الجمهورية العربية السورية وزارة التعليم العالي والبحث العلمي جامعة المنافقة المنافق

# التغذية وكوفيد-19: بعض المغذيات والحالات الغذائية

دراسة أُعدت لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد:

بتول علي عاقل

إشراف:

الدكتور منهل اليوسف

### الاهداءات

# إلى الشخص الذي أكرمني الله ورضي عني ب أن أحمل اسمه وأكون ابنته إلى الروح الطاهرة التي حاوطتني ولم تتخلى عني إليك يا سيّد الرِّجال يا شفيع قلبي... أبي الغالي

من المؤكد انني لوعشت عمرين و أكثر. لن أستطيع ان اشكرك على تضحيتك وإخلاصك ووفائك..

إليكِ يا رفيقة دربي وملاكي الطاهر أقدّم قلبي وروحي ونور عيني...ومن ثم أهديكِ تخرجي..

نعمتي..جنّتي.. أمّى الحبيبة

إلى الذين لم أقدم لهم شكري بعد ..لأنني سأبقى اشكرهم طوال حياتي.. إلى الذين أفنوا أجسادهم من أجلي وجمعوا سعادة الدنيا ل يضعوها في قلبي..

إلى من غرسوا بي أطيب الخِصال وكانوا لي الأب الحنون..

أجنحتي في هذه الدنيا إلى سندي وعزّي وملجأي اليكم يا أشهم الرجال..

إخوتي..

الدكتور الصيدلاني حسين علي عاقل الاستاذ المهندس حسن علي عاقل الصيدلاني محمد على عاقل

إلى الشخص الاوفي والأحن..

خالي..

الدكتورنوار محمد سعيد

إلى من شاركتني كل لحظات حياتي وقاسمتني كل تفاصيلي إلى صديقة عمري إلى اليد الآمنة والحضن الحنون

الأخت الغالية..

لين طلال سعيد

إلى قلبها الأحن الذي لم يبخل بحبه إلى الخطوات إلى من ساندتني في كل الخطوات الحاضرة معي وفي قلبي في كل الخطوات الخالية..

الدكتورة يارا طارق الزعيم

إلى الصديق الرائع الحاضر دوماً الذي لم يتردد عن مساعدتي في كل مره احتجته...
الصيدلاني احمد ديب

إلى اساتذتي الذين قدموا أفضل ما لديهم والذين لم يبخلوا يوماً في تقديم المعلومات وبأفضل الاساليب..

عميد كلية الصيدلة. أ.د. كندة درويش

أ.د. محمد هارون

أ.د. نعمي حسن

أ.د. وهاد ابراهيم

أ.د. ديمه محمد

أ.د. هلا بركات

د. براءة دغمان

الشكر الكبير للشخص الذي أفتخر انني تلقيت أفضل المعلومات منه والذي كان له الفضل الكبير في مساعدتي ل تحضير وتقديم هذا البحث

الدكتور المشرف..

أ.د. منهل يوسف

وفي الختام..

إلى احبائي

الاهل والاصدقاء الذين دعموني وساندوني.. كُثر أنتم. لكم مني كل الحب..

### الخلاصة

هدف مشروع التخرج هذا إلى تجميع وتلخيص الدراسات حول العلاقة المعقدة بين الاستهلاك الغذائي، والحالة التغذوية والجهاز الهضمي لتقصي العلاقة بين مناعة الانسان والاستجابة المحتملة للإصابة بـ COVID-19. كذلك، يعد محاولة لفهم دور المكملات والأنظمة الغذائية في الوقاية والعلاج من COVID-19. يكمن الهدف من هذه الدراسة في دعم المتخصصين في الرعاية الصحية الذين يعملون بتماس مع مرضى COVID-19.

### الاختصارات

**SARS-CoV-2:** The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

COVID-19: coronavirus disease 2019

**RAS:** renin-angiotensin system

ACE: angiotensin converting enzyme

**ROS:** reactive oxygen species

**ACEI:** ACE inhibitors

NADPH: The reduced form of Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

ARBs: Angiotensin receptor antagonists

TMPRSS2: Type II trans-membrane serine protease

RdRPs: RNA-dependent RNA polymerases

HIV: human immunodeficiency virus

# فهرس الأشكال

رقم الصفحة	الشكل
2	الشكل 1. تداخل SARS-CoV-2 ونظام الرينين أنجيوتنسين
3	الشكل 2. دخول SARS-CoV-2 إلى الخلية
7	الشكل 3. البنية الكيميائية للريسفيراترول
9	الشكل 4. البنية الكيميائية لهيدروكسي تيروزول
11	الشكل 5. البنية الكيميائية للكركمين
12	الشكل 6. البنية الكيميائية للكيرسيتين
13	الشكل 7. البيئة الكيميائية لفيتامين C
14	الشكل 8. البنية الكيميائية لفيتامين A
15	الشكل 9. البنية الكيميائية فيتامين D
17	الشكل 10. البنية الكيميائية فيتامين B6
17	الشكل 11. البنية الكيميائية فيتامين B12
18	الشكل 12. البنية الكيميائية الفولات
19	الشكل 13. البنية الكيميائية لأحماض أوميجا 3 الدسمة طويلة السلسلة
23	الشكل 14. البنية الكيميائية للميلاتونين

# فهرس الجداول

رقم الصفحة	الشكل
6	الجدول 1. المصادر الرئيسية للمركبات ذات الأصل الغذائي والتي قد تكون مفيدة في علاج 19 -COVID
21	الجدول 2. الأهداف المحتملة للجزيئات التي تم تحليلها
23	الجدول 3. الكميات الموصى بتناولها لكل من فيتامينيَ D وC لدعم المناعة المثلى عند السكان

# الفهرس

1	المقدمة
1	إمراضية 19-COVID
4	دور الميتوكوندريا، واختلال التوازن التأكسدي (redox imbalance)، والبلعمة (mitophagy) في SARS-CoV-2
5	بعض المركبات المعزولة من الأطعمة التي قد تكون مفيدة في علاج 19-COVID
5	الزنك
7	الريسفيراترول
9	هيدروكسي تير وزول
10	الكركمين
11	الكيرسيتين
13	فيتامي <i>ن</i> C
14	فيتامين A
15	فيتامين D
17	فيتامين B6
17	فيتامين B12
18	الفولات
18	الحديد
18	النحاس
19	السيلينيوم
19	أحماض أوميجا 3 الدسمة طويلة السلسلة
	الميلاتونين
	الأنظمة الغذائية
	سوء التغذية (Malnutrition)
	الإجهاد (Stress)
	الميكروبيوم والمناعة (Microbiome and Immunity)
	السمنة (Obesity)
	السمنة كأحد عوامل الخطورة للإصابة الحادة بـ COVID-19
	السمنة والوظيفة المناعبة
29	السمنة والوظيفة المناعية

32	 	 احوا	1
30	 	 السمنة والعادات الغذائية	
29	 	 السمنة والحاجز الميكروبي.	

### المقدمة

وُصِفَ فيروس كورونا (SARS-CoV-2) المسبِّب للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة في أواخر عام 2019 بعد العديد من حالات الالتهاب الرئوي في ووهان - الصين. يُطلق على المرض الناجم عن SARS-CoV-2 اسم COVID-. تشمّل السمات السريرية الأكثر شيوعاً للمرض الحمى، والسعال الجاف، وفقدان الشهية، والألم العضلي، وضيق التنفس، وعسر الهضم، والتغيرات الجلدية. شُخِّصَت في 6 شباط 2022 أكثر من 386 مليون حالة مؤكدة للإصابة وأكثر من 5.5 مليون حالة وفاة على مستوى العالم، مع تزايد عدد الحالات بتواتر سريع. تؤدي جائحة و1-COVID إلى حالة طوارئ شديدة تجعل من الضروري إيجاد علاجات وإجراءات جديدة تهدف إلى الحد من انتشار الفيروس، وإيجاد تطبيقات علاجية جديدة للأدونة الموجودة قابلة للتطبيق السريع.

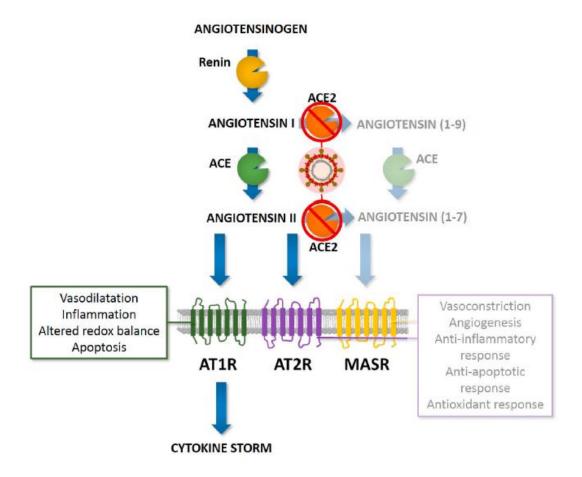
بناءً على المعرفة المتزايدة بآليات عمل الفيروس في الخلايا البشرية كان من الضروري البحث عن جزيئات علاجية جديدة والجمع بينها وبين العلاجات المتوفرة التي قد تفيد في علاج 19-COVID. يمكن أن يكون الطعام مصدراً جيداً لهذه الجزيئات، بعضها مغذيات مثل الزنك أو الفيتامينات C و D، في حين أن البعض الآخر عبارة عن جزيئات غير مغذية، وفعالة حيوياً كبعض المركبات ذات الطبيعة عديدة الفينول. تتمثل إحدى المزايا الفريدة لاستخدام الجزيئات المشتقة من الطعام في حقيقة أنها طبيعية، وعادة ما تكون ذات سمية منخفضة أو معدومة، وأن عملية الموافقة عليها ستكون سريعة في حالة الإبلاغ عن بعض الفوائد.

على سبيل المثال نذكر المغذيات ذات الأثر العلاجي (Nutrients with therapeutic effect) حيث تُستَخدم بعض المواد من هذا النوع فعلياً كعلاجات لأمراض المختلفة. رغم المتوافر حالياً من لقاحات والعمل الحالي على توفير علاجات فإن موضوع الأمان والفعالية يبقى محل شك، لذا ينبغي التفكير بشكل جدي في استخدام العلاجات الطبيعية وحدها أو كعلاج مشترك.

