

إلى تضخيم نقص تروية الأنسجة بشكل كبير والمشاركة في تطوير متلازمة فشل الأعضاء المتعددة. (Thiemermann, C 1995)

و قد بين(Thiemermann, C 1995) أن الإنتاج المفرط لـ NO، المرتبط بشكل أساسي بتحريض NOSi، يساهم في تطور اضطرابات و فشل الدورة الدموية في النماذج الحيوانية.

في دراسة أخرى ، أظهر Wei وaL أن الفئران التي تعاني من نقص NOSi تكون أكثر مقاومة للصدمة الإنتانية (انخفاض معدل الوفيات)، تشير النتائج إلى أنه، في البلاعم، يساهم إنتاج كبير من NO بواسطة NOSi في دفاعات المضيف ضد العوامل المعدية والخلايا السرطانية، بينما في الأنسجة الأخرى (شجرة الأوعية الدموية ، على وجه الخصوص) يمكن أن يكون التعبير عن نظام iNOS ضارًا ويؤدي إلى صدمة وتدمير الأنسجة.(Thiemermann, C 1995) ما يؤكد فرضيتنا في الضرر الملحق من طرف الانزيم وضرورة كبح عمله بمثبطات طبيعية من شأنها أن تكون السبيل نحو تحسين التنفس و المحافظة على الأوعية الدموية.

دراسة (Monnet et al. 2006) تطابق ما تم طرحه في دراستنا و تثبت هي الأخرى بأن NO يقلل من استهلاك الأكسجين في مختلف الظروف الفسيولوجية وكذلك الأسباثولوجية في القلب وكذلك في الأعضاء الأخرى. قد ابلغ فريق MacMicking بأن التطور الأخير للحيوانات المعدلة وراثيًا التي تعاني من نقص في NOSi (الفئران التي بها جين NOSi غير صالح) يترك هذه الفئران غير قادرة على منع تكاثر الليستريا المستوحدة في الجسم الحي أو في خلايا الليمفوما في المختبر. في المقابل ، يتم تقليل انخفاض ضغط الدم والوفيات الثانوية لصدمة الذيفان الداخلي في هذه الحيوانات على الرغم من أن الضرر الكبدي لم يتغير.(Thiemermann, C 1995) و بالتالي تظهر أهمية كبح –تثبيط– هذا الانزيم و هو ما تسعى إليه دراستنا الحالية .



شكل توضيحي 6 : BOILED-Egg plot قطعة بيضة مسلوقة

تمثل النقاط الموجودة في صفار البيض المسلوق (أصفر) المركبات التي يُتوقع أن تتخلل من خلال الحاجز الدموي الدماغي (المركب 03) (BBB)، بينما النقاط الموجودة في بياض البيض مرتبطة بالمركبات التي يُتوقع أن يمتصها الجهاز الهضمي (المركب 01 و المركب09) ؛ باستثناء الروابط 10 و 11 (.131.6 <TPSA) تشير النقاط الزرقاء إلى الجزيئات التي كان من المتوقع أن يتم تصريفها من الجهاز العصبي المركزي (CNS) بواسطة P-glycoprotein ، بينما تشير النقاط الحمراء إلى الجزيئات التي يتوقع عدم تصريفها من الجهاز العصبي المركزي بواسطة P- glycoprotein (المركب 01، 03، 09...) (بروتين سكري).

جدول 9 : معطيات تشابه الدواء .Drug-likeness parameters

		L01	L02	L03	L04	L05	L06	L07	L08	L09	L10	L11
Drug-likeness	Lipinski violations	0	3	0	**3**	3	3	3	3	0	1	0
	Ghose violations	0	4	0	**4**	4	4	4	4	0	1	0
	Veber violations	0	1	0	**1**	1	1	1	1	0	1	1
	Egan violations	0	1	0	**1**	1	1	1	1	0	1	1
	Muegge violations	0	3	0	**4**	3	3	4	3	0	2	0
Lead-likeness violations		1	1	1	**1**	1	1	1	1	0	1	1
PAINS alerts		0	0	0	**1**	0	0	0	1	0	1	1

جدول 10 : قاعدة ليبينسكي الخمسة لتحليل ADME لمثبطاتنا (الروابط ligands)

		Lipinski's Rule of Five					Drug-Likeness
		Molecular Weight (g/mol)	Lipophilicity (MLogP)	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptors	No. of Rule Violations	Lipinski's Rule Follows
N°	**Name**	Less than 500 Dalton	Less than 5	Less than 5	Less than 10	Less than 2 Violations	
01	Nobiletin	402.39	0.34	0	8	0 violation	Yes
02	Linarin	592.55	−2.76	7	14	3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No

