

الأشكال الصيدلانية لمضادات الأكسدة

Pharmaceutical Forms of Antioxidants

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد

رشا بلة

إشراف

د. كندة درويش

الإهداءات

بعد طول انتظار وأمل وتفاؤل أن قطف ثمار الحلم الذي زرع في نفسي، وأن إظهار نتاجه إلى النور؛ وبكل فخر وتقدير أضعه بين يدي من كان أهم اسباب نجاحي في مشواري الطويل، و اقوى دافع لي في درب دراستي...

إليك امي....

يامن اهديتني جدا لا اعدله برجال العالم كله؛ وجدة لا أعدلها بنساء العالمين اجمعين؛ حنانا، وعطفا، وجودا، وسماحة، وإنسانية.....أنتم الذين جعلتم كدراحياتي صفاء، وظلمة ايامي نورا، فكنتم عالما آخر كله تضحية وعطاء ونورا.....

جدي الحكيم الغالي إبراهيم أحمد عكو..

جدي العظيمة الحنون ذات الراي السديد والمحبة بلا حدود فاطمة دلال عمران.

أمي الرائعة المثالية المضحية الذكية المربية هدى عكو.

جدي...جدي...كم افتقدكما في هذه المناسبة التي انتظرتها منذ سنين.... كم تمنيت لو امد الله في عمريكما لتشاركاني فرحة التفوق وسعادة تحقيق الامل.... لو اوقدتما لي شموع الفرح بتخرجي؛ ولكن.... قدر الله وماشاء فعل. واعلل نفسي ان امي المعطاءة بلا حدود، المتفانية المضحية من أجلي ستنوب عنكما مع خالاتي الغاليات؛ وبخاصة خالتي المربية القديرة المتميزة (سميرة إبراهيم عكو)، والأستاذة المحامية القديرة (هالة إبراهيم عكو) اللتين ليس في الدنيا مثلهما في الحنان والتفاني والعطاء؛ فهنيئا لي بأمهاتي الثلاث، واعانني الله على الوفاء بحقوقهن علي.

إليك خالي (أنس إبراهيم عكو) يا ابارامي اهديك نتاجي العلمي الذي رعيته ... انت من تستحق أن اناديك
أبي.... انت الجدار الذي أسندت ظهري إليه؛ بعد رب العزة والجلال، مطمئنة من عثرات الزمان.... أحبك
خالي وأهديك نتاج درب سرت فيه وكنت أنت الفاتح له والراعي والداعم.....

أحبك خالتي سميرة؛ فكم سهرت الليالي تشاركيني السهر للدراسة لكيلا اتراخي.... كم تحملت لأجلي بصبرك
وحسن خلقك وتوجهاتك لشد عزمي وتجنبي التقصير وفتور العزيمة.

أحبك خالتي هالة، ولو استعرت قصائد المديح في الشعر كله لأصف بها أياديك البيضاء علي، وتقويتك
عزيمتي لتحقيق طموحاتي لقصرت.... أحبك حب الابنة لأمها، ولك علي حق البنوة.

إليكن خالاتي الأخريات الغاليات اللواتي كنتن ولا تنزلن أمهات حقيقيات حبا وحنانا ونصحا وتوجيها.

إليكن صديقاتي، رفيقات دربي، يامن عشت بينكن أحس بأخوتكن وصدق محبتكن ودفء حنانكن
وصواب توجهاتكن... اسعد ان نحتفل جميعا بتخرجنا بعد مشوار برغم مرارة مافيه فإن جمال ذكرياته
تنسينا وطأة ماكان فيه.... لكن مني كل الحب والوفاء.

كلمات شكر

أتشرف بإهداء ثمرة هذا النتاج العلمي إلى الصرح العلمي الذي درست فيه؛ إلى جامعة (المنارة)؛ ممثلة
بعمادة كلية الصيدلة وعميدتها والمشرفة علي في البحث، الأستاذة الدكتورة (كندة درويش)؛ وأخصها
بالشكر ثانية لأنها لم تأل جهدا في تقديم ماقدمته من نصائح وتوجيهات، فتركت في نفسي أثرا إيجابيا لن
أنساه.

وإلى الكادر العلمي في الكلية؛ ممثلاً بأعضاء هيئة التدريس الأفاضل، الذين دعمونا؛ بوصفنا طلاباً في الكلية، بأحكام الآراء وأقوى التوجيهات صواباً وسداداً؛ وأخص بالذكر على سبيل المثال لا الحصر الأساتذة:

الدكتور محمد هارون، الدكتورة نعي حسن، الدكتورة سندس ناصر، الدكتورة وفاء إبراهيم؛ مثنياً عليهم كل الثناء.

ولا أنكر الخدمات الفضلى التي قدمها الكادر الإداري؛ فلأفراده اجمعين مني كل الشكر.

ولن أنسى فضل الدكتورة (غادة عبود) اللطيفة الوقور التي زودتني بكثير من المعلومات في مادة الملازمة، فأنارت لي درب العمل المستقبلي، وعاملتني بإنسانية واحترام؛ فجزاها الله عني خير الجزاء.

وختاماً اشكر الله تبارك وتعالى أولاً وآخراً؛ الذي حباني بالأشخاص الذين ذكرتهم وكان نعم المتفضل علي.

والله ولي التوفيق.

الصيدلانية رشا بلة

الفهرس

9.....	المقدمة
13.....	التعريف والأهمية
15.....	تصنيف مضادات الأكسدة
19.....	وبائيات مضادات الأكسدة
23.....	الخصائص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية
29.....	معالم حركية الدواء
34.....	الأشكال الصيدلانية والتجارية لمضادات الأكسدة في سوريا

39.....COVID-19 بعض مضادات الأكسدة والعناصر المضادة للالتهاب وعلاقتها مع

47.....المراجع

- ملخص:

يسلط هنا الضوء على مضادات الأكسدة وأنواعها، بالإضافة إلى انتشارها في العديد من أنماط الغذاء اليومي مثل الشاي واللحومات، كما تم توضيح آلية عملها والمسار التي تتخذه، بالإضافة لفكرة أنه يمكن تحسين مكملات مضادات الأكسدة عند تكييفها مع حالة مضادات الأكسدة الدقيقة لكل فرد. تظهر مضادات الأكسدة كعوامل وقائية وعلاجية. تزيل هذه العوامل الجذور الحرة لأنواع الأكسجين التفاعلية وتمنع الضرر الذي تسببه. ارتبطت الجذور الحرة بإحداث أمراض مختلفة مثل السرطان والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض المناعة الذاتية واضطرابات التنكس العصبي وهي متورطة في الشيخوخة. تم العثور على العديد من مضادات الأكسدة مثل SOD و CAT و epigallocatechin-3-O-gallate و lycopene و ellagic acid و coenzyme Q10 و indole-3-carbinol و genistein و quercetin و Vitamin C و Vitamin E لتكون فعالة من الناحية الدوائية كعوامل وقائية وعلاجية للأمراض المذكورة أعلاه. تعتبر مضادات الأكسدة

جزءًا من النظام الغذائي، لكن توافرها الحيوي من خلال المكملات الغذائية يعتمد على عدة عوامل. قد يكون هذا العيب الرئيسي للعوامل الغذائية ناتجًا عن واحد أو أكثر من عدة عوامل مثل ضعف الانحلال وعدم كفاءة النفاذية وعدم الاستقرار بسبب تخزين الطعام وتأثير المرور الكبدي الأول وتدهور الجهاز الهضمي. قد لا تؤدي أشكال الجرعات التقليدية إلى صياغة فعالة بسبب خواصها الصيدلانية الحيوية السيئة، كما تم تسليط الضوء على أهم الأشكال الصيدلانية والتجارية في سوريا لمضادات الأكسدة، وتوضيح دورها في متلازمة كورونا.

– **Abstract:**

Here he highlights antioxidants and their types, as well as their prevalence in many daily diets such as tea and meat, their mechanism of action and the path they take, as well as the idea that antioxidant supplementation can be improved when adapted to each individual's exact antioxidant status. Antioxidants appear as preventive and curative agents. These agents remove the free radicals of reactive oxygen species and prevent the damage they cause. Free radicals have been associated with causing various diseases such as cancer, diabetes, cardiovascular disease, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders and are implicated in aging. Several antioxidants such as SOD, CAT, epigallocatechin-3-O-gallate, lycopene, ellagic acid, coenzyme Q10, indole-3-carbinol, genistein, quercetin, Vitamin C and Vitamin E have been found to be pharmacologically effective as

protective agents. and curative for the aforementioned diseases. Antioxidants are part of the diet, but their bioavailability through supplements depends on several factors. This major nutritional factor defect may be due to one or more of several factors such as poor glycolysis, inefficient permeability, instability due to food storage, first-pass hepatic effect, and GI deterioration. Conventional dosage forms may not lead to an effective formulation due to their poor biopharmaceutical properties, and the most important pharmaceutical and commercial forms of antioxidants in Syria were highlighted, and their role in corona syndrome was clarified.

الأشكال الصيدلانية لمضادات الأكسدة

Pharmaceutical forms of antioxidants

1.1 المقدمة:

مضادات الأكسدة هي المواد التي تحمي الخلايا من الجذور الحرة التي قد تلعب دوراً في الإصابة بأمراض القلب والسرطان وغيرها من الأمراض. الجذور الحرة هي جزيئات تنتج عند تكسير الجسم للطعام، أو عند تعرضك لدخان التبغ أو الإشعاع.

قد تساعد مضادات الأكسدة، مثل الفيتامينات C و E والكاروتينات، على حماية الخلايا من التلف الذي تسببه الجذور الحرة. تشتمل مضادات التأكسد الأخرى التي توجد بشكل طبيعي على مركبات الفلافونويد والتانينات

والفينولات والليغنانات. وتعدُّ الأطعمة النباتية هي أفضل مصادرها. ويشمل هذا الفاكهة والخضروات والحبوب الكاملة والمكسرات والبذور والأعشاب والتوابل وحتى الكاكاو.

إضافة إلى ذلك، عادة ما تكون الفاكهة والخضروات والحبوب الكاملة الغنية بمضادات التأكسد غنية أيضًا بالألياف ومنخفضة الدهون المشبعة والكوليسترول، ومصدرًا جيدًا للفيتامينات والمعادن.