### إمراضية 19-COVID

أثار فيروس 2-SARS-COV الانتباه لأهمية نظام الرينين-أنجيوتنسين (RAS) (الشكل 1). يزداد تفعُّل RAS لدى المرضى الذين يعانون من حالات معينة كمرض السكري، وأمراض القلب، والأوعية الدموية. يقوم الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الذين يعانون من حالات معينة كمرض السكري، وأمراض القلب، والأوعية الدموية. يقوم الإنزيم المحول الأنجيوتنسين الله الأنجيوتنسين الله الأنجيوتنسين المناكسدي حيث أن العديد من مسارات الإشارات التي تتنشط استجابة للأنجيوتنسين الاتتواسط بجزيئات الأكسجين التفاعلية (ROS)

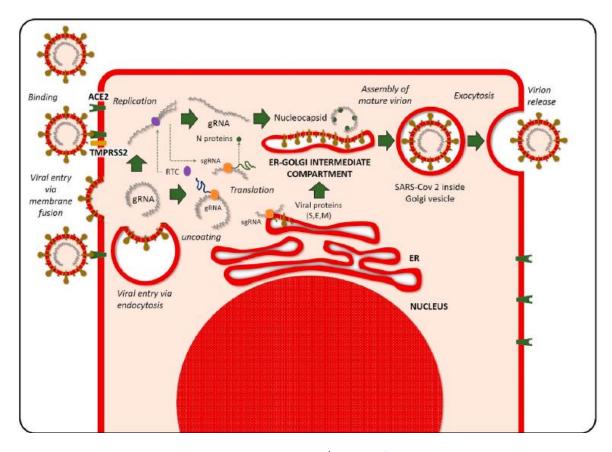
التي تنشأ بواسطة NADPH. في المقابل، يرتبط الإجهاد التأكسدي ارتباطاً وثيقاً بتطور اضطرابات القلب والأوعية الدموية المهيدة المغتلفة. عندما يكون مستوى الأنجيوتنسين ال مرتفعاً، فإنه يتسبب في مقاومة الأنسولين، والخلل البطاني، والبيلة البروتينية، وارتفاع ضغط الدم. تُنتج مستقبلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ال الأنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين المحول للأنجيوتنسين (ACEI) تكوين أنجيوتنسين المن الأنجيوتنسين الموسطة ACE2 إلى أنجيوتنسين 9-ا بواسطة ACE2. بدوره، يمكن أيضاً تحويل أنجيوتنسين 9-ا بواسطة ACE2 إلى أنجيوتنسين 7-ا. تمنع مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBS) أنجيوتنسين المن الارتباط بالمستقبل ما يعني زيادة في ACE2. يتحول الأنجيوتنسين المن الرتباط بالمستقبل ما يعني زيادة في ACE2. يتحول الأنجيوتنسين المن عمل من ACE2 في مجالهما التحفيزي مع إظهار وظائف رئيسية مختلفة في ACE3.



الشكل 1. تداخل SARS-CoV-2 ونظام الربنين أنجيوتنسين

يدخل فيروس SARS-CoV-2 إلى جسم الإنسان من خلال مستقبلات ACE2 الموجودة في الرئتين، وكذلك في الكلى، والقلب، والجهاز الهضمى، ومواقع أخرى. تحتاج عملية دخول الفيروس إلى الخلية إلى ربط البروتين السكري RCE2 ب ACE2،

والذي يعمل كمستقبل. بعد الارتباط والدخول، يحدث اندماج للغشاء الفيروسي بغشاء الخلية المضيفة. سيزيل البروتياز الغشائي من النوع الثاني (TMPRSS2) -الموجود على سطح الخلية المضيفة- ACE2 بعد الاندماج، وسينشط بروتينات S السنبلية الشبهة بالمستقبلات (receptor-like spike S proteins) (الشكل 2). يؤدي تنشيط بروتينات S إلى احداث تغييرات تسمح للفيروس بدخول الخلية. بعد ذلك يكون كل من TMPRSS22013 و ACE2 مسؤولان عن دخول الفيروس. تتمتع الخلايا الظهارية الأنفية في الجهاز التنفسي بأعلى مستوى تعبير لـ ACE2. بمجرد دخوله الخلية سيترجم الفيروس. مادته الوراثية إلى النواة بعد التحرير إلى السيتوبلازم. على أي حال، لقد ثبت أن ACE2 لا يعمل فقط كمسيّل لدخول الفيروس، إنّما يملك قدرة على الحماية من إصابة الرئة. لذلك وعلى عكس معظم فيروسات كورونا الأخرى، فإن SARSCoV-2 له معدل فتك أعلى لأن الفيروس يعرقل مسار حماية الرئة.



الشكل 2. دخول SARS-CoV-2 إلى الخلية.

كما وُضِّحَ سابقاً، يُعَبَّر عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين اا في الأمعاء. وفقاً لذلك، اقتُرَحَ إمكانية كون الأمعاء أيضاً موقعاً مهماً لدخول SARS-CoV-2. خصوصاً عند التفكير بإمكانية العدوى الذاتية بهذا الفيروس من خلال هذا الطريق. قد يكون توزيع مستقبلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين اا في الأنسجة والأعضاء المختلفة السبب الرئيس لفشل العديد من الأعضاء

الموصوف والموجود في بعض المرضى. ومع ذلك، يجب أيضاً مراعاة النصيحة الواردة من مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها والتي تنص على أنه لم يُعثر على دليل حول فرصة الإصابة بـ COVID-19 عن طريق لمس الأسطح أو الأشياء الملوثة ثم لمس الأغشية المخاطية. يُنتَج الارتباط بين SARS-CoV-2 و ACE2 في ظل ظروف انخفاض درجة الحموضة في ترتبط بعض الحالات، مثل ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري، وكذلك الشيخوخة، بانخفاض درجة الحموضة في السيتوبلازما الخلوية، مما يزيد فرص دخول الفيروس إلى الخلايا. يزيد أنجيوتنسين اا درجة pH، ويُحافظ على هذا التأثير القلوي حتى بعد حِمل حمضي ثقيل.

يقلل كل من ACEI و ARBs الأنجيوتنسين II، ثم يخفضان درجة pH الخلوية. لا يسبب أنجيوتنسين 7-1 أي تغيرات في اللهم كما وأن تغير تركيزه لا يؤثر على الحمل الفيروسي. ينخفض نشاط ARS ومستويات الأنجيوتنسين II مع تقدم العمر، خاصة لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم أو مرضى السكري؛ لذلك، قد يكون 19-COVID أكثر حدة بسبب انخفاض درجة pH في العصارة الخلوية. اقتُرِحَت إمكانية لَعِب أنجيوتنسين 7-1 أثراً واقياً من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة في 19-COVID، بسبب تأثيره الموسع للأوعية. على الرغم من وجود شكوك حول ما إذا كانت الزيادة في الأنجيوتنسين 7-1 سيكون لها تأثير وقد اعتُبرَت مفيدة فقط في نموذج تجربي.

### دور الميتوكوندربا، واختلال التوازن التأكسدي (redox imbalance)، والبلعمة (mitophagy) في SARS-CoV-2

تشترك بعض المجموعات ذوات الخطورة العالية للإصابة، ككبار السن، ومرضى السكري، ومرضى السرطان في حالة تدهور وظيفة الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى اختلال التوازن التأكسدي على المستوى الخلوي. يترافق هذا التدهور باختلال توازن درجة الحموضة الخلوية المواتية لوجود البروتونات التي من شأنها تسهيل التفاعل بين الفيروس ومستقبلات ACE2، وبالتالي مسار دخوله إلى الخلية. إضافة لذلك تتفاقم أمراض الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر بسبب الحصار اللاحق وبالتالي مسار دخوله إلى الخلية. إضافة لذلك تتفاقم أمراض الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر بسبب الحصار اللاحق لمستقبلات ACE2 ومسار التنشيط المقابل لها، مما يؤدي إلى إلغاء وظيفتها الفيزيولوجية وتأثيراتها الموسعة للأوعية والمضادة للأكسدة والالتهاب، وتضييق الأوعية. الميتاكوندريا هي عضيات أساسية مسؤولة عن إنتاج الطاقة ولكنها تشارك أيضاً في التخليق الحيوي للمستقلبات، والتموت الخلوي (apoptosis)، والعديد من جوانب الاستجابة المناعية. يلعب استقلاب الطاقة دوراً رئيسياً في الخلايا المشاركة في المناعة الفطرية. لهذا السبب يعد الحفاظ على سلامة ونشاط شبكة الميتاكوندريا جانباً رئيسياً من وظائف الجهاز المناعي. تشترك البلعمة الذاتية الانتقائية للميتاكوندريا في التحكم في عدد الميتاكوندريا في الخلية عن طريق إزالة العضيات التالفة، مما يساعد الخلية على البقاء

والاستجابة للهجمات المحتملة، بما في ذلك العدوى (infections). سيؤدي الخلل في آلية البلعمة إلى تفاقم الاستجابة الالتهابية. لوحظ مؤخّراً انخفاض في التعبير الجيني المرتبط بالميتاكوندريا في خلايا Sertoli و Leydig إيجابية ACE2، وهو اكتشاف يدل على زيادة ضعف وظيفة الميتاكوندريا لدى هؤلاء المرضى. علاوة على ذلك، فقد اقتُرح أنَّ الآلية التي يتهرَّب فيها SARS-CoV-2 من المراقبة المناعية الفطرية تعتمد على تعديلات الميتاكوندريا، مما يجعل الميتاكوندريا "الهرمة" عاملاً في زيادة التعرض للفيروس وكعامل رئيسي في التهرب المناعي للفيروس في وقت واحد. وبهذه الطريقة، يساهم العلاج بالأدوية المعزِّزة لوظيفة الميتاكوندريا في إضفاء تأثير وقائي يقلل من التعرض للفيروس، مما يقلل من الآثار الناتجة عن العدوى المرتبطة بإنتاج الجذور الحرة، وتفعيل الاستجابة الالتهابية، والعاصفة الخلوبة.

نشير فيما يلي إلى المركبات التي تحفز البلعمة الذاتية في الميتاكوندريا المرشحة في علاج 19-COVID.

### بعض المركبات المعزولة من الأطعمة التي قد تكون مفيدة في علاج COVID-19

هناك عناصر غذائية مختلفة وجزيئات أخرى من مصادر غذائية قد تكون مفيدة في علاج و/ أو الوقاية من 19-COVID. فيما يلى سنستعرض هذه المواد. يوضح الجدول 1 الأطعمة الأكثر غنيً بهذه الجزيئات:

### الزنك

الزنك هو عنصر غذائي معدني يعمل كوسيط للعديد من تفاعلات الخلايا الرئيسية، ويلعب دوراً مهماً في نمو الخلايا. يملك الزنك وظيفةً أخرى في التطور ووظائف مرتبطة بعملية التمثيل الغذائي والجهاز المناعي. لوحظ مختبرياً أن زيادة مستويات Zn+2 داخل الخلايا تملك القدرة على تعطيل تكاثر العديد من الفيروسات بالتداخل السلبي على انقسام الحمض النووي الرببي، يشمل ذلك على سبيل المثال لا الحصر كل من فيروس الأنفلونزا، وفيروس شلل الأطفال، و SARS-Cov. اقتُرح أن مستويات Zn+2 داخل الخلوية قد تؤثر على أحد خطوات الانقسام الخلوي. كشفت الدراسات الأنزيمية باستخدام الرنا المؤشّب المعتمد على الرنا البوليميراز (SARS-Cov nsp 12) المنقّى والمستخلص من الاشرشيا القولونية أن Zn+2 يثبط بشكل مباشر استطالة الرنا المؤشّب المعتمد على الرنا البوليميراز (RdRPs) وبقلل من الارتباط بالمستقبلات.