03	Tangeretin	372.37	0.63	0	7	0 violation	Yes
04	**Rutin**	**610.52**	**−3.89**	**10**	**16**	**3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5**	No
05	Poncirin	594.56	−2.57	7	14	3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No
06	Didymin	594.56	−2.57	7	14	3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No
07	Hesperidin	610.56	−3.04	8	15	3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No
08	Neoeriocitrin	596.53	−3.24	9	15	3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No
09	Genistein	270.24	0.52	3	5	0 violation	Yes
10	Chlorogenic acid	354.31	−1.05	6	9	1 violation: NHorOH>5	Yes

11	Rosmarinic acid	360.31	0.90	5	8	; 0 violation	Yes

MW : الوزن الجزيئي ، MLogP : لوغاريتم معامل تقسيم المركب بين الماء و-n octanol و n-OHNH : عدد متبرعي روابط الهيدروجين، n-ON :عدد متقبلات رابطة الهيدروجين، n-ROTB :عدد التدوير

المركب 04 غير قادر على اجتياز حاجز الدماغ ولديه امتصاص منخفض في الأمعاء مع قدرة أقل على التوافر البيولوجي. الترابطات 01، 03، 09، 10، 11 التي تمت مناقشتها هنا تفي بقاعدة ليبينسكي ، باستثناء 02، 04، 05، 06،07، 08 و التي تنتهك بشكل كبير ثلاث معاملات (MW> 500 ، وعدد المتبرعين برابطة الهيدروجين 5 < و عدد متقبلات رابطة الهيدروجين 10 <)؛ علاوة على ذلك ، فإن هذه الروابط الأخيرة تنتهك أيضًا طريقة البيض المسلوق.

من بين هذه المركبات، يمتلك الريتان (Rutin) الذي ينتمي إلى الفلافونول (Flavonols) رابطة أقوى وألفة عالية بالأنزيم المستهدف. وبالتالي يمكن أن يكون أفضل مثبط مرشح للتحقيق في الجسم الحي وفي المختبر و بالتالي مركب فعال في زيادة استهلاك الأكسجين. لكنه يظهر عدم احترام القوانين الخاصة بالتشابه الدوائي(Lipinski violations، Ghose violations، Egan violations، Veber violations، Muegge violations) و عليه نقترح تحسين خصائصADME له أثناء مرحلة تطويره مما يتيح لنا توفير الوقت وتقليل التكاليف خاصة أنه إذا كانت الحركية الدوائية ضعيفة فإنها السبب الرئيسي للفشل.

ونظرا لأن غالبية المركبات أظهرت قيمة التحام عالية مقارنة بالمركب المرجعي فإننا نقترح من خلال الاستعانة ب(جدول 9) ترشيح ثلاث مركبات اضافية 01، 03 و

09 أي Nobiletin، Tangretin (الفلافون– Flavones) و Genistein (ايزوفلافون– Isoflavones) لاستفائهم شروط التشابه الدوائي من أجل التحقيق في الجسم الحي و المختبارات.

جدول 11 : معاملات تقييم الحركية الدوائية والسمية للمركبات

		L01	L02	L03	L04	L05	L06	L07	L08	**L09**	L10	L11
Absorption	Caco−2 permeability	1.395	0.357	1.419	−0.763	−0.091	−0.186	−0.347	−0.164	1.014	−0.737	−0.065
	Human intestinal absorption	98.501	36.679	98.488	28.135	23.903	26.62	24.23	15.007	90.851	17.058	53.567
	Skin permeability	−2.738	−2.735	−2.74	−2.735	−2.735	−2.735	−2.735	−2.735	−2.837	−2.735	−2.735
Distribution	VDss (human)	−0.443	0.919	−0.318	0.013	0.04	−0.124	0.077	−0.01	−0.483	−1.005	0.049
	Fraction unbound (human)	0.099	1.115	0.111	0.292	0.312	0.322	0.314	0.249	0.153	0.449	0.13
	BBB permeability	−1.18	−1.636	−0.97	−2.08	−1.803	−1.634	**−1.739**	−2.048	−0.979	−1.423	−1.547
	CNS pereability	−3.313	−4.674	−3.075	−5.744	−4.711	−4.826	−5.021	−5.355	−2.156	−4.035	−3.576
Excretion	Total clearance	0.898	0.103	0.88	−0.28	0.53	0.529	0.361	0.344	0.248	0.349	0.361
	Renal OCT2 substrateb	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Toxicity	AMES toxicity	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No
	Oral rat acute toxicity (LD50)	2.468	2.521	2.256	2.445	2.798	2.755	2.448	2.496	1.909	2.035	2.24
	Minnowtoxicity	0.091	4.316	−0.068	2.682	5.536	5.471	6.962	6.088	0.93	3.769	1.293

green = good, yellow = tolerable , red = bad.