شكل 1. بعض مضادات الأكسدة

في السنوات الأخيرة، اكتسبت مضادات الأكسدة أهمية كبيرة نظرًا لإمكانية استخدامها كعوامل وقائية وعلاجية في العديد من الأمراض. أدى اكتشاف دور الجذور الحرة في السرطان والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض المناعة الذاتية واضطرابات التنكس العصبي والشيخوخة وأمراض أخرى إلى ثورة طبية تعد بنموذج جديد للرعاية الصحية. على الرغم من عدم إدراج العديد من مضادات الأكسدة في دستور الأدوية، إلا أنه يتم إجراء أبحاث مكثفة على مستوى العالم على هذه العوامل، وقد ثبت أن معظمها فعال دوائيًا. تقليديًا، تم استخدام الأدوية العشبية ذات الخصائص المضادة للأكسدة لأغراض مختلفة وتشير البيانات الوبائية أيضًا إلى قبول واستخدام هذه العوامل على نطاق واسع. في الوقت الحاضر، يتم استخراج المكونات النشطة من هذه المصادر العشبية وتنقيتها واختبارها لأنشطتها. حيث أن النتائج واعدة بفوائدها في الوقاية والعلاج في العديد من الأمراض المذكورة أعلاه. يتزايد السوق العالمي لمضادات الأكسدة بسرعة، بسبب زيادة المخاطر الصحية في بيئة ملوثة

باستمرار. وهذه العوامل لها أيضًا تطبيقات تجميلية، مما يعزز البحث في الصناعة والأوساط الأكاديمية لاستكشاف هذه الجزيئات ونظائرها.

الجذور الحرة عبارة عن جزيئات شديدة التفاعل أو أنواع كيميائية تحتوي على إلكترونات غير متزاوجة تسبب الإجهاد التأكسدي، والذي يُعرّف بأنه "خلل بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة لصالح المؤكسدات، مما قد يؤدي إلى تلف. يمكن أن يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى إتلاف الدهون والبروتينات والإنزيمات والكربوهيدرات والحمض النووي في الخلايا والأنسجة، يؤدي إلى تلف الغشاء أو التشدق أو الارتباط العشوائي المتقطع للجزيئات وأيضًا قد يؤدي إلى موت الخلايا المحفز بتشدد الحمض النووي وببروكسيد الدسم. هذه النتائج المترتبة على الإجهاد التأكسدي تبني الأساس الجزيئي في تطور السرطان واضطرابات التنكس العصبي وأمراض القلب والأوعية الدموية.

تم تجهيز دفاع مضادات الأكسدة البشرية بأجهزة كاسحة إنزيمية مثل ديسموتاز الفائق (SOD) ، والكاتالاز (CAT) والجلوتاثيون بيروكسيداز ؛ والممخربات المحبة للماء مثل اليورات ، والأسكوريبات ، والجلوتاثيون والفلافونويد ؛ الممخربات الجذرية المحبة للدهون مثل توكوفيرول ، والكاروتينات ، واليوبيكوينول. يشتمل الدفاع أيضًا على إنزيمات تشارك في إرجاع الأشكال المؤكسدة من مضادات الأكسدة الجزيئية مثل إرجاع الجلوتاثيون واختزال ديهيدروأسكوريبات. بصرف النظر عن هذه الممخربات، توجد آليات خلوية تحافظ على بيئة مرجعة، على سبيل المثال، تجديد NADPH بواسطة نازعة هيدروجين الجلوكوز 6 فوسفات.

يتم تصنيع بعض العوامل بواسطة الخلية نفسها؛ ومع ذلك، فإن الغالبية بما في ذلك حمض الأسكوريك وحمض الليبويك والبوليفينول والكاروتينات مشتقة من مصادر غذائية. في الحالات المرضية، يضعف أو يحدث

تلف في الدفاع ضد أنواع الأوكسجين التفاعلية ويزداد الحمل المؤكسد. في مثل هذه الظروف، يكون الإمداد الخارجي بمضادات الأوكسدة ضروريًا لمواجهة الآثار الضارة للإجهاد التأكسدي.

تعد (EGCG) Epigallocatechin-3-O-gallate، lycopene، quercetin، genistein، ellagic acid، ubiquinone و indole-3-carbinol من مضادات الأوكسدة الرئيسية بصرف النظر عن الفيتامينات المضادة للأوكسدة المعروفة مثل حمض الأسكوربيك و α -tocopherol. تُستخدم هذه العوامل كمكملات غذائية للوقاية من بعض الأمراض أو علاجها جنبًا إلى جنب مع العلاج السائد. ومع ذلك، فإن توصيل هذه المواد المضادة للأوكسدة باستخدام أشكال الجرعات التقليدية يمثل تحديًا لأسباب مختلفة مثل ضعف الانحلال، وضعف النفاذية، وعدم الاستقرار، والاستقلاب الأولي الواسع النطاق قبل الوصول إلى الدورة الدموية الجهازية.

تم التعرف على الحاجة إلى مضادات الأوكسدة التي يمكن أن تخترق الحاجز الدموي الدماغي في بعض الأمراض التنكسية العصبية. وبالمثل في حالة السرطان، فإن الدواء الذي يستهدف الأورام سيكون مفيدًا لتقليل عبء الجسم. في الآونة الأخيرة، تحول التركيز نحو أنظمة توصيل الأدوية الجديدة في تقديم مثل هذه الجزيئات التي يصعب توصيلها، والتي من شأنها أن تمكن من تطوير تركيبات عالية الكفاءة مع الامتثال الجيد للمريض. كان لأنظمة توصيل الأدوية الجديدة (NDDS) تأثير هائل على التكنولوجيا الطبية، مما أدى إلى تحسين أداء الأدوية بشكل كبير من حيث الفعالية والسلامة وامتثال المريض. يمكن أن تحسن NDDS بشكل كبير من توصيل الأدوية التي لا تتوفر بيولوجيًا بشكل سيئ بسبب معلماتها الفيزيائية والكيميائية أو الحركية الدوائية غير المواتية. إن NDDS بصرف النظر عن تحسين التوافر البيولوجي للأدوية المرشحة معروفة بقدرات استهداف أفضل وبالتالي تقليل الجرعة المطلوبة بشكل كبير. يمكن إعطاء جزيء ذو قابلية انحلال ونفاذية

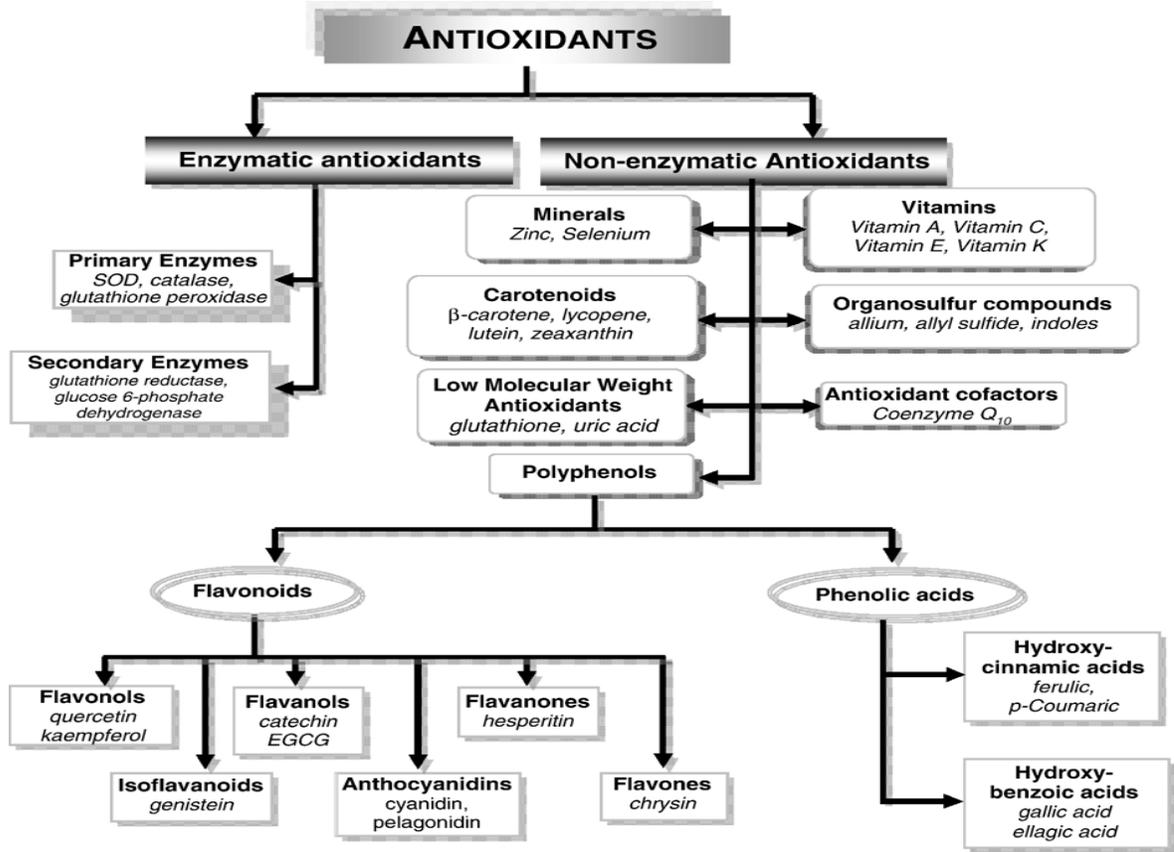
مثالية بأقل جرعة فعالة بشرط عدم وجود خسارة جهازية بسبب التمثيل الغذائي أو تدهور الجهاز الهضمي؛ ومع ذلك، هذا غير مرجح مع معظم مضادات الأكسدة هذه. يمكن زيادة قبول هذه الجزيئات كعوامل وقائية عن طريق تقليل تكرار الإعطاء ويفضل عن طريق الفم. مضادات الأكسدة هي جزيئات ذات أنشطة متعددة الوظائف في أمراض مختلفة، على عكس الأدوية المستخدمة حاليًا والتي تستخدم في علاج مرض معين. لذلك، مع الأخذ في الاعتبار الإمكانيات العلاجية لمضادات الأكسدة، هناك حاجة إلى تضمين تقنيات جديدة لتوصيل الأدوية لتحسين أدائها.

1.2 التعريف والأهمية

مضادات الأكسدة هي مواد تقاوم الجذور الحرة وتمنع الضرر الذي تسببه. هذه يمكن أن تقلل بشكل كبير من الضرر الضار بسبب المواد المؤكسدة عن طريق تفتيتها قبل أن تتفاعل مع الأهداف البيولوجية، مما يمنع التفاعلات المتسلسلة أو يمنع تنشيط الأكسجين إلى منتجات عالية التفاعل. الأكسجين الحيوي لجميع الأنظمة الحية ماعدا اللاهوائية. ومع ذلك، فإن مفارقة الحياة الهوائية هي أن الضرر التأكسدي يحدث في المواقع البيولوجية الرئيسية، مما يهدد هيكلها ووظيفتها. يتم مواجهة تهديد الأكسجين من خلال مجموعة من مضادات الأكسدة التي تطورت بالتوازي مع الغلاف الجوي المؤكسد.

