



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE UNIVERSITÉ ABDELHAMID BEN BADIS MOSTAGANEM

جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم

UNIVERSITE ABD ELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT 3ème Cycle (Doctorat LMD)

Domaine : Sciences de la Nature & de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Pharmacologie expérimentale

Thème

**Evaluation de l'activité anti-inflammatoire,
antioxydante et anticancéreuse de *Morinda longissima* -
Etude pharmacologique expérimentale.**

Présentée par : Mehallah Hafidha

Devant le Jury

Président :	Pr. Djibaoui Rachid	Université de Mostaganem
Directeur de thèse :	Pr. Djebli Noureddine	Université de Mostaganem
Examineur :	Pr. Aoues Abdelkader	Université d'Oran 1
Examinatrice :	Dr. Douichene Salima	Université de Mostaganem
Examinatrice:	Dr. Benhamimed El attafia	Université de Mostaganem

Année universitaire : 2024-2025

Remerciement

Premièrement, je remercie Allah, le bon Dieu, qui m'a donné l'ambitieux, le défi, la santé et le courage pour terminer cette thèse. Deuxièmement, je tiens à présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements au **Professeur Noureddine Djebli** qui a accepté de m'encadrer et qui m'a fait bénéficier de son savoir et de ses conseils éclairés afin de perfectionner ce travail. Je le remercie pour sa disponibilité et son encouragement durant toute la période de la réalisation de cette thèse. Je remercie également **Mr le Professeur DJIBAOUI RACHID** pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à remercier profondément **Mr Pr. AOUES ABDELKADER** de l'université d'Oran 1, pour sa participation à ce jury de thèse en qualité d'examineur et pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail. En tenant à lui montrer ma sincère gratitude. **Madame DR. DOUICHENE SALIMA** de l'université de Mostaganem, pour sa participation à ce jury de thèse en qualité d'examinatrice et pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail. En tenant à lui montrer ma sincère gratitude. **Madame la DR. BENHAMIMED EL ATTAFIA** de l'université de Mostaganem, pour sa participation à ce jury de thèse en qualité d'examinatrice et pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail. En tenant à lui montrer ma sincère gratitude.

Dédicace

Je remercie Dieu de m'avoir accordé le pouvoir de terminer cette tâche. Je souhaite remercier tous mes amis et collègues ; enseignants et doctorants du laboratoire « **Pharmacognosie et Apy-phytothérapie** » pour leur soutien et leur gentillesse. Je voudrais également remercier l'ingénieure de laboratoire « Pharmacognosie et Apy-phytothérapie » **Mme MEDJAHED Wahiba** pour son attention, et qui m'a permis de travailler dans de bonnes conditions grâce à son professionnalisme.

Je tiens à remercier **Madame le Prof. Dr. Nazlı ARDA** pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire au département de biologie moléculaire et de génétique, Université d'Istanbul, Turquie; Centre de recherche et de pratique en biotechnologie et en génie génétique. Je la remercie pour son intérêt à mon travail, pour ses conseils qu'elle m'a offerts. Sans oublier tous les membres de son équipe surtout le **Dr. Yunus AKSÜT** et l'étudiante **Zahra** qui ont toujours travaillé avec moi jusqu'au soir.

Je voudrais remercier **Res. Asist. Dr Elif MERTOĞLU** m'a initié aux techniques de cultures cellulaires et pour leur soutien et leurs conseils. Je tiens à remercier profondément **Mr le Professeur Mekhaldi Abdelkader** qui m'a intégré au sein de son laboratoire. Je le remercie Je la remercie pour sa disponibilité, son encouragement et ses conseils. Sans oublier son ingénieure de laboratoire de Microbiologie et de Biologie végétal Madame **TAHLAITI Amina** pour son amabilité et ses conseils.

Je tiens a remercier **Madame Nassima** l'ingénieure de laboratoire de physiologie animale appliquée, Madame **Fatima Belkabir**, Technicienne du laboratoire de CRAPC pour son aide, son soutien et sa disponibilité. **Madame Djahira Hamed** technicienne de laboratoire des micro-organismes utiles, de l'alimentation et de la santé fonctionnelles (LMBAFS) pour son aide et ses conseils. Je remercie

également **Mr. Nabil BERRAHAL**, technicien de laboratoire de protection des végétaux, Université de Mostaganem pour l'excellent accueil et son aide.

Un grand merci du fond du cœur, tout mon amour à ma famille qui est toujours à mes côtés, qui m'a aidé, m'a encouragé et m'a soutenu surtout dans les moments difficiles.

Je remercie mes parents et tous les membres de la grande famille « **MEHALLAH** », surtout mes frères, mes sœurs. Sans oublier ma 2 -ème famille « **REGUIEG** », spécialement **Mr. Reguieg Ayoub** qui m'a fait toujours confiance et qui m'a beaucoup encouragé pour continuer.

Finalement, je tiens a remercié mes collègues **Zaoui Soumia, Beloufa Fatiha, Hassen Imen,**

Rabhi Mohammed et Nimour Abderrezak.

Je consacre tout mon cœur à cette tâche :

À ma famille qui était toujours là pour me croire, pour m'avoir aidé à concrétiser ce rêve et qui m'a toujours fait confiance lorsque j'ai eu des doutes. Je tiens à exprimer ma gratitude pour leur soutien inconditionnel, leur présence discrète dans ma vie et pour avoir fait de moi ce que je suis, peu importe votre opinion. Si je suis arrivée là, c'est grâce à vous :

Mon père « BENDEHIBA »

Ma mère « BAKHTA »

Mes chères sœurs Meriem, Nadia, Zahira

Mes chers frères Sofiane, Abderezzak

Mes chères nièces Rahil Inssaf, Ayoub Abd ELRahim - A ma deuxième famille « REGUIEG »

A tous ceux qui me sont chers...merci

Résumé

Morinda longissima appartient à la famille des Rubiacées. Les tiges et les racines de cette plante sont fréquemment employées au Viêt Nam pour le traitement des maladies du foie, comme l'hépatite virale et les cirrhoses aiguës et chroniques. En plus, elle a des effets antidiabétiques et antiinflammatoire. De nombreux produits naturels sont aujourd'hui recherchés pour leur capacité supposée à réduire le risque de maladies et à favoriser une bonne santé. Tout d'abord, nous avons effectué une analyse phytochimique qualitative et quantitative de l'extrait des racines de *Morinda longissima* en déterminant la présence des composés phytochimiques par des réactions de coloration ou de précipitation tandis que la quantité de composés phénoliques tels que les phénols totaux, les flavonoïdes, les tanins condensés et les tanins hydrolysables et les flavonols a été réalisé par un dosage spectrophotométrique. On a également procédé à l'identification des anthraquinones et flavonoïdes par une analyse HPLC. En outre, l'étude biologique a consisté à évaluer l'activité antioxydante *in vitro* par trois méthodes différentes (DPPH, ABTS et FRAP). Ensuite, des tests *in vivo* et *in vitro* ont été effectués pour évaluer les activités biologiques telles que l'antioxydant et antiinflammatoire. Extrait aqueux de *Morinda longissima* (EAML) a été testé sur les lignées cellulaires cancéreuses U87-MG, AGS et MEMO. L'analyse phytochimique a révélé que l'extrait des racines de *M. longissima* est riche en composés polyphénoliques. L'analyse HPLC-DAD a permis de détecter huit anthraquinones ainsi qu'un flavonoïde. Les études *in vivo* des activités biologiques étudiées, telles que les taux d'augmentation et d'inhibition de l'oedème pour l'activité antiinflammatoire, ont révélé des effets curatifs des EAML. Par conséquent, les résultats des tests d'activité antioxydante *in vitro* ont démontré que l'extrait éthanolique présente une meilleure capacité de réduction par les tests (DPPH, FRAP et ABTS). Ces informations ont été confirmées par des analyses histologiques effectuées sur les organes cibles de chaque maladie, comme la patte pour son activité anti-inflammatoire, le foie et les reins pour son potentiel antioxydant. Des tests sont effectués sur le plasma et l'homogénat des reins et de foie. EML a montré un profil d'activité anticancéreuse traduit par inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses. L'analyse de cette étude a révélé le potentiel thérapeutique de l'extrait des racines de *M. longissima*, qui présente de multiples propriétés (antiinflammatoires, antioxydants et anticancéreux), jouant un rôle crucial dans la prévention de diverses maladies.

Mots clés : Anti-inflammatoire, antioxydant, anticancéreuse, *Morinda longissima*.

Abstract

Morinda longissima belongs to the Rubiaceae family. The stems and roots of this plant are frequently used in Vietnam to treat liver diseases such as viral hepatitis and acute and chronic cirrhosis. It also has anti-diabetic and anti-inflammatory effects. Today, many natural products are in demand for their supposed ability to reduce the risk of disease and promote good health. Firstly, we carried out a qualitative and quantitative phytochemical analysis of *Morinda longissima* roots extract, determining the presence of phytochemical compounds by staining or precipitation reactions, while the quantity of phenolic compounds such as total phenols, flavonoids, condensed tannins and hydrolysable tannins and flavonols was carried out by spectrophotometric assay. Anthraquinones and flavonoids were also identified by HPLC analysis. In addition, the biological study involved assessing antioxidant activity *in vitro* by three different methods (DPPH, ABTS and FRAP). Next, *in vivo* and *in vitro* tests were carried out to assess biological activities such as antioxidant and anti-inflammatory activity. Aqueous extract of *Morinda longissima* (AEML) was tested on U87-MG, AGS and MEMO cancer cell lines. Phytochemical analysis revealed that *M. longissima* roots extract is rich in polyphenolic compounds. HPLC-DAD analysis detected eight anthraquinones and one flavonoid. *In vivo* studies of the biological activities investigated, such as rates of edema increase and inhibition for anti-inflammatory activity, revealed curative effects of EAML. The results of *in vitro* antioxidant activity tests demonstrated that the ethanolic extract has a better reduction capacity by all tests (DPPH, FRAP and ABTS). This information was confirmed by histological analysis carried out on the target organs of each disease, such as the paw for its anti-inflammatory activity, the liver and the kidneys for antioxidant potential. Tests are carried out on plasma and homogenate from kidneys and liver. EML showed a profile of anticancer activity translated by inhibition of cancer cell proliferation. Analysis of this study revealed the therapeutic potential of *M. longissima* root extract, which has multiple properties (anti-inflammatory, antioxidant and anticancer), playing a crucial role in the prevention of various diseases.

Key words: Anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, *Morinda longissima*.

الملخص

ينتمي نبات *Morinda longissima* إلى فصيلة الروبيات. كثيراً ما تستخدم سيقان وجذور هذا النبات في فيتنام لعلاج أمراض الكبد مثل التهاب الكبد الفيروسي وتليف الكبد الحاد والمزمن. كما أن لها تأثيرات مضادة للسكري ومضادة للالتهابات. ويجري الآن البحث عن العديد من المنتجات الطبيعية لقدرتها المفترضة على الحد من خطر الإصابة بالأمراض وتعزيز الصحة الجيدة. أولاً، أجرينا تحليلاً كيميائياً نباتياً نوعياً وكمياً لمستخلص جذر *Morinda longissima*، وحددنا وجود المركبات الكيميائية النباتية عن طريق تفاعلات التلطخ أو الترسيب، بينما تم تحديد كمية المركبات الفينولية مثل الفينولات الكلية والفلافونويدات والعصم المكثف والعصم القابل للتحلل المائي والفلافونولات عن طريق الفحص الطيفي. كما تم تحديد مركبات الأنتراكينونات والفلافونويدات عن طريق تحليل HPLC. بالإضافة إلى ذلك، تضمنت الدراسة البيولوجية تقييم النشاط المضاد للأكسدة في المختبر باستخدام ثلاث طرق مختلفة DPPH، ABTS و FRAP. بعد ذلك، أُجريت اختبارات في الجسم الحي لتقييم الأنشطة البيولوجية مثل النشاط المضاد للأكسدة والمضاد للالتهابات. تم اختبار EAML على الخلايا السرطانية AGS، U87-MG و MEMO. كشفت الأبحاث الكيميائية النباتية أن مستخلص جذر *M. longissima* غني بمركبات البوليفينول. اكتشف تحليل HPLC-DAD ثمانية أنثراكينونات وفلافونويد واحد. كشفت الدراسات في الجسم الحي للأنشطة البيولوجية المدروسة، مثل معدلات زيادة وتثبيط الودمة للنشاط المضاد للالتهابات، عن تأثيرات علاجية لمستخلص جذر *M. longissima*. نتيجة لذلك، أظهرت نتائج اختبارات النشاط المضاد للأكسدة في المختبر أن المستخلص الإيثانولي كان له قدرة أفضل على الاختزال في اختبارات FRAP، DPPH و ABTS. تم تأكيد هذه المعلومات من خلال التحاليل النسيجية التي أُجريت على الأعضاء المستهدفة لكل مرض، مثل القدم لنشاطه المضاد للالتهابات، والكبد والكلية لقدرته المضادة للأكسدة. أُجريت الاختبارات على البلازما ومجانسة الكلى والكبد. أظهر EML لمحة عن النشاط المضاد للسرطان من خلال تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية. كشفت تحليلات هذه الدراسة عن الإمكانات العلاجية لمستخلص جذر *M. longissima* الذي يتمتع بخصائص متعددة (مضاد للالتهابات ومضاد للأكسدة ومضاد للسرطان)، مما يلعب دوراً حاسماً في الوقاية من الأمراض المختلفة.

الكلمات المفتاحية: مضاد للالتهابات، مضاد للأكسدة، مضاد للأكسدة، مضاد للسرطان، *Morinda longissima*

Liste des figures

Figure 1: Cellules et molécules impliquées dans l'inflammation aiguë	6
Figure 2: L'interaction entre les macrophages et les cellules CD4+ TH1 implique une liaison bidirectionnelle entre les récepteurs cellulaires et des communications par l'intermédiaire des cytokines sécrétées par chaque type de cellule	7
Figure 3: Mécanismes immunologiques conduisant à l'induction d'une inflammation au cours des premières étapes de la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants.....	8
Figure 4: Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en fonction de leur structure	12
Figure 5: Le stress oxydatif résulte d'une perturbation de l'équilibre homéostatique entre la production de ERO et la capacité antioxydante.....	17
Figure 6: Structure des espèces réactives de l'oxygène et leurs sources	18
Figure 7: La structure des espèces réactives de l'azote (ERA)	19
Figure 8: Sources endogènes des espèces réactives d'oxygène et d'azote	21
Figure 9: Sources exogènes d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)	24
Figure 10: Le mécanisme d'action de mélatonine pour réguler le stress oxydatif	30
Figure 11: Le mécanisme de la protection antioxydante.	31
Figure 12: Les caractéristiques communes d'une cellule cancéreuse.....	39
Figure 13: Schéma de base du développement progressif d'un cancer	44
Figure 14: Caractéristiques morphologiques des espèces de <i>Morinda</i>	51
Figure 15: Constituants phytochimiques isolé de diverses parties de l'espèce <i>Morinda</i>	54
Figure 16: Les courbes d'étalonnages : (A) Acide gallique ; (B) Quercétine ; (C) Catéchine ; (D) Acide tannique ; (E) Rutine.	69
Figure 17: Chromatogramme de l'extrait de <i>Morinda longissima</i> (254 nm) avec le détecteur à barrette de diodes de la chromatographie liquide haute pression (HPLC-DAD)	70
Figure 18: Structure des composés de l'extrait de <i>M. longissima</i> identifiées par analyse HPLC-DAD-HR-MS.....	72
Figure 19: Pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte (%AUG).	84
Figure 20: Pourcentage d'inhibition du volume de l'œdème de la patte (%INH).....	85
Figure 21: Histologie des tissus de la patte de souris colorés à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E)	87

Figure 22: Mécanisme de réaction du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) avec l'antioxydant. R : H = piègeur de radicaux antioxydants ; R = radical antioxydant	90
Figure 23: Activité antioxydante des composés phénoliques dans le test FRAP	91
Figure 24: Capacité antioxydante équivalente de Trolox (ABTS)	92
Figure 25: Réaction du glutathion (GSH) avec le réactif d'Ellman/ DTNB (5,5 -dithio-bis-(acide 2-nitrobenzoïque)).....	96
Figure 26: Activité de piégeage de DPPH des racines de <i>M. longissima</i> et de l'étalon acide ascorbique en fonction des différentes concentrations.....	100
Figure 27: Courbe d'étalonnage de sulfate de fer heptahydraté (FeSO ₄ .7H ₂ O) en µM.	101
Figure 28: Potentiel antioxydant de la réduction ferrique (FRAP) de fraction aqueuse et d'éthanol de racines de <i>M. longissima</i> (µM FeSO ₄ .7H ₂ O/ 1g de matière sèche).....	102
Figure 29: Pourcentage d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes concentrations de la fraction aqueuse et d'éthanol de <i>M. longissima</i>	103
Figure 30: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur malondialdéhyde (MDA) dans le plasma.....	109
Figure 31: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur malondialdéhyde (MDA) dans l'homogénat de foie et rein.....	110
Figure 32: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur le pouvoir réducteur ferrique (FRAP) dans le plasma.....	111
Figure 33: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur le pouvoir réducteur ferrique (FRAP) dans l'homogénat foie et rein	112
Figure 34: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de catalase (CAT) dans le plasma.....	113
Figure 35: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de catalase (CAT) dans l'homogénat foie et rein	114
Figure 36: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de superoxide dismutase (SOD) dans le plasma	115
Figure 37: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de superoxide dismutase (SOD) dans l'homogénat foie et rein.....	116
Figure 38: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de glutathion (GSH) dans le plasma.....	117

Figure 39: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de glutathion (GSH) dans l'homogénat foie et rein	118
Figure 40: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de glutathion transférase (GST) dans le plasma	119
Figure 41: Effet de l'extrait aqueux des racines de <i>M.longissima</i> sur l'activité de glutathion transférase (GST) dans l'homogénat foie et rein	120
Figure 42: Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (à droite (X40) - à gauche (X10)).....	123
Figure 43: Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (à droite (X40) - à gauche (X10)).	126
Figure 44: Effet cytotoxique de l'extrait de <i>M. longissima</i> sur les cellules U87-MG de gliome malin (A) ; la concentration inhibitrice (B).	136
Figure 45: Effet cytotoxique de l'extrait de <i>M. longissima</i> sur les cellules AGS (adénocarcinome gastrique) (A) ; la concentration inhibitrice (B).	137
Figure 46: Effet cytotoxique de l'extrait de <i>M. longissima</i> sur les cellules MEMO mélanome de la muqueuse buccale (A) ; la concentration inhibitrice (B).....	137
Figure 47: Harpagophytum procumbens (A) ; Curcuma longa (B) ; Berberis vulgaris (C) .Annexe	
Figure 48: Psidium guajava L. (A); Taraxacum officinale (B); Anthemis cotula (C)	Annexe
Figure 49: Achyranthes aspera (A); Annona muricata L. (B); Urtica dioica L. (C); Asclepias curassavica (D); Taxus wallichiana (E) ; Mallotus philippensis (F); Vernonia cinerea (G) ; Azadirachta indica (H)	Annexe
Figure 50: Gavage intragastrique..... Induction d'un œdème de la patte carraghénine Mesure du gonflement de la patte avant (a) et après (b) l'induction de l'inflammation	Annexe
Figure 51: Une injection intrapéritonéale de HgCl ₂	Annexe

Liste des tableaux

Tableau 1: Le mécanisme moléculaire des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	13
Tableau 2: Principaux espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote générées (ERA) au cours du métabolisme	19
Tableau 3: Liste des plantes médicinales avec une activité anticancéreuse	49
Tableau 4: Utilisations traditionnelles du genre <i>Morinda</i>	51
Tableau 5: Réactions de caractérisations des racines de <i>M. longissima</i>	66
Tableau 6: Détermination de teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes, les tanins hydrolysables, tanins condensés et flavonols des extraits de <i>M. longissima</i>	68
Tableau 7: Composés anthraquinoniques de l'extrait de <i>M. longissima</i> identifiés par analyse HPLC-DAD-HR-MS.....	70
Tableau 8: Test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux de <i>M. longissima</i> de 24 h jusqu'au 14 -ème jours	82
Tableau 9: La valeur de IC50 (mg/ml) responsable de piégeage de 50% du radical libre DPPH de l'extrait aqueux, éthanolique et l'acide ascorbique des racines de <i>M. longissima</i>	100
Tableau 10: La valeur de IC50 (mg/ml) responsable de piégeage de 50% du radical libre ABTS de l'extrait aqueux, éthanolique et Trolox des racines de <i>M. longissima</i>	103
Tableau 11: Corrélation entre l'activité antioxydant et les composés phénoliques	104

Abréviations

Abréviation	Signification	Abréviation	Signification
•OH	Radical hydroxyle	LTF4	Leucotriène F4
¹O₂	L'oxygène singulet	M/Z	Rapport masse/charge
4-HNE	Le 4-hydroxy-2-nonéal	M1 et M2	Macrophages 1 et 2
5-HpETE	Acide 5-hydroperoxyeicosatétraénoïque	MALT	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
5-LOX	5-lipoxygénase	MAPK	Protéines kinases activées par les mitogènes
AA	Acide arachidonique	MCF-7	Michigan cancer foundation-7
ADN	Acide désoxyribonucléique	MDA	Malondialdéhyde
AGPI	Les acides gras polyinsaturés	MDA-MB	Ligne cellulaire M.D. Anderson Metastasis Breast
AGS	Adénocarcinome gastrique	MEMO	Mélanome de la muqueuse buccale
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Met	Méthionine
Al	Aluminium	MeTOH	Méthanol
AMPK-AMP	Activated protein kinase	MMP	Métalloprotéinases matricielles
ARN	Acide ribonucléique	Mn-SOD	SOD manganèse
ATP	Adénosine triphosphate	MP	Matières particulaires
C=C	Carbone-carbone insaturées	MSM	Méthylsulfonylméthane
C=O	Oxygène carbonyle	MTT	3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) 2,5-diphényl tétrazolium bromide
c3OHM	3-hydroxy mélatonine cyclique	n-3	Les acides gras oméga 3
Ca²⁺	Ions calcium	n-6	Les acides gras oméga 6
CAT	Catalase	NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
Cd	Cadmium	NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène
CD4+ TH1	Lymphocytes T auxiliaires ou T helper	NaOH	Hydroxide de Sodium

CeO2-NPs	Nanoparticules d'oxide du Cerium	NFκB	Nuclear factor-kappa B
CH	Liaison carbone- d'hydrogène	Ni	Nickel
CHO	Carbone -Hydrogène et Oxygène	NK	Natural killer
CHs-NPs	Nanoparticules de chitosane	NKT	Tueur naturel T
Co	Cobalt	NMRI	Naval medical research institute
COX-1	Cyclooxygénase 1	NO	Oxyde nitrique
COX-2	Cyclooxygénase 2	NO•	Monoxyde d'azote
CPA	Cellule présentatrice d'antigène	NOD	Protéines à domaine d'oligomérisation se liant aux nucléotides
Cr	Chrome	NOS	Nitric oxide synthase
CSC	Cellules souches cancéreuses	NOX	Oxydases d'azote
Cu	Cuivre	Nrf2	Facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2
CuZn-SOD	SOD cuivre-zinc	O₂	Oxygène
CYP	Cytochromes P450	O₂⁻	Ion superoxyde
Cys	Cystéine	P/V	Poids /volume
DAMP	Motif moléculaire associé aux dommages	P38	Protéines kinases activées par le mitogène p38
DCM	Dichlorométhane	P53	Tumor protein 53
DMEM	Dulbecco's modified eagle's medium / high glucose	PAF	Facteur d'activation des plaquettes
DMSO	Diméthylsulfoxyde	PAMP	Motifs moléculaires associés aux pathogènes
DPBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline	PG	Prostaglandines
EDTA	Acide éthylène-diamine-tétra-acétique	PGD2	Prostaglandine D2
eNOs	Oxyde nitrique synthase endothéliale	PGE2	Prostaglandine E2
ERA	Espèces réactives de l'azote	PGF2α	Prostacycline F2-alpha
ERK	Kinase à régulation extracellulaire	PGG2	Prostaglandine G2
ERO	Espèces réactives de l'oxygène	PGH2	Prostaglandine H2
EROA	Espèces réactives d'oxygène et d'azote	PGHS	Prostaglandine H synthase
EtOH	Ethanol	PGI2	Prostacycline I2
FAD	Flavine adénine dinucléotide		
FBS	Sérum bovin fœtal		

Fe	Fer	PI3K-AKTmTOR	Phosphatidylinositol-3-kinase-mammalian target of rapamycin
GBM	Glioblastome	PLA2	Phospholipase A2
GCS	Glucocorticostéroïde	PMN	Polynucléaires neutrophiles
Gly	Glycine	PPP	Pentoses phosphates
GM-CSF	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages	pRb	Retinoblastoma protein
GPx	Glutathion peroxydase	PRR	Récepteur de reconnaissance des formes
GR	Glutathion réductase	PTK	Protéine tyrosine kinases
GSH	Glutathion (forme oxydé)	PTP	Protéine tyrosine phosphatase
GSSG	Glutathion (forme réduite)	RE	Réticulum endoplasmique
H& E	Hématoxyline et Eosine	RIG-I RLR	Récepteurs semblables au gène I inductible à l'acide rétinolique
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène	RPMI	Roswell Park Memorial Institute medium
HCl	Acide chlorhydrique	S	Seconde
HEK-293		Se	Sélénium
	Human Embryonic Kidney		
HIF-1	Facteur 1 inductible à l'hypoxie	-SH	Sulfhydryle
HPLC-DAD-HRMS	High-performance liquid chromatography-diode array detector/High resolution / Mass spectrophotometry	SOD	Superoxyde dismutase
IC50	Concentration inhibitrice	TGF-β	Facteur de croissance transformant-β
IFN-γ	Interferon-gamma	Thr	Thyrosine
IL-1- β	Interleukine-1-beta	TIMP	Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases
IL-1-α	Interleukine-1 alpha	TLR	Récepteurs Toll-like
IL-33	Interleukine-33	TNFα	Facteur de nécrose tumorale alpha
IL-6	Interleukine 6	TXA2	Thromboxane A2
IL-8	Interleukine 8	U87-MG	Lignée cellulaire de glioblastome humain
IR	Radiations ionisantes	UPR	Réponse aux protéines non repliées
IRA	Insuffisance rénales aiguës	UV	Ultraviolette
IRC	L'insuffisance rénale chronique	VCR	Vincristine
kDa	Kilodalton	VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1	Vis	Visible
KIO3	Iodate de potassium	Vp-16	Vepesid 16
LOO•	Radical peroxyde lipidique	W/ V	Poids/volume
LPO	Lipid peroxidation	XO	Xanthine oxydases
LT	Leucotriènes	Zn	Zinc
LTA4	Leucotriène A4		
LTB4	Leucotriène B4		
LTC4	Leucotriène C4		
LTD4	Leucotriène D4		
LTE4	Leucotriène E4		

Table de matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des figures

Liste des tableaux

Lise d'abréviation

1^{ère} Partie : Revue Bibliographique

Chapitre I : Inflammation et traitement

Introduction générale.....	1
I. Généralités.....	5
1. Définition	5
1.1. Les types de l'inflammation	5
1.1.1. L'inflammation aiguë	5
1.1.2. L'inflammation chronique.....	6
2. Les mécanismes de la réponse inflammatoire.....	7
3. Les médiateurs de l'inflammation.....	9
3.1. Le métabolisme de l'acide arachidonique (AA)	9
3.1.1. Phospholipase A2 (PLA2).....	9
3.1.2. Cyclooxygénase (COX)	9
3.1.3. 5-lipoxygénase (5-LOX)	9
3.1.4. Prostaglandine (PG)	9
3.1.5. Les leucotriènes (LT)	10
3.2. Cytokines pro-inflammatoires	10
3.3. Chimiokines.....	10
4. Les cellules de la réponse inflammatoires	11
4.1. Les neutrophiles.....	11

4.2. Les basophiles et les mastocytes	11
5. Traitement de l'inflammation	11
5.1. Traitement synthétique.....	11
5.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
5.1.1.1. Classification.....	11
5.1.1.2. Mécanisme d'action.....	12
5.1.2.3. Les effets secondaires de AINS.....	13
5.1.2. Les antiinflammatoires stéroïdiens	14
5.2. Traitements naturels.....	14
5.2.1. Harpagophytum procumbens.....	14
5.2.2. Curcuma longa L.	14
5.2.3. Berberis vulgaris L.....	15

Chapitre II: Stress oxydatif et traitement

I. Généralités.....	16
1. Définition	17
1.1. Le stress oxydatif.....	17
1.2. Les formes réactives d'oxygène (ERO).....	18
1.3. Les espèces azotées réactives (ERA).....	19
2. Génération des ERO	20
2.1. Les sources intracellulaires d'ERO	20
2.1.1. Les mitochondries.....	20
2.1.2. NADPH Oxidases (NOX)	21
2.1.3. Le réticulum endoplasmique (RE).....	22
2.1.4 Xanthine oxydase.....	22
2.2. Les sources exogènes.....	22
2.2.1. Rayonnement UV	22
2.2.2. Contaminants.....	23
2.2.2.1. Les métaux lourds.....	23
2.2.2.2. Pesticides.....	23
2.2.3. L'alcoolisme et le tabagisme.....	23
2.2.4. Les médicaments.....	24

2.2.5. Aliments	25
3. Dommages oxydatifs induits par le stress oxydatif.....	25
3.1. Dommages oxydatifs des acides nucléiques (ADN/ARN)	25
3.2. Peroxydation des lipides	26
3.3. Oxydation des protéines.....	27
4. Le système antioxydant de défense	27
4.1. Système de défense non enzymatique.....	28
4.1.1. Glutathion (GSH).....	28
4.1.2. Les β -carotènes	28
4.1.3. Vitamine E.....	29
4.1.4. Vitamine C	29
4.1.5. La mélatonine	29
4.2. Système de défense enzymatique	30
5. Stress oxydatif et physiopathologie.....	32
5.1. Le vieillissement.....	32
5.2. Cancer	32
5.3. L'athérosclérose	33
5.4. Parkinson.....	33
6. Espèces réactives d'oxygène et le fonctionnement cellulaires	34
7. Le traitement antioxydant	34
7.1. Traitements synthétiques.....	34
7.1.1. Hydroxyanisole butylé (BHA) et l'hydroxytoluène butylé (BHT)	34
7.1.2. TBHQ (tert-butylhydroxyquinone).....	35
7.2. Traitement naturel.....	35
7.2.1.Plantes médicinales avec une activité antioxydante	35
7.2.1.1. <i>Psidium guajava</i> L.....	35
7.2.1.2. <i>Carum carvi</i> L.....	36
7.2.1.3. <i>Taraxacum officinale</i>	36
7.2.1.4. <i>Anthemis cotula</i> L.....	36

Chapitre III: Cancer et traitement

I. Généralités	37
1. Définition du cancer	38

2. Transformation d'une cellule normale en cellules cancéreuses.....	38
2.1. Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse	38
2.2. Les facteurs carcinogènes	39
2.2.1. Les carcinogènes physiques	40
2.2.1.1. Rayonnement ionisant.....	40
2.2.1.2. L'amiante.....	40
2.2.2. Les carcinogènes chimiques	40
2.2.2.1. N-Nitrosamines.....	41
2.2.2.2. Contraceptifs oraux.....	41
2.2.2.3. Amines aromatiques.....	41
2.2.3. Les carcinogènes biologiques	41
2.2.4. Mode de vie	42
2.2.4.1. L'alcool.....	42
2.2.4.2. Tabac.....	42
3. Les étapes de cancérogenèse.....	43
3.1. Initiation	43
3.2. Promotion.....	43
3.3. Progression	44
4. Les types de cancer.....	44
4.1. Cancer gastrique	45
4.2. Cancer de peau (mélanome).....	45
4.3. Cancer de cerveau (gliome).....	46
5. Traitement	46
5.1. Traitement synthétique.....	46
5.1.1. Chimiothérapie	46
5.1.1.1. Etoposide.....	46
5.1.1.2. Vincristine.....	47
5.1.2. La radiothérapie (RT).....	47
5.1.3. Immunothérapie	47
5.2. Effets anticancéreux des composés bioactifs d'origine végétale	48
5.2.1. <i>Achyranthes aspera</i>	48

5.2.2. <i>Annona muricata</i>	48
-------------------------------------	----

Chapitre IV: La plante Morinda

I. Les plantes du genre <i>Morinda</i>	50
1. Botanique	50
2. Utilisations ethnopharmacologiques du genre <i>Morinda</i>	51
3. Les métabolites secondaires du genre <i>Morinda</i>	52
3.1. Phytostérols	52
3.2. Acides organiques et acides gras	53
3.3. Polysaccharides, mono- et oligosaccharides	53
4. Les activités pharmacologiques	54
4.1. Effets anti-infectieux.....	54
4.1.1. Potentiel antimicrobien	54
4.1.2. Potentiel antiplasmodique/antipaludique	55
4.2. Effets sur les troubles digestifs.....	55
4.2.1. Activité purgative/antidiarrhéique	55
4.3. Les effets anti-âges	55
4.4. Activité anti-inflammatoire	56
4.5. Activité antidépressive.....	56
4.6. Activité anticancéreuse	56
4.7. Activités pharmacologiques de <i>Morinda longissima</i>	56
5. Les effets toxicologiques	57
6. Applications industrielles du genre <i>Morinda</i>	57
6.1. Nutrition et <i>Morinda</i>	57
6.2. Les nanotechnologies et <i>Morinda</i>	57
6.3. Textile et <i>Morinda</i>	58
6.4. Métallurgie et <i>Morinda</i>	58
6.5. Réactifs et <i>Morinda</i>	58

2^{-eme} Partie : Partie expérimentale

1. Matériel végétal.....	59
2. Extraction et isolement	59
I. Analyse qualitative.....	59

1. Principe	59
1.1. Préparation de la solution mère	59
1.2. Caractérisation des groupes chimiques	60
II. Analyse quantitative	63
1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux	63
2. Détermination de la teneur en flavonoïdes	63
3. Détermination de la teneur en tanins condensés	64
4. Détermination de la teneur en tanins hydrolysables.....	64
5. Détermination de la teneur en flavonols totaux	65
III. Identification des composés phytochimiques de l'extrait de <i>MLE</i> par analyse LC/MS	65
Résultats et discussion.....	66
I. Analyse qualitative.....	66
II. Analyse quantitative	67
III. Identification des composés poly-phénoliques par analyse HPLC	69
IV. Les activités biologiques	76
1. Activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	76
1.1. Sélection et préparation des animaux	76
1.2. Alimentation et conditions d'élevage.....	77
1.3. Approbation éthique	77
2. Test de toxicité aiguë	77
3. Test anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	78
3.1. Pré-traitement par l'extrait	78
3.2. L'induction de l'inflammation	78
3.3. Injection de carragénine	78
4. Examen histologique.....	79
4.1. Procédé de décalcification.....	79
4.2. Macroscopie	80
4.3. Circulation.....	80
4.4. Inclusion.....	80
4.5. Mise en bloc	80
4.6. Confection des coupes histologiques au microtome.....	81
4.7. Coloration.....	81

4.8. Montage.....	82
4.9. Observation microscopique.....	82
5. Analyse statistique.....	82
IV. Résultats et discussion l'activité anti-inflammatoire de <i>M. longissima</i>	82
IV.1. Toxicité aiguë.....	82
IV.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	83
IV.2.1. Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème de la patte.....	83
IV.2.2. Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte.....	84
IV.3. Examen histologique.....	85
IV. Discussion.....	88
V. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait <i>in vitro</i>	90
1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH.....	90
1.1. Principe.....	90
1.2. Mode opératoire.....	90
2. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power).....	91
2.1. Principe.....	91
2.2. Mode opératoire.....	91
3. Estimation de l'activité de la capacité antioxydante en équivalent Trolox (TEAC) à l'aide de l'essai ABTS ⁺	92
3.1. Principe.....	92
3.2. Mode opératoire.....	92
4. Activité antioxydante <i>in vivo</i>	93
4.1. Les animaux.....	93
4.2. Test de toxicité.....	93
4.3. Induction de stress oxydatif.....	93
4.3.1. Préparation et sélection des doses.....	93
4.3.2. L'intoxication par HgCl ₂	94
4.4. Détermination de paramètres de stress oxydatif.....	94
4.4.1. Préparation de l'homogénat.....	94
4.4.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	94
4.4.3. Capacité de réduction ferrique du plasma (<i>FRAP</i>).....	95
4.4.4. Catalase (CAT) EC :1.11.1.6.....	95
4.4.5. Estimation du glutathion réduit (GSH).....	96

4.4.6. Superoxyde Dismutase (SOD) EC 1.15.1.1.....	97
4.4.7. La glutathion-S transférase (GST).....	97
4.5. Etude histologique	98
4.5.1. Macroscopie	98
4.5.2. Imprégnation.....	98
4.5.3. Inclusion et microtome.....	98
4.5.4. Coloration H&E.....	99
4.5.5. Montage.....	99
4.5.6. Microscopie	99
V.1. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait <i>in vitro</i>	100
V.1.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH	100
V.1.2. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)	101
V.1.3. Activité de piégeage du radical ABTS.....	103
V.2. Corrélation bivariée entre les teneurs en composés phénoliques et l'activité antioxydant	104
V. Discussion	105
VI.4. Activité antioxydante <i>in vivo</i>	109
VI.4.1. Test de toxicité	109
VI.4.2. Détermination de paramètres de stress oxydatif.....	109
VI.4.2.1. La teneur en malondialdéhyde (MDA)	109
VI.4.2.2. La capacité de réduction ferrique du plasma	111
VI.4.2.3. La Catalase (CAT).....	113
VI.4.2.4. La Superoxyde Dismutase (SOD)	115
VI.4.2.5. Le glutathion réduit (GSH).....	117
VI.4.2.6. Le glutathion S-transférase (GST).....	119
VI.4.3. Etude histologique	121
VI.4.3.1. Etude histopathologique rénal	121
VI.4.3.2. Etude histopathologique hépatique	123
VI. Discussion.....	127
VII. Activité anticancéreuse	132
1. Cellules et conditions de culture	132
2. Sous-cultures de cellules et milieux utilisés dans les expériences	132
3. Passage des cellules tumorales.....	133

4. Congélation et stockage des cellules	134
5. L'activité cytotoxique MTT	134
6. Analyse statistique.....	135
VII. Résultats et discussion de l'activité anticancéreuse.....	135
VII. Discussion.....	138
Conclusion & perspectives	141
Références bibliographiques.....	144

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Au cours du siècle dernier, les progrès de la santé publique et de la médecine ont entraîné une augmentation spectaculaire de l'espérance de vie dans le monde entier. En l'absence de nouvelles approches médicales et de bien-être, le monde sera confronté à une charge insupportable de maladies chroniques qui ont déjà un impact social et économique considérable (**Chakravarti et al., 2021**). Des études approfondies sur les mécanismes de l'inflammation, stress oxydatif et cancer et les stratégies pour réduire ses effets ont été suscitées par le lien entre ces maladies.

L'inflammation est une réponse d'immuno-surveillance essentielle à la défense de l'hôte, qui sert à réparer les tissus endommagés et à éliminer les agents toxiques (**Furman et al., 2019; Tristan Asensi et al., 2023**). Cependant, lorsque cette réponse devient chronique, elle se traduit par la présence de cellules du système immunitaire pendant une période de plus en plus longue. Elle joue un rôle crucial dans le développement de nombreuses maladies et troubles complexes tels que les maladies inflammatoires chroniques (**Atsumi et al., 2014; Grivennikov et al., 2010; Murakami et al., 2013**), y compris le syndrome métabolique (**Patel and Patel, 2015**), les maladies neurodégénératives (**Simpson and Oliver, 2020**) et les maladies cardiovasculaires (**Henein et al., 2022**), ainsi que les maladies auto-immunes (**Bellocchi et al., 2022**) et le cancer (**Khandia and Munjal, 2020**). Les AINS sont principalement utilisés pour le traitement des patients souffrant de douleurs et d'affections inflammatoires (**Gupta and Bah, 2016**). Malheureusement, ils sont tristement célèbres pour leurs nombreux effets secondaires graves, notamment les toxicités gastro-intestinales, les risques cardiovasculaires, les lésions rénales et l'hépatotoxicité, ainsi que l'hypertension et d'autres troubles mineurs (**Arfè et al., 2016; Cabassi et al., 2020; Dreischulte et al., 2015; Kim et al., 2021**).

Le stress oxydatif est un déséquilibre cellulaire des molécules oxydantes et anti-oxydantes, qui sont les facteurs causaux à l'origine de diverses conséquences physiopathologiques (**Manoharan et al., 2016; Yu et al., 2022**). Le terme « espèces réactives de l'oxygène » (ERO) désigne un groupe de molécules comportant au moins un atome d'oxygène (**Herb and Schramm, 2021**) et présentant une réactivité supérieure à celle de l'oxygène moléculaire (O₂) (**Santos et al., 2018**). Dans des conditions physiologiques normales, les ERO ont des effets bénéfiques, car ils régulent plusieurs réponses physiologiques importantes par des voies de signalisation sensibles à l'oxydoréduction. En fait, ils contrôlent la croissance, la différenciation et la migration des cellules,

régulent l'adhésion cellulaire (**Shadel and Horvath, 2015; Shields et al., 2021**). Inversement, des niveaux élevés de ERO peuvent entraîner des dommages cellulaires plus importants et irréparables (**Checa and Aran, 2020**) par l'oxydation de l'ADN, de l'ARN (**Lorente et al., 2021**), des glucides (**Black, 2022**), des protéines (**Höhn et al., 2020**) et des lipides (**Ren et al., 2021**), entraînant finalement la mort cellulaire par apoptose ou nécrose (**Ghosh et al., 2018**). En général, l'homéostasie redox cellulaire est maintenue par des systèmes de protection antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la peroxydase (POD), le glutathion (GSH), la γ -glutamyltransférase (GGT), la glutathion réductase (GR), la glutathion peroxydase (GSH-Px), la glutathion S-transférase (GST) la vitamine C et la vitamine E (**Minutoli et al., 2016; Yoshitomi and Nagasaki, 2014; Zhang et al., 2021**). Les médicaments antioxydants bloquent les effets néfastes de la production d'oxygène et empêchent les radicaux libres d'endommager l'organisme en les piégeant et en les neutralisant (**Xu et al., 2021**). Bien que des effets bénéfiques sur la santé aient été signalés, des effets néfastes sur la santé sont plus souvent observés. La toxicité dépend de la dose et un traitement de longue durée (**Liu and Mabury, 2020**).

Le cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde entier et deuxième cause de décès (**Siegel et al., 2023**). Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération et la propagation incontrôlées de cellules anormales. Chez l'homme, le cancer est un processus en plusieurs étapes, qui implique divers changements génétiques ou épigénétiques la transformation maligne des cellules normales (**Aqil et al., 2018**). Diverses thérapies anticancéreuses ont été utilisées pour guérir ou augmenter la durée de vie du patient. Le traitement du cancer est souvent multiforme et fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et/ou la thérapie ciblée (**DeSantis et al., 2014; Siegel et al., 2018; Zugazagoitia et al., 2016**). Différents médicaments synthétiques ont été utilisés pour le traitement pour le traitement de différents cancers, mais ces médicaments sont également associés à plusieurs risques pour la santé du patient ; toxicité gastro-intestinale (**Akbarali et al., 2022**), hématologique (**Remesh, 2012**), de système nerveux (**Was et al., 2022**), hépatique (**Vincenzi et al., 2016**), rénale (**García-Carro et al., 2023**), pulmonaire (**Long and Suresh, 2020**) et cardiaque (**Papazoglou et al., 2021**). L'activation de facteurs de transcription et de gènes pro-inflammatoires induite par les ERO entraîne l'apparition d'une inflammation chronique. Le lien entre l'inflammation et le cancer a été suggéré par des données épidémiologiques et expérimentales (**Greten and Grivennikov,**

2019) et confirmé par des thérapies anti-inflammatoires qui ont montré leur efficacité dans la prévention et le traitement du cancer (Reuter et al., 2010).


Les plantes médicinales jouent un rôle majeur dans la médication depuis le début de la civilisation humaine et contribuent également à la fabrication de médicaments de nos jours (Rastogi et al., 2016). Près de 80 % des habitants des pays développés dépendent de la médecine traditionnelle. La plupart des thérapies utilisent des extraits et des composés actifs (Michel et al., 2020).

La famille des Rubiaceae au Viêt Nam comprend environ 64 genres, dont plusieurs sont très communs et largement répartis dans le pays, comme *Prismatomeris*, *Xanthophytum*, *Randia* et *Morinda*. L'espèce *Morinda longissima* a été désignée comme nouvelle plante taxonomique en 2004 (Cuong et al., 2016). Selon des études précédentes, il a été démontré que la plante *Morinda longissima* a des propriétés hépato-protectrices (Cuong et al., 2016) ;anti-inflammatoire (Ha et al., 2023) et antidiabétique (Nguyen et al., 2017).

Notre travail a été divisé en deux parties distinctes. La première partie a examiné brièvement la revue bibliographique en quatre chapitres différents : l'inflammation et son traitement, le stress oxydatif et son traitement, le cancer et son traitement, et le quatrième chapitre a traité la plante *Morinda*. La deuxième partie étant consacré aux axes expérimentaux *in vitro* et *in vivo*.

L'objectif de la présente étude consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire, antioxydante, et anticancéreuse d'un extrait obtenu à partir des racines de *Morinda longissima*. Premièrement, les analyses quantitatives et qualitatives de certains composés phénoliques (polyphénols totaux, flavonoïdes, tanins condensés et hydrolysables et les flavonols) ont été évalué cet extrait. On a également effectué des analyses chromatographiques du profil phénolique à l'aide d'une HPLC.

Deuxièmement, l'activité anti-inflammatoire *in vivo* a été évalué par un test de carragénine chez les souris NMRI avec la détermination de pourcentage d'augmentation et d'inhibition de l'œdème. En plus, L'activité antioxydante de cet extrait est évaluée *in vitro* par le test du DPPH, la méthode de la chélation du fer ferreux (FRAP) et la méthode du pouvoir réducteur (ABTS). L'effet de *Morinda longissima* a été évalué sur l'activité antioxydante *in vivo* par le HgCl₂ induit



le stress oxydatif chez les femelles rats Wistar. Les études *in vivo* ont été suivie par des analyses histologiques. Enfin, une étude est menée sur l'effet anticancéreux de cet extrait en utilisant trois lignées de cellules cancéreuses correspondant aux cancers humains, à savoir les cellules U87-MG (cellule du gliome malin), les cellules AGS (cellule de l'adénocarcinome gastrique), les cellules MEMO (cellule du mélanome de la muqueuse buccale). La méthode de MTT a été employée pour évaluer l'efficacité anticancéreuse et préventive de l'extrait de *Morinda longissima*. Tous les analyses ont été appuyée par une étude statistique en utilisant les logiciels XLSTAT version 2023.1.1(1401) et Graphpad prism 10 (2.3), suivie par une discussion. Finalement, on a établi une conclusion globale et des perspectives afin de caractériser cette recherche actuelle.

PARTIE I
REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
L'INFLAMMATION
ET TRAITEMENT

I. Généralités :

L'inflammation est une partie normale et intégrale du processus de guérison et se réfère à la réponse causée par une blessure. Au cours de l'inflammation, plusieurs processus cellulaires et moléculaires sont mobilisés pour rétablir l'homéostasie et résoudre l'inflammation (**Hajj et al., 2023**). L'inflammation se caractérise au niveau tissulaire par des symptômes : rougeur, gonflement, fièvre et douleur. Une cinquième composante, la perte des fonctions organiques, a été ajoutée récemment (**Leon et al., 2023**).

1. Définition

Est une réponse immunitaire innée et mécanisme de défense (**Khanna et al., 2023**) essentielle aux infections microbiennes et les lésions tissulaires, elle orchestre également l'immunité adaptative à long terme (**Li et al., 2023**). Est un processus complexe et crucial qui protège l'organisme (**Fayez et al., 2023; Hongzhi et al., 2022**). L'inflammation bien connue induite par les agents pathogènes, qui est principalement due aux des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) causés par des bactéries ou des virus. D'autres inducteurs non pathogènes peuvent inclure la cicatrisation des plaies, les traumatismes, les brûlures et les allergies (**Khoyratty et al., 2022**).

1.1. Les types de l'inflammation

1.1.1. L'inflammation aiguë

Est une réponse préliminaire de l'organisme à des stimuli dommageables, elle est obtenue par un mouvement amplifié de plasma et de leucocytes dans les tissus blessés à partir du sang. Les caractéristiques sont notamment une vasodilatation et une perméabilité accrue des capillaires (**Khanna et al., 2023**). Ce type d'inflammation présente des symptômes qui ne durent que quelques jours (**Hajj et al., 2023**). Le déclenchement de l'inflammation se caractérise par une accumulation PMN et de monocytes-macrophages dans la zone infectée pour contribuer à l'élimination des pathogènes. Cette phase s'accompagne de nombreux médiateurs pro-inflammatoires, notamment les leucotriènes, les prostaglandines, la bradykinine, les cytokines et d'autres (**Bogeska et al., 2022; Pawelec et al., 2014**). L'inflammation aiguë peut passer au stade chronique qui peut s'accompagner par l'apparition de plusieurs affections y compris les tumeurs malignes, les maladies cardiovasculaires et le diabète (**Chen et al., 2018**).

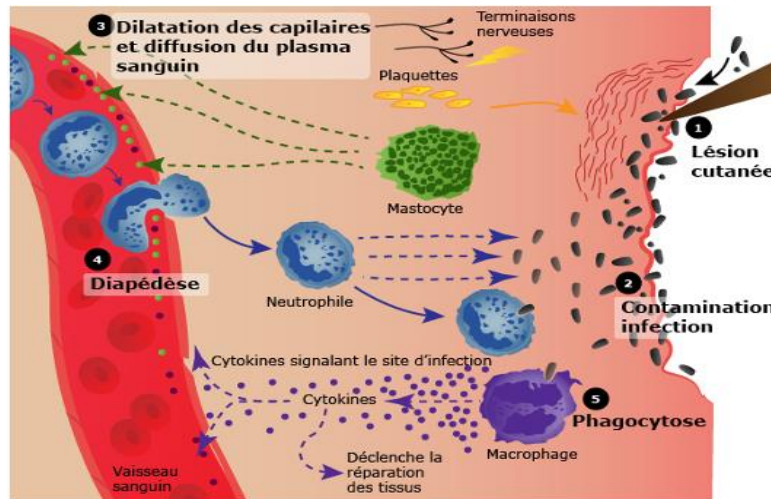


Figure 01 : Cellules et molécules impliquées dans l'inflammation aiguë (Duncan & Cooper, 2020).

1.1.2. L'inflammation chronique

Est une réponse inflammatoire prolongée qui entraîne une modification avancée des types de cellules existant à l'endroit de la blessure (Furman *et al.*, 2019). Le stimulus peut être constitué d'agents infectieux à faible virulence ou d'altérations des tissus de l'hôte dues à des réponses à des composants endogènes (Fleit *et al.*, 2014). Est une inflammation de longue durée que l'inflammation aiguë (Hajj *et al.*, 2023). D'autre part, l'inflammation aiguë incontrôlée évolue vers une inflammation chronique, qui est une composante de nombreuses pathologies telles que l'arthrite, la colite, le cancer (Besedovsky *et al.*, 2019), l'obésité, vieillissement (Franceschi *et al.*, 2018), les maladies cardiovasculaires et neurologiques (Bogeska *et al.*, 2022). Contrairement aux réponses inflammatoires aiguës, les interactions entre les cellules du système immunitaire inné (phagocytes mononucléaires) et adaptatif (sous-ensembles de lymphocytes T) se produisent sur les sites d'inflammation chronique (Ratheesh *et al.*, 2023) (Figure 02).

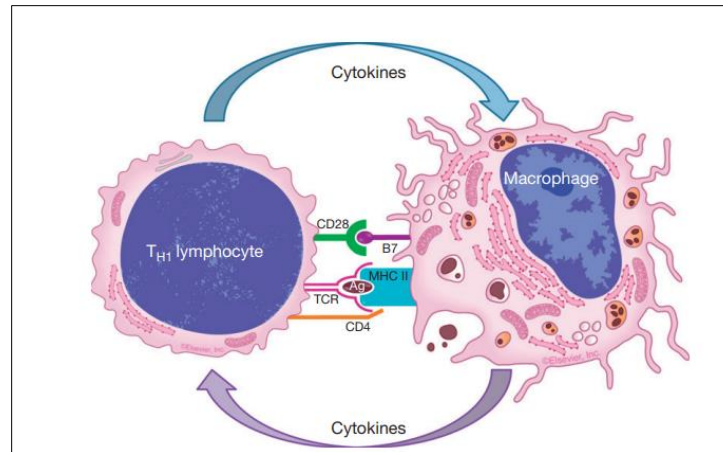


Figure 02 : L'interaction entre les macrophages et les cellules $CD4^+$ TH1 implique une liaison bidirectionnelle entre les récepteurs cellulaires et des communications par l'intermédiaire des cytokines sécrétées par chaque type de cellule (Fleit *et al.*, 2014; Poureau & Metges, 2021).

2. Les mécanismes de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est l'activation coordonnée de voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires (Chen *et al.*, 2018). Bien que les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de sa localisation dans l'organisme (Medzhitov, 2021), ils partagent tous un mécanisme commun, que l'on peut résumer comme suit : 1) les récepteurs de motifs à la surface des cellules reconnaissent les stimuli néfastes (Leon *et al.*, 2023) ; 2) les voies inflammatoires sont activées ; 3) des marqueurs inflammatoires sont libérés ; et 4) les cellules inflammatoires sont recrutées (Furman *et al.*, 2019). Pendant l'inflammation cellulaire de nombreux signaux et molécules de danger endogènes sont libérés (Kumar *et al.*, 2022). Certains PRR reconnaissent également divers signaux endogènes activés des tissus (Gudkov & Komarova, 2016) ou des cellules (Gong *et al.*, 2020). Ces signaux PAMP et DAMP (Jeune *et al.*, 2017; Land *et al.*, 2016). Les DAMP sont des cytokines telles que les interleukines ($IL1\alpha$, $IL-33$), les mitochondries, l'ARN et l'ADN. Comme la montre **figure 2**.

Les familles de PRR comprennent des récepteurs tels que : Toll-like (TLR), NOD (Cao, 2016) et (RIG)-I (RLRs) (Takeuchi & Akira, 2010). Ils sont exprimés par les cellules myéloïdes, telles que les monocytes et les macrophages. Également par les lymphocytes, les fibroblastes, les cellules dendritiques et cellules épithéliales (Netea *et al.*, 2017). La stimulation cellulaire

déclenche processus inflammatoires par la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

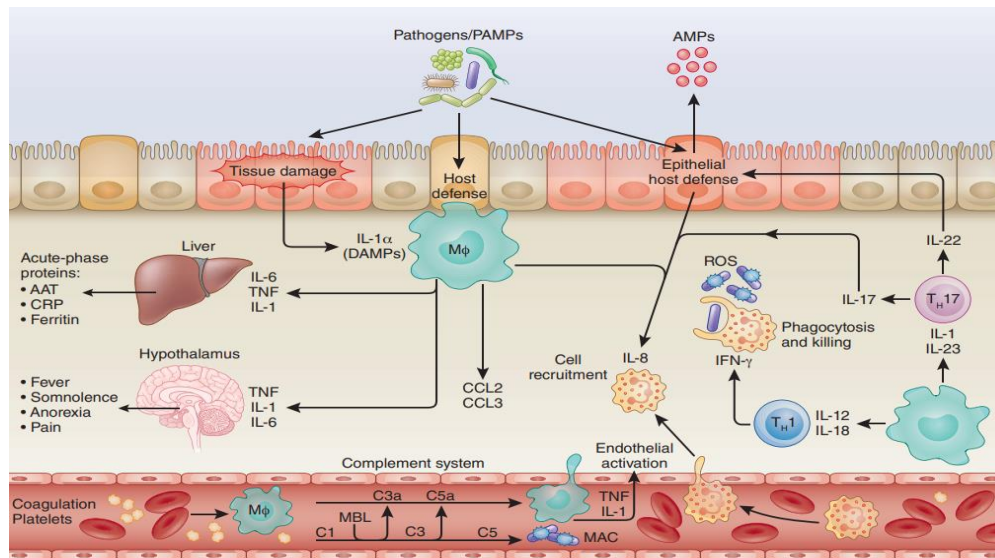


Figure 03 : Mécanismes immunologiques conduisant à l'induction d'une inflammation au cours des premières étapes de la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants (Netea *et al.*, 2017).

Ce processus entraîne ensuite l'activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires telles que la voie MAPK (Yue & López, 2020). Les MAPK (Miao *et al.*, 2022) sont une famille de protéines kinases qui régulent la prolifération, l'apoptose, l'inflammation, le stress oxydatif et la différenciation cellulaire (Sun *et al.*, 2023). P38 MAPK est une voie de signalisation classique liée à l'inflammation immunitaire (Guo *et al.*, 2020). Une fois que les monocytes atteignent la région de l'inflammation, ils acquièrent les propriétés des macrophages (Sreejit *et al.*, 2020). Les macrophages sont les toutes premières cellules (Bercovici *et al.*, 2019) du système immunitaire qui jouent un rôle essentiel dans la régénération des tissus, la cicatrisation des plaies et l'homéostasie (Chitu & Stanley, 2017; Sreejit *et al.*, 2020). Les deux types de macrophages activés (M1 et M2) traités avec des PAMPs (Tabas & Bornfeldt, 2020) sécrètent des cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et les interleukines (Azeredo *et al.*, 2017; Banesh *et al.*, 2022; Ty *et al.*, 2019). D'autres cellules seront activées, ce qui aura pour effet d'attirer davantage de cellules immunitaires inflammatoires dans la région touchée par l'inflammation (Dhuriya & Sharma, 2018; Yang *et al.*, 2015).

3. Les médiateurs de l'inflammation

Une variété de médiateurs chimiques provenant du système circulatoire, des cellules inflammatoires et des tissus lésés contribuent activement à la réponse inflammatoire (Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

3.1. Le métabolisme de l'acide arachidonique (AA)

L'acide arachidonique (AA) est un acide arachidique insaturé catalysé par la phospholipase A2 (PLA2) après activation par des stimuli et des médiateurs inflammatoires. L'AA est ensuite métabolisé pour produire divers métabolites qui sont activement impliqués dans le développement de diverses maladies inflammatoires, telles que le cancer, la pneumonie et l'arthrite.

3.1.1. Phospholipase A2 (PLA2)

La PLA2 est l'enzyme limitant la vitesse de la biosynthèse de l'AA à partir des phospholipides membranaires et constitue une cible extrêmement importante pour des médicaments tels que les AIS (Chinnasamy *et al.*, 2019; Ren *et al.*, 2017).

3.1.2. Cyclooxygénase (COX)

La cyclooxygénase (COX ; PGHS) est composée des isoenzymes COX-1 et COX-2 (Li *et al.*, 2021). La COX est une enzyme clé limitant la vitesse de la synthèse des PG, qui peut induire la production de diverses PG et de thrombocytes par l'AA (Cao *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022).

3.1.3. 5-lipoxygénase (5-LOX)

Est une enzyme clé qui catalyse la transformation de l'AA en leucotriènes (LT) (Yang *et al.*, 2021). Les LT sont des médiateurs jouent un rôle important dans de nombreuses maladies. 5-LOX est donc considérée comme une cible classique pour les médicaments anti-inflammatoires (Ren *et al.*, 2020).

3.1.4. Prostaglandine (PG)

Par l'intermédiaire du catalyseur prostaglandine H synthase, l'AA est successivement transformée en métabolites intermédiaires de la prostaglandine, la PGG2 et la PGH2 (Lin *et al.*, 2020). Ensuite, les prostaglandines synthases catalysent les métabolites de diverses

prostaglandines bioactives, notamment la PGI₂, la PGE₂, la PGF₂ α , la PGD₂ et le thromboxane A₂ (TXA₂). Les PG jouent un rôle crucial dans diverses inflammations (Murata *et al.*, 2020).

3.1.5. Les leucotriènes (LT)

Par l'intermédiaire du catalyseur 5-LOX, l'AA est principalement transformé en acide 5-hydroperoxyeicosatétraénoïque (5-HpETE) (Shi *et al.*, 2021). Le 5-HpETE est extrêmement instable et se dégrade facilement en leucotriène A₄ (LTA₄). Actuellement, les LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ et LTF₄ sont des médiateurs de l'inflammation reconnus pour diverses maladies (Wang *et al.*, 2020).

3.2. Cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines sont des protéines sécrétées par les cellules dans les tissus lésés (Braz-silva *et al.*, 2018). Les cytokines produites par les lymphocytes sont appelées lympho-cytokines et celles produites par les macrophages mononucléaires sont appelées cytokines mononucléaires (Huang *et al.*, 2020; Zhai *et al.*, 2020). Certains sont sécrétées par les cellules phagocytaires et les cellules NK (Sudholz *et al.*, 2023) et par les cellules (CPA) (Gadjalova *et al.*, 2023; Hemmi, 2006). L'IL-8, et en particulier l'interleukine-6 (IL6), IL-1 (Bretheau, 2021) et le TNF- α (Mahendra *et al.*, 2021) sont des cytokines pro-inflammatoires classiques produites lors de phase initiale du processus inflammatoire (Hongzhi *et al.*, 2022). Avec les prostaglandines, cytokines participent à l'initiation et à la régulation des processus inflammatoires (Araujo-pires *et al.*, 2014) par l'activation et la différenciation des ostéoblastes, l'activation et la prolifération des fibroblastes, la production de collagène, la néovascularisation (Braz-silva *et al.*, 2018) et la régulation du système immunitaire (Aab *et al.*, 2014; Turner *et al.*, 2014).

3.3. Chimiokines

Ils représentent une famille de petites protéines (8-10kD) qui sont associées à la migration et à l'activation des leucocytes et des sélectines (Braz-silva *et al.*, 2018). Les chimiokines, se distingue par chimio-attraction. Elles facilitent le recrutement et la migration des cellules inflammatoires vers le site de l'inflammation via l'endothélium et l'épithélium (Allam *et al.*, 2020).

4. Les cellules de la réponse inflammatoires

La réponse inflammatoire implique un réseau hautement coordonné de nombreux types de cellules (Verre et *al.*, 2024).

4.1. Les neutrophiles

Sont les principaux médiateurs cellulaires de la réponse inflammatoire aiguë. Les neutrophiles migrent du sang vers le site de la lésion en raison de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire à la suite de la dégranulation des basophiles ou des mastocytes, de l'activation du complément, la libération de prostaglandines et de leucotriènes, ce qui peut également se traduire par une augmentation du nombre de neutrophiles circulants (Germolec et *al.*, 2018).

4.2. Les basophiles et les mastocytes

Les basophiles et les mastocytes contiennent des granules cytoplasmiques qui servent de réservoirs pour les médiateurs solubles qui interviennent dans de nombreux aspects de la réponse inflammatoire. La sécrétion du facteur d'activation des plaquettes (PAF) par les mastocytes augmente également la perméabilité vasculaire et, dans le même temps, stimule la libération de médiateurs inflammatoires par les plaquettes, ce qui entraîne l'activation des neutrophiles (Germolec et *al.*, 2018).

5. Traitement de l'inflammation

5.1. Traitement synthétique

5.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ce sont l'un des produits pharmaceutiques les plus utilisés à l'échelle mondiale (Wilkinson et *al.*, 2017). Actuellement, les AINS font partie des médicaments en vente libre les plus populaires dans le monde, représentant plus de 20 % de l'ensemble des médicaments prescrits (Kandasamy et *al.*, 2021).

5.1.1.1. Classification

Les AINS peuvent être classés en fonction de nombreuses caractéristiques, notamment la sélectivité de la COX, les propriétés physico-chimiques, leur structure et pharmacologiques (Conaghan, 2012). Les AINS sont une catégorie de médicaments comportant des groupes phényle

et carboxyle. Certains sont caractérisés par des atomes de carbone hydroxyle, amide et chiral (figure 4) qui contribuent à leur grande polarité, leur solubilité, leur non-volatilité, leur chiralité et leur capacité à être absorbés par la lumière ultraviolette (UV) (Lin *et al.*, 2023).

5.1.1.2. Mécanisme d'action

Les AINS sont principalement utilisés pour le traitement des patients souffrant de douleurs et d'affections inflammatoires (Badri *et al.*, 2016) telles que les douleurs chroniques (Ho *et al.*, 2018; Moore *et al.*, 2015), l'arthrose (Geczy *et al.*, 2023; Richette *et al.*, 2015; Wolff *et al.*, 2021), la polyarthrite rhumatoïde (Khan *et al.*, 2021), les affections chirurgicales postopératoires, les crampes menstruelles et sont même largement utilisés comme analgésiques (Ghanim *et al.*, 2022) et antipyrétiques (Gupta & Bah, 2016).

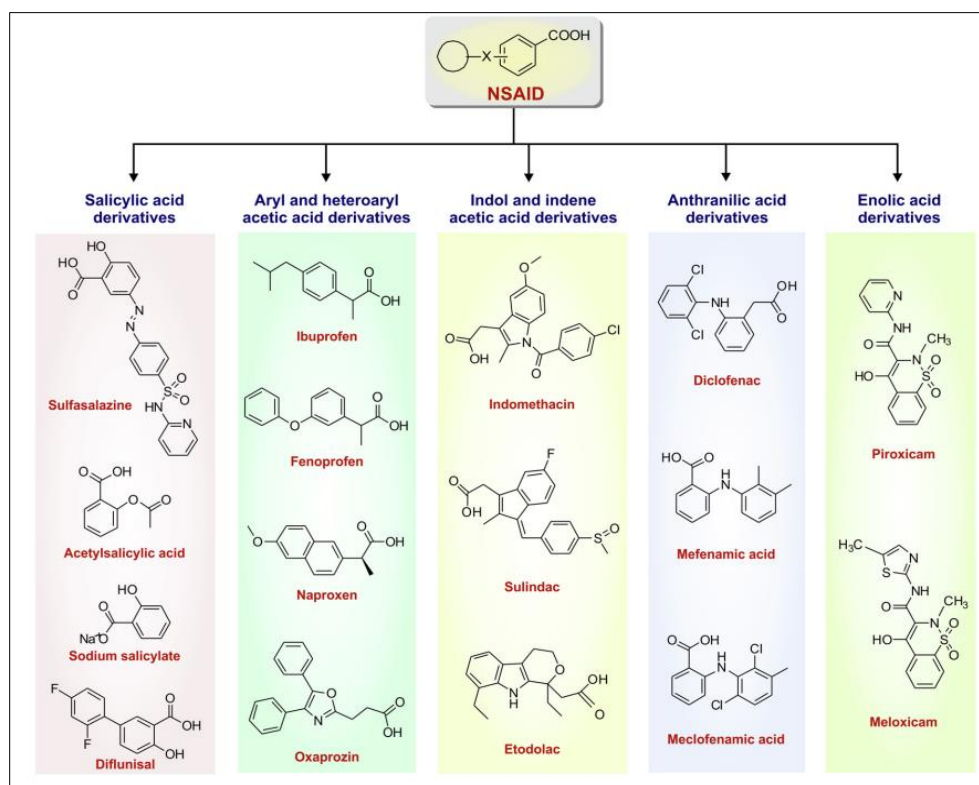


Figure 04 : Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en fonction de leur structure (Bindu *et al.*, 2020).

Les voies d'action dépendantes et indépendantes du PGHS sont les deux mécanismes les plus largement acceptés par lesquels les AINS agissent (Zarghi & Arfaei, 2011). L'action des AINS repose sur la production des prostanoides pour réguler l'inflammation des tissus

(Langhendries, 2021). Les COX-1 et COX-2 sont des cibles pharmacologiques des AINS et des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxib) (**tableau 01**).

Tableau 01: Le mécanisme moléculaire des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Zakiyah et al., 2022)

Substance	Classe de médicaments	Mécanisme pharmacologique	Référence
<i>Colecoxib/</i> <i>Rofécoxib/</i> <i>Etoricoxib/</i> <i>Naproxen</i>	AINS (sélectif) AINS (COX-2 sélectif)	-Inhibition sélective de COX -Perturbation de processus de conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines /PPG2.	(Kresnadi & Mulyo, 2016; Ruslin et al., 2022; Soleha et al., 2018; Zakiyah et al., 2022)
<i>Piroxicam /</i> <i>Indometasin/</i> <i>Ketoprofen/</i> <i>Ibuprofen/</i> <i>Aspirin/</i>	AINS (non sélectif)	-Inhibition la synthèse des prostaglandines par inhibition de la COX-1 et COX-2. - Inhibition de PGE2 de thromboxane A2	(Chen & Ouyang, 2017; Orlando et al., 2015; Sadeq, 2018; Vishwakarma & Negi, 2020; Wahyudhie et al., 2013)
<i>Paracétamol</i>	Antipyrétique/ Analgésique	-Inhibition de peroxydase impliquée dans la la synthèse des prostanoides par les enzymes (COX-1 et COX-2). -Un agent réducteur de PGG2	(Ayoub, 2021; Hidayat, 2020)

5.1.1.3. Les effets secondaires de AINS

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez des patients, souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de douleurs, qui ont pris des AINS (Tsujiimoto et al., 2018). Un risque d'événements coronariens liés à l'utilisation d'AINS à des doses plus faibles et pendant de courtes périodes pour le traitement de la douleur aiguë ou de la fièvre (Moore, 2020). Ils comportent un risque important de lésions rénales (Lucas et al., 2018), qui comprennent des lésions rénales aiguës (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC), la glomérulonéphrite et la nécrose

(Bensman, 2020; Şener & Okşul, 2020). Bien que deux AINS, le sulindac et le diclofénac, soient le plus souvent liés à l'hépatotoxicité (Sriuttha et al., 2018).

5.1.2. Les antiinflammatoires stéroïdiens

Les glucocorticostéroïdes (GCS) sont les anti-inflammatoires les plus anciens et les plus largement utilisés. Ils sont très efficaces pour traiter les maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires. Leurs activités reposent sur leur capacité à réduire la synthèse de plusieurs cytokines (IL-1, -2, -3,-4, -5, -6, -8, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) par de nombreuses cellules (macrophages, monocytes, lymphocytes, fibroblastes, cellules épithéliales et endothéliales) (Fokkens et al., 2012; Mullol & Alobid, 2011).

5.2.Traitements naturels

Les AINS sont des produits pharmaceutiques figurent dans le catalogue des polluants émergents (Ranjan et al., 2022). L'utilisation clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens s'accompagne souvent d'effets secondaires nocifs et toxiques (Pahwa et al., 2024). Par conséquent, la recherche de thérapeutiques alternatives à base de plantes est impérative.

5.2.1. *Harpagophytum procumbens*

Est connu pour la présence de divers glycosides iridoïdes (Muzila et al., 2018). Parmi eux, l'harpagoside et l'harpagide sont les glycosides iridoïdes les plus étudiés dans le cadre de recherches associant leurs propriétés à des actions anti-inflammatoires, analgésiques, antioxydantes et anti-arthritiques (Mariano et al., 2022). En outre, des glycosides phénoliques peuvent également être trouvés, tels que le 8-feruloylharpagide, le verbascoside, le leucosceptoside et le pagoside (Gxaba & Manganyi, 2022; Parenti et al., 2016; Rahimi et al., 2016). Ces substances phytochimiques suppriment l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et empêchent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) (Bojnurd, 2018; Manon et al., 2015).

5.2.2. *Curcuma longa* L.

La curcumine est un composant majeur de l'épice curcuma, dérivée du *Curcuma longa* L. La plante a été utilisée pour traiter une grande variété d'affections, y compris l'inflammation. La curcumine serait un puissant inhibiteur des voies de signalisation pro-inflammatoires, notamment

les voies NF κ B, MAPK, COX et LOX, pour réguler à la baisse la sécrétion de cytokines et d'inhiber l'expression des molécules d'adhésion cellulaire (Gupta et al., 2013; Khumalo et al., 2022).

5.2.3. *Berberis vulgaris* L.

Est une plante médicinale dont le principal constituant est un alcaloïde isoquinoléine, la berbérine, qui a de multiples effets pharmacologiques : anti-inflammatoires (Khoshandam et al., 2022). Des résultats indiquent que la berbérine peuvent inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine-17 (IL-17), et renforcer l'expression de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'interleukine 10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant- β (TGF- β), dans divers types de cellules et de tissus (Nor et al., 2020; Shakeri et al., 2024).

CHAPITRE II
LE STRESS
OXYDATIF ET
TRAITEMENT

I. Généralités

Les fonctions cellulaires reposent sur une variété de signaux extracellulaires et intracellulaires qui fonctionnent de concert pour maintenir l'homéostasie cellulaire. La plupart, sinon la totalité, des processus cellulaires nécessitent une quantité considérable d'énergie. Les mitochondries ont un rôle crucial, produisant la majorité de l'énergie nécessaire à la croissance et à l'homéostasie cellulaires. Cependant, la face cachée de la production d'énergie est la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) en tant que sous-produits de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie (**Forman and Zhang, 2021a; Tauffenberger and Magistretti, 2021**). Le stress oxydatif dans les cellules provient d'agents externes et de processus endogènes qui génèrent des espèces réactives, soit volontairement, soit lors de la destruction de pathogènes ou de réactions enzymatiques, ou accidentellement (par exemple lors de l'exposition à des radiations, des polluants, des médicaments ou des produits chimiques) (**Halliwell and Gutteridge, 2015; Sies et al., 2017**).

La surproduction de radicaux libres peut endommager les macromolécules telles que les acides nucléiques, les protéines et les lipides (**Mendez-Romero et al., 2022**). Cela conduit à des troubles pathologiques tels que l'obésité, l'insulinorésistance la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, l'inflammation chronique et la dyslipidémie (**Čolak and Pap, 2021; Rizwan et al., 2014**). Les antioxydants jouent un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les radicaux libres (**Petrou and Terzidaki, 2017**).

Les plantes médicinales sont considérées comme une source puissante et facilement accessible d'antioxydants, car elles contiennent un mélange de différents composés chimiques qui peuvent agir individuellement ou en synergie pour guérir la maladie et améliorer la santé (**Bhusal et al., 2020; Chang et al., 2020**). Une seule plante peut présenter une diversité de composés phytochimiques, ce qui représente un certain nombre de propriétés pharmacologiques. Toutefois, de nombreuses plantes médicinales utilisées aujourd'hui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique approfondie et certaines peuvent avoir des effets toxiques graves (**Babaei et al., 2020; Salehi et al., 2020**). Il est donc nécessaire de mener des études scientifiques et cliniques approfondies sur la sécurité et la toxicité des plantes médicinales.

1. Définition

1.1. Le stress oxydatif

Le terme « stress oxydatif » a été inventé par Helmut Sies pour désigner un déséquilibre entre la production d'oxydants et les défenses antioxydantes, susceptible d'endommager les systèmes biologiques (Flohé, 2020). Depuis lors, le domaine de la biologie redox a évolué, passant des concepts de stress oxydatif en pathologie à la signalisation redox en physiologie (Sies, 2017)

Ce déséquilibre peut entraîner des réflexions dangereuses telles que la peroxydation des lipides et des dommages à l'ADN. Les tissus animaux sont exposés en permanence à des sources d'oxygène extrêmement réactives, par exemple l'anion superoxyde, les radicaux hydroxyles, le peroxyde d'hydrogène et d'autres radicaux libres métaboliques résultant de l'exposition aux médicaments, aux radiations ionisantes et aux contaminants pro-oxydants de l'environnement, ce qui entraîne une peroxydation des lipides, une déformation des membranes cellulaires impliquant de nombreux cas pathologiques (Osman *et al.*, 2020).

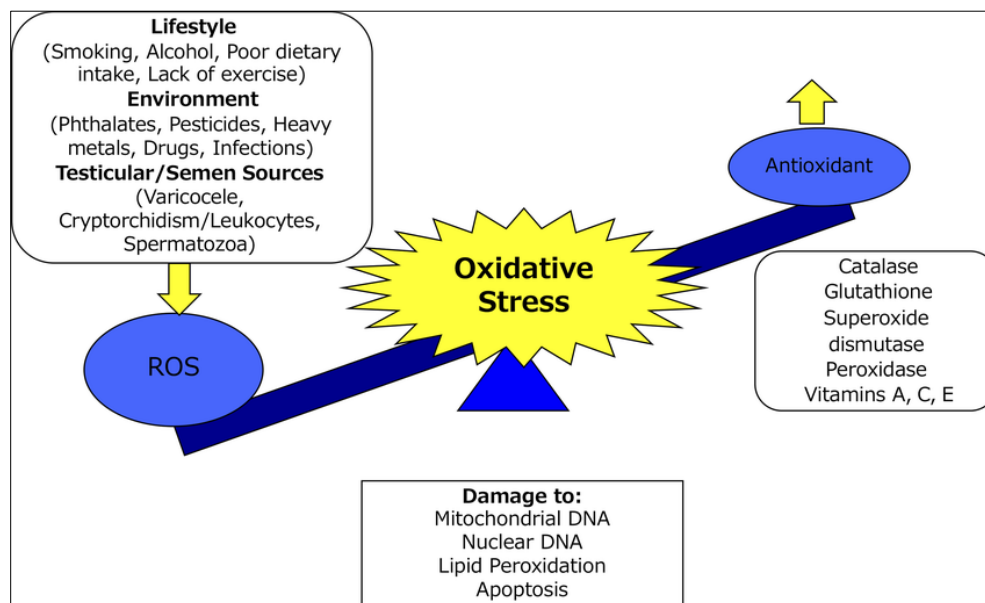


Figure 05: Le stress oxydatif résulte d'une perturbation de l'équilibre homéostatique entre la production de ERO et la capacité antioxydante (Takeshima *et al.*, 2021).

En outre, la production accrue de ERO peut faire basculer l'équilibre redox de la cellule vers l'état oxydatif, conduisant à son dysfonctionnement et même à sa mort. Cependant, l'organisme dispose naturellement de plusieurs mécanismes capables de contrebalancer les effets des ERO, tels que les

antioxydants. Ces antioxydants peuvent être produits en interne ou apportés de l'extérieur ; ils sont capables de détecter les ERO et de réduire l'oxydation des molécules cellulaires affectées. Néanmoins, un système antioxydant déficient peut également contribuer à la pathogenèse de la maladie (Liu et al., 2018; Misrani et al., 2021).

1.2. Les formes réactives d'oxygène (ERO)

Les ERO sont, par définition, des molécules chimiques contenant un atome d'oxygène qui, par le biais de réactions cellulaires et extracellulaires (Forrester et al., 2018) au cours des processus vitaux qui se déroulent chez l'homme et dans d'autres organismes vivants (Kalyanaraman et al., 2018). Ils deviennent plus réactives que l'oxygène lui-même (Taufenberger and Magistretti, 2021). Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des sous-produits normaux d'une grande variété de processus cellulaires, y compris le métabolisme de l'oxygène. Le terme « ERO » est un terme collectif désignant les dérivés instables, réactifs et partiellement réduits de l'oxygène (Nakamura and Takada, 2021). Ils sont présents à la fois sous forme radicale, avec un électron non apparié, sous forme non radicale, et non radicales.

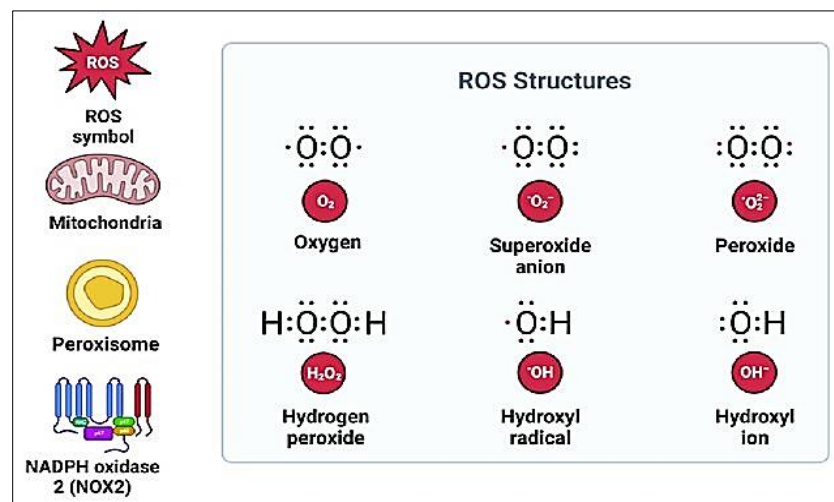


Figure 06: Structure des espèces réactives de l'oxygène et leurs sources (Masenga et al., 2023).

Dans des conditions physiologiques normales, les niveaux de ERO sont strictement contrôlés par l'activité des enzymes antioxydantes (Li et al., 2016), notamment la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (D'Oria et al., 2020).

1.3. Les espèces azotées réactives (ERA)

Les espèces réactives de l'azote (ERA) constituent un autre groupe d'espèces chimiquement réactives importantes (Kwon *et al.*, 2021). Ils sont des radicaux libres dérivés de sources exogènes et endogènes qui jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie d'un système biologique (Inupakutika *et al.*, 2016). Mais aussi ils peuvent endommager les cellules par le biais du stress nitrosatif. L'ERA est dérivé de l'oxyde nitrique (-NO) tels que l'oxyde nitrique et le peroxy-nitrate qui sert un composant de signalisation clé dans divers mécanismes de tolérance au stress et certains d'entre eux sont également impliqués dans le cycle de l'azote (Saddhe *et al.*, 2019).

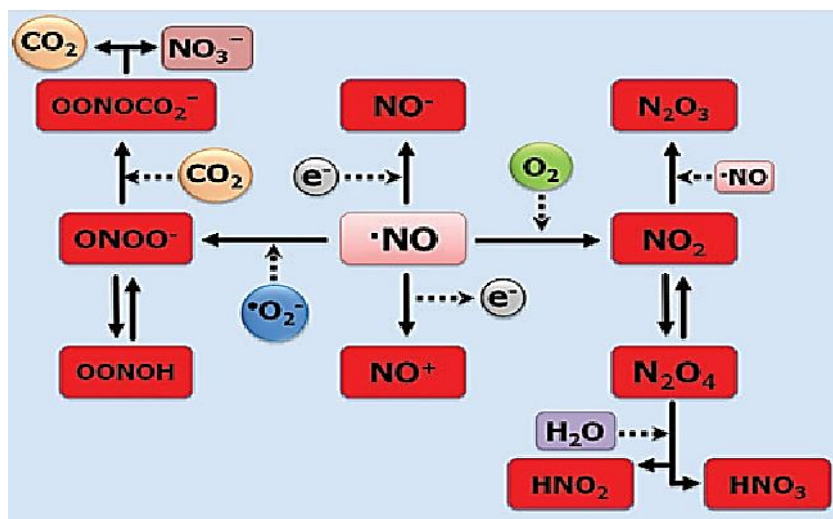


Figure 07 : La structure des espèces réactives de l'azote (ERA) (Tharmalingam *et al.*, 2017).

Tableau 02: Principaux espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote générées (ERA) au cours du métabolisme (Demirci-Cekic *et al.*, 2022; Garcia-Caparros *et al.*, 2021)

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)			Espèces réactives de l'azote (ERA)		
Nom	Symbole	Demi-vie (s)	Nom	Symbole	Demi-vie (s)
Radicaux					
Superoxyde	O ^{•-}	10 ⁻⁶ s	Oxyde nitrique	NO [•]	s
Hydroxyle	•OH	10 ⁻⁶ s	Dioxyde d'azote	NO ₂ [•]	s
Hydroperoxyde	HO ₂ [•]	1 s	Radical nitrate	NO ₃ [•]	s
Peroxyde	ROO [•]	17 s			
Alkoxyde	RO [•]	10 ⁻⁶ s			

Hydroperoxyde organique	ROOH	Stable			
Non radicaux					
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂	Stable	Acide nitreux	HNO ₂	s
Ozone	O ₃	s	Cation nitrosonium	NO ⁺	s
Oxygène singulet	(¹ O ₂ Dg)	10 ⁻⁶ s	Anion nitroxyle	NO ⁻	s
Acide hypochloreux	HOCl	Stable (min)	Peroxynitrite	ONOO ⁻	10 ⁻³ s
			Trioxyde d'azote	N ₂ O ₃	s
			Tétroxyde d'azote	N ₂ O ₄	s
			Acide peroxy nitreux	ONOOH	Stable

2. Génération des ERO

Les ERO peuvent être générés par de multiples facteurs endogènes et exogènes (Fig) (**Li et al., 2013**). Les sources endogènes impliquent les mitochondries, le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène (NADPH), les oxydases (NOX), le réticulum endoplasmique (RE), les xanthine oxydases (XO), l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOs), et d'autres (**Lambeth and Neish, 2014; Sies and Jones, 2020**) au cours des processus de respiration et de photosynthèse.

En revanche, les ERO exogènes impliquent la lumière ultraviolette (UV), les radiations ionisantes (IR), les contaminants et les métaux lourds (**Bhattacharyya et al., 2014**).

2.1. Les sources intracellulaires d'ERO

2.1.1. Les mitochondries

Les mitochondries sont la principale source de ERO dans la cellule et, en particulier, les enzymes de la chaîne de transport d'électrons sont les principaux responsables de ce phénomène (**Kampjut and Sazanov, 2019**). La génération de ERO se produit principalement dans la chaîne de transport d'électrons sur la membrane mitochondriale interne pendant la phosphorylation oxydative, un processus qui crée de l'adénosine triphosphate (ATP) à partir de l'oxygène et de sucres simples (**Han et al., 2017; Zorova et al., 2018**).