Minnow toxicity :<-0.3 ; high acute toxicity, VD_{SS}: < -0.15 low, >0.45 high, BBB: >0.3 cross BBB , <-1 poorly distributed to the BBB, CNS: > -2 penetrate CNS ,< -3 unable to penetrate CNS , Low skin permeability : > -2.5, Caco-2 permeability: > 0.9 , Human intestinal absorption :> 90

من مناقشة معطيات (جدول 11) تم التأكد من أن المركبات 01، 03 و 09 تتميز بنفاذية Caco−2 وامتصاص الأمعاء البشري(1.395−98.501، 1.419−98.488، 1.014−90.851) على التوالي، جيدين مقارنة بباقي المثبطات (Caco-2 permeability: > 0.9 , Human intestinal absorption :> 90). ما يطابق نتائج الجدول (جدول 9) لكن المركب−03 هو القادر على يتخلل من خلال الحاجز الدموي BBB.

جدول 12 : التنبؤ بأطياف النشاط البيولوجي للمركب العضوي -04 (الريتان) أفضل مثبط لأنزيم أكسيد النتريك سنتاز باستخدام مورد الويب PASS عبر الإنترنت.

.(Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V 2014)

http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php

Pa احتمال النشاط	Pi احتمال التثبيط	Activity	النشاط
0,988	0,001	Cardioprotectant	واقي القلب
0,980	0,001	Vasoprotector	منظم الأوعية الدموية
0,968	0,001	Hepatoprotectant	يقي الكبد
0,939	0,000	Capillary fragility treatment	علاج هشاشة الشعيرات الدموية
0,923	0,003	Antioxidant	مضادات الأكسدة
0,776	0,002	Laxative	ملين للامعاء
0,740	0,006	Vasodilator	موسع للأوعية
0,728	0,013	Antiinflammatory	مضاد التهاب
0,703	0,003	Nitric oxide antagonist	مناهض أكسيد النيتريك
0,606	0,002	Hypoxia inducible factor 1 alpha inhibitor	مثبط ألفا العامل 1 المحرض لنقص الأكسجة
0,586	0,012	Antiulcerative	مضاد للقرحة
0,571	0,026	Respiratory analeptic	مطهر للجهاز التنفسي
0,553	0,030	Hypolipemic	نقص شحميات الدم
0,521	0,003	Severe acute respiratory syndrome treatment	علاج الالتهاب الرئوي الحاد
0,528	0,019	Antidiabetic	مضاد لمرض السكر
0,496	0,002	Gastritis treatment	علاج التهاب المعدة
0,494	0,029	Spasmolytic	التخلص من التشنج
0,498	0,038	Antihypoxic	مكافحة نقص الأكسجة
0,468	0,060	Lipid metabolism regulator	منظم التمثيل الغذائي للدهون
0,425	0,045	Vasodilator, coronary	موسع الأوعية التاجية
0,377	0,022	Antitussive	مضاد السعال

0,366	0,043	Antituberculosic	مضاد السل
0,365	0,004	Antihemorrhagic	مضاد للنزف
0,323	0,007	Gout treatment	علاج النقرس
0,329	0,023	Vascular dementia treatment	علاج الخرف الوعائي
0,318	0,061	Immunomodulator	المغير المناعي
0,292	0,124	Calcium regulator	منظم الكالسيوم
0,280	0,026	Expectorant	طارد للبلغم
0,209	0,177	Antiallergic	مضاد للحساسية
0,165	0,004	Fatty acid synthase inhibitor	مثبط سينثاز الأحماض الدهنية
0,130	0,094	Antiviral (HIV)	مضاد فيروسات
0,139	0,126	Nitric oxide scavenger	كاسح أكسيد النيتريك
0,118	0,084	Antithyroid	مضاد الغدة الدرقية

من خلال جدول 12، يتبين أن المثبط–04 (الريتان) له أهمية بالغة في حماية القلب بنسبة 98.8%، مناهض أكسيد النيتريك بنسبة 70.3%، مثبط ألفا العامل 1 المحرض لنقص الأكسجة بنسبة 60.6%، مطهر للجهاز التنفسي بنسبة 57.1%، علاج الالتهاب الرئوي الحاد Severe acute respiratory syndrome treatment بنسبة 52.1%، و هي نسبة واعدة و ما يعيشه العالم من صعوبة في التنفس بسبب جائحة فيروس كورونا، يكافح نقص الأكسجة بنسبة 49.8%، يخفف من التشنج خاصة عند الرياضي بنسبة 49.4%، يعمل كذلك كموسع للأوعية التاجية بنسبة 42.5%، مضاد للسل و السعال بنسبة 36.6 و 37.7% على التوالي ما يؤكد نص فرضيتنا بأن الريتان له علاقة في تحسين حالة الجهاز التنفسي. يعتبر علاج للخرف الوعائي بنسبة 32.9%، منظم للكاليسيوم بنسبة 29.2%، يثبط انتاج الأحماض الدهنية بنسبة 16.5%، يعمل كاسح لأكسيد النتريك بنسبة 13.9%.

