



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département: Biologie Animale

قسم: بيولوجيا الحيوان

مذكرة التخرج لنيل شهادة الماستر

شعبة: علوم البيولوجيا

تخصص: علم السموم

تحت عنوان:

## العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والإجهاد التأكسدي والتهابات COVID-19 (SARS-COV-2)

تحت إشراف الأستاذة الدكتورة:

من إعداد الطالبات:

خليفة التهامي فاطمة حرم كرماني

- ضيفي بثينة أماني سمر

- بولقرون رونق

- شماشمة ريان

### لجنة المناقشة

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذ التعليم العالي

رئيسة اللجنة: أمداح سعاد

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذ التعليم العالي

المشرفة: خليفة التهامي فاطمة

جامعة باتنة 2

أستاذة محاضرة B

الممتحن: دكدوك نادية

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذة محاضرة A

الممتحن: حمادو إيمان

تاريخ المناقشة:

2021/09/17

دفعة: 2021-2020

# شكر ونقـصير

هآ نحن ذآ على عتبة التخرج نلوح بقبعآتآ من بعيد لمستقبل جديد وحياة آخرى ننتقل اليها بعد تعب

سنين من الكد والتعب ومجهودات جبارة لنصل إلى ما نحن عليه الآن وهذا بفضل

"الله عز شأنه وجلّ جلاله"

لا يسعنا بعد الانتهاء من إعداد هذه المذكرة إلا أن نتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى الأستاذة

الفاضلة "الأستاذة الدكتورة خـلـيفـي التهامي فاطمة" حرم "كرمانجي" التي تفضلت

بالإشراف على هذه المذكرة حيث قدمت لنا كل النصائح والإرشادات والمعلومات القيمة التي ساهمت

في إثراء موضوع دراستنا من كل جوانبها المختلفة فلها منا كل الشكر والتقدير.

كما لا يفوتنا أن نتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى أعضاء اللجنة الموقرة الأستاذة القديرة "الأستاذة

الدكتورة أمـداح سعاد" التي نفتخر برأسها للجنة المناقشة وإثراء المذكرة بنصائحها القيمة والهادفة

والشاملة وكذلك كل احتراماتنا وتشكراتنا الخالصة إلى الدكتورة "دكدوك نادية"، والدكتورة "حمادو

إيمان" على تقبلهم مناقشة هذه المذكرة وتشريفنا في لجنة المناقشة لإثراء هذا العمل بتوجيهاتهم ونصائحهم

السديـدة.

كما نتقدم بالشكر والامتنان إلى كل أساتذتنا الذين تتلمذنا على أيديهم في كل مراحل دراستنا وإلى

جميع أسرة كلية علوم الطبيعة والحياة وخاصة قسم بيولوجيا الحيوان وكل من لديهم حق علينا

## إلى أسرتي

أخيرا رفعت قبعة تخرجي احتراما لسنين مضت واختلطت مشاعر الفرح والحزن ترجمت بدموع تهمر على  
سنين من التعب والجهد، أكن ثمرات نجاحه لمن ساندني في كل عثرة من عثرات هذه الرحلة المتعبة، والتي تكلفت

أخيرا وتوجت بإكليل النجاح ألبسه طوقا حول عنق "أمي" أرصعه بالماس الحب والتقدير والامتنان، لمن

كانت مصدر الهامي وإيماني بنفسي والتي بثت في دروس الصبر والمثابرة أمي التي سهرت لأجلي ليال طوال  
وتحملت صعاب الحياة وضحت بالنفس والنفيس لنحيا نحن، هي التي تعبت كثيرا من أجل هذه اللحظة.

"أدامك الله يا أمي تاجا فوق رؤوسنا وألبسك ثوب الصحة والعافية"

إلى من كد وتعب لأجلنا ساعات الليل والنهار كي لا نكون بحاجة لغيرنا إلى من يخاف أن يمسننا سوء إلى

"أمي" مصدر شجاعتي.

دون أن أنسى أخواني "أكرم رضوان" و"عزالدين".

حين يمنحك الله رزقا يكون لك سندا ويتقاسم معك مشقات وصعاب الحياة يمد لك يد العون بلا مقابل أمله

الوحيد رسم البسمة على شفتيك داعما لك في كل قراراتك ومصلحا موحها إذا استلزم الأمر

أهديك نجاحي وأقدم لك شكري وعرفاني على مساندتك لي وعلى كل ما قدمته لي.

## "أتم سيف الدين"

أعز الناس على قلبي، شكرا لوجودك بجواري لو أهديتك الدنيا لا أوافيك حقك وتعبك معي في مشواري.

### إلى صديقتي

وردة تزهو كل يوم تسقى بإخلاص ووفاء، لا تقاس بمدّة عيشها لكنها تقاس برائحة عطرها الفياح في أرجاء المكان، "صداقة" هي دامت بأعوام الشدائد والمواقف التي تخطيناها معا، رحيقها الوفاء وعبيرها الأمل.

إلى صديقتي بل أخوات أهدتهم لي الحياة إلى من بثوا الأمان داخلي، إلى روح جسدت عدة أجساد، أخص بالشكر:

"بوخرو محبوبية" "شارب رميساء" "بو الفلفل اسماء" "بن محمد سارة"

دون أن أنسى رفيقتي في البحث "بولقرون رونق" و"شاشمة ريان"

بدأنا مشوارنا معا تعاهدنا على إكمالها حتى آخر درج في سلم النجاح، وها نحن ذا أوشكنا على إكمالها فالحمد لله  
حمدا كثيرا مباركا فيه.

الطالبة: ضيفي بثينة أماني سمر

# إهداء وشكر

أحمد الله عز وجل وأشكره على نعمه التي أنعم عليّ بها فاللهم لك الحمد والشكر كما ينبغي لجلال

وجهك ولعظيم سلطانك، وأدم علينا نعمك واحفظها من الزوال آمين يا رب العالمين.

إلى من أشعل لي أول شمعة، إلى عبق طفولتي، إلى دفء حياتي، إلى ملجئي وملاذي، إلى سندي وقوتي

ومثلي الأعلى في هذه الحياة، إلى حبيبي وروح قلبي إلى أبي العزيز الغالي أهدي رحيق جهدي وتخرجي.

وإلى التي جعل الله الجنة تحت أقدامها التي غمرتني بفيض حنانها، إلى التي أسكنتني القلب قبل أن تحملني

وسقتني الحب قبل أن ترضعني، إلى من أنشأت في نفسي الصبر والإحسان، إلى التي بفضل دعواتها بارك الله

لي في خطواتي إلى أمي الحبيبة أهدي ثمرة نجاحي وتخرجي.

إلى من تقاسمني أفراحي وأحزاني، إلى أكثر من يحبها قلبي إليك يا وردة عمري ونبض قلبي وامل حياتي إلى

أختي الحبيبة شهرزاد.

إلى من أكنّ لهنّ أسمى عبارات المحبة والأخوة، إلى من جمعتني بهم سنوات الدراسة، إلى صديقاتي العزيزات

ضيبي بثينة أماني سمر و شياشمة ريان.

إلى خالاتي اللواتي ساندوني بالكلمة الطيبة إلى خالتي وهيبة و فيروز و حياة و نرجس أقدم لكن جزيل الشكر.

إلى جدتي الحبيبة حفظها الله وأطال لها في عمرها.

إلى كل أفراد عائلتي كبيرها وصغيرها.

الطالبة: بولقرون رونق

# إهداء وشكر

قال تعالى " رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي

بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ " صدق الله العظيم

أولا وقبل كل شيء أشكر الله عز وجل الذي وفقني لإنجاز هذا العمل

وأقدم بخالص الشكر إلى كل من ساعدني على إعداد هذا البحث وكان لنا النور الذي أضاء لنا ربنا في

خطوات هذه الدراسة

أهدي هذه الرسالة إلى عائلتي الكريمة أبي وأمي وأشكرهم على كل التضحيات التي قدمت لي منذ طفولتي إلى

مرحلة البلوغ وأقول إن هذه ثمرة جهودكم وحبكم وصلاتكم

أشكر كل من أختي مروة وأخي مجيب عبد الرحمن على دعمهم وتشجيعهم لي

وأخيرا أشكر أصدقائي وأعز صديقاتي خلود و شفاء الذين كانوا دائما بجانبني، لقد كان دعمهم وتشجيعهم غير

المشروط عوننا كبيرا

وأقدم شكر خاص لخطيبي نبيل الذي دعمني من بداية مشواري الدراسي إلى آخره، بكل من تشجيع

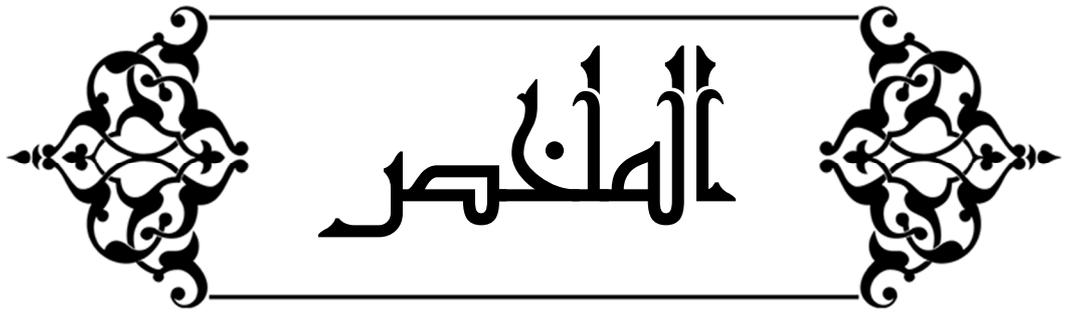
ودعم وإخلاص

وأقدم كل الشكر لزميلاتي رونق و بثينة على العمل الجماعي و الدعم و التناسق والتفاهم و الإخلاص في

العمل

بدون نسيان زملاءنا ولكل من دعمنا وشجعنا خلال رحلتنا الدراسية

الطالبة: شاشمة ريان



## الملخص

تعتبر الغدة الدرقية من أهم الغدد الصماء لتنظيم الوسط الداخلي حيث تعتبر هرمونات الغدة الدرقية T3 و T4 ضرورية لنمو جميع الخلايا في الجسم واستقلابها ووظيفتها، تعتبر أمراض الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند البالغين والأطفال، بعضها يعطل الإنتاج الهرموني، بينما يؤثر البعض الآخر على وظيفتها ويعد قصور الغدة أكثر الحالات شيوعاً والذي يتم تعريفه من خلال عدم كفاية إفراز الهرمونات الدرقية والذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالإجهاد التأكسدي، والذي يُعرّف بأنه آلية فسيولوجية مرضية ناتجة عن خلل عميق في التوازن بين الجذور الحرة وأنظمة الدفاع المضادة للأكسدة، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى تلف على مستوى الغدة وينتج عنه اضطرابات في وظائف العضوية بالإضافة إلى تطور الحالة المرضية إلى التهاب على مستوى الغدة. تؤدي الالتهابات في غالب الأحيان إلى تلف في الخلايا الجريبية مما يؤدي إلى إطلاق المفرط لـ T3 و T4 من الخلايا التالفة وبالتالي ينتج عنه فرط نشاط الغدة ويصاحبه ارتفاع في نسبة الجذور الحرة في العضوية وذلك عن طريق امداد الخلايا بالأكسجين والذي ينتج عنه الجذر الحر للأنيون الفائق .

تشارك الاستجابة الانتهازية والعدوى الفيروسية لفيروس «SARS-COV-2» في تفاعل معقد حيث يؤثر وبشكل كبير على خلايا الغدة الدرقية ووظيفتها من خلال التأثير على انزيم Angiotensin2 والذي يستعمله كمفتاح للالتحام بالأغشية الخلوية للغدة الدرقية والتكاثر الفيروسي على مستواها من خلال الية النسخ والترجمة للحمض النووي الفيروسي. في نهاية المطاف تتعرض الغدة للاستنزاف فينتج خلل وظيفي يترجم بقصور أو فرط نشاط الغدة والذي يؤثر على كافة وظائف العضوية.

**الكلمات المفتاحية:** الغدة الدرقية، الجذور الحرة، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، قصور الغدة، فرط نشاط الغدة، SARS-COV-2، T3، T4.

## Résumé

La glande thyroïde est l'une des glandes endocrines les plus importantes pour la régulation du milieu interne. Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont essentielles à la croissance, au métabolisme et au fonctionnement de toutes les cellules du corps. Les maladies de la thyroïde sont plus fréquentes chez les adultes et les enfants, certaines perturbent la production hormonale, tandis que d'autres affectent leur fonction. L'hypothyroïdie est la condition la plus courante définie par une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes étroitement liée au stress oxydatif, qui est défini comme un mécanisme physiopathologique résultant d'un profond déséquilibre entre les radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants. Parfois, les dommages au niveau de la glande thyroïde entraînent des perturbations dans les fonctions de certains organes, en plus du développement de l'état pathologique en inflammation au niveau de la glande, ce qui conduit à une libération excessive de T3 et T4 de la partie endommagée cellules, et se traduit ainsi par une hyperactivité de la glande et s'accompagne d'une augmentation de la proportion de radicaux libres. Cela se fait en alimentant les cellules en oxygène, ce qui se traduit par le radical libre super-anion.

La réponse inflammatoire et l'infection virale du virus "SARS-COV-2" partagent une interaction complexe, car elle affecte grandement les cellules thyroïdiennes et leur fonction en affectant l'enzyme Angiotensine2, qui l'utilise comme clé de l'amarrage de la cellule. Membranes de la glande thyroïde et la réplication virale à son niveau grâce à un mécanisme de transcription et de traduction de l'ADN viral. Finalement, la glande est exposée à un épuisement, qui entraîne un dysfonctionnement qui se traduit par une hypo ou une hyperactivité de la glande, ce qui affecte toutes les fonctions des organes.

**Mots clés:** Glande thyroïde, Stress oxydatif, L'inflammation, SARS-COV-2, T3, T4.

## Summary

The thyroid gland is one of the most important endocrine glands for regulating the internal environment. The thyroid hormones T3 and T4 are essential for growth, metabolism and function human cells. Thyroid diseases are more common in adults and children, some disrupt hormonal production, while others affect their function. Hypothyroidism is the most common condition disease defined by insufficient secretion of thyroid hormones closely related to oxidative stress, which is defined as a pathophysiological mechanism resulting from a profound imbalance between free radicals and antioxidant defense systems, resulting in many. Sometimes, damage at the level of the gland results in disturbances in the organ functions, in addition to the development of the pathological condition into inflammation at the level of the gland, which leads to an excessive release of T3 and T4 from the damaged cells, and thus results in hyperactivity of the gland and accompanied by an increase in the proportion of free radicals in. This is done by supplying the cells with oxygen, which results in the free radical superoxide anion.

The inflammatory response and the viral infection of the “SARS-COV-2” virus share a complex interaction, as it greatly affects the thyroid cells and their function by affecting the enzyme Angiotensin2, which uses it as a key to the docking of the cell membranes of the thyroid gland and viral replication at its level through a mechanism transcription and translation of viral DNA. Eventually, the gland is exposed to depletion, resulting in a dysfunction that translates into hypo or hyperactivity of the gland, which affects all organ functions.

**Key words:** Thyroid glands, Oxidative stress, free radicals, inflammation, hypothyroidism, SARS-COV-2, T3, T4.

قائمة المختصرات

## قائمة المختصرات

**T4:** Tetra-iodothyronine -Thyroxine

**T3:** Tri- iodothyronine

**DNA:** Deoxyribose Nucleic Acid

**TSH:** Thyroid- Stimulating -Hormone

**TRH:** Thyrotropin-Releasing Hormone

**TG:** Thyroglobulin

**TPO:** Thyroperoxidase

**RT3:** T3 reverse

**GH:** Growth Hormone

**SCN:** Thiocynate

**ClO<sub>4</sub>:** Perchlorate

**MIT:** Mono iodothyronine

**NIS:** Iodide and sodium symporter

**ATP:** Adenosine triphosphate

**CAT:** Catalase

**Cytp-450:** Cytochrome P450

**ERN:** Reactive Nitrogen Species

**ROS:** Reactive Oxygen Species.

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**UVA:** UltraVioletA

**PUFA:** Polyunsaturated Fatty Acid

**Fe:** Iron

**Fe<sup>2+</sup>:** Ferrous iron

**Fe<sup>3+</sup>:** Ferric iron

**GPx:** Glutathione Reductase

**GSH:** Reduced Glutathione

**GSSH:** Glutathione disulfide

**H<sub>2</sub>O:** Water

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hydrogen Peroxide

**HOCL:** Hypochlorous Acid

**Cl:** Chlorine

**Cl<sub>2</sub>:** Chlorure

**NO<sub>2</sub>:** Nitrogen dioxide

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**LOO<sup>•</sup>:** Peroxyl radical

**LOOH:** Lipid hydro peroxide

**MDA:** Malon dialdehyde

**NADPH:** Nicotinamide adenine di phosphate reduced

**NADH:** Nicotinamide adénine dinucléotide

**NAD<sup>+</sup>:** Nicotinamide adénine dinucléotide

**FADH<sub>2</sub>:** Flavine adénine dinucléotide

**PAF:** Platelet Activating Factor

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>:** Oxygen singulet

**O<sub>2</sub>**: Oxygen

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>**: Super oxide anion

**OH<sup>-</sup>**: Hydroxyl anion

**OH<sup>•</sup>**: Hydroxyl radical

**ON<sup>•</sup>**: Radical nitrogen monoxide

**ONOO<sup>-</sup>**: Peroxynitrite

**RO<sub>2</sub><sup>•</sup>**: Peroxide radicals

**Se**: Selenium

**SOD**: Superoxide dismutase

**XOR**: Xanthine oxidase

**Q10**: 10-ubiquinol

**IL-1**: Interleukin 1

**IL6**: Interleukin 6

**IL8**: Interleukin 8

**IL1 $\beta$** : Interleukin 1 beta

**TNF  $\alpha$** : Interferon alpha

**LB**: Lymphocyte cells (B)

**LT**: Lymphocyte cells (T)

**NRF-2**: Nuclear factor (erythroid-derived 2) -like 2

**Kappa-B (NF-B)**: Nuclear factor-kappa B.

**INF Gamma**: Interferon gamma

**TGF**: Transforming Growth Factor

**MIP-1alfa:** Macrophage Inflammatory Proteins

**HT:** Hashimoto

**ACE2:** Angiotensin-converting enzyme 2

**COVID-19:** Coronavirus disease 2019

**CRP:** C-reactive protein

**FT3:** Free 3, 5,3'-triiodothyronine

**FT4:** Free thyroxine

**SARS-COV-2:** Serve Acute Respiratory Syndrome related coronavirus-2

**ACE2:** Angiotensin-2 converting enzyme

**TMPRSS2:** The membrane protease serine-2

**Protein E:** Protein Envelope

**Protein M:** Protein Membrane

**Protein N:** Protein Nucleocapsid

**Protein S:** Protein Spike

**ADAM17:** Metallopeptidase-17

**RBD:** A Receptor –Binding-Domain

**Ang2:** Angeotensin-2

**C (CRP):** C-reactive protein

**AT1:** Alveolar cells

**ADH:** Anti- diuretic hormone

**FEF:** Flow Exhale Force

**FVC:** Force Vital capacity

**CK-MB:** Creatinine kinase Myocarditis

**N-terminal (NT-pro BNP):** Pro-brain natriuretic peptide

**AT1R:** Type 1 angiotensin II receptor.

**NOX:** Nitrogen oxide

**PARP:** Poly-ADP –Ribose –Polymerase-1

**ADP:** Adenosine di-phosphate

**NADPH:** Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

**RAAS:** The angiotensin-converting system 2 & the renin-angiotensin-converting system & aldosterone

**A4:** Beta defensins antimicrobial 4

**TLR:** Toll-like receptors.

**HTLV-1:** Human T lymphatic virus-1.

**FP:** Fusion Peptide

قائمة الأشكال

## قائمة الأشكال

- الشكل (1): بنية الغدة الدرقية ..... 4
- الشكل (2): الخلايا الجريبية والمجاورة للجريب ..... 4
- الشكل (3): حويصلات الغدة الدرقية ..... 5
- الشكل (4): البنية التشريحية للغدة الدرقية ..... 7
- الشكل (5): التشكيل الجنيني للغدة الدرقية ..... 9
- الشكل (6): الآلية الخلوية الدرقية لنقل اليود ..... 11
- الشكل (7): وظيفة نقل اليود على مستوى الغدة الدرقية ..... 11
- الشكل (8): التخليق الحيوي لهرمونات الغدة الدرقية ..... 12
- الشكل (9): هرمونات الغدة الدرقية ..... 14
- الشكل (10): دور هرمونات الغدة الدرقية على مستوى الخلايا المستهدفة ..... 18
- الشكل (11): المراقبة الرجعية لهرمونات الغدة الدرقية ..... 19
- الشكل (12): أعراض قصور الغدة الدرقية ..... 21
- الشكل (13): الأمراض المرتبطة بقصور الغدة الدرقية ..... 23
- الشكل (14) أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية ..... 24
- الشكل (15): العقيدات السامة الدرقية ..... 26
- الشكل (16): سرطان الغدة الدرقية ..... 26
- الشكل (17): التوازن بين الأنظمة المؤيدة ومضادات الأكسدة ..... 28
- الشكل (18): أنواع الأكسجين النشطة ..... 29
- الشكل (19): أصل مختلف الجذور الحرة الأكسجينية والأنواع النشطة للأكسجين ..... 30

- الشكل (20): تمثيل تخطيطي لمصادر الجذور الحرة وتأثيراتها على جسم الإنسان ..... 34
- الشكل (21): العلاقة بين الميتابوليزم والميتوكوندريا وبيروكسيزوم..... 36
- الشكل (22): مخطط يوضح مستقبلات حمض الأراشيدونيك Arachidonic Acid ..... 39
- الشكل (23): المراحل الثلاث لأكسدة الدهون ..... 41
- الشكل (24): رسم تخطيطي للأكسدة الفوقية لليبيدات ..... 42
- الشكل (25): تأثير هجوم جذور الهيدروكسيل (OH) على Guanine، القاعدة المكونة للحمض النووي ..... 44
- الشكل (26): الأنواع النشطة في الفضاء خارج الخلية والدفاع عن طريق SOD أو محاكيات Catalase ومثبطات أكاسيد النيتروجين ..... 46
- الشكل (27): استقلاب الجلوتاثيون واستراتيجيات لزيادة الجلوتاثيون ..... 49
- الشكل (28): الصيغة الكيميائية لفيتامين C (Ascorbic Acid) ..... 51
- الشكل (29): الصيغة الكيميائية لفيتامين E  $\alpha$ -tocopherol ..... 52
- الشكل (30): الصيغة الكيميائية لفيتامين A ( $\beta$ -carotene) ..... 53
- الشكل (31): رسم تخطيطي للموقع الالتهابي ..... 55
- الشكل (32): الالتهاب المزمن ..... 57
- الشكل (33): الظواهر الثلاثة للتفاعل النضحي الوعائي الاحتقان النشط-الوذمة الالتهابية (الإفرازات)-خلل الكريات البيضاء ..... 59
- الشكل (34): رد فعل التهابي: مرحلة الأوعية الدموية (مثال على جرح جلدي) ..... 60
- الشكل (35): انقسام الكريات البيضاء Leukocyte Diapedesis ..... 62
- الشكل (36): المراحل الرئيسية لرد الفعل الالتهابي الحاد ..... 64

- 66 ..... الشكل (37): رسم تخطيطي وسطاء التفاعل الالتهابي
- 69 ..... الشكل (38): التركيب الكيميائي للإيكوزانويد Eicosanoids
- 71 ..... الشكل (39): Acether PAF (Platelet Activating Factor)
- 75 ..... الشكل (40): مخطط يوضح حدوث عملية البلعمة وتحرير الجذر الحر  $O_2^{\cdot-}$
- 76 ..... الشكل (41): Phagocyte NADPH Oxidase
- 76 ..... الشكل (42): مسارات نقل الإشارة في التفاعل الالتهابي
- 80 ..... الشكل (43) التأثير المضاد للأكسدة لهرمونات الغدة الدرقية
- 82 ..... الشكل (44): تنظيم الجذور الأكسجينية الحرة بواسطة مضادات الأكسدة
- 83 ..... الشكل (45): سلسلة الجهاز التنفسي للميتوكوندريا
- 84 ..... الشكل (46): موقع إنتاج الأنيون النشط في قصور الغدة الدرقية
- 88 ..... الشكل (47): الآلية الخلوية لالتهاب الغدة Hashimoto
- 92 ..... الشكل (48): الآلية الخلوية لمرض Graves
- 95 ..... الشكل (49): المجال الزمني لفيروس كورونا-19
- 98 ..... الشكل (50): بنية فيروس SARS-COV-2
- 98 ..... الشكل (51): البنية الفراغية لبروتين SPIKE
- 98 ..... الشكل (52): تنظيم الجينوم والمجالات الوظيفية لبروتين S
- 101 ..... الشكل (53): آلية غزو فيروس كورونا-19 للخلايا المستهدفة
- 103 ..... الشكل (54): نظام الرنين -انجيوتنسين- الدوسترون
- 105 ..... الشكل (55): الغزو الفيروسي للغدة الدرقية
- 105 ..... الشكل (56): تأثيرات فيروس SARS-COV-2 على الغدة

- الشكل (57): COVID-19 والأمراض المرتبطة به ..... 106
- الشكل (58): الاضطرابات القلبية الناتجة عن فيروس SARS-COV-2 ..... 110
- الشكل (59): الاضطرابات الوعائية المرتبطة بفيروس SARS-COV-2 ..... 111
- الشكل (60): التأثير الفيروسي على الإجهاد التأكسدي ..... 113
- الشكل (61): تأثير الفيتامين D خلال العدوى الفيروسية لـ SARS-COV-2 ..... 118



..... شكر وتقدير

..... إهداء وشكر

..... الملخص

..... قائمة المختصرات

..... قائمة الأشكال

1 ..... المقدمة

## الفهرس

### الفصل الأول: الغدة الدرقية واضطراباتها

I .	الغدة الدرقية.....	3
1.I	تعريف الغدة الدرقية.....	3
2.I	الدراسة التشريحية والنسجية للغدة الدرقية.....	6
3.I	مراحل التشكل الجنيني للغدة الدرقية.....	8
4.I	فيزيولوجيا الغدة الدرقية.....	9
1.4.I	ميتابوليزم الايودين.....	10
2.4.I	تخليق هرمونات الغدة الدرقية.....	11
A .	اقتناص اليود.....	13
B .	تخليق سوابق الثيروجلوبولين.....	13
C .	الأكسدة والارتباط بمجمعات التيروزين والاقتران.....	13
3.4.I	تخزين وافراز هرمونات الغدة الدرقية.....	15
4.4.I	دور هرمونات الغدة الدرقية.....	15
5.I	المراقبة الرجعية لهرمونات الغدة الدرقية.....	19
II .	اضطرابات الغدة الدرقية "Thyroid Disorders".....	20

20 ..... 1.II قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism

21 ..... 1.1.II الأمراض الناجمة عن قصور الغدة الدرقية

21 ..... 1. أمراض المناعة الذاتية.

22 ..... A. التهاب الغدة الدرقية Hashimoto

22 ..... B. التهاب الغدة الدرقية الضموري

22 ..... C. التهاب الغدة الدرقية النفاسي.

23 ..... 2. الاضطرابات الخلقية

23 ..... 2.II فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroidism

24 ..... A. مرض Graves (Basedow)

25 ..... B. العقيدات السامة (الأورام الحويصلية).

### الفصل الثاني: الإجهاد التأكسدي والجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

27 ..... III. الإجهاد التأكسدي والجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

27 ..... 1.III تعريف الإجهاد التأكسدي

28 ..... 2.III الجذور الحرة

29 ..... 1.2.III أصل الجذور الحرة

30 ..... 2.2.III أنواع الجذور الحرة الأوكسجينية

30 ..... ❖ فوق أكسيد الأنيون ( $O_2^-$ ) (Superoxide Anion)

- 31 ..... ❖ بيروكسيد الهيدروجين (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Hydrogen Peroxide).....
- 31 ..... ❖ جذر الهيدروكسيل (OH).....
- 32 ..... ❖ الجذر أحادي أكسيد الآزوت (NO) Nitric Oxide.....
- 33 ..... 3.2.III مصادر الجذور الحرة.....
- 33 ..... 1. المصادر الخارجية للجذور الحرة.....
- 34 ..... 2. المصادر الداخلية للجذور الحرة.....
- 35 ..... 1.2 نظام نقل الإلكترونات الميتوكوندري.....
- 36 ..... 2.2 البلعمة.....
- 37 ..... 3.2 الشبكة الأندوبلازمية الملساء.....
- 38 ..... 4.2 Xanthine Oxydase.....
- 38 ..... 5.2 الغشاء السيتوبلازمي.....
- 40 ..... 6.2 الليزوزومات Lysosomes.....
- 40 ..... 4.2.III مستهدفات الجذور الحرة.....
- 40 ..... 1. فوق الأوكسدة الليبيدية.....
- 43 ..... 2. أكسدة البروتينات.....
- 43 ..... 3. أكسدة الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين.....
- 44 ..... 4. أكسدة السكريات.....
- 44 ..... IV. النظام المضاد للأوكسدة.....

1.IV الأنظمة الانزيمية ..... 45

A. انزيم فوق أكسيد السيميوغاز (SOD) ..... 45

B. انزيم الكاتلاز Catalase ..... 46

C. انزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) ..... 47

D. انزيم الجلوتاثيون المختزل Glutathione Reductas ..... 48

2.IV الأنظمة اللانزيمية ..... 48

A. الجلوتاثيون ..... 48

B. مضادات الأوكسدة المعدنية ..... 49

❖ النحاس Copper ..... 49

❖ الزنك Zinc ..... 49

❖ السيلينيوم ..... 50

❖ انزيم المساعد Q10 ..... 50

C. الفيتامينات ..... 50

1. الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء ..... 51

❖ فيتامين C ..... 51

2. الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون ..... 52

❖ فيتامين E ..... 52

❖ فيتامين A ..... 52

الفصل الثالث: العلاقة بين الالتهاب والإجهاد التأكسدي وهرمونات الغدة الدرقية

54	.V الالتهاب .....
54	1.V تعريف الالتهاب .....
56	2.V أسباب الالتهاب .....
56	3.V أنواع الالتهاب .....
56	A. الالتهاب المزمن .....
58	B. الالتهاب الحاد .....
58	4.V مراحل الالتهاب .....
58	1. مرحلة الأوعية الدموية .....
59	A. الاحتقان النشط .....
61	B. وذمة التهابية .....
61	C. تشوه الكريات البيضاء .....
62	2. الطور الخلوي Cell Phase .....
63	3. مرحلة الإصلاح .....
65	4. مرحلة التنضير والشفاء والعلاج .....
65	5.V وسطاء التفاعل الالتهابي .....
68	1. الوسائط الخلوية .....

- 71 ..... 2. وسائط البلازما
- 74 ..... 1.VI العلاقة بين الإجهاد التأكسدي والالتهاب
- 74 ..... 1.1.VI إنتاج الجذور الحرة أثناء الالتهاب
- 76 ..... 2.1.VI الآليات الجزيئية لتحريض الالتهاب بواسطة الجذور الحرة
- 78 ..... 2.VI العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وهرمونات الغدة الدرقية
- 85 ..... 3.VI العلاقات بين الالتهاب وهرمونات الغدة الدرقية
- 85 ..... 1.3.VI التهاب الغدة Hashimoto (مرض Hashimoto)
- 86 ..... A. الآلية الخلوية لالتهاب الغدة Hashimoto
- 88 ..... B. التهاب الغدة Hashimoto والسرطانات
- 89 ..... C. الموت المبرمج للخلايا في الغدة الدرقية Hashimoto
- 91 ..... 2.3.VI مرض Graves (Basedow)
- 92 ..... A. الآلية الخلوية لمرض Graves
- B. تطور فرط نشاط الغدة الدرقية Basedow إلى قصور الغدة الدرقية
- 93 ..... الأولى في حالة تخليق الغدة الدرقية

الفصل الرابع: فيروس SARS-COV-2 والغدة الدرقية

94	VII . فيروس SARS-COV-2 والغدة الدرقية .....
96	1.VII تعريف فيروس SARS-COV-2.....
99	2.VII آلية عمل فيروس SARS-COV-2 .....
102	3.VII النظام المحول للانجيوتونسين 2 ونظام الرنين والانجيوتونسين والالدوسترون ...
103	VIII . تأثير COVID-19 على الغدة الدرقية .....
105	1.VIII الاضطرابات والأمراض المرتبطة بضعف الغدة الدرقية الناتج عن فيروس كورونا .
106	❖ الخلل المناعي .....
107	❖ الاضطرابات الفسيولوجية الكبرى .....
109	❖ العدوى الفيروسية.....
110	❖ الأمراض القلبية.....
112	❖ الالتهاب الرئوي.....
113	2.VIII العلاقة بين الإجهاد التأكسدي والالتهاب وفيروس SARS-COV-2 .
116	IX . فيتامين D و COVID-19.....
119	الخاتمة.....
	المراجع.....
	الملحق.....

# المقدمة

## المقدمة

اكتشفت الغدة الدرقية ورصدت وعولجت أمراضها منذ آلاف السنين، على الرغم من أن الغدة نفسها لم توصف أو تعطي لها تسمية سوى في عصر النهضة وسبقت هذا العصر العديد من المحاولات والبحوث لمعرفة البنية التشريحية للغدة الدرقية والتي وصفها ورسمها كل من " Leonardo da Vinci " (1500 م) و " Andreas Vesalius " (1553 م) وتوالت البحوث إلى أن توصل عالم التشريح " Thomas Wharton " عام 1656 لبنية الغدة والتي وصفها بالدرع لأنها تأخذ شكل درع الحرب. لم تكن بنية الغدة هي الهاجس الوحيد المراد اكتشافه فتعقيد هذه البنية جعلها محط دراسة العديد من العلماء. ففي سنة 1811 و1896 تم اكتشاف سر الغدة الدرقية وهو عبارة عن مركب كيميائي أطلق عليه اسم "اليود" والذي يعتبر ضروريا لعمل الغدة والتي تتجلى وظيفتها في تخليق نوعين من الهرمونات هما T3 و T4 واللذان تم اكتشافهما عام 1952 و اللذان يؤثران بشكل أساسي على معدل الأيض وتؤثر على جميع أنسجة الجسم تقريبا كذلك تزيد من معدل وقوة ضربات القلب ومعدل التنفس بالإضافة إلى امتصاص واستهلاك الأكسجين.

قد تتأثر الغدة الدرقية بعدة عوامل تختلف بين داخلية وخارجية أهمها الملوثات البيئية التي نتعرض لها يوميا بالإضافة للمعادن الثقيلة والتي تحدث على مستواها اضطرابات تؤدي إلى اختلالات وظيفية يمكن أن تسبب فرط او قصور في نشاط هذه الغدة.

على الرغم من أن الأكسجين هو الجزيء الأساسي للحياة، إلا أنه السبب الرئيسي في احداث أضرار على مستوى الغدة الدرقية من خلال تكوين الجذور الحرة وأنواع الأكسجين النشط (ROS) خلال التطور اذ تكيفت الكائنات الهوائية مع الأكسجين الموجود في الغلاف الجوي من خلال بناء أنظمة تقوم بعملية التمثيل الغذائي لجزيء الأكسجين. ومع ذلك، يمكن تضخيم هذا الإنتاج لأنواع الأكسجين النشطة (ROS) بشكل مفرط من خلال آليات فسيولوجية باتولوجية مختلفة، أو عوامل بيئية تؤدي الى خللاً في توازن المواد المؤكسدة والمواد المضادة للأكسدة و هذا ما يسمى بالإجهاد التأكسدي ويكون مصحوبا باستجابة التهابية تتمثل وظيفتها في استعادة سلامة الأنسجة والعمليات الفسيولوجية. يعد الجهاز المناعي الفطري جزءاً هاماً من الاستجابة الالتهابية وتشمل أنشطته احتواء العامل المُعدِّ والقضاء عليه وتعزيز إصلاح الأنسجة خاصة الاستجابة الالتهابية الناجمة عن عدوى فيروسية كالتي نعاني منها في الآونة الاخيرة. حيث طغى فيروس covid19 على العالم باسره تفشى المرض للمرة الأولى في مدينة ووهان الصينية في أوائل شهر ديسمبر عام 2019. أعلنت منظمة الصحة العالمية رسمياً في 30 يناير أن تفشي الفيروس يُشكل حالة طوارئ صحية عامة تبعث على القلق الدولي، وأكدت تحول الفاشية إلى جائحة يوم 11 مارس. أُبلغ عن أكثر من 194 مليون إصابة ب COVID-

19 في أكثر من 188 دولة ومنطقة حتى تاريخ 27 يوليو 2021، تتضمن أكثر من 4,170,000 حالة وفاة، بالإضافة إلى تعافي أكثر من مليون مصاب. وتعتبر الولايات المتحدة أكثر الدول تضرراً من الجائحة، حيث سجلت أكثر من ربع مجموع عدد الإصابات المؤكدة.

ينتقل الفيروس بالدرجة الأولى عند المخالطة اللصقية بين الأفراد، وغالباً عبر الرذاذ والقطيرات التنفسية الناتجة عن السعال أو العطاس أو التحدث. تسقط القطيرات عادةً على الأرض أو على الأسطح دون أن تنتقل عبر الهواء لمسافات طويلة.

و نتيجة لإمكانية فيروس SARS-COV الالتحام و التضاعف على مستوى الخلايا المضيفة و هذا ما يسبب الضرر الخلوي الذي ينجم عنه استجابة الالتهابية عنيفة أو سيئة التحكم ، مما يؤدي إلى آثار ضارة على الكائن الحي، ويمكن أن ينتج عنه العديد من الأمراض المزمنة مثل الأمراض الروماتيزمية الالتهابية، والأمراض الالتهابية المزمنة للجهاز الهضمي، والقصبات الرئوية. الأمراض الجلدية والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الفيروسية المزمنة مصحوبة أحياناً بإجهاد تأكسدي كبير.

يرتبط تطور فرط نشاط الغدة الدرقية وقصورها والإجهاد التأكسدي ارتباطاً وثيقاً بنوعية الحياة والنظام الغذائي يوفر الغذاء العديد من مضادات الأكسدة خاصة عن طريق الفيتامينات بالإضافة لمضادات الاكسدة المعدنية مثل النحاس و السيلينيوم و الزنك... وبالتالي، فإن اختلال التوازن الغذائي (فشل غذائي، نقص، نظام غذائي مفرط الغنى) يؤدي إلى تطوير الإجهاد التأكسدي عن طريق الحد من أنظمة الدفاع.

الهدف من هذه الدراسة هي إلمامة تاريخية لتوضيح العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وعملية الالتهاب والغدة الدرقية، وتوضيح مسؤولية أنواع الأوكسجين النشطة في ظهور بعض الأمراض الالتهابية المزمنة، وكذلك في الأضرار التي يسببها على مستوى الغدة الدرقية. وعلى هذا الأساس تم التطرق إلى :

- الغدة الدرقية و اضطراباتها.
- الاجهاد التأكسدي و النظام الدفاعي المضاد للتأكسد.
- العلاقة بين الالتهاب و الاجهاد التأكسدي و هرمونات الغدة الدرقية.
- فيروس SARS-COV-2 و الغدة الدرقية.

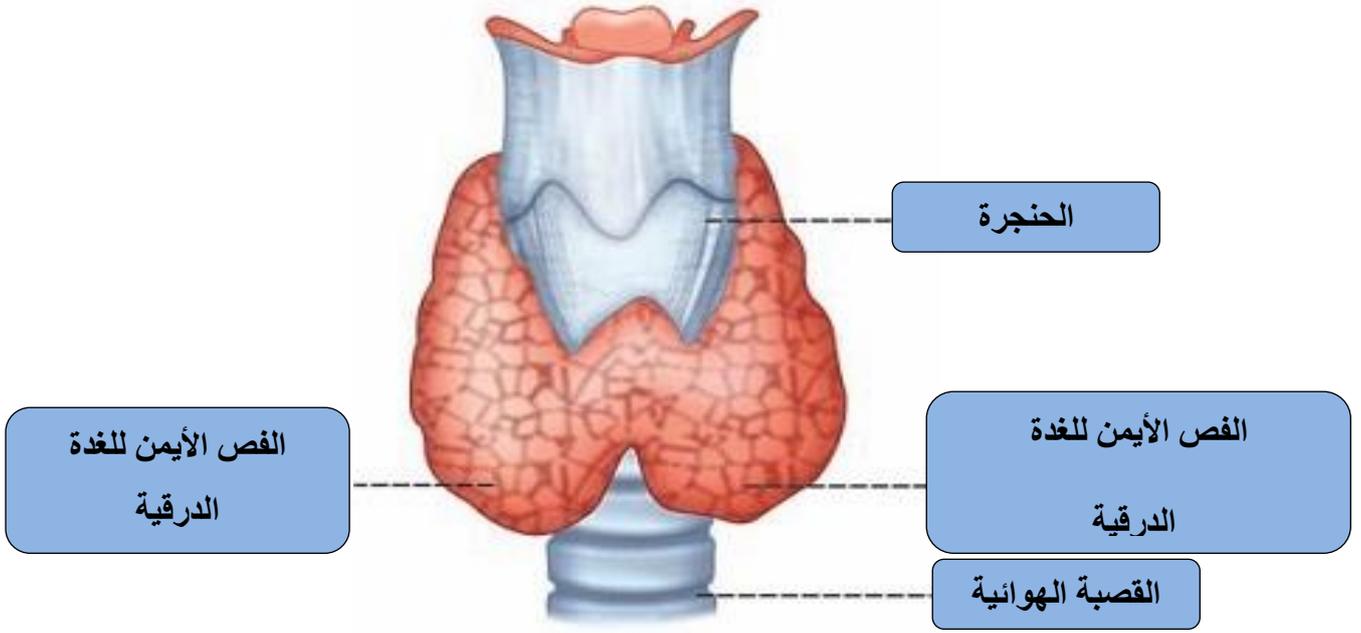
# الفصل الأول

الغصة المبرقة وأضطرأبانها

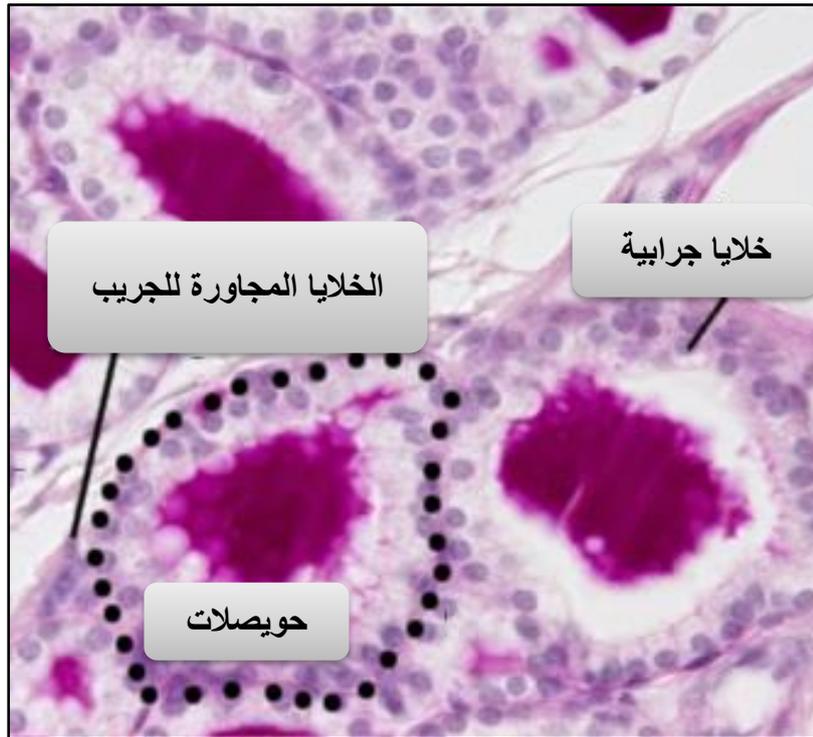
## I. الغدة الدرقية "The Thyroid Gland"

## I. 1- تعريف الغدة الدرقية

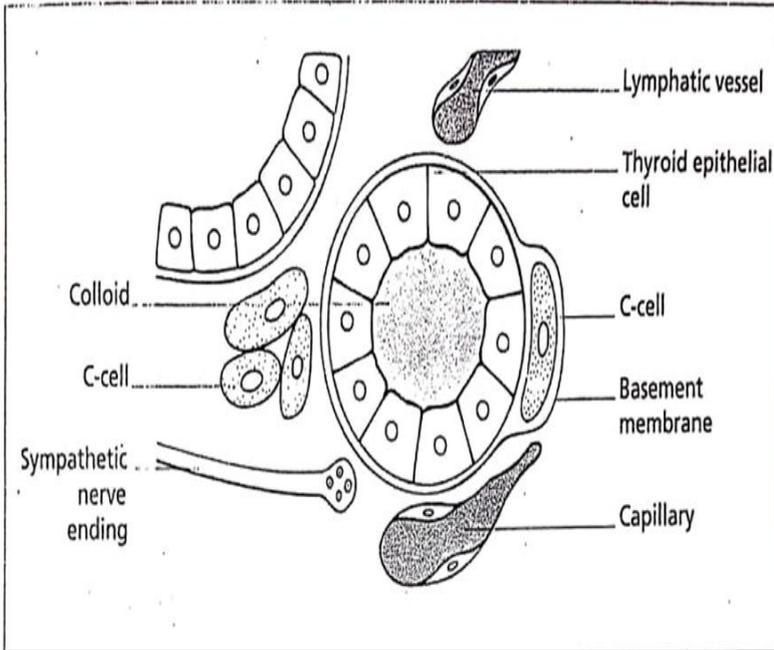
تعتبر الغدة الدرقية من أهم الغدد الصماء في جسم الإنسان إذ تقع في الجزء الأمامي من منتصف الرقبة أسفل تفاحة آدم مباشرة، وتحديداً بجانب كل من القصبة الهوائية والمريء والبلعوم، حيث تلتف حول الغضروف الحلقي وحلقات القصبة الهوائية العلوية وتتألف من فصين اثنين، حيث يرتبط الفص الأيمن بالفص الأيسر من خلال شريط رفيع من نسيج يسمى بالبرزخ (Isthmus The)، وهذا ما يعطيها شكل الفراشة (الشكل 1). تحتوي الغدة من 20 إلى 30 مليون جُريب حيث تتكون البطانة الداخلية لكل جريب من خلايا طلائية تدعى بالخلايا الحويصلية (Follicular Cells) وهي المسؤولة عن عملية الافراز ويتغير شكلها حسب نشاط وخمول الغدة، تتميز كل خلية جريبية بجانب قاعدي يحتوي على نواة وشبكة هيولية باطنة خشنة وجانب قمي كما يوجد نوع آخر من الخلايا شبه دائرية تتميز هذه الأخيرة بشبكة هيولية باطنة خشنة صغيرة وميتوكوندريا وجهاز غولجي كبير كما تتميز بوجود حبيبات افرازية تسمى بالخلايا C والتي تقوم بإفراز هرمون الكالسيتونين (Calcitonin). (الشكل 2) (Giulea et al., 2019). يحاط الجريب بشبكة كثيفة من الشعيرات الدموية والأوعية الليمفاوية التي تسمح بتبادل المواد الميتابوليزمية بين الدم والجريب وتحتوي لمعة الجريب على بروتين سكري يدعى الثيروجلوبيلين (Thyroglobulin) وهو عبارة عن سائل هلامي وهذا ما يوضحه (الشكل 2). (Giulea et al., 2019). على الرغم من اختلاف وزن الغدة الدرقية من شخص لآخر إلا أنه يتدخل في ذلك الوزن والجنس والحالات الفيسيولوجية وكذا مستويات اليود في النظام الغذائي إلا أنه يتراوح وزنها ما بين 15 إلى 20 غ. (Kaplan et al., 2015).



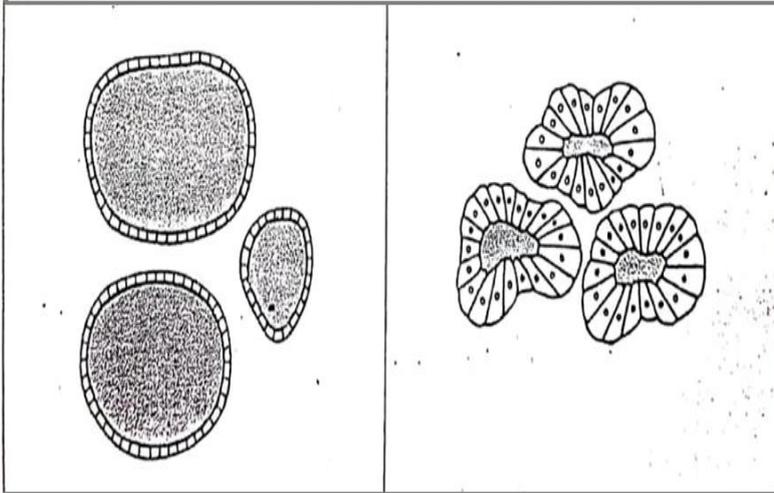
الشكل (1): بنية الغدة الدرقية (El kasuni, 2015).



الشكل (2): الخلايا الجريبية والمجاورة للجريب (Henry Gray et al., 1918)



حويصلات الغدة الدرقية (أ)



حويصلات مفرطة النشاط (ب)  
(Hyperactive Vesicles)

حويصلات غير نشطة (ج)  
(Inactive Vesicles)

البنية التشريحية للغدة الدرقية

الشكل (أ) يمثل حويصلات الغدة الدرقية حيث تتكون من كرات مجوفة من الخلايا الظهارية المكعبة والتي تمتلأ تجاوبها بالغرواني. يحيط بكل جريب غشاء قاعدي يحيط بالخلايا C في وضع مجاور للجريب.

في الفراغ بين الجريبية تتواجد على الشعيرات الدموية والأوعية اللمفاوية والنهايات العصبية.

الشكل (ب) يظهر الحويصلات مفرطة النشاط بخلايا طلائية عمودية طويلة.

الشكل (ج) تظهر الحويصلات غير نشطة مع الخلايا الظهارية للغدة الدرقية المسطحة وزيادة الغرواني.

الشكل (3): حويصلات الغدة الدرقية (Brook & Marshall,1996)

\*وعاء لمفاوي Lymphatic Vessel

\*غشاء دموي Membrane Blood

\*غشاء قاعدي Basal Membrane

\*الغرواني Colloid

\*خلية طلائية درقية Thyroid Epithelial Cell

\*نهاية عصب سمبثاوي Sympathetic Nerve Ending

\*جريب درقي Follicle Thyroid

\*خلايا C Cells

## I. 2- الدراسة التشريحية والنسجية للغدة الدرقية

## (Anatomical and Histological Study of The Thyroid Gland)

الغدة الدرقية هي غدة صماء حيوية مغطاة بالكامل بواسطة كبسولتين تتركب أساسا من نسيج ضام ليفي مرن يشكل الكبسولة الحقيقية. أما الغير حقيقية فتتكون من طبقة ما قبل القصبية الهوائية من اللفافة العنقية العميقة وشفيرة شعرية.

تتكون الغدة الدرقية من فصين، الفص الأيمن والفص الأيسر متصلان ببعضهما البعض بواسطة بنية وسيطة تسمى البرزخ أو الفص الثالث " الفص الهرمي " يمتد من حلقات القصبية الهوائية الثانية إلى الثالثة وله سطحان - أمامي وخلفي. ينمو البرزخ بشكل أكبر عند الإناث خلال فترة الحيض والحمل. (Esen et al., 2018).

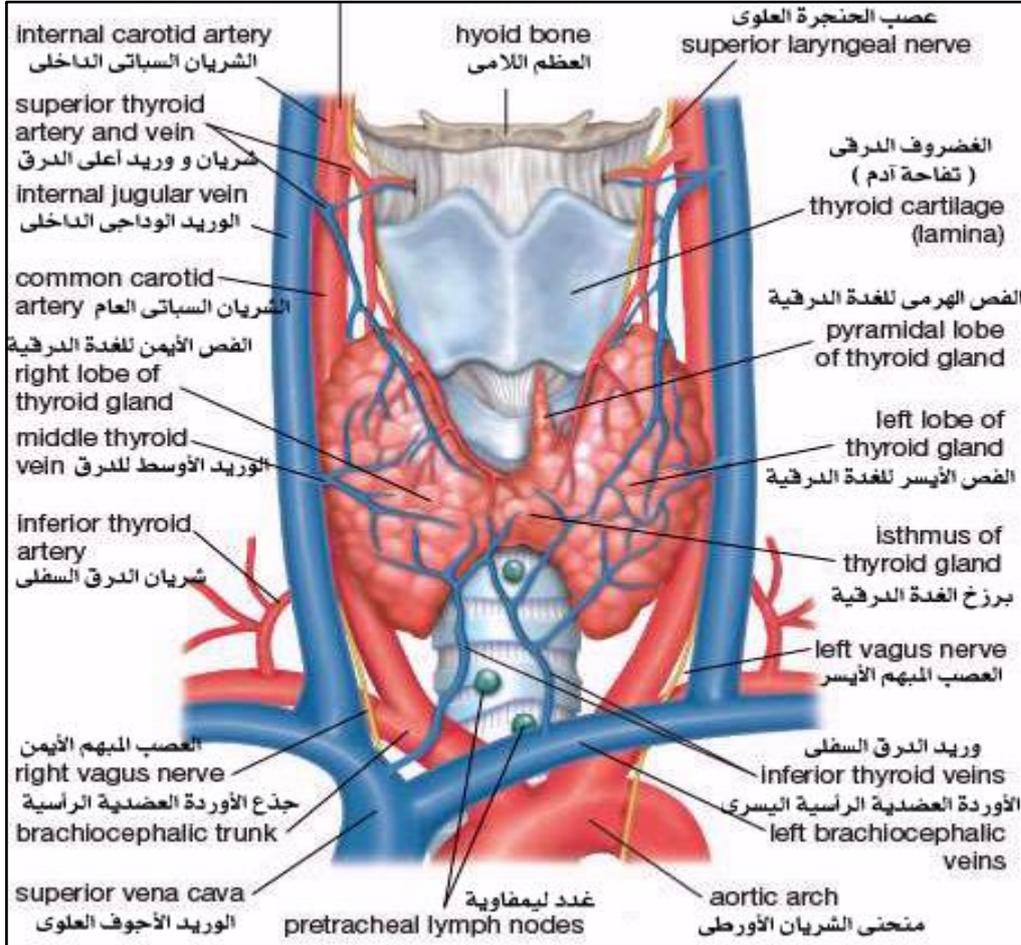
تمتد فصوص الغدة من منتصف غضروف الغدة الدرقية إلى حلقات القصبية الهوائية الخامسة، مخروطية الشكل ولها قمة، وقاعدة، وثلاثة أسطح تتمثل في سطح جانبي ووسطي وسطح خلفي جانبي، كما تحتوي على حافة أمامية وحافة خلفية. ترتبط الفصوص من الأمام بالجلد، واللفافة السطحية والعميقة، والبلايسما. في الجزء الخلفي، وترتبط بشفيرة غضروف الغدة الدرقية وحلقات القصبية الهوائية، وبشكل جانبي إلى الشريان السباتي الخارجي والوريد الوداجي الداخلي. تحتوي الفصوص على شريط ليفي / ليفي عضلي ويمتد من عنق الرحم الخامس إلى أول فقرات صدرية. (Chaudhary et al., 2013).

تتكون فصيصات الغدة الدرقية من عدد كبير من الوحدات النمطية تسمى جُريبات الغدة الدرقية وهي الوحدات الهيكلية والوظيفية للغدة الدرقية لها شكل كروي، تتكون من عدد كبير من الخلايا المكعبة تسمى الخلايا الجريبية هي مشتقات من الأديم الباطن وتفرز هرمونات الغدة الدرقية "رباعي يودوثيرونين (T4) مع كمية صغيرة من ثلاثي يودوثيرونين (T3) " على الرغم من أن معظم T4 يتحول لاحقاً إلى الشكل الأكثر نشاطاً T3، إلا أن كلاهما يؤثر على الخلايا المستهدفة بدرجات متفاوتة من التحفيز. تساعد هذه الهرمونات في تنظيم معدل الأيض الأساسي للجسم.

بين جريبات الغدة الدرقية أو داخل جدارها (الشكل 3)، نجد الخلايا C الصغيرة، والتي تعرف أيضا باسم الخلايا المجاورة للجريبات مشتقة من خلايا القمة العصبية وتفرز هرمون متعدد البيبتيد المعروف باسم الكالسيثونين الذي يساعد في ترسيب الكالسيوم والفوسفات في أنسجة الهيكل العظمي والأنسجة الأخرى مما يؤدي إلى نقص كلس الدم. تعمل جريبات الغدة الدرقية هذه كمقصورات تخزين للمادة الغروانية هو تيروجلوبولين، وهو بروتين سكري إفرازي للحمض إيجابي PAS. يتم تثبيت هذه البصيلات معاً بإحكام داخل شبكة دقيقة من الألياف الشبكية مع طبقة شعرية واسعة.

تعتبر الغدة الدرقية عبارة عن عضو وعائي غني بالشرابين الدرقية العلوية والسفلية (الشكل 4) وأحياناً عن طريق شريان إضافي يعرف باسم شريان الغدة الدرقية. يتم الصرف الوريدي عن طريق

الأوردة الدرقية العلوية والمتوسطة والسفلية. في بعض الأحيان قد يكون هناك وريد درقي رابع يسمى وريد كوشر. يأتي إمداد العصب بشكل أساسي من العقدة العنقية الوسطى، ولكن أيضا جزئياً من العقدة العنقية العلوية والسفلية (Rykova et al., 2019).



الشكل (4): البنية التشريحية للغدة الدرقية (Rykova et al., 2019).

## I. 3- مراحل التشكل الجنيني للغدة الدرقية

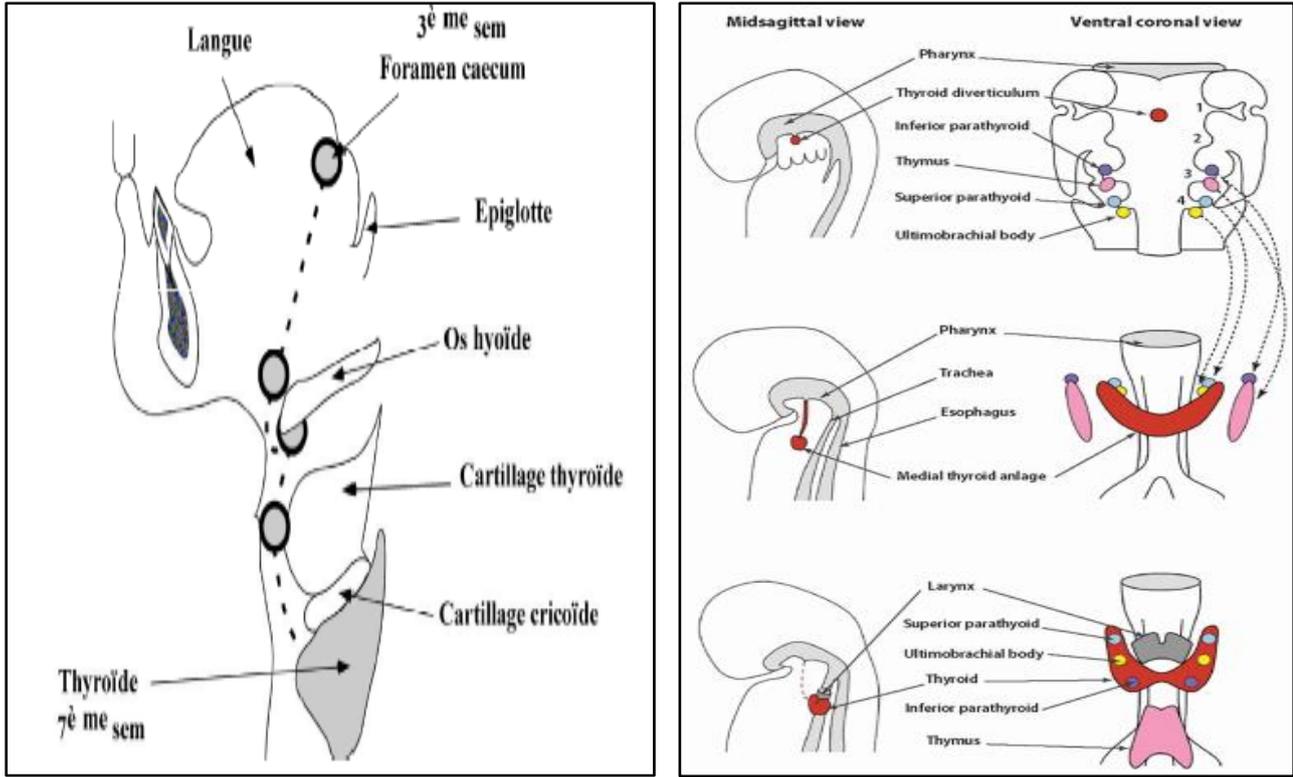
## (Embryonic Morphology of The Thyroid Gland)

الغدة الدرقية هي من بين الغدد الصماء التي تتشكل وتتطور أولاً حيث تبدأ عملية التشكل بعد 24 يوم من عملية الاخصاب.