Outre les mitochondries, d'autres sources cytosoliques de ROS impliquent la superfamille des cytochromes P450 (CYP) (Letts and Sazanov, 2017; Zhao et al., 2019), des enzymes de l'hème-thiolate, qui fonctionnent comme des monooxygénases. Ce système d'enzymes est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques et la détoxification des xénobiotiques (Aranda-Rivera et al., 2021a). Le P450 utilise le dioxygène moléculaire dont un atome d'oxygène interagit avec le substrat et un second atome d'oxygène, grâce à deux électrons fournis par le NAD(P)H, est réduit en une molécule d'eau. Les deux principaux sites de production de ERO sont les complexes I et III, où se produisent d'importants changements dans l'énergie potentielle des électrons liés à la réduction de l'oxygène (Aranda-Rivera et al., 2021b; Herb and Schramm, 2021). Si le transfert d'un oxygène à une molécule de substrat échappe aux mécanismes de contrôle, le découplage induit la formation des ERO et les des dommages aux biomolécules (Mapuskar et al., 2019).

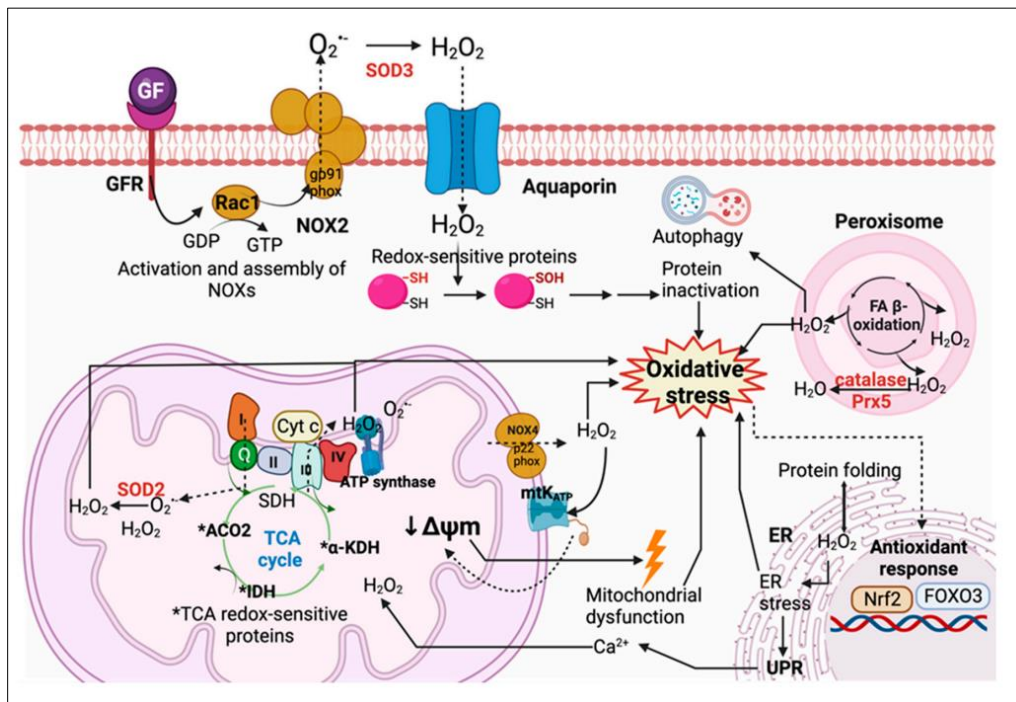


Figure 08: Sources endogènes des espèces réactives d'oxygène et d'azote (Aranda-Rivera et al., 2022)

2.1.2. NADPH Oxidases (NOX)

La formation de ERO se produit d'abord avec la liaison du NADPH (Aparicio-Trejo et al., 2018) au domaine de la déshydrogénase, et les électrons sont transférés séquentiellement du

substrat NADPH au cofacteur FAD (Touyz *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2020), puis aux deux groupes hèmes dans le domaine transmembranaire. De l'autre côté de la membrane, le dernier accepteur d'électrons est l'oxygène, réduit pour former du superoxyde ou du peroxyde d'hydrogène (Fukai and Ushio-Fukai, 2020; Magnani and Mattevi, 2019).

2.1.3. Le réticulum endoplasmique (RE)

Dans des conditions saines, un niveau optimal de ERO est essentiel pour former des liaisons disulfures, un processus critique dans la machinerie de repliement des protéines (Zeeshan *et al.*, 2016). Par conséquent, le succès du repliement des protéines dans le RE dépend de l'environnement approprié dans l'organite, tel que le potentiel d'oxydoréduction et les besoins métaboliques (Adams *et al.*, 2019; Almanza *et al.*, 2019). En revanche, le dysfonctionnement du RE peut générer des protéines dépliées et mal repliées, activant la réponse aux protéines non repliées (UPR), qui est fondamentale pour la résolution du dysfonctionnement des protéines. La formation de H₂O₂ est attribuée aux disulfures isomérases, qui génèrent un équivalent oxydant pour chaque disulfure formé (Read and Schröder, 2021; Zhang *et al.*, 2019).

2.1.4. Xanthine oxydase

Les deux dernières étapes du métabolisme des purines chez l'homme sont catalysées par la xanthine oxydase (XO) (Battelli *et al.*, 2020), qui catalyse l'hydroxylation oxydative de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique (Bredemeier *et al.*, 2018). L'O₂ accepte rapidement les électrons dérivés de l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par la XO pour générer de O₂^{•-} et de l'H₂O₂ (Schmidt *et al.*, 2019).

2.2. Les sources exogènes

2.2.1. Rayonnement UV

Les êtres humains sont exposés au rayonnement UV par le biais de l'exposition au soleil et de sources artificielles (Kimeswenger *et al.*, 2016). Le rayonnement UV génère des ERO, notamment O₂^{•-}, l'oxygène singulet (¹O₂), •OH et H₂O₂, par le biais de divers mécanismes qui affectent directement les composants cellulaires ou la photosensibilisation (Bergman, 2021). Ces mécanismes comprennent des dommages structurels à l'enzyme CAT et une augmentation de la synthèse de la NOS nitrique (Bernard *et al.*, 2019).

2.2.2. Contaminants

Les organismes vivants sont alors entourés de métaux lourds, de pesticides tels que la deltaméthrine et le paraquat, ou de polluants atmosphériques tels que les matières particulaires (MP) (Zheng *et al.*, 2020). Les mécanismes intracellulaires associés aux effets toxiques de la plupart de ces composés sont liés à la génération de de la plupart de EROA (Lelieveld *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2020).

2.2.2.1. Les métaux lourds

Selon leur fonction redox, sont divisés en deux groupes : les métaux redox-actifs (Fe, Cu, Cr, Co) et les métaux redox-inactifs (Cd, Zn, Ni, Al, etc.) (Balali-Mood *et al.*, 2021; Paithankar *et al.*, 2021). Les métaux redox-actifs sont directement impliqués dans les réactions d'oxydoréduction des cellules et participent aux réactions d'Haber-Weiss et de Fenton avec H₂O₂ et O₂ •– pour produire •OH. Les métaux redox-inactifs produisent également des ERO par des mécanismes indirects (Bayo Jimenez *et al.*, 2022).

2.2.2.2. Les pesticides

Les pesticides sont des produits chimiques utilisés comme bactéricides, fongicides, herbicides, insecticides (Georgiadis *et al.*, 2018; Jayaraj *et al.*, 2016). Ils augmentent la production de ERO et de ERA en activant les NOX, NO• et les niveaux de Ca²⁺ (Sule *et al.*, 2022).

2.2.3. L'alcoolisme et le tabagisme

L'alcoolisme et le tabagisme ont également été associés au stress oxydatif et, par conséquent, à diverses maladies. L'alcool augmente également les niveaux de Fe dans l'organisme, contribuant à la réaction de Fenton et à la production de •OH (Cui *et al.*, 2019; Dguzeh *et al.*, 2018). Il réduit également les niveaux d'antioxydants endogènes, créant un déséquilibre plus important qui favorise le stress oxydatif. Plusieurs études ont rapporté que la fumée de cigarette induit une production excessive de ERO. En outre, la fumée de cigarette contient substances radicales libres, notamment H₂O₂ et •OH, qui sont inhalées directement dans le système respiratoire (Lakshmi *et al.*, 2020).

2.2.4. Les médicaments

Il existe un grand nombre de preuves claires établissant un lien entre la production excessive de ERO avec la consommation de différents médicaments (Badawy et al., 2021). Ces médicaments comprennent les thérapies anticancéreuses, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les agents antirétroviraux, les antipsychotiques et les analgésiques (Guillouzo and Guguen-Guillouzo, 2020; Lawrence et al., 2022).

Les médicaments peuvent générer des ERO (Belik et al., 2021) en raison de la production d'intermédiaires réactifs au cours de leur métabolisme (Gorini et al., 2019; Koroğlu et al., 2019), qui peuvent réduire partiellement l'oxygène moléculaire. Par exemple, la chlorpromazine, un neuroleptique appartenant au groupe des phénothiazines largement utilisé dans le traitement de certains troubles psychiatriques (Huang et al., 2018), entraîne la production de $^1\text{O}_2$ et de $\text{O}_2^{\bullet-}$ en raison de la photodéchloration, qui transfère les électrons de la chlorpromazine dans un état excité à l'oxygène moléculaire (Kowalska et al., 2021).

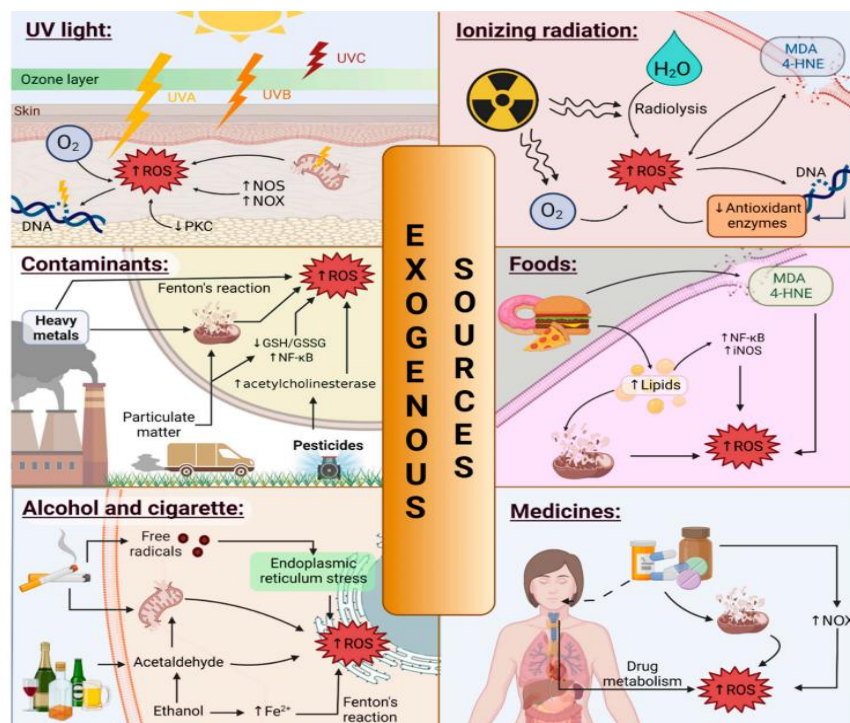


Figure 09 : Sources exogènes d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Aranda-Rivera et al., 2022).

2.2.5. Aliments

En particulier, les régimes alimentaires occidentaux (Görlach *et al.*, 2015), caractérisés par une consommation excessive de graisses saturées (Dalvi *et al.*, 2017), de sucres raffinés et de protéines animales, ainsi qu'une faible consommation de fibres d'origine végétale, augmentent la carbonylation des protéines et les produits de peroxydation des lipides tout en réduisant l'état des défenses antioxydantes, provoquant un stress oxydatif (Ferenc *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2022).

3. Dommages oxydatifs induits par le stress oxydatif

Les EROA sont fréquemment générés en quantités régulées. Cependant, un dérèglement conduit souvent à un stress oxydatif toxique, altérant les biomolécules et la signalisation redox (Forman and Zhang, 2021b; Sies *et al.*, 2017). Le déséquilibre entre la production de radicaux libres (ERO/ERA) et les défenses antioxydantes augmente leurs concentrations, endommageant les molécules biologiques, telles que les acides nucléiques, les protéines, les lipides et les sucres (Osman *et al.*, 2020), ce qui entraîne des lésions cellulaires et tissulaires avec des implications pathologiques (Celiz *et al.*, 2020).

3.1. Dommages oxydatifs des acides nucléiques (ADN/ARN)

Les ERO et les ERA peuvent tous les deux endommager les acides nucléiques. Le ERO provoquent des dommages directs aux acides nucléiques (Chao *et al.*, 2013; Dizdaroglu and Jaruga, 2012). Les premiers endommagent l'ADN, induisant modifications des bases, des délétions, des ruptures de brins, des réarrangements chromosomiques, des hyper- et hypométhylations et une modulation de l'expression des gènes (Gaillard *et al.*, 2015).

Le $\bullet\text{OH}$ réagit avec l'ADN en s'ajoutant aux doubles liaisons des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiques (cytosine, thymine) (Besaratinia *et al.*, 2021), ou par l'abstraction d'un atome d'hydrogène du groupe méthyle de la thiamine et de chacune des liaisons CH du sucre 2-désoxyribose (Bruic *et al.*, 2021). Les produits générés par ces réactions peuvent entraîner des blessures en chaîne, la réticulation de l'ADN avec les protéines, une cyclisation intramoléculaire ou des sites groupés. Par conséquent, les lésions oxydatives de l'ADN ont souvent été considérées comme un facteur important de lésions mutagènes dans le développement du cancer (Fu and Xi, 2020; Kudryavtseva *et al.*, 2016).

Les ERA, en particulier le peroxy-nitrite, interagissent avec la guanine pour produire des lésions oxydatives de l'ADN telles que la 8-nitroguanine et la 8-oxodéoxyguanosine, respectivement (Hahm et al., 2022; Seixas et al., 2022). En plus, L'ARN est plus sensible aux dommages oxydatifs que l'ADN, en raison de son simple brin, de l'absence de mécanisme de réparation actif en cas d'oxydation et d'une protection moindre par les protéines (Hofer et al., 2005; Kose et al., 2020; Nunomura and Perry, 2020).

3.2. Peroxydation des lipides

La peroxydation des lipides est un processus physiologique qui a lieu dans toutes les cellules aérobies. On estime qu'elle implique environ 1 % de tout l'oxygène absorbé par les cellules, les organes et le corps (Li et al., 2021; Tudek et al., 2017). Les principales cibles de l'oxydation sont les acides gras polyinsaturés (AGPI) et les phospholipides. La peroxydation des lipides résulte de l'attaque des lipides insaturés par des oxydants (tels que les EROA), entraînant la formation de produits d'oxydation lipidique (Angelova et al., 2021). Les acides gras libres ont un oxygène carbonyle (C=O), déficient en électrons, et les acides gras insaturés sont déficients en électrons au niveau de leurs liaisons carbone-carbone insaturées (C=C) ; ces zones de déficience en électrons rendent les acides gras susceptibles d'être attaqués par une variété d'agents oxydants.

Ces produits de lipoperoxydation comprennent le 4-hydroxy-2-nonéanal (4-HNE), le MDA, les oxylipines, les isoprostanes et les oxystérols (Samadi et al., 2021; Zhang et al., 2021). Le radical peroxyde lipidique (LOO•) subit réarrangement par une réaction de cyclisation pour former des endoperoxydes qui, à la fin, forment du malondialdéhyde (MDA) et du 4-hydroxyl-nonéanal (4-HNA). D'autre part, le MDA, qui peut résulter de l'oxygénation enzymatique de l'acide arachidonique ou être le produit final de l'oxydation des acides gras n-3 et n-6 (Mutemberezi et al., 2016; Reichert et al., 2021). D'autres molécules lipidiques oxydées cruciales sont les oxystérols. Les oxystérols sont des métabolites oxydés du cholestérol produits par des mécanismes enzymatiques ou non enzymatiques. En résumé, de nombreux produits de lipoperoxydation peuvent induire une peroxydation lipidique (Ingólfsson et al., 2014; Kulig et al., 2016). Ce dernier déclenche la formation d'adduits aux protéines et à l'ADN, la nécrose, l'apoptose et spécifiquement la ferroptose (caractérisée par l'accumulation de peroxydes lipidiques), qui conduit principalement au vieillissement, à la neurodégénérescence, au cancer et aux maladies cardiovasculaires (Schuster et al., 2018).

3.3. Oxydation des protéines

L'oxydation des protéines peut être induite par des espèces radicalaires telles que le superoxyde, l'hydroxyle, peroxyde, alkoxyde et hydroperoxyde ou des espèces non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène, l'ozone, l'acide hypochloreux, l'oxygène singulet et l'anion peroxydite (Angelova, 2021; Krisko and Radman, 2019). Les produits d'oxydation des protéines varient car les différents radicaux ont plusieurs sites d'attaque possibles en raison de la nature variée des chaînes latérales d'acides aminés des protéines (Fuentes-Lemus et al., 2021; Hawkins and Davies, 2019).

Les dommages les plus courants causés par les oxydants aux protéines sont l'oxydation du groupe sulfhydryle (-SH) des protéines dans les acides aminés contenant du soufre, tels que Cys et Met, qui sont les plus sensibles. Les réactions radicalaires avec les protéines peuvent se produire par (1) l'abstraction d'atomes d'hydrogène à des positions adjacentes à des groupes délocalisant les électrons tels que les groupes -SH, hydroxy (dans la sérine et la thréonine), carboxyle et amide (dans l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'asparagine, la glutamine), et le groupe guanidine dans l'arginine ; (2) l'abstraction d'électrons à partir de sites riches en électrons ; et (3) l'addition à des centres riches en électrons (Iuchi et al., 2021; Rodríguez-García et al., 2020). L'oxydation des protéines génère des modifications post-traductionnelles qui altèrent la composition, la structure, la charge, l'hydrophobicité/hydrophilicité et le repliement des acides aminés et des protéines. Ces modifications inhibent leurs fonctions, telles que l'activité enzymatique, et induisent des changements de conformation, une réticulation ou une agrégation (Álvarez-Robles et al., 2020; Murphy et al., 2022).

4. Le système antioxydant de défense

Les concentrations de ERO sont contrôlées et préservées dans un système homéostatique vivant grâce à des complexes enzymatiques et non enzymatiques de détoxification cellulaire, connus sous le nom d'antioxydants. Les antioxydants sont des molécules qui inhibent la réaction en chaîne du stress oxydatif et protègent les composants cellulaires contre les lésions (He et al., 2017; Silveira et al., 2024). Ils sont classés en antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.

4.1. Système de défense non enzymatique

4.1.1. Glutathion (GSH)

Le GSH est un tripeptide composé de (γ -acide glutamique-Cys-Gly) (**Sarıkaya and Doğan, 2020**). C'est une molécule très abondante dans tous les compartiments cellulaires (**Couto et al., 2016**). Le rapport de sa forme oxydé/réduite (GSH/GSSG) est le principal système de défense à base de thiols contre les marqueurs de stress oxydatif et électrophile dans la cellule (**Irato and Santovito, 2021; Panday et al., 2020**).

Le GSSG donne son électron à H_2O_2 pour le réduire en H_2O et en O_2 . En outre, le GSH est également un cofacteur pour plusieurs enzymes, telles que la GPx, qui préviennent efficacement les agressions oxydatives (**Handy and Loscalzo, 2022**) et influencent, avec la glutaredoxine (Grx), l'état d'oxydoréduction des protéines via la S-glutathionylation réversible. En effet, les modifications post traductionnelles telles que l'oxydation des cystéines via la glutathionylation sont couplées au GSH/GSSG, ce qui révèle une source importante de signaux redox dans la machinerie cellulaire (**Adeoye et al., 2018; Andrés et al., 2022**).

4.1.2. Les β -carotènes

Les β -carotènes sont des composés lipophiles de la famille des caroténoïdes, que l'on trouve dans divers grains, fruits, huiles et légumes (**Luana Carvalho de Queiroz et al., 2022**). Ils définissent comme des pigments naturels synthétisés par les plantes, les algues, les bactéries et les champignons, mais non synthétisés par les humains et les animaux. Ils sont des précurseurs de la vitamine A (**Paul et al., 2023; Ribeiro et al., 2018**).

Les β -carotènes agissent comme des agents physicochimiques suppresseurs des espèces réactives de l'oxygène (ERO), ses doubles liaisons conjuguées lui permettent d'éliminer les radicaux libres (**Chaves et al., 2023; Meléndez-Martínez, 2019**). Le β -carotène peut également moduler les voies moléculaires impliquées dans la croissance et/ou la mort cellulaire programmée et agir dans les communications intracellulaires. En outre, le β -carotène possède deux radicaux β -ionone attachés à la chaîne latérale du polyène (riche en doubles liaisons conjuguées), ce qui en fait le caroténoïde ayant la plus grande activité de provitamine A (**Eggersdorfer and Wyss, 2018; Maoka, 2020**). En opérant un système efficace de capture et d'élimination des radicaux libres,

favorisant la protection des membranes biologiques contre les effets de l'oxydation et de la peroxydation des lipides (**Islamian and Mehrali, 2015; Rocha et al., 2018**).

4.1.3. Vitamine E

La structure de la vitamine E est formée de quatre tocophérols (α -, β -, γ -, et δ -tocophérols) et quatre tocotriénols (α -, β -, γ - et δ -tocotrienols) présents dans les aliments (**Lee and Han, 2018; Miyazawa et al., 2019**). La vitamine E est un liposoluble majeure, dotée d'une activité antioxydante qui piège les radicaux peroxydes en donnant de l'hydrogène au groupe phénolique sur l'anneau chromanol et met un terme à l'oxydation des acides gras polyinsaturés (**Al-Sowayan and Abdullah Almarzougi, 2024**). La vitamine E contient une certaine susceptibilité aux dommages oxydatifs provoqués par les ERO tels que les radicaux hydroxyles, alkoxydes, peroxydes, l'oxygène singulet et des métaux liés à l'oxygène dans les microsomes (**Kiran, 2022; Saito, 2021**). La carence en vitamine E entraîne une diminution de l'immunité à médiation cellulaire (**Meydani and Blumberg, 2020**). La vitamine E agit comme un inhibiteur de la propagation de la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique (**Blaner et al., 2021**).

4.1.4. Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) est une molécule hydrophile que l'on peut trouver sous sa forme réduite ou oxydée (**Gęgotek and Skrzydlewska, 2023; Kocot et al., 2017; Sun et al., 2023**). La vitamine C a des effets modulateurs. C'est un antioxydant puissant possède des caractéristiques qui lui permettent d'interagir avec les ions d'oxygène libre, les ions superoxydes et les ions hydroxyles (**Garg et al., 2020**). Elle est capable de prévenir les dommages oxydatifs et la peroxydation des lipides induits par les radicaux peroxydes, de réduire les biomolécules instables (radicaux d'azote, d'oxygène et de soufre), aussi de régénérer la vitamine E et d'autres antioxydants dans l'organisme (**Njus et al., 2020; Sunil Kumar et al., 2017**).

4.1.5. La mélatonine

La mélatonine un antioxydant naturel puissant produite de manière endogène par la glande pinéale (**Zhang et al., 2023**). Elle est dotée d'une caractéristique amphiphile qui lui permet de traverser les barrières physiologiques, ce qui la rend efficace pour réduire les dommages oxydatifs dans les environnements cellulaires lipidiques et aqueux (**Reiter et al., 2016; Wu et al., 2020**). Le principal mécanisme de l'action antioxydante de la mélatonine consiste à piéger les radicaux libres

et à favoriser la production d'autres enzymes antioxydantes telles que la glutathion réductase, la peroxydase, la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase (Hemati *et al.*, 2021; Juybari *et al.*, 2019). Lorsque la mélatonine piège deux radicaux libres, l'un des produits résultants est le métabolite connu sous le nom de 3-hydroxy mélatonine cyclique (c3OHM). Le métabolite c3OHM de la mélatonine piège également les ERO (Ake *et al.*, 2024; Silva and Silva, 2023).

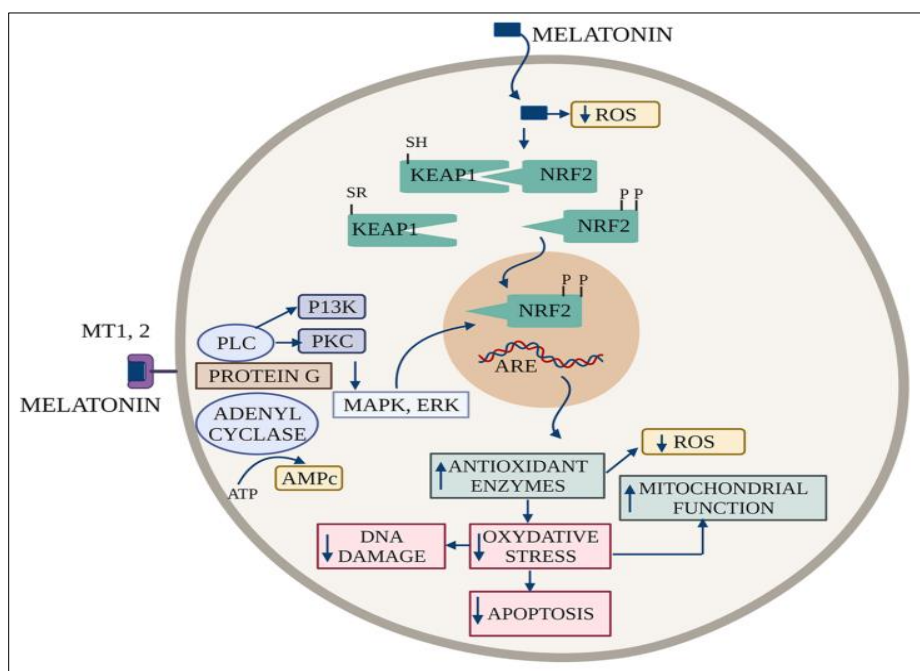


Figure 10 : Le mécanisme d'action de mélatonine pour réguler le stress oxydatif (El-Lateef *et al.*, 2023).

4.2. Système de défense enzymatique

Les antioxydants enzymatiques constituent la première ligne de défense et agissent en décomposant et en éliminant les radicaux libres (Halliwell, 2024). Les enzymes intracellulaires, la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la catalase (CAT), la glutathion réductase (GR) et les peroxiredoxines agissent dans la défense cellulaire contre le stress oxydatif (Silva and Silva, 2023).

Les SOD se présentent sous trois isoformes, situées dans différents compartiments. La SOD₁ (Cu/ZnSOD) est principalement cytoplasmique, SOD₂ (MnSOD) est située dans les mitochondries et SOD₃ (Cu/ZnSOD) est une isoforme extracellulaire (Michonneau *et al.*, 2023; Shams *et al.*, 2024).

La SOD est une métalloprotéine qui piège l' $O_2^{\bullet-}$, et le convertit en H_2O_2 et en oxygène moléculaire O_2 (Wang *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2022), tandis que l' H_2O_2 est réduit en eau par la CAT et la GPx (Xu *et al.*, 2022). La glutathion peroxydase (GPx) catalyse la réduction des hydroperoxydes organiques et impliquée dans l'élimination des faibles concentrations endogènes de H_2O_2 . En outre, l'activité de la GPx est régulée par la concentration de sélénium (Se) et de glutathion (GSH), ainsi que par l'activité de la glutathion réductase (GR) (Bizoń *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2018).

Grâce à ces enzymes, non seulement deux ERO toxiques, $O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2 , sont convertis en eau inoffensive, mais ils empêchent également la formation de OH^{\bullet} (Carmo de Carvalho e Martins *et al.*, 2022). La CAT est responsable de la détoxification des fortes concentrations exogènes et endogènes de H_2O_2 . La glutathion réductase (GR) régule le stress oxydatif en catalysant la réduction du glutathion oxydé (GSSG) en GSH (Liu *et al.*, 2022).

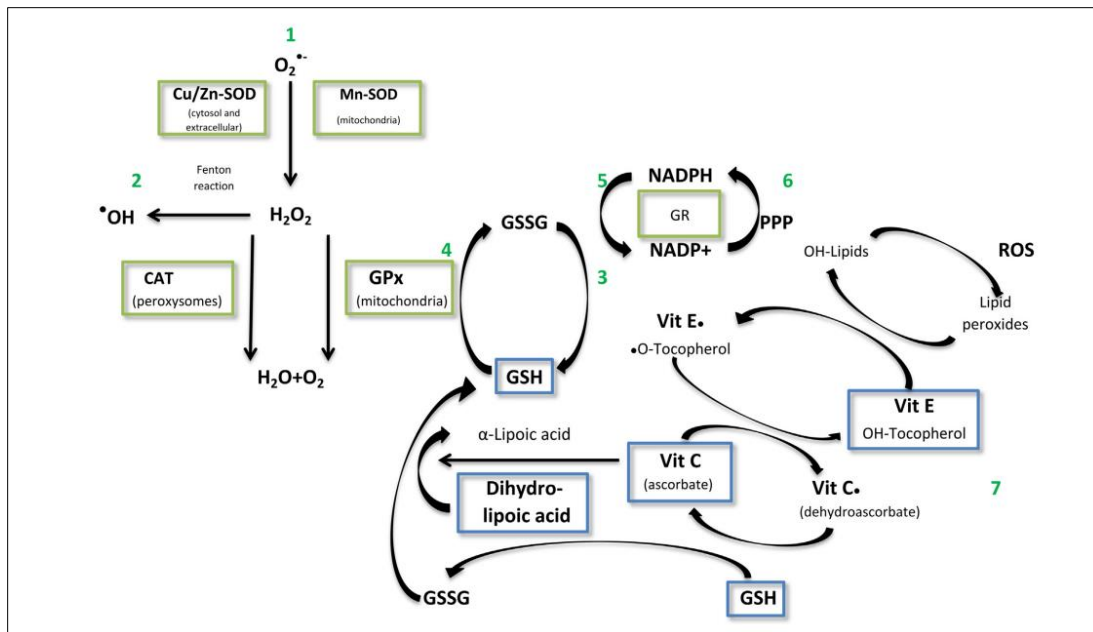


Figure 11 : Le mécanisme de la protection antioxydante. (1) Le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est catalysée par la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD ou Mn-SOD) ; (2) la réaction de Fenton ; (3) (GSH) ; (4) (H_2O_2) est réduit par le glutathion réduit ; (5) Le disulfure de glutathion est réduit par la glutathion réductase (GR) en utilisant l'hydrogène du NADPH, qui est oxydé en $NADP^+$; (6) NADPH est généré dans la première phase d'oxydation de la voie des pentoses phosphates (PPP) ; (7) La vitamine C, vitamine E (Fernández-Mejía, 2013; Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

5. Stress oxydatif et physiopathologie

La production et l'accumulation accrues d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) peuvent entraîner divers problèmes de santé, notamment des problèmes métaboliques, des cancers et des troubles neurologiques (Afzal et al., 2023).

5.1. Le vieillissement

La présence de ERO et de stress oxydatif est causée par des dommages qui peuvent être chroniques, dégénératifs ou liés à l'âge (Godoy et al., 2021). Le vieillissement est un processus cumulatif où la mort cellulaire a augmenté, générant des changements biochimiques et physiologiques. Les changements chroniques qui peuvent radicaux libres suppriment la production de défenses antioxydantes, réduisent l'activité protéolytique et favorisent l'accumulation de protéines oxydées (Maldonado et al., 2023).

Le principal effet néfaste des ERO est observé au cours du vieillissement où l'on observe un déséquilibre de l'état d'oxydoréduction. Avec le vieillissement, le métabolisme neuronal est altéré, principalement par la dégradation des mitochondries, ce qui entraîne une diminution de l'ATP et de NAD⁺ (Yin et al., 2016; Zhu et al., 2015). Cette diminution est associée à une défaillance des mécanismes de défense antioxydants (Leyane et al., 2022; Luo et al., 2020), entraîne une augmentation du dysfonctionnement intracellulaire médié par les ERO (Hassan et al., 2021; Suárez-Rivero et al., 2016).

5.2. Cancer

Le cancer est un processus dans lequel des cellules anormales ou nuisibles se multiplient de manière incontrôlée en raison de l'induction de mutations dans l'ADN d'une cellule somatique, avec une stimulation tumorale des cellules mutées et générant par la suite la possibilité d'un développement tumoral malin (Khusro et al., 2020). Les cellules cancéreuses se caractérisent par leur « hyper-métabolisme » lié à une production accrue d'ERO (Li, 2020; Yang et al., 2020), qui est toutefois neutralisée par une augmentation équivalente des défenses antioxydantes (Missiroli et al., 2020; Van Loenhout et al., 2020). Cependant, le rôle des facteurs de transcription sensibles au stress oxydatif tels que Nrf2 est complexe et dépend fortement de la nature des tumeurs. Dans l'ensemble, il semble que les cellules cancéreuses doivent maintenir un équilibre redox étroit pour résister aux ERO (Gonzalez-Donquiles et al., 2017; Milholli et al., 2023). Lorsque les radicaux

libres endommagent les cellules endothéliales, libèrent des protéases, ce qui entraîne une dégradation rapide de la membrane. L'angiogenèse est l'un des processus de développement et de diffusion des cellules tumorales (**Lopes-Coelho et al., 2021; Vedenko et al., 2020**).

5.3. L'athérosclérose

L'athérosclérose est considérée comme une pathologie chronique multifactorielle qui fait intervenir de nombreux facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (**Björkegren and Lusis, 2022; Libby, 2021**). Elle est caractérisée par l'accumulation de lipides dans les artères, ce qui entraîne la formation de plaques artériosclérotiques et l'absorption de lipoprotéines de faible densité (**García-Sánchez et al., 2020**). De nombreuses études ont indiqué que le stress oxydatif joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose (**Marchio et al., 2019; Poznyak et al., 2020**).

Divers systèmes à l'intérieur des parois des artères sanguines sont responsables de la production de ERO, notamment la XO, la eNOS, les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale et la NADPH oxydase (NOX) (**Burtscher et al., 2022; Daiber et al., 2021**). La XO utilise la molécule d'oxygène comme accepteur d'électrons pour générer du peroxyde d'hydrogène et du superoxyde (**Bortolotti et al., 2021; Letourneau et al., 2021**).

5.4. Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative manifeste généralement par une bradykinésie ou des mouvements lents et d'autres symptômes tels que des tremblements ou une rigidité au repos (**Aarsland et al., 2021**). Les facteurs susceptibles de contribuer au stress oxydatif dans la maladie de Parkinson sont encore peu connus. Toutefois, l'augmentation de la production de ERO dans la MP est étroitement associée au dysfonctionnement des mitochondries (**Blesa et al., 2015; Weng et al., 2018**).

Des protéines endogènes spécifiques et des contaminants environnementaux peuvent inciter la microglie à devenir trop active et générer des ERO (**Afsheen et al., 2022; Begum et al., 2022**), qui peuvent être neurotoxiques.

6. Espèces réactives d'oxygène et le fonctionnement cellulaires

Il y a eu une évolution de la perception des ERO, passant de leur statut de sous-produits néfastes du stress oxydatif à celui d'agents bénéfiques dans la régulation des processus ce que l'on appelle les voies de signalisation redox, dans lesquelles ils agissent comme d'importants effecteurs de multiples réponses intracellulaires (Averill-Bates, 2023; Timme-Laragy et al., 2024). Cependant, le rôle physiologique ou pathologique des ERO dépend de leur type, de leur concentration et de leur site de production (D'Oria et al., 2020).

Les ERO jouent un rôle essentiel dans la régulation des fonctions physiologiques et leur interaction peut avoir un impact sur les conditions de santé et de maladie, selon la biologie redox (Chen et al., 2023; Khan et al., 2023). En revanche, les ERO locaux de faible niveau sont essentiels pour réguler des facteurs de transcription essentiels tels que NF κ B, Nrf2/KEAP1, p53 et HIF-1, ainsi que pour maintenir l'homéostasie cellulaire (MAPK/ERK, PTK/PTP, PI3K-AKT-mTOR) (Checa and Aran, 2020). Par conséquent, ils peuvent influencer une série de processus cellulaires, notamment l'apoptose, la migration, la différenciation et la prolifération. D'autre part, plusieurs études prouvent que les ERO, en particulier O₂ et H₂O₂, agissent comme des molécules de signalisation au sein des cellules (Franchina et al., 2018; Vazulka et al., 2022; Weinberg et al., 2019).

7. Le traitement antioxydant

Les antioxydants sont largement utilisés comme conservateurs et ingrédient dans les compléments alimentaires pour promouvoir la santé et prévenir les maladies tel que le cancer et les maladies cardiovasculaires.

7.1. Traitements synthétiques

Les antioxydants synthétiques sont des composés chimiquement synthétisés, car ils n'existent pas dans la nature, et sont ajoutés aux aliments en tant que conservateurs pour prévenir l'oxydation des lipides (Atta et al., 2017).

7.1.1. Hydroxyanisole butylé (BHA) et l'hydroxytoluène butylé (BHT)

Hydroxyanisole butylé (BHA) et hydroxytoluène butylé (BHT) sont des antioxydants synthétiques qui sont ajoutés aux cosmétiques, aux produits pharmaceutiques et aux emballages alimentaires afin de prolonger leur durée de conservation en les protégeant contre la détérioration (Bouftira, 2023; Wang et al., 2016). Le BHA et le BHT sont également utilisés comme

antioxydants dans les mastics dentaires et constituent une source directe d'exposition humaine. BHA (C₁₁H₁₆O₂) et le BHT (C₁₅H₂₄O) ont des structures similaires. Cependant, ces composés sont utilisés comme antioxydants dans l'alimentation humaine depuis 1954 et sont peut-être les antioxydants les plus couramment utilisés dans ces aliments aujourd'hui (**de Oliveira Pateis et al., 2018; Mizobuchi et al., 2022**).

D'après certaines études de toxicité chronique, le BHT a été identifié comme un potentiel promoteur de tumeurs lorsqu'il est consommé à des doses élevées. Par contre, le BHA et le BHT peuvent également jouer un rôle essentiel dans l'inhibition de la carcinogenèse, sans doute grâce à leur activité antioxydante (**Felter et al., 2021; Lalani et al., 2024**).

7.1.2. TBHQ (tert-butylhydroxyquinone)

Le TBHQ (tert-butylhydroxyquinone) est un autre antioxydant synthétique largement utilisé dans l'industrie de l'alimentation (**Liu and Mabury, 2020**).

➤ Le traitement au Valsartan® diminue également le stress nitrosatif chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Cheng et al., 2020; Kim et al., 2017; Raeisi et al., 2021**). Un traitement à moyen terme par l'aténolol® associé au chlorhydrate de thiazide diminue les niveaux de MDA et augmente la concentration de SOD, de GSH et de vitamines E et C (**Khanna et al., 2008; Kumar et al., 2023**). Il a été démontré qu'un traitement à long terme par le métoprolol ou le carvedilol diminuait les niveaux de LPO chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (**Szponar et al., 2024**).

Malgré leur efficacité et leur puissance élevées, les antioxydants synthétiques ont des effets néfastes sur le corps humain (**Velázquez-Sámano et al., 2019; Xu et al., 2021**), notamment en provoquant des mutations et en étant cancérigènes (**Hassanpour and Doroudi, 2023**).

7.2. Traitement naturel

Les antioxydants naturels représentent un groupe d'antioxydants qui sont soit synthétisés dans le corps humain, soit obtenus à partir d'autres sources naturelles consommées. Les antioxydants naturels sont largement présents dans les produits alimentaires et les plantes médicinales, ils exercent de nombreux effets biologiques (**Selvamuthukumaran and Shi, 2017; Xu et al., 2017**).

7.2.1. Plantes médicinales avec une activité antioxydante

7.2.1.1. *Psidium guajava* L.

La goyave (*Psidium guajava* L.) est un arbre tropical de la famille des Myrtacées bien connu qui pousse dans les régions tropicales et qui est largement cultivé pour ses fruits (**Naseer et**

al., 2018). Cette plante est utilisée comme aliment et comme médicament traditionnel en raison de ses propriétés pharmacologiques. La feuille de goyave possède une teneur élevée en plusieurs composés bioactifs, en particulier en composés phénoliques, qui contribuent aux activités antioxydantes (Flores et *al.*, 2015). L'antioxydant le plus puissant que l'on trouve dans les feuilles de goyave est la quercétine (Ruksiriwanich et *al.*, 2022).

7.2.1.2. *Carum carvi* L.

Carum carvi L., connu sous le nom de cumin de Perse (*Carum carvi*), est une plante bisannuelle de la famille des Apiaceae (Darougeh et *al.*, 2014). L'extrait et l'huile essentielle de graines de carvi contiennent des propriétés antioxydantes (Foroumand et *al.*, 2019; Homayounpour et *al.*, 2021). Les principaux composants du carvi sont le carvacrol, la carvone, l' α -pinène, le limonène, le γ -terpinène, le linalol, la carvenone et le p-cymène, ainsi que divers acides phénoliques, tels que les acides gallique, syringique, néochlorogénique, cryptochlorogénique et caféique (Vallverdú-Queralt et *al.*, 2015).

7.2.1.3. *Taraxacum officinale*

Le pissenlit (*Taraxacum officinale*) est une plante sauvage de la famille des astéracées où des recherches récentes montrent un potentiel antioxydant prononcé en raison de la teneur de composés bioactifs (Dedić et *al.*, 2022). Cette plante est riche en composés polyphénoliques dominés par les acides hydroxycinnamiques, l'acide caféique, flavonoïdes - apigénine et lutéoline-7-glucoside, phytostérols-sitostérol et stigmastérol, caroténoïdes. Il est également riche en vitamine C et en minéraux (Biel et *al.*, 2017; Piątkowska et *al.*, 2022; Roshanak et *al.*, 2021).

7.2.1.4. *Anthemis cotula* L.

Le genre *Anthemis*, qui appartient à la famille des Asteraceae (Compositae), comprenant environ 210 espèces largement réparties en Europe et dans le bassin méditerranéen. Les membres de ce genre possèdent des activités anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, et antioxydantes (Chemsa et *al.*, 2018; Dogan et *al.*, 2015; Lo'ay et *al.*, 2023). L'étude phytochimique de plusieurs plantes d'*Anthemis* a révélé la présence de lactones sesquiterpéniques, de polyacétylènes, de flavonoïdes et d'huiles essentielles (Bursal et *al.*, 2021; Önder et *al.*, 2020).

CHAPITRE III
LE CANCER ET
TRAITEMENT

I. Généralités

De nos jours, le cancer est connu pour être la première cause de mortalité dans le monde (Khok et al., 2024). L'Organisation mondiale de la santé en 2022 souligne l'augmentation de la prévalence du cancer, avec plus de 18 millions de cas et 10 millions de décès signalés en 2020 (Ferlay et al., 2021). Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont le cancer du sein chez la femme (2,26 millions de cas), le cancer du poumon (2,21) et le cancer de la prostate (1,41) ; les causes les plus fréquentes de décès par cancer sont le cancer du poumon (1,79 million de décès), le cancer du foie (830000) et le cancer de l'estomac (769000) (Cao et al., 2021; Sung et al., 2021).

Le diagnostic de cancer peut avoir de profondes répercussions sur le bien-être physique (par exemple, les effets secondaires du traitement du cancer) et mental (par exemple, les symptômes dépressifs) d'une personne. La charge émotionnelle qui accompagne souvent un diagnostic de cancer peut entraîner des sentiments d'anxiété, de peur et de dépression (Ang et al., 2023; Khankeh et al., 2023) En outre, l'isolement social, la stigmatisation et la pression financière associés au cancer peuvent aggraver ces difficultés (Kohi et al., 2019; Moshtagh et al., 2023). Il est important de se concentrer sur la santé mentale et émotionnelle, car elle influence directement la manière dont les personnes font face à leur diagnostic, adhèrent aux plans de traitement et maintiennent leur bien-être général avec environ 10 millions de décès en 2020.

En raison de l'infusion rapide des avancées technologiques, les maladies génétiques potentiellement mortelles, comme le cancer, ont augmenté. La question de savoir comment réduire le taux de mortalité lié au cancer a suscité une grande attention de la part du gouvernement, de la société, de l'industrie médicale et des communautés scientifiques, qui attendent le développement rapide de médicaments efficaces et sûrs pour le traitement du cancer (Gaidai et al., 2023; Gao et al., 2020). Le développement de médicaments contre le cancer devient encore plus compliqué, surtout si l'on considère que la pharmacologie moléculaire n'est pas encore bien comprise (Reimann et al., 2020).

1. Définition du cancer

Le cancer est une séquence très complexe d'états pathologiques, il est considéré comme une maladie génétique et épigénétique au potentiel prolifératif incontrôlé et une dysrégulation de leurs mécanismes de différenciation (**Ganesh and Massague, 2021; Merriel et al., 2021**). Les cancers sont des néoplasmes malins (y compris les carcinomes et les sarcomes) qui envahissent et détruisent les tissus environnants (**Martin, 2010; Nurmik et al., 2020**).

Bien que cette idée ait été proposée il y a plusieurs décennies, le concept selon lequel certaines cellules cancéreuses proviennent de petites populations, appelées cellules souches cancéreuses (CSC), dotées d'un potentiel d'auto-renouvellement et de propriétés multipotentielles suffisant pour former des tumeurs (**Miyoshi et al., 2010**).

2. Transformation d'une cellule normale en cellules cancéreuses

Le modèle classique du cancer prévoit la transformation d'une cellule normale en une cellule atypique ou dysplasique qui évolue vers une cellule invasive ou maligne (**Arfin et al., 2021; Idikio, 2011**). La transformation tumorale des cellules nécessite l'accumulation progressive de multiples changements génétiques (**Vogelstein et al., 2013**). Les cellules cancéreuses peuvent se propager et envahir d'autres parties du corps par le biais de la circulation sanguine et lymphatique (**Leong et al., 2022**). La formation de métastases en elle-même est un événement rare dans les tumeurs (**Costa-Silva et al., 2015**), car les cellules cancéreuses doivent surmonter de multiples obstacles environnementaux avant de pouvoir se manifester avec succès dans d'autres organes (**Fares et al., 2020; Lambert et al., 2017**).

2.1. Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses diffèrent des cellules normales à plusieurs égards. Les cellules cancéreuses sont moins strictement réglementées que les cellules normales (**Alibert et al., 2017**). Ce sont hétérogènes en termes de morphologie, de métabolisme, de taux de prolifération, de capacité à métastases et d'autres caractéristiques (**Fulawka et al., 2014**). Dans un premier temps, les cellules cancéreuses doivent devenir mobiles, invasives et pénétrer dans le système vasculaire de la tumeur pour entrer dans la circulation sanguine, soit directement, soit par l'intermédiaire du système lymphatique. Bien que de nombreuses cellules cancéreuses puissent se frayer un chemin dans la circulation, la majorité d'entre elles succomberont au cours de leur voyage, seules quelques-

unes étant capables d'extravasation, d'expansion et de colonisation réussie d'autres organes (**Bergers and Fendt, 2021; Vanharanta and Massagué, 2013**).

Les caractéristiques sont les suivantes : (1) maintenir la signalisation proliférative, (2) échapper aux suppresseurs de croissance, (3) résister à la mort cellulaire, (4) permettre l'immortalité répllicative, (5) induire l'angiogenèse, et (6) l'activation de l'invasion et des métastases (**Hanahan and Weinberg, 2000**).

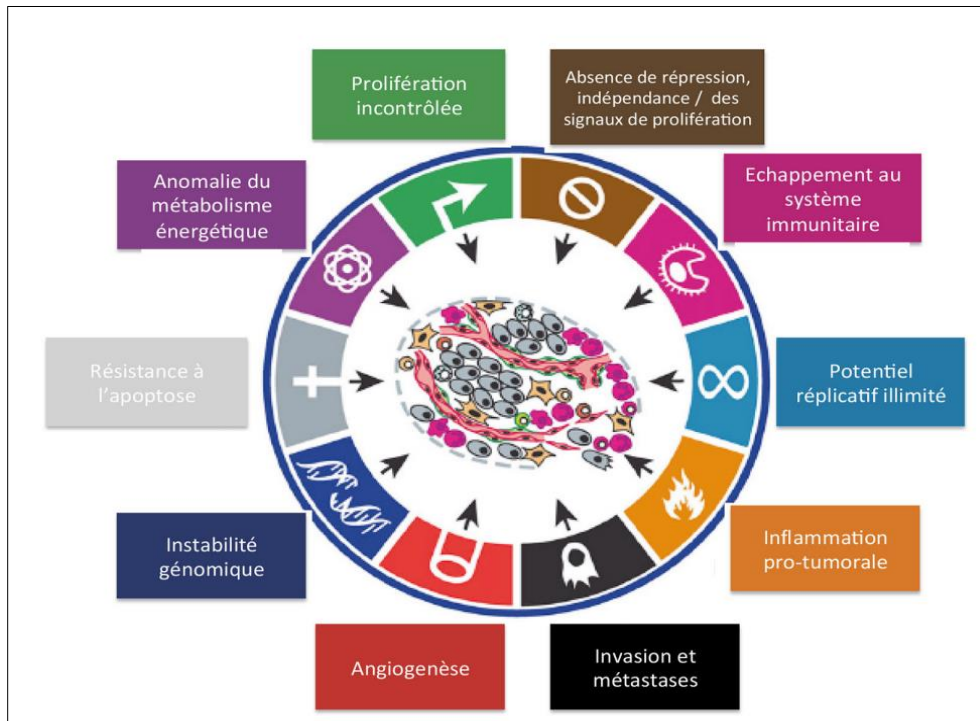


Figure 12: Les caractéristiques communes d'une cellule cancéreuse (**Godel-pastre and Vecteurs, 2023; Hanahan and Weinberg, 2000; Vicier et al., 2016**)

Les auteurs ont également suggéré quatre nouvelles caractéristiques en 2011 : (1) l'instabilité et la mutation du génome et (2) l'inflammation tumorale comme caractéristique habilitante, ainsi que (3) la reprogrammation du métabolisme énergétique et (4) l'évitement de la destruction immunitaire en tant que caractéristiques émergentes (**Hanahan and Weinberg, 2011**).

2.2. Les facteurs carcinogènes

La majorité des cancers, soit 90 à 95 % des cas, sont dus à des mutations génétiques provenant de l'environnement et au mode de vie. Les 5 à 10 % restants sont dus à des facteurs

génétiques héréditaires (**Dwivedi, 2020**). La transformation de cellules normales en néoplasme sous l'effet de stimuli externes (**Blackadar, 2016**), y compris :

2.2.1. Les carcinogènes physiques

Les cancérogènes physiques sont une variété sélective de cancérogènes qui favorisent généralement la cancérogénèse par le biais de leurs attributs physiques, en évitant toute réaction chimique directe ou indirecte (**Ren et al., 2022**).

2.2.1.1. Rayonnement ionisant

Le principal mode de cancérogénèse par les radiations ionisantes est la détérioration de l'ADN par la production de radicaux libres. La dose absorbée du rayonnement et la production de radicaux libres sont liées. Ainsi, les rayonnements ionisants peuvent incorporer l'instabilité du génome, qui est l'une des caractéristiques essentielles de la cancérogénèse (**Hellweg et al., 2020**). Dans les zones touchées par l'accident de Tchernobyl, il a été signalé une augmentation des cas de cancer de la thyroïde (**Jargin, 2022**) dus au césium137 et à divers isotopes de l'iode, dont l'iode-131(**Jargin, 2020**).

2.2.1.2. L'amiante

L'amiante est le nom donné aux six fibres de silicate présentes à l'état naturel. Plusieurs cancers sont liés à l'exposition à l'amiante (**van Zandwijk et al., 2020**). Le cancer du poumon (**Klebe et al., 2020; Mossman and Gualtieri, 2020**) et le mésothéliome sont les cancers les plus courants. Cependant, des rapports font également état de cancer du prostate (**Dutheil et al., 2020**), de l'ovaire (**Slomovitz et al., 2021**), de l'estomac et du gros intestin après une exposition à l'amiante.

2.2.2. Les carcinogènes chimiques

Les cancérogènes chimiques constituent le groupe le plus diversifié d'agents cancérogènes ayant une grande efficacité de liaison au matériel génétique des systèmes vivants. Ils peuvent se lier de manière covalente ou non covalente à l'ADN, à l'ARN et aux protéines (**van der Westhuizen et al., 2021**).

2.2.2.1. N-Nitrosamines

Les N-nitrosamines sont une classe de composés chimiques créés à partir du dioxyde d'azote lors du stockage, de la préparation ou de la digestion des aliments (**Hidajat et al., 2019; SeyyedSalehi et al., 2021**). Ce sont le plus souvent ingérées dans les aliments en tant que produits des nitrites et des nitrates utilisés comme conservateurs de la viande. La formation de nitrosamines contribue à l'augmentation du risque de cancers gastro-intestinaux liés aux viandes conservées et fumées (**Barsouk et al., 2021a; Song et al., 2015**).

2.2.2.2. Contraceptifs oraux

Plus de 750 cas d'adénomes hépatiques ont été rapportés par des études de cas chez des femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux à long terme. Les contraceptifs oraux sont connus pour augmenter le risque d'adénomes hépatiques bénins, bien que le potentiel malin soit variable (**An, 2015; Kamani et al., 2022; Pilati et al., 2014**).

2.2.2.3. Amines aromatiques

Les amines aromatiques sont la classe de composés chimiques qui présentent un risque élevé de cancérogénèse (**Bulanda and Janoszka, 2022**). Le cancer de la vessie est le type de cancer le plus fréquent causé par l'exposition aux amines aromatiques et il est surtout observé chez les personnes exposées professionnellement (**Ciocan et al., 2022; Nakano et al., 2021**).

2.2.3. Les carcinogènes biologiques

Un agent biologique cancérogène est un terme utilisé pour désigner toute substance biologique qui est directement ou indirectement impliquée dans le développement du cancer. La source peut être une plante, un animal, une bactérie, un champignon ou un virus (**Bouvard et al., 2009**).

2.2.3.1. Virus de l'hépatite C (VHC)

Est également impliqué dans le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC) (**Ahmad et al., 2011; Conti et al., 2016**). La protéine centrale du VHC agit sur différentes voies de signalisation cellulaire pour interagir avec les protéines suppressives de tumeurs tumorales

telles que p53, pRB et les protéines du cycle cellulaire (Axley et al., 2018). Cet événement influence le processus d'apoptose, de croissance cellulaire et de prolifération (Rashed et al., 2020).

2.2.3.2. *Helicobacter pylori*

H. pylori est une bactérie gram-négative (Matsunaga et al., 2018) qui provoque les deux cancers de l'estomac les plus courants : l'adénocarcinome et le lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (MALT) (Bagheri et al., 2016). Le lymphome du MALT est très rare par rapport à l'adénocarcinome, mais tous deux sont liés à la gastrite chronique (Díaz et al., 2018). *H. pylori* adhère d'abord aux cellules épithéliales de surface de l'estomac, puis colonise le duodénum proximal. Cela conduit à une métaplasie gastrique (Alipour, 2021; Elbehiry et al., 2023).

2.2.4. Mode de vie

2.2.4.1. L'alcool

L'alcool (éthanol) est reconnu par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme un agent cancérigène du groupe 1 (Byrne and Targher, 2015). L'alcool est métabolisé en acétaldéhyde dans le foie par l'alcool déshydrogénase et secondairement par cytochrome p450. L'acétaldéhyde est métabolisé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (puis en acétyl-CoA), qui est très réactif et peut perturber la structure des protéines et de l'ADN (Dunn and Shah, 2016; Méndez-Sánchez et al., 2020; Rungay et al., 2021).

2.2.4.2. Le tabac

Le tabac est désigné comme cancérigène du groupe 1 par le CIRC en raison de son impact significatif sur le risque de cancer du poumon (Corrales et al., 2020; Jain et al., 2021) et de cancer urothélial (Teleka et al., 2022). La combustion du tabac et d'autres additifs pendant le fumage produit des substances cancérigènes (Petrick et al., 2018) telles que la bêta-naphtylamine et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces particules induisent inflammation, et leur métabolisme, principalement dans le foie, aboutit à la formation d'adduits à l'ADN et à des mutations favorisant la cancérogénèse (Barsouk et al., 2021b).

3. Les étapes de cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus complexe qui peut être subdivisé en plusieurs étapes au cours duquel des cellules normales se transforment en cellules cancéreuses en acquérant diverses propriétés qui leur permettent de former des tumeurs (**Smith et al., 2020**). Le cancer évolue selon un processus en plusieurs étapes qui se produit par l'accumulation temporelle de mutations génétiques (**Stefanius et al., 2019**) Au niveau cellulaire, le cancer se développe classiquement en trois étapes définies :

3.1. Initiation

L'initiation est la première étape de la cancérogenèse et aussi l'étape la moins appréciée. Elle se produit par des altérations génétiques spontanées ou induites, telles que l'exposition à un agent cancérigène, qui modifie la réactivité des cellules à leur environnement et leur confère un avantage prolifératif, provoquant l'endommagement de la molécule d'ADN (**Lin et al., 2020; Owiti et al., 2021; Patel et al., 2021**). Les cellules acquièrent une mutation à ce stade mais ne montrent aucun signe de carcinogenèse occulte. En général, les cellules ne prolifèrent pas rapidement ou prolifèrent de manière clonale, ce qui ne peut généralement pas être identifié avec le processus normal (**Ayob and Ramasamy, 2018; Cohen and Arnold, 2011**). Des preuves récentes suggèrent que les cellules initiateuses du cancer pourraient être des cellules souches ou des cellules progénitrices qui ont une capacité d'auto-sélection sélective (**Bhartiya et al., 2024**).

3.2. Promotion

La promotion est une période de prolifération et d'accumulation de cellules prénéoplasiques, induisant des dommages génétiques supplémentaires et amplifiant les mutations (**Lopez et al., 2021**). Il s'agit d'une étape prolongée, qui commence par la prolifération de cellules devenues défectueuses au cours du processus d'initiation (**Alzahrani et al., 2021**).

Le stade de la promotion est le plus apprécié dans la cancérogenèse chimique, où des cancérogènes chimiques à faible potentiel cancérogène ont pu induire des cancers dans des modèles expérimentaux (**Das et al., 2020**). En général, cette étape est bien établie dans les effets des cancérogènes, qui n'endommagent pas directement l'ADN mais influencent la signalisation cellulaire pour augmenter le potentiel de prolifération de la cellule ou inhiber les mécanismes de

mort cellulaire. La phase de promotion est généralement lente et réversible. Il peut s'écouler des mois, voire des années, avant que la maladie n'évolue vers un cancer occulte.

3.3. Progression

La progression est la troisième et dernière étape, décrite comme la métastase des cellules tumorales qui se développent au cours de l'étape de prolifération (Arem and Lofffield, 2018).

Habituellement, les deux premiers stades d'initiation et de promotion se situent histologiquement entre les lésions préneoplasiques et les néoplasies bénins. Cependant, au cours de la phase de progression, les cellules affectées deviennent malignes, et il s'agit d'un stade irréversible. Toutes les caractéristiques du cancer peuvent se manifester à ce stade, et l'instabilité du génome est accrue. C'est le stade final de la progression du cancer (Williams, 2001).

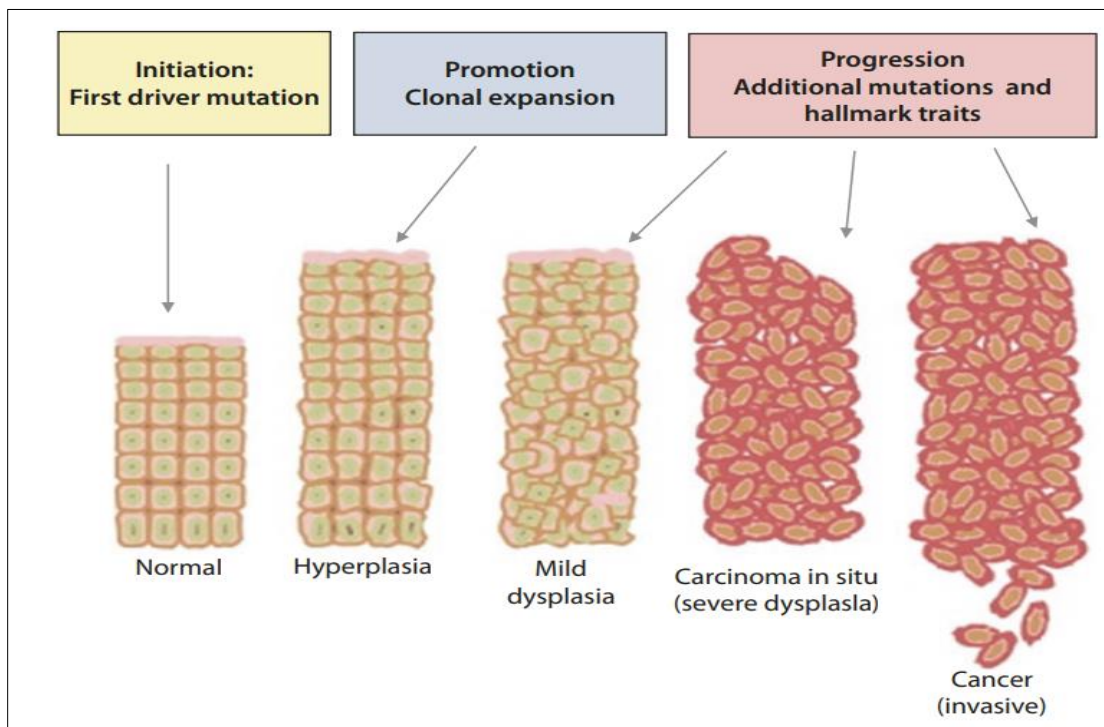


Figure 13: Schéma de base du développement progressif d'un cancer (Compton, 2020).

4. Quelques types de cancer

Il existe près de 200 types de cancer (Cui et al., 2020), et chaque type de cancer est classé en fonction de l'origine de la maladie dans l'organisme, ainsi du type de cellule dont elle est issue (Babu et al., 2023).

4.1. Cancer gastrique

Le cancer gastrique est le cinquième cancer le plus fréquent. En raison de son stade souvent avancé au moment du diagnostic, la mortalité due au cancer gastrique est élevée, ce qui en fait la troisième cause la plus fréquente de décès liés au cancer, avec 784 000 décès dans le monde en 2018 (Smyth et al., 2020).

Les facteurs de risque du cancer gastrique comprennent de nombreuses variables non modifiables, telles que l'âge, le sexe et la race. D'autres facteurs de risque sont contrôlables, comme l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*, Virus d'Epstein Barr (EBV), le tabagisme, une alimentation riche en nitrates et en nitrites et les antécédents de cancer de la muqueuse. Le cancer gastrique dû à l'infection par *H. pylori* est associé à la virulence de la bactérie, au polymorphisme génétique des hôtes et à des facteurs environnementaux (Hooi et al., 2017; Nagtegaal et al., 2020). Les patients dont le cancer gastrique se présentent des symptômes, notamment de dyspepsie et de reflux, la dysphagie, la perte de poids, les saignements gastro-intestinaux, l'anémie et les vomissements (Joshi and Badgwell, 2021). Les options thérapeutiques sont principalement sélectionnées en fonction du stade de la maladie, de la présence de biomarqueurs et du traitement préféré du médecin (Sexton et al., 2020) : intervention chirurgicale (Conti et al., 2023; Jeong et al., 2023), thérapies cytotoxiques (Sato et al., 2023) et l'immunothérapie (Yoon et al., 2023; Zhang et al., 2023).

4.2. Cancer de peau (mélanome)

Le mélanome est un cancer de la peau potentiellement mortel (Schadendorf et al., 2018), causé par une tumeur maligne des mélanocytes (Ahmed et al., 2020). Les mélanomes primaires extracutanés peuvent être oculaires, gastro-intestinaux, muqueux, leptoméningés, génito-urinaires et lymphatiques. Le taux plus élevé de maladies de la peau causées par les infections, les allergies, les changements de mode de vie, l'utilisation accrue de produits chimiques, les habitudes alimentaires et les réactions héréditaires, entre autres facteurs, exigent des mécanismes de diagnostic efficaces. Ces mécanismes devraient faciliter et accélérer le diagnostic précis du mélanome malin (Sivakumar et al., 2024). Toutefois, grâce au développement de nouveaux traitements, notamment la thérapie ciblée et les immunothérapies, la survie des patients s'est considérablement améliorée (Nascentes Melo et al., 2023).

4.3. Cancer de cerveau (gliome)

Les gliomes sont un groupe de tumeurs cérébrales dont on pensait autrefois qu'elles dérivait de cellules gliales matures des cellules gliales matures (**Lauko et al., 2022**). Les gliomes et les méningo- gliomes sont les types les plus courants de tumeurs cérébrales primaires (**Weller et al., 2015**). Les tumeurs cérébrales restent l'une des tumeurs les plus difficiles à traiter. Le traitement du GBM comprend la résection chirurgicale maximale sûre, la radiothérapie, le temozolomide (TMZ) et la chimiothérapie (**Stupp et al., 2017**).

5. Traitement

Malgré les progrès considérables réalisés dans le domaine de la recherche, il existe encore des obstacles qui limitent l'amélioration efficace de la thérapie, en particulier dans le cas du cancer (**Ferlay et al., 2020**). Parmi les obstacles au cancer, la résistance aux médicaments et leurs systèmes d'administration sont ceux qui posent le plus de problèmes pour la guérison du cancer et l'atténuation des signes et des symptômes, mais il existe actuellement de nombreuses approches thérapeutiques et de nombreux médicaments approuvés (**El-Readi and Althubiti, 2019**). Pour réduire le nombre de décès dus au cancer, plusieurs stratégies ont été mises au point ces dernières années pour améliorer la thérapie anticancéreuse, notamment la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie, la greffe de cellules souches et la médecine de précision (**Canfell et al., 2020; Krzyszczyk et al., 2018**).

5.1. Traitement synthétique

5.1.1. Chimiothérapie

5.1.1.1. Etoposide

L'étoposide est un dérivé glycoside semi-synthétique de la podophyllotoxine, également connue sous le nom de VP-16. Il s'agit d'un médicament anticancéreux largement utilisé en clinique (**Zhang et al., 2021**). L'étoposide est un élément fondamental et essentiel des chimiothérapies combinées pour le traitement de nombreux cancers, tels que le cancer du poumon, le lymphome et la leucémie (**Kathiravan et al., 2016**). Comme la plupart des médicaments antinéoplasiques, l'étoposide a une activité limitée en monothérapie (**Jakacki et al., 2016; Liang et al., 2017**). Il est principalement associé au cisplatine, au carboplatine et au cyclophosphamide dans les chimiothérapies combinées (**Dasari and Tchounwou, 2014; Saito et al., 2021; Yuwen**

Wang et al., 2020). Malheureusement, des doses élevées ou un traitement à long terme à l'étoposide peuvent induire une leucémie liée à la thérapie (Özdemir et al., 2023).

5.1.1.2. Vincristine

VCR est un agent chimiothérapeutique obtenu à partir d'une plante alcaloïde naturelle, *Catharanthus roseus* (Paul et al., 2023). Elle est administrée par voie intraveineuse comme agent chimiothérapeutique pour le traitement de divers types de mélanomes, y compris le cancer du poumon (Ghosh et al., 2021), de sein (Zeng, 2021), les glioblastomes (Sangrador-Deitos et al., 2022) et la leucémie myéloïde aiguë. VCR est associée avec Mustragen®, Oncovin®, procarbazine® et prednisone pour le cancer de Hodgkin. L'action de VCR provoque l'arrêt de la métaphase de la mitose dans le cycle cellulaire (Beraldo-de-Araújo et al., 2019; Sears and Boger, 2015). Les effets indésirables les plus courants associés à la thérapie VCR sont la névrite périphérique, les lésions pulmonaires, l'élévation du taux de sodium dans le sang, la leucopénie, l'alopécie et les maux de tête (Shukla et al., 2024).

5.1.2. La radiothérapie (RT)

La RT est une modalité de traitement des cellules cancéreuses (Atun et al., 2015; Citrin, 2017) par l'utilisation de rayonnements photoniques de haute énergie tels que les rayons X, les rayons gamma (γ) et d'autres. La RT peut agir par des mécanismes directs et indirects pour détruire les cellules cancéreuses et le tissu tumoral (Gong et al., 2021). Outre les dommages directs causés aux cellules tumorales irradiées, les rayonnements ionisants (RI) induisent également une série d'effets biologiques considérés comme des effets antitumoraux systémiques à médiation immunitaire (Goff et al., 2021; Meric-Bernstam et al., 2021; Onate et al., 2022).

5.1.3. Immunothérapie

Les immunothérapies sont développées pour déclencher une réaction anti-tumorale active ou passive contre les cancers en activant les réponses immunitaires (Eggermont et al., 2014; Martin et al., 2020). À ce jour, plusieurs immunothérapies anticancéreuses ont été utilisées en pratique clinique, telles que les cytokines (Berraondo et al., 2019; Chulpanova et al., 2020; Ishihara et al., 2019), les anticorps monoclonaux (Zahavi and Weiner, 2020), les vaccins (Jahanafrooz et al., 2020; Liu et al., 2021; Sahin and Türeci, 2018), le transfert adoptif de cellules (T) (Amor et al., 2020; Larson and Maus, 2021; Rafiq et al., 2020; Shah et al., 2021),

cellules dendritiques (Castenmiller et al., 2021; Yingying Wang et al., 2020; Wculek et al., 2020), naturel killer (Myers and Miller, 2020; Zhang and Liu, 2020), et NK-T (Bae et al., 2019; Wolf et al., 2018), et les agonistes des récepteurs Toll-like (TLR).

5.2. Effets anticancéreux des composés bioactifs d'origine végétale

Les médicaments anticancéreux utilisés auparavant présentaient une toxicité relativement élevée non seulement pour les cellules tumorales, mais aussi pour les cellules normales de la partie du corps dans laquelle le cancer s'était développé. Actuellement, la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux est menée parmi les plantes terrestres, ainsi que dans les environnements marins (Greenwell and Rahman, 2015).

5.2.1. *Achyranthes aspera*

Appartient à la famille des Amaranthaceae. Il est utilisé depuis de nombreuses années en raison de ses propriétés anticancéreuses (Singh et al., 2021). En outre, elle est utilisée pour traiter ou gérer des cellules tumorales du pancréas (Triantafillidis et al., 2022) et du côlon (Omidiani et al., 2020). L'extrait des feuilles modifie la régulation du cycle cellulaire et intervient dans le métabolisme des tumeurs (Subbarayan et al., 2010): la transcription des métalloprotéases (MMP-1 et 2), des facteurs angiogéniques comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)1 et le VEGF-2, et les inhibiteurs des MMP tels que l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases 2 (TIMP-2). Les composés présents dans *Achyranthes aspera* ont de nombreuses propriétés bénéfiques qui peuvent être utilisées pour traiter les calculs dans la vessie, les troubles de l'estomac et du cancer en raison de la présence de bétaine, d'acide oléanolique et d'achyranthine (Esmeeta et al., 2022).

5.2.2. *Annona muricata*

Il s'agit du nom scientifique de la Graviola (Yajid et al., 2018). Il contient des acétogénines qui possèdent une capacité chimiothérapeutique contre de nombreux cancers résistants aux médicaments (Prasad et al., 2020). Les feuilles « le tueur de cancer » est également utilisées pour le traitement du cancer (Zorofchian Moghadamtousi et al., 2014). Certaines acétogénines sont toxiques pour des lignées cellulaires cancéreuses (Ilango et al., 2022) spécifiques, telles que l'adénocarcinome prostatique, le cancer du sein (Naik and Sellappan, 2021), le lymphome, le

carcinome pancréatique, le cancer du foie (Yang et al., 2016) et l'adénocarcinome colique (Indrawati et al., 2017).

Tableau 03: Liste des plantes médicinales avec une activité anticancéreuse (Regassa et al., 2022).

<i>Plantes médicinales</i>	<i>Famille</i>	<i>Parties utilisées</i>	<i>Type d'activité anticancéreuse</i>	<i>Référence</i>
<i>Asclepias curassavica</i>	Apocynaceae	Plante entière	Anti-nasopharynx carcinome	(Al-Snafi, 2015)
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	Feuilles et tiges	Réprime le métabolisme et la prolifération des cellules de la prostate	(Esposito et al., 2019)
<i>Taxus wallichiana</i>	Taxaceae	Aiguilles, écorce, racine, graine, bois de cœur	Anti-foie, colon, ovaire et cellules cancéreuses du sein	(Juyal et al., 2014)
<i>Mallotus philippensis</i>	Euphorbiaceae	Fruit Racine, poils	Cellules de leucémie anti-promyélocytaire	(Kumar et al., 2021)
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Parties aériennes	Cellules cancéreuses anti-MCF	(Jeba Malar et al., 2020)
<i>Vernonia cinerea</i>	Asteraceae	Partie aérienne	Anti-carcinome épidermoïde buccal et carcinome pulmonaire	(Pouyfung et al., 2019)

CHAPITRE IV
LA PLANTE
MORINDA

I. Les plantes du genre *Morinda*

Les plantes du genre *Morinda* sont de petits arbres ou arbustes à feuillage persistant qui compte environ 102 espèces d'arbres (Tran et al., 2022), d'arbustes et de lianes, adaptés aux régions climatiques tropicales, subtropicales et tempérées (Ban et al., 2014). Parmi lesquelles *M. citrifolia* L. est la seule espèce à avoir une distribution pantropicale. Les autres espèces existantes de *Morinda* sont toutes des endémiques régionales (Shi et al., 2012). Le *Morinda* est l'un des plus grands genres de la famille des Rubiacées dans le grand groupe des Angiospermes (Mohammed et al., 2020), et ses espèces se trouvent en Inde, Afrique, Asie du Sud-Est (Singh et al., 2011) et dans les pays développés. Les espèces les plus courantes sont *Morinda citrifolia* L, *M. officinalis*, *M. angustifolia*, *M. tinctoria*, *M. lucida*, *M. parvifolia*, *M. coreia* et *M. elliptica*. Au Viêt Nam, la famille des Rubiaceae comprend environ 64 genres, dont plusieurs sont très communs et largement répartis dans le pays, comme *Prismatomeris*, *Xanthophytum*, *Randia*. L'espèce *Morinda longissima* a été désignée comme nouvelle plante taxonomique en 2004 (Cuong et al., 2016a). *M. longissima* est étroitement liée à *M. citrifolia* dans la phytotaxonomie (Razafimandimbison et al., 2009).

1. Botanique

Le genre *Morinda* se compose de plantes à fleurs. Le nom générique provient des mots latins *morus* "mûre", (apparence des fruits). Ce genre produit des fruits agrégés ou multiples qui peuvent être charnus ou secs.

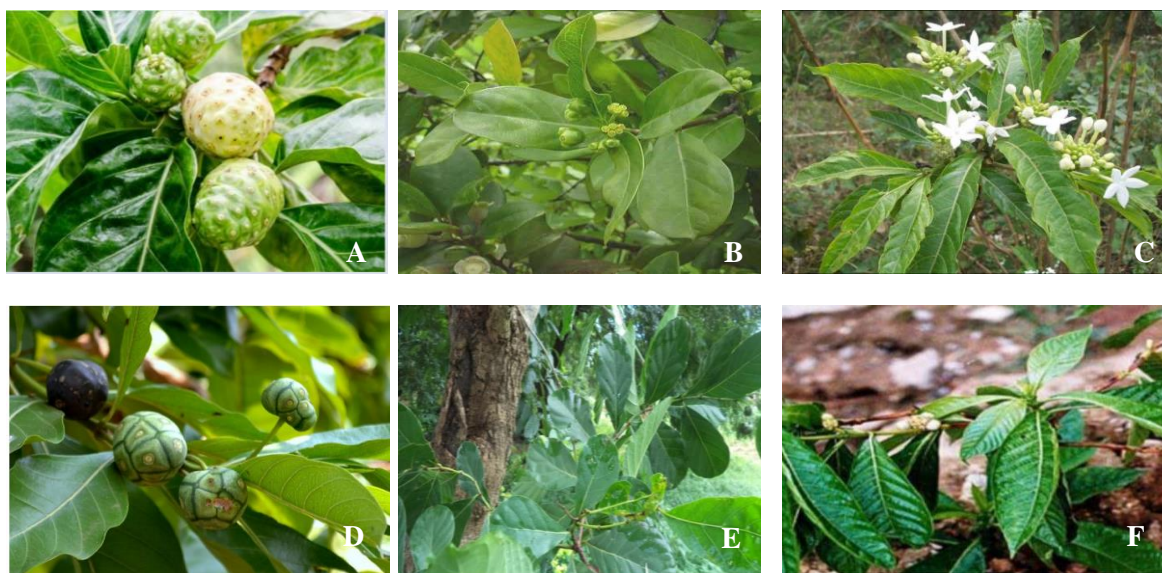


Figure 14: Caractéristiques morphologiques des espèces de Morinda ; (A) *Morinda citrifolia* L (Aldi et al., 2019), (B) *M. officinalis* (Coste et al., 2015), (C) *M. angustifolia* (Teron and Borthakur, 2012), (D) *M. tinctoria* (Senthil Kumar et al., 2017), *M. lucida* (E) (Odoh et al., 2020) et (F) *M. longissima* (Cuong et al., 2016b).

2. Utilisations ethnopharmacologiques du genre Morinda

L'étude scientifique de l'utilisation folklorique des plantes médicinales par un groupe particulier de personnes pour le traitement de maladies ou d'infections est connue sous le nom d'ethnobotanique. Traditionnellement, différentes parties du Morinda sont largement utilisées en Chine, en Thaïlande, en Afrique, à Tahiti, à Hawaï, à Fidji et Inde et pour le traitement des infections aiguës et chroniques (Oladeji et al., 2022a).

Tableau 04 : Utilisations traditionnelles du genre Morinda

La plante	Utilisations traditionnelles
<i>Morinda citrifolia</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En République du Bénin, différentes parties de la plante sont utilisées dans le traitement de la tuberculose, de la toux et des infections cutanées (Sina et al., 2021). ➤ En Afrique et en Asie, la plante est utilisée pour traiter la tension artérielle, l'anxiété, le diabète, le rhume, la grippe et la dépression (Ellethy, 2019).

<i>Morinda coreia</i>	➤ Agents thérapeutiques pour améliorer l'arthrite, la diarrhée, la goutte, le diabète, les blessures, l'hypertension, la gastropathie, la dyspepsie et l'ulcère d'estomac (Chokchaisiri et al., 2021).
<i>Morinda elliptica</i>	➤ En Thaïlande, différentes parties de la plante sont utilisées pour le traitement du choléra, de la diarrhée, des maux de tête, de la fièvre et des hémorroïdes (Loonjang et al., 2015).
<i>Morinda lucida</i>	➤ En Afrique, la tige, les feuilles et les racines sont couramment utilisées dans le traitement du paludisme, de la fièvre jaune, de la trypanosomiase et des états fébriles pendant l'accouchement (Chithambo et al., 2017). ➤ En Afrique de l'Ouest, il est utilisé dans le traitement des fièvres, de l'hypertension, de la jaunisse, de l'ulcère gastrique, de la dysenterie, de la congestion cérébrale et du diabète (Adeleye et al., 2018).
<i>Morinda officinalis</i>	➤ Les rhizomes séchés sont utilisés pour tonifier les reins, renforcer les os et les muscles, dissiper le vent et l'humidité afin d'atténuer l'impuissance, les troubles menstruels et l'arthrite rhumatoïde (Cai et al., 2021). ➤ Utilisé pour la protection des os, les soins andrologiques et gynécologiques (Luo et al., 2021).
<i>Morinda umbellata</i> L.	➤ Les racines, l'écorce, les tiges et les feuilles séchées sont utilisées dans le traitement de la fièvre, de la toux, des maux d'estomac et de l'hépatite aiguë (Li et al., 2019).

3. Les métabolites secondaires du genre *Morinda*

Les espèces de *Morinda* sont bien connues pour la diversité chimique des anthraquinones (**Phakhodee, 2012; Shen et al., 2023**), des iridoïdes (**Kaweetripob et al., 2023; Zandi et al., 2020**), esters saccharidiques d'acides gras (**Jiang et al., 2024**) et de lignanes (**Singh et al., 2022; West et al., 2020**). Plus de 200 composés ont été isolés et identifiés dans les *Morinda*. Cependant, la composition chimique diffère largement selon la partie de la plante. Le genre *Morinda* a fourni une gamme de métabolites secondaires avec des pouvoirs thérapeutiques pour la découverte potentielle de médicaments. Les métabolites abondants synthétisés dans la nature à partir du genre *Morinda* et leur fraction structurale unique sont énumérés dans la **figure 15**.

3.1. Phytostérols

Certains phytostérols importants tels que le stigmastérol, le β -sitostérol et le campestérol ont été isolés à partir de la feuille et de l'écorce de la tige de *M. lucida* (**Chithambo**

et *al.*, 2017; Nweze, 2012) . De même, des phytostérols pharmacologiquement actifs tels que le daucostérol et la scopolétine ont été isolés de la racine de *M. officinalis* (Li et *al.*, 2010, 2011).

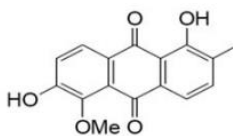
3.2. Acides organiques et acides gras

Peu d'acides organiques ont été isolés à partir du genre *Morinda*. Deux acides organiques identifiés comme l'acide fumarique et l'acide succinique ont été isolés de la racine de *M. owerensis*. Ces isolats ont montré une activité antidépressive exceptionnelle (Yue et *al.*, 2024) . En outre, deux acides organiques bioactifs identifiés comme l'acide 2-hydroxy-méthyl benzoïque et l'acide 1,2-benzedicarboxylic ont été isolés à partir de l'huile de racine (Okoh et *al.*, 2011).

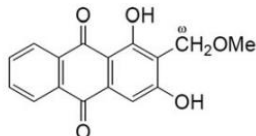
3.3. Polysaccharides, mono- et oligosaccharides

Les saccharides constituent un autre groupe important de constituants de *M. lucida*. Divers oligosaccharides ont été isolés à partir de *Morinda*, tels que le mannose, fructofuranosyl nystose, l'hexasaccharide de type inuline, le saccharose, l'inulotriose, l'inulotétraose (Li et *al.*, 2004; Z Olatunde et *al.*, 2018).

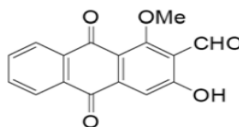
Anthraquinones



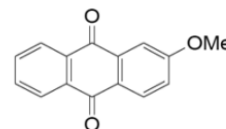
Morindone -5-methyl ether



Lucidin- ω-methyl ether

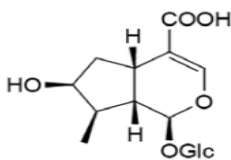


Damnacanthal

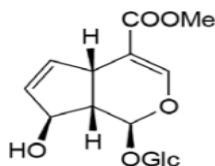


2-methoxyanthraquinone

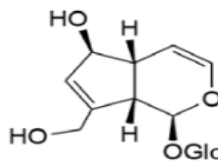
Iridoides



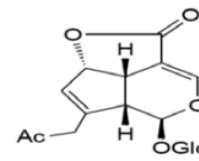
Loganic acid



Citrifoside

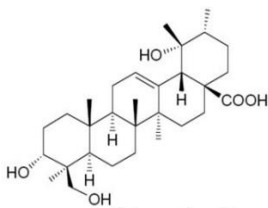


Aucubin

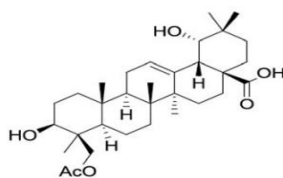


Asperuloside

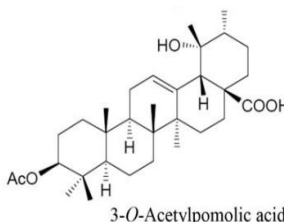
Triterpènes



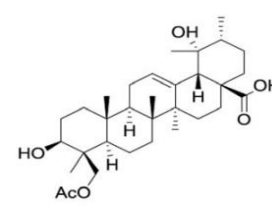
Rotungenic acid



Marinoid G



3-O-Acetyl pomolic acid



Marinoid C

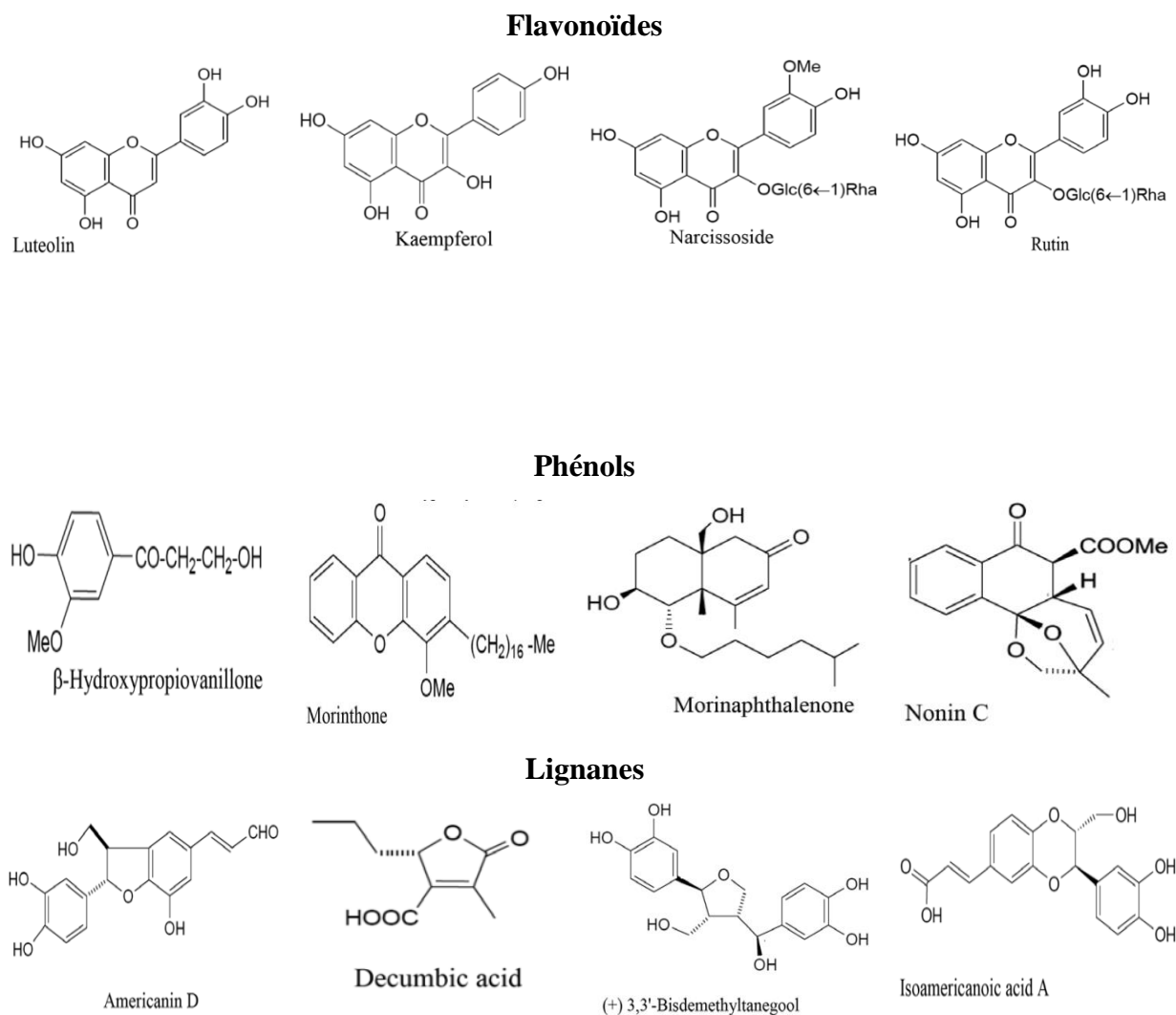


Figure 15: Constituants phytochimiques isolé de diverses parties de l'espèce Morinda (Singh and Sharma, 2020).