يستخدم جسمنا العديد من مضادات الأكسدة، بعضها من مضادات الأكسدة المشتقة من النظام الغذائي للمساعدة في كبح الضرر المحتمل للجذور الحرة الذي يمكن أن يحدث في أجسامنا. إذا نظر المرء إلى تطور النظام الغذائي البشري، يمكن ملاحظة أنه في العصر الحجري القديم، كان تناول الإنسان لمضادات الأكسدة المشتقة من النباتات أعلى بعدة مرات من المدخول الحالي. بدأت الزراعة المنظمة منذ ما يقرب من 12000 عام، وحفزت وتيرة التغييرات الغذائية والاجتماعية التي حرمت قدرتنا البيولوجية على التكيف مع التغييرات السريعة في البيئة. وقد أدى هذا إلى فرضية أن العديد من الأمراض الشائعة في الحضارة متجذرة في الاختلاف المزمّن بين برامجنا الغذائية القديمة ومدخلاتنا الغذائية المعاصرة. قد يكون التباين الرئيسي بين الإمداد الغذائي والحاجة الفيزيولوجية في العناصر الغذائية المضادة للأكسدة.

إضافة إلى ذلك، في بيئة العصر الحديث، يتعرض الناس لمجموعة متنوعة من السموم، والتي يمكن أن تكون مؤكسدة قوية. إذا جمع المرء بين الضغط البيئي المتزايد الناجم عن أضرار الأكسدة وإمداداتنا الغذائية غير المتوازنة المعاصرة، فإن قيمة التكميل المضاد للأكسدة تصبح واضحة. يجب أن تمتلك هذه العوامل خصائص مثل التوافر البيولوجي الجيد والاستقرار والانتقائية للخلايا التالفة أو المحولة. تعد صياغة مضادات الأكسدة أمراً مثيراً للاهتمام بشكل خاص بسبب افتقارها النسبي إلى السمية، وأدوارها الوقائية والعلاجية في العديد من الأمراض، وتشجيع الأدلة من علم الأوبئة.



الشكل 2 تصنيف مضادات الأكسدة

2.1 تصنيف مضادات الأكسدة

يمكن تصنيف مضادات الأكسدة إلى مجموعتين رئيسيتين، وهما مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية. يتم إنتاج بعض مضادات الأكسدة هذه داخلياً والتي تشمل الإنزيمات والجزئيات ذات الوزن الجزيئي المنخفض والعوامل المساعدة للإنزيمات. من بين مضادات الأكسدة غير الأنزيمية، يتم الحصول على العديد من المصادر الغذائية. يمكن تصنيف مضادات الأكسدة الغذائية إلى فئات مختلفة، منها البولي فينول وهي أكبر فئة. تتكون

البولي فينول من الأحماض الفينولية والفلافونويد. تشمل الفئات الأخرى من مضادات الأكسدة الغذائية الفيتامينات، والكاروتينات، ومركبات الكبريت العضوي والمعادن (الشكل 2).

- دور الجذور الحرة ومضادات الأكسدة في الأمراض المختلفة

يبدأ الإجهاد التأكسدي بواسطة أنواع الأكسجين التفاعلية مثل الأنيون الفائق وبيروكسيد الهيدروجين. لا يعتبر أي من هذين النوعين من أنواع الأكسجين المؤكسد قويًا، ولكن يمكن تحويلهما إلى مؤكسدات أكثر خطورة عن طريق التفاعلات الضارة في الأنسجة.

يمكن إنتاج الأكسيد الفائق من الأكسجين الجزيئي من خلال أنواع الخلايا المتنوعة عبر الأنظمة الأنزيمية بما في ذلك السلسلة التنفسية وأكسيداز الزانثين وأكسيداز سيكلو وأكسيداز NADPH. يتفكك بسرعة إلى H_2O_2 أيضًا بشكل تلقائي أو إنزيمي، ولكن إذا اصطدم أكسيد الفائق بأكسيد النيتريك، يحدث تكوين البيروكسينيتريت. يتكون H_2O_2 كمنتج لتفكيك الأكسيد الفائق، على الرغم من أن بعض الإنزيمات مثل أوكسيداز أحادي الأمين يمكن أن تنتج H_2O_2 مباشرة من ركائزها. تفاعلات فنتون أو هابر-فايس المحفزة بمعادن انتقالية مثل الحديد تحول H_2O_2 إلى جذور هيدروكسيل قوية للغاية، بينما ينتج الميلو- بيروكسيداز حمض هيبوكلوروس من H_2O_2 . تهاجم هذه الجذور أهدافًا خلوية حساسة مثل الدهون والبروتينات والأحماض النووية مما يؤدي إلى تثبيطها وتسريع تحللها.

وبالتالي، فإن الإجهاد التأكسدي يتسبب في مستويات متعددة من الضرر الخلوي، مما يؤدي إلى انتشار حلقة مفرغة. ينتج عن أكسدة الدهون الفسفورية والأحماض الدهنية بيروكسيدات الدهون التفاعلية، والتي بدورها تبدأ تفاعل متسلسل لبيروكسيد الدهون في الأغشية الخلوية. هذه النتائج المترتبة على الإجهاد التأكسدي تبني

الأساس الجزيئي في تطور العديد من الأمراض. وكشفت العديد من الدراسات أن هذه المواد المضادة للأكسدة لها كفاءة معتدلة في مكافحة أضرار الجذور الحرة دون أي آثار سلبية. يمكن أن تكون الأسباب هي الحرائك الدوائية أو فقدان فاعلية الدواء المرتبط بالثبات.

- مضادات الأكسدة الأنزيمية

تشمل مضادات الأكسدة الأنزيمية الديسموتاز الفائق (SOD) ، الكاتلاز (CAT) ، الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) ، إنزيمات مضادات الأكسدة ، SOD و CAT ، لا يتم استهلاكها ولها تقارب عالي ومعدل تفاعل مع ROS. لذلك، قد يُفترض أن الإنزيمات توفر حماية أكثر فعالية ضد الأذيات المؤكسدة الضخمة الحادة، مثل فرط الأكسجة أو الالتهاب.

تعد إنزيمات مضادات الأكسدة هي عوامل أكثر فاعلية في علاج الأذيات الحادة الشديدة بسبب الإجهاد التأكسدي . SOD و CAT هما من بين مضادات الأكسدة الأكثر فعالية في الطبيعة. هناك ثلاثة أنواع من SODs في البشر وهي العصارة الخلوية CuZn-SOD و Mitochondrial Mn-SOD و SOD خارج الخلية. يتشكل CAT بكثرة في الجسم، مع أعلى نشاط في الكبد، تليها كريات الدم الحمراء، ثم الرئتين.

يحفز SOD تفكيك الأوكسيد الفائق إلى أكسجين وبيروكسيد الهيدروجين وهو منتشر في الطبيعة في الكائنات حقيقية النواة وبدائية النواة. تحمي CAT الخلايا عن طريق تحفيز تحلل بيروكسيد الهيدروجين إلى أكسجين جزيئي وماء بدون إنتاج الجذور الحرة. بالإضافة إلى ذلك، تعمل CAT على المركبات السامة مثل الفينولات وحمض الفورميك والفورمالديهايد والكحول عن طريق تفاعل بيروكسيد.

تم العثور على أنزيمات كسح الجذور الحرة هذه تتغير من حيث النوعية والكمية في الأنسجة والخلايا المختلفة للمرضى الذين يعانون من أمراض الميتوكوندريا والمسنين.

لقد ثبت الآن جيداً أن الميتوكوندريا هي المنتجة الرئيسية وأيضاً الأهداف الرئيسية لـ ROS. تشير البيانات المتراكمة إلى أن الإنتاج الزائد لـ ROS والجذور الحرة في الميتوكوندريا يؤدي إلى تعبير مرتفع عن Mn-SOD. قد يكون تحريض التعبير الجيني Mn-SOD تحت الإجهاد التأكسدي أحد آليات الدفاع عن النفس لتخفيف الضرر التأكسدي للميتوكوندريا. للتعامل مع الإجهاد التأكسدي الناتج عن الشيخوخة أو أمراض الميتوكوندريا، يجب أن تكون الزيادة في Mn-SOD مصحوبة بزيادة متزامنة في CAT و / أو الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) لمنع التراكم المفرط لـ H₂O₂.

يؤدي عدم التوازن بين إنتاج ROS وإزالته إلى زيادة الإجهاد التأكسدي في الميتوكوندريا لدى الأشخاص المسنين والمرضى الذين يعانون من أمراض الميتوكوندريا. يؤدي تراكم ROS إلى انتقال نفاذية الميتوكوندريا وتعطيل إمكانات غشاء الميتوكوندريا، وبالتالي تحفيز الخلايا للخضوع لموت الخلايا المبرمج أو النخر.

كشفت الدراسات التي أجريت على الحيوانات السليمة والبشر أن SOD و CAT لا توفر سوى فائدة متواضعة كونها مضادات الأكسدة القوية. لم يتم تطوير إمكانات هذه العوامل بعد إلى علاجات فعالة وموثوقة وآمنة بمضادات الأكسدة. كما يمكن أن تُعزى نتائج الدراسات التي أجريت على الحيوانات والدراسات السريرية، على الأقل جزئياً، إلى خصائص الحرائك الدوائية غير المواتية وعدم كفاية التوصيل لـ SOD و CAT.

على سبيل المثال، يجب توصيل الإنزيم CAT إلى المواقع التي يرتفع فيها مستوى بيروكسيد الهيدروجين بالقرب من الخلايا السرطانية المنتشرة من أجل تحقيق تثبيط / منع القائم على CAT من ورم خبيث للورم. يتم امتصاص كل من هذه الإنزيمات بشكل سيئ وتتحلل بسرعة في الجهاز الهضمي.

SOD و CAT لها فترات حياة قصيرة للغاية في مجرى الدم بعد الحقن في الوريد. حيث يعد الامتصاص الكبدي والإفراز الكلوي من المسارات الرئيسية للتخلص من إنزيمات مضادات الأكسدة.

- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية:

لقد تطور النظام الغذائي البشري على مر السنين. يكشف تطور النظام الغذائي البشري أن تناول مضادات الأكسدة في العصر الحديث أقل بكثير مما كان عليه من قبل. بدأت الزراعة المنظمة التي شجعت منذ آلاف السنين في حرماننا من النظام الغذائي الغني بمضادات الأكسدة باستمرار. حيث ان نظام الدفاع البشري المضاد للأكسدة غير مكتمل بدون مضادات الأكسدة الغذائية.

في مرحلة ما من عملية التطور، حل حمض اليوريك محل حمض الأسكوربيك باعتباره أحد مضادات الأكسدة الرئيسية القابلة للذوبان في الماء في السوائل البيولوجية البشرية. يفتقر البشر إلى القدرة على اصطناع حمض الأسكوربيك داخلياً، ولكن لا يمكن تلبية احتياجات حمض الأسكوربيك إلا من خلال المصادر الغذائية. بصرف النظر عن حمض الأسكوربيك، يتم الحصول على مضادات الأكسدة الأخرى مثل فيتامين E و CoQ10 والكاروتينات والبوليفينول من مصادر خارجية وتلعب دوراً مهماً في الحفاظ على صحة الإنسان. تشير التقديرات إلى أن أكثر من ثلثي السرطانات البشرية، التي تساهم بها طفرات في جينات متعددة، يمكن منعها عن طريق تعديل نمط الحياة بما في ذلك تعديل النظام الغذائي.

