



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



كلية علوم الطبيعة والحياة

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

مذكرة التخرج قدمت لنيل شهادة الماستر
ميدان : علوم الطبيعة و الحياة
شعبة : العلوم البيولوجية
تخصص : علم السموم

تحت عنوان :

الإجهاد التأكسدي و عدوى فيروس كوفيد-19 في حالة القصور الدرقي و تأثير مضادات الأكسدة

تحت اشراف :

الاستاذة خليفي التهامي فاطمة

- بتاريخ 2021/09/19

مقدمة من طرف :

- حدرباش نريمان
- حبلات رانية
- جبار رحاب

اعضاء اللجنة :

رئيسة اللجنة : الاستاذة امداح سعاد (استاذ التعليم العالي)
المشرفة : الاستاذة خليفي التهامي فاطمة حرم كرماتجي (استاذ التعليم العالي)
عضو اللجنة : الاستاذة حمادو ايمان (استاذ محاضر A)
عضو اللجنة : الأستاذة دكوك نادية (أستاذ محاضر B)

دفعة

2021- 2020

شكر وتقدير

الشكر الاول، لله خالق الخلق من عدم، شكرا وحمدا لا يترجمه مداد ولا قلم.

اما الشكر الثاني، الى استاذتنا الاستاذة الدكتورة "خليفة التهامي فاطمة" التي نقدم لها بخالص الشكر والتقدير لقبولها الاشراف على هذه الرسالة والتي كان لعلمها وفضلها وحسن توجيهاتها تصويب افكارنا المشتتة نحو الهدف الاساسي للمذكرة فجزاها الله عنا خير الجزاء كما نتقدم بجزيل الشكر و التقدير الى اعضاء اللجنة الاستاذة الدكتورة القديرة امداح سعاد رئيسة لجنة المناقشة و الدكتورة دكدوك نادية و الدكتورة حمادو ايمان.

كما لا يفوتنا ان نتقدم بخالص تشكراتنا الى كل من منحونا بصيص امل فأبصر بفضلهم بحثنا العلمي نور

اخيرا، خالص الشكر والتقدير لكل استاذ(ة) كان له(ها) الفضل في تكويننا ومرافقتنا خلال مراحل دراستنا: الليسانس، الماستير بجامعة الاخوة منتوري - قسنطينة -

الإهداء

الحمد لله الذي بحمده تتم النعم اما بعد
أهدي ثمرة هذا العمل المتواضع
إلى التي وهبت فلذة كبدها كل العطاء والحنان، إلى التي صبرت
على كل عناء، التي راعني
حق الرعاية وكانت سندي في الشدائد، وكانت دعواها لي
بالتوفيق، تتبعني خطوة خطوة
في عملي، إلى من ارتحت كلما تذكرت ابتسامتها في وجهي نبع
الحنان أمي أعز ملاك على
القلب والعين جزاها الله عني خير الجزاء في الدارين
إلى اخوتي: منال، هدى، رياض
إلى الكناكيت الصغار: يوسف، فرح
إلى أقربائي ومن ساندوا ظهري وقت الحاجة ودعموا إيماني وقت
الضياع إلى عائلة: حدرباش، بوبرد
إلى من كانوا يضيئون لي الطريق ويساندونني ويتنازلون عن
حقوقهم لإرضائي: امين، علي، خليل، هنيذة، أكرم
إلى من تحلو بالإخاء، وتميزوا بالوفاء، والعطاء إلى ينابيع الصدق
الصافي وبرفتيم في دروب الحياة الحلوة والحزينة سرت: ريان،
شيراز، مايا، اخلاص، اية، سارة، سهيل، امينة، جليل
إلى كل من أحب أهدي هذا

نريمان

الحمد لله الذي وفقنا لهذا و لم نكن لنصل إليه لو لا فضل الله علينا
أما بعد

اهدي نتاج مسيرتي و ثمرة جهدي إلى سندي في الحياة التي
تدفعني دائما نحو الأفضل جدي حفظها الله و أطال في عمرها
إلى والداي اللذان تعبنا من أجلي و كانا خير عون لي حفظهما الله
إلى إخوتي سندي في الحياة : سفيان - آدم - فارس

الى من كانا يضيآن لي الطريق و دوما بجانبني عندما إحتجتهم :
عبد الرحيم - وفاء

إلى ابنة خالتي و صديقتي التي كان لها الفضل في مساعدتي :
شيماء

الى صديقاتي و رفاق درب الحياة بجلوها و مرها و رمز الوفاء
و الإيثار: شيراز - ريان - سارة

وإلى كل من ساعدني لإتمام هذا العمل من قريب او بعيد حتى و
لو بمجرد كلمة طيبة

رانية

الحمد لله الذي وفقنا لهذا ولم نكن لنصل إليه لولا فضل الله
علينا أما بعد أهدي نتاج مسيرتي وثمره جهدي الى سني
في الحياة وفخري واعتزازي إلى من سعي لأجل راحتي
وهيا لي أسباب النجاح إلى معيني على الدنيا ورفيق دربي
أبي العزيز حفظه الله وأطال في عمره

الى قلب ينبض لآحيا ... و عين لا تنام حتى تغفو عيني ...
الى من حملتني و هنا على وهن فكنت فرحة عمرها
الاولى ...الى الغالية التي تبكي حضوري فرحا و قلبها
يمطر حزنا .. الى امي وكفى

إلى كل من ساعدني على إتمام هذا العمل، من قريب أو
من بعيد، حتى ولو بمجرد كلمة طيبة

الى صديقات المشوار خطوة ... خطوة ... رفيقات الحلم
نبضة ..نبضة

لى من كانوا في الدرب الطويل عون لي .. وزرعوا الورد
ترحابي بقدم الفرح الى وطني

في الأخير أرجو من الله تعالى أن يجعل عملنا هذا نافعا والحمد
لله الذي تتم بنعمته الصالحات

ريحاب

Summary

The thyroid gland is the smallest and most important endocrine gland secreting two major hormones, T3 and T4, and is the only gland which contains iodine compounds with biological activity .

Also it plays an essential role in protein production . The production of these hormones is modulated by the pituitary gland and the hypothalamus. The thyroid gland is susceptible to some diseases, especially hypothyroidism, which is a biochemical symptom that results from a lack of thyroid hormone secretion from the gland. This term is used to describe the deficiency of T3 and sometimes T3 and T4 that occurs in patients who do not suffer from thyroid diseases.

Thyroid diseases are closely related to antioxidants, which represent a line of defense against free radicals, including enzymes and their reaction substances, as well as vitamins that have antioxidant properties, and the same for their derivatives that prevent or delay the oxidation process of fats. . One indicator of oxidative stress with the onset of oxidative stress is a decrease in vitamin E and glutathione in red blood cells.

Based on thyroid disease and its association with oxidative stress, it is also associated with the new epidemic virus (Covid-19), where COVID-19 negatively patients with hypothyroidism , while oxidative stress levels increase in Covid-19 patients, and if oxidative stress caused by Covid -19 Antioxidants help in the recovery of Covid-19 patients because they have a protective effect .on the disease

Key words :

Thyroid gland , Hypothyroidism , Oxidative stress , Antioxidant , Covid-19

الملخص:

تعد الدرقية من اصغر و اهم الغدد الصماء حيث تفرز هرمونين اساسيين هما Triiodothyronine (T3) و Thyroxine (T4) و هي الوحيدة التي تحتوي على مركبات اليود مع نشاط بيولوجي و تساعد في تنظيم انتاج البروتينات، يعدل انتاج هذه الهرمونات بواسطة الغدة النخامية و تحت المهاد البصري . تكون الغدة الدرقية عرضة لبعض الامراض و خاصة لقصور الغدة الدرقية hypothyroidism و هو احد الاعراض البيوكيميائية التي تنتج من نقص انتاج الهرمونات الدرقية من الغدة و يستعمل هذا المصطلح لوصف نقص T3 و احيانا T3 و T4 الذي يحدث عند المرضى غير المصابين بامراض الدرقية .

ترتبط امراض الدرقية ارتباطا وثيقا بمضادات الاكسدة التي تمثل خط دفاعي ضد الجذور الحرة و يشمل الأنزيمات و مواد تفاعلها و كذلك الفيتامينات التي تملك خصائص مضادات تأكسدية و نفس الشئ بالنسبة لمشتقاتها التي تعمل على منع او تأجيل عملية تأكسد الليبيدات ففي حالة القصور الدرقى تحدث اضطرابات التمثيل الغذائي من مؤشرات الاكسدة مع بداية الاجهاد التأكسدي نلاحظ نقصان فيتامين E و Glutathione في كريات الدم الحمراء .

استنادا الى امراض الغدة الدرقية و ارتباطها بالاجهاد التأكسدي ثم اثبات لها صلة ايضا مع فيروس الجائحة الجديدة (Covid-19) حيث يؤثر COVID-19 سلبا على مرضى القصور الدرقى بينما ترتفع مستويات الاجهاد التأكسدي لدى مرضى Covid-19 و ان كان الاجهاد التأكسدي متسبب في Covid-19 فإن كضادات الاكسدة تساعد في تعافي مرضى Covid-19 حيث ان لها تأثير وقائي للمرض

الكلمات المفتاحية:

الغدة الدرقية، القصور الدرقى، مضادات الاكسدة، الاجهاد التأكسدي ، فيروس كورونا

الفهرس

1 _____ المقدمة

2 _____ **الفصل الأول: الغدة الدرقية واضطراباتها (القصور الدرقي)**

3 _____ أولاً : الغدة الدرقية

3 _____ 1 تشريح الغدة الدرقية :

4 _____ 2 الدراسة النسجية (هيستولوجيا الغدة الدرقية)

6 _____ 3 البنية الجينية للغدة الدرقية

8 _____ 1-4 البنية الكيميائية لهرمونات الغدة الدرقية

9 _____ 2-4 اخذ و إمتصاص اليود

9 _____ 5 لبناء الحيوي الهرمونات الغدة الدرقية:

9 _____ 1-5 اخذ (استعاب) اليود

12 _____ 2-5 اكسدة اليود

12 _____ 3-5 معالجة التيروسين (Tyrosine) باليود

12 _____ 4-5 التزاوج

14 _____ 6-تنظيم الغدة الدرقية

16 _____ 7-آلية عمل الهرمونات الدرقية على المستوى الخلوي

18 _____ **ثانياً اضطرابات الغدة الدرقية (القصور الدرقي)**

18 _____ 1-تعريف القصور الدرقي

18 _____ 2-اسبابها

19 _____ 3-ادارة القصور الدرقي

19 _____ 4-الأمراض المختصة في إدارة انخفاض الغدة الدرقية

19 _____ Myxedema and coromary artery disease 1-4

19 _____ myxedema coma الدرقي 2-4

20 _____ 3-4- مرض هاشيموتو (Hashimoto)

22 _____ 2-3-4 فيزيوباثولوجي هاشيموتو

23 _____ **الفصل الثاني : الاجهاد التأكسدي و مضادات الاكسدة**

24 _____ اولاً- الاجهاد التأكسدي

26 _____ -الجدور الحرة

26 _____ 1-تعريف الجدور الحرة

26 _____ 2- انواع الجدور الحرة :

26 _____ 3-أنواع الجدور الحرة النشطة ROS

27 _____ 1-3 الأنواع المؤكسدة الجزرية:

30 _____ 2-3 الأنواع المؤكسدة غير الجزرية

31 _____ 4-مصادر الجدور الحرة

31 _____ 1-4 المصادر الخارجية

31 _____ 2-4 المصادر الداخلية

- 34-5-المواقع الخلوية لتشكيل الجذور الحرة _____
- 34-1-5-الغشاء البلازمي _____
- 34-2-5-الميتوكوندريا _____
- 34-3-5-المكونات القابلة للذوبان في السيتوزول _____
- 35-4-5-لشبكة الإندوبلازمية و الغشاء النووي: _____
- 36-6-التأثير البيولوجي للجذور الحرة _____
- 37-1-6أكسدة البروتينات _____
- 38-2-6أكسدة الأحماض النووية _____
- 39-3-6أكسدة السكريات _____
- 40-4-6أكسدة البييدات _____
- 40-1-4-6مرحلة البداية _____
- 41-2-4-6مرحلة الانتشار (التوسع) _____
- 42-3-4-6مرحلة النهاية _____
- 44-ثانيا : مضادات الأكسدة _____
- 44-1-مضادات الأكسدة _____
- 44-1-1التعريف _____
- 44-2-1-النشاط المضاد للأكسدة _____
- 45-2-مصادر مضادات الأكسدة : _____
- 45-1-2-النظام المضاد للتأكسد الانزيمي (النظام الذاتي) _____
- 45-1-1-2 superoxide dismutase (SOD) _____
- 46-2-1-2 Catalase _____
- 46-3-1-2 Gluthation peroxidase جلوتاثيون بيروكسيداز _____
- 46-2-2_ مضادات الأكسدة الغير أنزيمية : _____
- 46-1-2-2 حمض الأسكوربيك أو الفيتامين c _____
- 47-2-2-2 الفيتامين E _____
- 48-3-2-2 Carotinoids _____
- 50-4-2-2 Glutathion _____
- 50-5-2-2 Bilirubine _____
- 50-6-2-2 Lipoic Acid _____
- 50-3 مضادات الأكسدة الاكسجينية _____
- 50-1-3 متعدد الفينول _____
- 52-1-1-3النشاط المضاد للأكسدة متعدد الفينول في الغذاء: _____
- 52-2-1-3 الغذاء والتوافر البيولوجي متعدد الفينول _____
- 53-2-3 phenolic acid _____
- 56-4-عملية إزالة معدن ثقيل من أيونات المعادن _____
- 57-5-الفسفوليبيدات _____
- 57-6- Q10 Ubiquinol _____
- 58-7- trace elements _____
- 58-1-7 – النحاس _____

- 59-3 السيلينيوم (selenium) _____
- 59-4-الزنك (zinc) _____
- 61-8 الهيم أوكسيجيناز (heme oxygenase) _____
- 62-9 آلية عمل مضادات الأكسدة _____

64- الفصل الثالث: الاجهاد التاكسدي، الغدة الدرقية و كوفيد - 19 _____

- 67-الامراض المرتبطة ب COVID-19 _____
- 69- أولا :كوفيد-19 والاجهاد التاكسدي _____
- 69-1-نقص الأوكسجة في ال COVID-19 والاجهاد التاكسدي _____
- 70-أنواع الاكسجين النشطة _____
- 70-2-الاجهاد التاكسدي الناجم عن SARS-CoV2 _____
- 73-3-امراض الدم المرتبطة بال COVID -19 والاجهاد التاكسدي _____
- 74-4-تأثير و دور مضادات الاكسدة في عدوى SARS-CoV 2 _____
- 74-ثانيا : علاقة COVID-19 مع الغدة الدرقية _____
- 75-2-العلاقة بين Covid -19 و الغدة الدرقية : _____
- 78-3-قصور الغدة الدرقية و Covid-19: _____
- 79-1-3 – مرض هاشيموتو (hasshimoto) و COVID-19 _____
- 79-2-مقارنة بين وجود قصور الغدة الدرقية والأمراض المصاحبة الأخرى في حالات COVID 19 المشتبه بها والإيجابية _____
- 80-3-5-تطور قصور الغدة الدرقية أثناء أو بعد عدوى COVID _____
- 81-6-اضطرابات وظيفة الغدة الدرقية لدى مرضى COVID-19 _____
- 82-7-العلاقة بين COVID-19 الحاد ومتلازمة انخفاض هرمون T3: _____

84- الفصل الرابع : القصور الدرقي و علاقته بمضادات الاكسدة و الاجهاد التاكسدي _____

- 85-1 علاقة القصور الدرقي و مضادات الاكسدة : _____
- 85-1-1 علاقة القصور الدرقي و Glutathion _____
- 86-2-1 علاقة القصور الدرقي و catalase _____
- 87-3-1 علاقة القصور الدرقي و السيلينيوم _____
- 88-2العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والاجهاد التاكسدي (انتاج ROS) _____
- 91-3 الاجهاد التاكسدي وقصور الغدة الدرقية _____
- 93-4 لقصور الدرقي و ROS في الدماغ _____

95-الخاتمة _____

92-المراجع _____

قائمة الاشكال

- الشكل 1: يوضح تشريح الغدة الدرقية 3
- الشكل 2: يوضح انسجة الغدة الدرقية 5
- الشكل 3: لتركيبات الكيميائية لثلاثي يودوثيرونين T3 و ثيروكسين T4 9
- الشكل 4: يوضح مراحل تخليق هرمونات الغدة الدرقية 13
- الشكل 5: يوضح تنظيم إنتاج هرمونات الغدة الدرقية 15
- الشكل 6: يوضح فيزيولوجيا لمرض هاشيموتو 22
- الشكل 7: يوضح التوازن بين الأنظمة المؤيدة للأكسدة و مضادات الأكسدة 25
- الشكل 8: يوضح مصادر الأنواع الأكسجينية النشطة 29
- الشكل 9: يوضح المواقع الخلوية لتشكيل الجذور الحرة 36
- الشكل 10: يوضح طبيعة بعض تعديلات سلسلة البروتين الجانبية بعد هجوم جذري 38
- الشكل 11: يوضح أكسدة الأحماض النووية 39
- الشكل 12: يوضح مرحلة البداية لفوق الاكسدة البييدية 41
- الشكل 13: يوضح مرحلة الانتشار لفوق الاكسدة البييدية 42
- الشكل 14: يوضح النواتج النهائية لأكسدة الليبيدات 43
- الشكل 15: يوضح بنية حمض الاسكوربيك المؤكسدة و الخنزلة 47
- الشكل 16: بنية التوكوفيرات (TOCOPHEROLS) 47
- الشكل 17: REACTION OF VITAMIN E WITH PEROXYL FREE RADICALS AND REGENERATION OF VITAMIN E RADICAL (TOCOPHEROXYL RADICAL) THROUGH ONE-ELECTRON OXIDATION OF VITAMIN C. 48
- الشكل 18: يوضح التركيب الكيميائي لبعض الكاروتينات (CAROTENOIDS) 49
- الشكل 19: يوضح مختلف المركبات الفينولية (PHENOLIC COMPOUNDS) 51
- الشكل 20: يوضح التركيب الكيميائي لحمض الفينول (PHENOLIC ACID) 54
- الشكل 21: يوضح ميتابولزم و توزيع الفلافونويد في الانسان 55
- الشكل 22: الآثار المترتبة على الزنك 60
- الشكل 23: يوضح موقع عمل المغذيات المضادة للاكسدة باللون الأحمر و الانزيمات المضادة للاكسدة باللون الاسود 62
- الشكل 24: يوضح تاريخ فيريس كورونا 65
- الشكل 25: يوضح الهيكل النموذجي لـ COVID-19 66
- الشكل 26: يوضح بنية SARS-COV , MERS-COV , COVID-19 67
- الشكل 27: يوضح COVID-19 والأمراض المصاحبة المرتبطة به 68
- الشكل 28: يوضح آلية نقص الاكسجين و الاجهاد التاكسدي في COVID-19 70
- الشكل 29: يوضح آليات SARS-COV 2 لتقليل وجود ACE2 في الغشاء الخلوي 71
- الشكل 30: يوضح تفاعل فنتون FENTON REACTION ومنتجاته: أيون الحديدك FERRIC ION ، HYDROXYL RADICAL ، والهيدروكسيد HYDROXIDE 72
- الشكل 31: آلية مبسطة لإصابة الغدة الدرقية بـ COVID-19 76

- الشكل 32: يوضح آليات المحتملة لإصابة تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الدرقية (HPT) بسبب عدوى-SARS-COV-2
- 78..... 2
- الشكل 33 : يوضح دور السيلينيوم في الغدة الدرقية..... 88
- الشكل 34 : يوضح دور هرمونات الغدة الدرقية كمحفزات للإجهاد التأكسدي والتتسكس العصبي..... 91
- الشكل 35 : يوضح موقع إنتاج الأنيون الفائق في قصور الغدة الدرقية..... 93

قائمة الجداول

- الجدول 1: يوضح المكونات الأساسية المميزة ميكروسكوبيا للغدة الدرقية _____ 6
- الجدول 2: يبين البروتينات المرتبطة ب T3 الحر (FREE T3) و هرمون الثيروكسين T4 في مجرى الدم _____ 7
- الجدول 3: يبين نوع و دور الهرمونات الدرقية و الخلايا المفردة لها _____ 17
- الجدول 4: يلخص المصادر الأساسية للجذور الحرة (داخلية و خارجية) _____ 33
- الجدول 5: المصادر الرئيسية ومحتويات السيلينيوم في الأطعمة _____ 59
- الجدول 6: مقارنة وجود قصور الغدة الدرقية والأمراض المصاحبة في حالات COVID 19 المشتبه بها والإيجابية _____ 80

Abbreviation list

المختصرات

ACE2: angiotensin-converting enzyme 2

ADAM-17 : A disintegrin and metalloprotease 17

AMPC : Cyclic adenosine monophosphate

BH4 : tetrahydrobiopterin

CAT : Chronic autoimmune thyroiditis

DBH : DOPAMINE Beta HYDROXYLASE

DIOs : Iodothyronine deiodinase

DNA : Deoxyribonucleic acid

eNOS : Endothelial nitric oxide synthase

ROS : Reactive oxygen species

FAD : Flavin adenine dinucleotide

FMN: Flavin mononucleotide

FT3: Free triiodothyronine

FT4 : Free thyroxine

GPx : Glutathion peroxidase

GSH : Glutathione

GSSG : Oxidized glutathione

HClO : Hypochlorous acid

HLA : human leukocyte antigen

HLA-DR : Human leukocyte antigen-death receptor, human leukocyte antigen-death

receptor

HNE : Hedroxynonenal

IL : Interleukin

LDL : Low Desnsity Lipoprotein

LO •: Alkoxy radical

LOO• : *Peroxy*

MAO : MONOAMINE OXIDASE

MDA : Malon dialdehyde

MIT : Monoiodothyronine

Mn : Manganese

Mn-SOD : Mangeses superoxides dismutase

MPO : Myeloperoxidase

NAD : Nicotinamide adenine dinucleotide

NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen

NO : Nitrogen oxide

NO• : Nitric oxide

NO₃⁻ : Nitrate

NOS : Nitric oxide synthase

Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

O₂⁻ : Peroxide radical

OH• : Hydroxyl radical

ONOOH : Peroxynitrite

ORs : Olfactory receptors

ROO• : Peroxyl radical

SCN⁻ : Thiocyanate

SH : Sulfhydryl

SOD : Superoxide dismutase

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Thyroxine

TAR1 : Tryptophan amino transferase-related protein 1

Tetrac : Tetraiodothyroacetic

Tg : Thyroglobulin

Th1 : Type 1 helper cells

Th2 : Type 2 helper cells

THs : The thyroid hormones

TFT : Thyroid function test

TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2

TNF : Tumor necrosis factor

TPO : Thyroid peroxidase

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

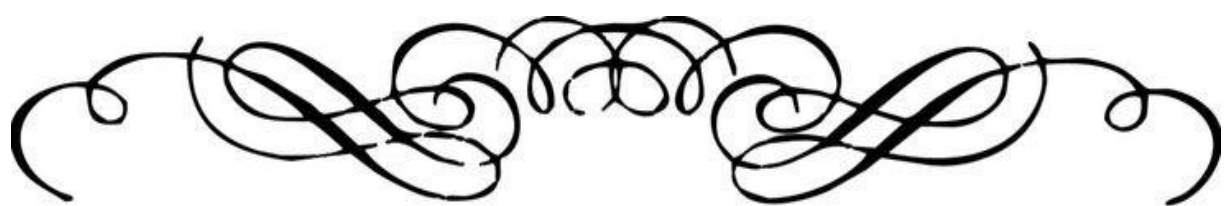
TSH : THYROID STIMULATING HORMONE

UCP-1 : Uncoupling protein 1

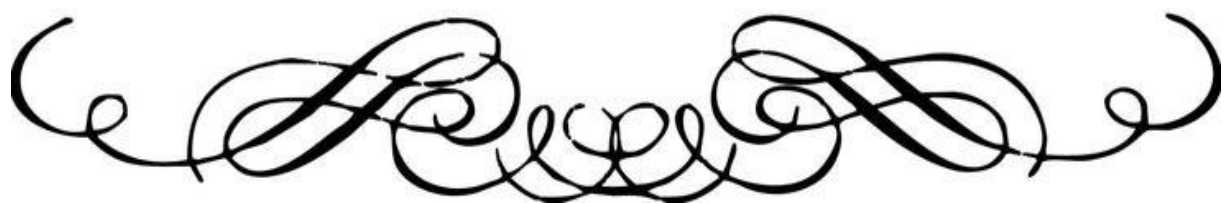
UCPs : Uncoupling proteins

UV : Ultraviolet, ultra violet

XO : Xanthine oxydase



المقدمة



المقدمة:

تعتبر الغدة الدرقية من أهم الغدد الموجودة في الجسم حيث تعمل أساساً على إفراز الهرمونات التي تتحكم في عمليات أيض الخلايا وبالتالي فعند حدوث أي اضطراب في وظيفة الغدة الدرقية يحدث كنتيجة لذلك خلل في وظائف الجسم. حيث تعتبر أمراض الغدة الدرقية أمراضاً شائعة جداً حول العالم، واكتشافها مصدر قلق لدى المرضى، أكثر هذه الحالات شيوعاً هو قصور الغدة الدرقية، الذي يعرف بعدم كفاية إفراز هرمونات الغدة الدرقية triiodothyronine (T3) thyroxine (T4) (T4) المسؤولة عن حالة نقص التمثيل الغذائي. وغالباً ما يكون مرتبطاً بتورط الغدة الدرقية الأولى، وبشكل أكثر بحدوث خلل في نشاط أو إفراز الغدة النخامية للـTSH (Wémeau , 2010)

يقدر معدل انتشار قصور الغدة الدرقية الأولى بحوالي 5% على الرغم من أن معدل انتشار قصور الغدة الدرقية لدى النساء فوق سن الخمسين يصل إلى 10% ولدى الرجال يكون الانتشار أقل بكثير (Leiter et al , 2002). ومن بين العوامل الرئيسية التي تدخل في اختلالات الغدة الدرقية هي الإجهاد التأكسدي Oxidative stress وذلك لأن هرمونات الغدة الدرقية تشارك في تنظيم التمثيل الغذائي Metabolism، حيث يمكن أن تسبب العديد من التغيرات في عدد و نشاط مكونات سلسلة الجهاز التنفسي في الميتوكوندريا وبالتالي زيادة توليد الأنواع الأكسجينية النشطة Reactive oxygen species (ROS) كما ترجع أسباب نقص نشاط الغدة الدرقية المرتبطة بـ ROS إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة وانخفاض قدرة الدفاع لدى مضادات الأكسدة التي تعتبر خط دفاع أول الذي تستخدمه العضوية ضد التأثيرات المتلفة للتفاعلات الناتجة عن فرط في الأكسدة (Petrovic et al,2003).

إن فيروس كورونا الجديد COVID-19 هو موضوع بحث نشط في جميع أنحاء العالم الناجم عن SARS-CoV-2 حيث يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتفاعل الفيروس مع الخلايا المستهدفة، وعمل الجهاز المناعي، يتسبب COVID-19 في موت الخلايا المصابة وتفعيل الاستجابة المناعية الفطرية، وإفراز السيتوكينات الالتهابية. ترتبط كل هذه العمليات بتطور الإجهاد التأكسدي، الذي يساهم بشكل كبير في التسبب في العدوى الفيروسية وإن كان الإجهاد التأكسدي هو المتسبب في هذا الفيروس فإن مضادات الأكسدة تعمل على الدفاع ضده.

(Ottolenghi et al ,2020)

بحيث تهدف هذه الرسالة إلى التحقق من عوامل الإجهاد التأكسدي وعلاقته مع كل من القصور الدرقي وفيروس COVID-19 مع تأثير مضادات الأكسدة.



**الفصل الأول: الغدة الدرقية واضطراباتها
(القصور الدرقي)**

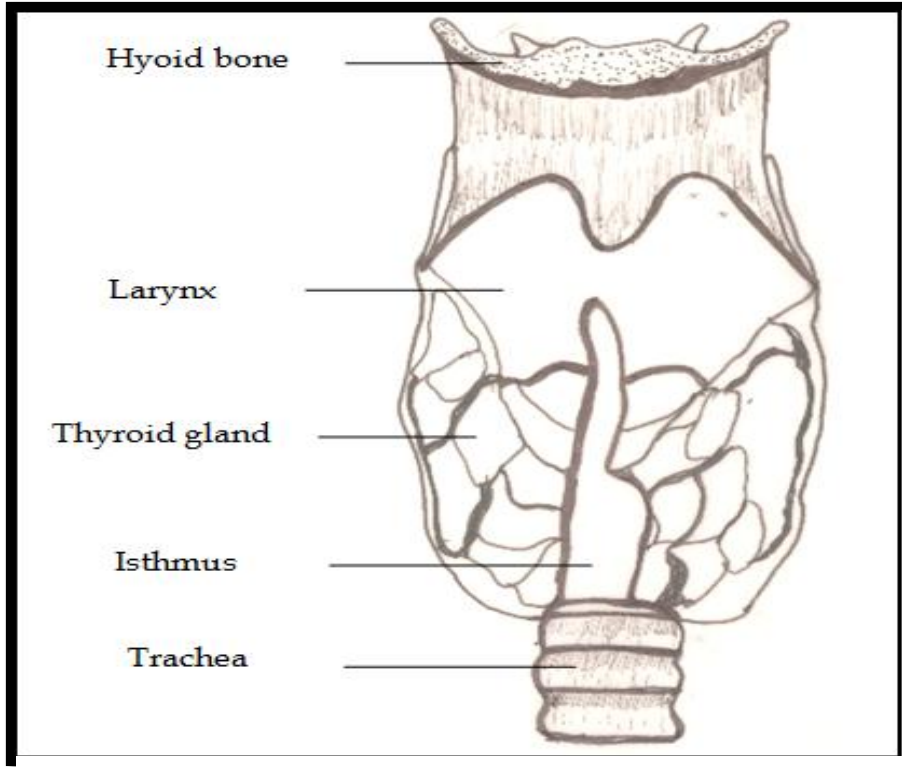


الفصل الأول: الغدة الدرقية واضطراباتها (القصور الدرقي)

أولا : الغدة الدرقية

1-تشريح الغدة الدرقية :

تقع الغدة الدرقية في المنطقة الامامية للرقبة فوق القصبة الهوائية تتكون من فصين فص أيمن وفص أيسر طول الفص الواحد حوالي 3سم متصلين بشريط رفيع من الانسجة و هو البرزخ (the isthmus) عرضه حوالي 2 سم مما يعطي الغدة مظهر الفراشة (burtis et al , 2012) اذ ترتبط الغدة بشكل متين بالقصبة الهوائية ابتداء من الحلقة الثانية الى الرابعة وبالرغم من صغر حجمها فهي تزن عند الانسان البالغ 15-30 غ (youn et al , 2014) , يختلف وزن الغدة و حجمها باختلاف كمية اليود الغذائية , و الجنس حيث يكون حجمها عند المرأة اكبر من حجمها عند الرجل و كذلك يتغير حجم الغدة حسب الحالة الفيسيولوجيا للمرأة فهي تتضخم في طور البلوغ و اثناء فترة الحيض و الحمل و كذلك في فترة الرضاعة (misra , 2011) (الشكل 1) .



الشكل 1 : يوضح تشريح الغدة الدرقية ANATOMY OF THE THYROID GLAND (Bursuk , 2012)

-العظم اللساني : hyoid bone

-الحنجرة : larynx

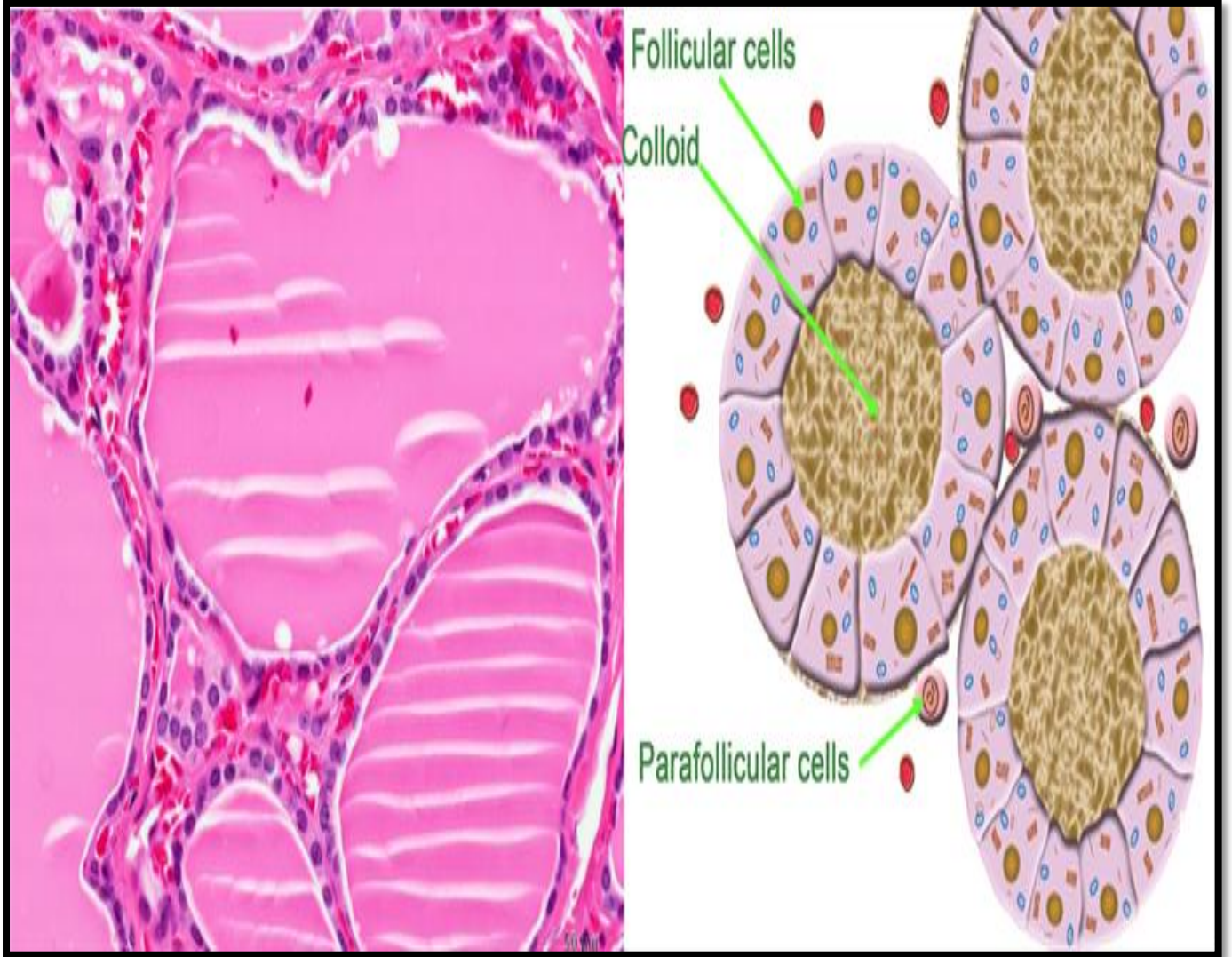
-القصبة الهوائية : trachea

- البرزخ : isthmus

2-الدراسة النسجية (هيستولوجيا الغدة الدرقية)

ان الوحدة الوظيفية للغدة عبارة عن حويصلة درقية (follicle thyroid) او ما يسمى بالعنبيبة acinus (الشكل 2) هذه الاخيرة تحتوي على خلايا طلائية مكعبة الشكل (follicular) متوضعة بشدة على شكل اكياس كروية و من الجهة الداخلية لهذه الخلية يتواجد تجويف مركزي يدعى اللمعة (lumen) مملوءة بالغرواني (colloid) و هو عبارة عن الثيروجلوبيلين thyroglobulin ذو البنية الجليكوبروتينية المؤيدة iodinated thyroglobulin الذي يأخذ اللون الوردي عند معاملته PAS)acid-schiff (Nyström et al., 2010) عند عملية التحفيز تصبح الخلايا الجزئية الحويصلية (follicular cells عمودية الشكل (طلائية عمودية) و تستنزف الجريبات من الغرواني و عند عملية القمع او الكبت فان الخلايا الحويصلية تصبح ذات شكل مسطح و بالتالي يتكدس و يتراكم السائل الغرواني و بالتالي في حالة النشاط تصبح الخلايا الحويصلية اسطوانية او مكعبة الشكل و اللمعة يصبح حجمها صغير و مختزل و ذلك لاستنزاف الثيروجلوبيلين لإنتاج هرمونات الدرقية T3 و T4 و في حالة الخمول تصبح الخلايا الحويصلية الطلائية للجريب مسطحة وكذلك زيادة معتبرة من الغرواني الذي يملا اللمعة (Kaufman , 2015)

يتراوح قطر الجريب او الحويصلات عند الانسان العادي من 20 الى 200 مايكرومتر ، اذ يتواجد العديد من الجريبات في الغدة فيبلغ عددها العديد من الالاف حيث تتجمع العديد منها مع بعضها البعض مكونة وحدات عشوائية منفصلة عن بعضها بواسطة العديد من الاوعية الدموية و نسيج ضام و يحاط كل جريب بواسطة غشاء قاعدي basement membrane و كذا الخلايا المجاورة للجريبات parafollicular cells و هي عبارة عن الخلايا المفرزة للكالسيتونين calcitonin secreting و منه الخلايا تعمل على ربط هذا الغشاء اي الغشاء القاعدي و الخلايا الجريبية او الحويصلية (الشكل 2) مجموعة من الالياف المحببة معلقة تقوم بحمل الجريبات مع بعضها البعض و كما يتواجد شبكة اتصال مكثفة من الاوعية الدموية و كمية قليلة من thyroglobulin التي يتم امتصاصها بواسطة الجهاز اللمفاوي lymph system بالإضافة الى الخلايا الطلائية الجريبية تتكون الغدة الدرقية من خلايا طلائية اخرى مختلفة المنشأ تتمثل في الخلايا الجار درقية و التي تخلق الكالستونين calcitonin او بقايا خلايا الجسم الخيشومي و كذا الخلايا الجذعية للغدة الدرقية (Jameson & de Groot, 2013) يمكن تلخيص المكونات الاساسية المميزة ميكروسكوبيا للغدة الدرقية و المتمثلة في الجريبات و الخلايا الطلائية الجريبية و كذا الطلائية الجار جريبية في الجدول 1 (carol et al , 2003)



الشكل 2 : يوضح انسجة الغدة الدرقية HISTOLOGY OF THYROID GLAND

(Arrangoiz et al , 2018)

-الخلايا الجريبية : Follicular cells

-الغرواني : colloid

-الخلايا الجار جريبية : parafollicular cells

الجدول 1: يوضح المكونات الأساسية المميزة ميكروسكوبيا للغدة الدرقية

(Carol et al , 2013)

المميزات النسيجية للغدة الدرقية	الوصف
الجريبات Follicles	تتكون الغدة الدرقية من جريبات كروية الشكل تمتص اليوديد بشكل انتقائي (مثل أيونات اليود ، I ⁻) من الدم لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية. خمسة وعشرون بالمائة من جميع أيونات يوديد الجسم موجودة في الغدة الدرقية داخل الجريبات ، و بالتالي فالغرويات (colloids) تكون غنية ببروتين يسمى ثيروجلوبولين والذي يعمل كمخزن للمكونات التي تساهم في إنتاج و تخليق الهرمون الدرقي، وبدرجة أقل ، تعمل بمثابة خزان للهرمونات نفسها.
الخلايا الطلائية للغدة الدرقية (أو "الخلايا الجريبية") Thyroid epithelial cells or follicular cells	تُحاط الجريبات بطبقة واحدة من الخلايا الطلائية للغدة الدرقية ، والتي تفرز هرمون T3 و هرمون T4 فعندما لا تقوم الغدة بإفراز كل من T3 و T4 أي (غير النشطة) يتراوح شكل الخلايا الطلائية من العمودي المنخفض إلى الشكل المكعبي. وعندما تكون نشطة ، تصبح الخلايا الطلائية عمودية متطاولة
الخلايا الجار جريبية (أو "الخلايا C") Parafollicular cells or C cells	هذا النوع من الخلايا يكون متناثرا بين الخلايا الجريبية follicular cells و في الاسطح المتواجدة بين الجريبات الكروية Spherical follicles وهذه الأخيرة عبارة عن الخلايا الجار جريبية parafollicular cells التي تقوم بإفراز هرمون الكالسيبتون calcitonin

3-البنية الجنينية للغدة الدرقية

تعتبر الغدة الدرقية هي اول غدة صماء يبدأ تشكيلها الجنيني حيث يبدأ ظهورها بعد 24 يوم من عملية الإخصاب بحيث تظهر ما بين الأسبوع الثالث و الأسبوع الرابع للتكوين الجنيني على هيئة انقسام للخلايا الطلائية و ذلك في ارضية البلعوم عند قاعدة اللسان (Yen et al , 2006)

بعد بضعة اسابيع تنزل الغدة من منطقة اللسان المنطقة الأمامية من الرقبة ، حيث يظهر النشاط الفعلي للغدة الدرقية في نهاية الشهر الثالث للتكوين الجنيني اذ لا تسمح المشيمة بنفاذ الهرمونات الدرقية و بالتالي يعتمد الجنين على هرموناته الخاصة به لان الجريبات الدرقية الخاصة بالجنين تبدأ بتخليق الثيروكسين في الأسبوع العاشر من التكوين الجنيني تحت تأثير الهرمون المحفز للغدة الدرقية الجنيني (TSH) الذي تم تخليقه في الأسبوع الثامن (Bianco et al , 2002)

4-هرمونات الغدة الدرقية

يعتمد تخليق الهرمونات الدرقية و المتمثلة في الثيروكسين (T4) Thyroxine و الثريأويودوثيرونين triiodothyronine (T3) أساسا على الحمض الأميني thyrosine (Salva et al,2004) إن الشكل الرئيسي لهرمونات الغدة الدرقية في مجرى الدم يكمن في هرمون (T4) الذي لديه فترة نصف عمر أطول من هرمون (T3) حيث يتم تحويل

هرمون (T4) داخل الخلايا الى (T3) النشط بواسطة إنزيم 5'-iodinase، إذ يعتبر T3 النشط أكثر فعالية و مقدر بثلاث الى اربع مرات مقارنة بهرمون (T4) كذلك تتدخل عملية نزع الكربوكسيل (décarboxylation) و إزالة اليود و ذلك لإنتاج كل من iodo thyronamine (T1a) و thyronamine (T0a) (Rao et al , 2003) مع العلم أن اغلبية الهرمونات الدرقية المتواجدة في المجرى الدموي تكون مرتبطة و ذلك لنقل البروتينات و بالتالي فهرمون T4 هو الهرمون الرئيسي المنتج من طرف الغدة الدرقية و هو مسؤول عن النشاط الأيضي الأساسي و يكون في الدم مرتبطا ببروتين يسمى بالجلوبيولين الرابط للثيروكسين (TBG : thyroxine Biding Globuline) اما الثيروكسين الحر Free thyroxine (FT4) و هو غير مرتبط فيتواجد بكميات قليلة جدا و يعتبر نشطا من الناحية البيولوجية و بالتالي فهو يشكل حوالي 0.03% من كمية كل الثيروكسين المتواجدة بالدم و البقية يكون مرتبطا . و بالتالي في الحالات الفسيولوجية غير الطبيعية كالحمل على سبيل الميثال يجب فحص و إجراء تحليل بيوكيميائي للثيروكسين الحر (FT4) لأن كمية الثيروكسين (T4) أثناء الحمل ترتفع بسبب زيادة إنتاج ال Globuline في الكبد و بالتالي ترتفع القيمة الإجمالية لهرمون T4 و الجدول رقم 2 يبين البروتينات المرتبطة بالهرمون الحر (free T3) و هرمون T4 في مجرى الدم (verhaeghe et al, 2008) (brent , 2012)

الجدول 2: يبين البروتينات المرتبطة ب T3 الحر (FREE T3) و هرمون الثيروكسين T4 في مجرى الدم (Verhaeghe et al, 2008)

النسبة	النوع
70%	مرتبطة ب thyroxine-binding globulin (TBG)
10-15%	مرتبطة ب to transthyretin or thyroxine-binding prealbumin (TTR or TBPA)
15-20%	para albumine
0.03%	(ft4) T4 حر
0.3%	(ft3) T3 حر

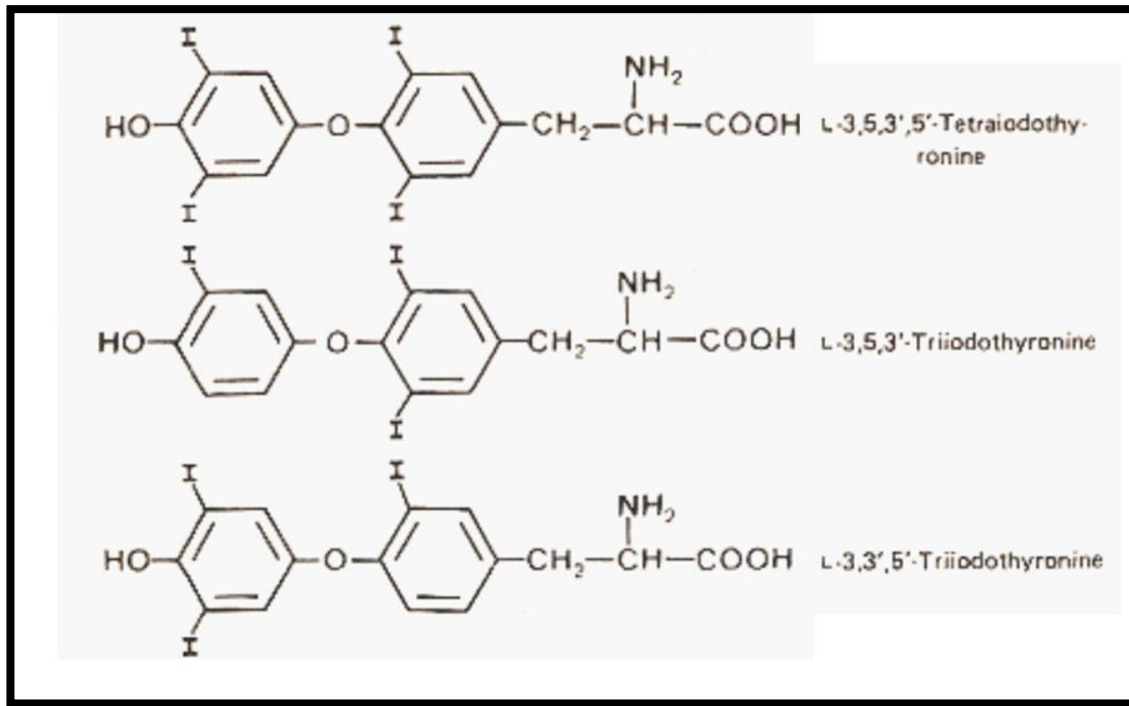
يعبر كل من هرمون T3 و T4 العشاء الخلوي لأنها جزيئات محبة للدهون و ذلك عن طريق بروتينات من نوع importins حيث تعمل عبر سلسلة من المستقبلات النووية للخلية و مستقبلات هرمون الغدة الدرقية، غير أن كل من T0a و T1a يكونا مشحونان ايجابيا و بالتالي لا يعبران العشاء اذ يعتقد انها تعمل من خلال مجموعة من المستقبلات تتبع لل (TAAR1 Amine) (TA1,TA1) وهو عبارة عن مستقبل مقترن ببروتين G اذ يقع في غشاء الخلية ، و هناك طريقة مهمة لتشخيص خلل الغدة الدرقية تكمن في معرفة كمية ال TSH و هو الهرمون المحفز للغدة الدرقية , تعمل ال thyronines على جسم الإنسان لزيادة سرعة او معدل الميتابوليزم الأساسي كما تؤثر على عملية تخليق البروتين و الزيادة من حساسية الجسم عن طريق تسهيل العبور للكاتيكولامينات (Catécholamines) مثل الادرينالين (Sherwood et al , 2005), تعتبر هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للتطور السليم و تمايز جميع خلايا جسم

الإنسان. تنظم هذه الهرمونات استقلاب البروتينات و الدهون و الكربوهيدرات ، مما يؤثر على كيفية استخدام خلايا الإنسان للمركبات النشطة ، كما انها تحفز عملية استقلاب الفيتامينات (American Medical women's Association,1999) .

4-1- البنية الكيميائية لهرمونات الغدة الدرقية

ان عملية بناء هرمونات الغدة الدرقية المتمثلة في T3 و T4 حيث T3 هو Triiodothyronine و T4 هو Thyroxine تتم عبر مراحل ف T4 هو عبارة عن (3,5,3,5-L-tetraiodothyronine) أي يحتوي على أربع ذرات يود مرتبطة في الموقع 3, 5, 3, 5, بينما T3 عبارة عن (3,5,3-L-thriiodothyronine) أي يحتوي على ثلاث ذرات يود موجودة خارج الحلقة فإذا حصل تغيير في ذرات اليود تتغير بنية المركب فمثلا إذا استبدلت ذرة اليود من خارج الحلقة إلى داخلها فيصبح T3 - (3,5,5) يتغير إلى (3,3,5-Triiodothyronine) بحيث (T3 معاكس ل T3).

كما نجد كذلك duothyronine او T2 الذي يأخذ ثلاث صور إما يحتوي على ذرتين يود خارج الحلقة فنحصل على (3,5,T2) أو ذرتين يود داخل الحلقة فنحصل على (3,5,T2) أو ذرة يود في كل حلقة فنحصل على (3,3,T2) و هكذا إن أكسدة الأمين و نزع CO₂ من T4 عمليتان تؤديان إلى تشكل حمض triiodothyroacetic acid (triac) الذي يشكل tetraiodothyroacetic acid (tetrac) و T3 الذي يشكل triiodothyroacetic acid (triac) هذان الحمضان يمتلكان نشاطا حيويًا مهمًا ، يساهمان بنسبة أقل درجة في نشاط هرمونات الغدة الدرقية في داخل العضوية (Jameson & Weetman, 2010)



الشكل 3 : التركيبات الكيميائية لثلاثي يودوثيرونين T3 و ثيروكسين T4 .