الجدول 1. المصادر الرئيسية للمركبات ذات الأصل الغذائي والتي قد تكون مفيدة في علاج 19 -COVID

المركب	المصادر الغذائية
الزنك	الحبوب الكاملة ومنتجاتها – منتجات الألبان – المحار – اللحم أحمر –
الرئك	الدواجن
الريزيرفاترول	العنب – النبيذ الاحمر – المكسرات – التوت – الشوكولا
هيدروكسي تيروزول	زيت الزيتون البكر – أوراق شجر الزيتون
کرکمی <i>ن</i>	جذمور نبات الكركم
كيرسيتين	التفاح – التوت – الكزبرة – البصل – نبات الكبر – الشبت
فیتامی <i>ن</i> C	الفليفلة الخضراء والحمراء — الطماطم — البروكلي، والقرنبيط — الخضراوات
	الورقية (السبانخ والملفوف واللفت) — البطاطا الحلوة والبيضاء
فیتامی <i>ن</i> A	الكبد – البيض – الجبن– الخضراوات ذات الأوراق الخضراء الداكنة واللون
	البرتقالي – الفواكه والخضروات (الجزر، والبطاطا الحلوة، والقرع، والجوز،
	والشمام والبطيخ، والسبانخ).
فیتامی <i>ن</i> D	منتجات الألبان – البيض – السمك
فيتامي <i>ن</i> B6	الدواجن – بعض الأسماك – الحبوب المدعمة – صفار البيض – فول الصويا –
	بعض الفاكهة والخضروات (الموز والأفوكادو والفلفل الأخضر).
فيتامي <i>ن</i> B12	اللحوم الحمراء - الأسماك - المحار - الحليب - الجبن - البيض - خلاصة
	الخميرة — الحبوب المدعمة.
فيتامي <i>ن</i> B9	الخضار الخضراء (الملفوف) – البقوليات – البرتقال – التوت – المكسرات –
	بعض أنواع الجبن – الخبز الكامل – الحبوب المدعمة.
الحديد	اللحوم الحمراء – بعض البقوليات (العدس والفاصولياء، والفول) – المكسرات
	- بعض المأكولات البحرية (السردين) - الكينوا - الخبز الكامل - بعض الفواكه
	المجففة (الزبيب).
النحاس	الخبز الأسمر – الخبز الكامل - الحبوب – الكينوا – المحار – البقوليات –
	الأفوكادو – الفواكه المجففة - المكسرات.
السيلينيوم	المكسرات (الجوز والكاجو وبذور عباد الشمس) – البيض – الدواجن –
	الأسماك – المحار.
أوميغا 3	بعض أنواع الأسماك.

وفقاً للإحصائيات، فإن ما يقرب من 20٪ من سكان العالم لديهم مستويات منخفضة من الزنك في الدم، وتصبح الأرقام أكثر أهمية عند كبار السن. يؤدي نقص الزنك إلى تناقص إنتاج الأضداد. ينتج عن هذا تغيُّر في أداء الجهاز المناعي الفطري كأن يقود إلى الحد من نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية. بنفس الطريقة فإن نقص الزنك مسؤول عن انخفاض إنتاج

السيتوكينات بواسطة الخلايا وحيدة النواة. أخيراً، يقلل نقص الزنك أيضاً من استجابة الانجذاب الكيميائي والاندفاع التنفسي للعدلات. يمكن تلافي صعوبة وصول أملاح الزنك غير العضوية إلى الخلايا بإعطاء مركبات الزنك العضوي. تبين مؤخراً الدور الرئيسي الذي يلعبه الكلوروكين في هذا الخصوص، حيث يعمل بمثابة حامل لشاردة الزنك مما يسمح لها بدخول الخلية المصابة. علاوة على ذلك، يملك الزنك آثار إيجابية على المناعة تجاه التهابات الجهاز التنفسي، مما يحسن الاستجابة المناعية، بما في ذلك الاستجابة ضد فيروس السارس.

يعتبر الزنك معدناً انتقالياً يملك دوراً في عمليات الأكسدة والإرجاع داخل الخلايا، يساهم في حماية مضادات الأكسدة أثناء الاستجابة التأكسدية القوية الفطرية عند الإصابة بـ COVID-19 . حاز مركّب أسيتات الزنك على موافقة ال FDA لدعم المصابين ب COVID-19، حيث أن هذا الدواء يلبى الخصائص الموصوفة التي ننسب إليها التأثيرات المضادّة لـ COVID-19.

### الربسفير اترول

وهو (trihydroxy-trans-stilbene-'3,5,4). يملك الصيغة الموضحة في الشكل 3.

الشكل 3. البنية الكيميائية للربسفيراترول

ينتمي الريسفيراترول إلى عائلة البولي فينول الموجودة في الأطعمة النباتية، كالعنب والمكسرات والنبيذ الأحمر والتوت والشوكولاتة وغيرها.

كما ينتمي الريسفيراترول إلى عائلة الستيلبين، والتي تصنف على أنها phytoalexins لأن النباتات تقوم بتصنيعها استجابة للأشعة فوق البنفسجية أو الآفات البكتيرية والفطرية أو السموم.

من المعروف أن الريسفيراترول يقي من سلسلة من الأمراض بما في ذلك الأورام الخبيثة وأمراض القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي وغيرها. على المستوى الخلوي ، يعمل الريسفيراترول كمضاد للأكسدة ، ومثبط للخلايا ، ومضاد للفيروسات ، ومضاد للالتهابات ويطيل عمر الخلايا. يعتبر الريسفيراترول أيضا ناهض لسيرتوين ديستيلاز SIRT1. تلعب السيروتونينات دور منظماتٍ رئيسيةً لعملية الاستقلاب، حيث يقوم SIRT1 بإزالة الأسيتيل عن الحمض الأميني تريبوفان السيروتونينات دور منظماتٍ رئيسيةً لعملية وتثبيط الموت الخلوى المبرمج.

في الأوساط العصبية، يقلل العلاج بالريسفيراترول (40 ميكرومول، عقب السمية المحرَّضة) من إنتاج الجذور الحرة، ويمنع الحمل الزائد من الكالسيوم داخل الخلايا والمرتبط بفشل الميتوكوندريا، ويقلل من إطلاق إنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز، ويقلل من الوفاة. كما أنه يعزز عملية البلعمة (زيادة مستوى Beclin 1، ويحسِّن عمل اا-LAMP1، ويقلل نشاط LAMP1، ويغفِّض مستويات بروتين جملة الميتوكوندريا (HSP60). يزيد الريسفيراترول (1.8 مغ/ كغ؛ المعطى وريدياً عقب إعادة التروية) مستويات البروتين كيناز المنشط والمفسفر في القشرة الدماغية لفئران التجارب المعرضة لانسداد الشريان الدماغي الأوسط. كما ولوحِظ تأثير مماثل في مستعمرات الخلايا العصبية الأولية المحرَّضة بالغلوتامات. لذلك، فإنَّ الريسفيراترول يعمل كمحفز للبلعمة الذاتية، ويبدى دوراً مهماً في وظيفة الميتوكوندريا في النماذج العصبية المذكورة.

في كلا النموذجين، أدى تثبيط البروتين كيناز المفسفر مع المركب C إلى إعاقة تأثير الريسفيراترول، مما يدل على أن تأثيره الوقائي يعتمد جزئياً على تنشيط مسار البروتين كيناز المفسفر/ البلعمة الذاتية. قد تؤدي زيادة تنشيط عملية البلعمة الذاتية إلى زيادة درجة الحموضة داخل الخلايا مما يشكل وسيلة دفاع تقلل من احتماليات العدوى بالسارس. بالمراجعة الدقيقة للمنشورات العلمية السابقة تظهر ثلاث دراسات تحلل دور ريسفيراترول فيما يتعلق بمستقبلات ACE2. أظهرت دراسة أجربت على الفئران المغذّاة بالريسفيراترول (50 مغ/ كغ) أن هناك زيادة في مستوى بروتين ACE2 أظهرت دراسة أخرى أجربت على الفئران التي تغذت على نظام غذائي عالي الدهون مقارنة بالفئران التي تغذت على نظام غذائي عالي الدهون مقارنة بالفئران التي تغذت على نظام غذائي عالي الدهون مكمل بالريسفيراترول زيادة كبيرة في التعبير الجيني ACE2 في الفئران المكملة بالريسفيراترول. لذلك، يمكن أن يساعد ريسفيراترول المضاف إلى النظام الغذائي في تقليل العواقب الوخيمة للأنظمة الغذائية الغنية بالدهون بالتأثير على التعبير الجيني لـACE2 أطهرت دراسة في المختبر أجربت على خلايا العضلات الملساء من الشربان الأبهر البشري أن التعبير عن جين ACE2 والبروتين قد تحسن بشكل كبير في الخلايا بعد 24 ساعة من الحضانة مع ريسفيراترول, قام باحثون بتحليل ما إذا كان تطبيق الريسفيراترول رئوباً يمكن أن يحمي الفئران التي تعاني من حالة رئوبة من الشيخوخة المتسارعة، بتحليل ما إذا كان تطبيق الريسفيراترول رئوباً يمكن أن يحمي الفئران التي تعاني من حالة رئوبة من الشيخوخة المتسارعة،

وجد هؤلاء الباحثون أن إعطاء الريسفيراترول يؤخر فقدان وظائف الرئة، ويحافظ على بنيها، ويمنع تلف الحمض النووي في الخلايا البارانشيمية. كما ذُكِر سابقاً، فإن ريسفيراترول عبارة عن ناهض معروف لنزع الأسيتيل SIRT1، وقد اقترح المؤلفون أنه يعمل على المستوى الرئوي ويعزز زعزعة استقرار البروتين p53 ويقلل من تعبير بروتينات طليعة التموتُ الخلوي، وبالتالي يقلل وتيرة الموت الخلوي المبرمج ويزيد من ديمومة الخلايا الظهارية السنخية من النمط 2. علاوة على ذلك، فإنه يحافظ على مستوبات PGC1α، المعروف بخواصِّه المحفزة للتكوين الحيوي للميتوكوندريا. قادت كل هذه التأثيرات إلى اقتراح أن التطبيق الرئوي للريسفيراترول بغرض الوقاية هو أمر محتمل للحد من تدهور وظائف الرئة وهيكلها المرتبط بالشيخوخة مع الحفاظ على سلامة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2.

### هيدروكسي تيروزول

هيدروكسي تيروزول، أو 3،3-ثنائي هيدروكسي فينيل إيتانول، صيغته الكيميائية موضحة في الشكل 4.

الشكل 4. البنية الكيميائية لهيدروكسي تيروزول

وهو مادة بولي فينولية تتمتَّع بخصائص مذبذبة بوزن جزيئي 154.16 غ/ مول. من أهم خصائصه بنيته الكحولية الفينيل إيتيلية، والتي يعود لها أساس وظيفته البيولوجية. يمكن العثور على هيدروكسي تيروزول كأحد المكونات الثانوية لزيت الزيتون البكر الممتاز. أوراق شجرة الزيتون (Olea europaea) هي أحد المصادر الرئيسية لهيدروكسي إيروزول. تعود لهذا الجزيء مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية الموثقة جيداً، إذ يبدي قدرة مميزة كمضاد أكسدة، ومضاد التهاب، ومضاد فيروسي. إضافة لذلك، يبدي هيدروكسي تيروزول نشاطاً قوباً كمضاد ميكروبي.