قد تشمل الآليات المفترضة للوقاية من إزالة السموم الإنزيمية المعززة للمركبات الضارة وتشبيط ارتباطها بالحمض النووي الخلوي، وامتصاصها محتوى الألياف وإزالة السموم من الأشكال الجذرية من المواد المسرطنة بواسطة مضادات الأكسدة الطبيعية عند تناولها كعوامل غذائية.

4.1 وبائيات مضادات الأكسدة

تعد الدراسات ضرورية في توضيح إمكانات هذه العوامل في الوقاية والعلاج. أشارت الدراسات الوبائية إلى وجود اختلاف كبير في حدوث الأمراض المختلفة بين المجموعات العرقية، التي لديها أنماط حياة مختلفة وتعرضت لعوامل بيئية مختلفة. إن التناقض الفرنسي المعروف والنظام الغذائي الأسباني المتوسطي هما مثالان أفضل للاستشهاد بالأدلة الوبائية التي أثبتت كفاءة مضادات الأكسدة في الوقاية من الأمراض. تدور المفارقة الفرنسية حول انخفاض معدل الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية على الرغم من تناول نسبة عالية من الدهون، عند السكان الفرنسيين، بسبب الخصائص المضادة للأكسدة للنبذ الأحمر الذي يستهلكونه. النظام الغذائي الأسباني المتوسط غني أيضًا بمحتوى مضادات الأكسدة، مما يؤدي إلى الحماية من أمراض القلب. قد تكون العديد من الفوائد المستمدة من تناول مثل هذه الحميات نتيجة التآزر بين مضادات الأكسدة الطبيعية ومضادات الأكسدة المعروفة بالفيتامينات.

4.2 تفوق مضادات الأكسدة المركبة على مضادات الأكسدة الغذائية

إن كفاءة مضادات الأكسدة الغذائية موصوفة بشكل جيد. ومع ذلك، تظل قضايا التوافر البيولوجي الفموي دون معالجة. يعتمد التوافر الحيوي لمضادات الأكسدة الغذائية على عدد من العوامل مثل معالجة الطعام، والحرمان من الطعام، واستقرار مضادات الأكسدة، وتأثير النظام الغذائي لكبح إفراز مضادات الأكسدة المحبة للدهون،

والشكل الأيزومري الموجود فيه خاصة في حالة الكاروتينات والمترافق الشكل الذي يوجد فيه بصرف النظر عن الخصائص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية للعامل النشط.

عادة ما تكون بعض مركبات البولي فينول مثل الفلافونول والأيسوفلافون والفلافونات غليكوزيلات. كما يكون السكر المرتبط هو الجلوكوز أو الرامنوز ولكن في بعض الأحيان يمكن العثور على سكريات أو مجموعات أخرى مثل حمض المالونيك. يؤثر الارتباط بالجليكوزيل على العديد من الخواص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية للبولي فينول، على سبيل المثال، قابلية الذوبان ومعامل التقسيم الذي يحدد الانتشار السلبي عبر الجهاز الهضمي، قد يتغير مع نوع الاقتران الموجود في البوليفينول. على نحو آخر، يحتوي كيرسيتين -3- على معامل تقسيم (لوغاريتم أوكتانول / ماء) يبلغ 1.2 ± 0.1 ، بينما بالنسبة إلى كيرسيتين -3- أورهامنوجلوكوزيد، تكون القيمة أقل (0.37 ± 0.06)، مما يُظهر قدرًا أكبر من الماء.

مع ذلك، يجب تحويل هذه الجليكوزيدات إلى aglycones قبل امتصاصها في الدورة الدموية. حيث تعبر الخلايا الظهارية في المعدة عن β - غلوكوزيدات، والتي يمكن أن تفكك الجلوكوز على وجه التحديد، لكن تفكك الرامنوز يحدث فقط في القولون عن طريق rhamnosidases التي تفرزها البكتيريا. يعتبر التحلل المائي لجزء السكر شرطاً أساسياً لامتصاص الايسوفلافون الصويا؛ كان يُعتقد أن انخفاض التوافر الحيوي مع الوردات المرتفعة يرجع إلى زيادة تركيز الركيزة على قدرة الأمعاء اللامعة على التحلل المائي.

توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تناول الأدوية واستهلاك مضادات الأكسدة الغذائية. تدار الأدوية بشكل عام كعوامل مركزة في تركيبة؛ وبالتالي فهي متوفرة بتركيزات أعلى للإنزيمات التي يمكنها استقلابها، ولكن العوامل الغذائية، بسبب النظام الغذائي أو عملية التحرير المعقدة التي يجب أن تحدث في الجهاز الهضمي قبل الامتصاص، تؤدي إلى تراكيز جهازية منخفضة.

تشير هذه الاختلافات إلى أن الأدوية يمكنها بسهولة تشبع المسارات الأيضية التي تعتمد على إمداد العوامل المساعدة، لكن العوامل الغذائية بسبب تراكيزها المنخفضة في موقع الامتصاص لا يمكنها تشبعها بكفاءة. وبالتالي، توجد العوامل الغذائية في شكل مترافق في الدم على عكس العديد من الأدوية التي توجد بشكل حر إلى حد كبير. عندما يتم إعطاء البولي فينول الغذائي بجرعات دوائية، فإنها توجد في شكلها الحر في الدم. ستحدد الجرعة أيضًا الموقع الأساسي لعملية التمثيل الغذائي بشكل رئيسي في حالة الاقتران. يتم استقلاب الجرعات الكبيرة بشكل أساسي في الكبد. يمكن استقلاب الجرعات الصغيرة عن طريق الغشاء المخاطي للأمعاء والنباتات الميكروبية، حيث يلعب الكبد دورًا ثانويًا في زيادة تعديل اقتران البولي فينول من الأمعاء الدقيقة، مما يعني أن الأمعاء هي موقع مهم لاستقلاب البولي فينول المشتق من الغذاء.

يعتمد التوافر البيولوجي للكاروتينات الغذائية بشكل عام على العديد من العوامل مثل المعالجة الحرارية والتجانس ومحتوى الألياف ووجود الدهون ونوع الدهون الموجودة في النظام الغذائي. تشير الأدبيات إلى أن المعالجة الميكانيكية والتسخين يعززان إطلاق اللايكوبين من مصفوفة الطماطم وقد يفسران التوافر البيولوجي المحسن الملحوظ مع استهلاك منتجات الطماطم المعالجة على الطماطم الطازجة. قد يؤثر وجود الدهون في النظام الغذائي أيضًا بشكل إيجابي على امتصاص اللايكوبين. شكل اللايكوبين trans هو المحتوى الرئيسي في المصادر الطبيعية ولكن شكل cis من اللايكوبين أكثر توافرًا حيويًا من الشكل trans.

تم إجراء حضانات في المختبر باستخدام اللايكوبين من الكبسولات المتاحة تجاريًا أو معجون الطماطم إما مع عصارة معدية مقلدة أو عصارة معدية بشرية لمعرفة مدى فعالية اللايكوبين المصنع. أشارت نتائجهم إلى أن النسبة المئوية لأيزومرات cis في كلا مصدري اللايكوبين زادت بعد الحضانة مع العصائر المعدية، لكن التحويل في الكبسولات كان أكثر من معجون الطماطم، مما يشير إلى وجود تأثير مثبت للطعام.

أظهر تقرير آخر أن القليل من التحويل من اللايكوبين المتحول بالكامل إلى الليكوبين cis لوحظ مع المعالجة الحرارية. يجب أن تؤخذ هذه العوامل في الاعتبار عند إدارة اللايكوبين. جينيستين الذي يقع في فئة الايسوفلافون لديه قابلية ذوبان جيدة عند قيم درجة حموضة أعلى ولكنه يميل إلى التعجيل في بيئة المعدة حيث يكون الرقم الهيدروجيني منخفضاً. وبالتالي، يكون الامتصاص أكثر عند الحيوانات الصائمة حيث يكون الرقم الهيدروجيني أعلى قليلاً من الحيوانات غير الصائمة. يشير تقرير إلى أن جزء الأجليكون يتم امتصاصه ولكن ليس جلوكوزيدات الجينيستين من معدة الفئران. يتأخر امتصاص الجلوكوزيدات عند مقارنته مع aglycones، على سبيل المثال، genestin ؛ يتم تحويل الجلوكوزيد من جينيستين إلى الشكل النشط في الأمعاء عن طريق التحلل المائي قبل الامتصاص . العديد من مضادات الأكسدة التي تم إثباتها دوائياً تعاني من ضعف التوافر البيولوجي والاستقرار، من المفيد صياغة هذه العوامل في أشكال جرعات تحتوي على مضادات الأكسدة في شكل نقي.

5.1 الخصائص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية

مضادات الأكسدة التي تم استخدامها في النظام الغذائي أو كعوامل مصنعة لها بعض المشاكل الشائعة في فعاليتها كعوامل وقائية أو علاجية والتي ترتبط بخصائصها الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية. العديد من مضادات الأكسدة بما في ذلك بعض الفيتامينات لديها قدرة بيولوجية ضعيفة عن طريق الفم، والتي قد

تكون بسبب انخفاض قابليتها للذوبان، ونفاذية، واستقرار و / أو التحول البيولوجي للأدوية قبل أن تصل إلى الدورة الدموية الجهازية.

الجرعة، الذوبان، النفاذية، الثبات، التوافر الحيوي، العوامل الحركية الدوائية الامتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي والإفراز هي الخصائص الهامة التي تؤثر على مصير الأدوية عن طريق الفم. تتحكم هذه المعالم في تصميم شكل جرعات العقار المرشح المحدد. يمكن أن ترتبط قابلية الذوبان ونفاذية الأدوية بامتصاصها من خلال الجهاز الهضمي. وفقاً لتصنيف المستحضرات الصيدلانية الحيوية، يعد هذان العنصران من العوامل الرئيسية التي تؤثر على التوافر الحيوي عن طريق الفم. إعداد اكتشاف الدواء كما وصفه ليبينسكي وآخرون. يوضح أن الفاعلية والقابلية للانحلال والنفاذية تشكل الثالوث المسؤول عن الحصول على امتصاص مقبول من هذا الطريق. وتعوض قابلية الانحلال العالية لجزء الدواء النفاذية الضعيفة في بعض الحالات، ومن الأمثلة على ذلك الأزيثروميسين وبعض الأدوية الشبيهة بالببتيد. يلعب الاستقرار الأيضي أيضاً دوراً رئيسياً في تطوير الأدوية. يمكن اعتبار الاستقرار الأيضي على أنه المعدل والمدى الذي يتم فيه استقلاب الجزء. يعتبر الجزء الذي يتم استقلابه بسرعة وبشكل مكثف أنه يتمتع بدرجة منخفضة من الاستقرار الأيضي. بصرف النظر عن الاستقرار الأيضي، فإن الاستقرار المادي للدواء يساهم أيضاً في الفقد الجهازي للدواء عند تناوله عن طريق الفم.