Chemical structures of triiodothyronine T3, thyroxine T4 (Jameson & Weetman, 2010)

2-4 أخذ و إمتصاص اليود

اليود مادة أساسية خام لبناء هرمونات الغدة الدرقية، يوجد في الماء و الطعام و الأدوية، الحد الأدنى اليومي الواجب أخذه الذي يحافظ على الوظيفة الدرقية في الحالة الطبيعية هو 150 ug عند البالغ .
المستويات الطبيعية لليود في البلازما حوالي 0.3 ug/dl ، و اليود يوزع في الفضاء الخارج الخلوي بصورة كبيرة بالتقريب ، 25 ل (35 كغ لوزن الجسم) و لكن كمية قليلة منه وجدت في الكريات الحمراء ونقي العظام ، اليود الممتص يتحول إلى iodide و يمتص ، يحدث هذا بواسطة المعى ، خاصة في المعى الدقيق اذ معظم Iodide يتم نقله بواسطة الغدة الدرقية و الكلية التي تفرزه في البول ، و الكمية القليلة من Iodide البلازما يتجمع بواسطة الغدة اللعابية و المخاط المعدي (Zaichick et al,1997)

5- لبناء الحيوي الهرمونات الغدة الدرقية:

1-5 اخذ (استعاب) اليود

الفجوات الخلوية للخلايا الدرقية قادرة على اقتناص اليود على مستوى أساس الخلية ، ونقله ضد التدرج الإلكتروكهربائي ، الأيودي يأخذ بواسطة الغدة . معروف أنه ميكانيزم معتمد على الطاقة اعتماده على Na^+ أصبح معروفا ، و كذلك على نظام النقل المساعد (Na^+ - T^-) Cotransport ، الذي يقع داخل الغشاء القاعدي للجانب للخلايا thyrocyte ، و يعتمد نشاطه على التدرج ، فيعبر الغشاء و بالتالي يمر عبر نظام (K^+/Na^+ - ATPase)

و بعملية هذا النقل النشط ، فإن فعالية الغدة الدرقية تخرج اليود Iodide عندما يصبح تركيز البلازما منخفض و نسبة
الدرقي thyroidie إلى أيود البلازما تتجاوز حد 100 ، هذا النقل يمكن أن يثبط Invitro (خارج العضوية) بواسطة
Dinitrophenol , Cyanidle

ان نشاط ميكانيزم نقل اليود ، يتأثر بمعدلات التنبية TSH ، و كذلك بواسطة نظام المراقبة الذاتي الداخلي عبر نشاط
ميكانيزم نقل Iodide و ملاءمته (TSH) (Bursuk , 2012)
اليود ينقل إلى لمعة الحويصلات باتحاد عملية النقل الفعال الثانوي (بتدخل Na^+/I^-) الغشاء الخلوي القاعدي ، مع
عملية النقل السالب عبر القناة الأيونية :

تعتبر مستويات اليود في البلازما منخفضة جدا ، حيث تتراوح بين (0.2-0.4ug/dl) (15 to 30 nM) اليود مثل
المركبات الأيونية الأخرى لا يخترق الطبقة الليبيدية الثنائية للغشاء الحيوي ، و يزداد تركيز اليود بواسطة النقل الفعال في
الغدة الدرقية و يصل تقريبا : من 20-40 مرة بالنسبة إلى تركيز اليود في البلازما ، و تحت ضغط تحفيزي لل TSH فإن
هذه النسبة في البلازما ، قد تتجاوز 100 مرة ، و تركيز اليود في البلازما مرتبط مباشرة بأخذه من الغذاء ، ففي حالة عجز
غذائي من اليود أكثر من (50ug) ، فإن كمية اليود قد تصبح غير كافية للتزويد بالكميات الطبيعية اللازمة لإنتاج الهرمونات
الدرقية ، و إغناء لمعة الحويصلات لابد من أن يخترق اليود غشائين خلويين :

➤ **الغشاء الجانبي القاعدي** يخترق بفعل ميكانيزم النقل النشط الثانوي اللامباشر المشتمل على Na^+/I^- .

➤ **الغشاء الخارجي** يخترق بواسطة الانتشار الناتج عن التوزيع الكيميائي لليود عبر قناة أيودية . يدخل اليود إلى
السيتوبلازم فجوات الخلايا المحيطية عبر قناة : Na^+ / I^- و هو بروتين غشائي متكامل ، مع 12 قطعة ناقل غشائي توجد
في الغشاء القاعدي الجانبي الفجوات الخلايا الطلائية . اليود ينقل ضد التدرج الكيميائي و الكهربائي ، و القوة المحركة لأخذ
اليود تزامن مع نقل الصوديوم ، و الذي يدفع بواسطة التدرج الكيميائي العالي لل Na^+ ، حيث تقل جزيئتي (Na^+) مقابل
واحد (I^-) .

ان التدرج في Na^+ يتجدد بواسطة أنزيم ($3Na^+ / 2K^+ - ATPase$) الذي يثبت مضخة Na^+ داخل الجهاز
السيتوبلازمي و هذا الميكانيزم مشابه لذلك المتعلق بنقل الصوديوم - الجلوكوز على مستوى الأمعاء, في حالات الخلل
الخلقي في قناة (Na^+ , I^-) ، اليود يمكن أن يحول إلى الغدة الدرقية عن طريق الانتشار السليبي من المحتمل عبر القنوات
اليودية و في هذه الحالة ، لابد أن يرتفع الأخذ الغذائي من اليود إلى ما يقارب (20 - 100 مرة) . مورثة (Na^+ / I^-) توجد
على الذراع القصير للكروموزوم رقم 19 ، و التعبير عنه في الفجوات الخلوية يحفز من طرف TSH ، و (Na^+ , I^-)
يظهر على مستوى واسع من المواقع الدرقية الخارجية " Extra thyroid - sites - على هيئة TSH مستقل ، محدثا إفراز
لليود في هذه الأنسجة ضد التدرج في التركيز ، هذه الأنسجة تشتمل على المشيمة (تحويل اليود للغدة الدرقية اليافة) ، أما
بالنسبة للغدة عند الأم (انتقال اليود من الغدة الدرقية للأم إلى الغدة الدرقية للطفل الرضيع) ، و بعض الأقسام من الجهاز
الغذائي كالغدد اللعابية " Salivary - Gland " ، المعى الغليظ " Colon " و غيرها (Bursuk , 2012)

و لا يزال لم يعرف بالتدقيق الميكانيزم الجزئي لامتصاص اليود و الان عملية التعضي Organifacation التي تطرأ
على اليود التي تشبه عملية اليودنة Iodination لل Thyroglobin ، تجري في المستوى داخل خلوي للغشاء الفجوي
الخلوية ، فإن اليود المركز بواسطة epithelium الفجوي ، لابد أن يرشح داخل اللمعة lumen " و فتح قناة اليود يؤدي

إلى زيادة تدفق اليود داخل فجوات اللمعة ، و هذا تحت التأثير المبكر جدا لل TSH ، بينما 2,2-disulfonic acid DIDS ، بينما 4,4-Isothiocynato-stilbene ، يثبط وظائفها (فهو مثبت للعديد من القنوات الأيونية) .

نقل اليود بواسطة (Na⁺/I⁻) يمكن أن يثبط بواسطة الليثيوم Lithium و مجموعة واسعة أخرى من الأيونات :
للليثيوم وظيفتين على مستوى الغدة الدرقية ، و يمكن أن يستعمل كمثبط لوظائف الغدة الدرقية في حالة التسمم الدرقي " Thyrotoxicosis ، الجرعات العلاجية لليثيوم) Lithium- Carbonate (مثل الذي يستعمل في العلاجية العصبية) .
يمكن أن يثبط القدرة التركيبية للغدة الدرقية ، هذا التأثير يشرح جزئيا حدوث ظاهرة القصور الدرقي Hypothyroidism بفعل الليثيوم.

إضافة إلى أن الكثير من الأيونات يمكن أن ترتبط بموقع اليود على قنوات (Na⁺ , I⁻) و الذي يتسبب في تثبيط تنافسي لنقل اليود و نذكر في ذلك ما يلي

(ClO₄⁻) Perchlorate : يستعمل في تشخيص خلل التعضي ، و على الأيونات الأخرى ، التي سنذكر منها :

perchlorate يرتبط مع (Na⁺/I⁻) لكن لا ينقل داخل النظام السيتوبلازم

(TCO₄⁻) Pertechetate : يستعمل ك : TCO 4- لتقييم عملية التصوير الإشعاعي للغدة الدرقية ، و عادة ما يكون تركيزه هو [1- 10 mci ، يعطى كدواء شرياني من 30 إلى 60 دقيقة قبل أن يجري التصوير ، اما TCO 4- فيمتلك زمن نصف عمر يقدر ب 6 ساعات.

Nitrate (NO₃⁻) ، Thiocyanate (SCN⁻) : إن كل من Nitrate و Thiocyanate مثبطين محيطين و ناقلين اليود ، و يصبح الماء الذي يحتوي على نسبة كبيرة منه غير صالح للشرب الماء العام يحتوي عادة على أكثر من (50mg/L) و من الاحتمال أن يتسبب في Hypothyroidism أولي الكمية القليلة من (SCN⁻) المأخوذة من الغذاء اليومي تساهم في حدوث ظاهرة Hypothyroidism و تفاقمه ، و المرتبط اساسا بنسبة الغذاء المنخفض من اليود تجدر الإشارة إلى أن الجرعات العالية (30- 100 mg/d) لليود الثابت (Nom- radioactive) مفيدة في منع الغدة الدرقية من أخذ اليود بعد التعرض للإشعاع (Degroot et al,1991)

اليود الفعال يخلق من طرف إنزيم **TPO : Thyroid- peroxidase** و يستعمل **Hydrogen-peroxidase** كمستقبل للإلكترونات :

NADPH OXIDASE يخلق H₂O₂ بتحويل الإلكترون من NADPH لجزيئة oxygène أو NADPH نفسه يخلق عن طريق pentose- monophosphate " و انتاج " hydrogen- peroxidase يحفز بواسطة TSH على عكس أغلب تفاعلات TSH ، تحفيز نشاط NADPH -oxidase لا يتم ب AMPC و لكن عن طريق (IP3-Ca²⁺) أن شوارد Ca²⁺ المرتبطة ب NADPH oxidas ، و هذا الأخير يكون مرتبطا مع غشاء الخلايا الفجوية ، حيث أن تركيز H₂O₂ يراقب معدل اليودنة ، أو الارتباط ، أو التزاوج ' Coupling ' وظيفية H₂O₂ كمستقبل للإلكترونات عملية تخليق Iodide (اليود) و ذلك حسب المعادلة الكيميائية :



(TPO-I⁻) : يعرف كذلك على شكل مركب I' - compound يتواجد جينه على الكروموسوم (2P) و التعبير عنه يتم بتحفيز من TSH ، بروتين 933 و 876 حمض اميني ، يحدث بسبب لاقتران الاختياري للنسخة الأولية .

➤ فوق الاكسدة (1)

➤ Iodination للبقايا Tyrosine في جزيء thyroglobulin (Tg)

➤ بالإضافة الى وظيفة التزاوج coupling (Degroot et al ,1991)

2-5 اكسدة اليود (oxidation Iodide)

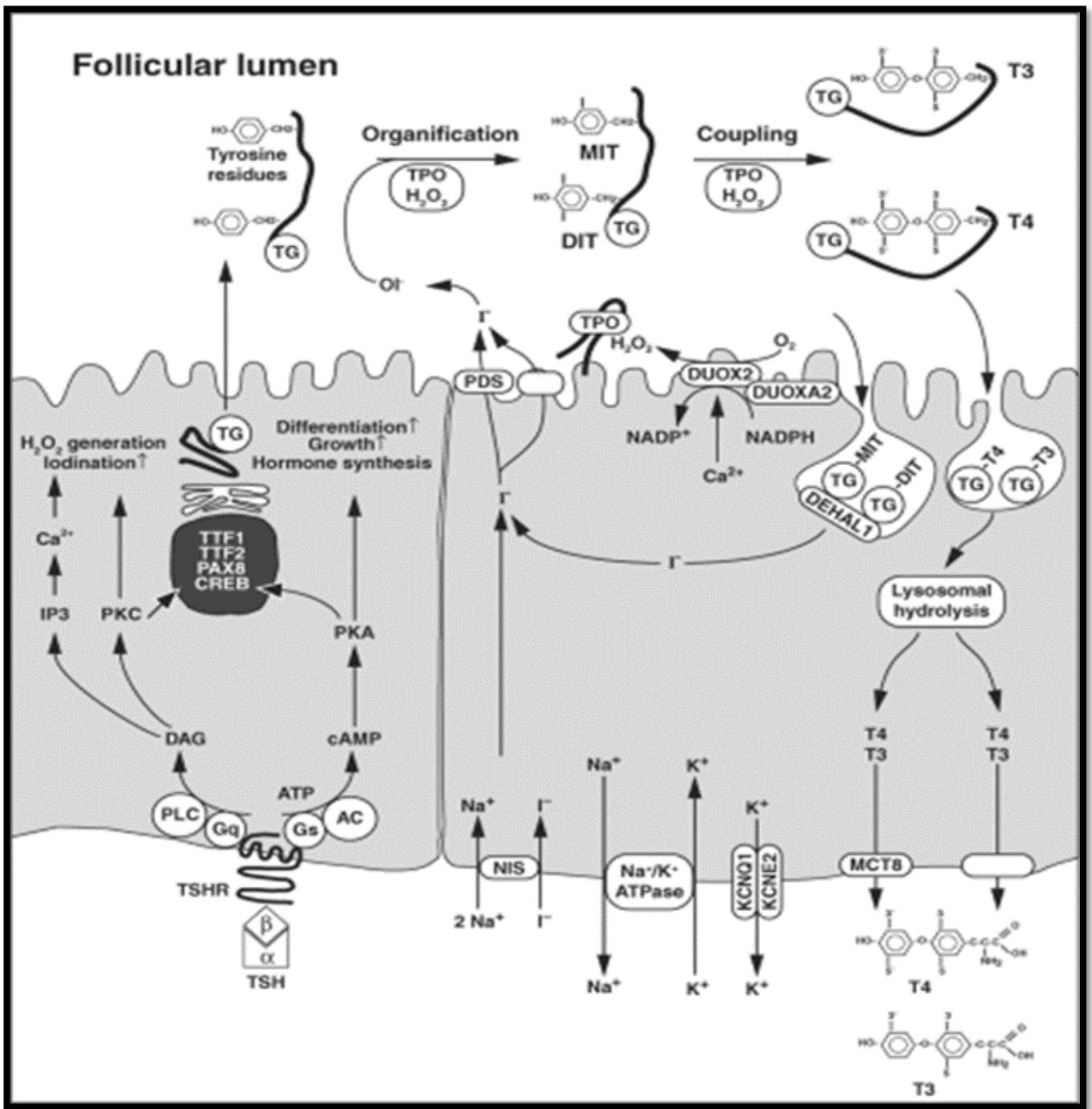
على مستوى الخلايا الدرقية , اليود سريع الاكسدة و يمكن ان تحدث لها عملية تحفيز بواسطة thyroid-peroxidation و تحتاج الى H_2O_2 بحيث كل Peroxidase ينقل الكترون من I- الى H_2O_2 المنتج و الاكسجين الحر , و نشاط peroxidase يحتمل انه يتمركز على الغشاء الحويصلي للخلايا الدرقية .
 H_2O_2 جزيئاته مشتقة من اكسدة نكلوتيدات - Pyridine- و من كذلك تنقية جزيئات thyroid-peroxidase او NADH-cytochrome و العامل الثالث (hematin, cytochrom C , vit K) و الذي يصبح مجتمع لتخليق H_2O_2 و اليود المؤكسد (Bursuk , 2012)

3-5 معالجة التيروسين باليود (Tyrosine Iodination)

اليود يؤكسد بواسطة peroxidase لتنشيط الوسط الداخلي الذي يتفاعل بعد Tyrosine في سلسلة البيبتيد (Meyberry , 1964)
هذا التفاعل يمكن كذلك ان يشمل اكسدة الكترون فردي peptidyl-Tyrosine الى جدر حر يتوضع على مستوى تتابعه غير الانزيمية المتشكلة لل Iodotyrosine (Degroot et al ,1991)

4-5 التزاوج Coupling

ان ضم Iodide المؤكسد مع Thyroxine ينتج في monoiodothyronine (MIT) , diiodothyronine (DIT)
(MIT) ضمن جزيء Thyroglobuline و هناك تتابع مزدوج لاثنين من بقايا (DIT) لتكوين Thyroxine او جزيئة (DIT) و جزيئة (MIT) لتشكيل Triiodothyronine
(المقدار الأخير يتشكل بتحويل جزيء اليود من جزيئة Thyroxine و كل من تفاعلات Oranification و coupling تحفز بواسطة thyroid peroxidase وتحتاج الى H_2O_2 و هدين الجدرين الحرين يتفاعلان لتشكيل رابطة أخرى و تغيير كل من Serine و Alanine لخلق السلسلة البيبتيدية (Bursuk , 2012)



الشكل 4 : يوضح مراحل تخليق هرمونات الغدة الدرقية THE THYROID HORMONE SYNTHESIS

(Braverman & Cooper, 2013)

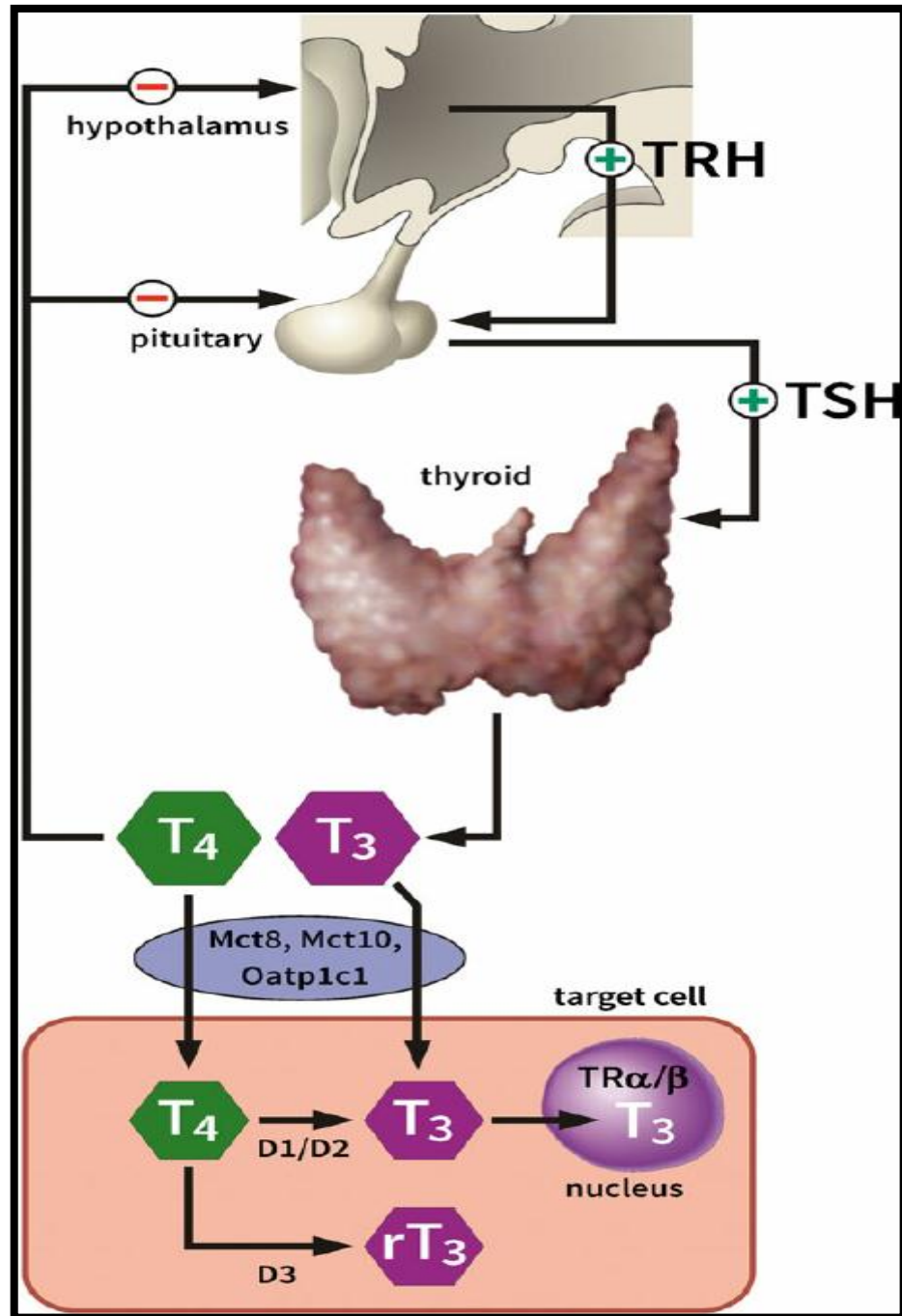
6-تنظيم الغدة الدرقية Regulation of the thyroid-gland

المحور تحت الميهاد البصري -النخامية-الدرقية

يعتبر " TSH هرمون التنبيه الدرقي " أهم منظم لوظيفة الغدة الدرقية ، حيث TSH هو عبارة عن غليكوبروتين "glycoprotein"نخامي، يفرز بواسطة الخلايا المحبة القاعدية "basophilie" الفص الأمامي للغدة النخامية ، يتميز بتحت وحدتين A و B مع خاصية بيولوجية كبيرة تتميز بتحت الوحدة B. ويكون إفراز TSH مراقب بنفسه ، بواسطة الجهاز العصبي عبر الهرمون العصبي التحت ميهادي (TRH:Thyrotropin) ، الذي يتصل بالنخامية عبر الجهاز الوريدي تحت الميهادي الايسر ، TRH يرتبط بمستقبلات سطحية على الخلايا النوعية للغدة النخامية لتحفيز بناء و إفراز TSH (Gallois , 2009 & Blanchard, 2008) . الهرمونات الدرقية تثبط تأثير TRH على TSH بواسطة التقليل من حساسية الخلايا القاعدية المحبة لل TRH ، الذي يعتبر الوحيد الذي يقدم ، و هرمونات الغدة الدرقية تقلل من التأثيرات البيولوجية لإعطاء التركيز للTRH ، بواسطة إختزال مستقبلاته . TSH يزيد من إنتاج الهرمونات الدرقية ، و التي تظهر مراقبة التغذية الرجعية السالبة عند مستوى معين من الخلايا المنتجة ل TRH ، و التغيرات في تركيز دوران الهرمونات الدرقية، هو الأساس المنظم لل TSH عبر هذه التغذية الرجعية الخاصة بإفراز TSH خلال الصوم ، عندما يختزل التحويل الجانبي لل T4 الى T3 (Brent , 2012)

ان الغدة النخامية و الجهاز العصبي يملكان نظام 5-deiodinase نشط ، الذي يحول T4 الى T3 ، و كذلك تأمين دوران T4 ، بالإضافة إلى T3 ، و هو مثبط خطير للتغذية الرجعية الخاصة بإفراز TSH خلال الصوم ، عندما يختزل التحويل الجانبي لل T4 الى T3 ، بينما TSH و T4 يبقيان عاديان بسبب حدوث التحويل خارج النخامي لل T4 الى T3 التأثيرات المثبطة تشمل إختزال مستقبلات TRH الذي يختزل التأثيرات البيولوجية للتركيز TRH المحدد ، تثبيط التعبير عن جين السلسلة TRH-B و يقلل من RNAm الخاص بالخلايا تحت الميهاد البصري (brent , 2012) (gallois , 2008) عوامل أخرى يمكن أن تؤثر في تحرير TSH عند الإنسان ، فال Dopamine و نقصه ، مثلما يثبط Bromocriptine تحرير TSH خارج العضوية أو بداخلها (Refetoff et al , 1974) ، بالإضافة إلى Somatostatine ، Cholecustokinin ، كل منهم يقلل من تحرير TSH من الغدة النخامية.

المحور التام "hypothalamic pituitary- thyroid" مثبت جيدا في الفترة ما بين (12-16) اسبوع من الحمل ، ووظيفة الغدة الدرقية الجنينية مرتبطة بهذا المحور ، و منفصلة عن وظيفة الغدة الدرقية ل الأم ، لان لا هرمون درقي يمكنه أن يعبر المشيمة بكميات متغيرة ، لكن كل من الأدوية اليودية و Antithyroide مضادات درقية يمكنها العبور عبر المشيمة و الحبل السري ، و هذا ربما ما يصنع وظيفة الغدة الجنينية الدرقية ، و يعتبر تركيز (T3) عند الجنين منخفض و هو عكس تركيز (rT3) المعاكس له الذي يكون مرتفع (Chopra et al, 1986)



الشكل 5 : يوضح تنظيم إنتاج هرمونات الغدة الدرقية REGULATING THE PRODUCTION OF THYROID HORMONES

(Vissenberg et al , 2015)

- الغدة النخامية : Hypothalamus

- الغدة الدرقية : thyroid

7-آلية عمل الهرمونات الدرقية على المستوى الخلوي (Mechanism of action of thyroid hormones ay at the cellular)

اضافة الى إمكانية التأثير الخارج خلوي للهرمونات الدرقية ، فان معظم صفات التأثيرات البيولوجية للهرمونات الدرقية تتوسطها تفاعلات Thyroxine و Triiodothyronine مع مستقبلات نووية مختصة . تمثل 90% من المستقبلات المرتبطة بالهرمون T3 ، جاذبية المستقبلات النووية ل T3 تفوق تلك الخاصة ب T4 ب 10 مرات ، (المعقد T3+ مستقبل) يزيد من ARNm و إنتاج البروتينات ، و قد لوحظ تكديسات اخرى على مستوى واسع من الأنظمة و معظمها اقتصر على الدراسات التي اجريت داخل العضوية ، الفعل الخارج نووي للهرمون الدرقي على مستوى الغشاء البلازمي يعتبر فوريا ، هذه العملية تحرك نقل مواد التفاعل و الايونات داخل الخلية ، هذا ما دعم بواسطة تعريف مواقع الربط الخاصة بالهرمونات الدرقية على مستوى الغشاء الخلوي لكبد و كلى الفأر و Thymocytes .

(Segal et al 1986) بين ان تأثير T3 على مستوى الغشاء الخلوي مستقل عن بناء البروتين الجديد . و الدراسات الجديدة لخصت هذا التفاعل على مستوى الأغشية بانه يعود الى زيادة السكر المأخوذ من طرف الخلية و هذه خاصية الهرمونات الدرقية للهرمونات الدرقية تأثير مباشر على الميتوكوندري ، فهناك جاذبية عالية لمستقبلات T3 في الميتوكوندري ، و تحفيز مباشر للفسفرة التأكسدية و هي Oxidative Phosphorylation من قبل الفجوات الميتوكوندريية و التي تؤدي الى تودي الى تحويل (Adenosine diphosphate) ADP الى ATP لعدة سنوات ، ساد الاعتقاد أن الهرمونات الدرقية تتوسط ، تأثيراتها من خلال فعل مباشر في الميتوكوندري و معلومات مقنعة استخلصت من فئران التجارب ، أين حالة القصور الدرقي (انخفاض نشاط الغدة الدرقية) تصاحب بتغيرات مورفولوجية و وظيفة على مستوى الميتوكوندري و أخذ ال ADP بواسطة الميتوكوندري ، كذلك يزداد بعد إدارة ال T3 و T4 ،المستقبلات الخاصة ب T3 و T4 مؤلفة فقط من الغشاء الميتوكوندري و الذي يعرف بانه موقع الاكسدة الفوسفورية (او الفسفرة التأكسدية) . هذه المستقبلات متواجدة في الميتوكوندري المسؤولة عنها الغدة الدرقية أخيرا استهلاك الاكسجين الميتوكوندري يزداد in vitro (خارج المخير او الزجاج) بواسطة الهرمونات الدرقية ، هذا التأثير لا يثبط بواسطة cychoheximide (مثبط لبناء البروتينات)

الجدول 3 : يبين نوع و دور الهرمونات الدرقية و الخلايا المفرزة لها (ENDO ET AL , 2005)

الدور	الخلايا المفرزة	الاختصار	الهرمون المفرز
شكل قوي من هرمونات الغدة الدرقية: يزيد من معدل الأيض الأساسي والحساسية تجاه catecholamines ويؤثر على تخليق البروتينات.	الخلايا الطلائية الدرقية Thyroid epithelial Cell	T3	Triiodothyronine (T3)
شكل أقل نشاطاً من هرمونات الغدة الدرقية يزيد من معدل الأيض الأساسي والحساسي تجاه الكاتيكولامينات ، ويؤثر على تخليق البروتينات ، وغالباً ما يعمل كهرمون أولي	الخلايا الطلائية الدرقية Thyroid epithelial Cell	T4	Thyroxin or Tetraiodothyronine (T4)
يبني العظام ، ويققل من الكالسيوم في الدم	Parafollicular cells الخلايا الجار درقية		Calcitonin

ثانياً: اضطرابات الغدة الدرقية (القصور الدرقي)

اضطراب الغدة الدرقية هو الأكثر شيوعاً بين اضطرابات الغدد الصماء (Heymann, 2008) تشمل اختلالات الغدة الدرقية شبكة معقدة من الأمراض بما في ذلك أمراض الغدة الدرقية الخبيثة والالتهابية وأمراض المناعة الذاتية. و من الناحية الوظيفية، يمكن تقسيم أمراض الغدة الدرقية إلى قصور وفرط نشاط الغدة الدرقية ، وفقاً لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية. و يمكن تصنيف امراض الغدة الدرقية إلى أربع مجموعات رئيسية: تضخم الغدة الدرقية ، ورم الغدة الدرقية الخبيث ، والتسمم الدرقي ، وقصور الغدة الدرقية. يظهر تضخم الغدة الدرقية نفسه على أنه تضخم غير ورمي (غير سرطاني) وغير التهابي في الغدة الدرقية (Djouadi, 2017)

1-تعريف القصور الدرقي

انخفاض نشاط الغدة الدرقية عبارة عن اعراض تنتج من عجز الهرمونات الدرقية و يستعمل هذا المصطلح لوصف نقص T3 و احيانا T4 معا و الذي يحدث عنه الاشخاص الغير مصابين بأمراض الدرقية عندما ينتج القصور الدرقي من نقص انتاج الهرمونات الدرقية يكون عابرا و لا يبدي اي ظواهر اكلينيكية اذن العلاج بالهرمون الدرقي لا يوصف في الغالب . ان الاطفال و الرضع المصابون بهذا الخلل في نشاط الغدة الدرقية نجد انهم يعانون من تأخير في النمو و التطور الذي يكون على شكل تخلف عقلي او التقزم dwarfism يمكن ان يحدث انخفاض نشاط الغدة الدرقية مع او دون تضخم الدرقية اما بالنسبة للتشخيص المخبري فيجرى بسهولة عن طريق تركيب او تجمع thyroxine الحر و المنخفض كما يتم رفع TSH المصلي . اهم سبب لهذا المرض Hashimoto s Thyroiditis اي خلل مناعي في الوراثة عند الاشخاص في هذه الظروف هناك مسؤولية ل Antibodies . Antithyroid : و الخلايا للمفاوية Lymphocytes (Wémeau, 2010)

2-اسبابها causes:

تسبب امراض الغدة الدرقية في حدوث القصور الدرقي الاولي عند اكثر من 98% لكن يمكن ان تحدث بسبب امراض النخامية او ما تحت المهاد البصري Hypotalamic يتمثل السبب الوحيد المنتشر عالميا في نقص اليود لكن ذلك لا يعتبر مشكلا كبيرا حيث يمكن معالجته لكن من الصعب التحكم في الاسباب ذات الصلة بالمناعة الذاتية (Gavin et al , 1978) الفيزيولوجيا المرضية للقصور الدرقي physiopathology of hypothyroidism في مقارنة لإنتاج درقي لكل من T3 و T4 عند اشخاص عاديين و مرض مصابين بالقصور الدرقي hypothyroidism فان معدل الانتاج اليومي يتناقص نسبيا و كميا T3 ذات الاصل الدرقي تزداد بينما تتناقص تلك الخاصة بالموقع الخارج درقية هناك دفاعات واسعة ضد تطور القصور الدرقي اهم افراز TSH الذي يزيد تحت مسؤولية نقص بسيط جدا في افراز الدرقية بواسطة تخفيف Thyroid Hypertrophy و Hyperplasia يحفز كذلك TSH عملية بناء T3 بصورة افضل من T4 كما يحفز النشاط الدرقي ل : T4 5' deiodinase اضافة الى ذلك يتناقص الافراز الدرقي ل T3 : بكيفية اقل من تناقص انتاج T4 المساهمة الدرقية في انتاج T3 تزداد و هناك اليات اخرى تقلص في الانسجة الغنية ب T4 -5' deiodinase || type كل هذه التغيرات تؤدي الى الحد من نقص T3 ، و زيادة نشاط الهرمونات الدرقية و اهم من ذلك تقليل العجز الدرقي (Trip et al 1991)

3-ادارة القصور الدرقي management of hypothyroidism:

استثناء القصور الدرقي الناتج عن الادوية و الذي يمكن علاجه بتغيير بسيط للعوامل المسببة الاستراتيجية العامة للعلاج التعويضي ممكنة او متاحة اما اغلب العوامل الاحصائية فهي عبارة عن . levothyroxine الاطفال و الرضع يحتاجون الى اكثر كمية من T4 لكل كيلوغرام من وزن الجسم مقارنة بالبالغين تبلغ الجرعة المناسبة لطفل يصل عمره ما بين 1 الى 6 اشهر حوالي 10/15 d/KG/ug بينما يحتاج الشخص البالغ حوالي 1,7 d/KG/ug هناك بعض التغيرات في امتصاص thyorthyroxine و بذلك فان الجرعات يمكن ان تختلف من مريض لاخر تتم عملية قياس TSH المصلي المؤشر thyorthyroxine بطريقة منظمة دائمة فعادة يتم اخذ 6_8 أسابيع بعد بدأ إعطاء جرعات thyorthyroxine للوصول إلى معادلات ثابتة في الدورة الدموية و عند حدوث اي تغيير في الجرعات يجب ان يكون بتدرج في حالة الاستمرار الطويل القصور الدرقي عند المرضى المسنين و الذين يعانون من أمراض القلب فإنه من الضروري البدء بالعلاج عن طريق جرعات قليلة . عند المرضى البالغين Leorothyroxine يعطي جرعة تقارب 0.0125_0.025 mg/dl لمدة اسبوعين و يزداد ب 0.025 mg كل اسبوعين حتى يلاحظ Euthyroidism او التسمم الدوائي . إن المرضى المسنين المصابين بمرض القلب نجد انهم حساسون جدا لمستويات thyroxine في الدورة الدموية ، اذا تطورت اي عوارض من المهم توقيف أو التقليل من الجرعة فوراً . عند المرضى الأقل سنًا "الشباب" او الذين يكونون مصابين بامراض غير حادة فإن التغيير العلاجي الكامل يجب ان يبدأ في وقت مبكر . سمية Thyroscine مرتبطة مباشرة بمستوى الهرمون ، عند الأطفال النضج و النمو السريع لنقي العظام ، الارق Insomnia يمكن أن يؤدي الى حدوث تسمم Thyroscine : عند المراهقين ، زيادة التوتر العصبي ، ارتفاع درجات الحرارة ، الرجفان الثانوي ، فقدان الوزن كلها اسباب يمكن أن تبين أعراض التسمم الدرقي ، اذا كانت هذه الأعراض موجودة فمن المهم اختيار TSH المصل و الذي يمكنه أن يبين تأثير هذه الأعراض على زيادة مستوى Thyroxine في الدم . العلاج المزمن بواسطة T4 عند المرضى كبار السن يمكنه أن يزيد من خطر هشاشة العظم و التليفات الشريانية (Fisher, 1991)

4-الأمراض المختصة في إدارة انخفاض الغدة الدرقية

Special problems in management of Hypothyroidism

Myxedema and coronary artery disease 1-4

يحدث Myxedema عند الأشخاص المسنين و عادة تكون مرتبطة بأمراض الشرايين و القلب في هذه الحالة المستويات المنخفضة للهرمون الدرقي يقوم بحماية القلب ضد زيادة إحتياجاته التي يمكن أن تنتج إحتشاء القلب . تعديل Myxedema يجب ان يتم بحذر لتفادي حدوث الكثير من الأخطار الجانبية ، أما الإستعادة المكتملة لمرحلة الثبات Euthroid فيمكن أن لاتكون ممكنة عند المرضى المصابين بأمراض القلب و الشرايين (Fisher, 1991)

2-4 القصور الدرقي myxedema coma

هي المرحلة الأخيرة من القصور الدرقي ترتبط بانخفاض سكر الدم , أعراض اخرى تؤدي الى صدمة ثم الموت الفيزيولوجية الممرضة ل myxedema coma : تشمل ثلاثة مراحل :

➤ إحتباس CO2 مرتبط بزيادة محسوسة في مركز التنفس

➤ عدم توازن الألكتروليتات و السوائل مع_hyponatremia

➤ انخفاض درجة الحرارة و تسجيل ما يقارب 24°C كدرجة حرارة الجسم اما بالنسبة لإختبارات المصل فتكون ثابتة مع زيادة إنخفاض نشاط الغدة الدرقية

توجيه myxedema coma هو حالة طبيعية طارئة ، المريض يجب أن يعالج في أقصر وقت ممكن و من المستحسن إعطاء كل المستحضرات عبر الحقن الوريدي لكن يتميز لأشخاص المرضى ب myxedema coma بضعفهم لامتصاص الأدوية من الطرق الأخرى. حيث السائل الموجودة داخل الوريد يجب أن توجه بحذر لتفادي الفرط في أخذ الماء ، هؤلاء المرضى يملكون مجموعة كبيرة حرة من مواقع ربط T_3 و T_4 على مستوى امصالحهم و التي يجب أن تشعل عندما تكون هناك كمية كافية من Thyroxine الحر لتؤثر في ميتابوليزم الأنسجة و تبعاً لذلك العلاج الخياري ل Myscedema coma هو إضافة جرعات Levothyrox بالحقن الوريدي عادة يقارب 300-400 ug و هذا مبدئياً و تتبع ب 50 ug يومياً. يمكن كذلك ان يستعمل T_3 الداخلى الوريدي لكن قد يكون أكثر سمية و صعوبة . يظهر Hydrocortisone داخل الوريد عند المرضى الذين يتميزون بعجز الغدتين النخامية و الأدرينالية لكن يتحمل بانه ليس ضرورية عند العديد من مرضى mexedema اولية و ابتدائية .

علاجياً أثبت التحسن بزيادة درجة حرارة الجسم و عندما يكون المريض قادراً على التنفس طبيعياً المساعدة بالتنفس الإصطناعي يمكن أن تزول و التحسن الثابت يمكن أن يستمر (Jordam ,1955)

3-4- مرض هاشيموتو (Hashimoto)

يعود اسم مرض هاشيموتو إلى هاكارو هاشيموتو (Hakaru Hashimoto) ، الذي وصف اعراض المرض في عام 1912 فعند 4 مرضى يعانون من تسلل ليمفاوي ليفي منتشر مع ضمور متني (atrophy parenchymateuse) و هو الشكل الأكثر شيوعاً من قصور الغدة الدرقية ، من الناحية النسيجية ، نجد حمة درقية (parenchyme) يغزوها ارتشاح مكون من الخلايا الليمفاوية ، و عدد قليل من خلايا البلازما والخلايا اللمفاوية التي تنظم نفسها في بعض الأحيان في بصيلات . حيث تفصل حويصلات الغدة الدرقية عن بعضها البعض . و يتضاعف حجم الغدة الدرقية ثلاث مرات ، ويأخذ قواماً صلباً ومطاطياً ، ويشكل تضخماً دراقاً منتشراً ومتجانساً.

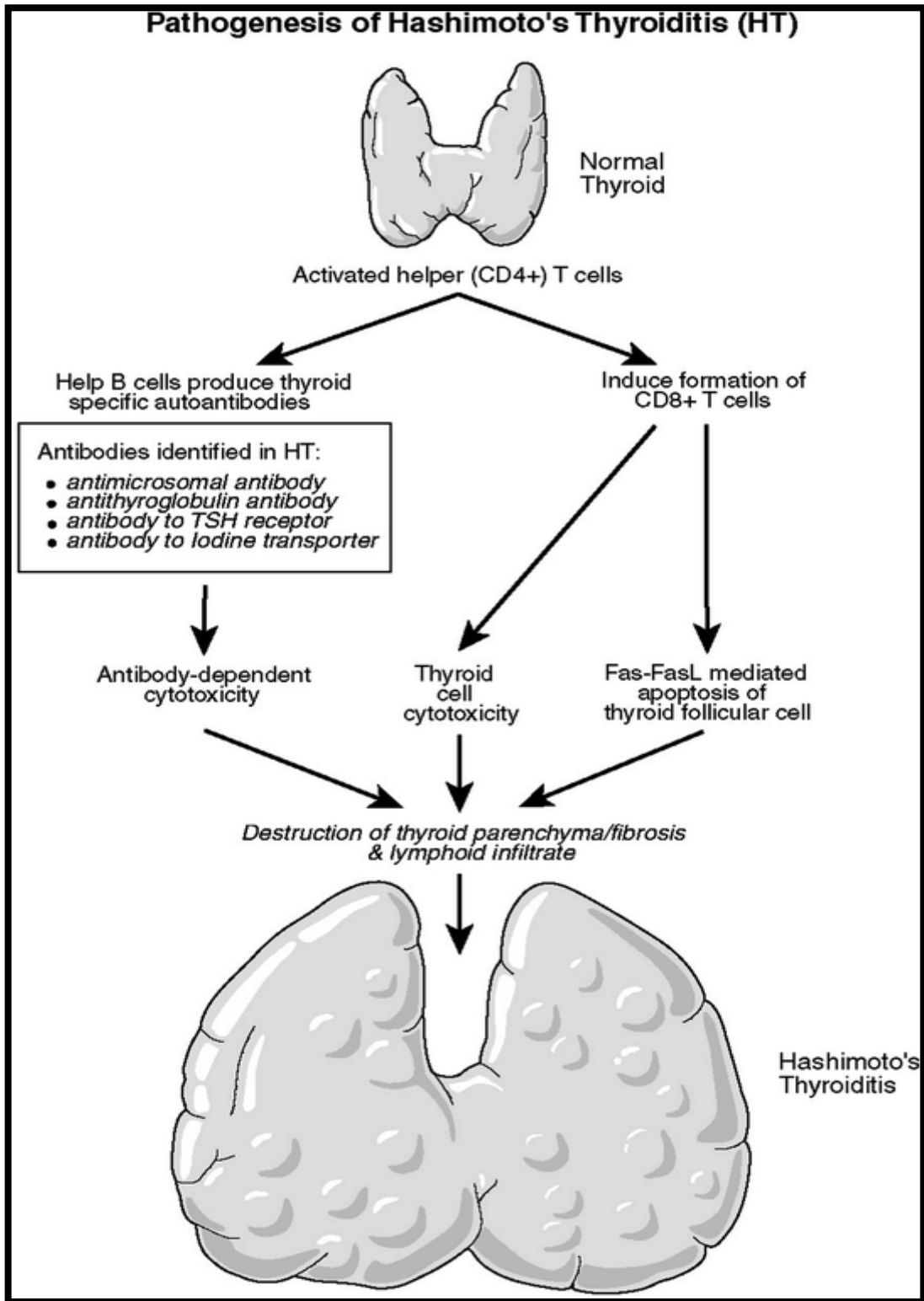
من وجهة نظر بيولوجية ، نجد بشكل كلاسيكي مستوى TSH مرتفعاً أكبر من 4 mIU / لتر ، ومستويات هرمون T_4 طبيعية إلى منخفضة ومستويات عالية من الأجسام المضادة لـ TPO و / أو Tg ، على مستوى المناعة ، يتطور رد فعل مناعي عبر الخلايا الليمفاوية في الغالب $Th1$ (المناعة الخلوية) ، والتي تتكون من تنشيط الضامة والخلايا الليمفاوية $CD8 + T$ مع إنتاج السيتوكينات (interféron-gamma, TNF-beta, IL-2, IL-10)، يؤدي رد الفعل المناعي هذا إلى التدمير الخلوي للخلايا الدرقية عن طريق تعزيز موت الخلايا المبرمج. تحدث أيضاً تفاعلات مناعية تشمل الخلايا الليمفاوية Type 2 helper cells ($Th2$) ، مما يؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة لـ TPO ومضادة لـ Tg ، مما يؤدي إلى تدمير تدريجي لأنسجة الغدة الدرقية وضمور الغدة

وراثياً ، هناك ارتباط بين التهاب الغدة الدرقية ووجود مستضدات معينة للتوافق النسيجي (HLA-DR ، HLA-B8-DR3 ، HLA-DR5 (Beumer et al , 2013) (Tomer , 2010) ، بالإضافة إلى بعض جينات الحساسية قد يكون الجين CTLA4 مسؤولاً عن ظهور الأجسام المضادة للغدة الدرقية (Jacobon et al , 2007)

ترتبط العدوى الفيروسية بالتهاب الغدة الدرقية في هاشيموتو ، وخاصة فيروس التهاب الكبد الوبائي (C) (le virus de l'hépatite C)، الذي يعاني 15٪ من المصابين به من إصابة بالغدة الدرقية.