4. Les activités pharmacologiques

Les extraits bruts, les fractions et les métabolites isolés de Morinda sp se sont révélés avoir un large éventail de propriétés thérapeutiques.

4.1. Effets anti-infectieux

4.1.1. Potentiel antimicrobien

Le pouvoir antimicrobien est considéré comme l'une des applications curatives les plus largement étudiées du genre Morinda. L'activité antibactérienne de l'extrait de butanol du fruit de

M. citrifolia partitionné avec du méthanol a été évaluée *in vitro* contre *C. albicans* (Miguel et al., 2022), *S. aureus* (Perdana et al., 2022) et *E. coli* (Ogundare and Onifade, 2009). A. L'activité pourrait être liée à l'acide asperulosidique et à l'acide désacétyl-asperulosidique (West et al., 2012).

4.1.2. Potentiel antiplasmodique/antipaludique

Le paludisme est une maladie parasitaire qui pose un problème de santé mondial, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales. Le pouvoir curatif antiplasmodique de l'écorce de la tige et des extraits de feuilles de *M. lucida* a été étudié chez des souris albinos suisses infectées par *Plasmodium berghei*. Les extraits de solvant augmentent significativement le volume cellulaire après le traitement. Le groupe traité à la chloroquine a présenté une inhibition de 100 %. L'activité prononcée pourrait être liée à la teneur élevée en phénols, en flavonoïdes et en tanins des extraits (Afolabi and Abejide, 2020; Oladeji et al., 2022a; Umar et al., 2013).

4.2. Effets sur les troubles digestifs

4.2.1. Activité purgative/antidiarrhéique

Les purgatifs ou laxatifs sont des substances chimiques ou des médicaments qui facilitent le transit intestinal, traitent la constipation et ramènent les selles. L'usage folklorique du genre *Morinda* comme purgatif est bien connu. Une décoction d'écorce de tige de *M. lucida* est utilisée pour le traitement de la diarrhée. Cependant, la contribution réelle de l'écorce de la tige de *M. lucida* à l'activité antidiarrhéique du mélange de plantes n'a pas encore été vérifiée, car il n'existe aucun rapport sur son utilisation seule pour le traitement de la diarrhée dans la médecine traditionnelle africaine (Adewole et al., 2021).

4.3. Les effets anti-âges

Les effets anti-âges du genre *Morinda* sont connus pour agir par le biais d'un mécanisme antiapoptotique ou antioxydant. L'extrait éthanolique de feuilles de *M. owariensis* a significativement diminué la teneur en MDA, augmente l'indice apoptotique, l'expression de SOD. L'extrait induit également le système immunitaire via la stimulation des lymphocytes (Krishnaiah et al., 2012; Wang et al., 2013).

4.4. Activité anti-inflammatoire

Certains médicaments ou produits chimiques ont un pouvoir de réactivation ou de restauration des cellules affaiblies. L'une des substances naturelles les plus courantes est le genre *Morinda*. Ce genre est largement utilisé dans la médecine populaire pour atténuer la douleur et traiter l'inflammation, qu'elle soit aiguë ou chronique (Palu et al., 2012). Des preuves scientifiques ont démontré l'activité anti-inflammatoire des parties du noni et des différents types d'extraits. Sur la base des effets anti-inflammatoires des composants du Noni et connaissant le potentiel attribué aux polysaccharides naturels (Sousa et al., 2018). *Morinda lucida* a été utilisée dans la médecine populaire ghanéenne pour le traitement de l'inflammation (Ayertey et al., 2021).

4.5. Activité antidépressive

La dépression est l'un des troubles les plus fréquents et les plus graves au monde, avec des conséquences socio-économiques importantes. Les composés tels que les polysaccharides et les oligosaccharides isolés de *M. longiflora* (Addae et al., 2024), *M. citrifolia* (Narasingam et al., 2017) et *M. officinalis* (Xu et al., 2017) se sont révélés avoir une activité antidépressive dans les expériences sur les animaux et les cellules, ainsi que dans les essais cliniques sur l'homme (Qiu et al., 2016).

4.6. Activité anticancéreuse

Dans les études menées auprès sur *M. lucida* a été étudiée pour la prise en charge des cancers et des troubles liés au cancer (Akinlolu et al., 2021; Appiah-Opong et al., 2016). L'extrait d'éthylacétate de fruits de noni a montré un profil d'activité anticancéreuse in vitro supérieur par l'inhibition de la prolifération des lignées cellulaires MCF-7, MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein) et HEK -293 (rein embryonnaire humain) (Brown, 2012; Sharma et al., 2015).

4.7. Activités pharmacologiques de *Morinda longissima*

Elle largement utilisée comme plante hépatoprotectrice comme l'hépatite virale et la cirrhose aiguë ou chronique par plusieurs minorités ethniques telles que les Tay et les Thai dans les régions montagneuses du nord du Vietnam (Cuong et al., 2016a). Des études montrent le potentiel de glycosides anthraquinoniques des racines de *M. longissima* en tant qu'inhibiteurs naturels du TNF- α pour le traitement de maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde,

la sclérose et l'hépatite (Ha et al., 2023). Des anthraquinones ont été isolés à partir d'un extrait éthanolique des racines de *M. longissima* Y. Ils ont augmenté de manière significative l'absorption du glucose dans les adipocytes et ont régulé à la hausse l'AMPK phosphorylée (Thr172). Dans l'ensemble, ces anthraquinones ont montré une action potentielle en tant que mimétique de l'insuline (Nguyen et al., 2017). Les tiges et les racines de *M. longissima* ont été utilisées par les populations ethniques thaïlandaises pour le traitement des troubles de la colite et de l'œdème (Huong, 2020).

5. Les effets toxicologiques

Le fruit, la feuille et d'autres parties de *M. citrifolia* ont été utilisés dans la médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs maladies, mais ils présentent des effets toxiques sur les animaux. Les traitements plus longs (6 mois) avec une dose plus élevée (2 mg/ml) provoquent une nécrose des hépatocytes, une diminution de la longueur du foie, une augmentation de l'aspartate aminotransférase et des niveaux d'albumine (Shalan et al., 2017). Le remède polynésien à base de fruits tropicaux (dont le noni), ingéré (2 L) pendant 3 semaines, provoque une hépatotoxicité chez un patient âgé de 45 ans (Millonig et al., 2005).

6. Applications industrielles du genre *Morinda*

6.1. Nutrition et *Morinda*

Plusieurs espèces de *Morinda* sont utilisées comme compléments alimentaires ou comme boissons. *M. citrifolia* L., également connu sous le nom de fruit du fromage ou de noni (Yang XiaoLong et al., 2009). Son jus a été approuvé en tant qu'aliment commercial en tant que complément alimentaire par la Commission européenne. Aux États-Unis, le jus dérivé du fruit est vendu comme complément alimentaire sous le nom de « Noni » (Sina et al., 2021). Les thés préparés à partir des feuilles sont utilisés comme fébrifuge général et comme tonique pour les jeunes enfants lorsqu'ils sont pris par voie orale (Lawal et al., 2012).

6.2. Les nanotechnologies et *Morinda*

La nanotechnologie est un domaine de recherche et de technologie qui se concentrent sur la construction de « matières » au niveau atomique ou moléculaire. À notre connaissance, il n'existe quelques articles publiés sur l'utilisation des espèces de *Morinda* dans la synthèse de nanoparticules. L'extrait de fruit de *M. citrifolia* L. a été utilisé dans le processus sol-gel pour

synthétiser des nanoparticules de CeO₂-NPs. Dans la synthèse des CeO₂-NPs, les extraits ont servi de source de base faible, ainsi que comme agents d'oxydation et d'obturation. Des matières végétales telles que les espèces de Morinda ont été encapsulées dans des nanoparticules de chitosane (CHs NPs) via plusieurs méthodes. Ce réseau a amélioré la stabilité du médicament en permettant une libération régulée au site d'impact du médicament (**Oladeji et al., 2022b**).

6.3. Textile et Morinda

La racine de *M. citrifolia* est utilisée dans l'industrie textile locale pour la production de teinture locale (jaune ou rouge) (**Siddiqui et al., 2008**). De même, les feuilles, l'écorce et le bois de *M. pandurifolia* produisent un pigment jaune-rouge qui peut être utilisé pour colorer les vêtements. Il est également utilisé pour fabriquer le colorant morindone qui utilisé pour teindre coton, la soie et la laine en rouge. Lorsque la plante est âgée de trois ou quatre ans, la matière colorante est recueillie principalement dans l'écorce de la racine. La morindine est le principe actif isolé sous forme de glucoside qui, hydrolysé, produit le colorant (**Oladeji et al., 2022b**).

6.4. Métallurgie et Morinda

Dans l'acide chlorhydrique et sulfurique, l'extrait de *M. tinctoria* prévient efficacement la corrosion de l'acier doux (**Oladeji et al., 2022b**).

6.5. Réactifs et Morinda

Ce fruit magique a été utilisé dans la production de plusieurs produits chimiques ou réactifs tels que les glycosides de flavonol anthraquinoniques, les glycosides iridoïdes, les glycosides lipidiques et le triton (**Liu et al., 2018**).

PARTIE II
EXPERIMENTALE

1. Matériel végétal

Les racines de *M. longissima* ont été collectées dans la province de Son au Vietnam et identifiées par l'ethnobotaniste Ngo Van Trai (**National Institute of Medicinal Materials, NIMM**). Un spécimen de référence (C-520) a été déposé dans l'herbier de l'Institut de chimie des produits naturels, **VAST, Hanoi, Vietnam**.

2. Extraction et isolement

Des racines séchées en poudre de *Morinda longissima* (2,5 kg) ont été extraites avec de l'EtOH 96° pendant 5 jours à température ambiante et concentrées sous pression réduite pour donner un extrait brut noir d'EtOH (50,0g). L'extrait brut d'EtOH a ensuite été mis en suspension dans du MeOH-eau (1 :1, v/v) et partagé successivement avec du dichlorométhane (DCM) (1 :1, v/v). La fraction résultante a été concentrée sous pression réduite pour donner la fraction correspondante soluble dans le solvant DCM (16.6 g) (**Cuong et al., 2016a**).

I. Analyse qualitative

1. Principe

Le criblage phytochimique est le moyen indispensable pour mettre en évidence la présence des groupes de familles chimiques présentes dans une drogue donnée. Toutefois, il ne renseigne pas sur la nature des molécules chimiques. Bien entendu, les tests de caractérisation phytochimiques présentent des imprécisions car ils sont basés en partie sur l'analyse qualitative. Le principe est soit basé sur la formation de complexes insolubles en utilisant les réactions de précipitation, soit sur la formation de complexes colorés en utilisant des réactions de coloration (conjugaison ou insaturation dans une molécule).

1.1.Préparation de la solution mère

Une concentration stock de 1 % (W/ V) de l'extrait obtenu à l'aide d'éthanol a été préparée en utilisant le solvant respectif. Les différents tests chimiques ont été réalisés pour établir le profil de l'extrait pour sa composition chimique.

Cet extrait a été testé pour la présence de substances phytochimiques actives, notamment : tanins, coumarins, flavonoïdes, les alcaloïdes, triterpénoïdes, saponosides, carbohydrates,

phytostérols, glycosides anthroquinones, protéines, phénols, les lipides et huiles fixes selon les méthodes standard comme indiqué ci-dessous :

1.2.Caractérisation des groupes chimiques

a. Tanins

- **Test du chlorure ferrique :**

A 2 ml de la solution à tester, quelques gouttes de solution de chlorure ferrique à 5% sont rajoutés. La formation d'une couleur bleu- noirâtre indique la présence des tanins galliques. La réaction donne une coloration bleu- verdâtre en présence des tanins catéchiques (**Roopalatha and Mala Nair, 2013**).

- **La différenciation entre les tanins par le réactif de Stiasny**

La présence de tanin gallique ou catéchique se traduit par le développement d'une coloration verdâtre ou bleu noirâtre. A 30 ml d'infusé nous avons ajouté 15 ml de réactif de Stiasny (10 ml de formol à 40% + 5 ml de l'acide chlorhydrique concentré). Nous avons chauffé au bain-marie à 90°C pendant 15 minutes. L'obtention de précipité indique la présence de tanin catéchique. Nous avons filtré et saturé le filtrat avec de l'acétate de sodium pulvérisé. Le développement d'une teinte bleu noir après addition de quelques gouttes de FeCl₃ à 1% montre la présence de tanin gallique (**Diallo, 2005**).

b. Coumarines

A 1 ml d'extrait, 1 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) 10% a été ajouté. La présence de coumarines est indiquée par la formation d'une couleur jaune (**Firdouse & Alam, 2011**).

c. Flavonoïdes

- **Test d'acétate de plomb**

La solution de test (1 ml) est traitée avec quelques gouttes d'une solution d'acétate de plomb (10%), la formation d'un précipité jaune confirmant la présence des flavonoïdes (**Kumar Bhandary et al., 2012**).

- **Test de Shinoda (flavones)**

Quelques tours de magnésium et 1 à 2 gouttes de HCl concentré ont été ajoutés à 1 ml de la solution d'essai ; la formation d'une couleur rouge indique la présence de flavones (**Firdouse & Alam, 2011**).

- **Test pour les flavanones :**

1 ml de la solution d'essai a été mélangé avec 10% d'hydroxyde de sodium ; une couleur jaune à orange indique la présence de flavanones (**Firdouse & Alam, 2011**).

d. Alcaloïdes

Chaque poudre d'extrait sec (100 mg) a été dissoute dans 5 ml de méthanol, puis filtrée. 5 ml d'acide chlorhydrique (1%) ont été mélangés avec 2 ml du filtrat, puis 1 ml du mélange a été pris séparément dans des tubes à essai :

- **Test de Mayer :**

A 1 ml de la solution à tester ou du filtrat, une goutte ou deux du réactif de Mayer ont été ajoutés le long des parois du tube à essai. Un précipité blanc ou crémeux confirme que le test est positif.

- **Test de Hager :**

Une ou deux gouttes de réactif de Hager ont été ajoutés à 1 ml de solution de test ou de filtrat. La réaction donne un précipité jaune indique la présence des alcaloïdes.

- **Test de Wagner :**

Deux gouttes de réactif de Wagner sont ajoutées à 1ml de la solution à tester le long du côté du tube à essai. La formation d'un précipité jaune ou brun confirme que le test est positif pour les alcaloïdes (**Roopalatha and Mala Nair, 2013**).

e. Terpénoïdes

- **Test de Salkowski**

Environ 5 ml d'extrait végétal ont été appliqués à 3 ml de chloroforme et 2 ml d'acide sulfurique concentré (H₂SO₄). La présence de terpénoïdes a été observée par une couleur brun rougeâtre (**Kilonzo and Munisi, 2021**).

f. Saponines

Dans ce test, environ 5 ml d'extrait testé ont été agités avec 5 ml d'eau distillée en position horizontale pendant 15 secondes. La formation de mousse qui est stable pendant 15 minutes est considérée comme une indication de la présence de saponines (Dohou et al., 2003; Kilonzo and Munisi, 2021).

g. Phytostérols

- **Test de Liebermann-Burchard**

A 1mL d'extrait, 1 ml d'acide acétique glacial et 1ml d'anhydride acétique et deux gouttes d'acide sulfurique concentré ont été ajoutés. Le mélange a été chauffé jusqu'à ébullition, une fois refroidi, 1 ml d'acide sulfurique concentré a été ajouté le long de la paroi du tube à essai. Un anneau brun s'est formé à la jonction et la couche supérieure a pris une couleur vert foncé a confirmé le test pour la présence de phytostérols (**Firdouse & Alam, 2011; Roopalatha and Mala Nair, 2013**).

h. Carbohydrates

- **Test de Fehling**

A l'extrait, 1 ml de solution de Fehling (A+B) a été ajoutés. Le mélange a été agité puis chauffé dans un bain-marie pendant 10 minutes. La formation d'un précipité rouge brique indique la présence des carbohydrates (**Firdouse & Alam, 2011; Roopalatha and Mala Nair, 2013**).

i. Glycosides d'anthraquinone

- **Test hydroxy-anthraquinone**

Quelques gouttes de solution d'hydroxyde de potassium à 10% ont été ajoutés à 1 ml d'extrait. La formation d'une couleur rouge confirme le test (**Roopalatha and Mala Nair, 2013**).

j. Protéines

- **Test de Biuret**

A 2 ml de la solution de test, 5 gouttes de solution de sulfate de cuivre à 1% et 2 ml de NaOH à 10% ont été ajoutés. Après une agitation. La formation d'une couleur violette ou pourpre confirme la présence de protéines.

k. Lipides et huiles fixes

1 ml de solution de sulfate de cuivre à 1% et quelques gouttes d'hydroxyde de sodium à 10% ont été ajoutés à l'échantillon. L'apparition d'une solution bleu clair confirme le test.

l. Phénols

- **Test au chlorure ferrique**

Quelques gouttes de chlorure ferrique aqueux à 10 % sont ajoutées à l'extrait. L'apparition d'une coloration bleue ou verte indique la présence de phénols.

II. Analyse quantitative

1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux

La teneur en composés phénoliques de l'extrait a été déterminée suivant la méthode de Folin-Ciocalteu. Ce dernier est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$). L'oxydation des phénols réduit ce réactif en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. L'intensité de la couleur est proportionnelle au taux de composés phénoliques oxydés dont l'absorbance est mesurée entre 725 et 760 nm.

Mode opératoire

Le dosage des polyphénols a été réalisé selon la méthode de (Singleton & Rossi, 1965). Un volume de 100 μ l d'extrait a été mélangé avec 400 μ l d'une solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 (7 %) fraîchement préparée. Après 5 min, 500 μ l du réactif de Folin-Ciocalteu dilués dix fois dans de l'eau distillée a été ajouté. Le mélange a été incubé pendant 30 min à une température ambiante et à l'abri de la lumière. L'absorbance a été lu contre un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre (UV/Vis) à 760 nm. Un blanc est préparé dans les mêmes conditions. La courbe d'étalonnage a été réalisée dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif. Les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalents d'acide gallique (EAG) par gramme d'extrait (mg EAG/g d'extrait).

2. Détermination de la teneur en flavonoïdes

L'estimation des flavonoïdes totaux a été réalisé suivant la méthode colorimétrique en utilisant la solution de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$). Le principe de la méthode est basé sur l'oxydation des flavonoïdes par ces réactifs, ce qui entraîne la formation d'un complexe rose.

Mode opératoire

Le contenu total en flavonoïdes a été déterminé selon la méthode colorimétrique décrite par **(Fukumoto and Mazza, 2000)**. 250 µL de chaque extrait a été mélangés avec 2,15 mL du solvant et 100 µL d'une solution d'acétate d'ammonium (CH₃COONH₄) a 1M. Ensuite, 100 µL de nitrate d'aluminium (Al (NO₃)₃ à 10% a été ajouté. Après 40 minutes d'incubation à température ambiante (23 ± 2 °C) et à l'abri de la lumière, l'absorbance a été mesurée à 415 nm contre le blanc. Les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalents de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait).

3. Détermination de la teneur en tanins condensés

En présence d'acide chlorhydrique concentré, les tanins condensés se dépolymérisent, et par réaction avec la vanilline, se transforment en anthocyanidols de couleur rouge, mesurables par spectrophotométrie à 550 nm.

Mode opératoire

La quantité des tanins condensés a été estimé par la méthode décrite par **(Julkunen-Tiitto, 1985)**. A 50 µL de chaque échantillon, 3 mL de vanilline à 4% et 750 µL d'acide chlorhydrique concentré (HCl) ont été ajoutés. Le contenu a été mélangé à l'aide d'un vortex puis incubé pendant 20 min à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée après l'incubation à 550 nm. La courbe d'étalonnage a été réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la catéchine comme contrôle positif. Le taux des tanins condensés a été exprimé en microgramme équivalent de catéchine par milligramme d'extrait (µg EC/ mg E).

4. Détermination de la teneur en tanins hydrolysables

La concentration en tanins hydrolysables a été déterminée selon la méthode de **(Willis and Allen, 1998)**.

Mode opératoire

Une prise d'un 1 mL de chaque extrait et de 5 ml d'une solution aqueuse de KIO₃ à 2.5% ont été mélangés à l'aide d'un vortex. L'absorbance a été mesuré à 550 nm après 4 min d'incubation à une température ambiante, à l'aide d'un spectrophotomètre (UV/Vis). Une courbe d'étalonnage d'acide tannique a été préparée à partir d'une solution mère dans les mêmes conditions opératoires

que les échantillons. Les résultats sont exprimés en microgramme équivalent d'acide tannique par milligramme d'extrait sec ($\mu\text{g EC}/\text{mg E}$).

5. Détermination de la teneur en flavonols totaux

Le dosage des flavonols totaux a été réalisé selon la méthode de **(Kumar et al., 2007)**.

Mode opératoire

Un volume de 250 μL de chaque extrait a été mélangé avec 250 μL d'une solution de chlorure d'aluminium (AlCl_3) à 2% fraîchement préparée et 250 μL d'acétate de sodium ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$). Après 2h 30 min d'incubation à une température ambiante et à l'abri de la lumière. L'absorbance a été mesuré à 440 nm. Le taux de flavonols totaux a été exprimé en microgramme équivalent de rutine par milligramme d'extrait ($\mu\text{g EAG}/\text{mg E}$).

III. Identification des composés phytochimiques de l'extrait de *EAML* par analyse

LC/MS

L'extrait de *MLE* a été filtré à travers un filtre de 0,45 μm avant l'analyse HR-ESI-MS acquise sur un système LC/MS 6530 Accurate-Mass QTOF d'Agilent (Agilent, Santa Clara, USA). HPLC a été réalisée sur un système HPLC 1290 infinity comprenant un dégazeur, une pompe quaternaire, un passeur automatique d'échantillons, un détecteur DAD et une colonne J'sphere ODS H80 (250 mm \times 20 mm I.D). Le débit a été fixé à 0,3 mL/min. La phase mobile se compose d'eau de qualité HPLC (solvant A) et d'acétonitrile à 100 % (solvant B). Le programme d'éluion en gradient était le suivant : Les solvants A et B étaient 95 - 5 % (3 min), 70 - 30 % (8 min), 50 - 50 % (15 min), 20 - 80 % (25 min), et 0 - 100 % (27 min) ; le débit était de 1 mL/min et la pompe maximale de 1 mL/min. Le débit était de 1 mL/min et la pression maximale de la pompe était de 4000 psi. Les composés phénoliques ont été Les phénols ont été identifiés à une longueur d'onde de 210 nm. Les composés naturels ont été provisoirement identifiés par l'interprétation des spectres de masse ainsi que par la comparaison de leur temps de rétention avec les données de la littérature. Les spectres RMN 1 H et 13 C ont été obtenus à l'aide d'un Bruke 500 Avance (Bruker, Allemagne).

Résultats et discussion

I. Analyse qualitative

Tableau 05 : Réactions de caractérisations des racines de *M. longissima*

✓ Les résultats sont repartis comme suit ; Elevé (+++), Modéré (++) , bas (+) et nul (-).

Les phyto-composées	Tests phytochimiques	L'extrait éthanolique	
Tanins	Test du chlorure ferrique	+++	++
		Tanins galliques	Tanins galliques
Coumarines		--	--
Flavonoïdes	Test d'acétate de plomb	+++	++
	Test de Shinoda (flavones)	+	--
	Test pour les flavanones	--	--
Alcaloïdes	Test de Mayer	+++	+
	Test de Wagner	+++	++
Terpénoïdes	Test de Salkowski	++	+
Saponines		-	-
Phytostérols	Test de Liebermann-Burchard	+++	+
Carbohydates	Test de Fehling	++	++
Glycosides d'antraquinones	Test hydroxyantraquinone	---	--
Protéines	Test de Biuret	+++	++
Lipides et huiles fixes		---	--
Phénols	Test au chlorure ferrique	++	+

Les racines de *M. longissima* ont été soumises à une analyse phytochimique proximale : tanins, coumarines, flavonoïdes, alcaloïdes, terpénoïdes, saponines, phytostérols, carbohydates, glycosides d'antraquinones, protéines, lipides et les phénols comme le montre **le tableau 5**.

Nous avons observé une forte présence de flavonoïdes, de tanins, alcaloïdes, stérols et des protéines, dans les racines de *M. longissima*. Cependant les térpenoïdes ; carbohydates et les

phénols présentent une faible quantité. Les coumarines, saponines, glycosides d'antraquinones, lipides et les phénols ces composés ont été absents dans les deux extraits éthanoliques et aqueux.

Pour la recherche des flavonoïdes par les différents tests, les réactions ont été positives pour le test d'acétate de plomb, test de Shinoda avec l'extrait aqueux. Par contre les flavones ont été présents seulement dans l'extrait éthanoliques et absents dans l'extrait aqueux. Par ailleurs, il faut noter l'absence des flavanones, dans les racines dans nos conditions expérimentations. La différenciation entre les tanins a été réalisé par le réactif de Stiasny. Le test a été positif et indique la présence des tanins galliques. Le test de Mayer et Wagner pour les alcaloïdes était positif dans deux extraits ; présence d'une quantité élevée dans l'extrait d'éthanol alors que dans l'extrait aqueux une faible présence a été remarqué. Les protéines et les carbohydrates étaient présents à la fois dans l'éthanol et dans le solvant aqueux avec des quantités variables. Les terpénoïdes, les phytostérols et les phénols ont été détectés positivement dans les extraits. En général, l'extrait organique représente une teneur très élevée par rapport à l'extrait aqueux.

II. Analyse quantitative

Sur la base des valeurs d'absorbance des différentes solutions d'extraits et en comparaison avec la solution standard équivalente **figure 16 (A-E)**, les résultats de la détermination des polyphénols totaux, des flavonoïdes totaux et des tanins hydrolysables, condensés et les flavanols sont résumés dans le **tableau 6**. La teneur phénolique totale (TPT) de l'extrait de *M. longissima* a été évaluée à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique **fig 16 (A)**. La concentration a été exprimée mg équivalent d'acide gallique par 1 g de matière sèche. Le test de Folin-Ciocalteau a été utilisé pour déterminer le contenu phénolique total des fractions de *M. longissima*. La fraction d'éthanol a montré la quantité maximale de contenu phénolique total de l'ordre 147.021 ± 10.53 mg EAG/g tandis que la quantité la plus faible a été rapportée dans la fraction aqueuse 114.794 ± 5.60 mg EAG/g de MS.

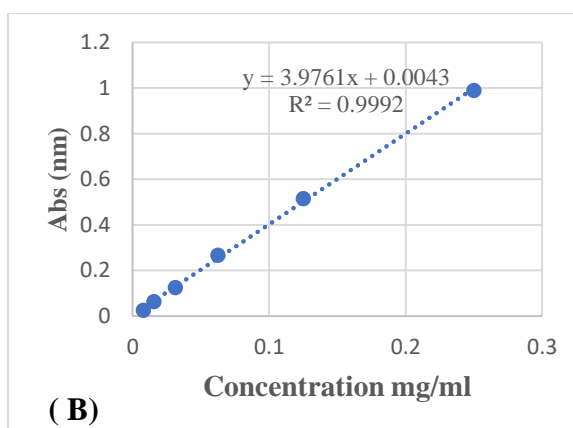
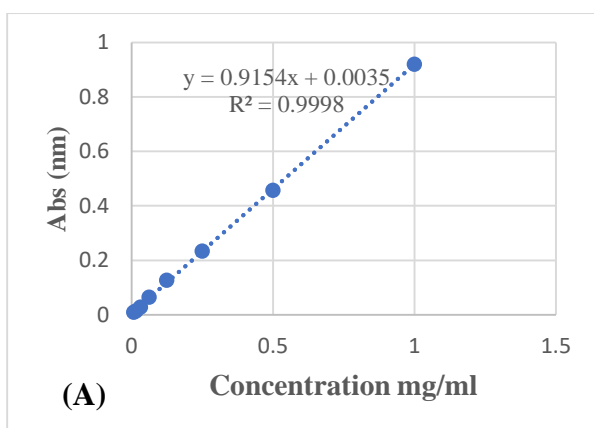
Pour les flavonoïdes, les résultats ont été exprimés en mg équivalent quercétine par 1 g de matière sèche. L'extrait éthanolique renferme la plus forte teneur en flavonoïdes (TF) avec une concentration de 93.521 ± 5.47 mg EQ/g MS tandis que la valeur enregistrée pour l'extrait aqueux a été 22.569 ± 0.77 mg EQ/g MS. La fraction éthanolique a été montré la valeur (TF) la plus significativement élevée ($p < 0.001$), différente de celle de (TPT) était faiblement significative ($p < 0.05$). Les teneurs en tanins hydrolysables et condensés observées dans l'extrait aqueux était

inférieure à celle obtenue pour l'extrait organique (éthanol), avec une teneur maximale de 268.067 ± 4.55 mg EAT/g MS. L'étude statistique a montré que les résultats étaient faiblement significatifs en teneur des tanins hydrolysables et condensés ($p < 0.05$). Selon **tableau 6**, les valeurs enregistrées de flavanols ont été de l'ordre de 19.064 ± 0.13 mg ER/g MS, 87.961 ± 3.62 mg ER/g MS dans l'extrait aqueux et éthanolique des racines, respectivement. Ils ont été moyennement significatif ($p < 0.05$) dans l'extrait éthanolique. La concentration a été exprimée en mg équivalent rutine par 1g de matière sèche. L'extrait aqueux présente des teneurs plus faibles par rapport à l'extrait éthanolique.

Tableau 06 : Détermination de teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes, les tanins hydrolysables, tanins condensés et flavanols des extraits de *M. longissima*.

Les métabolites secondaires	Extrait aqueux de <i>M. longissima</i>	Extrait éthanolique de <i>M. longissima</i>
Polyphénols totaux	114.794 ± 5.60 mg EAG/g MS	$147.021 \pm 10.53^*$ mg EAG/g MS
Flavonoïdes	22.569 ± 0.77 mg EQ/g MS	$93.521 \pm 5.47^{***}$ mg EQ/g MS
Tanins condensés	3.027 ± 0.23 mg EC/g MS	$0.491 \pm 0.33^*$ mg EC/g MS
Tanins hydrolysables	102.769 ± 0.91 mg EAT/g MS	$268.067 \pm 4.55^*$ mg EAT/g MS
Flavanols	19.064 ± 0.13 mg ER/g MS	$87.961 \pm 3.62^{**}$ mg ER/g MS

Toutes les données sont présentées comme la moyenne de l'écart-type des trois répétitions. Les moyennes suivies d'une * différente dans la même colonne diffèrent significativement ($p < 0,05$).



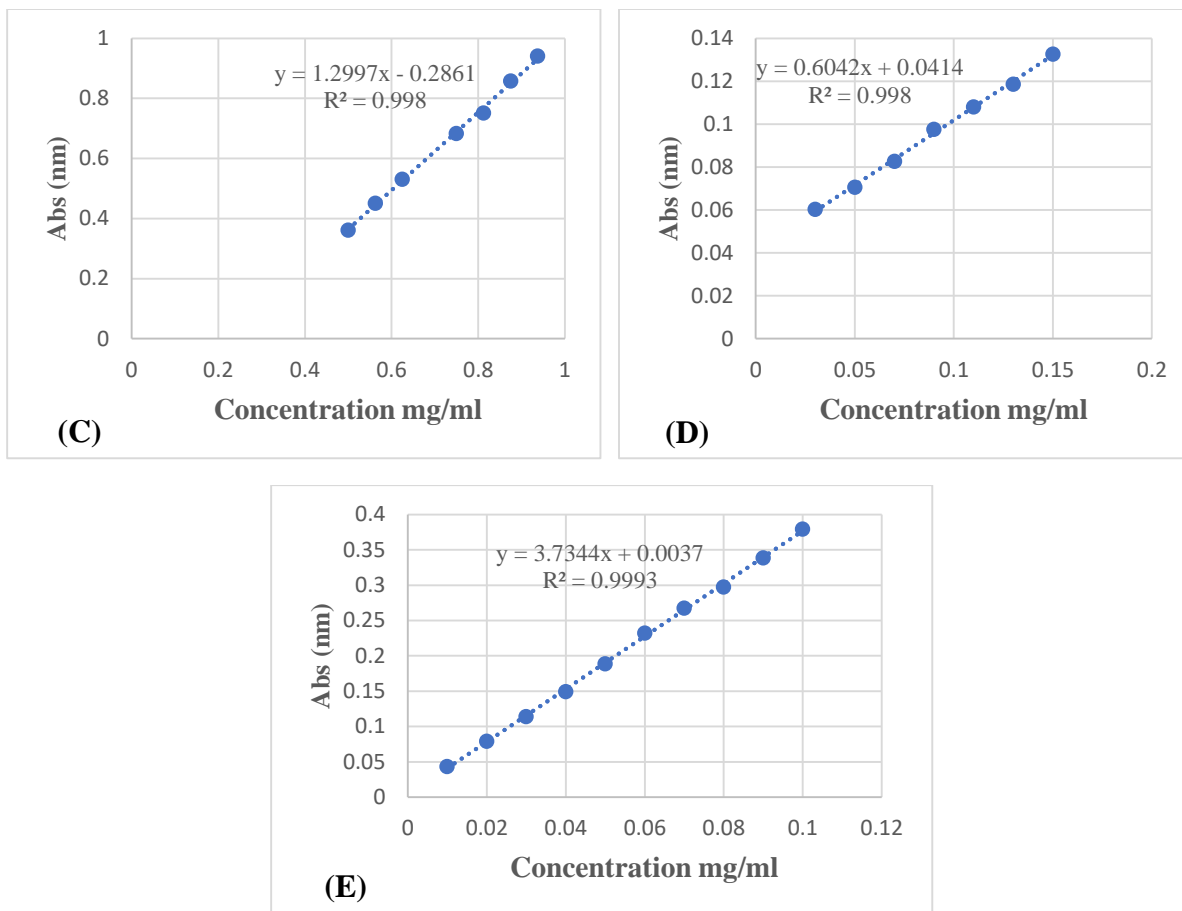


Figure 16 : Les courbes d'étalonnages : (A) Acide gallique ; (B) Quercétine ; (C) Catéchine ; (D) Acide tannique ; (E) Rutine.

III. Identification des composés poly-phénoliques par analyse HPLC

La méthode HPLC typique a été appliquée à l'analyse quantitative des racines de l'extrait éthanolique de *M. longissima* pour caractériser les composés responsables des activités biologiques. Le profil est présenté dans la figure 17.

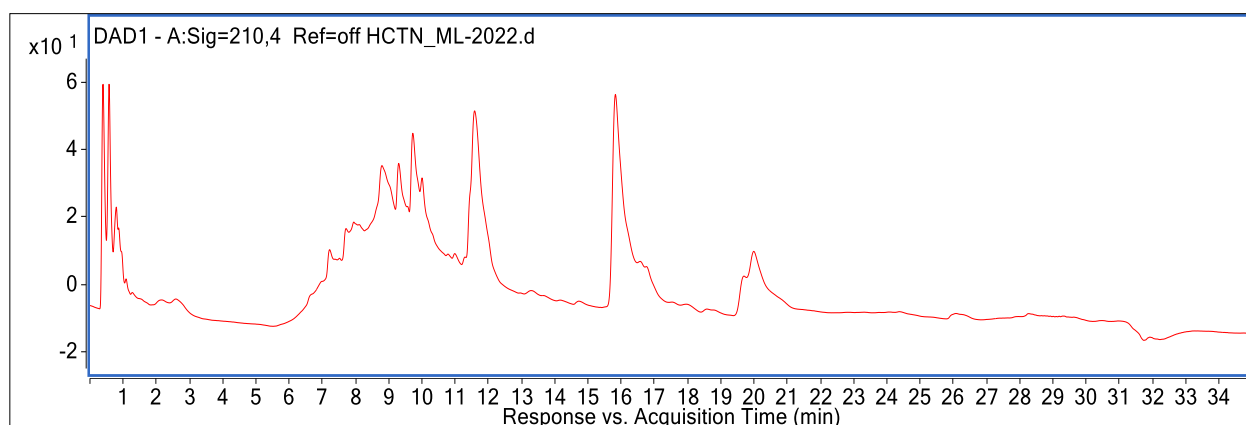


Figure 17 : Chromatogramme de l'extrait de *Morinda longissima* (254 nm) avec le détecteur à barrette de diodes de la chromatographie liquide haute pression (HPLC-DAD).

Les composés ont montré de bons temps de séparation et de rétention (**Figure 17, tableau 07**). Le temps de rétention est le temps nécessaire à un composé particulier pour traverser la colonne HPLC et atteindre le détecteur. Le temps de rétention peut être utilisé pour identifier et quantifier les composés dans l'échantillon. Les pics de chromatogramme présentaient typiquement une longueur d'onde d'absorption UV maximale à environ 254 nm, qui ont pu être initialement identifiés comme des anthraquinones. Comme le montre le chromatogramme, les composants ont été séparée avec succès des autres composants mineurs d'extraits éthanolique. L'analyse HPLC-DAD a révélé la présence de huit anthraquinones, dont le morinlongoside A (1), le damnacanthol-3-O- β -primeveroside (2), la lucidine-3-O- β -primeveroside (3), la morindone (4) ; damnacanthol (5) ; morindone-5-méthyl éther (6a) ; morindone-6-méthyl éther (6b) ; rubiadine-3-méthyl éther (7) ; rubiadine (8) et un flavonoïde, la quercétine (9) (**tableau 7, fig 18**).

Tableau 07 : Composés anthraquinoniques de l'extrait de *M. longissima* identifiés par analyse HPLC-DAD-HR-MS.

Pics	Tr (min) ^a	Composants	FM/ PM ^b	[M+H] ^{+c}	Fragments essentiels
1	7.807	<i>Morinlongoside A</i>	C ₂₉ H ₃₈ O ₁₅ (MW=626)	[M+H] ⁺ = 627.22831	627, 628, 649, 650
2	9.431	<i>Damnacanthol-3-O-β-primeveroside</i>	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄ (MW=578)	[M+H] ⁺ = 579.1708	579, 580, 601
3	9.862	<i>Lucidin-3-O-β-primeveroside</i>	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄ (MW=564)	[M+H] ⁺ = 565.1552	565, 566, 587,1371, 1405
4	11.701	<i>Morindone</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₅ (MW=270)	[M+H] ⁺ = 271.0601	271, 293
5	11.734	<i>Damnacanthol</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ (MW=284)	[M+H] ⁺ = 285.0754	285, 307
6	11.751	<i>Morindone-5-methyl ether</i> <i>Morindone-6-methyl ether</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ (MW = 284)	[M+H] ⁺ = 285.0756	267, 283, 285, 331, 381
7	15.927	<i>Rubiadin-3-methyl ether</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ (MW = 268)	[M+H] ⁺ = 269.0812	121, 267, 269, 314

8	20.369	<i>Rubiadin</i>	C ₉ H ₁₄ O ₆ (MW = 218)	[M - H] ⁻ = 253.0507	253, 299, 313
9	21.802	<i>Quercetin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₇ (MW= 302)	[M- H] ⁻ = 301.0358	300, 151,271,284

^aTemps de rétention ; ^bFormule moléculaire / Poids moléculaire ; ^c Spectre de masse (HR-ESI-MS)

Les chromatogrammes ont révélé quelques pics non identifiés pouvant correspondre à des composés phénoliques inconnus. Chaque molécule protonée [M+H]⁺ a été sélectionnée en fonction de sa grande abondance et de sa plus grande régularité de fragmentation.

Le pic 1 présentait un ion précurseur [M+H]⁺ à m/z 627.22831, qui a été facilement identifié comme étant de morinlongoside A, est un ion fragment majeur à m/z Fig. . Le pic 2 présentait un ion [M+H]⁺ à m/z 579.1708 était damnacanthol-3-O-β-primeveroside avec Tr= 7.807 min. A 565.1552 m/z a été explicitement identifié comme étant de lucidin-3-O-β-primeveroside (pic 3). Le pic 4 montrant un ion précurseur [M+H]⁺ à m/z 271.0601 a été détecté comme morindone à 11.701 min. Compte tenu de l'ion précurseur [M+H]⁺ à m/z 285.0754 et d'un ion fragment à m/z 285.0756, les pics 5 et 6 (a,b) ont été précisément distingués étant respectivement damnacanthol, morindone-5-methyl ether et morindone-6-methyl ether. Le pic 7 a été déterminé rubiadin-3-methyl ether d'après son ion parent [M+H]⁺ = 269.0812, tr=15.927. D'après l'ion précurseur [M-H]⁻ à m/z 253.0507 correspondant à la formule C₉H₁₄O₆-H, et ion fragment à m/z 301.0358 avec une formule moléculaire de C₁₅H₁₀O₇, les pics 8 et 9 ont été des rubiadin et quercetine, respectivement.

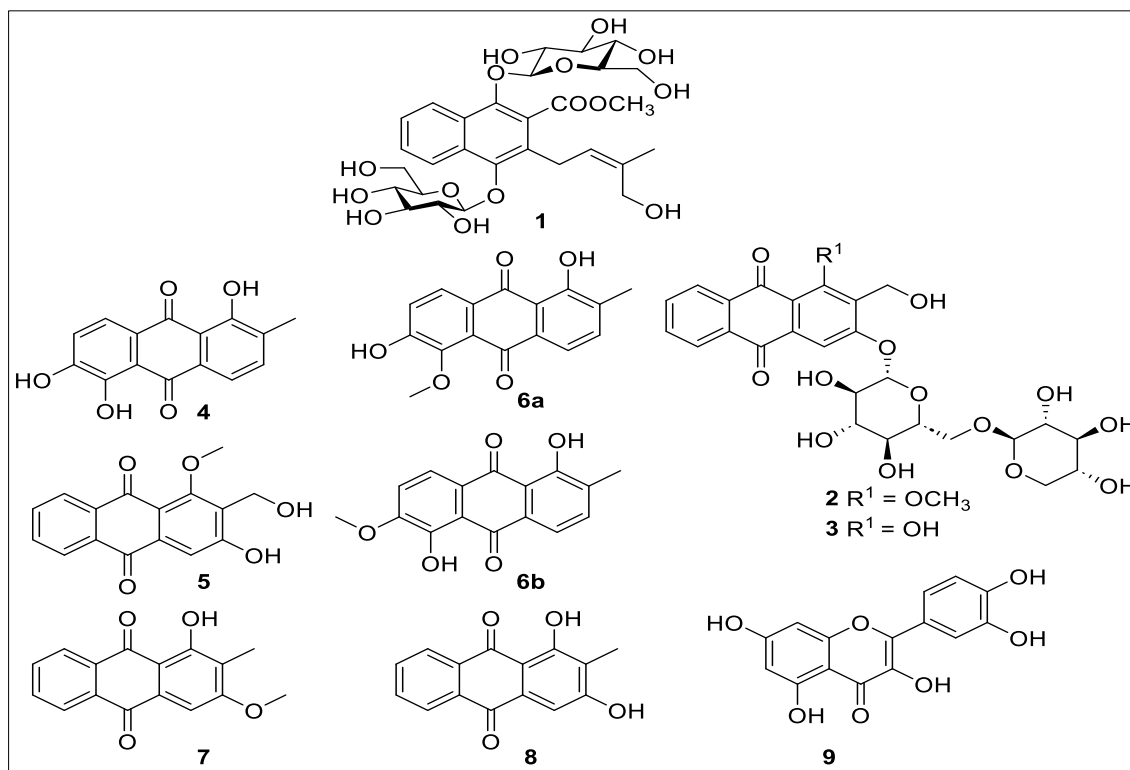


Figure 18 : Structure des composés de l'extrait de *M. longissima* identifiées par analyse HPLC-DAD-HR-MS.

L'analyse par la méthode HPLC-DAD-HR-MS de l'extrait éthanolique des racines de *M. longissima* a permis d'identifier les structures de huit anthraquinones (1 - 8) et un flavonoïde (9) (**Figure 18**). Ces composés ont donc été définis comme des anthraquinones. D'après le temps de rétention et les spectres de masse, respectivement. Les structures qui ont été construites sur la base des informations provenant des spectres de masse sont représentées dans la figure 18. De nombreux ions fragments utiles ont été utilisés pour interpréter la structure des composants produits lors de l'ionisation électronique. Au cours du processus de développement du protocole, de nombreux facteurs ont été modifiés et testés, tels que le type de colonne (nature de la phase stationnaire et taille de ses particules), la phase mobile ou l'élution en gradient (la composition exacte des solvants et leur polarité et les gradients de différents solvants), le débit, la température de la colonne, la pression utilisée (maintien de la vitesse linéaire) et la longueur d'onde.

Les plantes médicinales sont des sources riches en substances phytochimiques essentielles et en nombreux métabolites secondaires responsables de diverses activités biologiques connues (**Abeyasinghe et al., 2021; Anjitha et al., 2021**). Les substances phytochimiques sont des

composés chimiques présents dans les plantes pour se protéger ou résister aux infections bactériennes, virales et autres (Sanchita and Sharma, 2018). Ces composés phytochimiques lorsqu'ils pénètrent dans le corps humain par voie orale ou topique (Süntar, 2020), ils provoquent certains changements physiologiques à l'intérieur du corps (Li et al., 2020). Certains composés phytochimiques agissent individuellement, tandis que d'autres agissent en combinaison pour obtenir un meilleur effet (Archana et al., 2022). Par conséquent, l'utilisation de remèdes à base de plantes doit être sur des preuves scientifiques, y compris des méthodes de criblage biologique en combinaison avec des approches analytiques (Sanchita and Sharma, 2018).

Dans notre étude, les deux extraits de plante solvantés fraîchement préparés ont été utilisés pour le criblage phytochimique pour déterminer la présence de divers composés primaires et secondaires responsables des diverses propriétés. L'évaluation des phyto-constituants de l'extrait de racines de *M. longissima* préparé a révélé la présence de flavonoïdes, de tanins, alcaloïdes, stérols et des protéines, dans les deux extraits de solvants l'éthanol et aqueux. Ce sont les types de produits phytochimiques les plus importants trouvés dans cette espèce. Les facteurs qui affectent la concentration des composés phénoliques sont le système de production, les conditions climatiques et l'état de maturation des cultivars (Mohammad Salamatullah et al., 2022).

(Sang et al., 2001b) dans ses études relatives sur l'identification des constituants des feuilles de *Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae), également connue sous le nom de Noni déclare la présence d'un certain nombre de composants majeurs dans la plante Noni, tels que les terpénoïdes et les alcaloïdes. Dans une étude précédente, le criblage phytochimique préliminaire d'extrait méthanolique des feuilles de *Morinda tinctoria* Roxb a révélé la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes, phénols, terpénoïdes, tanins, de coumarines et de protéines (Arunachalam et al., 2015). Ces résultats concordent avec les études de (Praveena et al., 2012) ayant travaillé sur les écorces de la racine d'extrait de *Morinda tinctoria*. Les extraits de chloroforme, d'éthyl-acétate et de méthanol de l'écorce de la racine ont été soumis à des tests biochimiques standard pour détecter la présence de plusieurs métabolites secondaires de la plante. Des alcaloïdes et des stéroïdes étaient présents dans l'écorce de la racine. En outre, nos résultats rejoignent ceux de (Anuradha et al., 2020) qui indiquent la présence d'alcaloïdes, de tannins, de flavonoïdes, terpènes stéroïdiens et les carbohydrates dans les quatre extraits à savoir l'eau, l'acétate d'éthyle, le chloroforme et le méthanol des feuilles fraîches de *Morinda tinctoria*. Les saponines ont été absents dans les deux

extraits ce qui était cohérent avec les résultats précédemment rapportés par (**Jayachandran and Harindran, 2019**).

La teneur en polyphénols a été mesurée à l'aide de la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu. Comme le montre le tableau 06, la valeur la plus élevée de polyphénols totaux a été affichée par l'extrait éthanolique 147.02 ± 10.53 mg EAG/g MS, 114.79 ± 5.60 mg EAG/g MS a été trouvé pour l'extrait aqueux. Les flavonoïdes montrent une teneur 22.569 ± 0.77 mg EQ/g MS pour l'extrait aqueux et 93.521 ± 5.47 mg EQ/g MS pour l'extrait éthanolique, respectivement.

Nos résultats ont été supérieurs à ceux obtenus par (**Barraza-Elenes et al., 2019**) qui ont mesuré le contenu phénolique total dans le jus de Noni (*Morinda citrifolia* L.) ($12,05$ mg EAG/g MS). Le jus de noni avait la teneur en flavonoïdes (5.06 mg EQ/g MS). Selon (**Krishnakumar et al., 2016**), il a été constaté que la teneur phénolique totale significativement plus élevée a été estimée dans l'extrait éthanolique brut de la feuille de *M. umbellata* varie de $93,81$ mg EAG/g de poids sec suivie par l'extrait aqueux 60.18 mg EAG/g de poids sec. La teneur en flavonoïdes a été estimée dans l'extrait éthanolique brut des feuilles $109,02$ mg EQ/g MS et 80.34 mg EQ/g MS dans l'extrait aqueux, respectivement.

(**Zhu et al., 2020**) ont démontré que les extraits éthanolique EtOH 10%, EtOH 50%, EtOH 100% de *Morinda citrifolia*. L présentent une teneur en phénol total élevé (22.76 ± 1.1 mg EAG/g MS, 22.73 ± 1.12 mg EAG/g MS, 7.14 ± 0.83 mg EAG/g), respectivement. Ils ont également constaté que la teneur en flavonoïdes obtenus par les extraits éthanolique présentait des valeurs (10.81 ± 1.43 mg EQ/g MS, 12.19 ± 0.70 mg EQ/g MS, 14.36 ± 0.72 mg EQ/g MS). Tandis que l'extrait préparé par H₂O montre une valeur de 21.94 ± 0.52 mg EAG/g MS en TPT et 10.88 ± 0.30 pour les flavonoïdes.

Comme le montre les résultats de (**Arunachalam et al., 2015**), les flavonoïdes totaux étaient de 0.06 ± 0.003 mg EQ/g MS. Le phénol total était de 0.08 ± 0.012 mg EQ/g MS dans l'extrait méthanolique des feuilles de *Morinda tinctoria* Roxb (EMT). Nos résultats étaient nettement inférieurs à ceux mentionnés dans l'étude réalisée par (**Yang et al., 2011**), la teneur en phénols totaux était 187.0 ± 20.6 mg EAG/MF, 284.8 ± 25.9 mg EAG/MF et 225.3 ± 41.0 mg EAG/MF pour les fruits noni (*Morinda citrifolia*) verts (immatures), blancs, durs (matures) et mûrs (poids frais), respectivement.

De plus, la teneur en tanins condensés était supérieure à celle rapportée précédemment dans **(Barraza-Elenes et al., 2019)** avec une teneur en tanins condensés du jus de noni était de 14,37 mg EC /g MS, tandis que nos résultats étaient 3.027 ± 0.23 mg EC/g MS et 0.491 ± 0.33 mg EC/g MS pour les extraits (EtOH, aqueux), respectivement. L'analyse des échantillons de *M. citrifolia*, dans lesquels les jeunes feuilles contiennent 2.05 ± 0.09 % de plus que les vieilles feuilles 1.13 ± 0.08 % des tanins condensés selon **(Awistaros et al., 2019)**.

(Krishnakumar et al., 2016) ont rapporté que l'extrait brute éthanolique contient 230.10 mg EC /g MS teneur en tanins condensés, les valeurs sont deux fois supérieures à celle signalée dans nos résultats. **(Nkeiruka and Amaka, 2019)** ont signalé que la teneur en tanin des graines de noni *M. citrifolia* (0,27%) était significativement plus élevée que celle de la pulpe (0,22%) et du concentré (0,23%). Les constituants phytochimiques de la poudre de feuilles de *M. lucida* ont été présentés dans l'étude antérieure de **(Adebayo et al., 2023)**, ils ont montré que la teneur en tanins condensés dans les feuilles était $511.41 \text{ mg } 100 \text{ g}^{-1}$.

Les valeurs de tanins hydrolysables dans notre étude étaient 102.769 ± 0.91 mg EAT/g MS, 268.067 ± 4.55 mg EAT/g MS pour l'extrait aqueux et éthanolique, respectivement. La teneur en tanins hydrolysables des parties de *M. citrifolia* variait de 335.8 à 607.5 mg/100 g, la teneur la plus élevée étant observée dans les graines matures et la plus faible dans la tige **(Singh and Singh, 2013)**. Le dosage phytochimique de l'échantillon végétal *Morinda lucida* qui ont également révélé la présence de tannins avec une valeur de 1.087 % dans l'extrait aqueux **(Adeyemi et al., 2014)**.

Des études antérieures réalisé par **(Evuen and Apiamu, 2022)** ont montré que la teneur de tanins hydrolysables était 1.01 ± 0.02 mg/100 g dans l'extrait aqueux des feuilles de *Morinda lucida*.

Concernant les flavonols, les résultats était d'ordre 19.064 ± 0.13 mg ER/g MS (H₂O₂) et 87.961 ± 3.62 mg ER/g MS (EtOH). **(Sang et al., 2001a)** indiquant la présence des flavonols dans les feuilles de *Morinda citrifolia*. D'autres études de l'extrait aqueux des feuilles de *Morinda citrifolia* ont été réalisés une analyse qualitative HPLC-DAD a révélé la présence des flavonols **(Serafini et al., 2011)**. Dans l'étude précédente décrit par **(Rasal et al., 2008)**, la présence de glycosides de flavonol a été observée dans la plante *M. citrifolia*.

Les résultats de composition phytochimiques de *M. longissima* varient selon les conditions géographiques (ou géomorphologiques, altitude, latitude, type de relief) et climatiques (température, pluviométrie, humidité) de la localité où les racines ont été récoltées. Aussi le type d'extrait (organique ou aqueux) et la polarité des solvants (**Hayat et al., 2020**). Les composés phénoliques constituent un groupe diversifié de métabolites secondaires et présentent une hétérogénéité de distribution et de concentration entre et au sein des espèces végétales (**Obeng et al., 2020**).

En raison des différences évidentes entre les cycles de vie des différentes plantes, un grand nombre de métabolites secondaires se produisent souvent à un certain stade de la croissance de la plante. En général, avec la croissance, la teneur et le rendement sont de plus en plus élevés (**Zandalinas et al., 2017**). En plus, les facteurs de développement influencent l'initiation et la différenciation ultérieure de structures cellulaires particulières impliquées dans la biosynthèse et le stockage des métabolites secondaires (**Ghorbanpour and Varma, 2017**). Par conséquent, l'adaptation de la morphologie, de l'anatomie et des fonctions physiologiques des plantes aux conditions environnementales est essentielle, peut influencer l'accumulation de métabolites secondaires (**Sharma, 2018**). Des études précédentes ont été montrées que les racines et les tiges des plantes sont les principaux organes responsables de l'accumulation de composants actifs ayant une valeur médicinale importante. L'accumulation de composants actifs est principalement influencée par les périodes de croissance, les saisons de croissance et les années de croissance (**Li et al., 2020**).

IV. Les activités biologiques

1. Activité anti-inflammatoire *in vivo*

1.1. Sélection et préparation des animaux

Les animaux utilisés étaient des souris femelles de souche (NMRI) âgées de 4 à 8 semaines et pesant entre 20 et 30 g. Les animaux sains ont été obtenus auprès de l'Institut de Pasteur et acclimatés dans la salle d'expérimentation pendant au moins deux semaines. En outre, ils ont été regroupés avec des variations de poids corporel moyen. Les expérimentations ont été réalisées au niveau de l'animalerie du laboratoire de recherche de pharmacognosie et Api-Phytothérapie (LPAP) de l'université de Mostaganem pour l'étude de la toxicité aiguë et de l'impact anti-inflammatoire.

1.2. Alimentation et conditions d'élevage

Les animaux ont été gardés en groupes à l'intérieur de boîtes en plastique, garnies d'une litière de copeaux de bois (2-3 animaux/boîte). La température ambiante a été maintenue à environ 22 ± 3 °C, avec une humidité relative de 60-70%, ainsi qu'une lumière et une obscurité de 12 heures avec un cycle nyctéméral de 12h lumière/12h obscurité. Les boîtes ont été nettoyées deux fois par semaine. Pendant ce temps, les animaux ont reçu une alimentation standard (ONAB) avec une ration journalière de 15 ± 5 g/jours selon leur âge et un accès libre à l'eau ad libitum.

1.3. Approbation éthique

L'approbation éthique a été accordée par le Comité institutionnel d'éthique animale (1205/c/08/CPCSEA, 21.04.08).

2. Test de toxicité aiguë

L'étude toxicologique initiale d'une substance ayant des qualités pharmacologiques supposées consiste à déterminer la toxicité aiguë. Dans ce type de recherche, les principaux résultats recherchés sont les indicateurs cliniques, les altérations pathologiques facilement visibles et la mort (**Benkhaled Abderrahim, 2018**). Le test de toxicité a été réalisé conformément au règlement Organisation de Coopération et de Développement Economiques (**OECD, 2008**).

Au total, 18 souris femelles de souche NMRI ont été divisés en 6 groupes. Les animaux ont été pesés et mis à jeun pendant ± 16 h. L'extrait a été administré par un gavage à l'aide d'une sonde gastrique. Les doses testées étaient de 100, 200, 300, 1000 et 2000 mg/kg de poids corporel. En outre, des observations ont été effectuées durant 24 h, 48h, 72h et pendant 14 jours.

- ✓ **Lot 1** : Reçoit une solution de NaCl (0.9%)
- ✓ **Lot 2** : Reçoit l'extrait de *Morinda longissima* à raison de 100 mg/kg PC.
- ✓ **Lot 3** : Reçoit l'extrait de *Morinda longissima* à raison de 200 mg/kg PC.
- ✓ **Lot 4** : Reçoit l'extrait de *Morinda longissima* à raison de 300 mg/kg PC.
- ✓ **Lot 5** : Reçoit l'extrait de *Morinda longissima* à raison de 1000 mg/kg PC.
- ✓ **Lot 6** : Reçoit l'extrait de *Morinda longissima* à raison de 2000 mg/kg PC.

Les symptômes de toxicité et le comportement ont été observés durant le 14 jours de test : peau, muqueuses, yeux, respiration, circulation, système nerveux, activité somato-motrice,

tremblements, convulsions, salivation, diarrhée, léthargie, sommeil et coma. Ainsi le poids corporel avant et après le traitement.

3. Test anti-inflammatoire *in vivo*

Le test pharmacodynamique anti-inflammatoire non clinique a été mené par la méthode d'induction à la carragénine sur la patte de souris, conformément aux (Winter et al., 1962).

3.1. Pré-traitement par l'extrait

Sur un effectif de 30 souris femelles de souche NMRI ont été répartis en 6 groupes de traitement, à savoir cinq lots traités et un lot témoin.

- ✓ **Le groupe I**, représente le contrôle normal, ayant reçu une solution saline NaCl 0.9%.
- ✓ **Le groupe II**, représente le contrôle inflammatoire, ayant reçu une solution saline NaCl 0.9%.
- ✓ **Le groupe III**, représente le groupe standard, ayant reçu le Diclofénac® Na 50 mg/kg de pc dissout dans du NaCl 0.9%.
- ✓ **Le groupe IV**, représente le groupe traité par *MLE* 100 mg/kg de PC.
- ✓ **Le groupe V**, représente le groupe traité par *MLE* 200 mg/kg de PC.
- ✓ **Le groupe VI**, représente le groupe traité par *MLE* 300 mg/kg de PC. Les extraits testés ont administré par un gavage à l'aide d'une sonde gastrique 1h avant l'injection de carragénine.

3.2. L'induction de l'inflammation

Œdème de la patte causé par l'injection intra-plantaire de carragénine (Carr), qui est un polysaccharide d'algue, est une méthode fiable fréquemment utilisée par les chercheurs pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires des médicaments en cas d'inflammation aiguë (Semis et al., 2021).

3.3. Injection de carragénine

Avant l'injection de carragénine, la mesure du volume du pied (V_0) a été effectué. L'inflammation a été induit sur la patte droite par 0,1 mL de solution intra-plantaire de carragénine à 1%. L'augmentation du volume du pied a été mesurée à l'aide de pied de coulisse. Pendant ce temps, l'œdème a été mesuré à des intervalles d'une heure pendant six heures.

3.4. Le pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte (% AUG)

Le pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte (% AUG) a été calculé pour chaque groupe de souris. Il est donné par la formule suivante :

$$\% AUG = \frac{(D_n - D_0)}{D_0} \times 100$$

D_n : Diamètre de la patte la n heure après l'injection du carraghénine.

D_0 : Diamètre de la jambe avant l'injection de la carraghénane.

3.5. Le pourcentage d'inhibition du volume de l'œdème de la patte (% INH)

Le pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème a été calculé pour chaque groupe de souris traitées par rapport au contrôle. Il est obtenu par la formule suivante :

$$\% INH = \frac{(\% AUG \text{ contrôle} - \% AUG \text{ traité})}{\% AUG \text{ contrôle}} \times 100$$

$\% INH$: pourcentage d'inhibition de l'œdème

$\% AUG \text{ contrôle}$: pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte de contrôle.

$\% AUG \text{ traité}$: pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte de contrôle.

4. Examen histologique

A la fin d'expérimentation, à partir de la 7^{ème} heure après l'induction de l'inflammation les souris ont été anesthésiées par inhalation au chloroforme. Les pattes ont été prélevées, et fixés immédiatement dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%). La fixation empêche une telle dégradation en inhibant directement la capacité de ces enzymes pour digérer les protéines, ainsi que le durcissement de la pièce anatomique.

4.1. Procédé de décalcification

Pour obtenir des coupes fines, la dureté et la rigidité du tissu osseux sont dues à la présence de sels minéraux dans la matrice ostéoïde et plus particulièrement de calcium. Pour cette raison, il nécessite un traitement avec des agents chimiques permettant de chélater le calcium (**Toppets et al., 2004**). Les pattes ont été décalcifiées dans une solution d'acide hydrochlorique (10 % HCL) pendant une semaine.

4.2.Macroscopie

Après l'étape de décalcification, les pattes ont été fractionné et installés dans les cassettes d'inclusion après un marquage sur le bord.

4.3.Circulation

Depuis la fixation dans le formaldéhyde, la circulation permetre à donner à donner aux tissus la résistance mécanique nécessaire en les durcissant correctement par l'imprégnation d'une substance rigide. Les tissus ont été déshydratés dans le but de permettre leur inclusion dans une substance hydrophobe comme la paraffine. Les étapes ont été réalisés par une succession des divers bains :

Post fixation	Déshydratation	Substitution	Imprégnation
-01 bain de solution de formaldéhyde à 10%	-01 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure -01 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure -01 bain d'acétone pur durant 2 heures	-01 bain de xylène durant 2 heures	-01 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure -01 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure

4.4.Inclusion

Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine (résine blanche opaque). Les tissus ont été inclus dans la paraffine fondue (chauffée à 56°C pendant 4h dans une étuve) et qui infiltre alors toutes les cellules.

4.5.Mise en bloc

La paraffine liquide a été placé dans une minuscule moule en acier inoxydable après avoir été inclus pendant quatre heures. Après une période de refroidissement pendant toute une nuit dans un congélateur (-20°C), la paraffine a été solidifiée dans les espaces intracellulaires de chaque cellule, ce qui donne un bloc de paraffine dur.

4.6. Confection des coupes histologiques au microtome

Pour réaliser des coupes de 2 à 5 µm, les blocs de paraffine ont été passé dans un microtome sous forme des rubans. Le passage a été réaliser en 3 étapes :

- ✓ **L'étalement et collage** : l'eau albumineuse a été utilisé comme un liquide d'étalement sur une lame de verre.
- ✓ **Déparaffinage** : les lames de verre ont été installé sur la plaque chauffante, réglée à une température de 40°C, pendant 15 min. Afin d'obtenir la liquéfaction et donc l'élimination de la paraffine périphérique.
- ✓ **Le séchage** : les lames ont été placé dans une étuve à 37 °C pendant 24h.

4.7. Coloration

Après une nuit dans l'étuve, les coupes ont été successivement

- ✓ Déparaffinage par passage dans 3 bains de xylène/toluène 5 minutes chacun.
- ✓ Réhydratation : permet d'éliminer la paraffine intracellulaire, par passages successifs de 3 min dans des bains d'alcool (1 bains d'alcool 70%, 1 bain d'alcool 80%, un bain d'alcool 96% pendant 5min chacun) et ensuite dans 1 bain d'eau distillée pendant 10 min.
- Agiter et égoutter les lames entre deux passages, sans laisser sécher les coupes.

La procédure H&E se base sur des réactions chimiques connues entre des réactifs afin de différencier facilement les composants cellulaires. Les lames ont été traité dans des différents bacs suivant :

- 1 bain d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn
- 1 bain d'eau acidifié (HCL)
- 1 bain d'eau basique (Carbonate de lithium)
- 1 bain d'éthanol 96%
- 1 bain d'éosine durant 5 mn
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain de xylène durant 5 min
- 1 bain de xylène jusqu'au montage.

Le temps de coloration est à déterminer en fonction du type de tissu et de l'âge du colorant.

4.8.Montage

Les lames colorées ont été fixé entre une lame et lamelle avec une résine synthétique (EUKIT). Il s'agit d'un adhésif et d'un conservateur des coupes pendant le montage manuel.

4.9.Observation microscopique

L'observation a été effectué par un microscope (OPTIKA) sur différents agrandissements, puis photographiés.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel XLSTAT version 2023.1.1(1401). Toutes les expériences ont été réalisées sous forme de moyennes, d'écart types de trois répétitions. Le test t à deux échantillons et le test z suivi du test de Student ont été utilisés pour établir les différences entre les moyennes des différents groupes au niveau de signification fixé à $P < 0,05$.

IV. Résultats et discussion l'activité anti-inflammatoire de *M. longissima*

IV.1. Toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë a été réalisée pour déterminer l'effet toxicologique de l'extrait de *M. longissima*, du groupe ayant reçu la dose la plus faible (100 mg/kg de poids corporel) au groupe ayant reçu la dose la plus élevée (2000 mg/kg pc).

Tableau 08 : Test de toxicité des différentes doses de l'extrait aqueux de *M. longissima* de 24 h jusqu'au 14^{-ème} jours (OCDE, 2008).

Doses de l'extrait de ML	Hyperactivité	Trouble de réactions	Trouble de nutrition	Mort
Groupe I (100 mg/kg pc)	—	—	—	—
Groupe II (200 mg/kg pc)	—	—	—	—
Groupe III (300 mg/kg pc)	—	—	—	—
Groupe V (1000 mg/kg pc)	—	—	—	—
Groupe VI (2000 mg/kg pc)	—	—	—	—

Aucun signe de toxicité n'a été constaté dans les cinq groupes des doses lorsque les symptômes cliniques ont été surveillés depuis le début du traitement jusqu'au 14^{-ème} jour. En outre, la présence ou l'absence de mortalité immédiate et tardive a été détectée dès que 24h, 48h, 72h jusqu'au 14^{-ème} de traitement. Les résultats n'ont montré ni décès ni d'autres symptômes de toxicité (hyperactivité, troubles de réactions et troubles de nutrition) sur le poids corporel dans tous les groupes traités avec l'extrait de ML (*M. longissima*) à 2000 mg/kg de pc, par rapport au contrôle négatif après une administration intragastrique.

IV.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

IV.2.1. Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème de la patte

Il a été observé que l'injection sub-plantair de solution de carraghénine 1 % entraînait une augmentation de la taille des pattes immédiatement après l'injection. Comme le montre la figure 19, le Diclofénac (STD) et l'extrait aqueux de *Morinda longissima* (EAML) ont un impact positif sur l'œdème de la patte des souris induit par la carraghénine. Les groupes ayant reçu de la carraghénine et ayant été post-traités avec EAML à des doses de 100, 200 et 300 mg/kg, ont présenté une diminution très significative ($p \leq 0,001$) de la formation de l'œdème, dès la deuxième heure de l'induction de l'inflammation, par rapport au groupe (contrôle inflammatoire).

Une heure après l'induction de l'inflammation, le Diclofénac et EAML à 200 et 300 mg/kg ont entraîné une réduction significative de l'œdème de la patte ($p \leq 0,001$) et ($p \leq 0,01$), respectivement. La progression de la réduction de l'œdème au cours des 6 heures était de $6,44 \pm 2,79$ % pour le Diclofénac, $9,51 \pm 5,64$ %, $4,67 \pm 0,99$ % et $3,25 \pm 1,10$ % à la 6^{-ème} heure pour EAML, respectivement, par rapport au contrôle inflammatoire. Comme le montre **la figure 19**, les deux doses 200 et 300 mg/kg pc ont montré une inhibition maximale respectivement avec le médicament de référence. À partir de la 2^{-ème} heure, tous les traitements ont montré une différence hautement significative ($p \leq 0,001$) jusqu'à la fin de l'expérimentation par rapport au groupe contrôle inflammatoire.

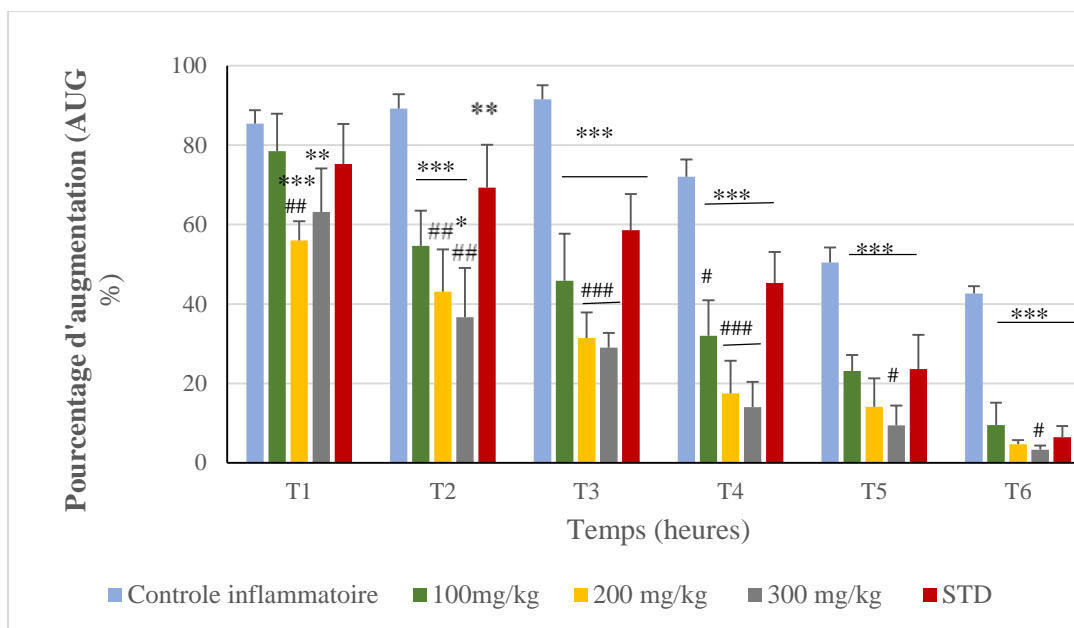


Figure 19 : Pourcentage d'augmentation du volume de l'œdème de la patte. Les souris ont été divisées en six groupes : Groupe de témoin, groupe de contrôle inflammatoire, groupe Diclofénac (STD) (50mg/kg), groupes traités par EAML (100mg/kg), (200mg/kg) et (300mg/kg). Les données sont des moyennes \pm SD (n=5 animaux par groupe). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ sont significatifs par rapport au contrôle inflammatoire (carraghénine). * Comparativement au contrôle inflammatoire, # comparativement au groupe STD.

IV.2.2. Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème de la patte

Le graphe du pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte de souris a été présenté dans **la figure 20**. Une réduction significative du pourcentage de réduction de l'œdème de la patte a été observée dans les groupes ayant reçu la dose 2 ($p \leq 0,01$) et la dose 3 ($p \leq 0,05$) dès la première heure. Le prétraitement avec EAML a réduit la formation d'œdème de $77,68 \pm 13,24\%$, $89,03 \pm 2,33\%$ respectivement. Les résultats indiquent que la dose 3 a montré une excellente activité anti-inflammatoire $90,06 \pm 4,52\%$. En fait, son activité anti-inflammatoire était beaucoup plus prononcée que celle du Diclofénac $84,87 \pm 6,55\%$. En général, le groupe de traitement a montré une efficacité statistique dans la réduction de l'épaisseur de la patte à 100, 200 et 300 mg/kg. De plus, cette diminution est devenue hautement significative ($p \leq 0,001$) à la 3^{ème} heure.

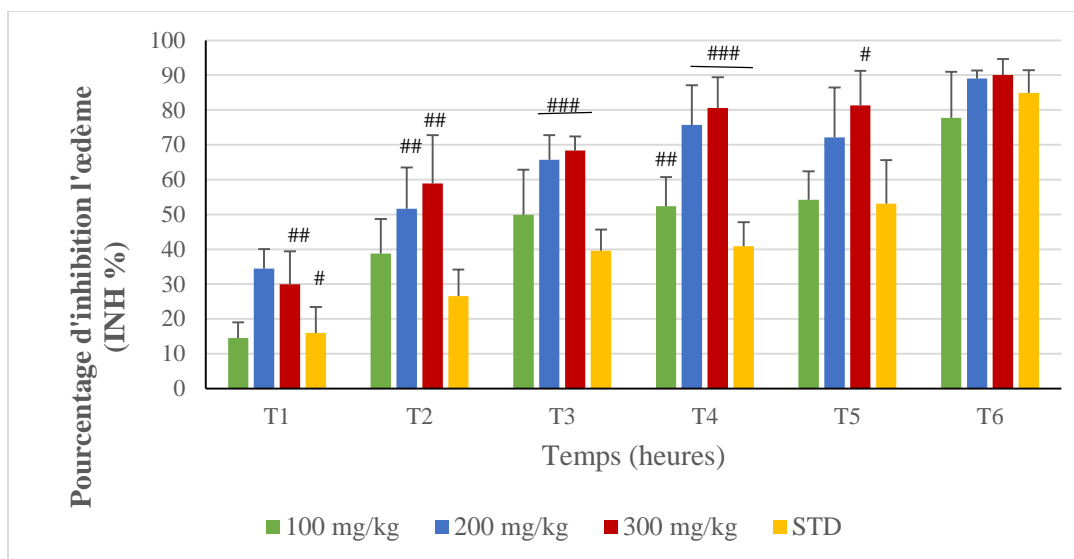
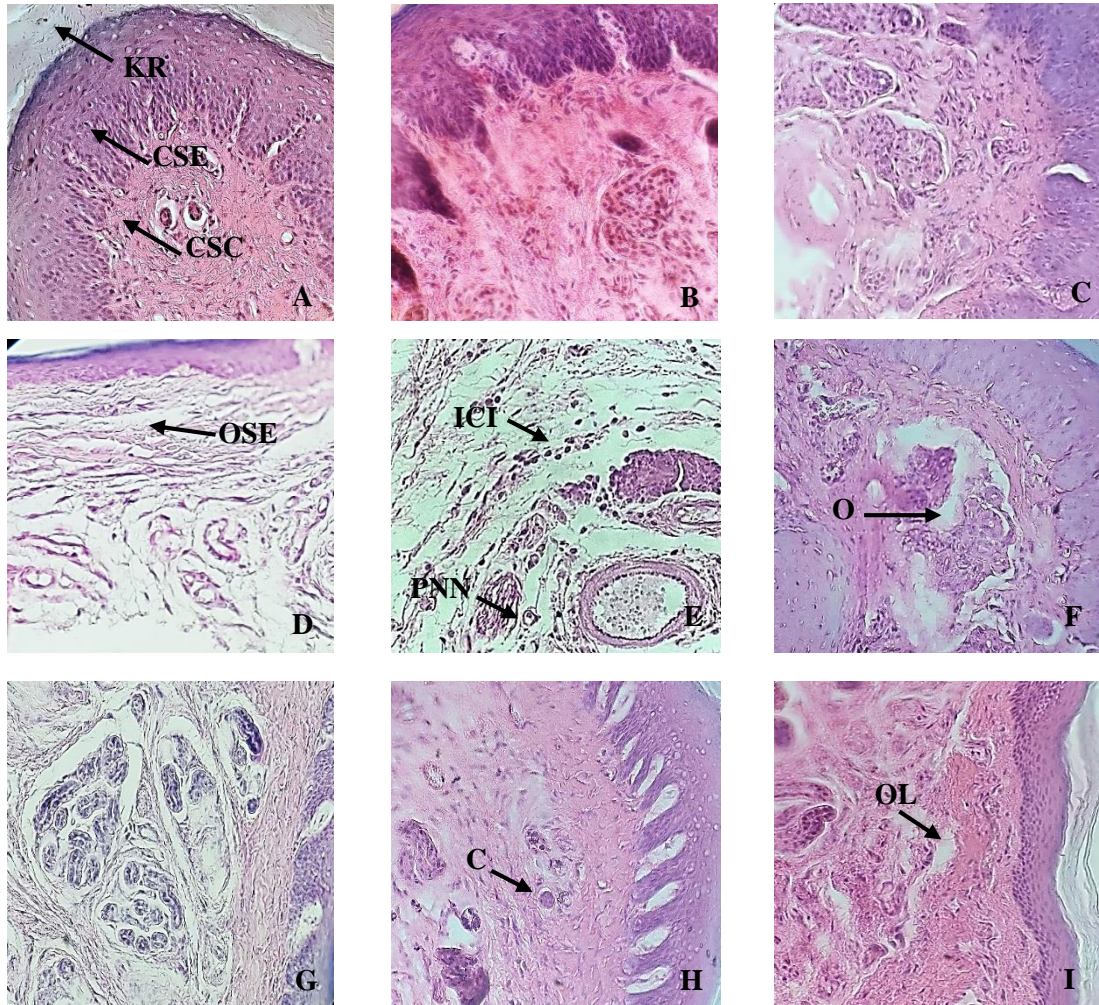


Figure 20 : Pourcentage d'inhibition du volume de l'œdème de la patte. Les souris ont été divisées en six groupes : Groupe de témoin, groupe de contrôle inflammatoire, groupe Diclofénac (STD) (50mg/kg), groupes traités par EAML (100mg/kg), (200mg/kg) et (300mg/kg). Les données sont des moyennes \pm SD (n=5 animaux par groupe). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 sont significatifs par rapport au contrôle inflammatoire (carraghénine). # comparativement au groupe STD.

IV.3. Examen histologique

L'étude histologique (**figure 21**) a révélé un aspect structurel différent entre les groupes expérimentaux. En effet, l'observation microscopique du tissu de la patte dans le groupe témoin (normal) (Fig 21. A, B, C) a révélé un tissu sain et une organisation tissulaire normale considérée comme l'état physiologique et n'a pas montré de changements spécifiques. En revanche, dans le groupe inflammatoire (carraghénane), la patte des souris présentait un œdème persistant dispersé discrètement dans le derme profond, avec un tissu conjonctif lâche correspondant à l'exsudat associé à un certain nombre de cellules inflammatoires infiltrées, dont la majorité étaient des polynucléaires, avec une congestion de globules rouges dans les sites de la lésion (D, E, F). L'œdème se traduit par un éclaircissement et une augmentation de l'espace intercellulaire du sous-cutané.



Comme la montre (Fig 21.D, E) l'accumulation de neutrophiles dans les tissus de la patte, par rapport au groupe de témoin. L'œdème a été noté comme un éclaircissement et une augmentation de l'espace intercellulaire du sous-cutané. Le groupe Diclofénac (G, H, I) a montré une inflammation légère à modérée similaire à l'effet de EAML à la fin de l'expérience, l'œdème a complètement disparu sur les sites enflammés par rapport au groupe inflammatoire (carraghénine).

Contrairement aux groupes traités avec l'extrait aqueux (J- R) qui ont montré une apparence presque identique à celle trouvée dans le groupe témoin. Pour les fragments de tissus de la patte traités avec EAML, tous les traitements et le médicament de référence ont montré une diminution significative de l'œdème et des cellules inflammatoires.

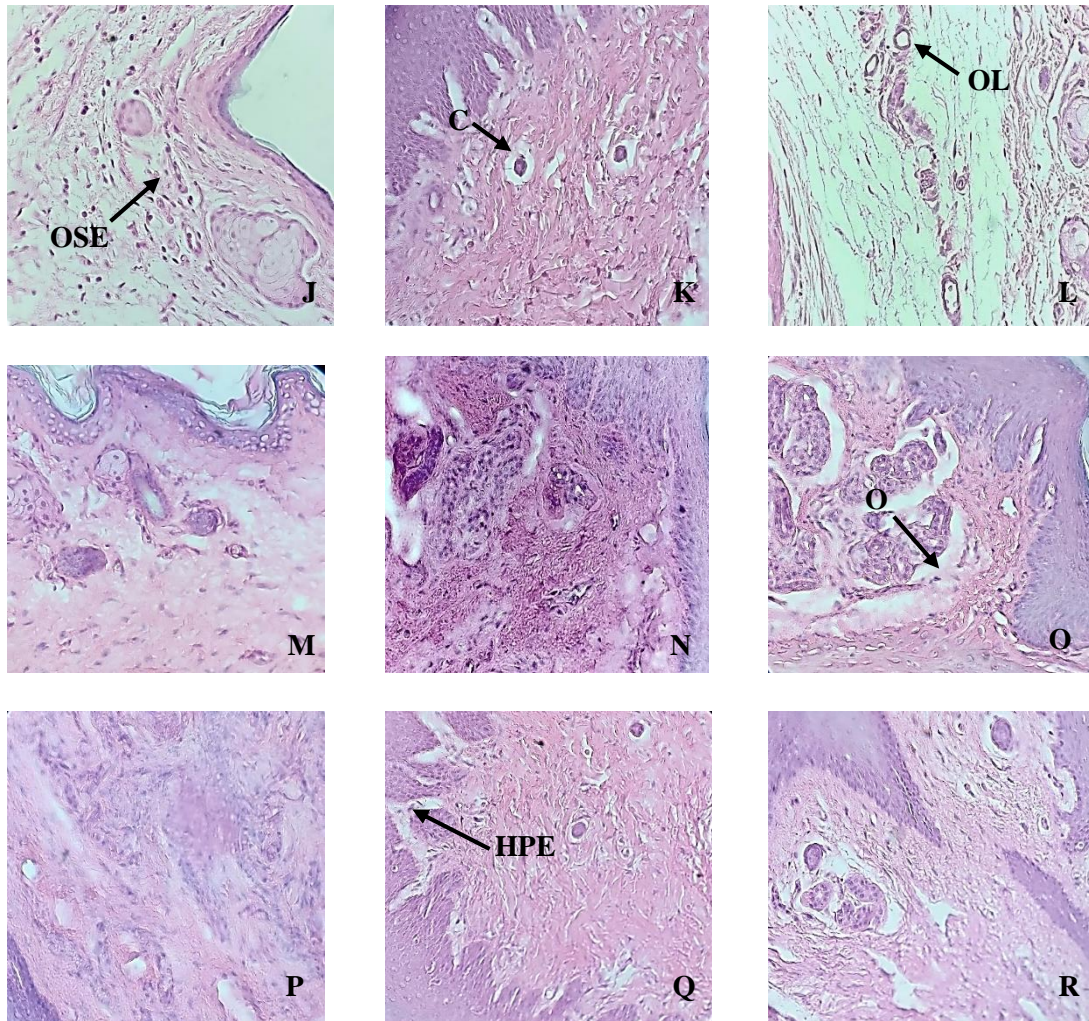


Figure 21 : Histologie des tissus de la patte de souris colorés à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). Au mag X40 dans l'œdème de la patte induit par la carragénine. A, B, C : groupe témoin ; D, E, F : groupe contrôle inflammatoire ; G, H, I : groupe standard (STD) traité avec du Diclofénac à 50mg/kg ; j, K, L : EAML (100 mg/kg), M, N, O : EAML (200 mg/kg), P, Q, R : EAML (300mg/kg). (A, B, C) Coupe transversale du tissu normal de la patte montrant la kératine (KR), la couche sous-épidermique (CSE), la couche sous-cutanée (CSC). (D, E, F) Coupe transversale des tissus du groupe inflammatoire : œdème sous-épidermique (OSE), infiltration de cellules inflammatoires (ICI), polynucléaires neutrophiles (PNN) et œdème (O). (G, H, I) La coupe transversale des tissus du groupe standard montre une congestion (C), un œdème légèrement présent (OL). (J, K, L) La coupe transversale des tissus du groupe traité (100 mg/kg) montre une congestion (C), un œdème sous-épidermique (OSE) et un œdème léger (OL). (M, N, O) La coupe transversale des tissus du groupe traité (200 mg/kg) montre OL. Dose 300 mg/kg montre Hyperplasie épithéliale.