جدول 13 : الآثار الضارة والسامة المحتملة للمركب-04 (الريتان) أفضل مثبط لانزيم NOS

(يعتمد التنبؤ على المظاهر السريرية ، والتي يتم ملاحظتها أحيانًا في عدد قليل أو حتى في مريض واحد).

(Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V 2014)

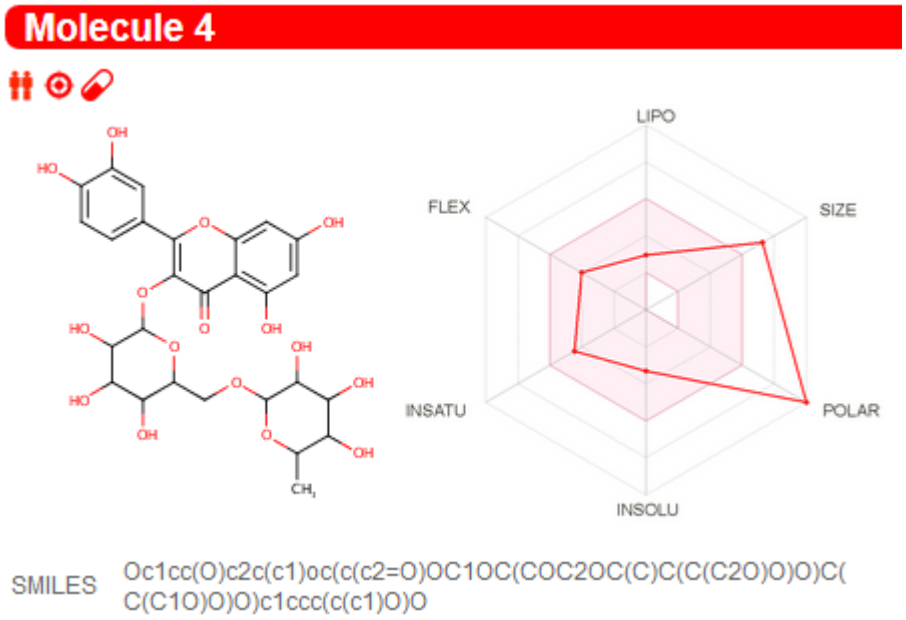
Pa	Pi	activity	الأثار غير المرغوبة
0,952	0,004	Inflammation	التهاب
0,887	0,010	Drowsiness	النعاس
0,882	0,007	Neurotoxic	السمية العصبية
0,859	0,016	Sleep disturbance	اضطرابات النوم
0,857	0,017	Behavioral disturbance	اضطراب سلوكي
0,850	0,017	Diarrhea	الاسهال
0,851	0,019	Toxic	السمية
0,832	0,010	Teratogen	تشوه
0,831	0,010	Embryotoxic	سام للجنين
0,825	0,022	Hematotoxic	تسمم الدم
0,761	0,019	Nephrotoxic	تسمم الكلى
0,726	0,040	Toxic, gastrointestinal	تسمم الجهاز الهضمي
0,702	0,022	Weight loss	فقدان الوزن
0,659	0,021	Ototoxicity	تسمم السمع
0,669	0,047	Nausea	القيء
0,506	0,061	Muscle weakness	ضعف العضلات
0,475	0,041	Myocarditis	التهاب عضلة القلب
0,398	0,109	Respiratory failure	توقف التنفس
0,418	0,132	Weakness	وهن
0,358	0,157	Bronchoconstrictor	مضيق القصبات
0,367	0,176	Tachycardiac	تسرع القلب
0,328	0,194	Headache	صداع

كأي دواء أو عقار طبي، مركب الريتان يتسبب في بعض الآثار الجانبية من قيء(66.9%)، صداع (32.8%)، اضطرابات النوم (85.9%) و وهن (41.8%)...الخ.

ليس كل ما هو طبيعي آمن تماماً. قد تحدث بعض المضار عند أخذ متعددات الفينولات **على شكل مكمل غذائي بجرعات عالية** مثل:

- التقليل من امتصاص الحديد مما قد يؤدي **لنقص في مخازن الحديد** (الفيريتين)
- التأثير على عمل **هرمونات الغدة الدرقية**.
- **تفاعلات مع الأدوية** حيث قد تقلل فعالية الدواء أو تزيد سميته.
- بعض متعددات الفينول لها **أثر شبيه بالإستروجين**.

يحتوي المركب 04 على أعلى درجة ارتباط بين جميع المثبطات، ولا يُقترح كعقار نشط عن طريق الفم بسبب انتهاك قاعدة ليبينسكي. نلاحظ أن الوزن الجزيئي MW لـ L4 : 610.52 (500 >) ، ونطاق HBA 16 (10 >) ونطاق HBD 10 (5>) هذه الجزيئات الكبيرة بالكاد يمكن تناولها عن طريق الفم ! ! لكن ربما بالاستنشاق.