1-3-4 اعراض التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو

- تضخم الغدة الدرقية أي تورم في مقدمة العنق بسبب تورم الغدة الدرقية
 - الشعور بامتلاء أو ضيق في الحلق
 - صعوبة في ابتلاع الطعام أو السوائل
 - التعب. النسيان. كآبة؛ جلد خشن وجاف بطء ضربات القلب زيادة الوزن؛ إمساك؛ وعدم تحمل البرد
 - كما يمكن أن لا تظهر أي أعراض على الشخص المصاب بالتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو ؛
 - قد يكون اختبار الدم العادي هو المصدر الوحيد للمعلومات لإظهار ذلك
 - هرمونات الغدة الدرقية غير متوازنة
- (لا يوجد علاج لالتهاب الغدة الدرقية لدى هاشيموتو ، ولكن يمكن علاجه والسيطرة عليه من خلال استبدال هرمون الغدة الدرقية (حبة صغيرة ، عادة ما تؤخذ مرة واحدة يومياً) واختبارات الدم المنتظمة للتحقق من مستويات هرمونات الغدة الدرقية. إذا تُرك التهاب الغدة الدرقية في هاشيموتو دون علاج ، فقد يتسبب في مزيد من المضاعفات ، مثل تغيرات الدورة الشهرية ، ومنع الإباضة ، وزيادة خطر الإجهاد
- بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن يؤدي ترك الكثير من بدائل الهرمونات دون أن يلاحظها أحد إلى ظهور أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية (National Women's Health Information Center ,2001) ،



الشكل 6 : يوضح فيزيوباتولوجيا مرض هاشيموتو HASHIMOTO PATHOPHYSIOLOGY

(Ajjan et al , 2015)



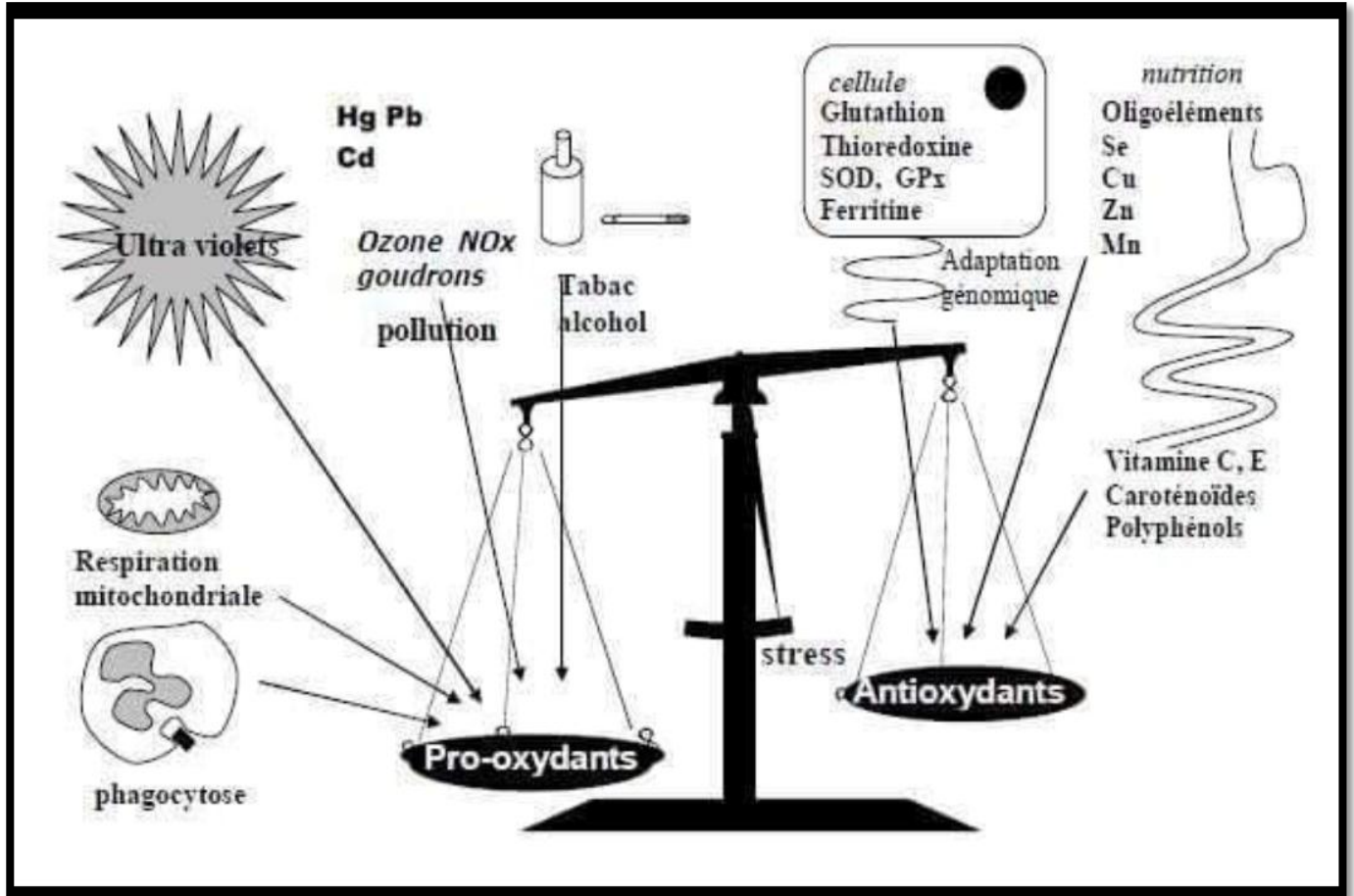
الفصل الثاني : الاجهاد التأكسدي و مضادات الاكسدة



الفصل الثاني : الاجهاد التأكسدي و مضادات الاكسدة

اولا- الاجهاد التأكسدي

في الشروط الفيزيولوجية المناعية يقوم الاوكسجين بانتاج مؤكسدات نشطة ذات خاصية سامة على مستوى عضية الميتوكوندري من بين هذه المؤكسدات (ROS) species بما في ذلك الانواع الاكسجينية النشطة reactive oxygen و الانواع النيتروجينية nitrogen species لها خصائص التأكسد و هذه العملية تجعلها تتفاعل مع سلسلة من مواد التفاعل البيولوجية مثل البروتينات و اليبيدات و الحمض النووي DNA و ذلك على المستوى الجزيئي بالاضافة لهذا يمكن لهذه المؤكسدات ان تتعامل كرسل ثانوية لتقوم بتنشيط مختلف العوامل و الجينات المسؤولة على تطور مختلف الامراض في الحقيقة المؤكسدات النشطة تنتج كذلك تحت تأثير مؤكسدات من المحيط الخارجي ، و بالفعل قد تبين ان تناول الكحول alcohol او الادوية drugs او التعرض الى الاشعة فوق البنفسجية Ultra violet او التلوث ، كلها تؤدي الى زيادة مفرطة في انتاج الجذور الحرة Free radicals في العضوية و هذا يؤدي الى ضعف دفاعات الانظمة المضادة للتأكسد و بالتالي ظهور عطب على المستوى النسيجي و عموما يعرف الاجهاد التأكسدي Oxidative strrss على انه ينتج نظرا لاختلال التوازن بين المؤكسدات الطلائية و انظمة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد antioxidants (شكل 7) و هذا الاختلاف يكون مرافق بتخريبات جزيئية على مستوى الانسجة ، و بالتالي حاليا اصبح الاجهاد التأكسدي oxidative stress يعتبر مؤشرا للعديد من الامراض ان لم يكن كلها و هو يدل على علاقة وطيدة بين الانظمة المضادة لأكسدة الدفاعية (antioxidants defense system) و تطور عدد الاصابات المختلفة (Lamas-paz et al , 2018)



الشكل 7 : يوضح التوازن بين الأنظمة المؤيدة للأكسدة و مضادات الأكسدة

Balance the pro-oxidant and antioxidant systems (Arantza et al ,2018)

المواد المؤيدة للاكسدة : Pro-oxdyant

مضادات الاكسدة : Antioxydants

التلوث : Pollution

الكحول : Alcool

الاشعة فوق البنفسجية : Ultra violets

البالعات : Phagocytes

الاجهاد : Stress

التبغ : Tabac

-الجدور الحرة

1-تعريف الجدور الحرة

يمكن تعريف الجدر للحر بانه ذرة او جزيئة او جزء من الجزيئة تمتلك الكترونا حرا في مدارها الخارجي مما يجعل منه مركبا غير مستقر بحاجة للاندماج مع الكترون لخر لتحقيق الاستقرار (Finkler et al , 2014)

يمكن تشكيل الجدور الحرة من خلال العمليات التالية :

✓ إضافة إلكترون حر إلى جزيء غير جذري $NR + e \rightarrow R \cdot$

✓ فقدان إلكترون من جزيء غير جذري $NR - e \rightarrow R \cdot$

✓ الإنقسام المتماثل للرابطة التساهمية $A=B \rightarrow A \cdot + B \cdot$

تعتمد تفاعل الجدور الحرة على العناصر الموجودة :

إذا واجه أحد الجدور جذرا آخرًا فسيكون الناتج غير جذري $A \cdot + B \rightarrow AB$

إذا التقى الجدر مع غير جدر فسيتم تكوين جدر جديد $A \cdot + B \rightarrow A+B \cdot$

وستعطي أصلا لسلسلة تستمر حتى يلتقي الجدر بجدر آخر أو مضاد للكسدة

(Wolinsky & Thompson,1998) (Clarkson& Thompson et al. ,2000) (Maclaren,2007)

2- أنواع الجدور الحرة :

◀ الجدور الأولية :

الجدور الحرة الأولية وهي التي تشكل مجموعة محدودة من المركبات الجذرية و تشتق من الأوكسجين عن طريق الإختزال إلى إلكترون واحد مثل جذر فوق الأوكسيد (O_2^-) و جذر الهيدروكسيل ($HO \cdot$) أو من النيتروجين مثل أول أكسيد النيتروجين ($NO \cdot$) التي تلعب كل منها دورا خاصا في علم وظائف الأعضاء (Darley-Usmar et , 1995)

◀ لجدور الثانوية :

تتشكل عن طريق تفاعل الجدور الأولية

◀ أنواع أخرى مشتقة من الأوكسجين :

تتواجد أنواع مشتقة من الأوكسجين و تتضمن الأوكسجين الاحادي oxygen singulet (1O_2) و بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide (H_2O_2) وبيروكسينيتريت peroxynitrite ($ONOOH$) و هذه الأخيرة ليست جذورا حرة و لكنها أيضا نشطة و يمكن أن تكون سلائف لبعض الجدر (Dellatre ,2005)

3-أنواع الجدور الحرة النشطة ROS

أنواع الجدر الاكسجينية النشطة reactive oxygen species (ROS) تشتق من الأوكسجين أو النيتروجين و يمكن إنتاجها عن طريق التمثيل الغذائي للخلية و كذلك عن طريق التعرض المرضي أو البيئي , تشترك كل هذه الأنواع المتفاعلة

في نفس الخاصية فهي غير مستقرة نسبيا و في الواقع لها عمر قصير جدا بشكل عام يبلغ نصف عمرها 10^{-9} الى 10^{-6} ثواني بالنسبة لأكثر الأنواع الغير مستقرة (Tessier & Marconnet ,1995) حتى بضعة عشرات من الثواني بالنسبة ل



و يجب ألا تسمح الحياة للأنواع المؤكسدة النشطة reactive oxygen species (EOR) بأن يكون لها عمل رئيسي و قدرتها على إنتاج تفاعلات متسلسلة و في الواقع يمكن لكل نوع أن يولد نوعا جديدا

3-1: الأنواع المؤكسدة الجذرية:

3-1-1: الأنواع الأوكسجينية النشطة ROS

و هي مشتقات أو أنواع الأوكسجين النشطة تحتوي على الأوكسجين و تكون أكثر تفاعلا من الأوكسجين الموجود في الهواء و تنتج بتركيز ضعيفة لإستعمالها من طرف الخلية في الطرق الأيضية لها و يكون هذا الإنتاج مراقبا بواسطة جهاز دفاعي مضاد للأكسدة (Urso et al,2003)

و تعتبر الأنواع الأوكسجينية النشطة هي الأكثر سيادة و قوة فيواسطة بنيتها الكيميائية يمكنها التفاعل مع أنواع نشطة أخرى (Saran et al ,1999)

← الجذر فوق الأوكسيد (O_2^-)

تستخدم الثدييات حوالي من 85-90 من أوكسجين الذي تأخذه الخلايا الحيوانية من البلازما بواسطة الميتوكوندريا و ذلك لأكسدة المواد الغذائية لإنتاج الطاقة الأيضية أي فقد الألكترونات التي تستقبلها حوامل الإلكترونات مثل Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) و Flavin mononucleotide (FMN) و flavin adenine (FAD) و dinucleotide و بدورها تعاد أكسدة هذه المركبات المختزلة بالأوكسجين الموجود في الميتوكوندريا و ينتج عن ذلك ATP حسب التفاعل



إن الإنزيم النهائي في سلسلة نقل الألكترونات cythochrome c oxidase يضيف 4e^- للأوكسجين إلا أنه خلال عملية مرحلية تتولد أنواع الأوكسجين المختزلة جزئيا (منقوصة الإلكترون) و هو ما يعرف بجذر فوق الأوكسيد (O_2^-)



جذر فوق الأوكسيد أيضا عن طريق إنزيم NAPH oxidase المتواجد على مستوى الخلايا الطلائية الوعائية كما يمكن أن ينتج هذا الجذر عن طريق الأكسدة الذاتية للمواصلات العصبية (الأدرينالين , الدوبامسن ... الخ) و المركبات الكبريتية و مرافقات الإنزيمات المرجعة (FADH_2 , NADH_2) (Halliwall & Guettridje ,1999)

يتم التخلص من جذر فوق الأوكسيد بواسطة إنزيم super oxid dismutase (SOD) و يوجد نوعين من SOD يمتلك احدهما النحاس و الزنك في موقعه النشط و يسمى Cu-Zn-SOD و يتمركز اساسا في السيتوبلازم اما للاخر فيحتوي على المنغنيز (Mn) و يسمى Mn-SOD و يتواجد في الميتوكوندريا (Jay et al , 2006)

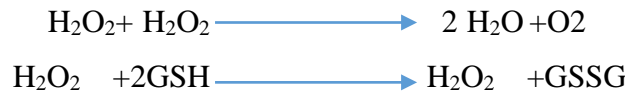


- Hydrogen peroxide بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)

لا يعتبر بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 جذرا حرا و إنما جزيئا فعالا ينتج خلال الإرجاع غير التام للإلكترونات بوجود إنزيمات الأكسدة (aminoacide oxidase glycolate oxidase و urate oxidase) المتواجدة أساسا في الليزوزوم و من جهة أخرى يعتبر الغشاء الخارجي للميتوكوندري موقعا لإنزيم monoacide oxidase القادر على تشكيل H_2O_2



تنظم التراكيز المرتفعة لـ H_2O_2 بواسطة إنزيم catalase المتواجد في البيروكسيوزوم حيث يقوم بتحفيز تحول H_2O_2 بينما يقوم إنزيم glutathion peroxydase المتواجد في السيتوبلازم بتحفيز تفاعل أكسدة (GSH) glutathione بوجود H_2O_2 (Handy et al ,2012)



← جذر الهيدروكسيل radical hydroxyle (HO^\bullet) :

يتشكل HO^\bullet ابتداء من H_2O_2 في تفاعل غير إنزيمي يتم تحفيزه بأيونات الحديد Fe^{+2} يسمى هذا التفاعل بتفاعل Fenton



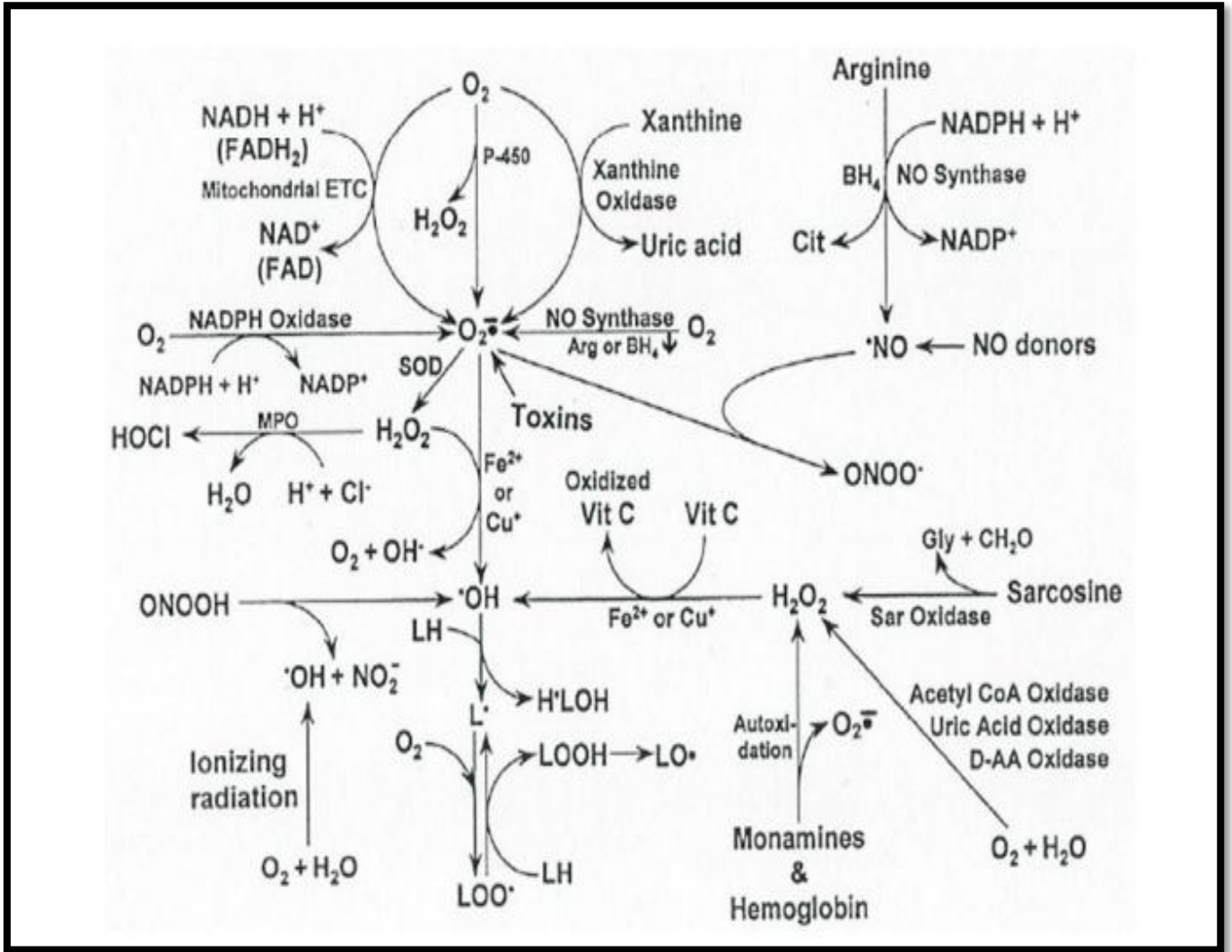
يعتبر جذر الهيدروكسيل جزيئ نشطا جدا و يمكن ان يتفاعل مع البروتينات و الأحماض النووية و الليبيدات و غيرها من الجزيئات ليغير من تركيبها و يسبب تلفا للانسجة رغم تميزه بفترة حياة قصيرة جدا قدرت بحوالي 10^{-9} ثانية؛ يساهم O_2^\bullet أيضا في إنتاج هذا الجذر عن طريق تفاعله مع H_2O_2 و يسمى بتفاعل Haber-Weiss (Valko et al ,2007)



تعتبر الأنواع الأكسجينية النشطة (ROS) الأكثر نشاطا و إنتشارا في الأوساط البيولوجية و يمكنها ان تتفاعل مع مركبات كيميائية اخرى معطية انواعا اكثر فعالية مثل تفاعل H_2O_2 مع ايون الكلور لتشكيل حمض الإيبوكلوريس Hypochlorous acid (HOCL) بوجود إنزيم myeloperoxydase (MPO) (jing & Zhang ,2013)

MPO





الشكل 8 : يوضح مصادر الأنواع الأوكسجينية النشطة

Reactive oxygen sources (Reiter et al , 2003)

Monoamine : احادي الأمين

Hemoglobin : الهيموغلوبين

Autoxidation : اكسدة تلقائية

Oxidized : مؤكسد

2-1-3: الأنواع النيتروجينية النشطة

هي مجموعة فرعية من المؤكسدات المشتقة من أكسيد النيتريك أو أول أكسيد النيتروجين ينتج جذر أوكسيد الأزوت (NO)radical nitroxid في الأنسجة البيولوجية بواسطة أنزيم Nitric oxide syntase (NOS) عن طريق أكسدة الحمض الاميني L-arginine الذي يلعب أدوارا فيزيولوجية مهمة فهو يعتبر كناقل عصبي و منظم لضغط الدم و له دور في آليات الدفاع المناعي و إسترخاء العضلات الملساء؛يملك جذر NO° إستقرارا أكبر في الأوساط المنخفضة الأوكسجين (أكثر من 15 ثانية) كما أن ذوبانه في الأوساط المائية و الدهنية يجعله أكثر إنتشارا في السيتوبلازم و الأغشية الخلوية (Valko et al, 2007) يمكن لهذا الجذر أن يتفاعل مع O₂ و H₂O لتشكيل النترات و أيون النيتريت على التوالي بالإضافة إلى إمكانية إتحاده أيضا مع O₂° خلال التفاعلات الإلتهايبية لإنتاج كميات معتبرة من أيون ONOO° الذي يعتبر من أكثر الجذور المؤكسدة للجزيئات البيولوجية خاصة منها الدهون و ADN (Carr et al, 2000)



2-3: الأنواع المؤكسدة غير الجذرية :

← الاكسجين الأحادي Singlet oxygen (O₂¹) :

له نفس التركيب الالكتروني للأوكسجين و لكنه مرتب بشكل مختلف أي أن الإلكترونات الغير مزدوجة في البداية للطبقة الخارجية قد تم إقرانها لذلك فهو ليس جذرا (Gutteridge & kalll, 2007) ينتج عن طريق التحفيز الضوئي كما يمكن أن يكون إنتاجه بوجود إجهاد تأكسدي محفز بواسطة تنشيط الخلايا البالعة الكبيرة (macrophage) أو خلال عملية أكسدة الدهون كما أنه يمكن أن يلحق أضرار خلوية بتفاعله مع الدهون و البروتينات و ADN وذلك حسب مواقع إنتاجه (Gutteridge & Halliwell, 1999)

← بيروكسينيتريت (NO-3°) Peroxynitrite :

ظهوره سريع جدا حيث يتكون من خلال 2ROS و يتم إنتاجه بسرعة كبيرة اثناء عملية الاجهاد التاكسدي



← حمض الهيبوكلوروس (HClO) Hypochlorous acid :

يتشكل حمض الهيبوكلوروز من H₂O₂ وبدلا من أن يتحول إلى ماء و بوجود الكميات العالية من الكلور (140 ملي مولر) يقوم إنزيم myeloperoxidase (MPO) بإنتاجه (HClO) و يعتبر مؤكسدا قويا ' يتفاعل هذا الأخير مع O₂° لإعطاء جذر HO° (Saram et al, 1999)



وهذا الأخير له قابلية العبور عبر الأغشية البيولوجية وبالتالي يمكن ان يقوم بتغيير مكونات البروتين في الخلية بسبب قدرته المؤكسدة القوية (Powers & Jackson,2008)

4-مصادر الجذور الحرة :

الكائن البشري يتعرض لعدة عوامل مختلفة قادرة على إحداث الجذور الحرة (Manzo et al , 2010) و من بين هذه المصادر :

1-4 المصادر الخارجية :

يمكن تمثيل المصادر الخارجية من خلال العوامل البيئية و التلوثات المختلفة و الكيميائية و كذلك التلوث بالمعادن الثقلي (Priyadarsi , 2005)

• 2-4 المصادر الداخلية:

➤ الميتوكوندري:

من بين المصادر الرئيسية لانواع الاكسيجينية النشطة ROS تحت الظروف الفيزيولوجية هي عضوية الميتوكوندريا . يحتوي الغشاء الداخلي للميتوكوندريا جهاز سلسلة نقل الالكترون لانتاج طاقة على شكل ATP و بشكل دائم يقوم بانتاج انيون فوق الاكسدة (O₂•) Superoxido amion وبشكل تقريبي حوالي 1-2% و قد يصل الى 4% من كمية الاكسجين المستهلكة تتحول الى (O₂•) اما الجهة الداخلية لغشاء الميتوكوندريا يحمل انزيم monoamine oxidase الذي يؤدي الى تشكيل كميات مهولة من بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) Hydrogen peroxyde تصب في كل من حشوة الميتوكوندريا Mitochondrial Matrix وكذلك بالمثل في السيتوزول Cytosol مباشرة (Noori , 2012) .

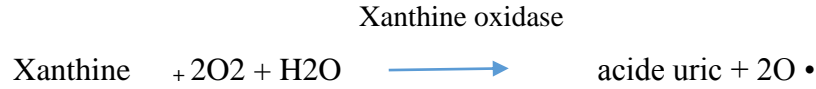
➤ إنزيم NADPH oxidase

يتواجد جهاز مهما جدا لانتاج كميات معتبرة من (O₂•) يتمثل في انزيم NADPH Oxidase يتواجد في الخلايا الدموية المتعادلة Neutrophils و يتكون هذا الجدر نتيجة تنشيط الخلايا البالعة بما فيها المتعادلة و أحادية النواة و الكبيرة و بوجود أجسام غريبة مثل البكتيريا و بالتالي يقوم انزيم NADPH oxidase بإنتاج كميات عالية من الجذر (O₂•) بتحويل الإلكترونات من NADPH إلى NADP⁺ و 2O₂ (Rey & Pagano, 2002)



➤ إنزيم xanthine oxidase(XO)

يعتبر XO مصدرا مهما لإنتاج كل من $O_2\bullet$, H_2O_2 من خلال أكسدة xanthine او hypoxanthine الى حمض اليوريك خلال الأمراض الإلتهابية (Kelley et al ,2010) كما يمكن لهذا الانزيم في حد ذاته ان يقوم بتحفيز تفاعل $NO\bullet$ مع $O_2\bullet$ لكي يشكل ويكون كميات وفيرة من التيروكسي نيتريت النشطة $OONO\bullet$ reactive peroxynitrite (Godber et al 2000)



➤ إنزيم nitric oxide synthase (NOS)

يتم إنتاج $NO\bullet$ في الأنسجة الحيوانية بواسطة إنزيم NOS الذي يتواجد على ثلاثة أشكال و هي endothelial (Enos) و neuronal nitric oxide synthase (Nnos) و inducible nitric oxide synthase (synthase) ينظم على الشكلين الأول و الثاني بوجود أيونات الكالسيوم و يحفز ان أكسدة L-arginine في وجود الأوكسيجين الجزيئي و tetrahydrobiopterin (BH_4) و NADPH كمرافقات إنزيمية لإنتاج كميات منخفضة من $NO\bullet$ قصد أداء وظائف فيزيولوجية معينة بينما يعمل Inos بطريقة مستقلة عن الكالسيوم و يكون منظما بواسطة NFKB وينشط بوجود وسائط إلهابية مثل السيتوكينات و النواتج البكتيرية فيؤدي إلى إنتاج كمية من NO radical أكبر ب 100 مرة من تلك المنتجة من طرف الإنزيمات الأساسية. في غياب L-arginine أو tetrahydrobiopterin لوجود إجهاد تأكسدي يحدث إرجاع الأوكسيجين الجزيئي الى $O_2\bullet^-$ superoxid radical (Lavie ,2015).

➤ إنزيم Myeloperoxidase(MPO)

ينتج إنزيم myeloperoxidase من طرف الخلايا المتعادلة و الأحادية خلال تنشيطها بسبب عدة عوامل كدخول الأجسام الغريبة و يستعمل H_2O_2 لإنتاج حمض hypochlorous (HOCL) كما يملك إنزيم Myeloperoxidase نشاطية peroxidase الذي يؤكسد العديد من المواد العضوية لتشكيل أنواع نشطة أخرى (wassmann & al,2004).

➤ إنزيم Cyclogenase و lipoxygenase(LO)

يعتبر إنزيم 5-lipoxygenase مصدرا مهما لإنتاج ROS في الخلايا اللمفاوية (Bonizzi and al,2000) ويقوم هذا الإنزيم بأكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة في مواقع كربونية لإعطاء أحماض الهيدروبيروكسيل (LOOH). تؤكسد العديد من الإنزيمات النوعية مثل : 5-Lipoxygenase (15-LO) 12-Lipoxygenase (12-LO) 5-lipoxygenase (5-LO) حمض Arachidonic لتعطي مركبات تحدث تغييرا في توازن الأوكسدة و الإرجاع متسببة في تحريض مسالك نقل الإشارة و تعبير المورثات (Yamamoto ,1992). يتدخل Lipoxigenase (LOX) ايضا في إنتاج جزيئات H_2O_2 على مستوى الخلايا اللمفاوية بعد إرتباطه مع CD28 و بالاستجابة إلى الأنترلوكين 1 (Bonizzi and al,2000).

يساهم إنزيم cyclogenase في إنتاج ROS في الخلايا المحفزة بواسطة عامل النخر الورمي Tumor necrosis factor (TNF) و interleukin 1 الأنترلوكين 1 و السكريات الليبيدية البيكتيرية (Fang et al, 1995)

➤ المعادن

تعتبر أيونات المعادن المرجعة الموجودة بشكل حر مثل النحاس و الحديد محفزات قوية في تفاعلات الأكسدة فتفاعل أيونات الحديد بشكلها المرجع (Fe^{2+}) مع H_2O_2 في وجود الأوكسجين تتشكل جذور أكثر أكسدة من نوع ferryl (Fe^{2+}) و Perferyl (FeO_2^+) و التي تؤدي إلى إدخال الليبيدات في سلسلة تفاعلات الأكسدة كما أن تفاعل H_2O_2 مع أيونات الحديد يؤدي إلى تشكيل hydroxyl-radical HO^* الأكثر فعالية و أكسدة للجزيئات البيولوجية (Reis & Spickett , 2012)

يمكن للعوامل البيئية و الأشعة المؤينة مثل UV والأجسام الغريبة و التعرض لدخان السجائر أن ترفع من إنتاج ROS (Halliwell & Gutteridge,1999)

الجدول 4 : يلخص المصادر الأساسية للجذور الحرة (داخلية و خارجية)

(Halliwall ,2006 Durackova,2008 Rees et al,2008)

المصادر الداخلية	المصادر الخارجية
-NADPH Oxidase	-
-respiratory chain	- لمواد السامة البيئية
-peroxisomes	- إشعاعات أيونية
-Cytochrome p450	- إشعاعات UV
-Cyclo –oxygenase	-المجالات الكهربائية
-Lipo-oxygenases	- السيثوكينات المؤيدة للإلتهابات
-Phagocytes	- التدخين
-reaction of transition ions	- علاج كيميائي
-inflammation	- الأوزون
-Atherogenesis	
-intensive exercises	

5-المواقع الخلوية لتشكيل الجذور الحرة :

تشكل الجذور الحرة في الخلايا خلال العمليات الإستقلابية الطبيعية المتنوعة بعد التعرض للإشعاعات الأيونية أو بعد تناول الادوية أو بسبب ايض xenobiotics الى جذور حرة و يعود ذلك لتوفر الاكسجين الجزئي و قابليته لاكتساب الالكترونات كما يعتبر الاكسجين الذي يشكل الجذور الحرة ناتج ايضي اولي او ثانوي للتفاعلات الخلوية للجذور الحرة و بالتالي تحديد مواقع التخليق فيما يلي (McGarry et al , 1999)

5-1-الغشاء البلازمي plasma membrane:

تكون جذور الغشاء البلازمي الحرة مرتبطة بانزيمات (Lipoxxygenase Cyclooxygenase) المشتقة من ميتابوليزم الحمض الدهني Arachidonic –acid حيث الاكسدة الانزيمية له على مستوى الغشاء ستلزم وجود Cyclooxygenase مؤدية الى فعالية بيولوجية عالية لمنتجات prostaglanu , thromboxanes و تقلل من نشاط مواد Anaphlaxis التي تستلزم وسائط تحتاج الى من C و O لانتاج الجذور الحرة و بالموازاة مع ذلك البالعات (phagocytosis) على غرار leukocytes و وحيدات النوى (monocytes) تقلل من انتاج اصناف الاوكسجين كنوع من الدفاع ضد غزو العضيات الدقيقة (micro organism)

5-2-الميتوكوندريا:

على الرغم من ان سلسلة نقل الالكترون لتكوين الماء يعتبر فيها الاوكسجين (O) المعطي للالكترون و في هذه العملية التي تتطلب انزيم cytochrome c-oxidase تتم على مستوى الميتوكوندري و حيث ان تكوين جذر فوق الاكسيد (super oxide) (تتاثر بتفاعلات السلسلة التنفسية المتمركزة في غشاء الميتوكوندري فإن هذه العوامل الحيوية و التي تتضمن ايضا مركبات nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) المرتبطة (NAD Linked) , Succinated , ADP, تؤثر على انتاج جذور الميتوكوندري و العملية التنفسية معا.

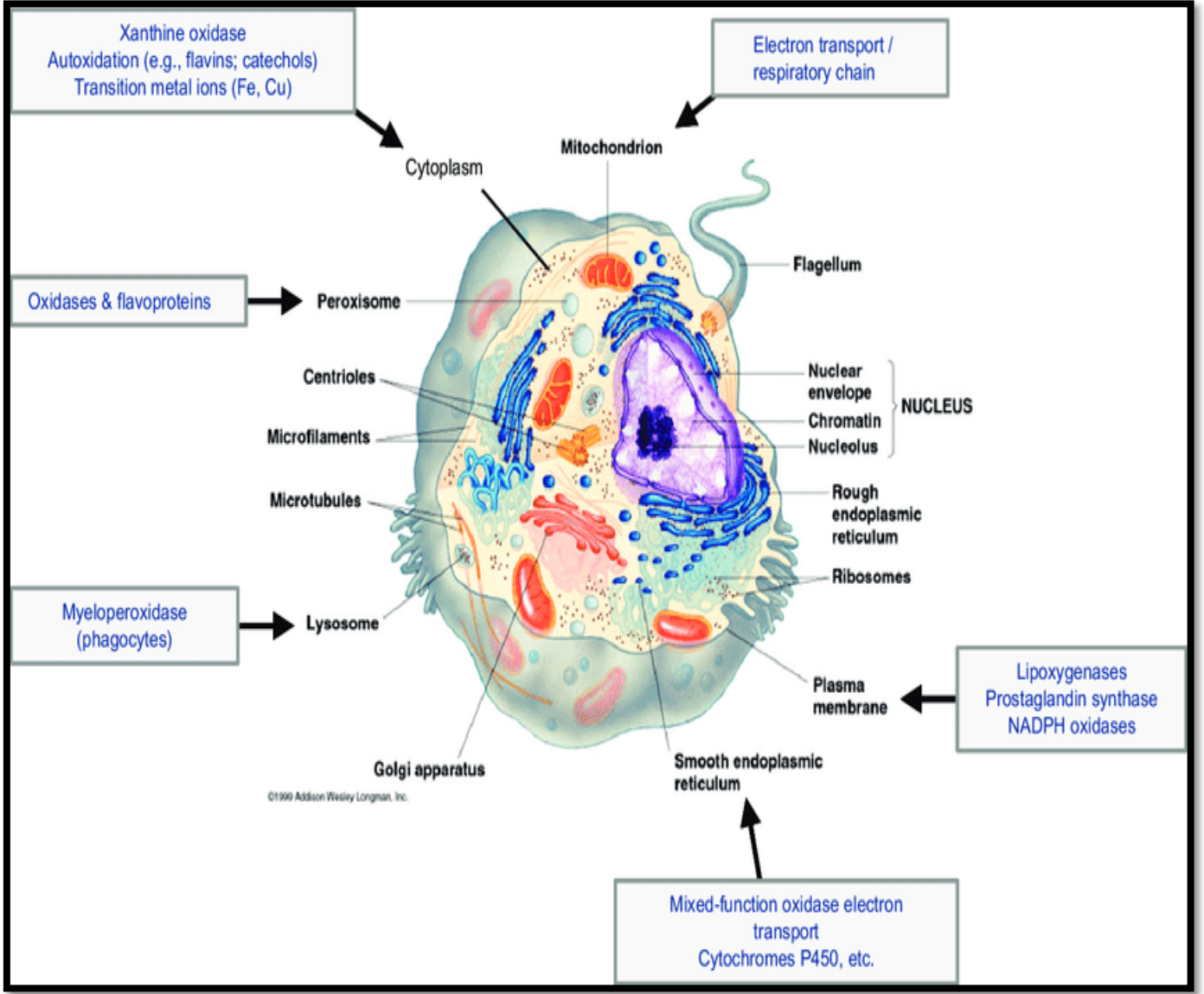
وضحت الدراسات على الميتوكوندري المعزولة من مختلف الخلايا و أنسجة الثدييات بأن منطقة ubiquinone- cytochrome b هي أحسن مكان لتشكيل جذور فوق الأوكسيد ' يرجع تكون هذا الجذر في هذه المنطقة للأكسدة الذاتية ل ubiquinone ونظرا لإحتواء الميتوكوندري على انزيم SOD فإن القليل منه في السيتوبلازم يتحول يتحول إلى فوق أوكسيد الهيدروجين H₂O₂ قبل إنتقاله إلى السيتوبلازم

5-3-المكونات القابلة للذوبان في السيتوزول soluble compoments of cytosol

العديد من مكونات الخلية على غرار thiol,hydroquinone,flavins,cathecholamine,tetrahydroproteines قادرة اثر عملية اكسدة -ارجاع ، على تخليق جذور حرة. و في كل هذه الحالات فإن جذر superoxide يؤدي إلى تشكيل (peroxide anion) و (H₂O₂) هو اول منتج للتفاعل، كما يمكن لأنزيمات cytosol أثناء مرحلة عملها أن تخلق جذورا حرة و تشمل هذه الأنزيمات flavoproteine , xanthine oxidase , tryptophane derhydrogenase , dehydrogenase و aldehyde oxidase و قد بينت دراسات حول مصادر الأنزيمات المسببة لإنتاج الجذور الحرة أن قياس الأنزيمات ، العوامل المرافقة (cofactors) تركيز مادة التفاعل (substrate concentration) و ضغط الأوكسجين (oxygen tention) يمكنها كلها ان تقدر مجالات إنتاج الجذور داخل الخلية (Rehman et al , 1999)

4-5- لشبكة الإندوبلازمية و الغشاء النووي:

كلتا العضيتين تحتوي على السيتوكروم cyt p450 , cyt-b5 الذين يمكنهما أكسدة الأحماض الدهنية عديدة الروابط غير المشبعة و Xénobiotics و O₂ المرجع بالإضافة إلى ذلك فإن Flavoproteines المرتبطة بإنزيمات السيتوكروم المرجعة cytochrome reductase يؤدي إلى إنتاج جذور أوكسجينية ميكروزومية تنتج سيتوكرومات الغشاء النووي و الغشاء الميكروزمي جذر فوق الأوكسيد superoxide مباشرة و ذلك بنقل إلكترون واحد كما تستطيع أن تنتج جذر فوق أكسيد الهيدروجين و ذلك بإحلال المعقد peroxy-cytochrome يتدخل إنزيم oxidase المتضمن معقدات flavins في إنتاج الجذور الحرة و غياب مواد السيتوكروم cyt- p450 كمادة تفاعل و الذي يتطلب وجود NADPH



الشكل 9 : يوضح المواقع الخلوية لتشكيل الجذور الحرة CELLULAR SITES OF FREE RADICALS GENERATION

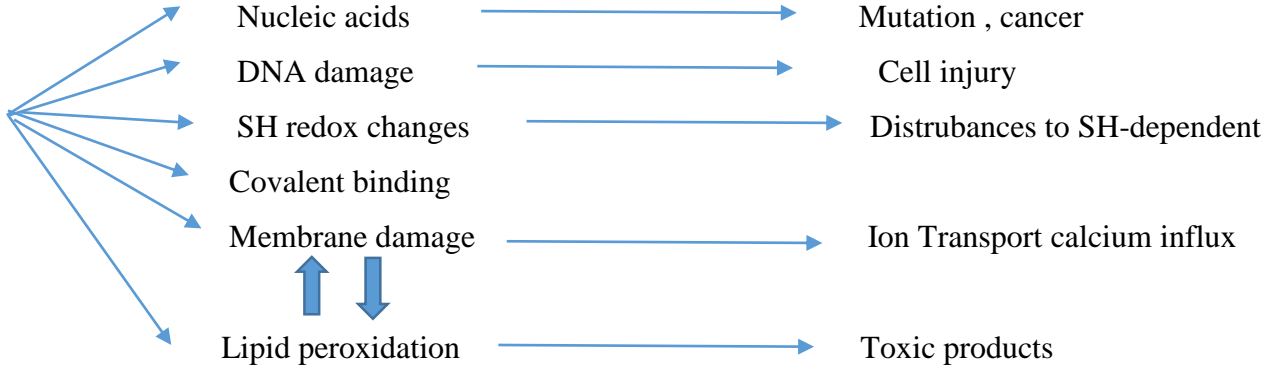
(Kehrer & Klotz , 2015)

- السيتوبلازم : Cytoplasm
- الشبكة الاندوبلازمية الملساء : Smooth endoplasmic
- غشاء بلازمي : Plasma membrane
- الميتوكوندريا : Mitochondrion
- سلسلة الجهاز التنفسي لنقل الالكترون : Electron transport respiratory chain

6-التأثير البيولوجي للجذور الحرة Biological-Effects of free radicals

بسبب نشاطها الكيميائي العالي جدا فان الجذور الحرة تمتلك مدة العمر (lifetime) قصيره جدا في الأنظمة البيولوجية . دراسات واسعة على أنواع أنظمة و مواد بيولوجية invitro بينت بصورة واضحة أن F-R قادرة على إنتاج ميتابولزمي مضطرب و بالتالي تضر بغشاء البنات بطرق مختلفة. تتوضع الجذور الحرة على مواقع تأثير غير مشبعة بجزيئات حيوية المهاجمة العشوائية يمكن أن تحدث تغيرات كيميائية غير مرغوب فيها تسبب ضررا لجزيئات حيوية كثيرة كالبروتينات،

السكريات و الليبيدات إضافة إلى النيكليوتيدات . هذا أصلا إذا كانت الجذور منتجة أثناء الميتابوليزم الطبيعي للخلية و بكميات كافية تتعدي (تتجاوز) الميكانيزم الوقائي الفعال الطبيعي و بالتالي تؤدي إلى ظهور اضطراب ميتابولزمي و يمكن تفسير ذلك بما يلي (Favier ,2003 , Michel et al,2004)

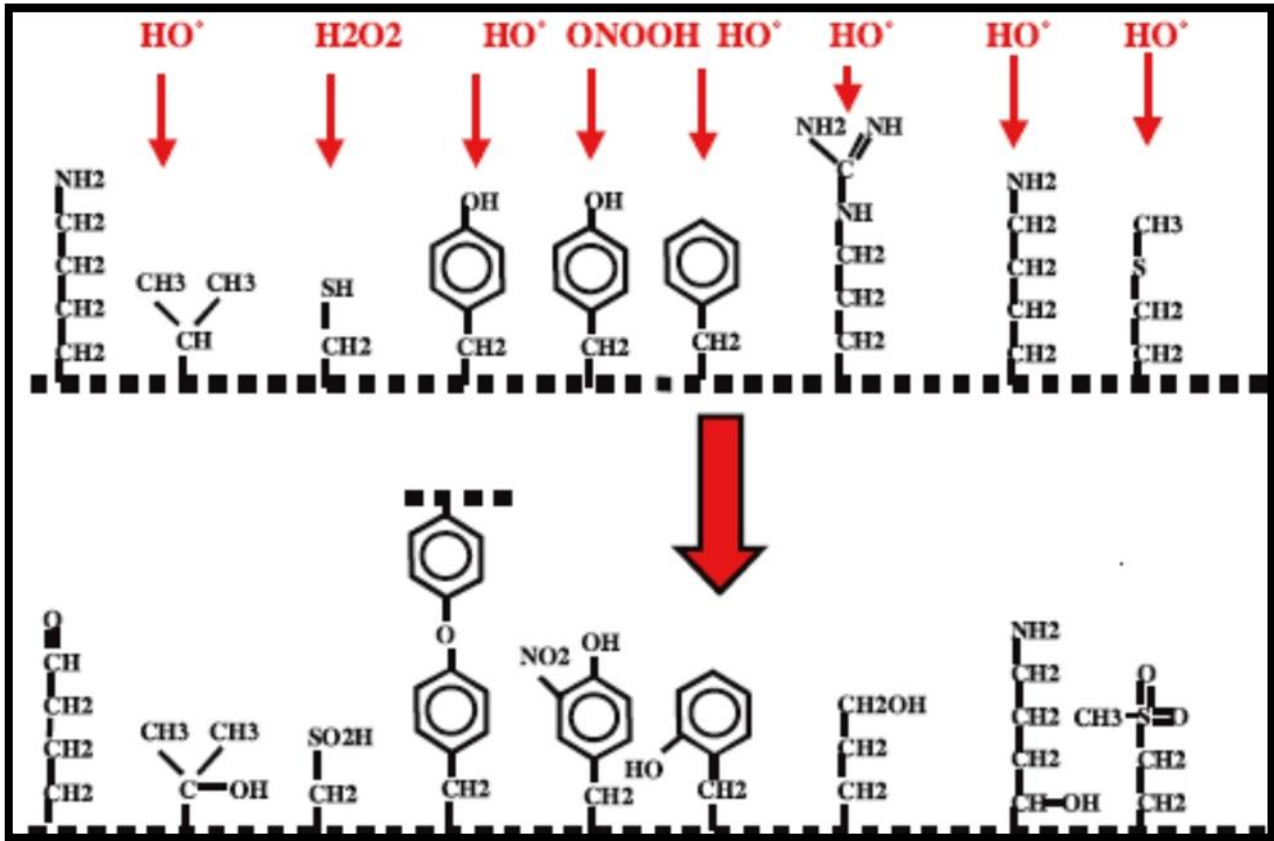


الجزئيات المستهدفة من طرف الجذور الحرة

يصبح الانتاج المفرط للجذور الحرة مسؤولا عن الحاق الضرر المباشر بالجزئيات البيولوجية و ويمكن اعتبار ان اهم الضرر التي يمكن ان تمس الجزئيات الفعالة هي اكسدة DNA ، البروتينات ، الليبيدات ، و اظهرت العديد من الدراسات ان تواجد الحرة كالبلمعة (phagocytosing) البلعات (Iymphocystes) و xanthine oxidase بالقرب من DNA يؤدي الى ضرر كبير على بنية هذا الاخير او خلق طفرات ضارة و اثار تسممية ، كما تستهدف الاشكال النشطة للأكسجين الخصائص الغشائية الخلوية و المكونات الخلوية الداخلية فيؤثر ذلك على نشاط المستقبلات (Stadman , 1992)

1-6 اكسدة البروتينات

تعتبر البروتينات التي تمتلك مجموعة (SH) sulfhydryl الاكثر تائرا بالجذور الحرة وهو ما يحدث مع العديد من الانزيمات الخلوية و البروتينات الناقلة التي يثبط نشاطها عند تعرضها للاكسدة يمكن ان تخضع البروتينات انا لعملية تشابك و ذلك عن طريق جسور ثنائية الثيروزين التي يمكن الكشف بتألقها الإشعاعي Fluorescence او التفكك او الهدم في حالة الإصابة القوية ، اذ يحدث في جذر الهيدروكسيل (HO^*) انشطار السلسلة الببتيدية مشكلا مجموعات 18 carbony كما قد تتعرض بعض الاحماض الامينية الى تغيرات وذلك في حالة الإصابة المتوسطة .تقود كل هذه الاضطرابات في بنية البروتينات الى زيادة حساسية هذه الاخيرة إلى تأثير فعل الانزيمات Proteases (kishida et al 1992)

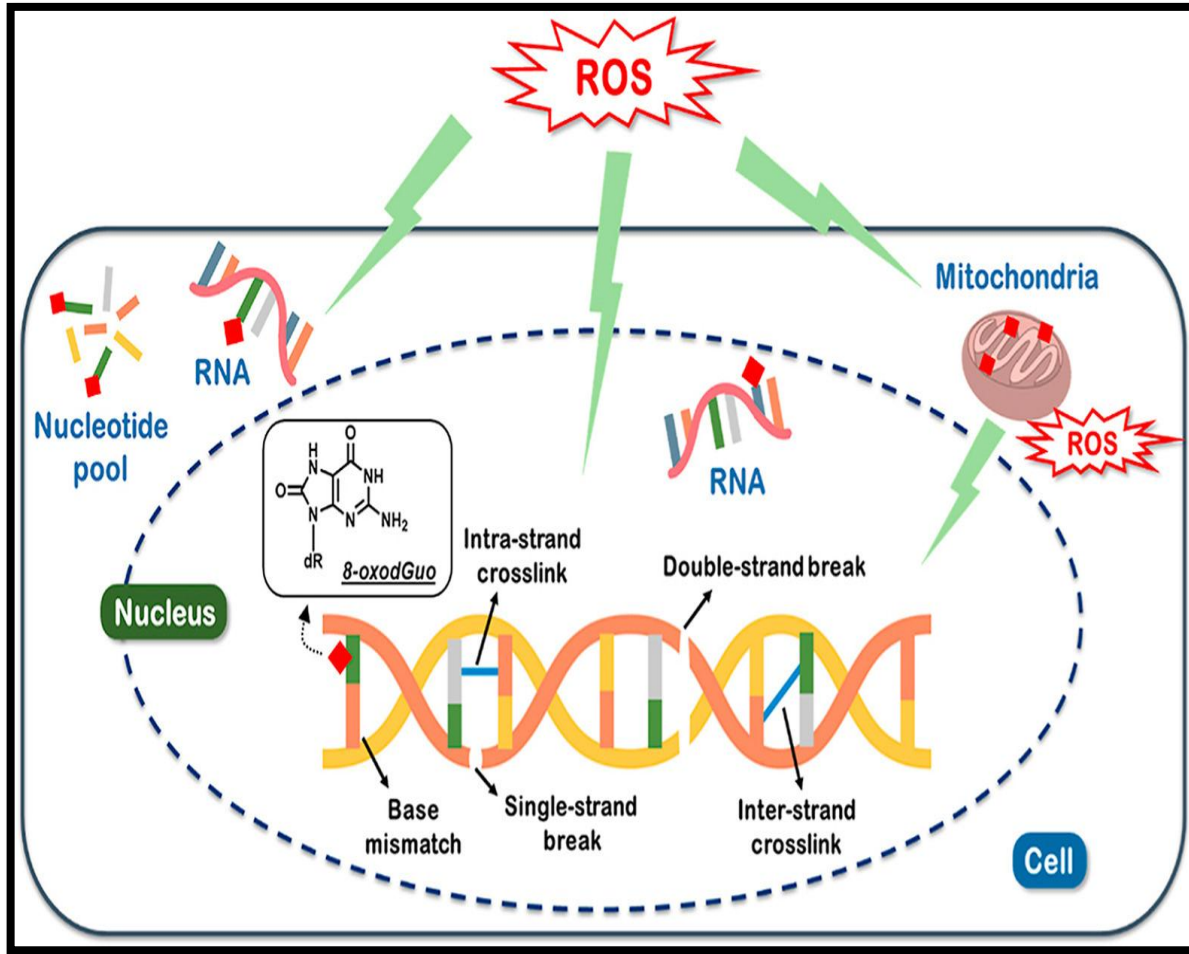


الشكل 10 : يوضح طبيعة بعض تعديلات سلسلة البروتين الجانبية بعد هجوم جذري

(FAVIER ,2003)

2-6 أكسدة الأحماض النووية

تمثل جزيئة DNA هدفا خلويا مهما لهجوم الجذور الحرة ، اذ تعمل الجذور الهيدروكسيلية على تحويل بواقي thmines الى glycol thmines و الى 5- hydroxy methyluracil و الى guanine الى hydroxyguanine كما تؤدي اكسدة deoxyribose الى كسر سلسلتي DNA وينجم عنه نتائج وخيمة على عملية التضاعف (Kichida et al , 1993)



الشكل 11 يوضح أكسدة الأحماض النووية NUCLEIC ACIDS OXIDATION

(Mu rong et al , 2021)

– تجمع النيكليوتيدات : nucleotide pool

- النواة : Nucleus

- الانواع الاكسجينية النشطة : radical oxygen species ROS

- الحمض النووي الريبي : Ribonucleic acid RNA

- الميتوكوندريا : Mitochondria

3-6 اكسدة السكريات

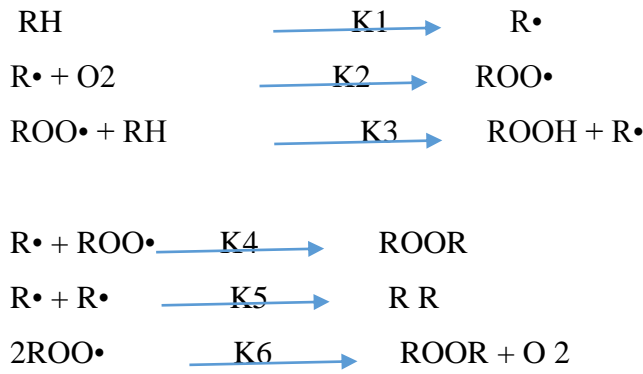
يمكن ان يؤكسد الجلوكوز في شروط فيزيولوجية وبوجود العناصر المعدنية محررا ketoaldehyde، H_2O_2 ، ووجذر HO^\bullet وينجم عن ذلك قطع البروتينات و حدوث عملية glycation تبدأ هذه الخيرة كعملية لانزيمية بالتكثف التلقائي لل keto aldehyde أو مجموعات الدهيدية للسكر مع مجموعة حمض أميني لتشكيل قاعدة schiff متناقم مع التفاعل الكلاسيكي الذي وصف من قبل Maillard سنة 1912 فيؤدي الى تخليق نواتج الجلكرة المتقدمة الذي يتكون من تجمع غير متجانس وتصلب غير عكوس للبروتين (Meister et al , 1983)