تتكون الغدة أساساً في المرحلة الجنينية من نتوء بسيط يمكن ملاحظته بين الجزء الأمامي الجزء الخلفي من اللسان ومن ثمّة تنتقل منها إلى المنطقة الامامية من الرقبة، حيث يظهر النشاط الفعلي للغدة الدرقية في نهاية الشهر الثالث للتكوين الجنيني وبالتالي في هذه الفترة لا يمكن للمشيمة بأن تسمح بنفاذية الهرمونات الدرقية (الثيروكسين T4) و (ثلاثي يودوثيرونين T3) الخاصة بالأم و بالتالي فالجنين يعتمد على هرمونات الغدة الخاصة به وذلك لتخصص الحويصلات المميزة للغدة البالغة مع العلم أن الغدة تصل إلى حجمها الناضج عند الانسان في سن الخامسة عشر .

تنشأ الغدة الدرقية من طبقة الأديم الباطن للجزء الأمامي من القناة الهضمية للجنين. حيث تظهر بشكل انبعاث يشبه الكيس من السطح البطني للبلعوم. بعدها تتوسع النهاية البعيدة لهذا الانبعاث بشكل تدريجي وتصبح ثنائية الفصوص. أما للنهاية المتصلة بالبلعوم فتتضيق مكونة القناة الدرقية اللسانية التي تختفي فيما بعد. ويحتل فضا الغدة الدرقية موقعا أماميا بالنسبة للقنطرة الهوائية.

وتتكون الغدة الدرقية من فصين مرتبطين ببعضهما بواسطة البرزخ. وتقع الغدة الدرقية في الثدييات فوق القنطرة الهوائية أسفل الغضروف الذي يعد علامة التحديد لموقع الغدة الدرقية. ويلاحظ وجود بقايا القناة الدرقية اللسانية قرب البرزخ بشكل الفص الهرمي. في النهاية تتشكل الغدة الدرقية بوزن يتراوح من 15 إلى 20 غرام (الشكل 5) (Paul & Biddinger, 2016).



الشكل (5): التشكيل الجنيني للغدة الدرقية (Paul & Biddinger, 2016).

#### I. 4- فيزيولوجيا الغدة الدرقية (Thyroid Physiology)

الغدة الدرقية هي أكبر عضو متخصص من الناحية الوظيفية الغدية الصماوية في جسم الإنسان. تكمن وظيفتها من خلال افراز كميات كافية ولازمة أولا من هرمون T4 بكمية أقل من هرمون T3. تعزز هرمونات الغدة الدرقية النمو الطبيعي والتطور كما أنها تنظم العديد من وظائف العضوية الخاصة باستقرار هيموستازيا الوسط الداخلي (Homeostasis) بما فيها الطاقة والحرارة. بالإضافة إلى هذه الهرمونات تقوم الخلايا الجار جريبية (C Cells) الخاصة بالغدة الدرقية بإفراز هرمون الكالسيونين وهو عبارة عن بيبتيدي يتكون من 32 حمض أميني يتدخل هذا الهرمون في تنظيم استقلاب الكالسيوم والفوسفور والذي يعتبر ضروريا للاستقرار الداخلي للكالسيوم. Calcium (Homeostasis) (Greenspan, 1994).

حوالي 93 % من الهرمونات النشطة ميتابوليزما والمفرزة بواسطة الغدة الدرقية هي عبارة عن ثيروكسين (T4) و7% عبارة عن Tri-Iodo- Thyronine (T3) وفي النهاية يتحول كل T4 على مستوى الأنسجة إلى T3 لهذا السبب فإن كل منهما يعتبر ضروريا من الناحية الوظيفية. وعلى الرغم من تشابه الهرمونين من الناحية النوعية إلا انهما يختلفان في سرعة وشدة الفعالية إذ يعتبر T3 أكثر فعالية بأربعة أضعاف من T4 لكنه يتواجد في الدم بكميات أقل بكثير وكذلك مدة نصف عمر T3 أقل بالمقارنة مع T4 (Braverman & Wager, 1992).

**I. 1-4 ميتابوليزم الايودين (Iodine Metabolism)**

يدخل الأيودين جسم الإنسان من خلال تناول الطعام أو عن طريق شرب الماء على شكل أيوديد أو أيون اليود Iodate Ion يتحول هذا الأخير إلى أيوديد في المعدة. تعمل الغدة الدرقية على تركيز أي تجميع اليوديد واصطياديه اي اقتناصه، حيث يغتر العنصر الأساسي لتخليق الهرمونات الدرقية.

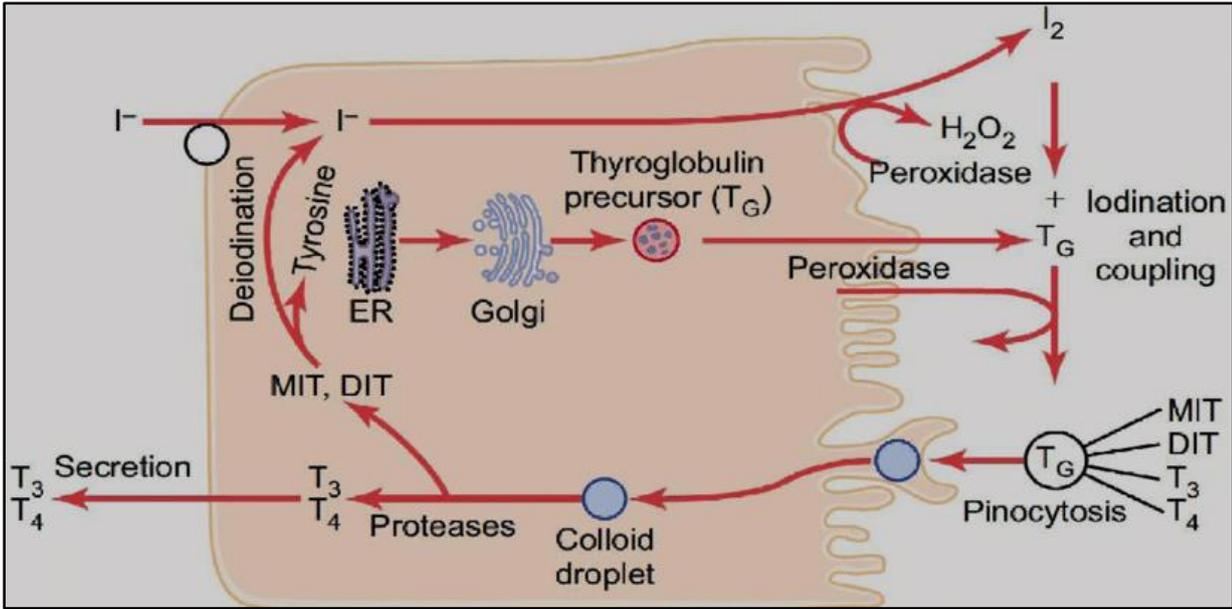
إن الجرعة الموصى بها لليود تساوي 150 ميكروجرام في اليوم وإذا أخذت جرعة بكمية أقل من 50 ميكروجرام في اليوم يؤدي هذا إلى خلل في الغدة الدرقية إذ تصبح غير قادرة على الافراز الهرموني بشكل كافي. وبالتالي يصبح امتصاص الأيوديد من الأنبوب المعدي المعوي ويتم توزيعه في السوائل خارج خلوية مثل الافراز اللعابي والافراز الثديي.

إن تركيز الأيوديد الغير عضوي في السائل الخارجي خلوي عادة ما يكون منخفضا تماما وذلك بسبب الإزالة السريعة للأيوديد بواسطة الامتصاص الدرقي والتصفية الكلوية.

**(Braverman & Cooper, 1992).**

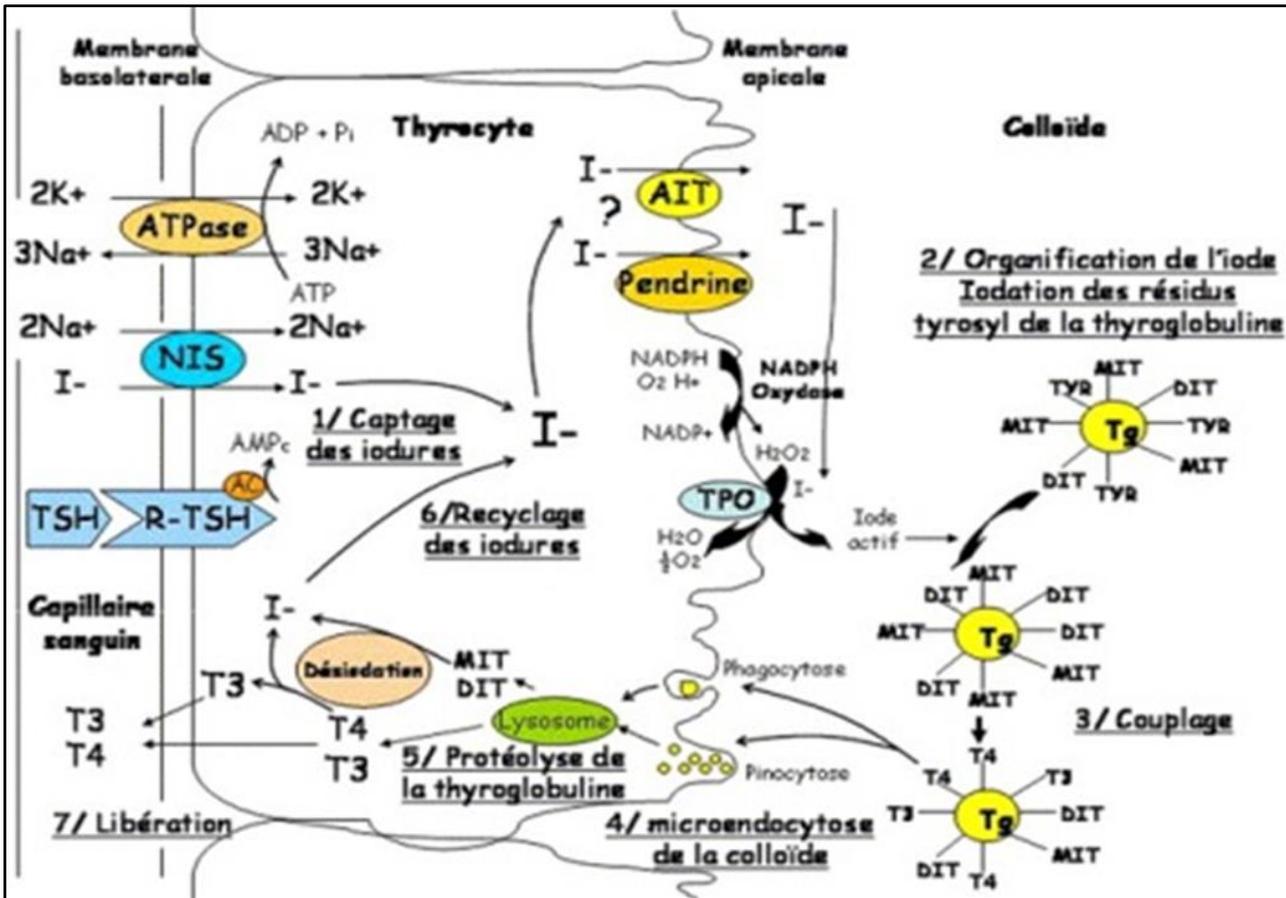
يتم النقل النشط للأيوديد من المصل عبر الغشاء القاعدي للخلايا الجريبية بواسطة الناقل النشط NIS (Symporteur Iodide and Sodium) تأخذ الغدة الدرقية تقريبا 115 ميكروجرام من الأيوديد في ظرف 24 ساعة. 75 ميكروجرام من الأيوديد تستعمله لتخليق هرمونات الغدة الدرقية ويخزن في الثيروجلوبولين، وتتسرب الكمية المتبقية إلى مجمع السائل الخارج خلوي.

مجمع الدرقي للأيودين العضوي كبير جدا إذ يقدر وتقريبا من 8 إلى 10 ملغرام ويمثل مخزن الهرمون تيروزينات المؤيدنة (Iodonated Tyrosines) 75 ميكروجرام من مجمع هذا التخزين تحرر يوميا في الدورة الدموية وغالبا ما يكون مرتبطا بثيروكسين المصل و60 ميكروجرام من الأيوديد تعود إلى مجمع الأيوديد وحوالي 15 ميكروجرام يترافق مع الجلوكورونيد (Glucoronide) أو السلفات (Sulfate) في الكبد ويتم قذفه أو اخراجه في البراز، وبما أن معظم كمية الأيوديد الغذائي يتم افرازه في البول حيث تقدر كميته في الافراز البولي خلال 24 ساعة يعتبر مؤشر ممتاز من المدخول الغذائي (الكمية الغذائية). خلال 24 ساعة الأيودين النشط اشعاعيا المأخوذ من طرف الغدة الدرقية يتناسب عكسيا مع حجم الأيوديد الغير عضوي ومتناسب طرديا مع نشاط الغدة الدرقية (الشكل 6) (Bergman, 1990).



الشكل (6): الآلية الخلوية الدرقية لنقل اليود (Guyton & Hall, 2006).

I. 2-4 تخليق هرمونات الغدة الدرقية (Synthesis of Thyroid Hormones)



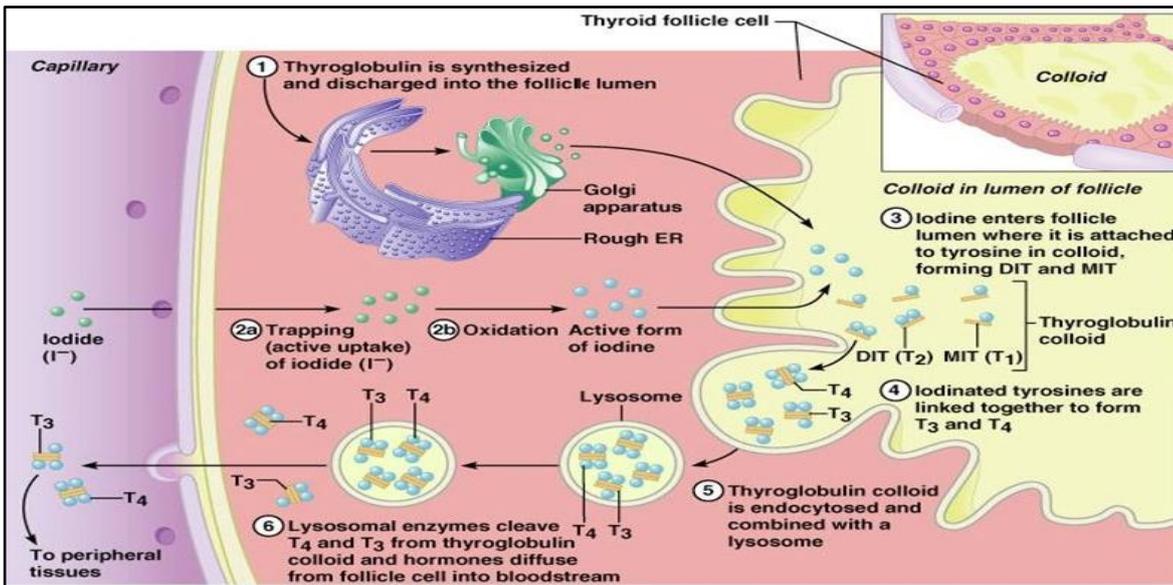
الشكل (7): وظيفة نقل اليود على مستوى الغدة الدرقية (Fanny- Waltz, 2011).

داخل الغدة الدرقية، يشارك اليود في مراحل متتالية في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية (الشكل 7).

حيث تعد قطبية الخلايا الدرقية عنصرًا أساسيًا لحدوث التخليق الحيوي لهرمونات الغدة الدرقية إذ يتم هذا التوليف في أربع خطوات فالخطوة الأولى يتم فيها التقاط اليود لأول مرة على مستوى الغشاء الجانبي ويتم نقله إلى الوسط داخل الخلايا مقابل التدرج الكهروكيميائي بفضل مؤشر NIS ( $Na^+/I^-$ ) ثم يتم نقله عبر الغشاء القمي بواسطة عملية نقل سلبي يتم توفيرها جزئيًا على الأقل بواسطة البندرين (Pendrin (PDS). مرة واحدة في الغرواني (Colloid)، ثم يتأكسد اليوديد على الفور بواسطة Thyroperoxidase (TPO) في وجود Peroxide Hydrogen ( $H_2O_2$ ) ثم يتم ربطه بمخلفات التيروسين الخاصة بـ Thyroglobulin (Tg). وهكذا يتم الحصول على بقايا مونويدوتيروسين (MIT) وديودوتيروسين (DIT). تتشكل سلائف الهرمون، Tg-T3 و Tg-T4، عن طريق اقتران هذه البقايا في أزواج ويتم تخزينها في الغرواني (Colloid) إذا استدعت الضرورة عندما يحين الوقت، يتم إدخال Tg المعالج باليود ثم توجيهه إلى الجسيمات الحالة حيث تشق الإنزيمات هرموني T3 و T4 بالإضافة إلى بقايا MIT و DIT غير المستخدمة. تفرز الهرمونات في مجرى الدم حيث يتم نقلها بواسطة ناقلات البروتين. بقايا MIT و DIT غير المستخدمة يتم إزالتها بواسطة نازعة اليودوتيروسين Iodotyrosine للسماح بإعادة استخدام اليوديد أو التخلص منه (Pierre, 1995).

تمر عملية التخليق الحيوي لهرمونات الغدة الدرقية حيث تبدأ أساسًا من دورة اليوديد وتمر

بسلسلة من المراحل في الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية التي يمكن تلخيصها في الشكلين : 8 و 9



الشكل (8): التخليق الحيوي لهرمونات الغدة الدرقية (Jerome & Hershman, 2020).

**A. اقتناص اليود (Iodine Trapping)**

عملية اقتناص اليود هي العملية الأولى والأساسية في بدء عملية التخليق حيث يتم امتصاص اليود من الغذاء بنسبة 15 إلى 30 % بشكل فعال بواسطة الغشاء القاعدي للخلايا الجريبية للغدة الدرقية بواسطة (Symporteur Iodide and Sodium (NIS). هو عبارة عن ناقل نشط يقوم بإدخال جزيئين الصوديوم وأيون من اليود ( $I^-/Na^+$ ) وفق التدرج الكهروكيميائي إلى الغرواني.

**B. تخليق سوابق الثيروجلوبولين (Thyroglobulin Precursors Synthesis)**

بروتين سكري (Glycoprotein) يقدر وزنه الجزيئي بحوالي 660 كيلودالتون يتم تركيبه على مستوى الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية ويخزن في المادة الغروانية يتم هجرتها إلى القطب القمي ويظهر على شكل حويصلة تمر في التجويف الجريبوي ويعتبر المكون الأساسي لبروتينات الغدة الدرقية. له بنية متجانسة تتكون من 4 مناطق متميزة، 3 نطاقات متكرر غنية بالحمض الأميني Cystéine (Tg1\_Tg2\_Tg3) ومجال يشبه (Cholinesterase)(CHEL)(الطرف C للجزيئي) وهو مماثل للغاية مع الاستيل كولين (Acetyl-Choline).

يتم استيعاب Thyroglobulin عن طريق البلعمة الخلوية (Endocytosis). عندما ترتفع مستويات هرمون TSH في الدم، يتم تحفيز جميع مراحل التخليق الحيوي لهرمون الغدة الدرقية وإطلاقه إذ يخضع الثيروجلوبولين الداخلي لانقسام بروتيني بواسطة الجسيمات الحالة.

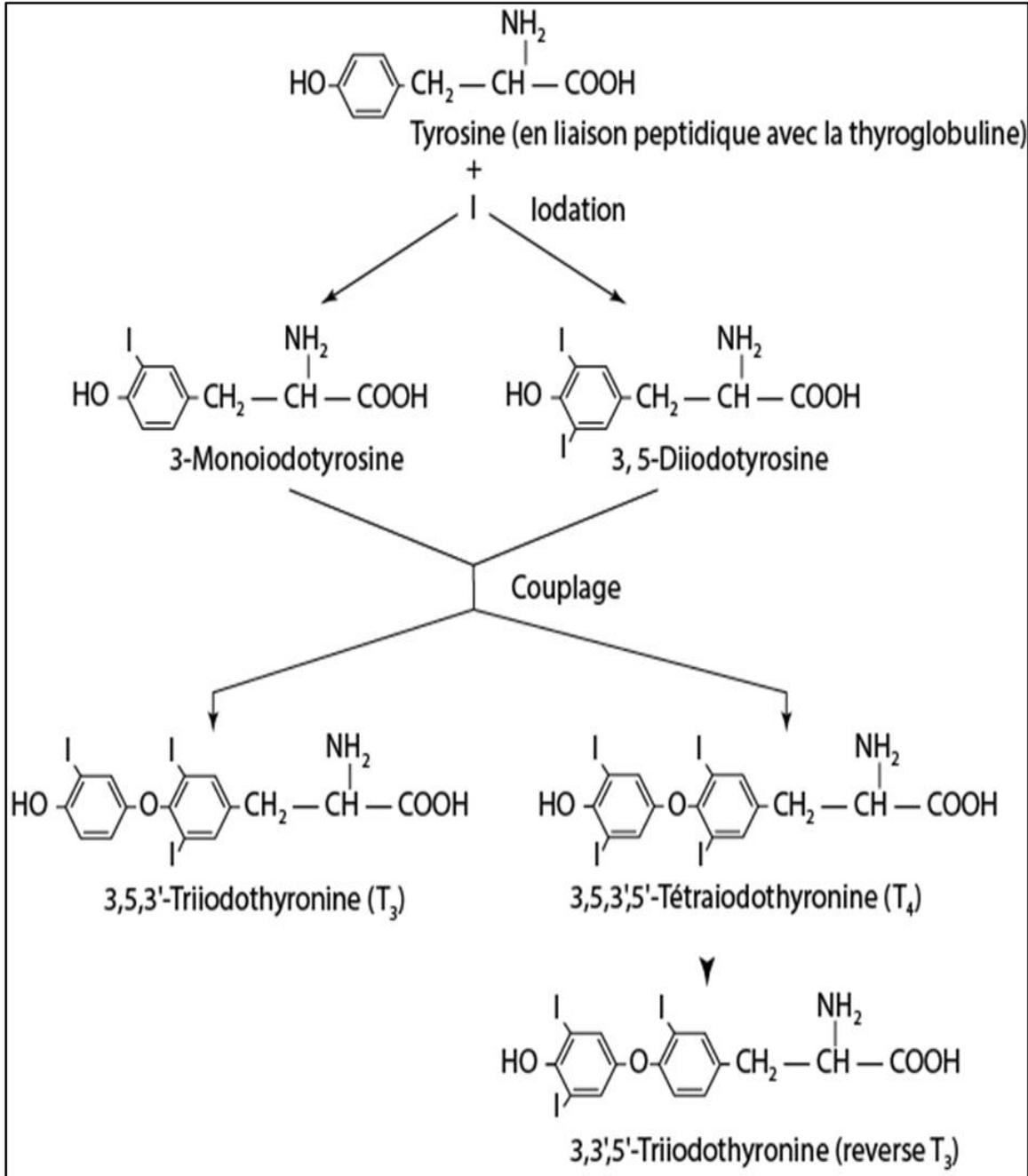
(Dedieu et al., 2010 & Braverman & Cooper, 2012).

**C. الأكسدة والارتباط بمجمعات التيروسين والاقتران****(Oxidation, Tyrosine Group Binding and Conjugation)**

يتم تأكسد الأيوديد فور دخوله إلى الغروانية بواسطة ثيروبيروكسيدياز (TPO)(عبارة عن أوكسيدوروديكيتاز (Oxidoreductase) يشفر بواسطة الجين (TOP3) في وجود بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) تسمى هذه العملية بتنشيط اليود. (Iodo Activation). ويتم ارتباط اليود بنواة الثيروسين في الثيروغلوبولين لتشكيل أحادي يودوثيروسين (MIT) (Mono Iodo Tyrosine) و Di-iodo Tyrosine (DIT) تتكاثف هذه الأخيرة وتقترب منثنى منثنى لتشكيل الرباعي يودوثيروسين (T4, Thyroxine) والذي يشارك بشكل كبير في إعادة امتصاص الجلوكوز المعوي. يتواجد هذا الهرمون بنسبة 90% في الدم ويتميز بصف عمر طويل الأمد نسبياً.

(Carvalho & Dupuy, 2017).

إن إزالة جزيئة واحدة من يود الثيروكسين يشكل ثلاثي يودثيروزين (Tri-iodotyrosine) تقدر كميته ب 5٪. يتم تحويل T4 إلى T3 على مستوى الأنسجة المستهدفة بواسطة انزيم Iodo Thyronine 5'deiodase والذي يتواجد نوعين منه، الأول يتواجد على مستوى الغدة الدرقية، الكلى والكبد والنوع الثاني يتواجد بشكل خاص في الدماغ. هرمون T3 هو الصورة النشطة والتي لها تأثير أقوى 4 مرات بالمقارنة مع T4 هذا الأخير يؤثر على جميع العمليات الفسيولوجية للجسم بما في ذلك النمو والتطور والتمثيل الغذائي (Sharifi et al., 2020).



الشكل (9): هرمونات الغدة الدرقية (Jerome & Hershman, 2020).

## I. 3-4 تخزين وافراز هرمونات الغدة الدرقية

## (Storage and Secretion of Thyroid Hormones)

تخزن هرمونات الغدة الدرقية على مستوى الغروانية (Colloid)، ونتيجة للتحلل المائي للثيروغلوبولين (Tg) بواسطة جسيمات حالة يتم شق هرموني T4 و T3 بالإضافة إلى ذلك يتم استقلاب MIT و DIT الناتج عن التحلل البروتيني Thyroglobulin في الغدة الدرقية إلى اليوديد والثيروزين بواسطة نازع اليودوتيروزين (Dehal) الذي يعتمد على نيكوتيناميد فوسفات الأدينين ثنائي النوكليوتيد واستخدام أحادي نوكليوتيد الفلافين (FMN) كعامل مساعد للسماح بإعادة استرجاع اليوديد من أجل تخليق هرموني جديد أو التخلص منه، أما هرمونات T3 و T4 يتم إطلاقها بنسبة T3 (20%) و T4 (80%) في مجرى الدم بمساهمة ناقل أحادي الكربوكسيل (SLC16A2) MCT8 وترتبط أيضا بالبروتينات الخاصة TBG والهرمون الرابط للألبومين (TBPA) لتنتقل إلى الخلايا المستهدفة (Braverman & Cooper, 2012).

يتراوح المعدل الطبيعي للثيروكسين (T4) من 70 إلى 150 نانومول/لتر، أما الثيروكسين الحر (fT4) فيتراوح تركيزه بين 10 إلى 22 بيكرمول/لتر، يبلغ نصف عمره حوالي سبعة أيام وبالنسبة لـ T3 يكون تركيزه في الحالة الطبيعية ما بين 3 إلى 6 بيكرمول/لتر، ويبلغ نصف عمره حوالي يوم واحد.

## I. 4-4 دور هرمونات الغدة الدرقية (The Role of Thyroid Hormones)

تلعب الهرمونات الدرقية دورا فعالا تنظيميا يمس جميع الوظائف العضوية (التمثيل الغذائي والنمو والمناعة والتطور) كما تساهم في ثبات وتنظيم الهيموستازيا الوسط الداخلي. (الشكل 11)

## A. تأثير هرمونات الغدة الدرقية على الوظيفة الجنسية

في حالة الافراز الطبيعي لهرمونات الغدة الدرقية تكون الوظيفة الجنسية طبيعية. أما في حالة نقص في مستويات هذه الهرمونات عند الرجال يتسبب في فقدان الرغبة الجنسية، وغازارة الطمث وحتى انقعه وعدم انتظام الدورة الشهرية عند النساء. من ناحية أخرى الزيادة المفرطة تسبب عجز جنسي عند الرجال وقلة الطمث عند النساء (Sanogo, 2020).

## B. تأثير هرمونات الغدة الدرقية على التمثيل الغذائي

يعمل هرمون T3 على تغيير التعبير الجيني للجينات المسؤولة عن الانتاج الخلوي لبعض البروتينات والهرمونات. حيث تتضمن هذه الجينات PPAR-Gamma وNFR1 وNFR2 وعوامل

النسخ الأخرى التي تعمل معها. بالإضافة إلى ذلك فإن T3 يعمل بالتعاون مع مستقبلات فيتامين ا (PXR) ومستقبلات الفيتامين د (VDR) ويؤثر على كل من القلب والعضلات والأنبوب الهضمي والمخ ونمو العظام وتنظيم حرارة الجسم. (Zhang & Alazar, 2000).

### 1. تأثير كل من هرمون T3 وهرمون T4 على تمثيل الكربوهيدرات

تزيد الهرمونات الدرقية من استهلاك الاكسجين وإعادة امتصاص الجلوكوز في الامعاء، العضلات والنسيج الدهني وذلك من خلال تحفيز عملية Gluconeogenesis و Glycogenolysis بالإضافة إلى ذلك فهي تحفز بناء الجلايكوجين في وجود الانسولين ورفع استعمال الجلوكوز (Glucose).

تناسب مستويات T3 و T4 ومستويات الانسولين طردا وغالبا ما يترافق ضعف الغدة بمقاومة الانسولين حيث يؤدي ارتفاع معدل T3 ، T4 إلى تحسين انتاج الأنسولين والتحكم في نسبة الجلوكوز في الدم الناتج عن تحليل الجلايكوجين. اما انخفاض معدل الهرمونين يحفز الجسم على زيادة بناء الجلايكوجين في وجود الأنسولين.

### 2. تأثير كل من هرمون T3 وهرمون T4 على تمثيل الدهون

تعمل التراكيز المنخفضة لـ T3 على تنبيه عملية التمثيل الغذائي للدهون وتخليق الكولسترول وهذا ما يزيد من تركيز الاحماض الدهنية في البلازما وينعكس هذا بزيادة الكتلة الحجمية للجسم. في التراكيز المرتفعة لهرمون T3 ، T4 يزيد معدل الأكسدة الخلوية للأحماض الدهنية (Bêta Oxidation) أي هدم الدهون وبناء الأجسام الكيتونية (Ketogenesis) وينعكس هذا بانخفاض وزن الجسم (Sanogo, 2020).

### 3. تأثير كل من هرمون T3 وهرمون T4 على تمثيل البروتين

في الحالة الفسيولوجية العادية لـ T3 ، T4 يتم بناء وتخليق البروتينات اللازمة لبناء العضوية فيزداد نمو الجسم بشكل طبيعي. في حالة قصور في الغدة الدرقية تنخفض مستويات T3 و T4 وهذا ما ينعكس سلبا على النمو وذلك من خلال تثبيط تركيب وتخليق مختلف البروتينات رغم التراكيز العادية من هرمون GH (growth hormone). في حالة فرط نشاط الغدة اي التراكيز العالية من T3 و T4 يحدث نمو سريع في المراحل الأولى يليه توقف النمو في سن المبكرة وهذا راجع إلى هدم البروتينات بسبب النسب المرتفعة من T3 و T4. (Sanogo, 2020).

**C. تأثير هرمونات الغدة الدرقية على مستوى الأنسجة**

تتواجد الهرمونات الدرقية في جميع الخلايا وبالتالي فهي تشارك في تنظيم عدد كبير من الوظائف النسيجية.

على مستوى القلب: تؤثر في تقلص عضلات القلب وتحسين معدلات وحجم ضربات القلب كما تزيد من وصول الاكسجين إلى الأنسجة.

يؤدي انخفاض مستويات الهرمونات الغدة الدرقية إلى انخفاض دقات القلب بينما فرط نشاطها يؤدي إلى عدم انتظامها.

على مستوى العضلات: تتحكم هرمونات الغدة الدرقية T3 و T4 في استقلاب الكرياتين (Creatinine). يؤدي نقص هذه الأخيرة إلى زيادة حجم العضلات وضعفها واسترخائها بعد الانقباض، بينما ارتفاع مستوياتها يؤدي إلى ضمور ورعاش عضلي حاد (Wannissorn, 2019).

**D. تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية على نمو وتطور الجهاز العصبي**

تعتبر هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للنمو والتطور خاصة على مستوى الجهاز العصبي والعظام نمو وتطور الجهاز العصبي المركزي، تشارك هرمونات الغدة الدرقية في الية نضج وانشاء الجهاز العصبي وكذلك النخاع خلال الاشهر الأولى من الحياة. حيث يتوجب الوجود المطلق للهرمونات الدرقية للتطور الطبيعي للدماغ عند الرضع. يرافق نقص هذه الهرمونات خلال هذه الفترة تخلف عقلي دائم لا رجعة فيه. بالنسبة للبالغين يؤدي فرط نشاط الغدة إلى الاستثارة والتهيج وعدم الاستقرار العاطفي (Wannissorn, 2019).

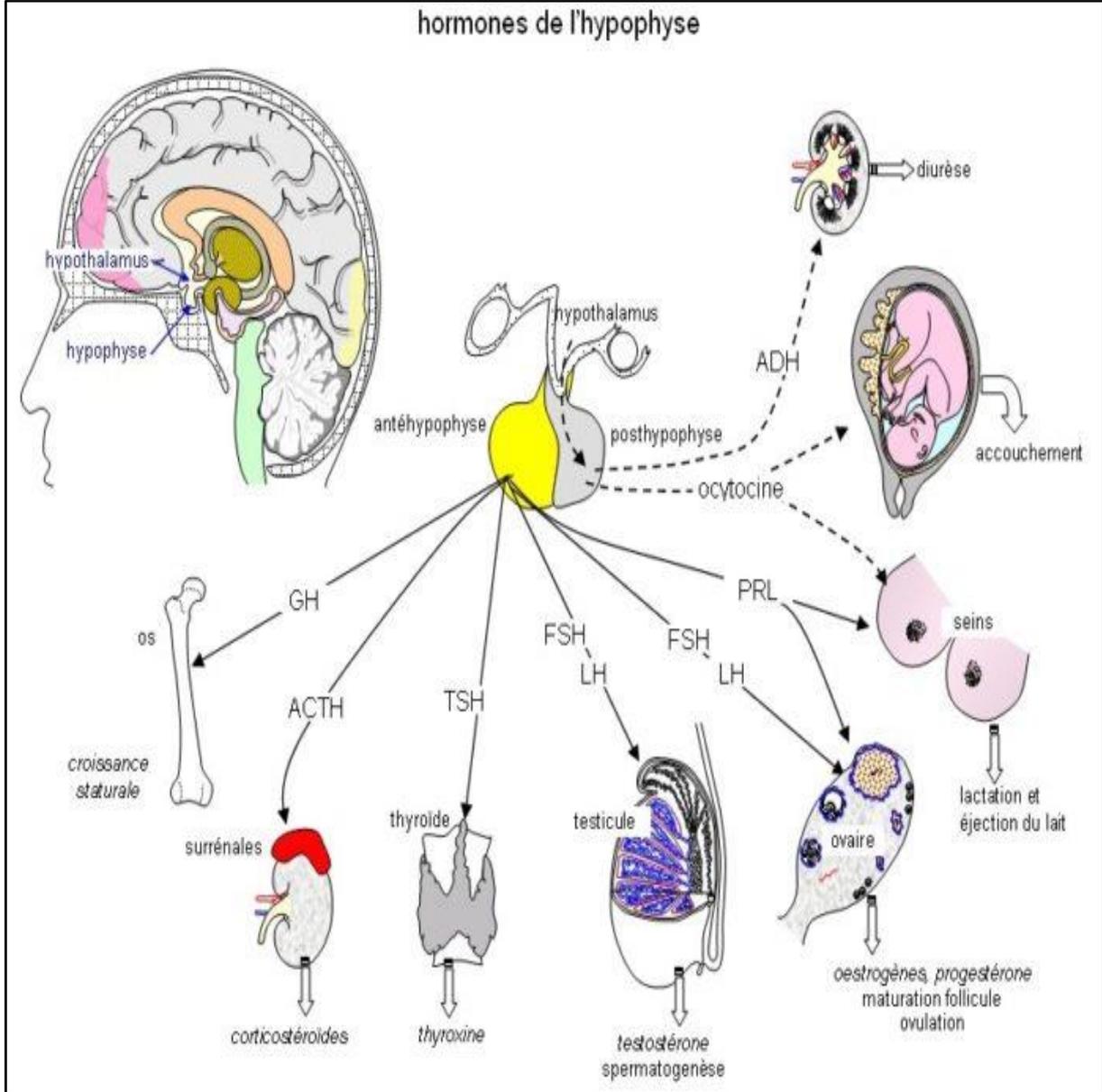
**E. تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية على نمو وتطور الهيكل العظمي**

خلال فترة تكون الجنين لا تكون هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للنمو بقدر ضرورتها لتمايز العظام ونضجها. بعد الولادة تصبح ضرورية لنمو العظام وتتحكم في نضجها وتمايزها وذلك بالتعاون مع هرمون النمو (GH) Growth Hormon)) حيث يعزز تكوين الغضروف ونموه بينما T4 و T3 تعمل على نضج وتحول الغضروف إلى مادة عظمية وإعادة تشكل عظام البالغين.

يؤدي قصور الغدة الدرقية في الطفولة إلى نقص النمو أي تكون العظام قصيرة وهذا ما يعرف بالقزامة. أما فرط نشاط الغدة الدرقية فيؤدي إلى حدوث هشاشة العظام (Wannissorn, 2019).

**F. تأثير كل من هرمون T3 وهرمون T4 على جهاز المناعة**

تمتلك الخلايا المناعية مستقبلات لهرمون T3 حيث أن الزيادة في معدلاته تحفز نمو وزيادة حجم الخلايا في الغدة الصعترية، كما يعمل على تعزيز الخلايا القاتلة الطبيعية (NQ) وتنظيم عدد الخلايا البدنية العصبية التي تطلق الهيستامين (Histamine) كاستجابة مناعية التهابية حيث يقلل لهذا الأخير من T3 و T4 لفترة قصيرة تقدر بـ 15 إلى 30 دقيقة (Provincial & Fabris, 1990).



الشكل (10): دور هرمونات الغدة الدرقية على مستوى الخلايا المستهدفة

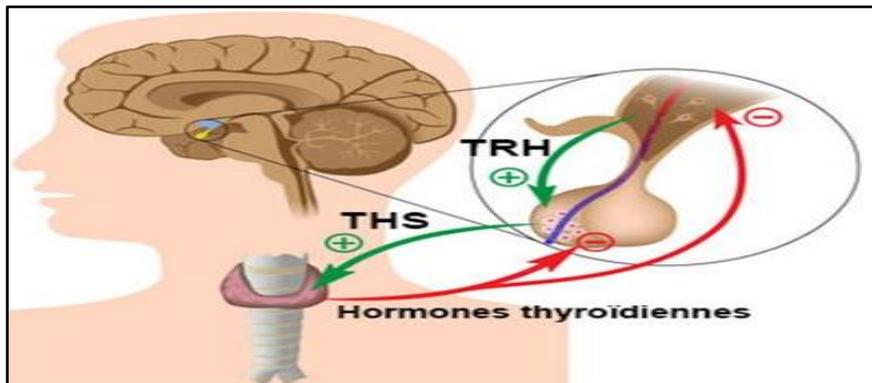
## I. 5- المراقبة الرجعية لهرمونات الغدة الدرقية

**Retroactive Monitoring of Thyroid Hormones**

تحدث عملية تخليق هرمونات الغدة الدرقية تحت مراقبة سريرية ونخامية تتم من خلال إفراز هرمونات عصبية تبدأ بهرمون (Thyrotropin-Releasing Hormone) TRH المفرز من تحت المهاد البصري (Hypothalamus) المحفزة للغدة النخامية على إفراز هرمون TSH (Thyrotropin-Stimulating Hormone) الذي يعمل كمنبه يتحكم في الإنتاج والإفراز الهرموني الدرقي من خلال المراقبة الرجعية إذ يرتبط TSH بمستقبله أي مستقبل هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSHr)، الذي ينتمي إلى عائلة مستقبلات بروتين G عبر الغشاء، والتي يتم التعبير عنها على المستوى الجانبي للغشاء الدرقي. يؤدي اقتران الهرمون / المستقبلات بشكل أساسي إلى اقتران  $GS\alpha$  وبالتالي إلى تنشيط (Adenylate Cyclase) وبالتالي: ففي حالة ارتفاع مستويات هرمونات الغدة الدرقية في الدم يتنبه تحت المهاد البصري والغدة النخامية فيؤدي ذلك إلى انخفاض إفراز كل من TRH و TSH وبالتالي تثبيط إنتاج وإفراز T4 و T3 تسمى هذه العملية بالمراقبة الرجعية الموجبة. (Positive Feedback Control) (الشكل 10).

وفي حالة انخفاض مستويات هرمونات T4 و T3 يتم تحفيز كل من هرمون TRH و TSH من قبل تحت المهاد البصري والغدة النخامية على الترتيب مما ينبه الغدة الدرقية على إنتاج وإفراز هرمونات T3 و T4 تسمى هذه العملية بالمراقبة الرجعية السالبة (Negative Feedback Control) (الشكل 10) تؤدي كل من المراقبة الرجعية السالبة والموجبة إلى استقرار كبير في مستوى هرمونات الغدة الدرقية في الدم.

(Halimi et al., 1959 ; Wilson et al., 1968 ; Weiss & Grollman, 1984).



الشكل (11): المراقبة الرجعية لهرمونات الغدة الدرقية (Caroline Chaine, 2019).

## II. اضطرابات الغدة الدرقية (Thyroid Disorders)

الغدة الدرقية من الغدد الصماوية التي لها تأثير فعال على جميع وظائف العضوية حيث تكمن فيسيولوجيا الغدة في افراز هرمونات T3 و T4 بصورة طبيعية ومنتظمة تعمل على تحفيز جميع انسجة الجسم على التمثيل البروتيني و الغلوسيدي والليبيدي وكذلك تنظيم تقلصات القلب و النمو و انتاج الحرارة وكذا الوظيفة الجنسية والهضم.

فعلى الرغم من تحكم هذه الهرمونات في هييموستازيا العضوية إلا أنّ أي زيادة أو نقصان في مستوياتها يؤدي إلى اضطرابات وخيمة تسبب خلل وظيفي من جميع النواحي تترجم مظهره من خلال تدهور الحالة الجسمية (زيادة أو نقصان في الوزن) و تعب و خمول و امسك و عدم انتظام الدورة الشهرية وانقطاعها في بعض الاحيان وبصورة خاصة يسبب هذا الخلل عند الحوامل اجهاضات متكررة أو عدم اكتمال نمو الجنين. اما الرجال فقد يسبب إما عجز جنسي أو فقدان الرغبة الجنسية.

(Wilson et al.,1968 & Weiss & Grollman, 1984).

### II. 1- قصور الغدة الدرقية (Hypothyroidism)

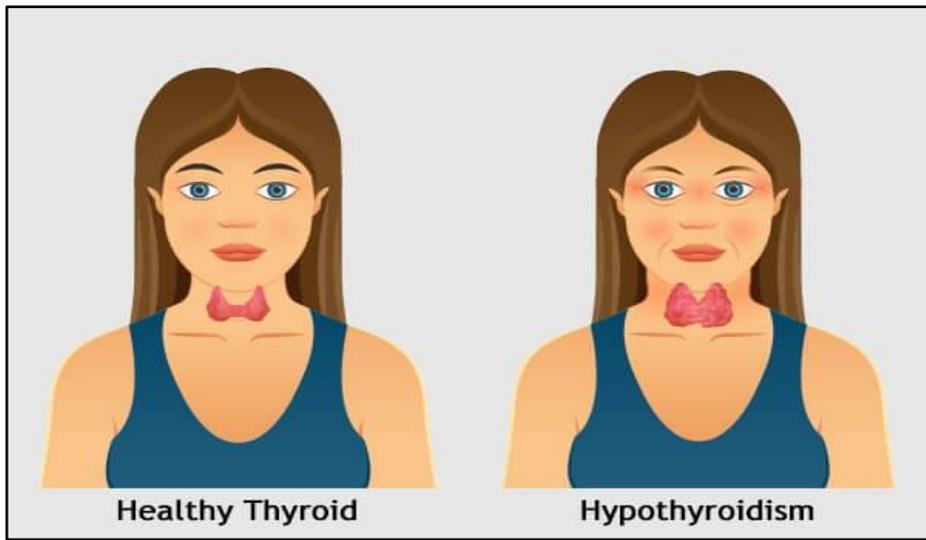
القصور الدرقي عبارة عن اضطراب ناتج عن عجز الغدة الدرقية على انتاج كمية كافية من هرمون الثيروكسين المسؤولة على تنظيم عمليات التمثيل الحيوي في الجسم. وبالتالي هو عبارة عن متلازمة سريرية ثانوية لعدم كفاية تشريب الجسم بهرمونات الغدة الدرقية، وغالبًا ما يكون بسبب فقر عمل الغدة الدرقية. ونادرًا ما يظهر قصور الغدة الدرقية بأعراض محددة أو حادة.

في حالات نادرة، قد يكون إنتاج الهرمونات كافيًا، ولكن تأثيراتها المحيطية غير كافية. يمكن أن يكون قصور الغدة الدرقية خلقيًا أو مكتسبًا ناتجًا عن أمراض المناعة الذاتية (التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو). يحدث قصور الغدة الدرقية في أي عمر ولكنه شائع بشكل خاص عند كبار السن. في هذه الحالة يقدم نفسه بطريقة خفية وقد يكون من الصعب التعرف عليه. يمكن أن يكون قصور الغدة الدرقية: أولي: يسببه مرض على مستوى الغدة الدرقية، ثانوي: ناتج عن مرض على مستوى ما تحت المهاد أو الغدة النخامية. تشمل النتائج السريرية النموذجية التعب و عدم تحمل البرد و زيادة الوزن. أما المظاهر الأكثر شدة مرض القلب المخاطي و غيبوبة الوذمة المخاطية والتي قد تكون قاتلة إذا تُركت بدون علاج (Laboureau-Soares et al., 2009).

غالبًا ما يعاني الأطفال المصابون بقصور الغدة الدرقية الخلقي من الفتق السري، وبدون علاج مبكر، يصابون بمتلازمة نقص اليود الخلقي (إعاقة ذهنية وتوقف النمو). وفقًا لذلك، فإن فحص حديثي الولادة لقصور الغدة الدرقية بعد الولادة بـ 24-48 ساعة مطلوب بموجب القانون.

عند البالغين يتم التشخيص بناءً على هرمون الغدة الدرقية في المصل (TSH) ومستويات T4 (FT4) المصل ويكون العلاج لكل من قصور الغدة الدرقية المكتسب والخلقي على مدى الحياة باستخدام (L- levothyroxine) وفحوصات منتظمة لمراقبة نشاط المرض. (الشكل 12)

(Laboureau-Soares et al., 2009)



الشكل (12): أعراض قصور الغدة الدرقية (Laboureau-Soares et al., 2009).

## II. 1-1 الأمراض الناجمة عن قصور الغدة الدرقية

تحتاج الغدة الدرقية لليود لتنتج هرموناتها وأي نقص في نسبته في الغذاء فقد يتسبب في توقف غدة عن العمل بالشكل السليم حيث يتفاقم هذا القصور إلى أمراض نذكر منها: (الشكل 13)

### 1. أمراض المناعة الذاتية

تتعلق المناعة الذاتية بأي تفاعل مناعي خلوي أو خلطي يتم تطويره ضد مكونات الجسم. الهدف من المناعة الذاتية الفسيولوجية (الطبيعية) هو القضاء على المستضدات الذاتية المدمرة وتنظيم الاستجابة المناعية، وفي الحالة الباثولوجية للمناعة الذاتية تتضمن عملية المناعة الذاتية تفاعلاً بين خلية تقديم المستضد و الخلية المنتجة للخلايا الليمفاوية B والخلية الليمفاوية CD4 + T والخلية المستهدفة. ينطبق المخطط الوظيفي للمناعة الذاتية على الحالة المحددة لأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية

المستضد الذاتي في هذه الحالة هو الغدة الدرقية، والخلية المستهدفة هي THYROICYTE وتتميز هذه الأمراض بتسلل الخلايا الليمفاوية داخل الغدة الدرقية (مكون خلوي).

التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي أو التهاب الغدة الدرقية اللمفاوي المزمن ++ (TLC).

(Diaz & Lipman, 2014).

#### A. التهاب الغدة الدرقية Hashimoto (Hashimoto's Thyroiditis)

يعتبر التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو (Hashimoto's Thyroiditis) من بين الأمراض الدرقية الأكثر شيوعاً سميت نسبة إلى هاكارو هاشيموتو الذي وصف 4 مرضى بهذه الحالة في 1912، يعد مرض من أمراض التهابات المناعة الذاتية التي تصيب الغدة الدرقية الناجم عن تحريض الأجسام المضادة وخلايا الدم البيضاء عن مهاجمة وتخريب للغدة الدرقية ويمس جميع الأعمار وخاصة النساء وهومن الأمراض الذي ينجم عنه تضخم في الغدة يصاحبه ألم خفيف بسبب تسلل الليمفاوية للغدة مع تدمير خلايا الجريبات المتجاورة.

يتم تشخيصه عن طريق قياس أجسام المضادة تكون بنسبة مرتفعة في الدم وهي تعمل ضد

البروتين الدرقي (Diaz & Lipman, 2014).

#### B. التهاب الغدة الدرقية الضموري

التهاب الغدة الدرقية الضموري هو مرض من مناعة الذاتية الشائعة، بدون تضخم في الغدة الدرقية وغالباً ما تكون الأجسام المضادة للغدة الدرقية أقل. غالباً ما تحدث هذه الؤذمة المخاطية الأولية بعد هاشيموتو (Olivier, 2003 & Sanogo, 2020).

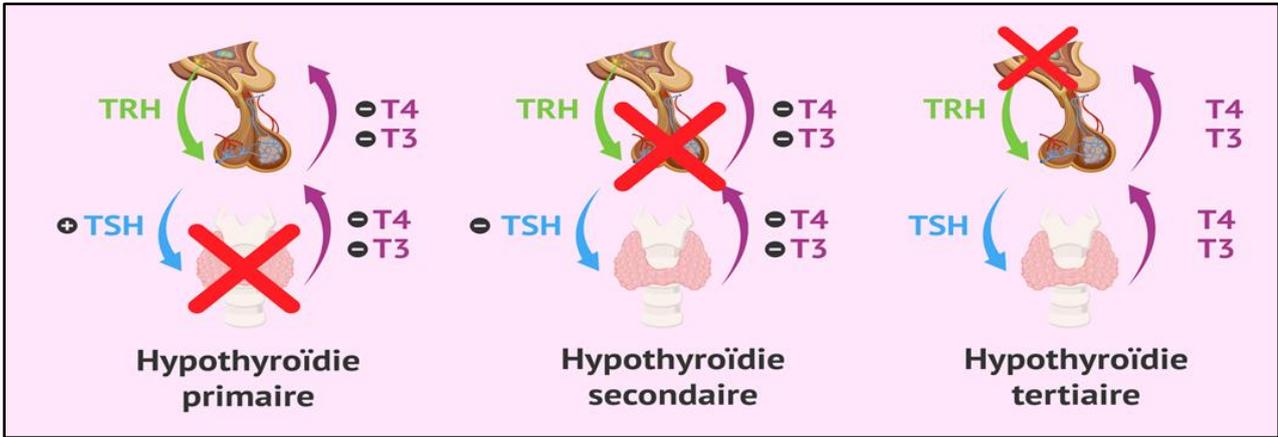
#### C. التهاب الغدة الدرقية النفاسي

يظهر الالتهاب بشكل متكرر عند النساء خلال سنة من الولادة وعند الأغلبية من الحالات يظهر بين 3 إلى 6 أشهر. وقد تعاني المريضة من زيادة الهرمونات الدرقية مؤقتاً تتبعتها فترة فرط كما يحصل في التهاب هاشيموتو الدرقي ما عدا كون الغدة تتميل إلى استعادة حالتها الطبيعية.

(Olivier, 2003 & Sanogo, 2020).

## 2. الاضطرابات الخلقية

هو مرض يظهر منذ الولادة ناتج عن عدم تطور الغدة بشكل طبيعي (غدة غير وظيفية) يحدث نتيجة خلل في مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية وتواجدها في مكانها الغير طبيعي بالإضافة إلى نقص TSH و TRH. تظهر الأعراض في هذه الحالة خلال الأشهر الأولى من عمر الطفل. وفي حالات معينة قد تتأخر الأعراض إلى السنة الثانية أو الثالثة من العمر. وفيها ناتجة عن خلل في أحد الإنزيمات المساعدة في تكوين هرمون الغدة وعلى مستوى خلل في مستقبلات هرمونات الغدة مع نقص هرمون TSH. يتم اختباره عن طريق قياس مستويات T4 و TSH، ويكون هناك تأخر في أعراض هذا المرض إلى السنة الثانية أو الثالثة من العمر (Diaz & Lipman, 2014).



الشكل (13): الأمراض المرتبطة بقصور الغدة الدرقية (García et al, 2020).

## II. 2- فرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism)

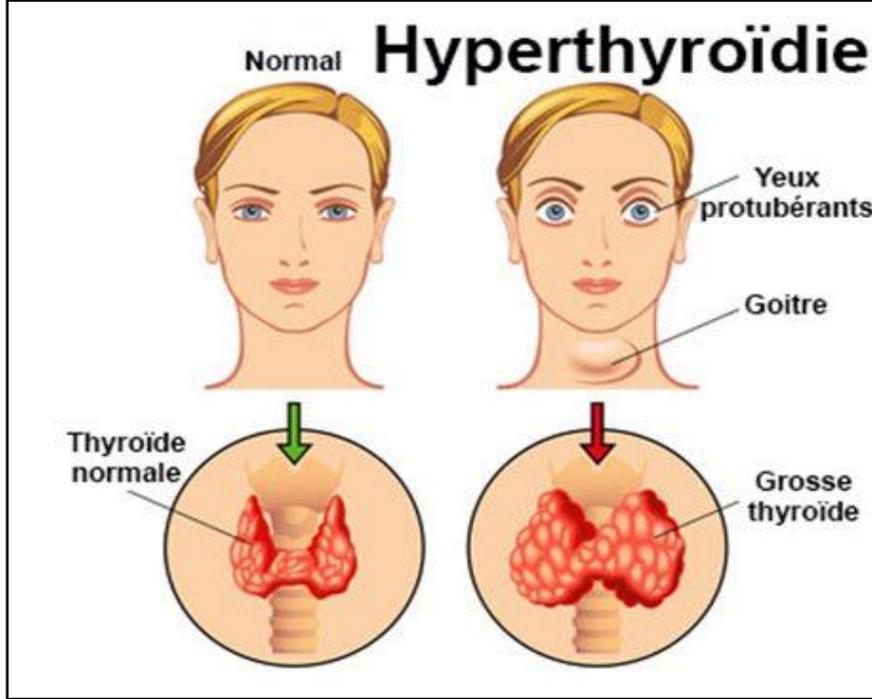
فرط نشاط الغدة الدرقية هو متلازمة سريرية ناتجة عن الانتاج المفرط لهرمونات الغدة الدرقية، وغالبًا ما يكون بسبب التهابات أو طفرات على مستوى الغدة. غالبًا ما يتم تشخيصه عن طريق التقييم الهرموني واكتشافه بالصدفة، خاصة أثناء الحمل. من ناحية أخرى، يمكن أن يؤدي فرط نشاط الغدة الدرقية السريري إلى عجز جنسي. يصيب حوالي 1 بالمئة من الأشخاص، ينتشر عند النساء أكثر منه لدى الرجال.

هناك نوعين فرط نشاط الغدة الدرقية الأولي سببه مرض (Basedow)، وفرط الغد الدرقية الثانوي الناتج عن زيادة في تصنيع وافراز الهرمون المطلق Thyrotropin من الوطاء المنبه للغدة الدرقية من الفص الأمامي للغدة النخامية.

يمكن استعمال اليود المشع في حالة فرط في الغدة فهو يعمل على الحاق الضرر بالغدة الدرقية عن طريق تناول حبة من دواء يحتوي على اليود المشع فيتراكم في الجسم حتى يقتل الخلايا الدرقية،

في حالة ما إذا كان اليود المشع غير فعال فيلجأ المريض إلى القيام بعملية جراحية وذلك عن طريق القيام باستئصال الغدة الدرقية أو جزء منها وفي هذه الحالة تكون الغدة غير قادرة على إنتاج الهرمونات الدرقية بكمية كافية فيعتمد المريض على تناول الدواء بشكل دائم الشكل (14).

(Bülow et al., 2000).



الشكل (14): أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية (Traynard, 2010)

#### A. مرض (Basedow) Graves

هو مرض من أمراض المناعة الذاتية والتي تعرف بالتسمم الدرقي، ينتشر بنسبة عالية عند النساء متوسطي العمر، يتميز بوجود أجسام مضادة Agoniste لمستقبلات TSH وتسمى TRAK ترتبط هذه الأجسام المضادة بمستقبل TSH فتتنشطه مما تؤدي إلى تحفيز امتصاص اليود وتخليق الهرموني بكمية كبيرة فتحدث فرط في الغدة الدرقية. يمكن أن يحدث التسمم الدرقي بسبب ثلاث آليات:

#### زيادة تخليق هرمونات الغدة الدرقية

فرط نشاط الغدة الدرقية الحقيقي يكون اما مرتبط بفرط نشاط الغدة الدرقية بالكامل أو جزء منها. تترافق الزيادة في تخليق هرمونات الغدة الدرقية مع زيادة في امتصاص اليود الذي يتم بتحفيز من الأجسام المضادة التي تنشط مستقبل TSH، والذي يمكن إثباته من خلال التصوير الومضاني لليود (Iodine Scintigraphy) في جميع أنحاء الغدة الدرقية.

فالعقيدات السامة أو تضخم الغدة الدرقية السام متعدد العقيدات، خلايا العقيدات (أو العقيدات) فقط هي التي تعاني من فرط النشاط. من ناحية أخرى، تبقى باقي خلايا الغدة الدرقية في حالة راحة، لأنها تظل تحت سيطرة هرمون TSH.

يمكن أن تؤدي الكميات المرتفعة من اليود إلى زيادة تخليق هرمونات الغدة الدرقية بواسطة أنسجة الغدة الدرقية المصابة حيث يكون امتصاص الكاشف النظيري منخفضًا جدًا حتى في المناطق التي تعاني من فرط النشاط، وذلك بسبب تخفيف التتبع النظيري. قد يظهر الفحص "أبيض" عندما يكون جزء من الغدة الدرقية أو كلها مفرطة النشاط.

التسمم الدرقي المرتبط بزيادة تخليق هرمون الغدة الدرقية حساس للأدوية الاصطناعية المضادة للغدة الدرقية (TSA)، والتي تعمل عن طريق تثبيط إنزيم ثيروبيروكسيداز (Thyropoxidase) (TPO). (Olivier, 2003 & Sanogo, 2020).

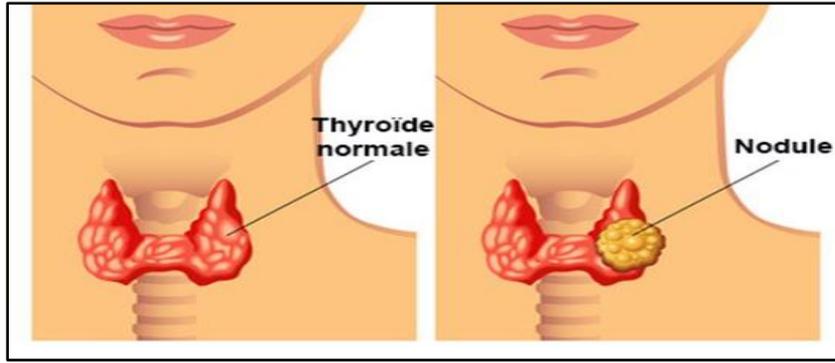
#### تدمير حويصلات الغدة الدرقية والاطلاق الهرموني

في هذه الحالة تكون الغدة غير وظيفية أي لا تقوم بعملية تخليق الهرمونات وذلك نتيجة تدمير الخلايا الحويصلية عن طريق عدوى فيروسية (التهاب الغدة الدرقية شبه الحاد)، أو بسبب ظاهرة المناعة الذاتية (التهاب الغدة الدرقية شبه الحاد، التهاب الغدة الدرقية الصامت، التهاب الغدة الدرقية الناجم عن الإنترفيرون (Interferin) (Olivier, 2003 & Sanogo, 2020).