FLEX indicates fexibility; INSATU, insaturation; INSOLU, insolubility; LIPO, lipophilicity

شكل توضيحي 7 : رادار التوافر البيولوجي الشفوي للمركب-04. المنطقة الملونة هي المساحة الفيزيائية الكيميائية المناسبة للتوافر البيولوجي الفموي.

المركب-04 قطبي و كبير الحجم **(شكل توضيحي 7)** : تجاوز المنطقة الملونة.

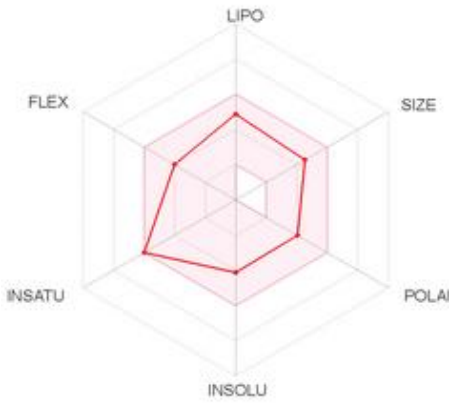
تشير التحاليل إلى أن الأدوية التي تتجاوز حدود قاعدة الخمسة، بما في ذلك الجزيئات الكبيرة المحبة للماء، يمكن تناولها عن طريق الاستنشاق. حذر ليبينسكي صراحة في ورقته البحثية من أن القاعدة 5 لا تنطبق على المنتجات الطبيعية.
https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/lipinskis-rule-of-five

ومع ذلك ، في السنوات الأخيرة ، تم بنجاح إعطاء عدد من الأدوية الجزيئية التي تنتهك بشكل صارخ قاعدة الخمسة عن طريق الرئة ، مثل الأنسولين ، بسبب النفاذية العالية للظهارة السنخية. .

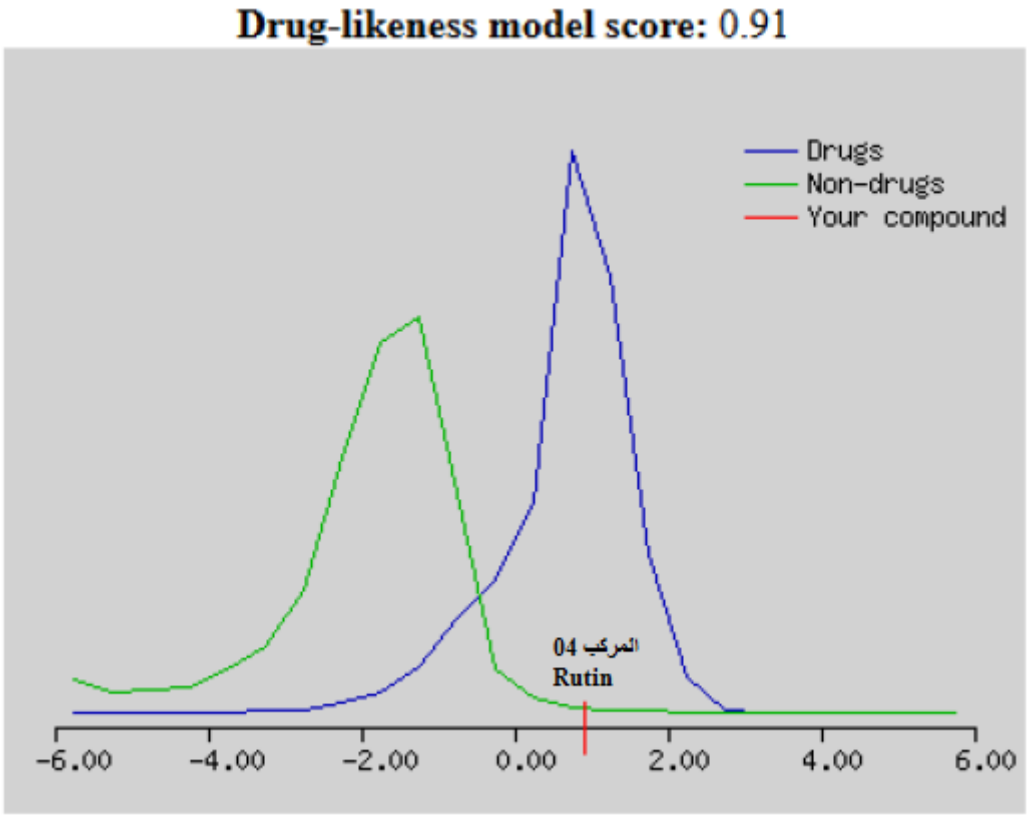
تم إثبات تحسن حياة الملايين من مرضى السكر عن طريق استنشاق الأنسولين الموجود في الرئتين على شكل ملايين الجزيئات الصغيرة ويمكن أن يصل إلى مجرى

الدم-(https://www.doctissimo.fr/html/dossiers /diabete/articles/9043-diabete-insuline-spray-exubera.htm) لذلك ، فإن استنشاق أفضل مثبط-04 لدينا (Flavonols) Rutin (Ligand04) يمكن أن يصل بسهولة إلى مجرى الدم ويمثل تقاربًا كبيرًا مع انزيم أكسيد النتريك سنتاز.