تعد قابلية إزالة الزمر التفاعلية من أهم خصائص هيدروكسي تيروزول، حيث أظهرت التجارب خصائص مضادة لـ ROS على المستوى خارج الخلوي، حيث يزيل هيدروكسي تيروزول الأنواع التفاعلية الناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية. بالإضافة إلى ذلك، يملك هيدروكسي تيروزول قدرة كانسة للجذور الحرة، وبيروكسيد الهيدروجين، وتحت حمض كلور

الماء. علاوة على ذلك، يمكن أن يلعب هيدروكسي تيروزول دور ممخلب معدني. أظهر دراسة أجربت عام 2014 أن هيدروكسي تيروزول قادر على تعديل عامل النسخ المسبّب للالتهاب NF-B، حيث يتحكم NF-B في التعبير عن ما يقرب من 150 جيناً، يشارك العديد منها في الاستجابات الالتهابية كجزيئات التصاق الخلايا، والكيموكينات، وكذلك السيتوكينات مثل الإنترلوكينات 1 و 6 و 17، وعامل النخر الورمي ألفا. فيما يتعلق بأمراض الجهاز التنفسي، ذكرت دراسة أن هيدروكسي تيروزول يقلل من الإجهاد التأكسدي المرتبط بالاندفاع التنفسي للعدلات. أبلغ أيضاً عن أن هيدروكسي تيروزول لديه القدرة على تقليل إنتاج الجذور الحرة في النماذج التجربية في كل من الزجاج والجسم العي. بنفس الطريقة، لوحظ أن هذا البولي فينول يزبل بيروكسيد الهيدروجين بعد التحريض الشديد للجهاز التنفسي في العدلات البشرية المحفزة. وقد ثبت أن هذا التأثير يعتمد على الجرعة. علاوة على ذلك، فيما يتعلق بالنشاط المضاد للبكتيريا لهيدروكسي تيروزول، فقد أبلغ عن تثبيط نمو أنواع مختلفة من البكتيريا موجبة وسالبة الجرام النموذجية المسببة لالتهابات الجهاز التنفسي. يشير ما سبق ذكره إلى إمكانية استخدام هيدروكسي تيروزول في علاج التهابات الجهاز التنفسي المسببة بمصادر بكتيرية معينة. تين أيضاً أن هيدروكسي تيروزول يمكن أن يكون فعالاً في علاج بعض الأمراض الفيروسية، كفيروس الأنفلونزا وفيروس نقص المناعة البشرية. أخيراً، أظهرت دراسة أجراها Liu وزملاؤه أن هيدروكسي تيروزول فعال ضد التليَّف الرثوي لدى نقص المناعة البشرية. أخيراً، أظهرت دراسة أجراها Liu وزملاؤه أن هيدروكسي تيروزول فعال ضد التليَّف الرثوي لدى

استناداً على جميع النتائج الموضحة أعلاه، يتبين أن هيدروكسي تيروزول هو جزيء طبيعي المنشأ، ذو أهمية محتملة في علاج COVID-19، يقلل من الاستجابة التأكسدية والالتهابية، وقد يكون علاجاً مساعداً جيداً بالمشاركة مع علاجات أخرى، كمضادات الفيروسات.

### الكركمين

إن الكركمين هو عبارة عن بوليفينول مستخرج من جذمور الكركم ويملك الصيغة الموضحة في الشكل 5. يلعب دور صبغة صفراء ذات طبيعة بوليفينولية توجد في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية حول العالم. إن الكركمين هو نوع من التوابل المستخدمة على نطاق واسع في الطهي، خاصة في البلدان الأسيوية. بالإضافة إلى استخدامه في الطهي، يعتبر الكركمين دواءً عشبياً تقليدياً في بلدان مختلفة منذ العصور القديمة.

الشكل 5. البنية الكيميائية للكركمين

تعتمد الخصائص الرئيسية المنسوبة إلى الكركمين على قدرته الكبيرة المضادة للأكسدة، وأيضاً على دوره المضاد للالتهاب، وقد ثبت أيضاً أن الكركمين يمتلك خصائص مضادة للطفرات ومضادة للميكروبات، ويفيد في مكافحة عدة أنواع من السرطان. كما وعُزيت له بعض الخصائص المضادة للفيروسات. حيث أظهر الكركمين دوراً مضاداً لتكاثر فيروس نقص المناعة البشرية (HIV). وخصائص مضادة للفيروسات أيضاً تجاه فيروس شيكونغونيا وفيروس زيكا. ومع ذلك وعلى الرغم من العدد الكبير من الدراسات التي أجريت على هذا المركب، فإن العديد من التغييرات داخل الخلايا التي تعود لها التأثيرات المعروفة لا تزال غامضة.

وُجِد أن استخدام الكركمين يزيد من التعبير عن مستقبلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 في أنسجة الفئران، حيث أفاد الباحثون في هذه الدراسة أن إعطاء الكركمين للفئران المجرعة أنجيوتنسين 2 بالتسريب الوريد يمنع جزئياً تليف عضلة القلب. ارتبط هذا التأثير بالزيادة الملحوظة في التعبير البروتيني لـ ACE2 في هذا العضو. في دراسة باستخدام الالتحام الجزيئي مع المستقبلات المستهدفة التي قد تكون مرتبطة بالعدوى الفيروسية، اتَّضَحَ أن الكركمين قد يكون مفيداً إذ أن لديه القدرة على الارتباط بأنزيم البروتياز لـ SARS-COV-2، والبروتين السكري الشوكي RBD، وبالببتيداز الخاص بـ COVID-19 والتي اعتبرت مراجعاً قورنِت ب الربيطة أو الأدوية المعروفة. يملك الكركمين مجموعة متنوعة من الآثار الصحية المفيدة بما فها القدرة العالية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب، وكذلك آثاره المضادة للتليف الرئوي تجعل منه جزيئاً ذو تأثيرات واعدة في علاج COVID-19.

### الكيرسيتين

إن الكيرسيتين هو فلافونول من أحد السلالات الستة الفرعية لمركبات الفلافونويد ويملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 6.

الشكل 6. البنية الكيميائية للكيرسنتين

يمثل الكيرسيتين جزيء الفلافونويد الأكثر وفرة الموجود في الفواكه والخضروات المختلفة، بما في ذلك التفاح والتوت والبصل والشبت والزبيب والكزبرة. وهو مركب أصفر قابل للذوبان في الدهون والكحول. يملك الكيرسيتين العديد من البحوائية من بينها القدرة المضادة للسرطان والقدرة المضادة للفيروسات.

علاوة على ذلك، فهو مفيد في علاج أمراض الحساسية، واضطرابات القلب والأوعية الدموية وأمراض التمثيل الغذائي والحالات المختلفة التي يكون الالتهاب فها عاملاً رئيسياً. كما ويملك لكبرسيتين تأثيراً محرِّضاً للبلعمة الذاتية، حيث يمكن أن ينشط البلعمة الذاتية الوقائية في خطوط خلايا سرطان المبيض وفي خلايا سرطان المبيض الأولية بشكل متزامن عن طريق تنشيط محور الاستماتة الجوهري p-STAT3 / Bcl-2 في هذه العملية. لوحِظ النشاط المضاد للفيروسات للكيرسيتين على سبيل المثال تجاه فيروس التهاب الدماغ الياباني، وفيروس 1 T-lymphotropic البشري، والأمراض المنتقلة بالبعوض، وفيروس حمى الضنك من النوع 2 والتهاب الكبد الفيروسي C. عُثِرَ أيضاً على مشتقات أخرى للكيرسيتين مثل كيرسيتين- وكيرسيتين وكيرسيتين، وكيروس الأنفلونزاء A.

فيما يتعلق بالفائدة المحتملة من كيرسيتين لـ 19-COVID ، فقد وجدت دراسة حديثة قدرة الكيرسيتين على تقليل التفاعل بين البروتين الشوكي الفيروسي والمستقبل 2-ACE . بالرغم من أن هذا النتيجة وجدت تقنياً بشكل برمجي وتحتاج إلى اختبار على حيوانات التجارب، إلا أنها تشير إلى أن الكيرسيتين قد يكون مفيداً لهذا الغرض. من ناحية أخرى أثبت مشتق الكيرسيتين ، كيرسيتين 3-B خالاكتوزيد المحدد من خلال تجارب الالتحام الجزيئ، واختبارات SPR و FRET الحيوبة،

ودراسات الطفرات، كفاءة جيِّدة كمثبط معتمل لـ ضد SARS-Cov 3CLpro . يشارك SARS-Cov 3CLpro بعض الميزات مع SARS-Cov 3CLpro لا سيما بالنظر إلى مع SARS-Cov 3CLpro لا سيما بالنظر إلى مع SARS-Cov 2 لله المنظر المعادة للأكسدة والمضادة للالتهاب، بالإضافة إلى تأثيرات كيرسيتين التي لوحظت ضد فيروسات أخرى موصوفة أعلاه.

### فيتامين ٢

يسمى فيتامين سي أيضًا بحمض الاسكروبيك ويملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 7

الشكل 7. البنية الكيميائية لفيتامن C

وترتبط وظائف فيتامين C القابل للذوبان في الماء (حمض الأسكوربيك) في النظم البيولوجية بقدرة هذا الجزيء على التغيُّر بين حالتي الأكسدة والإرجاع. تجعل هذه القدرة من فيتامين C عاملاً مساعداً في تفاعلات العديد من الإنزيمات البشرية ومضادً أكسدة قوياً. يعد داء الاسقربوط، وهي حالة قد تكون مميتة، نتيجةً رئيسيةً للنقص المستمر في الوارد الغذائي من فيتامين C كمضاد للأكسدة فإنه قادر على التقاط عدة أنواع من الجذور الحرة، على الرغم من أنه في ظل ظروف معينة قد يصبح مادة مؤكسدة.