أثناء تصميم شكل جرعات لأي دواء مرشح، من المهم النظر في قابلية الانحلال والنفاذية والفقدان الجهازي لأن المساهمين الرئيسيين للأدوية ذات التوافر البيولوجي الضعيف يمكن أن يساعد في التصميم الناجح لشكل الجرعة المناسب أو نظام التسليم الذي يمكن أن يتحسن بشكل ملحوظ أداء الدواء عن طريق الفم.

- الجرعة

تعطي جرعة المركب فكرة عادلة عن الفاعلية. قد تؤثر عدة عوامل على فاعلية الجزيء من خلال الطريق الفموي بخلاف تلك التي تؤثر من خلال الطريق الوريدي. تتناسب الجرعة عكسًا مع التوافر الحيوي للمركب. الخطوة الأولى والأهم في تصميم الصياغة هي دراسة الصياغة المسبقة، والتي ستوفر العوامل التي تؤثر على التوافر الحيوي وبالتالي الفاعلية. هذا المجال غير كفاء على الأقل في تطوير مضادات الأكسدة. يتضح من الدراسات أن الجرعة الفموية تزيد بعشرات المرات عن الجرعة الوريدية لمضادات الأكسدة هذه، مما سيزيد دائمًا من تكلفة نظام الجرعات. قبل كل شيء، فإن توصيل مضادات الأكسدة عن طريق الوريد أو طرق أخرى ليس جيدًا للمريض.

- الانحلال

يمكن تحقيق تحسين القابلية للانحلال عن طريق زيادة مساحة السطح المتاحة عن طريق تقليل حجم الجسيمات/ تشكيل المعقدات، وتشكيل المذيلات، وتعديل الذوبان في بعض الحالات يوفر إطلاقًا مستدامًا للأدوية، حيث تكون الأدوية قابلة للذوبان بدرجة عالية. تتنوع قابلية الذوبان في مضادات الأكسدة بشكل كبير اعتمادًا على فئة ومصدر ونوع الاقتران.

يعتبر EGCG أقل قابلية للذوبان بين مضادات الأكسدة في الشاي الأخضر. محتوى اللايكوبين الرئيسي في المصادر الطبيعية يكون في شكل شامل. تشير الدراسات إلى أن الليكوبين trans لديه ميل أعلى للترسيب وتشكيل بلورات تؤثر على قابليته للذوبان، وهي حقيقة قد تقلل من امتصاصه المعدي المعوي بالنسبة إلى أيزومرات cis الأكثر قابلية للذوبان. قد يكون هذا بسبب البنية المدمجة لشكل cis عند مقارنتها بهيكل trans طويل. تشكل قابلية الذوبان الضعيفة لحمض الإلاجيك، والتي تقل عن 10 ميكروغرام / مل، تحديًا في توصيل هذا الجزيء.

إن الإنزيم المساعد Q10 غير قابل للذوبان عملياً ويعزى إلى سلسلة الكربون 10 المحبة للدهون والتي يمكن أن تكون مرتبطة بضعف التوافر الحيوي الفموي. الايسوفلافون مثل الجينيستين قابل للذوبان بحرية عند درجة الحموضة المحايدة والأساسية ولكن قابلية الذوبان أقل من 5% من الذوبان الأصلي في درجة الحموضة المعوية مما يؤدي إلى ترسيب سريع لهذا العامل في القناة الهضمية؛ ومع ذلك، يشار إلى أن الذوبان لا يمكن أن يكون مرتبط مباشرة مع مدى الامتصاص.

بالمقارنة، فإن الجلوكوزيدات في الايسوفلافون لها قابلية ذوبان أعلى عند مقارنتها بنظيراتها من الأجليكون ، ولكن يجب تحويلها إلى aglycone النشط قبل الامتصاص من خلال الغشاء المخاطي في المعدة. يؤثر وسيط إعطاء الكيرسيتين على مدى الامتصاص. أظهرت دراسة تناقص ترتيب الامتصاص في أنظمة المذيبات البروبيلين جليكول والماء / البروبيلين جليكول والماء وحده، ربما بسبب انخفاض قابلية ذوبان الكيرسيتين في الماء مقارنة بالبروبيلين جليكول. يمكن تعديل قابلية ذوبان الأدوية عالية الذوبان للحفاظ على الإطلاق أو إطالة النشاط؛ فيتامين C مثل هذا النوع من المركبات.

- النفاذية

تعتبر النفاذية من خلال الجهاز الهضمي أحد العوامل الرئيسية التي تؤثر على أداء الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم. تعتمد نفاذية المركب بشكل أساسي على معامل التقسيم. هناك عدد قليل جداً من التقارير حول نفاذية مضادات الأكسدة. قيمة النفاذية الظاهرة من EGCG هو $(0.24 \pm 0.83) \times 10^{-7}$. يمكن أن يكون هذا أحد العوامل المساهمة في ضعف التوافر الحيوي. حيث أن حمض الايلاجيك يتراكم في ظهارة الجهاز الهضمي، بسبب ارتباط البروتين والحمض النووي الواسع الذي يعيق على التوالي مروره في الدورة الدموية.

لسوء الحظ، ظلت النفاذية، العامل الرئيسي في تحديد قابلية أي عامل عن طريق الفم، دون معالجة في حالة العديد من مضادات الأكسدة، والتي يتم تقييمها لتحسين صحة الإنسان.

- الثبات

العديد من مضادات الأكسدة غير ثابتة في المحاليل المائية. EGCG وحمض الإيلاجيك غير ثابتين في الوسط القلوي. EGCG غير ثابت بدرجة عالية في المخزن المؤقت لفوسفات الصوديوم pH 7.4 عند درجة حرارة الغرفة ويتحلل حمض إيلاجيك حتى 80% في محلول الفوسفات EGCG pH 7.2 المستقر نوعاً ما في الأس الهيدروجيني الحمضي من 2.0 إلى 5.5 ؛ ومع ذلك ، في درجة الحموضة المحايدة، يتأكسد تلقائياً. كان غير ثابت في وسائل الإعلام الثقافية A5 الخاصة بـ McCoy مع نصف عمر أقل من 30 دقيقة. حيث إنه غير ثابت للغاية في وجود أيونات معدنية مثل [II] Cu و [III] Fe و Fe بتركيز 2 جزء في البليون. تعتبر حالة التآين أهم عامل في تحديد ثبات EGCG. يعتمد ثبات EGCG على درجة الحرارة ودرجة الحموضة في المحلول وعند درجات الحرارة المرتفعة يبدو أن تأثير الأس الهيدروجيني قد تحسن.

العديد من هذه العوامل عرضة للتدهور الضوئي؛ تشمل الأمثلة CoQ10 والكاروتينات. يذوب CoQ10 عند حوالي 46 درجة مئوية؛ ومع ذلك، لا يمكن أن تؤدي درجة الحرارة وحدها إلى تحلل هذا العامل حتى عند 60 درجة مئوية. أظهرت درجة الحرارة مع التشعيع تأثيراً تآزرياً على تحلل CoQ10. يرجع عدم استقرار الكاروتينات إلى عدم تشبعها مما يجعلها عرضة للأكسدة ويمكن أن تؤدي عوامل أخرى مثل درجة الحرارة أو الضوء أو الرقم الهيدروجيني إلى تغيرات نوعية في هذه المركبات من خلال تفاعلات الأزمنة. تعمل مصفوفة الغذاء على تثبيت الشكل trans للليكوپين من التحويل إلى شكل cis وهو شكل أكثر توافراً حيوياً. أثناء تقديم هذه العوامل

كنظام غذائي، قد يتعرض الثبات للخطر. تؤثر ظروف التخزين أيضًا على نشاط مضادات الأكسدة. على سبيل المثال، أظهرت الايسوفلافون انخفاض كفاءة الكسح بعد التخزين عند 42 درجة مئوية.

- التوافر الحيوي

يتم تعريف التوافر الحيوي على أنه معدل ومدى امتصاص العنصر النشط أو الجزء العلاجي من منتج دوائي وإتاحته في موقع تأثير الدواء. يعتمد بشكل أساسي على قابلية الذوبان والنفاذية وكذلك الثبات في الجهاز الهضمي والتحول الأحيائي قبل الوصول إلى الدم عن طريق الفم.

يمكن أن تعوض القابلية العالية للذوبان في بعض الأحيان عن ضعف نفاذية الأدوية وقد يكون العكس، لكن الخسارة الجهازية بسبب عدم الاستقرار أو التمثيل الغذائي تؤثر بشكل مستقل على التوافر الحيوي. تعتمد القدرة المتعلقة بالمكملات الغذائية على التحرر من مصفوفة الغذاء واستقرار العامل النشط أثناء معالجة الطعام بصرف النظر عن العوامل المذكورة أعلاه.

إن التوافر البيولوجي لـ EGCG أقل من 2% من الجرعة الفموية التي تُعطى عند الجرذان وأقل من 20% عند الفئران. تساهم آليات النفاذية والتدفق السيئة بشكل كبير في ضعف التوافر الحيوي لهذا العامل. يشير تقرير آخر إلى أن المعدل الأسرع لاقتران الجلوكورونيد قد يساهم إلى حد ما في ضعف التوافر البيولوجي لـ EGCG. لا يلعب الاستقلاب الكبدي لهذا العامل دورًا مهمًا في التوافر الحيوي الضعيف. يبدو أن المصفوفة التي يوجد فيها اللايكوبين في الطعام محدد مهم لتوافرها الحيوي، وإطلاق اللايكوبين من مصفوفة الغذاء هو الخطوة الأولى في عملية الامتصاص. عادة ما تجعل عملية الطهي اللايكوبين أكثر توافرًا حيويًا من خلال إطلاقه من

المصفوفة إلى مرحلة الدهون في الطعام. تشير الدراسات في المختبر وفي الجسم الحي في القوارض الليمفاوية إلى أن أيزومرات Cis يتم دمجها بسهولة أكبر في مذيلات حمض الصفراء وبالتالي فهي أكثر توافراً حيويًا. معظم الكاروتينات بما في ذلك اللايكوبين، عندما تدار مع نظام غذائي غني بالدهون يؤدي إلى توافر حيوي أفضل. التوافر البيولوجي لمركب CoQ10 هو 10% فقط من معلق الزيت والطحين، بسبب ضعف قابلية الذوبان ونفاذية الدواء. كان التوافر الحيوي جينيستين محسوبة بنسبة 18.3% عند ذكور جرذان سبراغ داوولي. أظهر التوافر الحيوي أن له علاقة غير خطية مع المدخول الغذائي، كما كان واضحًا من البيانات. تم العثور على التوافر الحيوي الجهازى كما هو محدد من خلال مقارنة AUCs طبيعية الجرعة لتكون أكبر بالنسبة للبيتا-جليكوزيدات مقارنة مع aglycones المقابلة. وقد تم وصف الحرائك الدوائية المماثلة لمركبات الفلافونويد. أظهر التوافر الحيوي للكيرسيتين زيادة في وجود الدهون. يمتلك فيتامين C توافر حيوي جيد عند تناوله بجرعات صغيرة؛ لكن التوافر الحيوي يتناقص مع زيادة الجرعة. عند جرعة 200 ملغ، كان التوافر البيولوجي 100%، ولكن مع زيادة الجرعة حتى 1250 ملغ، انخفض التوافر البيولوجي إلى أقل من 50%. قد يكون هذا بسبب إفراز البول الذي يزداد مع الجرعة.