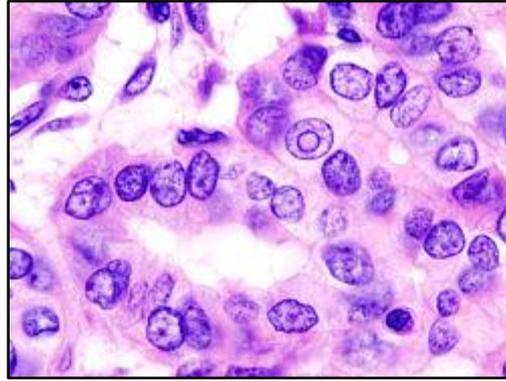
#### B. العقيدات السامة (الأورام الحويصلية)

الأورام الحويصلية الدرقية قادرة على إفراز الهرمونات تعمل على تكاثر الغدة الدرقية في غياب TSH وهذا ما يفسر تواجد الخلايا السرطانية الناتجة عن طفرة نشطة لمستقبلات TSH، أو نادرًا من بروتين Gs (بروتين مقترن بمستقبل TSH) عندما يكون الورم كبيرًا بدرجة كافية. (عادةً < 2 سم) يقوم بإفراز هرمونات كافية لتثبيط هرمون TSH. كما أن زيادة في عدد الأورام الغدية السامة يتسبب في تضخم الغدة الدرقية والتي تعمل على امتصاص اليود بكميات عالية.

(Olivier, 2003 & Sanogo, 2020).



الشكل (15): العقيدات السامة الدرقية (Chaine, 2019).



الشكل (16): سرطان الغدة الدرقية (Stain & Hematoxylin, 2008).

# الفصل الثاني

الإبصار الثاني في الأجزاء  
المختلفة

### III. الإجهاد التأكسدي والجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

في الآونة الأخيرة نجد كثيرا من مراكز البحث العلمي أو المجالات العلمية المتخصصة إلا وتطرق إلى الجذور الحرة Free Radical والإجهاد التأكسدي (Oxydative Stress) ومدى علاقتهما بمختلف الأمراض بما فيها الأمراض الحادة والمزمنة. فالكثير من العلماء والباحث بينوا بأن الجذور الحرة ليست شيئا خفياً ولكن الزيادة غير الطبيعية في عملية إنتاجها تُخلف أضراراً جسيمة على مستوى الخلية ومكوناتها، وهذا ما يؤدي إلى عدة أمراض. ولمعرفة وتقدير الأهمية الدفاعية للجهاز المضاد للتأكسد (Antioxidant) يجب التطرق إلى كيفية تشكل الجذور الحرة وتأثيراتها التي تتم في العضوية، وهذه العملية تعتبر روتينية وعادية في الميتابوليزم الخلوي.

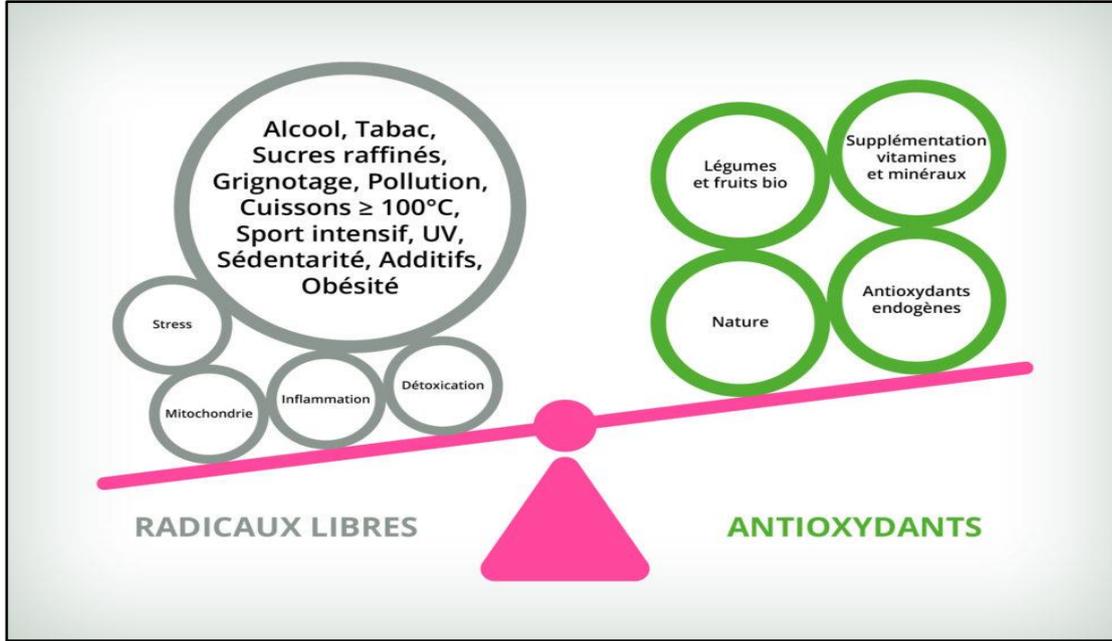
#### III. 1- تعريف الإجهاد التأكسدي

الإجهاد التأكسدي هو متلازمة ناتجة عن عدم التوازن بين أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة وإنتاج الجذور الحرة (الشكل 17) (Hindawi, 2020). قد يكون هذا الخلل ناتجاً عن نقص التغذية في مضادات الأكسدة أو الإفراط في الإنتاج الداخلي أو التعرض للعوامل البيئية المؤيدة للأكسدة. تصلب الشرايين والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الالتهابية والشيخوخة.

(Favier, 2003).

الإجهاد التأكسدي هو ظرف غير طبيعي تمر به الخلايا أو أحد الأنسجة أحياناً عندما تتعرض لإنتاج داخلي أو خارجي للجذور الحرة المؤكسدة التي تتجاوز قدراتها المضادة للأكسدة. إن الزيادة في الجذور الحرة التي لا يتم تحييدها بواسطة الجهاز الدفاعي ضارة جداً للجزيئات الكبيرة الأساسية للخلايا، مما يتسبب في حدوث شذوذ في التعبير عن الجينات ومستقبلات الأغشية، وتكاثر الخلايا أو موتها، واضطرابات المناعة، والطفرات، وترسبات البروتينات أو الدهون في الأنسجة لذلك فإن العديد من الأمراض البشرية والحيوانية سببها الإجهاد التأكسدي. في العديد من الأمراض الخطيرة، خاصة تلك المتعلقة بالشيخوخة، يعتبر الإجهاد التأكسدي هو العامل الأساسي لها. هذا هو الحال مع السرطانات وأمراض العين (إعتماد عدسة العين والضمور البقعي) والأمراض التنكسية العصبية (التصلب الجانبي ومرض الزهايمر) (Sharifi-Rad et al., 2020). Amyotrophic Lateral Sclerosis هو المثال الأكثر توضيحاً، لأن هذا المرض الوراثي ناجم عن خلل في جين إنزيم ديسموتاز الإنزيم المضاد للأكسدة. في العديد من الأمراض الأخرى يساهم الإجهاد التأكسدي في مختلف المضاعفات المناعية أو الوعائية. هذا هو الحال مع الأمراض المعدية مثل الإيدز أو الصدمة الإنتانية أو مرض السكري أو مرض باركنسون أو الفشل الكلوي. لذلك يبدو من المهم اختبار التأثير العلاجي لجزيئات مضادات

الأكسدة الطبيعية أو الاصطناعية التي يمكن أن تعمل في الوقاية من الأمراض التنكسية بشرط إضافتها كمكملات غذائية في وقت مبكر جدًا قبل ظهور آليات مستحثه لا رجعة فيها، وبالتالي تعتبر مضادات الأكسدة مواد وقائية (Favier, 2003).



الشكل (17): التوازن بين الأنظمة المؤيدة ومضادات الأكسدة (Christine Berdoulat, 2020).

### III. 2- الجذور الحرة

الجذور الحرة هي أنواع كيميائية (جزيئات أو ذرات أو أيونات) تحتوي طبقتها المحيطة أو الخارجية على إلكترون غير مزدوج (يسمى الإلكترون المفرد)، إذن يمكن إعطاء تعريف دقيق للجذر الحر هو كل صنف يمتلك ذرات تشغل أماكن من الفضاء تُعرف بالمدارات حيث كل مدار يمكن أن يحتوي على إلكترون أو أكثر من الكترون فردي Impaired Electron. غالبًا ما يؤدي وجود إلكترون واحد إلى عدم استقرار كبير لهذه الجزيئات، ولديها إمكانية التفاعل مع العديد من المركبات في عمليات غير محددة في الغالب، وبالتالي، فإن عمرها في المحلول قصير جدًا. هذه الخاصية الكيميائية تجعل الجذور الحرة شديدة التفاعل. يختلف التفاعل من جذر حر إلى آخر ويعتمد على البيئة التي توجد فيها. مشتقات الأوكسجين النشطة هي في الغالب جذور كيميائية مشتقة من الأوكسجين (Halliwell, 1993)، الجذور الحرة للأوكسجين الأولية هي الأوكسيد الفائق وجذر الهيدروكسيل (الشكل 18). وهي مشتقة من الأوكسجين الجزيئي في ظل ظروف الاختزال الكيميائي. يمكن أن تؤدي الكميات المفرطة من هذه الجذور الحرة إلى تلف الخلايا والاستماتة، مما يساهم في العديد من الأمراض مثل السرطان (Tsatsakis et al., 2019).

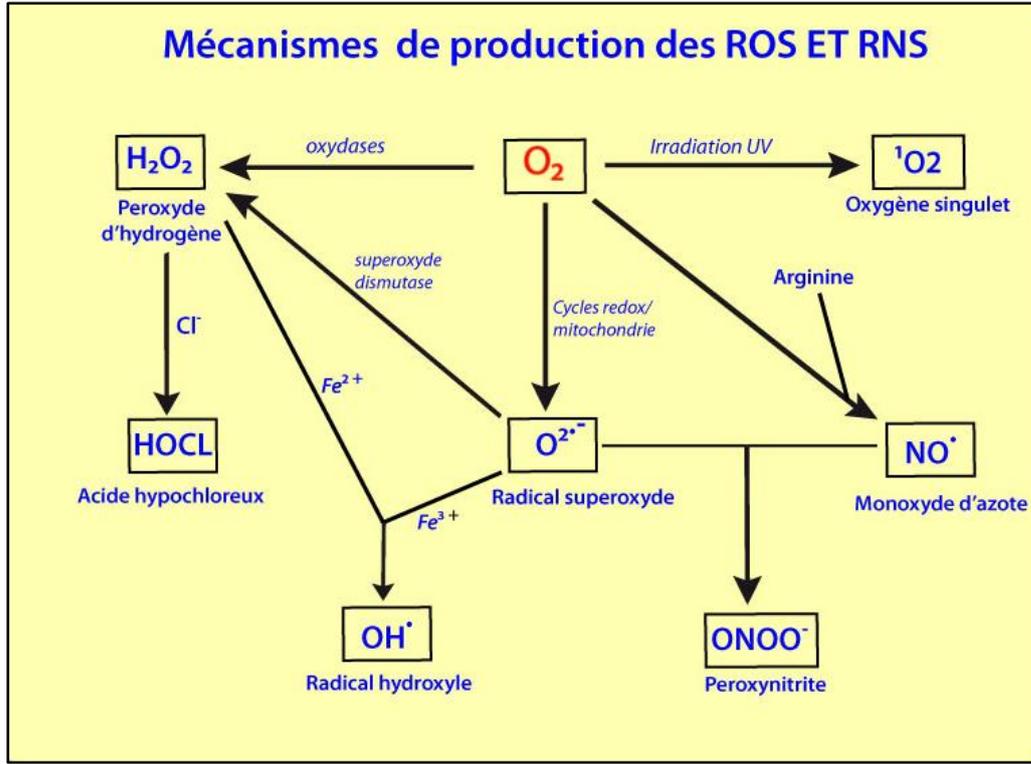
Free Radical :	Free Radical Species Oxygen :
$O_2^{\cdot -}$ : Superoxide Anion Radical	$1O_2$ : Singlet Oxygen
$OH\cdot$ : Hydroxyl Radical	$H_2O_2$ : Hydrogen Peroxide
$RO_2\cdot$ : Peroxyl Radical	$ROOH$ : Hydroperoxide
$RO\cdot$ : Alcoxyl Radical	
$HO_2\cdot$ : Hydroperoxyl Radical	

الشكل (18): أنواع الأوكسجين النشطة (Yohan, 2004).

### III. 1-2 أصل الجذور الحرة

يتم إنتاجها بواسطة آليات فسيولوجية مختلفة من أجل تدمير البكتيريا داخل الخلايا البلعمية (الضامة، الخلايا متعددة النوى) أو لتنظيم وظائف الخلايا المميته مثل موت الخلايا المبرمج. المصادر المهمة للجذور الحرة هي آليات دورات الأوكسدة والاختزال التي ينتجها الجسم عن طريق أكسدة الجزيئات مثل الكينونات. تحدث دورة الأوكسدة والاختزال هذه إما تلقائياً أو بشكل خاص أثناء أكسدة هذه المركبات على مستوى السيتوكروم (Mohammedi, 2005).

يمكن إنتاج أنواع الأوكسجين النشطة (ROS) Reactive Oxygen Species من خلال عوامل فيزيائية مثل التفاعلات الإشعاعية والكيميائية والإنزيمية على وجه الخصوص (الشكل 19). في الواقع، حيث يؤدي أي تفاعل يتضمن  $O_2$  ونظام نقل الإلكترون المختزل إلى إطلاق ROS. يتبع ابتلاع الكحول تكوين الجذور الحرة بالآليات المختلفة، وكذلك المضادات الحيوية، والأدوية المضادة للسرطان. عدوى فيروس العوز المناعي البشري (HIV) Immunodeficiency Virus Human لها تأثير في زيادة إنتاج الجذور الحرة في الجسم (Mohammedi, 2005).



الشكل (19): أصل مختلف الجذور الحرة الأوكسجينية والأنواع النشطة للأوكسجين (Michel, 2012).

### III. 2-2 أنواع الجذور الحرة الأوكسجينية

يمكن تمييز الأشكال النشطة للأوكسجين وهي جزيئات صغيرة الحجم لا تحتوي على ذرات الكربون مثل:  $O_2^{\cdot-}$  و  $NO$  و  $OH\cdot$  و المشتقات الأوكسجينية للأحماض الدهنية غير المشبعة مثل:  $(RO\cdot)$  Alcoyl Radical و Peroxyl Radical  $(ROO\cdot)$  إضافة إلى بعض مشتقات الأوكسجين غير الجذرية مثل:  $H_2O_2$ ،  $1O_2$ ،  $ClO^-$ .. (Held, 2012).

#### ❖ فوق أكسيد الأنيون ( $O_2^{\cdot-}$ ) (Superoxide Anion)

عبارة عن جذر أحادي مشحون سلبا يتكون نتيجة لاختزال الأوكسجين الجزيئي الذي يستقبل إلكترونات خلال تفاعل يتطلب طاقة ويكون جزيء مستقر قابل للانتشار وشديد التفاعل والسامة ويتميز بعمر قصير. إذ له القدرة على إحداث تفاعلات أكسدة في الخلايا ويستهدف دهون الأغشية. يتكون هذا الجذر نتيجة اختزال الأوكسجين الجزيئي بواسطة أنظمة نقل الكترونية انزيمية، كذلك من خلال عملية البلعمة في وجود انزيم (NADPH OXYDASE) الذي ينتج أيون فوق الأوكسيد لتدمير بقايا البلعمة و خلال تفاعل الزانتين (Xanthine) بتحفيز من انزيم (Xanthine Oxydase).

(Halliwell, 1996) والتفاعل الآتي يوضح ذلك :



في وجود أيونات الهيدروجين ( $\text{H}^+$ ) تختزل جزيئة الأوكسجين بينما أخرى تتأكسد ويتكون الأوكسجين الأساسي و( $\text{H}_2\text{O}_2$ )، كما يمكن أن ينتج هذا التفاعل تلقائياً ويزداد في وجود إنزيم (SOD).



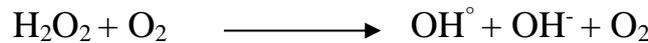
#### ❖ بيروكسيد الهيدروجين ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (Hydrogen Peroxide)

يتكون بيروكسيد الهيدروجين ابتداءً من جذر فوق أكسيد الأنيون في وجود إنزيم Superoxide Dismutase (SOD) كما ينتج بواسطة إنزيمات Mono Oxygénase. يتحول بيروكسيد الهيدروجين في وجود إنزيم Catalase الى جزيئة ماء وجزيئة أوكسجين حسب التفاعل التالي :



#### ❖ جذر الهيدروكسيل (OH)

يتكون هذا الجذر من تحول بيروكسيد الهيدروجين (فوق أكسيد الهيدروجين)  $\text{H}_2\text{O}_2$  وفقاً لتفاعل Haber-Weiss والذي ينتج أنيون OH غير الضار وجذر هيدروكسيل OH وفق التفاعل الآتي (Comhair & Erzurum,2002).



يتكون من تفكك بيروكسيد الهيدروجين في وجود الحديد حسب تفاعل فونتون (Réaction de Fenton).

وهو عبارة جزيء نشط جداً حيث يتفاعل مع البروتينات والأحماض النووية والليبيدات مما يغير في تركيبها ويسبب تلفاً نسيجياً.



عند إنتاج الخلايا للطاقة التي تحتاجها لعملياتها الحيوية المختلفة، فإن كل جزيء أوكسجيني يتقبل أربع إلكترونات لينتج الماء، فإذا تمت إضافة هذه الإلكترونات واحداً تلو الآخر، وهذا ما يحدث عادةً،

فإن الأوكسجين سوف يتحول إلى جذر حر يدعى فوق الأوكسيد الذي يساهم في تشكيل مركب آخر يسمى فوق أكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$ . ولا يتوقف الأمر عند هذا الحد، بل يقوم هذا المركب بتكوين جزيئات أخرى ذات شحنة كهربائية ضعيفة هي الجذور الهيدروكسيلية  $\cdot OH$ . ولقد لوحظ أن الجذور الحرة لأنواع الأوكسجين النشط (ROS) تدخل في العديد من التفاعلات التي من أهمها تفاعلاتها مع جزيئة الـ ADN وتكسيده وخاصة عن تأثير الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress حيث تصل عملية الأكسدة إلى ذروتها، كما يتعرض ADN أيضا إلى أضرار كبيرة وخطيرة والحصول على الطفرات الوراثية، وهذه التفاعلات يعزى إليها أكبر الأثر في إحداث مظاهر الضرر والتسمم للجزيئات الحيوية في الخلية حتى حدوث الموت الخلوي. كما أن ROS تزيد من نفاذية الميتوكوندريا، مما ينتج عنه تحرير العوامل المحرصة للموت الخلوي المبرمج وبالتالي حدوث هذا النوع يؤدي إلى موت الخلية. إن أنواع الأوكسجين النشطة تلعب دورا مهما في أنواع عديدة من الضرر الخلوي (الناتج عن تناول أو تعاطي مواد كيميائية سامة) بعضها يمكن أن يتسبب في موت الخلايا. إن قدرة الجذور الحرة على إحداث السرطان تتم عن طريق اتحاد  $\cdot OH$  مع ADN (Roulier, 2000).

#### ❖ الجذر أحادي أكسيد الأزوت ((Nitric Oxide (NO·))

الجذر أحادي أكسيد الأزوت مشتق من الأزوت، ينتج بواسطة الخلايا الطلائية المبطنة، يلعب دوراً فيزيولوجياً أساسياً في تنظيم الضغط الدموي، مع زيادة التوتر التأكسدي حيث يؤدي إلى خلل وظيفي للخلايا الطلائية المبطنة وبالتالي زيادة إنتاج الجذر  $\cdot NO$ ، هذا الأخير يستطيع التفاعل مع الجذور الحرة الأوكسجينية الأخرى فينتج عنه تكوين مواد سامة للعضوية خاصة البيروكسينيتريك (Peroxynitrite).

عندما يتركب الـ NO. يمكنه أن يتحول إلى نترت و نيترات و بزيادة نسبة تركيزها في البلازما تعكس إنتاج أحادي أكسيد الأزوت.

بالإضافة إلى ذلك يتفاعل احادي اكسيد الأزوت مع البروتينات على مستوى الحمض الأميني Tyrosine (ظاهرة النترجة) أو مع Tocophérol. (Halliwell, 1997).

◀ هناك انواع أخرى من الجذور الحرة والتي لها تأثير سام على العضوية نذكر منها:

1. Singulet Oxygen

2. Peroxide ROO

3. Hydroperoxide RO<sub>2</sub>H

4. Alkaxyl Eadicals RO°

**5. Reactive Nitrogen Species NO°****6. Peroxynitrite ONOO****III. 2-3 مصادر الجذور الحرة (Sources of Free Radicals)**

يمكن تقسيم المصادر الخاصة بالجذور الحرة إلى مجموعتين، مصادر داخلية ينتجها الجسم إثر ميكانيزمات ميتابوليزمية، ومصادر خارجية سببها التلوث البيئي والتدخين...إلخ.

**1. المصادر الخارجية للجذور الحرة (External Sources of Free Radicals)**

تساهم العوامل البيئية، مثل التعرض لدخان السجائر، أو الأشعة فوق البنفسجية، أو أيونات المعادن الثقيلة، أو الأوزون، أو المواد المسببة للحساسية، أو الأدوية أو السموم، أو الملوثات، أو المبيدات الحشرية (الشكل 14)، في زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية في الخلايا.

(Antunes et al., 2018 & Mahajan et al., 2018 & Oke et al., 2019).

عمل الإشعاع المؤين عن طريق تحويل جذور الهيدروكسيل والأكسيدات النشطة والجذور العضوية إلى هيدروكسيدات عضوية وبيروكسيد الهيدروجين. بعد ذلك، تتفاعل البيروكسيدات مع أيونات المعادن كالحديد والنحاس على المستوى الخلوي من خلال تفاعلات الأكسدة والاختزال مع نشاط الأكسدة الثانوي. أظهرت العديد من الدراسات أن تعرض الخلايا الليفية لجزيئات ألفا أدى إلى زيادة الأكسجين داخل الخلايا وتسريع إنتاج البيروكسيد عند هذا المستوى (Spitz et al., 2004 & Spitz et al., 2014).

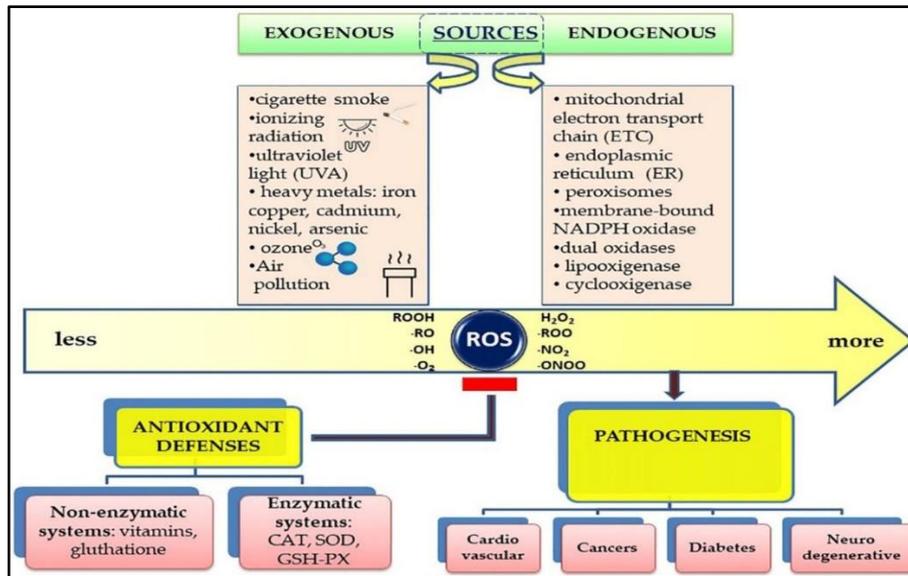
تؤدي الأشعة فوق البنفسجية A (UVA) UltraViolet (الشكل 14) إلى تفاعلات مؤكسدة عن طريق تحفيز الريبوفلافين والبورفيرين و NADPH-Oxidase، مع إنتاج oxo-guanine-8 كنتيجة رئيسية وانخفاض مستوى الجلوتاثيون داخل الخلايا (GSH) مع العودة إلى وضعها الطبيعي بعد التوقف عن التعرض للأشعة (UVA) (Marchitti et al., 2011).

تلعب المعادن الثقيلة دورًا أساسيًا في إنتاج الجذور الحرة (Sciskalska et al., 2014). يمكن أن يؤدي الحديد والنحاس والكاديوم والنيكل والزرنيخ والرصاص (الشكل 20) إلى تحفيز الجذور الحرة عن طريق تفاعلات من نوع Fenton أو Haber-Weiss، ولكن أيضًا عن طريق التفاعلات المباشرة بين أيونات المعادن والمركبات الخلوية ذات التأثيرات المماثلة على سبيل المثال، إنتاج جذور من نوع ثيول. يؤدي الرصاص إلى تحفيز Lipid Peroxide وزيادة تركيز Glutathion Peroxidase في أنسجة المخ. يمكن أن تؤثر الجذور الحرة الناتجة عن هذه التفاعلات على الحمض النووي، مع استبدال بعض قواعد الحمض النووي مثل Cytosine بـ Guanine،

و Guanine مع Thymine و Cytosine (Jan et al., 2015). يمكن أن يؤثر التعرض للأوزون على وظائف الرئة حتى في الأفراد الأصحاء عن طريق زيادة التسلسل الالتهابي في ظهارة الجهاز التنفسي (Wu X et al., 2019).

## 2. المصادر الداخلية للجذور الحرة (Internal Sources of Free Radicals)

تستعمل الميتوكوندريا الطاقة الميتابوليزمية الناتجة من عملية الهدم التأكسدي لكل من السكريات الليبيدات والبروتينات لتكوين العوامل المرافقة المختزلة والمتمثلة في  $H^+$  و  $NADH$  و  $FADH_2$ ، تؤكسد السلسلة الميتوكوندرية لعملية نقل الإلكترونات هذه العوامل المرافقة محررة طاقة على شكل ATP، وخلال هذه العملية هناك ترسب للإلكترونات مؤدية بذلك إلى تكوين أنيون فوق الأوكسيد والذي يبدو المصدر الأساسي لتكوين الأنواع الأوكسجينية النشطة ROS في الخلية (Hazen et al., 1999)، كما توجد أيضاً مصادر داخلية أخرى. المصادر الأخرى لـ ROS، بشكل أساسي بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$ ، هي الميكروسومات والبيروكسيسومات. يمكن للخلايا المناعية، مثل البلاعم والعدلات، أن تولد أيضاً أنواع الأوكسجين التفاعلية بسبب آلياتها المعتمدة على الأوكسجين لمحاربة الكائنات الحية الدقيقة الغازية القائمة على الشكل الإسوي NOX2 (Curi et al., 2016).



الشكل (20): تمثيل تخطيطي لمصادر الجذور الحرة وتأثيراتها على جسم الإنسان (Sharifi-Rad et al., 2020).

Sources Endogenous المصادر الداخلية	Source Exogenous المصادر الخارجية
Mitochondrial الميتوكوندريا	Cigarette Smoke التدخين
Endoplasmic Reticulum الشبكة الأندوبلازمية الداخلية	Ionizing Radiation الإشعاع المتأين
Peroxisomes بيروكسيسومات	Ultraviolet Light الأشعة فوق البنفسجية
Membrane-Bound NADPH Oxidase NADPH Oxidase المرتبط بالغشاء	Heavy Metals المعادن الثقيلة
Dual Oxidase ثنائي أوكسيديز	Ozone الأوزون
Lipoxygenase ليوكسيجيناز	Air Pollution تلوث الهواء
Cyclooxygenase انزيمات الأوكسدة الحلقية	

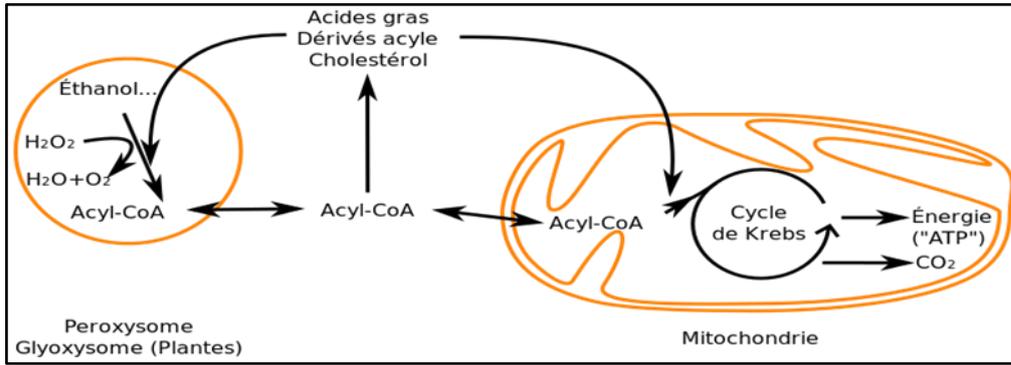
## 2-1 نظام نقل الإلكترونات الميتوكوندري

الميتوكوندريا هي عضيات تتواجد داخل الخلايا تتميز بغشاء مزدوج داخلي وخارجي يشارك في تحويلات الطاقة الناتجة عن التنفس الخلوي. إنها ديناميكية للغاية وتختلف المورفولوجيا الخاصة بها وفقاً لمتطلبات الخلية للطاقة وذلك من خلال إنتاج ATP إذ تعتبر المصدر الرئيسي لإنتاج الجذور الحرة حيث يتراوح الإنتاج الفيسيولوجي لها حوالي 0.2 بالمئة الى 0.4 بالمئة من الاكسجين المستهلك. و ذلك على مستوى المعقد الاول و الثالث و المسؤول عن إنتاج أنيون اكسيد الفائق خاصة السلسلة التنفسية Ubiquinon-Cytchrom C المتواجدة في الغشاء الميتوكوندريا خاصة على مستوى منطقة B.

تعمل الميتوكوندريا كمولد رئيسي للـ ROS وفي نفس الوقت كمستقبلات لها. وبالتالي فالتغيرات الإنزيمية في البروتينات أثناء أو بعد التخليق الحيوي للبروتينات وكذلك أثناء انقسامها أو تحللها تعزز في ظهور المرض من خلال التلف التأكسدي والخلل الوظيفي في الميتوكوندريا. تشارك هذه التغييرات اللاحقة في تنظيم وظيفة الميتوكوندريا من خلال أنواع الجذور الحرة والمراسلين الآخرين (Hu & Ren, 2016).

حيث بينت الدراسات على الميتوكوندريا المعزولة من مختلف الخلايا و أنسجة الثدييات بأن المنطقة Ubiquinone Cytochrome B هي أحسن منطقة لتشكيل الجذور الحرة و يرجع تكون جذر الأنيون النشط في هذه المنطقة إلى الأوكسدة الذاتية للـ Ubiquinone و نظرا لاحتواء الميتوكوندريا على Superoxide Dismutase (SOD) فان هذا الأخير يعمل على تحويل  $O_2^-$  إلى  $H_2O_2$ .

## البيروكسيسوم (Peroxisome)



الشكل (21): العلاقة بين الميتابوليزم و الميتوكوندريا و بيروكسيسوم (Juergen.,2013).

يحمل البيروكسيسوم تراكيز عالية من انزيمات أوكسيداز (Oxydase). وهو يعتبر من أغلب المصادر المنتجة لجذر فوق اكسيد الهيدروجين على الرغم من احتوائه على انزيم Catalase و الذي يعمل على هدم جذور فوق اكسيد الهيدروجين، الا ان القليل منه يعبر للسيتوبلازم و نظرا لطول نصف عمره مقارنة بجذور الهيدروكسيد فإنه يعبر الحاجز الغشائي للخلية مسببا تلف الأنسجة ومختلف المواقع الخلوية لتكوين الجذور الحرة في الانظمة الخلوية (Stéphane, 2004).

## 2-2 البلعمة (Phagocytosis)

خلال عملية البلعمة يرتفع معدل استهلاك غاز الاكسجين حيث تقوم الخلايا البالعة بالإرجاع السريع للأكسجين إلى للجذور الحرة- $O_2^-$  و المرتبط بالإنتاج الخارجي و يتم تحفيز هذا التفاعل بتدخل NADPH Oxidase وتتميز الخلايا البالعة بقدرتها على تخليق عدد كبير من الجذور الحرة نتيجة لعملية البلعمة و تنشيطها حيث يتم استقلاب  $H_2O_2$  بواسطة Myeloperoxidase.

تستهلك البالعات الكبيرة وكريات الدم البيضاء متعددة النوى المتعادلة كميات كبيرة من الأكسجين، الذي يتحول بأكمله تقريباً إلى جذر فوق الأكسيد  $O_2^-$  وذلك بتدخل إنزيم NADPH Oxidase الذي يتوضع على الغشاء البلازمي، ويتحول جذر فوق الأكسيد المتشكل في وجود SOD إلى بيروكسيد الهيدروجين وبعدها إلى جذر الهيدروكسيل، كما يتحول بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide في وجود Myeloperoxidase (إنزيم تحرره كريات الدم البيضاء متعددة النوى المتعادلة في الوسط الخارج خلوي) إلى Hypochlorous Acid (HClO) حمض الهيپوكلوريت (مبيد بكتيري قوي)، يتفاعل هذا الأخير مع جزيئات الوسط التي تملك وظائف أمينية أو مع أيون الأمونيوم مشكلا مركبات Chloroamines (Kerkeni, 1998).



كما ينتج الأوكسجين المفرد من تفاعل Hypochlorous Acid مع بيروكسيد الهيدروجين كالتالي:



وبالتالي يتشكل خلال البلعمة نسبة مرتفعة من الجذور الحرة الأوكسجينية (جذر فوق الأوكسيد  $\text{O}_2^\ominus$ ، جذر الهيدروكسيل OH، بيروكسيد الهيدروجين  $\text{H}_2\text{O}_2$  والأوكسجين المفرد  $1\text{O}_2$ ).

### 2-3 الشبكة الأندوبلازمية الملساء (Smooth Endoplasmic Reticulum)

تحتوي الشبكة الأندوبلازمية الملساء على إنزيمات تحفز التفاعلات لإزالة السموم من الأدوية القابلة للذوبان في الدهون ومنتجات التمثيل الغذائي السامة الأخرى، أي تتواجد في هذه الحجرة انزيمات ميتابوليزم كل من الدهون والبروتينات، كما تتواجد معقدات إنزيمية لإزالة سمية المواد الأيضية ذات النشاط المرتفع وكذلك الجزيئات الصيدلانية القابلة للذوبان في الدهون. الانزيم الذي حضي بالدراسة المعمقة من بين هذه العائلة الإنزيمية هو إنزيم P450 الذي يعمل على اختزال الأوكسجين لتكوين أنيون فوق الأوكسيد و/ أو بيروكسيد الهيدروجين، أي أن السيتوكروم P450 يؤكسد الأحماض الدهنية غير المشبعة وبالتالي يعمل على إنتاج الجذور الحرة، حيث تنتج سيتوكرومات الغشاء النووي وسيتوكرومات الشبكة الأندوبلازمية جذر فوق الاكسيد مباشرة وذلك بنقل الكترولون واحد كما تستطيع ان تنتج جذر فوق اكسيد الهيدروجين.

تحتوي الشبكة الأندوبلازمية على B وPE4 اللذان يعملان على أكسدة الأحماض الدهنية عديدة الروابط غير المشبعة و Xénobitic و  $\text{O}_2$  حيث تنتج سيتوكرومات الغشاء النووي و الشبكة الأندوبلازمية جذر فوق الاكسيد مباشرة و ذلك بنقل الكترولون واحد كما تستطيع أن تنتج جذر فوق أكسيد الهيدروجين من خلال انحلال المعقد Peroxy-Cytochrome بتدخل انزيم الأوكسيداز الحاوي على Flavine و ذلك في غياب Cyt p450 كمادة تفاعل و الذي يتطلب وجود NADPH.

يعتبر غشاء الشبكة الأندوبلازمية نظام يحتوي على عائلة انزيمية (Oxydase) حيث تتم عملية أكسدة المواد بواسطة Mono Oxygénase و هذه العملية تحتاج إلى الكترولونات و التي تستمدتها من NADPH و بالتالي يتم إنتاج الجذور الحرة.(Stéphane, 2004).

#### Xanthine Oxydase 4-2

Hypoxanthine هو عبارة عن إنزيم قابل للذوبان يولد الجذور الحرة عن طريق تحويل Uric Acid إلى Xanthine. حيث أن Xanthine Oxydoreductase هو عبارة عن إنزيم يحفز أكسدة كل من Hypoxanthine و Xanthine يوجد هذا الإنزيم على شكلين بحيث يمتلك نشاط إما من نوع Xanthine Dehydrogenas وإما من نوع Xanthine Oxydase (Harrison,2002). يوجد هذا الإنزيم بكميات وفيرة على مستوى كل من الكبد والأمعاء ويتوضع بنسبة ضعيفة على السطح الخارجي للغشاء الخلوي ونصف الكمية الإجمالية على مستوى السيتوزول Cytosol.

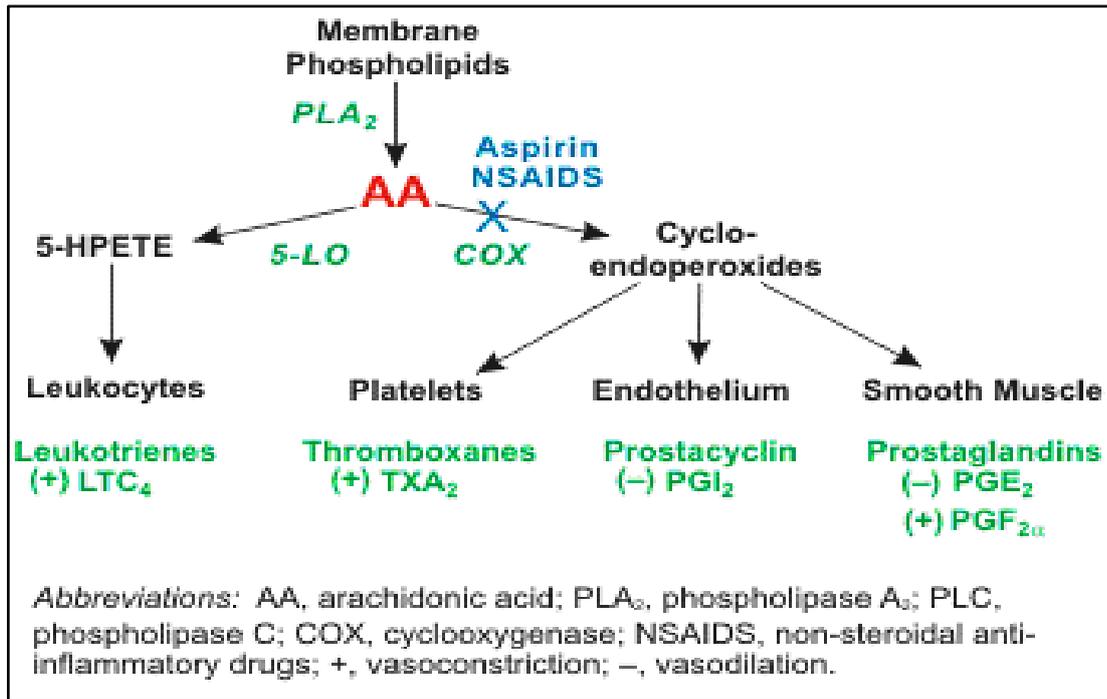


يتحول أنيون فوق الأكسيد المتكون في وجود SOD السيتوزولي إلى  $\text{H}_2\text{O}_2$  الذي يعتبر مصدر تكوين جذر الهيدروكسيل بواسطة إنزيم ال Catalase.

يعمل هذا الإنزيم على تحويل Xanthine، في وجود  $\text{O}_2$  إلى حمض اليوريا وجذر فوق الاكسيد، تحوي الأنسجة في الحالة العادية على كمية قليلة من هذا الإنزيم، ولكن خلال Ischémie يهدم ATP إلى Hypo Xanthine، ويتحول Xanthine Dehydrogenase إلى Xanthine Oxydase بتدخل إنزيم Protéase المنشط بارتفاع الكالسيوم المتأين في الوسط الداخلي خلوي (Kerkeni, 1998).

#### 5-2 الغشاء السيتوبلازمي (Cytoplasmic Membrane)

نتيجة لأكسدة حمض الاراشيدونيك Arachidonic Acid بواسطة الميكروزومات والانزيمات المرتبطة بالغشاء البلازمي ينتج مركبات بيولوجية هي Prostaglandine et Thromboxane. حيث ان التركيب البيولوجي لهذه الأخيرة يسمح بإنتاج جذور حرة أوكسجينية قادرة على التفاعل مع أنزيمات ومركبات بيولوجية أخرى (الشكل 21)(Stéphane, 2004).



الشكل (22): مخطط يوضح مستقلبات حمض الأراشيدونيك (Arachidonic Acid). (Pharmacology, 2011).

Smooth Muscle العضلات الملساء	Cycloendoperoxide	Membrane Phospholipids فوسفوليبيدات الغشاء
Prostaglandine البروستاغلاندين	Leukocytes الكريات البيض	Arachidonic Acid حمض الأراشيدونيك
Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs أدوية مضادة للالتهاب خالية من الستيروود	Platelets الصفائح	Phospholipase A2 فوسفوليبياز A2
	Thromboxanes ثرومبوكسان	Cyclooxygenase انزيمات الأكسدة الحلقية
	Endothelium البطانة	Vasoconstriction تضييق الأوعية
	Prostacyclin بروستاسيكلين	Vasodilatation توسع الأوعية

**6-2 الليزوزومات (Lysosomes)**

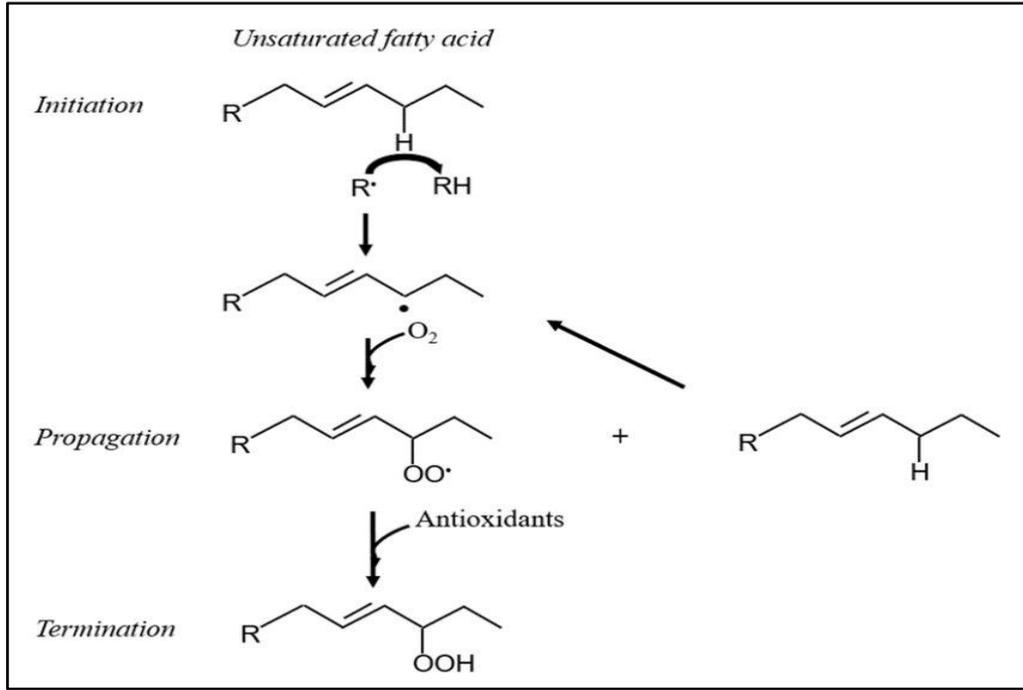
يعتبر Myeloperoxidase الليزوزومي الإنزيم المسؤول عن تكوين حمض الهيپوكلوريت (HOCL)، المنتج بواسطة أكسدة أيون الكلور  $Cl^-$  وببيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$ . يتواجد هذا الإنزيم داخل الخلايا البيضاء أحادية النواة والخلايا المتعادلة متعددة النواة. كما يمكن لهذا الإنزيم أن يحفز أكسدة أيونات النتريت  $NO_2^-$ ، مكونا بذلك جذر  $NO_2\cdot$  التي تؤدي إلى أكسدة البروتينات، مولدة بصفة خاصة بقايا Nitrotyrosine (Hazen et al., 1999).

**III. 4-2 مستهدفات الجذور الحرة (Free Radical Targets)**

تتفاعل الجذور الحرة مع كل سلسلة من مواد التفاعل البيولوجية (بروتينات وليبيدات وADN). تستطيع الجذور الحرة أن تهاجم الليبيدات وخاصة الأحماض الدهنية غير المشبعة Polyunsaturated Fatty Acid والتي تكون سهلة للأكسدة مما ينتج عنها الأكسدة فوق الليبيدية Lipid Peroxidation وبما أن الأغشية الخلوية تتألف من الأحماض الدهنية غير المشبعة فأكسدتها تتلف البنية الخلوية للخلية كما يمكنها مهاجمة ADN النواة أي القواعد الأزوتية المكونة له، مما يؤدي إلى تلف في الرسالة الجينية للخلية، وتحدث أيضا أضرار أخرى مثل تشوه للأحماض الأمينية مما يؤدي إلى خلل وظيفي أو عدم تنشيط للإنزيمات الموجودة داخل أو خارج الخلية (Jones et al., 2002).

**1. فوق الأكسدة الليبيدية (Superlipidic Oxidation)**

تعتبر الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة وكذلك الفسفوليبيدات الغشائية الأهداف المفضلة للهجمات التأكسدية. يتم استهداف الأغشية بشكل خاص بواسطة جذور الهيدروكسيل القادرة على إزالة ذرة الهيدروجين من الكربون الموجود بين رابطتين مزدوجتين لتشكيل جذري مترافق. يسمى هذا التفاعل بفوق الأكسدة الليبيدية (Kruidenier et al., 2002 & Valko et al., 2006).



الشكل (23): المراحل الثلاث لأكسدة الدهون (Sachdev & Davies, 2008).

الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA) Polyunsaturated Fatty Acid مستهدفة من قبل ROS نظراً لاحتوائها على هيدروجين ثنائي الأليل الذي يتأكسد بسهولة. حيث تشارك منتجات الأكسدة المتكونة كمرسل ثانٍ في تنظيم وظائف التمثيل الغذائي والتعبير الجيني وتكاثر الخلايا. يؤدي بيروكسيد الأحماض الدهنية غير المشبعة في الأغشية البيولوجية إلى انخفاض سيولة الغشاء وتعطيل سلامة الغشاء ووظيفته. هذا التأثير البيروكسيد متورط في التغيرات المرضية الخطيرة في الكبد مما يؤدي إلى تسمم الكبد، وتعديل نشاط الإنزيمات ومستقبلات الغشاء، وإطلاق المواد من الحيز الخلوي. تحدث الأكسدة الخلوية في المراحل الثلاث التالية:

#### المرحلة الابتدائية (Primary Stage)

ينتج عن هجوم جذر OH<sup>•</sup> من مجموعة الميثيلين الموجودة بين رابطتين مزدوجتين من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة جذراً كربونياً R<sup>•</sup> (OH<sup>•</sup> يزيل ذرة الهيدروجين من CH<sub>2</sub> ثم تخضع الروابط المزدوجة لإعادة ترتيب جزئي يؤدي إلى تكوين (Diènes Conjugués)، في وجود O<sub>2</sub>، يتحول جذر الكربون إلى الجذر البيروكسيل RO<sub>2</sub><sup>•</sup> (Martínez, 1995).

\*Diènes : عبارة عن هيدروكربونات تحتوي على رابطتين مزدوجتين.

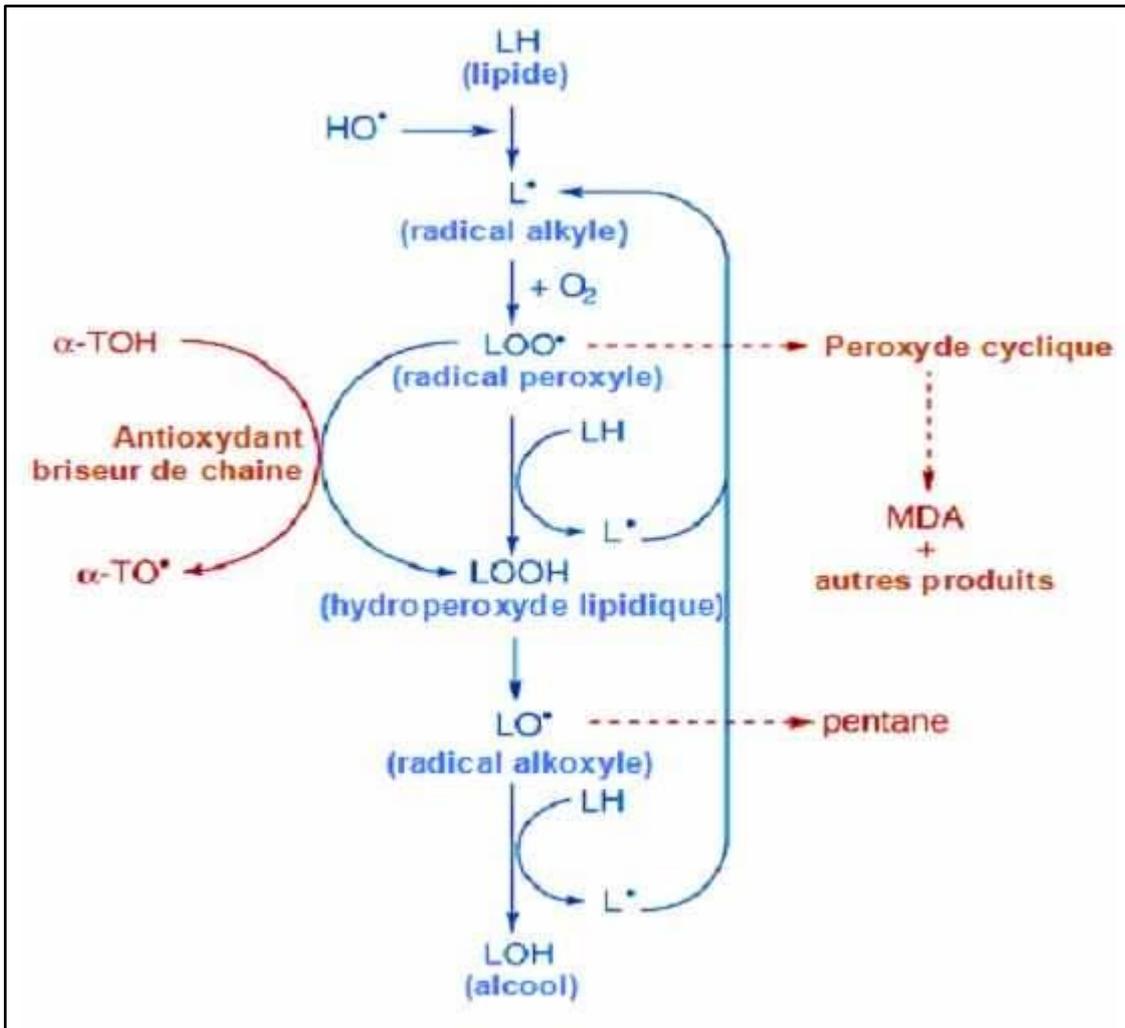
\*Diènes Conjugués : لها روابطها المزدوجة مفصولة برابطة واحدة.

مرحلة الانتشار (Propagation Stage)

يزيل الجذر  $RO_2^\circ$  الهيدروجين من PUFA المجاور الجديد والذي بدوره سينتج جذر  $R^\circ$  وكذلك جذر  $RO_2^\circ$ ، يتم تعيين سلسلة من ردود الفعل. في حالة وجود معادن انتقالية، يمكن أن تتعرض Hydroperoxydes المتكونة للانقسام عند مستوى روابط C-C لإحداث نواتج تحلل مختلفة، Malondialdehyde (MDA) و Hydroxynonéal-4 يمثلان أكثر المنتجات سمية من بيروكسيد الدهون (Martínez, 1995 & Lehucher, 2001).

المرحلة النهائية (The Final Level)

تتكون هذه المرحلة من تكوين مركبات مستقرة ناتجة عن التقاء نوعين من الجذور أو في كثير من الأحيان عن طريق تفاعل جذر حر مع جزيء مضاد للأكسدة يسمى "قاطع السلسلة Chain Breaker (Khohen & Nyska, 2002).



الشكل (24): رسم تخطيطي لفوق الأكسدة الليبيدية (Sachdev & Davies, 2008) Lipid peroxidation.

## 2. أكسدة البروتينات (Oxidation of Proteins)

يمكن أن يؤدي الضرر التأكسدي للبروتينات بواسطة الجذور الحرة إلى التشوه الهيكلي (تجزئة وتعديل للأحماض الأمينية) أو وظيفية فقدان النشاط الأنزيمي، تغيير عملية تحلل البروتين. (الأحماض الأمينية الأكثر حساسية لعملها هي Phenylalanine Tyrosine و Tryptophan و Methionine و Cysteine وبالتالي يمكن أن يكون للإجهاد التأكسدي تأثير على الوظيفة المناسبة للبروتين وتنظيم الخلية بالكامل).

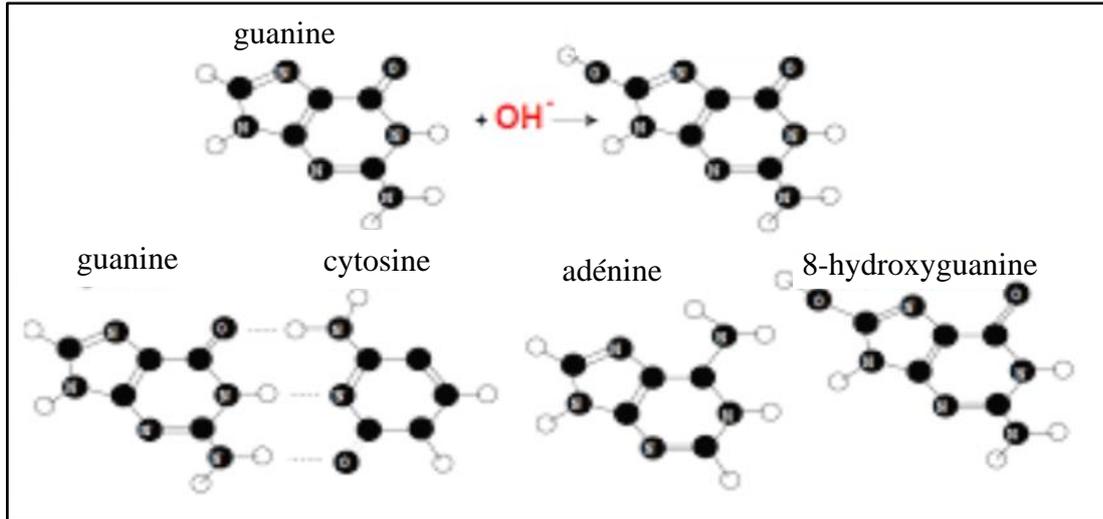
يمكن أن تتغير طبيعة البروتينات في وجود الجذور الأكسجينية، حيث تتجزأ أو تفقد بنيتها الأولية والثانوية، يمكن تصنيف تفاعلات أكسدة البروتين إلى فئتين: من ناحية تكسر روابط وتعديل سلسلة الببتيد، ومن ناحية أخرى، تعديلات الببتيدات بإضافة نواتج أكسدة الدهون. تؤدي هذه التغييرات عمومًا إلى فقدان الوظيفة التحفيزية أو الهيكلية للبروتينات المصابة وتصبح عمومًا أكثر حساسية لعمل البروتين وبالتالي يتم التخلص منها. ويعمم هذا على العديد من الإنزيمات الخلوية وبروتينات النقل التي تصبح بعد الأكسدة غير نشطة. للأحماض الأمينية حساسيات مختلفة لأنواع الأكسجين النشطة. الأكثر تفاعلًا هي Tyrosine و Cysteine و Tryptophan و Proline و Histidine .

أي هجوم جذري على الأحماض الأمينية يسبب أكسدة على مستواها، مما يؤدي إلى ظهور مجموعات الكربونيل وبالتالي معظم الضرر لا يمكن إصلاحه ويمكن أن يؤدي إلى تغييرات وظيفية جسيمة (Levine et al., 2000).

## 3. أكسدة الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين DNA

تمتلك أنواع الأكسجين النشطة تقاربًا عاليًا مع بعض القواعد المكونة للحمض النووي. وهكذا يتم تحويل الـ Guanine بسهولة إلى 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine من خلال مصادر مختلفة لإنتاج ROS مثل المواد الكيميائية المسببة للسرطان والإشعاع المؤين و الأشعة فوق البنفسجية (Pincemail et al., 2001) عادة ما يتم التخلص من 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine بواسطة إنزيمات إصلاح الحمض النووي التي يمكن أن تتأثر أيضًا بعمل الجذور الحرة. (Lehucher et al., 2001 & Favier, 2003 & Valko et al., 2006).

يمكن للجذور الحرة، وخاصة Hydroxyl radical OH° (جذور الهيدروكسيل)، مهاجمة الحمض النووي المنقوص الأكسجين ADN. حيث تتفاعل هذه الأخيرة مع النيوكليوتيدات ويمكن أن تؤدي على سبيل المثال إلى تغييرات في قواعد النيتروجين، أو تفتت الحمض النووي، أو تكسر الخيوط أو الجسور بين القواعد (Kadiiska et al., 2005).



الشكل (25) : تأثير هجوم جذور الهيدروكسيل (OH) على Guanine، القاعدة المكونة للحمض النووي (Pincemail et al., 2004).

#### 4. أكسدة السكريات (Oxidation of Sugars)

تهاجم ROS عديدات السكاريد المخاطية، وخاصة البروتيوغليكان الغضروفي.

يتأكسد الجلوكوز في ظل الظروف الفسيولوجية في وجود آثار من أيونات المعادن التي تطلق بيروكسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيل والكييتوالدهيد، مما يؤدي إلى التحلل المائي للبروتينات أو تحللها (Favier, 2003).

#### IV. النظام المضاد للأكسدة (Antioxidant Defense System)

عندما تتلامس مادة بيولوجية (يمكن أن تكون طعامًا أو شرابًا) مع الأكسجين الموجود في الهواء، يمكن أن تتفاعل معه بسرعة عالية أو منخفضة، وتعتمد معدلات التفاعلات على عدد من العوامل مثل المدة ودرجة الحرارة والإثارة وطبيعة المركبات الموجودة. حيث أن مضادات الأكسدة هي جزيء يقلل أو يمنع أكسدة المواد الكيميائية الأخرى، وبالتالي فهي تلعب مضادات الأكسدة دورًا رئيسيًا في الحماية من أضرار الأكسدة الجزيئية.

يمكن تعريف مضادات الأكسدة بأنها أي مادة قادرة، بتركيز منخفض نسبيًا، على التنافس مع ركائز مؤكسدة أخرى وبالتالي تأخير أو منع أكسدة هذه الركائز، كما يمكن تصنيف مضادات الأكسدة إلى جزيئات قابلة للذوبان في الدهون أو جزيئات قابلة للذوبان في الماء وفقًا لخصائصها الفيزيائية والكيميائية، وسيكون لها موقع خلوي تفضيلي لأغشية الخلايا للمواد القابلة للذوبان في الدهون

والعصارة الخلوية و / أو الوسط خارج الخلية للمواد القابلة للذوبان في الماء وبالتالي ستكون فعالة بشكل خاص على الجذور الحرة الموجودة في كل نوع من الوسائط، على التوالي.

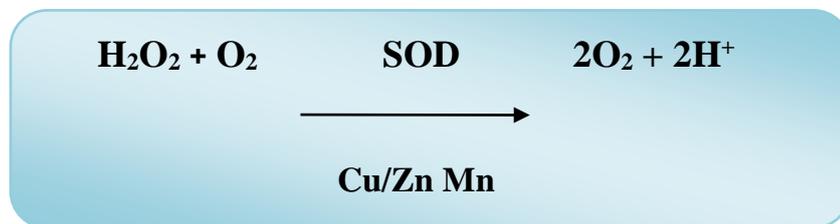
تستخدم الخلايا العديد من الاستراتيجيات المضادة للأكسدة وتستهلك الكثير من الطاقة للتحكم في مستويات أنواع الأكسجين النشطة ROS. إذ تختلف طبيعة أنظمة مضادات الأكسدة بين الأنسجة وأنواع الخلايا وما إذا كانت موجودة في البيئة داخل الخلايا أو خارجها وبالتالي يمكن تقسيم دفاعات الجسم المضادة للأكسدة إلى أنظمة دفاعية إنزيمية وأنظمة دفاعية غير إنزيمية. (Goudable & Favier, 2003).