يشارك فيتامين C أيضاً في العمليات البيولوجية المختلفة التي يرتبط بعضها بجهاز المناعة. فيما يتعلق بالخصائص المضادة للفيروسات لفيتامين C، فقد وُجِد أن هذا الجزيء قد يكون مفيداً للمرضى المصابين بفيروس الحلا أو فيروس الأنفلونزا. قد تكون هذه التأثيرات المضادة للفيروسات ناتجة عن أمرين أولهما هو أنه عادة ما توجد مستويات منخفضة من فيتامين C في دم المرضى المصابين بأمراض معدية حادة مختلفة، وثانياً لأن الأسكوربات لديه القدرة على زيادة إنتاج الإنترفيرون وتقليل إنتاج السيتوكينات المختلفة، ما ينتج عنه تحصين المناعة في المرضى المصابين بعدوى فيروسية مختلفة. فيما يتعلق

بمشاركة فيتامين ج في الحماية من التهابات الجهاز التنفسي العلوي، أظهرت الدراسة التحليلية التالية لـ 29 تجربة مضبوطة مع 11306 مشاركاً عدم الوقاية من عدوى المسالك البولية بعد تناول فيتامين C بانتظام بحوالي 1 غ/ يوم. ومع ذلك، وجدت تلك التجارب أن فيتامين C يقلل احتمال وحدة عدوى المسالك البولية التي حدثت خلال فترة إعطاء فيتامين سي. في جائحة COVID-19 الحالية، بدأت بالفعل عدة محاولات لاستخدام فيتامين C ضد SARS-CoV2، بما في ذلك المرحلة الثانية من التجربة السربربة (NCT04264533) لتقييم جرعة عالية من فيتامين C وربدياً لدى مرضى وحدة العناية المركزة الذين يعانون من COVID-19 الشديد المرتبط بالالتهاب الرئوي. قيَّمَ المشرفون على هذه التجربة السربرية بتقييم الحاجة إلى التهوية الميكانيكية واستخدام أدوية رافعة للضغط. كما وحُلِّلَت أيضاً مخاطر الفشل في أعضاء أخرى غير الرئة، وإجمالي طول مدة البقاء في وحدة العناية المركزة، وكذلك الوفيات، على أساس فترات قدرها 28 يوماً. تبّيَّنَ في دراسةٍ أخرى أن جرعة واحدة من فيتامين C وربدياً نجحت في علاج 50 مربضاً في الصين يعانون من أعراض متوسطة إلى شديدة الحدَّة من COVID-19. كانت الجرعة المستخدمة بشكل دقيق 10 أو 20 غ/ يوم فموياً على مدة فترة زمنية تراوحت بين 8 و10 ساعات. يُعتقد أنه في حالة المرضى المصابين بأمراض خطيرة، قد تكون هناك حاجة أيضاً إلى جرعة وربدية من فيتامين C. أبلغ الباحثون في هذه الدراسة عن نتائج إيجابية فيما يتعلق بمؤشر الأوكسجين في الوقت الفعلي للدراسة. إضافة إلى ذلك، بُلِّغَ عن أن جميع المرضى قد شفوا وخرجوا من المستشفى. أثناء انتظار نتائج التجربة السربربة الموصوفة أعلاه والأخرى التي تم البدء فها، يبدو أن هناك شيئاً واحداً واضحاً، وهو قدرة فيتامين مي على الدفاع عن الجسم ضد الإجهاد التأكسدي وقدرته على تعزيز جهاز المناعة، بما في ذلك الجوانب الالتهابية، مما يجعل من المناسب النظر في إمكانية أن يكون فيتامين مي مفيداً في تدبير COVID-19.

### فيتامين A

يعتبر من الفيتامينات المنحلة في الدسم ويملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 8

الشكل 8. البنية الكيميائية لفيتامين A

. يعد الكبد والبيض والجبن مصادر غذائية للربتينول، كذلك الخضراوات ذات الأوراق الخضراء الداكنة واللون البرتقالي.

الفواكه والخضروات (مثل الجزر، والبطاطا الحلوة، والقرع، والجوز، والشمام والبطيخ، والسبانخ) هي مصادر غذائية للكاروتينات والتي يمكن للجسم أن يحولها إلى فيتامين أعن طربق الاستقلاب.

يحفز فيتامين A تكاثر الخلايا التائية. كما يمنع تكاثر الخلايا البائية وسلائفها. يمنع تطوُّر T-helper 1 ويعزز تطور -T helper 2، وبالتالى التأثير توازن الخلايا التائية المساعدة.

ينظم بقاء وعرض المستضد بواسطة الخلايا المتغصنة غير الناضجة ونضج الخلايا المتغصنة غير الناضجة حتى تنضج.

له تأثيرات موت الخلايا المبرمج على الخلايا المختصة بالمناعة أثناء التنظيم الراجع لجهاز المناعة. كما يشارك في تغيير الجينات ذات الصلة بالاستجابة المناعية.

يعزز نقص فيتامين A الالتهاب الذي تتوسطه البلاعم ولكنه يضعف من قدرتها الضامة لابتلاع البكتيريا وقتلها.

### فيتامي*ن D*

ينتمي فيتامين د إلى مجموعة الفيتامينات التي تذوب في الدهون وبملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 9.

الشكل 9. البنية الكيميائية فيتامين D

. يمكن توفيره للجسم من خلال النظام الغذائي الجيد الحاوي على منتجات الألبان والبيض والأسماك بشكل فيتامين د 2 (ارغوكالسيفيرول)، ويتحول تحت الجلد بتأثير أشعة الشمس إلى فيتامين د 3 (كوليكالسيفيرول). إن الشكل النشط لفيتامين د هو 25،1 ثنائي هيدروكسي كولكالسيفيرول (كالسيتريول).

يشارك فيتامين د في امتصاص الكالسيوم والمغنيسيوم والفوسفات، ولكنه يرتبط أيضاً بالعديد من العمليات الحيوبة في الجسم، بما في ذلك تنظيم جهاز المناعة. من جهة أخرى، يرتبط نقص فيتامين (د) بالعديد من الاضطرابات، كمرض الحسكري، والتغيَّرات في تنظيم جهاز المناعة، والسرطان، والالتهابات، وارتفاع ضغط الدم، والتغيرات المعرفية، وأمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام.

فيما يتعلق بـ COVID-19 وفيتامين D، أظهرت دراسة مراجِعة شملت 780 مريضاً مؤكّدي الإصابة، أن كبار السن الذين يعانون من حالات مرضية سابقة ومستويات فيتامين D أقل من الطبيعية قد عانوا من حدَّة الإصابة بـ COVID-19. في تحليل مقطعي حديث أُجري باستخدام بيانات من 20 دولة أوروبية، لاحظ الباحثون وجود علاقة سلبية بين المستويات المتدنية من فيتامين D وعدد حالات COVID-19 لكل مليون شخص في كل بلد. بالإضافة لذلك، وفي دراسة مراجِعة في مجموعة من 107 مريضاً من سويسرا كان 27 منهم إيجابي الـ SARS-CoV-2، وجد الباحثون مستويات أقل بشكل ملحوظ من 25-هيدروكسي فيتامين D في المرضى إيجابي الـ SARS-CoV-2 مقارنة بالمرضى سلبي الـ PCR.

إن هذه الدراسات، جنباً إلى جنب مع الملاحظات الشخصية الأخرى، بالإضافة إلى أن كبار السن يميلون إلى انخفاض مستوبات فيتامين D، تجعل هذه المجموعة السكانية هي الأكثر تضرراً جرًاء الإصابة بـ 19-COVID، مما أدى إلى اقتراح العديد من العلماء والعاملين في المجال الصحي أن مكملات فيتامين D يمكن أن تكون مفيدة في تدبير المرض، حيث يدعم فيتامين د وظيفة المناعة من خلال الحفاظ على سلامة الحاجز المادي للخلايا، ويزيد من قدرة الخلية على إنتاج البروتينات المضادة للميكروبات. علاوةً على ذلك، يزيد فيتامين D من استجابة الخلايا المرتبطة بالفطريات (الخلايا الوحيدة والخلايا المضامة بشكل أساسي) والمناعة التكيفية (الخلايا المتغصنة والخلايا التائية) مما يؤدي إلى حالة أكثر مقاومة للالتهابات. كشفت الدراسات الوبائية عن الدور الذي يلعبه نقص فيتامين د في ظهور وشدة التهابات الجهاز التنفمي ذات الأصل الفيروسي وتلف الرئة الشديد. إضافة لما سبق، ثبت أن الكالسيتريول يحمي من تلف الرئة الحاد، حيث يبدو أن هذا الدور يتم من خلال التعبير عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 والأعضاء الأخرى لنظام الربنين أنجيوتنسين، يمثل هذا دليلاً على أهمية نقص فيتامين D كسبب محتمل للإصابة بـ 19-COVID، لذلك وبناءً على الأدلة الموجودة، قد يكون من المنطقي بدء الدراسات على مرضي COVID-10 الذين يخضعون لمكملات فيتامين D لتقييم فائدة فيتامين D حقاً، وعلى أي حال ونظراً لارتفاع نسبة الأشخاص الذين يعانون انخفاض فيتامين D خاصةً كبار السن والذين يعتبرون الشريحة السكانية الأكثر تضحيح هذا القصور.

### فيتامين *B6*

يملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 10.

الشكل 10. البنية الكيميائية فيتامين B6

مصادره: الدواجن، وبعض الأسماك، وحبوب الإفطار المدعمة، وصفار البيض، وفول الصويا وبعض الفاكهة والخضروات مثل الموز والأفوكادو والفلفل الأخضر.

يلعب أدواراً مناعية مهمة ملخصة في الجدول 2.

فيتامي*ن B12* 

يملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 11.

الشكل 11. البنية الكيميائية فيتامين B12

مصادره: اللحوم الحمراء والأسماك، والمحار، والحليب، والجبن، والبيض، وخلاصة الخميرة، والحبوب المدعمة.

يلعب أدواراً مناعية مهمة ملخصة في الجدول 2.

الفولات

الفولات ويعرف أيضًا باسم فيتامين بي9 أو فولاسين ويملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 12.

$$H_2N$$
 $N$ 
 $N$ 
 $H$ 
 $H$ 
 $CO_2H$ 

### الشكل 12. البنية الكيميائية الفولات

مصادره: الخضار الخضراء (مثل الملفوف)، والبقول، والبرتقال، والتوت، والمكسرات، وبعض الجبن البني، والخبز الكامل، وحبوب الإفطار المدعمة.

يقلل نقص الفولات من نسبة الخلايا التائية المنتشرة وتجددها في الاستجابة لتنشيط الميثوجين.

### الحديد

مصادره: اللحوم الحمراء، وبعض البقول (مثل العدس والفاصولياء، والفول)، والمكسرات، وبعض المأكولات البحرية (كمعلبات السردين وبلح البحر)، والكينوا، والخبز الكامل، وبعض الفواكه المجففة (كالزبيب وقمر الدين).

لوحظ انخفاض أعداد الخلايا التائية المساعدة والخلايا التائية السامة للخلايا لدى الأشخاص المصابين بحالة عوز الحديد، مما يشير إلى أن الحديد مطلوب لتجديد خلايا T + CD4 + T. وصيانة عمليات الخلايا التائية الحالة للخلايا. اقتُرحَ أن الحديد يغير التوازن بين السيتوكينات وطلائع السيتوكينات (بناءً على تقارير تشير إلى انخفاض الانترلوكينات 2 و 6 لدى الأطفال المصابين بنقص الحديد).

### النحاس

مصادره: الخبر الأسمر، والخبر الكامل المصنوع من القمح، وحبوب الإفطار، والكينوا، والمحار، والبقول، والأفوكادو، و والفواكه المجففة، المكسرات والبذور. هناك حاجة إلى إنزيم سيتوكروم مى أوكسيداز الحاوي على النحاس لإنتاج الطاقة في الخلايا المناعية.

كذلك، يلعب أنزيم سوبرأوكسيد ديسموتاز الحاوي على النحاس دوراً في حماية الخلايا المناعية ضد أنواع الأكسجين التفاعلية. كما يؤثر نقص النحاس المعتدل وحتى الهامشي على بعض أنشطة الخلايا التائية و الخلايا البلعمية سلبا.