6.1 معالم حركية الدواء

- الامتصاص

كان امتصاص EGCG ضعيفًا من Caco2 أحادي الطبقة. تلعب مضخات التدفق أيضًا دورًا ما في سوء امتصاص هذا العامل. تلعب Chylomicrons دورًا مهمًا في امتصاص CoQ10 ومضادات الأكسدة الأخرى المحبة للدهون مثل الكاروتينات. يتم امتصاص اللايكوبين بواسطة الخلايا المعوية، ويتم دمجها في الكيلومكرونات، ثم يتم إطلاقه في الدورة الدموية البابية. يتم تناول مادة الكيلومكرونات بواسطة الكبد ويتم

إطلاق اللايكوبين في البروتينات الدهنية الأخرى مثل LDL، مما يؤدي إلى تأخير عدة ساعات في الوقت للوصول إلى الذروة (tmax). جوستين وآخرون. يقترحون أن امتصاص هذا المركب قابل للتشبع لأنهم لاحظوا زيادة غير متناسبة في معالم الحرائك الدوائية مع زيادة الجرعة. يتم تشبع عملية الامتصاص بشكل أساسي بمضادات الأكسدة المحبة للدهون مثل الكاروتينات CoQ10 وفيتامين E. قد يؤدي سوء امتصاص حمض الإيلاجيك إلى الحد من فعاليته بسبب عدم قدرته على الحصول على تراكيز جهازية عالية لفترة طويلة من الزمن. يُمتص مركب CoQ10 ببطء من القناة الهضمية، ويعزى ذلك إلى وزنه الجزيئي المرتفع وقابليته المنخفضة للذوبان في الماء. بعد تناول الفئران عن طريق الفم من I3C (250 ملغ / كغ)، تم امتصاص المركب بسرعة ووصل بالفعل إلى ذروة تركيز واضح يبلغ 4.1 ميكروغرام / مل في أقرب وقت لأخذ العينات وهو 15 دقيقة بعد الجرعة. في دراسات أخرى، لم يتم حتى اكتشاف مستويات I3C، قد يكون بسبب قلة القلة السريعة لهذا العامل. يعتبر نوع السكر، وليس موقعه الذي يرتبط فيه بجزء الكيرسيتين، هو المحدد الرئيسي لامتصاص الأمعاء الدقيقة للكيرسيتين عند الفئران. يتم تحلل جلوكوزيدات كيرسيتين تمامًا في الأمعاء الدقيقة بواسطة β -glucosidases قبل امتصاصها في شقوق الجليكون والأجليكون.

تم العثور على جزء aglycone ليتم امتصاصه حتى 65-81%. من ناحية أخرى، يتم استقلاب كيرسيتين rhamnosides فقط إلى aglycone في القولون عن طريق rhamnosidases الميكروبية. يؤدي التناول المتزامن للكيرسيتين والكاتشين إلى انخفاض امتصاص كيرسيتين. حمض الأسكوربيك يمتص جيدًا بجرعات أقل، لكن الامتصاص ينخفض مع زيادة الجرعة. يتم نقله إلى الخلية بواسطة ناقلات فيتامين سي المعتمدة على الصوديوم، حيث يوجد أحدهما أو كلاهما في معظم الأنسجة. كان متوسط التوافر الحيوي بعد الجرعات

الفموية 30 و 100 و 200 و 500 مجم 87%، 80%، 72% و 63% على التوالي. يتم امتصاص أقل من 50% من جرعة 1250 ملغ وتفرز معظم الجرعة الممتصة في البول.

- التوزع والتخزين والربط

يميل EGCG إلى التوزع في المقصورات الطرفية أعلى نسبيًا من مكونات الشاي الأخضر الأخرى. تم الإبلاغ أيضًا عن ارتفاع ارتباط بروتين البلازما لهذا العامل. عند تناول جرعات أعلى تتراوح من 500 إلى 2000 ملغ / كغ ، قام EGCG بإشباع أنسجة الأمعاء الدقيقة والقولون. ومع ذلك ، استمر في عبور الحاجز المعوي بسبب التراكيز المنخفضة في البلازما والأنسجة الأخرى. بسبب ارتفاع نقطة تشبع EGCG في هذه الأنسجة ، لوحظ زيادة خطية في تركيز البلازما أو الأنسجة فيما يتعلق بالجرعة. يتم اقتران EGCG بسرعة في البلازما ، ومع ذلك ، تم العثور على EGCG الحر في الأنسجة . تم العثور على أكثر من 53% من حمض الإلاجيك الذي تم تناوله عن طريق الفم متبقيًا في القناة الهضمية وتم العثور عليه مرتبطًا على نطاق واسع بالحمض النووي. إستر الكبريتات ، الجلوكورونيد ، اقتران الجلوتاثيون لحمض الإلاجيك كانت موجودة في البول ، الصفراء والدم . تم امتصاص I3C بسرعة وتوزيعه في الكبد والكلية والرئة والقلب والدماغ مع الكبد الذي يحتوي على أعلى كمية من البلازما والأنسجة الأخرى . كشف منحنى التركيز والوقت لـ genistein بعد جرعة واحدة في النساء التايلنديات الأصحاء بعد انقطاع الطمث عن منحنى ثنائي الطور عند تناول مشروب الصويا أو كبسولات مستخلص الصويا. يترافق هذا على نطاق واسع مع غلوكورونيد في الأمعاء الدقيقة ويفرز في تجويف الأمعاء. يتم توزيع معظم الجرعة الخارجية من CoQ10 في الكبد ويتم دمجها في البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا؛ نفس الحال مع فيتامين E والليكوبين . نظرًا لارتفاع قابلية الليكوبين للانحلال في الدم، فإنه يوزع في الأنسجة المحيطة على نطاق واسع وقد وجد أن حجم التوزيع في حدود 2.12 - 18.54 لتر / كغ.

من بين الأشكال المتزامنة من اللايكوبين، يحتوي اللف على < 75% من أيزومير cis، لكن أنسجة التخزين تحتوي على ~ 50% cis-لايكوبين لأن هذا الخليط هو الأكثر ثباتاً ويمثل التوازن بين الأيزومرات. فيتامين E، مثل العديد من مضادات الأكسدة الأخرى المحبة للدهن، يرتبط ببروتينات معينة أو بروتينات دهنية أثناء الامتصاص والنقل والتوزيع. يحدث إطلاق فيتامين E الممتص في الدورة الدموية عن طريق الكيلوميكرونات.

- الاستقلاب والإفراز

يفرز EGCG بشكل رئيسي من خلال الصفراء ؛ ومع ذلك ، يحدث إفراز البول أيضاً عند تناوله عن طريق الفم أو عن طريق الحقن. تشير الاختلافات الواضحة في المستويات البرازية لـ EGCG بين الطرق الفموية والوريدية إلى أن الدواء الذي يتم تناوله عن طريق الفم لا يتم امتصاصه جيداً. تعتبر الميثيل والكبريتات من

أهم مسارات التحول الأحيائي لمكونات الشاي الأخضر. يتم تحويل I3C بسرعة إلى منتجات تكثيف الحمض ومستقلبات مؤكسدة، ومع ذلك فإن بعض المستقلبات تحتفظ بخصائصها المضادة للأكسدة، لكن الفعالية أقل من المركب الأصلي. تلعب β -جلوكوزيدات دوراً مهماً في استقلاب العديد من جلوكوزيدات البولي فينول قبل الامتصاص. تلعب الإنزيمات الميكروبية في القولون أيضاً دوراً مهماً في عملية الاستقلاب للجليكوزيدات بخلاف الجلوكوزيدات. يعد الاستقلاب بواسطة إنزيم القناة الهضمية β -glucosidase ضروريا لفصل جينيسيتين (جزء aglycone) عن الجينستين (الجلوكوزيد) قبل امتصاصه. تم العثور على نواتج جينيسيتين في الدم 3 دقائق بعد تناوله عن طريق الفم. المستقلبات الرئيسية هي اتحادات الجلوكورونيد والكبريتات، ولكن تم العثور على اقترانات عند الفئران الصائمة أكثر من الفئران غير الصائمة. يتم تحويل الكيرسيتين الذي يتم إعطاؤه بشكل حر بشكل كبير إلى متقارن الميثيل isorhamnetin، ويزداد تركيز الأخير بمرور الوقت. قد يكون هذا بسبب الإفراز التفضيلي للكيرسيتين غير الميثلي أو بسبب مثيلة كيرسيتين الفعالة. الجزء الأكبر من نواتج الكيرسيتين المتداولة (91.5%) عبارة عن اتحادات غلوكورونو-سلفو من أيزورهامنيتين وكيرسيتين، أما الجزء الثانوي (8.5%) فيتكون من جلوكورونيدات كيرسيتين وأشكاله الميثوكسيلية. تتشكل مقارنات كيرسيتين في الأمعاء الدقيقة أثناء امتصاص الاجليكون، والذي يفرز في تجويف الأمعاء، والذي يشكل مسار الإطراح بالإضافة إلى المسالك البولية والصفراوية.

يتم التخلص من فيتامين C بسرعة من الجسم. ما يقرب من 73% من حمض الأسكوربيك يتم إزالته من الجسم في أقل من 24 ساعة. حمض الأسكوربيك ليس مرتبطاً بالبروتين، لذلك يتم ترشيحه وإعادة امتصاصه بواسطة الكلى في الأشخاص الأصحاء ولكنه يفقد في المرضى الذين خضعوا لتحليل الدم. يحافظ انخفاض التوافر

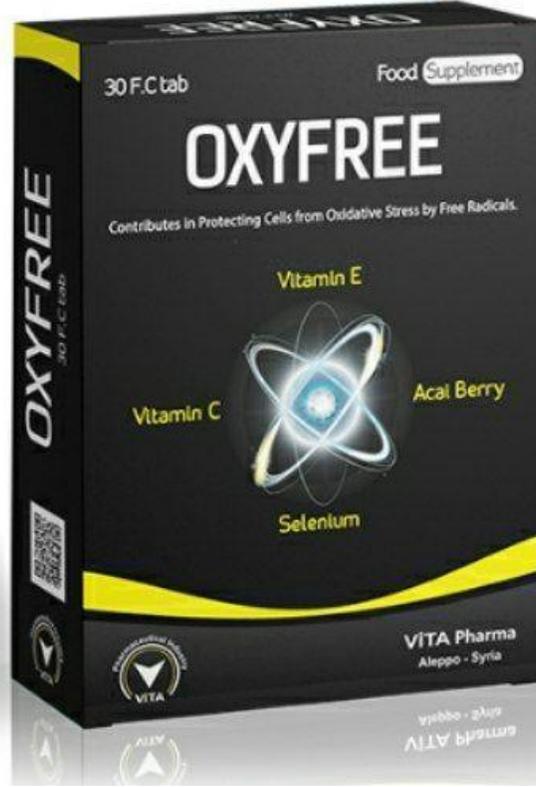
الحيوي والإفراز الكلوي على مستويات فيتامين C في البلازما عند أقل من 100 ميكرو لتر / لتر، حتى مع جرعة فموية قدرها 1000 ملغ.