#### IV. 1- الأنظمة الإنزيمية (Enzymatic Systems)

ويلعب دورا هاما وأساسيا في حماية الخلية من الإجهاد التأكسدي.

##### A. انزيم فوق أكسيد الديسموتاز (Superoxide Dismutase (SOD))

إنزيم SOD هو بروتين معدني يتواجد في كل العضيات النباتية والحيوانية، يحفز تفكيك Superoxide إلى الأكسجين وبيروكسيد الهيدروجين. (Valko et al., 2007). المركبات المستقرة أقل سمية وفقاً للتفاعل التالي:



يعتبر SOD أول خط دفاع مضاد للأضرار الناتجة عن الجذور الحرة، حيث يمنع تشكل جذر الهيدروكسيل انطلاقاً من أنيون فوق الأكسيد، لقد تم التعرف على العديد من أشكال SOD حسب الاختلاف في العامل المساعد المعدني.

فهناك إنزيم SOD الذي يحتوي في مواقعها الفعالة على المنغنيز (Mn-SOD) يخلق في الميتوكوندريا ويعمل على حمايتها، ويتواجد في أوليات النوى Prokaryotes.

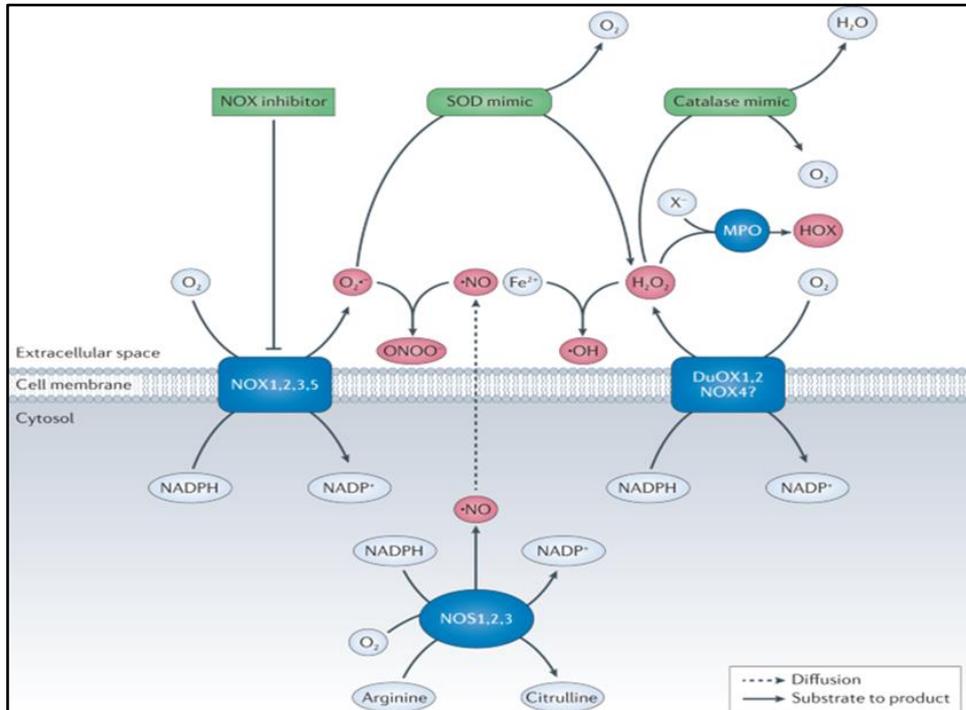
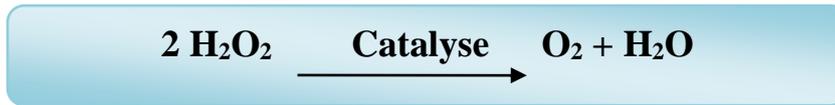
أما إنزيم SOD الذي يحمل كل من الزنك والنحاس (Cu-Zn-SOD) يلاحظ بوضوح في الخلايا Eucaryotes مثل: النباتات، الحيوانات، الخمائر وفي Prokaryotes مثل: البكتيريا يتواجد في السيتوبلازم، الفراغ بين الغشائي، الميتوكوندريا وفي الكريات الحمراء.

(Favier, 1998 & Favier, 2003 & Perera et al., 2017).

(EC-SOD) عبارة عن جليكوبروتين يحتوي على ذرتي نحاس وزنك، يتواجد هذا الإنزيم في السوائل البيولوجية (البلازما، اللمف، السائل المفصلي) ، ولكن أغلب الكمية موجودة على مستوى الأنسجة. يتواجد EC-SOD بثلاث أشكال (A/B/C)، تختلف عن بعضها من حيث جاذبيتها لـ Glycosaminoglycans ويمثل الشكل C أغلب الكمية مقارنة بالأشكال الأخرى، يفرز هذا الأخير من طرف اللييفة العضلية والخلايا الدبقية حيث يرتبط بالأغشية الخلوية والفراغات بين الخلوية، إذن فدورها حماية الخلايا و البروتينات الدعامية (Dodet, 1991).

### B. انزيم الكاتلاز (Catalase)

Catalase هو إنزيم مسؤول عن إزالة السموم من بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  المنتج في ظل الظروف الفسيولوجية. يقوم بتحويل بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) إلى جزيء واحد من الماء. يوجد بشكل أساسي في بيروكسيسومات الخلايا المختلفة، في الصفائح الدموية و كريات الدم الحمراء يعمل Catalase عن طريق أكسدة الحديد في مجموعة الهيم (Favier, 2003).



الشكل (26): الأنواع النشطة في الفضاء خارج الخلية والدفاع عن طريق SOD أو محاكيات Catalase ومثبطات أكاسيد النيتروجين (Chen et al., 2012).

### C. انزيم (GPx) (Glutathion Peroxidases)

تتكون عائلة GPx من ثماني إنزيمات متشابهة (GPX1-8). يقدم كل إنزيم ميزات غريبة. تشمل GPX1 و 2 و 3 و 4 على سيلينوسيسيتين (Selenocysteine) (حمض أميني غير قياسي، حيث يتم استبدال ذرة الكبريت بـ Cysteine بـ Selenium). يحتوي GPX6 على Selenium فقط عند الإنسان، ولكن ليس في القوارض، في حين أن GPX5 و 7 و 8 لا تحتوي على Selenium، ولكنها تحتوي على سيسيتين "طبيعي" بدلاً من ذلك (Cardoso et al., 2017).

الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) هو إنزيم مهم داخل الخلايا يعمل على تكسير بيروكسيدات الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) في الماء، وبيروكسيدات الدهون إلى الكحولات المقابلة لها بشكل رئيسي في الميتوكوندريا وأحياناً في العصارة الخلوية. يلعب هذا الإنزيم دوراً أكثر أهمية في تثبيط عملية بيروكسيد الدهون وبالتالي يحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي (Ighodaro et al., 2017).

GPx عبارة عن إنزيم يحوي Sélénium في شكل Sélénocysteine، يتواجد في السيتوزول وميتوكوندريا أغلب أنسجة الثدييات، يعمل على إزالة سمية كل من بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) و البيروكسيد العضوي ROOH وفق المعادلة التالية :



يشكل Glutathion Peroxidase عائلة من الإنزيمات القادرة على تقليل مركبات Hydroperoxide باستخدام الجلوتاثيون Glutathion أو عوامل الاختزال المكافئة كركيزة مشتركة (Gladyshef et al., 1999 & Arthur, 2000).

تتطلب إزالة سمية البيروكسيد العضوي تدخل إنزيم PAL2 (Phospholipase) الذي يعمل على تحرير بيروكسيد الأحماض الدهنية للأغشية الخلوية بإمهاة الوظيفة Esters للفوسفوليبيدات الغشائية مما يؤدي إلى تحرير البيروكسيد في السيتوزول وذلك بتدخل إنزيم Gpx.

(Milane, 2004).

تحتوي معظم الأنسجة الحيوانية على كل من GPx و Catalase اللذان يعملان على التخلص من  $H_2O_2$  المنتج في Peroxysome، بينما يعمل GPx على إزالة  $H_2O_2$  المنتج في الميتوكوندريا أو الشبكة الأندوبلازمية أو السيتوزول (Deshpande et al., 1996).

**D. انزيم الجلوتاثيون المختزل (Glutathion Reductas)**

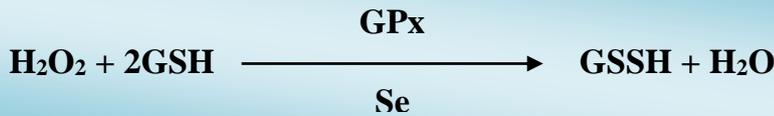
يحدث تجديد GSH من GSSG بشكل أساسي من خلال تدخل اختزال الجلوتاثيون Glutathion، ويستهلك جزيء واحد من NADPH. المتحصل عليه من مسار فوسفات البننوز لمعظم الأنسجة. (Lawler *et al.*, 2001).

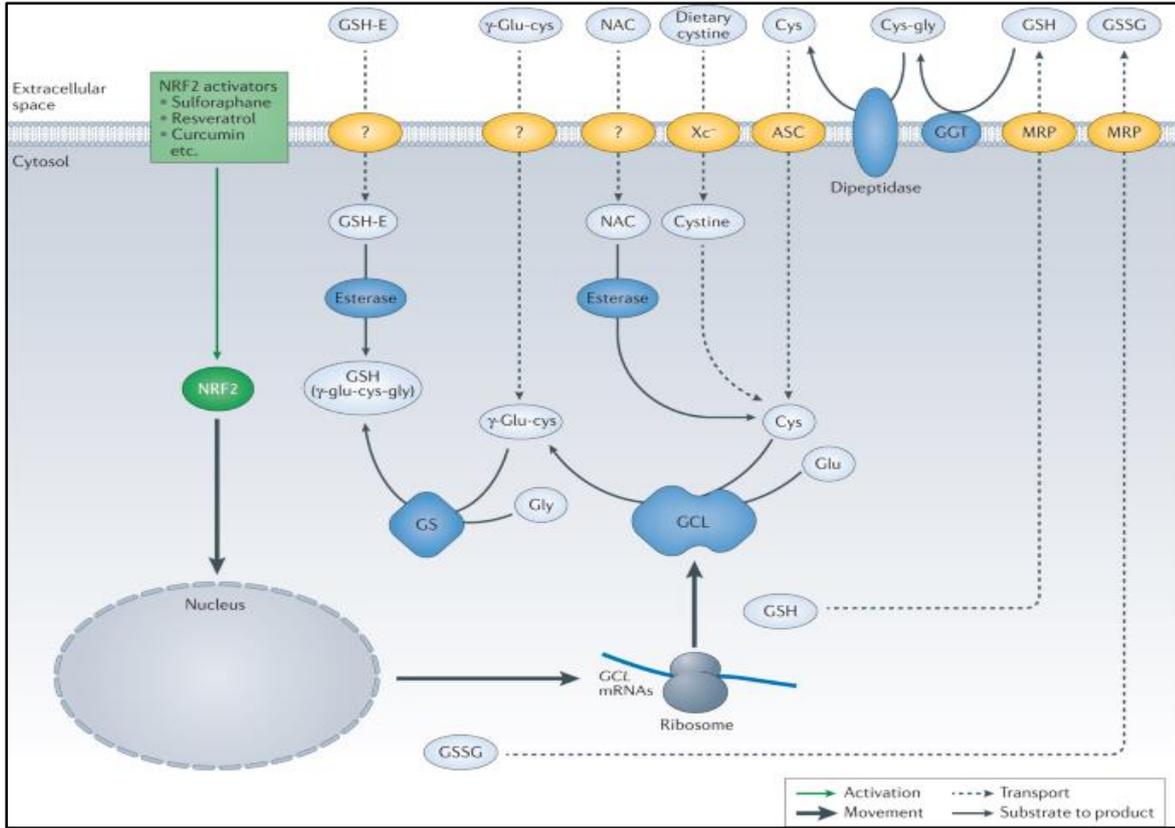
**IV. 2- الأنظمة اللاانزيمية (Non-Enzymatic Systems)**

يضم مضادات الأكسدة المعدنية المتمثلة في النحاس والحديد والزنك والسيلينيوم كمضادات للأكسدة من خلال دورهم كعوامل مرافقة للإنزيمات المضادة للأكسدة كل من GPx و Catalase و SOD (Deshpond *et al.*, 1996)، وكذلك يضم الفيتامينات التي تعتبر كمواضع أساسية لجسم الإنسان ولكن بجرعات صغيرة. باستثناء فيتامين D إذ لا يمكن للعضوية تخليقه، لذلك من الضروري العثور عليه من خلال الأنظمة الغذائية. إذ يتسبب تناوله بشكل غير الكافي في حدوث اضطرابات بيولوجية أكثر أو أقل خطورة على المدى الطويل أو القصير (De Kesel *et al.*, 2006).

**A. جلوتاثيون بيروكسيداز (Glutathion Peroxidase (GSH))**

عبارة عن بيبتيدي بسيط مكون من ثلاث أحماض أمينية هي Glutamic و Cystine و Glycine، يوجد في الأنسجة الحيوانية ويلعب دوراً مهماً كمضاد للأكسدة حيث يحمي الخلية من التلف التأكسدي ويثبط تكوين الجذور الحرة داخل الخلية. شكله المختزل يسمى GSH وشكله المؤكسد يسمى GSSG. يعتبر GSH كقائض لجذور الهيدروكسيل والأكسجين المفرد ومنتشط للإنزيمات المثبطة. حيث يتفاعل GSH بسرعة مع جذر الهيدروكسيل ويتأكسد بواسطة  $\text{H}_2\text{O}_2$  في وجود أيونات المعادن الانتقالية مثل النحاس والحديد كما يحفز GPx أكسدة GSH إلى GSSG في وجود  $\text{H}_2\text{O}_2$  وفق التفاعل التالي: (Deshpande *et al.*, 1996).





الشكل (27): استقلاب الجلوتاثيون واستراتيجيات لزيادة الجلوتاثيون (H.Y Seo et al., 2020).

### B. مضادات الأكسدة المعدنية

#### ❖ النحاس (Copper)

يعتبر النحاس أحد العوامل المساعدة الأساسية لـ SOD نظرًا لسهولة التحول من الحالة المختزلة إلى الحالة المؤكسد (Higdon, 2004). يوجد النحاس بشكل رئيسي في الكبد والمحار والشوكولاتة الداكنة، لكنها تلعب أيضًا دورًا مهمًا في بدء التفاعلات التي تنتج أنواع الأكسجين النشطة نظرًا لخصائصها المعدنية الانتقالية، تمامًا مثل الحديد (Laliberté, 2008)، وقد يشير تركيز النحاس العالي إلى الإجهاد التأكسدي. أثناء عملية الشيخوخة، يزيد تركيز النحاس في الدم.

(Del Corso, 2000).

#### ❖ الزنك (Zinc)

الزنك عامل مساعد لـ SOD يوجد الزنك في المحار وكبد العجل ولحم البقر. للزنك أيضًا وظيفة حماية مجموعة بروتين الثيول. بالإضافة إلى ذلك، يمكنه محاربة تكوين ROS الناجم عن الحديد أو النحاس. وبالتالي، فإن تحليل نسبة مستويات النحاس / الزنك في الدم يمكن تقييم الإجهاد

التأكسدي لفرد معين. يبدو أن الأشخاص الذين يعانون من الأمراض التنكسية لديهم نسبة النحاس / الزنك أعلى من المتوسط (Mezzetti, 1998).

#### ❖ السيلينيوم (Selenium)

Selenium عنصر نادر موجود في أنسجة الجسم المختلفة مثل الطحال والغدة الدرقية والكلية والبنكرياس والدماغ والخصيتين. كما أنه يلعب دورًا في التمثيل الغذائي في الكبد ويساهم في الحفاظ على عضلات الهيكل العظمي والقلب والحيوانات المنوية، يتم امتصاص السيلينيوم في الأمعاء وفي الدم.. السيلينيوم عنصر أساسي ذو أهمية أساسية في تغذية الإنسان يقوم بالعديد من الوظائف البيولوجية. السيلينيوم هو أحد مكونات الجلوتاثيون بيروكسيداز، وهو إنزيم يلعب دورًا مضادًا للأكسدة داخل الخلايا، يمتلك دور مشابه لفيتامين E. هذا التأثير المضاد للأكسدة ضروري في إزالة السموم من الجذور الحرة التي تنتجها عملية التمثيل الغذائي للخلايا (Wolters et al., 2005).

#### ❖ الإنزيم المساعد Q10

الإنزيم المساعد Q10، المسمى Ubiquinone نظرًا لوجوده في كل مكان في الخلايا، هو أحد مشتقات Benzoquinolique مع سلسلة جانبية طويلة من Isoprénique. تعطي هذه السلسلة الجانبية للجزيء صفة محبة للدهون تسمح له بالتناسب مع الأغشية والبروتينات الدهنية. يلعب دورًا أساسيًا في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا وهو مثبت قوي لبيروكسيد الدهون، بالتأزر مع فيتامين E (Langsjoen, 2003). يزيل جذور البيروكسيل الدهنية وبالتالي يمنع التفاعل المتسلسل الذي يسبب أضرارًا مؤكسدة للأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة للأغشية البيولوجية، وهي عملية تعرف باسم بيروكسيد الدهون (Forsmark-Andrée et al., 1995). تعتبر كمية UQH2 ومضادات الأكسدة الأخرى، مثل فيتامين E، الموجودة في البروتين الدهني منخفضة الكثافة، ذات أهمية حيوية للوقاية من تصلب الشرايين. يتم الحفاظ على شكل UQH2 عن طريق اختزال Quinone. يؤدي تثبيط نشاط اختزال Quinone إلى زيادة ضرر الجذور الحرة (Beyer et al., 1996).

#### C. الفيتامينات (Vitamins)

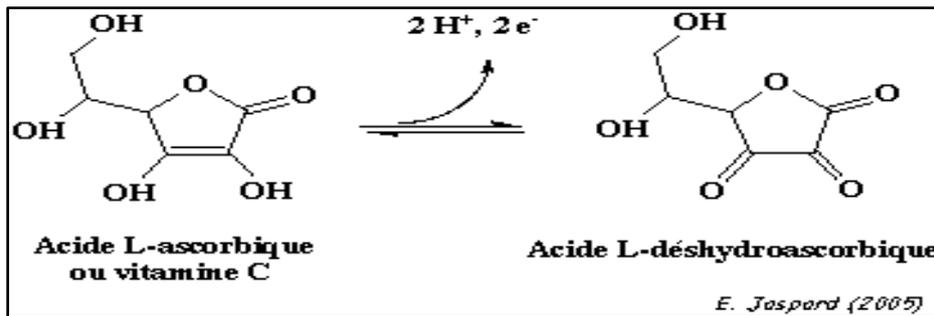
تضم مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الماء أو القابلة للذوبان في الدهون.

## 1. الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء (Water-Soluble Vitamins)

## ❖ فيتامين C (Vitamin C)

لا يتم تصنيع فيتامين C أو حمض الأسكوربيك من قبل الجسم، فيتامين C قابل للذوبان في الماء. يشارك في العديد من الآليات الهرمونية. كما أنه يلعب دورًا في التخلص من المواد السامة. يلعب دورًا في منع الأكسدة في البلازما والسوائل الخارج الخلوية (Koolman & Röhm, 2004). كما أن له خصائص مضادة للأكسدة، أي أنه يحد من الآثار الضارة للجذور الحرة. يمكن أن يؤدي نقص حمض الأسكوربيك إلى تقليل مقاومة العدوى. كما أن له تأثير مباشر وغير مباشر، فهو يعمل بشكل مباشر على ROS (الأكسيدات الفائقة، الهيدروكسيل، الأكسجين الأحادي، الجذور الدهنية) وبشكل غير مباشر من خلال عمل تجديد فيتامين E وGSH. (Duarte et al., 2007).

يكون فيتامين C المضاد للأكسدة من شكله المتأين، أنيون الأسكورات (AsC<sup>-</sup>) الذي يمكن أن يتفاعل بسهولة مع الجذور الحرة.



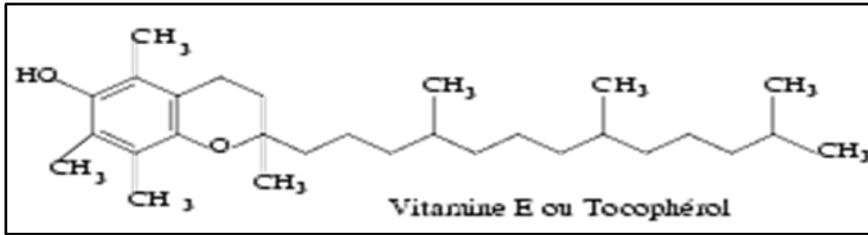
الشكل (28): الصيغة الكيميائية للفيتامين C (Ascorbic Acid) (Gardèse-Albert et al., 2003).

هو مانح للهيدروجين في تفاعلات الأكسدة والاختزال وفي تفاعلات ألفا هيدروكسيل، له دور رئيسي في تخليق الكولاجين وتخليق هرمونات الستيرويد و Catecholamines. يعتبر سلاح ضد الجذور الحرة إذ يقوي جهاز المناعة حيث يسهل امتصاص الأمعاء للحديد و يتحكم في تكوين النسيج الضام ومصفوفة البروتين في أنسجة العظام بالإضافة إلى زيادة البلعمة في الخلايا متعددة الأشكال و تحفيز تحول الخلايا الليمفاوية و الزيادة في تخليق الإنترفيرون و تفعيل القاتل الطبيعي، يشارك في انحلال الفبرين ويقلل من نسبة الكوليسترول (Delattre et al., 2005).

## 2. الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون (Fat-Soluble Vitamins)

## ❖ فيتامين E (Vitamin E)

فيتامين E هو مصطلح عام لكل من Tocopherols و Tocotrienols، والتي يوجد منها 8 مشتقات والتي يعتبر ألفا توكوفيرول  $\alpha$ -Tocopherols ( $\alpha$ -TocH) أكثر أشكال Tocopherols نشاطاً. يعرف هذا الفيتامين بأنه أحد مضادات الأكسدة الرئيسية القابلة للذوبان في الدهون في البلازما وكريات الدم الحمراء عند الإنسان. يقع  $\alpha$ -Tocopherol في البروتينات الدهنية والأغشية، وهو قادر على اقتناص جذور  $O_2^-$  و  $HO\cdot$ ، وتثبيت  $1O_2$ . ومع ذلك، فإن دوره البيولوجي الرئيسي هو التفاعل مع جذور ROO لتشكل جذور Tocopherols، فهو يلعب دوراً وقائياً من خلال منع انتشار بيروكسيد الدهون الناجم عن الإجهاد التأكسدي. بعد ذلك، يمكن إعادة تحويل فيتامين E المؤكسد بشكل أساسي عن طريق فيتامين C، ولكن أيضاً عن طريق مركبات أخرى مثل GSH وفيتامين A و Ubiquinol (Delattre et al., 2005).



الشكل (29): الصيغة الكيميائية للفيتامين E  $\alpha$ -tocopherol (Gardèse-Albert et al., 2003)

يتم استقلاب فيتامين E بشكل قليل جداً في الجسم، ويتم توفيره في القمح وعباد الشمس والحبوب وبنور اللفت والفل السوداني وزيت الزيتون.

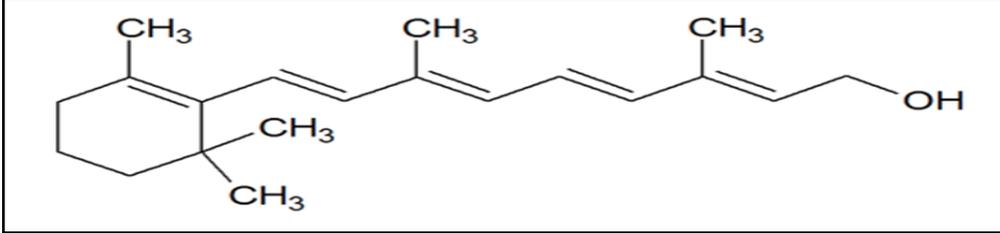
يظهر هذا الفيتامين القابل للذوبان في الدهون خصائص مضادة للتخثر ومضادة للأكسدة.

(Bermond, 1997).

## ❖ فيتامين A (Vitamin A)

Carotenoids هي أيضاً سلانف لفيتامين A. تحمي Carotenoids نبات الكلوروفيل، حيث تعمل كأصباغ ملحقة أثناء عملية التمثيل الضوئي. وبالتالي، فهي جزيئات ملونة بشكل مكثف (أحمر، برتقالي، أو أصفر). إذ تعتبر Carotenoids عوامل وقائية كيميائية في السرطان (Marti et al., 2016 & Salehi et al., 2019a) تشمل أنشطتهم البيولوجية أيضاً في اقتناص أنواع الأكسجين النشطة (Hernández et al., 2016 & Salehi et al., 2019b).

تقتنص Carotenoids جزيئات الأوكسجين المفردة  $1O_2$  المتكونة من الإشعاع الشمسي، وهذا بفضل سلسلتهم الكربونية الطويلة والغنية بالروابط المزدوجة. يمكن لجزيء carotenoid أن يحبس عدة أنواع جذرية قبل أن يتم تدميره (Goudable & Favier, 1997).



الشكل (30): الصيغة الكيميائية للفيتامين A ( $\beta$ -carotene) (Gardèse-Albert et al., 2003)

## الفصل الثالث

العلاقة بين الألقاب والألقاب  
الألقاب وهم موزونات الغصنة المبرقة

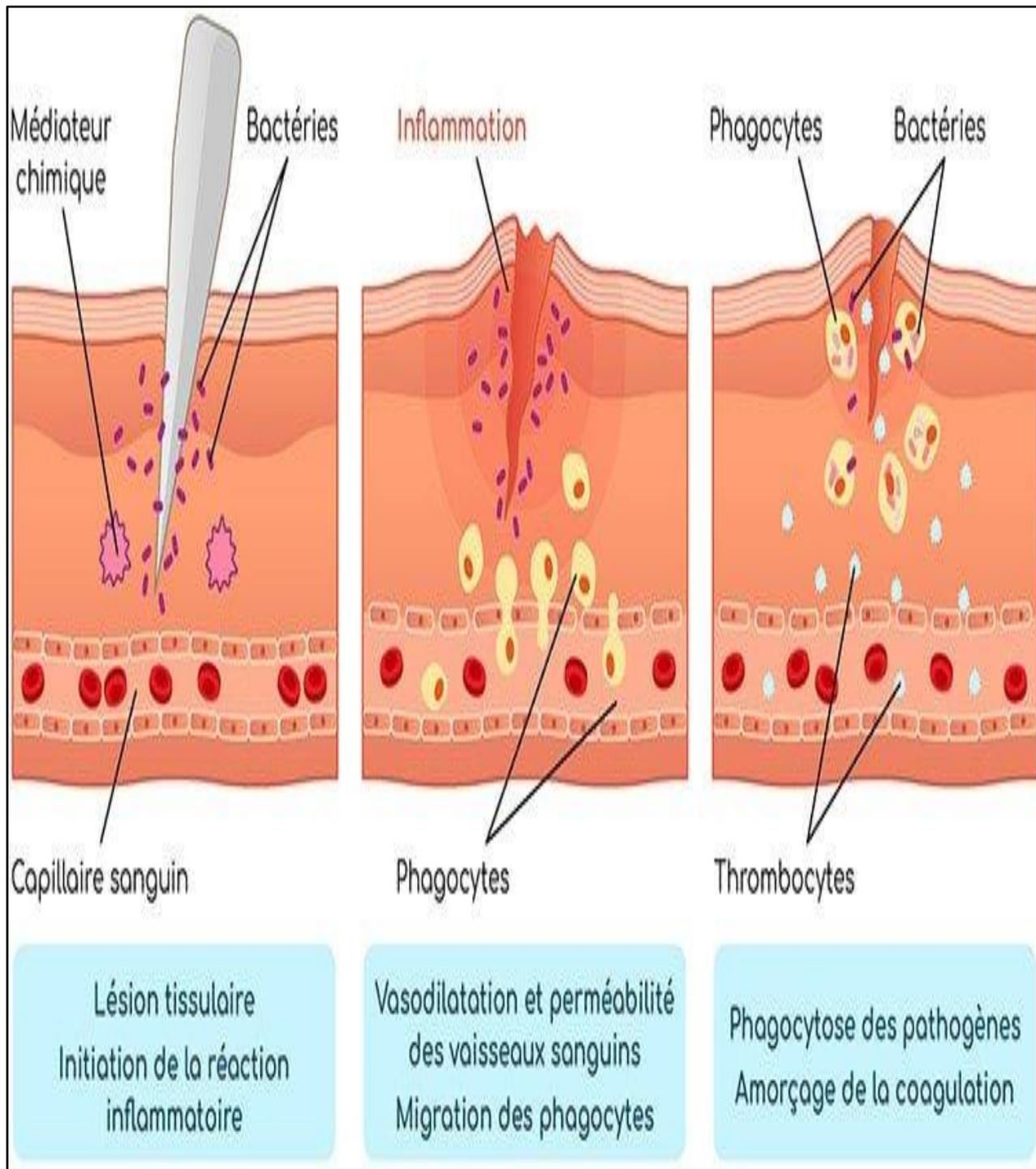
## .V الالتهاب

الالتهاب هو رد فعل دفاعي للجهاز المناعي ناتج عن تلف وإصابة الأنسجة التي تتميز بالاحمرار والتلف والتورم والألم. كما أنه استجابة دفاعية من أنسجة الجسم بعد الإصابة الموضعية الناجمة عن العوامل الفيزيائية أو الكيميائية أو المسببة للأمراض، إذ يعتبر عملية مناعية مفيدة بشكل عام، لأنه يقتل العامل الممرض. الهدف الرئيسي من الالتهاب هو تحديد وإزالة المهيجات وإصلاح الأنسجة المحيطة (Fullerto et al., 2016).

## .V 1- تعريف الالتهاب

الالتهاب عملية ضرورية ومفيدة لبقاء الشخص على قيد الحياة. عادة ما يكون الالتهاب عملية مفيدة، والغرض منه هو القضاء على العوامل الممرضة وإصلاح تلف الأنسجة. في بعض الأحيان يمكن أن يكون الالتهاب ضارا بسبب عدوانية العامل الممرض، أو استمراره، أو بسبب التشوهات في لوائح العملية الالتهابية، أو بسبب الشذوذ الكمي أو مشاركة الخلايا النوعية في الالتهاب (الشكل 31).

يمكن أن يسبب الالتهاب تلف موضعي أو معمم لا رجعة فيه للأنسجة، وأحيانا يؤدي إلى صدمة إنتانية تؤدي إلى الوفاة في الحالات الأكثر خطورة (Nathan, 2002 & Barton, 2008) يشارك الالتهاب في التسبب في العديد من الأمراض، مثل مرض السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض Neurodegenerative والسرطان وأمراض مميتة أخرى (Yukui Ma et al., 2013).



الشكل (31): رسم تخطيطي للموقع الالتهابي (Nutrixeal-Info, 2021)

## .V 2- أسباب الالتهاب

الالتهاب الناجم عن الهجمات الفيزيائية أو الكيميائية يمكن أن يحدث الالتهاب بسبب الحرارة والبرودة والإشعاع المؤين والمواد الكيميائية أو السموم البكتيرية (Weill & Batteux, 2003). الالتهاب بسبب العوامل المعدية يمكن أن يكون الالتهاب نتيجة عدوى (تتعلق باختراق الكائنات الحية المسببة للأمراض مثل البكتيريا أو الفيروسات أو الطفيليات أو الفطريات)

.(Postiaux, 2016)

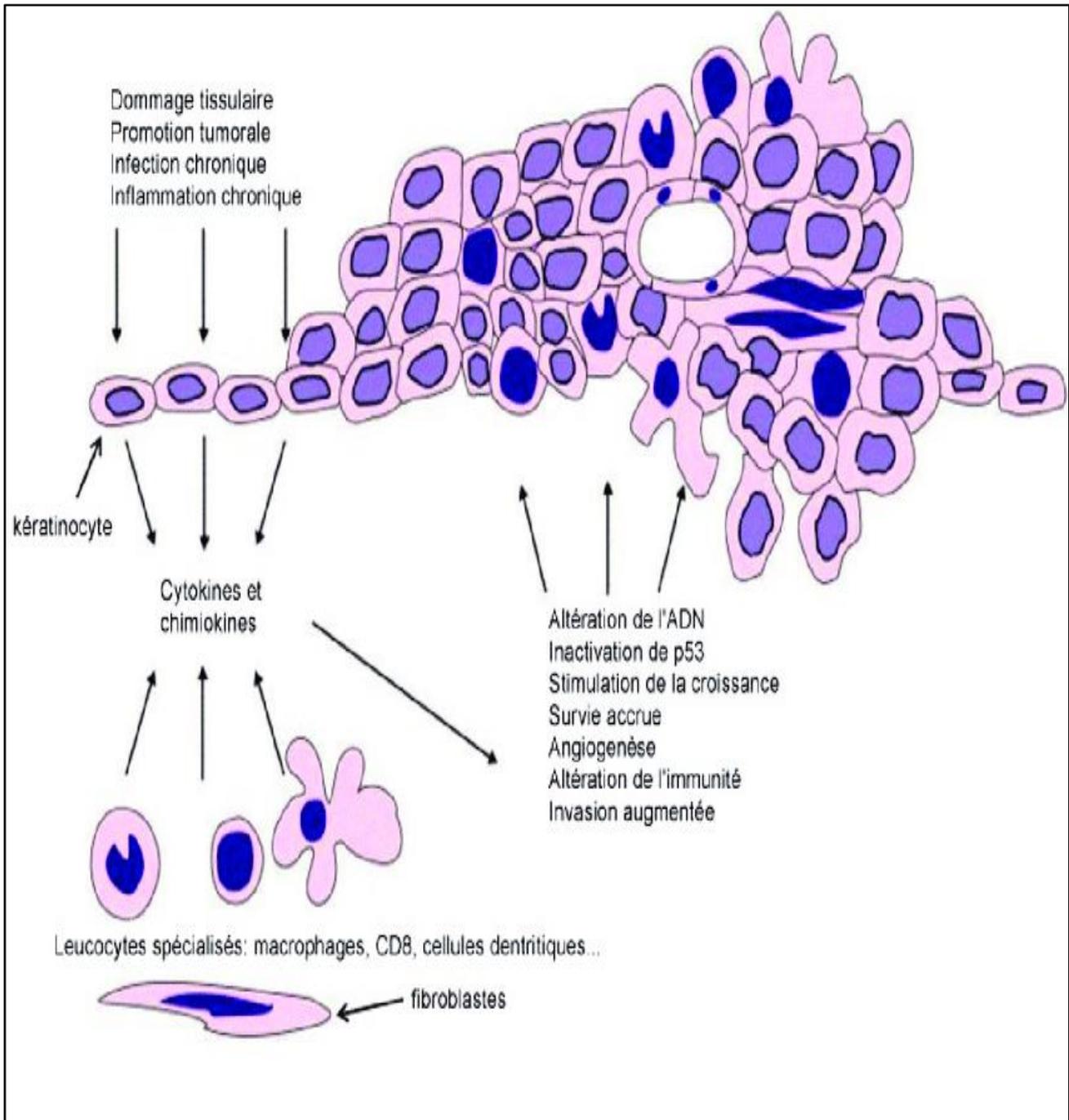
## .V 3- أنواع الالتهاب (Inflammation Types)

هناك نوعان من الالتهاب، الالتهاب المزمن والحاد، حيث أن للالتهاب الحاد ظاهرتان هما: Vascular Phase و Cell Phase، ويمكن أن يستمر هذا النوع من الالتهاب من بضع ساعات إلى بضعة أيام ويتم توفيره بواسطة أنواع معينة من الخلايا مثل الخلايا الضامة والخلايا النسيجية والخلايا البدنية Mast Cells والخلايا المتغصنة Dendritic Cells. في حالة الالتهاب المزمن، تستمر العملية الالتهابية لفترة طويلة ويصاحبها تكوين تليف Fibrosis وتشكيل الورم الحبيبي Granuloma (Parag et al., 2014).

## .A الالتهاب المزمن

الالتهاب المزمن هو رد فعل يمكن أن يستمر لعدة أسابيع أو أشهر، يتم خلالها ملاحظة الالتهاب وتدمير الأنسجة التالفة وعمليات الإصلاح في نفس الوقت. في الحالات المزمنة، يرتبط الالتهاب بالتسلل الهائل للخلايا وحيدة النواة مثل البلاعم Macrophage والخلايا الليمفاوية، وينتج عن المشاركة المستمرة للاستجابات المناعية الفطرية والمكتسبة.

تظهر الخلايا البلعمية في الآفات أنها تنتج سلسلة من الوسائط المسببة للالتهابات التي تنشط الخلايا الليفية لربط الكولاجين وتنشيط أنواع الخلايا الأخرى (Eddy, 2005). يحدث الالتهاب المزمن في البداية عن طريق الاستجابات الوعائية التي تنطوي على ظهور جزيئات الالتصاق على سطح الخلايا البطانية Endothelial والتي ستؤدي تحديداً إلى التصاق الخلايا الوحيدة والخلايا الليمفاوية وتسمح بنقلها إلى الحيز خارج الأوعية الدموية (Charles et al., 2010).



الشكل (32): الالتهاب المزمن (Balkwill , 2001).

**B. الالتهاب الحاد**

الالتهاب الحاد ظاهرة مفيدة للجسم وهي الوظيفة الأساسية للاستجابة المناعية التي تهدف إلى القضاء على العامل الممرض أو عزل العامل العدواني (البكتيريا والفيروسات والطفيليات والأنسجة التالفة) عن بقية الجسم والسماح بإصلاح الأنسجة في أسرع وقت ممكن

(Weill & Battaux, 2003). يمكن أن يحدث هذا التفاعل خلال بضع دقائق أو عدة ساعات

حسب نوع وشدة تلف الأنسجة ويمكن أن يستمر عادةً لبضعة أيام (Stevens et al., 2004).

يتميز الالتهاب الحاد في المقام الأول بتفاعل دوران الأوعية الدقيقة Microcirculatoire، حيث يكون توسع الأوعية ونضح البلازما شديدين، وتصاحب هذه التفاعلات مشاركة متفجرة للوسطاء الخلطيين (Clos, 2012).

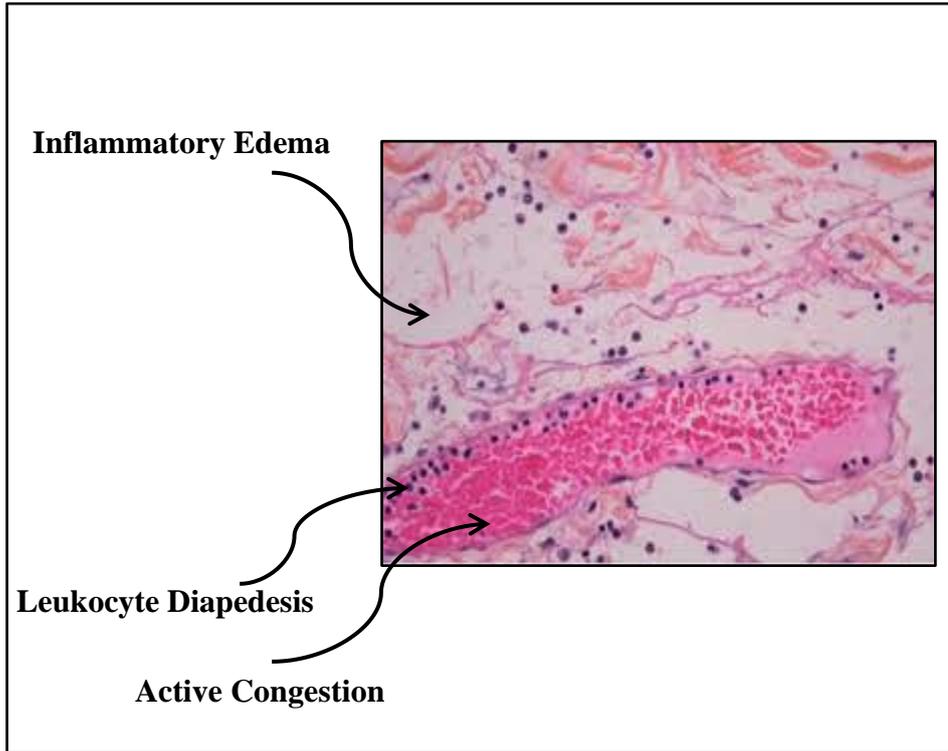
يزول الالتهاب الحاد من تلقاء نفسه أو بالعلاج، ولكنه قد يكون ضارًا إذا كان تدمير الأنسجة شديدًا (Charles et al., 2010).

**V. 4- مراحل الالتهاب (Inflammation Phase)**

التفاعل الالتهابي هو عملية ديناميكية تتكون من عدة مراحل متتالية: التفاعل النضحي الوعائي، التفاعل الخلوي، التنضير، المرحلة النهائية للإصلاح والدمار.

**1. مرحلة الأوعية الدموية**

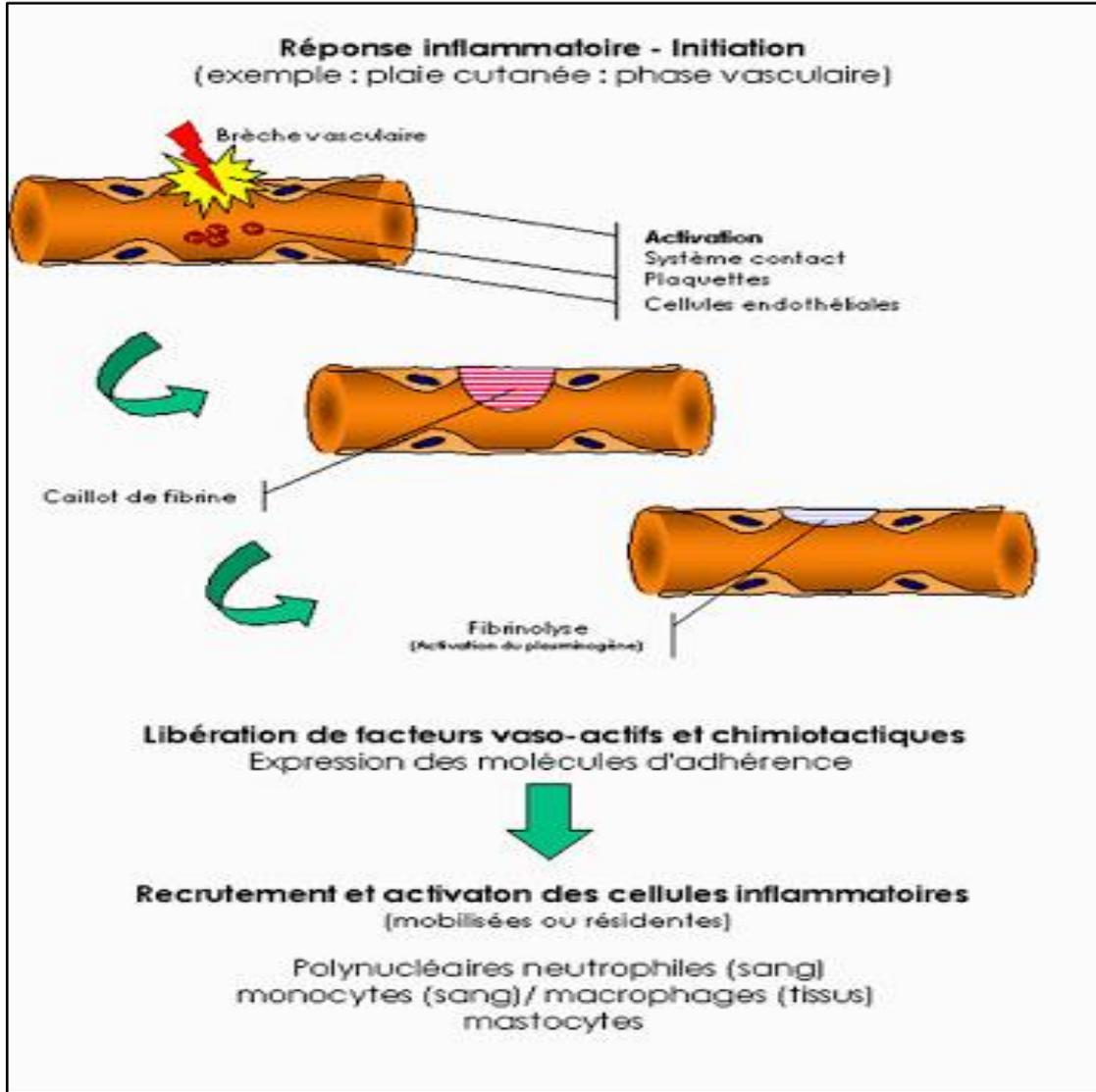
له ثلاث ظواهر: الاحتقان النشط Active Congestion، الوذمة الالتهابية (الإفرازات) Inflammatory Edema، تشقق الكريات البيضاء Leukocyte Diapedesis (Rousselet et al., 2005).



الشكل (33): الظواهر الثلاثة للتفاعل النضحي الوعائي: الاحتقان النشط - الوذمة الالتهابية (الإفرازات) - خلل الكريات البيضاء (Sontage., 1977).

#### A. الاحتقان النشط

الاحتقان هو المرحلة الأولى من التفاعل الالتهابي، ويحدث على مستوى الأوعية الدموية. هذا تغيير في عيار الأوعية الدموية يظهر بسرعة كبيرة، بعد انقباض قصير للأوعية، ويتكون من توسع الأوعية الشريانية ثم الشعيرية في المنطقة المصابة. محليا، يؤدي هذا إلى زيادة تدفق الدم وتباطؤ الدورة الدموية. يتم توسيع الأوعية الدموية الصغيرة وتشبعها بخلايا الدم الحمراء، ومبطنة ببطانة منتفخة، وينتج الاحتقان عن آلية عصبية (الأعصاب الحركية الوعائية) وعمل الوسطاء الكيميائيون (Sontage, 1977 & Duyckaerts *et al.*, 2002 & Rousselet *et al.*, 2005).



الشكل (34): رد فعل التهابي: مرحلة الأوعية الدموية (مثال على جرح جلدي) (Zerbato, 2010)

**B. وذمة التهابية (Inflammatory Edeme)**

إلى جانب Congestion، تزداد كمية سائل البلازما (الإفرازات) الموجودة في البيئة الخارج خلوية. تعبيره السريري هو تورم الأنسجة الذي يسبب الألم عن طريق ضغط النهايات العصبية (بسببه أيضا بعض الوسطاء الكيميائيون).

(Duyckaerts et al., 2002 & Rousset et al., 2005).

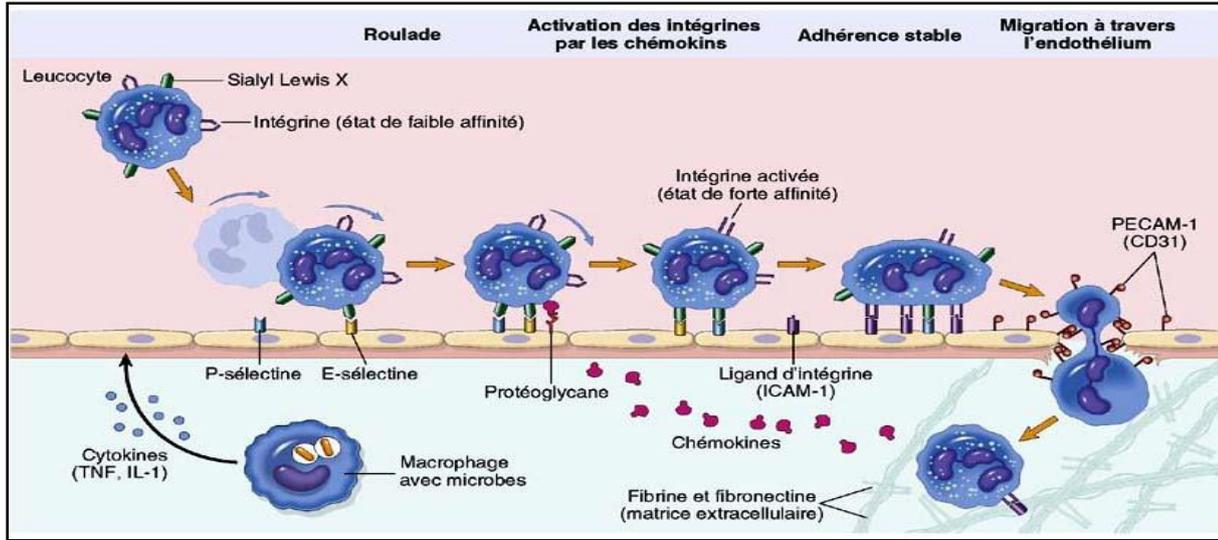
تنتج الوذمة الالتهابية عن زيادة الضغط الهيدروستاتيكي بسبب توسع الأوعية وخاصة زيادة نفاذية جدار الأوعية الصغيرة تحت تأثير الوسطاء الكيميائيون، بما في ذلك الهيستامين و Kinines. ترجمته المجهرية هي مظهر شاحب، قليل التلوين ومنتفخ للنسيج الضام (Vergnier, 2011).

**C. تشوه الكريات البيضاء**

هذه العملية تكمن في هجرة الكريات البيضاء خارج الأوعية الدموية وتراكمها في موقع الآفة.

يتعلق الأمر أولاً بالخلايا متعددة الأشكال (خلال أول 6 إلى 24 ساعة)، ثم بعد ذلك بقليل (خلال 24 إلى 48 ساعة) الخلايا الوحيدة والخلايا الليمفاوية (Laydyarts et al., 2000). وهو عبارة عن تقاطع نشط لجدران الأوعية الدموية إنها هجرة نشطة لجدران الأوعية الدموية يتضمن عدة مراحل (الشكل 35):

- تهميش Margination الكريات البيضاء بالقرب من الخلايا البطانية، ويفضل ذلك إبطاء تيار الدورة الدموية.
- التصاق Adherence الكريات البيضاء والخلايا البطانية، عن طريق إدخال جزيئات الالتصاق الموجودة على غشاء الكريات البيضاء وعلى البطانة.
- مرور عبر البطانة Trans-Endothelial Passage من الكريات البيضاء. تنبعث الكريات البيضاء من الكريات الكاذبة التي تتسلل بين الوصلات بين الخلايا للخلايا البطانية ثم تعبر الغشاء القاعدي من خلال إزالة البلمرة العابرة التي تسببها إنزيماتها (Miossec, 2003).



الشكل (35): انقسام الكريات البيضاء (Leukocyte Diapedesis) (CoPath , 2012).

يتم عرض الكريات البيضاء هنا للعدلات متعددة الأشكال Polymorphous Neutrophils. تتدرج الكريات البيضاء، ثم يتم تنشيطها وتلتصق بالبطانة، ثم تمر أخيراً عبر هذه البطانة وتتحرك نحو موقع التفاعل الالتهابي في تدرج جاذب كيميائي. تلعب العديد من الجزيئات دوراً مهماً خلال هذه العملية متعددة الخطوات: Selectins، والكيموكينات لتنشيط الكريات البيضاء و Integrins، و Integrins للالتصاق المستقر بالبطانة، و Platelet endothelial cell adhesion molecule و (PECAM1 CD-31) من أجل الهجرة من خلال جدار السفينة.

## 2. الطور الخلوي (Cell Phase)

يتميز بتكوين ورم حبيبي التهابي أو نسيج حبيبي التهابي.

### خلايا الدم (Blood Cells)

تغادر الخلايا متعددة النوى والخلايا الوحيدة والخلايا الليمفاوية المنطقة المحيطة بالأوعية وتهاجر إلى موقع الآفة عن طريق الانجذاب الكيميائي. توجد العدلات متعددة النوى منذ الساعات الأولى وتختفي بعد يومين. تتسرب الخلايا الليمفاوية في المراحل الحادة والمزمنة

(Duyckaerts et al., 2002 & Rousset et al., 2005).

### خلايا من الأنسجة (Cells From Tissue)

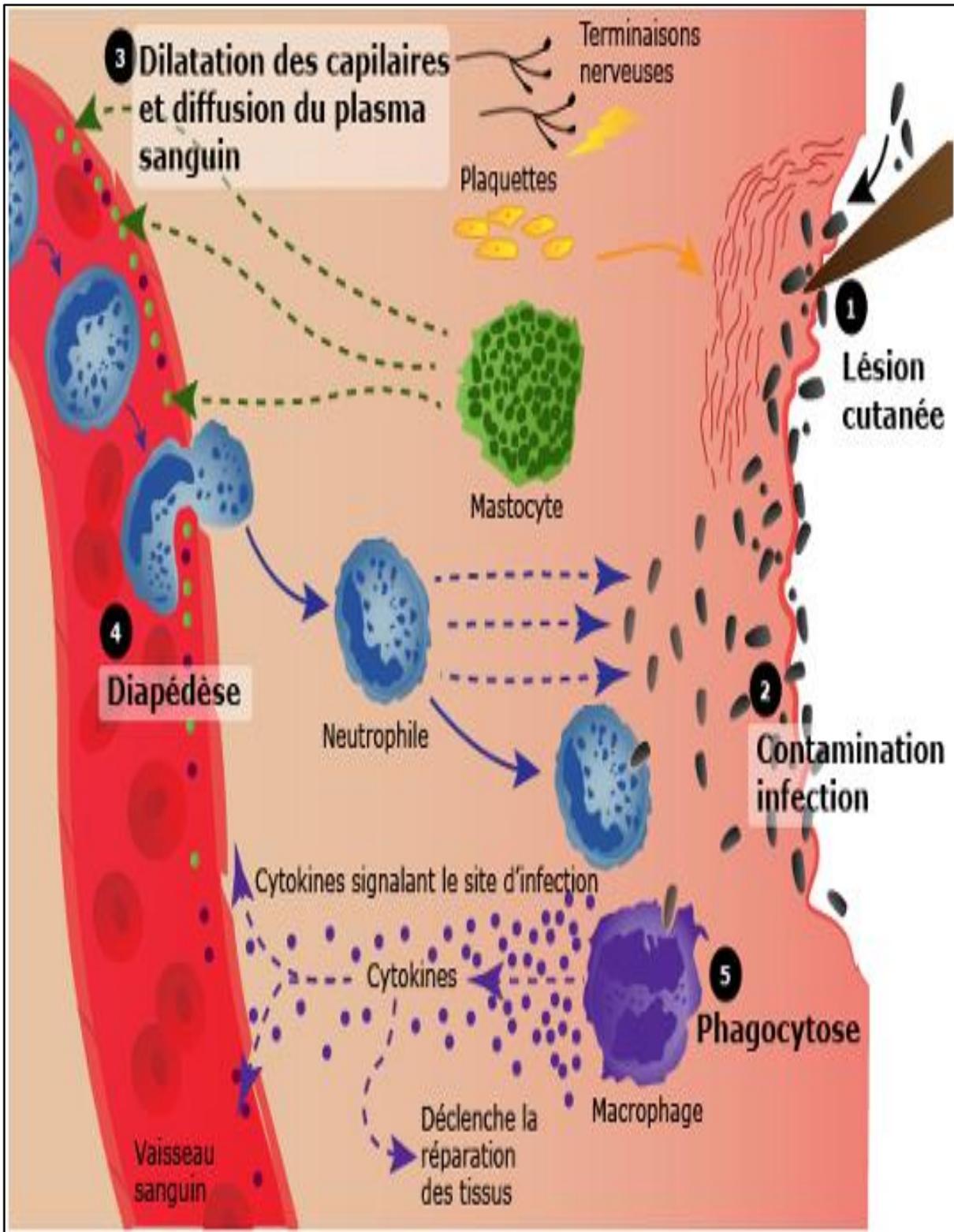
الخلايا النسيجية هي بلاعم تعيش في الأنسجة نفسها (خلايا كوبفر Küpffer في الكبد، الضامة السنخية Macrophages Alvéolaires في الرئة، الخلايا الدبقية الصغيرة Microglie في الدماغ).

الخلايا البدينة Mastocytes، التي تحتوي على حبيبات غنية بالهيستامين والسيروتونين، تتواجد أيضاً في الأنسجة (Duyckaerts et al., 2002).

### 3. مرحلة الإصلاح (Repair Phase)

يتمثل الدور الرئيسي للتفاعل الالتهابي في إزالة العدوى أو إصلاح الضرر الناتج وبالتالي العودة إلى مرحلة Homeostasis.

تعتمد مرحلة الإصلاح على درجة تلف الأنسجة. حيث يتم التخلص من العوامل العدوانية بواسطة العدلات Polynuclear Neutrophils، ويتم بلعمة منتجات التحلل وكذلك الحطام الخلوي بواسطة البلاعم Macrophage. حيث تقوم البلاعم Macrophage بعد ذلك بإفراز السيتوكينات والوسطاء التي ستحت على مرحلة الشفاء وتجديد الأنسجة، تتمثل العودة إلى الحالة الفسيولوجية في المقام الأول في إصلاح البطانة بواسطة الخلايا البطانية نفسها، حيث تكون هذه الخلايا قادرة على إنتاج وإعادة تشكيل الصفيحة القاعدية (النوع الأول والثالث) (الكولاجين الرابع والخامس، لأمينين (Weill et Batteux., 2003) (Laminin).



الشكل (36): المراحل الرئيسية لرد الفعل الالتهابي الحاد (Patrice., 2014).

## 4. مرحلة التنضير والشفاء والعلاج

**Debridement /Repair and Healing Cicatrization**

تتم إزالة الأنسجة التالفة وبقايا الحطام الناتجة عن التفاعل الالتهابي بالإضافة إلى بقايا مسببات الأمراض والافرازات، إن عملية التنضير تعد بالضرورة المرحلة النهائية للإصلاح والشفاء. إذا كان التنضير غير مكتمل، فسوف يتطور الالتهاب الحاد إلى التهاب مزمن. يتم إجراء عملية التنضير وفقاً لأليتين:

- **التنضير الداخلي (Internal Deterision)**

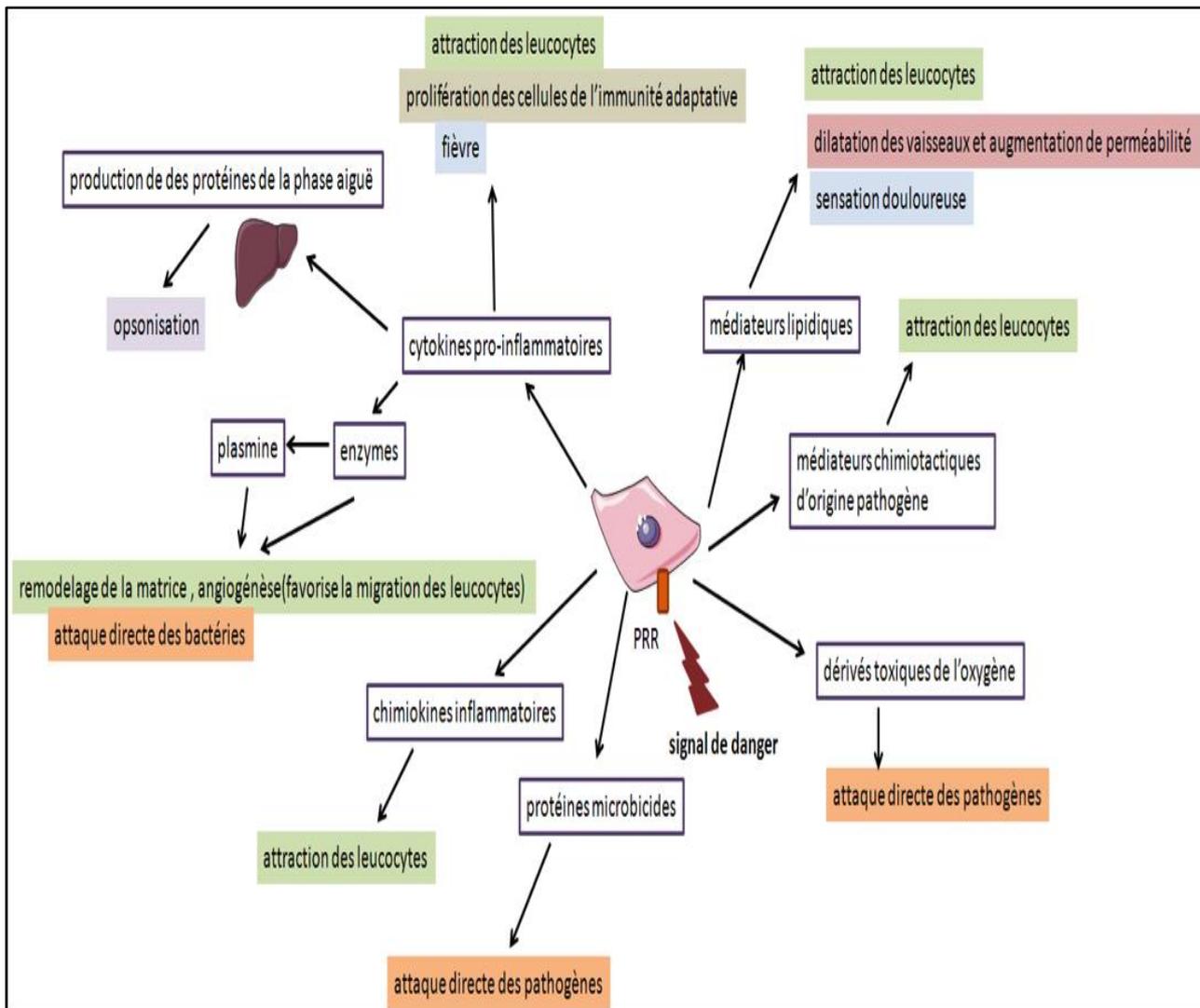
يتمثل في القضاء الأنسجة الميتة وبعض مسببات الأمراض الكائنات الحية الدقيقة أجسام غريبة معدية عن طريق عملية البلعمة، ويتم تصريف سائل الوذمة Edema Fluid في الدورة للمفاوية وإعادة امتصاصه.