في هذه الدراسة ، تم التنبؤ بـ Ligand 04 كأفضل مثبط للانزيم المستهدف لاستخدامه كدواء علاجي فعال **عن طريق الاستنشاق**. و بعد دراسة توقعات تشابه العقاقير تم اقتراح المركب Tangretin 03 **عن طريق الفم** لاستفائه قاعدة ليبنسكي و جميع الشروط. الأخرى (قوانين تشابه الدواء+ التوافر البيولوجي الشفوي+ قيمة التلاحم الجزيئي جيدة (7.3993-) مقارنة مع المثبط المرجعي (5.6837-) + مروره عبر الحاجز الدموي (BBB).



شكل توضيحي 8 : رادار التوافر البيولوجي الشفوي للمركب-03 (عن طريق الفم)



شكل توضيحي 9 : درجة نموذج تشابه الأدوية: 0.91 لـ المركب-04 .L4

http://molsoft.com/mprop/

يظهر المركب-04 نسبة تشابه مع الأدوية تقدر ب 91 %.

يحتوي Ligand 04 على H^+ 10 مانحين كحد أقصى و H^+ 16 ذرة مستقبلة ، كما هو موضح وفقًا لخصائصه الحركية الدوائية ، أظهر ligand 04 مستوى منخفضًا من الامتزاز المعدي المعوي مما يساهم في التوافر الحيوي الفموي السيئ. لكن امكانية استنشاقه.

خاتمة

من خلال ما تقدم ذكره يمكننا أن نقول بأن مقومات الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين تعتمد على كفاءة الأجهزة الوظيفية للجسم، خاصة الجهاز التنفسي و الذي تكمن أهميته في عملية التبادل الغازي و كذلك الجهاز الدوراني و الذي يعمل على ايصال الدم إلى أجزاء الجسم المختلفة ، و هذا ما دفعنا إلى التطرق إلى معرفة مدى نجاعة **مركبات متعدد الفينول في تثبيط انزيم اكسيد النتريك سنتاز و بالتالي في التحسين من استهلاك الجسم للأكسجين.**

من خلال ما تم التطرق له بين طيات هذا البحث المتواضع –نظريا اتضح لنا بأن مستوى تحمل السرعة و تحمل القوة راجع إلى متغير مهم هو الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين، مع الأخذ بعين الاعتبار بعض العوامل التي يمكن أن تغير في مستوى التحمل و التي هي فروق فردية تميز بين الفرد و الآخر. و من أهم هذه العوامل؛ العمر و مدى تأثيره على البنية المورفولوجية و الفسيولوجية للاعب الناشئ و عامل الوزن المتربع على حجم الكتلة العضلية، كل هذه المؤشرات و أخرى بإمكانها أن ترفع هذا المستوى أو تعود به أدراج الرياح.

ارتأينا في دراستنا أن نضفي الجانب الفسيولوجي الطبي لنبرهن من بأن **مقومات الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين تعتمد على كفاءة الأجهزة الوظيفية للجسم، خاصة الجهاز التنفسي والجهاز الدوراني** . و عما نتناوله من مركبات طبيعية قد تكون الحل البديل أو من المكملات التي تساعد على زيادة استهلاك الأكسجين في حالة ما إذا كان الفرد الرياضي يعاني من فشل عضلة القلب.

خاتمة البحث

تسعى دراستنا إلى اجراء بحوث أخرى و اضفاء رؤية جديدة في عالم الرياضة التي من شأنها الرفع من مفهوم الرياضة و الذي بقي منحصرا في الحركات و المورفولوجيا ليتعدى كل جوانب الحياة النفسية و الطبية و البيولوجية و الرقمنة المعلوماتية.

في هذا التحقيق ، تم فحص تثبيط انزيم أكسيد النتريك سنتاز من خلال تحليلات الالتحام الجزيئي، في التقييم السيليكو لحساب ADME أظهرت حساباتنا أن المانع الطبيعي الريتانRutin (Flavonols) يوفر مزيدًا من التثبيط الأمثل لعلاج مشكل الأكسجة و بالتالي الزيادة من استهلاك الأكسجين. يُظهر هذا النموذج انخفاضًا كبيرًا في الطاقة المعقدة وهناك زيادة في نشاط التثبيط. مثبط الريتان L4 لديه رابطة أقوى وألفة عالية بانزيم اكسيد النتريك سنتاز تسمح لنا هذه النتائج باقتراح علاج ريتان الطبيعي خلال المرحلة الأولى من مشاكل التنفس و الأكسجة و فشل عضلات القلب للزيادة من استهلاك الأكسجين.