7.1 الأشكال التجارية لمضادات الأكسدة في سوريا:

- أوكسي فري OxyFree لشركة فيتا فارما الذي يتركب من:

165 مكغ سيلينيوم، 120 ملغ فيتامين C، 40 ملغ فيتامين E، 25 ملغ خلاصة توت الأكاوي.

- يحمي أوكسي فري الخلايا من التخرب بفعل الشدة التأكسدية
- يساعد في التخلص من حالة التعب والوهن
- يساهم في تحسين الوظيفة المناعية بوجود السيلينيوم وفيتامين C وفيتامين E
- يعمل السيلينيوم وفيتامين C على ضمان صحة الشعر والأظافر



- بيتا سي أي لشركة الفارس:

التركيب:

كل محفظة تحوي: بيتا كاروتين 15 ملغ، فيتامين C150 ملغ، فيتامين E75 ملغ

الاستطابات:

- نقص فيتامينات. A , C , E

- العشى الليلي

- الضعف الجنسي

- الكسور والجروح

- اضطرابات الامتصاص

- نزلات البرد المتكررة

للقاية من:

- نقص الفيتامينات

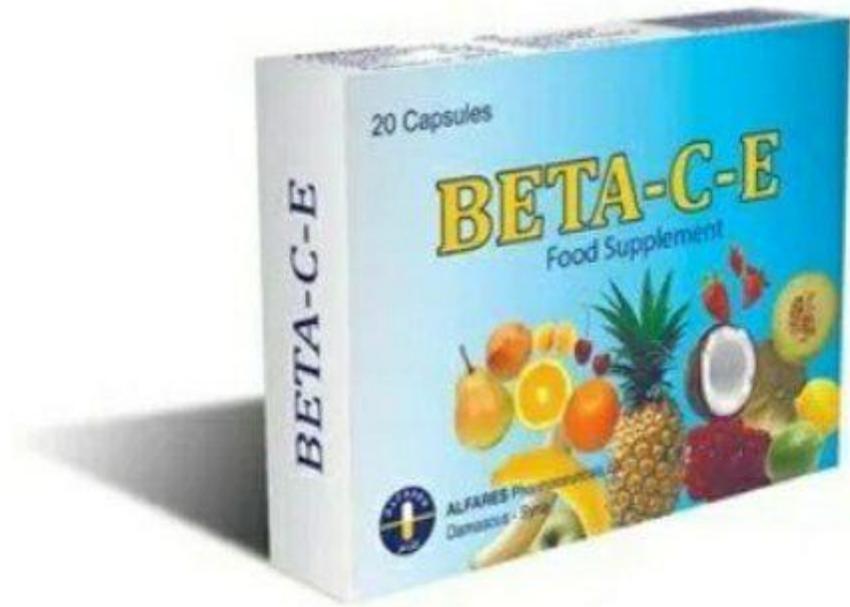
- أمراض القلب وتصلب الشرايين

الجرعة والاستعمال:

1 - 2 كبسولة يوميا قبل الطعام

التعبئة:

- علبة تحوي 20 محفظة



- اوكسي فيت OXIVIT لشركة أفاميا

- مستحضر أوكسيفيت هو تركيبة من ثلاث مضادات أكسدة من الفيتامينات هي: بيتاكاروتين 6 ملغ - فيتامين E 50- فيتامين C 200 ملغ.
- دور الأوكسيفيت في دعم القدرات المعرفية عند المسنين
- حيث أظهر تحليل جمعي ل7 دراسات أن المسنين ذوي الخطر المرتفع للإصابة بداء الزهايمر والمتناولين لمجموعة الفيتامينات E,C وبيتاكاروتين
- ينخفض لديهم خطر الإصابة بداء الزهايمر
- وتم التأكيد على الدور الأساسي لفيتامين E
- إلى جانب ذلك يساهم التزويد بمستحضر أوكسيفيت بتخفيض مستويات أميلويد بيتا المرتفعة عند مرضى داء الزهايمر وبالتالي ينعكس ذلك على تحسن القدرات المعرفية عند هؤلاء المرضى.

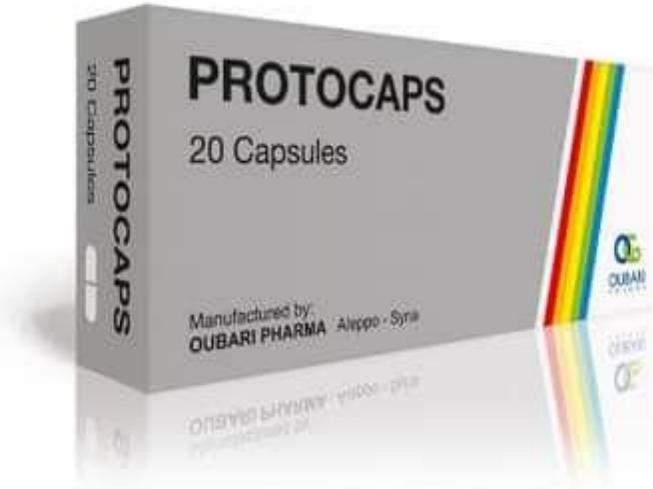


- بروتوكابس لشركة أوبري:

- كبسولة مشرقة ثلاثية بين البيتاكاروتين وفيتامين E وفيتامين C ..
- تتأزر هذه العناصر الثلاثة بتأثيرها المضاد للأكسدة لتنتج تأثيرات إيجابية على مستوى جميع أجهزة الجسم، حيث يعد بروتوكابس مفيداً في حماية الجهاز القلبي الوعائي من الضغط التأكسدي ، وفي دعم عمل الجهاز المناعي ، وفي حماية الجلد ضد الشيخوخة ، وتحسين الوظيفة المعرفية والإدراكية عند المسنين ، إلى جانب دوره في دعم وظائف الرؤية والخصوبة ومختلف وظائف الجسم ..

الجرعة:

- كبسولة يومياً بعد الطعام.



8.1 بعض مضادات الأكسدة والعناصر المضادة للالتهاب وعلاقتها مع COVID-19

تعمل معظم البلدان حول العالم على تطوير لقاحات للفيروس، وقد دخل عدد قليل منها في تجارب بشرية بينما معظمها في مراحل مختلفة من البحث والتطوير. علاوة على ذلك، لا يوجد دواء محدد للاستخدام ضد COVID-19 بالإضافة إلى بيانات جوهرية على المستوى الوطني أو الدولي حول تأثيرات المكملات الغذائية على خطر أو شدة COVID-19.

يعد تطوير مضادات فيروسات جديدة لـ COVID-19 تحديًا كبيرًا ويحتاج إلى فترة طويلة من الوقت والجهد للتصميم والتحقق من السلامة. تشير العديد من الدراسات إلى أن العديد من المكملات الغذائية من مختلف التوابل والأعشاب والفواكه والجذور والخضروات يمكن أن تقلل من خطر أو شدة مجموعة واسعة من الالتهابات الفيروسية عن طريق تعزيز الاستجابة المناعية، خاصة بين الأشخاص الذين يعانون من مصادر غذائية غير كافية وأيضًا عن طريق وظائفها المضادة للالتهابات، والمزيلة للجذور الحرة، والمبيدة للفيروسات.

يمكن إعادة توجيه هذه العناصر الغذائية للتخفيف من الآثار المرضية التي تسببها عدوى SARS-CoV-2. لذلك، قد يوفر استخدام المركبات الطبيعية دعماً وقائياً وعلاجياً بديلاً إلى جانب علاج COVID-19. في القسم التالي، تم وصف الآثار المفيدة لبعض العناصر الغذائية:

- الزنك (ZN)

الزنك معدن أساسي يشارك في مجموعة متنوعة من العمليات البيولوجية بسبب وظيفته كعامل مساعد وجزء
إشارة وعنصر ينظم النشاط الالتهابي وله وظائف مضادة للفيروسات ومضادة للأكسدة.

توضح الدراسات على الجرذان أن نقص الزنك يزيد من الإجهاد التأكسدي، ويسبب زيادة في التعبير عن جزيء
التصاق للخلايا الوعائية $TNF-\alpha$ المحرض للالتهابات 1- (VCAM) ويسبب إعادة تشكيل أنسجة الرئة التي
تم عكسه جزئياً بواسطة مكملات الزنك Zn، كما يظهر نقص تنظيم $TNF-\alpha$ و IFN- γ و FasR وتحمض
موت الخلايا المبرمج في الخلايا الظهارية للرئة، وأيضاً ينظم إشارات Janus kinase (JAK) - STAT
في الرئتين في حالات الإنتان. يمكن للزنك أن يخفف أيضاً دخول الفيروس، والاندماج، والنسخ المتماثل، و
ترجمة البروتين الفيروسي و تبرعم فيروسات الجهاز التنفسي .

أظهر Speth et al. أن التعرض للزنك (100 ميكرومتر) يقلل نشاط ACE-2 البشري لدى رئتي الفئران.
أظهرت كاتيونات Zn^{2+} + خاصة في تركيبة مع Zn ionophore pyrithione أنها تثبط بوليميراز الحمض
النووي الريبسي (SARS-Coronavirus (RNA

وقد أظهرت الدراسات أن مكملات الزنك عن طريق الفم تقلل من حدوث التهابات الجهاز التنفسي الحادة
35 بنسبة % . يقلل الزنك أيضاً من مدة الأعراض الشبيهة بالأنفلونزا لمدة يومين وكذلك يحسن معدل الشفاء.
تتراوح الجرعة من دراسات مختلفة من 20 إلى 92 ملغ / أسبوع.

يعتبر الزنك علاجاً داعماً محتملاً ضد عدوى COVID-19 نظراً لتأثيراته المضادة للالتهابات ومضادات
الأكسدة وكذلك تأثيره المباشر المضاد للفيروسات.