- **التنضير الخارجي (External Deterision)**

وهو عملية طرح المادة النخرية (قيح) والتخلص منها عن طريق الجلد أو الشعب الهوائية أو المسالك البولية أو المعوية.

**V. 5- وسطاء التفاعل الالتهابي (Mediators of Inflammatory Reaction)**

تعمل معظم الوسطاء عن طريق الارتباط بمستقبلات الغشاء على الخلايا المستهدفة. تسبب تفاعلات متتالية: يمكن للوسيط أن يطلق وسطاء آخرين من الخلايا المستهدفة التي تعمل بشكل تآزري أو عدائي. يمكن تكرار تنشيط الوسطاء المختلفين أثناء عملية الالتهاب، مما يؤدي إلى تضخيم أو آليات مقاومة لعمل التوسط الأولي (Weill et al., 2003).



الشكل (37) رسم تخطيطي وسطاء التفاعل الالتهابي (Institut Français De L'Education, 2019)

**المكونات الخلوية (Cellular Component)**

باستثناء الخلايا البطانية، فإن جميع الخلايا المشاركة في الاستجابة الالتهابية والمناعة تنشأ من الخلايا الجذعية في نخاع الشوكي. هذه تمتاز على مستوى نخاع العظم تحت تأثير السيتوكينات وعوامل النمو المحددة قبل إطلاقها في الدورة الدموية الجهازية.

**الخلايا الحبيبية أو الخلايا المتعددة (Granulocytes or Polymorphonuclear Cells)**

الخلايا الحبيبية هي الخلايا الأكثر عددًا في الدم المحيطي Peripheral Blood. وهي تشمل العدلات متعددة النوى Polynuclear Neutrophils (PNN) والحمضات Eosinophils والخلايا القاعدية Basophils.

تلعب Polynuclear Neutrophils (PNN) بشكل أساسي دورين: بلعمة العناصر الأجنبية أو الدخيلة وإزالة الحبيبات. PNN قادرة أيضًا على تصنيع عدد كبير من وسطاء الدهون الالتهابي (Leukotrienes LT و Prostaglandins PG)، والسيتوكينات (IL-1 $\beta$  و Interleukins IL-6 و TNF- $\alpha$ ). إنها الخلايا الأولى التي تتدخل في موقع الهجوم، فهي الخلايا المحورية للالتهاب الحاد (Chatenoud et al., 2012).

تتواجد الحمضات Eosinophils في المقام الأول على مستوى الأنسجة. يطلقون العديد من الوسطاء الالتهابيين مثل PAF و LT B4، ومجموعة واسعة من السيتوكينات المسببة للالتهابات (IL-1، IL-6، IFN- $\gamma$ ، TNF- $\alpha$ ) وكذلك الكيماويات مثل IL-8. من الناحية المرضية، تم ربط الحمضات بتلف الأنسجة المرتبط بالربو التحسسي (Abul et al., 2006).

**الخلايا البالعة ووحيدات النواة (Monocytes and Macrophages)**

الخلايا الوحيدة Monocyte والبلاعم Macrophage هي خلايا بلعية. يطلقون أنواع الأكسجين التفاعلية، والإنزيمات المتحللة للماء أو البروتياز التي تساعد في تدمير العناصر الأجنبية. يشاركون بشكل خاص في تضخيم الالتهاب عن طريق الإطلاق الهائل للسيتوكينات الالتهابية (TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-12)، العوامل الكيميائية (IL-8)، البروستاجلاندين أو الليكوترين (بشكل رئيسي PGE2 و LTB4) التي تساهم في تجنيد وتنشيط الخلايا المناعية الأخرى. من خلال إطلاق السيتوكينات المضادة للالتهابات في وقت لاحق مثل IL-10، فإنها تساعد في استعادة التوازن في التركيز الالتهابي.

تعتبر الخلايا الوحيدة شريان الحياة للالتهاب المزمن. يلعبون دورًا رئيسيًا في تدمير الأنسجة والحفاظ على العملية الالتهابية (Abul et al., 2006).

### الخلايا البدينة والقعدات (Mast Cells and Basophils)

تشارك الخلايا القاعدية متعددة النواة Polynuclear Basophils في بعض الخصائص المظهرية والوظيفية للحمضات Eosinophiles. تشارك الخلايا البدينة Mastocytes والخلايا القاعدية Basophil في بدء الظاهرة الالتهابية وتجنيد الخلايا المناعية. تشكل أيضًا مصدرًا للسيتوكينات: تطلق الخلايا البدينة Mastocytes السيتوكينات المؤيدة للالتهابات بينما تفرز الخلايا القاعدية بشكل أساسي السيتوكينات التنظيمية (IL-4 و IL-13) (Abul et al., 2006).

### الخلايا البطانية الوعائية (Vascular Endothelial Cells)

نظام القلب والأوعية الدموية بأكمله مبطن بطبقة أحادية من الخلايا البطانية (البطانة)، تنظم جميع الخطوات المتضمنة في نقل الكريات البيض عبر البطانة إلى موقع الالتهاب (Abul et al., 2006).

#### 1. الوسائط الخلوية

هناك العديد من الوسائط الخلوية نذكر منهم:

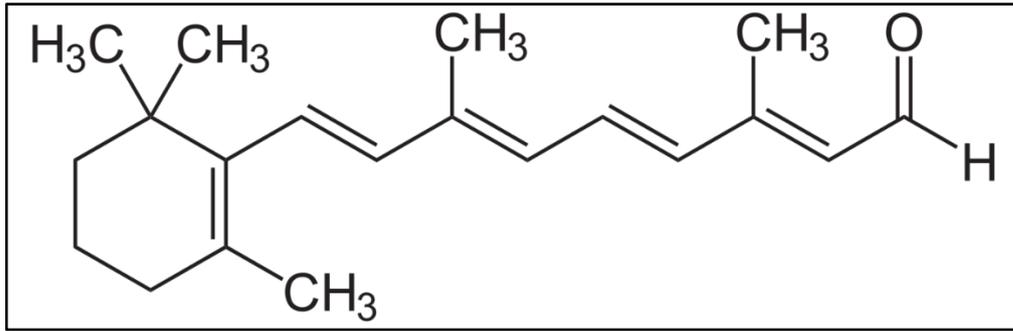
#### ❖ الأمينات النشطة في الأوعية (Vasoactive Amines)

يتم تخزين الأمينات النشطة في الأوعية مثل الهيستامين والبروستاجلاندين والسيروتونين في الخلايا البدينة والخلايا القاعدية متعددة النوى والصفائح الدموية. يتم إطلاقها في الفضاء خارج الخلية، مما يؤدي إلى توسع الأوعية وزيادة نفاذية الأوعية الدموية (الاحتقان النشط والوذمة الالتهابية) وتسرب الشعيرات الدموية والحث على إطلاق الإيكوسانويدات وجذور الأكسجين والإنزيمات الليزوزومية بواسطة الخلايا التي هاجرت وتسبب أضرارًا لمسببات الأمراض (Ehrnthaller et al., 2011).

#### ❖ Eicosanoids

تنتج جزيئات الأحماض الدهنية من حمض Arachidonique. إنها جزيئات إشارة دهنية موجودة في جميع أغشية الخلايا التي تم تصنيعها بواسطة الإنزيمات الليزوزومية في الخلايا المحببة، والعدلات وأنواع الخلايا الأخرى، والتي تشارك في عدد كبير من العمليات الفسيولوجية والمرضية. يتصرفون بطريقة استبدادية وباراكرين لأن نصف عمرهم قصير جدًا (Mengual., 2012).

يقومون بتوعية الأوعية الدموية بآثار الوسطاء الآخرين للتفاعل الالتهابي، واحدة من الخطوات الوسيطة في تكوين البروستاجلاندين Prostaglandine تنتج الجذور الحرة التي يمكن أن تسبب الالتهاب (Laporte, 2007)، يسبب الآلام. (Harris et al., 2002). تنظم Eicosanoids الالتهاب من خلال عمل مؤيد ومضاد للالتهابات. يعتمد التأثير الكلي على وقت إنتاج الإيكوسانويدات المختلفة وتركيزها وحساسية الخلايا المستهدفة (Plantinga et al., 2005).



الشكل (38): التركيب الكيميائي للإيكوزانويد Eicosanoids

#### ❖ السيتوكينات (Cytokines)

يجمع مصطلح السيتوكين معًا مجموعة من البروتينات القابلة للذوبان أو البروتينات السكرية (Laydyarts et al., 2000)، ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة المشاركة في الاتصال بين الخلايا. يمارسون نشاطهم التنظيمي: الأوتوكرين Autocrine، الباراكرين Paracrine، الجوكستاكرين Juxtacrine (من خلال الاتصال الخلوي) أو الغدد الصماء ومن خلال المستقبلات الغشائية. حاليًا، تم تحديد أكثر من 150 سيتوكينات. حاول بعض المؤلفين تصنيفها وفقًا لأصلها الخلوي (على سبيل المثال: الليمفوكين أو المونوكين) أو وفقًا لأنشطتهم البيولوجية (على سبيل المثال: الكيموكينات أو السيتوكينات التقويضية أو التنظيمية). نقوم بتصنيفهم وفقًا لما إذا كانوا يمارسون إجراءات مؤيدة للالتهابات أو مضادة للالتهابات. التوازن بين السيتوكينات الالتهابية (IL-1، IL-6، IL-8، TNF-ct) ومضادات الالتهاب (IL-10، IL-4، IL-13، TGFB) يدير محليًا الكثافة ومدة رد الفعل الالتهابي. عامل نخر الورم (TNF-α) هو سيتوكين التهابي، وهو عضو في عائلة من الجزيئات المرتبطة بالسيتوكين والتي تعمل من خلال مستقبلات غشائية محددة وتشكل أيضًا عائلة بروتينية مرتبطة بنيويًا. يلعب TNF-α دورًا أساسيًا في العديد من العمليات البيولوجية مثل الالتهاب والاستماتة والمناعة الذاتية (Keystone, 2010 & Cibor et al., 2016).

تلعب السيتوكينات الرئيسية دورًا رئيسيًا في التفاعل الالتهابي:

### TNF- $\alpha$ ❖

هو سيتوكين مؤيد للالتهابات تنتجه العديد من الخلايا وبشكل رئيسي الضامة والخلايا الليمفاوية. يتم إنتاجه أيضاً عن طريق الأنسجة الدهنية ولكن ربما بكميات صغيرة عند البشر (Lacquemant **et al.**, 2003).

يعمل TNF-alpha على تسريع تصلب الشرايين التجريبي، ولا سيما عن طريق تحفيز التعبير عن جزيئات الالتصاق (VCAM-1 و ICAM-1 و MCP-1 و Selectin-E) في الخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء الوعائية (Ouchi N, Kihara S, Arita Y, **et al.**, 1999)، أو عن طريق تعزيز موت الخلايا المبرمج للخلايا البطانية (Choy JC **et al.**, 2001).

### Interleukine-6 ❖

Interleukin-6 عبارة عن سيتوكين تنتجه العديد من الخلايا (الخلايا الليفية، والخلايا البطانية، والوحيدات)، وأيضاً عن طريق الجزء اللحمي الوعائي من الأنسجة الدهنية التي تتكون بشكل خاص من البلاعم (Poitou & Clément, 2005).

يحفز التوليف الكبدي للبروتينات في المرحلة الحادة من الالتهاب؛ يحفز تكاثر وتمايز الخلايا الليمفاوية البائية (Hillaire & Valla, 1996).

### Interleukine -8 ❖

ينتج أيضاً عن طريق الخلايا البطانية، وهو عامل كيميائي قوي للعدلات ويحفز تحللها.

### Interleukine- 1 $\beta$ ❖

Interleukin-1 $\beta$  هو أحد السيتوكينات الرئيسية المؤيدة للالتهابات التي تنتجها الخلايا الوحيدة والبلاعم، يمارس IL-1 $\beta$  وظيفته البيولوجية من خلال الارتباط بمستقبل IL-1 من النوع 1، مما يتسبب في تنشيط مسار إشارات IKK  $\beta$  / NF $\kappa$ B والأنواع الثلاثة من كينازات MAP: ERK و JNK و p38MAPK (Lacquemant Corinne **et al.**, 2003).

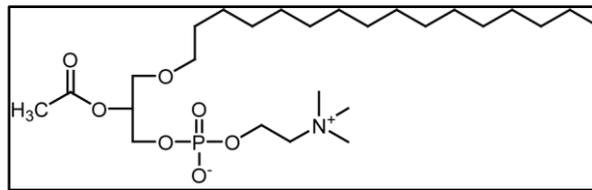
### Chemokines ❖

هي السيتوكينات التي تشارك في هجرة الخلايا. يتم إفرازها من قبل العديد من الخلايا الخافرة بعد تحفيزها بإشارات الخطر. ثم يشكلون تدرجاً، وبالتالي يوجهون هجرة مجموعات الكريات البيض المطلوبة نحو الأنسجة الملتهبة (Institut Français De L'Education, 2019).

### Acether PAF (Platelet Activating Factor) ❖

Acether PAF هو وسيط مشتق من فوسفوليبيدات غشاء الخلية، إنه أول مثال على مادة فوسفوليبيدية ذات نشاط بيولوجي. تم وصفه في الأصل على أنه مصدر الخلايا القاعدية، وقد تم إثبات إطلاقه من العديد من أنواع الخلايا الالتهابية الأخرى. في الواقع، يتم إطلاق PAF Acéther بواسطة الخلايا الأحادية Monocytes، العدلات Neutrophiles، الصفائح الدموية Plaquettes، الضامة Macrophages، الحمضات Eosinophiles والخلايا البطانية Cellules Endothéliales. أثناء تفاعلات الأنسجة التحسسية والتهابات (Godesky, 2014).

ينشط أسيتير PAF خلايا مختلفة مثل الصفائح الدموية والعدلات النوى متعددة الأشكال Polynucléaires Neutrophiles (التجميع، التحلل)، الحمضات Les éosinophiles (إفراز الليكوترينات)، الضامة والخلايا الأحادية Macrophages et Les monocytes (إطلاق البروستاجلاندين وأنيونات الأكسيد الفائق) والخلايا الليمفاوية (تعديل إنتاج الإنترلوكين -2). يُحقن أسيتير PAF تحت الجلد، ويؤدي إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية مصحوبة بالوذمة وتلف الأوعية الدموية (Pretolani et al., 1987).



الشكل (39): Acether PAF (Platelet Activating Factor)

### 2. وسائط البلازما

#### Kinins: Kinin System <

بروتين بلازمي ذو تأثير فعال في الأوعية يتكون من بروتينات البلازما كينينوجين من خلال عمل الإنزيمات (كاليكريينات (Kallikréines)). أهمها البراديكينين Bradykinine، والعوامل التي تحفز تكوينها متعددة: عامل التخثر XII، البروتياز الذي تطلقه الخلايا متعددة النوى أو الأنسجة الميتة، الهيستامين. عملهم قوي ولكنه قصير لأن عمرهم قصير جداً، ومقتصر على مرحلة نضحي الأوعية الأولية Vasculo-Exsudative (Rousselet et al., 2005).

يسهل توسع الأوعية المحلية للشرابين، زيادة نفاذية الشعيرات الدموية محلياً، ويعزز الإفرازات، يحفز الانجذاب الكيميائي للكرات البيضاء ويحفز إطلاق الإنزيمات الليزوزومية من الخلايا الحبيبية العدلات (يعزز تكوين الأقارب الأخرى) (Favorise la Formation d'autre Kinines).

يسبب البراديكينين Bradykinine الوذمة والألم من خلال العمل على الألياف العصبية الحساسة (Adam et al., 2000).

#### ◀ نظام المكمل (The Complement System)

النظام التكميلي هو مكون مركزي للمناعة الفطرية، التي تنظم العمليات الالتهابية والمناعة. يتكون من شبكة تضم أكثر من 30 بروتيناً مصلاً وسطحاً للخلية، وتتمثل وظائفها الرئيسية في التعرف على الكائنات الحية الدقيقة والقضاء عليها (Walport, 2001)، القضاء على المجمعات المناعية والخلايا المبرمج، والتوسط في الالتهاب (Guo et Ward, 2005). يعتبر المكمل البشري لاعباً رئيسياً في جهاز المناعة الفطري، والذي تم وصفه في البداية بأنه نظام "يكمل" الجهاز التكيفي (Caroll, 2004) Système Adaptatif.

يتم تنشيط النظام عن طريق تفاعل الجسم المضاد - المستضد (هذا هو المسار الكلاسيكي)، أو عن طريق المركبات المختلفة التي تنشأ بشكل خاص من الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتيريا (هذا هو المسار البديل). لكل من المسارات الكلاسيكية والبديلة خاصية تنشيط بدء هذه المسارات من خلال ربط وتفعيل وحدة التعرف لكل مسار باستخدام روابط محددة لكل مسار (Walport, 2001).

#### ◀ عوامل التخثر (Coagulation Factors)

العلاقة بين الالتهاب ونظام التخثر معقدة. يكاد يكون وجود رواسب الفبرين داخل الأوعية الدموية الإضافية ثابتاً في حالة الالتهاب. ينتج عن تورط نظام التخثر في تكوين الثرومبين الذي يؤدي إلى تكوين الفبرين من الفيبرينوجين البلازمي. تطوير شبكة الفيبرين (الجلطة) الشبيهة بالهلام (Sussan et al., 2006). عوامل التخثر تمنع انتشار البكتيريا ومسببات الأمراض في الأنسجة المحيطة، وتشكل الهيكل الذي يسمح للآفة بالتعافي.

ينتج عن نظام التخثر الجلطة (التي يمكن الحصول عليها من البلازما في الجسم الحي أو في المختبر أو بعد الموت). أثناء التخثر، ينتج عن سلسلة من تحلل البروتين إنتاج الفيبرين ابتداءً من الفيبرينوجين.

الفيبرين هو عنصر مهم في الإفرازات الالتهابية. يحد من التركيز الالتهابي ويشكل مصفوفة يمكن للخلايا الالتهابية أن تتحرك (Adams et al., 2009).

يساعد تكوين الفبرين / انحلال الفبرين على تضخيم الالتهاب. يمكننا الاستشهاد بشكل أكثر

تحديداً:

**Facteur XII (Hageman) (العامل الثاني عشر)**

ينشط الكينين والنظام التكميلي والتخثر وانهلال الفبرين. إنه إنزيم مصل يتم تنشيطه بواسطة مجمعات Ag-Ac، وهي شظايا من الكولاجين الناتجة عن تحلل البروتينات، والأجسام غير القابلة للذوبان (البلورات).

**منتجات تحلل الفبرين (PDF)**

موسعات الأوعية الدموية والمكتنقات الكيميائية على الخلايا النوى متعددة الأشكال.

**Thrombine**

ينشط الصفائح الدموية والخلايا البطانية. الكيميائي للنوى وحيدة الضامة ( **Adams et al.,** )

**(2009).**

## VI. 1- العلاقة بين الإجهاد التأكسدي والالتهاب

يكن الأساس الكيميائي الحيوي للإجهاد التأكسدي في الانتاج المفرط لأنواع الاكسجين التفاعلية النشطة، وتفاعلها مع العديد من المكونات الخلوية حيث يتم انتاج الجذور الحرة من خلال عمليات فسيولوجية مختلفة بجرعات معقول وذلك نظرا لأهميتها في الجسم (حيث يكون معدل مضادات الاكسدة أكبر من معدلات الجذور الحرة). الانتاج المتتالي للجذور الحرة يحرض على ظهور اضرار مباشرة للجزيئات البيولوجية (أكسدة كل من ال ADN والبروتينات والليبيدات والسكريات) كما تحرض على اضرار ثانوية بسبب صفات سمية الخلايا ولنواتج الهضم المحررة من خلال اكسدة الليبيدات. كما يمكن للعضوية ان يستجيب اي يتفاعل ضد هذه المركبات الكيميائية الغير طبيعية وذلك بواسطة انتاج أجسام مضادة والتي للأسف ممكن لها ان تكون في حد ذاتها أجسام مضادة ذاتية التي تؤدي الى موجة ثالثة من هجوم كيميائي (Fravier, 2003).

وبالتالي إصابة العضوية بأمراض خطيرة مثل السرطان أو داء السكري من النوع 2، تتعلق الثانية بالحالات التي يؤدي فيها التحفيز المفرط لأكاسيد النيتروجين أو Xanthine Oxidase إلى زيادة إنتاج RE (الأنواع التفاعلية). في المجموعة الأخيرة، تم وصف عنصر التهابي قوي أيضاً. الأمراض المزمنة المعنية هي على وجه الخصوص أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين (Stentz et al., 2004)، والتهاب المفاصل الروماتويدي.

الالتهاب هو رد فعل دفاعي لجهاز المناعة، ناتج عن تلف الأنسجة وإصابتها، ويتميز بالاحمرار والدفء والتورم والألم. الهدف الرئيسي من الالتهاب هو تحديد وإزالة المهيجات وإصلاح الأنسجة المحيطة. الالتهاب عملية ضرورية ومفيدة لبقاء الشخص على قيد الحياة.

تؤدي الاستجابة الالتهابية إلى الإجهاد التأكسدي، إلا أن هذا الأخير يمكن أن يكون سبباً في تفاقم الالتهاب ومن هنا نستنتج أن هناك علاقة طردية بين الالتهاب والإجهاد التأكسدي (Sagai & Bocci., 2011).

## VI. 1-1 إنتاج الجذور الحرة أثناء الالتهاب

دائمًا ما يكون التفاعل الالتهابي مصحوبًا بإنتاج ROS في البيئة الالتهابية وداخل خلايا الأنسجة الملتهبة. يرجع هذا الإنتاج بشكل أساسي إلى تنشيط العديد من الإنزيمات: كتحفيز الإنزيمات التأسيسية: البطانية NOS، Xanthine Oxidoreductase (XOR)، إنزيمات الأكسدة الحلقية -1 (COX 1)، Nox1.

تنشيط الإنزيمات المحفزة: بشكل رئيسي iNOS و COX2 و Nox2. Neutrophils، الضامة وبدرجة أقل الحمضات هي الخلايا الرئيسية المنتجة لـ ROS. تولد الخلايا الأخرى الأكثر تحديداً في الأنسجة أيضاً ROS أثناء الالتهاب: الخلايا الزليلية Synoviocytes والخلايا الغضروفية في الغضروف، والخلايا الليفية، والخلايا البطانية. تتميز البلعمة بزيادة امتصاص الأكسجين، بما يصل من 10 إلى 20 مرة من الامتصاص الأساسي في Neutrophils المنشطة. يرتبط استهلاك الأكسجين هذا بزيادة استهلاك الجلوكوز وتفعيل تنشيط مسار فوسفات البنترول المنتج لـ NADPH. إن أكسدة NADPH بواسطة NADPH أوكسيديز ضروري بعد ذلك لإنتاج جذري الأكسيد الفائق (Halliwell & Gutteridge, 2008). يمكن للمستقبلات الغشائية (TLR) (Toll Like Receptor) تنشيط NADPH-Oxidase وبالتالي إنتاج الجذور الحرة أثناء الاستجابة الالتهابية والمناعة حيث يتم تعزيز عدم تناسق جذر الأكسيد الفائق الذي تنتجه Nox2 إلى بيروكسيد الهيدروجين من خلال حموضة البلعمة. تكمل الإنزيمات الأخرى دور Nox في إنتاج ROS:

❖ Myéloperoxydase الموجود في البالعات.

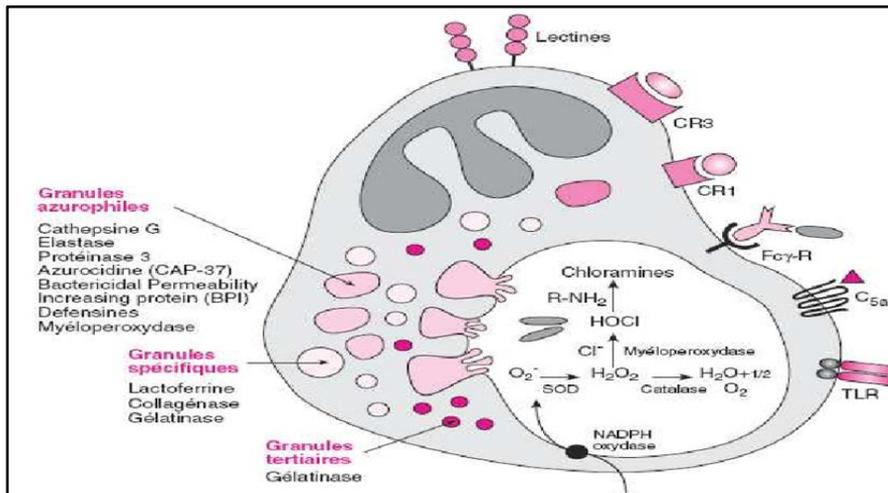
❖ iNOs (Oxyde Nitrique Synthase)، الموجودة بشكل رئيسي في الأنسجة

الضامة، وهي ضرورية لتكوين Peroxynitrite.

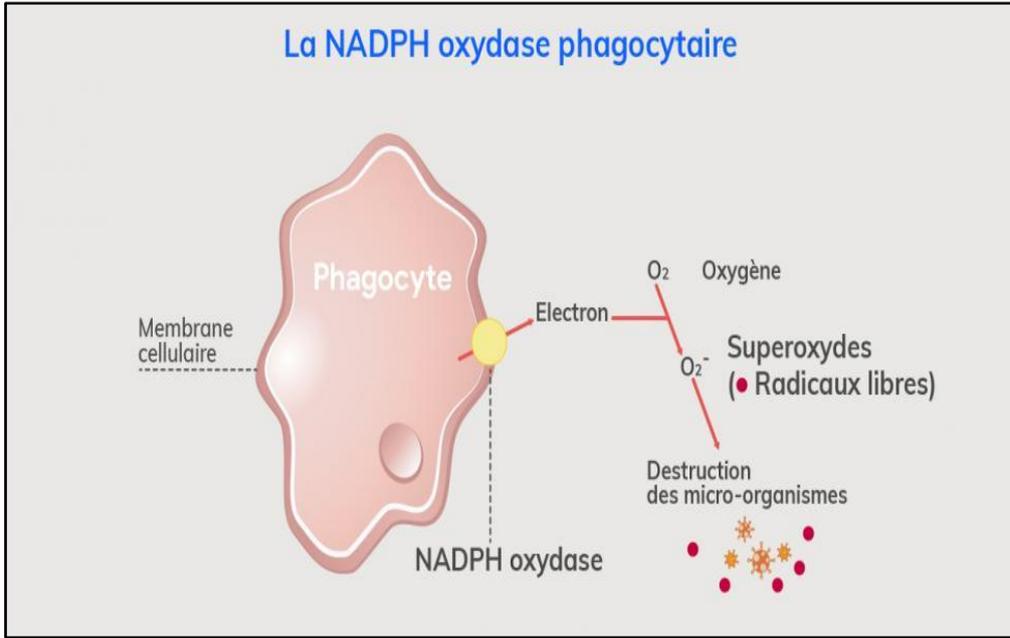
❖ Xanthine Oxidase (XO)، موجود من الناحية الفسيولوجية بكميات أكبر في

الخلايا البطانية والخلايا البلعمية (Phagocytose) ويمكن تنشيطه عن طريق الوسطاء الكلاسيكيين

للالتهاب (Halliwell & Gutteridge, 2008).

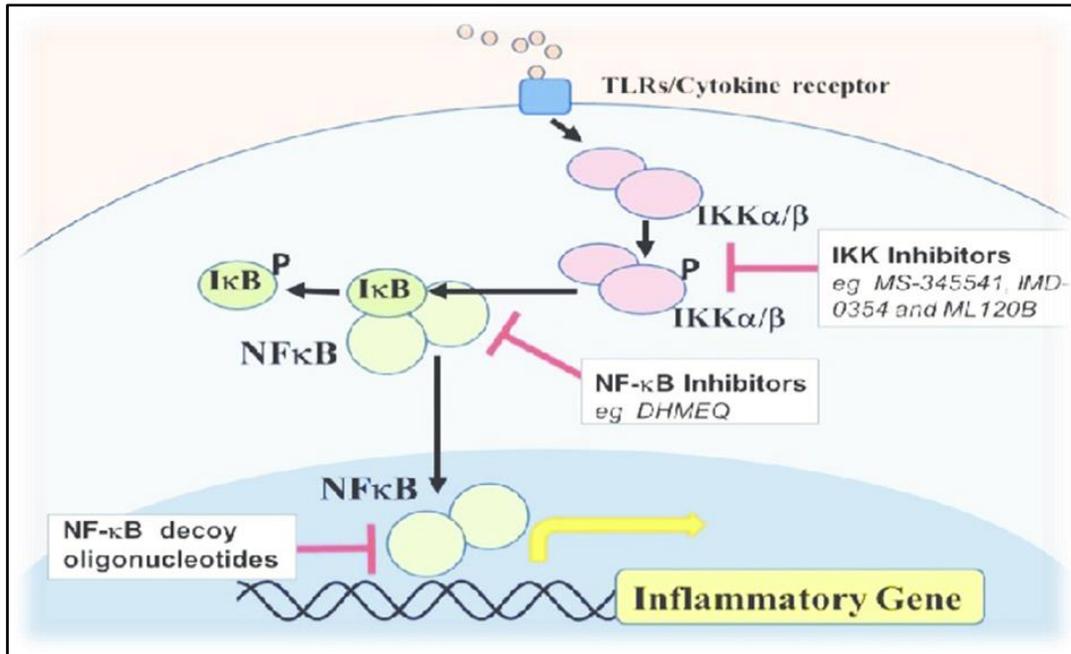


الشكل (40): مخطط يوضح حدوث عملية البلعمة و تحرير الجذر الحر  $O_2^{\circ}$ . (Derkawi, 2011).



الشكل (41): Phagocyte NADPH Oxidase

.VI 2-1 الآليات الجزيئية لتحريض الالتهاب بواسطة الجذور الحرة



الشكل (42): مسارات نقل الإشارة في التفاعل الالتهابي (Biomolécule, 2015)

تعمل أنواع الأوكسجين التفاعلية (النشطة) كمرسل ثانٍ في العديد من آليات توصيل الالتهاب. حيث يعدل ROS على وجه الخصوص تنشيط عوامل النسخ مثل NF-κB، العامل الذي يحفز نقص الأوكسجة (HIF) أو حتى (AP-1) في العديد من أنواع الخلايا (الخلايا الظهارية القصبية، الخلايا البطانية، الضامة السنخية، العدلات والخلايا البدينة).

(Mukandala et al., 2016 & Moran et al., 2011).

عامل النسخ المؤيد للالتهابات NF-B الذي يتم تنشيطه بواسطة Cytokines المؤيدة للالتهابات مثل IL-1 أو IL-18 أو TNF وعن طريق التحكم في التعبير عن عدد كبير من الجزيئات التي تشارك بشكل مباشر أو غير مباشر في هذه العملية (IL-1، IL-8، TNF، إلخ.) (Xiao et al., 2005). يمكن أن تؤدي الجذور الحرة أيضًا إلى تدهور IκB (مثبط NF-B) وتسبب تنشيط NF-B. يؤدي هذا إلى تشغيل سلسلة إشارات تؤدي إلى تدهور IκB، وهو البروتين المثبط لـ NF-B. بمجرد إطلاقه من IκB، يتم نقل NF-B إلى النواة حيث يرتبط بالحمض النووي للبحث على التعبير عن مختلف الجينات المؤيدة للالتهابات.

(Halliwell & Guttridge, 2008 & Précourt, 2011).

يؤدي تنشيط NF-B بالفعل إلى التعبير عن الجينات التي تشفر IL-6 و TNF-α و MIP-1α و IL-8 و IL-1β و COX-2 (في أصل تخليق PGE2 على وجه الخصوص) أو عدة عوامل أخرى مسؤولة عن الاستجابة المناعية من النوع Th-2 (Précourt, 2011) (Sagai & Bocci, 2011). يشارك NF-B في عمليات الاستجابة الالتهابية، والاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة، والتصاق الخلية عن طريق زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق، وكذلك في التحكم في الدورة الخلوية والحماية من موت الخلايا المبرمج (Xiao et al., 2005).

يشارك TNF-α في إنتاج الجذور الحرة في الأكسجين، بما في ذلك التسبب في اختلال وظائف الميتوكوندريا. لذلك فهي آلية تضخيم التهابية وحلقة مفرغة بين الإجهاد التأكسدي و TNF-α مع NF-κB و AP-1. (Rahman et al., 2006).

يشارك NF-B في عمليات الاستجابة الالتهابية والاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة وكذلك التحكم في الدورة الخلوية والحماية من الموت المبرمج للخلايا.

تؤدي الجذور الحرة إلى تثبيط العامل IKB و هو عامل مثبط لـ NF-B و بالتالي تنشيط NF-κB يؤدي هذا التنشيط إلى إحداث شلال من إشارات تثبيط IKB والذي يؤدي إلى إحداث الالتهاب في الأخير.

## VI 2- العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وهرمونات الغدة الدرقية

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على عمل كل عضو تقريباً في الجسم وأي خلل وظيفي ينتج عنه اضطرابات استقلابية معتبرة (Liakopoulos et al., 2009). وبالتالي فأدوارها في التوازن الأيضي ضرورية، بشكل عام، تحفز هرمونات الغدة الدرقية تحلل الدهون وتحلل السكر وتكوين الجلوكوز عن طريق تعزيز استخدام الكربوهيدرات بواسطة الأنسجة المحيطة. بالإضافة إلى ذلك، تحفز هذه الهرمونات تكوين السرعات الحرارية عن طريق زيادة استهلاك الخلايا للأكسجين بفضل أفعالها المحفزة في نمو وتطور الميتوكوندريا (Piketty, 2001).

فقد بين (Nøhr et al., 2000) بأن جميع الاختلافات الدقيقة في نشاط الغدة الدرقية سيكون لها عواقب وخيمة على الجسم بأكمله. إذ وجد أن هرمون الغدة الدرقية (T3) يمارس إجراءات مهمة على استقلاب الطاقة، حيث تكون الميتوكوندريا هي الهدف الأساسي لهذه التأثيرات الحرارية.

وبالتالي فيؤدي الاختلاف في مستويات هذه الهرمونات في أمراض الغدة الدرقية مثل قصور الغدة الدرقية إلى خلل في السلسلة التنفسية للميتوكوندريا مما يؤدي إلى تسريع إنتاج الجذور الحرة، مما يؤدي بالتالي إلى الإجهاد التأكسدي.

الإجهاد التأكسدي هو الضرر الذي تسببه الجذور الحرة الناتجة أثناء إنتاج الطاقة تنتج خلايا جسم الإنسان الطاقة، وعلى وجه التحديد، تنتج الميتوكوندريا معظم الطاقة (في حالة عدم الإصابة بقصور الغدة الدرقية). لإنتاج الطاقة، تحتاج الخلايا والميتوكوندريا إلى الأكسجين، الذي يستخدم لتوليد تلك الطاقة، ولكن هناك منتج ثانوي في عملية الطاقة هذه، وتتمثل هذه المنتجات الثانوية في الجذور الحرة، أو أنواع الأكسجين النشط ROS (Balcavage, 2018).

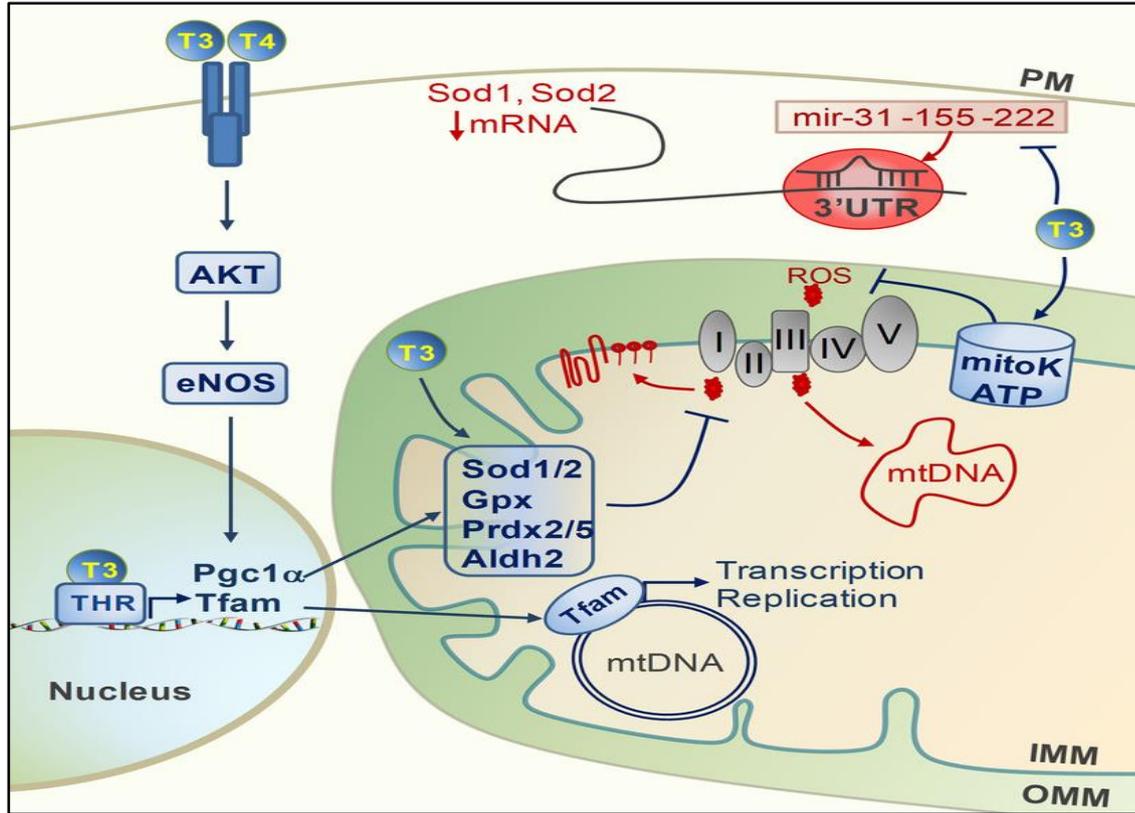
لقد تبين أن هرمون الغدة الدرقية يساعد على تقليل الإجهاد التأكسدي عبر آليتين:

فالطريقة الأولى التي تتدخل من خلالها هرمونات الغدة الدرقية وذلك لتقليل الإجهاد التأكسدي هي مدى زيادة نشاط قنوات نشاط قنوات الـ ATP المتواجدة على مستوى الميتوكوندريا وتسمى هذه الأخيرة بـ (mitkATP) فعندما تقوم الخلايا بتوليد الطاقة فإنها تضخ بعض المعادن فيتم إدخال البعض منها حيث يمكن للكالسيوم  $Ca^{2+}$  أن يتراكم في الخلايا وبالتالي يتم التخلص من البوتاسيوم K من الخلايا فإذا تم دخول كميات كبيرة من الكالسيوم فممكّن أن يكون هذا التراكم للكالسيوم ساماً ففي هذه الحالة تتدخل هرمونات الغدة الدرقية لدعم قنوات الـ ATP لميتوكوندريا البوتاسيوم (mitkATP) حيث يمكن لهرمون الغدة الدرقية المنشط T3 زيادة نشاط هذه المضخة وبالتالي تقوم بضخ الكالسيوم

$Ca^{2+}$  الفائض مرة أخرى وإعادة ضخ البوتاسيوم K الذي افتقد من الخلية إلى المجرى الدموي مرة أخرى وبالتالي فهي الظاهرة (العملية) إلى المحافظة على توازن المعادن داخل الخلايا.

أما الطريقة الثانية التي تتدخل من خلالها هرمونات الغدة الدرقية في تقليل الإجهاد التأكسدي هي أنها تزيد من تعبير ونشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة لحماية نفسها من الآثار الضارة، إذ يمتلك الجسم مجموعة معقدة من الأنظمة الدفاعية المضادة للتأكسد إذ يتواجد نوعان من مصادر مضادات الأكسدة: فالمصدر الأول هو غذائي ويتمثل في الفواكه والخضروات الغنية بالفيتامين C و E والكاروتينات (Carotenoids) والأوبيكوينون (Ubiquinone) والفلافونويد (Flavonoids) والجلوتاثيون (Glutathione) أو حمض الليبويك (Lipoic Acid)؛ والآخر داخلي المنشأ ويتكون من إنزيمات سوبروكسيد ديسموتاز (Superoxide Dismutase)، جلوتاثيون بيروكسيداز (Glutathione Peroxydase)، كاتالاز (Catalase)، بروتينات فيريتين (Ferritin)، ترانسفيرين (Transferrin)، سيروليوبلازمين (Ceruloplasmin)، ألبومين (Albumine) وأنظمة إصلاح الضرر التأكسدي مثل نوكليازات داخلية (Endonuclease).

يضاف إلى ذلك بعض العناصر المتواجدة بكمية قليلة مثل السيلينيوم والنحاس والزنك والتي تعد عوامل مساعدة للإنزيمات مضادات الأكسدة. تعتبر هرمونات الغدة الدرقية، وخاصة T3 داخل الخلايا، ضرورية لوظيفة ديسموتاز الفائق. إذ يعتبر أحد الإنزيمات المسؤولة عن تكسير الجذور الحرة. فعند انخفاض T3 داخل الخلايا، أي في حالة قصور الغدة الدرقية الخلوي، يحصل خلل للإنزيمات المضادة للأكسدة، وبالتالي تخلق هذه الجذور الحرة النشطة، مما يؤدي إلى أعراض الإجهاد التأكسدي (Balcavage, 2018).



الشكل (43): التأثير المضاد للأكسدة لهرمونات الغدة الدرقية (Int. J. Mol. Sci, 2019)

أثناء إنتاج الطاقة بواسطة الميتوكوندريا، يمكن للإلكترونات الهروب والتفاعل مباشرة مع الأكسجين المذاب في السيتوبلازم مما يؤدي إلى ظهور أنواع الأكسجين النشطة (ROS). والمتمثلة في الحرة مثل الأنيون الفائق  $O_2^\ominus$ ، أو جذور الهيدروكسيل  $OH^\ominus$ ، أو جزيئات مثل بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) أو الأكسجين المفرد ( $1O_2$ ) (Delattre et al., 2005).

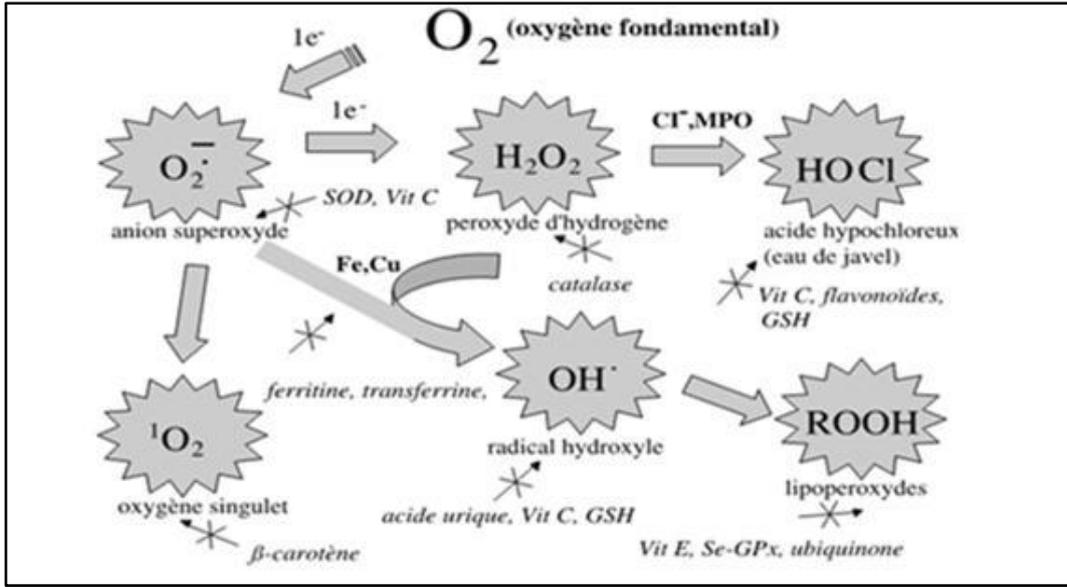
الأهداف البيولوجية الرئيسية لأنواع الأكسجين النشطة تتمثل في الحمض النووي DNA والبروتينات والدهون الغشائية وكذلك البروتينات الدهنية:

فعندما تهاجم الحمض النووي تتسبب في أكسدة إحدى هذه القواعد مما يؤدي إلى حدوث طفرة تشارك هذه الأخيرة في ظهور السرطان والشيخوخة. أما عند مهاجمتها الجزيئات البروتينية فينتج عن أكسدة الأحماض الأمينية وظهور مجموعات الكربونيل، وانشقاق في سلاسل الببتيد والجسور داخل التيروسين Tyrosine وبين السلاسل وهذا يؤدي إلى تغييرات وظيفية معتبرة التي تكمن في عدم التعرف على المستقبل و فقدان نشاط الإنزيم. وأخيرا عندما تهاجم الدهون الغشائية فهي تؤدي إلى أكسدة الروابط المزدوجة للحمض الدهني حيث تتغير سيولة الغشاء مما يؤدي حتما إلى موت الخلايا. سيتم تحييد البيروكسيدات Peroxides المتولدة عن طريق الجلوتاثيون بيروكسيدي Glutathione Peroxidase أو ستستمر في التأكسد والتفتت إلى الأدهيدات Aldehydes (مالونديالدهيد، 4

هيدروكسينونين) التي تكون أنشطتها المؤيدة لتصلب الشرايين معروفة جيداً. بالنسبة للبروتينات الدهنية، تلعب أكسدة LDL دوراً ضاراً في تحفيز تصلب الشرايين. (Nakajima et al., 2006). وبالتالي يمتلك الجسم مجموعة معقدة من الأنظمة الدفاعية المضادة للتأكسد يستعملها لحمايته من الآثار الضارة للجذور الحرة النشطة.

الديسموتاز الفائق (Superoxide Dismutase (SOD) وهو أحد الإنزيمات المسؤولة عن تكسير الجذور الحرة، حيث يضمن القضاء على أنيون الفائق  $O_2^{\circ}$  عن طريق تفاعل غير متناسب، وذلك عن طريق تسريع عملية تفكيك وتحويل الأنيون الفائق إلى بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide والأكسجين، يزيل الكاتالاز Catalase سموم بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide عن طريق تحويله إلى الماء والأكسجين، يشارك أيضا الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) Hydrogen Peroxidase في إزالة السموم مسؤول من بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide عندما تكون مستويات هذا الأخير مرتفعة. بالإضافة إلى ذلك يقوم (GPx) بإزالة سموم بيروكسيدات الدهون Lipid Peroxides عن طريق تحويلها إلى الكحولات المقابلة.

يحتوي الجلوتاثيون (GSH) على العديد من الخصائص المضادة للأكسدة، العامل المساعد GPx، والمخلب المعدني الانتقالي، والمُجدد النهائي للفيتامينات E و C، فيتامين E و C من العناصر التي تقوم بعملية الاقتناص بشكل ممتاز لكل من  $HO^{\circ}$  أو  $O_2^{\circ-}$ ، يمنع فيتامين C بشكل غير مباشر أكسدة الدهون عن طريق تجديد فيتامين E، يلعب الشكلان الإسويان لفيتامين E: ألفا وبيتا توكوفيرول ( $\alpha$ - et le  $\gamma$ -tocophérol) دوراً وقائياً من خلال التفاعل مع جذور البيروكسيل ( $ROO^{\circ}$ ) لتشكيل جذور توكوفيرول وبالتالي منع انتشار بيروكسيد الدهون (Haleng et al., 2007 & Hindawi, 2016).



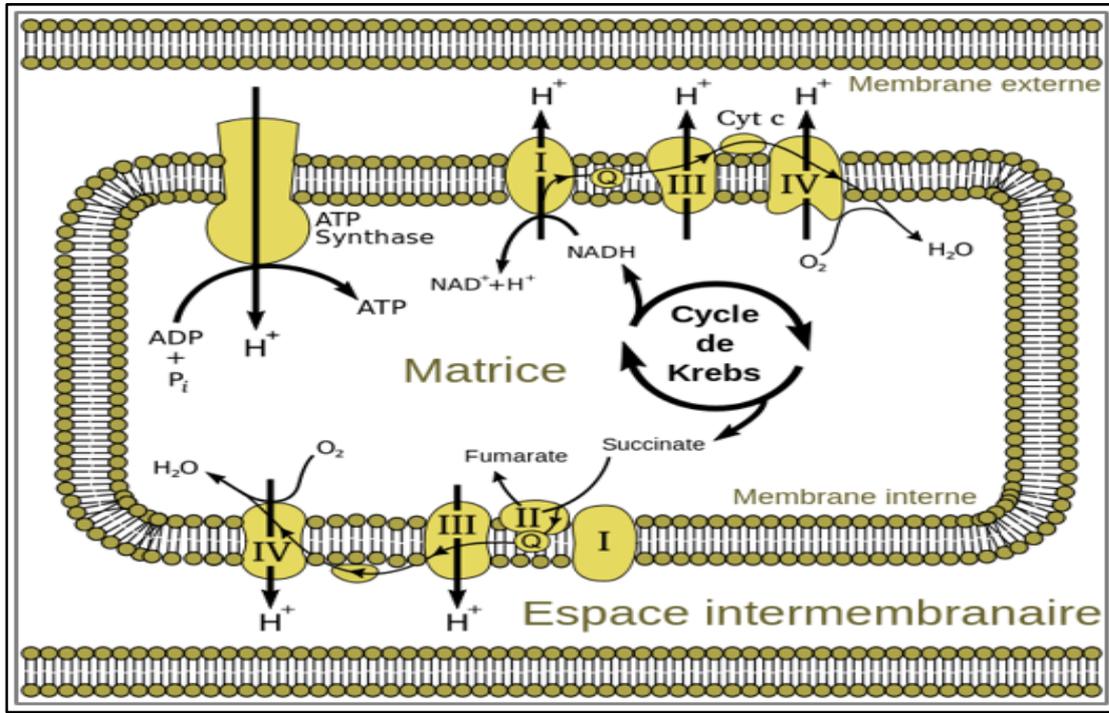
الشكل (44): تنظيم الجذور الأكسجينية الحرة بواسطة مضادات الأكسدة (Pincemail et al., 2007).

في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroidism بين (Venditti et al., 2003) أن ارتفاع مستوى الهرمونات الدرقية يؤدي إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة وذلك عن طريق زيادة امداد الخلايا بالأكسجين وبالتالي ينتج فوق أنيون الأكسيد بشكل مفرط وينتج هذا الأخير أيضا في حالة فرط التمثيل الغذائي الناجم عن الرياضة المكثفة مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي.

أما القصور الدرقي Hypothyroidism فيؤدي إلى التقليل من امداد الخلايا بالأكسجين عن طريق إنقاص تدفق الدم (Danzi, 2007). أما الآليات التنظيمية التي تتطلب إنتاج  $O_2^{\cdot-}$  في حالة القصور الدرقي.

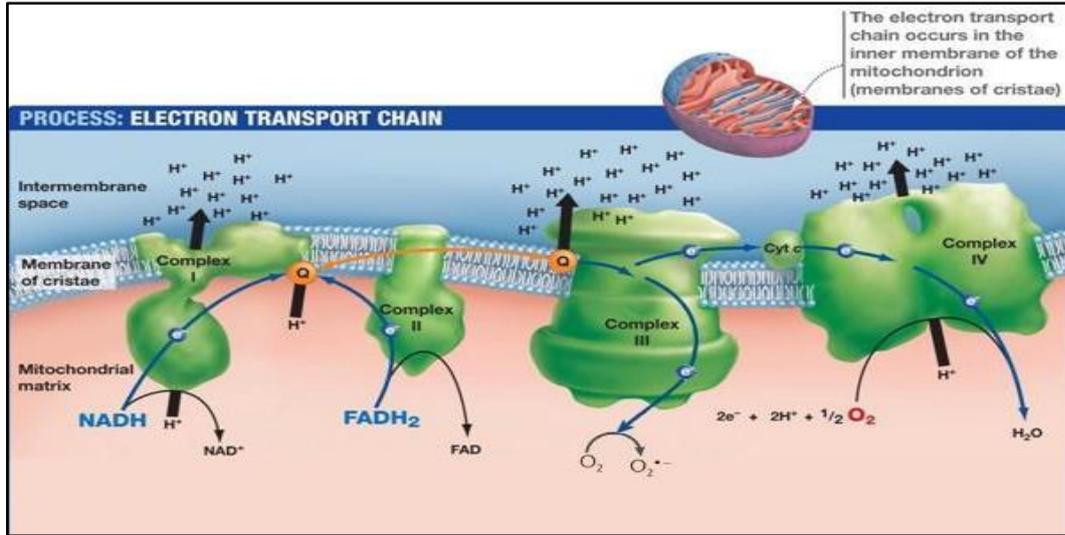
- على مستوى المركب I: يؤدي تحفيز أكسدة NADH إلى NAD + إلى إطلاق البروتونات وتقليل Coenzyme Q وإطلاق الطاقة التي تسمح بنقل البروتونات.
- على مستوى المركب II: تحفيز أكسدة Succinate إلى Fumarate. يتم نقل الهيدروجين إلى Coenzyme Q والسماح باختزال الأخير إلى Ubiquinol.
- على مستوى المركب III: يتم توفير البروتونات بواسطة Coenzyme Q لهذا المركب الأنزيمي، وهذا الأخير هو ركيزة Cytochrome C Oxidoreductase Ubiquinol. يتم نقل الإلكترونات بواسطة Cytochrome C الذي ينتقل عبر الفضاء بين الغشاء.
- على مستوى المركب IV: الإلكترونات التي يوفرها Cytochrome C هي الركيزة لهذا المركب الأنزيمي. يتم نقل الإلكترونات إلى الأكسجين وتحويل الأخير إلى  $H_2O$ . رد الفعل مفرط. يتم استخدام الطاقة المنبعثة من الإنزيم لنقل البروتونات.

- على مستوى المركب V: ATP Synthase، وهو بروتين معقد يستعيد الطاقة التي توفرها الإنزيمات الأخرى. (Donald Armstrong, 2002).



الشكل (45): سلسلة الجهاز التنفسي للميتوكوندريا (Donald Armstrong, 2002).

المجمعان الأول والثالث هما المصدران الرئيسيان للجذور الأوكسجينية النشطة ROS. يعتبر المجمعان الأول والثالث من سلسلة نقل الإلكترون المصادر الرئيسية لإنتاج الأنيون الفائق. يؤدي تسرب الإلكترونات عبر هذه المجمعات إلى تحويل الأوكسجين المذاب إلى  $O_2^{\cdot -}$  هرمونات الغدة الدرقية معروفة بقدرتها على تعديل النشاط الأنزيمي للسيتوكرومات Cytochrome بالإضافة إلى توافر Coenzyme Q، وهما مكونان من مكونات السلسلة التنفسية. فيقلل قصور الغدة الدرقية أيضاً من كمية السيتوكروم Cytochrome التي تؤثر على عمل المركب III. يتفاقم تسرب الإلكترون من خلال تقليل قدرة نقل الإلكترون بعد عطل المركب III (Venditti et al., 2003).



الشكل (46): موقع إنتاج الأنيون النشط في قصور الغدة الدرقية (Holmstrom & Finkel, 2014).

يتم إنشاء الأنيون الفائق نتيجة لتسرب الإلكترون من المركب III الذي تضعف وظيفته بسبب قصور الغدة الدرقية. لا يحمي نقص إمداد الخلايا بالأكسجين من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية.

## VI. 3- العلاقات بين الالتهاب وهرمونات الغدة الدرقية

تتعرض الغدد الصماء للعدوان الفيروسي أو اختلالات داخلية تؤدي للكثير من الأمراض من بينها التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن وهي الأكثر شيوعاً حيث يصيب من 10 إلى 15 بالمائة من النساء في عمر الخمسينات ويمثل مجموعة واسعة من الأمراض الدرقية المرتبطة بمسببات التهاب مع تطورات سريرية وبيولوجية متنوعة للغاية وبعضها يسهل التعرف عليه في حين أن البعض الآخر لا يتم تحديده إلا من خلال الفحص النسيجي والخلوي. تتعدد أسباب الالتهاب من تشيع الغدة ونقص اليود وبعض الأدوية والاشعاع المتأين والعدوى وعوامل وراثية إلا أن نتائجها واحدة تؤدي في الأخير إلى اضطراب خطير وتدمير الأنسجة الغدية (Gietka-Czernel, 2019)

## VI. 3-1- التهاب الغدة Hashimoto (مرض Hashimoto)

التهاب الغدة الدرقية للمفاوي أو الدرقي المناعي المعروف باسم التهاب هاشيموتو هو الشكل النموذجي والكلاسيكي لالتهاب الغدة المزمن الذي وصفه هاكارو هاشيموتو قبل 100 سنة. ويعد السبب الأكثر شيوعاً لقصور الغدة لدى الأطفال والمراهقين وينتشر عند النساء أعلى من الرجال ويزداد إمكانية الإصابة به مع تقدم العمر. يتم التأكد من المرض من خلال اختبار الدم لهرمون TSH و T4 والأجسام المضادة للـ TPO. في حال كانت مستوياتها أعلى من الطبيعي فهذا يدل على وجود التهاب. تكون الغدة ضعيفة في البداية لدى نحو 50 بالمائة من المرضى المصابين أما الباقي فيكون نشاطها عادياً. كما يعاني البعض من اضطرابات غذية أخرى مثل داء السكري، قصور الغدة الدرقية وفقر الدم. (Wang & Crapo, 1997 & Sanogo, 2020).

يعد التهاب هاشيموتو من الالتهابات المناعية التي تعددت أسبابها حيث تتلخص في:

● السبب الجيني (The Genetic Cause): الجينات المسؤولة عن الإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية هي جينات HLADR-3 وجين HLADR-5 بالإضافة إلى الجين CTL4 وهو من أكثر الجينات المعدلة للمناعة. يقوم بقمع الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية وهو أمر حاسم في الحفاظ على التحمل الذاتي المناعي. تشير الدراسات أن تعدد الأشكال داخل الجين CTLA-4 مرتبطة بظهور مرض Hashimoto وهو عبارة عن Immunomodulator يتم التعبير عنه على سطح الخلايا التائية. وتم اكتشاف العديد من الأشكال الموجودة في المناطق التنظيمية لهذا الجين والذي من المحتمل أن يؤدي إلى تعديل النشاط الذاتي للخلايا للمفاوية.

(Tunbridge & Vanderpump, 2000).

- اليود : يعتبر اليود عنصرا أساسيا في جسم الانسان. فهو يشارك في التخليق الحيوي لإفراز هرمونات الغدة الدرقية لذلك يمكن ان يؤدي نقص اليود الشديد إلى التهاب الغدة الدرقية.
- قد يكون التغيير الملحوظ في تراكيز الهرمونات الجنسية أثناء الحمل وانقطاع الطمث عاملا مؤهلا لتطور مرض Hashimoto.

الالتهابات الفيروسية والبكتيرية المزمنة تأخذ على سبيل المثال فيروس ابشتاين بار (EBV)(Ebchtain Var) أحد أكثر الأسباب للإصابة بالتهاب الغدة الدرقية Hashimoto وهو في الواقع فيروس ينتقل بين معظم الناس في فترة الشباب ويسبب نقص في عدد الكريات الدم البيضاء Mononucleosis مما يؤدي إلى تورم الغدد اللمفاوية (Tunbridge et al., 1977).