كرة القدم الحديثة أصبحت أهمية ذات متطلبات بدنية ومهارية وخططية عالية، وبسبب هذه الأهمية حول تعليمها وتدريبها للاعبين وفق برامج علمية وأساليب تدريبية حديثة تتلاءم مع مستوياتهم من أجل إتقان وتثبيت الجوانب المختلفة التي تتطلب الاعتماد على النواحي النظرية والعلمية .

إن إعداد الناشئين للانضمام للفرق السنية و تقديم الرعاية المتكاملة مع الحفاظ عليهم كركيزة أساسية مستقبلية وكعماد للفرق المختلفة للنادي، زيادة على ذلك معرفة تطور الحالة التدريبية للناشئين في المدارس الكروية للسماح بالوصول للأداء التقني والتكتيكي كلها أسس تبين حاجة ومتطلبات القوى الفيزيولوجية في كرة القدم الحديثة

خاتمة البحث

المتميزة للطابع الديناميكي خلال الانطلاق، الركض والقفز و تضمن تنمية هؤلاء الناشئين بالشكل المحدد والمطلوب وفق برامج مقننة مختلفة(بدنية، فنية، خططية)، مما يتلاءم بصورة متكاملة مستقبلا.

التوصيات

- القيام بالمزيد من الدراسات المشابهة على الانزيمات البشرية الافتراضية و الوصول إلى حقائق.

- القياسات الانزيمية البروتينية تعد إحدى الركائز التي يجب وضعها في الاعتبار في فيسيولوجيا كرة القدم .إذ أن هناك علاقة بين المقاييس الجسمية والقدرات التنفسية و الدورانية الدموية .

- التسهيل من عملية إجراء الاختبارات الميدانية الخاصة بالمتغيرات الفسيولوجية للجسم بإنشاء المخابر الفسيولوجية على مستوى معهد الرياضة و إمدادها بمختلف التجهيزات الحديثة .

- ارتباط علم التدريب الرياضي بالعلوم الأخرى(الطب البيولوجيا الكيمياء و الاعلام) والاستفادة منها في وضع وصياغة المفاهيم الصحيحة للعملية التكوينية وفق السياقات والأسس العلمية الحديثة في التكوين.

- لتحقيق مستوى عال في كرة القدم يجب تنمية القدرة الهوائية للاعب أي تنمية التحمل العام كقاعدة أساسية ثم ننمي الصفات الخاصة.

و ما توفيقي إلا بالله العلي العظيم

المراجع

بتطبيق برنامج Zotero updater

Chen, YingJie, Jay H. Traverse, Ruisheng Du, MingXiao Hou, et Robert J. Bache. 2002. « Nitric Oxide Modulates Myocardial Oxygen Consumption in the Failing Heart ». *Circulation* 106(2):273-79.

Favié, Laurent M. A., Arlette R. Cox, Agnes van den Hoogen, Cora H. A. Nijboer, Cacha M. P. C. D. Peeters-Scholte, Frank van Bel, Toine C. G. Egberts, Carin M. A. Rademaker, et Floris Groenendaal. 2018. « Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic–Ischemic Encephalopathy: Evidence From Animal Studies ». *Frontiers in Neurology* 9:258.

Ferreira, Elizabeth Igne, et Ricardo Augusto Massarico Serafim. 2017. « Nitric Oxide Synthase Inhibitors ». in *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*, édité par S. S. S. Saravi. InTech.

Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. 2014. *Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 50 (3), 444-457.*

Garcin, E.D., Arvai, A.S., Rosenfeld, R.J., Kroeger, M.D. 2008. « 3E7G Structure of human INOSOX with inhibitor AR-C95791 ».

Lamp.D. 1984. *Physiology of exercise responses and adaptation*. 2end ed. New Yourk: Macmillan publishing company.

Minhas, Richa, Yogita Bansal, et Gulshan Bansal. 2020. « Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitors: A Comprehensive Update ». *Medicinal Research Reviews* 40(3):823-55.

Monnet, X., B. Ghaleh, L. Lucats, P. Colin, R. Zini, L. Hittinger, et A. Berdeaux. 2006. « Phenotypic Adaptation of the Late Preconditioned Heart: Myocardial Oxygen Consumption Is Reduced ». *Cardiovascular Research* 70(2):391-98.