IV. Discussion

L'inflammation est une réponse protectrice de l'organisme aux dommages physiques et aux substances toxiques (Derouich et al., 2020 ; Wang et al., 2022). La rougeur, la chaleur, le gonflement, l'inconfort et la perte de fonction sont autant de signes d'une réponse inflammatoire aiguë. Le gonflement, la rougeur et la douleur sont tous liés à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, à l'accélération du flux sanguin et à la sensibilité des fibres nerveuses (Patil et al., 2019). L'utilisation chronique des AINS conduit à de multiples pathologies organiques telles que les maladies cardiovasculaires et le risque hépatotoxique (Bindu et al., 2020). Ainsi, la recherche d'anti-inflammatoires alternatifs avec moins d'effets secondaires est nécessaire.

Dans notre expérience, la toxicité aiguë de EAML a été évaluée. Au bout de 14 jours d'expérience, tous les groupes d'animaux n'ont présenté aucun symptôme de toxicité, de changement comportemental ou morphologique aux doses limites de 1000 mg/kg et 2000 mg/kg. Nos résultats ont été en accord avec (Choi et al., 2005) qui ont trouvé que le prétraitement avec la monotropéine présente dans la racine de *Morinda officinalis* jusqu'à un niveau de 2000 mg/kg, n'a pas révélé de mortalité.

En outre, l'effet anti-inflammatoire de *Morinda longissima* a également été évalué par un test d'œdème de la patte induit par la carraghénine. Le paradigme de l'œdème de la patte de souris induit par la carraghénine est couramment utilisé dans le développement de nouveaux anti-inflammatoires non-stéroïdiennes AINS, les effets étant mesurés 3 à 5 heures après l'induction de l'œdème, tandis que les effets à plus long terme sont ignorés (Farida et al., 2022). L'œdème induit par la carraghénine est une inflammation non spécifique résultant d'un complexe de médiateurs divers. Ce test a été utilisé pour étudier de nouveaux agents anti-inflammatoires, car il permet de prédire de manière fiable l'efficacité anti-inflammatoire AINS (Arnold et al., 2006). La carraghénine est un mucopolysaccharide sulfaté provenant d'algues rouges. La carraghénine est composée de 1,3 α -1,4 β -galactanes ayant un (κ -), deux (ι -) ou trois (λ -) sulfates par unité disaccharidique et peut produire une réponse inflammatoire associée à un œdème, une hyperalgésie et un érythème (Campos-Sánchez et al., 2021).

Dans un essai d'œdème de la patte provoqué par la carraghénine, la réponse biphasique distingue la réponse inflammatoire (Gao et al., 2021). Les données de ce test pharmacologique sont résumées dans les figures 19-20. Un œdème de la patte induit par la carraghénine et dépendant

du temps a été observé dans tous les groupes. Notamment, une diminution significative de l'œdème a été observée sous EAML à toutes les doses de 100, 200 et 300 mg/kg, ainsi que sous Diclofénac, par rapport au contrôle inflammatoire. Les composés étudiés ont montré une activité anti-inflammatoire modérée à bonne avec un pourcentage de réduction de l'œdème allant de 37,0 % à 55,8 % à 5 h, alors que le médicament de référence, le diclofénac, a montré une inhibition de 43,5 % à 5 h (**figure 20**). En outre, la plus forte inhibition de l'œdème a été obtenue avec une dose de 300 mg/kg à la fin de la 6e heure de prétraitement. La dose élevée de EAML a pu montrer une activité anti-inflammatoire plus forte. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le *M. longissima* peut affecter la libération de médiateurs pro-inflammatoires.

Les données histopathologiques ont montré que le prétraitement à l'EAML a également diminué les lésions inflammatoires microscopiques dans les tissus de la patte des souris. Ainsi, le potentiel anti-inflammatoire de l'EAML pourrait être associé à l'inhibition de la libération d'histamine ou de sérotonine dans la phase initiale, et à l'inhibition de l'activité de la cyclo-oxygénase, dans la seconde phase. Chez les plantes, les anthraquinones sont présentes dans un large éventail d'espèces, en particulier dans les familles des Rubiacées, des Polygonacées et des Rhamnacées (**Diaz-Muñoz et al., 2018**).

Les anthraquinones, une classe importante de métabolites secondaires qui dans de nombreux aliments et plantes médicinales, est considérée comme ayant des propriétés anti-inflammatoires, anti-tumorales (**Tikhomirov et al., 2018**), anti-ostéoporose (**Wu et al., 2009**), anti-âge (**Truong et al., 2024**), et toute une série d'autres bioactivités.

Plusieurs études ont également montré que les anthraquinones possèdent une activité anti-inflammatoire en inhibant la production de NO via la régulation à la baisse des médiateurs pro-inflammatoires iNOS, IL-1 β , IL-6 et surtout COX-1 et COX-2 (**Luo et al., 2021**).

V. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait *in vitro*

1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH

1.1. Principe

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazil (DPPH.). La réduction de ce radical de couleur violette en 2,2'-diphényl-1-picrylhydrazine de couleur jaune s'effectue en présence des radicaux libres en acceptant un atome d'hydrogène. Il est ainsi possible de suivre spectrophotométriquement à 517 nm. Ce test est largement utilisé, car il est rapide, facile et peu coûteux.

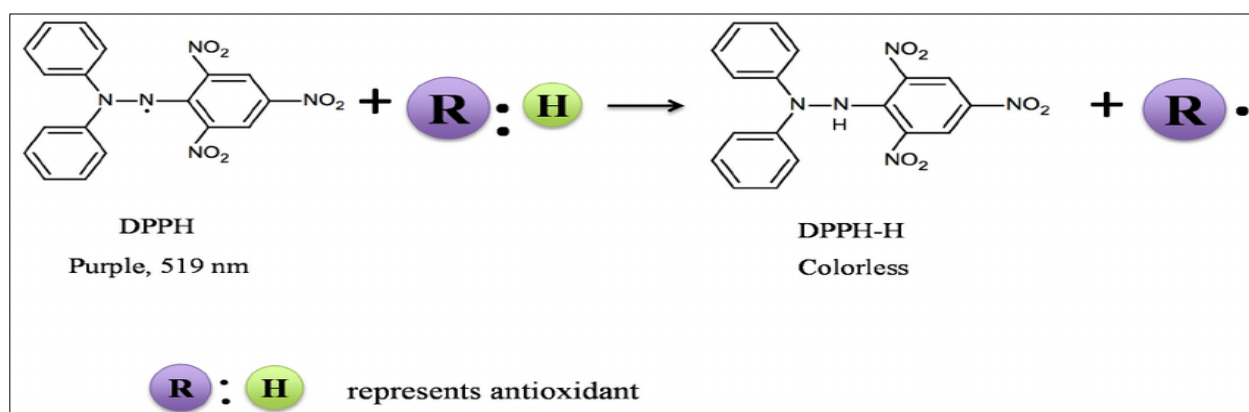


Figure 22 : Mécanisme de réaction du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) avec l'antioxydant. R : H = piégeur de radicaux antioxydants ; R = radical antioxydant (**Goudjil, 2016**).

1.2. Mode opératoire

La capacité de piégeage des radicaux libres DPPH de l'extrait a été analysée en utilisant la méthode décrite par (**Alam et al., 2013**; **Ayoola et al., 2008**) avec une légère modification. De manière concise, 1 mM de solution de DPPH a été préparée dans du méthanol. Ensuite, 10 mL de la solution mère de DPPH a été ajouté à 90 mL de méthanol pour obtenir 0,1 mM de solution de travail fraîche de DPPH. Les activités antioxydantes des extraits ont été exprimées en tant que IC50 (concentration en µg/mL des extraits nécessaire pour inhiber 50% de la formation du radical DPPH). 0,2 ml de chaque extrait ont été soigneusement mélangés avec 2 ml de solution de DPPH 0,1 mM. Après 30 minutes d'incubation dans l'obscurité, l'absorbance du mélange a été déterminée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-vis. En parallèle, la solution méthanolique

d'antioxydant de synthèse Trolox a été préparé dans les mêmes conditions. Le pourcentage d'inhibition a été déterminé en utilisant l'équation suivante :

$$\% \text{ Inhibition du DPPH} = \frac{(A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon})}{A \text{ contrôle}} \times 100$$

Où A contrôle est l'absorbance du mélange de méthanol et de solution de DPPH ; et A échantillon est l'absorbance du mélange d'extrait d'échantillon et de solution de DPPH.

2. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

2.1.Principe

La mesure de potentiel réducteur ferrique des extraits a été réalisé selon la méthode décrite par (Iris F.F. Benzie and Strain, 1996). Cette méthode est basée sur la réduction d'un complexe ferrique incolore (Fe³⁺-tripirydyltriazine) en un complexe ferreux de couleur bleue (Fe²⁺-tripirydyltriazine) par l'action d'antioxydants donneurs d'électrons. La réduction est donc suivie en mesurant le changement d'absorbance à 593 nm.

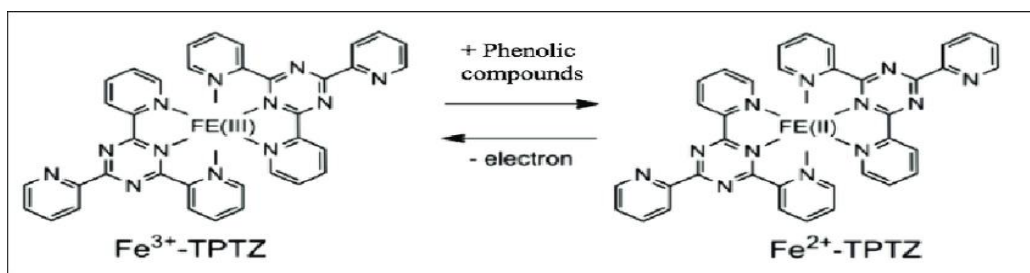


Figure 23: Activité antioxydante des composés phénoliques dans le test FRAP (Raduan et al., 2022).

2.2. Mode opératoire

Le réactif FRAP est fraîchement préparé (2,5 ml d'un mélange de 10 mM de tripyridyltriazine (TPTZ) et 40 mM de HCl avec 2,5 ml de 20 mM FeCl₃ et 25 ml de tampon acétate 0,3 M (pH 3,6). Ensuite, 0,2 ml de chaque extrait a été mélangé avec 1,8 ml du réactif FRAP préparé. L'absorbance des solutions d'échantillon est mesurée à 593 nm en utilisant un spectrophotomètre UV-Vis. Les résultats sont exprimés en μ M de Fe (II), en utilisant l'étalonnage linéaire obtenu avec différentes concentrations de FeSO₄ 7H₂O aqueux.

3. Estimation de l'activité de la capacité antioxydante en équivalent Trolox (TEAC) à l'aide de l'essai ABTS^{•+}

3.1. Principe

Ce test est basé sur la réaction entre un radical cationique stable ABTS^{•+} (2,2-azinobis- (3-éthyl benzothioazoline-6-sulfonic acide) (générateur de radicaux libres) et une substance donneuse de protons, se produit immédiatement après l'ajout d'une solution de potassium persulfate K₂S₂O₈, ce radical cation ABTS^{•+} est un chromogène stable à température ambiante, peut être mesuré dans un spectromètre à $\lambda = 734 \text{ nm}$ (Re et al., 1999).

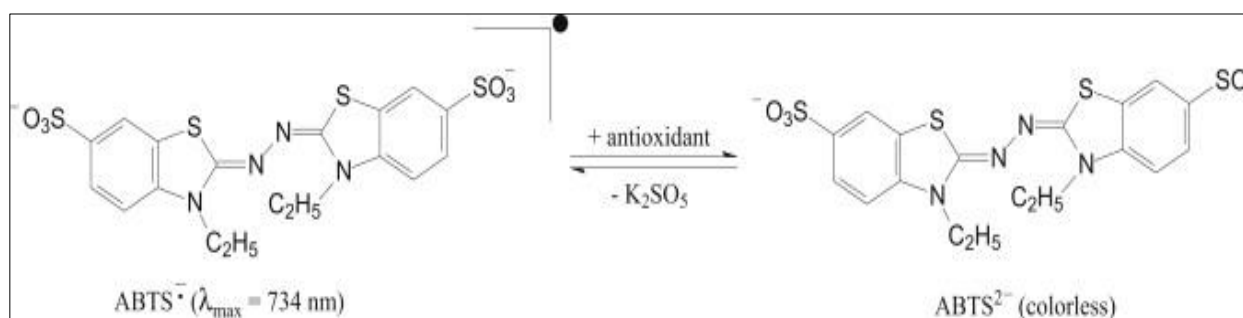


Figure 24 : Capacité antioxydante équivalente de Trolox (Vibhute et al., 2023).

3.2. Mode opératoire

La solution ABTS^{•+} a été préparée par réaction de 5 mL d'une solution aqueuse d'ABTS aqueuse à 7 mM et 88 μL d'une solution de persulfate de potassium (K₂S₂O₈) à 140 mM (concentration finale de 2,45 mM dans l'obscurité pendant 16 h, la solution de cation radicalaire a été diluée dans de l'éthanol jusqu'à ce que la valeur d'absorbance initiale de 0,7 (0,05 à 734 nm) soit atteinte.

25 μL de chaque extrait à différentes concentrations sont ajoutés à 925 μL de solution ABTS préparés et incubés à température ambiante à l'obscurité pendant 30 min. Puis, l'absorbance de chaque solution a été mesurée à 734 nm. Trolox a été utilisé comme un standard. Le pourcentage d'inhibition de l'absorbance à 734 nm est calculé et représenté en fonction des échantillons et de Trolox pour l'étalon de référence. Selon l'équation suivante :

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = \frac{(\text{Abs contrôle négative} - \text{Abs test})}{\text{Abs contrôle négative}} \times 100$$

Où :

Abs_{test} : absorbance de radical ABTS⁺ en présence d'extrait / standard à 734 nm.

Abs_{contrôle négative} : absorbance de radical ABTS⁺ en absence d'extrait ou standard à 734 nm.

4. Activité antioxydante in vivo

4.1. Les animaux

Des femelles rats *Wistar* ont été utilisées comme modèle pour l'étude de la toxicité aiguë et pour évaluer l'activité antioxydante *in vivo*. Tous les animaux expérimentaux ont été procuré de l'Institut Pasteur (Alger, Algérie). Ces animaux ont été gardés dans l'animalerie, à une à une température ambiante $25 \pm 2^\circ\text{C}$ selon un cycle photopériodique naturel. Avec un accès libre d'eau et d'aliment.

4.2. Test de toxicité

Des rats *Wistar* pesant entre 180 et 200 g ont été réparties en quatre groupes. Les animaux ont été mis à jeun pendant 16 h avant le gavage de doses uniques de l'extrait (150 mg/kg, 300 mg/kg, 1000 mg/kg et 2000 mg/kg de poids corporel). Le comportement général des rats a été surveillé en continu après l'administration, périodiquement au cours des 24 premières heures (avec une attention particulière au cours des 4 premières heures), puis quotidiennement après l'administration, puis quotidiennement pendant 14 jours.

4.3. Induction de stress oxydatif

4.3.1. Préparation et sélection des doses

Au début de l'expérience, 25 rats ont été divisées en cinq groupes. Chaque groupe comprend cinq rats. Tous les traitements ont été administrés 10 jours avant l'injection de HgCl₂.

Groupe I : Contrôle, les animaux ont reçu une solution saline normale.

Groupe II : groupe traité au HgCl₂ (1,5 mg/kg, i.p.)

Groupe III : groupe traité par 150 mg/kg d'extrait *ML*

Groupe IV : groupe traité par 300 mg/kg d'extrait *ML*

Groupe V : Standard, les animaux ont reçu un médicament antioxydant α -Tocophérol à 100 mg/kg

4.3.2. L'intoxication par HgCl₂

Le pré-traitement par les extraits a été effectué pendant 10 jours. Au 10^{ème} jours de traitement les rats mis à jeun pendant 16 h pour reçoit une injection intrapéritonéale de HgCl₂ (1,5 mg/kg pc) (Caglayan et al., 2019) dissout dans NaCl 0.9 %.

Tous les animaux ont été anesthésiés au diéthyl éther 24 heures après le dernier traitement. Des échantillons de sang ont été prélevés dans tous les groupes et la séparation du sérum a été effectuée à 3000 rpm pendant 10 minutes. Le sérum a été conservé à - 20 °C jusqu'à l'analyse. Les tissus hépatiques et rénaux ont été disséqués et conservée dans formaldéhyde 10 % pour des examens histopathologiques.

4.4. Détermination de paramètres de stress oxydatif

4.4.1. Préparation de l'homogénat

Les paramètres du stress oxydant ont été déterminés dans le plasma, les tissus hépatiques et rénaux. Dans ce but, un homogénat à 10 % a été préparé en mélangeant 100 mg de chaque tissu avec 1 ml d'une solution tampon phosphate 0.1 M pH 7,4. Le mélange a été broyé à une température de 4°C pendant 30 secondes au moyen d'un homogénéisateur VELP SCIENTIFICA OV5®, puis centrifugé à 6000 tours/minute pendant 15 minutes, et le surnageant a été récupéré pour la réalisation des prochaines analyses.

4.4.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits finaux du processus de peroxydation des lipides. MDA se forme au cours de la dégénérescence oxydative en tant que produit des radicaux libres de l'oxygène, qui est considéré comme un indicateur de la peroxydation des lipides. La méthode décrite par (Ohkawa et al., 1979) est la suivante : Homogénat tissulaire, plasma (0,2 ml), 0,2 ml de dodécylsulfate de sodium (SDS) à 8,1 %, 1,5 ml d'acide acétique à 20 % et 1,5 ml de TBA à 8 %. Le volume du mélange est 4 mL avec de l'eau distillée et chauffé à 95° C au bain-marie pendant 60 minutes.

Après incubation, les tubes sont refroidis à température ambiante et le volume final est ramené à 5 ml dans de l'eau distillée. Le volume final a été ramené à 5 ml dans chaque tube. 5 ml de mélange de butanol et de pyridine (15 :1) sont ajoutés et le contenu est agité au vortex pendant 2 minutes.

Après centrifugation à 3000 rpm pendant 10 minutes, la couche organique supérieure est prélevée et sa densité optique est mesurée à 532 nm par rapport à un blanc approprié sans échantillon.

Les calculs étaient les suivants :

- **La concentration de MDA dans le plasma (nmol/mL)** = $(\text{Abs} \times 10^3) / 156$
- **La concentration de MDA dans le foie/ rein (nmol/ g de tissu)** = $(\text{Abs} \times 10^3) / 156 \times 10$

Où Abs = absorbance de l'échantillon, 156 = coefficient d'extension $\mu\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$, et 10 = facteur de dilution.

4.4.3. Capacité de réduction ferrique du plasma (FRAP)

Il s'agit de l'un des tests les plus rapides et très utiles pour les analyses de routine (**Jagtap et al., 2010**). L'activité antioxydante est estimée en mesurant l'augmentation de l'absorbance causée par la formation d'ions ferreux à partir du réactif FRAP contenant du TPTZ (2,4,6-tripyridyl-s-triazine) et $\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. L'absorbance est mesurée par spectrophotométrie à 593 nm.

La méthode illustrée par (Iris F.F. Benzie and Strain, 1996). 3 mL de réactif FRAP fraîchement préparé et tiède (37°C) ont été utilisés. 1 mL (10 mM) de solution de 2,4,6 tripyridyl-s-triazine (TPTZ) dans 40 mM HCl, 1 mL 20 mM $\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 10 mL de tampon acétate 0,3 M (pH 3,6)] est mélangé avec 0,375 mL d'eau distillée et 0,025 mL d'échantillons à tester. L'absorbance de la couleur développée dans la couche organique est mesurée.

L'absorbance de la couleur développée dans la couche organique est mesurée à 593 nm. Les lectures à 180 s sont sélectionnées pour le calcul des valeurs FRAP. La FRAP a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction de $21,250 \text{mM}^{-1} \text{cm}^{-1}$.

4.4.4. Catalase (CAT) EC :1.11.1.6

L'activité de la catalase a été déterminée en utilisant la méthode (**Aebi, 1984**). 50 μl de lysat sont ajoutés à dans une cuvette contenant 2 ml de tampon phosphate (pH 7,0) et 1 ml de 30 mM H_2O_2 . L'activité catalytique est mesurée à 240 nm pendant 1 min à l'aide d'un spectrophotomètre. L'activité de la catalase a été déterminée selon la formule suivante :

Activité de la catalase (U/min/ml de sérum)

$$AC = \frac{\Delta ABS}{0.0008} \times 1 \text{ min}$$

Où ΔAbs est la différence d'absorbance de l'échantillon après 30 et 90 s.

4.4.5. Estimation du glutathion réduit (GSH)

Le GSH est un réducteur intracellulaire qui joue un rôle majeur dans la catalyse, le métabolisme et le transport. Il protège les cellules contre radicaux libres, les peroxydes et d'autres composés toxiques (**Sapakal et al., 2008**). Une carence en GSH dans le cristallin entraîne la formation de cataractes. Le glutathion joue également un rôle important dans les reins et participe à un système de transport impliqué dans la réabsorption des acides aminés.

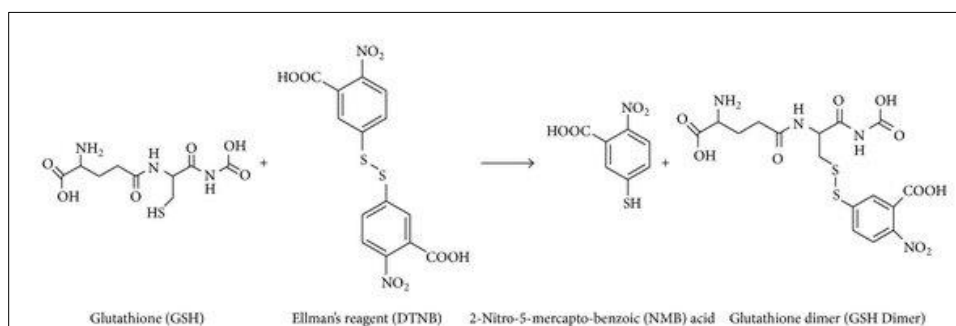


Figure 25: Réaction du glutathion (GSH) avec le réactif d'Ellman/ DTNB (5,5'-dithio-bis-(acide 2-nitrobenzoïque)) ; acide 2-nitro-5-mercapto-benzoïque (NMB) (**Jîtcă et al., 2021**).

La méthode illustrée par (**Ellman, 1959**) est utilisée pour déterminer l'activité antioxydante. L'homogénat tissulaire (dans un tampon phosphate 0,1 M pH 7,4) est prélevé et additionné d'un volume égal de trichloréthylène 20 % contenant 1 mM d'EDTA pour précipiter le tissu.

Le mélange est laissé au repos pendant 5 minutes avant d'être centrifugé pendant 10 minutes à 2000 rpm. Le surnageant (200 μ L) est ensuite transféré dans un nouveau jeu de tubes à essai et ajouté à 1,8 mL du réactif d'Ellman (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (0,1 mM) préparé dans un tampon phosphate 0,3 M avec 1% de solution de citrate de sodium). Ensuite, tous les tubes à essai sont remplis jusqu'à un volume de 2 ml. Après achèvement de la réaction totale, les solutions sont mesurées à une température de 4,5 °C. Les solutions sont mesurées à 412 nm par rapport à un blanc.

On calcule la concentration du GSH selon la formule suivante :

$$GSH = \frac{DO \times L \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg prot}}$$

DO : densité optique

L : volume total de la solution utilisée dans la déprotéinisation.

4.4.6. Superoxyde Dismutase (SOD) EC 1.15.1.1

La superoxyde dismutase (SOD) dans le plasma et l'homogénat tissulaire a été évaluée en fonction de sa capacité à catalyser la disproportion de l'O₂^{•-} en solution aqueuse alcaline (Marklund et al., 1982). La SOD catalyse la conversion du radical libre anion superoxyde (O₂^{•-}) en peroxyde d'hydrogène peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et en oxygène moléculaire. La méthode d'auto-oxydation du pyrogallol en présence d'EDTA est parmi les méthodes pour déterminée l'activité enzymatique, qui sera inhibé par la SOD. La compétition entre la réaction dismutation d'O₂^{•-} par la SOD et d'oxydation du pyrogallol par l'O₂^{•-} (produit une couleur jaune) est le principe de ce test.

Dans le tube d'échantillonnage, 50 µL d'échantillon (plasma ou tissus) a été ajouté à 200 µL de tampon Tris-HCL (50 mM, pH : 8,2) et 400 µL eau distillée. L'augmentation de la densité optique a été mesurée à 480 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de 3 minute à l'aide d'un spectrophotomètre. Une unité enzymatique est définie comme la quantité d'enzyme capable d'inhiber 50% de l'oxydation du pyrogallol dans les conditions du dosage.

Les calculs sont les suivants

$$\text{Inhibition totale} = \frac{\text{DO du blanc} - \text{DO d'échantillon}}{\text{DO Blanc}}$$

4.4.7. La glutathion-S transférase (GST)

L'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase (GST) a été déterminée selon (Habig et al., 1974). 700 µL de tampon phosphate de potassium 0,1 M (pH 6,5), 50 µl de GSH réduit et 5 µl de 1 mM de chlorure de p-nitrobenzylchloride ont été ajoutés à 12,5 µL d'échantillon (plasma ou homogénats) et mélangés. Le mélange a été incubé à température ambiante pendant 20 minutes.

L'activité de la GST a été mesurée par spectrophotométrie à 310 nm contre un blanc. Les calculs ont été effectués selon la formule suivante :

$$\text{GST (plasma)} = \frac{\text{Abs}}{\varepsilon} \times 3 \mu\text{mol/h};$$

$$\text{GST (homogénat)} = \left[\frac{\text{Abs}}{\varepsilon} \right] \times 3/\text{mg de protéines} \mu\text{mol/de protéine}$$

ε : Le coefficient extinction molaire $1.9 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Abs : Absorbance de l'échantillon.

4.5. Etude histologique

4.5.1. Macroscopie

Les tissus hépatiques et rénaux stockés précédemment ont été coupés en petits cubes et fixés dans des cassettes d'inclusion.

4.5.2. Imprégnation

L'imprégnation est une étape réalisée par succession de différents bacs :

- ***Post fixation***
 - 1 bain de solution de formaldéhyde à 10%
- ***Déshydratation***
 - 1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure
 - 1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure
 - 1 bain d'acétone pur durant 2 heures
- ***Substitution***
 - 1 bain de xylène durant 2 heures
- ***Imprégnation***
 - 1 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure
 - 1 bain de paraffine à 70°C durant 1 heure

4.5.3. Inclusion et microtome

Ensuite, les sections de tissu ont été ensuite enrobées dans des blocs de paraffine et découpées à l'aide d'un microtome rotatif en tranches fines et délicates d'environ 5 μm , puis rassemblées sur des lames.

4.5.4. Coloration H&E

Les lames ont été colorées à l'hématoxyline et à l'éosine pour étudier l'intoxication des tissus.

- 1 bain d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn
- 1 bain d'eau acidifié (HCL)
- 1 bain d'eau basique (Carbonate de lithium)
- 1 bain d'éthanol 96%
- 1 bain d'éosine durant 5 mn
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain d'acétone durant 5 min
- 1 bain de xylène durant 5 min
- 1 bain de xylène jusqu'au montage.

4.5.5. Montage

Le montage a été effectué par une solution (EUKIT) pour l'adhésion sur la lame.

4.5.6. Microscopie

Les photographies ont été prises au microscope optique (OPTIKA).

V.1. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait *in vitro*

V.1.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH

Tableau 09 : La valeur de IC50 (mg/ml) responsable de piégeage de 50% du radical libre DPPH de l'extrait aqueux, éthanolique et l'acide ascorbique des racines de *M. longissima*

	IC50 (mg/ml)
Extrait éthanolique	2.664 ± 0.067 ***
Extrait aqueux	4.010 ± 0.04
Acide ascorbique	0.068 ± 0.0008 ***

Toutes les données sont présentées comme la moyenne de l'écart-type des trois répétitions. Les moyennes suivies d'une différente dans la même colonne diffèrent significativement ($p < 0,05$). * $p < 0,05$ significative, ** $p < 0,01$ très significative, *** $p < 0,001$ hautement significative.

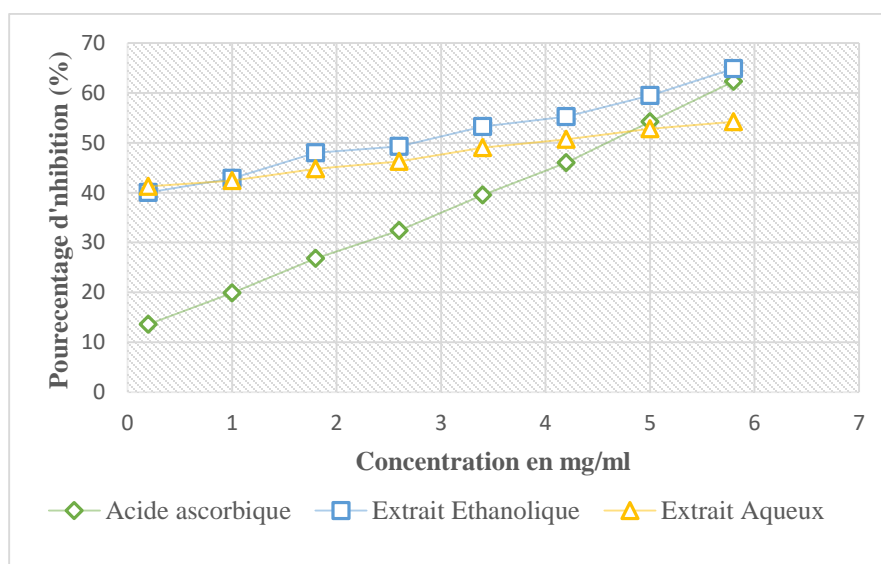


Figure 26 : Activité de piégeage de DPPH des racines de *M. longissima* et de l'étalon acide ascorbique en fonction des différentes concentrations.

Le test de piégeage du radical DPPH a été utilisé pour évaluer le potentiel antioxydant des racines de *M. longissima*. Afin de comprendre le potentiel antioxydant des extraits de plante, la courbe de pourcentage d'inhibition par rapport au contrôle positif a été examinée. Comme montre la **figure 26**, l'évolution de l'activité de piégeage est dose-dépendante. Elle augmente avec des concentrations croissantes de 0.2 mg/mL à 5.8 mg/mL. Lors de l'essai de piégeage, l'activité de piégeage maximale (à une concentration de 5.8 mg/mL) a été observée pour l'éthanol (64.89 %

d'inhibition), suivi par la fraction aqueuse 54.20 % d'inhibition. En comparaison avec la solution standard, l'acide ascorbique présente 62.33 %. On remarque que dans les deux fractions le pourcentage dépasse les 50% d'activité. Ils ont montré une activité antioxydante très importante vis-à-vis du piégeage du radical DPPH.

La quantité accrue d'un antioxydant dans un extrait donné est responsable de la réduction accrue de l'absorbance de la solution de DPPH. La valeur IC50 a été utilisée pour comparer l'activité de piégeage des radicaux des échantillons de racines. Plus l'IC50 est faible, plus il est capable de piéger les radicaux. L'acide ascorbique a été utilisé comme étalon positif avec une IC50 de 0.068 ± 0.0008 mg/mL. Les résultats de **tableau 9** montre que l'extrait aqueux présente une faible valeur IC50 4.010 ± 0.04 mg/ml tandis que l'éthanol était 2.664 ± 0.067 mg/ml.

Cependant, les valeurs IC50 rapportées de *M. longissima* étaient significativement différentes ($p < 0,05$). L'éthanol et l'acide ascorbique ont révélé une signification hautement élevée ($p < 0,001$), comme indiqué dans le **tableau 9**. En effet, l'extrait éthanolique a une activité antiradicalaire plus élevée que l'extrait aqueux avec une différence statistiquement significative. Toutefois, les extraits sont moins efficaces que l'acide ascorbique.

V.1.2. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

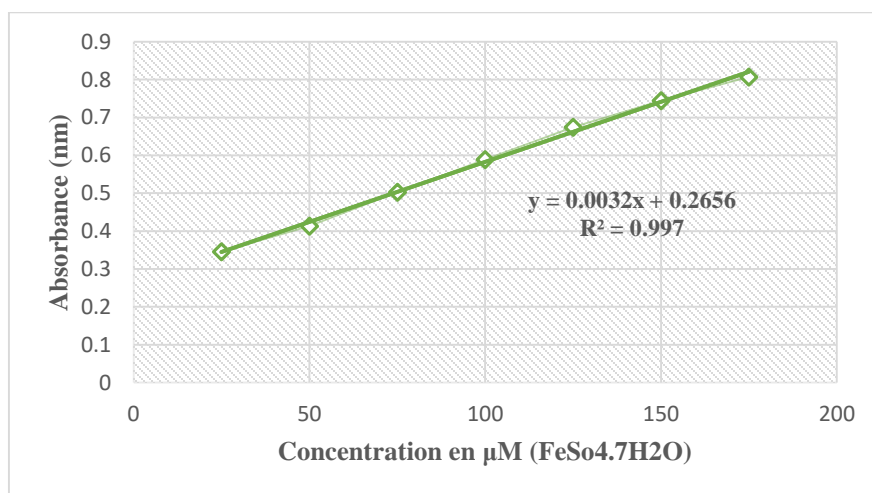


Figure 27 : Courbe d'étalonnage de sulfate de fer heptahydraté ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) en μM .

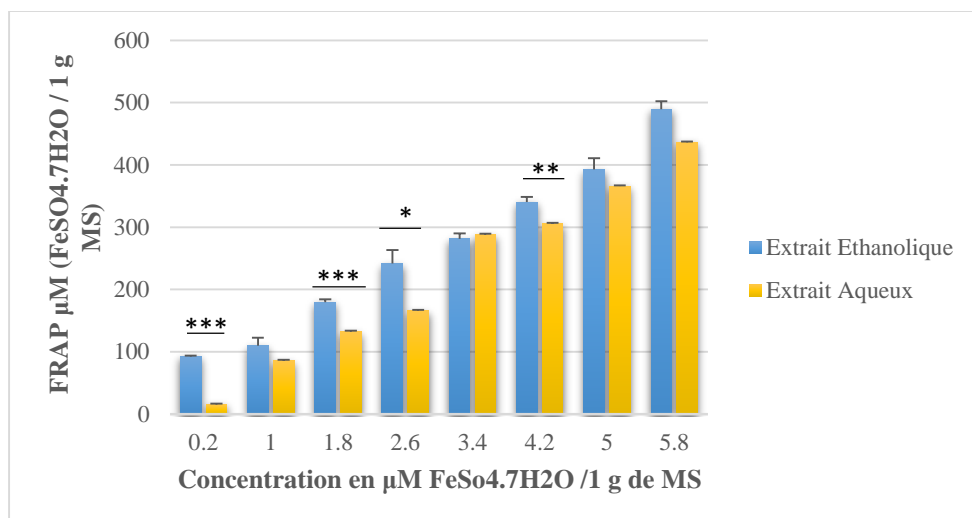


Figure 28 : Potentiel antioxydant de la réduction ferrique (FRAP) de fraction aqueuse et d'éthanol de racines de *M. longissima* ($\mu\text{M FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / 1 \text{ g}$ de matière sèche).

Le test FRAP a été développé pour mesurer la capacité antioxydante des extraits de plantes. Ce test consiste à réduire le complexe ferrique de tripyridyltriazine [(Fe (III)-TPZ)] de couleur jaune en complexe ferreux [(Fe(II)-TPTZ)] de couleur bleue, sous l'action d'un antioxydant par transfert d'électrons. La variation de coloration est mesurée par spectrophotométrie à 593 nm. L'activité antioxydante de nos extraits déterminés par le test FRAP a été calculée à partir de l'équation de régression $y = 0,0032x + 0,2656$ d'une courbe d'étalonnage établie par $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Les résultats ont été rapportés en microgrammes d'équivalent sulfate de fer heptahydraté par gramme d'extrait ($\mu\text{g EFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / \text{gE}$). Les concentrations ont révélé que les extraits ont un meilleur pouvoir réducteur de l'ordre $489.5 \mu\text{M E FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / 1 \text{ g}$ de MS, $436.47 \mu\text{M E FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / 1 \text{ g}$ de MS (à une concentration de 5.8 mg/mL), pour l'éthanol et l'extrait aqueux, respectivement. Il s'avère également que les extraits présentent une différence significative en fonction des différentes concentrations.

V.1.3. Activité de piégeage du radical ABTS

Tableau 10 : La valeur de IC50 (mg/ml) responsable de piégeage de 50% du radical libre ABTS de l'extrait aqueux, éthanolique et Trolox des racines de *M. longissima*.

	IC50 (mg/ml)
Extrait éthanolique	3.268 ± 0.084 ***
Extrait aqueux	6.195 ± 0.37 ***
Trolox	0.084 ± 0.0007 ****

Toutes les données sont présentées comme la moyenne de l'écart-type des trois répétitions. Les moyennes suivies une différente dans la même colonne diffèrent significativement (p < 0,05). * p < 0.05 significative, ** p < 0.01 très significative, **** p < 0.0001 très hautement significative.

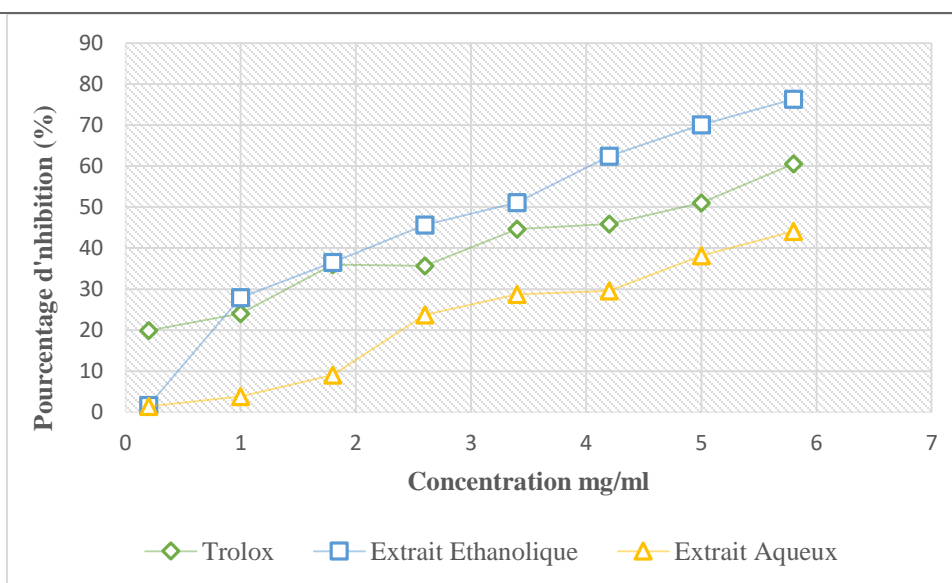


Figure 29 : Pourcentage d'inhibition du radical ABTS en fonction des différentes concentrations de la fraction aqueuse et d'éthanol de *M. longissima*.

La solution de cation radicalaire ABTS possède une couleur bleu-vert distincte qui disparaît rapidement en présence d'antioxydants. Le test de décoloration du cation radical ABTS a également montré des résultats assez similaires à ceux obtenus dans la réaction DPPH (**figure 26**).

L'activité a été exprimée par un pourcentage d'inhibition et par une concentration inhibitrice à 50% (IC50). Comme le montre **la figure 29**, l'activité de piégeage des cations radicaux ABTS de l'extrait éthanolique est également plus élevée (76.35 %) que celle de l'extrait aqueux (44.06 %) à la concentration de 5.8 mg/mL. La concentration de trolox a été observée (56.60 %). Pour le trolox et parmi l'extrait organique et aqueux testés, l'éthanol a été le plus actif

avec une IC50 maximale de 3.268 ± 0.084 mg. mL⁻¹/ET, de l'ordre de 6.195 ± 0.37 mg.mL⁻¹/ ET pour l'aqueux. Toutefois, les deux extraits présentent une valeur de IC50 moins efficaces que trolox 0.084 ± 0.0007 mg. mL⁻¹/ET. Les résultats ont été rapportés en microgrammes d'équivalent trolox (mg. mL⁻¹ ET). Les résultats se sont avérés significatifs au niveau $p < 0.05$.

Les valeurs des activités antioxydantes évaluées par les tests ABTS, DPPH et FRAP de tous les extraits étaient inférieures à celles de l'antioxydant standard utilisé dans cette étude. Les analyses de variance indiquent qu'il existe des différences significatives ($p < 0.05$) entre les résultats des trois tests d'activité antioxydante pour les extraits. Les différences observées dans l'activité antioxydante entre les différents tests semblent être dues à l'utilisation d'un mécanisme de réaction différent pour chaque test.

V.2. Corrélation bivariée entre les teneurs en composés phénoliques et l'activité antioxydant

Tableau 11 : Corrélation entre l'activité antioxydant et les composés phénoliques

	ABTS	FRAP	DPPH	Phénols totaux	Flavonoïdes	Tanins hydrolysables	Tanins condensés	Flavonols
ABTS	1							
FRAP	0.974**	1						
DPPH	0.992 ^{ns}	0.995***	1					
Phénols totaux (TPT)	-0.975*	-0.901 ^{ns}	-0.939*	1				
Flavonoïdes (TF)	-0.573 ^{ns}	-0.742**	-0.673*	0.378*	1			
Tanins hydrolysables (TTH)	-0.673 ^{ns}	-0.822*	-0.762*	0.493 ^{ns}	0.992 ^{ns}	1		
Tanins condensés (TTC)	-0.535*	-0.332***	-0.423*	0.708*	-0.386*	-0.265**	1	
Flavonols (TF)	0.990*	0.996**	1.000***	-0.934*	-0.683 ^{ns}	-0.771 ^{ns}	-0.410**	1

L'analyse de corrélation de Pearson a été réalisée à partir des valeurs moyennes de chaque variable ***, **, *, ns (non significative) indiquent que les résultats sont significatifs à $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.5$ et non significative, respectivement.

Peu importe la méthode employée pour évaluer l'activité antioxydante *in vitro* des racines de *M. longissima*, l'échantillon révèle une forte corrélation entre l'activité antioxydante et la quantité des composés phénoliques (polyphénols, flavonoïdes, tanins hydrolysables, condensés et flavonols). En utilisant une corrélation bivariée, il a été possible d'observer une faible corrélation positive significative ($r= 0.387$, $p<0,05$) entre TPT et TF. De même, la corrélation significative entre le TPC et le TTC ($r=0.708$, $p<0.05$) a été observée. Les tanins condensés et les tanins hydrolysables présentent une faible corrélation négative très significatif ($r= -0.265$, $p<0.01$) qu'ainsi avec TTC et DPPH. Dans notre étude, une faible corrélation négative statistiquement significatif ($p< 0.05$) a été trouvé, le coefficient de corrélation (R Pearson) entre les valeurs TTC et ABTS, FRAP et DPPD était de ($r= -0.535$, $r= -0.332$, $r= -0.423$), respectivement. La faible corrélation peut indiquer que les tests antioxydants utilisés dans le cadre de l'étude de l'efficacité du TTC ne sont pas toujours fiables.

Effectivement, on a découvert une forte corrélation significativement positive entre FRAP, ABTS et DPPH ($r= 0.974$, $r=0.995$, $p<0.01$), ainsi qu'avec les flavonols et l'activité de piégeage des radicaux ABTS ($r= 0,99$), DPPH ($r= 1.000$) et le pouvoir réducteur FRAP ($r= 0,996$).

L'activité de piégeage des radicaux (ABTS) et l'activité de piégeage des radicaux libres (DPPH), TTH et TF étaient généralement en forte corrélation positive non significative avec même valeur de coefficient de Person ($r=0.992$). La teneur en phénols totaux et l'activité antioxydante (ABTS, FRAP et DPPH) présentent une forte corrélation négative faiblement significative ($p < 0.05$, $r= -0.975$ pour l'ABTS, $r= -0.939$ pour DPPH), et une corrélation non significative avec FRAP ($r= -0.901$). Comme le montre le **tableau 11**, FRAP et DPPH ont été moyennement corrélés avec TF et TTH ($r=-0.673 < r= -0.822$). Il a également été observé une forte corrélation négative et significative ($p<0.05$) entre les flavonols et la teneur en phénols totaux : ($r = 0.934$).

V. Discussion

La quantification des composés phénoliques totaux, des flavonoïdes et d'autres constituants antioxydants est très importante en raison de leur capacité à neutraliser les radicaux libres. Il existe de nombreuses méthodes expérimentales permettant d'estimer l'activité radicaux libres. Dans le présente étude l'activité antioxydante *in vitro* a été réalisé par trois tests DPPH, FRAP et ABTS.

Lorsque les radicaux DPPH rencontrent une substance donneuse de proton, il est piégé et l'absorbance est réduite. C'est le principe de l'utilisation répandue des radicaux DPPH pour étudier

l'activité de piégeage de certains composés naturels (Méndez-lópez et al., 2024). Les tests DPPH, FRAP et ABTS de *M. longissima* ont été montrés une activité antioxydante maximale pour l'extrait EtOH 64.89 %, 489.5 µM EFeSO₄.7H₂O/1 g MS et 3.268 mg/ml, respectivement. Par contre l'extrait aqueux a enregistré des valeurs de l'ordre 54.20 %, 436.47 µM EFeSO₄.7H₂O/1 g de MS et 6.195 (mg/ml). Ces différences pourraient être dues à leurs différents mécanismes antioxydants différents ou à des variations dans leur capacité à piéger les radicaux libres.

Le résultat obtenu par le test DPPH est similaire à celui de (Kolli et al., 2015). L'efficacité de DPPH des feuilles de *M. tinctoria* l'extrait d'hexane était plus élevée (500 µg/ml- 91,2%), suivie par l'extrait d'acétate d'éthyle avec une valeur de 65,1% à 100 µg/ml.

Nos données sur les racines de *M. longissima* sont en accord avec celles rapportées par **Suksungworn and Duangrisai, 2021**. Ils ont déclaré que l'extrait méthanolique de l'écorce de *Morinda coreia* a présenté une activité antioxydante la plus élevée (IC₅₀ = 360,58 ± 19,28 µg ml⁻¹) dans l'activité de piégeage du radical (DPPH) tandis que le bois de *M. coreia* (IC₅₀ = 236,65 ± 1,66 mg ET/ g) dans l'activité du pouvoir antioxydant (FRAP).

D'autres études sur les feuilles de *Morinda citrifolia* L. qui ont enregistré des valeurs variant entre 74.22 à 182 µmol ET/g MS obtenus à partir de l'éthanol pour l'activité antioxydante réalisée par ABTS. L'extrait aqueux a révélé un taux de 136.56 µmol ET/g MS. Le DPPH et le FRAP de l'éthanol ont montré des valeurs (21.85 – 73.23 µmol ET/g MS), de 30.88 à 49.89 (mM Fe(II)E/g MS pour 10, 50 et 100%, respectivement. Tandis que l'extrait des feuilles réalisé par H₂O₂ a été 21.85 µmol ET/g MS (DPPH), 49.89 mM Fe(II)E/g MS (FRAP) (Zhu et al., 2020).

L'examen de l'activité antioxydante d'extraits aqueux des feuilles de *M. lucida* a montré des valeurs différentes de 0.6 à 7.2 % (Evuén and Apiamu, 2022). Les valeurs obtenues ont été inférieures à celles indiquées par nos résultats.

D'après (Arunachalam et al., 2015), l'extrait méthanolique des feuilles de *M. tinctoria* Roxb a montré une immense activité de piégeage des radicaux libres dans le test DPPH d'environ 62,12%. Ces résultats sont en accord avec nos résultats mentionnés précédemment. Des études précédemment rapportées selon (Deng et al., 2012) l'extrait aqueux de fleurs de noni, à 500 µg/mL, a présenté une activité antioxydante plus importante dans le test de piégeage du radical DPPH

(88,11 %). IC50 de potentiel réducteur FRAP de l'extrait aqueux de *M. lucida* était 0.21 mg/ml dans des études achevées par **(Labulo et al., 2022)**.

Ces observations indiquent clairement l'existence d'un lien croisé entre les composés phénoliques et l'activité antioxydante. De nombreux auteurs ont également établi un lien entre l'activité antioxydante et leur contenu polyphénolique **(Wan et al., 2022; Zhang et al., 2023)**. Par ailleurs, les composés phénoliques jouent un rôle important dans le mécanisme de piégeage radicalaire en agissant comme des donneurs d'hydrogène, des chélateurs de métaux ou d'atténuateurs d'oxygène singulet. Ces effets sont dus à la présence de multiples groupes hydroxyles multiples présents dans les composés phénoliques **(Krishnakumar et al., 2016)**. Le centre de la capacité antioxydante des acides phénoliques est l'hydroxyle phénolique, de sorte que le nombre et la position des hydroxyles phénoliques sont directement liés à leur activité antioxydante **(J. Chen et al., 2020; Rodríguez-Bonilla et al., 2017)**.

D'autre part, le mécanisme antioxydant des flavonoïdes végétaux soit par une action directe sur des radicaux libres ou par un processus de chélation **(Jucá et al., 2020)**. En raison de la présence de nombreux groupe hydroxyle phénolique, les flavonoïdes peuvent agir comme de puissants antioxydants en piégeant les espèces réactives de l'oxygène **(Agati et al., 2020; Dias et al., 2021)**.

L'activité de DPPH augmente avec la concentration du *M. longissima* en raison de la neutralisation des radicaux libres par transfert d'un électron ou d'un atome d'hydrogène. En outre, les résultats réalisées par test FRAP n'est pas le même que celui du test ABTS, cela suggère qu'un test antioxydant tel que l'ABTS peut réagir différemment avec différentes classes de composés, même si les deux tests antioxydants basés sur le transfert d'électrons **(Ku et al., 2014)**. La présence de corrélation entre les composés phénoliques et l'activité antioxydante est naturelle car les flavonoïdes sont une classe de composés phénoliques. Tandis que la corrélation moyenne peut être dû au hasard car leur biosynthèse se produit dans des voies distinctes (phénylpropanoïde et terpénoïde) **(Ku et al., 2014)**.

La chromatographie liquide à haute pression (HPLC) est une technique d'une importance capitale dans l'analyse des produits pharmaceutiques **(D'Atri et al., 2019)** en raison de sa capacité à séparer les composés modérément polaires et moins polaires, tels que les médicaments et les substances apparentées **(Armenta et al., 2019; Stojanović et al., 2023)**.

Par une analyse détaillée et une comparaison des valeurs spectroscopiques, les composés connus ont été caractérisés comme étant rubiadin-3-méthyl éther, damnacanthol ont été isolés à partir d'un extrait éthanolique des racines de *Morinda longissima* (Nguyen et al., 2017). Ce qui est en accord avec nos résultats. Lucidin-3-O- β -primeveroside, morinlongoside (Cuong et al., 2016b). La présence des anthraquinones a été indiqué à partir de fruits de l'extrait MetOH de noni (Pawlus et al., 2005). Des anthraquinones morindone-5-methyl ether, damnacanthal, rubiadin and rubiadin-1-methyl ether ont été isolé à partir des tiges de *M. elliptica* extraite avec de l'hexane (Loonjang et al., 2015).

L'extrait éthanolique de *M. umbellata* a été séparés par chromatographie sur colonne, des anthraquinones notamment : rubiadin (Chiou et al., 2014). Des études antérieures ont été réalisé par (Luo et al., 2021), des anthraquinones ont été isolées et élucidées à partir des racines du *M. officinalis*.

Les extraits de plantes sont généralement composés d'un mélange de différents types de produits phytochimiques ou de métabolites spécialisés avec des polarités différentes, dans la chromatographie en phase inversée ; les composés polaires bioactifs sont élués avant les composés moins ou non polaires (Abbas et al., 2021; Ishaque et al., 2021). Cela explique pourquoi, dans l'extrait aqueux, moins de pics apparaissent à des temps de rétention élevés, car les temps de rétention élevés correspondent aux métabolites spécialisés moins ou non polaires. Il est clair que les substances moins ou non polaires sont plus difficiles à extraire de l'eau (Alahmad et al., 2022).

En outre, l'avantage le plus important de la méthode mise au point est la simplicité et l'efficacité de la préparation des échantillons, de sorte qu'elle peut être mise en œuvre dans pratiquement n'importe quel laboratoire et être utilisée, même si aucune détection par spectrométrie de masse pour la HPLC n'est disponible (Nahar et al., 2020). En outre, cette méthode est basée sur la détection par spectrométrie de masse (en plus de la détection UV/Vis) (Fonmboh et al., 2020), ce qui ajoute de la sélectivité et de la sensibilité à la méthode et permet d'obtenir des résultats cohérents (Karaaslan Ayhan and Rosenberg, 2021).

VI.4. Activité antioxydante *in vivo*

VI.4.1. Test de toxicité

L'extrait à une dose de 2000mg/kg n'a produit aucun signe de toxicité ou de mortalité lié au traitement chez les animaux pendant 14 jours de l'étude.

VI.4.2. Détermination de paramètres de stress oxydatif

VI.4.2.1. La teneur en malondialdéhyde (MDA)

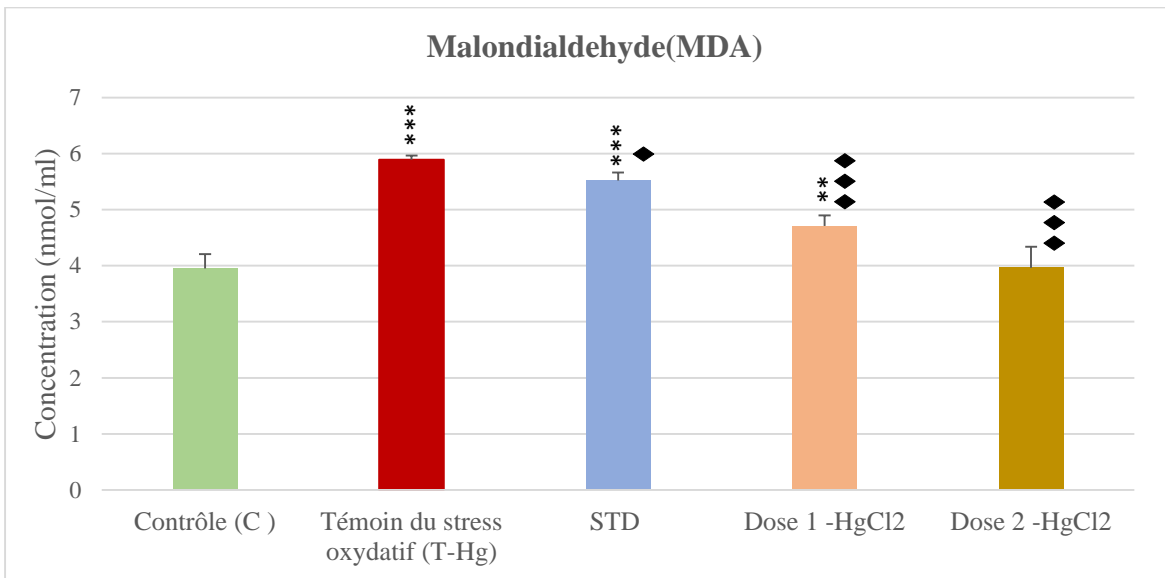


Figure 30 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur malondialdéhyde (MDA) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.001$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.001$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

L'une des méthodes d'évaluation de la LPO est la mesure de la concentration de MDA circulante. Les résultats présentés dans la figure indiquent une diminution statistiquement hautement significative ($P \leq 0.001$) du taux MDA plasmatique chez les animaux traités à l'EAML, alors que la réduction du taux de MDA a été faiblement significative ($P \leq 0.05$) chez le groupe STD, en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg). L'administration de chlorure mercurique ($HgCl_2$) a entraîné une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) des niveaux de MDA dans le plasma de l'ordre 5.89 nmol/ml. Tandis que le groupe STD traités par le Tocophérol a été 5.52

nmol/ml, suivie par 4.70, 3.96 nmol/mL chez le groupe EAML-D1 et D2, respectivement. En comparaison au contrôle (C) qui a été de l'ordre 3.95 nmol/mL.

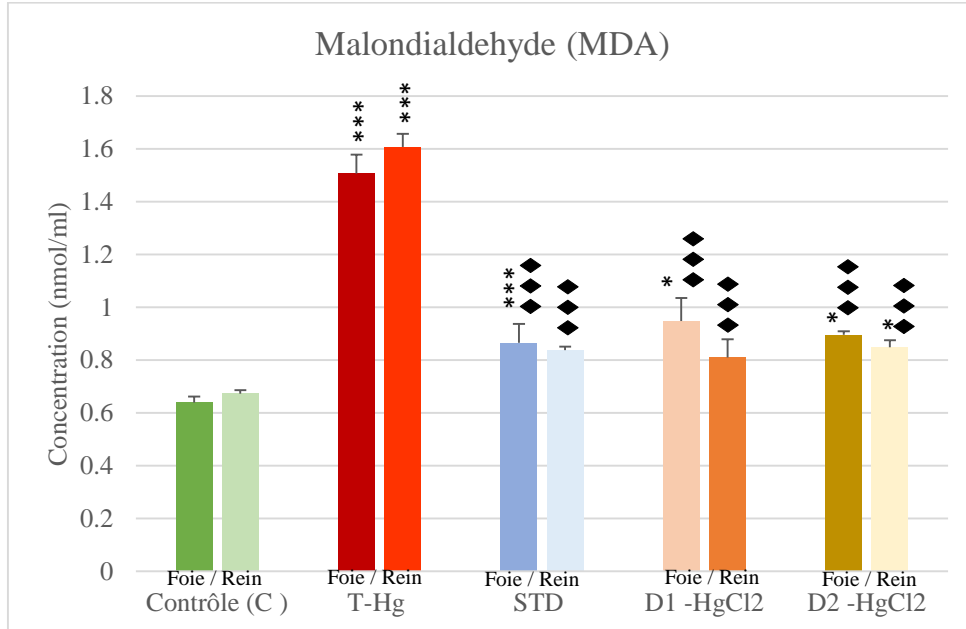


Figure 31 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur malondialdehyde (MDA) dans l'homogénat de foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), $\blacklozenge P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

Les données de la figure indiquent que le traitement par EAML a diminué de manière hautement significative ($P \leq 0.001$) les niveaux de MDA dans l'homogénat de foie. 0.94, 0.89 (nmol/ g des tissues), pour EAML-D1 et D2, respectivement. Le groupe STD a montré aussi une réduction hautement significative ($P \leq 0.001$) avec un taux 0.86 (nmol/ g des tissues), en comparaison avec en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg), qui enregistré un taux de 1.50 (nmol/ g des tissues).

Les niveaux de MDA étaient hautement significativement ($P \leq 0.001$) chez le groupe témoin traités par HgCl₂ et les rats traités par la prise orale de Tocophérol. Tandis que la diminution a été faiblement significative ($P \leq 0.05$) chez les groupes EAML-D1 et EAML-D2, respectivement. En comparaison avec le groupe contrôle (C). Dans l'homogénat de rein, MDA a diminué de façon hautement significative ($P \leq 0.001$) chez les groupes traités par STD, EAML-

D1et EAML-D2. En comparaison avec le groupe témoin (T-Hg). Aucune différence significative de diminution de MDA chez les rats traités par Tocophérol et EAML. En comparaison avec le groupe contrôle (C). Ces résultats indiquent des valeurs similaires à celle indique dans l'homogénat de foie.

VI.4.2.2. La capacité de réduction ferrique du plasma

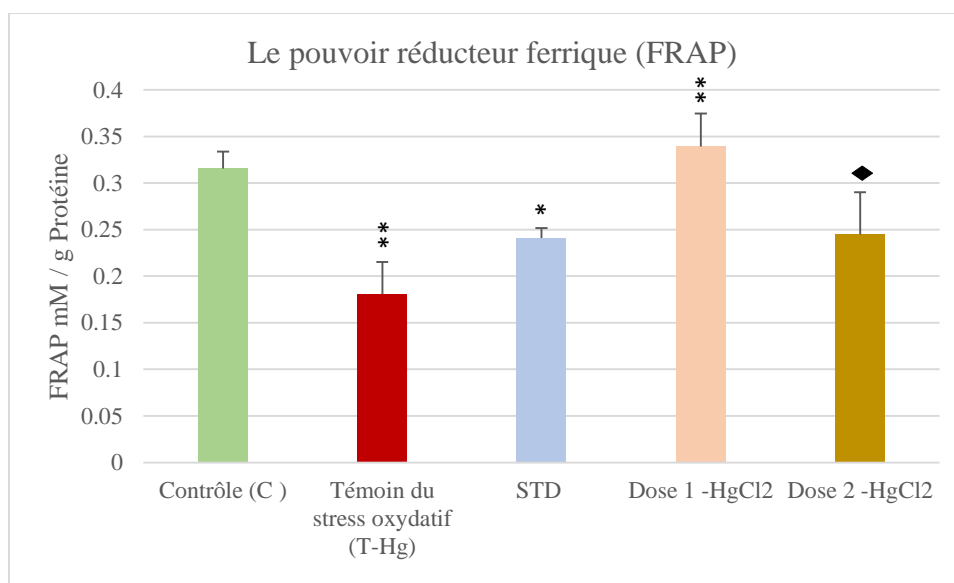


Figure 32 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur le pouvoir réducteur ferrique (FRAP) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

Les changements dans la FRAP étaient faiblement significatifs dans tous les groupes expérimentaux. Suite à des données représentées dans la figure, on constate que l'administration de EAML (150 et 300 mg/kg) a provoqué une augmentation faiblement significative ($P \leq 0.05$) du taux de FRAP (0.34 mM – 0.25 mM/ g de protéines) dans le plasma chez le groupe traité par 300, 150 mg/kg, respectivement, par rapport au groupe contrôle. Aucune différence significative a été enregistré chez le groupe EAML-D2 et le groupe STD (0.24 mM/ g de protéines), en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg). D'un autre côté, la concentration de FRAP plasmatique a enregistré une diminution moyennement significative ($P \leq 0.01$) chez le groupe témoin (T-Hg) comparativement au groupe contrôle (C) avec un taux de 0.18 mM/ g de protéines.

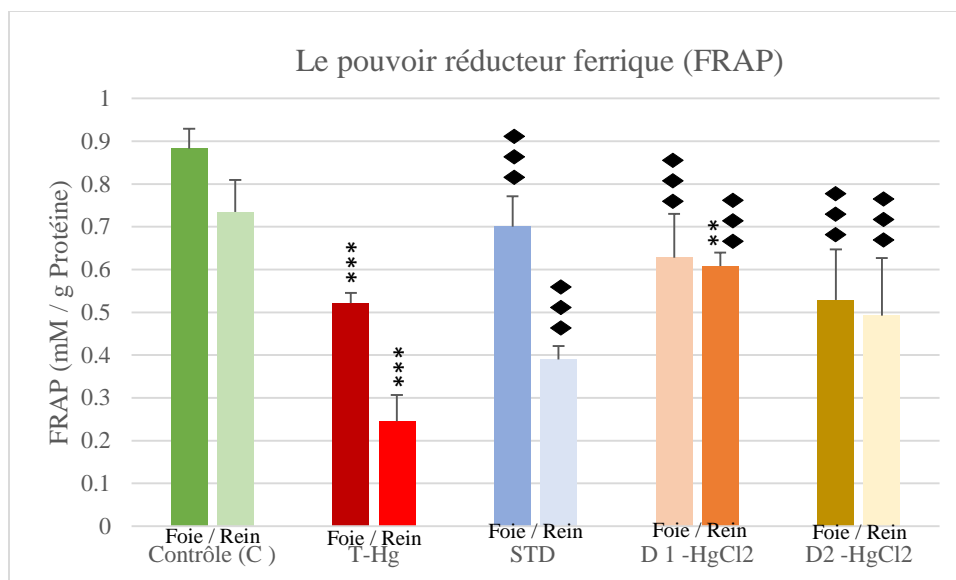


Figure 33 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur le pouvoir réducteur ferrique (FRAP) dans l'homogénat foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

La capacité antioxydante totale de plasma dans l'homogénat de foie et rein a été mesurée par dosage FRAP. Les niveaux d'antioxydants plasmatiques ont augmenté de manière hautement significative ($P \leq 0.001$) après l'injection de $HgCl_2$ et l'administration de traitement par rapport au groupe T-Hg. Aucune augmentation significative a été enregistré chez le groupe traités par EAML-D1 (foie), D2 et le tocophérol, respectivement par rapport au groupe contrôle (C). Il y a eu un changement significatif ($P \leq 0.01$) dans les valeurs FRAP antioxydantes de l'homogénat de rein au cours de la même période après l'administration de EAML-D1 par rapport au groupe contrôle (C).

VI.4.2.3. La Catalase (CAT)

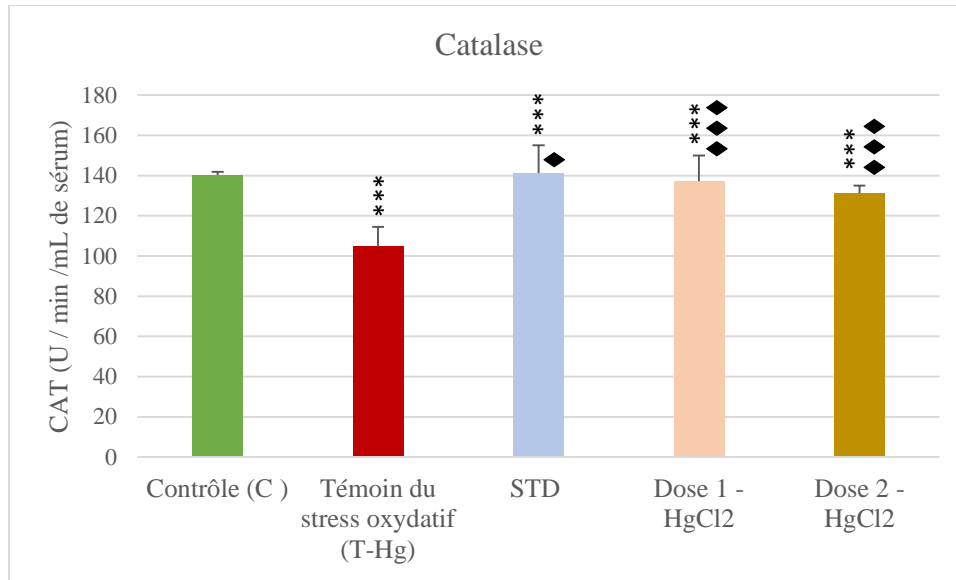


Figure 34 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de catalase (CAT) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

L'injection intrapéritonéal de $HgCl_2$ a montré une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'activité de la CAT dans le plasma chez les groupes traités par rapport au groupe témoin (T-Hg). Les doses de l'EAML (150 et 300 mg/kg) ont montré une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) avec un taux de 137.18, 128.1 ($U / min^{-1} \cdot mL^{-1}$ de sérum) de l'activité de la CAT. Le groupe STD a augmenté de manière significativement ($P \leq 0.05$) 141.25 ($U / min^{-1} \cdot mL^{-1}$ de sérum), en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg).

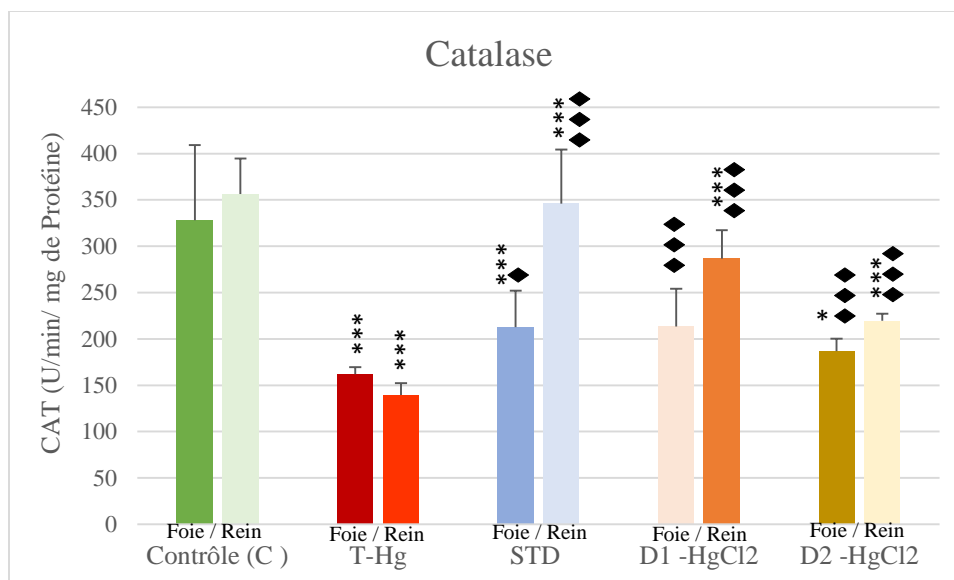


Figure 35 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de catalase (CAT) dans l'homogénat foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

Les résultats de l'activité CAT dans l'homogénat de foie et rein sont illustrés dans la figure. HgCl₂ a provoqué une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'activité de CAT de tous les groupes traités par rapport au groupe témoin (T-Hg). Aucune différence significative ($P > 0.05$) n'a été constatée entre le groupe contrôle (C) et les groupes traités par EAML-D1 du tissu rénal. D'autre part, la prise orale de STD et EAML-D2 a diminué de manière significative ($P \leq 0.05$) l'activité CAT dans le tissu hépatique en comparaison au deux groupe témoin (T-Hg) et contrôle (C). L'activité de CAT a été diminué de façon hautement significative ($P \leq 0.001$) chez groupe témoin (T-Hg) en comparaison avec le groupe contrôle (C).

VI.4.2.4. La Superoxyde Dismutase (SOD)

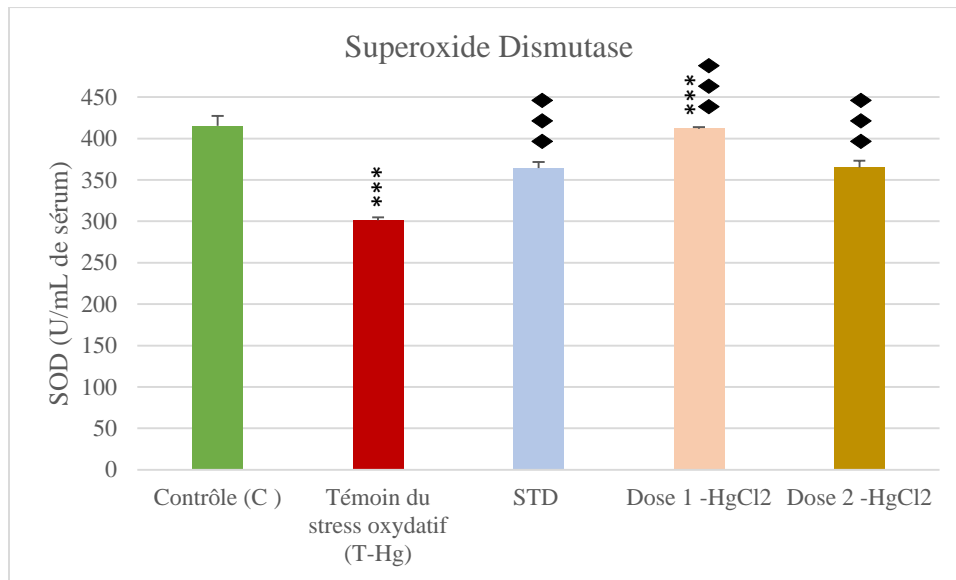


Figure 36 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de superoxyde dismutase (SOD) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

L'activité de la SOD était hautement significativement élevée ($P \leq 0.001$) dans le plasma chez le groupe les groupe traités EAML-D1, D2 et STD en comparaison au groupe témoin (T-Hg).

Tandis que le traitement tocophérol et EAML-D2 n'a pas eu d'effet significatif ($P > 0,05$) sur l'activité de la SOD. En comparaison au groupe contrôle (C). Par contre, la prise orale de EAML et tocophérol a hautement significativement diminué ($P \leq 0.001$) l'activité de la SOD par rapport au groupe contrôle (C).

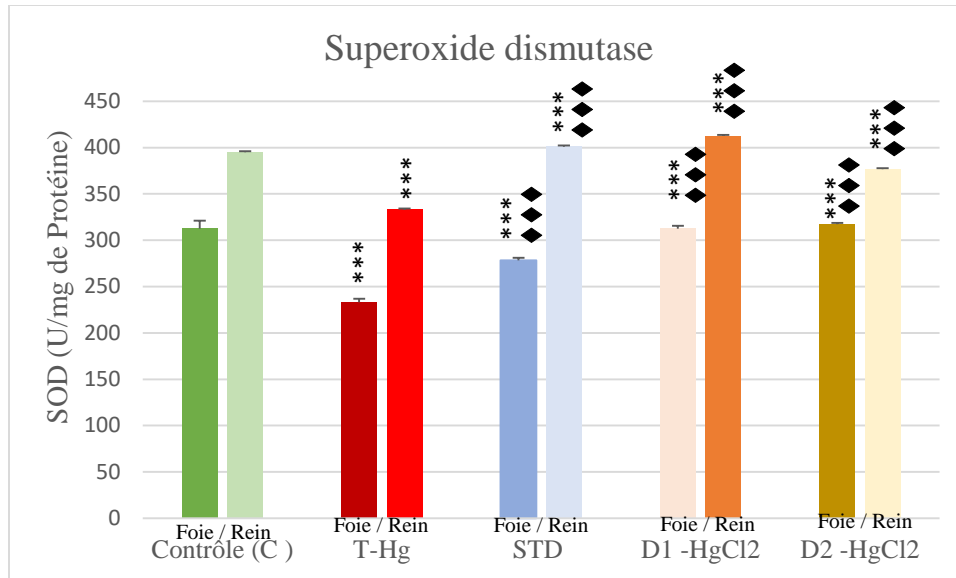


Figure 37 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de superoxide dismutase (SOD) dans l'homogénat foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), $\blacklozenge P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

L'activité de la SOD a été déterminée dans des homogénats du foie et des reins de rats Wistar. Une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) de l'activité de la SOD chez les rats traités par l'administration de EAML, STD par rapport à leurs témoin (T-Hg), respectivement dans les deux organes. Une augmentation de l'activité de la SOD a été observée dans les homogénats de foie [278.47- 312.45 et 317.32 U /mg de protéines] et de rein [401.25 - 412.8 et 376.8 U/mg de protéines] chez le groupe traités STD, EAML-D1 et EAML-D2, respectivement par rapport au contrôle (C). Cependant, le rein présentait une activité enzymatique plus importante que les reins.

VI.4.2.5. Le glutathion réduit (GSH)

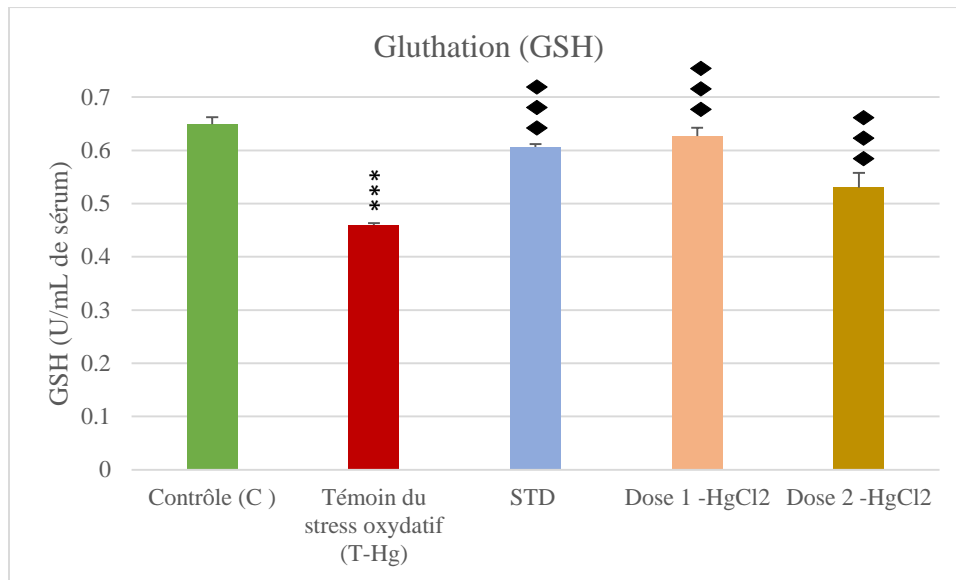


Figure 38 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de glutathion (GSH) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ◆ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

Résultats de l'activité du GSH dans le plasma sanguin de groupe contrôle (C), groupe témoin (T-Hg) et l'effet de l'apport oral de EAML sont présentés dans la figure. Aucune différence significative ($P > 0,05$) n'a été observée entre le GSH dans le plasma entre les groupes traités par EAML (150 et 300 mg/kg), tocophérol et le groupe contrôle (C). Bien que l'exposition au HgCl₂ seul ait entraîné une inhibition hautement significative ($P \leq 0.001$) du niveau de GSH plasmatique. La prise orale de EAML et de tocophérol a augmenté de manière hautement significative ($P \leq 0.001$) le niveau de GSH dans le plasma par rapport au témoin (T-Hg). Le groupe traité par EAML-D2 a montré une meilleure activité de GSH.

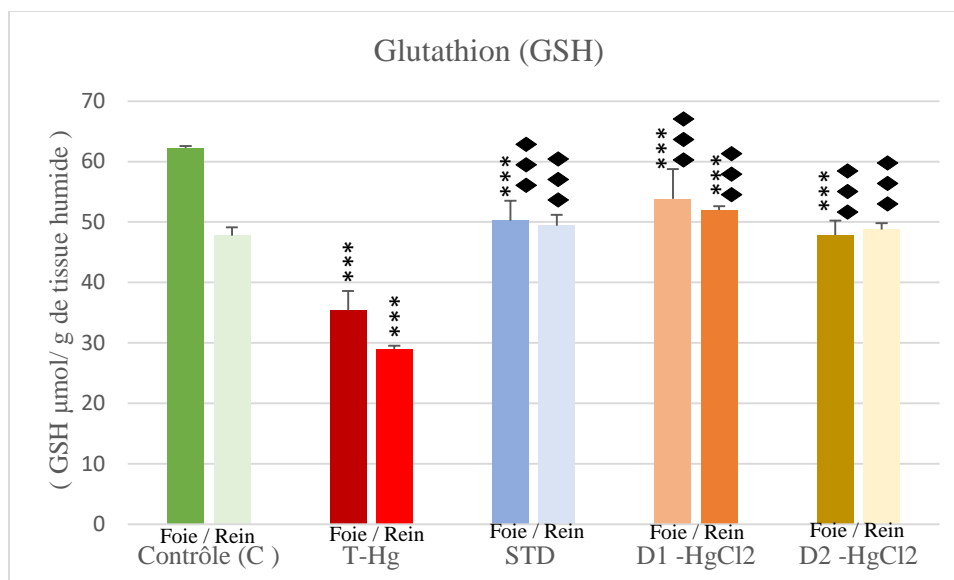


Figure 39 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de glutathion (GSH) dans l'homogénéat foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). *P \leq 0.01 comparativement au groupe contrôle (C), \blacklozenge P \leq 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Hg).

La détermination de concentration de GSH au niveau de l'homogénéat de foie et rein a été présentée dans **la figure 39**. Une différence hautement significative (P \leq 0.001) a été observé chez tous les groupes, par rapport au témoin (T-Hg) et groupe contrôle (C). Le traitement à l'EAML a augmenté significativement (P \leq 0.001) l'activité du GSH dans les tissus rénaux et hépatiques, par rapport au témoin (T-Hg). En revanche, la prise orale de tocophérol chez le groupe STD a montre une augmentation hautement significative (P \leq 0.001), en comparaison avec le groupe témoin (T-Hg). Il n'y a pas eu un effet significatif du taux de GSH chez les rats traités par EAML 300 mg/kg par rapport au groupe contrôle (C).

Après l'administration de l'EAML-D1, D2 et tocophérol, la concentration de GSH a augmenté dans le foie de l'ordre [53.83- 47.87 et 50.24 U /g de tissus humides] et de rein [52 – 48.77 et 49.38 U /g de tissus humides], respectivement en comparaison avec groupe contrôle (C). Les concentrations de GSH chez le groupe traité par EAML-D2 ont été presque similaire à celle de groupe contrôle (C).

VI.4.2.6. Le glutathion S-transférase (GST)

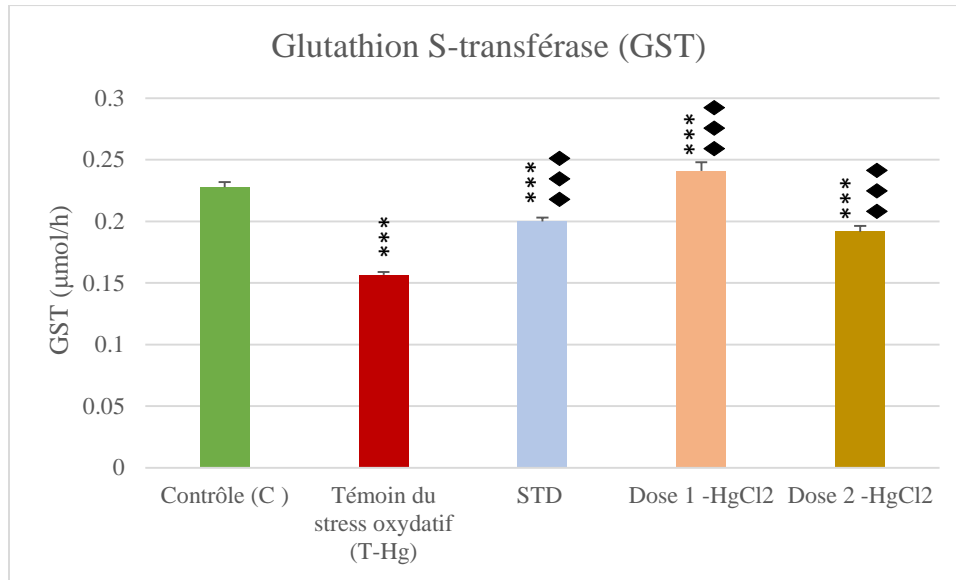


Figure 40 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de glutathion transférase (GST) dans le plasma. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes \pm SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0.01$ comparativement au groupe contrôle (C), ♦ $P \leq 0.01$ comparativement au groupe témoin (T-Hg).

La figure 40 montre l'effet de la prise orale de l'EAML sur l'activité de la GST dans le plasma sanguin. L'activité de GST a augmenté de manière hautement significative ($P \leq 0.001$) chez les groupes traités par EAML-D1, D2 et tocophérol, en comparaison au groupe témoin (T-Hg).

L'augmentation a été de l'ordre 0.24, 0.19 $\mu\text{mol} / \text{h}$ dans les groupes EAML-D1+HgCl₂ et EAML-D2+HgCl₂, respectivement. Alors que la concentration de GST a enregistré une valeur de 0.19 $\mu\text{mol} / \text{h}$ chez le groupe STD. Toutes les concentrations ont été proche 0.22 $\mu\text{mol} / \text{h}$ à celle rapporte chez le groupe contrôle (C).