#### A. الآلية الخلوية لالتهاب الغدة Hashimoto

الغدة الدرقية عبارة عن بنية معقدة فيسيولوجيا سواء من حيث هرموناتها أو مستقبلاتها وبالتالي حدوث أي التهاب على مستواها يرجع بشكل كبير إلى استجابة مناعية غير طبيعية تترجم بإنتاج أجسام مضادة نوعية ضد الهرمونات الدرقية المتمثلة في Thyroglobulin (Tg) (انزيم يلعب دورا رئيسيا في تخليق هرمونات الغدة الدرقية وهو عبارة عن بروتين سكري (Glycoprotein) عابر للغشاء مكون من 933 حمض أميني وTPO بالإضافة إلى مستقبلات هرمون TSH (بروتين سكري يتكون من 764 حمض أميني ينتمي إلى عائلة بروتين G والتي تضم خمس مجالات خارج خلوية تشارك في تشكيل موقع ارتباط مع TSH وجزء عابر للغشاء يتكون من سبعة مجالات كارهة للماء. حيث يتم التعبير عنه على السطح القاعدي للخلايا الدرقية ويتم التعرف عليه من قبل عدة فئات من الأجسام المضادة كما أن هذه الاستجابة تشمل كل من نواقل يود/صوديوم (عبارة عن بروتين غشائي يتكون من 618 حمض أميني). يتواجد في القطب القاعدي للخلايا الدرقية والأنسجة الأخرى (الغدد الثديية -الدمعية- والاعشوية المخاطية) يضمن الامتصاص النشط لليود والمجالين (بروتين زهني (Lipoprotein)) يتواجد في القطب القمي للغدة الدرقية.

(Wan et al., 2002 & Sanogo, 2020).

على المستوى الخلوي تنتظم مراحل التفاعل الالتهابي لـ Hashimoto ضمن آلية محكمة التعقيد بتدخل الجهاز المناعي اللمفاوي من خلال إنتاج أجسام مضادة نوعية وعوامل كيميائية تتمثل في Cytokines وعوامل التهابية أخرى تتمثل في (الشكل 47):

### ■ المرحلة الأولى

تتسلل الخلايا العارضة للمستضد (APC) الخلايا المتغضنة (Dendritic Cells) والبلاعم (Macrophages) (MO) إلى الغدة الدرقية ويحدث هذا بسبب عامل تحفيز (اليود الغذائي – السموم - الفيروس) مما يؤدي أضعاف الخلايا الدرقية وإطلاق البروتينات الخاصة بها. تعمل هذه البروتينات كمصدر للبيبتيدات الغذائية المستضدة التي يتم عرضها على سطح خلية العارضة (APC) تنتقل هذه الأخيرة من الغدة الدرقية إلى العقد اللمفاوية. تحدث المرحلة المركزية في العقد اللمفاوية بين (APC) واللمفاويات التائية (LT) والخلايا اللمفاوية البائية (LB) والتي تحفز إنتاج الأجسام المضادة للغدة الدرقية ضد TPO و Tg و TSH ضد اليود و Megalin. (Vasu et al., 2003).

### ■ المرحلة الثانية

تترسب الخلايا اللمفاوية البائية واللمفاويات التائية السامة وتتراكم في العقد اللمفاوية من خلال توسع استنساخ الخلايا اللمفاوية وانتشار الأنسجة اللمفاوية داخل الغدة الدرقية. يتم التوسط في هذه العملية بشكل تفضيلي بواسطة TH1 والتي تفرز السيتوكينات التنظيمية (IL12-Interferant – TNF alfa). (Martin & Davies, 1992).

### ■ المرحلة النهائية

تتسبب الخلايا اللمفاوية التائية واللمفاويات البائية والأجسام المضادة المتولدة في استنفاد عدد هائل لخلايا الغدة الدرقية عن طريق آليات السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة حيث:

✓ تعمل الأجسام المضادة ضد ثيروبيروكسيداز (Anti-Thyroperoxydase)

(TPO) (يكون هذا الغلوبولين المناعي متعدد النسيلة (IgG)) على بمهاجمة بيروكسيداز

(Peroxydase) الضروري لتخليق هرمونات الغدة الدرقية وبالتالي إحداث عجز في إنتاجها.

✓ تقوم الأجسام المضادة ضد تيروجلوبولين (Anti Thyroglobuline) على مهاجمة

تيروجلوبولين وتكون مرتبطة في الكثير من الأحيان مع الأجسام المضادة للـ TPO تتواجد هذه

الأخيرة عند النساء أكثر من الرجال وانتشارها في التهاب الغدد Hashimoto من 20 إلى 25

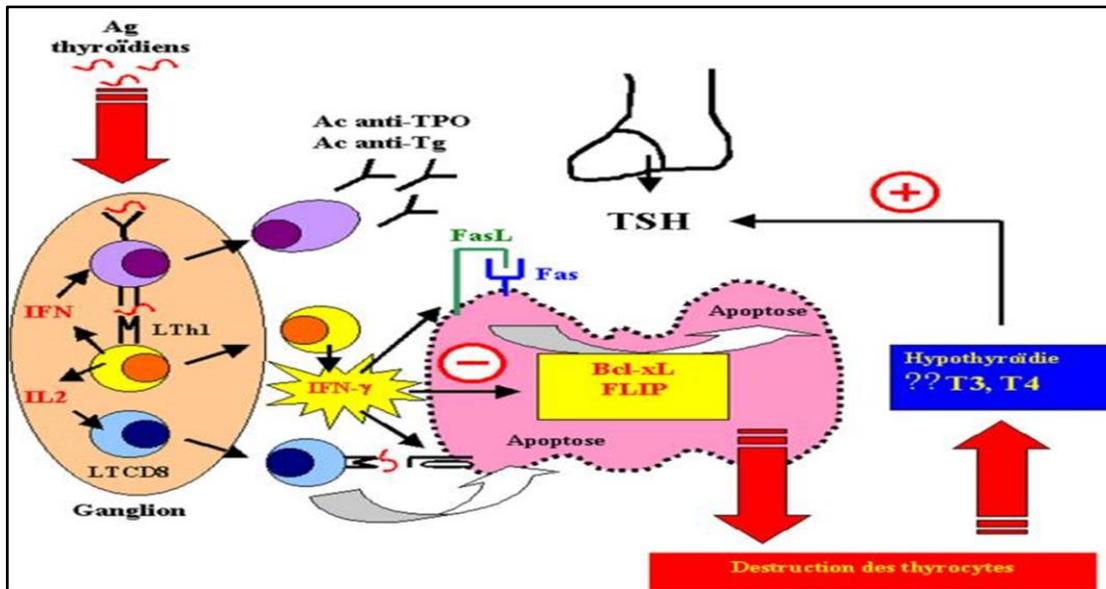
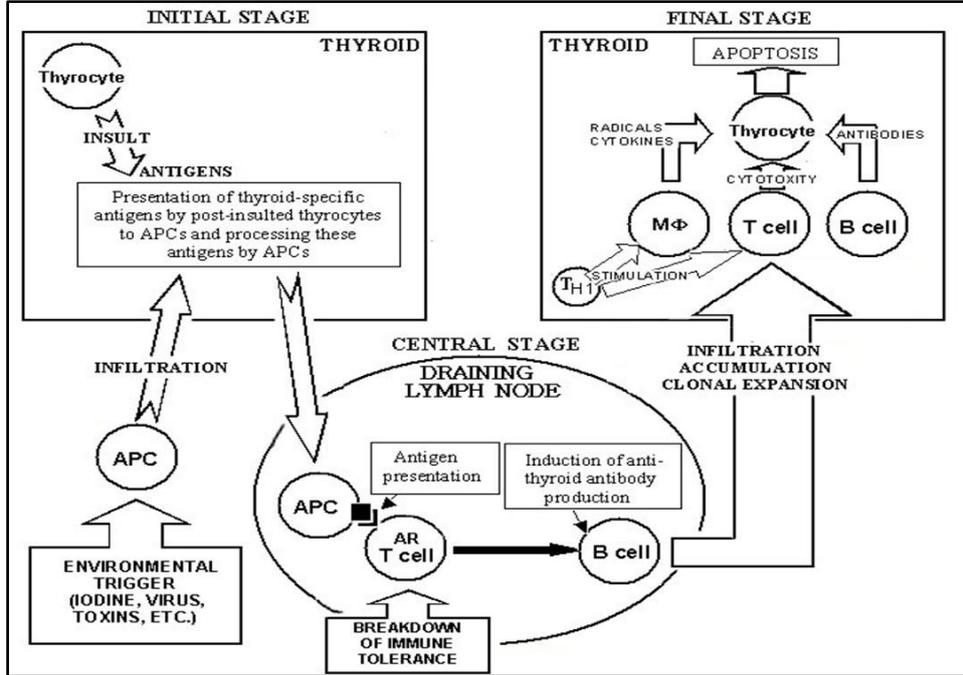
بالمئة مقارنة بالأجسام المضادة لـ TPO التي تقدر بـ 90 بالمئة.

✓ تكون الأجسام المضادة ضد الـ TSH موجهة ضد مستقبلات TSH وتكون في الغالب

من نوع IgG هذه الأخيرة لها تأثير توقيفي (Blocking Effect) يتواجد في مصل المرضى

الذين يعانون من مرض Basedow.

✓ أجسام مضادة ضد اليود ضد Megalin تتواجد على مستوى مصل الأشخاص المصابين بمرض التهاب الغدة الدرقية المناعي والتي تقوم بمهاجمة نواقل يود الصوديوم ومجالين وبالتالي إبطال وتنشيط عملية نقل اليود (Bottazzo et al., 1983).



الشكل (47): الآلية الخلوية لالتهاب الغدة Hashimoto (Dimitry, 2005).

### B. التهاب الغدة Hashimoto والسرطانات

سرطان الغدة الدرقية هو عبارة عن انقسامات غير طبيعية للخلايا الدرقية، تبدأ الخلايا في الانقسام بطريقة فوضوية وعشوائية، يتميز الورم بتضخم سريع ومؤلم للغدة الدرقية ويمكن أن يشير

التضخم السريع للغدة الدرقية أيضاً إلى سرطان الغدد الليمفاوية الدرقي، خاصةً إذا كان مرتبطاً بالتهاب الغدة الدرقية Hashimoto.

تنقسم السرطانات إلى سرطان الجريبات (85% من الحالات) إذا كانت تؤثر على خلايا الغدة الدرقية التي تفرز هرمونات الغدة الدرقية، سرطان النخاع إذا كانت تؤثر على خلايا الغدة الدرقية التي تفرز الكالسيتونين (هرمون ينظم عملية التمثيل الغذائي للفوسفور والكالسيوم) حيث تساهم العدوى والالتهابات المزمنة في حوالي 25% من حالات السرطان في جميع أنحاء العالم والتي تم إثباتها خاصة على مستوى الجهاز الهضمي حيث تكمن العلاقة بين الالتهاب وسرطان الغدة الدرقية والفيزيولوجيا المرضية للالتهاب المزمن الذي يحفز سرطان الغدة الدرقية الحليمي (PTC) من خلال الزيادة من خطر الإصابة ب PTC في المرضى الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو (HT). حيث يرتبط التسلل المناعي الشديد ببعض PTC و يلعب دوراً مهماً في تنظيم التسرطن وتطور السرطان كما تساهم الجزيئات المسببة للالتهابات، مثل السيتوكينات والشموكينات، التي يتم إنتاجها عن طريق التسلل المناعي في البيئة الدقيقة للورم، في تنظيم العمليات الخلوية الرئيسية لظهور السرطان وتطوره، ولا سيما لتكاثر الخلايا السرطانية، والاستماتة، والالتهام الذاتي، وتكوين الأوعية الدموية، والورم الخبيث. حددت الدراسات الجزيئية تنشيط إعادة ترتيب RET / PTC ومسار إشارات MAPK كقوة دافعة في تطوير PTC الناتج عن HT. في هذا الصدد، يمكن أن يكون البروتين الورمي RET ومؤثراته النهائية، مثل تلك المتورطة في تنشيط مسار MAPK، وكذلك الجزيئات الالتهابية للبيئة الدقيقة للورم أهدافاً جزيئية لاستراتيجيات علاجية جديدة لسرطان الغدة الدرقية. (Valentina et al., 2010 & Sanogo, 2020)

### C. الموت المبرمج للخلايا في الغدة الدرقية Hashimoto

تعد استجابات المناعة الذاتية ضد مستضدات معينة من المحددات الأساسية في المناعة الذاتية للغدة الدرقية. قد تلعب الآليات الجزيئية الأخرى بما في ذلك موت الخلايا المبرمج دوراً في تحديد النتائج المظهرية المعاكسة لـ AITD مثل تدمير الغدة الدرقية في Hashimoto وتضخم الغدة الدرقية في Basedow تنتج الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة Cytokine التي تؤثر على الخلايا المناعية والخلايا المستهدفة على عدة مستويات. قد تنظم السيتوكينات TH1 أو TH2 بقاء الخلايا الدرعية من خلال تحريض البروتينات المؤيدة للاستماتة والمضادة للاستماتة. تؤدي الآليات التي تتوسطها TH1 إلى استنفاد الخلايا الدرقية في التهاب الغدة الدرقية في Hashimoto من خلال إشراك مستقبلات الموت ومسارات موت الخلايا المبرمج التي تنظمها السيتوكينات.

(Salmaso et al., 2002).

وقد ثبت أن الغدة الدرقية الطبيعية تعمل كموقع ذو امتياز مناعي له آليات منظمة بعناية لموت الخلايا والحماية الذاتية ضد الهجوم عن طريق التسلل إلى الخلايا التائية المنشطة التي يسببها موت الخلايا المبرمج إذ يحدث موت الخلايا المبرمج في الغدة الدرقية الطبيعية عند مستوى منخفض. عندما يتم إنتاج الخلايا الدرقية الجديدة، يتم تدمير الخلايا القديمة من أجل الحفاظ على حجم الغدة الدرقية ووظيفتها الطبيعية. يمكن أن يؤدي تحرير الاستماتة، الذي يتم تحديده بشكل ضعيف من خلال القابلية الوراثية، إلى عمليات مدمرة. قد يكون بدء آلية موت الخلايا المبرمج خارج نطاق السيطرة في خلايا الغدة الدرقية ناتجاً عن إصابات غير وراثية مختلفة تؤثر على التعبير عن جزيء مثبط موت الخلايا المبرمج Bcl-2 أو يجند الغشاء FasL الخلايا الدرقية من الغدد الدرقية Hashimoto قادرة على زيادة إنتاج Fas و FasL على أسطحها مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج مبيد الأشواك . يحفز IL-1 $\beta$ ، الذي ينتج بكثرة في غدد HT، تعبير Fas في الخلايا الدرقية الطبيعية، ويؤدي الارتباط المتقاطع Fas لـ إلى موت الخلايا المبرمج الهائل. يمكن أن يلعب هذا دوراً في تطور التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو يتم توجيه موت الخلايا المبرمج المناعي بواسطة الخلايا الدرقية بواسطة خلايا + CD8 يتم تشغيل المستقبلات الموجودة على الخلية المستهدفة بواسطة روابط الخلايا الليمفاوية و/أو يتم توصيل العوامل القابلة للذوبان إلى الخلية المستهدفة. تشمل المستقبلات المشاركة في موت الخلايا المبرمج المناعي مستقبل TNF R1 ومستقبلات Fas ومستقبلات الموت DR3 وDR4 ، بينما تشمل الوسائط القابلة للذوبان على مواد مثل Perforines و TNF (Weetman, 2003).

يتكون مسار الاستماتة المشترك من التنشيط البروتيني داخل الخلايا المعروف باسم الكاسبسات. يتم تنشيط هذه Caspases نفسها عن طريق انقسام بروتيني محدد أو يمكن تنشيطها عن طريق الانقسام الذي تقوم به الكاسبسات الأخرى. يؤدي شلال كاسباس في النهاية إلى تحفيز الإنزيمات التي تدمر الخلية ومادتها الجينية تدريجياً، وتؤدي في النهاية إلى موت الخلية. يمكن بدء موت الخلايا المبرمج، أو موت الخلية المبرمج، عن طريق روابط الموت الملزمة، مثل TNF ، و Ligand الناتج عن موت الخلايا المبرمج (TRAIL) و FasL، إلى سطح الخلية. وهذا بدوره يبدأ تسلسل الإشارات داخل الخلايا Caspases (Eguchi,2001) (Stassi & De Maria, 2002) تم إثبات أن العديد من مسارات إشارات الاستماتة، التي بدأتها جزيئات مثل FasL وTRAIL، نشطة في الخلايا الدرقية وقد تكون متورطة في التهاب الغدة الدرقية المدمر يبدو أن موت الخلايا المبرمج بواسطة Fas هو آلية عامة لتدمير الخلايا في AITD في مرضى Basedow ، يؤدي انخفاض مستويات Fas / FasL وزيادة مستويات الجزيء المضاد للخلايا Bcl-2 إلى بقاء خلايا الغدة الدرقية واستماتة الخلايا الليمفاوية المتسللة على النقيض من ذلك، فإن تنظيم تعبير Fas / FasL / Bcl-2 في HT يمكن أن يعزز موت الخلايا المبرمج للخلايا الدرقية من خلال تفاعلات Fas-FasL المتجانسة

والانخفاض التدريجي في أعداد خلايا الغدة الدرقية مما يؤدي إلى قصور الغدة الدرقية (Giordano et al., 2001).

وبالتالي، فإن معدل موت الخلايا المبرمج لخلايا الغدة الدرقية يملئ النتيجة السريرية للمناعة الذاتية للغدة الدرقية. على الرغم من ندرته في الغدة الدرقية الطبيعية، إلا أنه يزداد بشكل ملحوظ أثناء HT، ولكن ليس في GD لذلك فإن تنظيم بقاء الخلايا الدرقية هو أحد العوامل المسببة للأمراض الحاسمة (Limachi & Basso, 2002) & (Giordano et al., 1997).

### VI. 2-3 مرض (Basedow) Graves

مرض جريفز هو متلازمة الغدة الدرقية المناعية الذاتية الناتجة عن عامل وراثي أو عوامل بيئية. يصيب حوالي 0.5% من السكان وهو سبب غالبية حالات فرط نشاط الغدة الدرقية (بين 50 و80%) يصيب في الغالب النساء الشابات ومتوسطات العمر اللائي تتراوح أعمارهن بين 40 و 60 عامًا، ولكن يمكن أن يحدث في أي عمر.

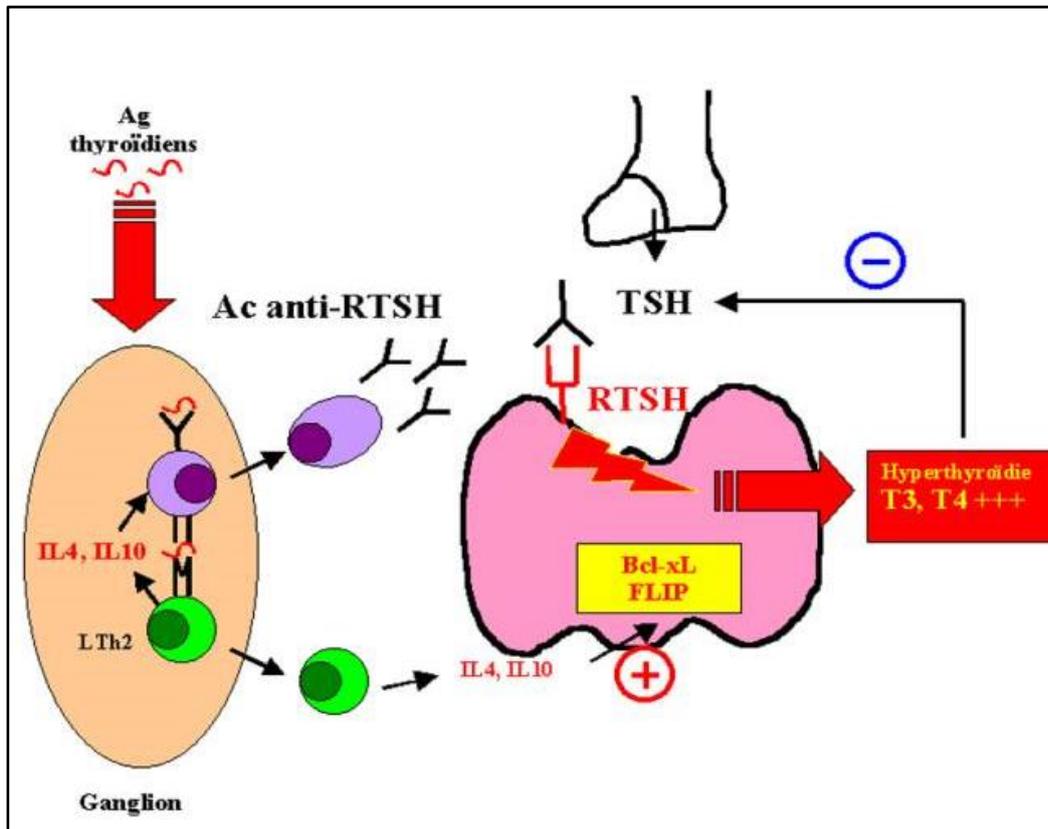
على الرغم من أنه لا يُعرف الكثير عن العمليات المناعية التي تؤدي إلى مرض جريفز، إلا أن سبب فرط نشاط الغدة الدرقية هو وجود أجسام مضادة شبيهة بـ IgG تعمل على ربط وتفعيل مستقبل TSH هذا التنشيط يحفز نمو وتكاثر الخلايا الجريبية، مما يؤدي إلى نمو الغدة الدرقية، وكذلك إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وبشكل أكثر تحديدًا T3 مقارنة بـ T4. يمثل جزء T3 الذي تفرزه الغدة الدرقية عادة حوالي 20% من الإجمالي، بينما يزيد في مرض Basedow إلى حوالي الثلث.

تساهم العوامل الوراثية في مرض جريفز، وتؤكد النتائج الحالية أن عددًا من الجينات قد يكون متورطًا في تطور التسمم الدرقي بالمناعة الذاتية. في الوقت الحالي، هناك ثلاثة مواضع، وهي مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA، 6p21.3)، Esterase4 السام للخلايا للمفاوية التائية (CTLA4، 2q33)، ومستقبل هرمون الغدة الدرقية (TSHR، 14q31)، هي الوحيدة المعروفة المحددات الجينية لمرض جريفز. من الصعب التحديد الواضح لمساهمة جينات البروتوزوم الكبيرة متعددة الوظائف والجينات الناقلة المرتبطة بمعالجة المستضد في الاضطراب، بسبب عدم توازن الارتباط القوي بين هذه الجينات وبعض أليلات HLA. بالإضافة إلى الجينات q11.220 و Xq21.33-q22 (Dimitry et al., 2000).

## A. الآلية الخلوية لمرض Graves

يتم تنشيط LTs (LT auxiliaire) (T helper.Th1.CD4) من خلال عرض المستضد من طرف الخلايا العارضة للمستضد (Ag) التي تحفز التعبير عن Ag ' 2' MHC class مما يسمح بتقديم Ag الذي يستجيب له العامل المساعد T.

حيث تحفز الخلايا التائية المساعدة المنشطة على إفراز Cytokine وتنشيط الخلايا للمفاوية البائية وكذلك CD8 والتي تسبب الموت المبرمج للخلايا. تنتج الخلايا للمفاوية أجسام مضادة ضد TPO والتي تسبب اضطراب في العناصر المعدلة في الاستجابة المناعية في تطور التهاب الغدة جرايفز كذلك الأجسام المضادة الموجهة ضد مستقبلات TSH حيث ترتبط بها وتتكامل معها بنويا وبالتالي تكون قادرة على تحفيز وإفراز هرمونات الغدة الدرقية في غياب هرمون TSH (الشكل 48) (Chajai, 2013).



الشكل (48): الآلية الخلوية لمرض Graves (Parham, 2003).

## B. تطور فرط نشاط الغدة الدرقية Basedow إلى قصور الغدة الدرقية الأولي في حالة تخليق الغدة الدرقية

كما إتضح سابقا الغدة الدرقية من الغدد الصماء محكمة التركيب البنيوي وبالتالي يمنحها وظيفة انتاج وافراز الهرمونات. في حالة حدوث طفرات أو خلل في عملية تخليق هذه الغدة يؤدي بصورة حتمية إلى الإصابة باضطرابات قد تكون إما فرط أو قصور هذه الغدة . ففي قصور الغدة الدرقية الناتج عن خلل في التخليق الدرقي الأيمن يتطور مع مرور الزمن إلى فرط نشاط الغدة حيث أثبتت نتائج التحاليل المصلية على وجود كمية ضئيلة من الأجسام المضادة المحفزة للغدة في حالة القصور ثم زاد بشكل ملحوظ مع تطور الفرط بينما كان الجسم المضاد الذي يحول دون تحفيز الغدة الدرقية سالبًا طوال فترة المراقبة، أظهرت الدراسة النسيجية للغدة الدرقية لعينات أثناء حالة قصور الغدة الدرقية التهاب الغدة الدرقية المنتشر مع تسلل الخلايا وحيدة النواة. ومع ذلك، أظهرت الدراسة النسيجية أثناء حالة فرط نشاط الغدة الدرقية تضخم في الخلايا الظهارية الجرابية مصحوبًا بتسلل جزئي للخلايا الليمفاوية. هذه هي الحالة الأولى لتكوين خمول الغدة الدرقية المرتبط بالتحول من قصور الغدة الدرقية الأولي بسبب التهاب الغدة الدرقية Hashimoto's Disease إلى فرط نشاط الغدة الدرقية بسبب Grave's Disease.

تتشارك الاضطرابات المناعية الرئيسية للغدة الدرقية و التهاب الغدة الدرقية Hashimoto's ومرض جريفز (Basedow)، في آلية مناعية متماثلة، ولكن التسلل للمفاوي الالتهابي بدرجات متفاوتة من الناحية النسيجية. يشرح مجتمع الآلية تباين المسار المعني لهذه الحالات، يمكن أن يتطور مرض جريفز إلى التهاب الغدة الدرقية لهشيموتو (Bando et al., 1999).

# الفصل الرابع

فڤروس SARS-COV-2

والغصبة المبرقبة



## VII. فيروس SARS-COV-2 والغدة الدرقية

تم اكتشاف فيروسات كورونا البشرية لأول مرة في الستينيات، وتم تأسيس عائلة Coronaviridae من رتبة Nidovirales في تصنيف الفيروسات في عام 1975. حيث تم اكتشاف ستة أنواع من Coronavirus ذات أصل حيواني تتمثل في SARS-COV و HCOV-OC43 و HCOV-229 E MERS-COV و HCOV-HKU1 و HCOV- (الشكل 49).

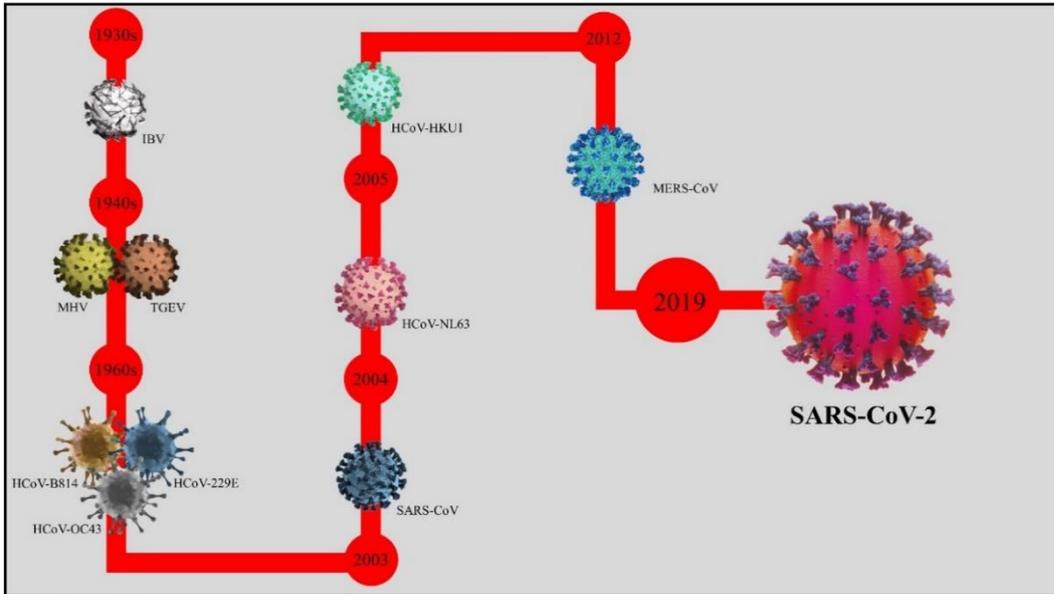
(Ye et al., 2020) & (Cui et al., 2019)

في فبراير 2003، تم تحديد فيروس كورونا (SARS-COV-2) كعامل مسبب لمتلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة (سارس) مع معدل إماتة للحالة يقارب 10٪ بشكل مأساوي. منذ عام 2003، تم تحديد ما لا يقل عن 5 فيروسات بشرية جديدة، بما في ذلك فيروس الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم، الذي تسبب في امراض ووفيات كثيرة. كما تم التعرف على NL63، الذي يمثل مجموعة من فيروسات كورونا المجموعة الأولى التي تم تحديدها حديثاً والتي تشمل NL وفيروس نيو هافن التاجي، في جميع أنحاء العالم. ترتبط هذه الفيروسات بكل من أمراض الجهاز التنفسي العلوي والسفلي ومن المحتمل أن تكون مسببات الأمراض البشرية الشائعة (Gudowska-Sawczuk & Mroczko, 2020) حيث تعتبر جائحة فيروس Coronavirus، جائحةً عالمية سببها فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-COV-2) (Severe Acute Respiratory Related Coronavirus-2) Syndrome. تفشى المرض للمرة الأولى في مدينة ووهان الصينية في أوائل شهر ديسمبر عام 2019. أعلنت منظمة الصحة العالمية رسمياً في 30 يناير أن تفشي الفيروس يُشكل حالة طوارئ صحية عامة تبعث على القلق الدولي، وأكدت تحول الفاشية إلى جائحة يوم 11 مارس. أُبلغ عن أكثر من 194 مليون إصابة ب COVID-19 في أكثر من 188 دولة ومنطقة حتى تاريخ 27 يوليو 2021، تتضمن أكثر من 4,170,000 حالة وفاة، بالإضافة إلى تعافي أكثر من مليون مصاب. وتعتبر الولايات المتحدة أكثر الدول تضرراً من الجائحة، حيث سجلت أكثر من ربع مجموع عدد الإصابات المؤكدة (Kanchan et al., 2020).

ينتقل الفيروس بالدرجة الأولى عند المخالطة اللصيقية بين الأفراد، وغالباً عبر الرذاذ والقطيرات التنفسية الناتجة عن السعال أو العطاس أو التحدث. تسقط القطيرات عادةً على الأرض أو على الأسطح دون أن تنتقل عبر الهواء لمسافات طويلة. في سياق أقل شيوعاً، قد يُصاب الأفراد نتيجة لمس العينين أو الفم أو الأنف بعد لمس سطح ملوث بالفيروس. تبلغ قابلية العدوى ذروتها خلال الأيام الثلاثة الأولى بعد ظهور الأعراض، مع إمكانية انتقاله المرض قبل ظهورها.

تتمثل أعراض المرض الشائعة في الحمى والسعال والإعياء وضيق النفس وفقدان حاستي الشم والتذوق. قد يتطور المرض مضاعفات تتمثل في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة واضطرابات قلبية حيث تتراوح المدة الزمنية الفاصلة بين التعرض للفيروس وبداية الأعراض من يومين حتى 14 يومًا، بمعدل وسطي يبلغ خمسة أيام.

على الرغم من أن العلم يسعى للبحث عن علاج فعال لهذا الفيروس الخطير إلا أن الوقاية تبقى دائمًا وأبدا من الأساسيات الضرورية حيث تشمل على: غسل اليدين، وتغطية الفم عند السعال، والمحافظة على مسافة كافية بين الأفراد، وارتداء أقنعة الوجه الطبية (الكمامات) في الأماكن العامة، ومراقبة الأشخاص المُشتبه بإصابتهم مع عزلهم ذاتيًا. بالإضافة لذلك تضمنت استجابة السلطات في جميع أنحاء العالم إجراءات عديدة مثل فرض قيود على حركة الطيران، وتطبيق الإغلاق العام، وتحديد ضوابط الأخطار المهنية، وإغلاق المرافق وذلك لتقليل انتشار الفيروس بين الأفراد (Aizawa, 2019).



الشكل (49): المجال الزمني لفيروس كورونا-19 (Kooshkaki et al., 2020).

تم تحديد أصل تاريخ فيروسات كورونا في ثلاثينيات القرن الماضي، عندما تم اكتشاف التهاب الشعب الهوائية المعدية لدى الطيور (IBV) لأول مرة في البشر. استمر تطور فيروسات كورونا وتطورها حتى الأربعينيات (الكشف عن فيروس التهاب الكبد الوبائي وفيروس التهاب المعدة والأمعاء المنقولة)، وستينيات القرن الماضي (الكشف عن HCoV-B814 و HCoV-229E و HCoV-OC43)، 2003 (الكشف عن SARS-CoV أو SARS-CoV-1)، 2004 (الكشف عن HCoV-NL63)، 2005 (الكشف عن HCoV-

(HKU1)، 2012 (الكشف عن MERS)، و 2019 (الكشف عن SARS-COV-2) (Kooshkaki et al., 2020).

## VII. 1- تعريف فيروس SARS-COV-2

### (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus-2)

SARS-COV-2 هو فيروس مغلف يحتوي على جينوم واحد من الحمض النووي الريبي ايجابي الخيط، يشترك في الهوية بنسبة 80% مع SARS\_COV1 ويستخدم كلا الفيروسين الإنزيم المحول (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2) (ACE2) Angiotensin2 كمستقبل للدخول الخلوي.

يحتوي الفيروس على 5 بروتينات هيكلية (شكل 50):

● **بروتينات الغلاف (E)(Envelope)** عبارة عن عديد بيبتيدي صغير يتكون من 100 وحدة بنائية تحتوي على مجال واحد على الأقل من الغشاء الحلزوني  $\alpha$  ومجموعة من 2-3 Cystéines Juxta Membranaires. يشارك في العديد من العمليات في دورة حياة الفيروس، مثل التجميع، والتبرعم، وتشكيل الغلاف، والتسبب في المرض. يحتوي البروتين E على نشاط نفاذي للغشاء، وكذلك التكاثر الفيروسي. إنه يعمل مثل Viroporin ويتجمع ذاتيًا في الأغشية المضيفة مكونًا مسام بروتين خماسية تسمح بنقل الأيونات. كما أنه يلعب دورًا في إحداث موت الخلايا المبرمج، وينشط الجسيم الملتهب NLRP3 للمضيف، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج IL-1 بيتا.

(Mei-Yue Wang et al., 2020).

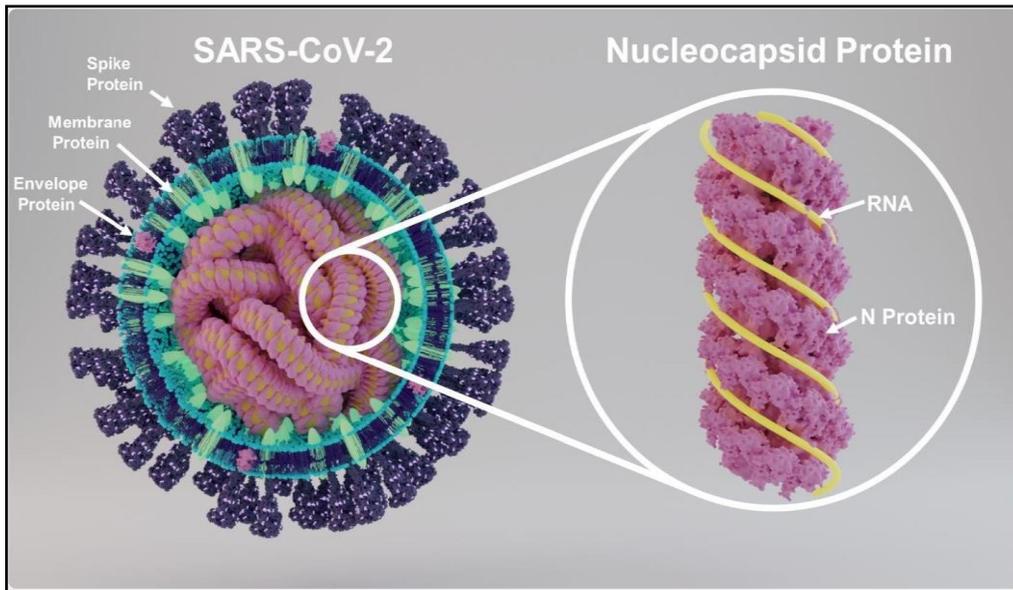
● **بروتينات الغشاء (M)(Membrane)** هو البروتين الهيكل الرئيسي للغلاف الذي يوفر الشكل العام وهو بروتين غشائي من النوع الثالث. يتكون من 218 إلى 263 من مخلفات الأحماض الأمينية ويشكل طبقة بسمك 7.8 نانومتر. لديها ثلاث مجالات، نطاق خارجي قصير N-terminal، مجال عبر الغشاء ثلاثي الامتداد، ونطاق داخلي C- طرفي. يشكل المجال الطرفي C شبكة شعرية تشبه المصفوفة تضيف إلى السماكة الإضافية للمغلف. يمكن أن تحتوي الأنواع المختلفة على Glycans مرتبطة ب N أو O في مجال البروتين الأميني الخاص بها. يعد البروتين M ضروريًا أثناء مراحل التجميع والتبرعم وتكوين الغلاف والتسبب في دورة حياة الفيروس.

● **بروتينات النووية (N)(Nucleocapside)** البروتين الأساسي أو البروتين N أو البروتين النووي الريبي هو البروتين الأكثر وفرة في فيروسات كورونا. هذا البروتين 50 كيلو دالتون المشفر بواسطة الجين ORF9b هو بروتين فسفوري مناعي يشارك أيضًا في تكرار الجينوم الفيروسي وفي

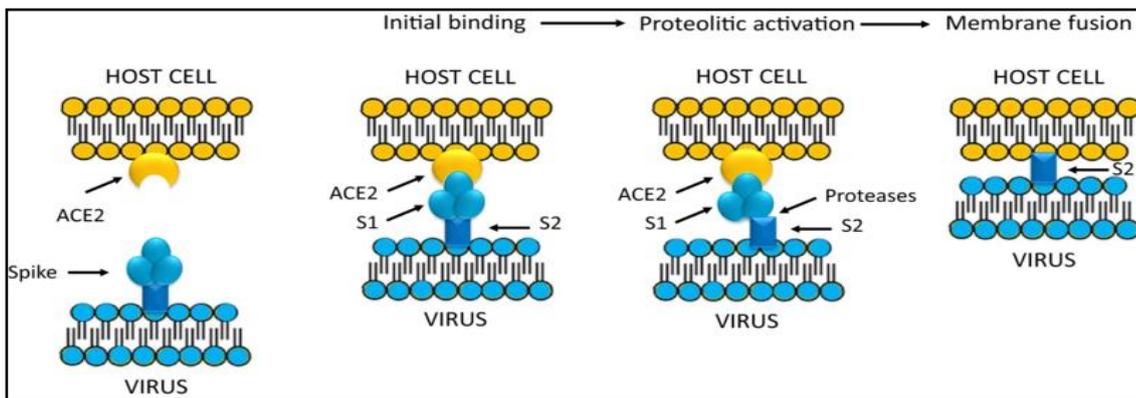
تعديل مسارات إشارات الخلية. أثناء تجميع Virion، يرتبط البروتين N بالحمض النووي الريبي الفيروسي وينتج عنه تكوين القابس Nucleocapsid الحلزونية. نظرًا للحفاظ على تسلسل البروتين N وقدرته المناعية القوية، يتم اختيار بروتين Nucleocapsid الخاص بالفيروس التاجي كأداة تشخيصية أو كهدف محتمل لتطوير لقاحات جديدة (Supekar et al., 2020).

● **بروتينات السنبلة (S)(SPIKE)** هو بروتين اندماج غشائي كبير من النوع الأول عالي Glycosylated ويتكون من 1160 إلى 1400 من الأحماض الأمينية، اعتمادًا على نوع الفيروس. و هو الوسيط لربط المستقبلات واندماج الغشاء. يحتوي بروتين Spike على وحدتين فرعيتين التي تشمل الوحدة الفرعية N-terminal S1، والتي تشكل الرأس الكروي لبروتين S، ومنطقة C-Terminal S2 التي تشكل ساق البروتين ومدمجة مباشرة في المغلف الفيروسي. وهما مسؤولتان عن الارتباط والانصهار في الغشاء على التوالي. يحتوي S1 على مجال ربط مستقبلات (RBD) (A Receptor –Binding-Domain) والذي له قابلية الذوبان في ACE2 بقوة كبيرة مما يؤدي إلى زيادة معدل الإصابة بـ Coronavirus و ذلك تحت تأثير البروتين الغشائي سيرين بروتياز 2 (Membrane Protease Serine) (TMPRSS 2)، وهو المسؤول عن التعرف على مستقبل سطح الخلية والارتباط و مجال Metallopeptidase 17 (ADAM17) و اللذان يعملان على تهيئة البروتين s للسماح بدمج الاغشية الفيروسية والمضيف من خلال الوحدة الفرعية s2. (الشكل 51-52) (MED, 2020).

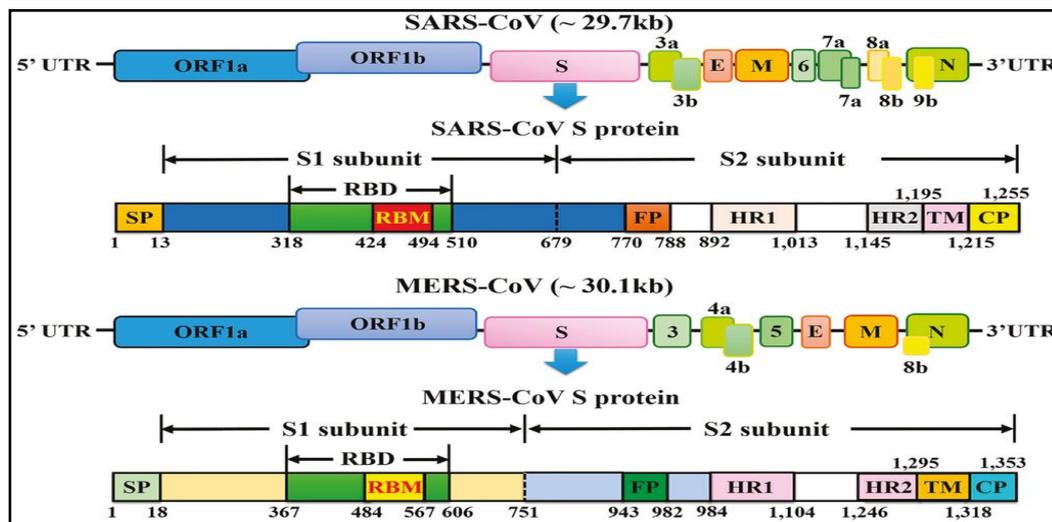
● **بروتين H** هو بروتين غير الهيكلية 13 (nsp13) هو عبارة عن Helicase يفصل الحمض النووي الريبي مزدوج الشريطة أو الحمض النووي بقطبية 5'-3'، باستخدام طاقة التحلل المائي للنيوكليوتيدات. أظهر التوصيف الكيميائي الحيوي الأساسي لـ nsp13 أنه يمكنه فك الحمض النووي والحمض النووي الريبي مزدوج الشريطة في اتجاه 5'-3'، ويمكنه تحلل جميع Ribonucleotide Triphosphate و Deoxyribonucleotide. حيث أن Helicase عبارة عن بروتينات حركية تستخدم الطاقة المشتقة من التحلل المائي للنيوكليوتيدات لفك الأحماض النووية مزدوجة الشريطة إلى نوعين من الأحماض النووية أحادية السلسلة (Mei-Yue Wang et al., 2020).



الشكل (50): بنية فيروس SARS-COV-2 (Superkar, N.T et al., 2020).



الشكل (51): البنية الفراغية لبروتين SPIKE (Giovanni A et al., 2020).



الشكل (52): تنظيم الجينوم والمجالات الوظيفية لبروتين S (Zhiqi Song et al., 2019).

ترميز جينومات الحمض النووي الريبي المفرد الذي تقطعت به السبل لفيروس السارس وفيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية اثنين من الجينات الكبيرة، وهما جينات ORF1a و ORF1b، اللتان تشفران 16 بروتيناً غير بنيوي (nsp1 - nsp16) محفوظة بشكل كبير في جميع أنحاء فيروسات كورونا. تقوم الجينات الهيكلية بتشفير البروتينات الهيكلية، السنبل (S)، الغلاف (E)، الغشاء (M)، وNucleocapsid (N). الجينات الملحقة (ظلال اللون الأخضر) فريدة من نوعها لفيروسات كورونا المختلفة من حيث العدد والتنظيم الجينومي والتسلسل والوظيفة. يظهر هيكل كل بروتين S أسفل تنظيم الجينوم. يحتوي بروتين S بشكل أساسي على الوحدات الفرعية S1 و S2. تمثل أرقام المخلفات في كل منطقة.

## VII. 2- آلية عمل فيروس SARS-COV-2

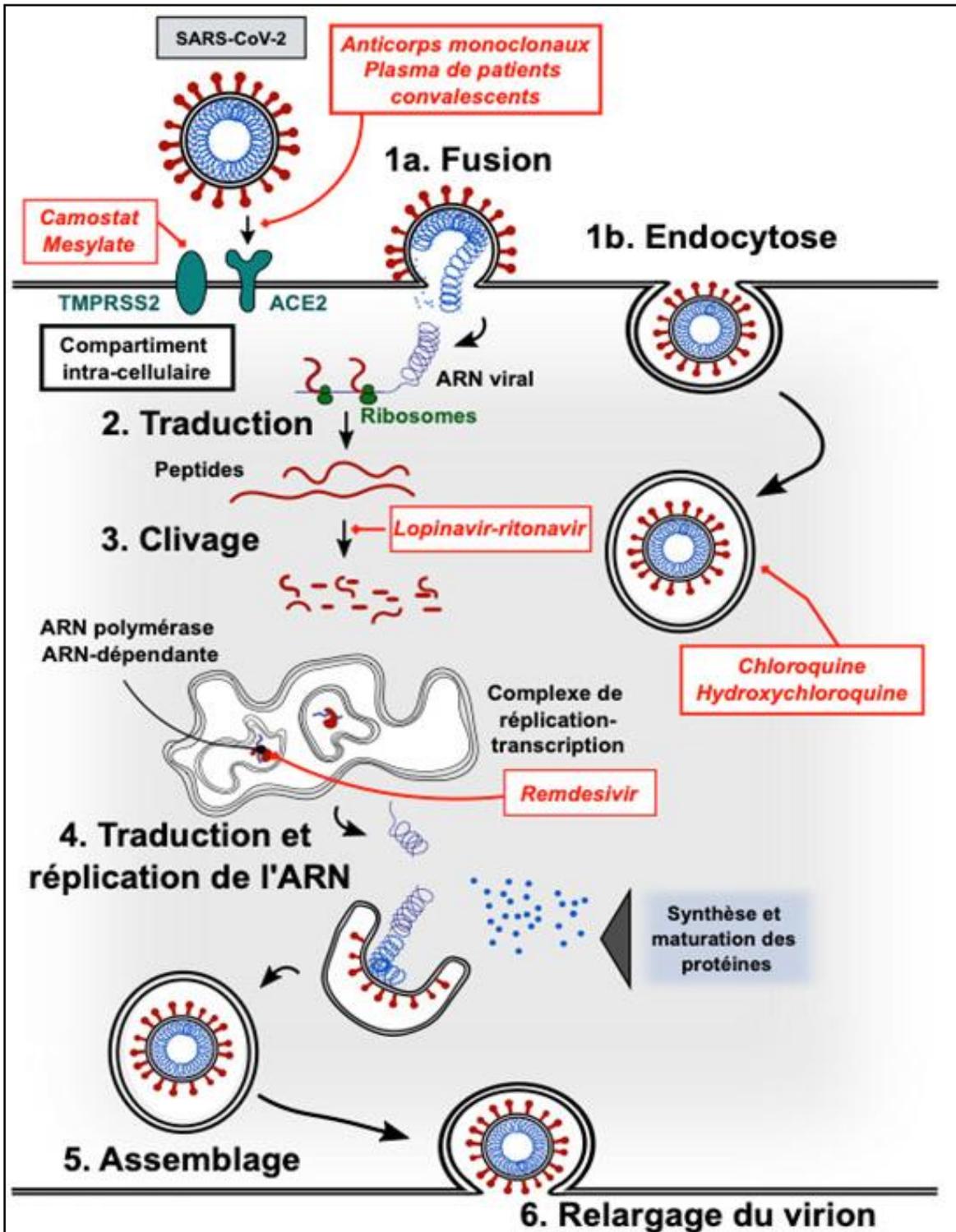
يصل فيروس SARS-COV-2 إلى الخلايا المستهدفة من خلال الإنزيم المحول للانجيوتونسين 2 (Angiotensin Converting Enzyme Receptor) حيث يستخدم الفيروس بروتين (S) SPIKE (بروتين سكري سطحي) (الشكل 61) للاتصال بالإنزيم داخل الخلية المستهدفة. ينتقل الفيروس من الوسط خارج خلوي إلى داخل الخلية عن طريق عملية البلعمة الخلوية ((Endocytose بمجرد ارتباط الوحدة الفرعية S1 بمستقبلات الخلية المضيفة، حيث يحدث تغييرين رئيسيين في التوافق للوحدة الفرعية S2 لإكمال اندماج الفيروس بغشاء الخلية. إذ يشتمل المكونان للوحدة الفرعية S2 المتورطان في اندماج الفيروس التاجي على منطقتي تكرار سباعي (HR) الأول والثاني، ويشار إليهما بخلاف ذلك باسم HR1 وHR2.

(Cuffari in Henderson, 2021). حيث يتم طرح الحمض النووي الفيروسي في الهيولى الخلوية لحدوث عملية النسخ و الترجمة و انتاج فيروسات جديدة و التي تحدث على مستواها طفرات في المادة الوراثية من خلال تغيير في بعض الاحماض الامينية في نطاق " ارتباط المستقبل " و هو الجزء الذي يرتبط بمستقبلات (ACE2) و يعرف بـ (RBD) مما ينتج تغييرات في البنية الفيروسية فتصبح لها قدرة كبيرة على الارتباط بـ ACE2 و بشكل أكثر إحكام (الشكل 63) (Letonturier, 2020).

تحلل الخلايا المضيفة أثناء التكاثر الفيروسي السريع ينتج مباشرة السيتوكينات المنشطة للالتهابات Monocyte-TNFalfa\_INFgama-IL1beta\_IL6\_TGF\_Chemoattractant .Protéine 1

حيث أن INF GAMA و IL6 من العلامات الالتهابية البارزة المرتبطة بأسوء النتائج على وجه التحديد والتي ترفع مسار اشارات IL6 و البروتين التفاعلي C (CRP) كما تؤدي الاستجابة الالتهابية المفرطة أيضا إلى تخثر الدم بسبب تنشيط الصفائح الدموية والخلل البطاني والذي ينتج عنه تقادم التأثيرات الالتهابية والاستجابات البلعمية، بالإضافة إلى ذلك فإن عدم التوازن محور ACE1/ACE2 يساهم في حدوث الالتهاب الجهازى.

يعمل كل من INF Gamma و SARS-COV-2 على تقليل ACE2 مما يؤدي إلى الارتفاع Ang2، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الرئوية والالتهاب وتلف الأعضاء التأكسدي واضطراب الافراز الجهازى للسيتوكينات مما يؤدي إلى استجابة مناعية خلوية ( Cellular Immune Response) (Letonturier, 2020).



الشكل (53): آلية غزو فيروس كورونا-19 للخلايا المستهدفة (Philippe Seksik, 2020).

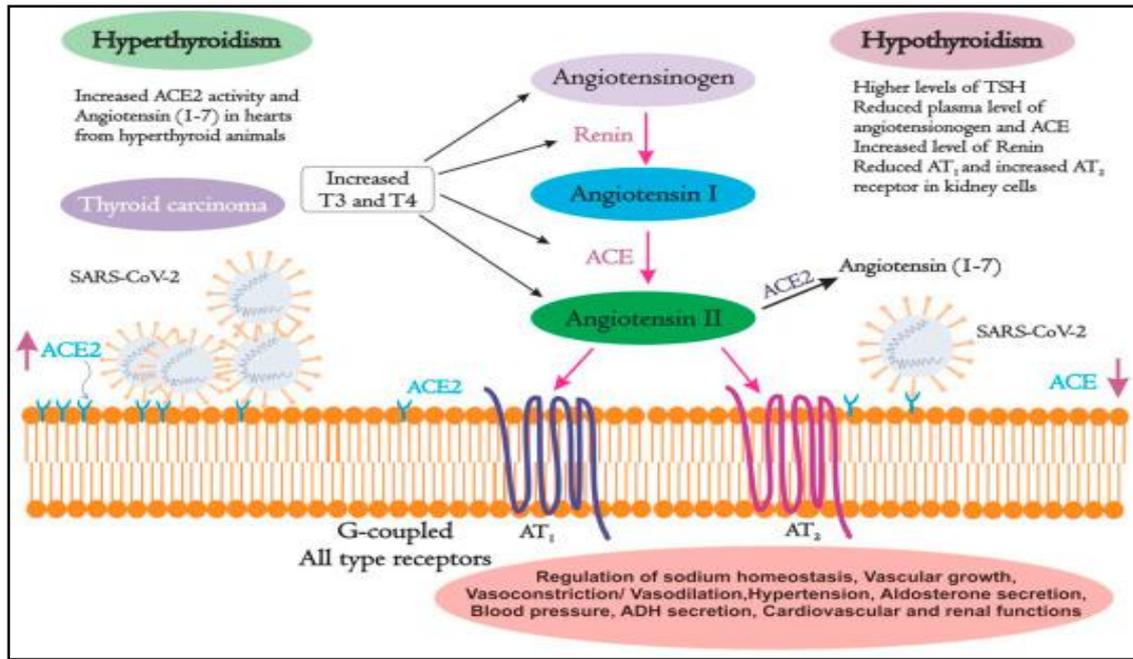
## VII. 3- النظام المحول للانجيوتنسين 2 و نظام الرينين و الانجيوتونسين و الالدوسترون

**The Angiotensin-Converting System 2 & the Renin-Angiotensin-Converting System & Aldosterone.**

نظام الرينين-انجيوتونسين-الالدوسترون (The Angiotensin-Converting System 2) الذي يعمل كمنظم لوظيفة الأوعية الدموية وذلك من خلال تحكمه في الية تدفق الدم والضغط، يتم إفراز الرينين داخل الكلى عند انخفاض تركيز الصوديوم و الذي يعمل على تحويل الانجيوتونسين (Angiotensin) إلى (Angiotensin1) في الكبد والذي يتم تحويله إلى (Angiotensin2) بواسطة الإنزيم المحول للانجيوتنسين في الرئتين.

يحفز Ang2 إفراز الالدوسترون (Aldosteron) من قشرة الغدة الكظرية كما يعمل على تعزيز تأثيرات مختلفة وفقا لنوع المستقبل، حيث يحفز ارتباط مستقبلات الخلايا السنخية (AT1) و Ang2 والذي يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي والالتهاب والتليف وتضييق الأوعية، كما ان تنشيط المزمّن للالدوسترون (RAAS) المرتبط بـ AT1 /Ang2 يؤدي إلى تفاقم الالتهاب والموت المبرمج للخلايا وزيادة افراز الهرمون المضاد للإدرار البول (Antidiuretic hormone)(ADH) واطلاق الالدوسترون. وفي النهاية يتم احتباس الماء والصوديوم. (الشكل 54).

يتم التعبير عن Ang2 في الخلايا السنخية، (AT2) الخلايا الإفرازية القصبية وخلايا عضلة القلب وخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء وخلايا البنكرياس وخلايا الكلى وخلايا المثانة وخلايا الخصية والرحم (Am, 2020).



الشكل (54): نظام الرينين-انجيوتنسين-الدوسترون (Am, 2020).

### VIII. تأثير COVID-19 على الغدة الدرقية

بالنسبة للأبحاث التي أجريت على اضطرابات الغدة الدرقية وبخاصة السريرية منها تعد عدوى SARS-CoV-2 حاليًا مشكلة صحية عالمية حيث يتسبب في أضرار جسيمة لمجموعة على مستوى الأعضاء الحيوية أبرزها الجهاز التنفسي. في الآونة الأخيرة، تراكمت الأدلة السريرية على اضطرابات الغدة الدرقية أثناء وبعد COVID-19، بينت الدراسات المجرات على مختلف أمراض الغدة الدرقية غير الورمية تقريبًا، مثل مرض جريفز والتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو والتهاب الغدة الدرقية تحت الحاد وغير المؤلم والتهاب ما بعد الولادة، على أنها أحد مضاعفات COVID-19، ونفس الملاحظات والتحليلات السريرية تم توضيحها أثناء تفشي فيروس SARS في عام 2002. وهذا ما يدفع لدراسة أسباب ونتائج التغيير الملاحظ في وظائف الغدة الدرقية واضطراباتها المرتبطة بفيروس SARS-CoV-2 أو COVID-19. مما يؤدي إلى تأثيرات وخيمة على وظائف العضوية وخاصة الجهاز المناعي وذلك نظرا لدور الهرمونات الدرقية في تنظيم وظائف العضوية.

(Speer & Domogyi, 2020).

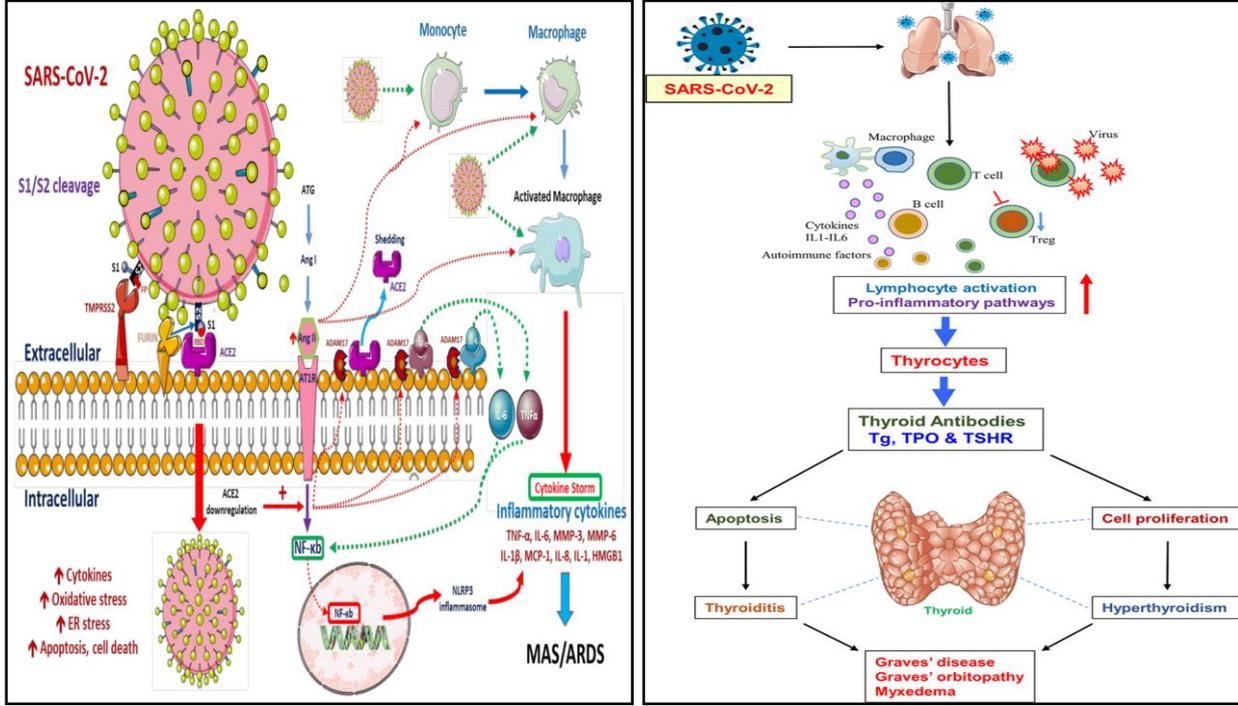
يؤثر COVID-19 على إنزيم Angiotensin2 وهو إنزيم مرتبط بالغشاء يتم التعبير عنه على مستوى الغدة الدرقية ويستخدمه في الالتحام والدخول إلى خلايا الغدة وتكرار عملية النسخ الفيروسي مما يسبب تثبيط إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وإحداث قصور وتشوهات على مستواها تؤدي إلى الالتهاب شديد قد يتطور إلى التهاب الغدة هاشيموتو وهذا ما تم اثباته من خلال التحاليل الدموية

وتفحص وظائف الغدة الدرقية التي أكدت وجود انخفاض في نسبة الهرمونات الدرقية T4 الحر وارتفاع مستويات الأجسام المضادة للبيروكسيد أز (Peroxidase Antibodies) حيث أن الفاصل الزمني بين ظهور الأعراض التنفسية الأولى حتى ظهور الالتهاب مشابه للمضاعفات المناعية الذاتية و هذا ما يشير إلى أن حالات الالتهاب المفرطة التي يسببها الكوفيد19 تتطور إلى مضاعفات المناعة الذاتية. تشترك الاستجابة الالتهابية والعدوى الفيروسية على مستوى الغدة الدرقية في تفاعل معقد حيث يستخدم SARS-COV-2 الإنزيم المحول الانجيوتونسين 2 (ACE2) بالتعاون مع البروتينات الغشائية سيرين- 2 (TMPRSS2) باعتباره الجزئية الرئيسية لإصابة الخلايا المستهدفة ومن المثير للاهتمام أن مستويات التعبير ACE 2 و TMPRSS 2 مرتفعة في الغدة الدرقية أكثر من الرئتين. (الشكل 55-56).