4-6 أكسدة الليبيدات

يمكن ان تمهد الأشكال الأكثر نشاطا للأكسجين أكسدة الليبيدات كون هذه الأخيرة جد حساسة للعملية خاصة تلك المتكونة من أحماض دهنية غير مشبعة الموجودة عاى مستوى الأغشية الخلوية، ينتج عنها العديد من المواد السامة مثل : الألدھية، الألكانات، و البيروكسيدات التي تسبب تشحم الأوعية و ظهور الطفرات كما يؤدي تشكل مشتقات الأكسدة في الطبقات الثنائية الليبيدية المحبة للماء، إلى ظهور اضطرابات البنية الدقيقة للغشاء يصاحبها اضطراب في وظائف الإنزيمات و النواقل الغشائية ، كما ينتج عن التحفيز الذاتي للأكسدة الليبيدية تشكل تراكيز عالية من مشتقات الأكسدة والتي تخل بالنفاذية الغشائية

(Starlin et al , 1994)

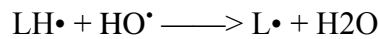
ويمكن ان نعرف عملية فوق أكسدة الليبيدات كما يلي : هي عملية تفاعلية تأكسدية تحدث على السلسلة الجذرية حسب الميكانيزم التالي:



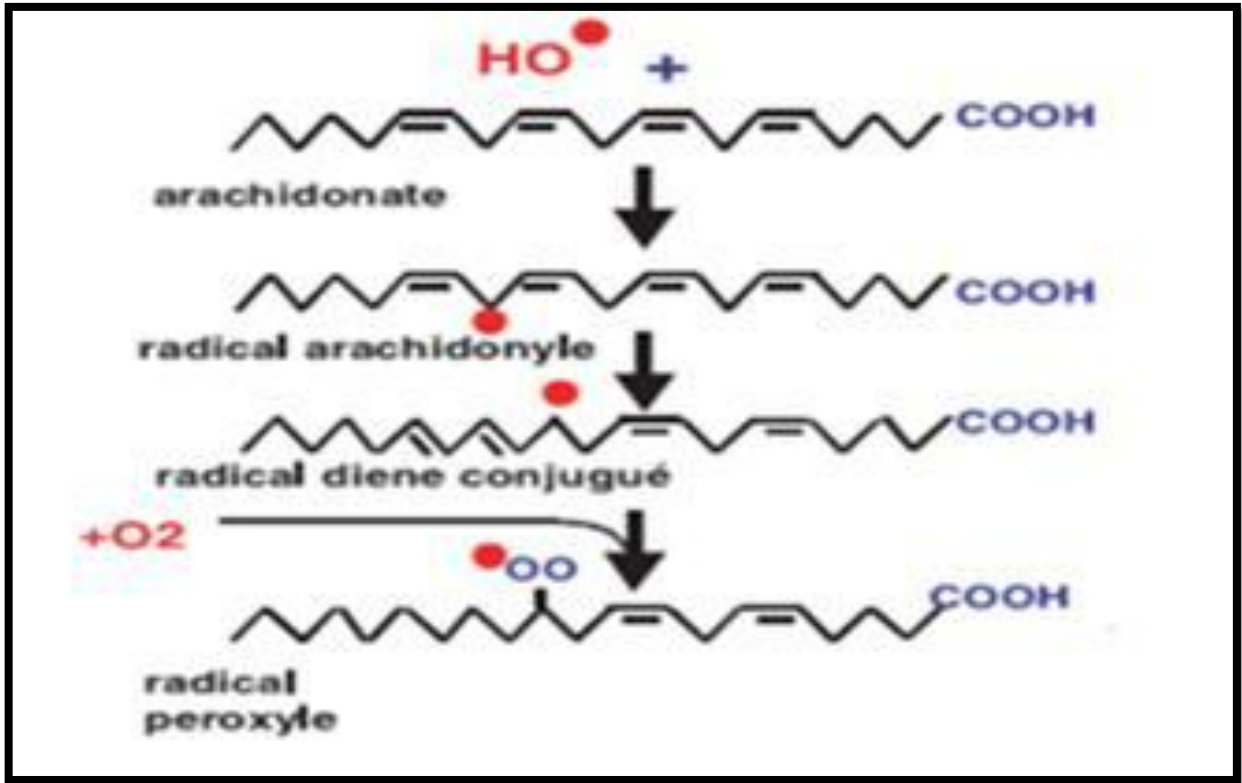
و تتم عملية فوق الاكسدة في (3) مراحل :

1-4-6 مرحلة البداية Initiation

يعتبر كل من جذر الهيدروكسيل HO• hydroxyl radical و جذور البيروكسيل ROO• peroxy radicals من الاشكال النشطة للاوكسجين التي بإمكانها التمهيد لفوق اكسدة الليبيدات (Polidori et al , 2000) تؤدي مهاجمة جذور الهيدروكسيل لحمض دهني غير مشبع متعدد (LH) الى تشكل جذري ليبيدي (L) و الى استقرار جذر الهيدروكسيل بتحويله من ماء وفق معادلة التفاعل التالية



كما يتدخل ايون فوق الاكسيد (O₂•) و بيروكسيد الهيدروجين H₂O₂ بصورة مباشرة او غير مباشرة في بدء التفاعلات غير الانزيمية لفوق اكسدة الليبيدات. (Favier,2003)



الشكل 12 : يوضح مرحلة البداية لفرق الاكسدة الليبيدية INITIATION OF LIPID PEROXIDATION

(Favier ,2003)

2-4-6 مرحلة الإنتشار (التوسع):

يتشكل اول جذر ليبيد البيروكسيد (LOO•) بتفاعل الكربون المركزي للجذر الليبيدي (L•) مع جزيئة اوكسجين

$$L\bullet + O_2 \longrightarrow LOO\bullet$$

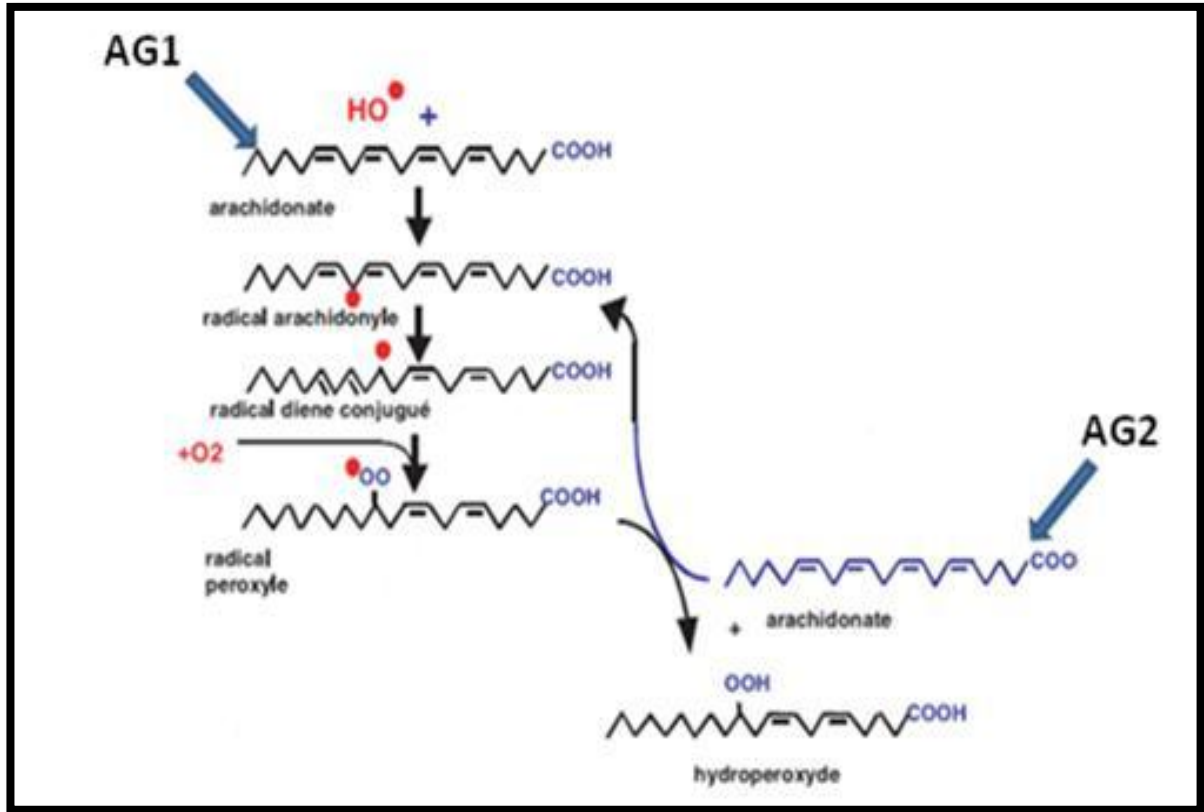
يهاجم جذر البيروكسيد الليبيدي (LOO•) الناتج من جزيئات ليبيدية اخرى ، ينزع منها ذرة هيدروجين لينتج هيدروكسيل ليوبيروكسيد Hydroxylperoxide و جذر دهني جديد (L•) محققا بذلك انتشار العملية. يمكن ان ينتج جذر بيروكسيد الدهن (LOO•) مباشرة بفعل الاوكسجين المفرد على الليبيدات غير المشبعة. تؤدي الجذور الناتجة من فعل جذر الهيدروكسيل (HO•) على ثيولات Cystiene (-SH) و البروتينات الى تضخيم او توسيع عملية فوق الاكسدة الليبيدية

(Rahbani et al , 1999)

تسرع العناصر المرجعية مثل ascorbic acid , الاوكسيجين المفرد او cysteine عملية اكسدة الليبيدات عن طريق معادن الانتقال . ينتج في مرحلة الانتشار العديد من الجذور الحرة مثل الجذور الاولية (L•) , جذر (LOO•) peroxy , جذور Alkoxy (LO•) ومركبات وسطية اخرى.

يكون جذر (LOO•) المتشكل غير ثابت اذ يمكن ان يتحلل جزئيا في الدم خاصة في وجود الايونات المعدنية مثل Fe³⁺, Fe²⁺ كما يتفكك LOOH لاعطاء جذر Alkoxy (LO•) الذي يعتبر اكثر نشاطا من جذر (LOO•) و يطيل من

استمرارية الاكسدة الليبيدية (Catal'a,2006) (Starlin et al , 1994)

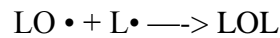
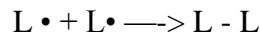


الشكل 13 : يوضح مرحلة الانتشار ل فوق الاكسدة البييدية PROPAGATION OF LIPID PEROXIDATION

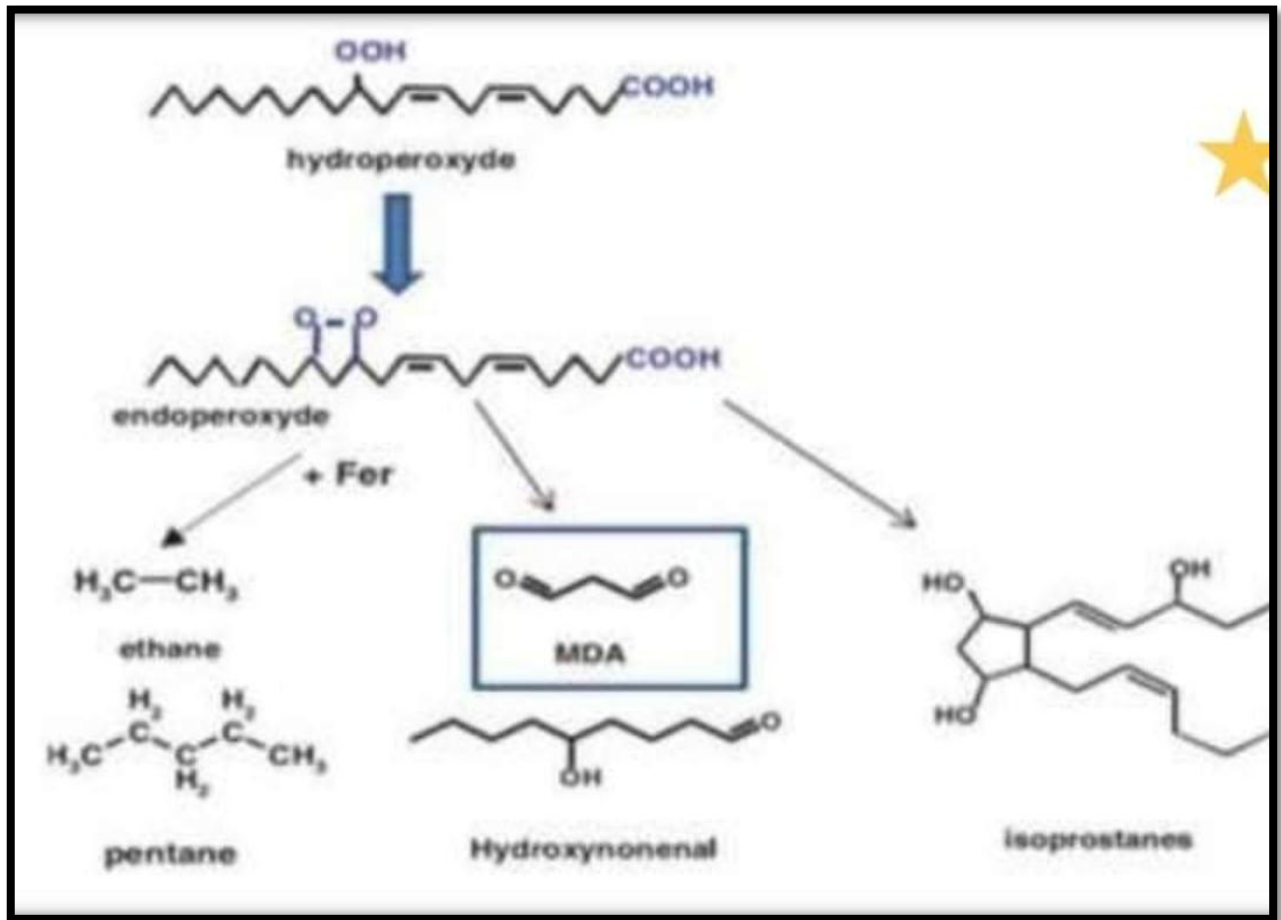
(Favier , 2003)

3-4-6 مرحلة النهاية :

يعتبر كل جذر ليبيدي (•L) مصدرا لبعض الجزيئات (LOOH) و تتوقف مرحلة النهاية على تشكل مركبات مستقرة ناتجة عن ارتباط شكلين من الجذور البييدية و كمثال التفاعلات التالي



لا تحدث هذه المرحلة الا بعد وقت معين لان احتمال التقاء جذرين حرين يكون جد ضعيف مقارنة باحتمال التقاء جذر حر مع حمض دهني متعدد غير مشبع . فكلما كان الوسط غني بالمواد الأسرة الفيزيولوجية للجذور الحرة كلما قصرت فترة الوصول الى نهاية الاكسدة البييدية . تتضمن هذه المرحلة تفاعل الجزيئات البيولوجية مع الجذور الحرة لانتاج عدد كبير من المركبات الكيميائية غير الجذرية ، تحتوي هذه المركبات على مجاميع وظيفية اوكسجينية مختلفة مثل : مجموعة الالدهيد ، الكيتون ، الهيدروكسيل ، الايوكسيد ، حمض الكاربوكسيل كما تنتج مركبات الكانية و الكيلية . تؤدي الاكسدة البييدية الى تشكل مختلف (LOOH) و التي بسبب عدم استقرارها و في وجود ايونات معدنية تكون مصدرا للمركبات الانشطارية المتكونه من : احماض دهنية ، الدهيدات منها Malondialdehyde (MDA) الناتج عن اكسدة احماض Malonic غير المشبعة المتواجدة في الاحماض الدهنية المتعددة (PUFA) و Hydroxylalcnals منها 4-hydroxynonenal (HNE) (اثان من الغازات الهيدروكربونية Pentane , ethane (Kirca et al ,2015) & (Griffon et al,2000)



الشكل 14 : يوضح النواتج النهائية لأكسدة الليبيدات THE END PRODUCTS OF LIPID OXIDATION

(Favier,2003)

ثانيا : مضادات الاكسدة

1-مضادات الأكسدة

1-1 التعريف

تمتلك العضوية نظاما دفاعيا ذو فعالية عالية ضد انتاج و تحرير الجذور الحرة المشتقة من جزيئة الاوكسجين و التي يعبر عنها بمصطلح مضادات التاكسد antioxidant وهذه الأخيرة عبارة كل مادة تتواجد بتركيز ضعيفة مقارنة بتلك المواد القابلة للتاكسد و التي يمكنها ان تعمل على تعطيل او تثبيط أكسدة هذه الأخيرة (Waisten,2009) فهي موجودة في أشكال متعددة ويمكن أن تتدخل في الوقاية اذ تحد من تشكيل الجذور الحرة ، وكذلك المشاركة في القضاء عليها هناك فئتان من مضادات الأكسدة: الداخلية exogene والخارجية. يطلق على مضادات الأكسدة الداخلية مصطلح مضادات الكسدة الذاتية هي أساسا إنزيمات ديسموتاز الفائق (SOD) superoxide dismutase ، الكاتالاز catalase والجلوتاثيون بيروكسيداز glutathion peroxidase . الجزء الثاني يسمح لفهم مضادات الأكسدة الخارجية التي يتم توفيرها من الخارج بحكم التعريف سبيل المثال من خلال المادة الغذائية .

يتم تجميع مضادات الأكسدة في مجموعتين كبيرتين على أساس الذوبان في الماء (قابل للذوبان في الماء) أو في الدهون (قابل للذوبان في الدهون). بشكل عام ، تتفاعل مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الماء مع المؤكسدات الموجودة في السيتوبلازم الخلوي وبلازما الدم بينما مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الدهون و تعمل على حماية غشاء الخلية من بيروكسيد الدهون lipid peroxidase (Sies,1997).

-يمكن تصنيع هذه المركبات المضادة للأكسدة في الجسم أو الحصول عليها من الطعام، مضادات الأكسدة المختلفة موجودة في مجموعة واسعة من التركيز في سوائل وأنسجة الجسم مثل الجلوتاثيون (Chaudière J,et al 1993). تعتمد مضادات الأكسدة على تركيزها وتفاعلها مع الجزيئات من أنواع الأوكسجين التفاعلية وحالة مضادات الأكسدة التي بها يتفاعل كما يعتبر كل من السيلينيوم والزنك بشكل عام من مضادات الأكسدة الغذائية ، كما تعتبر دات لادوار المهمة في نشاط بعض الانزيمات (Vertuani et al ,2004).

1-2- النشاط المضاد للأكسدة

يعتبر النشاط المضاد للأكسدة هو القدرة على البحث عن الجذور عن طريق إضافة ذرة هيدروجين أو إلكترون وتثبيت الأنواع المتشكلة، الجزيء المضاد للأكسدة هو نوع منخفض من المواد الكيميائية المختزلة وتشمل عناصر مثل هيدروجين الفينول ، والحلقات العطرية والروابط المتعددة.

تتوفر عدة طرق لقياس النشاط المضاد للأكسدة في الأطعمة وفي النظم البيولوجية (ali et al,2008). يمكن تصنيفها إلى مجموعتين إما عن طريق نقل ذرات الهيدروجين ، أو عن طريق نقل بسيط للإلكترون.

من بين هذه التقنيات ، نذكر:

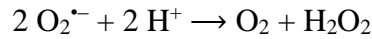
- The ORAC method (Oxygen radical absorbance capacity)
- The ABTS method (2,2-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate)) or TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity)
- The FRAP method (iron reducing capacities of antioxidants)

- The DPPH radical method (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)
- The DMPD method (Scanning of the radical cation N, N-dimethylphenylene - diamine)
- The TOSC method (Trapping capacity of total oxy-radicals)
- The TRAP method (Parameter of the total radical trapping)

2- مصادر مضادات الأكسدة :

1-2- النظام المضاد للتأكسد الانزيمي (النظام الذاتي) 1-1-2 ديسموتازات الأكسيد الفائق (sod)

عبارة عن إنزيمات معدنية metallo enzymes (تستخدم المعادن كعوامل مساعدة). وتمثل خطوط الدفاع الأولى ضد (-O₂^{•-}) الذي يتشكل خلال الميتابولزم العتدي للخلية و كذلك ميتابولزم المواد الغير احائية xenobiotique كالادوية او السموم و بالتالي تعمل على تحفيز التحول الازدواجي dismutation ل (-O₂^{•-}) الى بيروكسيد الهيدروجين H₂O₂



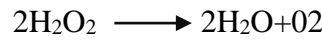
تتبع انزيمات ال SOD عائلة البروتينات المعدنية بحيث ترتبط المعادن بشكل عام بأربع بواقي ال histidine كما يمكن ان نميز في هذه العائلة الانزيمية انزيمات متشابهة isoenzymes وهي عبارة عن SOD1 و SOD2 و SOD3 و هذه الأخيرة تختلف حسب التموضع الكروموزومي للجينات و بنيتها الرباعية و محتواها المعدني و مدى توضعها الخلوي و بالتالي فإنزيمات SOD موجودة في جميع الخلايا الهوائية تقريباً وفي السوائل خارج الخلوي و هذه العائلات الرئيسية لل SOD تعتمد على العامل المساعد المعدني: النحاس / الزنك (الذي يربط كل من النحاس والزنك) ، وأنواع الحديد والمنغنيز (التي تربط إما الحديد أو المنغنيز) ، وأخيراً في النباتات .

تم توطين انزيمات SOD في حجرات خلوية مختلفة. يوجد Mn-SOD في الميتوكوندريا والبيروكسيسومات. و تم العثور على Fe-SOD بشكل رئيسي في البلاستيدات الخضراء ولكن تم اكتشافه أيضاً في البيروكسيسومات ، وتم توطين CuZn-SOD في العصارة الخلوية والبلاستيدات الخضراء والبيروكسيسومات والبلاستيدات. (Wuerges Jet al,2004) اما عند الانسان (كما هو الحال في جميع الثدييات الأخرى ومعظم الحيليات) ، فيقع SOD1 في السيتوبلازم ، و SOD2 في الميتوكوندريا ، و SOD3 خارج الخلية. الأول (يتكون من وحدتين) ، في حين أن الآخرين عبارة عن رباعي (أربع وحدات فرعية). يحتوي SOD1 و SOD3 على النحاس والزنك ، بينما يحتوي SOD2 على المنغنيز في مركزه التفاعلي

- عند الانسان ، تشارك الطفرات الجينية في SOD1 في التصلب الضموري ، يمكن أن يؤثر الإفراط في إنتاج عامل نخر الورم - ألفا خاصة أثناء الالتهاب سلباً على التعبير عن SOD1. يتم تنفيذ هذا من قبل JNK / AP-1 ، يمكننا أن نلاحظ حدوث الالتهاب في وجود أيون الأكسيد الفائق (-O₂^{•-}) متوازي مع اختفاء الإنزيم مضادات الأكسدة SOD1.
- عندما يكون هذا الإنزيم SOD 2 ناقصاً ، هناك زيادة في إنتاج أيون الأكسيد الفائق الذي يثبط المعقد الأول والثاني من سلسلة الجهاز التنفسي الميتوكوندريا. يتم تنشيط SOD2 بواسطة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (IL-1 ، IL-4 ، IL-6 ، TNF-α) يجعل التوزيع المتنوع لهذه الأشكال من الممكن العمل مباشرة على مستوى إنتاج الأيونات فوق أكسيد وبالتالي تجنب تراكم هذه الجذور الحرة التي يمكن بسبب الكثير من الإجهاد التأكسدي (Gaetani et al,1996)

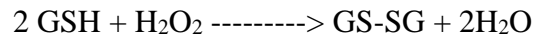
Catalase 2-1-2

يعتبر اكسيد الهيدروجين منتجًا ثانويًا ضارًا للعديد من عمليات التمثيل الغذائي العادية , لمنع الضرر ، اذ يجب تحويله بسرعة إلى مواد أخرى أقل خطورة. تحقيقًا لهذه الغاية ، كثيرا ما تستخدم الخلايا catalase لتحفيز تحلل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 بسرعة إلى الأوكسجين الغازي O_2 وجزيئات الماء H_2O_2 الأقل تفاعلاً. تستخدم جميع الحيوانات المعروفة catalase في كل عضو ، مع وجود تركيزات عالية بشكل خاص في الكبد (Chelikani et al,2004) يتم ترجمة الكاتالازات catalase في البيروكسيسومات وهدفها الرئيسي هو H_2O_2 . هذا المكان استراتيجي لأنه هنا توجد الإنزيمات مثل الفلافين Flavin، ينتج الجلوكوز أوكسيداز glucose oxidase وأكسيدات -D أمينو d-amino acid oxidase الجذور الحرة H_2O_2 . يتم تنسيق catalase مع تركيز H_2O_2 (Lehucher-Michel et al ,2001)



3-1-2 جلوتاثيون بيروكسيداز Gluthation peroxidase

تم اكتشاف نشاط GPx من طرف Mills في 1957 ، هذه الإنزيمات قادرة على نزع سمية بيروكسيد الهيدروجين و الهيدروبيروكسيد مع أكسدة مادة تفاعل مختزلة في حالة GPx ، هذه المادة هي Glutathion المختزل (GSH) تحفز إنزيمات GPxs على إختزال الهيدروبيروكسيد (ROOH) الى بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) او الى كحول ، بينما يتحول GSH المختزل الى Glutathion مؤكسد (GSSG) تحتوي كل هذه الإنزيمات في تحت وحداتها (عددها من واحدة الى أربعة حسب المشابهات الإنزيمية) على ذرة سيلينيوم تحت شكل Sélénocystéine تعمل كلها حسب نفس الآلية المحفزة التالية



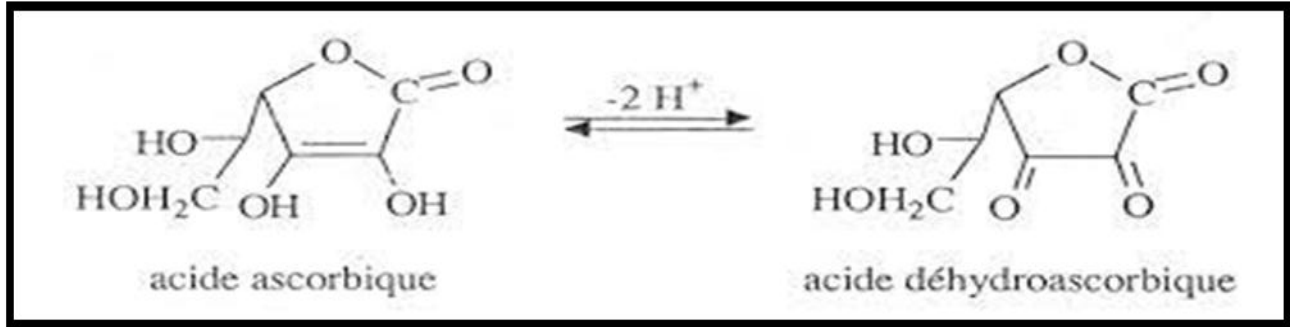
هناك إنزيم آخر يحتوي على الفلافين و هو Glutathion reductase الذي يسمح لهذا الإنزيم بإعادة تخليق GSH من GSSG بواسطة أكسدة NADPH المتولد من طريق السكريات الخماسية تم تمييز خمس إنزيمات مشابهة لل GPx عند حقيقيات النوى GPxI السيتوبلازمي و الميتوكوندري ، GPx2 المعدي المعوي ، GPx3 البلازمي ، GPx4 أو PHGPx المتواجد داخل الأغشية الخلوية السيتوبلازمية و GPx5 المتوضع على مستوى ال Epididymite . يعتبر ال GPxI الإنزيم الموجود بكثرة ، حيث يتواجد في معظم الخلايا (Hayes et al ,2005) (Thomas et al , 1990)

2-2_ مضادات الأكسدة الغير أنزيمية :

1-2-2 حمض الأسكوربيك أو الفيتامين C:

هو أحد مضادات الأكسدة أحادي السكريد الموجود في كل من الحيوانات والنباتات. نظرًا لأنه لا يمكن لإنسان تخليقه يجب الحصول عليه من وجباته و معظم الحيوانات الأخرى قادرة على إنتاج هذا المركب في اجسامها و لا تتطلبه في

وجباتها الغذائية . ففي الخلايا يتم الحفاظ عليه في شكله المختزل عن طريق التفاعل مع الجلوتاثيون ، والذي يمكن تحفيزه بواسطة بروتين ثاني كبريتيد إيزوميراز والجلوتاريديوكسين Disulfide isomerase and glutaredoxin . حمض الأسكوربيك ascorbic acid هو عامل مختزل ويمكن أن يقلل الأكسدة وبالتالي يحيد أنواع الأكسجين التفاعلية مثل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 . بالإضافة إلى تأثيره المباشرة المضادة للأكسدة ، فإن حمض الأسكوربيك هو أيضاً ركيزة لإنزيم مضاد الأكسدة أسكورات بيروكسيداز Ascorbate peroxidase ، وهي وظيفة مهمة بشكل خاص في مقاومة الإجهاد في النباتات (Marc al , 2004)

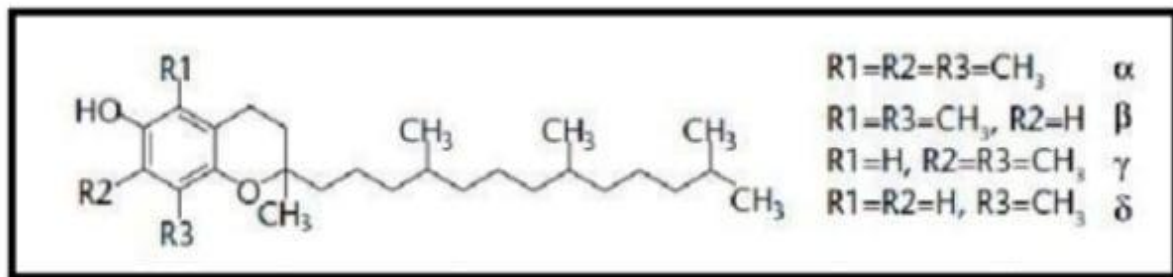


الشكل 15: توضح بنية حمض الاسكوربيك المؤكسدة و الخنزلة

(LÉGER , 2006)

2-2-2 الفيتامين E

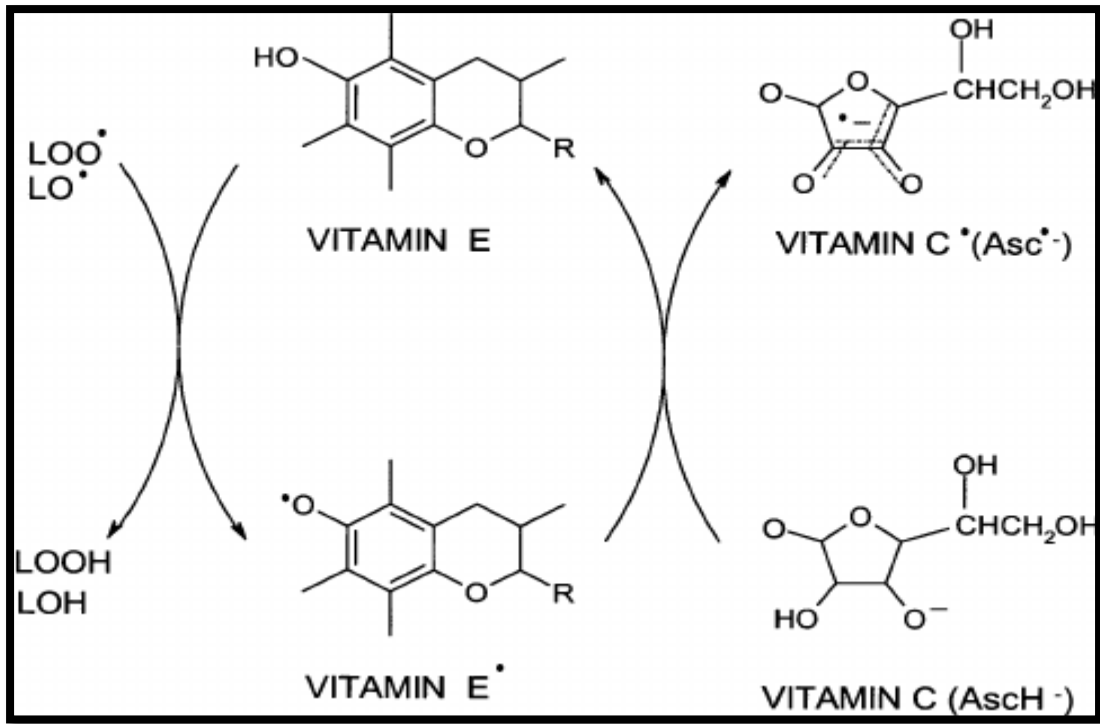
فيتامين من بين مضادات الأكسدة التي تذوب في الدهون مثل α -tocopherol (فيتامين E) ، يوبيكينول (Coenzyme Q) ، تم العثور عليها بشكل رئيسي على أغشية الخلايا . ولذلك فهي قابلة للذوبان في الدهون تشارك في الحد من بيروكسيد الدهون ، على سبيل المثال ، فيتامين C قابل للذوبان في الماء وبالتالي يعمل بشكل أكبر في الوسائط القابلة للذوبان في الماء . فيتامين E عبارة عن مزيج من الجزيئات التي تتكون أساساً من α - و β -



الشكل 16: بنية التوكوفيرات STRUCTURE OF TOCOPHEROLS

(LAGUERRE ET AL,2007)

يُظهر هذا الفيتامين القابل للذوبان في الدهون خصائص مضادة للتخثر ومضادة للأكسدة عامل مختزل لأنه يحمي الدهون الموجودة في أغشية الخلايا لمنعها من التدمير عن طريق الأكسدة. وهو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية في الوسائط الدهنية (غشاء البلازما ، البروتين الدهني) حيث يقلل من ظهور الجذور ، التي تمنع سلسلة الأكسدة (Porkkala et al,1998) ان مشاركة فيتامين E في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية قد تم إثباتها. في تأثير فيتامين (E) يمنع أكسدة كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) من شأنه أن يسبب تصلب الشرايين اللويحات و بالتالي للوقاية من الامراض يجب ان يكون الاستهلاك اليومي من 200 ملغ من فيتامين E لان استهلاكه يؤدي الى زيادته في البلازما بنسبة 80% ومحتوى LDL بنسبة 60% وتقريباً 15 إلى 30% مقاومة للأكسدة. التأثير الوقائي لفيتامين E- ضد الأمراض، يبدو أن أمراض القلب والأوعية الدموية فعالة عند تناول 100 مجم / يوم البديل الغذائي الموصى به للبالغين ما بين 10 و 15 مجم (Pryor,2000)



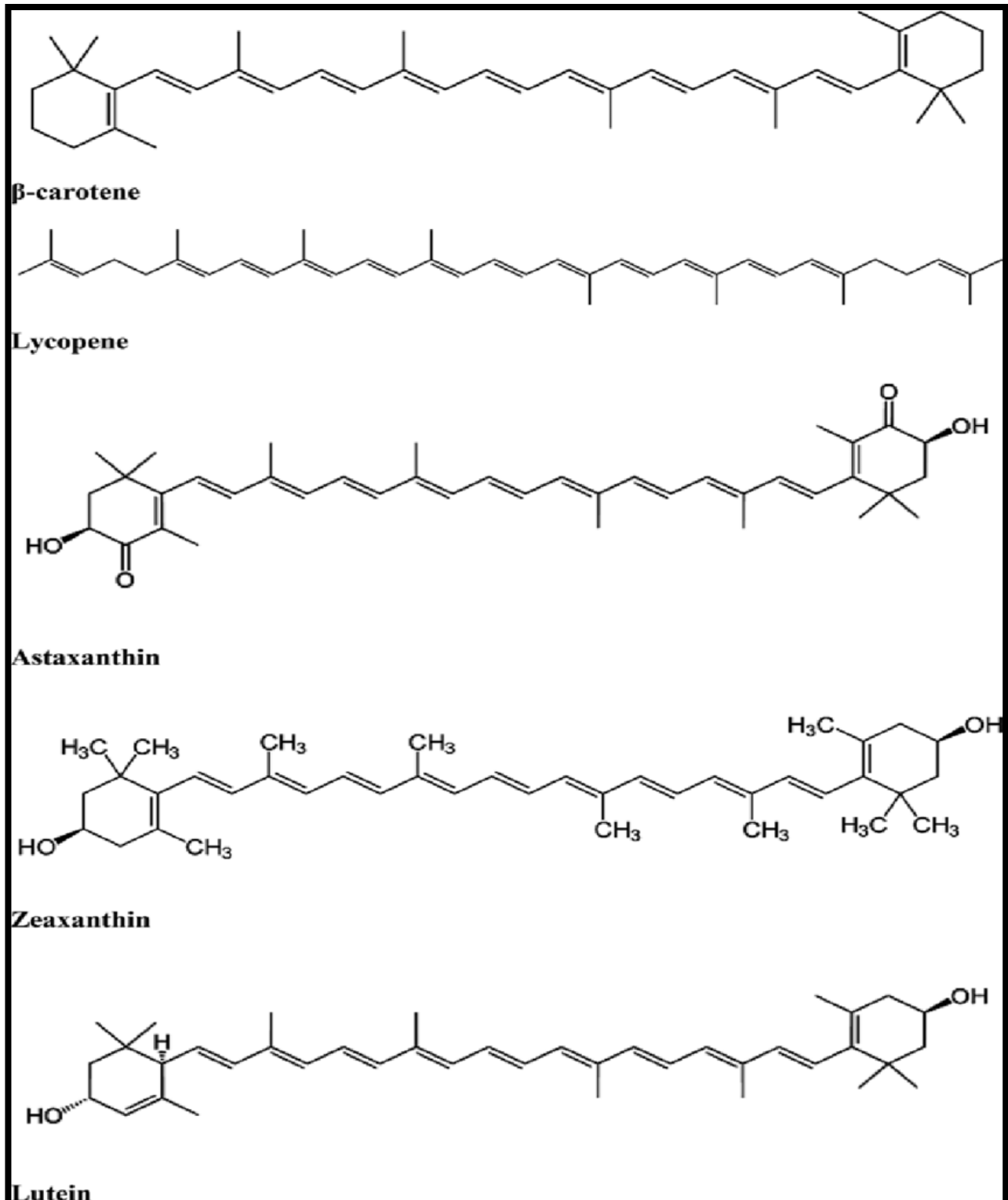
الشكل 17 : REACTION OF VITAMIN E WITH PEROXYL FREE RADICALS AND REGENERATION OF VITAMIN E RADICAL (TOCOPHEROXYL RADICAL) THROUGH ONE-ELECTRON OXIDATION OF VITAMIN C.

(Valko M ,2004)

3-2-2 الكاروتينات Carotinoids

توجد الكاروتينويدات caortenoids في العديد من النباتات , البكتيريا او الأنواع الحيوانية و تعتبر بادرات للفيتامين A وRetinol الضروري للرؤية و التمايز الخلوي (krinsky, 2001) لكن وجود العديد من الروابط المزدوجة فيبنيتها

أعطاهما فعل مضاد للتأكسد, حيث بينت العديد من التجارب الموجهة *in vitro* تأثيرها المضاد للتأكسد الكاسح للجذور الحرة
(liebler & maclure , 1996)



الشكل 18 :التركيب الكيميائي لبعض الكاروتينات CHEMICAL STRUCTURE OF SOME COMMON CAROTENOIDS

(SAINI , 2015)

كما تبين البيتا كروتين B-carotene ان له نشاط مضاد للتسرطن anticancer activity و ذلك عن طريق أنشطة مناعية حيث اتضح تجريبيا بان الفئران التي تناولت عن مكملات غذائية و المتمثلة في فيتامين A لها نشاط مضاد للتسرطن (tomit et al , 1987)

Glutathion 4-2-2

هو عبارة عن ثلاثي البيبتيد (acide glutamique- cystéine-glycine) ، يتدخل في العديد من العمليات الإستقلابية ، كما يعتبر التبول الغالب على المستوى الداخلي خلوي أين يتواجد أساسا تحت شكل مختزل من الضروري إزالة سمية الأنواع الأكسجينية النشطة المتكونة بصفة مستمرة خلال الإستقلاب التأكسدي ، و هنا يتدخل GSH بصفة جد قوية في هذه الوظيفة . فيما يتعلق بعمليات الأكسدة فإن GSH يمكنه إستقلاب Chélation معدن النحاس و بذلك يقلل من مشاركته في تخليق الجذور الحرة بواسطة تفاعل Fenton . كما يشارك GSH كمادة تفاعل مرافقة لنشاط الأنزيمات القادرة على إزالة سمية بيروكسيد الهيدروجين و الهيدروبيروكسيد . كما ذكر اعلاه فإن إعادة تخليق GSH المختزل إبتداء من الشكل المؤكسد GSSH يكون بواسطة إنزيم Glutathion reductase وجود NADPH,H المنتج من طرف السكريات الخماسية . (BAUDIN., 2006) (Dringen,2000)

5-2-2 البليربين Bilirubine

البليربين ناتج نهائي من هدم الهيم و ينتج خصوصا من هدم الهيموغلوبين . البليربين قادر على مسك الجذور الحرة كجذر البيروكسيل و الأكسجين الأحادي (Oxygene singulet) O₂ ، حيث يعمل على حماية الألبومين و الأحماض الدهنية المرتبطة بالألبومين من المهاجمة الجذرية (Neuzil & Stoker,1993)

6-2-2 حمض اللبويك Lipoic Acid

بيدي حمض اللبويك خصائص مضادة للتأكسد ، حيث يملك القدرة على مسك الجذور الحرة ك OH و RO₂ و HOCl . يختزل in vivo إلى حمض الهيدروليبويك القادر على تخليق ال Thioredoxine ، إختزال GSSG إلى GSH وكذلك تخليق α-tocophérol من جذر α-tocopheryl ، و بفضل قدرته على تخليق مضادات تأكسد أخرى تم إستعماله في علاج داء السكري . إضافة الى هذا يملك حمض اللبويك قدرة على تسهيل إمسك الجلوكوز بواسطة العضلات و الذي يكون عنصر إضافي يمكن استعماله كعلاج مساعد في داء السكري . (Lopez,2005) (Packer et al, 2001)

3 مضادات الأكسدة الإكسجينية oxygenic antioxidants

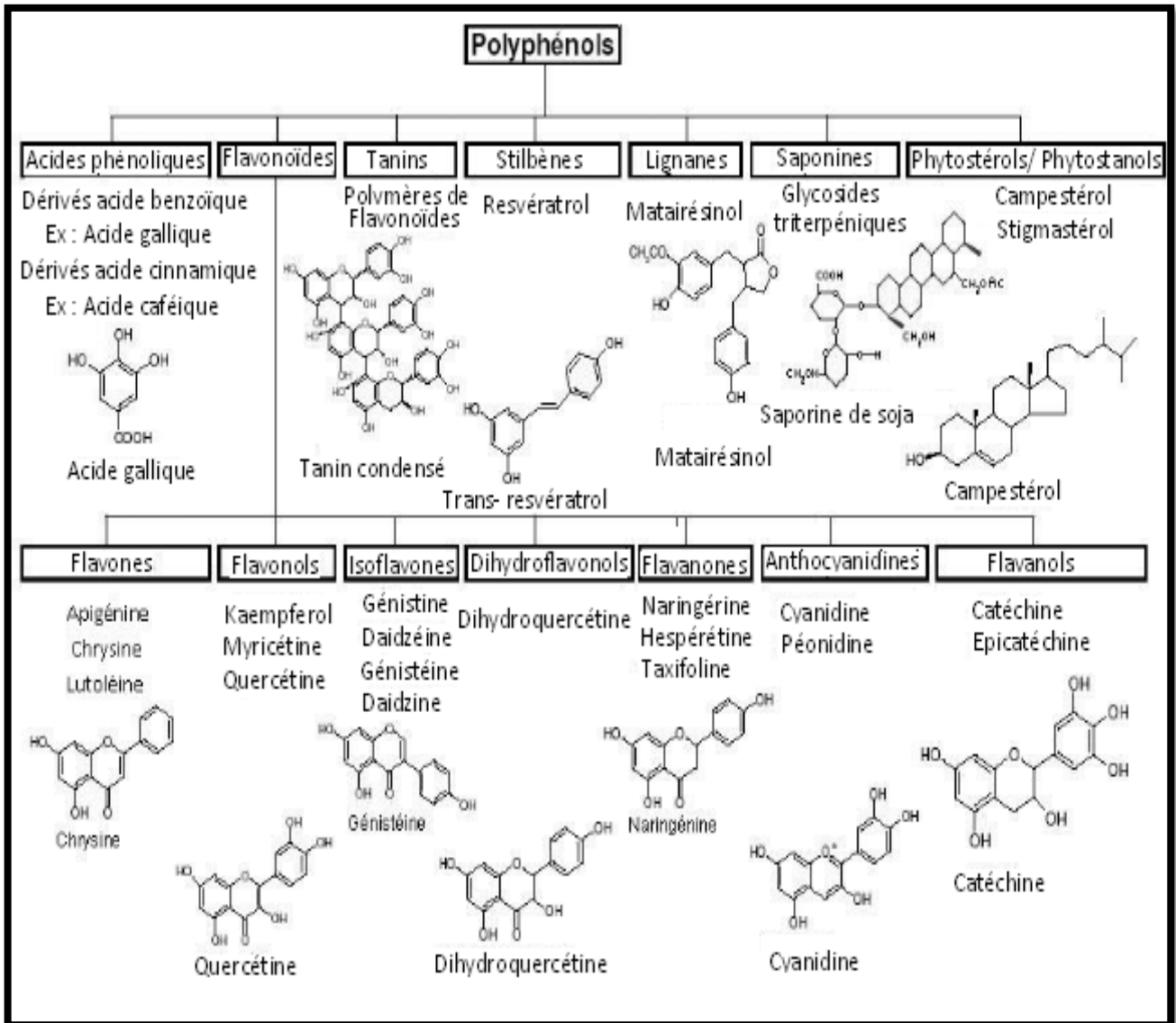
1-3 متعدد الفينول : polyphénols

عبارة عن جزيئات عضوية قابلة للذوبان في الماء تتواجد على نطاق واسع في المجموعة النباتية حيث تتكون من التمثيل الغذائي لها (Hoffamann, 2003)، يشكل متعدد الفينول الطبيعي مجموعة من الجزيئات تشمل على

مجموعة واحدة على الأقل من الفينول في التركيب وعادة ما تكون ذات وزن جزيئي مرتفع. نجد عدة مجموعات فرعية تتميز ببنية هيكلها الكربوني.

متعدد الفينول قادر على اصطياد الأنواع الجذرية و خلاصة المعادن مثل الحديد والنحاس الذي يحفز الأكسدة عندما تتناول عن طريق المواد النباتية فيلاحظ وجودها بتركيز منخفضة في البلازما حيث توجد بشكل رئيسي في شكل مترافق وبالتالي من المحتمل أن يكون لها تأثيرات غير مباشرة فقط في الجسم الحي يتفاعل متعدد الفينول مع أهداف البروتين (الإنزيمات ، الإشارات داخل الخلايا ، والمستقبلات النووية ، وما إلى ذلك) التي توفر لكل منهم تأثيرات مضادة لتصلب الشرايين ومضادة للالتهابات ومضادة للتخثر ومضادة للسرطان (Stevenson et al,2007)

يتم تصنيف متعدد الفينول إلى مجموعتين: مركبات الفلافونويد ومركبات غير الفلافونويد. يتم تجميع مركبات الفلافونويد في عائلات مختلفة: الفلافونول flavonols ، الفلافانول flavanols ، الفلافون flavones ، الايسوفلافون isoflavones ، الفلافانول flavanones ، الأنتوسيانين flavanones et anthocyanes . تنقسم غير الفلافونويد non flavonoides هي أحماض الفينولات ومشتقاته و lignanes والسيتيلين stilbénes



الشكل 19 : يوضح مختلف المركبات الفينولية DIFFERENT CLASSES OF PHENOLIC COMPOUNDS

(Hmid , 2013)

3-1-1 النشاط المضاد للأكسدة متعدد الفينول في الغذاء:

الأكسدة التلقائية (الأكسدة غير الأنزيمية بواسطة O₂) هي واحدة من الظواهر الرئيسية لتحلل الدهون المتعددة غير المشبعة الموجودة في المنتجات الغذائية المختلفة تحدث هذه الظاهرة عادة أثناء المعالجة الصناعية و المحلية: العمليات الحرارية والتعبئة والتخزين والطبخ. بشكل عام ، تؤدي هذه العملية إلى تكوين منتجات دهنية مؤكسدة (الألدهيدات ، الإيبوكسيدات ، هيدروبيروكسيدات) التي تتفاعل بدورها مع المكونات الغذائية الأخرى (الفيتامينات ، البروتينات والدهون الأخرى) عن طريق تقليل كل من :
- الخصائص الحسية للطعام: ظهور النكهات والروائح الكريهة، جعل الطعام صعباً على المستهلكين قبوله ؛
- القيمة الغذائية للأغذية: الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة ضرورية لتكوين أغشية الخلايا وقد تمارس إجراءات وقائية ضد تطور أمراض القلب والأوعية الدموية. من ناحية أخرى ، بعض منتجاتهم هي عوامل مؤكسدة وبالتالي من المحتمل أن تكون سامة.
يمكن أن تحدث أكسدة الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الطعام، في الجهاز الهضمي ، أي بعد تناول الطعام مباشرة. حجرة المعدة ، بسبب حموضته ومحتواه من الأكسجين واحتمال وجود حديد الهيم من أصل غذائي (مثل اللحوم الحمراء) اد يعتبر موقعا يتم فيه أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة يمكن أن تكون سريعة (-Sanchez Alonso et al., 2007). الطريقة التي تمنع التطور التأكسدي للدهون إضافة إلى المستحضرات مضادات الأكسدة الغذائية قادرة على محاصرة جذور البيروكسيل peroxyl radical الدهنية بسرعة و السلاسل الجذرية أو الأنواع التي تبدأ الأكسدة. فمضادات الأكسدة الموجودة بشكل طبيعي في النباتات ذات أهمية غذائية معتبرة تحظى باهتمام كبير ، خاصة منذ تحديد مشاكل الحساسية الغذاء الناجم عن بعض الإضافات من أصل اصطناعي ، على سبيل المثال : Octylgallate, dodecylgallat, propylgallate هذه الاخيرة تضاف كمضادات الاكسدة أي كمواد حافظة (Kubo et al., 2002) (Ha et al,2004)

3-1-2 الغذاء والتوافر البيولوجي متعدد الفينول polyphénols

يرتبط التوافر البيولوجي لمركبات عديد الفينول المختلفة ارتباطاً وثيقاً بالتركيب الكيميائي لـ كل من هذه الجزيئات. تشكل الأنثوسيانين عائلة بمتعدد الفينوليك توصف المركبات بأنها مضادات أكسدة مهمة نظراً لمستوياتها العالية في بعض الأطعمة ، بالإضافة إلى إمكاناتها القوية المضادة للجذور الحرة. استهلاك حصة واحدة (100 جم) من بعض الفواكه والخضروات يمكن أن توفر عدة مئات من المليغرامات الأنثوسيانين. ومع ذلك ، فإن النتائج التي جمعت بين العديد من الدراسات يشير التوافر البيولوجي لهذه الجزيئات إلى ضعف امتصاصها وإزالتها بسرعة (Manach et al,2004)، في الواقع تصل تركيزات البلازما بسرعة إلى الحد الأقصى بعد تناول الأنثوسيانين ، ثم تنخفض إلى ما دون عتبة الكشف بمقدار أقل من ساعتين. تم العثور على الأشكال glycosylated تدار على مستوى البلازما ، فضلا عن تركيز عال من حامض البروتوكاتيكويك ، ولكن تم القضاء عليهما بسرعة ، على سبيل المثال ، بين 1.5 و 5 ٪ من الأنثوسيانين في النبيذ الأحمر.