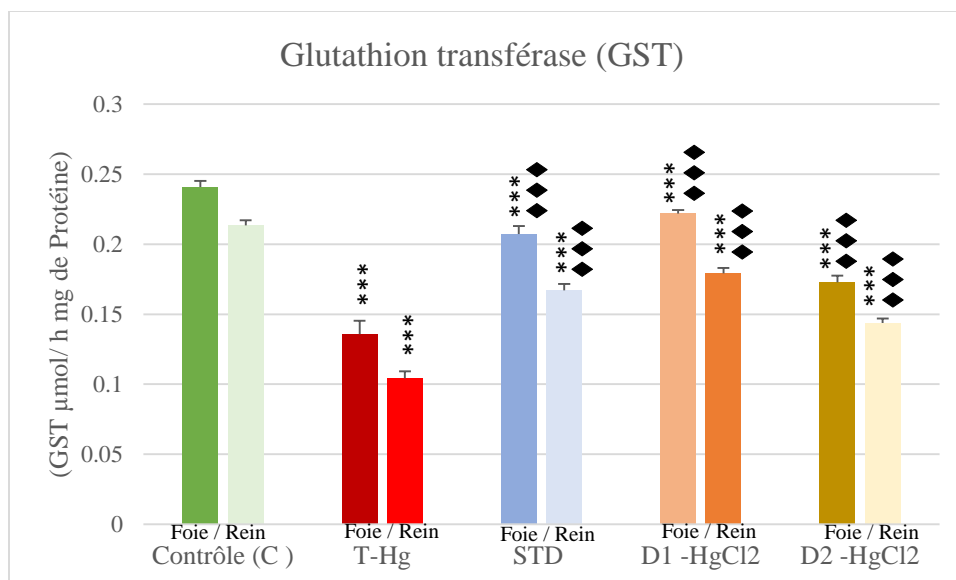


Figure 41 : Effet de l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* sur l'activité de glutathion transférase (GST) dans l'homogénat foie et rein. Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux des racines de *M.longissima* (EAML) : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), Groupe traité avec Tocophérol à 100mg/kg (Hg-STD). Les valeurs ont été représentées par les moyennes ± SD pour chaque groupe (n=5). *P≤ 0.01 comparativement au groupe contrôle (C), ♦P≤ 0.01 comparativement au groupe témoin (T-Hg).

L'activité de la GST a été déterminée dans des homogénats du foie et des reins de rats Wistar après le traitement par EAML combiné avec l'injection de HgCl₂ (figure 41). L'exposition au HgCl₂ a diminué de manière hautement significative (P≤ 0.001) la concentration de GST (0.135 μmol /h mg de protéine ; foie) et (0.104 μmol /h mg de protéine ; rein) par rapport au contrôle (0.204 foie ; 0.213 reins).

Par ailleurs, l'activité GST a augmenté de manière significative ((P≤ 0.001) chez les groupes STD et EAML (0.207-0.222-0.170 μmol /h mg de protéine ; foie) et (0.167-0.179-0.143 μmol /h mg de protéine ; rein), respectivement en comparaison avec groupe contrôle (C). L'administration de l'extrait de *M. longissima* aux rats exposés au HgCl₂ a empêché la diminution des enzymes antioxydantes plasmatiques et tissulaires (hépatiques, rénaux) (CAT, SOD et GST) par rapport au groupe contrôle (C).

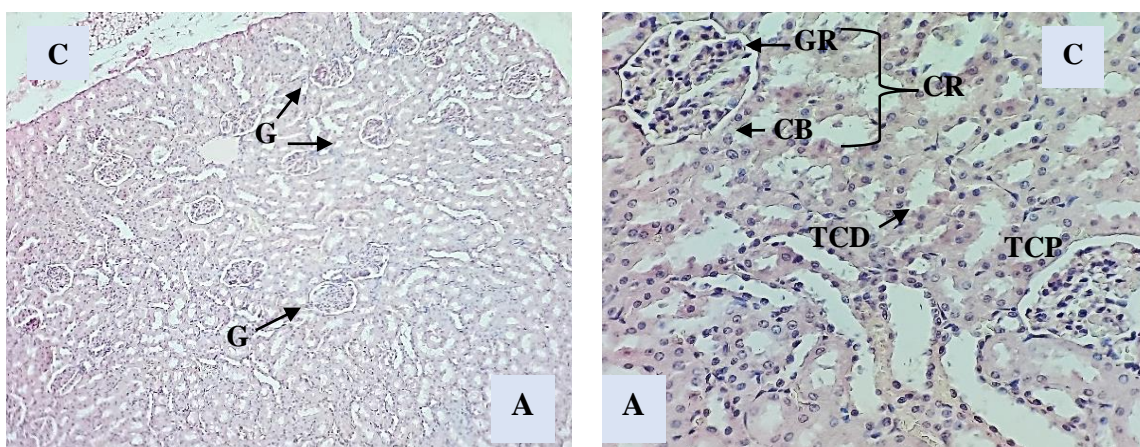
VI.4.3. Etude histologique

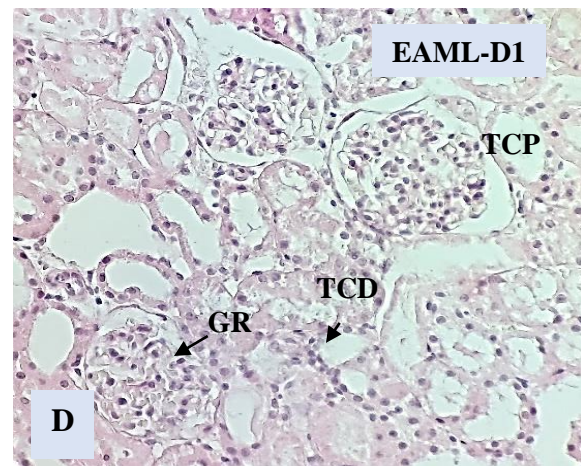
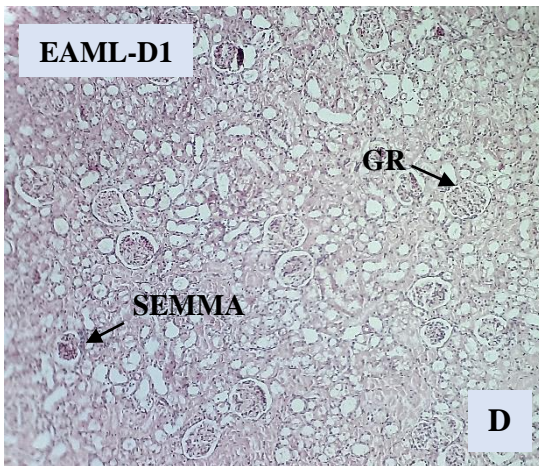
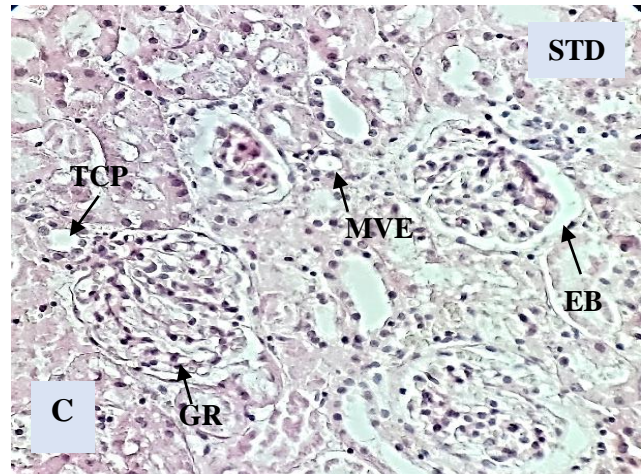
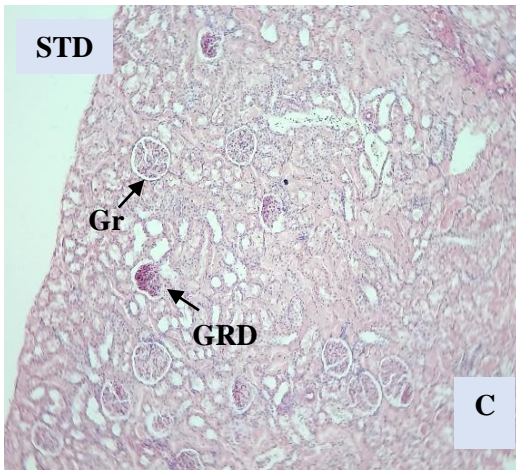
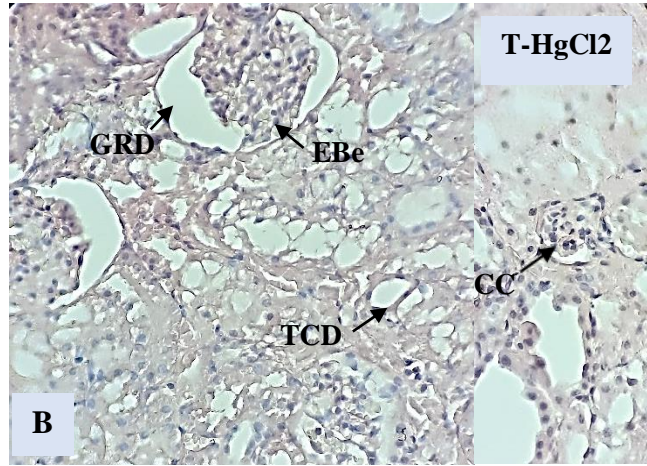
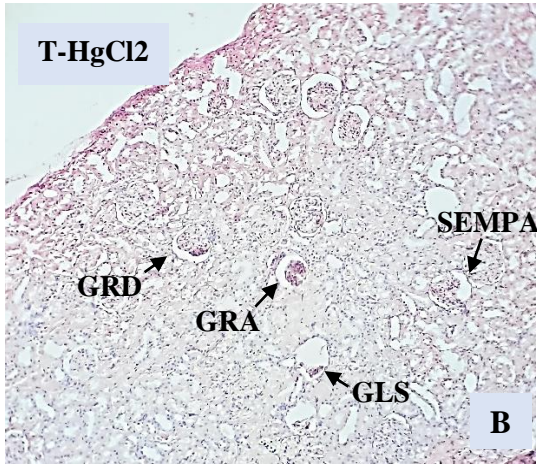
VI.4.3.1. Etude histopathologique rénal

Dans les études histopathologiques des reins, la photomicrographie du groupe contrôle a montré une histologie normale (**Fig. 42 A**). Les corpuscules rénaux sont situés uniquement dans le cortex rénal. Les capillaires du glomérule (GR) forment une touffe centrale de capillaires en boucle située au centre du corpuscule rénal. Tandis que la capsule de Bowman est constituée des couches viscérale et pariétale.

En revanche, la photomicrographie des rats traités au HgCl₂ a révélé une destruction cellulaire et une nécrose glomérulaire (**Fig. 42 B**). La déformation des glomérules a été caractérisée par une dégénérescence et l'hypertrophie de l'espace de Bowman. On a également remarqué une dilatation des tubules proximaux et distaux ainsi que des congestions capillaires (**figure 42**). Un stade d'expansion mésangiale plus avancé avec une glomérulosclérose ont été observés.

Cependant, l'injection de HgCl₂ avec des extraits de *M. longissima* (Hg-EAMLD1 et D2) a apporté une protection appréciable aux tissu rénal. EAML a considérablement amélioré la dégénérescence du tissu rénale (**fig. 42 D**). Un stade d'expansion mésangiale moins avancé (**figure 42 E**), une légère dilatation des tubules distaux et proximaux a été remarqué. Chez les groupes traités par le tocophérol 100 mg /kg pc (**fig.42 C**), les altérations histologiques ont été amélioré à l'exception d'une légère dégénérescence des glomérules. EAML-Hg-D1, EAML-Hg-D2 et STD présentent une apparence morphologique et histologique normal similaire à celle de groupe contrôle.





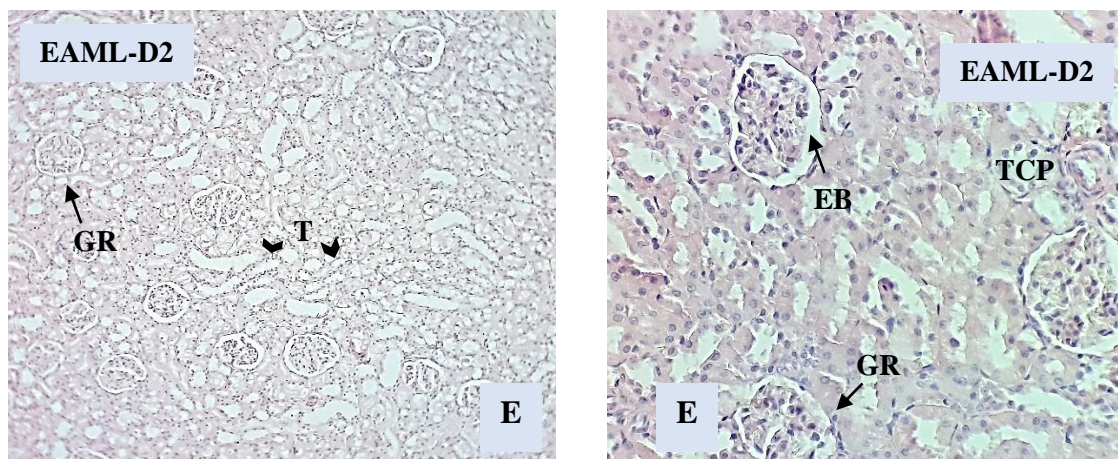


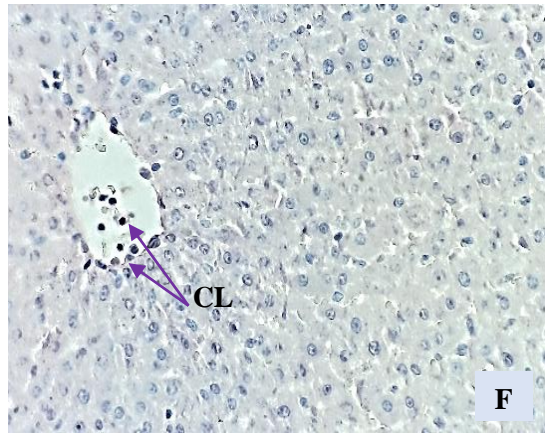
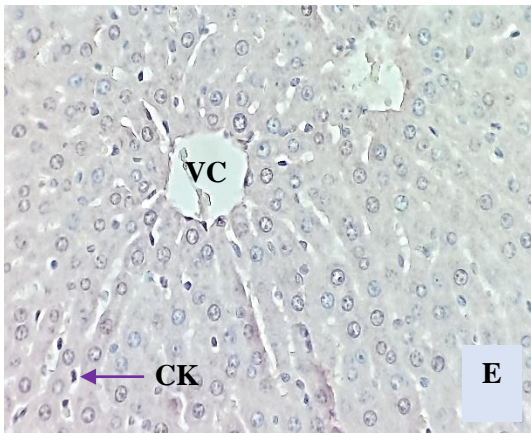
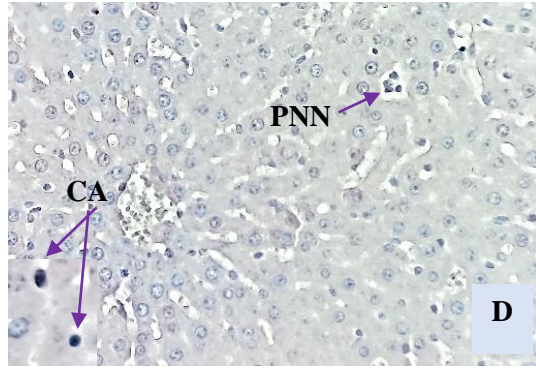
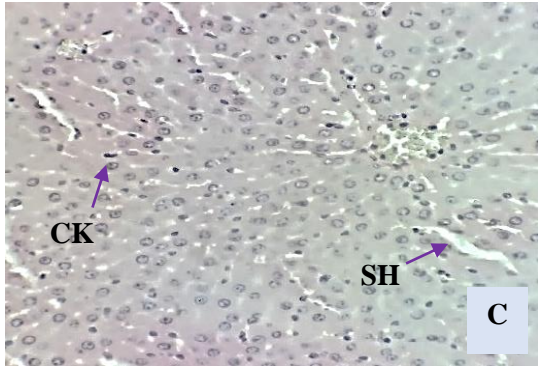
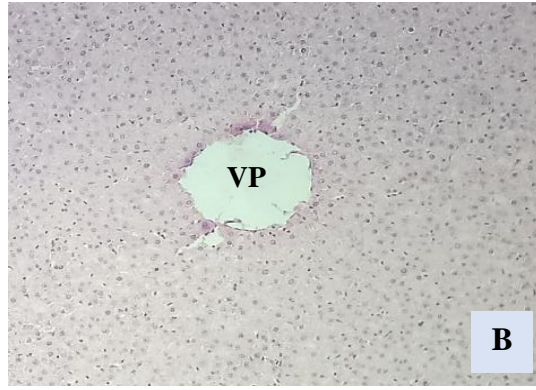
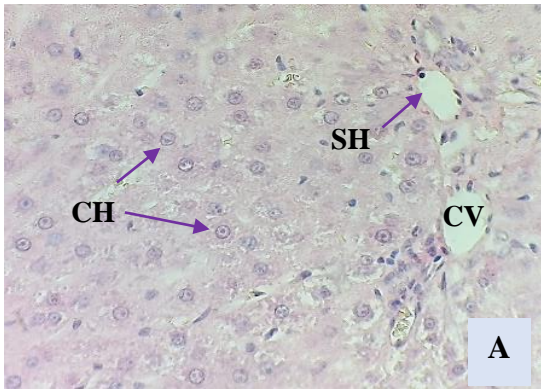
Figure 42 : Photomicrographie du tissu rénal de la région cortical coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (à droite (X40) - à gauche (X10)). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de *Morinda longissima* : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), groupe traité avec α -tocophérol 100mg/kg (Hg-STD). CR : corpuscule rénal, Gr : Glomérule rénal, CB : Capsule de Bowman, TCD : Tubule contourné distal, TCP : Tubule contourné proximal, GrD : Glomérule rénal dégénéré, GrA : Glomérule rénal atrophié, Cc : Congestion capillaire, EB : Espace de Bowman, EBe : Espace de Bowman épaissi, MVE : Microvacuole extraglomérulaire. Stade d'Expansion Mésangiale moins avancé (SEMMA) ; Stade d'Expansion Mésangiale plus avancé (SEMPA) ; Gloméroscléroses (GLS) ; T : les tubules.

VI.4.3.2. Etude histopathologique hépatique

L'examen histopathologique des tissus hépatiques est illustré par la **figure 43**. Les hépatocytes normaux disposés en cordons autour de la veine centrale étaient présents dans les tissus hépatiques des rats de groupe contrôle (**Fig. 43 AB**). En outre, Il n'y a pas de congestion, de dégénérescence, de nécrose, d'inflammation et de lésions détectables,

À l'inverse, les tissus hépatiques du groupe traitées par HgCl₂ (**fig. 43 CD**) présentaient des changements histopathologiques démontrés par une nécrose hépatique accompagnée d'une infiltration de cellules inflammatoires (PNN) et l'accumulation des cellules de Kupfer. Par ailleurs, ces dégâts ont été caractérisés par la prolifération de nombreuses cellules apoptotiques, ce qui a entraîné la formation de petits noyaux condensés (CA) (**fig. 43 D**).

Le traitement par un EAML (150-300 mg/kg pc) présente une apparence similaire a groupe contrôle sauf une légère dilatation des sinusoides. EAML a permis d'améliorer ces lésions pathologiques car il n'y a pas de nécrose détectable, alors qu'un léger degré de dégénérescence hépatique **fig. 43 GH-IJ**, la présence des cellules de Kupfer (Hg-EAML-D1) et le nombre des cellules leucocytaires ont été diminué. Dans le cas des rats traitées avec le médicament de référence tocophérol (100 mg/kg de pc), on a constaté une histologie normale, comme l'illustre **la figure 43 EF**.



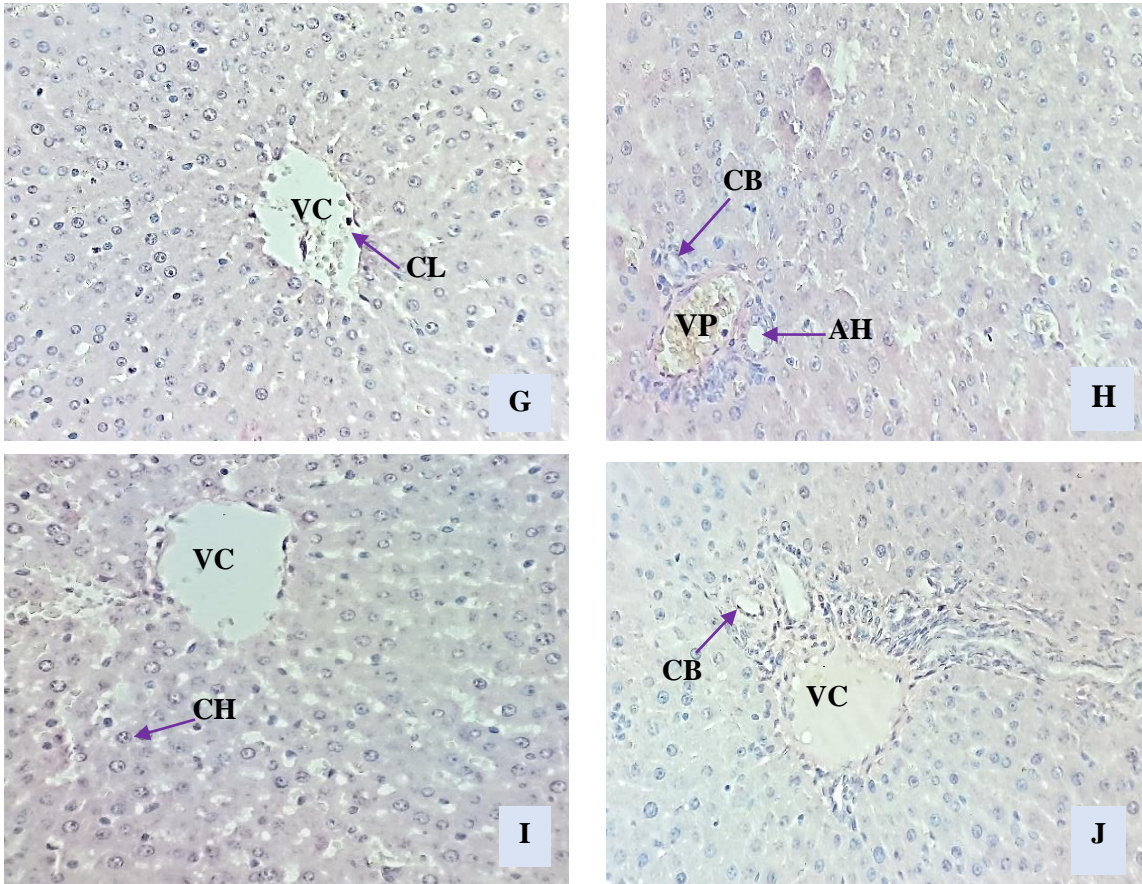


Figure 43 : Photomicrographie du tissu hépatique coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (à droite (X40) - à gauche (X10)). Groupe contrôle (C), témoin du stress oxydatif (T-Hg), groupes traités avec l'extrait aqueux de *Morinda longissima* : Hg-EAML-D1 (150mg/kg), Hg-EAML-D2 (300mg/kg), groupe traité avec α -tocophérol 100mg/kg (Hg-STD) (Hg-STD). VP : veine porte ; CH : cellules hépatocytaires ; SH : sinusoiide hépatique ; VC : veine centrolobulaire ; CK : Cellule de Kupfer ; PNN : Neutrophile Polynucléaire ; CL : cellule leucocytaire ; AH : artère hépatique ; CB : canal biliaire ; CA : cellule apoptotique.

VI. Discussion

Le mercure (Hg) est un métal lourd divalent toxique (Abarikwu et al., 2017), il peut avoir un effet génotoxique sur les populations humaines, même à de faibles concentrations (Sánchez-Alarcón et al., 2021). Est un polluant omniprésent environnemental (Ha et al., 2017). Il est devenu partie intégrante de l'environnement en raison des activités anthropogéniques intensives (Charvát et al., 2020; Pavithra et al., 2023). Les humains sont exposés au mercure par le biais d'eau, d'air contaminés (Wang et al., 2020), d'aliments à cause de sa capacité à se bioamplifier dans la chaîne alimentaire (He et al., 2015; O'Connor et al., 2019), ainsi que de produits pharmaceutiques tels que les vaccins et les amalgames dentaires (Almeer et al., 2020). L'exposition involontaire et professionnelle au mercure inorganique (chlorure mercurique (HgCl₂) et au mercure organique (méthylmercure (MeHg)) (Li et al., 2017) peut provoquer diverses lésions organiques chez l'homme (Zafar et al., 2024), les animaux domestiques (Adams and Duguay, 2024; Martoredjo et al., 2024) et aussi affecte les écosystèmes (Wu et al., 2024).

La toxicité du mercure entraîne toute une série d'effets néfastes neurologiques et neurodégénératives (Chen et al., 2016), métaboliques (Tinkov et al., 2015), rénales (Dawood and Alghetaa, 2023), cardiovasculaires (Neisi et al., 2024) et hématologiques (Živančević et al., 2024). Pour le Hg élémentaire, le cerveau et les reins sont considérés comme les principales cibles (Carranza-Torres et al., 2019; Malqui et al., 2022). En particulier, il a été démontré que le Hg provoque l'inactivation des enzymes (Kumar et al., 2020). Il est considéré comme l'un des pro-oxydants qui induisent un stress oxydatif (Adelakun et al., 2020). HgCl₂ forme facilement des complexes organomercuriels avec les protéines. La majeure partie du Hg est transformée en ions mercuriques dans le sang. Dans le plasma, le Hg²⁺ se lie probablement aux protéines contenant du sulfhydryle SH, telles que l'albumine (Ajsuvakova et al., 2020).

La présente étude visait à examiner, pour la première fois, l'effet thérapeutique *in vivo* et les mécanismes possibles de l'effet thérapeutique des racines de la plante *Morinda longissima* sur le modèle de lésion hépatique établi par HgCl₂ chez les femelles rats Wistar.

Le MDA est un produit final de la peroxydation des acides gras polyinsaturés, et sa concentration reflète la gravité de la peroxydation des lipides (Peng et al., 2019). Il résulte de l'induction de ERO par l'action de l'administration de HgCl₂ (Ismail et al., 2016). Nos résultats ont montré que les niveaux de MDA ont diminué de manière significative après le traitement par

EAML. Par rapport au groupe de contrôle normal, les rats traités par HgCl₂ ont présenté une augmentation marquée des niveaux de MDA dans le plasma et leurs homogénats de tissus hépatiques et rénaux. L'augmentation résulte de la surgénération de ERO et de la diminution de l'activité des antioxydants endogènes qui entraînent des lésions tissulaires (**figure 43-44**) (**Joshi et al., 2014; Kirici et al., 2017**).

Le prétraitement par l'EAML (150 et 300 mg/kg) a permis d'inhiber de manière significative la formation excessive de MDA dans le plasma, foie et reins induit par le HgCl₂, ce qui suggère que l'EAML et ses composants pourraient avoir des effets préventifs sur les lésions hépatiques en réduisant la formation de peroxydation lipidique dans le foie et les reins. L'élévation des niveaux de MDA dans les tissus hépatiques suggère l'augmentation du stress oxydatif qui est liée aux dommages tissulaires (**Suchy et al., 2010**). Cela signifie que l'extrait ont pu avoir un effet protecteur, peut-être par le biais d'un processus antioxydant dû à la présence de composés phénoliques.

La SOD, la CAT et la GST sont les principales enzymes antioxydantes du système mammifère (**Abdel-Tawwab and Wafeek, 2017; Ahmadifar et al., 2019; Rashidian et al., 2021**), qui peuvent inhiber la formation de radicaux libres et servir d'indicateurs de la production d'espèces réactives de l'oxygène (**Sun et al., 2018**). Parmi ces enzymes antioxydantes, la SOD peut catalyser la dismutation des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et en oxygène (O₂) (**Chen et al., 2018**). La CAT peut catalyser la décomposition du H₂O₂ en O₂ et en eau (**Naji et al., 2017**). GST catalyse la conjugaison du glutathion avec des électrophiles d'origine endogène ou xénobiotique, joue un rôle essentiel dans les systèmes de détoxification (**Yilmaz et al., 2020**). Le test FRAP a été initialement développé pour mesurer la capacité antioxydante du plasma sanguin, puis il a été généralisé à l'étude du pouvoir antioxydant des extraits de plantes (Iris F F Benzie and Strain, 1996; Nilsson et al., 2005).

Les résultats de la présente étude ont montré que le traitement au HgCl₂ pouvait induire de manière significative des diminutions des activités de la SOD, CAT, GST, GSH et FRAP plasmatique, rénal et hépatique par rapport aux rats du groupe normal. Inversement, les résultats ont montré qu'une supplémentation orale en EAML augmente l'état antioxydants (SOD, CAT, GST, GSH et FRAP), chez les groupes traités à l'Hg + EAML -et cela pourrait être dû au fait que

l'extrait contient des polyphénols, flavonoïdes et les tanins, tous ces composés bioactifs présentent une bonne capacité antioxydante et font de *M. longissima* un agent antioxydant puissant.

Cette réduction pourrait être due à l'épuisement des enzymes suite à l'excès de ERO généré par HgCl₂. Plusieurs composants actifs des *M. longissima* tels que le phénol (Wang et al., 2022), les carbohydrates (polysaccharide) (Zhou and Huang, 2022), l'acide ascorbique (Dzah et al., 2024) les tanins et les flavonoïdes (Devanesan et al., 2023) peuvent piéger les ERO générés par le mercure, réduire la peroxydation des lipides et améliorer l'activité des enzymes antioxydantes, conduisant ainsi à une protection contre la toxicité rénaux et hépatique induite par le mercure.

Des résultats similaires sur l'effondrement de la défense antioxydante de genre *Morinda* a été rapportés précédemment. Des résultats de l'évaluation des potentiels antioxydants de l'extrait éthanolique des feuilles de *Morinda lucida* (EEML) dans le plasma (Akindele and Obi, 2020) ont montré que le traitement par EEML a entraîné une augmentation des activités SOD et CAT et une diminution des niveaux de MDA par rapport au groupe traité uniquement au paracétamol. L'analyse histopathologique des reins et du foie a montré que les extraits étaient capables d'offrir une protection contre les lésions rénales et hépatiques induites par le paracétamol.

Selon (Didunyemi et al., 2019), le co-traitement de rats avec de l'acétaminophène et d'extraits propanoliques et aqueux de feuilles de *Morinda lucida* significativement amélioré les effets induits par l'acétaminophène et a également atténué l'épuisement des niveaux de GSH, SOD, CAT et diminue les niveaux de MDA chez les rats. L'administration orale de l'extrait éthanolique des racines de *Morinda officinalis* a réduit les niveaux de MDA hépatiques et rénaux et a augmenté de manière significative les activités SOD et CAT hépatiques ainsi que les niveaux de GSH chez les rats induits par la streptozotocine (Soon and Tan, 2002). D'autre part, l'extrait de méthanol de *M. persicaefolia* a augmenté les niveaux maximaux de SOD dans les homogénats de foie et de rein. La concentration de catalase a été augmentée par l'extrait de méthanol de *M. jasminoides*. Le niveau de GSH a été augmenté par l'extrait de méthanol des feuilles de *M. umbellata*, mais *M. royoc* a réduit les niveaux de MDA chez les animaux traités contre l'arthrite induite par le CFA (adjuvant complet de Freund) (Singh et al., 2022). D'après (Pal et al., 2012) les activités enzymatiques de SOD, CAT, GST et le GSH chez les groupes traités par l'extrait des racines de *Morinda citrifolia* +N-nitrosodiethylamine dans le foie ont été améliorée. Avec avec une diminution concomitante de l'état de peroxydation des lipides. Le traitement à *Triticum aestivum*

amélioré le statut antioxydant en termes de pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) plasmatique chez les rats Albino (**Tripathi et al., 2021**).

Morinda longissima a été largement utilisée comme plante hépatoprotectrice (Cuong et al., 2016b). Cependant, à notre connaissance, il existe peu de rapports sur l'effet protecteur et les activités biologiques in vivo sur la plante *M. longissima* (**Huong, 2020**). Le foie est un organe vital du corps humain, métaboliquement actif (**Rašković et al., 2019**) responsable de plusieurs métabolismes tels que la détoxification, de la production de bile, du stockage des vitamines, de l'immunité et d'autres fonctions importantes (**Kalra et al., 2023**). La physiologie unique du foie lui permet d'assurer un large éventail de fonctions nécessaires pour maintenir une physiologie normale. L'examen histologique de foie et des reins a montré une amélioration des altérations induit par le HgCl₂.

Le mécanisme des lésions hépatiques induites par le HgCl₂ impliquerait des dommages médiés par des ERO (**Yang et al., 2016**) tels que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, qui provoquent l'oxydation des protéines, des lipides et de l'ADN. Le mercure inorganique sous la forme Hg²⁺ est l'un des agents de liaison thiol les plus puissants pour les groupes SH des biomolécules endogènes. Il est donc lié aux protéines contenant des thiols et aux thiols de faible poids moléculaire tels que le GSH et la cystéine (**Joshi et al., 2014; Kalender et al., 2013**). Cela explique l'augmentation des niveaux MDA et la déplétion de GSH dans l'homogénat hépatique chez les groupes témoin HgCl₂.

Les reins sont le principal organe cible de l'accumulation et de la toxicité du Hg inorganique (**Han et al., 2022**). En fait, en l'espace d'une heure seulement, 50 % d'une dose de Hg inorganique administrée sont présents dans les reins. Dans le rein, la majorité des ions mercuriques ont été détectés dans le cortex et la partie externe de l'épithélium (**Gado and Aldahmash, 2013**). On pense que l'interaction du Hg avec les groupes thiols des protéines joue un rôle important dans la néphrotoxicité induite par le Hg au niveau cellulaire. Il existe un certain nombre de preuves liant l'insuffisance rénale induite par le HgCl₂ au stress oxydatif (**Augusti et al., 2007**). L'antioxydation induite par EAML pourrait être l'un des mécanismes les plus probables contribuant à son effet bénéfique contre les lésions rénales. Cet effet antioxydant EAML a été confirmé par des études *in vitro*, qui ont montré que l'AG que l'AG avait un effet antioxydant dose dépendant (DPPH, FRAP et ABTS).

Ce résultat est cohérent avec d'autres études qui ont montré l'effet protecteur de *Morinda* pour les reins et le foie. Le traitement avec les extraits aqueux et méthanoliques de feuilles de *M. tinctoria* (100 mg/kg, 150 mg/kg pc) a traité les dommages hépatiques induit par l'administration de paracétamol, ce qui confirme l'activité hépatoprotectrice des extraits de feuilles de *M. tinctoria* (**Subramanian et al., 2013**). D'après (**Bradosty et al., 2021**) l'extrait de tige de *M. elliptica* a favorisé de manière significative l'architecture normale du foie contre la fibrose hépatique induite par le thioacétamide (TAA) chez les rats mâles Sprague Drawly. Des anthraquinones isolées à partir des racines de *M. angustifolia* (AEMA) a montré des effets protecteurs sur les lésions hépatiques induites par le CCl₄ (R. Chen et al., 2020). Il a également confirmé l'activité hépatoprotectrice et antioxydante des extraits 50% aqueux-alcoolique de feuilles de *M. tinctoria* a des doses 150 et 300 mg/kg PC contre la stéatose hépatique non alcoolique (**Yadav and Singh, 2021**).

Il a été observé dans l'étude (**Jedage and Manjunath, 2016**) que l'extrait aqueux et ses fractions d'acétate d'éthyle de l'écorce de *M. pubescens* (200 mg/kg PC) ont présente une néphroprotection contre la néphrotoxicité qui a été induite chez des rats Wistar mâles par l'administration de gentamicine. En outre, les doses de 100 mg/kg PC, 300 mg/kgbw et 500 mg/kg PC de l'extrait éthanolique des grains de *M. citrifolia* ont une activité néphroprotectrice sur les rats mâles soumis à la doxorubicine (**Fachrial et al., 2020**). Les résultats réalisés par (**Marinho et al., 2020**) suggèrent que le protéine isolée des graines de *Morinda citrifolia* L., protège contre la néphrotoxicité induite par la gentamicine. Enfin un effet rénoprotecteur a été montre par (**Pai et al., 2013**) de jus de fruit noni induite par la gentamicine chez les rats.

Notre étude suggère que EAML a un potentiel néphroprotecteur et hépatoprotecteur contre des dommages induits par le HgCl₂. Cet effet protecteur contre la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité induite par le HgCl₂ peut être attribué aux propriétés antioxydantes de *Morinda longissima*. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que EAML pourrait être un composé prometteur pour le traitement de la toxicité induite par le HgCl₂.

VII. Activité anticancéreuse

1. Cellules et conditions de culture

Des lignées cellulaires de glioblastome humain U87-MG, mélanome de la muqueuse buccale (MEMO) et adénocarcinome gastrique (AGS). Les cellules ont été fournies par collection de cultures de cellules animales de l'Université d'Istanbul, Faculté des sciences, Département de biologie moléculaire et de génétique. Les cellules ont été cultivées dans une atmosphère humidifiée avec 5% de CO₂ à 37 °C, et paysagées tous les 3 jours, jusqu'à ce qu'elles atteignent la pleine confluence. Les expériences ont été réalisées en utilisant des cellules du numéro de passage 3 à 10.

2. Sous-cultures de cellules et milieux utilisés dans les expériences

Les cellules U87-MG sont maintenues et sous-cultivées dans le milieu Dulbecco's Modified Eagle's Medium / High Glucose (DMEM/ High, Gibco 41966), L-Glutamine, 4,5 g/L D-glucose et pyruvate complété par 10% de sérum bovin foetal (FBS, Gibco 10500), 1% de mélange d'antibiotiques (100 µg/mL de pénicilline, 100 µg/mL de streptomycine et 0,25 µg/mL d'amphotéricine B, Sigma-Aldrich A5955) et 1 % d'acides aminés non essentiels (NEAA, Gibco 11140, pH 7,4). Les cellules AGS et MEMO ont été cultivées dans un milieu RPMI1640 supplémenté avec 10% de sérum bovin foetal (FBS), pénicilline 100 unités/ml et streptomycine 100 µg/ml.

Les cellules ont été incubées à 37°C dans une atmosphère saturée en eau de 5% de CO₂ et 95% d'air jusqu'à confluence. Une semaine plus tard, les cellules ont été éliminées avec une solution contenant 0,25 (p/v) de Trypsine et 0,02 (p/v) d'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA). Après détachement, les cellules ont été placées dans des plaques à 96 puits à une densité de 1×10^4 cellules par puits dans 200 µl de milieu et incubées pendant une nuit. Ensuite, le milieu a été retiré et les cellules ont été traitées avec un milieu sans FBS contenant 50 mg/ml de MSM (Cat. No : 41631, Fluka, UK) par 1/4 de dilutions en série. Ensuite, les plaques ont été incubées pendant 24, 48 et 72 heures.

3. Passage des cellules tumorales

Les cellules doivent être passées, ou sous-cultivées, lorsqu'elles recouvrent la plaque ou que la densité cellulaire dépasse la capacité du milieu. Cela permet de maintenir les cellules à une densité optimale pour la poursuite de la croissance et de stimuler la prolifération.

La sous-culture de la lignée cellulaire U87MG, AGS et MEMO a été réalisée dans une enceinte stérile à flux d'air laminaire (HealForce HFsafe-1200 version 2.01).

Les cellules U87-MG ont été maintenues dans un milieu de croissance DMEM à haute teneur en glucose avec tous les additifs. Tandis que, les cellules AGS ont été cultivées dans un milieu RPMI1640 supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal (FBS), pénicilline 100 unités/ml et streptomycine 100 µg/ml. Une fois que les cellules ont atteint un taux de confluence d'environ 70 %, les cellules ont été sous-cultivées en éliminant d'abord l'ancien milieu des récipients de culture cellulaire T-25 et la monocouche de cellules adhérentes a été lavée doucement avec de la solution saline tamponnée au phosphate de Dulbecco [10 mL, D-PBS, pH 7,2, Sigma-Aldrich D5652), 9,6 g/L de D-PBS ont été dissous dans du H₂O et stérilisés à l'autoclave (1,5 g/L) stérilisé à l'autoclave (Nüve OT 012 Bench Top Unit Steam Sterilizer à 121 °C, sous une pression de 1,2 pression atmosphérique, pendant 15 minutes] pour éliminer les résidus de sérum qui inhibent l'activité de la trypsine.

Les cellules ont été incubées dans du Trypsin/EDTA (2 ml, Sigma Aldrich) [0,2 % (p/v) de trypsine (SigmaAldrich T-4799) et 0,04 % (p/v) d'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique, Invitrogen 15576)], préparé dans du D-PBS préparé dans du D-PBS a été utilisé après passage à travers un filtre stérile de 0,22 µm] à 37 °C pendant 3 minutes pour éliminer les cations divalents qui sont efficaces pour l'adhésion cellulaire et détacher les cellules de la surface du récipient de culture. Sous l'action de la solution enzymatique, les cellules ont été maintenues dans l'incubateur pendant environ une minute jusqu'à ce qu'elles se détachent de la boîte de culture. 5 mL (0,2 mL/cm²) de milieu de croissance ont été ajoutés dans une nouvelle fiole T-25 pour inhiber l'activité de la trypsine et pour séparer les cellules les unes des autres et de la surface à laquelle elles étaient attachées.

Le comptage des cellules a été effectué à l'aide d'un hémocytomètre (lame Neubauer), le nombre de 2×10^5 cellules/mL. Les cellules U87MG, AGS et MEMO ont été placées dans une

nouvelle boîte de culture et un volume total de 10 ml a été complété avec le milieu. Après le processus de sous-culture, les cellules ont été prélevées à 37 °C (Thermo Scientific, Heracell™ 150i) avec plus de 90% d'humidité relative et 5% de CO₂, et la subculture a été répétée tous les 3 jours pour maintenir les cultures cellulaires. Des nombres définis de cellules ont ensuite été cultivés dans de nouveaux récipients de culture cellulaire et placés dans l'incubateur.

4. Congélation et stockage des cellules

Les cellules détachées de la surface avec de la trypsine-EDTA ont été centrifugées et le culot cellulaire a été remis en suspension dans 1 mL de milieu. La trypsine a été inhibée avec au moins deux fois le volume de milieu. Les cellules ont été pipetées en une seule suspension cellulaire et transférées dans un tube flacon. 2 ou 3 mL de milieu supplémentaire ont été ajoutés à la suspension cellulaire. La suspension cellulaire a été centrifugée à 4100 rpm pendant 5 minutes pour éliminer le surnageant. Le nombre de cellules a été compté en diluant avec 900 µL de milieu de croissance. 100 µL de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 900 µL de milieu de croissance ont été ajoutés aux cryotubes. Les cryotubes ont été placés dans le conteneur de congélation et conservés au congélateur à -80 °C pour être utilisés en cas de besoin.

5. L'activité cytotoxique MTT

L'activité cytotoxique de l'extrait a été testée à l'aide d'un test au 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) 2,5-diphényl tétrazolium bromide (MTT), avec des modifications mineures (Uçar *et al.*, 2012).

Les cellules ont été maintenues sur des plaques à 96 puits (chaque puits contenait 200 µL de suspension cellulaire à une densité de 1×10^5 cellules/mL). Après avoir atteint la confluence (1 jour plus tard), les cellules ont été traitées avec des concentrations croissantes (1-1000 µg/mL) d'extrait *M.longissima* dilué dans DMSO. Afin de déterminer l'effet de concentrations croissantes d'EML sur la viabilité cellulaire.

Après une croissance cellulaire de 48h à 37°C dans une atmosphère humidifiée à 5% de CO₂ les cellules adhérentes ont été lavées avec une solution saline tamponnée au phosphate (PBS), puis 10 µL de solution mère de MTT à 5 mg/mL et 90 µL de solution tampon tamponnée au phosphate ont été ajoutés à chaque puits, et les plaques ont été incubées à 37°C pendant 4 heures dans l'obscurité. À la fin de cette période, les surnageants ont été jetés et 150 µL de DMSO a été ajouté à chaque puits pour solubiliser les cristaux de formazan violet insolubles dans l'eau. Les

plaques ont été incubées pendant 24, 48 et 72h dans une étuve. L'absorbance a été mesurée à 570 et 690 nm dans un lecteur de microplaques (EON, BioTek Instruments Inc.). La viabilité cellulaire a été calculée en pourcentage de cellules viables dans le groupe traité par l'échantillon par rapport au groupe témoin non traité en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Viabilité cellulaire (\%)} = \frac{Abs_E}{Abs_C} \times 100$$

Abs E : Absorbance de l'échantillon

Abs C : Absorbance de contrôle

6. Analyse statistique

Toutes les données numériques des analyses cytotoxiques (pourcentage d'inhibition et IC 50) ont été évaluées statistiquement. Les moyennes arithmétiques et l'écart-type ont été calculés à l'aide du programme GraphPad Prism® 10.2.3. La signification des différences entre les groupes a été déterminée à l'aide du test t de Student ou de l'ANOVA (analyse de la variance) à sens unique, suivie de test post hoc de Tukey. La limite de signification a été fixée à $P < 0,05$.

VII. Résultats et discussion de l'activité anticancéreuse

Les données relatives à la cytotoxicité sont présentées sous forme de pourcentages moyens de contrôle \pm écart-type, et une analyse de régression linéaire a été utilisée pour calculer la concentration inhibitrice demi-maximale. Dans le test MTT, le pourcentage de cytotoxicité a diminué progressivement en fonction de la concentration dépendante. Les effets inhibiteurs de croissance ont été étudiés sur 3 lignées cellulaires cancéreuses.

Les figures (44-46) représentent les courbes de viabilité de l'extrait de *Morinda lomgissima* sur ligné cellulaire U87-MG après 24, 48 et 72h d'incubation. Il a été constaté les niveaux de viabilité du test MTT diminuent progressivement de 137.65% à 43.33% ; 126.31% à 30.05% ; 44.24% à 10.43% après 24, 48, 72h (1-1000 $\mu\text{g/mL}$), respectivement. En fonction des doses, les niveaux de viabilité témoins non traités étaient (100 %). De manière surprenante, bien que les cellules soient totalement mortes à des concentrations particulièrement élevées, le test MTT a encore des valeurs de viabilité extrêmement élevées après 24 et 48 heures. Avec un IC 50 (50 % d'inhibition de la croissance) de $420.61 \pm 63.78 \mu\text{g/mL}$ (24h), $127.51 \pm 32.26 \mu\text{g/mL}$ (48h) et $38.84 \pm 5.02 \mu\text{g/mL}$ après 72h, respectivement, comme le montre **la figure 44**.

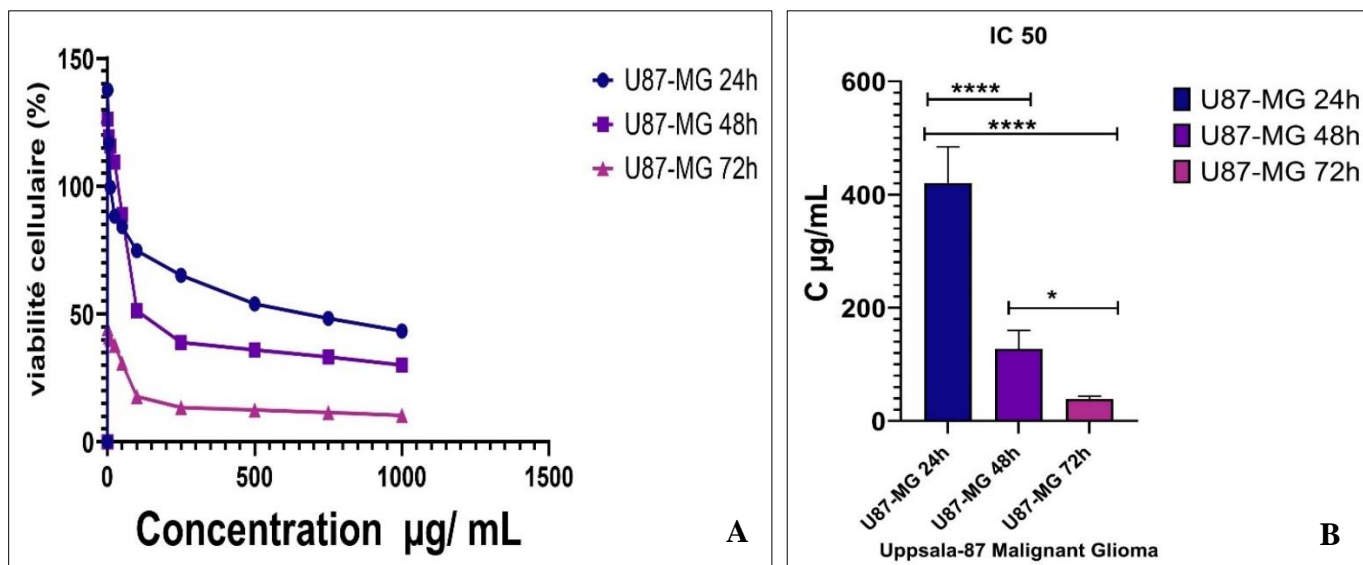


Figure 44 : Effet cytotoxique de l'extrait de *M. longissima* sur les cellules U87-MG de gliome malin (A) ; la concentration inhibitrice (B). Les données sont présentées sous forme de moyennes \pm SD par rapport aux témoins non traités (n=6). Les résultats étaient statistiquement significatifs à *P < 0,05 comparativement (24h, 48 et 72h).

Le pourcentage de cytotoxicité des cellules AGS (**figure 45**) exposées au l'extrait de *M. longissima* à de larges concentrations de 1-1000 µg/mL a été de 219.25% à 1.26% ; 200 % à 3.41% ; 176.92 % à 83.30% après 24h, 48 et 72h, respectivement. Les résultats ont été résumés dans le **la figure 45**. La valeur de la concentration inhibitrice 50 (IC50) (166.14 ; 257.84 ; 241.11 µg/mL) indique que l'effet cytotoxique maximal de *M. longissima* a montré une réduction de 50 % de la viabilité cellulaire lors du traitement avec la période d'incubation après 24h.

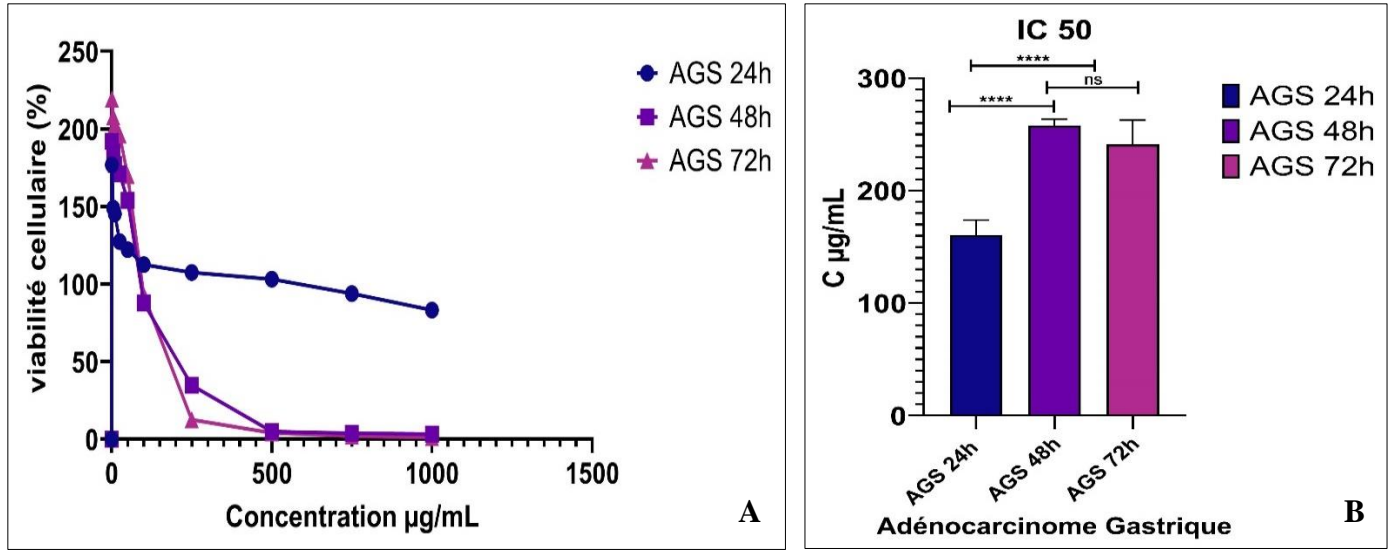


Figure 45 : Effet cytotoxique de l'extrait de *M. longissima* sur les cellules AGS (adénocarcinome gastrique) (A) ; la concentration inhibitrice (B). Les données sont présentées sous forme de moyennes \pm SD par rapport aux témoins non traités (n=6). Les résultats étaient statistiquement significatifs à $*P < 0,05$ comparativement (24h, 48 et 72h).

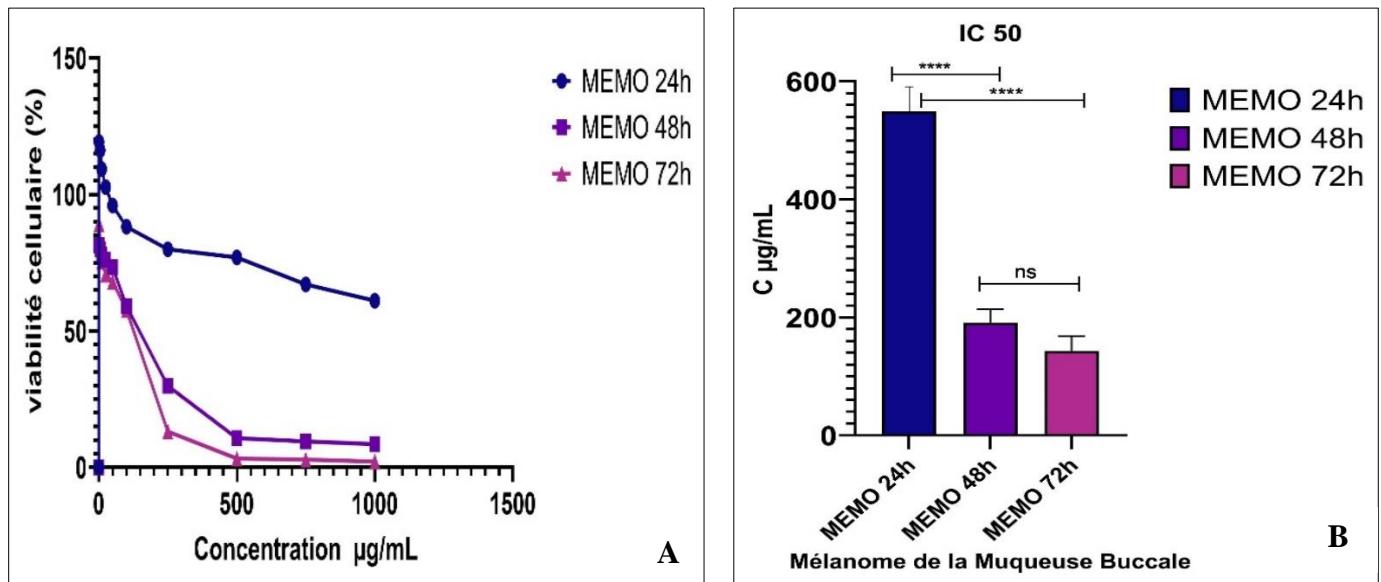


Figure 46 : Effet cytotoxique de l'extrait de *M. longissima* sur les cellules MEMO mélanome de la muqueuse buccale (A) ; la concentration inhibitrice (B). Les données sont présentées sous forme de moyennes \pm SD par rapport aux témoins non traités (n=6). Les résultats étaient statistiquement significatifs à $*P < 0,05$ comparativement (24h, 48 et 72h).

Comme l'illustre **la figure 46**, l'extrait de *M. longissima* a présenté une activité cytotoxique contre les cellules de mélanome de la muqueuse buccale (MEMO) (concentration inhibitrice = 549.60 µg/mL ; 190.96 µg/mL ; 143.46 µg/mL) après 24, 48 et 72h. À des concentrations inférieures à 100 µg/mL, l'extrait a diminué le pourcentage la viabilité relative de l'ordre 61.09% ; 8.51% et 2.19% après 24, 48 et 72h (**figure 46**). Un effet antiprolifératif dose-dépendant a été observé sur la viabilité des cellules U87-MG, AGS et MEMO.

VI. Discussion

Le cancer est une maladie hétérogène caractérisée par une prolifération incontrôlée (**Anand et al., 2023**) et une altération du cycle cellulaire entraînant la croissance de cellules anormales qui envahissent d'autres parties du corps et y forment des métastases (**Kroemer and Pouyssegur, 2008; Neagu et al., 2019**).

Le test MTT est une méthode couramment utilisée pour étudier l'action des produits naturels sur la prolifération cellulaire, la viabilité et la cytotoxicité des cellules. Ce test est basé sur la réduction d'un sel de tétrazolium en un formazan insoluble violet par des cellules métaboliquement actives. L'absorbance du formazan solubilisé est une mesure du nombre de cellules vivantes (**Aslantürk, 2018; Bahuguna et al., 2017; Ghasemi et al., 2021**).


Plusieurs données expérimentales ont démontré que le test MTT donne des résultats faussement positifs pour la viabilité (**Karakaş et al., 2017**), et ces faux résultats ont conduit à une surestimation de la viabilité et donc une sous-estimation du pouvoir cytotoxique des composés testés. Par conséquent, dans notre étude, nous avons testé la fiabilité du test MTT en utilisant l'extrait de racines de *M. longissima* sur trois lignées cellulaires différentes U87-MG (Uppsala 87 Gliome malin), AGS (adénocarcinome gastrique) et MEMO (mélanome de la muqueuse buccale).

Les études phytochimiques ont révélé la présence de flavonoïdes, de saponines, de tanins et de phénols dans EML. Plusieurs de ces composés sont connus pour posséder de puissantes propriétés antitumorales. L'extrait de *Morinda longissima* est riche en flavonoïdes et anthraquinone. Il a été démontré que les flavonoïdes possèdent des effets anticancéreux par le biais de différents mécanismes tels que l'inactivation des carcinogènes, l'antiprolifération (**Bisol et al., 2020**), l'arrêt du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose et de la différenciation, l'anti-oxydation

et l'inversion de la résistance aux médicaments multiples ou une combinaison de deux ou plusieurs de ces mécanismes (Dahiya, 2017; Kapoor et al., 2021).

Une surexpression des gènes oncogènes (par exemple, c-Myc), conduisant à la prolifération cellulaire et à la suppression de p53 (Kopustinskiene et al., 2020), et des protéines anti-apoptotiques activées de la famille Bcl-2 dans les cellules cancéreuses (Jan, 2019), tandis que les protéines pro-apoptotiques et les caspases pourraient être régulées à la baisse (Jan, 2019; McArthur and Kile, 2018). Les flavonoïdes peuvent cibler la cascade de signalisation apoptotique en stimulant les voies de mort cellulaire (Abotaleb et al., 2018; Chirumbolo et al., 2018). De plus, ils ont un rôle chimio-préventif dans le cancer grâce à leurs effets sur la voie de transduction du signal dans la prolifération cellulaire et l'inhibition de la néo vascularisation (Liskova et al., 2020). Par ailleurs, des études sur l'effet anticancéreux ont révélé que les anthraquinones induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et provoque la mort cellulaire par apoptose (Malik et al., 2021). Des études récentes ont montré que les anthraquinones peuvent induire la mort des cellules cancéreuses par autophagie (Tian et al., 2020). Les propriétés antitumorales et cytotoxiques de l'extrait peuvent être dues à ces substances phytochimiques.

Nos résultats cohérent avec l'étude de (Srinivasahan and Durairaj, 2015) montre que le traitement des cellules MCF-7 avec des concentrations variées (1-0,03125 mg/mL) de polysaccharide isolé du fruit de *M. citrifolia* a entraîné ont entraîné une cytotoxicité dose-dépendante marquée principalement par une perte de viabilité cellulaire dans le test MTT. En plus, le test MTT montre que les nanoparticules d'argent synthétisées à partir de l'extrait aqueux de feuilles de *Morinda pubescens* en réduisant le nitrate d'argent ont une activité cytotoxique contre les lignées cellulaires HEP G2 et peuvent être utilisées comme agents anticancéreux (Inbathamizh et al., 2013). D'après (Sharma et al., 2015), des différentes fractions du fruit du Noni ont été testées sur des lignées cellulaires cancéreuses MCF-7, MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein) et une lignée cellulaire non cancéreuse HEK-293 (rein embryonnaire humain).L'extrait d'éthylacétate a montré un profil d'activité anticancéreuse in vitro d'ordre supérieur. L'extrait d'éthylacétate a fortement inhibé la prolifération des cellules MCF-7, MDA-MB-231 et HEK-293 avec des valeurs IC50 de 25, 35, 60µg/ml respectivement. D'autre étude a montré (Shen et al., 2023) que les anthraquinones isolées a partir des fruits de *M. longissima* possèdent une activité antiproliférative contre cinq lignées cellulaires cancéreuses humaines : HL-60, SMMC-7721, A-



549, MCF-7 et SW480 ont été évaluées *in vitro*. Les composés ont présenté des activités antiprolifératives remarquables avec des valeurs IC₅₀ allant de 0,26 à 16,58 μ M.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Conclusion & perspectives

Les plantes médicinales sont devenues un sujet mondial qui a un impact sur la santé mondiale. La phytothérapie a joué un rôle crucial dans le maintien du système de santé d'une large population à travers le monde. Ils ont constitué la base de la médecine alternative et sont devenues la voie principale pour la conception de nouveaux médicaments.

Le criblage phytochimique de l'extrait de *M. longissima* obtenus a été réalisé pour obtenir a été réalisé pour s'assurer de la présence de certains composés phytochimiques. Il a été déterminé par des tests de solubilité, des réactions colorées par des réactifs caractéristiques et la précipitation.

Les résultats des analyses qualitatives et quantitatives de l'étude actuelle confirment que la plante *Morinda longissima* est une source potentielle de substances bioactives telle que les polyphénols, flavonoïdes, tannins, alcaloïdes, terpènes, les carbohydrates et les protéines. L'extrait est riche en polyphénols. Des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser la structure des composés bioactifs et d'élucider leurs mécanismes thérapeutiques. Huit anthraquinones ont été identifiés par l'analyse HPLC : morinlongoside A (1), damnacanthol-3-O- β -primeveroside (2), lucidine-3-O β -primeveroside (3), morindone (4), damnacanthol (5), morindone-5-méthyl-éther (6a), morindone-6-méthyl-éther (6b) ; rubiadine-3-méthyl-éther (7), rubiadine (8) et un flavonoïde, la quercétine (9). Les chromatogrammes ont mis en évidence quelques pics inconnus qui pourraient être des composés phénoliques inconnus.

L'activité antioxydante des extraits éthanoliques et aqueux *in vitro* a été déterminée par trois techniques, à savoir les tests, DPPH, FRAP et ABTS. L'extrait éthanolique a montré une activité antioxydante la plus forte activité antioxydante dans le test DPPH, FRAP et ainsi le test ABTS avec une IC₅₀ maximale. L'étude montre qu'il existe une corrélation linéaire entre les polyphénols totaux et l'activité antioxydante et que la majeure partie de cette activité est due principalement à la présence de polyphénols, car ils sont l'un des constituants antioxydants les plus efficaces de la plante et des donneurs efficaces d'hydrogène au radical DPPH, en raison de leur chimie structurelle.

Une étude *in vivo* a complété pour confirmer les résultats de l'évaluation *in vitro* de la capacité antioxydante de l'extrait de racines de *M. longissima*. L'évaluation de l'effet potentiel d'amélioration de *M. longissima* sur l'hépatotoxicité induite par le chlorure de mercure (HgCl₂)

chez les femelles rats Wistar. Le traitement à la Morinda a amélioré de manière significative les tests biochimiques réalisés sur le plasma et l'homogénat de rein et foie. Le pré-traitement a augmenté les activités du système de défense antioxydant catalase (CAT), superoxyde dismutase (SOD) et glutathion, la teneur en glutathion (GSH) et la capacité de réduction ferrique (FRAP). Une diminution des niveaux de malondialdéhyde (MDA) a été observé. Les altérations histologiques dans les tissus hépatiques et rénales induits par le HgCl₂ ont été réduites par l'administration de EAML.

Pour évaluer l'effet anti-inflammatoire *in vivo*, l'essai d'œdème de la patte provoqué par l'injection de carragénine a été réalisé. Une diminution significative de l'œdème a été observée sous EAML à toutes les doses, par rapport au contrôle inflammatoire par les mesures de %INH et %AUG. Le prétraitement au EAML a notablement réduit le volume de l'œdème développé et a atténué les altérations histopathologiques induites par la carragénine. L'effet anti-inflammatoire peut être dû à l'activité des métabolites secondaires contenus dans l'extrait, à savoir les flavonoïdes, les saponines et les tanins. Les flavonoïdes sont l'un des métabolites secondaires dont on pense qu'ils ont une activité anti-inflammatoire. Le mécanisme d'action des flavonoïdes peut emprunter plusieurs voies en inhibant l'activité de la cyclooxygénase (COX) et de la lipoxigénase.

Les lignées cellulaires de gliome malin (U87-MG), adénocarcinome gastrique humain (AGS) et de mélanome de la muqueuse buccale (MEMO) ont été traitées par le EML et incubées pendant 24, 48 et 72 heures. La cytotoxicité a été examinée à l'aide du MTT. EML a un effet cytotoxique sur les lignées cellulaires cancéreuses, mais la lignée cellulaire U87-MG est plus sensible. Cela suggère que le EML peut induire un effet cytotoxique sur les lignées cellulaires par l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. L'inhibition des cellules cancéreuses (% viabilité cellulaire) était dépendante de la concentration et du temps.

En perspective, des analyses cellulaires et moléculaires à savoir quantification de niveaux des médiateurs inflammatoire telle que TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 et IL-17. Ainsi, les niveaux de COX-2, 5-LOX et MMP-2 impliquées dans le processus anti-inflammatoire. D'autre part, des techniques à savoir la cytométrie en flux, la détection de quelques protéines impliquées dans la cascade apoptotique à savoir la caspase-3, les protéines PARP, Bcl-2, AKT et ERK afin d'éclaircir le mécanisme d'action de la plante Morinda pour son effet anticancéreux. En général l'isolement et identification des composants chimiques des racines de *M. longissima* est nécessaire pour

connaitre la (s) molécule (s) responsable (s) de l'effet thérapeutiques ; anti inflammatoire, antioxydante et anticancéreuse.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R.A., 2014. Fundamentals of allergy and immunology Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons , transforming growth factor b , and TNF- a : Receptors , functions , and roles in diseases 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G.M., Geurtsen, G.J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., Weintraub, D., 2021. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 7, 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Abarikwu, S.O., Benjamin, S., Ebah, S.G., Obilor, G., Agbam, G., 2017. Oral administration of Moringa oleifera oil but not coconut oil prevents mercury-induced testicular toxicity in rats. *Andrologia* 49, e12597.
- Abbas, A., Naqvi, S.A.R., Rasool, M.H., Noureen, A., Mubarik, M.S., Tareen, R.B., 2021. Phytochemical Analysis, Antioxidant and Antimicrobial Screening of Seriphidium Oliverianum Plant Extracts. *Dose-Response* 19, 1–9. <https://doi.org/10.1177/15593258211004739>
- Abdel-Tawwab, M., Wafeek, M., 2017. Fluctuations in water temperature affected waterborne cadmium toxicity: Hematology, anaerobic glucose pathway, and oxidative stress status of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.). *Aquaculture* 477, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.05.007>
- Abdulkhaleq, L.A., Assi, M.A., Abdullah, R., Hezmee, M.N.M., 2018. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review 11, 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Abeyasinghe, D.T., Kumara, K.A.H., Kaushalya, K.A.D., Chandrika, U.G., Alwis, D.D.D.H., 2021. Phytochemical screening, total polyphenol, flavonoid content, in vitro antioxidant and antibacterial activities of Sri Lankan varieties of *Murraya koenigii* and *Micromelum minutum* leaves. *Heliyon* 7, e07449. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07449>
- Abotaleb, M., Samuel, S.M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., Büsselberg, D., 2018. Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers (Basel)*. 11, 28.
- Adams, C.J., Kopp, M.C., Larburu, N., Nowak, P.R., Ali, M.M.U., 2019. Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1. *Front. Mol. Biosci.* 6, 11.
- Adams, W.J., Duguay, A., 2024. Selenium–mercury interactions and relationship to aquatic toxicity: A review. *Integr. Environ. Assess. Manag.*
- Addae, E., Abotsi, W.K.M., Boakye-Gyasi, E., Arthur, M., 2024. Involvement of Catecholaminergic and Nitric Oxide–cGMP pathways in the Antidepressant-like Effects of Hydroethanolic Leaf Extract of *Morinda longiflora* G. Don in Mice. *Sci. African* e02267.
- Adebayo, K.O., Akinbode, R.M., Idowu, A., Agbabiaka, A., Sowande, O.S., 2023. In vitro Assessment of *Morinda lucida* Benth on Methanogenesis and Fermentation Parameters in West African Dwarf Goats. *Agric. Conspec. Sci.* 88, 165–173.

- Adelakun, S.A., Ukwenya, V.O., Akingbade, G.T., Omotoso, O.D., Aniah, J.A., 2020. Interventions of aqueous extract of *Solanum melongena* fruits (garden eggs) on mercury chloride induced testicular toxicity in adult male Wistar rats. *Biomed. J.* 43, 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.07.004>
- Adeleye, O.O., Ayeni, O.J., Ajamu, M.A., 2018. Traditional and medicinal uses of *Morinda lucida*. *J. Med. Plants Stud.* 6, 249–254.
- Adeoye, O., Olawumi, J., Opeyemi, A., Christiania, O., 2018. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 22, 61.
- Adewole, K.E., Attah, A.F., Adebayo, J.O., 2021. *Morinda lucida* Benth (Rubiaceae): A review of its ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 276, 114055. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114055>
- Adeyemi, T.O.A., Ogboru, R.O., Idowu, O.D., Owoeye, E.A., Isese, M.O., 2014. Phytochemical screening and health potentials of *Morinda lucida* Benth. *Int. J. Innov. Sci. Res.* ISSN 11, 515–519.
- Adhikari, S., Burke, I.C., Eigenbrode, S.D., 2020. Mayweed chamomile (*Anthemis cotula* L.) biology and management—a review of an emerging global invader. *Weed Res.* 60, 313–322.
- Aebi, H., 1984. [13] Catalase in Vitro. *Methods Enzymol.* 105, 121–126. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Afolabi, O.J., Abejide, A.E., 2020. Antiplasmodial activities of *Morinda lucida* (Benth) and *Alstonia boonei* (De wild) in mice infected with *Plasmodium berghei*. *Bull. Natl. Res. Cent.* 44, 1–6.
- Afsheen, N., Rafique, S., Rafeeq, H., Irshad, K., Hussain, A., Huma, Z., Kumar, V., Bilal, M., Aleya, L., Iqbal, H.M.N., 2022. Neurotoxic effects of environmental contaminants—measurements, mechanistic insight, and environmental relevance. *Environ. Sci. Pollut. Res.* Int. 29, 70808–70821. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22779-2>
- Afzal, S., Abdul Manap, A.S., Attiq, A., Albokhadaim, I., Kandeel, M., Alhojaily, S.M., 2023. From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Front. Pharmacol.* 14, 1–22. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1269581>
- Agati, G., Brunetti, C., Fini, A., Gori, A., Guidi, L., Landi, M., Sebastiani, F., Tattini, M., 2020. Are flavonoids effective antioxidants in plants? Twenty years of our investigation. *Antioxidants* 9, 1–17. <https://doi.org/10.3390/antiox9111098>
- Ahmad, J., Eng, F.J., Branch, A.D., 2011. HCV and HCC: clinical update and a review of HCC-associated viral mutations in the core gene, in: *Seminars in Liver Disease*. © Thieme Medical Publishers, pp. 347–355.
- Ahmadifar, E., Sheikhzadeh, N., Roshanaei, K., Dargahi, N., Faggio, C., 2019. Can dietary ginger (*Zingiber officinale*) alter biochemical and immunological parameters and gene expression related to growth, immunity and antioxidant system in zebrafish (*Danio rerio*)? *Aquaculture* 507, 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.04.049>

- Ahmed, B., Qadir, M.I., Ghafoor, S., 2020. Malignant melanoma: skin cancer– diagnosis, prevention, and treatment. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 30.
- Ajsuvakova, O.P., Tinkov, A.A., Aschner, M., Michalke, B., Skalnaya, M.G., Skalny, A. V, Butnariu, M., Dadar, M., Sarac, I., Aaseth, J., Santa, U.F. De, Maria, S., Group, E.S., Sciences, A., Trust, I.H., 2020. Sulfhydryl groups as targets of mercury toxicity 1–38. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213343>.Sulfhydryl
- Akbarali, H.I., Muchhala, K.H., Jessup, D.K., Cheatham, S., 2022. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Adv. Cancer Res.* 155, 131–166. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.02.007>
- Ake, A.S., Ayo, J.O., Aluwong, T., Mohammed, A., 2024. Melatonin modulates behavioural and oxidative stress responses in donkeys (*Equus asinus*) subjected to packing during hot-dry conditions. *J. Vet. Behav.*
- Akhalkatsi, M., 2019. *Plant Species in Natura 2000 Habitats in Georgia*, Publisher of Plant Genetic Resources Division of Botany Institute. <https://doi.org/10.1117/978-3-319-25637-8>
- Akindele, F., Obi, F., 2020. Antioxidant Potential of *Morinda Lucida* and *Psidium Guajava* Extracts and Actions Against Paracetamol- Induced Kidney and Liver Injuries in Rats. *Am. Int. J. Biol. Life Sci.* 2, 6–15. <https://doi.org/10.46545/aijbls.v2i1.141>
- Akinlolu, A.A., Ameen, M.O., Oyewopo, A.O., Kadir, R.E., Ahialaka, O., Tijani, S., Ogungbesan, O., Bebeyi, R., Adebayo, S., Amoo, T., 2021. Anticancer effects of *Morinda lucida* and *Annona muricata* on immunomodulations of Melatonin, tumor necrosis factor-alpha and p53 concentrations in lead acetate-induced toxicity in rats. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 15, 20.
- Al-Snafi, A.E., 2015. Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Asclepias Curassavica*-a Review. *83 Asian J. Pharm. Res* 5, 83–87.
- Al-Sowayan, N.S., Abdullah Almarzougi, R., 2024. Vitamin E reduces oxidative stress in brains of male albino male rats undergoing immobilization. *Saudi J. Biol. Sci.* 31, 103900. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103900>
- Alahmad, A., Alghoraibi, I., Zein, R., Kraft, S., Dräger, G., Walter, J.G., Scheper, T., 2022. Identification of Major Constituents of *Hypericum perforatum* L. Extracts in Syria by Development of a Rapid, Simple, and Reproducible HPLC-ESI-Q-TOF MS Analysis and Their Antioxidant Activities. *ACS Omega* 7, 13475–13493. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06335>
- Alam, M.N., Bristi, N.J., Rafiquzzaman, M., 2013. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm. J.* 21, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002>
- Aldi, Y., Khairiyah, H., Kasuma, N., Afriwardi, Banowo, A.S., 2019. The Effect of Noni Fruit Extract (*Morinda citrifolia* L.) in Gingivitis Patient. *Pharmacogn. J.* 11, 678–682. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.107>
- Alibert, C., Goud, B., Manneville, J., 2017. Are cancer cells really softer than normal cells? *Biol. Cell* 109, 167–189.

- Alipour, M., 2021. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J. Gastrointest. Cancer* 52, 23–30. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5>
- Allam, I., Bensaid, K., Djidjik, R., 2020. Covid-19 et tempête cytokinique 03, 1–5.
- Almanza, A., Carlesso, A., Chintha, C., Creedican, S., Doultinos, D., Leuzzi, B., Luís, A., McCarthy, N., Montibeller, L., More, S., 2019. Endoplasmic reticulum stress signalling—from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 286, 241–278.
- Almeer, R.S., Albasher, G., Kassab, R.B., Ibrahim, S.R., Alotibi, F., Alarifi, S., Ali, D., Alkahtani, S., Abdel Moneim, A.E., 2020. Ziziphus spina-christi leaf extract attenuates mercury chloride-induced testicular dysfunction in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27, 3401–3412. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07237-w>
- Álvarez-Robles, M.J., Bernal, M.P., Sánchez-Guerrero, A., Sevilla, F., Clemente, R., 2020. Major As species, lipid peroxidation and protein carbonylation in rice plants exposed to increasing As (V) concentrations. *Heliyon* 6.
- Alzahrani, S.M., Al Doghaither, H.A., Al-Ghafar, A.B., 2021. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). *Mol. Clin. Oncol.* 15. <https://doi.org/10.3892/MCO.2021.2433>
- Amor, C., Feucht, J., Leibold, J., Ho, Y.-J., Zhu, C., Alonso-Curbelo, D., Mansilla-Soto, J., Boyer, J.A., Li, X., Giavridis, T., 2020. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature* 583, 127–132.
- An, N., 2015. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk: A Dose–Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 94, e1619.
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A.K.S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D.K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., 2023. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 10, 1367–1401.
- Andrés, C.M.C., Pérez de la Lastra, J.M., Juan, C.A., Plou, F.J., Pérez-Lebeña, E., 2022. Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies. *Stresses* 2, 256–274. <https://doi.org/10.3390/stresses2030019>
- Ang, W.R., Ang, W.H.D., Cham, S.Q.G., de Mel, S., Chew, H.S.J., Devi, M.K., 2023. Effectiveness of resilience interventions among cancer patients—A systematic review, meta-analyses, and meta-regression of randomized controlled trials. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 102446.
- Angelova, P.R., 2021. Sources and triggers of oxidative damage in neurodegeneration. *Free Radic. Biol. Med.* 173, 52–63.
- Angelova, P.R., Esteras, N., Abramov, A.Y., 2021. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: Finding ways for prevention. *Med. Res. Rev.* 41, 770–784.
- Anjitha, K.S., Sameena, P.P., Puthur, J.T., 2021. Functional aspects of plant secondary metabolites in metal stress tolerance and their importance in pharmacology. *Plant Stress* 2, 100038. <https://doi.org/10.1016/j.stress.2021.100038>

- Anuradha, V., Yogananth, N., Ali, M.S., 2020. Hindco Journal ISSN: PHYTOCONSTITUENTS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MORINDA TINCTORIA.
- Aparicio-Trejo, O.E., Tapia, E., Sánchez-Lozada, L.G., Pedraza-Chaverri, J., 2018. Mitochondrial bioenergetics, redox state, dynamics and turnover alterations in renal mass reduction models of chronic kidney diseases and their possible implications in the progression of this illness. *Pharmacol. Res.* 135, 1–11.
- Appiah-Opong, R., Tuffour, I., Annor, G.K., Doris, A., Blankson-Darku, P.C., Kissi-Twum, A.A., Uto, T., Ocloo, A., 2016. Antiproliferative, antioxidant activities and apoptosis induction by *Morinda lucida* and *Taraxacum officinale* in human HL-60 leukemia cells. *J. Glob. Biosci.* 5, 4281–4291.
- Aqil, F., Munagala, R., Agrawal, A.K., Gupta, R., 2018. *Anticancer Phytochemicals: Experimental and Clinical Updates, New Look to Phytochemistry: Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads.* Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00010-0>
- Aranda-Rivera, A.K., Cruz-Gregorio, A., Aparicio-Trejo, O.E., Ortega-Lozano, A.J., Pedraza-Chaverri, J., 2021a. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic. Biol. Med.* 172, 65–81.
- Aranda-Rivera, A.K., Cruz-Gregorio, A., Aparicio-Trejo, O.E., Pedraza-Chaverri, J., 2021b. Mitochondrial redox signaling and oxidative stress in kidney diseases. *Biomolecules* 11, 1144.
- Aranda-Rivera, A.K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernández, Y.L., Hernández-Cruz, E.Y., Pedraza-Chaverri, J., 2022. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen* 2, 437–478. <https://doi.org/10.3390/oxygen2040030>
- Araujo-pires, A.C., Francisconi, C.F., Biguetti, C.C., Cavalla, F., Delr, Q.D., Letra, A., Paula, A., Trombone, F., Faveri, M., Menezes, R., Garlet, G.P., Vwxglhv, U., Wkdw, G., Edodqfh, W.K.H., Sur, E., Dqwl, D.Q.G., Zhuh, F., Hg, L., Dfwlyh, L.Q., Ehlqj, O., Ydulqfh, W.K.H., Wkh, L.Q., Ohyhov, H.S., 2014. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1), expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status 22, 336–346.
- Archana, H., Tech, M., Bose, V.G., Ss, A., 2022. Chemosphere Evaluation of phytoconstituents from selected medicinal plants and its synergistic antimicrobial activity. *Chemosphere* 287, 132276. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132276>
- Arem, H., Loftfield, E., 2018. Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *Am. J. Lifestyle Med.* 12, 200–210. <https://doi.org/10.1177/1559827617700600>
- Arfè, A., Scotti, L., Varas-Lorenzo, C., Nicotra, F., Zambon, A., Kollhorst, B., Schink, T., Garbe, E., Herings, R., Straatman, H., 2016. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *bmj* 354.
- Arfin, S., Jha, N.K., Jha, S.K., Kesari, K.K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, S., Rathi, B., Kumar, D., 2021. Oxidative stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants* 10, 642.

- Armenta, S., Garrigues, S., de la Guardia, M., 2019. Green Analytical Chemistry; Past, Present and Perspectives, Green Chemistry Research Trends.
- Arunachalam, K.D., Kuruva, J.K., Hari, S., Annamalai, S.K., Baskaran, K.V., 2015. HPTLC finger print analysis and phytochemical investigation of morinda tinctoria roxb leaf extracts by hplc and gs ms. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 7, 360–366.
- Aslantürk, Ö.S., 2018. In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages. *Genotoxicity-A Predict. risk to our actual world* 2, 64–80.
- Atsumi, T., Singh, R., Sabharwal, L., Bando, H., Meng, J., Arima, Y., Yamada, M., Harada, M., Jiang, J.-J., Kamimura, D., 2014. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. *Cancer Res.* 74, 8–14.
- Atta, E.M., Mohamed, N.H., Abdelgawad, A.A.M., 2017. Antioxidants: an Overview on the Natural and Synthetic Types. *Eur. Chem. Bull.* 6, 365. <https://doi.org/10.17628/ecb.2017.6.365-375>
- Atun, R., Jaffray, D.A., Barton, M.B., Bray, F., Baumann, M., Vikram, B., Hanna, T.P., Knaul, F.M., Lievens, Y., Lui, T.Y.M., 2015. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 16, 1153–1186.
- Augusti, P.R., Conterato, G.M.M., Somacal, S., Einsfeld, L., Ramos, A.T., Hosomi, F.Y.M., Graça, D.L., Emanuelli, T., 2007. Effect of lycopene on nephrotoxicity induced by mercuric chloride in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 398–402. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00067.x>
- Averill-Bates, D., 2023. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Cell Res.* 119573.
- Awistaros, A.S., Kustantinah, Raden, W.N., Lovy, P., Melisa, E., 2019. Extraction of condensed tannins from tropical plants as affected by leaves maturity, maceration time, and centrifugal force. *Mater. Sci. Forum* 948 MSF, 78–84. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.948.78>
- Axley, P., Ahmed, Z., Ravi, S., Singal, A.K., 2018. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 6, 79.
- Ayertey, F., Ofori-Attah, E., Antwi, S., Amoah-Bosompem, M., Djameh, G., Lartey, N.L., Ohashi, M., Kusi, K.A., Appiah, A.A., Appiah-Opong, R., 2021. Anti-inflammatory activity and mechanism of action of ethanolic leaf extract of *Morinda lucida* Benth. *J. Tradit. Complement. Med.* 11, 249–258.
- Ayob, A.Z., Ramasamy, T.S., 2018. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. *J. Biomed. Sci.* 25, 1–18.
- Ayoola, G.A., Coker, H.A.B., Adesegun, S.A., Adepoju-bello, A.A., Obaweya, K., Ezennia, E.C., Atangbayila, T.O., 2008. Method Spots Test. *Trop. J. Pharm. Res.* 7, 1019–1024.
- Ayoub, S.S., 2021. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature* 8, 351–371.