يرتبط الإنزيم المحول لـ  $2\alpha$  Angiotensin بالانتجرين (Integrin) لتعديل نقل الإشارة وبما أن T4 يعمل على تنظيم التعبير الجيني للبروتينات الاحادية التي تتكون من الانتجرينات أي تعزز استيعابها لذلك فإن T4 يؤثر بشكل ايجابي على امتصاص SARS-COV-2 الذي يتضمن الانتجرين (Integrin) وبالتالي يتم اتلاف الخلايا الجريبية والخلايا المجاورة للجريب.

يؤدي الغزو الفيروسي أيضا إلى الإصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية المناعي الذاتي المعروف باسم "مرض جريفز (Basedow)" حيث يؤدي إنتاج الخلايا الليمفاوية وتفعيل المسار المؤيد للالتهابات إلى تعزيز الخلايا الدرقية لتوليد الأجسام المضادة للغدة الدرقية التي تحفز الاستماتة، مما يؤدي إلى التهاب الغدة الدرقية من جهة، وعلى الجانب الآخر، تؤدي الأجسام المضادة إلى تكاثر الخلايا مما يؤدي إلى زيادة الإنتاج والافراز الهرموني للغدة الدرقية.

بشكل عام هناك آليتان تفسر تأثيرات الكوفيد على الغدة الدرقية ومحورها الوطائي النخامي أحدهما له تأثير غير مباشر من خلال الاستجابات المناعية الالتهابية الجهازية والآخر التأثير الفيروسي المباشر (Speer & Domogyi, 2020).



الشكل (55): الغزو الفيروسي للغدة الدرقية  
(Speer & Domogyi, 2019).

الشكل (56): تأثيرات فيروس SARS-COV-2 على الغدة  
(Kanchan et al., 2020).

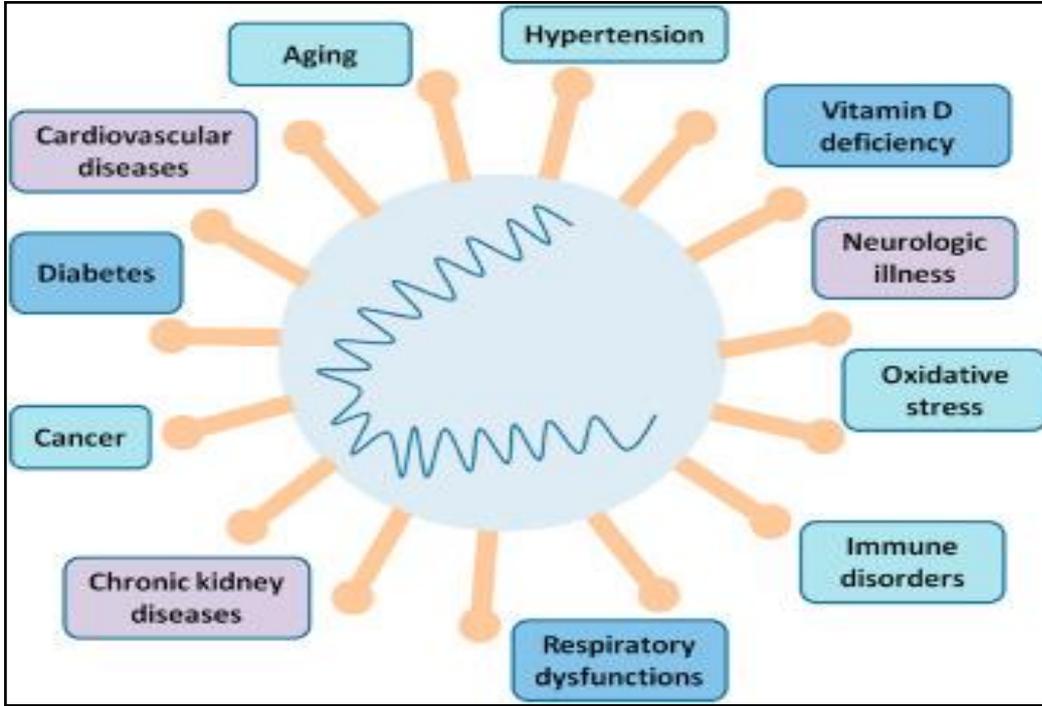
## VIII. 1- الاضطرابات والأمراض المرتبطة بضعف وظيفة الغدة الدرقية الناتج عن فيروس كورونا

نظرًا لأن هرمونات الغدة الدرقية تلعب دورًا رئيسيًا في التمثيل الغذائي ونمو وتطور جسم الإنسان، فقد يؤدي أي اختلال أو اضطراب على مستواها إلى عواقب وخيمة على وظائف أعضاء الجسم وبالتالي على صحة الإنسان. حيث لوحظ زيادة انتشار امراض مصاحبة أخرى عند الأفراد الذين يعانون من خلل الغدة الدرقية وكذلك خطر الإصابة الفيروسية وارتفاع نسبة الجذور الحرة وتفاقم العدوى وانتشار فيروس SARS-COV-2 حيث يشير الارتباط المعقد بين هرمون الغدة الدرقية والإجهاد التأكسدي لدى مرضى COVID-19 إلى التأثير الكبير على وظيفة الغدد الأخرى بما في ذلك الغدة النخامية والغدة الكظرية والغدد التناسلية

(Shaha & Velayudon et al., 2020). وهذا ما يفسر ارتفاع نسبة الوفيات لدى الأفراد

المصابين باضطرابات الغدة الدرقية ( Flynn et al., 2006 & Brandt et al., 2012 & Laulund et al., 2014). حيث تشير العديد من التقارير إلى ارتباط خطير بين ضعف الغدة الدرقية

ومرض السكري، وأمراض القلب والأوعية الدموية والاختلالات التنفسية والسرطان (Khan et al., 2016)/(Nair et al., 2018).



الشكل (57): COVID-19 والأمراض المرتبطة به (Kanchan et al., 2020)

#### ❖ الخلل المناعي

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دورًا مهمًا في تعديل الجهاز المناعي و بالتالي تعديل أنشطة الخلايا المناعية حيث تمت دراسة العلاقة بين المستويات المتزايدة من T3 والأنشطة المسببة للالتهابات مثل نشاط سانتاز أكسيد النيتريك (Nitric Oxide Synthase) وتعبير عامل نخر الورم ألفا (Tumor Necrosis Factor alpha) (TNFalfa) في خلايا كوبفر (Kupffer cells) على نطاق واسع (De Vito et al., 2011) بالإضافة لذلك تعمل الهرمونات الدرقية على تنشيط نضج الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells) وزيادة إفراز إنترلوكين (Interleukin 12) (IL-12) ، مما يشير إلى آثارها العميقة في أمراض المناعة الذاتية (Mascanfroni et al., 2008) نذكر منها التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي هو مرض تتوسطه الخلايا التائية والذي يتميز بالتسلل للمفاوي ويليه تليف وضمور الغدة (Klecha et al., 2006/ Klecha et al., 2000/ Calder et al., 1973) كذلك، يؤثر فرط نشاط الغدة الدرقية الناجم عن T4 على الجوانب الوظيفية للخلايا الأحادية والبلاعم عن طريق تثبيط الإجراءات المؤيدة للالتهابات كما تم العثور على الواسمات المؤيدة للالتهابات مثل البروتين الالتهابي الضامة 1 (MIP-1 $\alpha$ ) Protein Inflammatory (1 alfa) Macrophages و IL-1 $\beta$  (Perrotta, 2014).

يرتبط عمل هرمون الغدة الدرقية بشكل كبير بالاستجابة المناعية الفطرية التي تشير إلى الاستجابات التكيفية المعقدة في أمراض المناعة (Shoenfeld et al., 1995) تم الإبلاغ عن إنتاج غير طبيعي للأجسام المضادة في المرضى الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية الناتج عن عدوى SARS-COV-2 (Jara et al., 2017) بالإضافة لذلك، لوحظ انخفاض حاد في وظيفة الخلايا الليمفاوية في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الحاد (Schoenfeld et al., 1995) وقصور الغدة الدرقية الخلقي الناتج عن عدوى SARS-COV-19 (Pillay,1998) كما تم الكشف عن زيادة التصاق العدلات (Neutrophils) وانخفاض هجرتها في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الأولي مقارنة بالأفراد الأصحاء مما يشير بقوة إلى زيادة خطر الإصابة بالعدوى البكتيرية في حالة نقص هرمونات الغدة الدرقية (Hrycek, 1993).

#### ❖ الاضطرابات الفسيولوجية الكبرى

تلعب هرمونات الغدة الدرقية دورًا مركزيًا في توازن نظام القلب والأوعية الدموية حيث أن أي زيادة أو نقصان في الهرمونات الدرقية يعتبر عاملاً يسبب أمراض القلب والشرايين (Toft et al., 2000).

وذلك من خلال التأثير على بروتين Troponin 1 وهو بروتين عضلي قلبي هيكلي يتواجد بتركيز منخفضة في النسيج العضلي القلبي في شكل ايزوميري مفرد يتكون من 209 حمض اميني يتمثل دوره في زيادة استجابة العضلة القلبية للتقلص. ففي حالة اضطراب هرمونات الغدة الدرقية وبالتحديد في حالة في حالة القصور الدرقي الحاد (Severe Hypothyroidism) الناتج عن عدوى SARS-COV-2 يتم فسفرة جزء كبير من Troponin المنطلق في مجرى الدم بواسطة Protéines Kinase A, C, G و Protein Kinase المنشط لـ p21 وبالتالي تكون نسبة Troponin عالية في المصل وهذا مؤشر إصابة على مستوى عضلة القلب

(Ertugrul et al., 2008). كذلك ارتفاع مستويات D-dimers الناتج عن تحلل ال-

Fibrines بواسطة نظام Fibrinolytic مما يؤدي إلى تصلب الشرايين

(Chadarevian et al., 1998/1999).

■ أما في حالة فرط نشاط الغدة يحدث ارتفاع كبير في مستوى بيبتيدي الأذيني المذر للصوديوم (Atrial Natriuretic Peptide) وهو عبارة عن بروتين يفرز من الخلايا العضلية الأذينية حيث يعمل كموسع قوي للأوعية الدموية ومسؤول على ثبات الماء والصوديوم والبوتاسيوم في الجسم. كما

يعمل على خفض الضغط الدموي. تسبب الزيادة المفرطة للهرمونات الدرقية ارتفاع مستويات هذا البيبتيد مما يسبب فشل عضلة القلب وترتبط القيم المصلية لهذا البيبتيد بشدة المرض (**Ertugrul et al., 2008**). كذلك زيادة مستويات جزيئات كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، مما يؤثر على العضلات الملساء ويؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم الانبساطي. يتم تضخيم هذا الخطر مع مقاومة الأنسولين وتدخين السجائر (**Gursoy et al., 2010**).

▪ ينتشر ضعف الغدة الدرقية لدى الأفراد المصابين بداء السكري حيث يرتبط هذا خلل بمقاومة الأنسولين (**Hage et al., 2011 / Wang et al., 2013**). ويظهر ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات المصل من T3 و TSH مرضى السكري الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية معرضون لنوبات نقص السكر في الدم بشكل دوري (**Elgazzar et al., 2019**). بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي فرط نشاط الغدة الدرقية الشديد إلى ارتفاع نسبة سكر الدم (**Vondra et al., 2005 / Kadiyala et al., 2010**).

تشير التقارير إلى أن الأفراد المصابين بمرض السكري هم أكثر عرضة لتطوير العقيدات الدرقية (**Zhang et al., 2019**) إلى سرطانات (**Gursoy et al., 2010**).

▪ ترتبط أمراض الغدد الصماء بشكل عام بجهاز التنفس (**Lencu et al., 2014**) حيث تلعب الهرمونات الدرقية دوراً مهماً على وجه الخصوص في نمو الرئتين (**Zimmerman, 2016**) حيث لوحظ ضعف وظيفي في الرئة في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية (**Roel et al., 2018 / Chaitanya et al., 2014**). والاضطرابات التنفسية (**Birring et al., 2003**) من خلال انخفاض نسبة قدرة الرئتين على نشر أول أكسيد الكربون (DLCO)، وتدفق قوة الزفير (FEF) Exhale Force Flow والقدرة الحيوية (Vital Capacity FVC). (**Iyer et al., 2017**) & (**Sadek et al., 2017**).

▪ كذلك فرط نشاط الغدة يؤدي إلى خلل وظيفي في الحجاب الحاجز (**Martinez et al., 1989**) وضعف عضلات الجهاز التنفسي وارتفاع ضغط الدم الانقباضي أو الانبساطي.

(**Weiner et al., 1986 / Laroche et al., 1988 / Siafakas et al., 1992**).

▪ تنظم هرمونات الغدة الدرقية وظائف الكلى مباشرة، وبالتالي تعدل تدفق الدم الكلوي ومعدل الترشيح الكبيبي (GFR) (Glomerular Filtration Rate) (**Docherty et al., 2020**) تؤكد رابطة قصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية مع GFR وزيادة تنشيط الرينين-انجيوتونسين-اللدوسترون الارتباط بين أمراض الغدة الدرقية واختلال وظائف الكلى (**Basu et al & Mariani et al., 2012**). مثل فشل كلوي مزمن (CKD) الناجم عن قصور الغدة الدرقية والذي يتميز بانخفاض

مستويات هرمون T3 والذي يمكن أن يؤدي إلى تليف كلوي وفشل كلوي مع أمراض الغدة الدرقية الشديدة (Li, 2015) تم الإبلاغ عن أن قصور الغدة الدرقية يزيد من خطر الإصابة بمرض الكلى المزمن، والزيادة في نسبة الوفيات لدى الأفراد الذين يعانون من اختلال وظيفي في الكلى (Rhee, 2016).

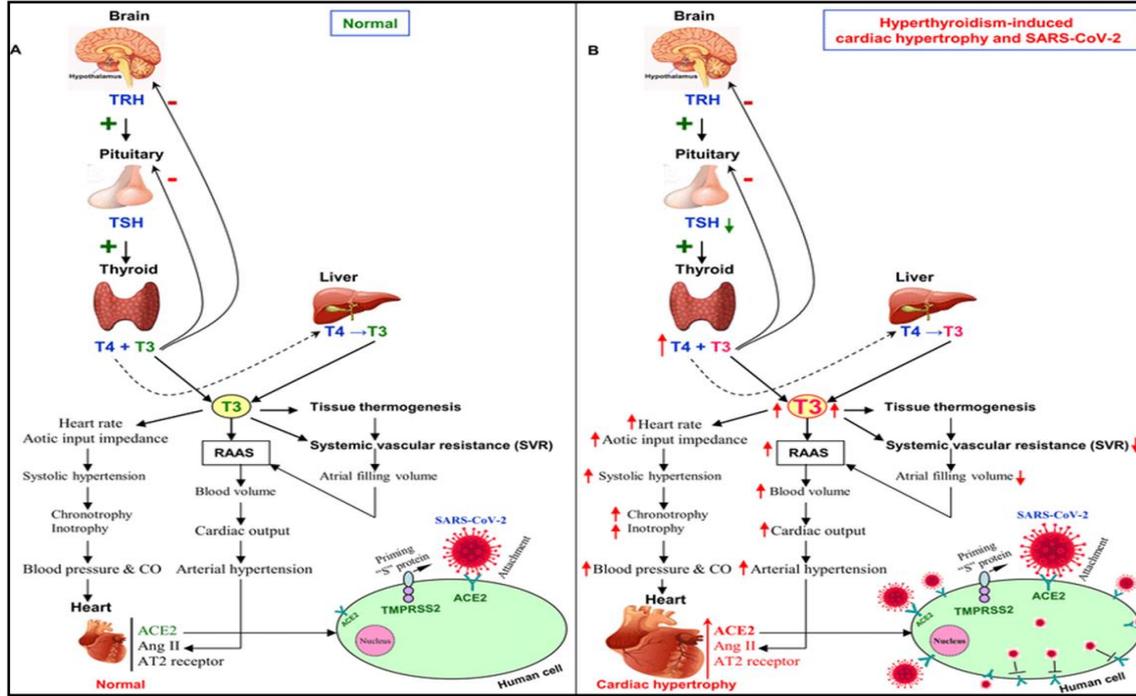
ترتبط اضطرابات الغدة الدرقية مع سرطان الثدي والبروستاتا ارتباطاً وثيقاً (Yuan et al., 2020) & (Tran et al., 2020)، تم الإبلاغ عن زيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم وسرطان الغدة الدرقية بالإضافة إلى زيادة معدل وفيات السرطان لدى الأفراد المصابين بقصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكي (Gomez-Izquierdo et al., 2020) حيث تم العثور على خلل واضح في الغدة الدرقية للتنبؤ بالاستجابة للعلاج المناعي المضاد لـ PD-1 (Programmed Cell Death1) بالاشتراك مع الأجسام المضادة الدرقية

(Basak et al., 2020).

#### ❖ العدوى الفيروسية

علم الأدوية وحركية التصفية الفيروسية لدى مرضى COVID-19 دلت على وجود فيروسات أخرى مثل الفيروس، والفيروس نقص المناعة البشرية و فيروس اللمفاوي التائي البشري من النوع 1 (HTLV-1) (Human T Lymphatic Virus 1)، والحصبة الألمانية، مما يسبب الكثير من اضطرابات الغدة الدرقية مثل مرض جريفز و هاشيموتو وهذا ما يدل على العلاقة بين اختلال وظائف الغدة الدرقية والعدوى الفيروسية. (Desailloud & Hober, 2009) / (Farina et al., 2020). حيث لوحظ انخفاض كبير في مستوى T3 وTSH في مصل الدم والتي كان سببها الهجوم الفيروسي على الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية ومحور الغدة الدرقية والنخامية وهو السبب الرئيسي لضعف الغدة الدرقية لدى مرضى COVID-19 (Ji et al., 2016) والتي تؤثر على وظائف الغدد الصماء العصبية وكذلك الجهاز المناعي، (Klecha, 2000) ومن المحتمل أيضاً أن يرتبط سرطان الغدة الدرقية بالعدوى الفيروسية (Saito et al., 1983 & Mostafaei et al., 2020).

## ❖ الأمراض القلبية

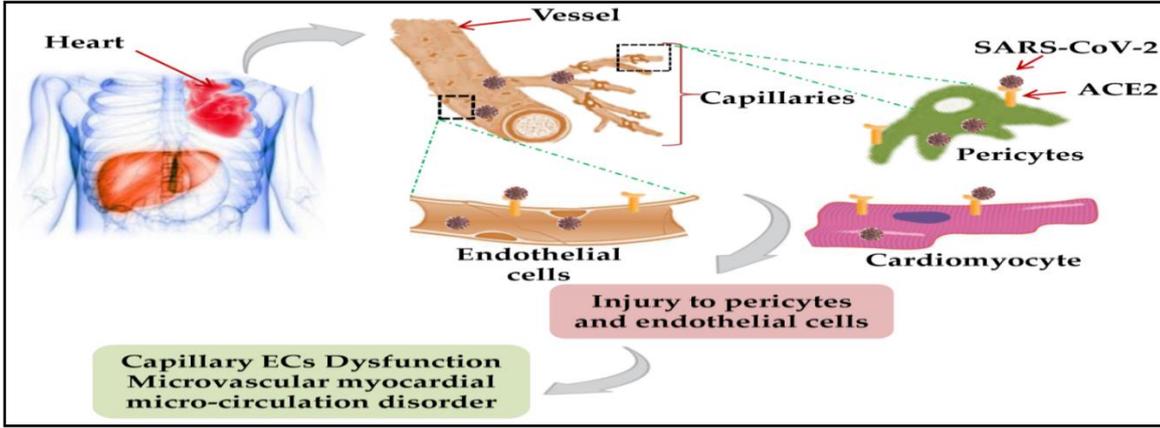


الشكل (58): الاضطرابات القلبية الناتجة عن فيروس SARS-COV-2 (Khanchan et al., 2020).

تشتهر مسببات الأمراض الفيروسية، وخاصة SARS، بالمساهمة في أمراض القلبية والوعائية (Cardiovascular Disease) مثل التهاب عضلة القلب الحاد، وفشل القلب السريع (Radetti et al., 2002) ومتلازمات الشريان التاجي الحادة وعدم انتظام ضربات القلب (Kibirige & Ordooei et al., 2013) حيث أثبت أن التركيز العالي من إنزيم الكرياتينين (Creatine) -في عضلة القلب (CK-MB)، والهيموغلوبين العضلي، والتروبونين القلبي (Cardiac Troponin)، والببتيد الناتريوتريك (Natriuretic Peptide) المؤيد للدماغ (NT-proBNP) في الدم الوريدي هي السمة المميزة لإصابة القلب كما لوحظ حدوث نوبة من زيادة في نبضات القلب فوق البطيني في المرضى الذين يعانون من متلازمة بروغادا (Brugada Syndrome)، ويرجع ذلك في الغالب إلى تمزق اللويحات، والتهاب عضلة القلب، أو تجلط الأوعية الدموية الدقيقة، مما يؤدي إلى نقص تروية عضلة القلب الناجم عن الفيروسات، والالتهاب. (الشكل 58)

حدد تحليل النسخ النووي الفردي لقلب الإنسان البالغ وتبين أن الخلية العضلية القلبية والخلية البطانية (ECs) والأرومة الليفية والخلية الشبيهة بالخلية العصبية ضرورية لعمل القلب بشكل سليم (Romano et al., 2010).

حيث تؤدي الإصابة التي تحدث بسبب SARS-COV-2 إلى حدوث اضطراب في دوران الأوعية الدقيقة في عضلة القلب والذي ينتج عنه تضخم القلب الناتج عن التعبير عن مستقبلات ACE2 و Ang II و MAS عن طريق المكونات التنظيمية المضادة لـ ACE2. RAAS المعبر عنه يسرع وصول SARS-COV-2 إلى الخلايا أين يتم النسخ السريع للفيروس وتقليل تنظيم التعبير ACE2، مما يؤدي إلى انخفاض تدهور Ang II. (الشكل 59)



الشكل (59): الاضطرابات الوعائية المرتبطة بفيروس SARS-COV-2 (Khanchan et al., 2020).

\*وعاء دموي Vessel

\*القلب Heart

\*الشعيرات الدموية Capillaries

\*خلايا حوطية Pericytes

\*خلية عضلية قلبية Cardiomyocyte

\*الخلايا البطانية Endothelial Cells

\*إصابة للخلايا الحوطية والخلايا البطانية Injury to pericytes and endothelial cells

\*اختلال وظيفي لشعيرات ECs، Capillary ECs Dysfunction

\*اضطراب كل من الأوعية الدموية الدقيقة لعضلة القلب ودوران الأوعية Microvascular myocardial microcirculation disorder

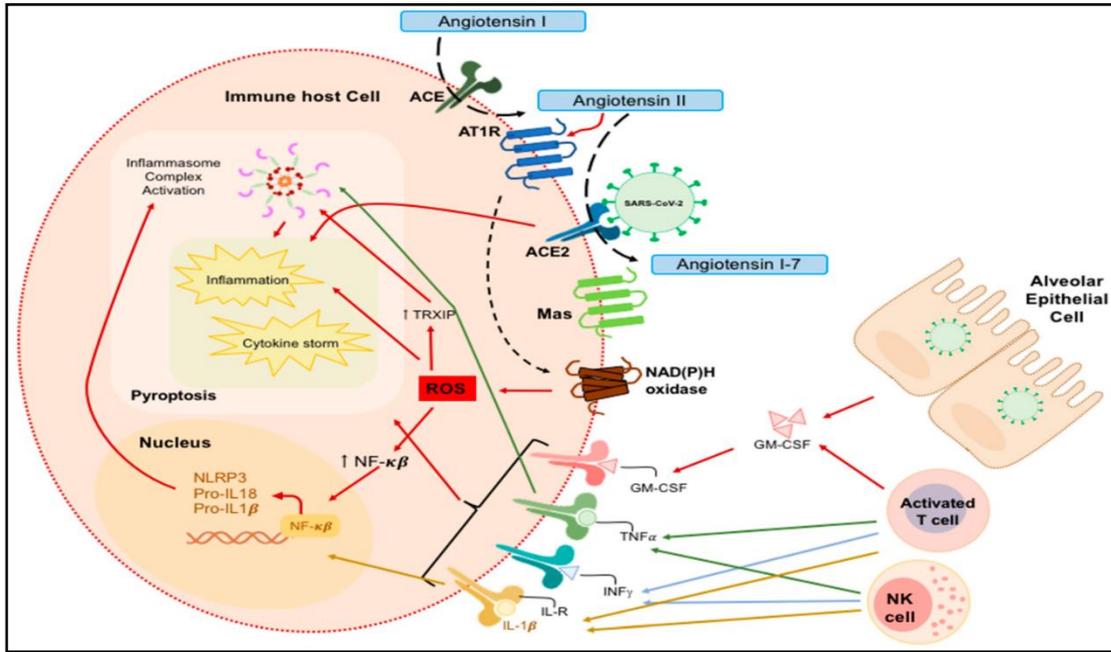
## ❖ الالتهاب الرئوي

يصيب SARS-COV-2 كل من الأنسجة الضامة السنخية الحويصلية

(Alveolar Cells) والخلايا السنخية من النوع الثاني (Alveolar Connective Tissue Type 2) عن طريق الارتباط بمستقبلات تحويل (ACE2) Angiotensin II. قبل أن يدخل SARS-COV-2 الخلايا المضيئة، يجب تنشيط بروتين السنبل 1 (S1) مسبقاً بواسطة Forene المضيف، وهو بروتين سالف (Pro-protein) محول، والذي يعرض مجال ربط المستقبل (RBD) لـ S1. يحتوي RBD على ألفة ربط قوية لغشاء الخلية المضيئة ACE2 للدخول الفعال. بعد ربط RBD و ACE2، فإن البروتياز الغشائي من النوع 2 (TMPRSS2) ينشط حدود S1 / S2 بروتينياً من خلال انقسام البروتين S1 – S2 الذي سيؤدي إلى تغييرات هيكلية جذرية مع مزيد من الكشف عن بيتيد الانصهار (FP) (Fusion Peptide) لـ S2 مما يسهل معالجة اندماج الخلية الفيروسية المضيئة (Abassi et al., 2020).

مباشرة بعد دخول الفيروس للوسط داخل خلوي، يتم التوسط في تنشيط البروتين S عن طريق الكاتيبسين الليزوزومي (Lysosomal Cathepsin) أو الفورين (Foreign) (Sungnak et al., 2020) & (Wan et al., 2020) يتم قمع نسخ السارس-2 COV بواسطة مثبطات الفورين الاصطناعية (Sims et al., 2005) بعد دخوله إلى الخلية المضيئة، ينظم الفيروس تعبير ACE2، والذي بدوره ينظم (Ang II) Angiotensin II. الذي يتفاعل مع مستقبله من النوع 1، وينظم التعبير الجيني للعديد من السيتوكينات الالتهابية عبر إشارات العامل النووي kB. يعزز هذا التفاعل أيضاً تنشيط البلاعم (Phagocytes) ويؤدي إلى إنتاج السيتوكينات الالتهابية (Inflammatory Cytokines) التي قد تسبب متلازمة الضائقة التنفسية الحادة أو متلازمة تنشيط البلاعم. بعض Metalloproteases، مثل ADAM Metalloprotease Domain، تشق هذه السيتوكينات المؤيدة للالتهابات ومستقبلات ACE2، مما يؤدي إلى إطلاقها كأشكال قابلة للذوبان ويساهم هذا في فقدان الوظيفة الوقائية للإنزيم المحول للانجيوتنسين 2 على السطح ويحتمل أن يؤدي إلى تفاقم مرض SARS-COV-2. (Reyffman et al., 2019). تنتج الخلايا الأحادية (Monocytes) والضامة في نظام البلعمة أحادي النواة (Mononuclear Phagocytic System)، المصابة بـ SARS-COV-2، العديد من السيتوكينات والكيماويات المؤيدة للالتهابات، وهي عملية حاسمة لتحريض الاستجابات الالتهابية المحلية والجهازية (Local and Systemic Inflammatory Responses) المعروفة باسم عواصف السيتوكين (Cytokine Storms).

## .VIII 2-العلاقة بين الإجهاد التأكسدي والالتهاب وفيروس SARS-COV-2



الشكل (60): التأثير الفيروسي على الإجهاد التأكسدي (Merad &amp; Martin, 2020).

إن فهم العلاقة بين الآليات الجزيئية التي يتوسط فيها SARS-COV-2 والتي يمكن أن تؤدي إلى الالتهاب والتغيرات الأيضية والإجهاد التأكسدي حيث يؤدي ارتباط SARS-COV-2 بـ ACE2 إلى دخول الفيروس للخلية و بالتالي يقلل من التوافر الحيوي لـ ACE2. كما اظهرت الأدلة أن Ang2 ينظم تنشيط (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) (NADPH) و (Nitrogen Oxide) (NOX) حيث يعد تنشيط أكسيد النتروجين أحد المساهمين الرئيسيين في تكوين الجذور الحرة بما في ذلك (فوق اكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  /فوق اكسيد الانيون  $O_2^-$ ) لذلك فإن الانخفاض في التوافر البيولوجي لـ ACE2 بعد الارتباط بـ SARS-COV-2 يسمح لـ Ang2 بالتفاعل مع (AT1R) الذي يتوسط الاشارات لتنشيط NADPH OXYDASE والحث على الإجهاد التأكسدي والتفاعلات الالتهابية (الشكل 70) والتي بدورها تساهم في شدة COVID-19.

يلعب الإجهاد التأكسدي دورا رئيسيا في COV-19 وذلك من خلال الافراط في التعبير عن NADPH Oxydase والذي يتسبب في زيادة مستوى الجذور الحرة في العضوية (Violi et al., 2020) كما يعمل Nitrogen Oxide (NOX) على تحفيز السيتوكينات (Cytokines) المنشطة للالتهاب وبالتالي يساهم في الإجهاد المحلي والذي ينتج بدوره خلا وظيفيا على مستوى بطانة الأوعية الدموية و يتسبب في ضيق على مستواها (Wu et al., 2020) كما يتسبب في انتزاع الحديد من خلايا الحمراء وانتشاره في مجرى الدم والذي يتوسط تفاعلات Haber و Fanton لإنتاج الجذور الحرة وذلك من خلال مهاجمة SARS-COV-2 لمجموعات

الهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء مما ينتج عنه إطلاق أيونات الحديد الثلاثي الحرة من مجموعات الهيم إلى مجرى الدم. قد يساهم اعتلال الهيموغلوبين وعسر التمثيل الغذائي بالحديد الناتج عن التأثير الفيروسي في اعتلالات سريرية بما في ذلك التهاب الكبد وتلف الميتوكوندريا (Zhou et al., 2020).

يظهر تأثير الإجهاد التأكسدي في العديد من الاضطرابات إلى جانب عدم التوازن الهرموني. حيث تم العثور على المستوى المرتفع لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) النشطة أثناء تغيير مستوى الهرمون في فرط نشاط الغدة الدرقية الذي يحفز الإجهاد التأكسدي ويقلل من كفاءة مضادات الأكسدة من خلال تنشيط العامل النووي 2 المرتبط بالعامل (Nrf-2) (Costilla et al., 2019).

إن الاستجابة المناعية للعديد من مسببات الأمراض تتجدد وتتحفز بقوة عن طريق الإجهاد التأكسدي والعمليات الالتهابية الفطرية (Lauridsen, 2019) من خلال تنشيط العامل النووي kappa-B (NF-B) أثناء العدوى (Caruso et al., 2020) يحدث الإجهاد التأكسدي بسبب عدم التوازن بين المواد المؤكسدة ومضادات الأكسدة. عدم التناسب بين أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأكاسيد النيتريك (Nitric Oxides) وبيروكسيدات الدهون (Lipid Peroxides) ومضادات الأكسدة الخارجية (Polyphenols, Vitamin E, Vitamin C, Carotenoids) ومضادات الأكسدة الداخلية (انخفاض Acid Urique, and Albumines and Glutathion) وكذلك تؤدي إنزيمات مضادات الأكسدة الداخلية (Superoxide Dismutase) و (Glutathion Peroxydase) و (Catalase) (Chattopadhyay., 2007).

يظهر أيضا في حالات العدوى الفيروسية طويلة الأمد مثل فيروس نقص المناعة البشرية (VIH) (Holley et al., 2018) وفيروس Epstein Bar (Roy et al., 2013) بسبب الالتهابات الحادة والذي ينتج عنها تلف جهاز المناعة (Beck et al., 2000).

تم تقييم إنتاج ROS في مرضى COVID-19 عن طريق صدمة السيتوكين مع إطلاق II-2 و II-6 و II-7 و TNF- $\alpha$  وما إلى ذلك مما يؤدي إلى فرط الالتهاب (Ntyonga, 2020)، وزيادة والإجهاد التأكسدي والذي يترافق بتراكم ROS مع انخفاض مستوى (NADpH) وهو ركيزة واحدة لبوليميراز (Poly-ADP-ribose) ويعمل كناقل إلكترون حاسم في السلسلة التنفسية للميتوكوندريا والفسفرة التأكسدية (Poljsak et al., 2016)، يعد تسجيل وإضافة وإزالة ارتباط ADP ب-Ribosyl أمرا بالغ الأهمية في مواجهة الفيروس المضيف (Daugherty et al., 2014).

يحرر SARS-COV-2 تخليق NADpH والاستفادة منه ويحث على التعبير عن PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase-1). (Heer et al., 2020) بالإضافة إلى ذلك، استجابةً لعدوى SARS-COV-2، لوحظ أن ROS تعمل كاستجابة مناعية فطرية سامة تؤدي للشيخوخة الخلوية والتي تستهدف كبار السن وينتج عنها أمراض مختلفة مثل الزهايمر، والضعف الرئوي، وخلل القلب، والفشل الكلوي، و داء السكري وغيرها (Franceschi et al., 2018) تم التأكد أن معظم هذه الأمراض المرتبطة الناتجة عن الإجهاد التأكسدي مرتبطة ارتباطاً وثيقاً باضطرابات متعددة تحت تأثير الغدة الدرقية التي يمكن أن ترتبط بالأمراض المصاحبة لـ COVID-19 (Liguori et al., 2018).

**.IX. فيتامين D و COVID-19**

بعد حدوث التهابات الجهاز التنفسي (RTI) ينطبق هذا أيضًا على الانتشار السريع في فترة الشتاء حول العالم لمرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) الذي أصبح وباءً عالمي، حيث ينتقل الفيروس بسهولة أكبر في درجات الحرارة المنخفضة. من أجل كبح الجائحة الحالية لـ COVID-19 يُعتقد أن إعطاء كميات كافية من فيتامين D3 قد يوقف الوضع الحالي حتى يتم تطوير علاج فعال، والوقاية الكيميائية، والتطعيم.

فيتامين D أو Calciferol، هو فيتامين قابل للذوبان في الدهون يلعب العديد من الأدوار في الجسم. والمعروف بشكل خاص بفوائده الكبيرة على صحة العظام والجهاز المناعي. يمكن توفيره إما عن طريق الطعام حيث يتواجد بشكل أساسي في الأسماك ومنتجات الألبان أو يتم تصنيعه في جسم الإنسان تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية أثناء التعرض لأشعة الشمس.

يُعزى نقص فيتامين د إلى زيادة خطر إصابة الرئة ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) بالإضافة إلى مرض السكري والأمراض القلبية الوعائية والأمراض الأخرى، والتي تعد الأسباب الرئيسية للمشكلة السريرية الشديدة لدى مرضى COVID-19 ونظرا للدور الوقائي لفيتامين D من خلال تعديل نظام المناعة الفطري والتكيفي كذلك تثبيط نظام رينين-انجيوتنسين (RAS) فإن مكملات فيتامين D قد تعزز الجهاز المناعي لمرضى COVID-19 وتقلل من شدة المرض (Boulkrane et al., 2020).

**❖ نشاط الفيتامين D المضاد للفيروسات والاستجابة المناعية الفطرية**

يتميز الفيتامين D بوظيفته الثابتة في استتباب العظام، بالإضافة لذلك فإن فيتامين (D) ينظم عمليات متعددة، بما في ذلك دفاع المناعي وإصلاح الظهارة. حيث يتضمن تعزيز المناعة المضادة للفيروسات بفيتامين D، الذي له آليات مختلفة تتداخل مع الاستجابات المضادة للبكتيريا والفيروسات تعمل من خلال تعزيز الالتهام الذاتي (Campbell, 2012)، وهي عملية بيولوجية أساسية تحافظ على التوازن الخلوي من خلال تغليف العضيات التالفة والبروتينات غير المطوية بواسطة الأغشية داخل الخلايا وحزم التغليف الأوتوماتيكي للجسيمات الفيروسية للتحلل الليزوزومي وعرض المستضد اللاحق وتفعيل الاستجابات المناعية التكيفية المضادة للفيروسات (Zdrengeha et al., 2017) وبالتالي، فإن الالتهام الذاتي يسهل إنشاء بيئة خلوية معادية للفيروسات.

بمجرد الارتباط بالبروتين المرتبط بفيتامين د في الدم يتم تحفيز التعبير عن الببتيدات المضادة للميكروبات Cathelicidin و Beta Defensin وتعزز الالتهام الذاتي (Autophagy Promotes)

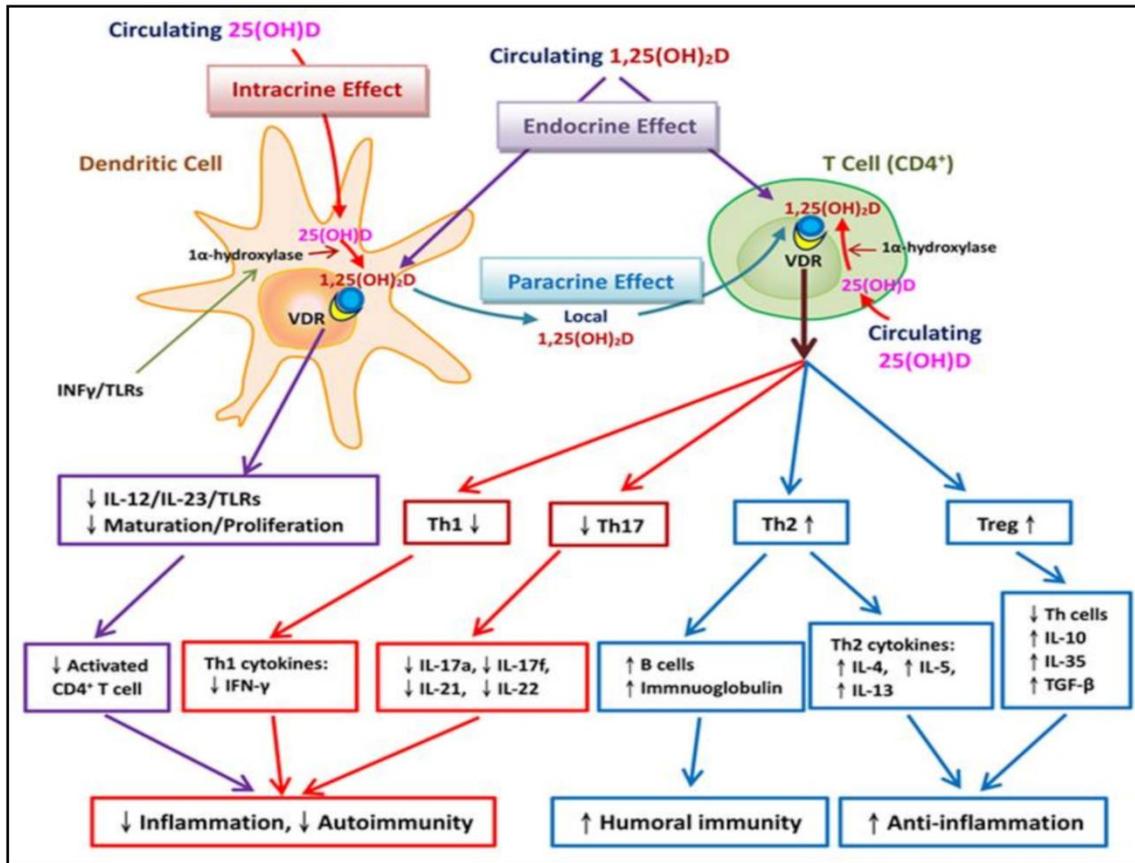
من خلال تكوين البلعمة الذاتية من خلال تنشيط TLR وبالتالي تمنع دخول الفيروس إلى الخلايا وقمع عملية الاستتساخ.

يعمل فيتامين D النشط في الدورة الدموية من خلال تأثيرات Paracrine، Intracrine، والغدد الصماء لتنظيم المناعة التكيفية في عدوى SARS-COV. أولاً، يمنع نضج الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells) ويضعف عرض المستضد. ثانياً، ويزيد إنتاج السيتوكين (Cytokine) بواسطة خلايا CD4 + T ويعزز كفاءة الخلايا الليمفاوية. أخيراً، يمنع إفراز السيتوكينات Th1 و Th17، بالإضافة إلى تدمير الأنسجة المرتبط به (Liu et al., 2015). (الشكل 61)

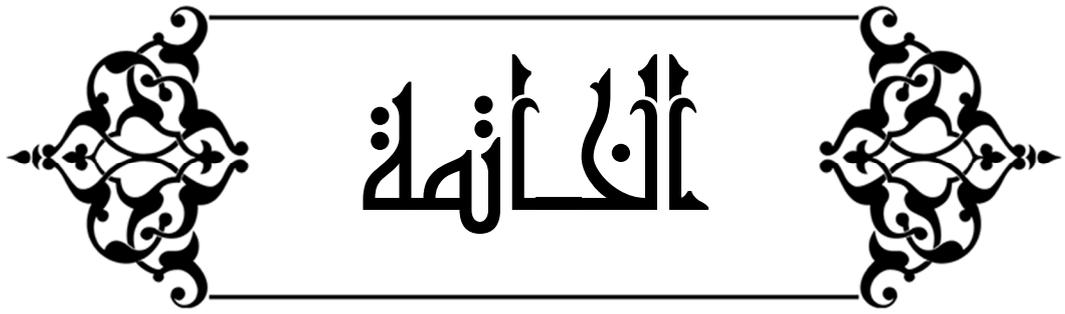
فيتامين د هو هرمون متعدد القدرات حيث يلعب دوراً حاسماً في تكاثر الخلايا المناعية وتعديلها مثل البلاعم، الخلايا الليمفاوية B و T، العدلات و Dendritic Cell، مما يؤثر على العديد من مسارات المناعة التي تعزز الخصائص الوقائية للأغشية المخاطية في الجسم وتثبط الالتهاب المفرط.

يمنع فيتامين D3 إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات ويزيد من السيتوكينات المضادة للالتهابات بالإضافة لذلك يمنع النسخ الناجم عن عامل نخر الورم (TNF- $\alpha$ ) في الخلايا المصابة بشكل كامن بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV). كذلك يعدل الفيتامين D3 الاستجابات المناعية التكيفية عن طريق تثبيط وظيفة الخلية Th1 التي تؤدي إلى انخفاض في إنتاج عامل تحفيز مستعمرة الخلايا الضامة TNF- $\alpha$  و IL-2 و IFN-1، 2(OH)-25.

(Boulkrane et al., 2020).



الشكل (61): تأثير الفيتامين D خلال العدوى الفيروسية لـ SARS-COV-2 (Liu et al., 2015).

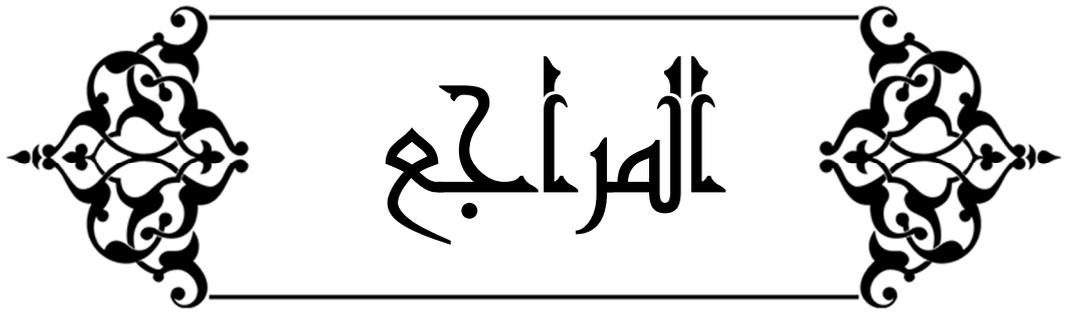


## الخاتمة

ينتج قصور الغدة الدرقية عن عدم كفاية إفراز هرمونات الغدة الدرقية، بالمقابل يكون فرط نشاط الغدة ناتج عن الإفراط في إفراز هاته الهرمونات. يؤدي هذا الخلل في الإنتاج إلى إبطاء عملية التمثيل الغذائي الأساسية لخلايا الجسم ويزيد من معايير الإجهاد التأكسدي.

تشارك أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) من الناحية الفسيولوجية في إشارات الخلايا والتوازن (بما في ذلك الأوكسدة والاختزال)، وتعتبر تهديداً يتضح من قدرتها على تحطيم العديد من الجزيئات العضوية التي تشكل ركائز سلامة الثدييات (البروتينات والدهون والأحماض النووية). وتؤدي بذلك الى ظهور العديد من الأمراض على مستوى الغدة الدرقية المتمثلة في فرط نشاطها وكذلك قصورها، كما يمكن للإجهاد التأكسدي أن يؤدي إلى حدوث الأمراض الالتهابية وتطورها بسبب الاضطرابات الجزيئية المختلفة يجب أن يواجهها الجسم كل يوم بآليات دفاع معقدة ومنظمة بدقة و التي تلعب دورا وقائيا متمثلا في حماية الجسم من أنواع الأكسجين النشطة وأي نقص في هذه المضادات يؤدي إلى أضرار جسيمة تنعكس على جسم الإنسان، إذ نجد أن هناك سببان يفسران عدم التوازن بين العوامل المؤكسدة ومضادات الأوكسدة وذلك يكون إما بسبب الزيادة في الإجهاد التأكسدي، وإما يكون راجع إلى انخفاض في الفيتامينات المسؤولة عن تحييد الجذور الحرة .

بالإضافة لكل هذا فإن فيروس COVID-19 من الفيروسات التي تستهدف أعضاء مختلفة من جسم الانسان فهو لا يؤثر على الرئة فقط كما يزعم في البداية بل أثبتت الدراسة أنه يؤثر وبشكل كبير على الغدة الدرقية ويسبب تلف على مستوى خلاياها مما يؤدي إلى اضطرابات في إنتاج وإفراز هرموناتها المتحكمة في جميع وظائف أعضاء الجسم.



## مراجع الفصل الأول: الغدة الدرقية

- ✓ Braverman, L. E. and Cooper, D. (2012) Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.at:[https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=U7lnJ6X82QYC&oi=fnd&pg=PA48&dq=PETER+KOPP+HORMONE+BIOSYNTHESIS&ots=gTbqrdFLu5&sig=cUkdThBX\\_MbZf6mMiv0ZGf91hA&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=U7lnJ6X82QYC&oi=fnd&pg=PA48&dq=PETER+KOPP+HORMONE+BIOSYNTHESIS&ots=gTbqrdFLu5&sig=cUkdThBX_MbZf6mMiv0ZGf91hA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false) (Accessed: 11 May 2018).
- ✓ Braverman, L. E., Woeber, K. A. and Ingbar, S. H. (1969) 'Induction of Myxedema by Iodide in Patients Euthyroid after Radioiodine or Surgical Treatment of Diffuse Toxic Goiter', *New England Journal of Medicine*, 281(15), pp. 816–821. doi: 10.1056/NEJM196910092811504
- ✓ Bülow Pedersen, I. et al. (2006) 'Increase in Incidence of Hyperthyroidism Predominantly Occurs in Young People after Iodine Fortification of Salt in Denmark', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 91(10), pp. 3830–3834. doi:10.1210/jc.2006-0652.
- ✓ Carvalho, D. P. and Dupuy, C. (2017) 'Thyroid hormone biosynthesis and release', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, pp. 6–15. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038
- ✓ Chaudhary P, Singh Z, Khullar M, Arora K. Levator glandulae thyroideae, a fibromusculoglandular band with absence of pyramidal lobe and its innervation: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jul;7(7):1421-4.
- ✓ Diaz A, 2014.Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *PediatrRev*.35:336–47. 10.1542/pir.35-8-336 [PubMed] [CrossRef].
- ✓ Esen K, Ozgur A, Balci Y, Tok S, Kara E. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography. *Jpn J Radiol*. 2018 Feb;36(2):96-102.
- ✓ Giulea C, Enciu O, Toma EA, Calu V, Miron A. The Tubercle of Zuckerkandl is Associated with Increased Rates of Transient Postoperative Hypocalcemia and

- Recurrent Laryngeal Nerve Palsy After Total Thyroidectomy. *Chirurgia (Bucur)*. 2019 Sept-Oct;114(5):579-585.
- ✓ J Zhang 1, M A Lazar, 2000, Annual Review Physiol, The mechanism of action of thyroid hormones, Vol. 62,439-466.
  - ✓ J Diabetes Res,2013, Journal of Diabetes Research, The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases.
  - ✓ Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21 SURGERY OF THE THYROID. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Sep 25, 2015.
  - ✓ Nattha Wannissorn, PhD, 2019 , Medically reviewed, Thyroid Hormones (T3, T4): Roles, Functions, High/Low Levels.
  - ✓ Laboureau-Soares Barbosa S, Rodien P, Illouz F et Rohmer V (2009). Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Endocrinologie-Nutrition* : 1B – 8B
  - ✓ Pierre Allain , 1995, Hormones thyroïdiennes T4 et T3.
  - ✓ Professeur Olivier CHABRE. Janvier 2003 (Mise à jour février 2005) .Hyperthyroïdie (246). *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble*. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/1/19>
  - ✓ Rykova Y, Shuper S, Shcherbakovsky M, Kikinchuk V, Peshenko A. [MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND OF MATURE RATS IN MODERATE DEGREE CHRONIC HYPERTHERMIA]. *Georgian Med News*. 2019 Jul-Aug;(292-293):75-81.
  - ✓ Mme SANOGO NANA DEMBELE.2020. THYROIDITES : ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE SERVICE DE MEDECINE ET D'ENDOCRINOLOGIE DE L'HOPITAL DU MALI. UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES

TECHNOLOGIES DE BAMAKO .FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGI.

- ✓ Wilson, B. et al. (1968) 'TSH-like actions of Dibutyryl-cAMP on isolated Bovine Thyroid Cells', Endocrinology, 83, pp. 877–884.

مراجع الفصل الثاني: الإجهاد التأكسدي والجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

- ✓ Antunes dos Santos, A., Ferrer, B., Marques Gonçalves, F., Tsatsakis, A. M., Renieri, E. A., Skalny, A. V., et al. (2018). Oxidative stress in methylmercury-induced cell toxicity. *Toxics* 6:47. doi: 10.3390/toxics6030047.
- ✓ Afanas'ev IB, Ostrachovitch EA, Abramova NE, Korkina LG., (1995). Different antioxidant activities of bioflavonoid rutin in normal and ironoverloading rats. *Biochem Pharmacol.* 50:pp 627-62.
- ✓ Alleva R, Tomasetti M, Bompadre S and Littaru P., (1997 ). Oxidation of LDL and their subfractions : kinetic aspects and COQ10 content. *Mol Aspects Med* 18: pp 105-112.
- ✓ Arthur J R. "The glutathione peroxidases". *Cell Mol Life Sci*, 2000, vol 57, p. 1825-35.
- ✓ Arts, I.C, Hollman, P.C., (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 81, pp 317-325.
- ✓ Banafsheh, A. A., and Sirous, G. (2016). Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci.* 146, 163–173. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.014.
- ✓ Baydar N.G., Özkan G, Yaşar S., (2007). Evaluation of the antiradical and antioxidant potential of grape extracts. *Food Control*, 18 (9), pp 1131-1136.
- ✓ Bermond P. (1997). *Vitamin E. Therapeutic*, 8 (4). 25-202-10.
- ✓ Berrin Bozan, Goksel Tosun, Derya Ozcan., (2008). Study on polyphenol content in the seeds of red grape (*Vitis vinifera* L.) varieties cultivated in Turkey and their antioxidant activity. *Food chemistry*, 209, pp 426-430.

- 
- ✓ Beyer, R. E., Segura-Aguilar, J., Di Bernard, S. & 7 other authors (1996). The role of DT-diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 2528–2532.
  - ✓ [http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=64%27#outil\\_sommaire](http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=64%27#outil_sommaire).
  - ✓ Bruneton, J.,(2009). *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*, 4e éd., revue et augmentée, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, Paris, 1288 p.
  - ✓ Bruneton J.,(1993).*Pharmacognosie.Phytochimie ,plantes médicinales ,technique et documentation.Laviosier.*
  - ✓ Cardoso, B. R., Hare, D. J., Bush, A. I., and Roberts, B. R. (2017). Glutathione peroxidase 4: A new player in neurodegeneration? *Mol. Psychiatry* 22, 328–335. doi: 10.1038/mp.2016.196.
  - ✓ <https://www.christineberdoulat.com/le-stress-oxydant-ou-oxydatif>.
  - ✓ Collins L V. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *Journal of Leukocyte Biology*, 2004, vol 75, n 6, p. 995-1000.
  - ✓ Cook P, and Samman S.,(1996).*Flavonoids –chemistry,metabolism,cardio - protective effectsm and diety sources ,nutrutionalbiochemistry ;7:pp 66-76.*
  - ✓ Cos P,Ying L,Calloman M,Hu JP, Cimaga K, Poel BV, Pieters L and Vlietenck AJ .,(1998).*structure-activity relationship and clacification of flavonids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers .journal of natural product;61(1):pp 71-76.*
  - ✓ Curi, R., Newsholme, P., Marzuca-Nassr, G. N., Takahashi, H. K., Hirabara, S. M., Cruzat, V., et al. (2016). Regulatory principles in metabolism-then and now. *Biochem. J.* 473, 1845–1857. doi: 10.1042/bcj20160103.
  - ✓ Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, et al. Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly. *Panminerva Med.* déc 2000;42(4):273-7.

- 
- ✓ De Kesel M., Hautier P (2006). Vis ta mine. dossier enseignant-festival des sciences .UCL, p. 1-16.
  - ✓ Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot D (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, p. 114-167.
  - ✓ Deshpande S.S., Deshpande U.S., Salunkhe D.K. (1996). Nutritional and health aspects of food. In Madhavi D.L., Deshpande S.S., Salunkhe D.K. Foods Antioxidants. Marcel Dekker. INC. P 361-469.
  - ✓ Dodet A.,(1991).Biofutur.pp 23-34.
  - ✓ Duarte, T. L., and Lunec, J. (2005). Review: when is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. Free Radic. Res.39,671–686. doi:10.1080/10715760500104025.
  - ✓ Favier A. (1998). Stress oxydant et mécanismes cellulaires ; effets deleteres des radicaux libres et défenses antioxydants .Deuxième Colloque International. Eléments trace, Radicaux libres et pathologie oxydatives. Manashi. Tunisie. 17-18 Avril 1998.
  - ✓ Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. l'actualité chimique, 2003, p. 108-115.
  - ✓ [https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Peroxisome.svg?hl=fr\\_FR&fbclid=IwAR1iIh3mFTeXjU-fAPx9zPwHZI6SSxLfNj3yEq5FehjvBOLiHHBFoFd6fOs](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Peroxisome.svg?hl=fr_FR&fbclid=IwAR1iIh3mFTeXjU-fAPx9zPwHZI6SSxLfNj3yEq5FehjvBOLiHHBFoFd6fOs).
  - ✓ Front. Physiol., 02 July 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>.
  - ✓ Forsmark-Andre!e, P., Dallner, G. & Ernster,L. (1995). Endogenous ubiquinol prevents protein modification accompanying lipid peroxidation in beef heart submitochondrial particles. Free Radic Biol Med 19, 749–757.
  - ✓ Gardès-Albert M. et al. Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. l'actualité chimique, 2003, p. 91-96.
  - ✓ Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Phytothérapie, 4: 162-169.

- 
- ✓ Goudable J., Favier A (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 11, p. 115-20.
  - ✓ Halliwell B.,(1996). *Annu Rev Nutr*16,p33.
  - ✓ Halliwell B. (1997).Antioxidants and human disease: General Introduction. *Nutrition Reviews*; 55(1): 544 – 552.
  - ✓ Hanifa D. (2013). Effets Pharmacologiques Pulmonaires des Flavonoïdes: Caractérisation in vitro des effets de la quercétine et de la génistéine (Doctoral dissertation, Université de Sétif 1-Ferhat Abbas).
  - ✓ Harris, A.L. (2002). Hypoxia a key regulatory factor in tumor growth. *Nature Reviews Cancer*. Vol 2(1), pp. 38-47.
  - ✓ Harrison R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), P: 774-797.
  - ✓ Havsteen B.,(1983).Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency.*Biochem Pharmacol*.32:pp 1141-8.
  - ✓ Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J., (2002) .Flavonoid antioxidants: chemistry,metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 13, (10), pp 572-584.
  - ✓ Held P. (2012). An Introduction to Reactive Oxygen Species Measurement of ROS in Cells. BioTek Instruments, Inc.
  - ✓ Hernández-Almanza, A., Montañez, J., Martínez, G., Aguilar-Jiménez, A., Contreras-Esquível, J. C., and Aguilar, C. N. (2016). Lycopene: progress in microbial production. *Trends Food Sci. Technol.* 56, 142–148. doi: 10.1016/j.tifs.2016.08.013.
  - ✓ Hindawi *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2020, Article ID 2082145, 16 pages <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>.
  - ✓ Hong yao, Bin wu, Yiyucheng, Haibin Qu., 2009. High throughput chemiluminescence platform for evaluating antioxydative activity of total flavonoid glycosides from plant extracts. *Food chemistry*.115:pp 380-386.

- 
- ✓ Huerta, C., Lanes, S. F., & García Rodríguez, L. A., (2005). Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*, 16(3), pp 360–366.
  - ✓ Hu, N., and Ren, J. (2016). Reactive oxygen species regulate myocardial mitochondria through post-translational modification. *React. Oxyg. Species* 2, 264–271.
  - ✓ Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I., and Haq, Q. M. (2015). Heavy metals and human health: mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 29592–29630. doi: 10.3390/ijms161226183.
  - ✓ 67-Jhonson L.,(1999).Antioxydant et anticancéreux.biofuture;186:pp 14-17.
  - ✓ Jones DP, Mody VC, Carlson JL., ( 2002 ) . Redox analysis oh human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med* 33:pp 1290-1300.
  - ✓ Kadiiska M B., Gladen B C., et al. Biomarkers of oxydative stress study II. Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCL4 poisoning?. *Free radical biology and medicine*, 2005, vol 38, p. 698-710.
  - ✓ Kerkeni A. (1998). Radicaux libres, systèmes antioxydants et pathologies oxydatives. .Deuxième Colloque International. Eléments trace, Radicaux libres et pathologie oxydatives. Manashi. Tunisie. 17-18 Avril 1998.
  - ✓ Kohen, R. & Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology: SAGE Journals*, Vol 30, pp. 620-650.
  - ✓ Kumar, S., and Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci. World J.* 2013:16.
  - ✓ Laliberté J, Labbé S. [The molecular bases for copper uptake and distribution: lessons from yeast]. *Médecine Sci MS.* mars 2008;24(3):277-83.