وجد في البول بعد 12 ساعة (Lapidot et al,1998)، التركيز على الكشف عن شكلها من الكاتيون الفلافيليوم. من غير المرجح أن العثور على الأنثوسيانين في هذا الشكل في الجسم الحي. أشكال hemiketal أو chalcone هي من المرجح أن توجد في الجسم الحي. يمكن أن يكون هذا مصدراً للاستخفاف التوافر البيولوجي لهذه الفئة من المركبات (McGhie and Walton,2007)

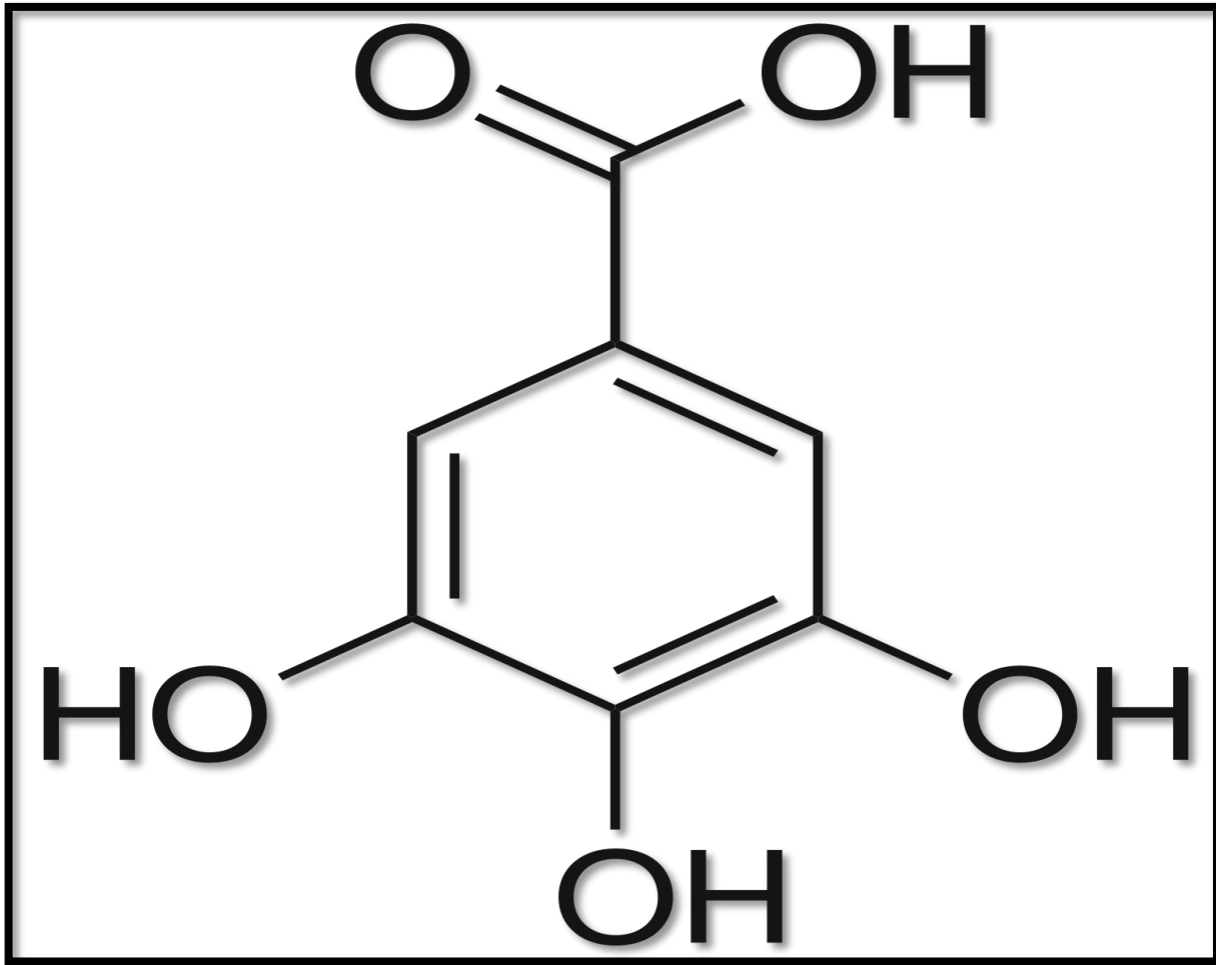
من بين مركبات الفلافونول ، فقد ثبت أن كيرسيتين ، في أشكاله المتحللة ، هو يمتصه الجسم بشدة (Manach et al. 2005). على العكس من ذلك ، يقدم aglycone بشكل عام انخفاض التوافر البيولوجي. علاوة على ذلك ، فإن امتصاص هذه المركبات مختلفة لا تحدث أعلى نفس مستوى الجهاز الهضمي. Aglycones و الجلوكوزيدات يفضل إمتصاصها في الأجزاء العلوية ، على عكس rutinoglycosides التي يتم امتصاصها لاحقاً في الأجزاء البعيدة (Erlund,2004)

2-3: phenolic acid

وهي مركبات بسيطة تتكون من نواة فينولية واحدة ونواة واحدة على الأقل ، المجموعة التي ينتهي أحدها بوظيفة حمضية. عدد ذرات الكربون في السلسلة التي تحتوي على وظيفة الحمض تحدد نوع حمض الفينول: حمض الغاليك ، حمض الكافيك ، حمض الجاليك له تأثير في الجسم الحي في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي غني بالدهون و مدعم بحمض الغاليك يقلل بشكل كبير من وزن الكبد والأنسجة الدهنية مقارنة بالفئران غير المكملة. أيضا ، هناك انخفاض في مستويات المصل في الدهون الثلاثية والفسفوليبيدات والكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة والأنسولين واللبتين. حمض الغاليك يمنع تكاثر الخلايا الأولية عن طريق زيادة عدد الخلايا الموت المبرمج (Hsu et al,2006)

نشاط Goitrogenic لحمض p-coumaric في الفئران

تم فحص آثار ثلاثة من الأحماض الفينولية الطبيعية (الكافيين ، والفيروليك ، والكوماريك) على الغدة الدرقية للجرذان في دراسة علاجية عن طريق الفم لمدة 3 أسابيع. حيث تم تناول أربعين من ذكور جرذان Wistar البيضاء ، مقسمة إلى مجموعات من 10 جرذان لكل منها وتغذيت بنظام غذائي غني باليود ، عن طريق محلول ملحي للأنبوب المعدي المعوي (تحكم) ، وحمض الكافيين ، وحمض الفيروليك ، أو حمض الكوماريك بجرعة 0.25 ميكروغرام / كجم / يوم لمدة 3 أسابيع. وزاد متوسط أوزان الغدة الدرقية المطلقة والنسبية في مجموعات حمض الكافيين والفيروليك و p-coumaric إلى 127 و 132% و 146 و 153% أو 189 و 201% مقارنة مع القيمة الضابطة على التوالي. حيث كشف الفحص النسيجي للغدد الدرقية لمجموعة حمض الكوماريك عن تضخم ملحوظ في الجريبات. أظهرت مجموعات الكافيين أو الفيروليك تضخماً طفيفاً إلى متوسط في الغدة الدرقية. حيث ارتبطت آفات الغدة الدرقية في مجموعة حمض الكوماريك P بزيادة معنوية في التكاثر الخلوي كما يتضح من [H3] دمج الثيميدين. بالإضافة إلى ذلك ، تم تأكيد تأثير الغدة الدرقية لحمض p-coumaric من خلال الانخفاضات الكبيرة (50%) في مصل ثلاثي يودوثيرونين (T3) و (T4) ، وزيادة موازية (90%) في هرمون (TSH) في الدم مقارنة بمجموعة التحكم. تشير هذه النتائج إلى أن إعطاء حمض الكوماريك بجرعات عالية نسبياً يؤدي إلى الإصابة بتضخم الغدة الدرقية في الفئران. (Khelifi-Touhami et al , 2003)



الشكل 20 : يوضح التركيب الكيميائي لحمض الفينول PHENOLIC ACID CHEMICAL STRUCTURE OF

(Hsu et al , 2007)

3-3 فلافونويد Flavonoide:

تمثل هذه المركبات المجموعة الأكبر والأكثر توزيعاً في المملكة النباتية , يأتي اسم الفلافونويد من الكلمة اللاتينية "Flavus" التي تعني الأصفر. هي أصباغ مسؤولة عن تلوين الفواكه والزهور. الألوان المختلفة تعتمد على الهيكل ولكن أيضاً الرقم الهيدروجيني للوسط. قد يكون دورهم هو جذب تلقح الحشرات. تتكون الفلافونويد من حلقتين عطريتين متصلتين بثلاث ذرات كربون والتي يمكن أن تترايط معاً لتشكل دورة أكسجين. اعتماداً على درجة الأكسدة ، الفلافونويد تصنف إلى ست فئات: أنثوسيانين ، فلافونول ، فلافون ، فلافانول ، إيسوفلافون ، فلافانول.

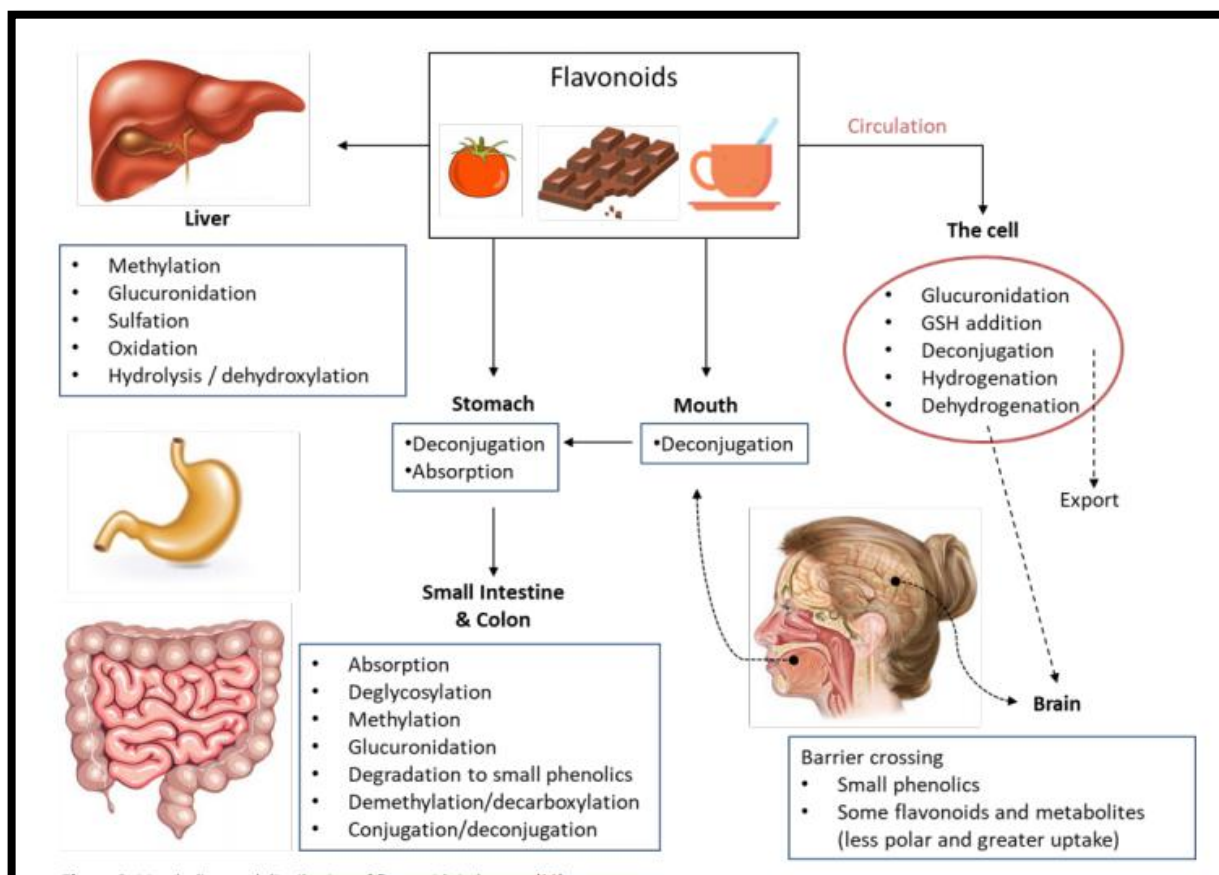
تم العثور على الفلافونويد في الفواكه والخضروات في شكل جليكوزيلات ، مما يجعل المزيد من الجزئي القابل للذوبان في الماء. السكريات المرتبطة عادة بالفلافونويد هي الجلوكوز ، الجالكتوز ، الرامنوز ، الزيلوز ، الأرابينوز و الديساشاريدس مثل الروتينوز. (Kahhkonen M,et al, 1999)

المواد غير المتجانسة للفلافونويد قابلة للذوبان في الماء والكحول بشكل عام. لذلك يتم استخلاصها في أغلب الأحيان باستخدام الميثانول المخفف أو غير المائي

- نشاطها مضاد الأكسدة:

تعمل مركبات الفلافونويد أساساً كمضادات أكسدة أولية ، وذلك عن طريق تثبيت جذور البيروكسيد ، ولكن يمكنها أيضاً تعطيل أنواع الأكسجين التفاعلي (أيون الفائق ، أو الهيدروكسيد ، أو الأكسجين المفرد) ، أو تثبيط إنزيم الدهون أو حتى المعادن . (Sarin M et al,2006)

القيود الرئيسي لهذا النشاط المضاد للأكسدة هو التوافر البيولوجي المنخفض للفلافونويد بعد تناول الأطعمة الغنية بهذه المركبات. الكمية الصغيرة الممتصة تتنافس مع غيرها مثبطات الجذور الحرة (α -tocopherol و ascorbates و glutathione) الموجودة بتركيزات أعلى بكثير (Monica,et al .2010). باستثناء السبيل المعدي المعوي وربما الدم ، فإن التأثير المحتمل لمتعدد الفينول باعتباره مثبط الجذور الحرة ليس له أهمية فسيولوجية في معظم الأعضاء. (Fraga et al, 2010)



الشكل 21 : يوضح ميتابولزم و توزيع الفلافونويد في الانسان

Metabolism and distribution of flavonoids in human (Karabin , 2015)

تأثيرها على صحة الإنسان

تمتع مركبات الفلافونويد ، بالعديد من الخصائص الدوائية التي تحمي الخلايا من الأثار الضارة للجذور الحرة المؤكسجة. ينتج نشاطها المضاد للأكسدة عن قدرتها على البحث عن الجذور الحرة عن طريق تعقيد أيونات الحديد والنحاس وكذلك عن طريق تثبيط الأكسيداز (Amedah et al , 2003)

تعتبر "مقوية للأوردة" لأنه يمكن إثبات أنها قادرة على تقليل نفاذية الشعيرات الدموية وتقوية مقاومتها. بالنسبة إلى "المراجعات العامة والتوليفات المنهجية مع التحليل الأخير تؤدي بدلاً من ذلك إلى ملاحظة غياب أو ضعف إثبات تأثير مركبات الفلافونويد في علاج القصور الوريدي المزمن ، بالإضافة إلى تأثير القيمة السريرية غير المؤكدة". وفقاً لمراجعة Cochrane التلوية التي تمت مراجعتها في عام 2012 ، تشير الدراسات متوسطة الجودة إلى أن الأدوية الوريدية الفموية ، وكثير منها تعتمد على الفلافونويد ، تقلل الوذمة الناتجة عن القصور الوريدي مقارنة بالدواء الوهمي ، وقد يكون لها آثار مفيدة على الاضطرابات الغذائية الأخرى ، تقلصات وتململ الساقين تشير الدراسات الوبائية إلى وجود تأثير وقائي للفواكه والخضروات ضد أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان ، وفقاً للآليات (خصائص مضادة للطفريات ضد الأمينات الحلقية غير المتجانسة ، وتثبيط إنزيمات البروتين ، إلخ). ومع ذلك ، فإن الكيرسيتين ، مثل مركبات الفلافونويد المرتبطة هيكلها ، مادة مسرطنة وفقاً لاختبار أميس ، والذي يوضح مدى تعقيد هذه المركبات ، نظراً لتفاعلها مع العديد من المواد الأخرى التي تخفي تفاعلات معينة. (Vercauteren et al,1998)

بالإضافة إلى مركبات الفلافونويد ، يمكن أن تساعد العديد من مكونات هذه الفاكهة والخضروات أيضاً في تفسير هذا الارتباط: الألياف ، والفيتامينات والمعادن ، والجلوكوزينولات ، والكاروتينات ، إلخ (Arts & Hollman, 2005)، بعد مراجعة الدراسات الوبائية المتعلقة بالتأثيرات الصحية لاستهلاك مركبات الفلافونويد ، خلص إلى أن "البيانات حتى الآن تشير إلى آثار مفيدة للفلافونويد والليغنان على أمراض القلب والأوعية الدموية. ولكن ليس على السرطان ، مع استثناء محتمل لسرطان الرئة

4- عملية إزالة معدن ثقيل من أيونات المعادن

أيونات الحديد أو النحاس ضرورية للعديد من الوظائف الفسيولوجية. تستخدم على وجه الخصوص في تكوين البروتينات الدموية والعوامل المساعدة الإنزيمية نظام الدفاع المضاد للأكسدة (على سبيل المثال ، أيونات الحديد للكتلاز ، وتلك الموجودة في النحاس للديسموتاز الفائق) ، لكنها مسؤولة أيضاً عن إنتاج شق الهيدروكسيل عن طريق تقليل بيروكسيد الهيدروجين وفقاً لتفاعل فنتون:



بالإضافة إلى ذلك ، أكسدة أيونات Fe^{2+} و Cu^{+} هو مصدر للأكسيد الفائق والبيروكسيد هيدروجين. وبالتالي ، فإن أيونات الحديد والنحاس المعقدة في شكل يثبط نشاط الأكسدة والاختزال وهو آلية عمل مضادات الأكسدة. أظهر المتعاونون في عملية إزالة معدن ثقيل من أيونات الحديد بواسطة بعض مركبات الفلافونويد المواقع الأساسية لاستخلاق أيونات المعادن وهي 3-hydroxy و 4- هيدروكسي الحلقة B ومجموعات 3-hydroxy و 4-oxo من الحلقة C و 4-oxo و 5- مجموعات هيدروكسي. وبالتالي ، فإن الكيرسيتين الذي يجمع بين كل هذه البدائل هو عامل معقد للمعادن (Van Acker et al 1996)

5-الفسفوليبيدات

لها تأثير مضاد للأكسدة لوحظ بشكل رئيسي في عملية بيروكسيد الدهون. وظيفتها حمض الفوسفوريك ، قابلة للذوبان في الدهون ، ربما مسؤولة عن هذا النشاط من خلال قدرتها على حبس المعادن (Nwosu,1997) بعض الأحماض الأمينية الحرة (حمض الجلوتاميك ، ميثيونين ، ألانين ، أسباراجين ، حمض أميني أساسي) الأسبارتيك ، السيرين ، اللايسين ، التربتوفان ، الهيستيدين) أو بعض البيبتيدات قد تمارس النشاط المضاد للأكسدة. يقال إن أقوى الأحماض الأمينية الخالية من مضادات الأكسدة موجودة خاصة الأحماض الأمينية المحتوية على الكبريت (Atmaca,2004)

أظهر β -lactoglobulin تأثيرًا كبيرًا مضادًا للجذور الحرة. هذا يتجلى بشكل أساسي من خلال آليات الاحتباس الانتقالي للمعادن الجذور الدهنية ، خاصة بفضل حلقة الإيميدازول في حالة الهيستيدين.

6- Q10 Ubiquinol

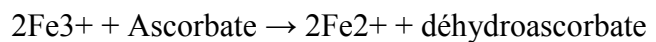
الإنزيم المساعد Q10 (CoQ10) هو عامل موجود في أغشية الخلايا والميتوكوندريا ، سواء في صورته المختصرة (يوبيكينول) أو المؤكسدة (يوبيكينون). مستوياته عالية في الأعضاء ذات التمثيل الغذائي المرتفع مثل القلب والكلية والكبد لأنه يعمل كجزء لنقل الطاقة ولكن يمكن تقليله عن طريق الشيخوخة والعوامل الوراثية والأدوية (مثل الستاتين) وأمراض القلب والأوعية الدموية (CV) والأمراض التنكسية اضطرابات العضلات والأمراض العصبية التنكسية. نظرًا لأن CoQ10 يتمتع بخصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات ، ومفيدة لمنع الضرر الناجم عن الجذور الحرة وتفعيل مسار الإشارات الالتهابية ، فإن استنفاده يؤدي إلى تفاقم العمليات الالتهابية. لذلك ، قد تكون مكملات CoQ10 الخارجية مفيدة كمساعد في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية مثل قصور القلب والرجفان الأذيني واحتشاء عضلة القلب وعوامل الخطر المرتبطة بها مثل ارتفاع ضغط الدم ومقاومة الأنسولين وخلل الدهون والسمنة.

الى جانب فيتامين E ، يعد الإنزيم المساعد Q10 أحد مضادات الأكسدة المهمة. كلاهما موجود في البروتينات الدهنية مثل كوليسترول LDL cholesterol ، أو تحمي الأحماض الدهنية من الأكسدة بواسطة الجذور الحرة. يعتبر الباحثون أن الإنزيم المساعد Q10 هو أحد مضادات الأكسدة الأكثر فعالية من فيتامين E لأن الإنزيم المساعد Q10 قادر على إعادة تدوير (إعادة تنشيط) فيتامين E، يمثل الإنزيم المساعد Q10 خط دفاع الأول "ضد أكسدة الجذور الحرة لكوليسترول البروتين الدهني

فإن الإنزيم المساعد Q10 ، يعمل كمضاد للأكسدة ، ويحمي غشاء جميع خلايا الجسم. وبالتالي ، يمكن أيضًا أن يُعزى الإنزيم المساعد Q10 إلى تأثير مضاد للشيخوخة

مضادات الأكسدة التي تعمل على الاختزال يمكن أن تعمل أيضًا كمواد مؤكسدة. مثال: فيتامين سي له نشاط مضاد للأكسدة عندما ينقص، المواد المؤكسدة مثل بيروكسيد الهيدروجين (Lunec, Darte,2005) ؛

يمكنه أيضًا تقليل العناصر المعدنية التي تؤدي إلى توليد الجذور الحرة من خلال ردود الفعل التالية



7- trace elements

Oligos هي كلمة يونانية التي تعني "صغير" أو "غير متوفر بكثرة".

في الواقع ، العناصر النزرة هي عناصر كيميائية موجودة في جسم الإنسان بتركيز أقل من 0.01%. هذه هي العناصر التي يجب توفيرها بواسطة غذاء. العناصر النزرة المضادة للأكسدة عبارة عن مغذيات دقيقة تشترك بقوة في توازن الطاقة. هم عوامل مساعدة أساسية لردود فعل الإنزيمات الأيضية المضادة للأكسدة مثل ديسموتاز الفائق ، الجلوتاثيون بيروكسيداز وكاتالاز. يعتبرون أساسا للنحاس والمنغنيز والسيلينيوم و الزنك.

1-7 – النحاس

امتصاص النحاس الغذائي من خلال الجهاز الهضمي عن طريق البروتين ، له دور أساسي في جسم الإنسان وخاصة في عملية التمثيل الغذائي لأنه العامل المساعد للعديد من الإنزيمات. يعمل على تركيب érythropoïétique من خلال العمل على إطلاق الحديد ، وهو من المنبهات عصبية لأنه يعزز تخليق الكاتيكولامينات في الجهاز العصبي. يعرض أيضا النشاط المضاد للالتهابات عن طريق انحراف التمثيل الغذائي للبروستاجلاندين والليوكوترين ، و بدلاً من ذلك ، ينتج عنه مستقبلات خالية من أي نشاط مضاد للإلتهاب كما أنه يتصرف كمضاد للأكسدة عن طريق تحفيز ديسموتاز الفائق ، وبالتالي حماية الخلية من التأثير السام للجذور الحرة. المصادر الغذائية الرئيسية للنحاس هي الكبد والمحار والشوكولاتة والمكسرات ، الحبوب والفواكه. المدخولات الموصى بها هي بين 1 و 2 ملغ / يوم عند المراهقين و البالغين ، بغض النظر عن الجنس (Dusek et al, 2015)

2-7 المنغنيز

يتواجد المنغنيز بكميات كبيرة في الميتوكوندريا للعصلات الهيكلية ، الكبد والبنكرياس والكلية. يشارك في تخليق وإفراز وعمل الأنسولين بالاشتراك مع الزنك و النحاس. كما أنه ضروري لنضج العظام والغضاريف. يشارك أيضا لتخليق الفيتامينات E و B1 (Fitsanakis et al, 2010) يوجد المنغنيز بشكل رئيسي في الأرز البني وفول الصويا ، أفوكادو ، صفار بيض ، فاصوليا خضراء ، سبانخ ، شاي أخضر ، محار ، زيت زيتون والمكسرات. نقص المنغنيز نادر الحدوث. يمكن أن يقود إلى نقص كوليسترول الدم ، نقص تخثر الدم وكذلك إصابة الجلد. من ناحية أخرى، يتسبب المنغنيز الزائد في حدوث تسمم عندما يتم توطينه في الدماغ لأنه يمكن أن يؤدي إلى متلازمة شبيهة بمرض باركنسون (chen et al, 2015) يدخل المنغنيز في دورة اليوريا ويسمح بتكوين الأرجينين

ثم يتحد مع (Argentine synthétase) لتكوين أحادي أكسيد نيتروجين NO nitrogen oxide عندما يكون هناك عجز أو نقصان في التوافر البيولوجي للمنغنيز في الأنسجة الغنية بالميتوكوندريا ، في نفس الوقت يتم تعطيل SOD-Mn ، الذي يمكن أن يزيد من الإجهاد التأكسدي

3-7- السيلينيوم selenium

السيلينيوم هو عنصر نادر موجود في جميع أعضاء جسم الإنسان ولكنه موجود بشكل رئيسي في الكبد والكلى والدم والدماغ وعضلة القلب و الخصيتين تم توفيره بشكل رئيسي من خلال الطعام.

الجدول 5 :المصادر الرئيسية ومحتويات السيلينيوم في الأطعمة (THÉROND , 2003)

Aliments	Teneur ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$)
Poissons	29 à 35
Coquillages	30 à 50
Œufs	19
Viandes	5 à 20
Fromages	4 à 9
Légumes, céréales	Variable selon la teneur des sols (10 à 3 000)

الوظائف البيولوجية الرئيسية للسيلينيوم تجعله عنصرًا مضادًا للأكسدة. في الواقع ، فإن السيلينيوم له تأثير مناعي ، ولا سيما عن طريق تحفيز التعبير عن المستقبلات IL-2 (Kiremidjian et al, 1994) على سطح الخلايا الليمفاوية المنشطة والخلايا القاتلة الطبيعية. كما أنه يتجنب حدوث أو تطور بعض أنواع العدوى الفيروسية. بالإضافة إلى ذلك ، في الحيوانات يبدو أن مكملات السيلينيوم بجرعات عالية تقلل من الإصابة بالسرطان.

في البشر ، تشير الدراسات أيضًا إلى اتجاه الحماية ضد بعض السرطانات ، بما في ذلك سرطان الكبد (yu . et al 1999) ، أو الرئة أو البروستاتا (yoshizawa et al, 1998). له تأثير مضاد للأكسدة عن طريق تحسين نشاط

الجلوتاثيون بيروكسيداز (glutathione peroxidase)

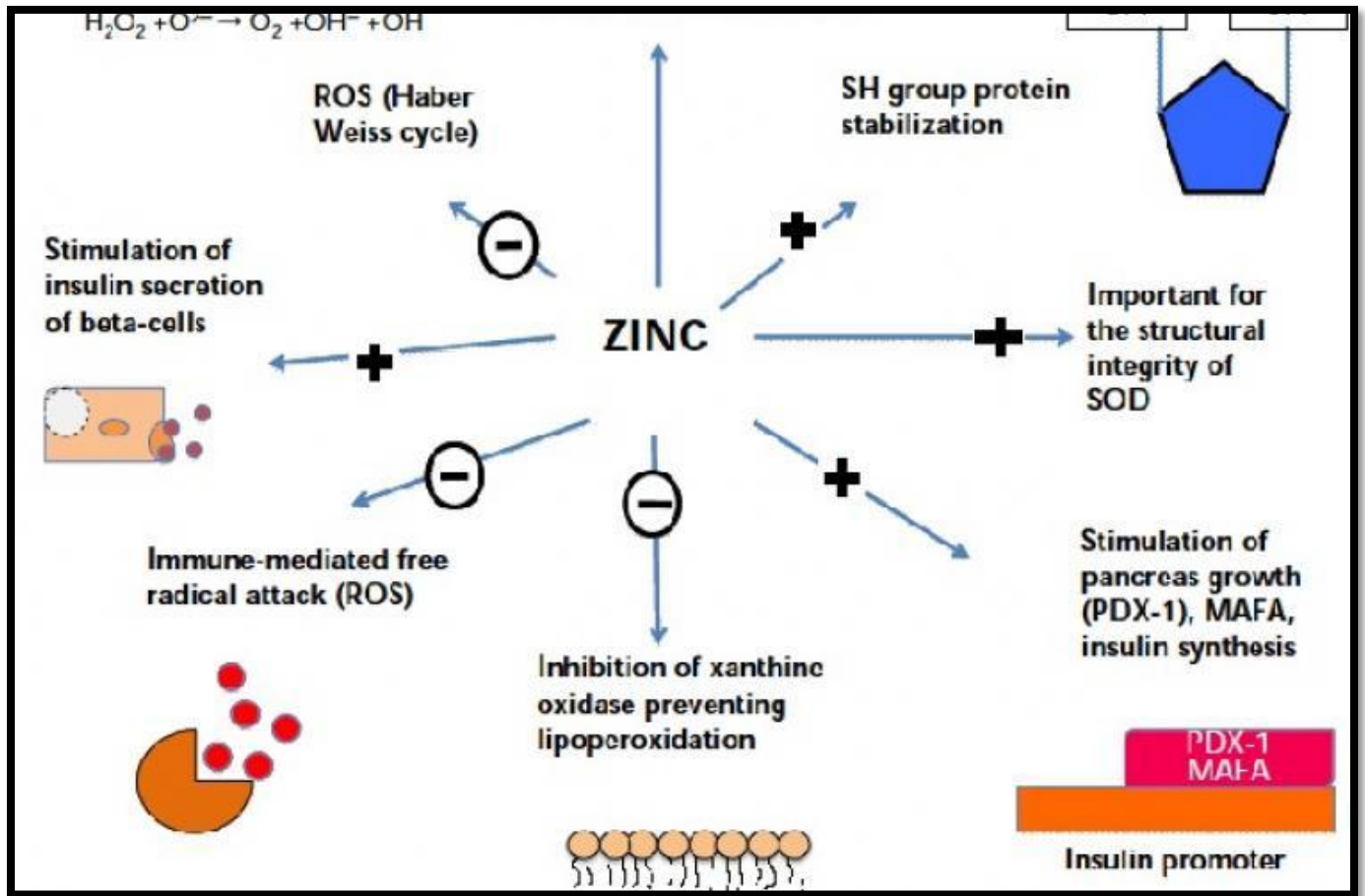
يعتبر داء السيلينيوم ، أو التسمم المزمن بالسيلينيوم ، نادرًا جدًا ويمكن أن يؤدي إلى سقوط الشعر والأظافر (schrauzer, 2001). على العكس من ذلك ، يؤدي نقص السيلينيوم إلى انخفاض النشاط الأنزيمي للجلوتاثيون بيروكسيداز. يمكن أن يكون سبب العجز الشديد لضعف العضلات واعتلال عضلة القلب (مرض كيشان أو كاشين بيك في الصين). (Ducros & Favier , 2004)

4-7- الزنك zinc

يوجد الزنك بشكل أساسي في العظام والعضلات والسوائل الغنية بالبروتين بسبب روابطه ، على سبيل المثال ، في البلازما أو السائل النخاعي. يتم توفير الزنك بشكل رئيسي من خلال اللحوم والأسماك ثم في المأكولات البحرية ، الحبوب والبقول (Roussel A et al, 2009)

تم تحديد متطلبات الزنك عند حوالي 15 مجم / يوم عند البالغين معقدات الزنك مع مجموعات ثيول أو أمين أو إيميدازول ولا يوجد أي زنك حر في الجسم. بسبب ارتباطه بالبروتينات والزنك يشارك في العديد من التفاعلات الأيضية من خلال الإنزيمات المعدنية و بالنسبة لاثار المترتبة على الزنك فهي موضحة في (الشكل 22)، سلائف سلسلة الجذور الحرة. وهذا يعني أن للزنك خصائص مضادة للأكسدة.

- -الجذور الحرة
- +تحفيز إفراز الأنسولين من بيتا
- -هجوم جذر حراري
- --تنشيط xantine oxydase
- +- تحفيز البنكرياس
- + مهم للسلامة الهيكلية sod
- +مجموعة SH



الشكل 22 : الاثار المترتبة على الزنك

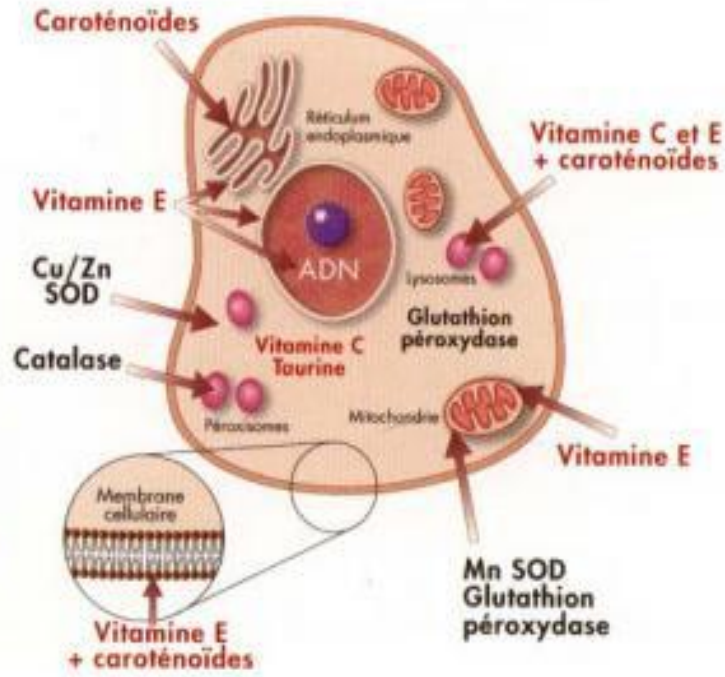
(BOSCO ET AL,2010)

8- الهيم أوكسجيناز heme oxygenase

هو الإنزيم الذي يحد من تكسير الهيم وإنتاجه متكافئ من البيليفيردين وأول أكسيد الكربون (CO) والحديد. يتم تحويل him إلى bilirubine في كسور مجهرية من الكبد والطحال (Tenhunen et al, 1969). تتمتع الجزيئات النشطة بيولوجيًا بتأثيرات فسيولوجية متعددة ، معظمها مفيد لمعروف أيضًا باسم بروتين الصدمة الحرارية 32 (بروتين الصدمة الحرارية ، الوزن الجزيئي 32 كيلو دالتون) يتكون من double hèles ، يسمى proximale et distale ، يعمل الهيستيدين 25 من اللولب القريب كرابطة لحديد الهيم ، و تسمح بقايا الجلايسين glycine اللولب البعيد بالاتصال الوثيق بين اللولب والهيم أثناء الحفاظ على المرونة في ربط الركيزة وإطلاق المنتجات Hèlice distale يتحكم في أكسجة الكربون ألفا ميسو للهيم. (Schuller et al ,2010).

يتكون جزيء الهيم ، أو الحديد بروتوبرفيرين التاسع (FePP) من 4 حلقات بيرول متصلة بجسور الميثين. التعلق بمعدن ثنائي التكافؤ (الحديد) في وسط رباعي بيرول له يمنح خصائص نقل الإلكترون وتفاعل الأكسدة وقدرته على الارتباط بالأكسجين (عندما يكون الحديد في حالة مخفضة) ، CO أو NO. لدى الرجال 75 إلى 80٪ من الحديد ، يتم تخزينه في الجسم على أنه مرتبط بالهيم (الباقى مرتبط بالفيريتين). يدخل في تكوين العديد من الجزيئات المهمة مثل الهيموجلوبين hémoglobine ، الميوغلوبين myoglobine ، السيوكرومات cytochromes ، الإنزيمات المختلفة مثل NO synthèse ، إنزيمات الأكسدة الحلقية ، ، catalase ، و pyroxides oxydases مختلفة. ولذلك فهي تشارك في نقل الأكسجين ، إنتاج الطاقة ، معالجة الكائنات الحية الغريبة. والأكثر من ذلك ، من خلال تخزين الحديد ، فإنه يحد من تفاعلات أكسدة الحديد الحر ، وتوليد الجذور الحرة الأكسجينية شديدة السمية

Système de défense antioxydant



الشكل 23 : يوضح موقع عمل المغذيات المضادة للاكسدة باللون الأحمر و الانزيمات المضادة للاكسدة باللون الاسود
(Opera , 2002)

9- آلية عمل مضادات الأكسدة

تم اقتراح آليتين أساسيتين للعمل لمضادات الأكسدة. الأولى هو آلية كسر السلسلة التي يتبرع من خلالها مضادات الأكسدة الأولية بالإلكترون للجذور الحرة الموجودة في الأنظمة. تتضمن الآلية الثانية إزالة مسببات أنواع النيتروجين التفاعلية / أنواع النيتروجين التفاعلية (مضادات الأكسدة الثانوية) عن طريق إخماد محفز بدء السلسلة. قد تمارس مضادات الأكسدة تأثيرها على الأنظمة البيولوجية من خلال آليات مختلفة بما في ذلك التبرع بالإلكترون ، واستحلاب أيونات المعادن ، ومضادات الأكسدة المشتركة ، أو عن طريق تنظيم التعبير الجيني.

إن **خط الدفاع الأول** هو مضادات الأكسدة الوقائية ، التي تمنع تكوين الجذور الحرة. على الرغم من أن الآلية الدقيقة وموقع التكوين الجذري في الجسم الحي لم يتم توضيحهما جيداً حتى الآن ، إلا أن التحلل الناتج عن المعادن لهيدروبيروكسيدات وبيروكسيد الهيدروجين يجب أن يكون أحد المصادر المهمة. لقمع مثل هذه التفاعلات ، تعمل بعض مضادات الأكسدة على تقليل هيدروبيروكسيدات وبيروكسيد الهيدروجين مسبقاً إلى الكحول والماء ، على التوالي ، دون توليد الجذور الحرة وبعض البروتينات التي تحبس الأيونات المعدنية.

من المعروف أن glutathione peroxydase ، الجلوتاثيون-أس-ترانسفيراز ، الفوسفوليبيد هيدروبيروكسيد الجلوتاثيون بيروكسيديز (PHGPX) ، و pyroxydases يحلل هيدروبيروكسيدات الدهون إلى الكحولات المقابلة. يعتبر PHGPX فريداً من حيث أنه يمكن أن يقلل هيدروبيروكسيدات الفوسفوليبيد المدمجة في الأغشية الحيوية. يقلل glutathione peroxydase و catalase peroxyde hydrogène إلى ماء. (Cuvelier et al., 1992)

خط الدفاع الثاني هو مضادات الأكسدة التي تنظف الجذور النشطة لقمع بدء السلسلة أو كسر تفاعلات انتشار السلسلة. العديد من مضادات الأكسدة الذاتية الكاسحة للجذور معروفة: بعضها محبة للماء والبعض الآخر محبة للدهون. فيتامين C ، وحمض البوليك ، والبيليروبين ، والألبومين ، والثيول هي مضادات أكسدة محبة للماء ، وتنظف جذرياً ، في حين أن فيتامين A ويوبيكينول من مضادات الأكسدة المحبة للدهون. يُقبل فيتامين (E) باعتباره أقوى مضادات الأكسدة المحبة للدهون في القضاء على الجذور الحرة

خط الدفاع الثالث هو الإصلاح ومضادات الأكسدة de novo. إن الإنزيمات المحللة للبروتين والبروتينات والبروتياز والبيبتيدات الموجودة في العصارة الخلوية وفي الميتوكوندريا لخلايا الثدييات تتعرف على البروتينات المعدلة تأكسداً وتحللها وتزيلها وتمنع تراكم البروتينات المؤكسدة.