- Azeredo, S. V., Brasil, S.C., Antunes, H., Marques, F. V., Pires, F.R., Armada, L., 2017. Distribution of macrophages and plasma cells in apical periodontitis and their relationship with clinical and image data. *J. Clin. Exp. Dent.* 9, e1060–e1065. <https://doi.org/10.4317/jced.53758>
- Babaei, F., Moafizad, A., Darvishvand, Z., Mirzababaei, M., Hosseinzadeh, H., Nassiri-Asl, M., 2020. Review of the effects of vitexin in oxidative stress-related diseases. *Food Sci. Nutr.* 8, 2569–2580.
- Babu, B., Stoltz, S.A., Mittal, A., Pawar, S., Kolanthai, E., Coathup, M., Seal, S., 2023. Inorganic Nanoparticles as Radiosensitizers for Cancer Treatment. *Nanomaterials* 13. <https://doi.org/10.3390/nano13212873>
- Badawy, S., Yang, Y., Liu, Y., Marawan, M.A., Ares, I., Martinez, M.-A., Martínez-Larrañaga, M.-R., Wang, X., Anadón, A., Martínez, M., 2021. Toxicity induced by ciprofloxacin and enrofloxacin: oxidative stress and metabolism. *Crit. Rev. Toxicol.* 51, 754–787. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.2024496>
- Badri, W., Miladi, K., Nazari, Q.A., Greige-Gerges, H., Fessi, H., Elaissari, A., 2016. Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects. *Int. J. Pharm.* 515, 757–773.
- Bae, E.-A., Seo, H., Kim, I.-K., Jeon, I., Kang, C.-Y., 2019. Roles of NKT cells in cancer immunotherapy. *Arch. Pharm. Res.* 42, 543–548. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01139-8>
- Bagheri, N., Azadegan-Dehkordi, F., Rafieian-Kopaei, M., Rahimian, G., Asadi-Samani, M., Shirzad, H., 2016. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* virulence factors in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *Microb. Pathog.* 100, 154–162.
- Bahuguna, A., Khan, I., Bajpai, V.K., Kang, S.C., 2017. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *Bangladesh J. Pharmacol.* 12, 115–118.
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M.R., Sadeghi, M., 2021. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front. Pharmacol.* 12, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Ban, N.K., Giang, V.H., Linh, T.M., Lien, L.Q., Ngoc, N.T., Dat, L.D., Thao, N.P., Nhiem, N.X., Cuong, N.X., Van Pham, C., Nam, N.H., Regalado, J., Keo, H. Van, Kiem, P. Van, Van Minh, C., 2014. Two novel iridoids from *Morinda longifolia*. *Nat. Prod. Commun.* 9, 891–893. <https://doi.org/10.1177/1934578x1400900702>
- Banesh, S., Layek, S., Trivedi, V., 2022. Hemin acts as CD36 ligand to activate down-stream signalling to disturb immune responses and cytokine secretion from macrophages. *Immunol. Lett.* 243, 1–18.
- Barraza-Elenes, C., Camacho-Hernández, I.L., Yahia, E.M., Zazueta-Morales, J.J., Aguilar-Palazuelos, E., Heredia, J.B., Muy-Rangel, D., Delgado-Nieblas, C.I., Carrillo-López, A., 2019. Analysis by UPLC-DAD-ESI-MS of phenolic compounds and HPLC-DAD-based determination of carotenoids in Noni (*Morinda citrifolia* L.) Bagasse. *J. Agric. Food Chem.* 67, 7365–7377. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02716>

- Barsouk, Adam, Thandra, K.C., Saginala, K., Rawla, P., Barsouk, Alexander, 2021a. Chemical risk factors of primary liver cancer: an update. *Hepatic Med. Evid. Res.* 179–188.
- Barsouk, Adam, Thandra, K.C., Saginala, K., Rawla, P., Barsouk, Alexander, 2021b. Chemical Risk Factors of Primary Liver Cancer: An Update. *Hepatic Med. Evid. Res.* Volume 12, 179–188. <https://doi.org/10.2147/hmer.s278070>
- Battelli, M.G., Bortolotti, M., Bolognesi, A., Polito, L., 2020. Pro-aging effects of xanthine oxidoreductase products. *Antioxidants* 9, 1–16. <https://doi.org/10.3390/antiox9090839>
- Bayo Jimenez, M.T., Frenis, K., Hahad, O., Steven, S., Cohen, G., Cuadrado, A., Münzel, T., Daiber, A., 2022. Protective actions of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) and downstream pathways against environmental stressors. *Free Radic. Biol. Med.* 187, 72–91. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.016>
- Begum, R., Thota, S., Abdulkadir, A., Kaur, G., Bagam, P., Batra, S., 2022. NADPH oxidase family proteins: signaling dynamics to disease management. *Cell. Mol. Immunol.* 19, 660–686. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00858-1>
- Belik, G., Semeniv, D., Ulanova, V., 2021. A comparative study of the hepatotropic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ukr. Biopharm. J.* 36–41.
- Bellocchi, C., Carandina, A., Montinaro, B., Targetti, E., Furlan, L., Rodrigues, G.D., Tobaldini, E., Montano, N., 2022. The interplay between autonomic nervous system and inflammation across systemic autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 2449.
- Benkhaled Abderrahim, 2018. Activités anti-inflammatoire, anti-oxydante et antimicrobienne de l'extrait aqueux de *Limoniastrum guyonianum* 169.
- Bensman, A., 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) systemic use: the risk of renal failure. *Front. Pediatr.* 7, 517.
- Benzie, Iris F.F., Strain, J.J., 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. *Anal. Biochem.* 239, 70–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- Benzie, Iris F F, Strain, J.J., 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 239, 70–76.
- Beraldo-de-Araújo, V.L., Beraldo-de-Araújo, A., Costa, J.S.R., Pelegri, A.C.M., Ribeiro, L.N.M., Paula, E. de, Oliveira-Nascimento, L., 2019. Excipient-excipient interactions in the development of nanocarriers: an innovative statistical approach for formulation decisions. *Sci. Rep.* 9, 10738.
- Bercovici, N., Guérin, M. V, Trautmann, A., 2019. The Remarkable Plasticity of Macrophages : A Chance to Fight Cancer 10, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01563>
- Bergers, G., Fendt, S.M., 2021. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 21, 162–180. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00320-2>
- Bergman, R.S., 2021. Germicidal UV Sources and Systems†. *Photochem. Photobiol.* 97, 466–470. <https://doi.org/10.1111/php.13387>

- Bernard, J.J., Gallo, R.L., Krutmann, J., 2019. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 688–701. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0185-9>
- Berraondo, P., Sanmamed, M.F., Ochoa, M.C., Etzeberria, I., Aznar, M.A., Pérez-Gracia, J.L., Rodríguez-Ruiz, M.E., Ponz-Sarvisé, M., Castañón, E., Melero, I., 2019. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br. J. Cancer* 120, 6–15.
- Besaratinia, A., Caliri, A.W., Tommasi, S., 2021. Hydroxychloroquine induces oxidative DNA damage and mutation in mammalian cells. *DNA Repair (Amst)*. 106, 103180.
- Besedovsky, Luciana, Lange, X.T., Haack, M., Besedovsky, L, Lange, T., The, H.M., Crosstalk, S., 2019. DISEASE THE SLEEP RESPONSE TO IMMUNE ... 1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- Bhartiya, D., Raouf, S., Pansare, K., Tripathi, Anish, Tripathi, Ashish, 2024. Initiation of cancer: The journey from mutations in somatic cells to epigenetic changes in tissue-resident VSELs. *Stem Cell Rev. Reports* 20, 857–880.
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., Crowe, S.E., 2014. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.* 94, 329–354.
- Bhusal, S., Pant, D.R., Joshi, G.P., Adhikari, M., Raut, J.K., Pandey, M.R., Bhatt, L.R., 2020. Antioxidant activity and nutraceutical potential of selected nepalese wild edible fruits. *Sci. World* 13, 8–13.
- Biel, W., Jaroszewska, A., Łysoń, E., Telesiński, A., 2017. The chemical composition and antioxidant properties of common dandelion leaves compared with sea buckthorn. *Can. J. plant Sci.* 97, 1165–1174.
- Bindu, S., Mazumder, S., Bandyopadhyay, U., 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem. Pharmacol.* 180. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Bisol, Â., de Campos, P.S., Lamers, M.L., 2020. Flavonoids as anticancer therapies: A systematic review of clinical trials. *Phyther. Res.* 34, 568–582.
- Bizoń, A., Chojdak-Lukasiewicz, J., Budrewicz, S., Pokryszko-Dragan, A., Piwowar, A., 2023. Exploring the Relationship between Antioxidant Enzymes, Oxidative Stress Markers, and Clinical Profile in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Antioxidants* 12. <https://doi.org/10.3390/antiox12081638>
- Björkegren, J.L.M., Lusis, A.J., 2022. Atherosclerosis: recent developments. *Cell* 185, 1630–1645.
- Black, H.S., 2022. A synopsis of the associations of oxidative stress, ROS, and antioxidants with diabetes mellitus. *Antioxidants* 11, 2003.
- Blackadar, C.B., 2016. Historical review of the causes of cancer. *World J. Clin. Oncol.* 7, 54.
- Blaner, W.S., Shmarakov, I.O., Traber, M.G., 2021. Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? *Annu. Rev. Nutr.* 41, 105–131. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124228>

- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., Jackson-Lewis, V.R., 2015. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front. Neuroanat.* 9, 91. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
- Bogeska, R., Mikecin, A., Kaschutnig, P., Frenette, P.S., Rieger, M.A., Milsom, M.D., 2022. Short Article Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated aging II Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.06.012>
- Bojnurd, I., 2018. Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity of *Harpagophytum procumbens* and *urtica dioica* against the denaturation of protein. *Plant Arch* 18, 161–166.
- Bortolotti, M., Polito, L., Battelli, M.G., Bolognesi, A., 2021. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biol.* 41, 101882. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101882>
- Bouftira, I., 2023. Natural Butylated Hydroxytoluene (BHT): A Review. *Quantum J. Med. Heal. Sci.* 2, 1–13.
- Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., 2009. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10, 321–322.
- Bradosty, S.W., Hamad, S.W., Agha, N.F.S., Shaikh, F.K., Qadir Nanakali, N.M., Aziz, P.Y., Salehen, N., Suzergoz, F., Abdulla, M.A., 2021. In vivo hepatoprotective effect of *Morinda elliptica* stem extract against liver fibrosis induced by thioacetamide. *Environ. Toxicol.* 36, 2404–2413.
- Braz-silva, P.H., Bergamini, M.L., Pinto, A., Rosa, C.S. De, Haseus, B., Jonasson, P., 2018. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis : a literature review Inflammatory profile of chronic apical periodontitis : a literature review. *Acta Odontol. Scand.* 0, 8. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1521005>
- Bredemeier, M., Lopes, L.M., Eisenreich, M.A., Hickmann, S., Bongiorno, G.K., d'Avila, R., Morsch, A.L.B., da Silva Stein, F., Campos, G.G.D., 2018. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 18, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0757-9>
- Bretheau, F., 2021. L'interleukine-1 alpha comme cible thérapeutique suite à une lésion de la moelle épinière : Détermination des effets sur l'inflammation, le stress oxydatif et les oligodendrocytes.
- Brown, A.C., 2012. Anticancer activity of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit: a review. *Phyther. Res.* 26, 1427–1440.
- Bruic, M., Grujic-Milanovic, J., Miloradovic, Z., Jovovic, D., Zivkovic, L., Mihailovic-Stanojevic, N., Karanovic, D., Spremo-Potparevic, B., 2021. DNA, protein and lipid oxidative damage in tissues of spontaneously hypertensive versus normotensive rats. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 141, 106088.
- Bulanda, S., Janoszka, B., 2022. Consumption of thermally processed meat containing

- carcinogenic compounds (polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic aromatic amines) versus a risk of some cancers in humans and the possibility of reducing their formation by natural food additives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19, 4781.
- Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö., Buldurun, K., 2021. Chemical constituent and radical scavenging antioxidant activity of *Anthemis kotschyana* Boiss. *Nat. Prod. Res.* 35, 4794–4797.
- Burtscher, J., Mallet, R.T., Pialoux, V., Millet, G.P., Burtscher, M., 2022. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. *Antioxid. Redox Signal.* 37, 887–912. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>
- Byrne, C.D., Targher, G., 2015. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 62, S47-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Cabassi, A., Tedeschi, S., Perlini, S., Verzicco, I., Volpi, R., Gonzi, G., Canale, S. Del, 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 27, 850–867.
- Caglayan, C., Kandemir, F.M., Darendelioğlu, E., Yıldırım, S., Kucukler, S., Dortbudak, M.B., 2019. Rutin ameliorates mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 56, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.07.011>
- Cai, M., Liu, M., Chen, P., Liu, H., Wang, Y., Yang, D., Zhao, Z., Ding, P., 2021. Iridoids with anti-inflammatory effect from the aerial parts of *Morinda officinalis* How. *Fitoterapia* 153, 104991.
- Canfell, K., Kim, J.J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K.T., Caruana, M., Burger, E.A., Martin, D., Nguyen, D.T.N., Bénard, É., 2020. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 395, 591–603.
- Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N., Chen, W.-Q., 2021. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin. Med. J. (Engl.)* 134, 783–791.
- Cao, X., 2016. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat. Publ. Gr.* 16, 35–50. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.8>
- Cao, X., Shang, Y., Kong, W., Jiang, S., Liao, J., Dai, R., 2022. Flavonoids derived from *Anemarrhenae Rhizoma* ameliorate inflammation of benign prostatic hyperplasia via modulating COX / LOX pathways. *J. Ethnopharmacol.* 284, 114740. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114740>
- Carmo de Carvalho e Martins, M. do, Martins, da Silva Santos Oliveira, A.S., da Silva, L.A.A., Primo, M.G.S., de Carvalho Lira, V.B., 2022. Biological indicators of oxidative stress [malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase] and their application in nutrition, in: *Biomarkers in Nutrition*. Springer, pp. 1–25.
- Carranza-Torres, I.E., Viveros-Valdez, E., Guzmán-Delgado, N.E., García-Davis, S., Morán-Martínez, J., Betancourt-Martínez, N.D., Balderas-Rentería, I., Carranza-Rosales, P., 2019. Protective effects of phenolic acids on mercury-induced DNA damage in precision-cut kidney

- slices. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 22, 367.
- Castenmiller, C., Keumatio-Doungtsop, B.-C., van Ree, R., de Jong, E.C., van Kooyk, Y., 2021. Tolerogenic immunotherapy: targeting DC surface receptors to induce antigen-specific tolerance. *Front. Immunol.* 12, 643240.
- Celiz, G., Renfige, M., Finetti, M., 2020. Spectral analysis allows using the DPPH* UV–Vis assay to estimate antioxidant activity of colored compounds. *Chem. Pap.* 74, 3101–3109. <https://doi.org/10.1007/s11696-020-01110-8>
- Chakravarti, D., LaBella, K.A., DePinho, R.A., 2021. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell* 184, 306–322.
- Chang, X., Zhang, T., Zhang, W., Zhao, Z., Sun, J., 2020. Natural drugs as a treatment strategy for cardiovascular disease through the regulation of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 5430407.
- Chao, M.-R., Rossner Jr, P., Haghdoost, S., Jeng, H.A., Hu, C.-W., 2013. Nucleic acid oxidation in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013.
- Charvát, P., Klimeš, L., Pospíšil, J., Klemeš, J.J., Varbanov, P.S., 2020. An overview of mercury emissions in the energy industry-A step to mercury footprint assessment. *J. Clean. Prod.* 267, 122087.
- Chaves, N.S.G., Janner, D.E., Poetini, M.R., Fernandes, E.J., de Almeida, F.P., Musachio, E.A.S., Reginaldo, J.C., Dahleh, M.M.M., de Carvalho, A.S., Leimann, F.V., Gonçalves, O.H., Ramborger, B.P., Roehrs, R., Prigol, M., Guerra, G.P., 2023. β -carotene-loaded nanoparticles protect against neuromotor damage, oxidative stress, and dopamine deficits in a model of Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. *Comp. Biochem. Physiol. Part - C Toxicol. Pharmacol.* 268. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109615>
- Checa, J., Aran, J.M., 2020. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J. Inflamm. Res.* 13, 1057–1073. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275595>
- Chemsa, A.E., Zellagui, A., Öztürk, M., Erol, E., Ceylan, O., Duru, M.E., Lahouel, M., 2018. Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase, antimicrobial and antibiofilm activities of essential oil and methanolic extract of *Anthemis stiparum* subsp. *sabulicola* (Pomel) Oberpr. *Microb. Pathog.* 119, 233–240.
- Chen, Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 9, 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, F., Chu, C., Wang, X., Yang, C., Deng, Y., Duan, Z., Wang, K., Liu, B., Ji, W., Ding, W., 2023. Hesperetin attenuates sepsis-induced intestinal barrier injury by regulating neutrophil extracellular trap formation via the ROS/autophagy signaling pathway. *Food Funct.* 14, 4213–4227.
- Chen, J., Yang, J., Ma, L., Li, J., Shahzad, N., Kim, C.K., 2020. Author Correction: Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids (*Scientific Reports*, (2020), 10, 1, (2611), 10.1038/s41598-020-59451-z). *Sci. Rep.* 10, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62493-y>

- Chen, P., Miah, M.R., Aschner, M., 2016. Metals and neurodegeneration. *F1000Research* 5.
- Chen, R., Liu, J., Chen, Z., Cai, W., Li, X., Lu, C., 2020. Anthraquinones extract from *Morinda angustifolia* Roxb. Root alleviates hepatic injury induced by carbon tetrachloride through inhibition of hepatic oxidative stress. *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* 2020, 9861571.
- Chen, W., Ouyang, D., 2017. Investigation of molecular dissolution mechanism of ketoprofen binary and ternary solid dispersions by molecular dynamics simulations. *Mol. Simul.* 43, 1074–1080.
- Chen, X., Zhang, J., Yi, R., Mu, J., Zhao, X., Yang, Z., 2018. Hepatoprotective effects of lactobacillus on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19082212>
- Cheng, D., Chen, L., Tu, W., Wang, H., Wang, Q., Meng, L., Li, Z., Yu, Q., 2020. Protective effects of valsartan administration on doxorubicin-induced myocardial injury in rats and the role of oxidative stress and NOX2/NOX4 signaling. *Mol. Med. Rep.* 22, 4151–4162.
- Chinnasamy, S., Selvaraj, G., Selvaraj, C., Kaushik, A.C., Kaliamurthi, S., Khan, A., Singh, S.K., Wei, D., 2019. *Journal of Int. J. Biol. Macromol.* 2. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.091>
- Chiou, C.T., Hsu, R.Y., Lin, L.C., 2014. Isolation and cytotoxic effect of anthraquinones from *morinda umbellata*. *Planta Med.* 80, 1113–1117. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382956>
- Chirumbolo, S., Bjørklund, G., Lysiuk, R., Vella, A., Lenchyk, L., Upyr, T., 2018. Targeting cancer with phytochemicals via their fine tuning of the cell survival signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 3568.
- Chithambo, B., Noundou, X.S., Krause, R.W.M., 2017. Anti-malarial synergy of secondary metabolites from *Morinda lucida* Benth. *J. Ethnopharmacol.* 199, 91–96.
- Chitu, V., Stanley, E.R., 2017. Regulation of Embryonic and Postnatal Development by the CSF-1 Receptor, 1st ed, *Protein Kinases in Development and Disease*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.004>
- Chokchaisiri, S., Siriwattanasathien, Y., Thongbamrer, C., Suksamrarn, A., Rukachaisirikul, T., 2021. Morindaquinone, a new bianthraquinone from *Morinda coreia* roots. *Nat. Prod. Res.* 35, 3439–3445.
- Chulpanova, D.S., Kitaeva, K. V, Green, A.R., Rizvanov, A.A., Solovyeva, V. V, 2020. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy. *Front. cell Dev. Biol.* 8, 402.
- Ciocan, C., Godono, A., Franco, N., La Vecchia, C., Negri, E., Boffetta, P., Pira, E., 2022. Mortality from bladder cancer in dyestuff workers exposed to aromatic amines: A 73-year follow-up. *Med. Lav.* 113.
- Citrin, D.E., 2017. Recent developments in radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 1065–1075.
- Cohen, S.M., Arnold, L.L., 2011. Chemical carcinogenesis. *Toxicol. Sci.* 120, S76–S92.

- Čolak, E., Pap, D., 2021. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J. Med. Biochem.* 40, 1.
- Compton, C., 2020. Cancer: The Enemy from Within, Cancer: The Enemy from Within. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-40651-6>
- Conaghan, P.G., 2012. A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.* 32, 1491–1502. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>
- Conti, C.B., Agnesi, S., Scaravaglio, M., Masseria, P., Dinelli, M.E., Oldani, M., Uggeri, F., 2023. Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 20, 2149.
- Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P., Foschi, F.G., Lenzi, M., Mazzella, G., Verucchi, G., 2016. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J. Hepatol.* 65, 727–733.
- Corrales, L., Rosell, R., Cardona, A.F., Martin, C., Zatarain-Barron, Z.L., Arrieta, O., 2020. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 148, 102895.
- Costa-Silva, B., Aiello, N.M., Ocean, A.J., Singh, S., Zhang, H., Thakur, B.K., Becker, A., Hoshino, A., Mark, M.T., Molina, H., 2015. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat. Cell Biol.* 17, 816–826.
- Coste, E., Fran, M., Mme, F., Rapior, S., Jo, M., Professeur, J., 2015. TRENTE-SEPT PLANTES CHINOISES (Magnoliidae , Ranunculidae , Asteridae) Caractères botaniques , étude pharmacologique et intérêt thérapeutique 1–260.
- Couto, N., Wood, J., Barber, J., 2016. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic. Biol. Med.* 95, 27–42.
- Cui, J., Liu, Y., Chang, X., Gou, W., Zhou, X., Liu, Z., 2019. Acetaldehyde Induces Neurotoxicity In Vitro via Oxidative Stress- and Ca²⁺ + Imbalance-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2593742>
- Cui, W., Aouidate, A., Wang, S., Yu, Q., Li, Y., Yuan, S., 2020. Discovering Anti-Cancer Drugs via Computational Methods. *Front. Pharmacol.* 11, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00733>
- Cuong, N.M., Huong, T.T., Son, N.T., Cuong, T.D., Van, D.T., Khanh, P.N., Ha, V.T., Tram, N.C.T., Long, P.Q., Kim, Y.H., 2016a. Morinlongosides A-C, Two New Naphthalene Glycoside and a New Iridoid Glycoside from the Roots of *Morinda longissima*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 64, 1230–1234. <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-01039>
- Cuong, N.M., Huong, T.T., Son, N.T., Cuong, T.D., Van, D.T., Khanh, P.N., Ha, V.T., Tram, N.C.T., Long, P.Q., Kim, Y.H., 2016b. Morinlongosides A-C, two new naphthalene glycoside and a new iridoid glycoside from the roots of *Morinda longissima*. *Chem. Pharm. Bull.* 64, 1230–1234. <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-01039>

- D'Atri, V., Fekete, S., Clarke, A., Veuthey, J.L., Guillarme, D., 2019. Recent Advances in Chromatography for Pharmaceutical Analysis. *Anal. Chem.* 91, 210–239. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05026>
- D'Oria, R., Schipani, R., Leonardini, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Cignarelli, A., Laviola, L., Giorgino, F., 2020. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
- Dahiya, 2017. Drug Nanonization: an Overview of Industrially Feasible Top-Down Technologies for Nanocrystal Production. *Bull. Pharm. Res.* 7. <https://doi.org/10.21276/bpr.2017.7.2.2>
- Daiber, A., Hahad, O., Andreadou, I., Steven, S., Daub, S., Münzel, T., 2021. Redox-related biomarkers in human cardiovascular disease - classical footprints and beyond. *Redox Biol.* 42, 101875. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101875>
- Dalvi, P.S., Chalmers, J.A., Luo, V., Han, D.-Y., Wellhauser, L., Liu, Y., Tran, D.Q., Castel, J., Luquet, S., Wheeler, M.B., 2017. High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF- α on appetite-regulating NPY neurons. *Int. J. Obes.* 41, 149–158.
- Darougheh, F., Barzegar, M., Ali Sahari, M., 2014. Antioxidant and anti-fungal effect of caraway (*Carum Carvi* L.) essential oil in real food system. *Curr. Nutr. Food Sci.* 10, 70–76.
- Das, S., Kundu, M., Jena, B.C., Mandal, M., 2020. Causes of cancer: Physical, chemical, biological carcinogens, and viruses, *Biomaterials for 3D Tumor Modeling.* INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818128-7.00025-3>
- Dasari, S., Tchounwou, P.B., 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 740, 364–378.
- Dawood, R.A., Alghetaa, H., 2023. Deleterious effects of mercuric chloride toxicity initiated partially from physiological disorder of kidney, immunocytes and redox system, can be reversed by resveratrol administration. *Adv Anim Vet Sci.*
- de Oliveira Pateis, V., Bracht, L., dos Santos Castro, L., Salla, G.B.F., Comar, J.F., Parizotto, A.V., Peralta, R.M., Bracht, A., 2018. The food additive BHA modifies energy metabolism in the perfused rat liver. *Toxicol. Lett.* 299, 191–200.
- Dedić, S., Džaferović, A., Jukić, H., 2022. Chemical composition and antioxidant activity of water-ethanol extracts of dandelion (*Taraxacum Officinale*). *Food Heal. Dis. Sci. J. Nutr. Diet.* 11, 8–14.
- Demirci-Cekic, S., Özkan, G., Avan, A.N., Uzunboy, S., Çapanoğlu, E., Apak, R., 2022. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 209, 114477.
- Deng, S., West, B.J., Palu, 'Afa K., Jensen, C.J., 2012. Phytochemical, Antioxidant and Toxicological Investigation of *Morinda citrifolia* L. Blossoms. *ISRN Anal. Chem.* 2012, 1–5. <https://doi.org/10.5402/2012/160871>
- DeSantis, C.E., Lin, C.C., Mariotto, A.B., Siegel, R.L., Stein, K.D., Kramer, J.L., Alteri, R.,

- Robbins, A.S., Jemal, A., 2014. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* 64, 252–271.
- Devanesan, S., Elankathirselvan, K., AlSalhi, A., AlSalhi, M.S., Asemi, N.N., Aldawsari, M., Jhanani, G.K., 2023. UPLC–ESI–MS/MS profiling of active polyphenolics in *Morinda coreia* leaf extract and in vitro antioxidant and antibacterial activity. *Chemosphere* 323, 138179.
- Dguzeh, U., Haddad, N.C., Smith, K.T.S., Johnson, J.O., Doye, A.A., Gwathmey, J.K., Haddad, G.E., 2018. Alcoholism: A multi-systemic cellular insult to organs. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061083>
- Dhuriya, Y.K., Sharma, D., 2018. Necroptosis : a regulated inflammatory mode of cell death 1–9.
- Diallo, 2005. Etude des plantes medicinales de niafunke (region tombouctou), phytochimie et pharmacologie de 1–140.
- Dias, M.C., Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., 2021. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules* 26, 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Diaz-Muñoz, G., Miranda, I.L., Sartori, S.K., de Rezende, D.C., Diaz, M.A.N., 2018. Anthraquinones: An Overview. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 58, 313–338. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64056-7.00011-8>
- Díaz, P., Valenzuela Valderrama, M., Bravo, J., Quest, A.F.G., 2018. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front. Microbiol.* 9, 5.
- Didunyemi, M.O., Adetuyi, B.O., Oyebanjo, O.O., 2019. *Morinda lucida* Attenuates Acetaminophen-Induced Oxidative Damage and Hepatotoxicity in Rats. *Artic. J. Biomed. Sci.* 8, 5.
- Dikkumburage, H., Madhuranga, T., Lanka, S., Wijekumar, P.J., 2022. Plants available in Sri Lanka with anti-viral potential : A review.
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., 2012. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic. Res.* 46, 382–419.
- Dogan, G., Demirpolat, A., Bagcı, E., 2015. Composition of the Volatile Oils of *Anthemis coelopoda* var. *coelopoda* from Turkey. *Hacettepe J. Biol. Chem.* 43, 259–265.
- Dohou, N., Yamni, K., Tahrouch, S., Idrissi Hassani, L.M., Badoc, A., Gmira, N., 2003. Screening phytochimique d'une endémique ibéro-marocaine, *Thymelaea lythroides*. *Bull. Soc. Pharm. Bord.* 142, 61–78.
- Dreischulte, T., Morales, D.R., Bell, S., Guthrie, B., 2015. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin–angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 88, 396–403.
- Duncan, H.F., Cooper, P.R., 2020. Dental tissue repair : future biologically based.
- Dunn, W., Shah, V.H., 2016. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 20, 445–456. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>

- Dutheil, F., Zaragoza-Civale, L., Pereira, B., Mermillod, M., Baker, J.S., Schmidt, J., Moustafa, F., Navel, V., 2020. Prostate cancer and asbestos: A systematic review and meta-analysis. *Perm. J.* 24.
- Dwivedi, M., 2020. A Perspective Review on Cancer-The Deadliest Disease. *Int. J. Cancer Nurs.* 1, 1–12.
- Dzah, C.S., Kpodo, F.M.K., Asante-Donyinah, D., Boateng, N.A.S., 2024. The influence of *Morinda citrifolia* fruit maturity level, parts and storage length on total phenols, ascorbic acid, antioxidant activity and ethylene gas emission. *Food Chem. Adv.* 4, 100599.
- Eggermont, L.J., Paulis, L.E., Tel, J., Figdor, C.G., 2014. Towards efficient cancer immunotherapy: advances in developing artificial antigen-presenting cells. *Trends Biotechnol.* 32, 456–465.
- Eggersdorfer, M., Wyss, A., 2018. Carotenoids in human nutrition and health. *Arch. Biochem. Biophys.* 652, 18–26.
- El-Lateef, H.M.A., El-Dabea, T., Khalaf, M.M., Abu-Dief, A.M., 2023. Recent Overview of Potent Antioxidant Activity of Coordination Compounds. *Antioxidants* 12. <https://doi.org/10.3390/antiox12020213>
- El-Readi, M.Z., Althubiti, M.A., 2019. Cancer Nanomedicine: A New Era of Successful Targeted Therapy. *J. Nanomater.* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4927312>
- Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Abalkhail, A., Anagreyyah, S., Anajirih, N., Almuzaini, A.M., Rawway, M., Alfadhel, A., Draz, A., Abu-Okail, A., 2023. *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiot. (Basel, Switzerland)* 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>
- Ellethy, A.T., 2019. Potential antitumor activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs against Ehrlich ascites carcinoma in experimental animals. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 13, 11.
- Ellman, G.L., 1959. Tissue Sulfhydryl Groups 70–77.
- Esmeeta, A., Adhikary, S., Dharshnaa, V., Swarnamughi, P., Ummul Maqsummiya, Z., Banerjee, A., Pathak, S., Duttaroy, A.K., 2022. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomed. Pharmacother.* 153, 113384. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113384>
- Esposito, S., Bianco, A., Russo, R., Di Maro, A., Isernia, C., Pedone, P.V., 2019. Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment. *Molecules* 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24152753>
- Evuen, U.F., Apiamu, A., 2022. Comparative Assessment of the Nutritional and Antioxidant Status Of *Euphorbia heterophylla* (Euphorbiaceae) And *Morinda lucida* (Rubiaceae) Plants August 2016.
- Fachrial, E., Lie, S., Indonesia, U.P., Utara, S., Author, C., 2020. Nephroprotective effect of mengkudu (5, 10–17.
- Fares, J., Fares, M.Y., Khachfe, H.H., Salhab, H.A., Fares, Y., 2020. Molecular principles of

- metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
- Fayez, N., Khalil, W., Abdel, E., Abdel, S., Mohamed, F., Fattah, A., 2023. In vitro and in vivo assessment of the anti - inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacology* 31, 1529–1538. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01208-x>
- Felter, S.P., Zhang, X., Thompson, C., 2021. Butylated hydroxyanisole: Carcinogenic food additive to be avoided or harmless antioxidant important to protect food supply? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 121, 104887.
- Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., Ray, K.K., Packard, C.J., Bruckert, E., Hegele, R.A., Krauss, R.M., Raal, F.J., Schunkert, H., 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 38, 2459–2472.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D.M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F., 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., Bray, F., 2020. Global cancer observatory: cancer today. Lyon Int. agency Res. cancer 20182020.
- Fernández-Mejía, C., 2013. Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions. *Oxidative Stress chronic Degener. Dis. role antioxidants* 209.
- Firdouse & Alam, 2011. Phytochemical investigation of extract of *Amorphophallus campanulatus* tubers. *Int. J. Phytomedicine* 25, 241–242. <https://doi.org/10.1080/00102208108547506>
- Fleit, H.B., Brook, S., Brook, S., 2014. *Chronic Inflammation, Pathobiology of Human Disease.* Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.01808-6>
- Flohé, L., 2020. Looking back at the early stages of redox biology. *Antioxidants* 9, 1–39. <https://doi.org/10.3390/antiox9121254>
- Flores, G., Wu, S.-B., Negrin, A., Kennelly, E.J., 2015. Chemical composition and antioxidant activity of seven cultivars of guava (*Psidium guajava*) fruits. *Food Chem.* 170, 327–335.
- Fokkens, W.J., Lund, V.I., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 50, 1–298.
- Fonmboh, D.J., Abah, E.R., Fokunang, T.E., Herve, B., Teke, G.N., Rose, N.M., Borgia, N.N., Fokunang, L.B., Andrew, B.N., Kaba, N., Bathelemy, N., Ntungwen, F.C., 2020. An Overview of Methods of Extraction, Isolation and Characterization of Natural Medicinal Plant Products in Improved Traditional Medicine Research. *Asian J. Res. Med. Pharm. Sci.* 9, 31–57. <https://doi.org/10.9734/ajrimps/2020/v9i230152>
- Forman, H.J., Zhang, H., 2021a. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 20, 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573->

- Forman, H.J., Zhang, H., 2021b. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 20, 689–709.
- Foroumand, N., Jari, S.K., Zarrinnia, V., 2019. Effects of chitosan and essential oil of cumin (*Cuminum cyminum* L.) and cinnamon (*Cinnamomum verum* L.) on some vase life characteristics and the inhibitory effect on the growth of fungi causing gray mold disease in rose cv. Dolce Vita cut flower.
- Forrester, S.J., Kikuchi, D.S., Hernandez, M.S., Xu, Q., Griendling, K.K., 2018. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* 122, 877–902.
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., Santoro, A., 2018. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Franchina, D.G., Dostert, C., Brenner, D., 2018. Reactive Oxygen Species: Involvement in T Cell Signaling and Metabolism. *Trends Immunol.* 39, 489–502. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.005>
- Fu, Z., Xi, S., 2020. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol. Mech. Methods* 30, 167–176.
- Fuentes-Lemus, E., Hägglund, P., López-Alarcón, C., Davies, M.J., 2021. Oxidative crosslinking of peptides and proteins: Mechanisms of formation, detection, characterization and quantification. *Molecules* 27, 15.
- Fukai, T., Ushio-Fukai, M., 2020. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis. *Cells* 9, 1849.
- Fukumoto, L.R., Mazza, G., 2000. Assessing Antioxidant and Prooxidant Activities of Phenolic Compounds†. *J. Agric. Food Chem.* 48, 3597–3604. <https://doi.org/10.1021/JF000220W>
- Fulawka, L., Donizy, P., Halon, A., 2014. Cancer stem cells - the current status of an old concept: Literature review and clinical approaches. *Biol. Res.* 47, 1–9. <https://doi.org/10.1186/0717-6287-47-66>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D.W., Fasano, A., Miller, G.W., 2019a. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 25, 1822–1832.
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D.W., Fasano, A., Miller, G.W., Miller, A.H., Mantovani, A., Weyand, C.M., Barzilai, N., 2019b. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 25. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Gadjalova, I., Heinze, J.M., Goess, M.C., Hofmann, J., Buck, A., Weber, M., Blissenbach, B., Krut, O., Steiger, K., Janssen, K., 2023. B cell mediated CD4 T cell co-stimulation via CD86 exacerbates pro-inflammatory cytokine production during autoimmune intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.10.005>

- Gado, A.M., Aldahmash, B.A., 2013. Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Des. Devel. Ther.* 7, 1245–1252. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S50928>
- Gaidai, O., Yan, P., Xing, Y., 2023. Future world cancer death rate prediction. *Sci. Rep.* 13, 303.
- Gaillard, H., García-Muse, T., Aguilera, A., 2015. Replication stress and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 15, 276–289.
- Ganesh, K., Massague, J., 2021. Targeting metastatic cancer. *Nat. Med.* 27, 34–44.
- Gao, S., Li, Ning, Wang, S., Zhang, F., Wei, W., Li, Ni, Bi, N., Wang, Z., He, J., 2020. Lung cancer in People’s Republic of China. *J. Thorac. Oncol.* 15, 1567–1576.
- Garcia-Caparrós, P., De Filippis, L., Gul, A., Hasanuzzaman, M., Ozturk, M., Altay, V., Lao, M.T., 2021. Oxidative stress and antioxidant metabolism under adverse environmental conditions: a review. *Bot. Rev.* 87, 421–466.
- García-Carro, C., Draibe, J., Soler, M.J., 2023. Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity. *Nephron* 147, 65–77. <https://doi.org/10.1159/000525029>
- García-Sánchez, A., Miranda-Díaz, A.G., Cardona-Muñoz, E.G., 2020. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro-and antioxidant properties in chronic diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 2082145.
- Garg, C., Sharma, H., Garg, M., 2020. Skin photo-protection with phytochemicals against photo-oxidative stress, photo-carcinogenesis, signal transduction pathways and extracellular matrix remodeling—An overview. *Ageing Res. Rev.* 62, 101127.
- Geczy, Q.E., Thirumaran, A.J., Carroll, P.R., McLachlan, A.J., Hunter, D.J., 2023. What is the most effective and safest non-steroidal anti-inflammatory drug for treating osteoarthritis in patients with comorbidities? *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 19, 681–695.
- Gęgotek, A., Skrzydlewska, E., 2023. Ascorbic acid as antioxidant. *Vitam. Horm.* 121, 247–270.
- Georgiadis, N., Tsarouhas, K., Tsitsimpikou, C., Vardavas, A., Rezaee, R., Germanakis, I., Tsatsakis, A., Stagos, D., Kouretas, D., 2018. Pesticides and cardiotoxicity. Where do we stand? *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 353, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.004>
- Germolec, D.R., Shipkowski, K.A., Frawley, R.P., Evans, E., 2018. Chapter 5 Markers of Inflammation 1803, 57–79.
- Ghanim, A.M., Girgis, A.S., Kariuki, B.M., Samir, N., Said, M.F., Abdelnaser, A., Nasr, S., Bekheit, M.S., Abdelhameed, M.F., Almalki, A.J., 2022. Design and synthesis of ibuprofen-quinoline conjugates as potential anti-inflammatory and analgesic drug candidates. *Bioorg. Chem.* 119, 105557.
- Ghasemi, M., Turnbull, T., Sebastian, S., Kempson, I., 2021. The MTT assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 12827.
- Ghorbanpour, M., Varma, A., 2017. Medicinal plants and environmental challenges, *Medicinal Plants and Environmental Challenges*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-68717-9>

- Ghosh, N., Das, A., Chaffee, S., Roy, S., Sen, C.K., 2018. Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death, in: *Immunity and Inflammation in Health and Disease*. Elsevier, pp. 45–55.
- Ghosh, S., Lalani, R., Maiti, K., Banerjee, S., Bhatt, H., Bobde, Y.S., Patel, V., Biswas, S., Bhowmick, S., Misra, A., 2021. Synergistic co-loading of vincristine improved chemotherapeutic potential of pegylated liposomal doxorubicin against triple negative breast cancer and non-small cell lung cancer. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 31, 102320.
- Godel-pastre, S., Vecteurs, S.G., 2023. Vecteurs nanométriques micellaires pour l' imagerie et la radiothérapie To cite this version: HAL Id: tel-04343680 Vecteurs nanométriques micellaires pour l' imagerie et la radiothérapie Design and synthesis of multimodal micellar nanocarriers for tar.
- Godoy, J.A., Rios, J.A., Picón-Pagès, P., Herrera-Fernández, V., Swaby, B., Crepin, G., Vicente, R., Fernández-Fernández, J.M., Muñoz, F.J., 2021. Mitostasis, calcium and free radicals in health, aging and neurodegeneration. *Biomolecules* 11, 1012.
- Goff, P.H., Zeng, J., Rengan, R., Schaub, S.K., 2021. Radiation and Modulation of the Tumor Immune Microenvironment in Non–Small Cell Lung Cancer, in: *Seminars in Radiation Oncology*. Elsevier, pp. 133–139.
- Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., Han, S., 2021. Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *Int. J. Nanomedicine* 16, 1083–1102. <https://doi.org/10.2147/IJN.S290438>
- Gong, T., Liu, L., Jiang, W., Zhou, R., 2020. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 95–112. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
- Gonzalez-Donquiles, C., Alonso-Molero, J., Fernandez-Villa, T., Vilorio-Marqués, L., Molina, A.J., Martín, V., 2017. The NRF2 transcription factor plays a dual role in colorectal cancer: A systematic review. *PLoS One* 12, e0177549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177549>
- Gorini, S., De Angelis, A., Berrino, L., Malara, N., Rosano, G., Ferraro, E., 2019. Corrigendum to “Chemotherapeutic Drugs and Mitochondrial Dysfunction: Focus on Doxorubicin, Trastuzumab, and Sunitinib.” *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 1–1. <https://doi.org/10.1155/2019/9601435>
- Görlach, A., Dimova, E.Y., Petry, A., Martínez-Ruiz, A., Hernansanz-Agustín, P., Rolo, A.P., Palmeira, C.M., Kietzmann, T., 2015. Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? *Redox Biol.* 6, 372–385.
- Goudjil, M.B., 2016. Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante de trois plantes aromatiques.
- Greenwell, M., Rahman, P., 2015. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 6, 4103.
- Greten, F.R., Grivennikov, S.I., 2019. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 51, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>

- Grivennikov, S.I., Greten, F.R., Karin, M., 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140, 883–899.
- Gudkov, A. V, Komarova, E.A., 2016. *Inflammation* 1–24.
- Guillouzo, A., Guguen-Guillouzo, C., 2020. Antibiotics-induced oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol.* 20–21, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2020.03.004>
- Guo, Y., Jiang, R., Su, A., Tian, H., Zhang, Y., Li, W., Tian, Y., Li, K., Sun, G., Han, R., Yan, F., Kang, X., 2020. Identification of genes related to effects of stress on immune function in the spleen in a chicken stress model using transcriptome analysis. *Mol. Immunol.* 124, 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.06.004>
- Gupta, A., Bah, M., 2016. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 20, 62. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7>
- Gupta, Patchva, S., Aggarwal, B.B., 2013. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 15, 195–218.
- Gxaba, N., Manganyi, M.C., 2022. The fight against infection and pain: devil’s claw (*Harpagophytum procumbens*) a rich source of anti-inflammatory activity: 2011–2022. *Molecules* 27, 3637.
- Ha, E., Basu, N., Bose-O’Reilly, S., Dórea, J.G., McSorley, E., Sakamoto, M., Chan, H.M., 2017. Current progress on understanding the impact of mercury on human health. *Environ. Res.* 152, 419–433. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.042>
- Ha, N.X., Anh, H.T.N., Khanh, P.N., Ha, V.T., Ha, N.V., Huong, T.T., Cuong, N.M., 2023. In silico and ADMET study of *Morinda longissima* phytochemicals against TNF- α for treatment of inflammation-mediated diseases. *Vietnam J. Chem.* 61, 57–63. <https://doi.org/10.1002/vjch.202200214>
- Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B., 1974. Glutathione S transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.*
- Hahm, J.Y., Park, J., Jang, E.-S., Chi, S.W., 2022. 8-Oxoguanine: From oxidative damage to epigenetic and epitranscriptional modification. *Exp. Mol. Med.* 54, 1626–1642.
- Hajj, W. El, Khatib, N. El, Volpert, V., 2023. Mathematical Biosciences Inflammation propagation modeled as a reaction – diffusion wave. *Math. Biosci.* 365, 109074. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2023.109074>
- Halliwell, B., 2024. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 25, 13–33.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.
- Han, Biqi, Lv, Z., Han, X., Li, S., Han, Bing, Yang, Q., Wang, X., Wu, P., Li, J., Deng, N., 2022. Harmful effects of inorganic mercury exposure on kidney cells: mitochondrial dynamics disorder and excessive oxidative stress. *Biol. Trace Elem. Res.* 200, 1591–1597.
- Han, S.J., Jang, H.-S., Noh, M.R., Kim, J., Kong, M.J., Kim, J.I., Park, J.-W., Park, K.M., 2017.

- Mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase deficiency exacerbates mitochondrial and cell damage after kidney ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28, 1200–1215.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
- Handy, D.E., Loscalzo, J., 2022. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic. Biol. Med.* 188, 146–161.
- Hassan, W., Noreen, H., Rehman, S., Kamal, M.A., da Rocha, J.B.T., 2021. Association of Oxidative Stress with Neurological Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 20, 1046–1072. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666211111141246>
- Hassanpour, S.H., Doroudi, A., 2023. Review of the antioxidant potential of flavonoids as a subgroup of polyphenols and partial substitute for synthetic antioxidants. *Avicenna J. Phytomedicine* 13, 354–376. <https://doi.org/10.22038/AJP.2023.21774>
- Hawkins, C.L., Davies, M.J., 2019. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.* 294, 19683–19708.
- Hayat, J., Akodad, M., Moumen, A., Baghour, M., Skalli, A., 2020. Heliyon Phytochemical screening , polyphenols , flavonoids and tannin content , antioxidant activities and FTIR characterization of *Marrubium vulgare* L . from 2 different localities of Northeast of Morocco. *Heliyon* 6, e05609. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05609>
- He, F., Gao, J., Pierce, E., Strong, P.J., Wang, H., Liang, L., 2015. In situ remediation technologies for mercury-contaminated soil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 8124–8147.
- He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., Ma, X., 2017. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell. Physiol. Biochem.* 44, 532–553.
- Hellweg, C.E., Berger, T., Matthiä, D., Baumstark-Khan, C., Hellweg, C.E., Matthiä, D., Berger, T., Baumstark-Khan, C., 2020. Radiation Risk Assessment. *Radiat. Sp. Relev. Risk Hum. Mission.* 87–93.
- Hemati, K., Pourhanifeh, M.H., Dehdashtian, E., Fatemi, I., Mehrzadi, S., Reiter, R.J., Hosseinzadeh, A., 2021. Melatonin and morphine: potential beneficial effects of co-use. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 35, 25–39.
- Hemmi, R.M.S.H., 2006. Dendritic Cells : Translating Innate to Adaptive Immunity 17–58.
- Henein, M.Y., Vancheri, S., Longo, G., Vancheri, F., 2022. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 12906.
- Herb, M., Schramm, M., 2021. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity. *Antioxidants* 10, 313.
- Hidajat, M., McElvenny, D.M., Ritchie, P., Darnton, A., Mueller, W., van Tongeren, M., Agius, R.M., Cherrie, J.W., de Vocht, F., 2019. Lifetime exposure to rubber dusts, fumes and N-

- nitrosamines and cancer mortality in a cohort of British rubber workers with 49 years follow-up. *Occup. Environ. Med.* 76, 250–258. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105181>
- Hidayat, R.P., 2020. N-acetylcysteine sebagai terapi toksisitas acetaminophen. *J. Med. Hutama* 2, 231–237.
- Ho, K.Y., Gwee, K.A., Cheng, Y.K., Yoon, K.H., Hee, H.T., Omar, A.R., 2018. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J. Pain Res.* 1937–1948.
- Hofer, T., Badouard, C., Bajak, E., Ravanat, J.-L., Mattsson, Å., Cotgreave, I.A., 2005. Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA.
- Höhn, A., Tramutola, A., Cascella, R., 2020. Proteostasis failure in neurodegenerative diseases: focus on oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 5497046.
- Homayounpour, P., Shariatifar, N., Alizadeh-Sani, M., 2021. Development of nanochitosan-based active packaging films containing free and nanoliposome caraway (*Carum carvi*. L) seed extract. *Food Sci. Nutr.* 9, 553–563.
- Hongzhi, D., Xiaoying, H., Yujie, G., Le, C., Yuhuan, M., Dahui, L., Luqi, H., 2022. Classic mechanisms and experimental models for the inflammatory effect of traditional Chinese medicine 108–119. <https://doi.org/10.1002/ame2.12224>
- Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., Suen, M.M.Y., Underwood, F.E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D.Y., Wong, V.W.S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., Ng, S.C., 2017. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 153, 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- Huang, C.Y., Chen, J.Y., Kuo, C.H., Pai, P.Y., Ho, T.J., Chen, T.S., Tsai, F.J., Padma, V. V., Kuo, W.W., Huang, C.Y., 2018. Mitochondrial ROS-induced ERK1/2 activation and HSF2-mediated AT1R upregulation are required for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Cell. Physiol.* 233, 463–475. <https://doi.org/10.1002/jcp.25905>
- Huang, Y., Bai, C., He, F., Xie, Y., Zhou, H., 2020. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacol. Res.* 158, 104939. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104939>
- Huong, T.T., 2020. RESEARCH ON CHEMICAL COMPOSITIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF PARAMIGNYA TRIMERA (OILV.) GUILLE.) AND MORINDA LONGISSIMA Y. Z. RUAN. *Summ. Dr. THESIS Chem.* 1–22.
- Idikio, H.A., 2011. Human cancer classification: a systems biology- based model integrating morphology, cancer stem cells, proteomics, and genomics. *J. Cancer* 2, 107–115. <https://doi.org/10.7150/jca.2.107>
- Ilango, S., Sahoo, D.K., Paital, B., Kathirvel, K., Gabriel, J.I., Subramaniam, K., Jayachandran, P., Dash, R.K., Hati, A.K., Behera, T.R., Mishra, P., Nirmaladevi, R., 2022. A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. *Cancers (Basel)*. 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14184539>

- Inbathamizh, L., Ponnu, T.M., Mary, E.J., 2013. In vitro evaluation of antioxidant and anticancer potential of *Morinda pubescens* synthesized silver nanoparticles. *J. Pharm. Res.* 6, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2012.11.010>
- Indrawati, L., Ascobat, P., Bela, B., Abdullah, M., Surono, I.S., 2017. The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 26, 606–612. <https://doi.org/10.6133/apjcn.062016.02>
- Ingólfsson, H.I., Melo, M.N., Van Eerden, F.J., Arnarez, C., Lopez, C.A., Wassenaar, T.A., Periole, X., De Vries, A.H., Tieleman, D.P., Marrink, S.J., 2014. Lipid organization of the plasma membrane. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 14554–14559.
- Inupakutika, M.A., Sengupta, S., Devireddy, A.R., Azad, R.K., Mittler, R., 2016. The evolution of reactive oxygen species metabolism. *J. Exp. Bot.* erw382.
- Irato, P., Santovito, G., 2021. Enzymatic and non-enzymatic molecules with antioxidant function. *Antioxidants*.
- Ishaque, S., Arshad, A., Haider, M., Fatima, F., 2021. Phenolic acid profiling by RP-HPLC: evaluation of antibacterial and anticancer activities of *Canocarpus Erectus* plant extracts. *Biol. Clin. Sci. Res. J.* 1–9.
- Ishihara, J., Ishihara, A., Sasaki, K., Lee, S.S.-Y., Williford, J.-M., Yasui, M., Abe, H., Potin, L., Hosseinchi, P., Fukunaga, K., 2019. Targeted antibody and cytokine cancer immunotherapies through collagen affinity. *Sci. Transl. Med.* 11, eaau3259.
- Islamian, J.P., Mehrali, H., 2015. Lycopene as a carotenoid provides radioprotectant and antioxidant effects by quenching radiation-induced free radical singlet oxygen: an overview. *Cell J.* 16, 386.
- Ismail, A.F.M., Salem, A.A.M., Eassawy, M.M.T., 2016. Hepatoprotective effect of grape seed oil against carbon tetrachloride induced oxidative stress in liver of γ -irradiated rat. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 160, 1–10.
- Iuchi, K., Takai, T., Hisatomi, H., 2021. Cell death via lipid peroxidation and protein aggregation diseases. *Biology (Basel)*. 10, 399.
- Jagtap, U.B., Panaskar, S.N., Bapat, V.A., 2010. Evaluation of antioxidant capacity and phenol content in jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) fruit pulp. *Plant Foods Hum. Nutr.* 65, 99–104. <https://doi.org/10.1007/s11130-010-0155-7>
- Jahanafrooz, Z., Baradaran, B., Mosafer, J., Hashemzaei, M., Rezaei, T., Mokhtarzadeh, A., Hamblin, M.R., 2020. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discov. Today* 25, 552–560.
- Jain, D., Chaudhary, P., Varshney, N., Bin Razzak, K.S., Verma, D., Khan Zahra, T.R., Janmeda, P., Sharifi-Rad, J., Daştan, S.D., Mahmud, S., 2021. Tobacco smoking and liver cancer risk: potential avenues for carcinogenesis. *J. Oncol.* 2021, 5905357.
- Jakacki, R.I., Foley, M.A., Horan, J., Wang, J., Kieran, M.W., Bowers, D.C., Bouffet, E., Zacharoulis, S., Gill, S.C., 2016. Single-agent erlotinib versus oral etoposide in patients with recurrent or refractory pediatric ependymoma: a randomized open-label study. *J. Neurooncol.*

129, 131–138.

- Jan, R., 2019. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Adv. Pharm. Bull.* 9, 205.
- Jargin, S., 2020. Chromosomal rearrangements of RET/PTC in post-Chernobyl thyroid cancer. *Multidiscip. Cancer Investig.* 4, 28–35.
- Jargin, S. V., 2022. Low-dose ionizing radiation: Overestimation of effects and overtreatment. *Int. J. Environ. Sci.* 7.
- Jayachandran, T.P., Harindran, J., 2019. COMPARATIVE PHARMACOGNOSTIC, PHYTOCHEMICAL SCREENING OF MORINDA TINCTORIA (ROXB.) LEAF EXTRACT COLLECTED AT DIFFERENT SEASONS.
- Jayaraj, R., Megha, P., Sreedev, P., 2016. Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip. Toxicol.* 9, 90–100. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0012>
- Jeba Malar, T.R.J., Antonyswamy, J., Vijayaraghavan, P., Ock Kim, Y., Al-Ghamdi, A.A., Elshikh, M.S., Hatamleh, A.A., Al-Dosary, M.A., Na, S.W., Kim, H.-J., 2020. In-vitro phytochemical and pharmacological bio-efficacy studies on *Azadirachta indica* A. Juss and *Melia azedarach* Linn for anticancer activity. *Saudi J. Biol. Sci.* 27, 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.11.024>
- Jedage, H.D., Manjunath, K.P., 2016. Phytochemical, pharmacological evaluation of *Morinda pubescens* JE Sm. bark extract for nephroprotective activity. *AYU (An Int. Q. J. Res. Ayurveda)* 37, 244–249.
- Jeong, S.-H., Lee, J.-K., Seo, K.W., Min, J.-S., 2023. Treatment and prevention of postoperative leakage after gastrectomy for gastric cancer. *J. Clin. Med.* 12, 3880.
- Jeune, K.S., Desrues, B., Belleguic, C., Brinchault, G., Trionnaire, S. Le, 2017. Soluble CD14 acts as a DAMP in human macrophages: origin and involvement in inflammatory cytokine / chemokine production. <https://doi.org/10.1096/fj.201600772R>
- Jiang, Y., Chen, L., Zeng, J., Wang, Y., Chen, Y., Chen, S., Xu, J., He, X., 2024. Anti-inflammatory monoterpenes from morinda (*Morinda officinalis* How.). *Phytochemistry* 220, 114034.
- Jîtcă, G., Fogarasi, E., Osz, B.E., Vari, C.E., Fülöp, I., Croitoru, M.D., Rusz, C.M., Dogaru, M.T., 2021. Profiling the concentration of reduced and oxidized glutathione in rat brain using HPLC/DAD chromatographic system. *Molecules* 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26216590>
- Joshi, D., Mittal, D.K., Shukla, S., Srivastav, A.K., Srivastav, S.K., 2014. N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: a histopathological approach. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 28, 218–226.
- Joshi, S.S., Badgwell, B.D., 2021. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 264–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>

- Jucá, M.M., Cysne Filho, F.M.S., de Almeida, J.C., Mesquita, D. da S., Barriga, J.R. de M., Dias, K.C.F., Barbosa, T.M., Vasconcelos, L.C., Leal, L.K.A.M., Ribeiro, J.E., Vasconcelos, S.M.M., 2020. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Nat. Prod. Res.* 34, 692–705. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588>
- Julkunen-Tiitto, R., 1985. Phenolic Constituents in the Leaves of Northern Willows: Methods for the Analysis of Certain Phenolics. *Nutr. Toxicol. Asp. Food Saf.* 33, 448.
- Juyal, D., Thawani, V., Thaledi, S., Joshi, M., 2014. Ethnomedical properties of *Taxus wallichiana* Zucc. (Himalayan yew). *J. Tradit. Complement. Med.* 4, 159–161. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.136544>
- Juybari, K.B., Hosseinzadeh, A., Ghaznavi, H., Kamali, M., Sedaghat, A., Mehrzadi, S., Naseripour, M., 2019. Melatonin as a modulator of degenerative and regenerative signaling pathways in injured retinal ganglion cells. *Curr. Pharm. Des.* 25, 3057–3073.
- Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M., Aslanturk, A., 2013. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food Chem. Toxicol.* 55, 456–462.
- Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C.J., Tuma, F., 2023. Physiology, liver.
- Kalyanaraman, B., Cheng, G., Hardy, M., Ouari, O., Bennett, B., Zielonka, J., 2018. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies. *Redox Biol.* 15, 347–362.
- Kamani, M., Akgor, U., Gültekin, M., 2022. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancermedicallscience* 16.
- Kampjut, D., Sazanov, L.A., 2019. Structure and mechanism of mitochondrial proton-translocating transhydrogenase. *Nature* 573, 291–295.
- Kandasamy, G., Almaghaslah, D., Almanasef, M., Vasudevan, R., Alqahtani, A., Maheswari, C., 2021. A study of prescribing patterns for non-steroidal antiinflammatory drugs in a tertiary care teaching hospital. *Indian J Pharma Sci* 83, 287–292.
- Kapoor, B., Gulati, M., Gupta, R., Singh, S.K., Gupta, M., Nabi, A., Chawla, P.A., 2021. A review on plant flavonoids as potential anticancer agents. *Curr. Org. Chem.* 25, 737–747.
- Karaaslan Ayhan, N., Rosenberg, E., 2021. Development of comprehensive liquid chromatography with diode array and mass spectrometric detection for the characterization of (poly-)phenolic and flavonoid compounds and application to asparagus. *Food Chem.* 354, 129518. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129518>
- Karakaş, D., Ari, F., Ulukaya, E., 2017. The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plant extracts. *Turkish J. Biol.* 41, 919–925. <https://doi.org/10.3906/biy-1703-104>
- Kathiravan, M., N Kale, A., Nilewar, S., 2016. Discovery and development of topoisomerase inhibitors as anticancer agents. *Mini Rev. Med. Chem.* 16, 1219–1229.

- Kaweetripob, W., Thongnest, S., Boonsombat, J., Batsomboon, P., Salae, A.-W., Prawat, H., Mahidol, C., Ruchirawat, S., 2023. Phukettosides A–E, mono- and bis-iridoid glycosides, from the leaves of *Morinda umbellata* L. *Phytochemistry* 216, 113890.
- Khan, D., Qindeel, M., Ahmed, N., Asad, M.I., Ullah Shah, K., 2021. Development of an intelligent, stimuli-responsive transdermal system for efficient delivery of Ibuprofen against rheumatoid arthritis. *Int. J. Pharm.* 610, 121242.
- Khan, M., Ali, S., Al Azzawi, T.N.I., Saqib, S., Ullah, F., Ayaz, A., Zaman, W., 2023. The key roles of ROS and RNS as a signaling molecule in plant–microbe interactions. *Antioxidants* 12, 268.
- Khandia, R., Munjal, A., 2020. Interplay between inflammation and cancer. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 119, 199–245.
- Khankeh, H.R., Vojdani, R., Saber, M., Imanieh, M., 2023. How do cancer patients refuse treatment? A grounded theory study. *BMC Palliat. Care* 22, 10.
- Khanna, H.D., Sinha, M.K., Khanna, S., Tandon, R., 2008. Oxidative stress in hypertension: association with antihypertensive treatment. *Indian J Physiol Pharmacol* 52, 283–287.
- Khanna, R., R, H., Bhadoriya, K., Tripathi, Y.C., Varshney, V.K., 2023. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of *Cupressus torulosa* D . DON needles extract and its chemical characterization. *J. Ethnopharmacol.* 314, 116578. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116578>
- Khok, X.W., NG, W.H.D., LEE, A.Y., YOON, H.J., DEVI, M.K., JOHNSTON, B., ANG, W.H.D., 2024. Journey towards resiliency: A systematic review and meta-synthesis of cancer patients' experiences. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 102640.
- Khoshandam, A., Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H., 2022. Pharmacokinetic of berberine, the main constituent of *Berberis vulgaris* L.: A comprehensive review. *Phyther. Res.* 36, 4063–4079.
- Khojraty, T.E., Ai, Z., Ballesteros, I., Eames, H.L., Mathie, S., 2022. Europe PMC Funders Group Distinct transcription factor networks control neutrophil-driven inflammation 22, 1093–1106. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00968-4>. Distinct
- Khumalo, G.P., Van Wyk, B.E., Feng, Y., Cock, I.E., 2022. A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of inflammation and inflammatory pain. *J. Ethnopharmacol.* 283, 114436. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114436>
- Khusro, A., Aarti, C., Agastian, P., 2020. Microwave irradiation-based synthesis of anisotropic gold nanoplates using *Staphylococcus hominis* as reductant and its optimization for therapeutic applications. *J. Environ. Chem. Eng.* 8, 104526.
- Kilonzo, M., Munisi, D., 2021. Antimicrobial activities and phytochemical analysis of *Harrisonia abyssinica* (Oliv) and *Vepris simplicifolia* (Verd) extracts used as traditional medicine in Tanzania. *Saudi J. Biol. Sci.* 28, 7481–7485. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.041>
- Kim, H.J., Han, S.J., Kim, D.J., Jang, H.C., Lim, S., Choi, S.H., Kim, Y.H., Shin, D.H., Kim, S.H., Kim, T.H., 2017. Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension: a randomized, multicenter study. *Korean J. Intern. Med.* 32, 497.

- Kim, M., Lee, E.J., Lim, K.-M., 2021. Ibuprofen increases the hepatotoxicity of ethanol through potentiating oxidative stress. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 29, 205.
- Kimeswenger, S., Schwarz, A., Födinger, D., Müller, S., Pehamberger, H., Schwarz, T., Jantschitsch, C., 2016. Infrared A radiation promotes survival of human melanocytes carrying ultraviolet radiation-induced DNA damage. *Exp. Dermatol.* 25, 447–452. <https://doi.org/10.1111/exd.12968>
- Kiran, K.U., 2022. Toxicopathological studies on carbendazim and its amelioration with vitamin e in female chicken.
- Kirici, M., Turk, C., Caglayan, C., 2017. Toxic effects of copper sulphate pentahydrate on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation of freshwater fish *Capoeta umbla* (Heckel, 1843) tissues. *Appl. Ecol. Environ. Res.* 15.
- Klebe, S., Leigh, J., Henderson, D.W., Nurminen, M., 2020. Asbestos, smoking and lung cancer: an update. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 258.
- Kocot, J., Luchowska-Kocot, D., Kielczykowska, M., Musik, I., Kurzepa, J., 2017. Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients* 9, 659.
- Kohi, T.W., von Essen, L., Masika, G.M., Gottvall, M., Dol, J., 2019. Cancer-related concerns and needs among young adults and children on cancer treatment in Tanzania: a qualitative study. *BMC Cancer* 19, 1–9.
- Kolli, D., Amperayani, K.R., Parimi, U., 2015. Total phenolic content and antioxidant activity of *Morinda tinctoria* leaves. *Indian J. Pharm. Sci.* 77, 226.
- Kopustinskiene, D.M., Jakstas, V., Savickas, A., Bernatoniene, J., 2020. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients* 12, 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
- Köroğlu, K.M., Çevik, Ö., Şener, G., Ercan, F., 2019. Apocynin alleviates cisplatin-induced testicular cytotoxicity by regulating oxidative stress and apoptosis in rats. *Andrologia* 51, 1–11. <https://doi.org/10.1111/and.13227>
- Kose, O., Rachidi, W., Beal, D., Erkekoglu, P., Fayyad-Kazan, H., Kocer Gumusel, B., 2020. The effects of different bisphenol derivatives on oxidative stress, DNA damage and DNA repair in RWPE-1 cells: A comparative study. *J. Appl. Toxicol.* 40, 643–654.
- Kowalska, J., Rok, J., Rzepka, Z., Wrześniok, D., 2021. Drug-induced photosensitivity—from light and chemistry to biological reactions and clinical symptoms. *Pharmaceuticals* 14. <https://doi.org/10.3390/ph14080723>
- Kresnadi, D., Mulyo, K., 2016. Perbandingan pengaruh pemberian analgetik cox-2 degan asam mefenamat terhadap rasa nyeri pasca odontektomi (Impaksi kelas 1, Molar 3 Rahang Bawah). *J Ked Diponegoro* 5, 58–64.
- Krishnaiah, D., Nithyanandam, R., Sarbatly, R., 2012. Phytochemical constituents and activities of *Morinda citrifolia* L. *Phytochem. Glob. Perspect. their role Nutr. Heal.* 127–150.
- Krishnakumar, N.M., Latha, P.G., Suja, S.R., Rajasekharan, S., 2016. A comparative study on in-vitro free radical scavenging potential of different solvent extracts of *Morinda umbellata* Linn.

- and its quantitative phytochemical constituents. *Int. J. Pharm. Res.* 8, 39–45.
- Krisko, A., Radman, M., 2019. Protein damage, ageing and age-related diseases. *Open Biol.* 9, 180249.
- Kroemer, G., Pouyssegur, J., 2008. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 13, 472–482.
- Krzyszczyk, P., Acevedo, A., Davidoff, E.J., Timmins, L.M., Marrero-Berrios, I., Patel, M., White, C., Lowe, C., Sherba, J.J., Hartmanshenn, C., 2018. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology* 6, 79–100.
- Ku, K.M., Kim, H.S., Kim, S.K., Kang, Y.-H., 2014. Correlation Analysis Between Antioxidant Activity and Phytochemicals in Korean Colored Corns Using Principal Component Analysis. *J. Agric. Sci.* 6, 1. <https://doi.org/10.5539/jas.v6n4p1>
- Kudryavtseva, A. V, Krasnov, G.S., Dmitriev, A.A., Alekseev, B.Y., Kardymon, O.L., Sadritdinova, A.F., Fedorova, M.S., Pokrovsky, A. V, Melnikova, N. V, Kaprin, A.D., 2016. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget* 7, 44879.
- Kulig, W., Cwiklik, L., Jurkiewicz, P., Rog, T., Vattulainen, I., 2016. Cholesterol oxidation products and their biological importance. *Chem. Phys. Lipids* 199, 144–160.
- Kumar, A., Khushboo, Pandey, R., Sharma, B., 2020a. Modulation of superoxide dismutase activity by mercury, lead, and arsenic. *Biol. Trace Elem. Res.* 196, 654–661.
- Kumar, A., Patil, M., Kumar, P., Bhatti, R.C., Kaur, R., Sharma, N.K., Singh, A.N., 2021. *Mallotus philippensis* (Lam.) Müll. Arg.: A review on its pharmacology and phytochemistry. *J. HerbMed Pharmacol.* 10, 31–50. <https://doi.org/10.34172/jhp.2021.03>
- Kumar, A., Patil, M., Kumar, P., Bhatti, R.C., Kaur, R., Sharma, N.K., Singh, A.N., 2020b. *Mallotus philippensis* (Lam.) Mull. Arg.: A comprehensive review on ethnomedicinal uses. *Ethnobiol. Conserv.* 9. <https://doi.org/10.15451/EC2020-05-9.19-1-44>
- Kumar, A., Raorane, C.J., Rawat, D., Prajapati, P., Raj, R., Kumar, D., Kim, S.-C., Raj, V., Kushwaha, S., 2023. Atenolol ameliorates skeletal muscle atrophy and oxidative stress induced by cast immobilization in rats. *Biomedicines* 11, 1269.
- Kumar Bhandary, S., Kumari, S.N., Bhat, V.S., Prasad Bekal, M., 2012. PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL SCREENING OF VARIOUS EXTRACTS OF PUNICA GRANATUM PEEL, WHOLE FRUIT AND SEEDS 1 2 3, Nitte University Journal of Health Science PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL-Satheesh Kumar Bhandary NUJHS.
- Kumar, G., * K.J., Kumar³, C.A., P, U., Sanjay⁴, Swamy⁵, B.V., Kumar⁶, D.K., 2007. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *Trop. J. Pharm. Res.* 101, 330–333. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.038>
- Kumar, M., Sambhu, T., Mayank, M., Snehasis, G., 2022. Anti - inflammatory potential of cannabidiol (CBD) on combination of caecal slurry , LPS , and E . coli - induced systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in Sprague Dawley Rats. *Inflammopharmacology* 30, 225–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00901-z>

- Kwon, N., Kim, D., Swamy, K.M.K., Yoon, J., 2021. Metal-coordinated fluorescent and luminescent probes for reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). *Coord. Chem. Rev.* 427, 213581. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213581>
- Labulo, A.H., David, O.A., Terna, A.D., 2022. Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Morinda lucida* leaf extract and evaluation of its antioxidant and antimicrobial activity. *Chem. Pap.* 76, 7313–7325. <https://doi.org/10.1007/s11696-022-02392-w>
- Lakshmi, S.P., Reddy, A.T., Kodihela, L.D., Varadacharyulu, N.C., 2020. Epigallocatechin gallate diminishes cigarette smoke-induced oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammation in human bronchial epithelial cells. *Life Sci.* 259, 118260. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118260>
- Lalani, A.R., Rastegar-Pouyani, N., Askari, A., Tavajohi, S., Akbari, S., Jafarzadeh, E., 2024. Food Additives, Benefits, and Side Effects: A Review Article. *J. Chem. Heal. Risks* 14.
- Lambert, A.W., Pattabiraman, D.R., Weinberg, R.A., 2017. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 168, 670–691. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>
- Lambeth, J.D., Neish, A.S., 2014. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 9, 119–145.
- Land, W.G., Agostinis, P., Gasser, S., 2016. Transplantation and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). *Am. J. Transplant.* 16, 3338–3361. <https://doi.org/10.1111/ajt.13963>
- Langhendries, J.P., 2021. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), prostanoids and the developmental kidney: a subtle compromise, in: *Paediatric Clinical Pharmacology*. CRC Press, pp. 397–402.
- Larson, R.C., Maus, M. V, 2021. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat. Rev. Cancer* 21, 145–161.
- Lauko, A., Lo, A., Ahluwalia, M.S., Lathia, J.D., 2022. Cancer cell heterogeneity & plasticity in glioblastoma and brain tumors. *Semin. Cancer Biol.* 82, 162–175. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.02.014>
- Lawal, H.O., Etatuvie, S.O., Fawehinmi, A.B., 2012. Ethnomedicinal and pharmacological properties of *Morinda lucida*. *J. Nat. Prod.* 5, 93–99.
- Lawrence, M.L., Elhendawi, M., Morlock, M., Liu, W., Liu, S., Palakkan, A., Seidl, L.F., Hohenstein, P., Sjögren, A.K., Davies, J.A., 2022. Human iPSC-derived renal organoids engineered to report oxidative stress can predict drug-induced toxicity. *iScience* 25. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103884>
- Lee, G.Y., Han, S.N., 2018. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 10, 1614.
- Lielieveld, S., Wilson, J., Dovrou, E., Mishra, A., Lakey, P.S.J., Shiraiwa, M., Pöschl, U., Berkemeier, T., 2021. Hydroxyl Radical Production by Air Pollutants in Epithelial Lining Fluid Governed by Interconversion and Scavenging of Reactive Oxygen Species. *Environ. Sci. Technol.* 55, 14069–14079. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03875>

- Leon, C., Tokarev, A., Bouchnita, A., 2023. Modelling of the Innate and Adaptive Immune Response to SARS Viral Infection , Cytokine Storm and Vaccination 1–30.
- Leong, S.P., Naxerova, K., Keller, L., Pantel, K., Witte, M., 2022. Molecular mechanisms of cancer metastasis via the lymphatic versus the blood vessels. *Clin. Exp. Metastasis* 39, 159–179.
- Letourneau, M., Wang, K., Mailloux, R.J., 2021. Protein S-glutathionylation decreases superoxide/hydrogen peroxide production xanthine oxidoreductase. *Free Radic. Biol. Med.* 175, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.243>
- Letts, J.A., Sazanov, L.A., 2017. Clarifying the supercomplex: the higher-order organization of the mitochondrial electron transport chain. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 24, 800–808.
- Leyane, T.S., Jere, S.W., Houreld, N.N., 2022. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 7273.
- Li, C., Su, X., Li, F., Fu, J., Wang, H., Li, B., Chen, R., Kang, J., 2019. Cytotoxic quinones from the aerial parts of *Morinda umbellata* L. *Phytochemistry* 167, 112096.
- Li, J., Zhang, H.L., Jiang, L., Yang, D.P., Ma, W., George, Q.L., 2010. Chemical constitution of the roots from *Morinda officinalis*. *J. South-Central Univ. Natl.* 29, 53–56.
- Li, Li, R., Xu, Y.-X., Baak, J.P.A., Gao, J.-H., Shu, J.-Q., Jing, L.-J., Meng, X.-L., Wen, C.-B., Gan, Y.-X., 2021. Traditional Chinese medicine *Aconiti radix Cocta* improves rheumatoid arthritis via suppressing COX-1 and COX-2. *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* 2021, 5523870.
- Li, N., Jiang, W., Wang, W., Xiong, R., Wu, X., Geng, Q., 2021. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases. *Pharmacol. Res.* 166, 105466.
- Li, R., Jia, Z., Trush, M.A., 2016. Defining ROS in biology and medicine. *React. Oxyg. species (Apex, NC)* 1, 9.
- Li, R., Wu, H., Ding, J., Fu, W., Gan, L., Li, Y., 2017. Mercury pollution in vegetables, grains and soils from areas surrounding coal-fired power plants. *Sci. Rep.* 7, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep46545>
- Li, X., Fang, P., Mai, J., Choi, E.T., Wang, H., Yang, X., 2013. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J. Hematol. Oncol.* 6, 1–19.
- Li, Xiang, Q., Xia, T., Meng, H., Liu, X., 2023. Design of nanoformulation of specialized pro-resolving mediators to facilitate inflammation resolution and disease treatment. *Nano Today* 52, 101978.
- Li, Y.-F., Liu, Y.-Q., Yang, M., Wang, H.-L., Huang, W.-C., Zhao, Y.-M., Luo, Z.-P., 2004. The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from *Morinda officinalis* on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone. *Life Sci.* 75, 1531–1538.
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M.R., Wu, H., 2020. The effect of developmental and

- environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol. Biochem.* 148, 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
- Li, Y., Zeng, Y., Yang, J., He, W., Chen, J., 2022. Phytochemistry Chemical constituents from the flowers of *Hypericum monogynum* L. with COX-2 inhibitory activity. *Phytochemistry* 193, 112970. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112970>
- Li, Y.B., Wang, L.L., Lai, X.P., Feng, F., Zhou, Y.J., 2011. Active anti-aging constituents in *Morinda officinalis*. *Cent. South Pharm.* 9, 101–103.
- Li, Z., 2020. Imaging of hydrogen peroxide (H₂O₂) during the ferroptosis process in living cancer cells with a practical fluorescence probe. *Talanta* 212, 120804.
- Liang, J., Bi, N., Wu, S., Chen, M., Lv, C., Zhao, L., Shi, A., Jiang, W., Xu, Y., Zhou, Z., 2017. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann. Oncol.* 28, 777–783.
- Libby, P., 2021. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 592, 524–533.
- Lin, L., Cheng, X., Yin, D., 2020. Aberrant DNA methylation in esophageal squamous cell carcinoma: biological and clinical implications. *Front. Oncol.* 10, 549850.
- Lin, Y., Zhao, W., Shi, W., Zhang, J., Zhang, K., Ding, Q., 2020. Pharmacological Activity , Pharmacokinetics , and Toxicity of Timosaponin AIII , a Natural Product Isolated From *Anemarrhena asphodeloides* Bunge : A Review 11, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00764>
- Lin, Zhang, Y., Bian, Y., Zhang, Y.-X., Du, R.-Z., Li, M., Tan, Y., Feng, X.-S., 2023. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the environment: Recent updates on the occurrence, fate, hazards and removal technologies. *Sci. Total Environ.* 904, 166897. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166897>
- Liskova, A., Koklesova, L., Samec, M., Varghese, E., Abotaleb, M., Samuel, S.M., Smejkal, K., Biringier, K., Petras, M., Blahutova, D., 2020. Implications of flavonoids as potential modulators of cancer neovascularity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 146, 3079–3096.
- Liu, M., Yang, C., Chu, Q., Fu, X., Zhang, Y., Sun, G., 2022. Superoxide dismutase and glutathione reductase as indicators of oxidative stress levels may relate to geriatric hip fractures' survival and walking ability: a propensity score matching study. *Clin. Interv. Aging* 1081–1090.
- Liu, R., Mabury, S.A., 2020. Synthetic phenolic antioxidants: A review of environmental occurrence, fate, human exposure, and toxicity. *Environ. Sci. Technol.* 54, 11706–11719.
- Liu, S., Jiang, Q., Zhao, X., Zhao, R., Wang, Yuanning, Wang, Yiming, Liu, J., Shang, Y., Zhao, S., Wu, T., 2021. A DNA nanodevice-based vaccine for cancer immunotherapy. *Nat. Mater.* 20, 421–430.
- Liu, W.-J., Chen, Y.-J., Chen, D.-N., Wu, Y.-P., Gao, Y.-J., Li, J., Zhong, W.-J., Jiang, L., 2018. A new pair of enantiomeric lignans from the fruits of *Morinda citrifolia* and their absolute configuration. *Nat. Prod. Res.* 32, 933–938.

- Liu, Z., Ren, Z., Zhang, J., Chuang, C.-C., Kandaswamy, E., Zhou, T., Zuo, L., 2018. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. *Front. Physiol.* 9, 360203.
- Lo'ay, A., Abu-Orabi, S.T., Hlail, H.M., Alkhatib, R.Q., Al-Dalahmeh, Y., Al-Qudah, M.A., 2023. *Anthemism cotula* L. from Jordan: Essential oil composition, LC-ESI-MS/MS profiling of phenolic acids-flavonoids and in vitro antioxidant activity. *Arab. J. Chem.* 16, 104470.
- Long, K., Suresh, K., 2020. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology* 25 Suppl 2, 72–79. <https://doi.org/10.1111/resp.13915>
- Loonjang, K., Duangjinda, D., Phongpaichit, S., Sawangjaroen, N., Rattanaburi, S., Mahabusarakam, W., 2015a. A new anthraquinone from *Morinda elliptica* Ridl. *Nat. Prod. Res.* 29, 1833–1838.
- Loonjang, K., Duangjinda, D., Phongpaichit, S., Sawangjaroen, N., Rattanaburi, S., Mahabusarakam, W., 2015b. A new anthraquinone from *Morinda elliptica* Ridl. *Nat. Prod. Res.* 29, 1833–1838. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1009062>
- Lopes-Coelho, F., Martins, F., Pereira, S.A., Serpa, J., 2021. Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3765.
- Lopez, L.R., Bleich, R.M., Arthur, J.C., 2021. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annu. Rev. Med.* 72, 243–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080719-091604>
- Lorente, L., Martín, M.M., González-Rivero, A.F., Pérez-Cejas, A., Abreu-González, P., Ramos, L., Argueso, M., Cáceres, J.J., Solé-Violán, J., Alvarez-Castillo, A., 2021. DNA and RNA oxidative damage are associated to mortality in patients with cerebral infarction. *Med. Intensiva (English Ed.)* 45, 35–41.
- Luana Carvalho de Queiroz, J., Medeiros, I., Costa Trajano, A., Piuvezam, G., Clara de França Nunes, A., Souza Passos, T., Heloneida de Araújo Morais, A., 2022. Encapsulation techniques perfect the antioxidant action of carotenoids: A systematic review of how this effect is promoted. *Food Chem.* 385, 132593. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132593>
- Lucas, G.N.C., Leitao, A.C.C., Alencar, R.L., Xavier, R.M.F., Daher, E.D.F., Silva, G.B. da, 2018. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian J. Nephrol.* 41, 124–130.
- Luo, H., Wang, Yi, Qin, Q., Wang, Yihai, Xu, J., He, X., 2021a. Anti-inflammatory naphthoates and anthraquinones from the roots of *Morinda officinalis*. *Bioorg. Chem.* 110, 104800.
- Luo, H., Wang, Yi, Qin, Q., Wang, Yihai, Xu, J., He, X., 2021b. Anti-inflammatory naphthoates and anthraquinones from the roots of *Morinda officinalis*. *Bioorg. Chem.* 110, 104800. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104800>
- Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., van Heemst, D., 2020. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Res. Rev.* 57, 100982.
- Mačkić, S., Ahmetović, N., 2011. Toxicological profiles of highly hazardous herbicides with special reference to carcinogenicity to humans. *Herbologia* 12, 55–60.

- Magnani, F., Mattevi, A., 2019. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 59, 91–97.
- Mahendra, M., Jayaraj, B.S., Lokesh, K.S., Ganguly, K., 2021. Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1 β) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD.
- Maldonado, E., Morales-Pison, S., Urbina, F., Solari, A., 2023. Aging hallmarks and the role of oxidative stress. *Antioxidants* 12, 651.
- Malik, M.S., Alsantali, R.I., Jassas, R.S., Alsimaree, A.A., Syed, R., Alsharif, M.A., Kalpana, K., Morad, M., Althagafi, I.I., Ahmed, S.A., 2021. Journey of anthraquinones as anticancer agents—a systematic review of recent literature. *RSC Adv.* 11, 35806–35827.
- Malqui, H., Anarghou, H., Merzouki, M., Najimi, M., Chigr, F., 2022. Effects of Mercury on General Homeostasis and Liver–Brain Interaction, in: *Nutrition and Human Health: Effects and Environmental Impacts*. Springer, pp. 235–247.
- Manoharan, S., Guillemin, G.J., Abiramasundari, R.S., Essa, M.M., Akbar, M., Akbar, M.D., 2016. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, and Huntington’s Disease: A Mini Review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 8590578. <https://doi.org/10.1155/2016/8590578>
- Manon, L., Béatrice, B., Thierry, O., Jocelyne, P., Fathi, M., Evelyne, O., Alain, B., 2015. Antimutagenic potential of harpagoside and *Harpagophytum procumbens* against 1-nitropyrene. *Pharmacogn. Mag.* 11, S29.
- Mans, D.R.A., Djotaroeno, M., Friperon, P., Pawirodihardjo, J., 2019. Phytochemical and pharmacological support for the traditional uses of zingiberacea species in Suriname - A review of the literature. *Pharmacogn. J.* 11, 1511–1525. <https://doi.org/10.5530/PJ.2019.11.232>
- Maoka, T., 2020. Carotenoids as natural functional pigments. *J. Nat. Med.* 74, 1–16.
- Mapuskar, K.A., Wen, H., Holanda, D.G., Rastogi, P., Steinbach, E., Han, R., Coleman, M.C., Attanasio, M., Riley, D.P., Spitz, D.R., 2019. Persistent increase in mitochondrial superoxide mediates cisplatin-induced chronic kidney disease. *Redox Biol.* 20, 98–106.
- Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J.M., Aldasoro, M., Victor, V.M., Mauricio, M.D., 2019. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 8563845. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
- Mariano, A., Bigioni, I., Mattioli, R., Di Sotto, A., Leopizzi, M., Garzoli, S., Mariani, P.F., Dalla Vedova, P., Ammendola, S., Scotto d’Abusco, A., 2022. *Harpagophytum procumbens* root extract mediates anti-inflammatory effects in osteoarthritis synoviocytes through CB2 Activation. *Pharmaceuticals* 15, 457.
- Marinho, A.D., Silveira, J.A.M., Chaves-Filho, A.J.M., Macedo, D.S., Carmo, L.D., Alencar, N.M.N., Costa, P.H.S., Lopes, P.L., Nogueira-Junior, F.A., Alves, N.T.Q., 2020. Protective effects of a lipid transfer protein isolated from *Morinda citrifolia* seeds in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Rev. Bras. Farmacogn.* 30, 568–576.