يغير نقص النحاس الحاد المظهر الشكلي للخلايا المناعية في الدم ونقي العظم، والأنسجة اللمفاوية، ويثبط عدداً من أنشطة الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعمية.

ينتج عن نقص النحاس مستوبات منخفضة بشكل غير طبيعي من العدلات وضمور الغدة الصعترية.

### السيلينيوم

مصادره: المكسرات، والبدور (مثل الجوز البرازيلي والكاجو وبدور عباد الشمس)، والبيض، والدواجن، والأسماك، والمحار. ثبت أن مكملات السيلينيوم تحفز التكاثر المنشط للخلايا التائية في استجابة محسنة للتحفيز تجاه المستضد؛ تعزيز القدرة على انتاج الخلايا الليمفاوية السامة للخلايا. وتعزيز القدرة على تدمير الخلايا السرطانية. وزيادة انتاج القاتل الطبيعي لنشاط الخلية، تعزيز التعبير عن مستقبلات الإنترلوكين 2 المنظّمة على سطح الخلايا الليمفاوية المنشّطة والخلايا القاتلة الطبيعية.

### أحماض أوميجا 3 الدسمة طوبلة السلسلة

يملك الصيغة الكيميائية الموضحة في الشكل 13.

الشكل 13. البنية الكيميائية لأحماض أوميجا 3 الدسمة طوبلة السلسلة

بالرغم من عدم اعتمادها من قبل الجهات المنظمة الأوروبية، فإن الأحماض الدهنية الغذائية، ولا سيما أحماض أوميغا 3 الدهنية طوبلة السلسلة الموجودة في الغالب في الأسماك الغنية بالزبوت التالية (EPA) و DPA)، تلعب دوراً مهما في تشكُّل الاستجابات الالتهابية. تحل هذه الأحماض الدهنية عند استهلاكها محل حمض الأراشيدونيك داخل أغشية الخلايا، مما يزيد من سيولتها، ويدعم بالتالي بعض العمليات المناعية بما فيها البلعمة، وتقليل إنتاج الوسائط الالتهابية مثل السيتوكينات، الإيكوسانوبدات، وجزيئات الالتصاق، وأنزيمات معينة

تعتبر الأحماض الدهنية أوميغا 3 غير المشبعة طويلة السلسلة، أيضاً من طلائع لجزيئات تحريض الإشارات في الخلايا التي تقلل أو تشفى الالتهاب (مثل ربزولفين، عوامل حماية الأعصاب). رُفِضَت مطالبة صحية لاعتبار EPA / DPA / DHA عوامل داعمة لوظيفة المناعة الطبيعية في سياق خفض مستوى إنتاج الإيكوسانوبدات والعوامل الوسيطة المشتقة من حمض الأراشيدونيك والسيتوكينات المعززة للالتهابات من قبل هيئة سلامة الأغذية الأوروبية (EFSA). ينص الرأى على أن الاستجابات الالتهابية المناسبة تلعب دور رئيسي ضد الإصابة، وتشير أيضاً إلى أنه على الرغم من ارتباط الالتهاب المزمن بعدد من الأمراض، فإن تقليل سويَّات مؤشرات الالتهاب في ظل ظروف معينة قد يكون ذو تأثير فيزيولوجي مفيد. نظراً لخصائصها المضادة للالتهابات المعترف بها، هناك اهتمام بحثى كبير لاستخدام زبوت السمك في علاج التهاب المفاصل الروماتوبدي ومشاركة زبت السمك مع السمك أثناء الحمل للوقاية من الربو عند الأطفال، ومع ذلك ، فإن استخدامها لكل من هذه التطبيقات المحتملة لا يزال مثيراً للجدل بالرغم ما اعتبار بعض الباحثين في هذا المجال لذلك بيانات قوبة، إلى جانب الآليات البيولوجية المعقولة، لا يُنصح باستخدام زبوت الأسماك لعلاج التهاب المفاصل الروماتوبدي من قبل المعهد الوطني للصحة والرعاية المتميزة. يُعتقد أن النشاط الحيوي المضاد للالتهابات يفسر جزئياً الفوائد الصحية للقلب الناتجة عن تناول الأسماك الغنية بالزبوت، على سبيل المثال دورها في زيادة استقرار لويحات تصلب الشرايين، مع أليات أخرى بما في ذلك الحفاظ على ضغط الدم الطبيعي، ومستوبات الشحوم الثلاثية، ووظيفة القلب. كانت هناك بعض الاعتقادات في الأدبيات حول ما إذا كانت زبوت السمك مفيدة أم لا في علاج الحالات الشديدة من COVID-19 التي يحدث فيها التهاب مفرط وغير متحكم فيه.

بشكل مختصر لكل ما سبق، يوضح الجدول 2 ملخصاً للأهداف المحتملة التي ستؤثر المواد التي تم مناقشتها في هذا القسم على سير COVID-19.

# الجدول 2. الأهداف المحتملة للجزيئات التي تم تحليلها

المركب	الأهداف المحتملة
الزنك	تثبيط النسخ المتماثل
	التأثيرات المناعية
	نشاط الأكسدة والاختزال داخل الخلايا
	إنتاج الأجسام المضادة
	نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية
	إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا وحيدة النواة
	تقليل استجابة الانجذاب الكيميائي
	الحد من انفجار الجهاز التنفسي العدلات
الريزيرفاترول	تثبيط النسخ المتماثل
	التأثيرات المناعية
	نشاط الأكسدة والاختزال داخل الخلايا
	إنتاج الأجسام المضادة
	نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية
	إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا وحيدة النواة
	تقليل استجابة الانجذاب الكيميائي
	الحد من انفجار الجهاز التنفسي العدلات
هيدروكسي تيروزول	انفجار العدلات التنفسي يسبب الإجهاد التأكسدي
	الإرجاع
	انخفاض التليف الرئوي
کرکمی <i>ن</i>	زیادة م <i>س</i> توی ACE2
	الأنشطة المضادة للفيروسات
	السارس- 2-CoV الأنزيم البروتيني ، ارتفاع البروتين السكري- RBD ، و PD-ACE2
	ملزم
	تقليل تفاعل الفيروس- ACE2
	القدرة المضادة للأكسدة
	مضاد التهاب
کی <i>رس</i> یتین	نشاط مضاد للفيروسات
	تعزيز الالتهام الذاتي
	تقليل تفاعل الفيروس- ACE2
	القدرة المضادة للأكسدة
	مضاد التهاب
فیتامی <i>ن</i> C	القدرة المضادة للأكسدة

العمليات البيولوجية المتعلقة بجهاز المناعة	
إنتاج الإنترفيرون	
خفض إنتاج السيتوكينات	
صيانة سلامة الحاجز المادي للخلايا	فیتامی <i>ن</i> D
زيادة إنتاج البروتين المضاد للميكروبات	
حالة مضادة للالتهابات	
ACE2 وأعضاء آخرين من تعبير RAS	
وسيط في انتاج الأجسام المضادة والسيتوكينات.	فيتامي <i>ن</i> B6
الخلايا اللمفاوية المعزولة من الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين B6 تظهر	
انخفاضاً في الانتشار، انخفاض إنتاج الإنترلوكين 2 استجابةً للميتوجينات وانخفاض	
إنتاج الأجسام المضادة استجابة للتحصين.	
يتفاعل مع وظائف المناعة من خلال مشاركته في تركيب الحمض النووي والتخليق	فيتامي <i>ن</i> B12
الحيوي للبروتين (جنباً إلى جنب مع فيتامين ب 6 وحمض الفوليك).	
المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين ب 12 لديهم نسبة عالية بشكل غير طبيعي	
من نسبة CD8/CD4، ونشاط الخلايا القاتلة الطبيعية المكبوتة (والتي يمكن	
استعادتها بواسطة تناول فيتامين ب 12).	
يقلل نقص الفولات من نسبة الخلايا التائية المنتشرة وتجددها في الاستجابة لتنشيط	الفولات
الميثوجين.	
الحديد مطلوب لتجديد خلايا CD4 + T.	الحديد
يغير نقص النحاس الحاد المظهر الشكلي للخلايا المناعية في الدم ونقي العظم،	النحاس
والأنسجة اللمفاوية، ويثبط عدداً من أنشطة الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعمية.	
ينتج عن نقص النحاس مستويات منخفضة بشكل غير طبيعي من العدلات وضمور	
الغدة الصعترية.	
تعزيز التعبير عن مستقبلات الإنترلوكين 2 المنظِّمة على سطح الخلايا الليمفاوية	السيلينيوم
المنشَّطة والخلايا القاتلة الطبيعية.	

كما يوضح الجدول 3 ملخصاً للتوصيات الخاصة بمكملات الفيتامينات D و C بناءً على الأدلة الحالية.

الجدول 3. الكميات الموصى بتناولها لكل من فيتاميني D و C لدعم المناعة المثلى عند السكان

التبرير	التوصية	نوع المغذي
10 مكغ/يوم ليست كافية للأفراد في المجموعات	الاستهلاك اليومي من 50 ميكروغرام /	فیتامی <i>ن</i> D
المعرضة للخطر في أي وقت.	يوم.	

10 مكغ/ يوم ليست كافية للأفراد بين أكتوبر وأبريل في بلدان نصف الكرة الشمالي الباردة.	يُنصح بمدخول يومي يتراوح بين 50- 125 مكغ/ يوم اعتماداً على العمر والمخاطر والوقت من العام	
40 ملغ/ يوم ليست كافية للبالغين في المملكة المتحدة.	الاستهلاك اليومي 200 مغ/يوم	فیتامی <i>ن</i> C
وجه الاتحاد الأوروبي البالغين لتناول جرعة 95 مغ/		
يوم.	المدخول اليومي 1-2 غرام/يوم	
الجرعات اليومية الأعلى (200 مغ/ يوم) مطلوبة	للأفراد الذين ليسوا على ما يرام	
لوظيفة المناعة المثلى.		

### الميلاتونين

الميلاتونين هرمون تفرزه الغدة الصنوبرية وبملك الصيغة الموضحة في الشكل 14

الشكل 14. البنية الكيميائية للميلاتونين

ارتبط الميلاتونين، المُفرز من الغدة الصنوبرية ليلاً، منذ فترة طويلة بالتعديل اليومي لهذه البيئة، والمعروفة باسم إيقاع الساعة البيولوجية. مع ذلك، فإنه يحتوي أيضاً على خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات، ويرجع هذا الأخير إلى علاقته الوثيقة بوظيفة الميتوكوندريا.

أثار مسار الميلاتونين، الذي يبدأ بتحويل التربتوفان إلى سيروتونين ثم إلى N أسيتيل سيروتونين، وأخيراً إلى الميلاتونين، بعض الاهتمام بسبب تداخله مع COVID-19 والفيروسات الأخرى. قد تؤثر المستويات المرتفعة من الإجهاد على توافر التربتوفان لمسار الميلاتونرجيك، مما يتسبب في حدوث خلل في تنظيم الساعة البيولوجية والميتوكوندربا.

تم ربط الحالات الطبية الموجودة مسبقاً والمذكورة سابقاً بكل من هذه الآليات التنظيمية بالإضافة إلى اختلال ميكروفلورا القناة الهضمية وزبادة نفاذية الأمعاء.