تلعب أنظمة إصلاح الحمض النووي أيضاً دوراً مهماً في نظام الدفاع الشامل ضد الأكسدة. تُعرف أنواع مختلفة من الإنزيمات مثل glycosylases و nucleases ، التي تعمل على إصلاح الحمض النووي التالف. هناك وظيفة أخرى مهمة تسمى التكيف حيث تؤدي إشارة إنتاج الجذور الحرة وردود فعلها إلى تكوين ونقل مضادات الأكسدة المناسبة إلى الموقع الصحيح (Hudson, 1996)



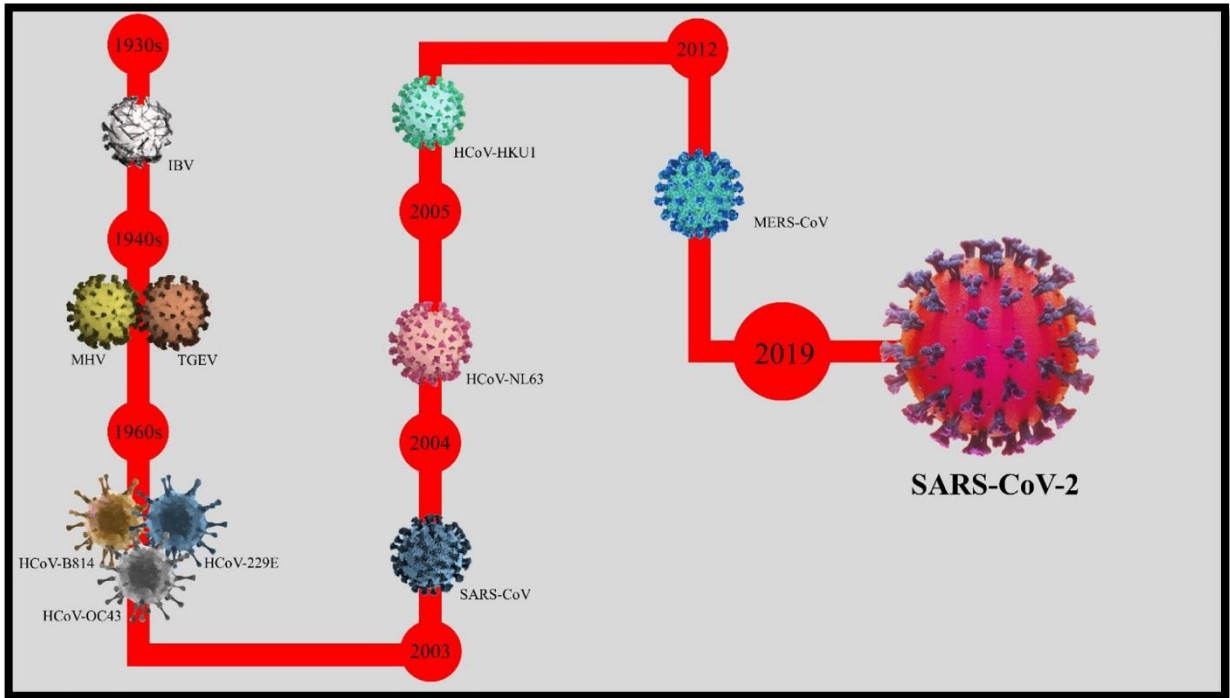
الفصل الثالث: الاجهاد التاكسدي،

الغدة الدرقية وكوفيد-19



الفصل الثالث: الاجهاد التاكسدي، الغدة الدرقية و كوفيد - 19

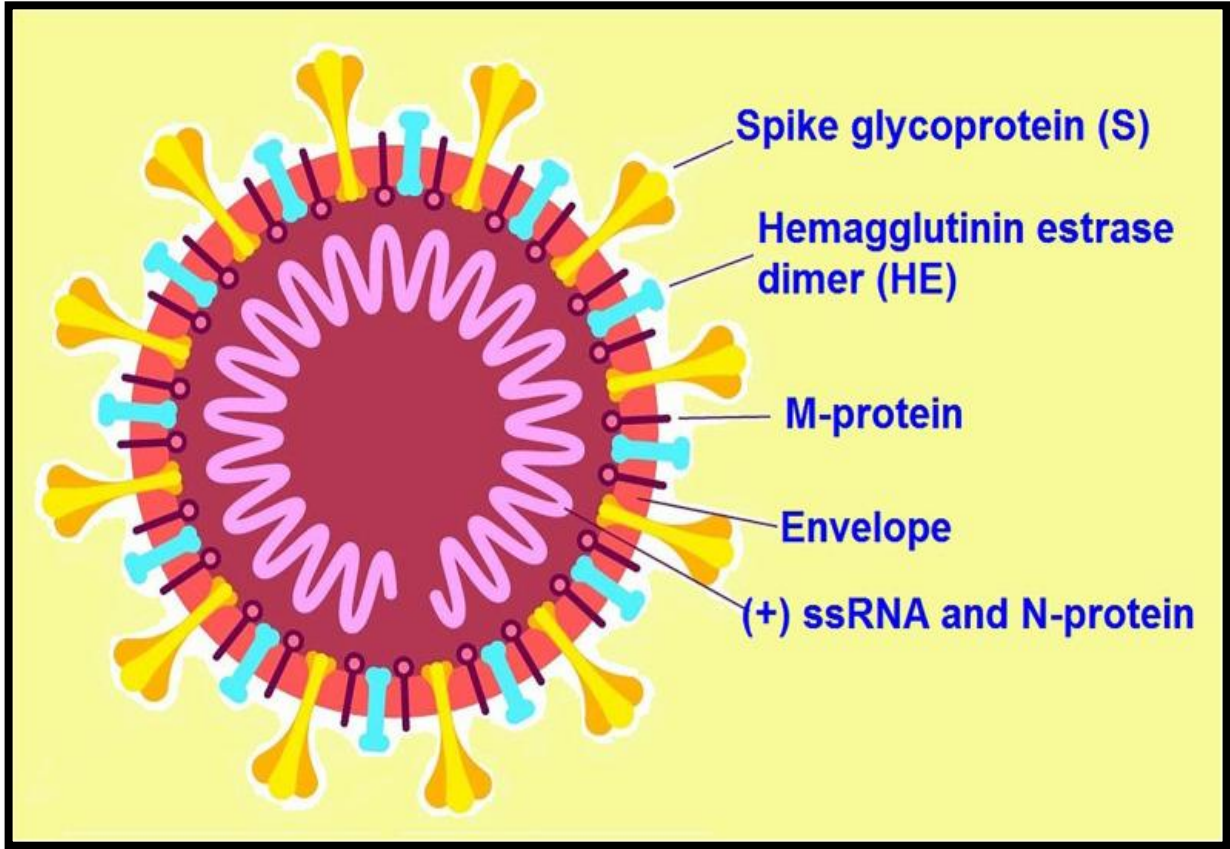
تم الإبلاغ عن أول حالة إصابة بفيروس كورونا في سنة 1960. و حسب الدراسة الكندية التي أجريت في 2001 بينت النتائج بانه حوالي 500 حالة مرضية عرفت مثل نظام الانفلونزا Flu-like system من 17-18 حالة من هذه المجموعة اكدت بانها عدوى بواسطة فيروس كورونا عن طريق تفاعل سلسلة البوليميراز Corona virus strain by polymerase chain reaction مع فيروس كورونا كفيروس غير مهلك و مميت الى غاية 2002. في عام 2003 ، نشرت تقارير مختلفة مع البراهين على انتشار حالات شديدة من فيروس كورونا في كثير من الدول مثل الولايات المتحدة الأمريكية وهونغ كونغ وسنغافورة ، تايلاند وفيتنام وتايوان و في عام 2003 تم الإبلاغ عن أكثر من 1000 مريض حيث اعتبرت هذه السنة بالنسبة لمتخصصي علم الاحياء الدقيقة microbiologist سنة سوداء black year. و عندها بدأ بحاث الاحياء الدقيقة في التركيز على فهم هذه الحالة العويصة و اكتشفوا فيروس كورونا coronavirus لكن استمر تفش المرض حيث بلغ عدد المرضى الكلي 8096 و تم التاكيد باصابتهم بفيروس كورونا . و بالتالي في سنة 2004 اعلنت كل من المنظمة العالمية للصحة world health organization ومراكز مراقبة الامراض والوقاية منها centers for disease control and prevention أن هذا المرض يعتبر حالة استعجالية state emergency وأكد بحث آخر بهونج كونج hong kong في 2012 إصابة 50 مريض المتلازمة الحادة للجهاز التنفسي severe acute respiratory syndrome بينما 30 منهم مصابين بفيروس كورونا Coronas virus . و في سنة 2012 أعلنت المملكة العربية السعودية Saudi arabian بان هناك العديد من المرضى المصابين بفيروس كورونا (Peiris et al , 2003), كوفيد 19 تم عزله في ووهان بالصين من مرضى الالتهاب الرئوي. (Zhu et al , 2020)



الشكل 24 : تاريخ فيروس كورونا (Kooshkaki , 2020)

ياخذ فيروس كورونا الشكل الكروي او متعدد الاشكال يحتوي على غلاف وحيد متقطع محاط بالحمض النووي الريبي منقوص الاكسجين ARN و مغطى بطبقة من البروتين السكري . هناك أربعة تحت أنواع من فيروسات كورونا مثل الفا (alpha) وبيتا (beta) و جاما (gamma) و دلتا (delta). كل تحت نوع من فيروسات كورونا يتواجد منه نمطاً مصلياً serotype. مجموعة معتبرة من هذه الأخيرة تصيب أي تعدي الانسان و البعض الأخير يصيب او يعدي الحيوانات مثل الخنازير و الطيور و القطط و الفئران (Mailles et al , 2013) (Tyrrell et Myint al , 1996)

أطلق على الفيروس اسم فيروس كورونا و يعود هذا إلى ارتفاع بروتين سكري [S] في مظهره (الشكل 25). حيث يعد البروتين السكري S والجليكوبروتين [M] من البروتينات المغلفة الرئيسية للغشاء حيث ان glyco protein (S) مستضد يرتبط بالمستقبل وهو مسؤول عن الاندماج الخلوي. اذ يلعب البروتين السكري M دوراً في تكوين الغلاف وتجميع الفيروسات يعتبر جينوم الحمض النووي الريبي الموجب أحادي الشريط أكبر الحمض النووي الريبي الجيني المعروف بين الفيروسات ويحتوي على 7-10 إشارات قراءة مفتوحة مختلفة. يتم مثليته في 5' وله ذيل poly-A في 3'. يرتبط الحمض النووي الريبي الجينومي مع القفيصة بواسطة البروتين الفسفوري الأساسي [N] (Esakandari et al , 2020)



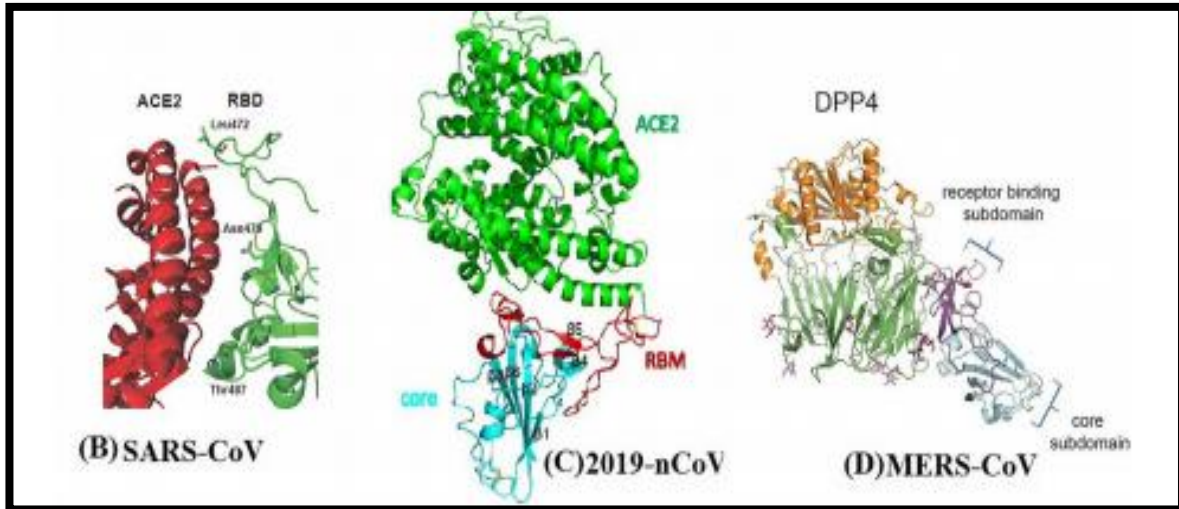
الشكل 25 : يوضح الهيكل النموذجي لـ 2019-nCoV

(Esakandari et al , 2020)

Spike glycoprotei : شوكة بروتين سكري

Envelope : غلاف

M-Protein بروتين M



الشكل 26 :يوضح بنية19-COV ,MERS-CoV , SARS-CoV

(ESAKANDARI ET AL, 2020)

(B) SARS-CoV : Severe acute respiratory syndrome -متلازمة الجهاز التنفسي الحادة -كوفيد

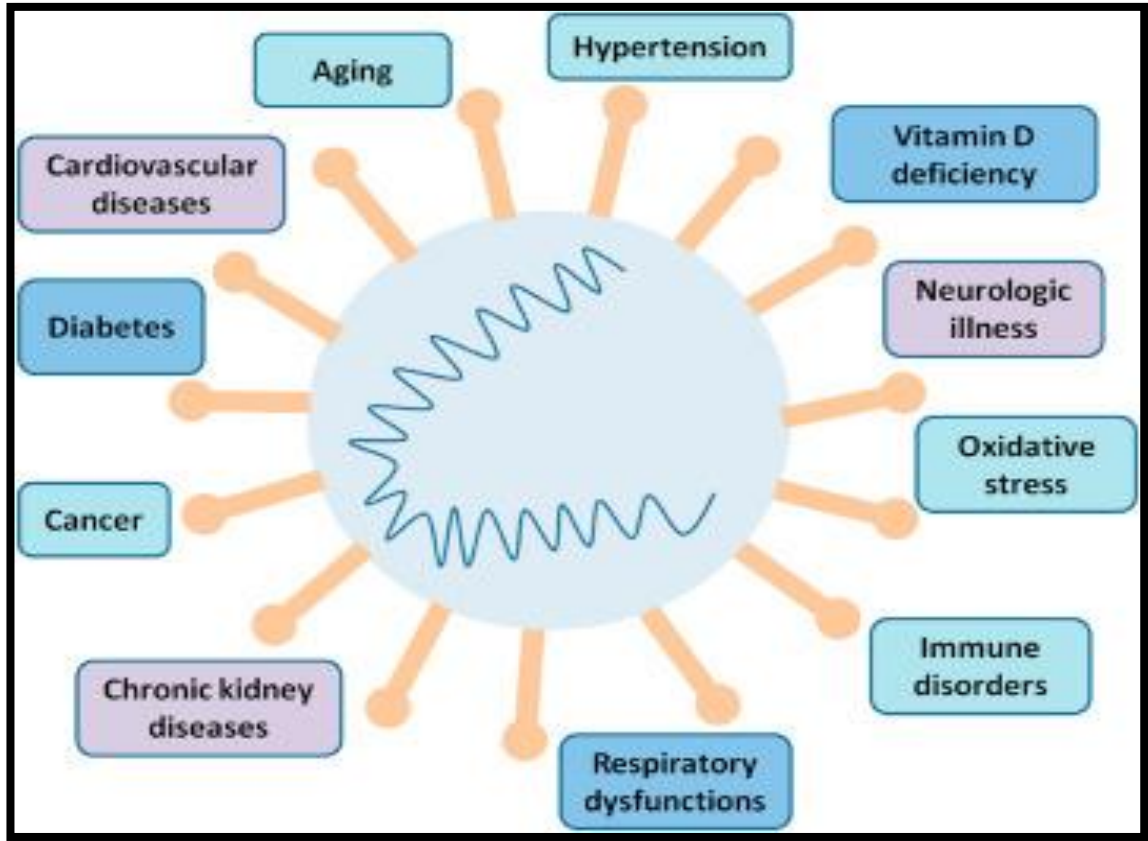
(C) 19-nCov 2019-n - كوفيد

(D)MERS CoV: Middle East Respiratory Syndrome–related Coronavirus -

متلازمة الشرق الأوسط للجهاز التنفسي المرتبطة بفيروس كورونا

الامراض المرتبطة ب COVID-19

يزداد خطر الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 في حالة الأمراض مثل مرض السكري ، وأمراض القلب والأوعية الدموية ، وارتفاع ضغط الدم ، وأمراض الكلى المزمنة واضطرابات الجهاز التنفسي. وغيرها من الامراض بالإضافة الى حالة الاجهاد التاكسدي و نقص فيتامين د شكل 24 (Pathak et al , 2020)



الشكل 27 : يوضح COVID-19 والأمراض المصاحبة المرتبطة به COVID 19- ASSOCIATED DISEASES (Kumari et al , 2020)

يزداد خطر الإصابة بأعراض COVID-19 الشديدة في حالة الاضطرابات المتعددة التي تشمل :

- اختلالات الجهاز التنفسي : respiratory dysfunctions
- ارتفاع ضغط الدم : hypertension
- الأمراض الوعائية القلبية : cardiovascular diseases
- أمراض الكلى المزمنة : chronic kidney diseases
- السكري : diabetes
- الاستجابة المناعية غير المنظمة : immune disorders
- الإجهاد التأكسدي : oxidative stress
- انخفاض مستوى فيتامين D : vitamin D deficiency
- الأمراض العصبية : neurologic illness
- السرطان : Cancer

يغزو SARS-CoV-2 أنسجة الإنسان حيث يعبر الخلايا من خلال مستقبل الإنزيم 2 (ACE2) المحول للأنجيوتنسين (Ziegler et al, 2020) (Hoffmann et al, 2020) لفيروس كورونا مدى واسع من الشدة السريرية clinical severity، وهي من الحالات التي لا تظهر فيها أعراض ونزلات البرد إلى أضرار تنفسية أكثر شدة وحتى قاتلة (Wang et al, 2020). يمكن أن تسبب عدوى SARS-CoV-2 التهابًا رئويًا وجهازيًا، مما

يؤدي إلى حدوث خلل وظيفي متعدد الأعضاء في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر عالية (مثل الشيخوخة ، وارتفاع ضغط الدم المزمن والأمراض القلبية الوعائية الأخرى ، والسكري) (Marazuela et al, 2020) (Chen et al, 2020) . تعتبر متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) والفشل التنفسي وإصابة القلب الحادة وفشل القلب من أكثر المضاعفات الحرجة شيوعاً لـ COVID-19 (Chen et al, 2020)

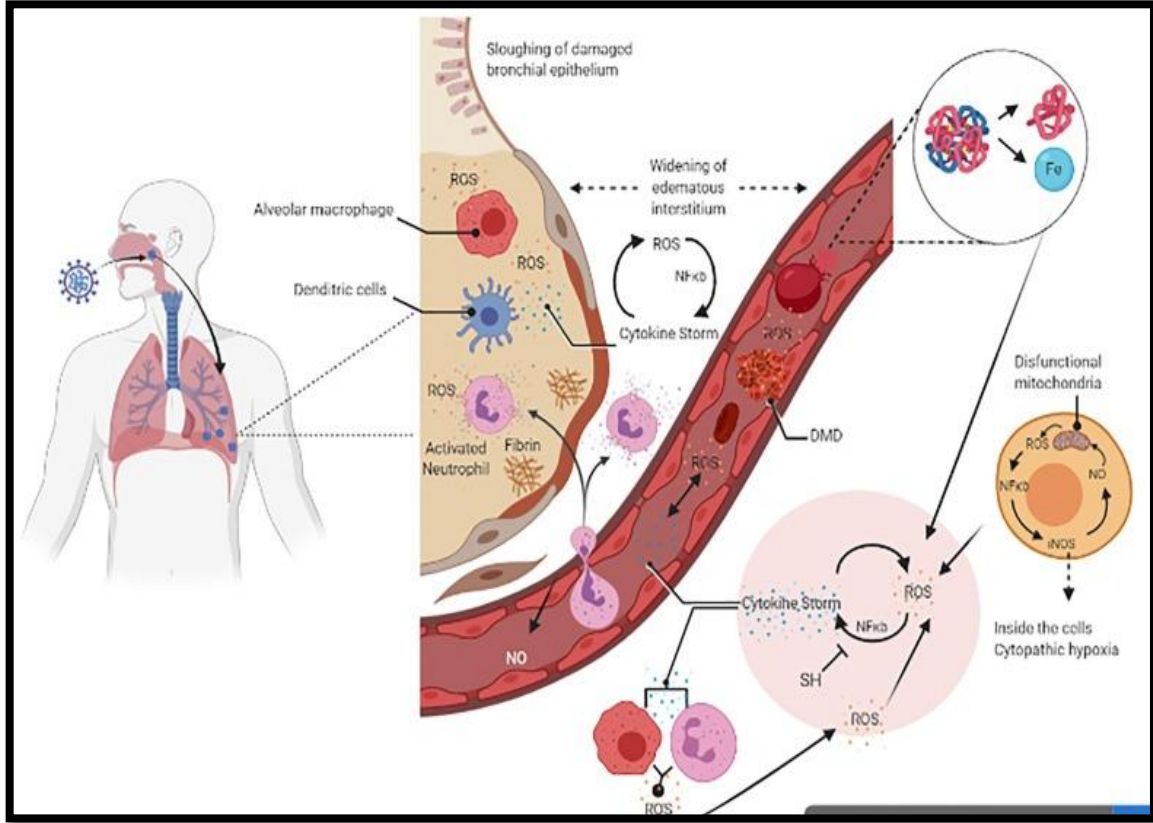
- أولا : كوفيد-19 والاجهاد التأكسدي

في معظم الحالات تؤدي عدوى COVID-19 الشديدة إلى استجابة خلوية غير متوازنة وغير خاضعة للرقابة (تسمى عاصفة السيتوكين) ، وتجلط الأوعية الدموية (Wu et al , 2020) من المحتمل أن تكون التغيرات المرضية في الأعضاء والأنسجة ناتجة عن رد فعل غير متوازن للعدوى ، فعلى سبيل المثال ، التنشيط المفرط للخلايا المناعية والبطانية والصفائح الدموية على الأرجح ، قد يؤثر الإجهاد التأكسدي المصاحب لتنشيط الخلية بشكل عميق على التسبب في مرض COVID-19. (Blanco-Melo et al , 2020)

1- نقص الأكسجة في ال COVID-19 والإجهاد التأكسدي

يعد التخثر المنتشر داخل الأوعية ، والإنتان Sepsis (تعفن الدم)، وانخفاض نقل الأكسجين إلى الأنسجة من العناصر الرئيسية لدى مرضى COVID-19 (Connors et al , 2020) علاوة على ذلك ، يقلل الهيم الحر في الدم من أكسيد النيتريك المنتشر (NO) ، مما يؤدي إلى تفاقم نقص تروية الأعضاء .(Lippi et al,2020) على الرغم من نقص الأكسجة في الدم ، يتم الحفاظ على المطاوعة الرئوية Pulmonary compliance (Negri et al,2020)، مما يشير إلى احتمال وجود ضعف في الميتوكوندريا. حيث تم وصف عدم قدرة الميتوكوندريا على إنتاج ATP في الإنتان الناجم عن الإصابة بـ COVID-19 ، هذا يشير إلى ان خلل الميتوكوندريا الذي يلعب دور حاسم في التسبب في تعفن الدم (Fink , 2002) و يؤدي ضعف الميتوكوندريا إلى نقص الأكسجة الخلوية (Ottolenghi et al , 2020) مما يؤدي إلى تقليل الأكسجين جزيئياً مع توليد أنواع الأكسجين النشطة وتقليل إنتاج الطاقة في هذا الصدد ، من المعروف أن نقص الأكسجة المصاحب للإنتان لدى مرضى ال COVID-19 يولد الأكسيد الفائق H_2O_2 ، وأنواع الجذور النشطة الأخرى بشكل رئيسي عن طريق السلسلة التنفسية للميتوكوندريا (Ademowo et al , 2017) (Mantzarlis et al , 2017) يحفز بيروكسيد الهيدروجين التعبير عن العديد من الجينات التي تنظم السيتوكينات المؤيدة للالتهابات ، مثل IL-1 و IL-6 و $TNF\alpha$ و inducible nitric oxide synthase (iNOS) عبر تنشيط مسار NF-Bk ، بطريقة دورية (Nanduri et al,2008) (Connors. et al , 2020) (Takada et al,2021) تعمل هذه السيتوكينات المؤيدة للالتهابات على تنشيط الخلايا البالعة وخلايا البطانية عبر NADPH أوكسيديز (NO_x) لإنتاج المزيد من فوق الاكسيد و H_2O_2 (Nanduri J et al,2008) علاوة على ذلك ، يتفاعل جذري فوق الاكسيد مع أكسيد النيتروجين الناتج عن iNOS والذي يتم التعبير عنه عبر مسار NF-kB ، مما ينتج عنه peroxynitrite . يعتبر كل من البيروكسينيتريت Peroxynitrite وأكسيد النيتروجين NO سامين للميتوكوندريا (Ademowo et al , 2017) (.) هذا قد يفسر عدم قدرة الميتوكوندريا على استخدام الأكسجين على الرغم من تشبع الأنسجة بالأكسجين الطبيعي.)

(Fink, 2002) هذا التفاعل بين ROS والسيتوكينات يولد دورة ذاتية بين عاصفة السيتوكين cytokine storm وإنتاج الإجهاد التأكسدي الذي يؤدي في النهاية إلى فشل أعضاء متعددة لدى مرضى COVID-19 الذين يتقدمون إلى الإنتان والصدمة (الشكل 28)



الشكل 28 : يوضح الية نقص الاكسجين و الاجهاد التاكسدي في COVID-19

Mechanism of hypoxia and oxidative stress in COVID-19

(Cecchini et al , 2020)

Cytokine storm : عاصفة السيتوكين

Alveol macrophage : البلاعم السنخية

Dend tric cel : الخلايا الجذعية

Core subdomain : المجال الفرعي الأساسي

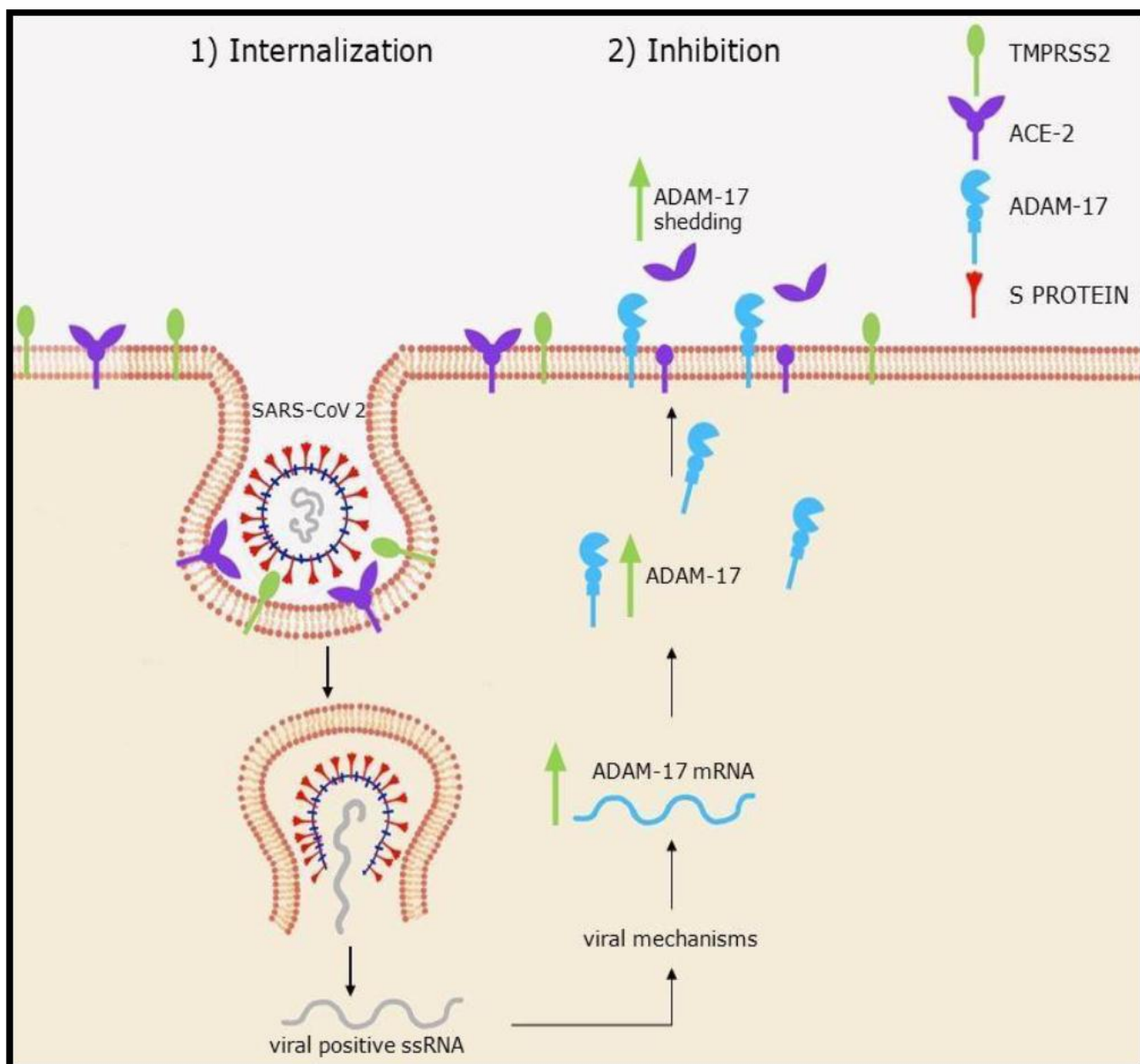
Reactive oxygen species أنواع الاكسجين النشطة

2- الإجهاد التأكسدي الناجم عن SARS-CoV2

هناك دراسات تشير إلى ارتفاع المؤشرات الحيوية للاكسدة الفوقية في الدم والبول لدى مرضى الأنفلونزا. تتمثل في كل من hydroxideoxiguansine- و malondialdehyde (MDA) و F2-isoprostane. ذلك بسبب مقدرة الفيروس على تحفيز الإنزيمات المنتجة لـ ROS ، مثل NADPH oxidases ، وخاصة Nox2 ومن خصائص

SARS-CoV2 ، إلغاء التنظيم الظهاري عن طريق تقليل وجود مستقبلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE 2) في غشاء الخلية الظهارية. يمكن القيام بذلك عن طريق آليتين (الشكل 29)

- الية 1 : الاستيعاب الداخلي بعد أن يرتبط بروتين SARS-CoV2 S بـ ACE2
 - الية 2 : التثبيط ، في الغالب عن طريق A disintegrin and metalloprotease (ADAM-17) ، المعروف أيضًا باسم إنزيم تحويل عامل ألفا للنخر الورم (TACE) Tumour Necrosis Factor alpha converting enzyme.
- (Verdecchia et al , 2020)



الشكل 29 : آليات SARS-CoV 2 لتقليل وجود ACE2 في الغشاء الخلوي

MECHANISMS TO REDUCE THE PRESENCE OF ACE2 IN THE CELL MEMBRANE

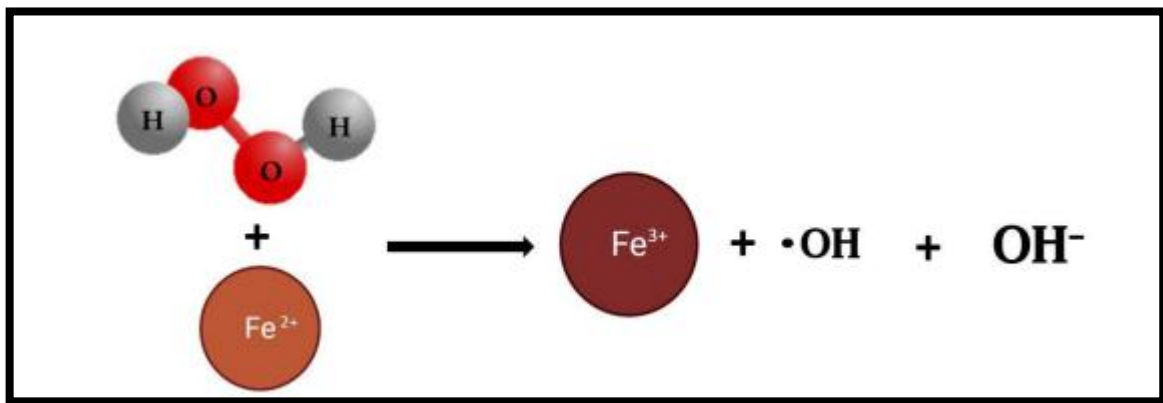
(RIVAS-ARANCIBIA, 2020)

- Inhibition : التثبيط
- Internalization : الاستيعاب الداخلي

إن وجود الوسيط الفيروسي والسيتوكينات المسببة للالتهابات داخل الخلايا الظهارية تستلزم تنظيم تعبير ADAM-17 وهو عبارة عن إنزيم له وظائف متنوعة احدى هذه الوظائف هي افراز 2 angiotensin-converting enzyme (ACE2) الغشائي (Verdeccia et al, 2020) (Groß et al , 2020) ان خلل التنظيم الظهاري يتميز بإنتاج منخفض لـ (Ang 1-7)، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج ROS عن طريق انخفاض أكسيد النيتريك (NO)nitric oxide وتخليق بيروكسينيتريت (ONOO-) pyroxynitrite (Rabelo et al ,2011) يمكن أن تثبط المستويات العالية من بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) مسار JAK-STAT ، مما يؤدي إلى انخفاض (IFN- α) interferon alpha (Di Bona et al ,2006) علاوة على ذلك ، تم العثور على تعبير منخفض عن nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) في مرضى COVID- 19 (Olagnier et al , 2020) في بيئة غنية بـ ROS ، حيث يرتبط NRF2 بالاستجابة مضادات الأكسدة (ARE) في منطقة ال (promotor) للجينات التي ترمز لإنزيمات مثل ديسموتاز الفائق Superoxide dismutase (SOD) ، الكاتالاز Catalase ، البيروكسيداز peroxidase ، الجلوتاثيون بيروكسيداز glutathione peroxidase ، إلخ (Polonikov, 2020)

هناك دراسة أخرى تسمح لنا برؤية العلاقة بين الحالة COVID-19 ووجود أنواع الأكسجين التفاعلية وهي الاختلاف بين معدلات ROS / الجلوتاثيون ، حيث ان هذه المعدلات تكون مرتفعة في الحالات المتوسطة والشديدة ، ومنخفضة في الحالات الخفيفة. بالإضافة إلى ان السيتوكينات والسموم الداخلية تحفز أكسيد النيتريك البطاني (eNOS)endothelial nitric acid ، الشكل المرض (iNOS) ؛ حيث يحفز هذا الإنزيم إنتاج أكسيد النيتروجين ، والذي يتفاعل مع أيون فوق الأكسيد ، مكوناً بيروكسينيتريت الجذور المؤكسدة (ONOO-) Marie-Pierrette et al , 2020)

إن توليد "عواصف السيتوكين" cytokine storms هو ظاهرة حدثت في مرضى COVID-19 ، والتي تشمل الإنتاج غير المنضبط لـ IL-2 ، IL-6 ، IL-7 ، وعامل نخر الورم ألفا (TNFα) ، مصحوباً بفرط الالتهاب ، قلة الكريات الدم البيضاء و فرط فريتين الدم ، وينتج بشكل أساسي عن وجود ROS ، والذي يمكن أن يتولد من Fenton reaction (الشكل30)



الشكل 30: تفاعل فنتون FENTON REACTION ومنتجاته: أيون الحديدك FERRIC ION ، HYDROXYL RADICAL ، والبيروكسيد HYDROXIDE

(RIVAS-ARANCIBIA, 2020)

3-امراض الدم المرتبطة بال COVID-19 والإجهاد التأكسدي

أثناء تطور المرض الخاص بالجهاز الدوري الدموي ، يُظهر المرضى المصابون بـ COVID-19 تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية ، يتميز بارتفاع بارز في منتجات تحلل الفيبرين / الفيبرينوجين fibrin/fibrinogen (Huang et al,2020) (chen et al,2020) والتي يمكن أن تنتقل إلى حيز خارج الأوعية الدموية وتحدث تلف الخلايا في الأنسجة (Lippi et al,2020) حيث تم الإبلاغ عن الاضطرابات الدموية أيضًا كمؤشرات حيوية للالتهاب في مرضى COVID19- بالنسبة لمستويات الهيموجلوبين ، و أظهرت دراسة تحليلية لـ 1210 مريض مصاب بفيروس كورونا COVID-19 انخفاض ملحوظ في مستويات الهيموجلوبين بمقدار 7.1 غ/ل او حتى 5.9 غ/ل في الحالات الشديدة . (Lippi et al,2020) في دراسة أخرى ، إلى جانب تقديم الهيموجلوبين المنخفض ، أظهر المرضى المصابون بالالتهاب الرئوي الناتج عن فيروس كورونا ارتفاع فيريتين (Féretine) المصل ، ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء ، ونشاط نازعة هيدروجين اللاكتات . (Mehta et al,2020) بالإضافة إلى علامات الالتهاب ، يساهم التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية في حدوث فشل العضو بسبب نقص الأكسجة (Yao et al,2020) (Klok et al, 2016) عزز علاج 27 مريضًا بفيروس كورونا باستخدام الهيبارين الشفاء في كل منهم (Negri et al,2020) ، مما ساهم في اقتراح بروتوكول علاجي يتم تطبيقه على المرضى اكلينيكيًا . على الرغم من وصف العديد من الآليات المتضمنة في انحلال الدم في عدوى الفيروسات ، إلا أن هناك عددًا من الدراسات التي تُظهر أن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) تلعب دورًا في إتلاف غشاء كريات الدم الحمراء erythrocytes (Effenberger-Neidnicht et al, 2018) (Simao et al,2006) حيث يؤدي إنتاج مستويات عالية من أنواع الأكسجين النشطة ROS لدى مرضى الإلتان إلى تغيرات في غشاء كرات الدم الحمراء والتي بدورها تحفز البلعمة في الخلايا البلعمية ، مما يؤدي إلى استمرار الدورة مع مزيد من إنتاج ROS (deOliveira et al,2017) قد يساهم هذا في زيادة الهيموجلوبين الحر وانخفاض مستويات نقل الأكسجين إلى الأنسجة (de Oliveira et al,2017) (Vasconcellos et al,2016) يفصل الهيموجلوبين الحر ، وينتج الهيم ، الذي يتحلل بعد ذلك بواسطة أوكسيجيناز الهيم (OH-1)heme-oxygenase1 لإنتاج الحديد الحر ؛ كل من الهيم والحديد الحر مضران بالخلايا. (Vasconcellos et al,2016) و أظهرت دراسة تجريبية على الفئران لنموذج تعفن الدم زيادة الحديد الحر بنسبة تصل إلى ثلاثة أضعاف بالمقارنة مع المجموعة الغير مصابة . (Feng et al,2019)بالإضافة إلى ذلك ، فإن إعطاء الأوبوفيريتين opoferritine (الفيبريتين غير المصحوب بالحديد) وتحريض التعبير عن سلسلة الفيبريتين الثقيلة يقلل من معدل وفيات الفئران (Wei et al,2017) و يؤدي انخفاض تشبع الأكسجين إلى إنتاج جذري للأكسجين الفائق وتوليد H₂O₂ بواسطة الميتوكوندريا (Prauchner,2017) (Koskenkorva-Frank et al,2013) (Raffaella يقلل جذر الأنيون الفائق من الحديد (III) إلى الحديد (II) ، والذي ينتج أيضًا في وجود H₂O₂ ، الناتج أيضًا عن الخلايا البلعمية في البيئة الالتهابية. جذر الهيدروكسيل (OH •) ، وهو عامل شديد السمية يعزز أكسدة الغشاء الدهني وأكسدة البروتين ، مما يؤدي إلى موت الخلايا عن طريق موت الخلايا المبرمج أو النخر . (Jerzy et al ,2014) كما تم إثبات أن الحديد III يؤدي إلى تخثر الدم (Pretorius et al,2013) عن طريق جذور الهيدروكسيل التي تقوم بتحويل الفيبرينوجين (fibrinogène) البلازمي القابل للذوبان إلى جلطات الفيبرين غير الطبيعية في شكل رواسب كثيفة مقاومة للتحلل الأنزيمي (Schaer et al,2013) (Pretorius et al,2013)

4-تأثير و دور مضادات الاكسدة في عدوى SARS-CoV 2

إذا كان الإجهاد التأكسدي هو المتسبب في عدوى SARS-CoV-2 ، فإن مضادات الأكسدة ، مثل فيتامين E ، ومانح مجموعة (N-acetyl cysteine)SH ، وعوامل (deferoxamine) ، و مثبطات NF-κB و منشطات Nrf2 (curcumin, resveratrol) واستخدام مثبطات السيتوكين المؤيدة للالتهابات ومضادات التخرثر يمكن أن تساعد في تعافي مرضى COVID-19 أظهر نموذج الإنتان في المختبر أن فيتامين E (α tocopherol) و Trolox (فيتامين E القابل للذوبان) و motVit E (مشتق قطبي) يقلل من تلف / خلل الميتوكوندريا وجزء نسخ NF-κB وتعبير السيتوكين MotVit E ، التي تتراكم داخل الميتوكوندريا ، حيث ان لها تأثير وقائي أكثر كفاءة على الجينات المرتبطة بالمستقبلات , كما أظهر علاج الحيوانات ب فيتامين E في نموذج تعفن الدم الحاد آثارًا مفيدة (Vícto et al , 2009) كل من :

Triterpenoids (oltipraz (butylated hydroxyanisol), sulphoraphane and dimethyl fumarate, curcumin, silibinin, resveratrol) تمارس نشاطها المضاد للأكسدة عن طريق تنشيط Nrf2 وتنشيط مسارات NF-B (Panieri et al , 2020) تتخفض المستويات العالية من بيروكسينيتريت (peroxynitrite) الدم في 18 مريضًا مصابًا بالإنتان باستخدام ديفيروكسامين (deferoxamine) حيث يستخدم في المرضى الذين يعانون من فرط الحديد (Oliveira et al 2017) (يشير هذا إلى التطبيق المحتمل لهذا الدواء في معقدات الحديد والبيروكسينيتريت في المرضى الذين يعانون من تعفن الدم. الجلوتاثيون (GSH) هو العامل الرئيسي المضاد للأكسدة في الثدييات وهو من أهم مضادات الأكسدة الدفاعية في الريبوتين (Cantin et al 1987) حيث انه عندما ينقطع التوازن بين GSH / GSSG بسبب زيادة H₂O₂ ، تؤدي البيئة المؤكسدة بدرجة أكبر إلى أكسدة البروتينات التي تتحكم في تنشيط عوامل النسخ ، مثل KEAP-1 ، الذي ينظم Nrf2 ، و IκB ، الذي ينظم NF-B ل (Winterbourn et al, 2008) . وبالتالي ، فإن المساهمة في منح مجموعة SH ، و منشطات مثبطات Nrf2 و NF-B ، من خلال جزيئاتهم المنظمة ، (KEAP-1 and IκB) ، تعتبر خيارات علاجية محتملة لعدوى SARS-CoV-2 (Horowitz et al , 2020)

ثانياً : علاقة COVID-19 مع الغدة الدرقية

استنادًا إلى وظائف هرمونات الغدة الدرقية وارتباطها بأمراض أخرى ، تم إثبات وجود صلة مع عدوى السارس-CoV-2 مع اضطرابات الغدة الدرقية. ومع ذلك ، فإن البيانات المتعلقة بالعلاقة بين COVID-19 والغدة الدرقية اخذت في الظهور ، وتتزايد بسرعة منذ مارس 2020. (Hennessey , 2020). من المعروف أن الغدة الدرقية والعدوى الفيروسية تشتركان في تفاعل معقد عبر الهرمونات وجزيئات الإشارات المعدلة للمناعة ، تم إنشاء هذه الروابط في البيئات الفسيولوجية والمرضية (Tomer et al , 1993) (De Vito et al, 2011) يمكن اعتبار الفيروسات مع استجاباتها المناعية الالتهابية متغيرًا رئيسيًا قد يؤثر على وظيفة الغدة الدرقية مدى الحياة ،

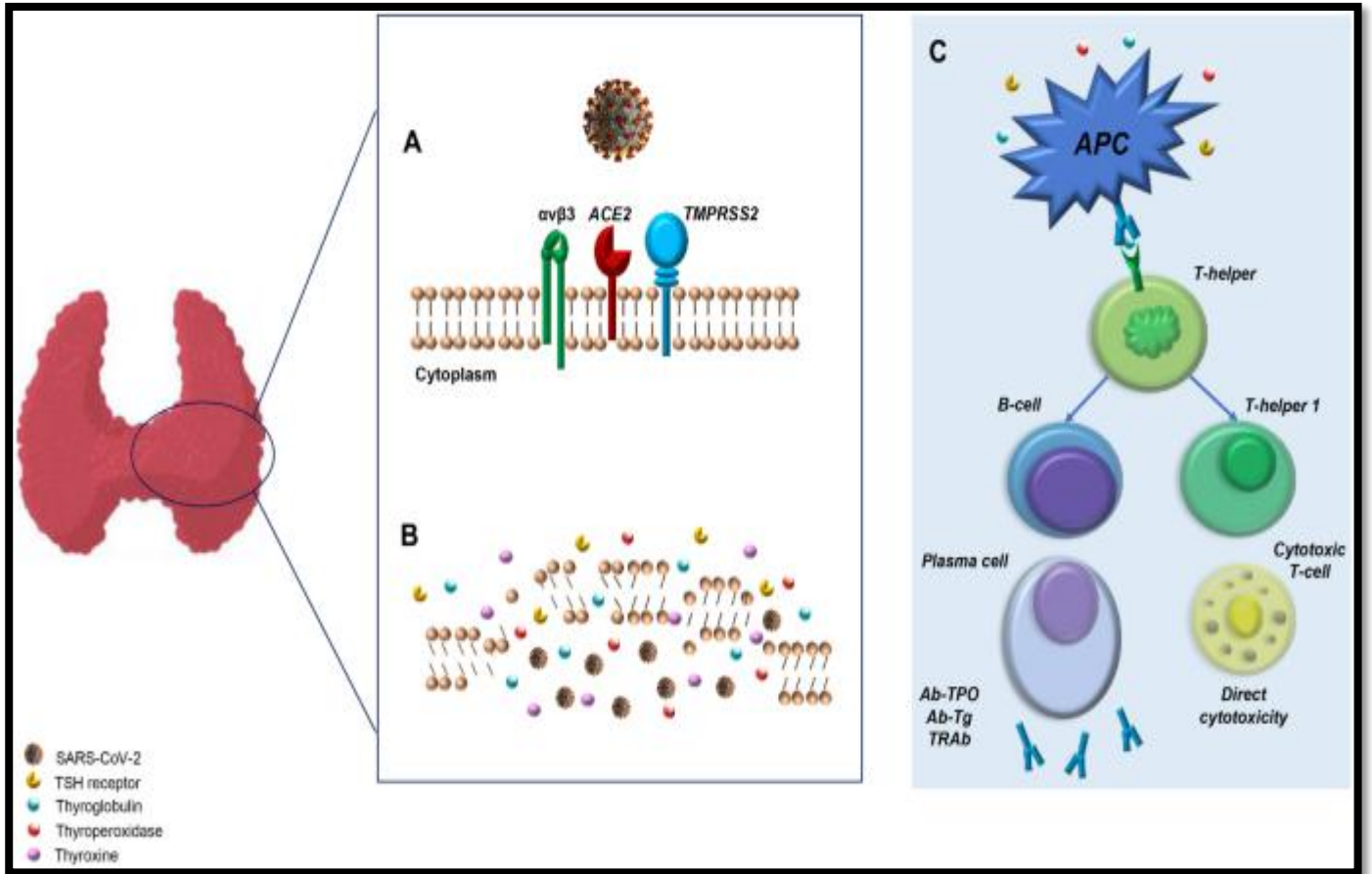
وبالتالي يساهم في تحديد "السيرة الذاتية للغدة الدرقية" على المستوى الفردي (Franceschi et al , 2019) اد تعدل هرمونات الغدة الدرقية الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية من خلال الآليات الجينومية وغير الجينية (De Vito et al, 2011) . التركيزات الفسيولوجية من هرمون الغدة الدرقية (T4) و (T3) تحفز إنتاج وإطلاق السيتوكينات ، والتي هي أيضًا مكونات من "عاصفة السيتوكين" التي من المحتمل أن تميز العدوى الفيروسية الجهازية (Davis et al ,2016) (Shih et al ,2004) علاوة على ذلك ، فإن هرمونات الغدة الدرقية قادرة على تحفيز التأثير المضاد للفيروسات ل IFN-Y (De Vito et al, 2011) . من المهم أيضًا أن تلاحظ بعض المسارات (مثل السيتوكين وفرط النشاط لاستجابات الخلايا المساعدة Th1 Type 1 helper cells) للاستجابات المناعية لعدوى الفيروس في اضطرابات الغدة الدرقية مثل أمراض الغدة الدرقية المناعية التقليدية (AITD) ، ومرض الغدة الدرقية المرتبط بالإنترفيرون ألفا ، والمناعة (Tomer et al , 1993)

(Bartalena et al, 1995) (Mazziotti et al, 2005) (Ferrari et al, 2018) (Scappaticcio et al, 2020) . ومع ذلك ، فإن الأطباء على دراية كبيرة بالأدلة التي تشير إلى أنه يمكن تحديد العدوى كمحفز بيئي يؤدي إلى تسريع أو تطور AITD وسبب التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد (Nishihara E et al, 2008) (Tomer Y et al , 1993) من ناحية أخرى ، يمكن أن تؤدي التهابات الجهاز التنفسي إلى حدوث عاصفة في الغدة الدرقية في المرضى الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية اللا تعويضي ، والذي بدوره قد يؤدي إلى مخاطر الوفيات المرتبطة بالعدوى بسبب الاعتلال القلبي الوعائي من المهم أيضًا ملاحظة أن T4 معروف بتنشيط الصفائح الدموية البشرية (Davis et al , 2018) وهذا يمكن أن يحافظ على التخثر المرضي الذي يصادف كمضاعفات للعدوى الفيروسية.

2-العلاقة بين Covid-19 و الغدة الدرقية :

يستخدم كل من SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2 ACE2 مع البروتياز عبر الغشاء سيرين 2 transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) باعتباره المركب الجزيئي الرئيسي لدخول وإصابة الخلايا (hoffmann et al , 2020) (Ziegler et al, 2020)) ومن المثير للاهتمام أن مستويات التعبير ACE2 و TMPRSS2 مرتفعة في الغدة الدرقية وأكثر من الرئتين (Lazartigues et al ,2020) (Li MY et al,2020) (Ziegler et al, 2020)

تعتبر الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 على النحو الذي اقترحه التحليل الجزيئي المباشر للعينات الجراحية من أنسجة الغدة الدرقية (Rotondi et al, 2020) ، مما يؤدي إلى أن تكون الغدة عرضة للإصابة بفيروس SARS-CoV-2 بمجرد حدوث العدوى. في هذا الوضع السريري ، يمكن أن ينتج تلف الغدة الدرقية إما عن إصابة مباشرة أو إصابة بوساطة مناعية (الشكل28) (Gorini et al, 2020)



الشكل 31: آلية مبسطة لإصابة الغدة الدرقية بـ COVID-19

(Lisko et al , 2021)

A- SARS-CoV-2 في الغدة الدرقية

B- الانتشار الفيروسي ، هرمون الغدة الدرقية ، ثيروجلوبولين ، ثيروبيروكسيداز ، ومستقبلات TSH التهاب الغدة الدرقية الحاد وتحت الحاد

C- المعالجة المناعية لمستضدات الغدة الدرقية عن طريق الخلايا العارضة للمستضد (APCs) وما يترتب على ذلك من تنشيط للخلايا الليمفاوية ذاتية النشاط (التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو ومرض جريفز)

من المعروف أن Integrin $\alpha\beta 3$ تتعرف على Arg-Gly-Asp (RGD) وترتبطها و Lys-Gly-Asp (KGD) المترجمة في التركيب الجزيئي لكل من ACE2 وبروتين سبايك spike protein من SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2 ، حيث تلعب دورًا في ارتباط SARS-CoV-2 بـ ACE2 وبالتالي تقليل دخول SARS-CoV-2 في الخلايا المضيفة (Luan et al, 2020) . نظرًا لأن SARS-CoV-2 قد يتفاعل مع Integrin $\alpha\beta 2$.

(Sigrist et al, 2020) ، تربط هرمونات الغدة الدرقية مستقبلات الإنتجرين Integrin على سطح الخلية ، وبالتالي ، يتم تنشيط مسارات الإشارة داخل الخلية وتنظيم نسخ الجينات المشاركة في الخصائص المضادة للاستماتة والتولد الوعائي (Davis et al, 2021) هناك أدلة على أن الليفوثيروكسين levothyroxine يمكن أن يعزز المقاومة الكيميائية وتطور بعض الأورام الخبيثة في الغدة الدرقية عن طريق تنشيط مسار ثانٍ ، أي عن طريق الإنتجرين $\alpha\beta 3$

(Davis et al, 2020) (Schmohl et al , 2019) قد تمر الأمراض بمسار سريري أسوأ من COVID-19 بسبب ارتفاع مستويات خط الأساس لمصل IL-6 و TNF alpha مقارنة بالأفراد الأصحاء. من ناحية أخرى ، قد يكسر SARS-CoV-2 التحمل المناعي لدى المرضى المهيئين ، مما يؤدي إلى ظهور جديد لالتهاب الغدة الدرقية المناعي ، أو يؤدي إلى تفاقم مرض الغدة الدرقية السابق ،

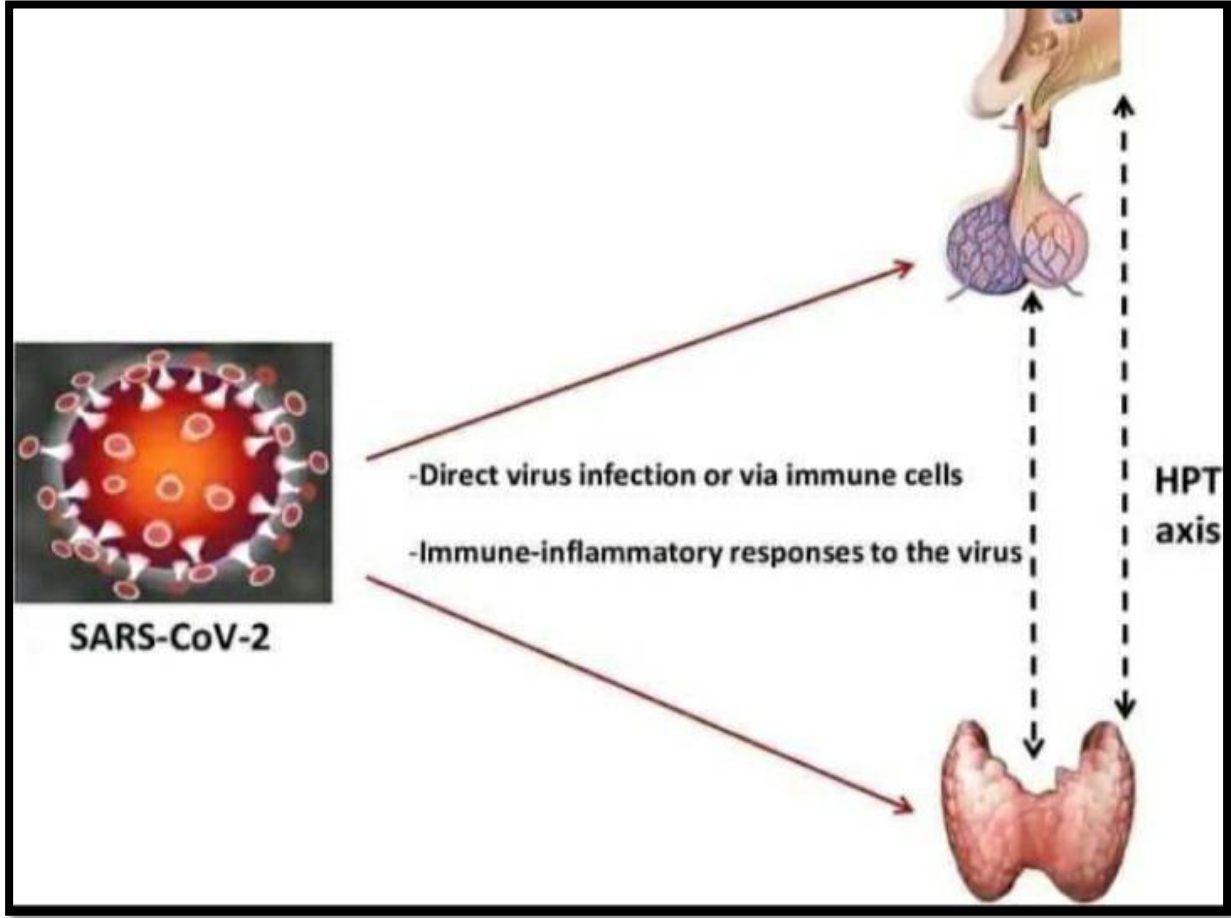
(Morshed et al, 2012) (Kawashima et al, 2013) (Hariyanto et kurniawan , 2020)

أما بالنسبة لـ ACE2 و TMPRSS2 ، فقد تم إثبات التعبير المحيطي للمستقبلات الشمية (ORs) ، بما في ذلك المظهر الجانبي العريض للتعبير في الغدة الدرقية (Kerslake R et al, 2020) . يشكل ضعف إشارات في ظهارة الأنف أو البصيلة الشمية؛ الآلية الجزيئية التي تكمن وراء فقدان الشم لدى مرضى COVID - 19 (Pellegrino R et al, 2020) . نظراً لأن ORs olfactory receptors يتم التعبير عنها بشكل مشترك مع الوسطاء الرئيسيين لإدخال خلية SARS-CoV-2 (مثل EACE2 و TMPRSS2 و cathepsin L)

لقد تم الافتراض أن تلفها يمكن أن يكون متورطاً في COVID-19 من أعضاء محيطية أخرى ، وليس باستثناء الغدة الدرقية (Kerslake et al, 2020) . علاوة على ذلك ، يمكن أن يؤثر SARS-CoV-2 أيضاً بشكل غير مباشر على الغدة الدرقية ، لأن "فرط نشاط الاستجابات المناعية Th1 / Th17" و "عاصفة السيتوكين" المرتبطة بـ COVID-19 قد تؤدي إلى التهاب الغدة الدرقية (Lania et al, 2020)

ومع ذلك ، لا يمكن استبعاد أن تلف الغدة الدرقية المرتبط بالسارس قد يكون ثانوياً لدخول الفيروس نظام الغدة النخامية مما يؤدي إلى انقطاع الغدة الدرقية. في هذا الصدد ، تم الكشف عن تسلسل جينوم السارس في السيتوبلازم للعديد من الخلايا العصبية في منطقة ما تحت المهاد وتقييم الكيمياء الهيستولوجية المناعية للغدة النخامية من تشريح الجثث (Gu et al (2005)

بشكل عام ، هناك آليتان معقولتان قد تفسر التغيرات في الغدة الدرقية ومحورها الوطائي - النخامي. أحدهما له تأثير غير مباشر من خلال الاستجابات المناعية الالتهابية الجهازية غير الطبيعية التي تسببها عدوى SARS-CoV-2 ، والآخر هو التأثير الفيروسي المباشر (الشكل 32) .