- Marklund, S.L., Westman, N.G., Lundgren, E., Roos, G., 1982. Copper- and zinc-containing superoxide dismutase, manganese-containing superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human cell lines and normal human tissues. *Cancer Res.* 42, 1955–1961.
- Martin, E.A., 2010. *Oxford concise medical dictionary*. Oxford University Press New York.
- Martin, J.D., Cabral, H., Stylianopoulos, T., Jain, R.K., 2020. Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 251–266.
- Martoredjo, I., Calvão Santos, L.B., Vilhena, J.C.E., Rodrigues, A.B.L., de Almeida, A., Sousa Passos, C.J., Florentino, A.C., 2024. Trends in Mercury Contamination Distribution among Human and Animal Populations in the Amazon Region. *Toxics* 12, 204.
- Masenga, S.K., Kabwe, L.S., Chakulya, M., Kirabo, A., 2023. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
- Matsunaga, S., Nishiumi, S., Tagawa, R., Yoshida, M., 2018. Alterations in metabolic pathways in gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. *Microb. Pathog.* 124, 122–129.
- McArthur, K., Kile, B.T., 2018. Apoptotic caspases: multiple or mistaken identities? *Trends Cell Biol.* 28, 475–493.
- Medzhitov, R., 2021. The spectrum of inflammatory responses 1075, 1070–1075.
- Meléndez-Martínez, A.J., 2019. An Overview of Carotenoids, Apocarotenoids, and Vitamin A in Agro-Food, Nutrition, Health, and Disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, 1–11. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801045>
- Méndez-lópez, L.F., Laura, A., Garza, D., Gonzalez-villasana, V., 2024. Phytochemistry and Biological Activities of *Cissus trifoliata* against Carcinomas. <https://doi.org/10.20944/preprints202401.0147>
- Mendez-Romero, O., Ricardez-García, C., Castañeda-Tamez, P., Chiquete-Félix, N., Uribe-Carvajal, S., 2022. Thriving in oxygen while preventing ROS overproduction: No two systems are created equal. *Front. Physiol.* 13, 874321.
- Méndez-Sánchez, N., Valencia-Rodríguez, A., Vera-Barajas, A., Abenavoli, L., Scarpellini, E., Ponciano-Rodríguez, G., Wang, D.Q.-H., 2020. The mechanism of dysbiosis in alcoholic liver disease leading to liver cancer. *Hepatoma Res.* 6.
- Meric-Bernstam, F., Larkin, J., Tabernero, J., Bonini, C., 2021. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet* 397, 1010–1022.
- Merriell, S.W.D., Ingle, S.M., May, M.T., Martin, R.M., 2021. Retrospective cohort study evaluating clinical, biochemical and pharmacological prognostic factors for prostate cancer progression using primary care data. *BMJ Open* 11, e044420.
- Meydani, S.N., Blumberg, J.B., 2020. Vitamin E and the immune response, in: *Nutrient Modulation of the Immune Response*. CRC Press, pp. 223–238.
- Miao, Zhiruo, Miao, Zhiying, Shi, X., Wu, H., Yao, Y., Xu, S., 2022. The antagonistic effect of

- selenium on lead-induced apoptosis and necroptosis via P38/JNK/ERK pathway in chicken kidney. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 231, 113176. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113176>
- Michel, J., Abd Rani, N.Z., Husain, K., 2020. A Review on the Potential Use of Medicinal Plants From Asteraceae and Lamiaceae Plant Family in Cardiovascular Diseases. *Front. Pharmacol.* 11, 1–26. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00852>
- Michonneau, P., Fleurat-Lessard, P., Roblin, G., Béré, E., 2023. CuZn-superoxide dismutase is differentially modified in localization and expression by three abiotic stresses in miniature rose bushes. *Micron* 174, 103524.
- Miguel, C.B., Oliveira, R.V., Rodrigues, W.F., Tavares, G., Joinhas, S.C., da Cruz, M.A.G., de Souza Rezende, C.F., Alvarenga, A.M.P., da Silva Mateus, W., Silveira, M.L., 2022. In vitro antifungal activity of *Morinda citrifolia* (noni) extract against *Candida albicans*. *J. Infect. Dev. Ctries.* 16, 1206–1217.
- Milholli, L.A., Dalbó, J., Couto, C., Oliveira, M.M., Santos, J.G. dos, Peterle, G.T., Archanjo, A.B., Silva, P.I., Boeloni, J.N., Nunes, F.D., 2023. Effects of the juçara fruit (*Euterpe edulis* Martius) pulp and lyophilized extract on NRF2, KEAP1, SOD1, and GPX2 expression in human colorectal cancer cell lines. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 56, e12558.
- Millonig, G., Stadlmann, S., Vogel, W., 2005. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 445–447.
- Minutoli, L., Puzzolo, D., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Arcoraci, V., Bitto, A., Crea, G., Pisani, A., Squadrito, F., 2016. ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 2183026.
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A.M., Zujko, M.E., 2018. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv. Med. Sci.* 63, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Misrani, A., Tabassum, S., Yang, L., 2021. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 13, 57.
- Missiroli, S., Perrone, M., Genovese, I., Pinton, P., Giorgi, C., 2020. Cancer metabolism and mitochondria: Finding novel mechanisms to fight tumours. *EBioMedicine* 59.
- Miyazawa, Taiki, Burdeos, G.C., Itaya, M., Nakagawa, K., Miyazawa, Teruo, 2019. Vitamin E: regulatory redox interactions. *IUBMB Life* 71, 430–441.
- Miyoshi, N., Ishii, H., Nagai, K.I., Hoshino, H., Mimori, K., Tanaka, F., Nagano, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M., 2010. Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 40–45. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912407107>
- Mizobuchi, M., Ishidoh, K., Kamemura, N., 2022. A comparison of cell death mechanisms of antioxidants, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *Drug Chem. Toxicol.* 45, 1899–1906. <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1894701>

- Mohammad Salamatullah, A., Hayat, K., Mabood Husain, F., Asif Ahmed, M., Arzoo, S., Musaad Althbiti, M., Alzahrani, A., Al-Zaied, B.A.M., Kahlil Alyahya, H., Albader, N., Nafidi, H.A., Bourhia, M., 2022. Effects of Different Solvents Extractions on Total Polyphenol Content, HPLC Analysis, Antioxidant Capacity, and Antimicrobial Properties of Peppers (Red, Yellow, and Green (*Capsicum annum* L.)). Evidence-based Complement. *Altern. Med.* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/7372101>
- Mohammed, A., Tam, D.N.H., Vu, T.L.H., Tieu, T.M., Elfaituri, M.K., Trinh, N.N., Sagheir, E.A., Tran, L., Loc, T.T.H., Low, S.K., Mizukami, S., Hirayama, K., Huy, N.T., 2020. *Morinda morindoides*: A systematic review of its therapeutic activities. *South African J. Bot.* 131, 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.01.045>
- Moore, 2020. Coronary risks associated with diclofenac and other NSAIDs: an update. *Drug Saf.* 43, 301–318.
- Moore, R.A., Derry, S., Wiffen, P.J., Straube, S., Aldington, D.J., 2015. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur. J. Pain* 19, 1213–1223.
- Moshtagh, M., Mirlashari, J., Brown, H., 2023. Experiences of women with cancer living in the rural areas of Iran during the COVID-19 pandemic: a qualitative study. *Support. Care Cancer* 31, 376.
- Mossman, B.T., Gualtieri, A.F., 2020. Lung cancer: Mechanisms of carcinogenesis by asbestos. *Occup. cancers* 239–256.
- Mullol, J., Alobid, I., 2011. Combined oral and intranasal corticosteroid therapy: an advance in the management of nasal polyposis? *Ann. Intern. Med.* 154, 365–367.
- Murakami, M., Harada, M., Kamimura, D., Ogura, H., Okuyama, Y., Kumai, N., Okuyama, A., Singh, R., Jiang, J.-J., Atsumi, T., 2013. Disease-association analysis of an inflammation-related feedback loop. *Cell Rep.* 3, 946–959.
- Murata, K., Oyama, M., Ogata, M., Fujita, N., Takahashi, R., 2020. Oral administration of Jumihaidokuto inhibits UVB - induced skin damage and prostaglandin E2 production in HR - 1 hairless mice. *J. Nat. Med.* <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01465-y>
- Murphy, M.P., Bayir, H., Belousov, V., Chang, C.J., Davies, K.J.A., Davies, M.J., Dick, T.P., Finkel, T., Forman, H.J., Janssen-Heininger, Y., 2022. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nat. Metab.* 4, 651–662.
- Mutemberezi, V., Guillemot-Legris, O., Muccioli, G.G., 2016. Oxysterols: From cholesterol metabolites to key mediators. *Prog. Lipid Res.* 64, 152–169.
- Muzila, M., Ekholm, A., Nybom, H., Widén, C., Rumpunen, K., 2018. *Harpagophytum* germplasm varies in tuber peel and pulp content of important phenylpropanoids and iridoids. *South African J. Bot.* 115, 153–160.
- Myers, J.A., Miller, J.S., 2020. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 18, 85–100.
- Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington,

- K.M., Carneiro, F., Cree, I.A., 2020. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 76, 182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Nahar, L., Onder, A., Sarker, S.D., 2020. A review on the recent advances in HPLC, UHPLC and UPLC analyses of naturally occurring cannabinoids (2010–2019). *Phytochem. Anal.* 31, 413–457. <https://doi.org/10.1002/pca.2906>
- Naik, A.V., Sellappan, K., 2021. Assessment of Genotoxic potential of Annonacin and *Annona muricata* L. extracts on human breast cancer (MCF-7) cells. *Adv. Tradit. Med.* 21, 779–789. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00517-8>
- Naji, K.M., Al-Shaibani, E.S., Alhadi, F.A., Al-Soudi, S.A., D'souza, M.R., 2017. Hepatoprotective and antioxidant effects of single clove garlic against CCl₄-induced hepatic damage in rabbits. *BMC Complement. Altern. Med.* 17, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1916-8>
- Nakamura, H., Takada, K., 2021. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Sci.* 112, 3945–3952. <https://doi.org/10.1111/cas.15068>
- Nakano, M., Shinagawa, T., Eitaki, Y., Omae, K., Takeuchi, A., Iwasawa, S., Fukai, K., Yoshioka, N., Tanaka, S., Koda, S., 2021. Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 94, 1427–1439.
- Narasingam, M., Vijeepallam, K., Mohamed, Z., Pandey, V., 2017. Anxiolytic-and antidepressant-like activities of a methanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn.(noni) fruit in mice: Involvement of benzodiazepine-GABAergic, serotonergic and adrenergic systems. *Biomed. Pharmacother.* 96, 944–952.
- Nascentes Melo, L.M., Kumar, S., Riess, V., Szylo, K.J., Eisenburger, R., Schadendorf, D., Ubellacker, J.M., Tasdogan, A., 2023. Advancements in melanoma cancer metastasis models. *Pigment Cell Melanoma Res.* 36, 206–223.
- Naseer, S., Hussain, S., Naeem, N., Pervaiz, M., Rahman, M., 2018. The phytochemistry and medicinal value of *Psidium guajava* (guava). *Clin. phytoscience* 4, 1–8.
- Neagu, M., Constantin, C., Popescu, I.D., Zipeto, D., Tzanakakis, G., Nikitovic, D., Fenga, C., Stratakis, C.A., Spandidos, D.A., Tsatsakis, A.M., 2019. Inflammation and metabolism in cancer cell—mitochondria key player. *Front. Oncol.* 9, 348.
- Neisi, A., Nasab, F.K., Sepahvand, A., Falahi, B., Taherian, M., Farhadi, A., Asban, P., Pour, N.T., Farhadi, M., Dargahi, A., 2024. Exposure to Mercury in the Air and Its Effect on Cardiovascular Diseases (CVD): A Systematic Review. *Iran. J. Public Health* 53, 1033.
- Netea, M.G., Balkwill, F., Chonchol, M., Cominelli, F., Donath, M.Y., Giamarellos-bourboulis, E.J., Golenbock, D., Gresnigt, M.S., Heneka, M.T., Hoffman, H.M., Hotchkiss, R., Joosten, L.A.B., Kastner, D.L., Korte, M., Latz, E., Libby, P., Mandrup-poulsen, T., Mantovani, A., Mills, K.H.G., Nowak, K.L., Neill, L.A.O., Pickkers, P., Poll, T. Van Der, Ridker, P.M., Schalkwijk, J., Schwartz, D.A., Siegmund, B., 2017. A guiding map for inflammation. *Nat. Publ. Gr.* 18, 826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
- Ngbolua, J.-P.K.-N., 2018. A review on the Phytochemistry and Pharmacology of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and Future direction. *Discov. Phytomedicine* 5.

<https://doi.org/10.15562/phytomedicine.2018.58>

- Nguyen, P.-H., Choi, H.S., Ha, T.K.Q., Seo, J.Y., Yang, J.-L., Jung, D.-W., Williams, D.R., Oh, W.-K., 2017. Anthraquinones from *Morinda longissima* and their insulin mimetic activities via AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 40–44.
- Nguyen, P.H., Choi, H.S., Ha, T.K.Q., Seo, J.Y., Yang, J.L., Jung, D.W., Williams, D.R., Oh, W.K., 2017. Anthraquinones from *Morinda longissima* and their insulin mimetic activities via AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 27, 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.034>
- Nilsson, J., Pillai, D., Önning, G., Persson, C., Nilsson, Å., Åkesson, B., 2005. Comparison of the 2, 2'-azinobis-3-ethylbenzotiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) and ferric reducing anti-oxidant power (FRAP) methods to assess the total antioxidant capacity in extracts of fruit and vegetables. *Mol. Nutr. Food Res.* 49, 239–246.
- Nimachow, G., Rawat, J.S., Dai, O., 2010. Status of Himalayan yews in West Kameng district of Arunachal Pradesh. *Curr. Sci.* 98, 1434–1437.
- Njus, D., Kelley, P.M., Tu, Y.-J., Schlegel, H.B., 2020. Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radic. Biol. Med.* 159, 37–43.
- Nkeiruka and Amaka, 2019. Evaluation of Nutrient, Antinutrient and Phytochemical Properties of Noni Fruit (*Morinda citrifolia*) Concentrate, Pulp, and Seed. *J. Food Sci. Eng.* 9. <https://doi.org/10.17265/2159-5828/2019.09.003>
- Nor, N.H.M., Noor, S.M., Tohit, E.R.M., Othman, F., 2020. Anti-inflammatory effect of *Berberis vulgaris* extract in vivo. *Atherosclerosis* 315, e117.
- Nunomura, A., Perry, G., 2020. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: focus on microRNAs. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 2638130.
- Nurmik, M., Ullmann, P., Rodriguez, F., Haan, S., Letellier, E., 2020. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. *Int. J. Cancer* 146, 895–905. <https://doi.org/10.1002/ijc.32193>
- Nweze, N.E., 2012. In vitro anti-trypanosomal activity of *Morinda lucida* leaves. *African J. Biotechnol.* 11, 1812.
- O'Connor, D., Hou, D., Ok, Y.S., Mulder, J., Duan, L., Wu, Q., Wang, S., Tack, F.M.G., Rinklebe, J., 2019. Mercury speciation, transformation, and transportation in soils, atmospheric flux, and implications for risk management: A critical review. *Environ. Int.* 126, 747–761.
- Obeng, E., Kpodo, F.M., Tettey, C.O., Essuman, E.K., Adzinyo, O.A., 2020. Antioxidant, total phenols and proximate constituents of four tropical leafy vegetables. *Sci. African* 7, e00227. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00227>
- Odoh, U., Okwoli, Atteh, D., Osuala, Ngozi, F., 2020. Studies On the Pharmacognostic Profiling And Anticonvulsant Activity Of *Morinda lucida* Leaves Benth (Rubiaceae). *Br. J. Med. Heal. Res.* 07, 41–68. <https://doi.org/10.46624/bjmhr.2020.v7.i6.004>
- OECD, 2008. OECD; Guidline for the testing of chemical No; 425 retrieved from

<https://ntp.niehs.nih.gov/iccvar/suppdocs/feddocks/oecd/oecdtg425.pdf> 3, 27.

- Ogundare, A.O., Onifade, A.K., 2009. The antimicrobial activity of *Morinda lucida* leaf extract on *Escherichia coli*. *J. Med. Plants Res.* 3, 319–323.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95, 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Okoh, S.O., Asekun, O.T., Familoni, O.B., Afolayan, A.J., 2011. Composition and antioxidant activities of leaf and root volatile oils of *Morinda lucida*. *Nat. Prod. Commun.* 6, 1934578X1100601032.
- Oladeji, O.S., Oluyori, A.P., Dada, A.O., 2022a. Antiplasmodial activity of *Morinda lucida* Benth. Leaf and bark extracts against *Plasmodium berghei* infected mice. *Saudi J. Biol. Sci.* 29, 2475–2482. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.12.017>
- Oladeji, O.S., Oluyori, A.P., Dada, A.O., 2022b. Genus *Morinda*: An insight to its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and Industrial Applications. *Arab. J. Chem.* 15, 104024. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104024>
- Omidiani, N., Datkhile, K.D., Barmukh, R.B., 2020. Anticancer potentials of leaf, stem, and root extracts of *Achyranthes aspera* L. *Not. Sci. Biol.* 12, 546–555. <https://doi.org/10.15835/nsb12310764>
- Onate, A.J., Clark, P.A., Morris, Z.S., 2022. Using radiation therapy to prime and propagate an anti-tumor immune response against brain tumors. *Neuromolecular Med.* 24, 3–7.
- Önder, A., Çınar, A.S., Gençaslan, G., Çoban, T., 2020. Antioxidant potentials of the extracts from 14 selected medicinal plants. *J. Med. Herbs Ethnomedicine* 6, 19.
- Orlando, B.J., Lucido, M.J., Malkowski, M.G., 2015. The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. *J. Struct. Biol.* 189, 62–66.
- Osman, A., Salama, A., Emam, K., Mahmoud, M., 2020. Alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatocellular damage and oxidative stress in rats by *Anabaena oryzae* phycocyanin 1–9. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13562>
- Owiti, N.A., Nagel, Z.D., Engelward, B.P., 2021. Fluorescence Sheds Light on DNA Damage, DNA Repair, and Mutations. *Trends in cancer* 7, 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.10.006>
- Özdemir, C., Muratoğlu, B., Özel, B.N., Alpdündar-Bulut, E., Tonyalı, G., Ünal, Ş., Uçkan-Çetinkaya, D., 2023. Multiparametric analysis of etoposide exposed mesenchymal stem cells and Fanconi anemia cells: implications in development of secondary myeloid malignancy. *Clin. Exp. Med.* 23, 4511–4524.
- Pahwa, R., Goyal, A., Jialal, I., 2024. *Chronic Inflammation*. Treasure Island (FL).
- Pai, P.G., Shoeb, A., Gokul, P., Teerthanath, S., 2013. Evaluation of Renoprotective Effects of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. in a Murine Model of Gentamicin-induced Nephrotoxicity. *Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol.* 1, 23–28.

<https://doi.org/10.47893/ijppt.2013.1005>

- Paithankar, J.G., Saini, S., Dwivedi, S., Sharma, A., Chowdhuri, D.K., 2021. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere* 262, 128350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350>
- Pal, R., Pal, R., Thirumoorthy, N., 2012. World Journal of Pharmaceutical research MORINDA CITRIFOLIA ROOT ON N -NITROSODIETHYLAMINE 1, 893–908.
- Palu, A.K., West, B.J., Jensen, C.J., 2012. Noni seed oil topical safety, efficacy, and potential mechanisms of action.
- Panday, S., Talreja, R., Kavdia, M., 2020. The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc. Res.* 131, 104010.
- Papazoglou, P., Peng, L., Sachinidis, A., 2021. Epigenetic Mechanisms Involved in the Cardiovascular Toxicity of Anticancer Drugs. *Front. Cardiovasc. Med.* 8, 658900. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.658900>
- Parenti, C., Aricò, G., Pennisi, M., Venditti, A., Scoto, G.M., 2016. Harpagophytum procumbens extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. *Nat. Prod. Res.* 30, 1248–1255.
- Patel, H., Patel, V.H., 2015. Inflammation and metabolic syndrome-an overview. *Curr. Res. Nutr. Food Sci. J.* 3, 263–268.
- Patel, S.M., Dash, R.C., Hadden, M.K., 2021. Translesion synthesis inhibitors as a new class of cancer chemotherapeutics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 30, 13–24.
- Paul, A., Acharya, K., Chakraborty, N., 2023. Biosynthesis, extraction, detection and pharmacological attributes of vinblastine and vincristine, two important chemotherapeutic alkaloids of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don: a review. *South African J. Bot.* 161, 365–376.
- Paul, D., Kumari, P.K., Siddiqui, N., 2023. Yeast carotenoids: Cost-effective fermentation strategies for health care applications. *Fermentation* 9, 147.
- Pavithra, K.G., SundarRajan, P., Kumar, P.S., Rangasamy, G., 2023. Mercury sources, contaminations, mercury cycle, detection and treatment techniques: A review. *Chemosphere* 312, 137314.
- Pawelec, G., Goldeck, D., Derhovanessian, E., 2014. ScienceDirect Inflammation , ageing and chronic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 29, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.007>
- Pawlus, A.D., Su, B.N., Keller, W.J., Kinghorn, A.D., 2005. An anthraquinone with potent quinone reductase-inducing activity and other constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *J. Nat. Prod.* 68, 1720–1722. <https://doi.org/10.1021/np050383k>
- Peng, C., Zhou, Z.-M., Li, J., Luo, Y., Zhou, Y.-S., Ke, X.-H., Huang, K.-E., 2019. CCl(4)-Induced Liver Injury Was Ameliorated by Qi-Ge Decoction through the Antioxidant Pathway. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2019, 5941263. <https://doi.org/10.1155/2019/5941263>
- Perdana, M.R.G., Hermanto, B., Koendhori, E.B., 2022. Antibacterial Activity of Noni Fruit

Extract (*Morinda citrifolia*) against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int. J. Res. Publ.* 115.

- Petrick, J.L., Campbell, P.T., Koshiol, J., Thistle, J.E., Andreotti, G., Beane-Freeman, L.E., Buring, J.E., Chan, A.T., Chong, D.Q., Doody, M.M., Gapstur, S.M., Gaziano, J.M., Giovannucci, E., Graubard, B.I., Lee, I.-M., Liao, L.M., Linet, M.S., Palmer, J.R., Poynter, J.N., Purdue, M.P., Robien, K., Rosenberg, L., Schairer, C., Sesso, H.D., Sinha, R., Stampfer, M.J., Stefanick, M., Wactawski-Wende, J., Zhang, X., Zeleniuch-Jacquotte, A., Freedman, N.D., McGlynn, K.A., 2018. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br. J. Cancer* 118, 1005–1012. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0007-z>
- Petrou, A.L., Terzidaki, A., 2017. A meta-analysis and review examining a possible role for oxidative stress and singlet oxygen in diverse diseases. *Biochem. J.* 474, 2713–2731.
- Phakhodee, W., 2012. Distribution of naturally occurring anthraquinones, iridoids and flavonoids from *Morinda* genus: Chemistry and biological activity. *Walailak J. Sci. Technol.* 9, 173–188.
- Piątkowska, E., Biel, W., Witkowicz, R., Kępińska-Pacelik, J., 2022. Chemical composition and antioxidant activity of Asteraceae family plants. *Appl. Sci.* 12, 12293.
- Pilati, C., Letouzé, E., Nault, J.-C., Imbeaud, S., Boulai, A., Calderaro, J., Poussin, K., Franconi, A., Couchy, G., Morcrette, G., 2014. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 25, 428–441.
- Poureau, P., Metges, J., 2021. *Tech Science Press Fondamentaux de l'immunologie des Cancers Digestifs (Gastriques et Hépatocellulaires) Fundamentals of Digestive Cancers Immunology, Especially Gastric and Hepatocellular Carcinomas.* <https://doi.org/10.32604/Oncologie.2021.15525>
- Pouyfung, P., Choonate, S., Wongnoppavich, A., Rongnoparut, P., Chairatvit, K., 2019. Anti-proliferative effect of 8 α -tigloyloxyhirsutinolide-13-O-acetate (8 α TGH) isolated from *Vernonia cinerea* on oral squamous cell carcinoma through inhibition of STAT3 and STAT2 phosphorylation. *Phytomedicine* 52, 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.211>
- Poznyak, A. V., Grechko, A. V., Orekhova, V.A., Chegodaev, Y.S., Wu, W.-K., Orekhov, A.N., 2020. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 9. <https://doi.org/10.3390/biology9030060>
- Prasad, S.K., Pradeep, S., Shimavallu, C., Kollur, S.P., Syed, A., Marraiki, N., Egbuna, C., Gaman, M.-A., Kosakowska, O., Cho, W.C., Patrick-Iwuanyanwu, K.C., Ortega Castro, J., Frau, J., Flores-Holguín, N., Glossman-Mitnik, D., 2020. Evaluation of *Annona muricata* Acetogenins as Potential Anti-SARS-CoV-2 Agents Through Computational Approaches. *Front. Chem.* 8, 624716. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.624716>
- Praveena, A., Ramkumar, G., Sanjayan, K.P., 2012. Phytochemical screening of the extract of the root-bark of *Morinda tinctoria* (Rubiaceae) for secondary metabolites. *Res. J. Pharm. Technol.* 5, 83–87.

- Pretorius, E., Mncwangi, N.P., Kabongo, R.M., Chen, W., Vermaak, I., van der Bank, M., Viljoen, A.M., 2022. A quality control perspective on Devil's claw, *Harpagophytum procumbens* and *H. zeyheri*: phytochemical analysis and DNA barcoding. *South African J. Bot.* 146, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.09.029>
- Qiu, Z.-K., Liu, C.-H., Gao, Z.-W., He, J.-L., Liu, X., Wei, Q.-L., Chen, J.-S., 2016. The inulin-type oligosaccharides extract from *Morinda officinalis*, a traditional Chinese herb, ameliorated behavioral deficits in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Metab. Brain Dis.* 31, 1143–1149.
- Raduan, S.Z., Ahmed, Q.U., Kasmuri, A.R., Rusmili, M.R.A., Mia, M.A.R., Wan Sulaiman, W.M.A., Mahmood, M.H., Shaikh, M.F., 2022. ANTIOXIDANT CAPABILITIES OF *Litsea garciae* BARK EXTRACTS AND THEIR RELATION TO THE PHYTOCHEMICAL COMPOSITIONS. *Malaysian Appl. Biol.* 51, 99–118. <https://doi.org/10.55230/MABJOURNAL.V51I1.2038>
- Raeisi, S., Ghorbanihaghjo, A., Argani, H., Dastmalchi, S., Ghasemi, B., Ghazizadeh, T., Rashtchizadeh, N., Nemati, M., Abbasi, M.M., Bargahi, N., 2021. The effects of valsartan on renal klotho expression and oxidative stress in alleviation of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation.*
- Rafiq, S., Hackett, C.S., Brentjens, R.J., 2020. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 147–167.
- Rahimi, A., Razmkhah, K., Mehrnia, M., Mohamadnia, A., Sahebamee, H., Salehi, S., Asl, E.A., Tahmasebi, H., Shandiz, S.A.S., Davoudbeglou, F., 2016. Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and anti-analgesic compound from *Harpagophytum procumbens* based on their interactions with COX-2 enzyme. *Asian Pacific J. Trop. Dis.* 6, 227–231.
- Rajkumar, M., Amul, M., Sazid, A., Kumar, S.R., 2021. The Potent Plant for Traditional Medicine System: “*Achyranthes aspera*” 1–5.
- Ranjan, N., Singh, P.K., Maurya, N.S., 2022. Pharmaceuticals in water as emerging pollutants for river health: A critical review under Indian conditions. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 247, 114220.
- Rasal, V.P., Sinnathambi, A., Ashok, P., Yeshmaina, S., 2008. Wound healing and antioxidant activities of *Morinda citrifolia* leaf extract in rats. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* 7, 49–52.
- Rashed, W.M., Kandeil, M.A.M., Mahmoud, M.O., Ezzat, S., 2020. Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Egypt: A comprehensive overview. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 32, 1–11.
- Rashidian, G., Boldaji, J.T., Rainis, S., Prokić, M.D., Faggio, C., 2021. Oregano (*Origanum vulgare*) extract enhances zebrafish (*Danio rerio*) growth performance, serum and mucus innate immune responses and resistance against *Aeromonas hydrophila* challenge. *Animals* 11, 299.
- Rašković, A., Bukumirović, N., Paut Kusturica, M., Milić, N., Čabarkapa, V., Borišev, I., Čapo, I., Miljković, D., Stilinović, N., Mikov, M., 2019. Hepatoprotective and antioxidant potential of Pycnogenol® in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother. Res.* 33, 631–639. <https://doi.org/10.1002/ptr.6251>

- Rastogi, S., Pandey, M.M., Rawat, A.K.S., 2016. Traditional herbs: a remedy for cardiovascular disorders. *Phytomedicine* 23, 1082–1089. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.012>
- Ratheesh, M., Jose, S.P., Sheethal, S., Sindhu, A., Sandya, S., Asish, A., 2023. Ameliorating effect of polyherbal formulation (Febrojith) on acute and chronic inflammatory model via inhibiting inflammation and oxidative stress. *J. Ethnopharmacol.* 317, 116824. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116824>
- Razafimandimbison, S.G., McDowell, T.D., Halford, D.A., Bremer, B., 2009. Molecular phylogenetics and generic assessment in the tribe Morindeae (Rubiaceae–Rubioidae): How to circumscribe *Morinda* L. to be monophyletic? *Mol. Phylogenet. Evol.* 52, 879–886.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med.* 26, 1231–1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- Read, A., Schröder, M., 2021. The unfolded protein response: an overview. *Biology (Basel)*. 10, 384.
- Regassa, H., Sourirajan, A., Kumar, V., Pandey, S., Kumar, D., Dev, K., 2022. A Review of Medicinal Plants of the Himalayas with Anti-Proliferative Activity for the Treatment of Various Cancers. *Cancers (Basel)*. 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14163898>
- Reichert, C.O., De Freitas, F.A., Levy, D., Bydlowski, S.P., 2021. Oxysterols and mesenchymal stem cell biology. *Vitam. Horm.* 116, 409–436.
- Reimann, Z., Miller, J.R., Dahle, K.M., Hooper, A.P., Young, A.M., Goates, M.C., Magnusson, B.M., Crandall, A., 2020. Executive functions and health behaviors associated with the leading causes of death in the United States: A systematic review. *J. Health Psychol.* 25, 186–196.
- Reiter, R.J., Mayo, J.C., Tan, D., Sainz, R.M., Alatorre-Jimenez, M., Qin, L., 2016. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J. Pineal Res.* 61, 253–278.
- Remesh, A., 2012. Toxicities of anticancer drugs and its management. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol* 1, 2003–2319.
- Ren, J.-X., Li, C., Yan, X.-L., Qu, Y., Yang, Y., Guo, Z.-N., 2021. Crosstalk between oxidative stress and ferroptosis/oxytosis in ischemic stroke: possible targets and molecular mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021, 6643382.
- Ren, X., Zhang, M., Chen, L., Zhang, W., 2017. The anti - inflammatory effects of Yunnan Baiyao are involved in regulation of the phospholipase A2 / arachidonic acid metabolites pathways in acute inflammation rat model 4045–4053. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7104>
- Ren, X., Zhu, Y., Xie, L., Zhang, M., Gao, L., He, H., 2020. Yunnan Baiyao diminishes lipopolysaccharide-induced inflammation in osteoclasts 1–10. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13182>
- Ren, Z., Zhang, Y., Wang, S., 2022. A hybrid framework for lung cancer classification. *Electronics* 11, 1614.

- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic. Biol. Med.* 49, 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
- Ribeiro, D., Freitas, M., Silva, A.M.S., Carvalho, F., Fernandes, E., 2018. Antioxidant and pro-oxidant activities of carotenoids and their oxidation products. *Food Chem. Toxicol.* 120, 681–699.
- Richette, P., Latourte, A., Frazier, A., 2015. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin. Drug Saf.* 14, 1259–1268.
- Rizwan, S., ReddySekhar, P., MalikAsrar, B., 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.*
- Rocha, F., Sugahara, L.Y., Leimann, F.V., de Oliveira, S.M., da Silva Brum, E., Calhella, R.C., Barreiro, M.F., Ferreira, I.C.F.R., Ineu, R.P., Gonçalves, O.H., 2018. Nanodispersions of beta-carotene: effects on antioxidant enzymes and cytotoxic properties. *Food Funct.* 9, 3698–3706.
- Rodríguez-Bonilla, P., Gandía-Herrero, F., Matencio, A., García-Carmona, F., López-Nicolás, J.M., 2017. Comparative study of the antioxidant capacity of four stilbenes using ORAC, ABTS+, and FRAP techniques. *Food Anal. Methods* 10, 2994–3000.
- Rodríguez-García, A., García-Vicente, R., Morales, M.L., Ortiz-Ruiz, A., Martínez-López, J., Linares, M., 2020. Protein carbonylation and lipid peroxidation in hematological malignancies. *Antioxidants* 9, 1212.
- Roopalatha, U.C., Mala Nair, V., 2013. Phytochemical analysis of successive reextracts of the leaves of *Moringa oleifera* Lam. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5, 629–634.
- Roshanak, S., Behbahani, B.A., Shahidi, F., Yazdi, F.T., Vasiee, A.R., Norouzi, N., 2021. Evaluation of chlorophyll content, antioxidant activity and antimicrobial effect of Dandelion leaves extract. *Iran. Food Sci. Technol. Res. Journal/Majallah-i Pizhūhishhā-yi Ulūm va Sanāyī-i Ghazāyī-i Īrān* 17.
- Ruksiriwanich, W., Khantham, C., Muangsanguan, A., Phimolsiripol, Y., Barba, F.J., Sringarm, K., Rachtanapun, P., Jantanasakulwong, K., Jantrawut, P., Chittasupho, C., 2022. Guava (*Psidium guajava* L.) leaf extract as bioactive substances for anti-androgen and antioxidant activities. *Plants* 11, 3514.
- Rungay, H., Murphy, N., Ferrari, P., Soerjomataram, I., 2021. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients* 13, 3173.
- Ruslin, R., Yamin, Y., Kasmawati, H., Mangrura, S., Kadidae, L., Alroem, A., Arba, M., 2022. The search for cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for the treatment of inflammation disease: an in-silico study. *J. Multidiscip. Healthc.* 783–791.
- Saddhe, A.A., Malvankar, M.R., Karle, S.B., Kumar, K., 2019. Reactive nitrogen species: Paradigms of cellular signaling and regulation of salt stress in plants ☆. *Environ. Exp. Bot.* 161, 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2018.11.010>
- Sadeq, omar rashid, 2018. Hepatotoxicity associated with piroxicam therapy. *J. Pharm. Res.* 12,

554–559.

- Sahin, U., Türeci, Ö., 2018. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science* (80-.). 359, 1355–1360.
- Saito, T., Hatta, Y., Hayakawa, F., Takahashi, T., Hagihara, M., Iida, H., Minauchi, K., Yamazaki, E., Sugiura, I., Murayama, T., 2021. Combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 dose-escalation study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int. J. Hematol.* 113, 395–403.
- Saito, Y., 2021. Diverse cytoprotective actions of vitamin E isoforms-role as peroxy radical scavengers and complementary functions with selenoproteins. *Free Radic. Biol. Med.* 175, 121–129.
- Salehi, B., Azzini, E., Zucca, P., Maria Varoni, E., V. Anil Kumar, N., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Valere Tsouh Fokou, P., Peluso, I., 2020. Plant-derived bioactives and oxidative stress-related disorders: a key trend towards healthy aging and longevity promotion. *Appl. Sci.* 10, 947.
- Samadi, A., Sabuncuoglu, S., Samadi, M., Isikhan, S.Y., Chirumbolo, S., Peana, M., Lay, I., Yalcinkaya, A., Bjørklund, G., 2021. A comprehensive review on oxysterols and related diseases. *Curr. Med. Chem.* 28, 110–136.
- Sánchez-Alarcón, J., Milić, M., Bustamante-Montes, L.P., Isaac-Olivé, K., Valencia-Quintana, R., Ramírez-Durán, N., 2021. Genotoxicity of mercury and its derivatives demonstrated in vitro and in vivo in human populations studies. Systematic review. *Toxics* 9, 1–22. <https://doi.org/10.3390/toxics9120326>
- Sanchita, Sharma, A., 2018. Gene Expression Analysis in Medicinal Plants Under Abiotic Stress Conditions, Plant Metabolites and Regulation under Environmental Stress. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812689-9.00023-6>
- Sang, S., Cheng, X., Zhu, N., Stark, R.E., Badmaev, V., Ghai, G., Rosen, R.T., Ho, C.T., 2001a. Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Agric. Food Chem.* 49, 4478–4481. <https://doi.org/10.1021/jf010492e>
- Sang, S., He, K., Liu, G., Zhu, N., Cheng, X., Wang, M., Zheng, Q., Dong, Z., Ghai, G., Rosen, R.T., Ho, C.T., 2001b. A new unusual iridoid with inhibition of Activator Protein-1 (AP-1) from the leaves of *Morinda citrifolia* L. *Org. Lett.* 3, 1307–1309. <https://doi.org/10.1021/ol0156648>
- Sangrador-Deitos, M. V, Villanueva-Castro, E., Marian-Magaña, R., Rodríguez-Hernández, L.A., Guinto-Nishimura, G.Y., Gómez-Amador, J.L., Corona-Vázquez, T., Wegman-Ostorozky, T., Mejia, S., 2022. Carboplatin Plus Vincristine as an Alternative Chemotherapeutic Scheme in Patients With Glioblastoma. *Cureus* 14.
- Santos, A.L., Sinha, S., Lindner, A.B., 2018. The good, the bad, and the ugly of ROS: new insights on aging and aging-related diseases from eukaryotic and prokaryotic model organisms. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 1941285.
- Sapakal, V.D., Shikalgar, T.S., Ghadge, R. V, Adnaik, R.S., Naikwade, N.S., Magdum, C.S., 2008.

- In vivo screening of antioxidant profile: a review. *J. Herb. Med. Toxicol* 2, 1–8.
- Sarikaya, E., Doğan, S., 2020. Glutathione peroxidase in health and diseases. *Glutathione Syst. oxidative Stress Heal. Dis.* 49.
- Sato, Y., Okamoto, K., Kida, Y., Mitsui, Y., Kawano, Y., Sogabe, M., Miyamoto, H., Takayama, T., 2023. Overview of chemotherapy for Gastric Cancer. *J. Clin. Med.* 12, 1336.
- Schadendorf, D., Van Akkooi, A.C.J., Berking, C., Griewank, K.G., Gutzmer, R., Hauschild, A., Stang, A., Roesch, A., Ugurel, S., 2018. Melanoma. *Lancet* 392, 971–984.
- Schmidt, H.M., Kelley, E.E., Straub, A.C., 2019. The impact of xanthine oxidase (XO) on hemolytic diseases. *Redox Biol.* 21, 101072. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101072>
- Schuster, S., Johnson, C.D., Hennebelle, M., Holtmann, T., Taha, A.Y., Kirpich, I.A., Eguchi, A., Ramsden, C.E., Papouchado, B.G., McClain, C.J., 2018. Oxidized linoleic acid metabolites induce liver mitochondrial dysfunction, apoptosis, and NLRP3 activation in mice. *J. Lipid Res.* 59, 1597–1609.
- Sears, J.E., Boger, D.L., 2015. Total synthesis of vinblastine, related natural products, and key analogues and development of inspired methodology suitable for the systematic study of their structure–function properties. *Acc. Chem. Res.* 48, 653–662.
- Seixas, A.F., Quendera, A.P., Sousa, J.P., Silva, A.F.Q., Arraiano, C.M., Andrade, J.M., 2022. Bacterial response to oxidative stress and RNA oxidation. *Front. Genet.* 12, 821535.
- Selvamuthukumar, M., Shi, J., 2017. Recent advances in extraction of antioxidants from plant by-products processing industries. *Food Qual. Saf.* 1, 61–81. <https://doi.org/10.1093/fqs/fyx004>
- Semis, H.S., Gur, C., Ileriturk, M., Kaynar, O., Kandemir, F.M., 2021. Investigation of the anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester in a model of λ -Carrageenan–induced paw edema in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 40, S721–S738. <https://doi.org/10.1177/09603271211054436>
- Şener, Y.Z., Okşul, M., 2020. Effects of NSAIDs on kidney functions and cardiovascular system. *J. Clin. Hypertens* 22, 302.
- Senthil Kumar, S, V.K., P, S., 2017. Anticancer Activity of Methanolic Leaf Extract of *Morinda Tinctoria* Roxb. Against Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Bull. Pharm. Res.* 7, 1–8. <https://doi.org/10.21276/bpr.2017.7.2.4>
- Serafini, M.R., Santos, R.C., Guimarães, A.G., Dos Santos, J.P.A., Da Conceição Santos, A.D., Alves, I.A., Gelain, D.P., De Lima Nogueira, P.C., Quintans-Júnior, L.J., Bonjardim, L.R., De Souza Araújo, A.A., 2011. *Morinda citrifolia* linn leaf extract possesses antioxidant activities and reduces nociceptive behavior and leukocyte migration. *J. Med. Food* 14, 1159–1166. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0254>
- Sexton, R.E., Al Hallak, M.N., Diab, M., Azmi, A.S., 2020. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev.* 39, 1179–1203. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>

- SeyyedSalehi, M.S., Mohebbi, E., Sasanfar, B., Toorang, F., Zendehtdel, K., 2021. Dietary N-nitroso compounds intake and bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide* 115, 1–7.
- Shadel, G.S., Horvath, T.L., 2015. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell* 163, 560–569.
- Shah, N.N., Ahn, K.W., Litovich, C., He, Y., Sauter, C., Fenske, T.S., Hamadani, M., 2021. Is autologous transplant in relapsed DLBCL patients achieving only a PET+ PR appropriate in the CAR T-cell era? *Blood, J. Am. Soc. Hematol.* 137, 1416–1423.
- Shakeri, F., Kiani, S., Rahimi, G., Boskabady, M.H., 2024. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review. *Phyther. Res.* 38, 1882–1902.
- Shalan, N.A.A.M., Mustapha, N.M., Mohamed, S., 2017. Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 83, 46–53.
- Shams, M., Pokora, W., Khadivi, A., Aksmann, A., 2024. Superoxide dismutase in *Arabidopsis* and *Chlamydomonas*: diversity, localization, regulation, and role. *Plant Soil* 1–21.
- Sharma, A., 2018. Gene expression analysis in medicinal plants under abiotic stress conditions, in: *Plant Metabolites and Regulation under Environmental Stress*. Elsevier, pp. 407–414.
- Sharma, K., Pachauri, S.D., Khandelwal, K., Ahmad, H., Arya, A., Biala, P., Agrawal, S., Pandey, R.R., Srivastava, A., Srivastav, A., Saxena, J.K., Dwivedi, A.K., 2015. Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of *Morinda Citrifolia* (Noni) in Breast Cancer Cell Lines. *Drug Res. (Stuttg)*. 66, 141–147. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555804>
- Shen, Z.-Y., Zhao, Y.-Y., Qiao, Z.-H., Xie, Z., Guan, R.-Q., Liu, Z.-Y., Liu, Y.-P., Chen, G.-Y., Fu, Y.-H., 2023. Anthraquinones with potential antiproliferative activities from the fruits of *Morinda citrifolia*. *Nat. Prod. Res.* 37, 1456–1462.
- Shi, J., Liu, H., Hu, T., Gao, X., Zhang, Y., Li, W., 2021. Danggui-Shaoyao-San improves cognitive impairment through inhibiting O-GlcNAc-modification of estrogen α receptor in female db / db mice. *J. Ethnopharmacol.* 281, 114562. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114562>
- Shi, X., Jin, J., Ye, C., Liu, W., 2012. First fruit fossil record of *Morinda* (Rubiaceae) from China. *Rev. Palaeobot. Palynol.* 179, 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.revpalbo.2012.04.001>
- Shields, H.J., Traa, A., Van Raamsdonk, J.M., 2021. Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: a comprehensive review of comparative and experimental studies. *Front. cell Dev. Biol.* 9, 628157.
- Shukla, R., Singh, A., Singh, K.K., 2024. Vincristine-based nanoformulations: a preclinical and clinical studies overview. *Drug Deliv. Transl. Res.* 14, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01389-6>
- Siddiqui, B.S., Sattar, F.A., Ahmad, F., Begum, S., 2008. Isolation and structure determination of two new constituents from the fruits of *Morinda citrifolia* Linn. *Nat. Prod. Res.* 22, 1128–1136.

- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 7–30.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., Jemal, A., 2023. Cancer statistics, 2023. *CA. Cancer J. Clin.* 73.
- Sies, H., 2017. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 11, 613–619.
- Sies, H., Berndt, C., Jones, D.P., 2017. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 86, 715–748.
- Sies, H., Jones, D.P., 2020. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. cell Biol.* 21, 363–383.
- Silva, B.R., Silva, J.R. V, 2023. Mechanisms of action of non-enzymatic antioxidants to control oxidative stress during in vitro follicle growth, oocyte maturation, and embryo development. *Anim. Reprod. Sci.* 249, 107186.
- Silveira, A.C., Oliveira, P.F., Alves, M.G., Rato, L., Silva, B.M., 2024. Daily white tea intake reprograms hepatic metabolism and improves the enzymatic antioxidant defence system of rats with prediabetes. *PharmaNutrition* 28, 100393. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2024.100393>
- Simpson, D.S.A., Oliver, P.L., 2020. ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants* 9, 743.
- Sina, H., Dramane, G., Tchekounou, P., Assogba, M.F., Chabi-Sika, K., Boya, B., Socohou, A., Adjanohoun, A., Baba-Moussa, L., 2021. Phytochemical composition and in vitro biological activities of *Morinda citrifolia* fruit juice. *Saudi J. Biol. Sci.* 28, 1331–1335. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.059>
- Singh, A.K., Singh, K., Peter, P.I., 2011. Revisiting the origin of the domestication of noni (*Morinda citrifolia* L.). *Plant Genet. Resour.* 9, 549–556. <https://doi.org/DOI:10.1017/S1479262111000864>
- Singh, B., Sahu, P., Sharma, R., 2022. Phytochemical Profiling, Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Seven Indian *Morinda* Species. *Curr. Bioact. Compd.* 18, 26–38.
- Singh, B., Sharma, R.A., 2020. Indian *Morinda* species: A review. *Phyther. Res.* 34, 924–1007. <https://doi.org/10.1002/ptr.6579>
- Singh, D.R., Singh, S., 2013. Phytochemicals in plant parts of noni (*Morinda citrifolia* L.) with special reference to fatty acid profiles of seeds. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B - Biol. Sci.* 83, 471–478. <https://doi.org/10.1007/s40011-013-0154-1>
- Singh, R.K., Verma, P.K., Kumar, A., Kumar, S., Acharya, A., 2021. *Achyranthes aspera* L. leaf extract induced anticancer effects on Dalton's Lymphoma via regulation of PKC α signaling pathway and mitochondrial apoptosis. *J. Ethnopharmacol.* 274, 114060. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114060>
- Singleton & Rossi, 1965. Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *Am. J. Enol. Vitic.* 16, 144–158.

- Sivakumar, M.S., Leo, L.M., Gurumekala, T., Sindhu, V., Priyadharshini, A.S., 2024. Deep learning in skin lesion analysis for malignant melanoma cancer identification. *Multimed. Tools Appl.* 83, 17833–17853.
- Slomovitz, B., De Haydu, C., Taub, M., Coleman, R.L., Monk, B.J., 2021. Asbestos and ovarian cancer: examining the historical evidence. *Int. J. Gynecol. Cancer* 31.
- Smith, M.T., Guyton, K.Z., Kleinstreuer, N., Borrel, A., Cardenas, A., Chiu, W.A., Felsher, D.W., Gibbons, C.F., Goodson, W.H., Houck, K.A., Kane, A.B., La Merrill, M.A., Lebec, H., Lowe, L., McHale, C.M., Minocherhomji, S., Rieswijk, L., Sandy, M.S., Sone, H., Wang, A., Zhang, L., Zeise, L., Fielden, M., 2020. The key characteristics of carcinogens: Relationship to the hallmarks of cancer, relevant biomarkers, and assays to measure them. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 29, 1887–1903. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1346>
- Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C., Lordick, F., 2020. Gastric cancer. *Lancet* 396, 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H.T., Winarsih, W., 2018. Profil penggunaan obat antiinflamasi nonstreoid di Indonesia. *J. Kefarmasian Indones.* 109–117.
- Song, P., Wu, L., Guan, W., 2015. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients* 7, 9872–9895.
- Soon, Y.Y., Tan, B.K.H., 2002. Evaluation of the hypoglycemic and anti-oxidant activities of *Morinda officinalis* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Med. J.* 43, 77–85.
- Sousa, S.G., Oliveira, L.A., de Aguiar Magalhães, D., de Brito, T.V., Batista, J.A., Pereira, C.M.C., de Souza Costa, M., Mazulo, J.C.R., de Carvalho Filgueiras, M., Vasconcelos, D.F.P., 2018. Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni). *Carbohydr. Polym.* 197, 515–523.
- Sreejit, G., Fleetwood, A.J., Murphy, A.J., Nagareddy, P.R., 2020. Origins and diversity of macrophages in health and disease 9, 1–19. <https://doi.org/10.1002/cti2.1222>
- Srinivasahan, V., Durairaj, B., 2015. In vitro cytotoxic and apoptotic activity of polysaccharide rich morinda citrifolia fruit on mcf-7 cells. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 8, 190–193.
- Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., Permsuwan, U., 2018. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Hepatol.* 2018, 5253623.
- Stefanius, K., Servage, K., Santos, M. de S., Gray, H.F., Toombs, J.E., Chimalapati, S., Kim, M.S., Malladi, V.S., Brekken, R., Orth, K., 2019. Human pancreatic cancer cell exosomes, but not human normal cell exosomes, act as an initiator in cell transformation. *Elife* 8, 1–26. <https://doi.org/10.7554/eLife.40226>
- Stojanović, J., Krmar, J., Otašević, B., Protić, A., 2023. Resource management in HPLC: Unveiling a green face of pharmaceutical analysis. *Arh. Farm. (Belgr.)* 73, 146–171. <https://doi.org/10.5937/arhfarm73-43479>
- Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Read, W., Steinberg, D.M., Lhermitte, B., Toms, S., Idbaih,

- A., Ahluwalia, M.S., Fink, K., 2017. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *Jama* 318, 2306–2316.
- Suárez-Rivero, J.M., Villanueva-Paz, M., de la Cruz-Ojeda, P., de la Mata, M., Cotán, D., Oropesa-Ávila, M., de Laverá, I., Álvarez-Córdoba, M., Luzón-Hidalgo, R., Sánchez-Alcázar, J.A., 2016. Mitochondrial Dynamics in Mitochondrial Diseases. *Dis. (Basel, Switzerland)* 5. <https://doi.org/10.3390/diseases5010001>
- Subbarayan, P.R., Sarkar, M., Impellizzeri, S., Raymo, F., Lokeshwar, B.L., Kumar, P., Agarwal, R.P., Ardalán, B., 2010. Anti-proliferative and anti-cancer properties of *Achyranthes aspera*: Specific inhibitory activity against pancreatic cancer cells. *J. Ethnopharmacol.* 131, 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.002>
- Subramanian, M., Balakrishnan, S., Chinnaiyan, S.K., Sekar, V.K., Chandu, A.N., 2013. Hepatoprotective effect of leaves of *Morinda tinctoria* Roxb. against paracetamol induced liver damage in rats. *Drug Invent. Today* 5, 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.dit.2013.06.008>
- Suchy, M.T., Maassen, N., Tsikas, D., 2010. Human plasma concentrations of malondialdehyde (MDA) and the F2-isoprostane 15 (S)-8-iso-PGF2a may be markedly compromised by hemolysis: evidence by GC-MS/MS and potential analytical and biological ramifications. *Clin. Biochem. THEN NEW YORK-PERGAMON Press ELSEVIER Sci.* 43, 159–167.
- Sudholz, H., Delconte, R.B., Huntington, N.D., 2023. Interleukin-15 cytokine checkpoints in natural killer cell anti-tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 84, 102364. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2023.102364>
- Suksungworn, R., Duangsrilai, S., 2021. Phytochemical contents and antioxidant activity of medicinal plants from the rubiaceae family in Thailand. *Plant Sci. Today* 8, 24–31. <https://doi.org/10.14719/pst.2021.8.1.882>
- Sule, R.O., Condon, L., Gomes, A. V., 2022. A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress - The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5563759>
- Sun, H., He, F., Choi, W., 2020. Production of Reactive Oxygen Species by the Reaction of Periodate and Hydroxylamine for Rapid Removal of Organic Pollutants and Waterborne Bacteria. *Environ. Sci. Technol.* 54, 6427–6437. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c00817>
- Sun, J., Wen, X., Liu, J., Kan, J., Qian, C., Wu, C., Jin, C., 2018. Protective effect of an arabinogalactan from black soybean against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 117, 659–664. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.203>
- Sun, S., Li, B., Wu, M., Deng, Y., Li, J., Xiong, Y., He, S., 2023. Effect of dietary supplemental vitamin C and betaine on the growth performance, humoral immunity, immune organ index, and antioxidant status of broilers under heat stress. *Trop. Anim. Health Prod.* 55, 96.
- Sun, W., Liu, M., Li, Y., Hu, X., Chen, G., Zhang, F., 2023. Tissue and Cell Xanthorrhizol inhibits mitochondrial damage , oxidative stress and inflammation in LPS-induced MLE-12 cells by

- regulating MAPK pathway. *Tissue Cell* 84, 102170. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102170>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sunil Kumar, B. V, Singh, S., Verma, R., 2017. Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57, 2623–2635.
- Süntar, I., 2020. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochem. Rev.* 19, 1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>
- Szponar, J., Gorska, A., Ostrowska-Lesko, M., Korga-Plewko, A., Tchorz, M., Ciechanski, E., Dabrowska, A., Poleszak, E., Burdan, F., Dudka, J., 2024. Assessment of the Impact of Carvedilol Administered Together with Dexrazoxan and Doxorubicin on Liver Structure and Function, Iron Metabolism, and Myocardial Redox System in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 25, 2219.
- Tabas, I., Bornfeldt, K.E., 2020. Intracellular and Intercellular Aspects of Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis 1209–1227. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315939>
- Takeshima, T., Usui, K., Mori, K., Asai, T., Yasuda, K., Kuroda, S., Yumura, Y., 2021. Oxidative stress and male infertility. *Reprod. Med. Biol.* 20, 41–52. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12353>
- Takeuchi, O., Akira, S., 2010. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* 140, 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Tauffenberger, A., Magistretti, P.J., 2021. Reactive Oxygen Species: Beyond Their Reactive Behavior. *Neurochem. Res.* 46, 77–87. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03208-7>
- Teleka, S., Jochems, S.H.J., Jirström, K., Stocks, T., 2022. The interaction between smoking and bladder cancer genetic variants on urothelial cancer risk by disease aggressiveness. *Cancer Med.* 11, 2896–2905.
- Teron, R., Borthakur, S.K., 2012. Traditional knowledge of herbal dyes and cultural significance of colors among the Karbis Ethnic Tribe in Northeast India. *Ethnobot. Res. Appl.* 10, 593–603.
- Tharmalingam, S., Alhasawi, A.A., Appanna, V.P., Lemire, J.A., Appanna, V., 2017. Reactive nitrogen species (RNS)-resistant microbes: adaptation and medical implications. *Biol. Chem.* 398, 1193–1208.
- Tian, W., Wang, C., Li, D., Hou, H., 2020. Novel anthraquinone compounds as. *Futur. Chem* 12, 627–644.
- Tikhomirov, A.S., Shtil, A.A., Shchekotikhin, A.E., 2018. Advances in the Discovery of Anthraquinone-Based Anticancer Agents. *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* 13, 159–183. <https://doi.org/10.2174/1574892813666171206123114>
- Timme-Laragy, A.R., Di Giulio, R.T., Meyer, J.N., 2024. Reactive Oxygen Species and Redox

- Stress, in: *Toxicology of Fishes*. CRC Press, pp. 121–155.
- Tinkov, A.A., Ajsuvakova, O.P., Skalnaya, M.G., Popova, E. V, Sinitskii, A.I., Nemereshina, O.N., Gatiatulina, E.R., Nikonorov, A.A., Skalny, A. V, 2015. Mercury and metabolic syndrome: a review of experimental and clinical observations. *Biometals an Int. J. role Met. ions Biol. Biochem. Med.* 28, 231–254. <https://doi.org/10.1007/s10534-015-9823-2>
- Toppets, V., Pastoret, V., V, D.E.B., Antoine, N., Dessy, C., Gabriel, A., 2004. Morphologie , croissance et remaniement du tissu osseux . 1–13.
- Touyz, R.M., Anagnostopoulou, A., Rios, F., Montezano, A.C., Camargo, L.L., 2019. NOX5: molecular biology and pathophysiology. *Exp. Physiol.* 104, 605–616.
- Tran, L., Tam, D.N.H., Reda, A., Tahoona, A.H., Aziz, J.M.A., Tien, P.T.M., Nam, N.H., Shahin, K.M., Shah, J., Mizukami, S., Huy, N.T., Hirayama, K., 2022. A systematic review of antimalarial activities of *Morinda* species, *South African Journal of Botany*. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.05.007>
- Trang, N.M., Vinh, L.B., Phong, N.V., Yang, S.Y., 2024. Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities of *Vernonia cinerea* (L.) Less.: An Updated Review. *Nutrients* 16. <https://doi.org/10.3390/nu16091396>
- Triantafyllidis, J.K., Triantafyllidi, E., Sideris, M., Pittaras, T., Papalois, A.E., 2022. Herbs and Plants in the Treatment of Pancreatic Cancer: A Systematic Review of Experimental and Clinical Studies. *Nutrients* 14. <https://doi.org/10.3390/nu14030619>
- Tripathi, R., Agarwal, S., Rizvi, S.I., Mishra, N., 2021. The antioxidant efficacy of wheatgrass (*Triticum aestivum*) on mercuric chloride (hgcl₂)-induced oxidative stress in rat model. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* 9, 450–464. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.9.2.09>
- Tristan Asensi, M., Napoletano, A., Sofi, F., Dinu, M., 2023. Low-grade inflammation and ultra-processed foods consumption: a review. *Nutrients* 15, 1546.
- Truong, M.-N., Nguyen Thi, H.-H., Tran, H.-H., Le Thi, L.-P., 2024. Changes in Chemical Constituents and Kidney-Yang Tonifying of Traditional Herbs After Processing: A Brief Review. *Nat. Prod. Commun.* 19, 1934578X241250237.
- Tsujimoto, S., Mokuda, S., Matoba, K., Yamada, A., Jouyama, K., Murata, Y., Ozaki, Y., Ito, T., Nomura, S., Okuda, Y., 2018. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 13, e0200023.
- Tudek, B., Zdzalik-Bielecka, D., Tudek, A., Kosicki, K., Fabisiewicz, A., Speina, E., 2017. Lipid peroxidation in face of DNA damage, DNA repair and other cellular processes. *Free Radic. Biol. Med.* 107, 77–89.
- Turner, M.D., Nedjai, B., Hurst, T., Pennington, D.J., 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *BBA - Mol. Cell Res.* <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
- Ty, M.C., Zuniga, M., Götz, A., Kayal, S., Sahu, P.K., Mohanty, A., Mohanty, S., Wassmer, S.C., Rodriguez, A., 2019. Malaria inflammation by xanthine oxidase-produced reactive oxygen species. *EMBO Mol. Med.* 11, e9903. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809903>

- Uçar, E.Ö., Arda, N., Aitken, A., 2012. Extract from mistletoe, *Viscum album* L., reduces Hsp27 and 14-3-3 protein expression and induces apoptosis in C6 rat glioma cells. *Genet. Mol. Res.* 11, 2801–2813. <https://doi.org/10.4238/2012.August.24.5>
- Umar, M.B., Ogbadoyi, E.O., Ilumi, J.Y., Salawu, O.A., Tijani, A.Y., Hassan, I.M., 2013. Antiplasmodial efficacy of methanolic root and leaf extracts of *Morinda lucida*.
- Vallverdú-Queralt, A., Regueiro, J., Alvarenga, J.F.R., Martinez-Huelamo, M., Leal, L.N., Lamuela-Raventos, R.M., 2015. Characterization of the phenolic and antioxidant profiles of selected culinary herbs and spices: caraway, turmeric, dill, marjoram and nutmeg. *Food Sci. Technol.* 35, 189–195.
- van der Westhuizen, D., Bezuidenhout, D.I., Munro, O.Q., 2021. Cancer molecular biology and strategies for the design of cytotoxic gold (I) and gold (III) complexes: a tutorial review. *Dalt. Trans.* 50, 17413–17437.
- Van Loenhout, J., Peeters, M., Bogaerts, A., Smits, E., Deben, C., 2020. Oxidative stress-inducing anticancer therapies: taking a closer look at their immunomodulating effects. *Antioxidants* 9, 1188.
- van Zandwijk, N., Reid, G., Frank, A.L., 2020. Asbestos-related cancers: the ‘Hidden Killer’ remains a global threat. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 20, 271–278.
- Vanharanta, S., Massagué, J., 2013. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell* 24, 410–421. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.007>
- Vazulka, S., Schiavinato, M., Wagenknecht, M., Cserjan-Puschmann, M., Striedner, G., 2022. Interaction of Periplasmic Fab Production and Intracellular Redox Balance in *Escherichia coli* Affects Product Yield. *ACS Synth. Biol.* 11, 820–834. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00502>
- Vedenko, A., Panara, K., Goldstein, G., Ramasamy, R., Arora, H., 2020. Tumor microenvironment and nitric oxide: concepts and mechanisms. *Tumor Microenviron. Mol. Play. B* 143–158.
- Velázquez-Sámamo, G., Collado-Chagoya, R., Cruz-Pantoja, R.A., Velasco-Medina, A.A., Rosales-Guevara, J., 2019. [Hypersensitivity reactions to food additives]. *Rev. Alerg. Mex.* 66, 329–339. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.613>
- Verre, J., Boisson, M., Paumier, A., Tribolo, S., Boujedaini, N., 2024. Anti-inflammatory effects of *Arnica montana* (mother tincture and homeopathic dilutions) in various cell models. *J. Ethnopharmacol.* 318, 117064. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117064>
- Vibhute, P., Radhakrishnan, A., Jeyachandran, S., 2023. Chapter 2 - Antioxidant properties of marine proteins and peptides, in: Kim, S.-K., Shin, K.-H., Venkatesan, J. (Eds.), *Marine Antioxidants*. Academic Press, pp. 11–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95086-2.00022-9>
- Vicier, C., De Guillebon, E., Kieffer, A., Turpin, A., Dumont, C., Bellesoeur, A., Soares, D.G., Lotz, J.P., 2016. Congrès de l’association américaine de recherche contre le cancer — AACR 2016. *Oncologie* 18, 433–449. <https://doi.org/10.1007/s10269-016-2647-z>
- Vincenzi, B., Armento, G., Spalato Ceruso, M., Catania, G., Lealos, M., Santini, D., Minotti, G.,

- Tonini, G., 2016. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients - implication for treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 15, 1219–1238. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1194824>
- Vishwakarma, R.K., Negi, D.S., 2020. The development of COX-1 and COX-2 inhibitors: a review. *Int J Pharm Sci Res* 11, 3544.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz Jr, L.A., Kinzler, K.W., 2013. Cancer genome landscapes. *Science* (80-.). 339, 1546–1558.
- Wahyudhie, A.A., Widjaja, I.N.K., Cahyadi, K.D., Wirasuta, I., 2013. Pengembangan metode identifikasi Indometasin dengan Klt-spektrofotodensitometri. *J. Farm. Udayana* 2, 279857.
- Wan, F., Feng, C., Luo, K., Cui, W., Xia, Z., Cheng, A., 2022. Effect of steam explosion on phenolics and antioxidant activity in plants: A review. *Trends Food Sci. Technol.* 124, 13–24.
- Wang, F.-J., Wang, W., Li, R., Song, B., Zhang, Y.-H., Zhou, Y.-X., 2013. Morinda officialis how extract improves microwave-induced reproductive impairment in male rats. *Zhonghua nan ke xue= Natl. J. Androl.* 19, 340–345.
- Wang, J., Li, T., Li, M., Shi, D., Tan, X., Qiu, F., 2022. Lycopene attenuates D-galactose-induced insulin signaling impairment by enhancing mitochondrial function and suppressing the oxidative stress/inflammatory response in mouse kidneys and livers. *Food Funct.* 13, 7720–7729.
- Wang, Liuwei, Hou, D., Cao, Y., Ok, Y.S., Tack, F.M.G., Rinklebe, J., O'Connor, D., 2020. Remediation of mercury contaminated soil, water, and air: A review of emerging materials and innovative technologies. *Environ. Int.* 134, 105281.
- Wang, R., Wang, L., Zhang, L., Wan, S., Li, C., Liu, S., 2022. Solvents effect on phenolics, iridoids, antioxidant activity, antibacterial activity, and pancreatic lipase inhibition activity of noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extract. *Food Chem.* 377, 131989.
- Wang, W., Kannan, P., Xue, J., Kannan, K., 2016. Synthetic phenolic antioxidants, including butylated hydroxytoluene (BHT), in resin-based dental sealants. *Environ. Res.* 151, 339–343.
- Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., Hekimi, S., 2018. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell Biol.* 217, 1915–1928.
- Wang, Yu-qing, Li, S., Man, Y., Zhuang, G., 2020. Serum metabonomics coupled with HPLC-LTQ / orbitrap MS and multivariate data analysis on the ameliorative effects of *Bidens bipinnata* L . in hyperlipidemic rats. *J. Ethnopharmacol.* 262, 113196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113196>
- Wang, Yingying, Xiang, Y., Xin, V.W., Wang, X.-W., Peng, X.-C., Liu, X.-Q., Wang, D., Li, N., Cheng, J.-T., Lyv, Y.-N., 2020. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *J. Hematol. Oncol.* 13, 1–18.
- Wang, Yuwen, Zou, S., Zhao, Z., Liu, P., Ke, C., Xu, S., 2020. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biol. Int.* 44, 1564–1576.
- Warren, M.L., Kram, K.E., Theiss, K.E., 2020. Characterizing the nectar microbiome of the non-

- native tropical milkweed, *Asclepias curassavica*, in an urban environment. *PLoS One* 15, 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237561>
- Was, H., Borkowska, A., Bagues, A., Tu, L., Liu, J.Y.H., Lu, Z., Rudd, J.A., Nurgali, K., Abalo, R., 2022. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front. Pharmacol.* 13, 1–32. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507>
- Wculek, S.K., Cueto, F.J., Mujal, A.M., Melero, I., Krummel, M.F., Sancho, D., 2020. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 7–24.
- Weinberg, F., Ramnath, N., Nagrath, D., 2019. Reactive Oxygen Species in the Tumor Microenvironment: An Overview. *Cancers* (Basel). 11. <https://doi.org/10.3390/cancers11081191>
- Weller, M., Wick, W., Aldape, K., Brada, M., Berger, M., Pfister, S.M., Nishikawa, R., Rosenthal, M., Wen, P.Y., Stupp, R., Reifenberger, G., 2015. Glioma. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.17>
- Weng, M., Xie, X., Liu, C., Lim, K.-L., Zhang, C.-W., Li, L., 2018. The Sources of Reactive Oxygen Species and Its Possible Role in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Parkinsons. Dis.* 2018, 9163040. <https://doi.org/10.1155/2018/9163040>
- West, B.J., Deng, S., Jensen, C.J., 2020. Lignans from *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit Inhibit Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase in Vitro. *J. Biosci. Med.* 8, 143–152.
- West, B.J., Palmer, S.K., Deng, S.X., Palu, A.K., 2012. Antimicrobial activity of an iridoid rich extract from *Morinda citrifolia* fruit.
- Wilkinson, J., Hooda, P.S., Barker, J., Barton, S., Swinden, J., 2017. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environ. Pollut.* 231, 954–970. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.032>
- Williams, G.M., 2001. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology* 166, 3–10. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(01\)00442-5](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(01)00442-5)
- Willis, R.B., Allen, P.R., 1998. Improved method for measuring hydrolyzable tannins using potassium iodate. *Analyst* 123, 435–439. <https://doi.org/10.1039/a706862j>
- Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W., 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Exp. Biol. Med.* 3, 544–547. <https://doi.org/DOI:10.3181/00379727-111-27849>
- Wolf, B.J., Choi, J.E., Exley, M.A., 2018. Novel Approaches to Exploiting Invariant NKT Cells in Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* 9, 384. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00384>
- Wolff, D.G., Christophersen, C., Brown, S.M., Mulcahey, M.K., 2021. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Phys. Sportsmed.* 49, 381–391.
- Wu, Y. Bin, Zheng, C.J., Qin, L.P., Sun, L.N., Han, T., Jiao, L., Zhang, Q.Y., Wu, J.Z., 2009. Antiosteoporotic activity of anthraquinones from *Morinda officinalis* on osteoblasts and

- osteoclasts. *Molecules* 14, 573–583. <https://doi.org/10.3390/molecules14010573>
- Wu, G.-C., Peng, C.-K., Liao, W.-I., Pao, H.-P., Huang, K.-L., Chu, S.-J., 2020. Melatonin receptor agonist protects against acute lung injury induced by ventilator through up-regulation of IL-10 production. *Respir. Res.* 21, 1–17.
- Wu, Y.-S., Osman, A.I., Hosny, M., Elgarahy, A.M., Eltaweil, A.S., Rooney, D.W., Chen, Z., Rahim, N.S., Sekar, M., Gopinath, S.C.B., 2024. The toxicity of mercury and its chemical compounds: molecular mechanisms and environmental and human health implications: a comprehensive review. *Acs Omega* 9, 5100–5126.
- Xia, B., Zhu, R., Zhang, H., Chen, B., Liu, Y., Dai, X., Ye, Z., Zhao, D., Mo, F., Gao, S., 2022. Lycopene Improves Bone Quality and Regulates AGE/RAGE/NF- κ B Signaling Pathway in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022, 3697067.
- Xu, D.-P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J.-J., Li, H.-B., 2017. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *Int. J. Mol. Sci.* 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>
- Xu, D., Wu, L., Yao, H., Zhao, L., 2022. Catalase-like nanozymes: Classification, catalytic mechanisms, and their applications. *Small* 18, 2203400.
- Xu, L.-Z., Xu, D.-F., Han, Y., Liu, L.-J., Sun, C.-Y., Deng, J.-H., Zhang, R.-X., Yuan, M., Zhang, S.-Z., Li, Z.-M., 2017. BDNF-GSK-3 β - β -catenin pathway in the mPFC is involved in antidepressant-like effects of *Morinda officinalis* oligosaccharides in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 20, 83–93.
- Xu, X., Liu, A., Hu, S., Ares, I., Martínez-Larrañaga, M.-R., Wang, X., Martínez, M., Anadón, A., Martínez, M.-A., 2021. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chem.* 353, 129488. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129488>
- Yadav, A., Singh, A., 2021. Hepatoprotective Effect of Leaves of *Morinda tinctoria* Roxb. Against Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *J. Pharm. Res. Int.* 33, 237–249. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i49a33326>
- Yajid, A.I., Ab Rahman, H.S., Wong, M.P.K., Wan Zain, W.Z., 2018. Potential Benefits of *Annona muricata* in Combating Cancer: A Review. *Malays. J. Med. Sci.* 25, 5–15. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.2>
- Yang, D., Tan, X., Lv, Z., Liu, B., Baiyun, R., Lu, J., Zhang, Z., 2016. Regulation of Sirt1/Nrf2/TNF- α signaling pathway by luteolin is critical to attenuate acute mercuric chloride exposure induced hepatotoxicity. *Sci. Rep.* 6, 37157.
- Yang, H., Liu, N., Lee, S., 2016. Ethanol extract of *Annona muricata*. L induces liver cancer cell apoptosis through ROS pathway. *Biomed. Pharmacol. J.* 9, 919–925. <https://doi.org/10.13005/bpj/1030>
- Yang, J., Gadi, R., Thomson, T., 2011. Antioxidant capacity, total phenols, and ascorbic acid content of noni (*Morinda citrifolia*) fruits and leaves at various stages of maturity. *Micronesica* 41, 167–176.
- Yang, Liu, R., Fan, A., Zhong, G., He, J., 2021. *Dendropanax dentiger* (Harms) Merr. root and its

- major constituents exert therapeutic effect on adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Ethnopharmacol.* 267, 113631.
- Yang, N., Xiao, W., Song, X., Wang, W., Dong, X., 2020. Recent advances in tumor microenvironment hydrogen peroxide-responsive materials for cancer photodynamic therapy. *Nano-Micro Lett.* 12, 1–27.
- Yang XiaoLong, Y.X., Jiang MengYuan, J.M., Hsieh KunLung, H.K., Liu JiKai, L.J., 2009. Chemical constituents from the seeds of *Morinda citrifolia*.
- Yang, Y., Jiang, G., Zhang, P., Fan, J., 2015. Programmed cell death and its role in inflammation. ??? 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40779-015-0039-0>
- Yilmaz, C., Bulus, H., Oguztuzun, S., Cihan, M., Fidan, C., 2020. The activities of GST isozymes in stomach tissues of female obese patients. *Turkish J. Biochem.* 45, 883–889.
- Yin, F., Sancheti, H., Patil, I., Cadenas, E., 2016. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 100, 108–122. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>
- Yoon, J., Kim, T.-Y., Oh, D.-Y., 2023. Recent progress in immunotherapy for gastric cancer. *J. Gastric Cancer* 23, 207.
- Yoshitomi, T., Nagasaki, Y., 2014. Reactive oxygen species-scavenging nanomedicines for the treatment of oxidative stress injuries. *Adv. Healthc. Mater.* 3, 1149–1161.
- Yu, W., Chen, G., Yan, J., Wang, X., Zhu, Y., Zhu, L., 2022. Single-cell sequencing analysis reveals gastric cancer microenvironment cells respond vastly different to oxidative stress. *J. Transl. Med.* 20, 250. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03411-w>
- Yue, J., López, J.M., 2020. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>
- Yue, J., Xia, W., Wang, Y., Zhang, Yuanyuan, Zhang, Yan, Li, Y., Wang, L., Li, C., Li, T., Fu, X., 2024. Isolation, phytochemistry, characterization, biological activity, and application of *Morinda officinalis* How oligosaccharide: a review. *J. Pharm. Pharmacol.* 76, 437–461.
- Z Olatunde, O., Yang, Y., Yong, J., Lu, C., 2018. Progress of the components and biological activities of *Morinda officinalis* How. *Biomed. Res. Rev.* 2, 1–10. <https://doi.org/10.15761/brr.1000122>
- ZAABAR Aida, 2015. Electrodeposition, par voltampérométrie et cémentation, des métaux cuivre et zinc en présence d'extrait de la plante d'ortie (*Urtica dioica* L.). Application de l'extrait à la corrosion.
- Zafar, A., Javed, S., Akram, N., Naqvi, S.A.R., 2024. Health Risks of Mercury, in: *Mercury Toxicity Mitigation: Sustainable Nexus Approach*. Springer, pp. 67–92.
- Zahavi, D., Weiner, L., 2020. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies* 9, 34.
- Zakiyah, W., Putri, S., Wibowo, S., Elyyana, N., Aulia, S., Darmawan, N., Lestari, S.A., Sa'diyyah, N., Mulki, A., Malau, J., 2022. Literature Review: Study of Molecular Mechanism Level of NSAID Class Of Drugs As COX-2 Inhibitors. *J. Eduhealth* 13, 2022.

- Zandalinas, S.I., Mittler, R., Balfagón, D., Arbona, V., Gómez-Cadenas, A., 2017. Plant adaptations to the combination of drought and high temperatures - Zandalinas - 2017 - *Physiologia Plantarum* - Wiley Online Library. *Physiol. Plant.* 2–15.
- Zandi, L., Makungu, M., Munissi, J.J.E., Duffy, S., Puttreddy, R., von der Heiden, D., Rissanen, K., Avery, V.M., Nyandoro, S.S., Erdélyi, M., 2020. Secoiridoids and Iridoids from *Morinda asteroscepa*. *J. Nat. Prod.* 83, 2641–2646.
- Zarghi, A., Arfaei, S., 2011. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* 10, 655–683.
- Zeeshan, H.M.A., Lee, G.H., Kim, H.-R., Chae, H.-J., 2016. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 327.
- Zeng, F., 2021. Preparation of Functional Vincristine Liposomes for Treatment of Invasive Breast Cancer. *Liposome-Based Drug Deliv. Syst.* 239–257.
- Zhai, X., Yan, Z., Zhao, J., Chen, K., Yang, Y., Cai, M., He, C., 2020. Muscone Ameliorates Ovariectomy- Induced Bone Loss and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand- Induced Osteoclastogenesis by Suppressing TNF Receptor – Associated Factor 6-Mediated Signaling Pathways 11, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00348>
- Zhang, C., Liu, Y., 2020. Targeting NK Cell Checkpoint Receptors or Molecules for Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* 11, 1295. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01295>
- Zhang, C., Wang, X., Du, J., Gu, Z., Zhao, Y., 2021. Reactive oxygen species-regulating strategies based on nanomaterials for disease treatment. *Adv. Sci.* 8, 2002797.
- Zhang, W., Gou, P., Dupret, J.M., Chomienne, C., Rodrigues-Lima, F., 2021. Etoposide, an anticancer drug involved in therapy-related secondary leukemia: Enzymes at play. *Transl. Oncol.* 14, 101169. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101169>
- Zhang, X., Alhasani, R.H., Zhou, X., Reilly, J., Zeng, Z., Strang, N., Shu, X., 2021. Oxysterols and retinal degeneration. *Br. J. Pharmacol.* 178, 3205–3219.
- Zhang, X., Zheng, Y., Wang, Z., Gan, J., Yu, B., Lu, B., Jiang, X., 2023. Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Emphasis on oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.* 167, 115475.
- Zhang, Y., Li, Y., Ren, X., Zhang, X., Wu, Z., Liu, L., 2023. The positive correlation of antioxidant activity and prebiotic effect about oat phenolic compounds. *Food Chem.* 402, 134231.
- Zhang, Y., Murugesan, P., Huang, K., Cai, H., 2020. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 170–194.
- Zhang, Z., Liu, N., Sun, M., 2023. Research progress of immunotherapy for gastric cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 22, 15330338221150556.
- Zhang, Z., Zhang, L., Zhou, L., Lei, Y., Zhang, Y., Huang, C., 2019. Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress. *Redox Biol.* 25, 101047.
- Zhao, R., Jiang, S., Zhang, L., Yu, Z., 2019. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Int. J. Mol. Med.* 44, 3–15.

- Zheng, F., Gonçalves, F.M., Abiko, Y., Li, H., Kumagai, Y., Aschner, M., 2020. Redox toxicology of environmental chemicals causing oxidative stress. *Redox Biol.* 34, 101475. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101475>
- Zhou, S., Huang, G., 2022. Extraction, derivatization, and antioxidant activity of *Morinda citrifolia* polysaccharide. *Chem. Biol. Drug Des.* 99, 603–608.
- Zhu, H., Zhang, J., Li, C., Liu, S., Wang, L., 2020. *Morinda citrifolia* L. leaves extracts obtained by traditional and eco-friendly extraction solvents: Relation between phenolic compositions and biological properties by multivariate analysis. *Ind. Crops Prod.* 153, 112586. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112586>
- Zhu, X.-H., Lu, M., Lee, B.-Y., Ugurbil, K., Chen, W., 2015. In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 2876–2881. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417921112>
- Živančević, K., Živanović, J., Baralić, K., Božić, D., Marić, Đ., Vukelić, D., Miljković, E.A., Djordjevic, A.B., Čurčić, M., Bulat, Z., 2024. Integrative investigation of hematotoxic effects induced by low doses of lead, cadmium, mercury and arsenic mixture: In vivo and in silico approach. *Sci. Total Environ.* 930, 172608.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., Karimian, H., Rouhollahi, E., Paydar, M., Fadaeinasab, M., Abdul Kadir, H., 2014. *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J. Ethnopharmacol.* 156, 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>
- Zorova, L.D., Popkov, V.A., Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Pevzner, I.B., Jankauskas, S.S., Babenko, V.A., Zorov, S.D., Balakireva, A. V, Juhaszova, M., 2018. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 552, 50–59.
- Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S., Paz-Ares, L., 2016. Current challenges in cancer treatment. *Clin. Ther.* 38, 1551–1566.

ANNEXES

1. Des plantes médicinales ayant une activité antiinflammatoire



Figure 47 : *Harpagophytum procumbens* (A) ; *Curcuma longa* (B) ; *Berberis vulgaris* (C) (Akhalkatsi, 2019; Mans et al., 2019; Pretorius et al., 2022)

2. Des plantes médicinales ayant une activité antioxydante



Figure 48 : *Psidium guajava* L. (A); *Taraxacum officinale* (B); *Anthemis cotula* (C) (Adhikari et al., 2020; Mačkić and Ahmetović, 2011; Ngbolua, 2018)

3. Des plantes médicinales ayant une activité antioxydante



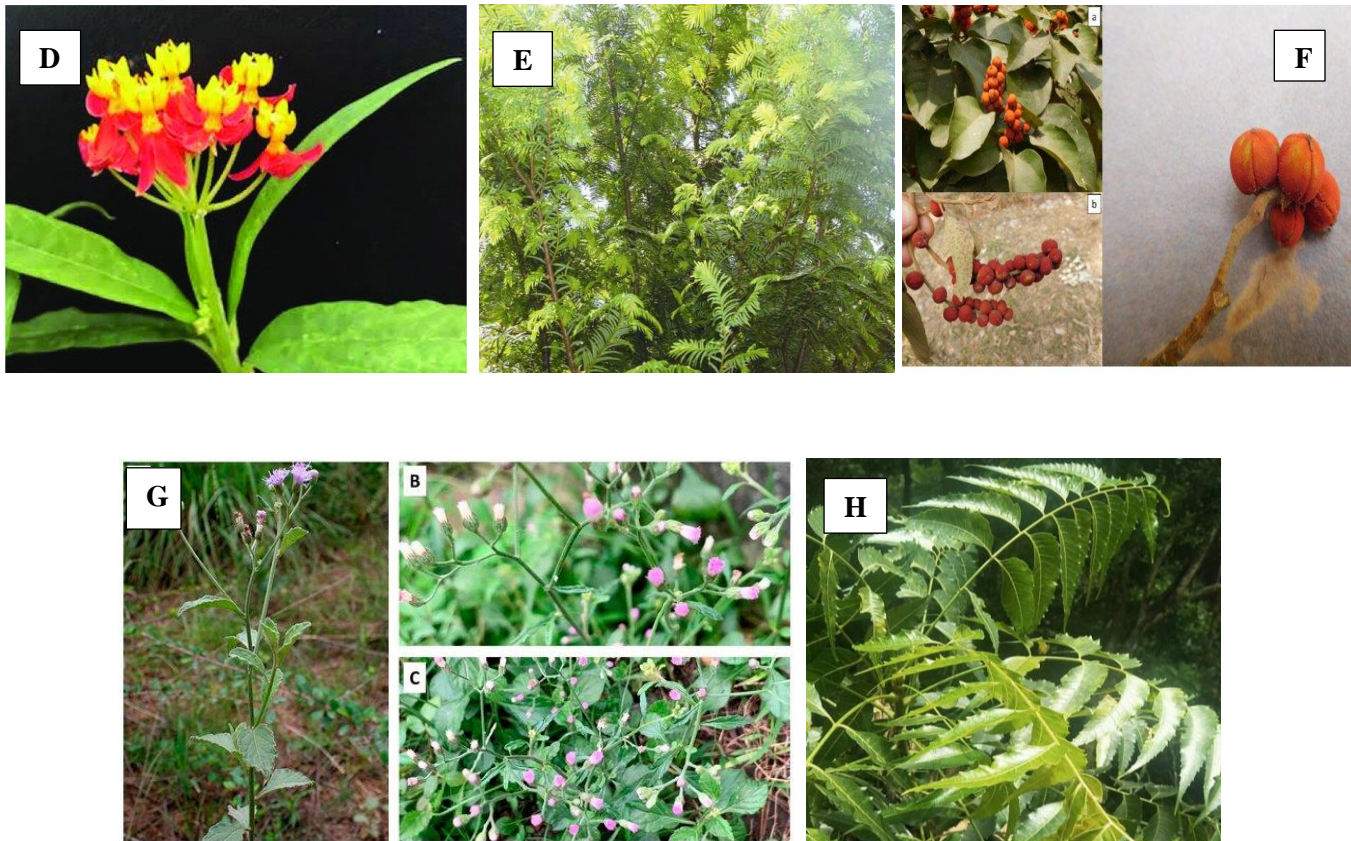


Figure 49 : *Achyranthes aspera* (A); *Annona muricata* L. (B); *Urtica dioica* L. (C); *Asclepias curassavica* (D); *Taxus wallichiana* (E) ; *Mallotus philippensis* (F); *Vernonia cinerea* (G) ; *Azadirachta indica* (H) (Dikkumburage et al., 2022; Kumar et al., 2020; Nimachow et al., 2010; Rajkumar et al., 2021; Trang et al., 2024; Warren et al., 2020; ZAABAR Aida, 2015).

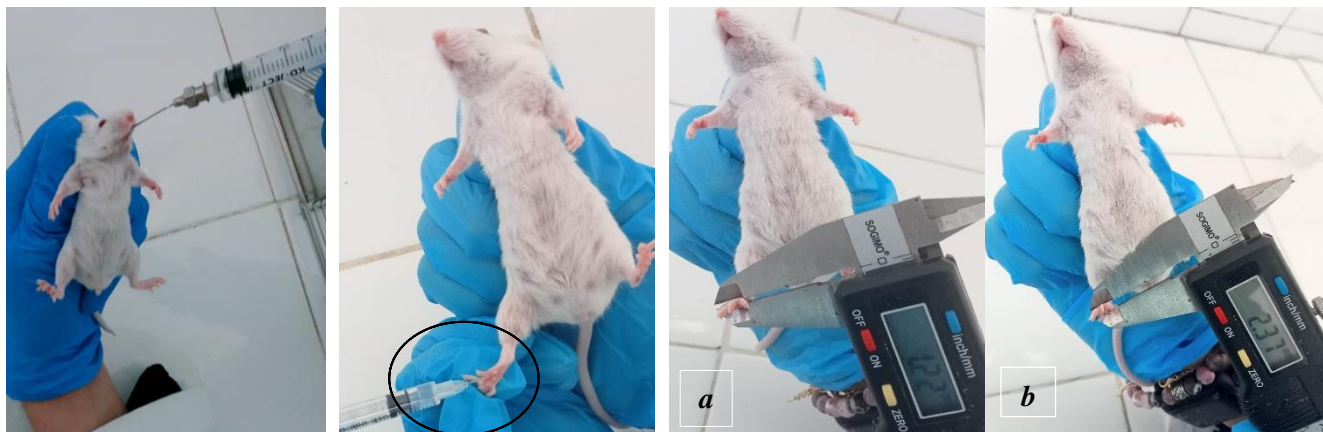


Figure 50 : Gavage intragastrique

Induction d'un œdème de la patte par injection sous-plantaire de carraghénine

Mesure du gonflement de la patte avant (a) et après (b) l'induction de l'inflammation



Figure 51 : Une injection intrapéritonéale de HgCl_2

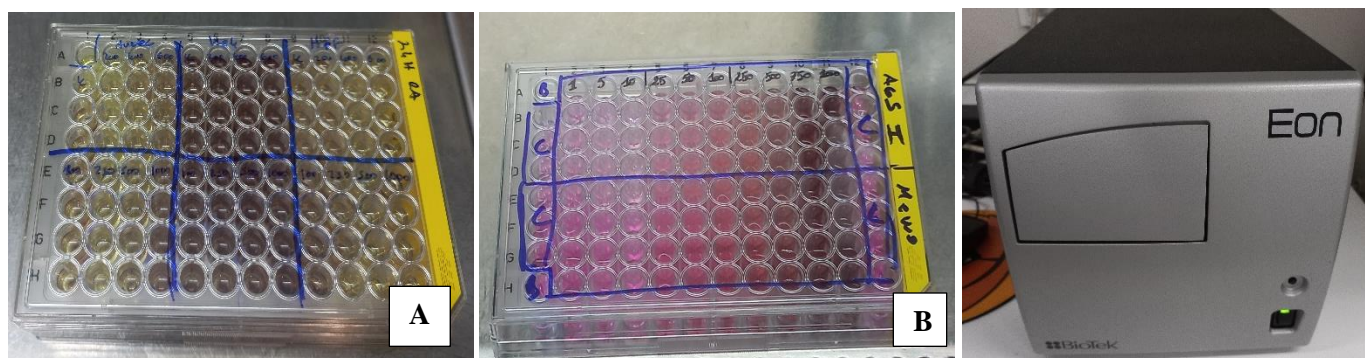


Figure 52 : Test MTT sur les lignes cellulaires ; U87-MG (A) ; AGS- MEMO (B) ; Microplate-reader.