### الأنظمة الغذائبة

بالإضافة إلى الأسماك الغنية بالزيوت، تميل الأنماط الغذائية الصحية مثل الأنظمة الغذائية المتبعة في منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط، والنمط الغذائي الذي يتوافق مع دليل Eatwell في المملكة المتحدة إلى أن تكون نباتية، وتتألف من كميات كبيرة من الأطعمة بالألياف المتنوعة (مثل الحبوب الكاملة والبقول)، والتي تعتبر مهمة لصحة الأمعاء.

تحوي الأنماط الغذائية الصحية أيضاً الكثير من الفاكهة والخضروات، والتي توفر أيضاً الألياف جنباً إلى جنب مع مجموعة من المغذيات الدقيقة والمركبات الخاصة بالنباتات مثل البولي فينول، والتي يُعتقد أن لها تأثيرات تنظيمية للمناعة ومضادة للالتهابات.

على الرغم من اقتراح العديد من الآليات المحتملة لعمل البولي فينول، إلا أن الآلية الرئيسية المقترحة هي أن هذه المركبات تتداخل مع المسار الذي يعزز عادةً التعبير عن جزيئات الالتصاق، والسيتوكينات، والوسطاء المعززين للالتهابات.

إن تناول كل من الأسماك الغنية بالزيوت والفواكه والخضروات في المملكة المتحدة منخفض، حيث يبلغ متوسط استهلاك الأسماك الغنية بالزيوت بين البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 19 و 64 عاماً 11 غراماً/ اليوم أي ما يعادل 77 غراماً في الأسماك الغنية بالزيوت بين البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 140 غراماً من الأسماك أسبوعياً، وأن يكون أحدهما غنياً بالزيت الأسبوع مقارنة بالتوصية الغذائية باستهلاك حصتين 140 غراماً من الأسماك أسبوعياً، وأن يكون أحدهما غنياً بالزيت فقط 31٪ من البالغين يستوفون التوصية، ومتوسط المدخول منخفض بشكل خاص لدى المراهقين يشير هذا إلى أنه قد تكون هناك بعض القدرة على تحسين الحالة المناعية لعامة السكان إذا اتبع المزيد من الأشخاص التوصيات الغذائية.

ومن المثير للاهتمام، أنه في تجربة معشاه ذات شواهد لكبار السن الأصحاء مع استهلاك منخفض للفاكهة والخضروات ( حصتين/يوم) عند خط الأساس، تحسنت استجابات الجسم المضاد للتطعيم ضد المكورات الرئوية (ولكن ليس التطعيم ضد الكزاز) بشكل ملحوظ بين الأشخاص في المجموعة المخصصة للاستهلاك 5 حصص من الفاكهة والخضروات يومياً لمدة 16 أسبوعاً ممن لم يتلقوا اللقاح من قبل، مقارنةً بأولئك الذين اتبعوا نظامهم الغذائي العادي

### سوء التغذية (Malnutrition)

تمثّل الحالة التغذوية للسكان عامِلاً رئيسياً يؤثّر سلباً على الاستقرار خلال جائحة 19-COVID، حيث تعبّر مرونة مجتمع ما عموماً عن القدرة على التعافي من الآثار السلبية. يعد سوء التغذية أحد عوامل الخطر المؤكّدة لخفض المناعة، وقد تزيد الإقامة في المستشفى من فرص المربض في حدوث مضاعفات وإعادة دخول المستشفى غقب مغادرته. يمكن أن يحدث سوء التغذية نتيجة لنقص الطاقة والمغذيات الكبيرة (الكربوهيدرات، والبروتينات، والدهون) مترافقاً بنحالة بدنية، أو قد يحدث بسبب نقص المغذيات الدقيقة (الفيتامينات والمعادن) رغم معاناة المربض من السمنة، حيث يُحتمل أن يكون الشخص مفرطاً في المدخول الغذائي الطاقي (السعرات الحرارية) ولكنه يُنقص في واحد أو أكثر من المغذيات الدقيقة. أفادت دراسة نُشرت في عام 2017 عن بيانات من 1990-2017 عن أن العوامل الغذائية مرتبطة بـ 11 مليون حالة وفاة، و255 مليون سنة حياة بمعدلات إعاقة مختلفة في جميع أنحاء العالم.

تتأثر نتيجة أي عدوى على الجسم البشري بالحالة التغذوية، نظراً للتأثير على كل من الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية. تلعب الفيتامينات B و C و E جنباً إلى جنب مع الحديد والسيلينيوم والزنك دوراً داعماً في الكفاءة المناعية، وإن النقص المزمن لأي من هذه المغذيات الدقيقة قد يضعف وظيفة المناعة من خلال تنشيط الخلايا وتغيير الأوامر البيولوجية، وإنتاج الجزيئات، والتعبير الجيني. يجب أن نتذكر أيضاً أن النظام الغذائي (وخاصة المكونات مثل الألياف) تؤثّر على التركيب الميكروبي للأمعاء مما يساعد على تعزيز الاستجابات المناعية في الجسم

### الإجهاد (Stress)

من المعروف أن الصدمة الجسدية تسبب إصابة وخلل في القناة الهضمية يؤدي لزيادة نفاذية الأمعاء. يؤثر الإجهاد النفسي أيضاً على خلل التنسج في القناة الهضمية والنفاذية من خلال زيادة هرمون إفراز الكورتيكوتروبين وتأثيره على عامل التنخر النسيجي TNF \alpha, بالإضافة إلى السيتوكينات الأخرى المؤيدة للالتهابات، والتي تظهر في الالتهابات الفيروسية. قد يؤدي تأثير الحالة الحرجة إلى تفاقم إصابة الجهاز الهضمي بالفعل، ومن المعروف أن ضعف القناة الهضمية يمكن أن يساهم في متعدد الأعضاء.

تشتمل آليات الجهاز الهضمي الأخرى ذات الصلة بالفيزيولوجيا المرضية للعدوى الفيروسية على تقليل مادة البوتيرات التي تشتمل آليات الجهاز الهضمي الأخرى ذات الصلة بالفيزيولوجيا المضادة للالتهابات، وارتفاع عديدات السكاريد الدهنية المنتشرة نتيجة زيادة نفاذية الأمعاء، مما يؤدي إلى زيادة تنظيم السيتوكينات الالتهابية وحدوث التهاب جهازي. يوضح التأثير المترتب على وظيفة الميتوكوندريا جنباً إلى جنب مع استجابات الجهاز المناعي التأثيرات المحتملة لـ COVID-19 على مجموعة من أنظمة المجسم المترابطة.

# الميكروبيوم والمناعة (Microbiome and Immunity)

توثر جراثيم الأمعاء على نضج وتطور الخلايا المناعية مثل الخلايا التغصنية والخلايا التائية، بينما تنظم أيضاً تخليق السيتوكينات 10-11 (يثبط الاستجابة السائدة للالتهابات 1-10) و 7GF-B (يعزز تطوير التنظيم التنظيمي). الخلايا التائية). يمكن أن يكون لميكروبات الأمعاء أيضاً تأثيرات غير مباشرة على سير الالتهاب بما في ذلك إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFA) وتعزيز تخليق الببتيدات المضادة للميكروبات. وبالتالي، فإن التفاعل بين الميكروبيوم المتعايش والجهاز المناعي معقد بسبب المسارات العديدة التي يمكن من خلالها للجراثيم تعديل الاستجابات المناعية لمسببات الأمراض. عُرِفَت أنواع متعددة أشهرها Lactobacillus وذلك لدورها في تحفيز الاستجابة المناعية الفطرية من خلال العمل كروابط للمستقبلات الشبهة بالـ CTOIl-like receptors (NLRs) وتفعيل مسارات الإشارات المهمة مثل للمستقبلات الشبهة بالـ Nod-like receptors (TLRs) وتفعيل مسارات الإشارات المهمة مثل مهاد يمكنها عبور أغشية الخلايا الظهارية والارتباط بمستقبلات داخل الخلايا تُعرف باسم المستقبلات المرتبطة بالنيوكليوتيدات (NLRs).

اقتُرِحَت مثل هذه التأثيرات المحرِّضَة للالتهابات لتوليد فوائد فيزيولوجية مثل كفتيلة لاستجابة الجهاز المناعي، والتي يمكن أن تعزز دفاع الجسم ضد مسببات الأمراض. لوحظ أن انخفاض التنوع البيولوجي للميكروبيوم الناتج عن قلة التعرض للكائنات الدقيقة بسبب النظافة المفرطة، وزيادة استخدام المضادات الحيوية، وسوء التغذية باعتبارها عوامل رئيسية تسهم في زيادة مستويات الاضطرابات الالتهابية. يمكن أن يؤدي عدم التوازن في فلورا الأمعاء إلى استجابة مناعية التهابية، مما يتسبب في فرط نفاذية الأمعاء، والذي بدوره يمكن أن يؤدي إلى استجابة التهابية موضعية أخرى داخل الأمعاء، مما قد يخلق حلقة مفرغة من الاستجابات الالتهابية. يسبب SARS-Cov-2 التهابات الرئة عن طريق الارتباط بمستقبلات الإنزيم

المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) داخل الخلايا الظهارية السنخية والتي، وبشكل مثير للاهتمام، يُعبِّر عنها أيضاً داخل المحول الأنجيوتنسين 2 (ACE2) داخل الظهارية السنخية والتي، وبشكل مثير للاهتمام، يُعبِّر عنها أيضاً داخل الخلايا المعوية. إضافة لذلك، بُلِّغ عن وجود RNA في براز الأفراد المصابين. هذه العوامل إضافة لحقيقة أن التنوع الميكروبي ينخفض مع تقدم العمر وأن المرضى المسنين هم الذين عانوا سلباً من 19-COVID، تشير بوضوح إلى وجود صلة محتملة بين الاستجابة المناعية لـ COVID-19 وميكروبيوم الأمعاء.

### السمنة (Obesity)

تُعرَف السمنة المترافقة مع مؤشر كتلة جسم > 30 كواحدة من أهم مشاكل الصحة العامة في العالم مع ما يقرب من ملياري رجل وامرأة يعانون من زيادة الوزن (39٪ من البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 18 وما فوق)، منهم 650 مليون يعانون من السمنة المفرطة. إذا استمرت الاتجاهات الحالية في الازدياد، فإن 2.7 مليار بالغ سيعانون من زيادة الوزن بحلول عام 2025، ومليار منهم سيكونون يعانون من السمنة. أحد التفسيرات المحتملة للسمنة كعامل خطورة في 19-COVID هو تزايد مشكلة نقص المغذيات الدقيقة والبروتين الناتج عن اتباع نظام غذائي سيّئ مما يؤدي لحالة تعرف باسم السمنة الساركوبينية، حيث يحدث انخفاض في كتلة العضلات مع السمنة. لا تؤثر السمنة فقط من حيث التسبب في زيادة الالتهاب الجهازي منخفض الدرجة نتيجة للأنسجة الدهنية الزائدة، إنما يكمن التأثير بشكل مباشر نتيجة نقص الفيتامينات خصوصاً A و C، والذي يمكن أن يؤدي إلى ضعف عمل الخلايا التي تفرز الأضداد وتكاثر الخلايا التائية على التوالى.