الشكل 32: لآليات المحتملة لإصابة تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الدرقية (HPT) بسبب عدوى SARS-CoV-2

- Schematic representing potential mechanisms of hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis injury by SARS-CoV-2 infection

(Scappaticcio et al, 2020)

3- قصور الغدة الدرقية و Covid-19:

الدراسات التي أجريت حسب (Tee et al, 2020) (Muller et al, 2020) (Lania et al, 2020) اتضح بانه هناك حالات القصور الدرقي الاولي مرتبطا بالكوفيد COVID-19 و على وجه التحديد اتضح بانه 5.2% أي (287/15) من المرضى حسب الدراسة التي أجراها (Lania A et al, 2020) طور قصور الغدة الدرقية الأولي ، تحت الإكلينيكي (أي FT3 و FT4 في النطاقات المرجعية). ، يمكن أن يؤثر قصور الغدة الدرقية سلباً على نتيجة COVID-19. و في الدراسة التي أجراها (Muller I et al, 2020) تم تسجيل حالتين أخريين يعانون من قصور الغدة الدرقية الأولي الناتج عن التهاب الغدة الدرقية المناعي المزمن (Chronic autoimmune thyroiditis) (CAT) بين مرضى COVID-19 الذين تم إدخالهم في وحدات الرعاية عالية الكثافة (HICUs).

1-3 – مرض هاشيموتو (hasshimoto) و COVID-19

اظهرت الدراسات الاكلينيكية بان رجل صيني يبلغ من العمر 45 عامًا مصابًا بسعال وسيلان الأنف . ففي اليوم الثاني من الإصابة ، تم تشخيص حالته فوجد بأنه مصاب بـ COVID-19 من خلال SARS-CoV-2 (فيروس كورونا 2 المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة) . بعد سبعة أيام من ظهور COVID-19 اشتكى من التعب الشديد العام وضعف العضلات . و بالتالي تم إجراء تحقيقات لتحديد سبب الخمول الحاد . أظهر اختبار وظائف الغدة الدرقية thyroid function test (TFT) ارتفاعاً في هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH) بمقدار 6.49 ميكرو وحدة دولية / مل ومستوى منخفض من هرمون الغدة الدرقية (ft4) يبلغ 9.19 بمول / لتر ، أي قصور الغدة الدرقية الأولي. تجاوزت مستويات الأجسام المضادة لبيروكسيداز (peroxidase) لغدة الدرقية الحد الأعلى للكشف (< 2000 وحدة دولية / مل) ، مما يدل على التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو. لم يكن هناك فقر الدم ، وكانت مستويات الاليكتوليت (electrolyte levels) طبيعية. لم تكن علامات الالتهاب ومستويات الكرياتينين كيناز مرتفعة ، كما بدأ المريض بتناول ليفوثيروكسين levothyroxine عن طريق الفم 25 ميكروغرام مرة واحدة في اليوم . فبعد خمسة أسابيع ، أفاد المريض أنه شعر بالنشاط وبدأ في الجري بانتظام. كان TFT الخاص به لا يزال مشوشاً ولكنه تحسن (TSH ،ft4 10.91 pmol / L) (6.59 µIU / mL).

هذه هي الحالة الأولى لمريض أصيب بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو بعد عدوى COVID-19 (Tee et al, 2020)

2-5-مقارنة بين وجود قصور الغدة الدرقية والأمراض المصاحبة الأخرى في حالات COVID 19 المشتبه بها والإيجابية

كان هناك 24 مريضاً يعانون من قصور الغدة الدرقية وكانوا يخضعون للعلاج البديل. بينت النتائج التحليلية بانه 21 من هؤلاء المرضى يعانون من عدوى COVID 19 من خلال Reverse trascription-polymerase chain reaction (RT-PCR) ، وشمل ذلك 18 أنثى و 3 ذكور. من بين هؤلاء المرضى البالغ عددهم 21 مريضاً ، كان لدى 14 مريضاً أمراض مصاحبة أخرى مثل مرض السكري (Hariyanto TI,2020) وارتفاع ضغط الدم وأمراض مصاحبة أخرى ، وكان السبعة الآخرون يعانون من قصور الغدة الدرقية وحده. كان متوسط عمر مرضى قصور الغدة الدرقية الذين أصيبوا بفيروس COVID 19 44.9 سنة (الجدول 6).

جدول 6: مقارنة وجود قصور الغدة الدرقية والأمراض المصاحبة في حالات COVID 19 المشتبه بها والإيجابية

معامل	COVID 19 المشتبه به (n = 24)	COVID 19 إيجابي (n = 21)	COVID 19 سلبي (n = 3)
العمر (سنوات ، متوسط و SD)	43 (11.68)	44.90	33.33
ذكر	3	3	0
أنثى	12	18	3
قصور الغدة الدرقية وحده	8	7	1
قصور الغدة الدرقية + مرض السكري	2	2	0
قصور الغدة الدرقية + ارتفاع ضغط الدم	5	5	0
قصور الغدة الدرقية + ارتفاع ضغط الدم	8	6	2
قصور الغدة الدرقية + الاعتلال المشترك الأخرى	1	1	0

5-3- تطور قصور الغدة الدرقية أثناء أو بعد عدوى COVID

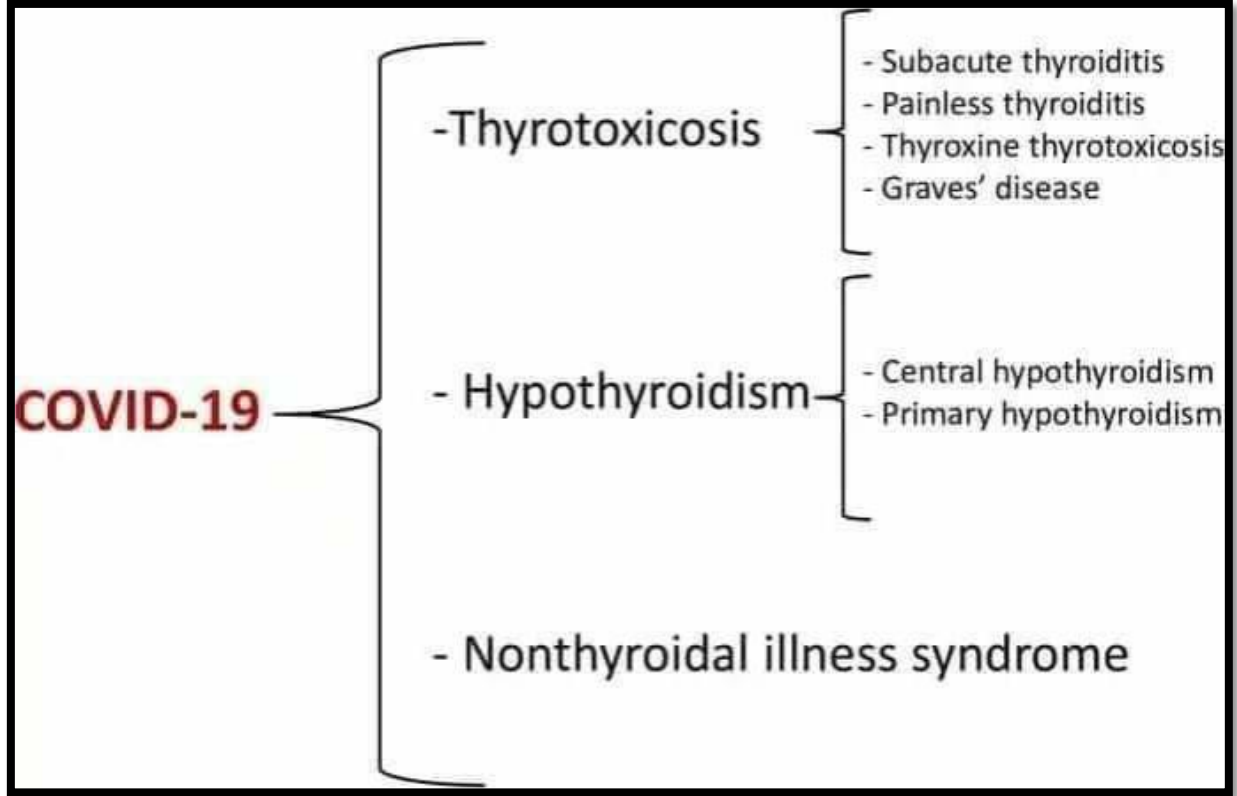
قام (chen et al , 2021) بدراسة اكلينيكية وجد أنه من بين 50 مريضاً مصاباً بعدوى COVID ، كان 56 ٪ لديهم مستويات TSH (هرمون تحفيز الغدة الدرقية) أقل من الطبيعي ، وهو أمر مهم من الناحية الإحصائية. كما وجدوا أيضاً أن درجة انخفاض TSH و T3 (إجمالي ثلاثي يودوثيرونين) مرتبطة بشكل إيجابي مع شدة المرض. يمكن أن تكون الآلية المحتملة بسبب إطلاق السيتوكينات الجهازية الالتهابية أو التأثيرات الفيروسية المباشرة على الغدة النخامية أو الغدة الدرقية. دراسة أخرى قام به (Dosi et al ,2020) .

و في دراسة إكلينيكية أخرى قام بها (Dosi et al,2020) تبين بأن 2.1% من المرضى الذين يعانون من قصورا درقيا لديهم عدوى بالكوفيد 19 (COVID-19) و هذا من بين 369 مريضا بالكوفيد 19 و زادت هذه النسبة حيث وصلت إلى 3.6% من بين هؤلاء المرضى حيث يعانون من أمراض خطيرة حيث بلغ إحتياجهم للتهوية الميكانيكية بنسبة 4.085 و تبين أيضا بأن قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism كان ثالث اعتلال مشترك شائع بين مرضى ال COVID-19

6-اضطرابات وظيفة الغدة الدرقية لدى مرضى COVID-19

بين كل من (Leow et al,2005) و (Wang et al ,2003) بأن هناك إضطراب معتبر في الغدة الدرقية لدى المرضى الذين يعانون من فيروس كورونا السابق . SARS-COV فبالنسبة للنتائج الخاصة ب (Wang et al,2003) إتضح بأن مستويات كل من TSH و T3 و T4 عند المرضى الذين يعانون من SARS-COV كانت غير عادية حيث كان هناك إرتباطا عكسيا بين شدة المرض و مستوى T3 فكلما زادت شدة المرض إنخفض مستوى T3 و كذلك مستوى T4 بمعدل 94% و 46% على التوالي في حين هناك إرتفاع بمستوى TSH. أما بالنسبة للنتائج المتحصل عليها من طرف (Leow et al,2005) أظهرت الدراسة الإكلينيكية بأن المرضى الذين يعانون من فيروس SARS-COV بعد ثلاثة أشهر من إستشفائهم إتضح بأنهم كانوا يعانون من قصور الغدة الدرقية فمن بين هؤلاء المرضى هناك 3 يعانون من قصور الدرقية المركزي و واحد مصاب بقصور الغدة الدرقية المركزي و واحد مصاب بقصور الغدة الدرقية الأولي بسبب ظهور إلتهاب الغدة الدرقية اللمفاوي المزمن الجديد في حين أن قصور الغدة الدرقية المركزي ينتقل تلقائياً في المرضى الثلاثة المصابين بقصور الغدة الدرقية المركزي بعد ثلاثة / تسعة أشهر ، فإن حالة قصور الغدة الدرقية الأولي تتطلب علاجاً مستديماً .

يمكن ان تؤدي عدوى الفيروس بشكل أساسي إلى انخفاض وظيفة الغدة الدرقية بسبب إصابة أولية في الغدة الدرقية أو إصابة ثانوية (أي على مستوى الوطاء أو الغدة النخامية) ، إما بمفردها أو مجتمعة ، دائمة أو مؤقتة . ، يمكن اعتبار المستويات المنخفضة من TSH و T3 جزءاً من الحالة التكيفية لـ "متلازمة المرض غير الدرقية" الناجمة عن حالة ضغوط كبيرة (أي مرض الفيروس الجهازى (Wei et al, 2010) (Wei et al , 2007) (Gu et al, 2005) علاوة على ذلك ، ان خلل الغدة الدرقية لدى مرضى COVID-19 دليلاً أكبر على أن الغدة الدرقية ومحور الغدة النخامية والغدة الدرقية (HPT) بالكامل يمكن أن تكون أهدافاً ناشئة وذات صلة بالضرر الناتج عن SARS-CoV-2. على وجه التحديد ، يمكن لاضطرابات الغدة الدرقية المرتبطة بـ COVID-19 أن تظهر كيميائياً حيويًا مثل التسمم الدرقي ، وقصور الغدة الدرقية



مخطط يوضح اضطرابات الغدة الدرقية المرتبطة ب Covid-19

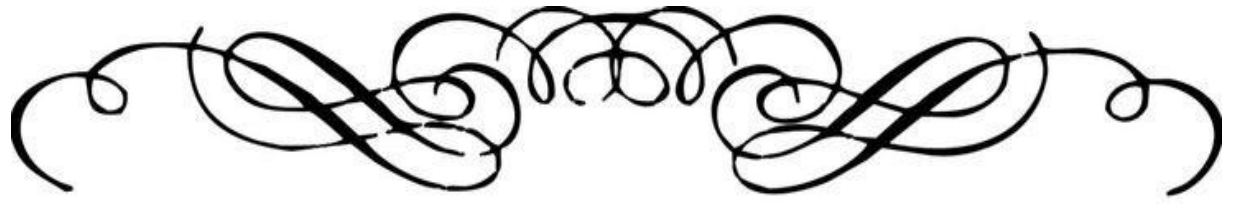
-Thyroid disorders associated with Covid-19

(Scappaticcio et al, 2020)

7-العلاقة بين COVID-19 الحاد ومتلازمة انخفاض هرمون T3:

ترجع العلاقة بين COVID-19 و متلازمة انخفاض هرمون T3 (Low T3 syndrome) الى الالتهاب الجهازى (Somadundaram et al, 2020). يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن المستويات العالية من IL-6 مرتبطة بتوقعات سيئة لمرضى COVID-19 ، ويرجع ذلك في الغالب إلى مدى كبير من تورط الجهاز التنفسي (Henry et al, 2020) (Ulhaq & Soraya , 2020) (Almaghlouth et al, 2020) . يبدو أن IL-6 يثبط إنتاج الثيروكسين الحر (ft4) وثلاثي يودوثيرونين الحر (ft3) وهو متورط في التسبب في متلازمة انخفاض هرمون T3 (Davies et al ,1996) (Yamazaki et al, 1996) ، وفي دراسة إكلينيكية اخرى قام بها (Dosi et al,2020) تبين بأن 2.1% من المرضى الذين يعانون من قصورا درقيا لديهم عدوى بالكوفيد 19 (COVID-19) و هذا من بين 369 مريضا بالكوفيد 19 و زادت هذه النسبة حيث وصلت إلى 3.6% من بين هؤلاء المرضى حيث يعانون من أمراض خطيرة حيث بلغ إحتياجهم للتهوية الميكانيكية بنسبة 4.085 ، و تبين أيضا بأن قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism كان ثالث اعتلال مشترك شائع بين مرضى ال COVID-19 و ذلك بسبب التداخل المحتمل بين متلازمة انخفاض هرمون T3 و تسمم الدرقية في دراسة بأثر رجعي لتقييم انتشار ضعف الغدة الدرقية في حالات COVID-19 المؤكدة .

وجد (Lania et al , 2020) في دراسة إحصائية عند المرضى الذين يعانون من التسمم الدرقي يمثلون % 20 بينما الذين يعانون من قصور الدرقية فيمثلون % 5 , كما بينت النتائج بان هناك ارتباط لرتبط IL-6 بصفة عكسية بمستويات TSH ، وبالتالي ، أدى التسمم الدرقي إلى تركيزات أعلى من [OR 3.25] IL-6 . على العكس من ذلك ، يبدو أن مستويات fT3 مرتبطة عكسياً مع شدة الالتهاب الجهازى (Caron, 2020) في معظم الحالات ، انخفضت مستويات TSH و fT3 خلال المرحلة الحادة وظلت منخفضة أثناء فترة النقاهة ، ولكن في دراسة أخرى ل 456 مريضاً (تم إدخال 334 إلى المستشفى بسبب COVID-19 ، %86.6 منهم كانوا يعانون من اضطرابات الغدة الدرقية ، و تم تشخيص حالات التسمم الدرقي الصريح) (Khoo et al, 2020) . كانت تركيزات TSH و fT4 أقل من خط الأساس ولكن تم تطبيعها خلال فترة النقاهة. يمكن أن يُعزى الانخفاض المحتمل في مستويات هرمون TSH إلى إفراز الغدة النخامية الحاد للثيروتروبين Thyrotropine بسبب إصابة الغدة النخامية المباشرة وغير المباشرة المتعلقة بفيروس (Scappaticcio et al, 2020) (Khoo et al, 2020) SARS-CoV-2 . تشير هذه النتائج إجمالاً إلى أن ضعف الغدة الدرقية قد يحدث ، بشكل عابر ، في مرضى COVID-19 ويمكن أن يكون مرتبطاً بشدة الالتهاب.



**الفصل الرابع : القصور الدرقي و
علاقته بمضادات الاكسدة و الاجهاد**



الفصل الرابع : القصور الدرقي و علاقته بمضادات الاكسدة و الاجهاد التاكسدي

1- علاقة القصور الدرقي و مضادات الاكسدة :

كي يتضح مدى تأثير مضادات الاكسدة في الاضطراب الوظيفي للغدة الدرقية و المتمثل في حالة القصور الدرقي hypothyroidism قام (Tainer et al 1982) بدراسات معملية حيث اختبر مستويات الجهاز المناعي المضاد للتاكسد الانزيمي و ال peroxidase و هو عبارة عن بروتينات الهيم heme proteins الذي لها القابلية على اكسدة انواع كثيرة من خلال تفاعل كيميائي مع فوق اكسدة الهيدروجين H_2O_2 اي عبارة عن انزيمات تعمل على تحفيز عملية الاكسدة و الارجاع oxidation -reduction بواسطة ميكانيزم الجذر الحر free radical الذي يحول العديد من المكونات الى منتجات مؤكسدة oxidized او منتجات مبلمرة . المجموعة الضميمة the prosthetic group الخاصة بال peroxidase تتكون من بروتين مرتبط بالهيم و عادة ما يكون هذا الارتباط على طريقة بقايا الهيسثيديين ك histidine residue كما قام (de Albuquerque et al , 2019) بقياس الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد الإنزيمي و مضادات تأخذ الليبوبروتينات (Lipoproteins) و بالتحديد Low Donsity Lipoproteins (LDL) عند المرضى المصابين بالقصور الدرقي حيث يتم قياس المؤشرات البيوكيميائية على مستوى البلازما ل 34 مريضا حيث يقدر TSH ب 0,04 وحدة عالمية مقارنة ب 34 شخص عاديين (لا يشكلون اي اضطراب اي اخذت كشاهد) بينا النتائج بانه ارتفاع معتبر لمضادات الاكسدة الإنزيمية عند المرضى مقارنة بالأشخاص الأصحاء (المشاهد) بينما لاحظوا بأن المؤشرات الخاصة بالجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد الال انزيمي منخفض عند المرض مقارنة بالمجموعة الشاهدة ، و أكدت النتائج كذلك بأن الهرمونات الدرقية الخاصة بمرضى القصور الدرقي لها علاقة وطيدة بالاجهاد التاكسدي و أن ال peroxidase يقيس فرط العمليات الأيضية Metabolism عند المرضى

1-1- علاقة القصور الدرقي و Glutathion

يم إختبار اي قياس كمية ال Glutathion في الكريات الدموية الحمراء عند المرضى الذين يعانون من اضطراب هرمون السيروتونين SErotonine و الذين عولجوا بمادة الليثيوم (Lithium) التي تستعمل بشكل واسع في النطاق كمادة واقية prophylaxis حيث هذا الأخير يؤدي الى القصور الدرقي كما انه من المحتمل بأن له علاقة او ارتباط ميتابوليزمي بين مستويات ال Thyroxine (T4) في الدم و وظائفه المعدلة على مستوى تركيز ال Glutathion في كريات الدم الحمراء عند مرضى القصور الدرقي المحفز بواسطة المعاملة بالليثيوم (Lithium) وذلك قبل و بعد استعمال ال Thyroxine ، أستعمل لذلك او لهذه الدراسة 76 مريض حيث تم تزويدهم بجرعة معتبرة من الليثيوم تقدر ب : (600-1200مغ) يوميا لمدة (0.4-2.2) سنة حيث اظهر التقييم النهائي أن 12 مريض أبدو حالة Hypothyroidisme حالة قصور درقي ابتدائية و هؤلاء اختبروا اختبار Lithium prophylaxies (Test groupe) اعطي مع Thyroxine بجرعة تقدر ب 100 ملغ/اليوم خلال 6 أشهر خلال اختلال وظائف الدرقية و حيث تم قياس كذلك نشاط (SOD) كريات الدم الحمراء و كذلك Glutathion قبل و بعد تعويض ال Thyroxine و تبعا لتقدير التأثير طويل المدى لأعضاء الليثيوم على مستويات ال Glutathion و (SOD) في كريات الدم الحمراء و اختبرت مجموعة مكونة من 12 مريض (الذين لم يتعرضوا للقصور الدرقي خلال المدة المولية) كمجموعة للعلاج ب Lithium و كانت النتائج المنحصل عليها من مقارنة المجموعة المعالجة بالليثيوم مع مجموعة الأشخاص الأصحاء الذين لم يتم فيهم تبديل Thyroxine بوجود نقص واضح في تركيز ال

Glutathion للخلايا الحمراء (P=0.000) في مرحلة القصور الدرقي بينما لم يلاحظ أي تغيرات على نشاط (SOD) لخلايا كريات الدم الحمراء عند مجموعة الاختبار .

أثبتت المعالجة الإحصائية أن ليس هناك اختلافات واضحة بين قيم الهرمونات الدرقية كذلك بالنسبة لنشاط كل من Glutathion و (SOD) بين الأشخاص الأصحاء و المجموعة المعالجة ب Lithium و من الواضح أنه مبدئياً يثبط إنتاج الهرمونات الدرقية و هذا يؤدي الى تعويض الزيادة في افراز الهرمون الدرقي بزيادة كمية Glutathion الموجود في كريات الدم الحمراء

_عندما ينخفض مستوى (Glu)glutathion عند المرضى المصابين بحالة القصور الدرقي إلى وجود 40% من مستوى ال Thyroxine الأساسي فإن التغير في نشاط (SOD) الكريات الدم الحمراء يمكن أن يكون ناتج عن الاجهاد التاكسدي _ينصح باستبدال Thyroxine خلال Lithiumprapylaxis عند المرضى للوقاية من القصور الدرقي.
(Steinman et al , 1973)

1-2- علاقة القصور الدرقي و catalase

نشاط مضادات الأوكسدة الأنزيمية والمحتوى من البروتين 1 غير المزوج على مستوى الأنسجة الدهنية في الفئران المصابة بالقصور الدرقي مع تأثير Iopanoic acid في نشاط الإنزيمات المضادة للأوكسدة المتمثلة في:

- Copper zinc superoxide dismutase (Cu Zn SOD)
- Manganese superoxide dismutase (Mn SOD)
- Catalase

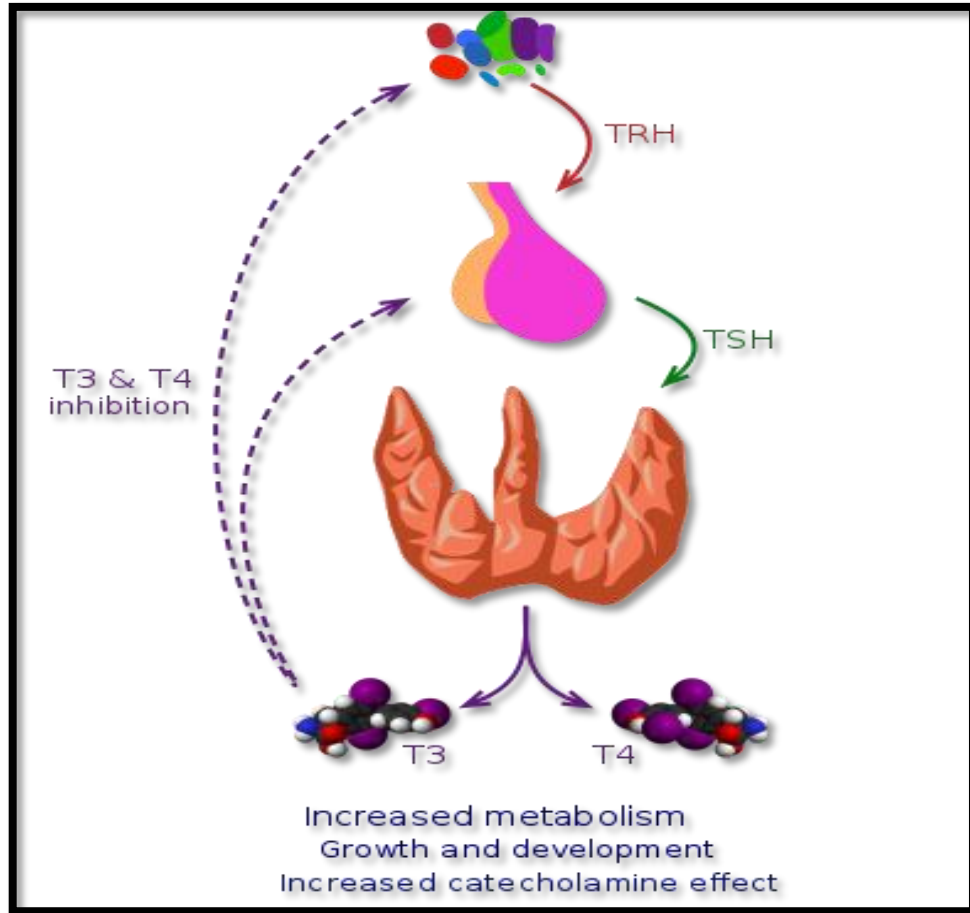
تكون تماس مثل alpha GPD المرتبط مع FAD الميتوكوندري على مستوى الأنسجة الدهنية للفئران التي عولجت من قبل بواسطة METHIMAZOLE(MMI) مدة 3 أسابيع أو بواسطة حمض IOPANOIC (IOP) مدة 5 أيام . إلى جانب فحص تركيز البروتين 1 غير المزوج (UCP-1) uncoupling protein 1 في الميتوكوندري و نشاط إنزيمات البناء CATHECHOLAMIN و DOPAMINE B HYDROXYLASE(DBH) في مصل الفئران و كذلك إنزيمات الهدم CATHECHOLAMINE و MONOAMINE OXIDASE (MAO) في IBAT حيث لوحظ زيادة نشاط كل من MnSOD و CATALASE في IBAT أي الفئران المصابة بالقصور الدرقي وهذا ما يؤدي إلى رفع نشاط الجهاز العصبي الودي بينما لا يتأثر Cu Zn SOD بالجهاز العصبي الودي بعكس IOP الذي يعتبر مثبط ل T4 الذي يحول إلى T3 و ينتج قصور درقي موقعي لا يغير من نشاط الجهاز العصبي الودي وكذلك نشاط الإنزيمات المضادة للأوكسدة الخاصة بالفئران المصابة بالقصور الدرقي.

أظهرت كلا المعالجتين نقص واضح في نشاط GPD و UCP-1 وبالتالي اقترحت هذه النتائج أن التركيز الأعظمي ل T3 في الفئران المصابة بالقصور الدرقي ضروري للأعضاء (Petrovic et al,2003)

1-3- علاقة القصور الدرقي والسيلينيوم

ان نقص السيلينيوم يقلل من تخليق هرمونات الغدة الدرقية، كما أنه يقلل ايضا من وظيفة بروتينات السيلينيوم، ولا سيما Iodothyronine deiodinase (DIOs) المسؤول عن تحويل T4 إلى T3. يؤدي هذا الانخفاض في تخليق هرمونات الغدة الدرقية إلى تحفيز المحور الوطائي-النخامي-الكظري (hypothalamic-pituitary axis) ، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمون TSH حيث يقوم بتحفيز DIOs لتحويل T4 إلى T3 (kohrle, 1990) ، يترتب عن ذلك إنتاج بيروكسيد الهيدروجين (hydrogen peroxide) ، والذي لا يتم إزالته بواسطة الجلوتاثيون بيروكسيداز glutathione peroxidase (GPx) ويتراكم في أنسجة الغدة الدرقية مما يتسبب في تلف الخلايا الدرقية .

تتميز الغدة الدرقية بتركيز عالٍ من السيلينيوم في الأنسجة (0.2-2 ميكروغرام / غرام) ، كونها العضو الذي يحتوي على أعلى كمية منه ، لأنه يحتوي على معظم بروتينات السيلينيوم (Dickson et al,1967) (Duntas et al,2015). التي لها نشاط هام كمضادات للأكسدة، لذلك فإن السيلينيوم يساهم في الدفاع كمضاد لأكسدة في الغدة الدرقية، عن طريق إزالة جذور الأكسجين الحرة الناتجة أثناء تخليق هرمونات الغدة الدرقية & (Saranac et al ,2011) (schomburg,2012)



الشكل 33 يوضح دور السيلينيوم في الغدة الدرقية

showing the role of selenium in thyroid gland

- زيادة التمثيل الغذائي increased metabolism

-زيادة الكاتيكولامين increased catecholamine

- النمو والتنمية growth and development

2-العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والاجهاد التأكسدي (انتاج ROS)

مركبات اليود (IC) هي مجموعة من جزيئات الإشارة تعتمد على دمج عدد من ذرات اليود ، في جزيء عضوي مشتق من التيروسين الأمينو (aminoacid tyrosine) .حيث ان المصدر الرئيسي لمركبات اليود في أنظمة الفقاريات(vertebrate systems) هو الغدة الدرقية ، التي تطلق في مجرى الدم كميات كبيرة من رباعي يودوثيرونين tetraiodothyronin (ثيروكسين, T4) ونسبة أقل بكثير من ثلاثي يودوثيرونين triiodothyronine (T3) ،حيث نخضع

هرمونات الغدة الدرقية The thyroid hormones (THs) لسلسلة من التحولات في الأنسجة المحيطة ، بشكل اساسي في إزالة اليود و نزع الكربوكسيل .

(saba et al , 2010) & (Ianculescu et al , 2020) (scanlan et al , 2004).

_ ناثر THs على معظم أنسجة الكائن الحي فعلى سبيل المثال ، ينتج ثنائي يودوثيرونين (T2) تأثيرات أفضية مشابهة لتلك الخاصة بـ T3 (Lanni 1996) حيث يمكن تصنيف دور لـ THs بشكل واضح في عمليتين تتمثلان في : تنظيم النمو والتنمية وتنظيم التمثيل الغذائي.

_ ترتبط التأثيرات الأفضية لـ THs ارتباطاً مباشراً بإنتاج ROS والإجهاد التأكسدي بطرق مختلفة :

أولاً ، التأثير الأفضي العام لـ THs و IC بتسريع نسبي لعملية التمثيل الغذائي . يؤدي هذا إلى زيادة إستهلاك الطاقة ، واستهلاك الأوكسجين ، ومعدل التنفس ، وإنتاج الحرارة وإطلاقها (Dauncey ,1990) . سيؤدي تحفيز معدل التنفس إلى زيادة إنتاج ROS حيث يعتمد إنتاج ROS إلى حد كبير على تبادل الميتوكوندريا الحالة 3 و 4 (في الشكل 34) . على الرغم من أن THs لا تحدد بشكل مباشر الحالة التنفسية للميتوكوندريا (S.S.Katyare et al 2005) (A.M.Adamo et al , 1989) ، فإن التحفيز بواسطة THs ينشط الحالة 3 عن طريق زيادة تفكك ATP و استهلاك الطاقة بواسطة آليات مختلفة في الخلية (M.J.Dauncey ,1990) وبالتالي فإن زيادة ADP من المتوقع أن يؤدي إلى انخفاض إنتاج ROS ومع ذلك تحت THs أيضاً حالة الاختزال في الخلية والإنتاج خارج الميتوكوندريا لـ ATP و NADH ، والذي بدوره يعمل على تقليل مكونات السلسلة التنفسية للميتوكوندريا والانتقال إلى الحالة 4 (Horrum et al 1985) . وقد ثبت أيضاً أن THs تحفز تكوين عناصر السلسلة التنفسية ، مما ينشط الحالة الاختزالية (Venditti et al , 1985) (Horrum et al 2003) في مثل هذه الحالة من المتوقع أن يزداد إنتاج ROS .

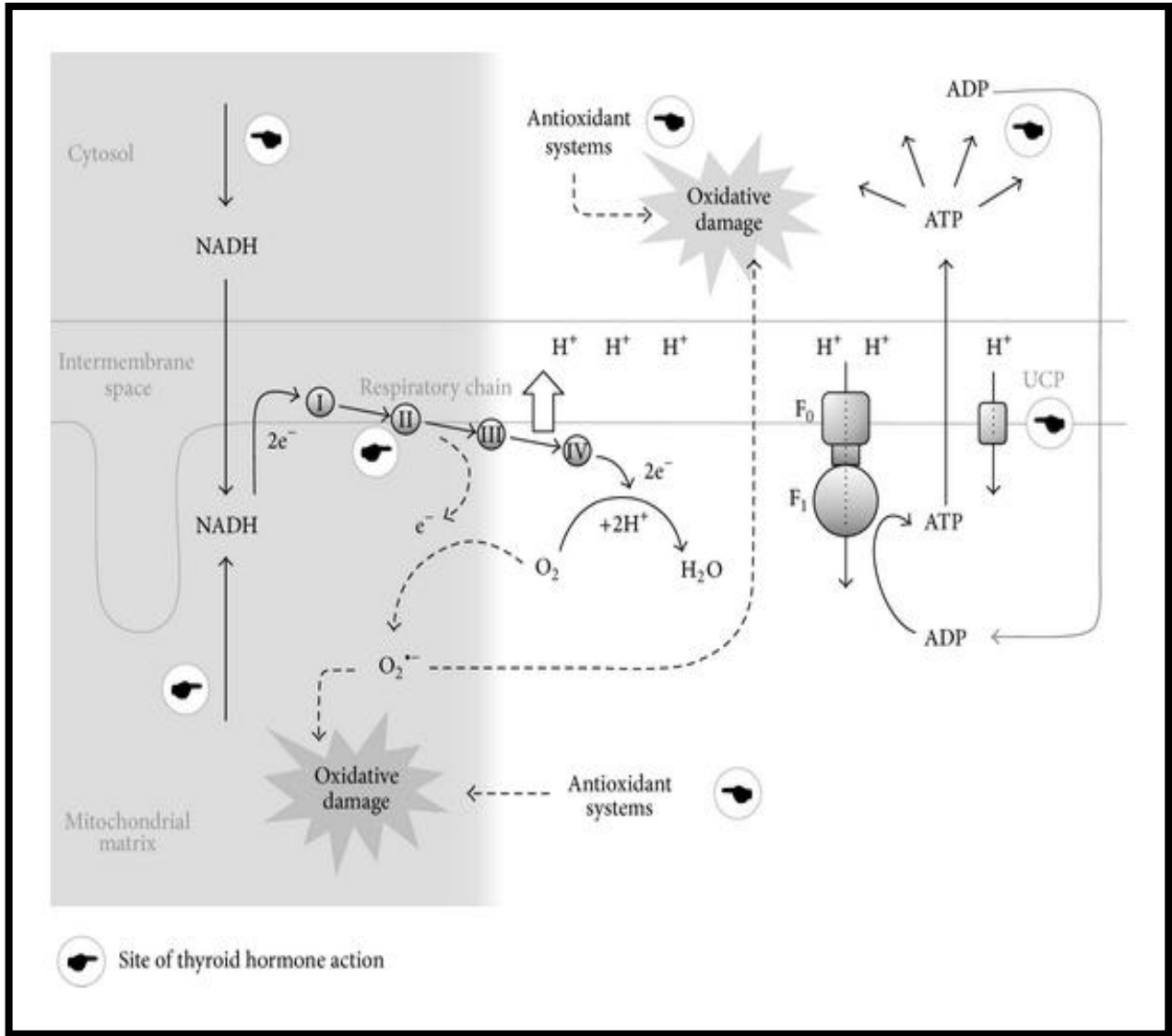
تعمل THs على زيادة إنتاج ROS خارج الميتوكوندريا عن طريق تعديل التعبير عن ترميز الجينات للإنزيمات المشاركة في إنتاج ROS (Fernandez et al , 1985)

كما تبين أن الزيادة في مستويات THs تؤدي إلى تعديل تركيبة فوسفوليبيدات الغشاء (Bangur et al , 1995) مما يؤدي إلى زيادة درجة عدم التشبع خاصة في أغشية الميتوكوندريا (Gredilla et al , 2001). نظراً لأن عدم تشبع الأحماض الدهنية يجعلها أكثر عرضة لهجوم الجذور الحرة (kanner et al , 1987)، فإن هذا التأثير يؤدي إلى زيادة بيروكسيد الدهون في الميتوكوندريا (Gredilla et al , 2001) . بشكل عام ، يختلف تأثير THs على إنتاج ROS بين الأنسجة وفقاً لقابليتها المحددة (Asayama et al , 1987)

تؤثر THs أيضاً على حالة مضادات الأوكسدة في الخلية. في المقام الأول ، نظراً للخصائص الكيميائية المشتقة من تركيبها الجزيئي ، يمكن أن تعمل IC المتنوعة كمضادات للجذور الحرة وتقليل الضرر التأكسدي في المستحضرات البيولوجية (Galkina et al , 2001) (Oziol et al , 2001) هذه التفاعلات المضادة للأوكسدة مستقلة عن التأثيرات بواسطة المستقبل للهرمونات ، ومساهمتها النسبية في حالة مضادات الأوكسدة العامة غير واضحة. تتضمن الإجراءات التي تتم بواسطة المستقبلات لـ THs تأثيراً عاماً يتمثل في رفع مستويات مضادات الجذور الحرة غير الإنزيمية (Venditti et al , 1997) بالنسبة لنشاط إنزيمات مضادات الأوكسدة ، يختلف تأثير تحفيز TH بشكل كبير اعتماداً على الإنزيم المحدد ، والأنسجة التي يتم فحصها ، ودرجة التحفيز. بشكل عام ، يزداد نشاط بعض الإنزيمات ، مثل ديسموتاز الفائق superoxide

(SOD) dismutase ، تحت تحفيز TH مع معدل إنتاج ROS. يتم التحكم في إنزيمات أخرى مثل الكاتالاز catalase والجلوتاثيون بيروكسيداز glutathione peroxidase بشكل مختلف ويمكن تقليلها أو زيادتها عن طريق تحفيز TH (fernandez et al , 1988) (asayama et al , 1987). من ناحية أخرى ، فإن انخفاض نشاط TH الذي يتضمن انخفاض إنتاج ROS (كما هو الحال في قصور الغدة الدرقية) يقلل من نشاط مضادات الأكسدة ، سواء الأنزيمية أو غير الأنزيمية (da Rosa-Araujo et al , 2010) (Sahoo et al , 2008).

نظراً لأن هذه الحالة تتطوي أيضاً على انخفاض إنتاج ROS ، فإن الانخفاض في قدرة مضادات الأكسدة لا يؤدي بالضرورة إلى الإجهاد التأكسدي ، إلى جانب إنزيمات مضادات الأكسدة التقليدية ، يمكن أن تشارك البروتينات الأخرى أيضاً في تعديل الإجهاد التأكسدي بواسطة THs. مثل uncoupling proteins (UCPs) وهي عائلة من قنوات تشكيل المسام التي تفضل تسرب البروتون من الفضاء بين الغشاء إلى مصفوفة الميتوكوندريا ، وبالتالي تقليل التدرج الكهروكيميائي الذي يدعم تخليق ATP. من خلال تقليل الإمكانيات السلبية للمصفوفة ، تقلل UCPs من إمكانية تحويل الإلكترونات من المسار التنفسي ونقلها إلى سلائف ROS. على الرغم من أن الوظيفة الرئيسية التي تُنسب تقليدياً إلى UCPs هي تبديد الطاقة في شكل حرارة لتنظيم درجة الحرارة ووزن الجسم (Dulloo et al , 2011) ، ووجودها في الأنسجة غير المشاركة في هذه الوظائف (Négre-salvyre et al , 1997) ، في الحيوانات التي لا تنظم درجة حرارة أجسامها ، و حتى في الكائنات أحادية الخلية تشير إلى مشاركة حاسمة (أيضاً) في تنظيم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (Sreedhar & Zhao , 2017). استناداً إلى حقيقة أن جينات UCP هي أهداف للتأثيرات الجينومية لـ THs (Rousset et al , 2004) ، يمكن اعتبار UCPs من بين الآليات غير الأنزيمية المضادة للأكسدة التي تروج لها THs. يتم عرض مخطط عام لإجراءات TH على مسارات إنتاج والقضاء على ROS في (الشكل 34).



الشكل 34 : دور هرمونات الغدة الدرقية كمحفزات للإجهاد التأكسدي والتنفس العصبي

-The role of thyroid hormones as inducers of oxidative stress and nervous respiration

(Villanueva et al ,2013)

-الضرر التأكسدي Oxidative damage

- أنظمة مضادات الأكسدة Antioxidant systems

3-الإجهاد التأكسدي وقصور الغدة الدرقية

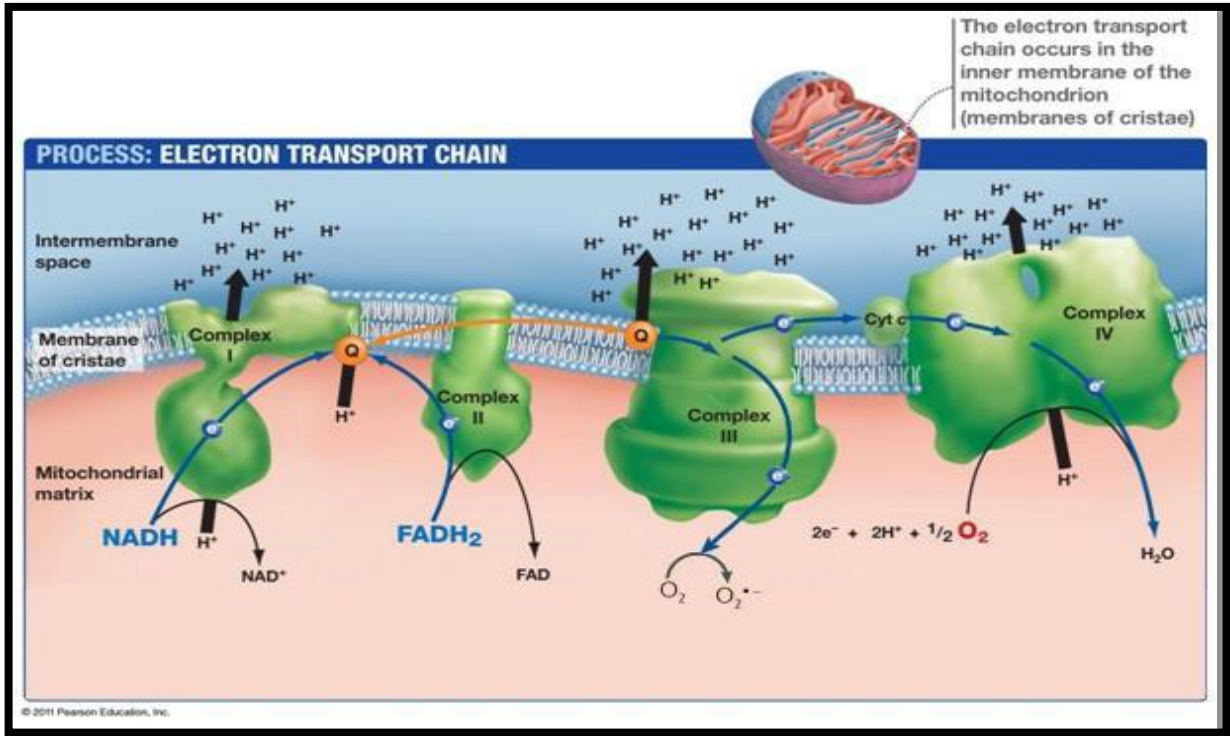
نظرًا ان الميتوكوندريا تنتج الطاقة ، يمكن للإلكترونات الهروب والتفاعل مباشرة مع الأكسجين المذاب في السيتوبلازم مما يؤدي إلى ظهور أنواع الأكسجينية النشطة (ROS) هي إما الجذور الحرة مثل الأنيون الفائق (•O2)، أو جذور

الهيدروكسيل hydroxyl radical (OH •) ، أو جزيئات مثل بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide (H₂O₂) أو انيون الاكسيد (-O₂•) (Delattre et al,2005) .

-أول أكسيد النيتروجين الراديكالي أو • NO هو مركب مهم في تنظيم معظم وظائف الجسم الفسيولوجية (الحفاظ على توتر الأوعية الدموية ، والنقل العصبي ، ووظيفة الكلى ، وما إلى ذلك) (Hare et al,2004). ومع ذلك ، يمكن أن يتشكل NO مع أنيون (HOONO peroxynitrite) ، وهو مؤكسد قوي وقابل للانتشار قادر على إتلاف العديد من الجزيئات العضوية. تصبح ROS (الانواع الاكسجينية النشطة) مرضية من خلال تنشيط التعبير عن الجينات التي تشفر السيتوكينات cytokines المؤيدة للالتهابات أو بروتينات الالتصاق. بالإضافة إلى ذلك ، فإن طبيعتها غير المستقرة تجعلها شديدة التفاعل تجاه الركائز البيولوجية وقادرة على إحداث تعديلات مؤكسدة ضارة يحتمل أن تشارك في ظهور و تفاقم الأمراض. الأهداف البيولوجية الرئيسية لـ ROS هي: الحمض النووي ADN والبروتينات Proteins والدهون الغشائية lipid membranes والبروتينات الدهنية.

-في الحمض النووي ADN، تتسبب أكسدة إحدى هذه القواعد في حدوث طفرة تشارك في ظهور السرطان والشيخوخة. -على مستوى البروتينات ، ينتج عن أكسدة الأحماض الأمينية ظهور مجموعات الكربونيل ، وانشقاق سلاسل الببتيد والجسور ثنائية التيروزين داخل السلسلة وفيما بينها. هذا يمكن أن يؤدي إلى تغييرات وظيفية كبيرة (عدم التعرف على المستقبل من قبل ligand، و بالتالي فقدان نشاط الإنزيم

-على مستوى الدهون الغشائية ، تؤدي أكسدة الروابط المزدوجة للحمض الدهني (Atkin et al,2005) ، (إلى تغيير في سيولة الغشاء مما يؤدي إلى موت الخلاياو يتم تحييد البيروكسيدات المتولدة إما عن طريق الجلوتاثيون بيروكسيديز glutathione peroxidase أو ستستمر في التأكسد إلى الألدهيدات 4- malonaldehyde (MDA) and hydroxynonenal (HNE) (مالونديالديهيد ، 4-هيدروكسينونينال) التي تُعرف أنشطتها المؤيدة لتصلب الشرايين.