- فيتامين D (VD)

VD هو فيتامين منحل بالدم، يلعب دوراً حيوياً في كل من الاستجابات المناعية و في دوره كمضاد للأكسدة والفيروسات. تعبر ظاهرة مجرى الهواء البشري بشكل أساسي عن مستقبلات فيتامين (د) وبالتالي فإن تمكين التأثيرات الوقائية لـ VD ضد التهابات الجهاز التنفسي. يحظر VD من تنشيط NF-κB p65 من خلال التنظيم الأعلى للبروتين المثبط NF-B I-kappa-B-alpha (IKB-α). كما يقلل VD أيضاً من مستويات التعبير عن السيتوكينات من النوع 1 المسببة للالتهابات مثل IL-12 و IL-16 و IL-8 و TNF-α و IFN-مع زيادة السيتوكينات من النوع 2 مثل IL-4 و IL-5 و IL-10 ، والخلايا التائية التنظيمية. يزيد فيتامين د من مستويات مضادات الأكسدة NRF-2 ويسهل وظائف الميتوكوندريا المتوازنة، ويمنع أكسدة البروتين المرتبط بالإجهاد التأكسدي، وأكسدة الدهون وتلف الحمض النووي.

ترتبط البيانات الوبائية بنقص VD بالزيادة في القابلية للإصابة بعدوى الجهاز التنفسي الفيروسية الحادة بينما تعزز مكملاتها الاستجابات المناعية الفطرية للعدوى الفيروسية التنفسية بما في ذلك تلك التي تسببها الأنفلونزا A و B ، نظير الاستجابة في الإنفلونزا 1 و 2 ، و الفيروس التنفسي (RSV) ، والتهاب الكبد المزمن C . على الرغم من عدم وجود تقارير تفيد بأن VD يؤثر بشكل مباشر على تكاثر الفيروس أو الحمل الفيروسي، تكشف الدراسات أن VD يمكن أن يساهم في النشاط المضاد للفيروسات من خلال قمع الالتهاب الناجم عن الفيروس. ربما يمكن أن تساعد وظيفة VD في تثبيط عاصفة السيتوكينات في عدوى SARS-CoV-2.

في تجربة مستقبلية الأثر ذات شواهد (RCT)، تساعد مكملات VD بجرعة شهرية عالية (100000 وحدة دولية / شهر) مقارنة بالجرعة القياسية (12000 وحدة دولية / شهر) في الحد من حدوث التهابات الجهاز التنفسي الحادة خاصة في الرعاية طويلة الأمد لكبار السن.

علاوة على ذلك، تشير الدلائل أيضًا إلى أن VD يمكن أن يكمل فعالية العلاج بالعقاقير كما لوحظ في حالة العلاج بالريبافيرين للمرضى الذين يعانون من النمط الجيني 1 لفيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن (HCV) والنمط الجيني e32. شوهد التأثير المفيد للمكملات لدى المرضى عند جميع الفئات العمرية والأفراد المصابين بمرض مزمن موجود مسبقًا. غالبًا ما يعاني كبار السن من نقص في هذه المغذيات الدقيقة المهمة. وبالتالي يمكنهم الحصول على أكبر فائدة من مكملات VD.

- فيتامين C (VC)

يمكن لفيتامين C أن يحمي من العدوى بسبب دوره الأساسي في تعزيز المناعة. يدعم هذا الفيتامين وظيفة الخلايا المناعية المختلفة ويعزز قدرتها على الحماية من العدوى. ثبت أن استخدام مكملات حاوية على مضادات أكسدة مثل VC يقلل من مدة وشدة التهابات الجهاز التنفسي العلوي (ويفترض أن معظمها ناتج عن عدوى فيروسية)، بما في ذلك نزلات البرد. تتراوح الجرعة الموصى بها من VC من 1 إلى 3 غ / يوم. وجدت العديد من التوابل والأعشاب والفواكه والخضروات كمصادر ممتازة لـ VC. على سبيل المثال، الزعتر الطازج (RDA %267)، والكرم (RDA %43)، والهيل (RDA %35)، والكزبرة (RDA %35)، وعصير الشمندر هي مصادر جيدة لـ VC.

VC هو أيضًا أحد مضادات الأكسدة القوية. كمضاد للأكسدة، فهو يقضي على أنواع الأكسجين التفاعلية ويمنع أكسدة الدهون وألكلة البروتينات وبالتالي يحمي الخلايا من التلف الخلوي الناتج عن الإجهاد التأكسدي. كشفت الدراسات أيضًا أن إعطاء VC بالاشتراك مع الكيرسيتين يوفر تأثيرات تآزرية مضادة للفيروسات ومضادة للأكسدة ومعدلة للمناعة.

مؤخرًا، بناءً على التجربة السريرية، أُقترح أن يتم تناول 250-500 ملغ كيرسيتين عن طريق الفم، و500 ملغ من VC للأشخاص الذين يعانون من مخاطر عالية وأعراض خفيفة مرتين يوميًا لمدة 7 أيام وما يصل إلى 3 غ من VC و500 ملغ كيرسيتين مرتين في اليوم لمدة 7 أيام في مرضى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (التهوية / التنبيب المساعد) حيث أنه يحسن التعافي الكلي في مرضى SARS-CoV-2.

لذلك فإن تناول مكمل غذائي مدمج مع مصادر VC يمكن أن يساعد في التخفيف من الأعراض وتعزيز المناعة بالإضافة إلى تأثير مضاد للالتهابات ومضاد للأكسدة ضد عدوى SARS-CoV-2 .

- الكركمين

يحتوي الكركمين على مجموعة واسعة من المكونات، بما في ذلك المضادة للبكتيريا والفيروسات والفطريات ومضادات الأكسدة والمضادة للالتهابات. فهو يمنع إنتاج السيتوكينات المحرزة على الالتهابات (IL-6 و TNF- α) في الخلايا الدبقية الدبقية المحفزة بعديد السكاريد الدهني (LPS) و IL-1 β و IL-6 في خلايا HaCaT المعالجة بـ TNF- α عن طريق تثبيط مسارات إشارات NF- κ B و MAPK. كما ينشط الكركمين أيضًا انزيمات الأكسدة الحلقية 2 (COX-2).

يمارس الكركمين تأثيرًا مضادًا للفيروسات على مجموعة واسعة من الفيروسات من خلال مسارات إشارات STAT بما في ذلك فيروس الأنفلونزا، والفيروسات الغدية، والتهاب الكبد، وفيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، وفيروس الهربس البسيط - 2 (HSV-2) فيروسات زيكا. كما يمارس تأثير مضاد للفيروسات بآليات مختلفة تتراوح بين منع دخول الفيروس إلى الخلايا، وتثبيط تغليف الفيروس والبروتينات الفيروسي، وتثبيط تكاثر الفيروس، فضلاً عن تعديل العديد من مسارات الإشارات.

أظهرت دراسة حديثة أن الكركمين يحتمل أن يثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2، وينظم خصائص الطبقة ثنائية الدهون، وكذلك بروتين S الفيروسي الذي يمنع دخول الفيروس إلى الخلايا، ويثبط البروتين الفيروسي، ويحفز إنتاج مضاد للفيروسات لتنشيط المناعة الفطرية للمضيف.

علاوة على ذلك، يعتبر الكركمين أحد مضادات الأكسدة القوية. يمارس تأثيراته المضادة للأكسدة عن طريق معادلة الجذور الحرة وتعزيز إنتاج إنزيمات مضادات الأكسدة. تكشف هذه الدراسات عن تأثيرات الكركمين المحتملة لتعزيز المناعة ومضادات الأكسدة ومضادة للسرطان. لذلك، يمكن أن يكون الكركمين مكملاً محتملاً في مكافحة التسبب في مرض COVID-19.

- سينامالدهيد

هو مركب عضوي موجود بشكل طبيعي ويوجد بكثرة في الزيوت الأساسية في القرفة. يوجد في الغالب على شكل الأيزومير، والذي يعطي القرفة نكهتها ورائحتها. ويعد من المغذيات النباتية المعروفة بامتلاكها خصائص مضادة للالتهابات.

في دراسة أجراها Liao et al ، وجد أن سينامالديهيد يثبط الالتهاب الناتج عن $TNF-\alpha$ من خلال تثبيط تنشيط NF-B. لقد وجدت الدراسات أيضًا أنه يمكن أن يثبط فرط التعبير بوساطة الذيفان الداخلي لـ TLR4 و NOD- و LRR- و pyrin المحتوي على المجال البروتين 3 (NLRP3) و التهاب مسارات الإشارات العصبية.

ومن المعروف أيضًا أن سينامالديهيد يقلل من إنتاج البروستاجلاندين (PGEs) عن طريق تقليل نشاط COX-2 الناتج عن $IL-1\beta$ وبالتالي تقليل فرص الالتهاب المفرط بطريقة تعتمد على الجرعة.

تُظهر جميع الأدلة المذكورة أعلاه حالات تشير إلى أن سينامالديهيد مركب حيوي نشط مضاد للالتهابات والأكسدة ويمكن أن يكون مفيداً في تخفيف الالتهاب المفرط الناتج عن السارس-2 CoV في الرئة.

- الأليسين

الثوم هو نبات معروف مصنف ضمن عائلة البصل وقد استخدم منذ العصور لخصائصه الغذائية المتعددة. أظهرت مادة ثيوسلفينات السائدة في مستخلص الثوم الطازج التي تم تحديدها باسم الأليسين عددًا من الفوائد الصحية نظرًا لخصائصها المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة والفيروسات. يمنع Allicin الالتهاب عن طريق تثبيط مستويات التعبير المستحثة بـ $TNF-\alpha$ لـ $IL-1\beta$ و $IL-8$ و IP-10 و $IFN-\gamma$ وأيضًا من

خلال قمع تدهور البروتين المثبط NF-B في الخلايا الظهارية المعوية. كما يمنع التعبير عن سينثاز أكسيد النيتريك المحرض في الضامة المنشطة.

لقد وجد أن العديد من المركبات المرتبطة بالثوم تمتلك نشاطا قويا ضد مجموعة واسعة من الفيروسات بما في ذلك فيروس الأنفلونزا من النوع 3، فيروس الأنف البشري، فيروس الهربس البسيط 1 (HSV)، HSV-2 ، وفيروس التهاب الفم الحويصلي (VSV).

بعض مركبات الثوم التي تظهر تأثير مبيد للفيروسات هي الأجيون، و الأيسين ، والأليل ، وميثيل ثيوسلفينات وميثيل أليل ثيوسلفات.

لوحظت معظم التأثيرات الوظيفية المذكورة أعلاه عند تركيزات 200 نانوغرام / مل. وجدت الدراسات أيضًا أن العينات الطازجة فقط بدون معالجة مثل الحث الحراري أو التجفيف كانت ناجحة في تحفيز معظم الأنشطة البيولوجية للثوم. لذلك، قد يكون مستخلص الثوم الطازج مفيدًا كوسيلة وقائية ضد COVID-19.

9.1 المراجع:

1. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective
2. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements

Targeting Pathogenesis of COVID-19