### السمنة كأحد عوامل الخطورة للإصابة الحادة بـ COVID-19

صُنِّفَت السمنة من قبل منظمة الصحة العالمية كعامل خطر عالي الحدة على سير الإصابة بـ COVID-عيث تزايدت المخاطر مع تزايد مؤشر كتلة الجسم. في دراسة جماعية لأحد مستشفيات المملكة المتحدة (العدد = 3615)، وُجِدَ أن السمنة تشكِّل عامل خطر لضبط العلاج الدوائي وللقبول في وحدات العناية المركزة (ICU). أفادت دراسة أخرى أجراها

المركز الوطني للتدقيق والبحوث في العناية المركزة بالمملكة المتحدة أن أكثر من 73٪ من مرضى وحدات العناية المركزة يعانون من زبادة الوزن أو السمنة (34.6٪ و 38.5٪ على التوالي).

في دراسة جماعية قائمة على ملاحظة الأعراض أجريت في المملكة المتحدة (العدد = 16749)، حُدِّدَت السمنة كعامل خطر لوفيات المستشفيات بعد التكيف مع الأمراض المصاحبة الأخرى. على الرغم من أن السمنة مرتبطة بأشكال حادة من دولا-10 COVID فإن انتشار السمنة الشديدة (مؤشر كتلة الجسم> 35) المبلغ عنه في وحدات العناية المركزة قد يعكس الانتشار المحلي للسمنة كما هو موضح في دراستين أساسيتين في فرنسا، واحدة في ليل، حيث بُلِّغَ عن نسبة انتشار قدرها 28.2٪، والأخرى في ليون، حيث كان الانتشار 11.3٪.

أظهرت متطلبات التهوية الميكانيكية الغازية (IMV) لمناطق تكدُّس الدهون مقارنة بالمواضع الخالية منها اختلافات بنسبة 68.6٪ و 58.4٪ على التوالى.

في دراسة جماعية بأثر رجعي، كان انتشار السمنة مرتفعاً بين مرضى وحدة العناية المركزة، وفي أبحاث أخرى، كان المرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم أقل من 30 ليتم إدخالهم وحدة العناية المركزة. هذه مشكلة تظهر جلياً في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة (البلدان التي تُظهر معدلات وفيات عالية في الجائحة الحالية) نظراً لارتفاع معدل انتشار السمنة (42٪ و 29٪، على التوالي) تعد السمنة عامل خطر ل ضعف وظيفة التمثيل الغذائي، كمقاومة الأنسولين والسكري نمط 2. وقد يؤدي التأثير الأيضي للدهون الزائدة إلى انخفاض أداء خلايا بيتا في البنكرياس، والذي قد يتفاقم بالتأثير المباشر لـ COVID على الوظيفة الاستقلابية. ينتج عن الهاب الأنسجة الدهنية اختلالات أيضية أخرى مثل عسر شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموبة.

على الرغم من أن الأمراض المصاحبة للسمنة مثل أمراض القلب والرئة وارتفاع ضغط الدم و T2D قد تتداخل، فقد ارتبطت السمنة الشديدة ,بحسب ال BMl بزيادة نسب القبول في وحدة العناية المركزة.

### السمنة والوظيفة المناعية

قد تؤدي السمنة إلى تعريض البالغين لضعف وظائف المناعة وزيادة التعرض للعدوى. هناك عوامل متعددة تتداخل هنا، مثل الحالة الالتهابية المزمنة وتأخر الاستجابة المناعية والعلاقات والتفاعلات المعقدة بين الأنسجة الدهنية وجهاز المناعة. توجد مستويات عالية من الخلايا التي تعبر عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 في الأنسجة الدهنية، ولأن الأفراد البدينين لديهم أنسجة دهنية أكثر، فقد يوضح هذا أن لديهم كمية أكبر من إنزيم ACE2 الذي يظهر تشابه بنيوي مع COVID-19، وبالتالى زيادة فرص دخول الفيروس إلى الخلايا المضيفة.

قد تساهم الأنسجة الدهنية في تطور 19-COVID بآليات أخرى، منها اختلال توازن السيتوكينات المضادة للالتهابات، خاصة الأديبوكينات؛ حيث يؤدي الإفراط في التعبير عن الأخير إلى تطور شاذ وتمايز بلاعم غير طبيعي، مما يؤدي إلى مزيد من الإضرار بوظيفة المناعة. تؤدي الاستجابات الفطرية الأخرى المرتبطة بالسمنة إلى الإفراط في إطلاق السيتوكينات المحرِّضة للالتهابات مثل 6-11 و TNF و و IFN و و IL-2 ومستوبات أعلى من بروتين C التفاعلي المنتشر (CRP). ارتبطت المستوبات المرتفعة من 6-11 بقبول أعلى في وحدة العناية المركزة، وقصور في الجهاز التنفسي، وتدهور الحالة الصحية العامَّة للمربض

### السمنة والحاجز الميكروبي

أظهرت الدراسات أن السمنة ققود لتغيرات في بنية ميكروفلورا الجهاز الهضي، والتي تشمل الكائنات الحية الدقيقة الفيروسية والفطرية والبكتيرية وحيدة الخلية المسماة arcaea، والمعروفة مجتمعة باسم ميكروبيوتا الأمعاء، وأن البالغين النين يعانون من السمنة المفرطة لديهم تنوع وغنى أقل في التركيب البكتيري. تلعب بكتيريا الأمعاء دوراً حيوباً في الحماية من الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض، والتعديل المناعي، ووظائف أخرى مثل الهضم والتمثيل الغذائي وإنتاج الحموض الدسمة قصيرة السلسلة. تشكل المواد الصلبة والبكترويدات حوالي 90% من إجمالي الكائنات الحية الدقيقة مع بعض الأبحاث التي تشير إلى زيادة نسبة المواد الثابتة إلى البكتيريا في براز الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة؛ ومع ذلك ، كانت المراجعة المنهجية ملتبسة في استعراضها العام للارتباط بين مؤشر كتلة الجسم والميكروفلورا مع بعض الدراسات التي تدعم هذه النظرية والبعض الآخر لم يجد أي ارتباط، على الرغم من أن هذا قد يفسر من خلال الأساليب المنهجية المختلفة. تشير الدلائل الحديثة إلى وجود كائنات دقيقة مثل البكتيرويد والمتقلبات في الرئتين وأن هناك علاقة المنهجية المختلفة. تشير الدلائل الحديثة إلى وجود كائنات دقيقة مثل البكتيرويد والمتقلبات في الرئتين وأن هناك علاقة

ثنائية الاتجاه بين الرئتين والأمعاء. ينتج عن نقص تنوع ميكروفلورا القناة الهضمية داء يعرف ب اختلال الميكروبيوم (Dysbiosis) ولاذى أظهر ارتباطاً بالعديد من الأمراض، بما فيها متلازمة الضائقة التنفسية الحادة والإنتان.

### السمنة والعادات الغذائية

تتأثر السمنة بعادات الأكل غير الصحية ، كما ظهر في دراسة مقطعية (ن = 1557) بحثت في ارتباط السمنة البطنية بعدم كفاية الطعام (كجودة) والنشاط البدني. ولغ عن انخفاض احتمالية الإصابة بدهن البطن عند أولئك الذين تناولوا ما لا يقل عن ثلاث حصص من الفاكهة يومياً ولم يتجاوزوا الحد الأعلى للدهون المشبعة (35٪ و 28٪ على التوالي). علاوة على ذلك، في بيانات من دراسة طولية (50 = N)، تبين تحقُّق تحسينات في الوزن ونسبة دهون الجسم ومحيط الخصر عقب اتباع نظام غذائي من الفواكه والخضروات والحبوب التي تحتوي على 30 جرام من الألياف/ يوم مقارنة بمجموعات الشاهد, يستهلك البالغون ذوو الوزن الطبيعي (43 (52 = N/ كربوهيدرات أكثر تعقيدا و 33٪ أليافاً أكثر من البالغين الذين يعانون من زيادة الوزن/ السمنة عند المطابقة مع الجنس والعمر والنشاط البدني. يمكن أن تؤثر الأنظمة الغذائية التي تحتوي على نسبة عالية من الدهون وقليلة الألياف على تنوع ميكروبيوتا الأمعاء البشرية، حتى خلال أيام قليلة. على العكس من ذلك، قد يكون للنظام الغذائي الغني بالألياف تأثير إيجابي على ميكروبيوتا الأمعاء ويحسن كل من علامات العكس من ذلك، قد يكون للنظام الغذائي الغني بالألياف تأثير إيجابي على ميكروبيوتا الأمعاء ويحسن كل من علامات التمثيل الغذائي والمناعة؛ على سبيل المثال، قد تقلل الكربوهيدرات غير القابلة للهضم مثل الحبوب الكاملة من السيتوكين المؤيد للالتهابات ومقاومة الأنسولين.

من المثير للاهتمام، أن التحول من نظام غذائي على النمط الغربي يحتوي على نسبة عالية من الدهون/ الكربوهيدرات المكررة عالية السكر إلى نظام غذائي قليل الدسم غني بالعديد من السكريات النباتية قد يؤثر على تكوين الجراثيم، في غضون فترة زمنية قصيرة نسبياً وذلك لصالح الكائنات الحية الدقيقة. إضافة إلى ذلك، قد تقلل البروبيوتيك الموجودة في الأطعمة المخمرة من الالتهاب وتساعد على تنظيم المناعة الفطرية. يمكن زيادة الواسم المضاد للالتهابات 10-11 من خلال تناول البريبايوتكس، مما يزيد من إنتاج SCFAs ويحسن صحة الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالجهاز الهضمي. تم تحسين ليس فقط ميكروبيوتا الأمعاء، ولكن أيضاً ميكروبيوتا الرئة، مما يوفر إستراتيجية محتملة لتحسين النتائج السريرية لـ (COVID-19

- 1. Lockyer, S. (2020). Effects of diets, foods and nutrients on immunity: Implications for COVID-19?. Nutrition Bulletin, 45(4), 456-473.
- 2. Quiles, J. L., Rivas-García, L., Varela-López, A., Llopis, J., Battino, M., & Sánchez-González, C. (2020). Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19?. Environmental Research, 191, 110053.
- 3. Bold, J., Harris, M., Fellows, L., & Chouchane, M. (2020). Nutrition, the digestive system and immunity in COVID-19 infection. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 13(4), 331.
- 4. Bogan-Brown, K., Nkrumah-Elie, Y., Ishtiaq, Y., Redpath, P., & Shao, A. (2021). Potential Efficacy of Nutrient Supplements for Treatment or Prevention of COVID-19. Journal of Dietary Supplements, 1-29.
- 5. Alesci, A., Aragona, M., Cicero, N., & Lauriano, E. R. (2021). Can nutraceuticals assist treatment and improve covid-19 symptoms?. Natural Product Research, 1-20.
- 6. <a href="https://covid19.who.int/">https://covid19.who.int/</a>