الشكل 35: يوضح موقع إنتاج الأنيون الفائق في قصور الغدة الدرقية

-The site of super anion production in hypothyroidism (Holmstrom & Finkel, 2014)

4-القصور الدرقي و ROS في الدماغ

يُظهر النسيج العصبي نشاطاً تنفسياً مرتفعاً جداً قد يتجاوز عدة مرات من نشاط الأنسجة المحيطة الأخرى النشطة مثل الكبد (panov et al, 2007). و بناءً على الدراسات الكلاسيكية فإن معدل التنفس في أنسجة المخ لا يتأثر بـ THs (Shwartz et al , 1978)

على الرغم من وجود أعداد من مستقبلات TH مماثلة للأنسجة الأخرى المستجيبة لـ TH مثل الكبد (oppeheimer et al, 1974) بينت دراسات حديثة أن تحريض قصور الغدة الدرقية له تأثير اكتنابي على جوانب مختلفة من التمثيل الغذائي للدماغ. فعلى سبيل المثال ، تظهر الفئران ذات نشاط الغدة الدرقية المنخفض استخداماً منخفضاً للجلوكوز glucose (esaki et al, 2003) ونشاطاً منخفضاً لقاعدة Na + / K + -ATPase عالية الاستهلاك للطاقة في مناطق الدماغ المختلفة (pacheco-rosado et al, 2005). بالنسبة للتنفس الميتوكوندريا ، فقد ثبت أن قصور الغدة الدرقية يقلل من معدل التنفس للميتوكوندريا المعزولة من حديثي الولادة (Rajan et al, 1982) وبالغين (katyar et al, 2005) لادمغة الفئران.

إن إعطاء THs للحيوانات التي تعاني من قصور الغدة الدرقية hypothyroidism له تأثير عام على زيادة معدل التنفس في الميتوكوندريا في الدماغ ، مما يرفعها بشكل ملحوظ فوق مستوى السيطرة إذا حدث فرط نشاط الغدة الدرقية (katyar et al, 2005) (et al, 2004) (das et al, 2004) (rajan et al, 1982) حيث يُعزى تأثير THs على استقلاب الدماغ إلى الإجراءات الجينومية طويلة المدى لـ THs على البروتينات الناقلة لسلسلة الجهاز التنفسي للميتوكوندريا (skatyar et al, 2005) نظراً لأنه من المعروف أن THs تسبب أيضاً تأثيرات قصيرة المدى ((j pacheco-rosado et al, 1982) ، يبقى الاحتمال أن

النشاط الأيضي لنسيج الدماغ قد تم تعديله بشكل أكبر في الجسم الحي من خلال الإجراءات غير الجينية ، يتأثر نشاط آليات مضادات الأكسدة أيضاً بالمخ والأنسجة المحيطة (das et al,2004) (Adamo et al,1998) باختصار ، تفضل الأدلة التجريبية مفهوم أن النشاط الأيضي للدماغ حساس لتحفيز TH مماثل للأنسجة النشطة الأيضية الأخرى. وفقاً للمبادئ العامة الموضحة أعلاه ، من المتوقع أن يرتبط ارتفاع نشاط TH في الدماغ بزيادة الإجهاد التأكسدي oxidative stress ، ومن المتوقع أن يمنح قصور الغدة الدرقية درجة معينة من الحماية العصبية ضده.



الخاتمة



الخاتمة :

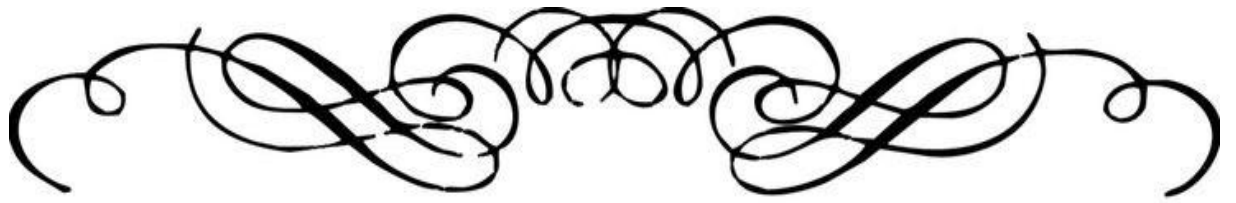
من خلال دراستنا لهذا الموضوع توصلنا الى خلاصة يمكن اجازها فيما يلي :

- ان القصور الدرقي من اكثر الامراض انتشارا و يعود لعدة عوامل نخص بذكر منها نقص في هرموني الغدة الدرقية T4 thyroxine و T3 Triiodothyronine في انسجة الجسم.

يرتبط القصور الدرقي ارتباطا مباشرا بانتاج ROS والاجهاد التاكسدي وذلك عند حدوث اضطرابات التمثيل الغذائي الذي يؤدي الى استهلاك الطاقة والاكسجين ومعدل التنفس وبالتالي زيادة ROS

- يتداخل القصور الدرقي مع حالات مرضية اخرى من بينها مرض فيروس كورونا 2019 الذي يسببه فيروس SARS -COVID-2 حيث يؤثر سلبا على مرضى القصور الدرقي .

- نظرا لشساعة القصور الدرقي و تعدد اسبابه الا انه توجد طرق علاجية حيث يتم تناول اقراص ليفوثيروكسين (levothyroxine) و التيروكسين (Eltroxin) التي تحتوي على هرمون T3 و الذي يستصعب الجسم انتاجها . تتم ملائمة الجرعة الدوائية بالتدريج وعلى اية حال فان ترك قصور الدرقية بدون علاج مناسب قد يزيد من حدة المرض.



المراجع





Adamo, A. M., Llesuy, S. F., Pasquini, J. M., & Boveris, A. (1989). Brain chemiluminescence and oxidative stress in hyperthyroid rats. *Biochemical Journal*, 263(1), 273-277.

Ademowo, O. S., Dias, H. K. I., Burton, D. G., & Griffiths, H. R. (2017). Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process?. *Biogerontology*, 18(6), 859-879.

Ajjan, R. A., & Weetman, A. P. (2015). The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 702-710.

Ali, S. S., Kasoju, N., Luthra, A., Singh, A., Sharanabasava, H., Sahu, A., & Bora, U. (2008). Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. *Food research international*, 41(1), 1-15.

Amedah, S Lahouel, M., Zellagui, A., Touil, A., Rhouati, S., Benyache, F., ... & Bousseboua, H. (2006). The interaction of new plant flavonoids with rat liver mitochondria: relation between the anti-and pro-oxidant effect and flavonoids concentration. *Therapies*, 61(4), 347-355.

Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & de León, E. L. (2018). Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 7(4), 160-188.

Arts, I. C., & Hollman, P. C. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1), 317S-325S.

Asayama, K., DOBASHI, K., HAYASHIBE, H., MEGATA, Y., & KATO, K. (1987). Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology*, 121(6), 2112-2118.

Atkin, M. A., Gasper, A., Ullegaddi, R., & Powers, H. J. (2005). Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma: response to antioxidants in vitro and to antioxidant supplementation. *Clinical Chemistry*, 51(11), 2138-2144.



Bartalena, L., Brogioni, S., Grasso, L., & Martino, E. (1995). Interleukin-6 and the thyroid. *European journal of endocrinology*, 132(4), 386-393.

Beumer, W., Effraimidis, G., Drexhage, R. C., Wiersinga, W. M., & Drexhage, H. A. (2013). Changes in serum adhesion molecules, chemokines, cytokines, and tissue remodeling factors in euthyroid women without thyroid antibodies who are at risk for autoimmune thyroid disease: a hypothesis on the early phases of the endocrine autoimmune reaction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2460-2468.

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, 23(1), 38-89.

Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., ... & Albrecht, R. A. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036-1045.

Bonizzi, G., Piette, J., Merville, M. P., & Bours, V. (2000). Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor-kappaB activation by interleukin-1. *Biochemical pharmacology*, 59(1), 7-11.

Bosco, M. D., Mohanasundaram, D. M., Drogemuller, C. J., Lang, C. J., Zalewski, P. D., & Coates, P. T. (2010). Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *The review of diabetic studies: RDS*, 7(4), 263.

Braverman, L. E., & Cooper, D. (2012). *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott Williams & Wilkins.

Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 122(9), 3035-3043.

Bursuk, E. (2012). Introduction to thyroid: Anatomy and Functions. *Thyroid and parathyroid diseases—new insights into some old and some new issues*, 1.

Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences.



Cantin, A. M., North, S. L., Hubbard, R. C., & Crystal, R. G. (1987). Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *Journal of applied physiology*, 63(1), 152-157.

Carol, A., Rice, R. N., & Janet, M., Health, H. (2003). Texas Cooperative Extension Texas Aand M University System. 7 (4): 1 – 16.

Caron, P. (2020, October). Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. In *Annales D'endocrinologie* (Vol. 81, No. 5, pp. 507-510). Elsevier Masson.

Carr, A. C., McCall, M. R., & Frei, B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(7), 1716-1723.

Catalá, A. (2006). An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(9), 1482-1495.

Cecchini, R., & Cecchini, A. L. (2020). SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses*, 143, 110102.

Chelikani, P., Fita, I., & Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(2), 192-208.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.

Chen, P., Chakraborty, S., Mukhopadhyay, S., Lee, E., Paoliello, M. M., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2015). Manganese homeostasis in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 134(4), 601-610.

Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... & Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368.

Chopra, I. J., Huang, T. S., Beredo, A., Solomon, D. H., & Tecu, G. N. C. (1986). Serum thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illnesses. *Metabolism*, 35(2), 152-159.

Clarkson, P. M., & Thompson, H. S. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 637S-646S.

D

da Rosa-Araujo, A. S., Silva de Miranda, M. F., de Oliveira, U. O., Fernandes, T., Llesuy, S., Rios Kucharski, L. C., ... & Belló-Klein, A. (2010). Increased resistance to hydrogen peroxide-induced cardiac contracture is associated with decreased myocardial oxidative stress in hypothyroid rats. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 28(1), 38-44.

Darley-Usmar, V., Wiseman, H., & Halliwell, B. (1995). Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS letters*, 369(2-3), 131-135.

Dauncey, M. J. (1990). Thyroid hormones and thermogenesis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 49(2), 203-215.

Davies, P. H., Black, E. G., Sheppard, M. C., & Franklyn, J. A. (1996). Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clinical endocrinology*, 44(2), 199-205.

Davis, P. J., Glinsky, G. V., Lin, H. Y., & Mousa, S. A. (2016). Actions of thyroid hormone analogues on chemokines. *Journal of immunology research*, 2016.

Davis, P. J., Lin, H. Y., Hercbergs, A., Keating, K. A., & Mousa, S. A. (2020). Coronaviruses and integrin $\alpha\beta 3$: does thyroid hormone modify the relationship?. *Endocrine Research*, 45(3), 210-215.

Davis, P. J., Mousa, S. A., & Lin, H. Y. (2021). Nongenomic actions of thyroid hormone: the integrin component. *Physiological Reviews*, 101(1), 319-352.

Davis, P. J., Mousa, S. A., & Schechter, G. P. (2018). New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(7), 1014-1019.

de Albuquerque, T. L., de Sousa Silva, J., de Macedo, A. C., Gonçalves, L. R. B., & Rocha, M. V. P. (2019). Biotechnological strategies for the lignin-based biorefinery valorization.

de Oliveira, Y. P. A., Pontes-de-Carvalho, L. C., Couto, R. D., & Noronha-Dutra, A. A. (2017). Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(1), 19-26.

De Vito, P., Incerpi, S., Pedersen, J. Z., Luly, P., Davis, F. B., & Davis, P. J. (2011). Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*, 21(8), 879-890.

Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant(aspects biologiques et pathologiques).

Di Bona, D., Cippitelli, M., Fionda, C., Cammà, C., Licata, A., Santoni, A., & Craxì, A. (2006). Oxidative stress inhibits IFN- α -induced antiviral gene expression by blocking the JAK-STAT pathway. *Journal of hepatology*, 45(2), 271-279.

Dickson, R. C., & Tomlinson, R. H. (1967). Selenium in blood and human tissues. *Clinica Chimica Acta*, 16(2), 311-321.

Djouadi, A. (2017). impact of Spinach (*Spinacia oleraceae*), Omega3 and Zinc to reverse the fluoride induced hypothyroid in rats.

Dosi, R., Jain, G., & Mehta, A. (2020). Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcome among 365 Patients of Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Centre in Central India. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 68(9), 20-23.

Dringen, R. (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in neurobiology*, 62(6), 649-671.

Ducros, V., & Favier, A. (2004). Métabolisme du sélénium. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 19-28.

Dulloo, A. G., & Samec, S. (2001). Uncoupling proteins: their roles in adaptive thermogenesis and substrate metabolism reconsidered. *British Journal of Nutrition*, 86(2), 123-139.

Duntas, L. H., & Benvenga, S. (2015). Selenium: an element for life. *Endocrine*, 48(3), 756-775.

Đuračková, Z., & Gvozdjaková, A. (2008). Oxidants, antioxidants and oxidative stress. In *Mitochondrial medicine* (pp. 19-54). Springer, Dordrecht.

Dusek, P., Roos, P. M., Litwin, T., Schneider, S. A., Flaten, T. P., & Aaseth, J. (2015). The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, 193-203.

E

Endo, K., Matsumoto, T., Kobayashi, T., Kasuya, Y., & Kamata, K. (2005). Diabetes-related changes in contractile responses of stomach fundus to endothelin-1 in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Smooth Muscle Research*, 41(1), 35-47.

Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition research*, 24(10), 851-874.

Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*, 22, 1-10.

Esaki, T., Suzuki, H., Cook, M., Shimoji, K., Cheng, S. Y., Sokoloff, L., & Nunez, J. (2003). Functional activation of cerebral metabolism in mice with mutated thyroid hormone nuclear receptors. *Endocrinology*, 144(9), 4117-4122.

F

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108(10), 863-832.

Feng, P., Ma, L., Xu, F., Gou, X., Du, L., Ke, B., & Li, M. (2019). In vivo bioluminescence imaging of labile iron pools in a murine model of sepsis with a highly selective probe. *Talanta*, 203, 29-33.

FERNANDEZ, V., BARRIENTOS, X., KIPREOS, K., VALENZUELA, A., & VIDELA, L. A. (1985). Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. *Endocrinology*, 117(2), 496-501.

Ferrari, S. M., Fallahi, P., Galetta, F., Citi, E., Benvenga, S., & Antonelli, A. (2018). Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19(4), 325-333.

Fink, M. P. (2002). Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Critical care*, 6(6), 1-9.

Finkler, M., Lichtenberg, D., & Pinchuk, I. (2014). The relationship between oxidative stress and exercise. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 25(1), 1-11.

FISHER, D. A. (1991). Management of congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(3), 523-529.

Fitsanakis, V. A., Zhang, N., Garcia, S., & Aschner, M. (2010). Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotoxicity research*, 18(2), 124-131.

Fraga, C. G., Galleano, M., Verstraeten, S. V., & Oteiza, P. I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular aspects of medicine*, 31(6), 435-445.

Franceschi, C., Ostan, R., Mariotti, S., Monti, D., & Vitale, G. (2019). The aging thyroid: a reappraisal within the geroscience integrated perspective. *Endocrine reviews*, 40(5), 1250-1270.

G

Gaetani, G. F., Ferraris, A. M., Rolfo, M., Mangerini, R., Arena, S., & Kirkman, H. N. (1996). Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes.

Galkina, O. V., Prokopenko, V. M., Putilina, F. E., Eshchenko, N. D., & Arutyunyan, A. V. (2001). The effects of thyroxine isomers on free-radical oxidation processes in subcellular fractions of rat cerebral cortex. *Neuroscience and behavioral physiology*, 31(4), 463-465.

Gallois, M. (2008). *L'hypothyroïdie: quand la thyroïde se dérègle* (Doctoral dissertation, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2).

Gavin, L. A., McMahon, F. A., Castle, J. N., & Cavalieri, R. R. (1978). Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 46(1), 125-130.

Godber, B. L., Doel, J. J., Durgan, J., Eisenthal, R., & Harrison, R. (2000). A new route to peroxynitrite: a role for xanthine oxidoreductase. *FEBS letters*, 475(2), 93-96.

Gorini, F., Bianchi, F., & Iervasi, G. (2020). COVID-19 and thyroid: progress and prospects.

Gredilla, R., Torres, M. L., Portero-Otín, M., Pamplona, R., & Barja, G. (2001). Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Molecular and cellular biochemistry*, 221(1), 41-48.

Griendling, K. K., Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circulation research*, 86(5), 494-501.

Griffon, B., Cillard, J., Chevanne, M., Morel, I., Cillard, P., & Sergent, O. (2000). Activated macrophages increase the susceptibility of rat hepatocytes to ethanol-induced oxidative stress: conflicting effects of nitric oxide. *Alcohol and Alcoholism*, 35(3), 230-235.

Groß, S., Jahn, C., Cushman, S., Bär, C., & Thum, T. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 144, 47-53.

Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., ... & Leong, A. S. Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415-424.

H

Ha, T. J., Nihei, K. I., & Kubo, I. (2004). Lipoxygenase inhibitory activity of octyl gallate. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(10), 3177-3181.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.

Handy, D. E., & Loscalzo, J. (2012). Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxidants & redox signaling*, 16(11), 1323-1367.

Hare, J. M. (2004). Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 351(20), 2112-2114.

Hariyanto, T. I., & Kurniawan, A. (2020). Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(5), 1429.

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 51-88.

Hennessey, J. V. (2020). COVID-19 and how it is affecting me as a thyroidologist.

Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021-1028.

Heymann, W. R. (Ed.). (2008). *Thyroid disorders with cutaneous manifestations* (pp. 134-156). Springer.

Hmid, I. (2013). *Contribution a la valorisation alimentaire de la Grenade Marocaine (Punica Granatum L.): caracterisation physicochimique, biochimique et stabilite de leur jus frais* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.

Holmström, K. M., & Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(6), 411-421.

Horowitz, R. I., Freeman, P. R., & Bruzzese, J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respiratory medicine case reports*, 30, 101063.

Horrum, M. A., Tobin, R. B., & Ecklund, R. E. (1985). Thyroxine-induced changes in rat liver mitochondrial cytochromes. *Molecular and cellular endocrinology*, 41(2-3), 163-169.

Hsu, C. L., & Yen, G. C. (2007). Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *British Journal of Nutrition*, 98(4), 727-735.

Hsu, C. L., Huang, S. L., & Yen, G. C. (2006). Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(12), 4191-4197.

Hudson, B. (1990). Food Antioxidants. Elsevier science, London, pp: 171–191.

J

Ianculescu, A. G., & Scanlan, T. S. (2010). 3-Iodothyronamine (T 1 AM): a new chapter of thyroid hormone endocrinology?. *Molecular BioSystems*, 6(8), 1338-1344.

Jameson, J.L & ., Weetman, A. P. (2010). Disorders of the thyroid gland, In: Harrison's Endocrinology, Jameson, J.L., 62 69), The McGraw-Hill Companies, Inc., 978-0-07-174147-7, New York.

Jameson, J. L ., & De Groot, L. J. (2013). *Endocrinology adult and pediatric: the thyroid gland e-book*. Elsevier Health Sciences.

Jankun, J., Landeta, P., Pretorius, E., Skrzypczak-Jankun, E., & Lipinski, B. (2014). Unusual clotting dynamics of plasma supplemented with iron (III). *International journal of molecular medicine*, 33(2), 367-372.

Jay, D., Hitomi, H., & Griendling, K. K. (2006). Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(2), 183-192.

Jing, J., & Zhang, J. L. (2013). Combining myeloperoxidase (MPO) with fluorogenic ZnSalen to detect lysosomal hydrogen peroxide in live cells. *Chemical Science*, 4(7), 2947-2952.

Jordan, R. M. (1995). Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *The Medical clinics of North America*, 79(1), 185-194.

K

Kanner, J., German, J. B., Kinsella, J. E., & Hultin, H. O. (1987). Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 25(4), 317-364.

Karabin, M., Hudcova, T., Jelinek, L., & Dostalek, P. (2015). Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. *Biotechnology advances*, 33(6), 1063-1090.

KARDINAAL, A ., VAN'T Veer, P, et al . (1993) . Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *The Lancet*, 342(8884), pp.1379-1384.

Katyare, S. S., & Rajan, R. R. (2005). Influence of thyroid hormone treatment on the respiratory activity of cerebral mitochondria from hypothyroid rats. A critical re-assessment. *Experimental Neurology*, 195(2), 416-422.

Kaufman, M. (2016). *Histologic basis of mouse endocrine system development: a comparative analysis*. CRC Press.

Kehrer, J. P., & Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. *Critical reviews in toxicology*, 45(9), 765-798.

Kelley, E. E., Khoo, N. K., Hundley, N. J., Malik, U. Z., Freeman, B. A., & Tarpey, M. M. (2010). Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(4), 493-498.

Kerslake, R., Hall, M., Randeve, H. S., Spandidos, D. A., Chatha, K., Kyrou, I., & Karteris, E. (2020). Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. *International journal of molecular medicine*, 46(3), 949-956.

Khelifi-Touhami, F., Taha, R. A., Badary, O. A., Lezzar, A., & Hamada, F. M. (2003). Goitrogenic activity of p-coumaric acid in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 17(6), 324-328.

Khoo, B., Tan, T., Clarke, S. A., Mills, E. G., Patel, B., Modi, M., ... & Dhillon, W. S. (2021). Thyroid function before, during, and after COVID-19. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), e803-e811.

Kirca, M., Kleinbongard, P., Soetkamp, D., Heger, J., Csonka, C., Ferdinandy, P., & Schulz, R. (2015). Interaction between connexin 43 and nitric oxide synthase in mice heart mitochondria. *Journal of cellular and molecular medicine*, 19(4), 815-825.

Kiremidjian-Schumacher, L., Roy, M., Wishe, H. I., Cohen, M. W., & Stotzky, G. (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. *Biological trace element research*, 41(1), 115-127.

Kishida, E., Kamura, A., Tokumaru, S., Oribe, M., Iguchi, H., & Kojo, S. (1993). Re-evaluation of malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactive substances as indexes of autoxidation based on oxygen consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(1), 1-4.

Kishida, E., Nishimoto, Y., & Kojo, S. (1992). Specific determination of ascorbic acid with chemical derivatization and high-performance liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, 64(13), 1505-1507.

Klok, F. A., Kruij, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145-147.

Köhrle, J. (1990). Thyrotropin (TSH) action on thyroid hormone deiodination and secretion: one aspect of thyrotropin regulation of thyroid cell biology. *Hormone and metabolic research. Supplement series*, 23, 18-28.

Kooshkaki, O., Derakhshani, A., Conradie, A. M., Hemmat, N., Barreto, S. G., Baghbanzadeh, A., ... & Baradaran, B. (2020). Coronavirus disease 2019: a brief review of the clinical manifestations and pathogenesis to the novel management approaches and treatments. *Frontiers in Oncology*, 10.

Koskenkorva-Frank, T. S., Weiss, G., Koppenol, W. H., & Burckhardt, S. (2013). The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 1174-1194.

Krinsky, N. I. (2001). Carotenoids as antioxidants. *Nutrition*, 17(10), 815-817.

Kubo, I., Masuoka, N., Xiao, P., & Haraguchi, H. (2002). Antioxidant activity of dodecyl gallate. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(12), 3533-3539.

Kumari, K., Chainy, G. B., & Subudhi, U. (2020). Prospective role of thyroid disorders in monitoring COVID-19 pandemic. *Heliyon*, e05712.

L

Laguerre, M., López-Giraldo, L. J., Lecomte, J., Pina, M., & Villeneuve, P. (2007). Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 14(5), 278-292.

Lamas-Paz, A., Hao, F., Nelson, L. J., Vázquez, M. T., Canals, S., Del Moral, M. G., ... & Cubero, F. J. (2018). Alcoholic liver disease: Utility of animal models. *World journal of gastroenterology*, 24(45), 5063.

Lania, A., Sandri, M. T., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European journal of endocrinology*, 183(4), 381-387.

Lapidot, T., Harel, S., Granit, R., & Kanner, J. (1998). Bioavailability of red wine anthocyanins as detected in human urine. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46(10), 4297-4302.

Larsen, P. R. (1972). Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism: clinical and experimental*, 21(11), 1073-1092.

Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., ... & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577-582.

Lavie, L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep medicine reviews*, 20, 27-45.

Lazartigues, E., Qadir, M. M. F., & Mauvais-Jarvis, F. (2020). Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, 161(9), bqaa108.

Léger, C. L. (2006). Anti-oxydants d'origine alimentaire: diversité, modes d'action anti-oxydante, interactions. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 13(1), 59-69.

Lehucher-Michel, M. P., Lesgards, J. F., Delubac, O., Stocker, P., & Durand, P. (2001). Stress oxydant et pathologies humaines: Bilan et perspectives préventives. *La Presse médicale (1983)*, 30(21), 1076-1081.

LEITER, L., BOOTH, G., CONNELLY, P., DERZKO, C., GOGUEN, J., HANNA, A., ... & ZEMAN, R. (2002). L'hypothyroïdie subclinique. *Endocrinologie*, 2(10).

Lemoine, A. (2006). Vitamines dans la pratique clinique de tous les jours. *EMC-Traité de médecine AKOS*, 1, 1-7.

Leow, M. K. S., Kwek, D. S. K., Ng, A. W. K., Ong, K. C., Kaw, G. J. L., & Lee, L. S. U. (2005). Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clinical endocrinology*, 63(2), 197-202.

Li, Y. P., Schwartz, R. J., Waddell, I. D., Holloway, B. R., & Reid, M. B. (1998). Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF- κ B activation in response to tumor necrosis factor α . *The FASEB Journal*, 12(10), 871-880.

Liochev, S. I., & Fridovich, I. (2000). Copper-and zinc-containing superoxide dismutase can act as a superoxide reductase and a superoxide oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 275(49), 38482-38485.

Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 42, 116-117.

Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo, E., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2021). Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-14.

Liu, C., Zhao, L., Wei, L., & Li, L. (2015). DEHP reduces thyroid hormones via interacting with hormone synthesis-related proteins, deiodinases, transthyretin, receptors, and hepatic enzymes in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(16), 12711-12719.

Luan, J., Lu, Y., Gao, S., & Zhang, L. (2020). A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, 81(2), 318-356.

Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B., Silva, J., Sundaram, M., ... & Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463-469.

M

Mailles, A., Blanckaert, K., Chaud, P., Van der Werf, S., Lina, B., Caro, V., ... & Che, D. (2013). First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. *Eurosurveillance*, 18(24), 20502.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1), 230S-242S.

Mantzarlis, K., Tsolaki, V., & Zakynthinos, E. (2017). Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Marazuela, M., Giustina, A., & Puig-Domingo, M. (2020). Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(4), 495-507.

Marc, F., Davin, A., Deglene-Benbrahim, L., Ferrand, C., Baccaunaud, M., & Fritsch, P. (2004). Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. *M/S: médecine sciences*, 20(4), 458-463.

Marie-Pierrette, N. P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl 2).

Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424(1-2), 83-95.

Massaro, D., & Massaro, G. D. (2004). Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*, 287(6), L1154-L1159.

Mayberry, H. E. (1964). Macrophages in post-secretory mammary involution in mice. *The Anatomical Record*, 149(1), 99-111.

Mazziotti, G., Sorvillo, F., Piscopo, M., Morisco, F., Cioffi, M., Stornaiuolo, G., ... & Carella, C. (2005). Innate and acquired immune system in patients developing interferon- α -related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4138-4144.

McGarry, J. D., & Dobbins, R. L. (1999). Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia*, 42(2), 128-138.

McGhie, T. K., & Walton, M. C. (2007). The bioavailability and absorption of anthocyanins: towards a better understanding. *Molecular nutrition & food research*, 51(6), 702-713.

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034.

Meister, A., & Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual review of biochemistry*, 52(1), 711-760.

Messarah, M., Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdennour, C., Boulakoud, M. S., & El Feki, A. (2010). Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(3), 301-310.

Meydani, S. N., Meydani, M., Blumberg, J. B., Leka, L. S., Pedrosa, M., Diamond, R., & Schaefer, E. J. (1998). Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2), 311-318.

Michel, J. B. (2004). Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *M/S: médecine sciences*, 20(4), 409-413.

Misra, S. (Ed.). (2012). *Thyroid Dysfunction and Pregnancy-ECAB*. Elsevier Health Sciences.

Morshed, S. A., Latif, R., & Davies, T. F. (2012). Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunologic research*, 54(1-3), 191-203.

Muller, I., Cannavaro, D., Dazzi, D., Covelli, D., Mantovani, G., Muscatello, A., ... & Salvi, M. (2020). SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9), 739-741.

N

Nagaya, T., Fujieda, M., Otsuka, G., Yang, J. P., Okamoto, T., & Seo, H. (2000). A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 106(3), 393-402.

Nanduri, J., Yuan, G., Kumar, G. K., Semenza, G. L., & Prabhakar, N. R. (2008). Transcriptional responses to intermittent hypoxia. *Respiratory physiology & neurobiology*, 164(1-2), 277-281.

National Women's Health Information Center . (2001). Hashimoto's thyroiditis[on-line]. Available: <http://www.4woman.gov/faq/hashimoto.htm>.

Nègre-Salvayre, A., Hirtz, C., Carrera, G., Cazenave, R., Trolly, M., Salvayre, R., ... & Casteilla, L. (1997). A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *The FASEB Journal*, 11(10), 809-815.

Negri, E. M., Piloto, B. M., Morinaga, L. K., Jardim, C. V. P., Lamy, S. A. E. D., Ferreira, M. A., ... & Deheinzelin, D. (2020). Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients—a case series. *Frontiers in Physiology*, 11, 1341.

Neužil, J., & Stocker, R. (1993). Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin. *FEBS letters*, 331(3), 281-284.

Niazkar, M., & Niazkar, H. R. (2020). Covid-19 outbreak: Application of multi-gene genetic programming to country-based prediction models. *Electronic Journal of General Medicine*, 17(5).

Nishihara, E., Ohye, H., Amino, N., Takata, K., Arishima, T., Kudo, T., ... & Miyauchi, A. (2008). Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal Medicine*, 47(8), 725-729.

Noori, S. (2012). An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *Open access scientific reports*, 1(8), 1-9.

Normand Blanchard, H. (2009). *Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France* (Doctoral dissertation, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2).

Nwosu, C. V., Boyd, L. C., & Sheldon, B. (1997). Effect of fatty acid composition of phospholipids on their antioxidant properties and activity index. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 74(3), 293-297.

Nyström, E., Berg, G. E., Jansson, S. K., Topping, O., & Valdemarsson, S. V. (2010). *Thyroid disease in adults*. Springer Science & Business Media.

O

Olagnier, D., Farahani, E., Thyrsted, J., Blay-Cadanet, J., Herengt, A., Idorn, M., ... & Holm, C. K. (2020). SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nature communications*, 11(1), 1-12.

Ollikainen, N., Chandsawangbhuwana, C., & Baker, M. E. (2006). Evolution of the thyroid hormone, retinoic acid, ecdysone and liver X receptors. *Integrative and comparative biology*, 46(6), 815-826.

Opara, E. C. (2002). Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 122(1), 28-34.

Ottolenghi, S., Zulueta, A., & Caretti, A. (2020). Iron and sphingolipids as common players of (Mal) adaptation to hypoxia in pulmonary diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 307.

Oziol, L., Faure, P., Vergely, C., Rochette, L., Artur, Y., Chomard, P., & Chomard, P. (2001). In vitro free radical scavenging capacity of thyroid hormones and structural analogues. *Journal of Endocrinology*, 170(1), 197-206.

P

Pacheco-Rosado, J., Arias-Citalán, G., Ortiz-Butrón, R., & Rodríguez-Páez, L. (2005, December). Selective decrease of Na⁺/K⁺-ATPase activity in the brain of hypothyroid rats. In *PROCEEDINGS-WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY* (Vol. 48, p. 52). [Western Pharmacology Society]; 1998.

Packer, L., Kraemer, K., & Rimbach, G. (2001). Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 17(10), 888-895.

Panieri, E., Buha, A., Telkoparan-Akillilar, P., Cevik, D., Kouretas, D., Veskokoukis, A., ... & Saso, L. (2020). Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy. *Antioxidants*, 9(3), 193.

Panov, A., Dikalov, S., Shalbuyeva, N., Hemendinger, R., Greenamyre, J. T., & Rosenfeld, J. (2007). Species- and tissue-specific relationships between mitochondrial permeability transition and generation of ROS in brain and liver mitochondria of rats and mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 292(2), C708-C718.

Pathak, S. K., Pandey, S., Pandey, A., Salunke, A. A., Thivari, P., Ratna, H. V., & Chawla, J. (2020). Focus on uncommon symptoms of COVID-19: potential reason for spread of infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1873-1874.

Peiris, J. S. M., Lai, S. T., Poon, L. L. M., Guan, Y., Yam, L. Y. C., Lim, W., ... & SARS Study Group. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9366), 1319-1325.

Pellegrino, R., Cooper, K. W., Di Pizio, A., Joseph, P. V., Bhutani, S., & Parma, V. (2020). Coronaviruses and the chemical senses: past, present, and future. *Chemical senses*, 45(6), 415-422.

Petrovic, N., Cvijic, G., & Davidovic, V. (2001). The activity of antioxidant enzymes and the content of uncoupling protein-1 in the brown adipose tissue of hypothyroid rats: comparison with effects of iopanoic acid. *Physiological research*, 50(3), 289-298.

Petrovic, N., Cvijic, G., & Davidovic, V. (2003). Thyroxine and tri-iodothyronine differently affect uncoupling protein-1 content and antioxidant enzyme activities in rat interscapular brown adipose tissue. *Journal of Endocrinology*, 176(1), 31-38.

Polidori, M. C., Mecocci, P., Stahl, W., Parente, B., Cecchetti, R., Cherubini, A., ... & Senin, U. (2000). Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 16(1), 15-19.

Polonikov, A. (2020). Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS infectious diseases*, 6(7), 1558-1562.

Porkkala-Sarataho, E. K., Nyssönen, M. K., Kaikkonen, J. E., Poulsen, H. E., Hayn, E. M., Salonen, R. M., & Salonen, J. T. (1998). A randomized, single-blind, placebo-controlled trial of the effects of 200 mg alpha-tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *The American journal of clinical nutrition*, 68(5), 1034-1041.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.

Prauchner, C. A. (2017). Oxidative stress in sepsis: pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*, 43(3), 471-485.

Pretorius, E., Bester, J., Vermeulen, N., & Lipinski, B. (2013). Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation. *Current drug targets*, 14(1), 13-19.

Priyadarsini, K. I. (2005). Molecular mechanisms involving free radical reactions of antioxidants and radioprotectors. *lipids*, 2, 20.

Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease:: Basic science to clinical intervention trials. *Free radical biology and medicine*, 28(1), 141-164.



Rabelo, L. A., Alenina, N., & Bader, M. (2011). ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. *Hypertension Research*, 34(2), 154-160.

Raffaella, T., Fiore, F., Fabrizia, M., Francesco, P., Arcangela, I., Salvatore, S., ... & Nicola, B. (2012). Induction of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human fibroblast cultures exposed to serum from septic patients. *Life sciences*, 91(7-8), 237-243.

Rajan, R. R., & Katyare, S. S. (1982). Effect of 3, 5, 3'-tri-iodothyronine on cellular growth and oxygen consumption in neonatal rat brain. *Experientia*, 38(9), 1110-1114.

Rao, J. N., Liang, J. Y., Chakraborti, P., & Feng, P. (2003). Effect of thyroid hormone on the development and gene expression of hormone receptors in rat testes in vivo. *Journal of endocrinological investigation*, 26(5), 435-443.

Rees, M. D., Kennett, E. C., Whitelock, J. M., & Davies, M. J. (2008). Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(12), 1973-2001.

Refetoff, S., Ochi, Y., Selenkow, H. A., & Rosenfield, R. L. (1974). Neonatal hypothyroidism and goiter in one infant of each of two sets of twins due to maternal therapy with antithyroid drugs. *The Journal of pediatrics*, 85(2), 240-244.

Rehman, A., Nourooz-Zadeh, J., Möller, W., Tritschler, H., Pereira, P., & Halliwell, B. (1999). Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus. *FEBS letters*, *448*(1), 120-122.

Reis, A., & Spickett, C. M. (2012). Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, *1818*(10), 2374-2387.

Reiter, R. J., Tan, D. X., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Leon, J., & Czarnocki, Z. (2003). Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*, *50*(4), 1129-1146.

Rey, F. E., & Pagano, P. J. (2002). The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *22*(12), 1962-1971.

Rivas-Arancibia, S., Balderas-Miranda, J., Belmont-Zúñiga, L., Martínez-Jáquez, M., Hernández-Orozco, E., Cornejo-Trejo, V., ... & Martínez, E. R. (2020). Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, COVID-19 and Pollution. *Medical Research Archives*, *8*(10).

Rizzo, DC, (2015). Fundamentals of Anatomy and Physiology(4th ed.).USA: Cengage Learning.

Rotondi, M., Coperchini, F., Ricci, G., Denegri, M., Croce, L., Ngnitejeu, S. T., ... & Chiovato, L. (2021). Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, *44*(5), 1085-1090.

Roussel, A. M., & Hininger-Favier, I. (2009). Eléments–trace essentiels en nutrition humaine: chrome, selenium, zinc et fer. *Endocrinologie Nutrition*, *10*.

Rousset, S., Alves-Guerra, M. C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Doulicier, A. M., Bouillaud, F., & Ricquier, D. (2004). The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, *53*(suppl 1), S130-S135.

Roy, M., Kiremidjian-Schumacher, L., Wishe, H. I., Cohen, M. W., & Stotzky, G. (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. *Biological trace element research*, *41*(1), 103-114.

S

Saba, A., Chiellini, G., Frascarelli, S., Marchini, M., Ghelardoni, S., Raffaelli, A., ... & Zucchi, R.(2010).Tissue distribution and cardiac metabolism of 3 iodothyronamine. *Endocrinology* , *151*(10), 5063-5073.

Sahoo, D. K., Roy, A., Bhanja, S., & Chainy, G. B. (2008). Hypothyroidism impairs antioxidant defence system and testicular physiology during development and maturation. *General and Comparative Endocrinology*, 156(1), 63-70.

Saini, R. K., Nile, S. H., & Park, S. W. (2015). Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *Food Research International*, 76, 735-750.

Salva, A., Hardy, M. P., Wu, X. F., Sottas, C. M., MacLaughlin, D. T., Donahoe, P. K., & Lee, M. M. (2004). Müllerian-inhibiting substance inhibits rat Leydig cell regeneration after ethylene dimethanesulphonate ablation. *Biology of reproduction*, 70(3), 600-607.

Saran, M., Beck-Speier, I., Fellerhoff, B., & Bauer, G. (1999). Phagocytic killing of microorganisms by radical processes: consequences of the reaction of hydroxyl radicals with chloride yielding chlorine atoms. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(3-4), 482-490.

Saranac, L., Zivanovic, S., Bjelakovic, B., Stamenkovic, H., Novak, M., & Kamenov, B. (2011). Why is the thyroid so prone to autoimmune disease?. *Hormone research in paediatrics*, 75(3), 157-165.

Scanlan, T. S., Suchland, K. L., Hart, M. E., Chiellini, G., Huang, Y., Kruzich, P. J., ... & Grandy, D. K. (2004). 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nature medicine*, 10(6), 638-642.

Scappaticcio, L., Castellana, M., Virili, C., Bellastella, G., Centanni, M., Cannavò, S., ... & Trimboli, P. (2020). Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*, 43(2), 219-229.

Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K., Piccardo, A., & Trimboli, P. (2020). Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 1-13.

Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K., Piccardo, A., & Trimboli, P. (2020). Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 1-13.

Schaer, D. J., Buehler, P. W., Alayash, A. I., Belcher, J. D., & Vercellotti, G. M. (2013). Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(8), 1276-1284.

Schmohl, K. A., Mueller, A. M., Dohmann, M., Spellerberg, R., Urnauer, S., Schwenk, N., ... & Spitzweg, C. (2019). Integrin $\alpha\beta 3$ -mediated effects of thyroid hormones on mesenchymal stem cells in tumor angiogenesis. *Thyroid*, 29(12), 1843-1857.

Schomburg, L. (2012). Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature reviews endocrinology*, 8(3), 160-171.

Schrauzer, G. N. (2001). Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(1), 1-4.

Schuller, D. J., Zhu, W., Stojiljkovic, I., Wilks, A., & Poulos, T. L. (2001). Crystal structure of heme oxygenase from the gram-negative pathogen *Neisseria meningitidis* and a comparison with mammalian heme oxygenase-1. *Biochemistry*, 40(38), 11552-11558.

Sherwood, N. M., Adams, B. A., & Tello, J. A. (2005). Endocrinology of protochordates. *Canadian journal of zoology*, 83(1), 225-255.

Shih, C. H., Chen, S. L., Yen, C. C., Huang, Y. H., Chen, C. D., Lee, Y. S., & Lin, K. H. (2004). Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*, 145(6), 2804-2814.

Shinohara, R., Mano, T., Nagasaka, A., Hayashi, R., Uchimura, K., Nakano, I., ... & Itoh, M. (2000). Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status. *Journal of Endocrinology*, 164(1), 97.

Sies H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82 (2):291-5

Sigrist, C. J., Bridge, A., & Le Mercier, P. (2020). A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral research*, 177, 104759.

Simão, A. N. C., Suzukawa, A. A., Casado, M. F., Oliveira, R. D., Guarnier, F. A., & Cecchini, R. (2006). Genistein abrogates pre-hemolytic and oxidative stress damage induced by 2, 2'-Azobis (Amidinopropane). *Life sciences*, 78(11), 1202-1210.

Somasundaram, N. P., Ranathunga, I., Ratnasamy, V., Wijewickrama, P. S. A., Dissanayake, H. A., Yogendranathan, N., ... & Grossman, A. B. (2020). The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *Journal of the Endocrine Society*, 4(8), bvaa082.

Sreedhar, A., & Zhao, Y. (2017). Uncoupling protein 2 and metabolic diseases. *Mitochondrion*, 34, 135-140.

Steinman, H. M. (1978). The amino acid sequence of manganese superoxide dismutase from *Escherichia coli* B. *Journal of Biological Chemistry*, 253(24), 8708-8720.

Stevenson, D. E., & Hurst, R. D. (2007). Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more?. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(22), 2900-2916.

Stevnsner, T., Thorslund, T., de Souza-Pinto, N. C., & Bohr, V. A. (2002). Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Experimental gerontology*, 37(10-11), 1189-1196.

Strålin, P., & Marklund, S. L. (1994). Effects of oxidative stress on expression of extracellular superoxide dismutase, CuZn-superoxide dismutase and Mn-superoxide dismutase in human dermal fibroblasts. *Biochemical Journal*, 298(2), 347-352.

T

Tainer, J. A., Getzoff, E. D., Beem, K. M., Richardson, J. S., & Richardson, D. C. (1982). Determination and analysis of the 2 Å structure of copper, zinc superoxide dismutase. *Journal of molecular biology*, 160(2), 181-217.

Tee, L. Y., Hajanto, S., & Rosario, B. H. (2020). COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*, 10.

Tenhunen, R., Marver, H. S., & Schmid, R. (1969). Microsomal heme oxygenase: characterization of the enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 244(23), 6388-6394.

Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.

Therond, P. (2003). Le sélénium: Un oligo-élément essentiel pour la santé humaine. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 38(4), 250-256.

Thomas, C., Mackey, M. M., Diaz, A. A., & Cox, D. P. (2009). Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation. *Redox Report*, 14(3), 102-108.

Thomas, J. P., Maiorino, M., Ursini, F., & Girotti, A. W. (1990). Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *Journal of Biological Chemistry*, 265(1), 454-461.

Thomas, R., & Reid, R. L. (1987). Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstetrics and gynecology*, 70(5), 789-798.

Tomer, Y. (2010). Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*, 20(7), 715-725.

Tomer, Y., & Davies, T. F. (1993). Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrine reviews*, 14(1), 107-120.

Trip, M. D., Wiersinga, W., & Plomp, T. A. (1991). Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *The American journal of medicine*, 91(5), 507-511.

U

Ueta, Y., Levy, A., Chowdrey, H. S., & Lightman, S. L. (1995). Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulated by thyroid hormones. *Endocrinology*, 136(10), 4182-4187.

Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(4), 382.

Urso, M. L., & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54.

V

Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1), 37-56.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

Van Acker, S. A., Tromp, M. N., Griffioen, D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J., & Bast, A. (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 331-342.

van der Poll, T., Endert, E., Coyle, S. M., Agosti, J. M., & Lowry, S. F. (1999). Neutralization of TNF does not influence endotoxin-induced changes in thyroid hormone metabolism in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 276(2), R357-R362.

Vasconcellos, L. R., Dutra, F. F., Siqueira, M. S., Paula-Neto, H. A., Dahan, J., Kiarely, E., ... & Travassos, L. H. (2016). Protein aggregation as a cellular response to oxidative stress induced by heme and iron. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(47), E7474-E7482.

Venditti, P., Balestrieri, M., Di Meo, S., & De Leo, T. (1997). Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*, 155, 151-157.

Venditti, P., Puca, A., & Di Meo, S. (2003). Effects of thyroid state on H₂O₂ production by rat heart mitochondria: sites of production with complex I-and complex II-linked substrates. *Hormone and Metabolic Research*, 35(01), 55-61.

Vercauteren, J., Chèze, C., & Triaud, J. (Eds.). (1998). *Polyphenols 96: 18th International Conference on Polyphenols, Bordeaux (France), July 15-18, 1996* (No. 87). Editions Quae.

Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European journal of internal medicine*, 76, 14-20.

Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Current pharmaceutical design*, 10(14), 1677-1694.

Victor, V. M., Esplugues, J. V., Hernández-Mijares, A., & Rocha, M. (2009). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 9(4), 376-389.

Villanueva, I., Alva-Sánchez, C., & Pacheco-Rosado, J. (2013). The role of thyroid hormones as inducers of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

Vissenberg, R., Manders, V. D., Mastebroek, S., Fliers, E., Afink, G. B., Ris-Stalpers, C., ... & Bisschop, P. H. (2015). Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update*, 21(3), 378-387.



Wajner, S. M., dos Santos Wagner, M., Melo, R. C., Parreira, G. G., Chiarini-Garcia, H., Bianco, A. C., ... & Maia, A. L. (2007). Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis. *Journal of endocrinology*, 194(1), 47-54.

Wang, W., Ye, Y. X., Yao, H., Sun, L. Q., Wang, A. S., & Wang, Z. Y. (2003). Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Chin Antituberculous Assoc*, 25, 232-234.

Wang, Y., Kang, H., Liu, X., & Tong, Z. (2020). Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *Journal of medical virology*.

Wang, Y., Zhou, Y., Yang, Z., Xia, D., Hu, Y., & Geng, S. (2020). Clinical characteristics of patients with severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Respiration*, 99(8), 649-657.

Wassmann, S., Wassmann, K., & Nickenig, G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension*, 44(4), 381-386.

Wei, L., Sun, S., Xu, C. H., Zhang, J., Xu, Y., Zhu, H., ... & Gu, J. (2007). Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Human pathology*, 38(1), 95-102.

Wei, L., Sun, S., Zhang, J., Zhu, H., Xu, Y., Ma, Q., ... & Gu, J. (2010). Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochemistry and Cell Biology*, 88(4), 723-730.

Weis, S., Carlos, A. R., Moita, M. R., Singh, S., Blankenhau, B., Cardoso, S., ... & Soares, M. P. (2017). Metabolic adaptation establishes disease tolerance to sepsis. *Cell*, 169(7), 1263-1275.

Wémeau, J. L. (2010). Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris, 186 pages, Passim

Winterbourn, C. C., & Hampton, M. B. (2008). Thiol chemistry and specificity in redox signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(5), 549-561.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242.

Wuerges, J., Lee, J. W., Yim, Y. I., Yim, H. S., Kang, S. O., & Carugo, K. D. (2004). Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(23), 8569-8574.

Y

YAMADA, T., TSUKUI, T., IKEJIRI, K., YUKIMURA, Y., & KOTANI, M. (1976). Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(5), 817-822.

Yamamoto, S. (1992). Mammalian lipoxygenases: molecular structures and functions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1128(2-3), 117-131.

Yamazaki, K. A. Z. U. K. O., Yamada, E. M. I. K. O., Kanaji, Y. O. S. H. I. O., Shizume, K. A. Z. U. O., Wang, D. S., Maruo, N. A. O. K. O., ... & Sato, K. (1996). Interleukin-6 (IL-6) inhibits thyroid function in the presence of soluble IL-6 receptor in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology*, 137(11), 4857-4863.

Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., ... & Bian, X. W. (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology*, 49, E009-E009.

Yen, P. M., Ando, S., Feng, X., Liu, Y., Maruvada, P., & Xia, X. (2006). Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Molecular and cellular endocrinology*, 246(1-2), 121-127.

Yoshizawa, K., Willett, W. C., Morris, S. J., Stampfer, M. J., Spiegelman, D., Rimm, E. B., & Giovannucci, E. (1998). Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(16), 1219-1224.

Youn, Y. K., Lee, K. E., & Choi, J. Y. (2014). *Color Atlas of Thyroid Surgery*. Springer.

Yu, M. W., Horng, I. S., Hsu, K. H., Chiang, Y. C., Liaw, Y. F., & Chen, C. J. (1999). Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *American journal of epidemiology*, 150(4), 367-374.

Z

Zaichick, V. Y., Sviridova, T. V., & Zaichick, S. V. (1997). Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *International urology and nephrology*, 29(5), 565-574.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.

Ziegler, C. G., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbanjo, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., ... & Zhang, K. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181(5), 1016-1035.

Zita, Č., Overvad, K., Mortensen, S. A., Dan Sindberg, C., Moesgaard, S., & Hunter, D. A. (2003). Serum coenzyme Q₁₀ concentrations in healthy men supplemented with 30 mg or 100 mg coenzyme Q₁₀ for two months in a randomised controlled study. *Biofactors*, 18(1-4), 185-193.