Thiemermann, C. 1995. « Inhibition des synthases de monoxyde d'azote dans la défaillance circulatoire: effet bénéfique ou délétère ? » *John Libbey Eurotext, Montrouge*, M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN : 0767-0974], 1995, Vol. 11, N° 12; 1643-51.

Thollet Julien. 2006. *La préparation physique en volley ball de haut-niveau*. Lille.

مراجع البحث

Trumbeckaite, S., J. Bernatoniene, D. Majiene, V. Jakštas, A. Savickas, et A. Toleikis. 2006. « The Effect of Flavonoids on Rat Heart Mitochondrial Function ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60(5):245-48.

أحمد كسري معاني، محمد صبحي حسانين. 1998. *موسوعة التدريب التطبيقي*. ط 1. القاهرة: مركز الكتاب . للنشر.

أحمد نصر الدين السيد. 2003. *فيزيولوجيا الرياضة و نظريات و تطبيقات* .Vol . ط1. مصر: دار الفكر العربي.

الصديق مختار عثمان. 1997. *مناهج البحث العلمي*. دار جامعة القران للطباعة. أم درمان.

العساف صالح بن حمد. 2007. *البحث العلمي في التربية : مناهجه، أدواته، وسائله الاحصائية*. دار المناهج للنشر والتوزيع. عمان. الأردن.

بشير الصالح الرشيدي. 2000. *مناهج البحث التربوي* .Vol .ط1. الكويت: دار الكتاب الحديث.

بن زرهودة بن يوسف و محارزي نبيل. 2014. تقدير الإستهلاك الأقصى للأوكسجين وأثره على تدريب المداومة—لدى ناشئين كرة القدم (10-14 سنة).

بوصوار محمد. 2016. *أُثر برنامج تدريبي موجه لتنمية القدرات الهوائية و اللاهوائية لعدائي المسافات النصف الطويلة (800-1500 متر)* . جامعة محمد خيضر، بسكرة.

حسن أحمد الشافعي ، سوزان أحمد علي مرسي. 1999. *مبادئ البحث العلمي في التربية البدنية و الرياضية*. الاسكندرية ، مصر: نشأة المعارف.

مراجع البحث

رابح تركي. 1984. *مناهج البحث في علوم التربية و علم النفس*. الجزائر: المؤسسة الوطنية للكتاب.

عدس عبد الرحمان، عبيدات ذوقان وعبد الحق كايد. 2005. *) : البحث العلمي: مفهومه، أدواته، أساليبه* .Vol .ط3. الرياض: دار أسامة للنشر والتوزيع.

عصام عبدالخالق. 2003. *التدريب نظرياته – تطبيقاته*. ط 11. الإسكندرية: منشأت المعارف.

عماد الدين عباس أبو زيدان. 2005. ، *التخطيط و الأسس العلمية لبناء و اعداد فريق في الألعاب الجماعية . نظريات و تطبيق*. القاهرة.

فؤاد بهي السيد. 1997. *علم النفس الإحصائي وقياس العقل البشري*. ص 312 . ط3. دار الفكر العربي.

فاروق عبدالوهاب. 1995. *الرياضة: صحة و لياقة بدنية* .Vol .ط1. القاهرة: دار الشروق.

كوتشوك سيدي محمد. 2011. أثر برنامج تدريبي بالأثقال على تنمية القدرة العضلية و بعض المتغيرات الفسيولوجية و الأداء المهاري لناشئي كرة القدم–فريق ترجي مستغانم صنف(U–17) .

معيوفي حسام الدين , بن التومي بلال. 2018. « الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين و علاقته بالتحمل البدني لدى لاعبي كرة اليد ، دراسة ميدانية لنادي برج بوعريريج ». جامعة محمد بوضياف المسيلةمعهد العلوم و التقنيات و النشاطات البدنية و الرياضيةقسم: التدريب الرياضي تخصص: تحضير بدني و ذهني, المسيلة.

مراجع البحث

موريس أنجرس ترجمة بوزيد صحراوي، كمال بوشرف، سعيد سبعون، الإشراف والمتابعة مصطفى ماضي. 2004. *منهجية البحث العلمي في البحوث الإنسانية–تدريبات علمية*. الجزائر: دار القصبة للنشر.

هزاع بن محمد الهزاع. 2009. *فيسيولوجيا الجهد البدني: الأسس النظرية و الاجراءات المعملية للقياسات . الفيسيولوجية* .Vol .ج 2. النشر العلمي و المطابع. السعودية، جامعة الملك سعود.

هزاع بن محمد هزاع. عبدالرحمان بن محمد الحويكان » .s. d .اختبار الجهد البدني مع قياس الوظائف القلبية التنفسية: أداة اكلينيكة مهمة ». كلية التربية جامعة الملك سعود, الرياض: مختبر فيسيولوجيا الجهد البدني، قسم التربية البدنية و علوم الحركة.

تم بعون الله