PRODUCTIONS
SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Hafidha Mehallah ^a, Nouredine Djebli ^a, Pham Ngoc Khanh ^{b d}, Nguyen Xuan Ha ^{b d}, Vu Thi Ha ^b, Tran Thu Huong ^b, Do Dinh Tung ^c, Nguyen Manh Cuong ^{b d} 2024. In silico and in vivo study of anti-inflammatory activity of *Morinda longissima* (Rubiaceae) extract and phytochemicals for treatment of inflammation-mediated diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 328, 118051. <https://doi-org.snd11.arn.dz/10.1016/j.jep.2024.118051>

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES

- 1- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli, (2022)- in vivo acute toxicity and antiinflammatory potentiel of *Morinda longissima* extract in carrageenan-induced paw edema in mice. <https://www.ohu.edu.tr/turk-cose-en>.
- 2- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli, (2022) -MORINDA LONGISSIMA EFFECT ON INFLAMMATION IN CARRAGEENAN- INDUCED PAW EDEMA IN MICE - HISTOLOGICAL STUDY. <http://www.targid.org/index.php/TURSTEP/issue/view/8>
- 3- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli, (2023)- Mercuric Chloride-Induced Hepatotoxicity in Female Wistar Rats. <http://www.turjaf.com/index.php/TURSTEP>
- 4- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli (2023)- *Morinda longissima* ameliorates mercuric chloride-induced liver damage in Rats. <https://www.univ-mosta.dz/iconahe-2023/> .

COMMUNICATIONS NATIONALES

- 5- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli, (2023) - Effet de *Morinda longissima* sur l'inflammation. <https://www.univ-chlef.dz/ar/?p=17479>.
- 6- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli, (2023)- Phytochemical Screening and evaluation of antioxidant activity of *Morinda longissima* Ethanolic and Aqueous Extracts. http://www.centre-univ-mila.dz/?u_event=le-premier-seminaire-national-surbiobiodiversite-sante-et-environnement-enjeux-du-developpement-durablesnbseedd2023-webinaire-le-25-septembre-2023-presidentdu-webinaire-drduafer&lang=fr

- 7- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli (2023)- *Morinda longissima* protects 130 mercuric chloride-induced hepatotoxicity in female rats- Histological study.
<https://www.univ-chlef.dz/uc/?p=14554>.
- 8- Mehallah Hafidha and Nouredine Djebli (2023)- Acute toxicity and antioxidant activity of *Morinda longissima* Extract.<https://sites.google.com/view/4snbs2023/home>



In silico and *in vivo* study of anti-inflammatory activity of *Morinda longissima* (Rubiaceae) extract and phytochemicals for treatment of inflammation-mediated diseases

Hafidha Mehallah^a, Nouredine Djebli^{a,*}, Pham Ngoc Khanh^{b,d}, Nguyen Xuan Ha^{b,d}, Vu Thi Ha^b, Tran Thu Huong^b, Do Dinh Tung^c, Nguyen Manh Cuong^{b,d,**}

^a Pharmacognosy & Api Phytotherapy Laboratory, Abdelhamid Ibn Badis University Mostaganem (27000), Algeria

^b Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Viet Nam

^c Saint Paul General Hospital, 12A Chu Van An Street, Ba Dinh District, Hanoi, Viet Nam

^d Graduated University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Viet Nam

ARTICLE INFO

Handling Editor: Alexander N. Shikov

Keywords:

Morinda longissima

Inflammation

In silico

In vivo

Rubiadin-3-methyl ether

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: Traditionally, the plant *Morinda longissima* Y.Z.Ruan (Rubiaceae) is used by ethnic people in Vietnam for the treatment of liver diseases and hepatitis.

Aim of the study: The study was designed to assess the efficacy of the 95% ethanolic extract of *Morinda longissima* roots (MLE) in experimental immune inflammation. The phytochemical variation of root extract and the chemical structures of natural compounds were also investigated using HPLC-DAD-HR-MS analysis.

Materials and methods: Three different doses (100, 200, and 300 mg/kg b.w.) of MLE were chosen to determine anti-inflammatory activity. The mice were given orally extracts and monitored their behavior and mortality for 14 days to evaluate acute toxicity. The volume of the paw and the histopathological evaluation were carried out. The polyphenolic phytoconstituents of MLE extract were identified using LC/MS analysis. The anti-inflammatory efficacy *in silico* and molecular docking simulations of these natural products were evaluated based on their cyclooxygenase (COX)-1 and 2 inhibitory effects.

Results: This investigation showed the 95% ethanolic extract of *Morinda longissima* roots was found non-toxic up to 2000 mg/kg dose level in an acute study, neither showed mortality nor treatment-related signs of toxicity in mice. Eight anthraquinones and anthraquinone glycosides of *Morinda longissima* roots were identified by HPLC-DAD-HR-MS analysis. In the *in vivo* experiments, MLE was found to possess powerful anti-inflammatory activities in comparison with diclofenac sodium. The highest anti-inflammatory activity of MLE in mice was observed at a dose of 300 mg/kg body weight. The *in silico* analysis showed that seven out of the eight anthraquinones and anthraquinone glycosides possess a selectivity index $R_{COX-2/COX-1}$ lower than 1, indicating that these compounds are selective against the COX-2 enzyme in the following order: rubiadin-3-methyl ether < morindone morindone-6-methyl ether < morindone-5-methyl ether < damnacanthol < rubiadin < damnacanthol-3-O- β -primeveroside. The natural compounds with the best selectivity against the COX-2 enzyme are quercetin (9), rubiadin-3-methyl ether (7), and morindone (4), with $R_{COX2/COX1}$ ratios of 0.02, 0.03, and 0.19, respectively. When combined with the COX-2 protein in the MD research, quercetin and rubiadin-3-methyl ether greatly stabilized the backbone proteins and ligands.

Conclusion: In conclusion, the anthraquinones and ethanolic extract of *Morinda longissima* roots may help fight COX-2 inflammation. To develop novel treatments for inflammatory disorders linked to this one, these chemicals should be investigated more in the future.

* Corresponding author.

** Corresponding author. Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Viet Nam.

E-mail addresses: djebli_n@yahoo.fr (N. Djebli), nmcuong@vast.gov.vn (N. Manh Cuong).

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118051>

Received 10 December 2023; Received in revised form 29 February 2024; Accepted 11 March 2024

Available online 16 March 2024

0378-8741/© 2024 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Inflammation is a physiological process and a specific self-controlled immune reaction to agents such as pathogens, irritants, and damaged cells (Karbab et al., 2020; Maleki et al., 2019). Inflammation is associated with diverse forms of acute and chronic diseases, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, chronic asthma, cardiovascular disease, allergies, atherosclerosis, and even cancer. Cyclooxygenases like cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) are involved with various inflammatory processes and are highly expressed in cell types related to inflammatory processes, including macrophages and mast cells, when stimulated with pro-inflammatory cytokines and bacterial lipopolysaccharide (LPS) (Needleman and Manning, 1999). This response can be accompanied by fever, redness, pain, and swelling, in addition to disruption in some physiological functions (Chlif et al., 2022; Zhang et al., 2022). So, inhibition of inflammatory enzymes will thereby prevent or decrease a number of inflammatory illnesses (Karim et al., 2019; Zhu et al., 2018).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which include paracetamol, diclofenac, celecoxib, and others, are among the most commonly and widely prescribed classes of medicines to treat pain, fever, and inflammation cases (Mićović et al., 2022). However, chronic use of NSAIDs has been correlated with various negative effects such as gastroenteropathy (Chlif et al., 2022), hepatorenal toxicity, metabolic disorders (Peng et al., 2022), and reducing the host's resistance toward infections during medication (Hussain et al., 2022; Karbab et al., 2020). The mechanism of action of NSAIDs is mostly seen in the inhibitory effect of NSAIDs on the enzyme cyclooxygenase (COX), of which COX-1 and COX-2 are the two most prevalent enzymes that play a role in the inflammation process (Bu et al., 2022).

COX-1 is an always-present enzyme that improves the physiological role of prostaglandins (PGs), like keeping the lining of the stomach healthy and making sure blood flow is normal. COX-2, on the other hand, is only made when there is an inflammatory stimulus. The inhibition of the COX enzyme is thought to be a key target of NSAIDs in the search for anti-inflammatory drugs (Karim et al., 2019; Moreno-Ley et al., 2021). The traditional NSAIDs, such as indomethacin and ketoprofen, with their nonselective nature to COX-1 and COX-2, limit their potential as therapeutic drugs by blocking the production of PGs overall, interfering with the benefits of PGs, and having potentially fatal ulcerogenic adverse effects (Zambre et al., 2007). The inhibition of COX-1 results in undesirable side effects, while the inhibition of COX-2 is linked to the therapeutic anti-inflammatory action of NSAIDs. Nowadays, research on anti-inflammatory drugs with an enhanced COX-2 selectivity index is necessarily required (Baek et al., 2021). The evaluation of the selective inhibitory effect of COX-2 by *in silico* experiments is also an important step in dissecting new potential agents that inhibit COX-2 preferentially.

The Rubiaceae family, also known as the coffee family, is the fourth largest angiosperm plant family. In Vietnam, the Rubiaceae family contains approximately 64 genera, including *Prismatomeris*, *Xanthophytum*, *Randia*, and *Morinda*, which are all common and extensively distributed throughout the country. The *Morinda* genus contains about 80 species, naturalized in tropical climatic zones. In India, *Morinda* species are used as remedies in traditional systems of medicine for the treatment of inflammations, cancers, diabetes, psychiatric disorders, bacterial or viral infections, and high blood pressure and (Singh and Sharma, 2020). The phytochemicals including those rich in iridoids, anthraquinones, flavonoid glycosides, made *Morinda* species possess numerous biological activities such as hepatoprotective, anti-nociceptive, anti-oxidant, and cytotoxic effects (Bhandary et al., 2012), anti-Alzheimer's (Lee et al., 2017), anti-parasitic (Silva da Rosa et al., 2022), anti-plasmodial (Oladeji et al., 2022), anti-inflammatory (Choi et al., 2005; Deng et al., 2007; Kim et al., 2010; Sousa et al., 2018), wound healing (Nayak et al., 2007), anti-oxydant (Su et al., 2005), and anti-tubercular (Saludes et al., 2002) activities.

Morinda longissima Y.Z.Ruan is a plant belonging to the Rubiaceae family. In 2004, was designated as a newly taxonomical plant, and it is widely utilized as a hepatoprotective herb by several ethnic minorities (Cuong et al., 2016b). 22 compounds, mostly anthraquinones and anthraquinones glycosides, were isolated from the roots of *Morinda longissima*, including morindone, rubiadin, 1-hydroxy-anthraquinone, tectoquinone, rubiadin-dimethyl ether, 1-hydroxy-2-methyl-9,10-anthraquinone, rubiadin-3-methyl ether, 1,2-dihydroxy-3-methoxy-anthraquinone, 1,3-dimethoxy-2-methoxymethylanthraquinone, 1-methoxy-2',2'-dimethyldioxine-(5',6':2,3)-anthraquinone, lucidin- ω -butyl ether, 3-hydroxy-2-methylanthraquinone, 1-methoxy-3-hydroxy-2-methoxymethylanthraquinone, 2-methoxy-3-methyl-anthraquinone, damnacanthol- ω -ethyl ether, lucidin- ω -methyl ether, 1-methoxy-2,3-dihydroxy-anthraquinone, rubiadin-1-methyl ether, damnacanthol, lucidin-3-O- β -primeveroside, and morindone-6-O- β -gentiobioside (Cuong et al., 2016a; Ha et al., 2023; Nguyen et al., 2017).

In addition, two new naphthalene glycosides, morinlongosides A and B, and a new iridoid glycoside, morinlongoside C, were isolated from the roots of *M. longissima* (Cuong et al., 2016a). A previous study showed that several anthraquinone-rich fractions from *M. longissima* roots were found to possess the *in vitro* antiproliferation of the hepatitis B virus (Ha et al., 2023). In addition, various anthraquinones were also reported as potential TNF- α inhibitors based on *in silico* analysis (Ha et al., 2023). Recently, rubiadin-3-methyl ether was also reported to have immunomodulatory effects because of its capacity to increase the level of IDO2 expression in human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSC) (Thi Sam et al., 2023).

The present research focused primarily on the anti-inflammatory and toxicity evaluation of *M. longissima* extract *in vivo* in animal model. The study also aimed to reveal the anti-inflammatory efficacy of *M. longissima* compounds *in silico* against inflammatory enzymes like COX-1 and COX-2.

2. Materials and methods

2.1. Chemicals and reagents

The chemicals used in the study were of analytical grade and of good quality. Carrageenan purchased from Sigma Chemicals (St. Louis, MO, USA) was used for performing the *in vivo* experiments.

2.2. Plant material

The roots of *M. longissima* were collected in Son La province, Vietnam, and identified by ethnobotanist Ngo Van Trai (National Institute of Medicinal Materials, NIMM). A voucher specimen (C-520) was deposited in the herbarium of the Institute of Natural Products Chemistry, VAST, Hanoi, Vietnam.

2.3. Extraction and isolation

Dried powdered roots of *Morinda longissima* (2.5 kg) were extracted with EtOH 95° for 5 days at room temperature and concentrated under reduced pressure to yield a black crude EtOH extract (50.0 g).

2.4. *In vivo* experimental design

Healthy NMRI female weighing 25–30 g were selected for both acute toxicity and anti-inflammatory activities. The test animals were procured from the Algerian Pasteur Institute. Throughout the investigation, animals were treated humanely and acclimatized in the most acceptable manner. Animals were housed in groups of five inside clean, well-ventilated, sterile polyacrylic cages in controlled environment. The room temperature was maintained at approximately $25 \pm 2^\circ\text{C}$ for 12 h with a relative humidity of 60–70% and a light/12 h dark cycle. Animals were supplied with a standard diet and water ad libitum. Experiments

were started after the animals acclimated for a week. All the experimental procedures and protocols used in this study were approved by the Institutional Animal Ethics Committee (1205/c/08/CPCSEA, 21.04.08).

2.4.1. Acute toxicity study

In order to estimate the biosafety of the *MLE* extract, a toxicity test was carried out and established in accordance with guidelines outlined by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD, Esaii N°425, 2008) (OECD, 2008).

The acute toxicity study of *MLE* extract was conducted on healthy female mice. Mice were randomized into five experimental groups and fasted for 16 h prior to drug (*MLE*) administration. The treated and normal control groups were weighed and then received by gavage with a gastric probe a single dose, starting from 100 mg/kg up to 2000 mg/kg, respectively. Whereas mice in the first group (normal control) were given normal saline.

Following gavage, all animals were individually monitored for mortality, toxicological signs, and other symptoms (morphological, physiological, and behavioral abnormalities), with specific attention paid during the first 4 h, then till the entire experimental period of 14 days.

2.4.2. Evaluation of anti-inflammatory activity

Using the carrageenan-induced mouse paw edema approach, the anti-inflammatory effect of *MLE* extract was examined according to reported protocol (Winter et al., 1962). A total of 30 female NMRI mice were segregated into 6 treatment groups with five each having a control group, negative control, standard group and three test groups: namely group I (normal control), which received only normal saline instead of the drug. Group II (Inflammatory control) was the carrageenan (1%) alone treated group. Group III (Standard) was the group treated with both Carrageenan and diclofenac Na (50 mg/kg). Carrageenan and *MLE-100* (100 mg/kg b.wt) treated was the IVth group. The group V and VI mice received Carrageenan and *MLE-200* (200 mg/kg b.wt), *MLE-300* (300 mg/kg b.wt), respectively. All animals were fasted for 16 h before starting the experimental procedure. *MLE* and diclofenac were orally administered 1 h prior to carrageenan injection. 0.1 mL of sub-planar 1 % carrageenan solution freshly prepared in normal saline for inflammation induction on the foot. The development of paw swelling in mice was measured before and 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th hours after the inflammatory provocation with each treatment every 60 min during 6 h (Fig. 1).

Percentage increase (I) and percentage inhibition (II) of edema were

calculated following a reported method of (Amezouar et al., 2013), using the standard formula respectively:

$$\text{Percentage increase of paw edema } AUG(\%) = \frac{D_n - D_0}{D_0} \times 100 \quad (I)$$

where D_n is the diameter of the test animal's foot after carrageenan induction and D_0 is the initial diameter of test animal foot before carrageenan induction.

$$\text{Percentage inhibition of paw edema } INH(\%) = \frac{[D_n - D_0]_{control} - [D_n - D_0]_{treated}}{[D_n - D_0]_{control}} \times 100 \quad (II)$$

2.4.3. Evaluation of paw histopathology by hematoxylin and eosin (HE) staining

Mice were sacrificed at the end of the experiment, and the paw tissues were fixed with 10% formaldehyde and paraffin-embedded. The paw tissue was cut into 4- μ m thick sections by microtome. Hematoxylin and eosin (H&E) staining was performed according to the standard protocols.

2.5. Chemical composition study

2.5.1. Identification of phytochemicals of *MLE* extract using LC/MS analysis

The *MLE* extract were filtered through a 0.45 μ m filter before HR-ESI-MS analysis was acquired on an Agilent 6530 Accurate-Mass QTOF LC/MS system (Agilent, Santa Clara, USA). HPLC was performed on a 1290 infinity HPLC system including a degasser, quaternary pump, autosampler, DAD detector, and J'sphere ODS H80 column (250 mm \times 20 mm I.D). Flow rate was set at 0.3 mL/min. The mobile phase consists of HPLC grade water (Solvent A) and 100 % acetonitrile (Solvent B). Gradient elution program was as follow: Solvents A and B were 95 - 5 % (3 min), 70 - 30 % (8 min), 50 - 50 % (15 min), 20-80 % (25 min), and 0-100 % (27 min); the flow rate was 1 mL/min and a maximum pump pressure of 4000 psi was maintained. Phenolics were identified at a wavelength of 210 nm. Natural compounds were tentatively identified by the interpretation of mass spectra as well as by comparison of their retention time with data from the literature. ¹H- and ¹³C-NMR spectra were obtained from Bruker 500 Avance (Bruker, Germany).



Fig. 1. The *In vivo* anti-inflammatory activity of the *M. longissima* extracts was tested through the development of paw edema. A. Induction of paw edema by sub-planar injection of carrageenan. Measure of paw swelling before (B) and after (C) induction of inflammation.

2.6. In silico experimental design

2.6.1. Preparation of protein and ligand structures for simulation

The chemical structures of natural compounds from *MLE* extract were prepared using Chemsketch software 2021.1.2 [4]. OpenBabel v.3.1.174 was used to minimize the energy of the compound structure through the steepest-descent method (O'Boyle et al., 2011). The energy reduction and structural geometry optimization were performed using the force field MMFF94s (Halgren, 1999) with the set convergence criteria of 1×10^{-7} . Finally, 12 compounds were converted to *.pdbqt format on MGL Tools software. The 3D (three-dimensional crystal) structures of the human cyclooxygenase COX enzymes, including COX-1 (PDB ID: 6Y3C, resolution: 3.361 Å) (Miciaccia et al., 2021) and COX-2 (PDB ID: 5KIR, resolution: 2697 Å) (Orlando and Malkowski, 2016), were obtained from the Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). PyMOL 2.3.0 software (ACD, 2019) was used to prepare the protein by removing water molecules and other heteroatoms. The prepared protein was then saved in a.pdb format. The adding of hydrogen atoms (polar hydrogen) to the protein, calculating the Kollman partial charge (Kollman chargers), and saving it as a PDBQT file were made by MGL Tools software (Needleman and Manning, 1999) The H++ web server (<http://biophysics.cs.vt.edu/H++>) was used to study the protonation state of protein amino acids (Bu et al., 2022; Hussain et al., 2022).

2.6.2. Molecular docking

Molecular docking simulation was performed with Autodock Vina program 1.2.0 (Eberhardt et al., 2021). The grid box was manually adjusted around the active amino acid residues (residues) coordinated with the co-crystallizer (rofecoxib bound to COX-2) (Orlando and Malkowski, 2016). The selection of grid box parameters was based on the study of published data where the grid box centre is located at the centre of this region (for the COX-1 enzyme, the grid box centre coordinates are $x = -33.6 \text{ \AA}$, $y = -40.5 \text{ \AA}$, $z = 10.3 \text{ \AA}$, and for the COX-2 enzyme the centre coordinate is grid box is $x = 23.3 \text{ \AA}$, $y = -1.0 \text{ \AA}$, $z = 35.3 \text{ \AA}$) (Blobaum and Marnett, 2007; Kurumbail et al., 1996). Furthermore, the grid spacing has been adjusted to 1.0 Å. As a result, nine docked inhibitor conformations were examined, and the best conformation was selected.

The redocking of the co-crystal to the protein target was utilized to validate the docking parameters. All of our tested compounds were docked using the validated parameters (root mean square deviation, or RMSD <2 Å). The docking was performed in duplicate, and the average binding energy of the two Gibbs free energy of binding (ΔG) values (Eberhardt et al., 2021; OLEG TROTT, 2009) is used to represent the docking scores. The minor fluctuations in ΔG values and binding within the pocket might be ascribed to variations in the locations of the functional groups of the chosen substances. The ΔG values were further converted to pK_i , $pK_{i, \text{pred}}$, where the inhibitory constant K_i was calculated by the formula $K_i = IC_{50}/1 + [S]/K_m = \exp(\Delta G/R \times T)$, so $IC_{50} = \exp(\Delta G/R \times T) \times (1 + [S]/K_m)/K_i$ (Table 2), where K_m is the Michaelis constant, R is the gas constant, $T = 298.15K$, and $[S]$ is the substrate concentration (1M). Using this method, the binding affinities of the ligand-protease were determined and reported in kcal/mol units (Tuan et al., 2022)

Protein-ligand interactions were visualized using BIOVIA Discovery Studio (Waltham, MA, USA) [8]. The commercial COX inhibitors aspirin and rofecoxib were used as positive controls for the analysis. Selectivity index $R_{\text{COX-2}/\text{COX-1}}$ was calculated based on formula: $R = IC_{50}^{\text{calcd.}}(\text{COX-2})/IC_{50}^{\text{calcd.}}(\text{COX-1})$ (Redzicka et al., 2019).

2.6.3. Molecular dynamics

Molecular dynamics (MD) simulations were performed on the COX-2 protein (PDB ID 5KIR) in the apo form and with the ligand with the lowest docking point (Quercetin (9) and rubiadin-3-methyl-ether (7) bound to it). The missing atoms and loops were modelled using the web-server SWISS MODEL (Arnold et al., 2006). Swiss Param (Assenov et al.,

2008) is used to generate parameter files for small molecules compatible with the CHARMM force field. MD simulations were run using the GROMACS v2021 package with an all atom force field CHARMM (Hess et al., 2008) and a TIP3P water model (Lindahl et al., 2010). Proteins were simulated in a triclinic block box with a 1.0 nm gap between the box and the protein. Counterions (Cl^-) are added to neutralize the unbalanced charges on the protein-ligand complex. The Particle Mesh Ewald (PME) method (Berendsen et al., 1987) was used to deal with electrostatic interactions. The link length is constrained using the LINCS algorithm (Darden et al., 1993). The system is energy minimized using the steepest descent minimization algorithm with a convergence criterion of $10 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-1}$ to eliminate (eradicate) all associations. short contacts. The system is then coupled to a temperature bath using a Nosé-Hoover thermostat (Hess et al., 1997). The system pressure is isotropically coupled to a 1 bar pressure stabilizer using the Parrinello-Rahman method (Nosé, 1984; William G. Hoover, 1985). For achieving the best simulation condition, restrained position is run for 100ps during both temperature and pressure equilibration. Simulations are run with a time step of 2fs, while atomic coordinates and velocities are saved for every 2ps. The process simulation (production) was run for a period of 50 ns.

The free binding affinities and the root mean square deviation (RMSD) were analyzed. Other parameters, like RMSD score (backbone, ligand, C- α), root-mean square fluctuations, radius of gyration (Rg), solvent accessible surface area calculations, were carried out with GROMACS tools. In addition, the analyses of MD results were performed using XMGRACE software (Parrinello and Rahman, 1981).

2.7. Statistical analyses

Statistical analysis was performed using XLSTAT software version 2023.1.1(1401). All experiments were carried out as means \pm standard deviations of three replicates. Two sample t-tests and z-test followed by a Student's test, were used to establish the differences between the means of various groups at the significance level fixed at $P < 0.05$.

3. Results and discussion

3.1. In vivo experimental

3.1.1. Acute toxicity study

An acute toxicity study was carried out to determine the toxicological effect of *MLE* extract from the low-dose group receiving 100 mg/kg body weight to the highest-dose group receiving 2000 mg/kg body weight. No toxicity signs were found in any of the five dose groups when clinical symptoms were monitored from the start of therapy until day 14. Additionally, the presence or absence of immediate and late mortality was detected. The findings revealed there were no deaths in all the groups treated with *MLE* extract up to 2000 mg/kg body weight orally.

3.1.2. Evaluation of anti-inflammatory activity

It has been observed that Carrageenan administration to mice resulted in an increase in paw size immediately after injection. As demonstrated in Fig. 2, Diclofenac and aqueous *MLE* positively impacted carrageenan-induced mouse paw edema. The groups that received carrageenan and were post treated with *MLE* extract at doses of 100, 200, and 300 mg/kg, presented the formation of edema a highly which significantly decreased ($P \leq 0.001$), from the second hour of inflammation induction when compared to the inflammatory control group.

At 1 h after carrageenan induction, both of Diclofenac and *MLE* 200 and 300 mg/kg caused a significant reduction of paw edema ($p \leq 0.001$) and ($p \leq 0.01$), respectively. Taking this into account, the progress of the edema reduction within the course of 6 h was $6.44 \pm 2.79 \%$ for Diclofenac, $9.51 \pm 5.64 \%$, $4.67 \pm 0.99 \%$ and $3.25 \pm 1.10 \%$, at the 6th hour for the test solution, respectively, when compared with the inflammatory control. As shown in Fig. 2A Doses 2 (*MLE* 200 mg/kg.b.w)

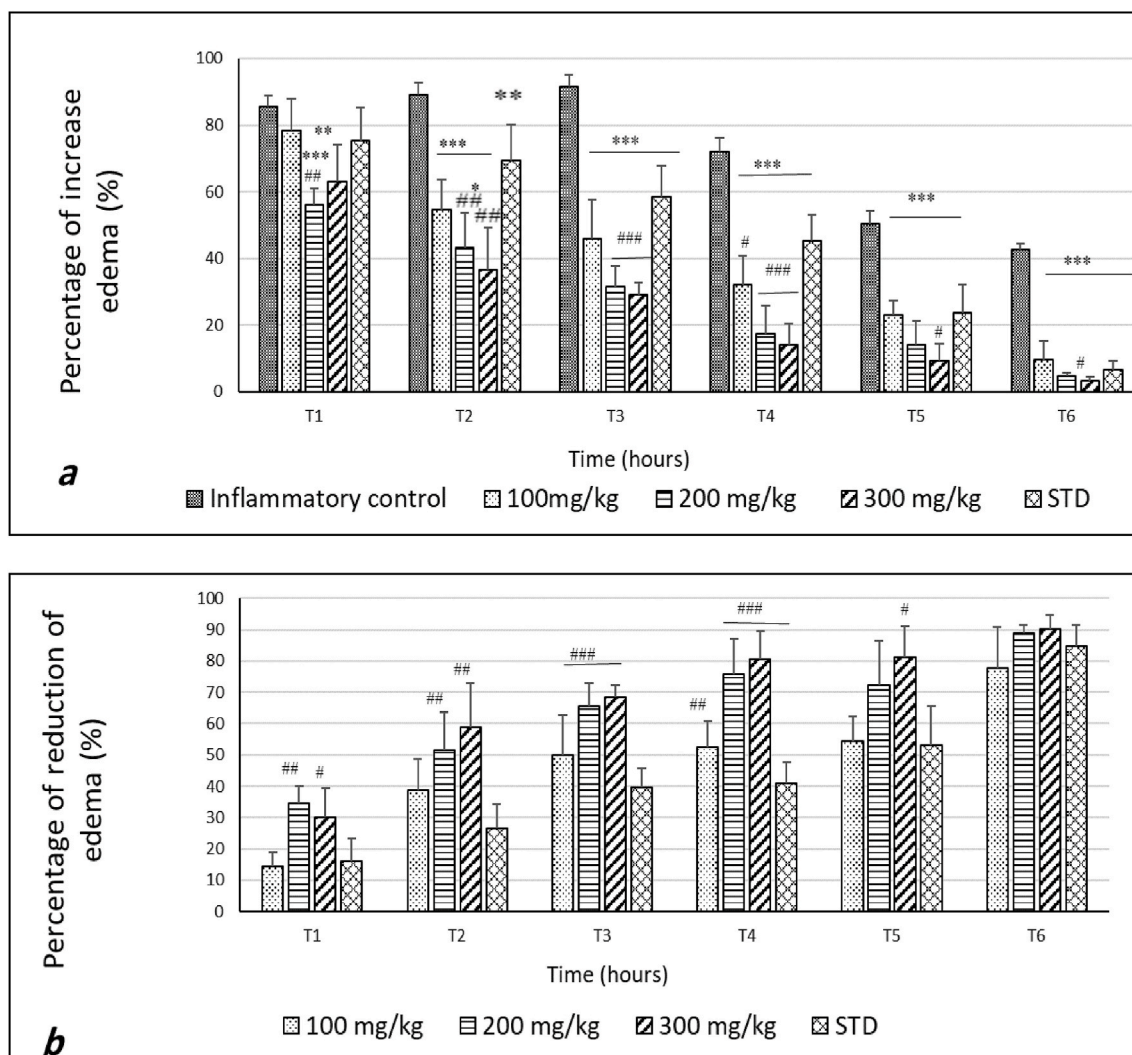


Fig. 2. The percentage of increase in paw edema volume (a). The percentage of reduction in paw edema volume (b). Mice were divided randomly into six groups: Normal control group, inflammatory control group, Diclofenac (STD) group (50 mg/kg), *MLE* (100 mg/kg), *MLE* (200 mg/kg) and *MLE* (300 mg/kg) groups. Data are means of mean \pm SD (n = 5 animals per group). *P < 0,05, *P < 0,01, *P < 0,001 are significant when compared with inflammatory control (Carrageenan). * Comparatively with inflammatory control, # comparatively with Standard.

and 3 (*MLE* 300 mg/kg.b. w) exhibited maximum inhibition, respectively, with the reference drug. From the 2nd hour, all treatment groups manifested a highly significant difference ($P \leq 0.001$) until the end of the experimentation compared to the inflammatory control group.

A graph of edema percentage inhibition in mouse paws is shown in Fig. 2B a significant reduction in the percentage reduction in paw edema was observed at the Dose 2 ($p \leq 0.01$) and Dose 3 ($p \leq 0.05$) groups as early as 1st hour. Pre-treatment with *MEL* reduced the edema formation by $77.68 \pm 13.24\%$ and $89.03 \pm 2.33\%$ respectively. The results indicated that dose 3 showed excellent anti-inflammatory activity ($90.06 \pm 4.52\%$). In fact, its anti-inflammatory activity was much more pronounced than Diclofenac $84.87 \pm 6.55\%$. In general, the treatment group showed statistical effectiveness in reducing the paw thickness at 100, 200, and 300 mg/kg. In addition, this decrease had become highly significant ($p \leq 0.001$) at the 3rd hour.

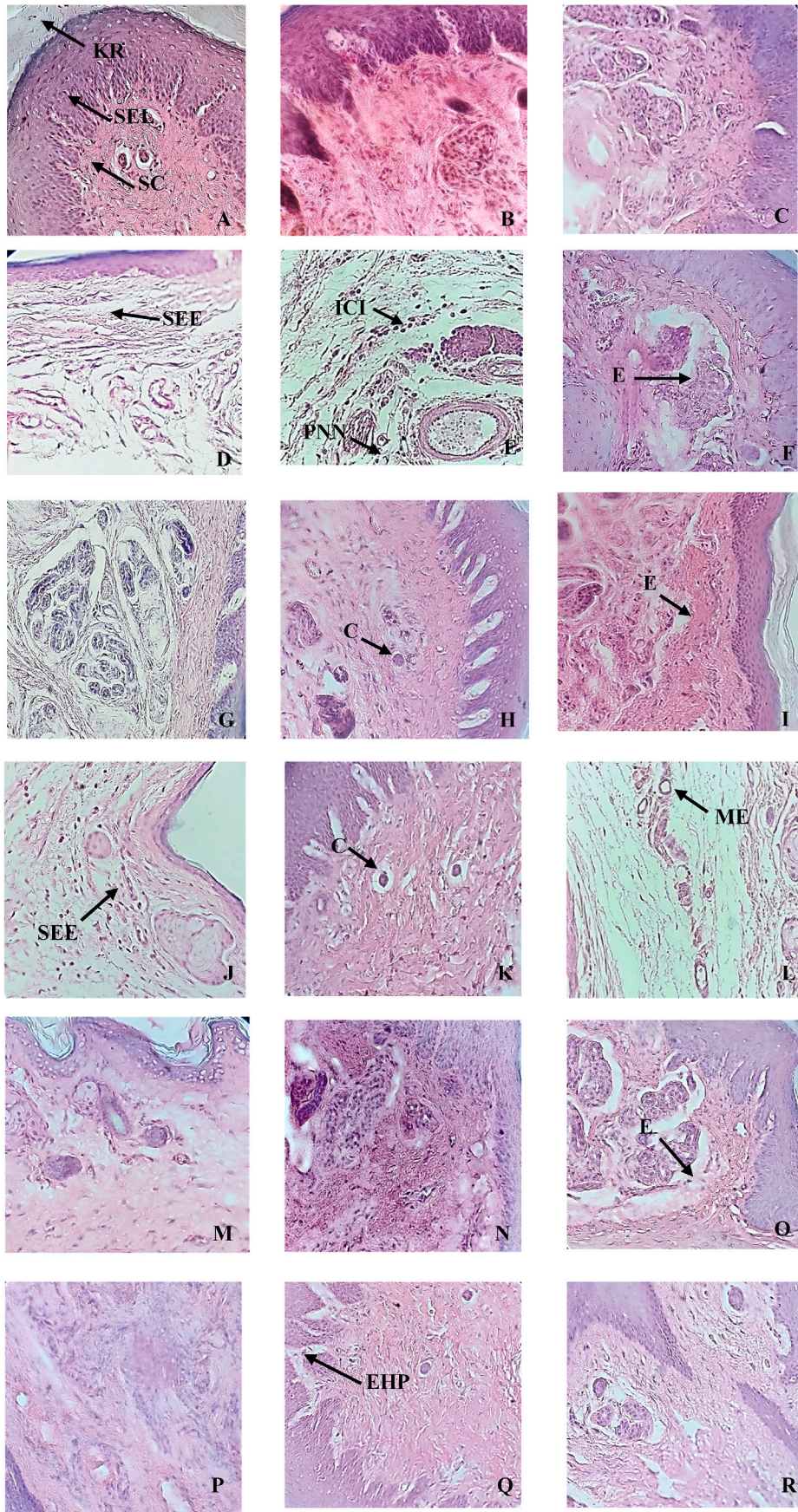
3.1.3. Histological examination

The histological study (Fig. 3) revealed a different structural appearance between the experimental groups. Indeed, microscopic observation of the paw tissue in the control group (normal) (Fig. 3A–C) revealed healthy tissue and normal tissue organization, considered the physiological state and showed no specific changes. While the

inflammatory group (carrageenan) showed that the mice's paw showed persistent edema scattered discretely in the deep dermis, with loose connective tissue corresponding to the exudate associated with a number of infiltrated inflammatory cells, the majority of which were polynuclear, with congestion of red blood cells in the lesion sites (Fig. 3D–F). Edema was noted as a clearing and increase in the intercellular space of the sub-cutis.

As shown in Fig. 3 D, E this reflect the accumulation of neutrophils in paw tissues compared to the control group (normal). Edema was noted as a clearing and increase in the intercellular space of the sub-cutis. The diclofenac group (Fig. 3 G, H and I) showed mild to moderate inflammation, similar to the effect of *Morinda longissima* extracts. At the end of experimentation, the edema has disappeared completely at the inflamed sites compared to the inflammatory group (carrageenan).

Unlike the groups treated with aqueous extract (Fig. 3J–R) which showed an almost identical appearance to that found in the control group. For the paw's fragments tissue treated with *Morinda longissima* extracts, all treatment and reference drug group showed a significant decrease in edema and inflammatory cells.



(caption on next page)

Fig. 3. Histology of mice paw tissues stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). At mag X40 in Carrageenin-induced paw edema. A, B, C: control group; D, E, F: inflammatory group; G, H, I: standard group (STD) treated with Diclofenac at 50 mg/kg; j, K, L: *MLE* (100 mg/kg), M, N, O: *MLE* (200 mg/kg), P, Q, R: *MLE* (300 mg/kg). (A, B, C) Cross section of normal paw tissue shows keratin (KR), Sub epidermal layer (SEL), Sub cutaneous layer (SC). (D, E, F) Cross section of inflammatory group tissues Sub epidermal edema (SEE), influx of inflammatory cell infiltration (ICI), neutrophilic polynuclear cells and Edema (E). (G, H, I) Cross section of standard group tissue shows congestion (C), slightly present edema (E). (J, K, L) Cross section of treated group (100 mg/kg) tissue shows congestion (C), sub epidermal edema (SEE) and Mild edema (ME). (M, N, O) Cross section of treated group (200 mg/kg) tissue shows slightly present edema (E). (P, Q, R) Cross section of treated group (300 mg/kg) tissue shows congestion (C) and Mild epithelial hyper plasia (EHP).

3.2. Chemical composition study

3.2.1. Polyphenolic compounds identification using HPLC analysis

A typical HPLC profile of the *MLE* extract is presented in Fig. 4. HPLC analysis showed the presence of eight anthraquinones including *morinlongoside A* (1); *damnacanthal-3-O- β -primeveroside* (2); *lucidin-3-O- β -primeveroside* (3); *morindone* (4); *damnacanthal* (5); *morindone-5-methyl ether* (6a); *morindone-6-methyl ether* (6b); *rubiadin-3-methyl ether* (7); and *rubiadin* (8) and a flavonoid *quercetin* (9) (Table 1, Figs. 4 and 5). Chromatograms revealed some unidentified peaks that may correspond to unknown phenolic compounds.

Anthraquinone glycoside, damnacanthal-3-O- β -primeveroside was also isolated and its structural structure was determined based on comparison with the literature (Kamiya et al., 2008).

3.3. Molecular docking and molecular stimulation

Nine compounds (1-6a,6b-8) that revealed their presence in *MLE* using LC-MS, were further evaluated for *in silico* anti-inflammatory activity against COX-1 and COX-2 enzymes using AutoDock Vina v1.2.2 software (Eberhardt et al., 2021). The docking protocol was verified by re-docking the crystallized ligands and the COX-2 receptor (Fig. 6).

Table 2 presents the *in silico* anti-inflammatory activity of ten compounds from *MLE* extract against COX-1 and COX-2 enzymes, including their binding energies, calculated $IC_{50}^{calcd.}$ (μM), and selectivity indexes $R_{COX-2/COX-1}$. The binding affinities of quercetin (9) and rubiadin-3-methyl ether (7), the most selective compounds against the COX-2 enzyme, are presented in Fig. 7.

Furthermore, molecular dynamics (MD) simulations were conducted to assess the stability of the most potential complexes between COX-2 protein and rubiadin-3-methyl-ether, and quercetin using the GRO-MACS software. Stability metrics, including Root Mean Square Deviation (RMSD) and Radius of Gyration (Rog), are illustrated in Fig. 8.

Table 1

Anthraquinone compounds of *MLE* extract identified HPLC-DAD-HR-MS analysis.

Peak	Rf (min) ^a	Compound	MF/MW ^b	[M+H] ^{+c}	Main fragments
1	7.807	<i>Morinlongoside A</i>	C ₂₉ H ₃₈ O ₁₅ (MW = 626)	[M+H] ⁺ = 627, 628, 627.22831	649, 650
2	9.431	<i>Damnacanthal-3-O-β-primeveroside</i>	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄ (MW = 578)	[M+H] ⁺ = 579, 580, 579.1708	601
3	9.862	<i>Lucidin-3-O-β-primeveroside</i>	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄ (MW = 564)	[M+H] ⁺ = 565, 566, 565.1552	587, 1371, 1405
4	11.701	<i>Morindone</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₅ (MW = 270)	[M+H] ⁺ = 271, 293, 271.0601	
5	11.734	<i>Damnacanthal</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ (MW = 284)	[M+H] ⁺ = 285, 307, 285.0754	
6a	11.751	<i>Morindone-5-methyl ether</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ (MW = 284)	[M+H] ⁺ = 267, 283, 285.0756	285, 331, 381
6b		<i>Morindone-6-methyl ether</i>			
7	15.927	<i>Rubiadin-3-methyl ether</i>	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ (MW = 268)	[M+H] ⁺ = 121, 267, 269.0812	269, 314
8	20.369	<i>Rubiadin</i>	C ₉ H ₁₄ O ₆ (MW = 218)	[M - H] ⁻ = 253, 299, 253.0507	313
9	21.802	<i>Quercetin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₇ (MW = 302)	[M - H] ⁻ = 300, 301.0358	151, 271, 284

^a Retention time.

^b Molecular formula/Molecular weight.

^c Mass spectrum (HR-ESI-MS).

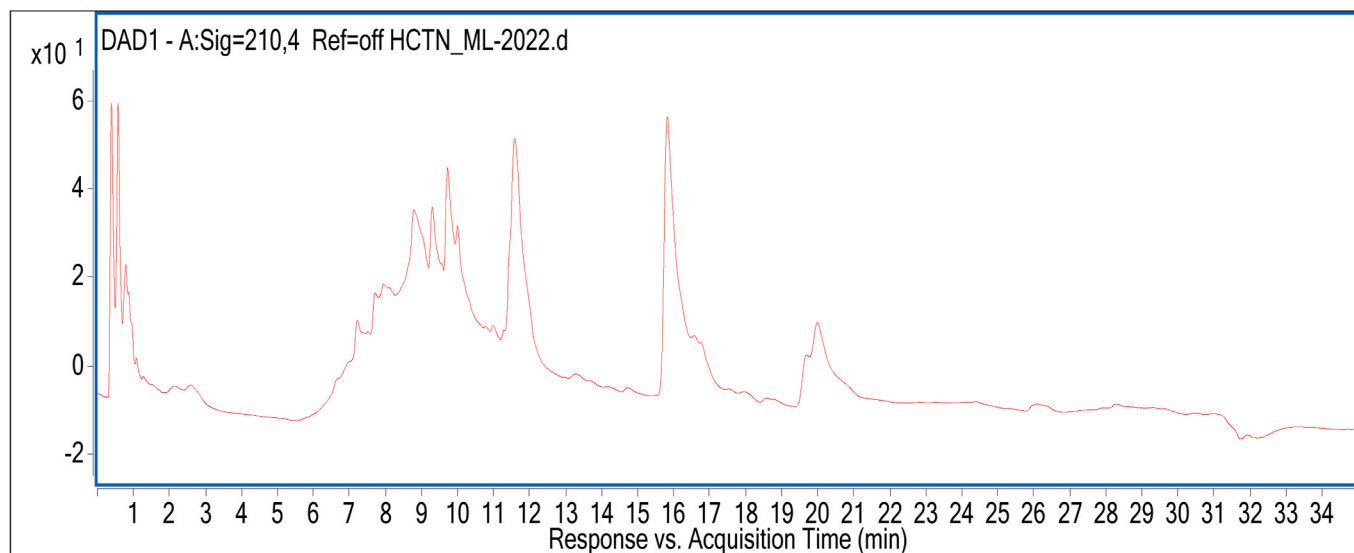


Fig. 4. Liquid chromatography diode array detector (LC-DAD) chromatogram of *MLE* extract (254 nm).

Table 2

In silico anti-inflammatory activity against COX-1 and COX-2 enzymes of natural compounds analyzed by LC-MS of MLE, their calculated $IC_{50}^{calcd.}$ (μM) and selectivity index $R_{COX-2/COX-1}$.

Peak	Compound	Binding affinity ΔG (kcal/mol)		$IC_{50}^{calcd.}$ (μM)		$R_{COX-2/COX-1}$
		COX-1	COX-2	COX-1	COX-2	
1	Morinlongoside A	-6.525	-6.349	16.47	22.17	1.35
2	Damnacanthol-3-O- β -primeveroside	-8.012	-8.218	1.34	0.95	0.71
3	Lucidin-3-O- β -primeveroside	-8.586	-8.467	0.51	0.62	1.22
4	Morindone	-7.196	-8.192	5.31	0.99	0.19
5	Damnacanthol	-6.312	-6.931	23.59	8.30	0.35
6	Morindone-5-methyl ether	-6.711	-7.55	12.03	2.92	0.24
	Morindone-6-methyl ether	-6.682	-7.595	12.63	2.71	0.21
7	Rubiadin-3-methyl ether	-6.86	-8.982	9.36	0.26	0.03
8	Rubiadin	-8.763	-8.994	0.38	0.26	0.68
9	Quercetin	-7.377	-9.839	3.91	0.06	0.02
10	Rofecoxib	-7.021	-9.338	7.13	0.14	0.02
11	Ketoprofen	-6.948	-8.371	8.06	0.73	0.09

4. Discussion

Inflammation is an organism's protective response to physical harm and toxic substances (Derouich et al., 2020; Wang et al., 2022). Redness, heat, swelling, discomfort, and loss of function are all signs of an acute inflammatory response. Swelling, redness, and pain are all linked to increased vascular permeability, faster blood flow, and nerve fiber sensitivity (Patil et al., 2019). The chronic use of NSAIDs leads to

multiple organ pathologies, such as cardiovascular diseases and hepatotoxic risk (Bindu et al., 2020). Thereby, the search for alternative anti-inflammatory drugs with fewer side effects is necessary.

In our experiment, the acute toxicity of *Morinda longissima* was evaluated. At the end of 14 days of experimentation, all groups of animals revealed no symptoms of toxicity, behavioral, or morphological changes at doses of 1000 mg/kg and 2000 mg/kg. The results are in agreement with (Choi et al., 2005) who found that pretreatment with monotropein present in *Morinda officinalis* root up to a level of 2000 mg/kg dose, revealed no mortality.

In addition, the *vivo* anti-inflammatory effect of *Morinda longissima* was also evaluated by a carrageenan-induced paw edema assay. The carrageenan mouse paw edema paradigm is commonly employed in the development of novel anti-inflammation of NSAIDs, with effects measured 3–5 h after edema induction, while longer-term effects are ignored (Farida et al., 2022). Carrageenan-induced edema is a non-specific inflammation resulting from a complex of diverse mediators. This assay has been used for investigating new anti-inflammatory agents, since it reliably predicts the anti-inflammatory efficacy of the NSAIDs (Arnold et al., 2006). Carrageenin is a sulfated mucopolysaccharide generated from red algae. Carrageenin is made up of 1,3 α -1,4 β -galactans having one (κ -), two (ι -), or three (λ -) sulfates per disaccharide unit and can produce an inflammatory response associated with edema, hyperalgesia, and erythema (Campos-Sánchez et al., 2021).

In a carrageenan-provoked paw edema assay, the biphasic response distinguishes the inflammatory response (Gao et al., 2021). The data of this pharmacological test are summarized in Fig. 2 A-B. Time-dependent carrageenan-induced paw edema was observed in all groups. Notably, a significant decrease in edema was observed under MLE at all doses of 100, 200 and 300 mg/kg, as well as Diclofenac, when compared with inflammatory control. The investigated compounds exhibited moderate to good anti-inflammatory activity, with the percentage reduction of edema ranging from 37.0 % to 55.8% at 5 h, while the reference drug

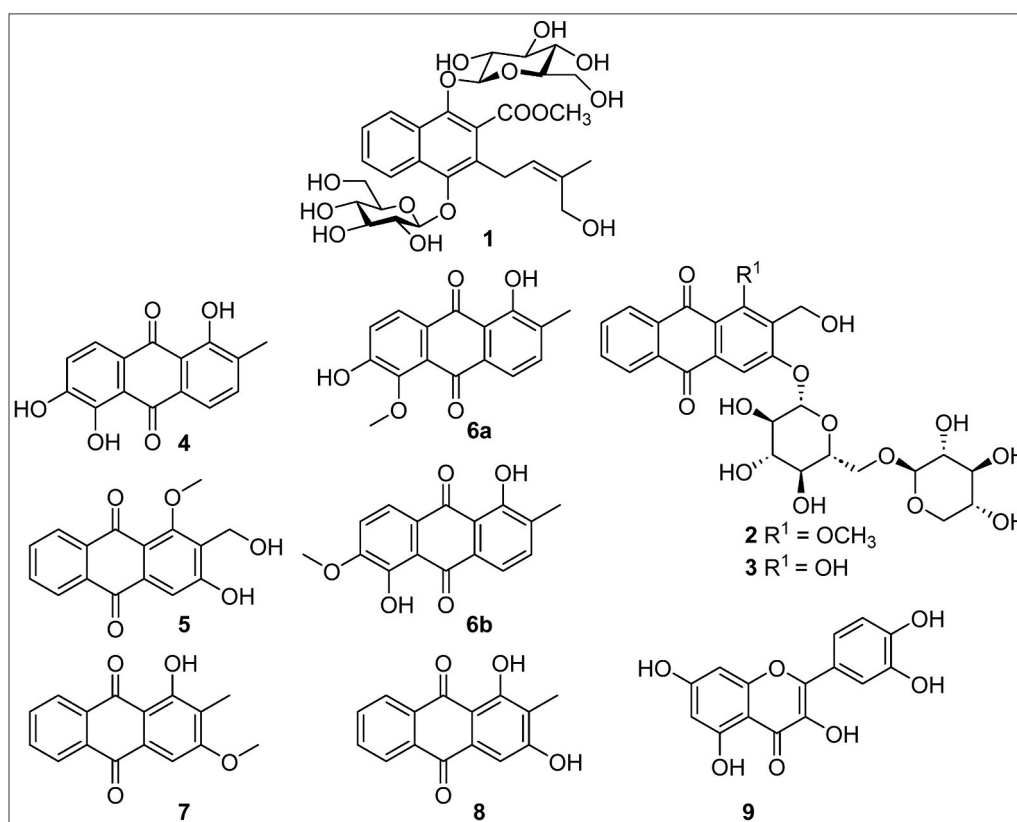


Fig. 5. Structures of compounds of MLE extract identified by HPLC-DAD-HR-MS analysis.

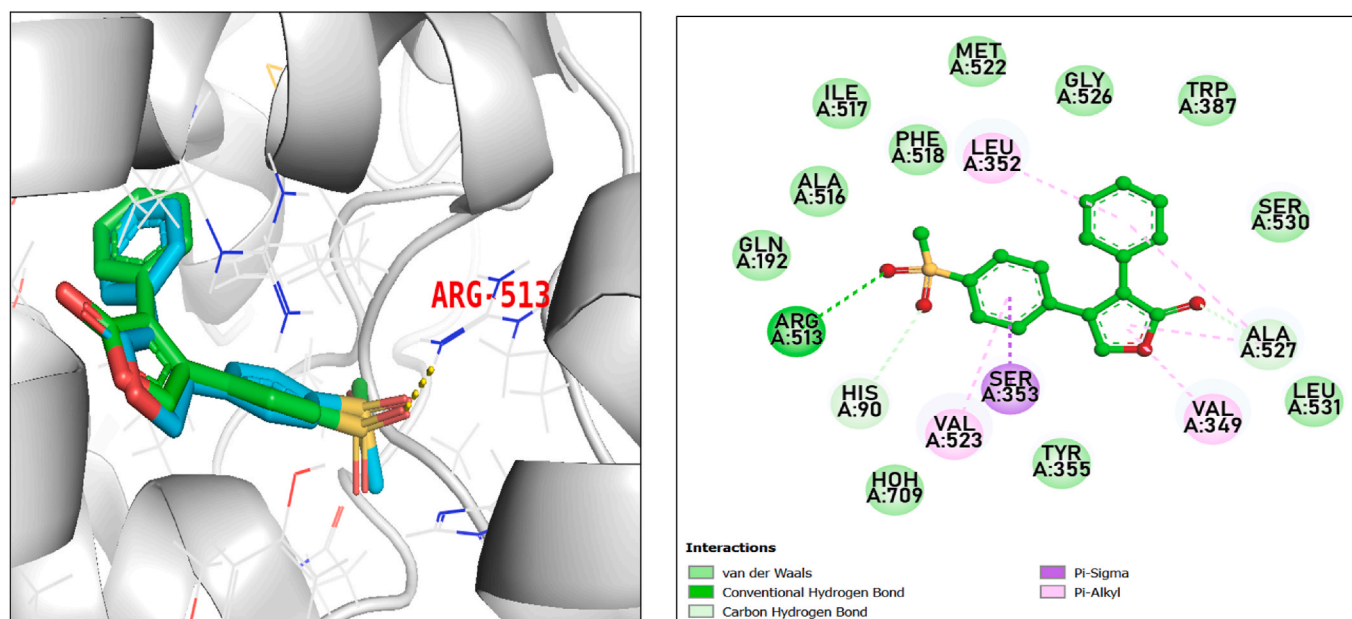


Fig. 6. Redocking of co-crystal to COX-1 protein. Green: co-crystal ligand; Cyan: after re-dock RMSD: $0.869394 < 2 \text{ \AA}$. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

diclofenac demonstrated 43.5% inhibition at 5 h (Fig. 2 B). Besides, the highest inhibition of edema was obtained with 300 mg/kg dose at the end of the 6th h of pre-treatment. A high dose of *MLE* was able to show stronger anti-inflammatory activity. These results could be explained by the fact that the *Morinda longissima* can affect the release of pro-inflammatory mediators.

Histopathological data showed that *MLE* pre-treatment also decreased the microscopic inflammatory lesion in mice paw tissue. Thus, the anti-inflammatory potential of *MLE* could be associated with inhibition of the release of histamine or serotonin in the initial phase and inhibition of cyclooxygenase activity in the second phase. Several studies also showed that anthraquinones possess anti-inflammatory activity by inhibiting NO production via downregulating the pro-inflammatory mediators iNOS, IL-1 β , IL-6, and especially COX-1 and COX-2 (Luo et al., 2021).

In this current study, HPLC analysis of *MLE* showed the presence of nine anthraquinones, including morinlongoside A (1), damnacanthol-3-*O*- β -primeveroside (2), lucidin-3-*O*- β -primeveroside (3), morindone (4), damnacanthol (5), morindone-5-methyl ether (6a), morindone-6-methyl ether (6b), rubiadin-3-methyl ether (7), and rubiadin (8), of which compound (3) was found to be a potential TNF- α inhibitor (Cuong et al., 2016a). *Morinda* species are known to be rich in iridoids, anthraquinones, flavonoid glycosides, etc. (Singh and Sharma, 2020). For example, the fruit and other parts of *Morinda citrifolia*, known as the Noni plant, contain large amounts of phenolic compounds, anthraquinones, carbohydrates, vitamins, flavonoids, and iridoids (Wang et al., 2002).

COX-1 and COX-2 are the two most common isoforms enzyme play a role in inflammation process. COX-1 is a constitutive enzyme that enhances the physiological role of prostaglandins (PGs), such as preserving gastric epithelial and sufficient vascular homeostasis, whereas COX-2 is generated only in response to an inflammatory stimulus. The inhibition of the COX enzyme is thought to be a key target in the search for anti-inflammatory (Karim et al., 2019; Moreno-Ley et al., 2021).

Molecular docking is widely used today and is considered to be the most effective approach in computationally aided drug development to determine the efficacy of drugs under investigation (Ferreira et al., 2015). The binding affinity of these nine compounds isolated from *MLE* was studied using AutoDock Vina (Eberhardt et al., 2021; OLEG TROTT,

2009).

To begin, a re-docking simulation was run on the co-crystallized rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2 to look at the docking parameters (Orlando and Malkowski, 2016). The validation was conducted to check the accuracy of the docking protocol based on root (RMSD) value. Fig. 6 shows the high overlap between the co-crystallized ligand rofecoxib and the redocked ligand.

The redocking result (Fig. 6) showed that the RMSD values between the coordinates of the re-docked rofecoxib and the original co-crystallized one was 0.869 \AA (RMSD $< 2 \text{ \AA}$), indicating the good reliability of our docking protocol.

All the docking results presented in Table 2 showed that the polyphenolic compounds interacted with COX-1 and COX-2 with binding energies ranging from -6.312 to -9.839 kcal/mol. Lucidin-3-*O*- β -primeveroside (3) and rubiadin (8) were compounds with the best binding affinity (< -8.5 kcal/mol) for both COX-1 and COX-2 ($-8.586/-8.467$ and $-8.763/-8.994$ kcal/mol, respectively). Compound (3) was also reported as a potential TNF- α inhibitor (Ha et al., 2023). Most of the studied compounds seem to have a higher binding affinity for COX-2 based on their lower binding energies (-6.349 to -9.839 kcal/mol). Rubiadin-3-methyl ether (7), rubiadin (8), and quercetin (9) possessed the lowest binding energies to COX-2 with ΔG (kcal/mol) values of -8.982 , -8.994 , and -9.839 kcal/mol, respectively. The calculated $IC_{50}^{calcd.}$ values of these three compounds against COX-2 (0.26, 0.26 and $0.06 \mu\text{M}$, respectively), were also near those of the commercial NSAID rofecoxib ($IC_{50}^{calcd.} = 0.14 \mu\text{M}$) (Table 2). Three other anthraquinones exhibited $IC_{50}^{calcd.}$ below $1 \mu\text{M}$, including damnacanthol-3-*O*- β -primeveroside (2), lucidin-3-*O*- β -primeveroside (3), and morindone (4) (Fig. 5). Also, the selectivity indexes of all *MLE* phytoconstituents to COX-2/COX-1 proteins were calculated. These indexes varied from 0.02 to 1.35. Seven of the nine studied compounds are selective against the COX-2 enzyme with a selectivity index $R_{COX-2/COX-1}$ less than 1, following the order: quercetin $<$ rubiadin-3-methyl ether $<$ morindone morindone-6-methyl ether $<$ morindone-5-methyl ether $<$ damnacanthol $<$ rubiadin $<$ damnacanthol-3-*O*- β -primeveroside. The most potential selectivity to COX-2 was shown by quercetin (9), rubiadin-3-methyl ether (7), and morindone (4), with selective indexes for $R_{COX-2/COX-1}$ of 0.02, 0.03, and 0.19, respectively (Fig. 7, Table 2). In comparison to the $R_{COX-2/COX-1}$ values of control NSAIDs,

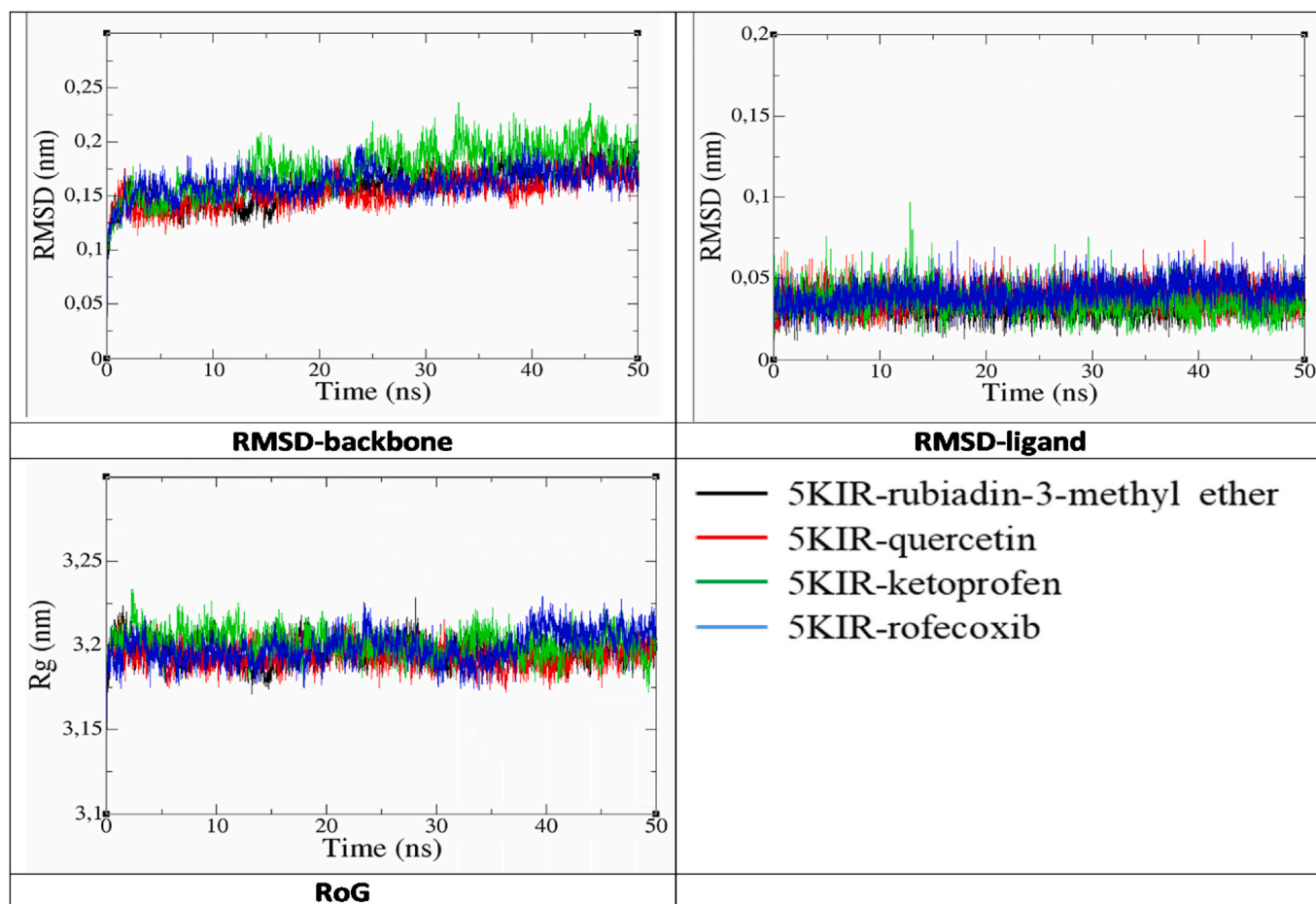


Fig. 8. Molecular dynamics (MD) simulations were performed on a protein complex (PDB: 5KIR) bound to the COX-2 selective and the studied compounds (rubiadin-3-methyl ether (7) and quercetin (9) and two controls (ketoprofen and rofecoxib). (A) RMSD plot of the COX-2 protein in the complexes. (B) RMSD plot of the ligand in the complexes. (C) RoG plot of the ligands-COX-2 complex.

through RMSD value assessment (Fig. 8). The complexes (5KIR-rubiadin-3-methyl ether, 5KIR-quercetin) were stable throughout the simulation with mean RMSD-backbone values of 0.159 and 0.153 Å, respectively compared to those of control systems (5KIR-ketoprofen and 5KIR-Rofecoxib) with 0.175 and 0.161 Å, respectively. Their mean RMSD-ligand values were 0.0373, 0.0335, 0.0353 and 0.0407, respectively. In addition, the radius of gyration (RoG) plot analyzed the compactness and relaxation of the complexes (Lobanov et al., 2008). It can be seen that each complex remains compact and no major changes are shown during the simulation period, as shown in Figure 8. The MD results verified that the predicted rubiadin-3-methyl ether, quercetin compounds remained intact with the receptor and could act as modulators; In addition, these results are strong evidence that the compounds are predicted to have receptor-inhibitory effects in the experiments.

5. Conclusion

This study revealed that a 95% ethanolic extract of *Morinda longissima* roots was found non-toxic up to 2000 mg/kg dose level in an acute study, neither showed mortality nor treatment-related signs of toxicity in mice. Eight anthraquinones and anthraquinone glycosides of *Morinda longissima* roots were identified by HPLC-DAD-HR-MS analysis. In the *in vivo* experiments, MLE was found to possess powerful anti-inflammatory activities in comparison with diclofenac sodium. The highest anti-inflammatory activity of MLE in mice was observed at a dose of 300 mg/kg body weight. Based on the *in silico* analysis showed that seven of the eight anthraquinones and anthraquinone glycosides possess a

selectivity index $R_{\text{COX-2/COX-1}}$ lower than 1, meaning that they are selective against the COX-2 enzyme in the following order: rubiadin-3-methyl ether < morindone morindone-6-methyl ether < morindone-5-methyl ether < damnacanthol < rubiadin < damnacanthol-3-O- β -primeveroside.

In summary, findings from this investigation show that the 95% ethanolic extract of *Morinda longissima* was found non-toxic up to 2000 mg/kg dose level in an acute study, neither showed mortality nor treatment-related signs of toxicity in mice. In addition, *M. longissima* extract was found to possess powerful *in vivo* anti-inflammatory activities in comparison with diclofenac. The highest inhibitory activity was observed at a dose of 300 mg/kg body weight. Seven of the eight anthraquinones and anthraquinone glycosides of *Morinda longissima* roots determined by HPLC/HRMS are selective against the COX-2 enzyme with a selectivity index $R_{\text{COX-2/COX-1}}$ less than 1, following the order: rubiadin-3-methyl ether < morindone morindone-6-methyl ether < morindone-5-methyl ether < damnacanthol < rubiadin < damnacanthol-3-O- β -primeveroside. With selectivity index $R_{\text{COX-2/COX-1}}$ of 0.02, 0.03, and 0.19, respectively, quercetin (9), rubiadin-3-methyl ether (7), and morindone (4) are the natural substances of *Morinda longissima* roots that have the highest selectivity against the COX-2 enzyme. Quercetin and rubiadin-3-methyl ether showed good overall stability of the backbone proteins and ligands in complex with the COX-2 protein in the MD study. In conclusion, anthraquinones from the roots of *Morinda longissima* are potential anti-inflammatory agents against COX-2 and worth further investigation in the future for the treatment of related inflammatory diseases.

CRediT authorship contribution statement

Hafidha Mehallah: Writing – original draft, Methodology. **Nour-eddine Djebli:** Supervision. **Pham Ngoc Khanh:** Formal analysis. **Nguyen Xuan Ha:** Funding acquisition, Formal analysis, Data curation. **Vu Thi Ha:** Validation, Resources. **Tran Thu Huong:** Writing – original draft. **Do Dinh Tung:** Conceptualization. **Nguyen Manh Cuong:** Supervision, Investigation.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

Acknowledgments

This research is funded by grant from Vietnam Academy of Science and Technology (code: KHCBS.01/21–23 and CT0000.07/22/24) Hanoi Vietnam.

References

Acid, V., 2019. Canada retrieved from. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON. www.acdlabs.com.

Amezouar, F., Badri, W., Hsaine, M., Bourhim, N., Fougrach, H., 2013. Antioxidant and anti-inflammatory activities of Moroccan *Erica arborea* L. *Pathol. Biol.* 61, 254–258. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2013.03.005>.

Arnold, K., Bordoli, L., Kopp, J., Schwede, T., 2006. The SWISS-MODEL workspace: a web-based environment for protein structure homology modelling. *Bioinformatics* 22, 195–201. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti770>.

Assenov, Y., Ramirez, F., Schelhorn, S.E.S.E., Lengauer, T., Albrecht, M., 2008. Computing topological parameters of biological networks. *Bioinformatics* 24, 282–284. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm554>.

Baek, S.H., Hwang, S., Park, T., Kwon, Y.J., Cho, M., Park, D., 2021. Evaluation of selective cox-2 inhibition and in silico study of Kuwanon derivatives isolated from *Morus alba*. *Int. J. Mol. Sci.* 22 <https://doi.org/10.3390/ijms22073659>.

Berendsen, H.J.C., Grigera, J.R., Straatsma, T.P., 1987. The missing term in effective pair potentials. *J. Phys. Chem.* 91, 6269–6271. <https://doi.org/10.1021/j100308a038>.

Bhandary, S.K., N. S.K., Bhat, V.S., P. S.K., Bekal, M.P., 2012. Preliminary phytochemical screening of various extracts of *Punica granatum* Peel, Whole fruit and Seeds. *J. Heal. Allied Sci. NU* 2, 34–38. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1703609>.

Bindu, S., Mazumder, S., Bandyopadhyay, U., 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem. Pharmacol.* 180 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.

Blobaum, A.L., Marnett, L.J., 2007. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J. Med. Chem.* 50, 1425–1441. <https://doi.org/10.1021/jm0613166>.

Bu, Y., Hu, Q., Bao, T., Xie, X., Wang, S., 2022. Recent advances in cell membrane-coated technology for drug discovery from natural products. *TrAC Trends Anal. Chem.* 151, 116601 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116601>.

Campos-Sánchez, J.C., Mayor-Lafuente, J., Guardiola, F.A., Esteban, M.Á., 2021. In silico and gene expression analysis of the acute inflammatory response of gilthead seabream (*Sparus aurata*) after subcutaneous administration of carrageenin. *Fish Physiol. Biochem.* 47, 1623–1643. <https://doi.org/10.1007/s10695-021-00999-6>.

Chlif, N., Bouymajane, A., Oulad El Majdoub, Y., Diouri, M., Rhazi Filali, F., Bentayeb, A., Altemimi, A.B., Mondello, L., Cacciola, F., 2022. Phenolic compounds, in vivo anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the aqueous extracts from fresh and dry aerial parts of *Brocchia cinerea* (Vis.). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 213 <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114695>.

Choi, J., Lee, K.T., Choi, M.Y., Nam, J.H., Jung, H.J., Park, S.K., Park, H.J., 2005. Antinociceptive anti-inflammatory effect of monotropein isolated from the root of *Morinda officinalis*. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 1915–1918. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1915>.

Cuong, N.M., Huong, T.T., Son, N.T., Cuong, T.D., Van, D.T., Khanh, P.N., Ha, V.T., Tram, N.C.T., Long, P.Q., Kim, Y.H., 2016a. Morinlongosides A-C, two new naphthalene glycoside and a new iridoid glycoside from the roots of *Morinda longissima*. *Chem. Pharm. Bull.* 64, 1230–1234. <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-01039>.

Cuong, N.M., Long, P.Q., Son, N.T., Van, D.T., Khanh, P.N., 2016b. Phenylethanoid glycoside and anthraquinone compounds from *Morinda longissima* y. Z. *Ruan roots* 54, 133–138. <https://doi.org/10.15625/0866-7144.2016e-00299>.

Darden, T., York, D., Pedersen, L., 1993. Particle mesh Ewald: an N-log(N) method for Ewald sums in large systems. *J. Chem. Phys.* 98, 10089–10092. <https://doi.org/10.1063/1.464397>.

Deng, S., Palu, A.K., West, B.J., Su, C.X., Zhou, B.N., Jensen, J.C., 2007. Lipoxigenase inhibitory constituents of the fruits of noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti. *J. Nat. Prod.* 70, 859–862. <https://doi.org/10.1021/np0605539>.

Derouich, M., Bouhlali, E.D.T., Hmidani, A., Bammou, M., Bourkhis, B., Sellam, K., Alem, C., 2020. Assessment of total polyphenols, flavonoids and anti-inflammatory potential of three Apiaceae species grown in the Southeast of Morocco. *Sci. African* 9, e00507. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00507>.

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S., 2021. AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, Expanded force field, and Python bindings. *J. Chem. Inf. Model.* 61, 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.

Farida, S., Pratami, D.K., Sahlan, M., Laksmiwati, D.R., Rohmatin, E., Situmorang, H., 2022. In-vitro antioxidant, in-vivo anti-inflammatory, and acute toxicity study of Indonesian propolis capsule from *Tetragonula sapiens*. *Saudi J. Biol. Sci.* 29, 2489–2500. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.12.034>.

Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., Andricopulo, A.D., 2015. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.

Gao, L., Cui, S., Huang, Z., Cui, H., Awad Alahmadi, T., Manikandan, V., 2021. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of butein in different nociceptive and inflammatory mice models. *Saudi J. Biol. Sci.* 28, 7090–7097. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.006>.

Ha, N.X., Anh, H.T.N., Khanh, P.N., Ha, V.T., Ha, N.V., Huong, T.T., Cuong, N.M., 2023. In silico and ADMET study of *Morinda longissima* phytochemicals against TNF- α for treatment of inflammation-mediated diseases. *Vietnam J. Chem.* 61, 57–63. <https://doi.org/10.1002/vjch.202200214>.

Halgren, T.A., 1999. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J. Comput. Chem.* 20, 720–729. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199905\)20:7<720::AID-JCC7>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199905)20:7<720::AID-JCC7>3.0.CO;2-X).

Hess, B., Bekker, H., Berendsen, H.J.C., Fraaije, J.G.E.M., 1997. LINCS: a Linear Constraint solver for molecular simulations. *J. Comput. Chem.* 18, 1463–1472. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199709\)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H).

Hess, B., Kutzner, C., Van Der Spoel, D., Lindahl, E., 2008. Gromacs 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *J. Chem. Theory Comput.* 4, 435–447. <https://doi.org/10.1021/ct700301q>.

Hoover, William G., 1985. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Curr. Genet.* 9, 253–257. <https://doi.org/10.1007/BF00419952>.

Hussain, M.S., Azam, F., Mezogi, J., Enwij, F.A., Benhusein, G.M., Haque, A., Khalid, M., Arif, M., Alam, M.M., Ahmad, I., Saeed, M., 2022. A simple validated HPTLC method for the analysis of flavonoids and molecular docking studies of novel tri-terpenoid glycoside isolated from *Carya illinoensis* bark with potential anti-inflammatory and antinociceptive activities. *South African J. Bot.* 147, 596–607. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.02.016>.

Kamiya, K., Hamabe, W., Harada, S., Murakami, R., Tokuyama, S., Satake, T., 2008. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* roots exhibit hypoglycemic effects in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 31, 935–938. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.935>.

Karbab, A., Mokhnache, K., Ouhida, S., Charef, N., Djabi, F., Arrar, L., Mubarak, M.S., 2020. Anti-inflammatory, analgesic activity, and toxicity of *Pituranthos scoparius* stem extract: an ethnopharmacological study in rat and mouse models. *J. Ethnopharmacol.* 258, 112936 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112936>.

Karim, N., Khan, Inamullah, Khan, W., Khan, Imran, Khan, A., Halim, S.A., Khan, H., Hussain, J., Al-Harrasi, A., 2019. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of asparacosin a involve selective cyclooxygenase 2 and inflammatory cytokines inhibition: an in-vitro, in-vivo, and in-silico approach. *Front. Immunol.* 10, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00581>.

Kim, I.-T., Park, H.-J., Nam, J.-H., Park, Y.-M., Won, J.-H., Choi, J., Choe, B.-K., Lee, K.-T., 2010. In-vitro and in-vivo anti-inflammatory and antinociceptive effects of the methanol extract of the roots of *Morinda officinalis*. *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 607–615. <https://doi.org/10.1211/0022357055902>.

Kurumbail, R.G., Stevens, A.M., Gierse, J.K., McDonald, J.J., Stegeman, R.A., Pak, J.Y., Gildehaus, D., Miyashiro, J.M., Penning, T.D., Seibert, K., Isakson, P.C., Stallings, W. C., 1996. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 384, 644–648. <https://doi.org/10.1038/384644a0>.

Lee, Y.K., Bang, H.J., Oh, J. Bin, Whang, W.K., 2017. Bioassay-Guided isolated compounds from *Morinda officinalis* inhibit Alzheimer's disease pathologies. *Molecules* 22. <https://doi.org/10.3390/molecules22101638>.

Lindahl, E., Bjelkmar, P., Larsson, P., Cuendet, M.A., Hess, B., 2010. Implementation of the charmm force field in GROMACS: analysis of protein stability effects from correction maps, virtual interaction sites, and water models. *J. Chem. Theory Comput.* 6, 459–466. <https://doi.org/10.1021/ct900549r>.

Lobanov, M.Y., Bogatyreva, N.S., Galzitskaya, O.V., 2008. Radius of gyration as an indicator of protein structure compactness. *Mol. Biol.* 42, 623–628. <https://doi.org/10.1134/S0026893308040195>.

Luo, H., Wang, Y., Qin, Q., Wang, Yihai, Xu, J., He, X., 2021. Anti-inflammatory naphthoates and anthraquinones from the roots of *Morinda officinalis*. *Bioorg. Chem.* 110 <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104800>.

Maleki, S.J., Crespo, J.F., Cabanillas, B., 2019. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 299 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>.

Miciaccia, M., Belviso, B.D., Iaselli, M., Cingolani, G., Ferorelli, S., Cappellari, M., Loguercio Polosa, P., Perrone, M.G., Caliendo, R., Scilimati, A., 2021. Three-dimensional structure of human cyclooxygenase (hCOX)-1. *Sci. Rep.* 11, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83438-z>.

Mičović, T., Katančić Stanković, J.S., Bauer, R., Nöst, X., Marković, Z., Milenković, D., Jakovljević, V., Tomović, M., Bradić, J., Stešević, D., Stojanović, D., Maksimović, Z., 2022. In vitro, in vivo and in silico evaluation of the anti-inflammatory potential of

- Hyssopus officinalis* L. subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (Lamiaceae). *J. Ethnopharmacol.* 293, 115201 <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115201>.
- Moreno-Ley, C.M., Osorio-Revilla, G., Hernández-Martínez, D.M., Ramos-Monroy, O.A., Gallardo-Velázquez, T., 2021. Anti-inflammatory activity of betalains: a comprehensive review. *Hum. Nutr. Metab.* 25 <https://doi.org/10.1016/J.HNM.2021.200126>.
- Nayak, B.S., Isitor, G.N., Maxwell, A., Bhogadi, V., Ramdath, D.D., 2007. Wound-healing activity of *Morinda citrifolia* fruit juice on diabetes-induced rats. *J. Wound Care* 16 (2), 83–86. <https://doi.org/10.12968/jowc.2007.16.2.27006>, 83–86.
- Needleman, P., Manning, P.T., 1999. Interactions between the inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) pathways: Implications for therapeutic intervention in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 7, 367–370. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0237>.
- Nguyen, P.H., Choi, H.S., Ha, T.K.Q., Seo, J.Y., Yang, J.L., Jung, D.W., Williams, D.R., Oh, W.K., 2017. Anthraquinones from *Morinda longissima* and their insulin mimetic activities via AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 27, 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.034>.
- Nosé, S., 1984. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *J. Chem. Phys.* 81, 511–519. <https://doi.org/10.1063/1.447334>.
- OECD, 2008. OECD; Guideline for the Testing of Chemical No, p. 425 retrieved from. <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/ocedtg425.pdf>, 3 27.
- Oladeji, O.S., Oluoyori, A.P., Dada, A.O., 2022. Antiplasmodial activity of *Morinda lucida* Benth. Leaf and bark extracts against *Plasmodium berghei* infected mice: Antiplasmodial activity of *Morinda lucida* Benth. *Saudi J. Biol. Sci.* 29, 2475–2482. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.12.017>.
- Oleg Trott, A.J.O., 2009. Software news and Updates Gabedit — a Graphical user Interface for computational Chemistry softwares. *J. Comput. Chem.* 32, 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- Orlando, B.J., Malkowski, M.G., 2016. Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. *Acta Crystallogr. Sect. Struct. Biol. Commun.* 72, 772–776. <https://doi.org/10.1107/S2053230X16014230>.
- O'Boyle, N.M., Banck, M., James, C.A., Morley, C., Vandermeersch, T., Hutchison, G.R., 2011. Open Babel: an open chemical toolbox - 1758-2946-3-33.pdf. *J. Cheminform.* 3, 1–14. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>.
- Parrinello, M., Rahman, A., 1981. Polymorphic transitions in single crystals: a new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.* 52, 7182–7190. <https://doi.org/10.1063/1.328693>.
- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, S.N., Belemkar, S., Surana, S.J., Ojha, S., Patil, C.R., 2019. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *Int. J. Mol. Sci.* 20 <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>.
- Peng, F., Yin, H., Du, B., Niu, K., Yang, Y., Wang, S., 2022. Anti-inflammatory effect of flavonoids from chestnut flowers in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages and acute lung injury in mice. *J. Ethnopharmacol.* 290 <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115086>.
- Redzicka, A., Szczukowski, Ł., Kocheł, A., Wiatrak, B., Gębczak, K., Czyżnikowska, Ż., 2019. COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo[3,4-c]pyrrole Mannich bases. *Bioorganic Med. Chem.* 27, 3918–3928. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.033>.
- Saludes, J.P., Garson, M.J., Franzblau, S.G., Aguinaldo, A.M., 2002. Antitubercular constituents from the hexane fraction of *Morinda citrifolia* Linn. (Rubiaceae). *Phyther. Res.* 16, 683–685. <https://doi.org/10.1002/ptr.1003>.
- Silva da Rosa, H., Santos, M.C., Costa, M.T., Salgueiro, A., Duarte da Silva, M., Nogueira-Librelotto, D.R., Jesse, C., Machado, M.M., Souza de Oliveira, L.F., Folmer, V., Mendez, A.S.L., 2022. *Sida tuberculata*: in vitro cytotoxicity and in vivo anti-inflammatory effect. *J. Ethnopharmacol.* 287 <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2021.114956>.
- Singh, B., Sharma, R.A., 2020. Indian *Morinda* species: a review. *Phyther. Res.* 34, 924–1007. <https://doi.org/10.1002/ptr.6579>.
- Sousa, S.G., Oliveira, L.A., de Aguiar Magalhães, D., de Brito, T.V., Batista, J.A., Pereira, C.M.C., de Souza Costa, M., Mazulo, J.C.R., de Carvalho Filgueiras, M., Vasconcelos, D.F.P., da Silva, D.A., Barros, F.C.N., Sombra, V.G., Freitas, A.L.P., de Paula, R.C.M., de Andrade Feitosa, J.P., dos Reis Barbosa, A.L., 2018. Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni). *Carbohydr. Polym.* 197, 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.042>.
- Su, B.N., Pawlus, A.D., Jung, H.A., Keller, W.J., McLaughlin, J.L., Kinghorn, A.D., 2005. Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity. *J. Nat. Prod.* 68, 592–595. <https://doi.org/10.1021/np0495985>.
- Thi Sam, N., Thi Huyen, N., Phuong-Anh, N.T., The Dan, P., Thuy-Ngan, N.T., Manh Cuong, N., Hoang Ha, C., Trung Nam, Nguyen, 2023. Effects of rubiadin-3-methyl ether on the immune properties of hUC-MSCs. *Vietnam J. Biotechnol.* 21, 15–19. <https://doi.org/10.15625/1811-4989/18086>.
- Tuan, N.N., Thi, H.N., Le, C., My, T., Hai, T.X., Trung, H.T., 2022. Oxide Production by Phytochemicals Isolated from *Milletia*.
- Wang, M.-Y., West, B.J., Jensen, C.J., Nowicki, D., Su, C., Palu, A.K., Anderson, G., 2002. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol. Sin.* 23, 1127–1141.
- Wang, X., Xie, L., Long, J., Liu, K., Lu, J., Liang, Y., Cao, Y., Dai, X., Li, X., 2022. Therapeutic effect of baicalin on inflammatory bowel disease: a review. *J. Ethnopharmacol.* 283, 114749 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114749>.
- Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W., 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Exp. Biol. Med.* 3, 544–547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>.
- Zambre, A.P., Ganure, A.L., Shinde, D.B., Kulkarni, V.M., 2007. Perspective assessment of COX-1 and COX-2 selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs from clinical practice: use of genetic function approximation. *J. Chem. Inf. Model.* 47, 635–643. <https://doi.org/10.1021/ci6004367>.
- Zhang, X., Retyunskiy, V., Qiao, S., Zhao, Y., Tzeng, C.M., 2022. Alloferon-1 ameliorates acute inflammatory responses in λ -carrageenan-induced paw edema in mice. *Sci. Rep.* 12, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20648-z>.
- Zhu, F., Du, B., Xu, B., 2018. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 58, 1260–1270. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1251390>.