- 
- ✓ Lawler J M, Demaree S R. "Relationship between NADP-specific isocitrate dehydrogenase and glutathione peroxidase in aging rat skeletal muscle." *Mechanisms of Ageing and Development*, 2001, vol 122, n°3, p. 291-304.
  - ✓ Lehucher-Michel M P., Lesgards J F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. *Stress oxydant et pathologies humaines*. La Presse médicale, 2001, vol 30, p.1076-1081.
  - ✓ Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med*, 2002, vol 32, p. 790-796.
  - ✓ Manfred et nicole moll (2005). *Précis des risques alimentaires*. paris: TEC et DOC, p. 154-156.
  - ✓ Marchitti, S. A., Chen, Y., Thompson, D. C., and Vasiliou, V. (2011). Ultraviolet radiation: cellular antioxidant response and the role of ocular aldehyde dehydrogenase enzymes. *Eye Contact Lens* 37:206. doi: 10.1097/icl.0b013e3182212642.
  - ✓ Marti, R., Rosello, S., and Cebolla-Cornejo, J. (2016). Tomato as a source of carotenoids and polyphenols targeted to cancer prevention. *Cancers* 8:58. doi: 10.3390/cancers8060058.
  - ✓ Martínez-Cayuela M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*. 77, P :147161.
  - ✓ Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, De Cesare D, Cucurullo F, et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*. oct 1998;25(6):676-81.
  - ✓ Middleton Jr, E., Chithan, K.,(1993).The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer. In: Harborne JB, editor. *The flavonoids: advances in research since 1986* London, UK: Chapman and Hall.
  - ✓ Middleton E., Kandaswami C., et Theoharides T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), P: 673-751.

- 
- ✓ Milane H. (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur. Pp. 13-36.
  - ✓ Mohammedi Z (2005), Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région du Tlemcen , Thèse de magistère , Université-Abou Bakr Belkaid-Telemcen.
  - ✓ -Murase, T., Haramizu, S., Shimotoyodome, A., & Tokimitsu, I., (2006).Reduction of diet-induced obesity by a combination of tea-catechin intake and regular swimming. International Journal of Obesity , 30(3), pp 561– 568.
  - ✓ Opara E S. Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. J of the Royal Soc for the promotion of Health, 2002, vol 122, p. 28-34.
  - ✓ Pharmacology <http://cology4u.blogspot.com/2011/06/prostaglandins.html>
  - ✓ Pincemail J., Meurisse M. et al. Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. Vaisseaux, Coeur, Poumons, 1999, vol 4, n°4 .
  - ✓ Reinhold L, Harborne JB,Swain T.,(1980). Progress in phytochemistry Vol .6 . pp 127.
  - ✓ Perera, N. C. N., Godahewa, G. I., Lee, S., Kim, M. J., Hwang, J. Y., Kwon, M. G., et al. (2017). Manganese-superoxide dismutase (MnSOD), a role player in seahorse (*Hippocampus abdominalis*) antioxidant defense system and adaptive immune system. Fish Shellfish Immunol. 68, 435–442. doi: 10.1016/j.fsi.2017.07.049.
  - ✓ Roulier G.,(2000).Extrait du vie "La méthode naturelle anti -age".Edition Dangles.
  - ✓ Roulier G.,(2004).Extrait du vie "La méthode naturelle anti -age".Edition Dangles.
  - ✓ Sachdev S., Davies K J A. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. Free Radical Biology & Medicine, 2008, vol 44, p. 215–223.

- 
- ✓ Salehi, B., Capanoglu, E., Adrar, N., Catalkaya, G., Shaheen, S., Jaffer, M., et al. (2019a). Cucurbits plants: a key emphasis to its pharmacological potential. *Molecules* 24:1854. doi:10.3390/molecules24101854.
  - ✓ Salehi, B., Lopez-Jornet, P., Pons-Fuster López, E., Calina, D., Sharifi-Rad, M., Ramírez-Alarcón, K., et al. (2019b). Plant-derived bioactives in oral mucosal lesions: a key emphasis to curcumin, lycopene, chamomile, aloe vera, green tea and coffee properties. *Biomolecules* 9:106. doi: 10.3390/biom9030106.
  - ✓ Ściskalska, M., Zalewska, M., Grzelak, A., and Milnerowicz, H. (2014). The influence of the occupational exposure to heavy metals and tobacco smoke on the selected oxidative stress markers in smelters. *Biol. Trace Element Res.* 159, 59–68. doi: 10.1007/s12011-014-9984-9.
  - ✓ Spitz, D. R., and Hauer-Jensen, M. (2014). *Ionizing Radiation-Induced Responses: Where Free Radical Chemistry Meets Redox Biology and Medicine*. Rochelle, NY: Mary Ann Liebert, Inc.
  - ✓ Stéphane Servais. *Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : Effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3*. Physiologie [q-bio.TO]. Université Claude Bernard Lyon I, 2004. Français.
  - ✓ Tsatsakis, A., Docea, A. O., Calina, D., Tsarouhas, K., Zamfira, L.-M., Mitrut, R., et al. (2019). A mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J. Clin. Med.* 8:1295. doi: 10.3390/jcm8091295.
  - ✓ Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M T., Mazur M., Telser J. "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease". *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, vol 39, n°1, p. 44-84.
  - ✓ Valko M., Rhodes C J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, vol 160, p. 1-40.
  - ✓ Yohan R. *Antioxydants naturels végétaux*. ocl, 2004, vol 11, n°6, p. 419-424.

- ✓ Tiquwari, A .K.,( 2001). Imbalance in antioxidant defence and human diseases:Multiple approach of natural antioxidants therapy.Current science.,81(9):pp 1179-1181.
- ✓ Williams, C.A., Grayer, R.J., (2004). Anthocyanins and other flavonoids. Natural Products Repopts 21,pp 539–573.
- ✓ Wu, N. N., Tian, H., Chen, P., Wang, D., Ren, J., and Zhang, Y. (2019). Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. Cell 8:1436. doi: 10.3390/cells8111436.

### مراجع الفصل الثالث: العلاقة بين الالتهاب والاجهاد التأكسدي وهرمونات الغدة الدرقية

#### المراجع الخاصة بالالتهاب

- ✓ [acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunitite-et-vaccination/thematiques/immunitite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-12019inflammation](https://www.acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunitite-et-vaccination/thematiques/immunitite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-12019inflammation)
- ✓ Abul.k.Abbas, Andrew H.lichtman. Bases de l’immunologie fondamentale et clinique.2006.
- ✓ Adam A., Blais Jr Ch., Loute G. Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine. Néphrologie, 2000, vol. 21, n° 4, p. 163-172
- ✓ Adams R., Bird R. Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part1 : Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. Niphrology, 2009, vol 14, p. 462-70
- ✓ Barton G M. A calculated response : control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest, 2008, vol 118, p. 413-420.
- ✓ Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow ? Lancet 2001;357:539-45.
- ✓ Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow ? Lancet 2001;357:539-45

- 
- ✓ Carroll M. The complement system in regulation of adaptative immunity. *Nat Immunol*, 2004, vol 23, p. 981-86
  - ✓ CHATENOU, et BACH. *Immunologie - 6e édition*. Lavoisier, 2012.pg 19.
  - ✓ Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. (2001). Endothelial cell apoptosis : biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*; 33 : 1673-90.
  - ✓ Cibor D., Domagala-Rodacka R., Rodacki T., Jurczyszyn A., Mach T., Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases : Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*, 2016, vol 22, p.1067-1077.
  - ✓ Collège Français des Pathologistes (CoPath), *La réaction inflammatoire. Les inflammations*, Date de création du document 2011\_2012,p4,p6.
  - ✓ Clos J. (2012). *Immunité chez les animaux et les végétaux*. Lavoisier. Paris : 291-292.
  - ✓ Cui J., Chen Y., Wang H Y., Wang R F. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014, vol 10, n°11, p. 3270-3285
  - ✓ Duyckarts Ch, Ouret P, Hauw J. (2002). Chapitre 13 : l'inflammation. *Cours Anatomie Pathologique PCEM2*. Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 60-98.
  - ✓ Eddy A A. Progression in chronic kidney disease. *Adv.Chronic Kidney Dis*, 2005, vol 12, p. 353– 365
  - ✓ Ehrnthaller C., Ignatius A., Gebhard F., Huber-lang M. New Insights of an Old Defense System : Structure, Fonction, and Clinical Relevance of the Complement System. *Mol Med*, 2011, vol 17, p. 317-29.
  - ✓ Godesky F (2014). *Métabolisme de l'acide Arachidonique*. Lyon Sud, p. 1-50.
  - ✓ Fullerton, J. N. & Gilroy, D. W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 551–567 (2016).
  - ✓ Gonzalez-Amaro R., Diaz-Gonzalez F., Danchez-Miadrid F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*, 1998, Vol 56, p. 977-88.

- 
- ✓ Guo R., Ward P. Role of c5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*, 2005, vol 23, p. 82152.
  - ✓ Harris SG., Padilla J., Koumas L. et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002, vol 23, p. 144-150.
  - ✓ Hillaire S., Dominique VALLA, (1996). Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. *Hépto-Gastro.* 3, 5, 377-83.
  - ✓ Keystone E C., Ware C F. Tumor Necrosis Factor and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *The Journal of Rheumatology*, 2010, vol 37, p. 27-39.
  - ✓ Lacquemant Corinne, Francis Vasseur, Frederic Lepretre, Philippe Froguel, (2003). Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Med Scien*; 19: 809-17.
  - ✓ Laporte F (2007). *Biochimie structurale-Biochimie des lipides*. Grenoble : MED@TICE PCEM1, p. 1-15.
  - ✓ La réaction inflammatoire. *Les inflammations*, Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2011\_2012.
  - ✓ Laydyarts P M., Whelan A., Fanger M W. *Essentiel en immunologie*. Edition Berti, 2000, Vol 107, p. 139-145.
  - ✓ Mengual R (2012). *Métabolisme des Eicosanoïdes*. Alistair Baber, p. 1-11.
  - ✓ Miossec Pierre, ( 2003). *Physiopathologie de l'inflammation*. *Revue du praticien*; 53 : 1-6.
  - ✓ Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002, vol 420, p. 846-852.
  - ✓ <https://nutrixeal-info.fr/index/reaction-inflammatoire/Nuteixeal-Info> 2021.
  - ✓ Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.( 1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*; 100 : 2473-6.
  - ✓ Parag J, Ravindra P, Shiv Shankar S. (2014). *Inflammation: Natural Resources and its Applications*. Springer : 156.
  - ✓ Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of

eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters. *Vet Res Commun*, 2005, vol 29, p. 281-286.

- ✓ Poitou C., K. Clément, (2005). Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ? inflammation et obésité; 1-6.
- ✓ Postiaux G. (2016). Kinésithérapie et Bruit Respiratoire : Nouveau Paradigme. Nourrisson, Enfant, Adulte, Bruxelles-Belgique : De Boek Supérieur : 48.
- ✓ Pretolani M., Vargaftig B. Rôle du PAF-acéther dans les réactions inflammatoires et allergiques. *médecine/sciences*, 1987, Vol 3, p.508-514.
- ✓ Rousselet M C., Vignaud J M., Hofman P., Chatelet F P. Inflammation et pathologie inflammatoire. *AFECAP*, 2005, p. 1-57.
- ✓ Sontage S, (1977). L'inflammation et Les Mécanismes de Réparation Tissulaire. *The Five Cardinal Signs of Inflammation*, 2016-2017 .1-60.
- ✓ Stevens, Alan, James Lowe, et Barbara Young. Anatomie pathologique. De Boeck Supérieur, 2004.
- ✓ Walport M. Advance in immunology : complement (first of two parts). *N Engl J Med*, 2001, vol 344, p. 1058-66.
- ✓ Weill, Bernard, et Frédéric Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur, 2003.
- ✓ Weill B., Batteux F., Dhainaut J (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Paris : Eds, p. 12-23-71.
- ✓ Zerbato M. (2010). Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie Doctorat d'état en Pharmacie Université Henri Poincaré – Nancy : 1.

#### مراجع العلاقة بين الالتهاب والإجهاد التأكسدي

- ✓ Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *l'actualité chimique*, 2003, p. 108-115.

- ✓ Gutteridge J M., Rowley D A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts. Detection of 'catalytic' iron and anti-oxidant activity in extracellular fluids. *Biochem J*, 1982, vol 206, p. 605-609.
- ✓ Gutteridge J M., Wilkins S. Copper salt-dependent hydroxyl radical formation. Damage to proteins acting as antioxidants. *Biochim Biophys Acta*, 1983, vol 759, p. 38-41.
- ✓ Halliwell B., Gutteridge J M C (2008). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Edition. Oxford University Press.
- ✓ Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J J. The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS. *Brain Sci*, 2016, vol 6, p.1-14.
- ✓ Moran G., Folch H. Recurrent airway obstruction in horses—an allergic inflammation : a review. *Veterinari Medicina*, 2011, vol 56, n 1, p. 1–13.
- ✓ Précourt L P. Rôles et régulation des enzymes antioxydantes paraoxonases au niveau intestinal et implication dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Thèse de Doctorat en nutrition : Université Montréal, 2011.
- ✓ Rahman I., Adcock I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 2006, vol 28, p.219-242.
- ✓ Sagai M., Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress. *Medical Gas Research*, 2011, vol 1, p. 29.

#### مراجع العلاقة بين الغدة الدرقية والإجهاد التأكسدي

- ✓ Delattre, J., Beaudoux, J.-L. & Bonnefont-Rousselot, D. (2005) Radicaux libres et stress oxydant (aspects biologiques et pathologiques).
- ✓ Donald Armstrong (2002). *Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols*. Springer Science & Business Media. ISBN 978-1-59259-173-2.
- ✓ Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.-O., Charlier, C. & Chapelle, J.-P. (2007) Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62, 628-638

- 
- ✓ [https://thyroidproblemsdoctor.com/hypothyroidism-and-oxidative-stress-part-2-tte69./](https://thyroidproblemsdoctor.com/hypothyroidism-and-oxidative-stress-part-2-tte69/)
  - ✓ Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 6757154, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6757154>
  - ✓ Holmstrom, K. & Finkel, T. (2014) Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15, 411-421.
  - ✓ Klein, I. & Danzi, S. (2007) Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116, 1725-1735. Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., et al. (2002) Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 347, 1483-1492
  - ✓ Liakopoulos, V., Dovas, S., Simopoulou, T., Zarogiannis, S., Giannopoulou, M., Kourti, P., et al. (2009) Acute renal failure: a rare presentation of hypothyroidism. *Renal failure*, 31, 323326.
  - ✓ Nakajima, K., Nakano, T. & Tanaka, A. (2006) The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 367, 36-47.
  - ✓ Nøhr, S. B., Jørgensen, A., Pedersen, K. M. & Laurberg, P. (2000) Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 3191-3198.
  - ✓ Piketty, M. L. (2001) *Physiologie de la thyroïde. Biochimie Structurale Métabolique Et Clinique*, 2ème Edition, 569-585.
  - ✓ Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, et al.— Relationship between oxidative stress and the taking of oral contraceptives in women aged 40-48 years. *Human Reprod*, 2007, in press.
  - ✓ *International Journal of Molecular Sciences*, Received: 30 May 2019; Accepted: 8 July 2019; Published: 10 July 2019, pp4

- ✓ Venditti, P., Puca, A. & Di Meo, S. (2003) Effects of thyroid state on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by rat heart mitochondria: sites of production with complex I-and complex II-linked substrates. *Hormone and metabolic research*, 35, 55-61.

#### مراجع العلاقة بين الالتهاب والغدة الدرقية

- ✓ Bottazzo GF, Pujol-Borell R, Hanafusa T, Feldmann M: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet*. 1983, 2: 1115-1118. 10.1016/S0140-6736(83)906293.
- ✓ Dimitry A.Chistyakova1Kirill V.Savost'anovaRustam I.TurakulovbValery V.Nosikova ,2000. Genetic Determinants of Graves Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*.Volume 71, Issues 1–2, Pages 66-69.
- ✓ Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M., Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A: Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997, 275: 960-963.
- ✓ Giordano C, Richiusa P, Bagnasco M, Pizzolanti G, Di Blasi F, Sbriglia MS, Mattina A, Pesce G, Montagna P, Capone F, Misiano G, Scorsone A, Pugliese A, Galluzzo A: Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2001, 11: 233-244. 10.1089/105072501750159615.
- ✓ Karim CHAJ, 2013. La maladie de Basedow: rôle du système immunitaire.Licence d'études fondamentales en sciences de la vie biologie cellulaire et moléculaire. Université Abdelmalek Essaàdi ; faculté des sciences Tétouan
- ✓ M. Gietka-Czernel, « The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases », *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.*, vol. 16, no 2, p. 33-37, juin 2017 (consulté pour la dernière fois en mai 2019)

- 
- ✓ Limachi F, Basso S: Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid*. 2002, 12: 27-34. 10.1089/105072502753451931.
  - ✓ Martin A, Davies TF: T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid*. 1992, 2: 247-261.
  - ✓ Eguchi K: Apoptosis in autoimmune diseases. *Intern Med*. 2001, 40: 275-284.
  - ✓ Stassi G, De Maria R: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2002, 21: 195-204. 10.1038/nri750.
  - ✓ Salmaso C, Bagnasco M, Pesce G, Montagna P, Brizzolara R, Altrinetti V, Richiusa P, Galluzzo A, Giordano C: Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002, 966: 496-501.
  - ✓ SANOGO NANA DEMBELE,2020. THYROIDITES : ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE SERVICE DE MEDECINE ET D'ENDOCRINOLOGIE DE L'HOPITAL DU MALI. UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO.(Mali)
  - ✓ Tunbridge WM, Vanderpump MP: Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000, 29: 239-253.
  - ✓ Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977, 7: 481-493
  - ✓ Vanderpump MP, Tunbridge WM: Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002, 12: 839-847. 10.1089/105072502761016458.

- ✓ Vasu C, Gorla SR, Prabhakar BS: Targeted engagement of CTLA-4 prevents autoimmune thyroiditis. Int Immunol. 2003, 15: 641-654. 10.1093/intimm/dxg061.
- ✓ Valentina Guarinoa .Maria Domenica .Castellonea Elvira .Avillaa Rosa .Marina Melillo,2010. Thyroid cancer and inflammation. Molecular and Cellular Endocrinology. Volume 321, Issue 1, Pages 94-10.
- ✓ Wan Q, Shah R, Panos JC, Giraldo AA, David CS, Kong YM: HLA-DR and HLA-DQ polymorphism in human thyroglobulin-induced autoimmune thyroiditis: DR3 and DQ8 transgenic mice are susceptible. Hum Immunol. 2002, 63: 301-310. 10.1016/S0198-8859(02)00360-9.
- ✓ Weetman AP: Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. Eur J Endocrinol. 2003, 148: 1-9. 10.1530/eje.0.1480001.
- ✓ Wang C, Crapo LM: The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997, 26: 189-218.
- ✓ Y. BANDO, Y. NAGAI, Y. USHIOGI, D. TOYA, N. TANAKA, and M. FUJISAWA ,1999. Development of Graves' Hyperthyroidism from Primary Hypothyroidism in a Case of Thyroid Hemiagenesis Vol.9. La maladie de Basedow: rôle du système immunitaire

### مراجع النباتات الطبية

- ✓ عبد الستار عبد الله كركجي & عبد الحميد يونس. 1997. زراعة النباتات الطبية في العراق. جامعة بغداد. كلية الزراعة. مطبعة الزهراء ابو غريب. صفحة 7
- أحمد عيسى بك، 1931. معجم أسماء النبات. وزارة المعارف العمومية. القاهرة. الطبعة الأولى. ص190

- 
- ✓ Bharthi, V., Kavya, N., Shubhashree, M.N., Bhat, S.2021. Herbal approach to management of thyroid disease - A review. Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine. Volume 3, Issue 1, Pages 48-52.
  - ✓ Chandra P. Kuniyal, Yashwant S. Rawat, Santaram S. Oinam, Jagdish C. Kuniyal and Subhash C. R. Vishvakarma (2005). "Kuth (Saussurea lappa) cultivation in the cold desert environment of the Lahaul valley, northwestern Himalaya, India: arising threats and need to revive socio-economic values". Biodiversity and Conservation
  - ✓ Caldwell, Robert (1998-01-01). A Comparative Grammar of the Dravidian Or South-Indian Family of Languages. Asian Educational Services
  - ✓ Eric Yarnell, Kzthy Abascal., 2006. Botanical Medicine for thyroid Regulation : alternative & complementary therapies :107-112
  - ✓ A Gupta, S Wamankar, B Gidwani, CD Kaur - Int J Pharm Biol Sci, 2016. Herbal drugs for thyroid treatment. int.j.pharm.biol.sci.,6(1)(2016).page.62-70.
  - ✓ . معرف مكتبة تراث التنوع البيولوجي: Species Plantarum كارولوس ليننيوس. 1753. .  
المجلد: 2 — الصفحة: <https://biodiversitylibrary.org/page/359018997>
  - ✓ Khaled Taïbi , Leila Ait Abderrahim, Fatima Helal , Khalida Hadji. Ethnopharmacological study of herbal remedies used for the management of thyroid disorders in Algeria. Saudi Pharmaceutical Journal. Volume 29, Issue 2021, Pages 43-52.
  - ✓ Mia Kim<sup>1</sup> and Byung-Cheol Lee.2019. Therapeutic Effect of Scutellaria baicalensis on L-Thyroxine-Induced Hyperthyroidism Rats. Volume 2019 |Article ID 3239649 | <https://doi.org/10.1155/2019/3239649>.
  - ✓ Shokri, Z., Khoshbin, M., Koohpayeh, A., Abbasi, N., Bahmani, F., Rafieian-Kopaei, M., Beyranvand, F. 2018. Thyroid diseases: Pathophysiology and new hopes in treatment with medicinal plants and natural antioxidants. International Journal of Green Pharmacy. Volume 12, Issue 3 , Pages S473-S482.

- ✓ Verma, P., Jameel, K.2014. Studies on traditional treatment of thyroid by the tribals of Chitrakoot District. Uttar Pradesh Int. J. Sci. Res. Volume 3, Issue 10, Pages 1370-1373.
- ✓ Thomas Silberfeld,2012. Classification of Brown Algae (Ochrophyta, Phaeophyceae). 2: العدد: 156-117 . الصفحة: 35 . المجلد: 2 .  
Cryptogamie Algologie . نشر في ✓  
<https://dx.doi.org/10.7872/CRYA.V35.ISS2.2014.117>

### مراجع الفصل الخامس

#### فيروس 2- SARS-COV والغدة الدرقية

- ✓ Hrycek, Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with primary hypothyroidism, Folia Biol. (Praha) 39 (6) (1993) 304–310.
- ✓ A.J. Klecha, A.M. Genaro, G. Gorelik, M.L. Barreiro Arcos, D.M. Silberman, M. Schuman, S.I. Garcia, C. Pirola, G.A. Cremaschi, Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway, J. Endocrinol. 189 (1) (2006) 45–55.
- ✓ A.J. Klecha, A.M. Genaro, A.E. Lysionek, R.A. Caro, A.G. Coluccia, G.A. Cremaschi, Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis, Int. J. Immunopharm. 22 (7) (2000) 491–500.
- ✓ A.B. Docherty, E.M. Harrison, C.A. Green, H.E. Hardwick, R. Pius, L. Norman, K.A. Holden, J.M. Read, F. Dondelinger, G. Carson, L. Merson, J. Lee, D. Plotkin, L. Sigfrid, S. Halpin, C. Jackson, C. Gamble, P.W. Horby, J.S. Nguyen-Van-Tam, A. Ho, C.D. Russell, J. Dunning, P.J. Openshaw, J.K. Baillie, M.G. Semple, I.C. investigators, Features of 20133 UK patients in hospital with

- covid-19 using .the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study, *BMJ* 369 (2020) 1–12.
- ✓ Arduc, S. Isik, U. Ozuguz, Y.A. Tutuncu, F.K. Kucukler, H.N. Ozcan, D. Berker, S. Guler, Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance, *Endocr. Res.* 39 (3) (2014) 99–104.
  - ✓ Gursoy, Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance, *Med. Hypotheses* 74 (1) (2010) 35–36.
  - ✓ A.S. Laulund, M. Nybo, T.H. Brix, B. Abrahamsen, H.L. Jorgensen, L. Hegedus, Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality: the openthyro Register Cohort, *PloS One* 9 (10) (2014), e110437.
  - ✓ A.J. Klecha, A.M. Genaro, A.E. Lysionek, R.A. Caro, A.G. Coluccia, G.A. Cremaschi, Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis, *Int. J. Immunopharm.* 22 (7) (2000).491–500.
  - ✓ A.R. Shaha, Thyroid surgery during COVID-19 pandemic: principles and philosophies, *Head Neck* 42 (6) (2020) 1322–1324.
  - ✓ Nair, C. Jayakumari, P.K. Jabbar, R.V. Jayakumar, N. Raizada, A. Gopi, G.S. George, T.P. Seena, Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Thyroid Res.* 5386129 (2018) 1–7.
  - ✓ A.D. Toft, N.A. Boon, Thyroid disease and the heart, *Heart* 84 (4) (2000) 455–460.
  - ✓ A.R. Cappola, P.W. Ladenson, Hypothyroidism and atherosclerosis, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 88 (6) (2003) 2438–2444.
  - ✓ A.A. Caruso, A. Del Prete, A.I. Lazzarino, Hydrogen peroxide and viral infections: a literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic, *Med. Hypotheses* 144 (2020) 109910.
  - ✓ *Am. J. Physiol* ,2021 .lung cell Mol physiol ; the pathophysiology of covid 19 and SARS \_COV\_2 infection

- 
- ✓ Abassi, Z.; Knaney, Y.; Karram, T.; Heyman, S.N. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front. Immunol.* 2020, 11, 1312.
  - ✓ Poljsak, I. Milisav, NADp as the link between oxidative stress, inflammation, caloric restriction, exercise, DNA repair, longevity, and health span, *Rejuvenation Res.* 19 (5) (2016) 406–415.
  - ✓ By Benedette Cuffari, M.Sc. Reviewed by Emily Henderson B.Sc. 2021. What are Spike Proteins?. *Science in Toxicology* with two minors in Spanish and Chemistry.
  - ✓ C.D. Heer, D.J. Sanderson, Y.M.O. Alhammad, M.S. Schmidt, S.A.J. Trammell, S. Perlman, M.S. Cohen, A.R. Fehr, C. Brenner, Coronavirus and PARP expression dysregulate the NAD Metabolome: a potentially actionable component of innate immunity, *BioRxiv* (2020).
  - ✓ C.M. Rhee, The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 23 (5) (2016) 407–415.
  - ✓ Franceschi, P. Garagnani, C. Morsiani, M. Conte, A. Santoro, A. Grignolio, D. Monti, M. Capri, S. Salvioli, The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates, *Front. Med.* 5 (2018) 61.
  - ✓ Lauridsen, From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system, *Poultry Sci.* 98 (10) (2019) 4240–4246.
  - ✓ Wang, The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases, *J Diabetes Res.* 390534 (2013) 1–9.
  - ✓ Campbell, G.R.; Spector, S.A. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathog.* 2012, 8, e1002689. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
  - ✓ congenital hypothyroidism in children in Yazd, Central Iran, Iran. *J. Public Health* (2013) 1016–1020.

- 
- ✓ Han, X. He, X. Xia, Y. Li, X. Shi, Z. Shan, W. Teng, Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *PloS One* 10 (8) (2015), e0135233.
  - ✓ Lencu, T. Alexescu, M. Petrulea, M. Lencu, Respiratory manifestations in endocrine diseases, *Clujul Med.* 89 (4) (2016) 459–463.
  - ✓ C.M. Laroche, T. Cairns, J. Moxham, M. Green, Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness, *Am. Rev. Respir. Dis.* 138 (2) (1988) 472–474.4.
  - ✓ Perrotta, M. Buldorini, E. Assi, D. Cazzato, C. De Palma, E. Clementi, D. Cervia, The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: protective role during inflammation, *Am. J. Pathol.* 184 (1) (2014) 230–247.
  - ✓ Kibirige, K. Luzinda, R. Ssekitoleso, Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective, *Thyroid Res.* (2013) .
  - ✓ D.T. Ertugrul, A. Gursoy, M. Sahin, A.D. Unal, B. Pamuk, Z. Berberoglu, S. Ayturk, N.B. Tutuncu, N.G. Demirag, Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism, *J. Natl. Med. Assoc.* 100 (4) (2008) 401–405
  - ✓ E.H. Elgazar, N.E. Esheba, S.A. Shalaby, W.F. Mohamed, Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metabol. Syndrome* 13 (4) (2019) 2513–2517.
  - ✓ E.A. Basak, J.W.M. van der Meer, D.P. Hurkmans, M.W.J. Schreurs, E. Oomen-de Hoop, A.A.M. van der Veldt, S. Bins, A. Joosse, S.L.W. Koolen, R. Debets, R.P. Peeters, J. Aerts, R.H.J. Mathijssen, M. Medici, Overt thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies predict response to anti-PD-1 immunotherapy in cancer patients, *Thyroid* 30 (7) (2020) 966–973.
  - ✓ Berta, I. Lengyel, S. Halmi, M. Zrinyi, A. Erdei, M. Harangi, D. Pall, E.V. Nagy, M. Bodor, Hypertension in thyroid disorders, *Front. Endocrinol.* 10 (482) (2019)1–11.

- 
- ✓ E.R. Ali, Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders, *Egypt J. Bronchol.* 10 (2016) 337–347
  - ✓ E.A. Calder, W.J. Penhale, D. McLeman, E.W. Barnes, W.J. Irvine, Lymphocyte-dependent antibody-mediated cytotoxicity in Hashimoto thyroiditis, *Clin. Exp. Immunol.* 14 (2) (1973) 153–158.
  - ✓ E.L. Jara, N. Munoz-Durango, C. Llanos, C. Fardella, P.A. Gonzalez, S.M. Bueno,
  - ✓ A.M. Kalergis, C.A. Riedel, Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin, *Immunol. Lett.* 184 (2017) 76–83. F.C. Camini, C.C. da Silva Caetano, L.T. Almeida, C.L. de Brito Magalhaes, Implications of oxidative stress on viral pathogenesis, *Arch. Virol.* 162 (4) (2017) 907–917.
  - ✓ F.A. Coller, C.B. Huggins, Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy, *Ann. Surg.* 86 (6) (1927) 877–884.
  - ✓ F.L. Velayoudom, P.S. Alwis Wijewickrama, H.I. Ranathunga, N. Somasundaram, Endocrine vigilance in COVID-19, *J. Pakistan Med. Assoc.* 70 (Suppl 3) (2020) S83–S86 (5).
  - ✓ Brandt, D. Almind, K. Christensen, A. Green, T.H. Brix, L. Hegedus, Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a Danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 97 (11) (2012) 4123–4129.
  - ✓ F.J. Martinez, M. Bermudez-Gomez, B.R. Celli, Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction, *Chest* 96 (5) (1989) 1059–1063.
  - ✓ Osman, J.A. Franklyn, R.L. Holder, M.C. Sheppard, M.D. Gammage, Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (1) (2007) 71–81.
  - ✓ Basu, A. Mohapatra, Interactions between thyroid disorders and kidney disease, *Ind. J. Endocrinol. Metabol.* 16 (2) (2012) 204–213.

- 
- ✓ Radetti, A. Zavallone, L. Gentili, P. Beck-Peccoz, G. Bona, Foetal and neonatal thyroid disorders, *Minerva Pediatr.* 54 (5) (2002) 383–400.
  - ✓ GEBOR SPEER. PETER DOMOGYI, 2019.REVIEW THYROID COMPLICATION OF SARS ANS CORONAVIRUS DISEAS
  - ✓ Giovanni A. Rossi, Oliviero Sacco, Enrica Mancino, Luca Cristiani, and Fabio Midulla from Rossi, G.A., Sacco, O., Mancino, E. et al. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection* 48, 665–669 (2020). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01486-5> with UploadWizard
  - ✓ Hidefumi Inaba, Toru Aizawa,2019. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Copyright © 2021 Inaba and Aizawa.
  - ✓ H.M. Zhang, Q.W. Feng, Y.X. Niu, Q. Su, X. Wang, Thyroid nodules in type 2 diabetes mellitus, *Curr. Med. Sci.* 39 (4) (2019) 576–581.
  - ✓ Ezeani, S. Ogbonna, Burden of thyroid dysfunction among type 2 Diabetes mellitus patients with emphasis on its prevalence and pattern of presentation: a Case Controlled Study, *Curr. Diabetes Rev.* (2020).
  - ✓ I.R. Buschmann, A. Bondke, T. Elgeti, Y. Kuhnle, R. Dietz, M. Mockel, Positive cardiac troponin I and T and chest pain in a patient with iatrogenic hypothyroidism and no coronary artery disease, *Int. J. Cardiol.* 115 (2) (2007) e83–e85.
  - ✓ Saito, K. Ito, T. Saruta, Hypothyroidism as a cause of hypertension, *Hypertension* 5 (1) (1983) 112–115.
  - ✓ Saito, K. Ito, T. Saruta, Hypothyroidism as a cause of hypertension, *Hypertension* 5 (1) (1983) 112–115
  - ✓ Mascanfroni, M. Montesinos Mdel, S. Susperreguy, L. Cervi, J.M. Iarregui,
  - ✓ V.D. Ramseyer, A.M. Masini-Repiso, H.M. Targovnik, G.A. Rabinovich,
  - ✓ C.G. Pellizas, Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine, *FASEB J.* 22 (4) (2008) 1032–1042.

- 
- ✓ J.N. Rezzonico, M. Rezzonico, E. Pusiol, F. Pitoia, H. Niepomniszcz, Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 7 (4) (2009) 375–380.
  - ✓ Gomez-Izquierdo, K.B. Filion, J.F. Boivin, L. Azoulay, M. Pollak, O.H.Y. Yu, Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review, *BMC Endocr. Disord.* 20 (83) (2020) 1–10
  - ✓ J.R. Klein, The immune system as a regulator of thyroid hormone activity, *Exp. Biol. Med.* 231 (3) (2006) 229–236.
  - ✓ Roy, J. Lefebvre, R. Maltais, D. Poirier, Inhibition of dehydroepiandrosterone sulfate action in androgen-sensitive tissues by EM-1913, an inhibitor of steroid sulfatase, *Mol. Cell. Endocrinol.* 376 (1-2) (2013) 148–155.
  - ✓ Szabo, G. Foris, E. Mezosi, E.V. Nagy, G. Paragh, I. Sztojka, A. Leovey, Parameters of respiratory burst and arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104 (2) (1996) 172–176.
  - ✓ Vondra, J. Vrbikova, K. Dvorakova, Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus, *Minerva Endocrinol.* 30 (4) (2005) 217–236.
  - ✓ Pillay, Congenital hypothyroidism and immunodeficiency: evidence for an endocrine-immune interaction, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 11 (6) (1998) .757–761.
  - ✓ Zimmerman, Pulmonary complications of endocrine diseases. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, sixth ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016, pp. 1671–1678, chapter 95.
  - ✓ Liu, W.C.; Zheng, C.M.; Lu, C.L.; Lin, Y.F.; Shyu, J.F.; Wu, C.C.; Lu, K.C. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta* 2015, 450, 135–144. [Google Scholar] [CrossRef]

- 
- ✓ Wei, S. Sun, C.H. Xu, J. Zhang, Y. Xu, H. Zhu, S.C. Peh, C. Korteweg, M.A. McNutt, J. Gu, Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome, *Hum. Pathol.* 38 (1) (2007) 95–102.
  - ✓ L.H. Mariani, J.S. Berns, The renal manifestations of thyroid disease, *J. Am. Soc.Nephrol.* 23 (1) (2012) 22–26.
  - ✓ MED\_J. 2020.COVID 19 COMPLICATED BY HASHIMOTO THYROIDITIS
  - ✓ Mei-Yue Wang†, Rong Zhao†, Li-Juan Gao, Xue-Fei Gao, De-Ping Wang\* and Ji-Min Cao.2020.SARS-CoV-2 Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development.Key Laboratory of Cellular Physiology at Shanxi Medical University, Ministry of Education, Key Laboratory of Cellular Physiology of Shanxi Province, and the Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, China.
  - ✓ Ordooei, A. Rablei, R. Soleimanizad, F. Mirjalili, Prevalence of permanent
  - ✓ Costilla, R. Macri Delbono, A. Klecha, G.A. Cremaschi, M.L. Barreiro Arcos,Oxidative stress produced by hyperthyroidism status induces the antioxidant enzyme transcription through the activation of the Nrf-2 factor in lymphoid tissues of Balb/c mice, *Oxidative Med. Cell Long* 2019 (2019) 7471890.
  - ✓ M.A. Beck, J. Handy, O.A. Levander, The role of oxidative stress in viral infections,*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917 (2000) 906–912.
  - ✓ [M.P. Ntyonga-Pono, COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *Pan Afr. Med. J.* 35 (Suppl 2) (2020) 12.
  - ✓ M.D. Daugherty, J.M. Young, J.A. Kerns, H.S. Malik, Rapid evolution of PARP genes suggests a broad role for ADP-ribosylation in host-virus conflicts, *PLo Genet.* 10 (5) (2014), e1004403.
  - ✓ Hage, M.S. Zantout, S.T. Azar, Thyroid disorders and diabetes mellitus, *J. Thyroid Res.* 439463 (2011) 1–7.

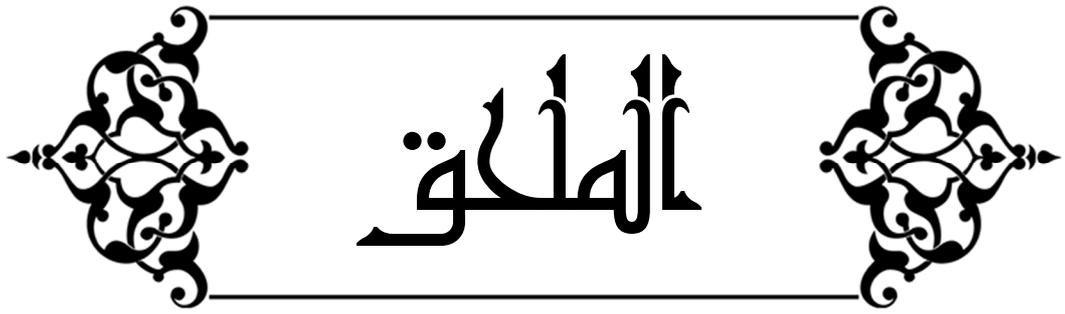
- 
- ✓ M.B. Goldman, R.R. Monson, F. Maloof, Cancer mortality in women with thyroid disease, *Can. Res.* 50 (8) (1990) 2283–2289.
  - ✓ M. Dorr, H. Volzke, Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction, *Minerva Endocrinol.* 30 (4) (2005) 199–216.
  - ✓ M. von Hafe, J.S. Neves, C. Vale, M. Borges-Canha, A. Leite-Moreira, The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease, *Endocr. Connect.* 8 (5)(2019) R76–R90.
  - ✓ M. Weiner, A. Chausow, P. Szidon, Reversible respiratory muscle weakness in hypothyroidism, *Br. J. Dis. Chest* 80 (4) (1986) 391–395.
  - ✓ M.D.M. Montesinos, C.G. Pellizas, Thyroid hormone action on innate immunity, *Front. Endocrinol.* 10 (350) (2019) 1–9.
  - ✓ Merad, M.; Martin, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020
  - ✓ Farina, G.A. Ramirez, R. De Lorenzo, L. Di Filippo, C. Conte, F. Ciceri, A.A. Manfredi, P. Rovere-Querini, COVID-19: pharmacology and kinetics of viral clearance, *Pharmacol. Res.* 161 (2020) 105114.
  - ✓ N.M. Siafakas, V. Salesiotou, V. Filaditaki, N. Tzanakis, N. Thalassinou, D. Bouros, Respiratory muscle strength in hypothyroidism, *Chest* 102 (1) (1992) 189–194.
  - ✓ P.S.K. Chaitanya, V. Suresh, A. Mohan, A. Sachan, Respiratory dysfunction in hypothyroidism, *J. Clin. Sci. Res.* 8 (2019) 89–94.
  - ✓ P.S. Schoenfeld, J.W. Myers, L. Myers, J.C. LaRocque, Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism, *South. Med. J.* 88 (3) (1995) 347–349.
  - ✓ De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen, P. Luly, F.B. Davis, P.J. Davis, Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level, *Thyroid* 21 (8) (2011) 879–890.
  - ✓ Reyfman, P.A.; Walter, J.M.; Joshi, N.; Anekalla, K.R.; McQuattie-Pimentel, A.C.; Chiu, S.; Fernandez, R.; Akbarpour, M.; Chen, C.I.; Ren, Z.; et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Human Lung Provides Insights into the

- 
- Pathobiology of Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019, 199, 1517–1536.
- ✓ Kadiyala, R. Peter, O.E. Okosieme, Thyroid dysfunction in patients with
  - ✓ diabetes: clinical implications and screening strategies, *Int. J. Clin. Pract.* 64 (8)(2010) 1130–1139.
  - ✓ R.W. Flynn, T.M. Macdonald, R.T. Jung, A.D. Morris, G.P. Leese, Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 91 (6) (2006) 2159–2164.
  - ✓ Desailoud, D. Hober, Viruses and thyroiditis: an update, *Virology* 6 (5) (2009) 1–14.
  - ✓ R.J. Holley, S.M. Ellison, D. Fil, C. O'Leary, J. McDermott, N. Senthivel, A.W.W. Langford-Smith, F.L. Wilkinson, Z. D'Souza, H. Parker, A. Liao, S. Rowston, H.F.E. Gleitz, S.H. Kan, P.I. Dickson, B.W. Bigger, Macrophage enzyme and reduced inflammation drive brain correction of mucopolysaccharidosis IIIB by stem cell gene therapy, *Brain: J. Neurol.* 141 (1)(2018) 99–116.
  - ✓ Chadarevian, E. Bruckert, A. Ankri, I. Beucler, P. Giral, G. Turpin, Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels, *Thromb. Haemostasis* 79 (1) (1998) 99–103.
  - ✓ R. Chadarevian, E. Bruckert, P. Giral, G. Turpin, Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels, *Blood Coagul. Fibrinolysis: Int. J. Haemostasis Thromb.* 10 (8) (1999) 481–486.
  - ✓ S.U. Ogbonna, I.U. Ezeani, C.I. Okafor, S. Chinenye, Association between glycemic status and thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 12 (2019) 1113–1122.
  - ✓ Sungnak, W.; Huang, N.; Becavin, C.; Berg, M.; Queen, R.; Litvinukova, M.; Talavera-Lopez, C.; Maatz, H.; Reichart, D.; Sampaziotis, F.; et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020, 26, 681–687.

- 
- ✓ Supekar, N. T. et al. (2020). SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Is Decorated With Multiple N- And O-Glycans. bioRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.269043>.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.269043v1>.
  - ✓ Chattopadhyay, D.K. Sahoo, U. Subudhi, G.B.N Chainy, Differential expression profiles of antioxidant enzymes and glutathione redox status in hyperthyroid rats: A temporal analysis, *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 146 (2007) 383–391.
  - ✓ Sims, A.C.; Baric, R.S.; Yount, B.; Burkett, S.E.; Collins, P.L.; Pickles, R.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: Role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005, 79, 15511–15524.
  - ✓ S.R. Khan, L. Chaker, R. Ruiters, J.G. Aerts, A. Hofman, A. Dehghan, O.H. Franco, B.H. Stricker, R.P. Peeters, Thyroid function and cancer risk: the rotterdam study, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 101 (12) (2016) 5030–5036.
  - ✓ S. Ji, C. Jin, S. Hoxtermann, W. Fuchs, T. Xie, X. Lu, H. Wu, L. Cheng, A. Skaletz-Rorowski, N.H. Brockmeyer, N. Wu, Prevalence and influencing factors of thyroid dysfunction in HIV-infected patients, *BioMed Res. Int.* 2016 (2016) 3874257.
  - ✓ S. Mostafaei, M. Keshavarz, J. Sadri Nahand, R. Farhadi Hassankiadeh, M. Moradinazar, M. Nouri, F. Babaei, M. Ahadi, M. Payandeh, A. Salari Esker, S. Hajjighadimi, H. Mirzaei, M. Moghoofei, Viral infections and risk of thyroid K. Kumari et al. *Heliyon* 6 (2020) e057110 cancer: a systematic review and empirical bayesian meta-analysis, *Pathol. Res. Pract.* 216 (4) (2020) 152855.
  - ✓ S. Yuan, S. Kar, M. Vithayathil, P. Carter, A.M. Mason, S. Burgess, S.C. Larsson, Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: a two-sample Mendelian randomization study, *Int. J. Cancer* 147 (2020) 1895–1903.
  - ✓ S.K. Iyer, S.K. Menon, B. Bahuleyan, An analysis of dynamic pulmonary functions of hypothyroid patients, *J. Clin. Diagn. Res.* 11 (3) (2017) CC10–CC12.

- 
- ✓ S.H. Sadek, W.A. Khalifa, A.M. Azoz, Pulmonary consequences of hypothyroidism, *Ann. Thorac. Med.* 12 (3) (2017) 204–208.
  - ✓ S.S. Birring, A.J. Morgan, B. Prudon, T.M. McKeever, S.A. Lewis, J.F. Falconer Smith, R.J. Robinson, J.R. Britton, I.D. Pavord, Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease, *Thorax* 58 (6) (2003) 533–536.
  - ✓ S. Roel, O. Punyabati, L. Prasad, R. Salam, K. Ningshen, A.J. Shimray, M.A. Sangma, H. Hungyo, A.N. Devi, Assessment of functional lung impairment in hypothyroidism, *IOSR J. Dental Med. Sci. (IOSR-JDMS)* 13 (9) (2014) 4–7.
  - ✓ T.V. Tran, C.M. Kitahara, F. de Vathaire, M.C. Boutron-Ruault, N. Journy, Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis, *Endocr.Relat. Cancer* 27 (4) (2020) 245–259
  - ✓ Fernandez, L.A. Videla, On the mechanism of thyroid hormone-induced respiratory burst activity in rat polymorphonuclear leukocytes, *Free Radic. Biol. Med.* 19 (3) (1995) 359–363.
  - ✓ Violi, F.; Oliva, A.; Cangemi, R.; Ceccarelli, G.; Pignatelli, P.; Carnevale, R.; Cammisotto, V.; Lichtner, M.; Alessandri, F.; De Angelis, M.; et al. Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biol.* 2020, 36, 101655. [Google Scholar] [CrossRef]
  - ✓ Wu, H.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Xu, F.; Chen, J.; Duan, L.; Zhang, T.; Wang, J.; Zhang, F. Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation, a novel anti-thrombus insight of nattokinase by inhibiting LPS-induced inflammation and oxidative stress. *Redox Biol.* 2020, 32, 101500. [Google Scholar] [CrossRef]
  - ✓ Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020, 94. [Google Scholar] [CrossRef]

- 
- ✓ X.S. Weibin Wang, Yongfeng Ding, Weina Fan, Junwei Su, Zhendong Chen, Hong Zhao, Kaijin Xu, Qin Ni, Xiaowei Xu, Yunqing Qiu, Lisong Teng, Thyroid function abnormalities in COVID-19 patients, MedRxiv (2020).
  - ✓ Zdrengeha, M.T.; Makrinioti, H.; Bagacean, C.; Bush, A.; Johnston, S.L.; Stanciu, L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2017, 27. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
  - ✓ Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A.S. Zinkernagel, M.R. Mehra, R.A. Schuepbach, F. Ruschitzka, H. Moch, Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet* 395 (10234) (2020) 1417–1418.
  - ✓ Z.W.Y. Li, Chronic kidney disease caused by hypothyroidism, *J. Integr. Nephrol. Androl.* 2 (2015) 93–95.
  - ✓ Zhiqi Song, Yanfeng Xu, Linlin Bao, Ling Zhang, Pin Yu, Yajin Qu, Hua Zhu, Wenjie Zhao, Yunlin Han and Chuan Qin; Fang Li, Lanying Du (Eds.) - <https://www.mdpi.com/books/pdfview/book/1893> Zhiqi Song, Yanfeng Xu, Linlin Bao, Ling Zhang, Pin Yu, Yajin Qu, Hua Zhu, Wenjie Zhao, Yunlin Han and Chuan Qin From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight Received: 16 December 2018; Accepted: 9 January 2019; Published: 14 January 2019 // Fang Li, Lanying Du (Eds.) MERS-CoV ISBN 978-3-03921-850-9 (Pbk); ISBN 978-3-03921-851-6 (PDF) <https://doi.org/10.3390/books978-3-03921-851-6> © 2019 by the authors; CC BY licence Pages: 274 Published: December 2019.
  - ✓ Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020, 395, 1054–1062. [Google Scholar]



## I. النباتات الطبية واضطرابات الغدة الدرقية

للنباتات الطبية أهمية بالغة منذ القدم فقد استعملت لمعالجة الأمراض عن طريق استعمال نباتات برية أو جزء منها ووضعها على العضو المصاب. إذ تنقل لنا المصادر التاريخية أن تاريخ طب الأعشاب في وادي الرافدين قديم جدا يرجع إلى زمن الحضارة السومارية قبل 3000 سنة قبل الميلاد وورثه البابليون والأشوريون من بعدهم. فضلا عن القدماء الهنود والصينيون الذين اهتموا بهذا الموضوع وسجلوا الكثير من الملاحظات العلاجية لمختلف الأعشاب.

يعرف النبات الطبي باحتوائه على مادة كيميائية أو أكثر بتراكيز منخفضة أو مرتفعة لها قدرة فيزيولوجية على معالجة مرض معين أو التقليل من أعراض الإصابة به.

إن العقاقير المستخلصة من النباتات الطبية هي المواد الأساسية لصنع مزيج يؤخذ في شكل مستخلص مغلي أو منقوع والتي يختلف تركيبها حسب المرض المراد علاجه.

كذلك أصبحت النباتات الطبية مادة اضافية مهمة في بعض منتجات الصناعات الغذائية لاسيما التي تحتوي على مواد عطرية وفيتامينات واحماض امينية مهمة وانزيمات تساعد على الهضم وقيام الجسم بوظائفه. حيث تمتلك العديد من الخصائص البيولوجية كمضادات للالتهاب والأكسدة وذلك لاحتوائها على مواد نشطة بيولوجيا.

بتقدم البحث والتطور في مجال التداوي بالنباتات العطرية تزايد استخدامها كمكملات غذائية ومثبطات للإلام للعديد من الأمراض الناتجة عن الاختلالات الغذائية ومن أبرزها اختلالات الغدة الدرقية الناتجة عن نقص الهرمونات أو فرط نشاطها والتي ينجم عنها اضطرابات العضوية وعلى الرغم من تواجد الجانب الدوائي إلا أن للنباتات العطرية سهم كبير في علاج هذه الاضطرابات. (kerkji et ahmed younes, 1977).

علاوة على ذلك، تحتاج بعض اضطرابات الغدة الدرقية إلى علاج مدى الحياة، وعادة ما تكون الانتكاسات المتكررة والآثار الجانبية تتبع العلاجات الدوائية (Kim et Lee, 2019). دفعت هذه العوائق المرضى إلى البحث عن الطب البديل أو التكميلي لعلاج أمراضهم. وفقاً لذلك، اكتسبت العلاجات العشبية شعبية لإدارة اضطرابات الغدة الدرقية حيث يُعتقد أنها فعالة وآمنة وذات آثار جانبية أقل (Bharthi et al., 2017). يتم استهلاك العديد من الأنواع النباتية في جميع أنحاء العالم لتنظيم هرمونات الغدة الدرقية، ودعم وظيفة الغدة كمصدر لليود أو كمثبط لها

(Verma et Jameel., 2014 & Gupta et al., 2016 & Shokri et al., 2018)

في الوقت الحالي، أظهرت الأدوية العشبية الصينية، بمفردها أو بالاشتراك مع الأدوية، فوائد كبيرة

في تحسين وظيفة الغدة الدرقية وتقليل معدلات الانتكاس والآثار الضارة مقارنة بالعلاج بالعقاقير وحدها (Zen et al., 2007). بالمثل، (Cunha Lima et al., 2012) عن الاستخدام التقليدي للعديد من النباتات الطبية ذات الإمكانيات الدوائية لعلاج مشاكل الغدة الدرقية في سلفادور باهيا (شمال شرق البرازيل). كشفت الدراسة الدوائية عن وجود 31 مرشحاً قد تحتوي على نظائر ثلاثي يودوثيرونين (T3) وثيروكسين (T4)، بما في ذلك ناهضات ومناهضات والعديد من المركبات القادرة على تعديل مستقبلات الغدة الدرقية. لذلك، قد تشكل الدراسات المستندة إلى الأدوية التقليدية والعشبية استراتيجية بديلة قيمة لاكتشاف نظائر الهرمونات الطبيعية للعلاج بالهرمونات البديلة. (Taibi et al., 2021).

### 1. النباتات الطبية وقصور الغدة الدرقية

#### A. التأثير العلاجي لنبات طحلب البحر



#### طحلب الـ Fucus

تعد الطحالب البحرية من الاغذية البحرية ذات القيمة الغذائية والعلاجية بصورة أكبر فهي تفيد كعلاج حيث تتواجد بأشكال متعددة لكل منها قيمة معينة.

طحلب الـ Fucus من الطحالب البنية ينتمي إلى عائلة Fucacées وهي نبتة توجد أيضا تحت اسم عشب البحر النفطي أو بلوط البحر. يصل طوله إلى 4 أقدام. يمتلك حويصلات هوائية على كل جانب من جانبي العرق الأوسط لأوراقه. لديه جذر صغير يساعده على الالتصاق بالصخور. يتميز برائحته القوية وطعمه الغير مقبول. (Silberfeld, 2012).

من النباتات الحاوية على السكريات البولي فينول (Polyphenol) والمعادن وخصوصا كميات مرتفعة من اليود. نظرا لاحتواء طحلب Fucus على كميات كبيرة من اليود وهو العنصر الفعال والضروري لتخليق هرمونات الغدة الدرقية حيث يعمل على تحفيز زيادة انتاج الهرمونات الدرقية أي تعديل الخلل الذي يعاني منه مرضى قصور الغدة الدرقية

(Yarnell & Abascal, 2006).

### B. التأثير العلاجي لنبات القسط الهندي

من الأعشاب الطبية الهندية تعرف جذورها بالعود الهندي والتي طالما تم استخدامها في العديد من العلاجات الطبية. تتميز هذه النبتة بلونها الاصفر أو البني الفاتح بالإضافة إلى رائحته المحببة.

يعمل القسط الهندي على تعديل افراز هرمونات الغدة الدرقية وذلك من خلال تنبيه الغدة وتنشيطها في حالة القصور الدرقي. حيث يعمل كمنظم لهرمونات الغدة الدرقية والحفاظ على توازنها وبالإضافة لذلك يستخدم كمعالج للحروق التي تصيب جلد الانسان بشكل كبير خاصة في حالة الإصابة بقصور الغدة الدرقية. (Chandra et al., 2005).



نبات القسط الهندي

### C. التأثير العلاجي لنبات الاشواغاندا (Ashwagandha)

هي عشبة طبية تستخدم منذ القدم تحت اسم الجيسينغ الهندي . وهي عبارة عن شجيرة صغيرة بها ازهار صفراء تتواجد في الهند وشمال افريقيا. وتستخدم على شكل بودرة أو أوراق لعلاج العديد من الأمراض تستخدم كمضاد للقلق والاكتئاب (Aissa Bek, 1931).

تقوم هذه النبتة بتحسين ورفع مستويات TSH و T4 بشكل كبير لدى مرضى القصور الدرقي وبالتالي تنظيم افراز الغدة الدرقية والتقليل من أعراض المرض من خلال تحفيز تأثير TSH، والذي ينشط أيضا إنزيم الأدينيلات عند الارتباط بـ TSH Receptor. بالإضافة إلى زيادة تخليق T4 بواسطة حويصلات الغدة الدرقية. (وبالتالي لا تكون هذه النبتة مفيدة لأمراض الإفراط الدرقي مثل مرضى جريفز) تحتوي هذه النبتة أيضا على مواد كيميائية تعمل كمضادات للالتهابات وتسريع التئام الجروح.

(Yarnell & Abascal, 2006).



نبات الاشواغاندا

### D. التأثير العلاجي لنبات الزنجبيل على الالتهاب والإجهاد التأكسدي وقصور الغدة الدرقية

وهو نوع نباتي من جنس الزنجبيل من الفصيلة الزنجبيلية، من نباتات المناطق الحارة. تستعمل جذاميره النامية تحت التربة، والتي تحتوي على زيت طيار، لها رائحة نفاذة وطعم لاذع ولونها إما سنجابي أو أبيض مصفر.

الزنجبيل له أزهار صفراء ذات شفاء أرجوانية ولا يستخرج الزنجبيل إلا عندما تذبل أوراقه الرمحية. ولا يطحن إلا بعد تجفيفه. يكثر في بلاد الهند الشرقية الفلبين والصين وسريلانكا والمكسيك وباكستان وجامايكا، وأفضل أنواع الزنجبيل الجمايكي بجامايكا. يستعمل كبهار وكتوابل في تجهيز الأطعمة ومنحها الطعم المميز، يضاف إلى أنواع من المرببات والحلوى والمشروبات الساخنة كالسلب والقرفة. يستعمل من الزنجبيل جذوره وسيقانه المدفونة في الأرض يتدخل في امتصاص الحديد والفيتامينات التي تذوب في الدهون كفيتامين K و E و D و A ومشتقات المضادات الحيوية .



نبات الزنجبيل

### تأثيره العلاجي

يعد الزنجبيل من أفضل العلاجات الطبيعية لعلاج قصور الغدة الدرقية وذلك لغناه بالزنك والبوليتاسيوم وهو معدن ضروري لتنظيم سوائل الجسم والمغنيزيوم الذي له دور تخفيف شدة امراض

الغدة الدرقية بالإضافة إلى استرخاء العضلات. الفيتامين ب 6 والنحاس والمنغنيز ومركبات الجنجرول والتي تلعب دور مضاد الأكسدة وبالتالي يخفف من شدة الالتهاب الدرقية.

يعمل الزنجبيل على مستوى الميتوكوندريا حيث ينشط الاستقلاب ويزيد من الهرمونات المحفزة لإنتاج الهرمونات الدرقية والتي تفرز من الغدة النخامية (TSH) بالإضافة إلى ذلك فهو يزيد من التجديد الخلوي والبناء وذلك لاحتوائه على عناصر تساد في عملية البناء الخلوي للغدة النخامية والدرقية بشكل سليم (Caldwell & Robert, 1998).

## 2. النباتات الطبية وفرط الغدة الدرقية

### A. التأثير العلاجي لنبات بوغليويد (Bugleweed: A Thyrosuppressive)

أحد النباتات الأكثر إثارة للدهشة في مجال الأعشاب الطبية وهي من الأعشاب الأكثر فعالية المثبطة لنشاط الغدة الدرقية. في معظم مجالات الطب الأخرى، تبرز الأعشاب التي تدعم الوظيفة الطبيعية أو تزيدها على أنها فعالة للغاية. هذا ليس هو الحال ببساطة مع الغدة الدرقية. أعشاب البوق (Bugleweed) موطنها الأصلي أمريكا الشمالية وتتواجد شرق نهر ميسيسيبي من عائلة النعناع (Lamiaceae) حيث أن العديد من أنواع هذه العائلة لها نفس الوظيفة البيولوجية، مما يشير إلى وجود مجموعة مشتركة من المكونات الموجودة في Lamiaceae التي لها نفس النشاط. استنادًا إلى العمل مع عشب البوق والأعشاب الأخرى، هي أحماض نباتية بسيطة مشتقة من Hydroxycinnamic-Acid، مثل أحماض Aslithospermic، وRosmarinic، وCaffeic، وChlorogenic Acids.



نبات Bugleweed

تم وصف هذا العشب بأنه علاج للنزيف في الأعضاء المختلفة، والسعال، وDiabètes بالإضافة إلى جميع الحالات التي يكون فيها تسارع ضربات القلب. ومع ذلك، فقد تم استخدام نبات البوقي أيضا لعلاج الأرق في الأمراض الحادة والمزمنة، ولعلاج تضخم الغدة الدرقية من خلال منع ارتباط TSH

بجزيئات الغدة الدرقية، ومنع التحلل المحيطي لـ T4 إلى T3، وكذلك منع الأجسام المضادة المحفزة لمرض جريفز (Yarnell & Abascal, 2006).

### B. التأثير العلاجي لنبات جرومويل (Gromwell)

هما عشبان لهما تأثيرات مشابهة جدًا - على الرغم من أنه أقوى إلى حد ما من عشبة

.Bugleweed

Gromwell موطنها الأصلي أمريكا الشمالية أوروبا. هذه الأعشاب تنتمي إلى عائلة Boraginacea. كما أنها تحتوي على مشتقات حمض Hydroxycinnamic-Acid، مثل Lithospermic Acid، والتي تشبه تلك التي تظهر في مثبطات الغدة اللمفاوية. ومع ذلك، تحتوي هذه الأعشاب أيضا على مركبات Naphthoquinone و Pyrrolizidine Alka-loids غير المشبعة التي تميزها عن عشب البوق أو الليمون.

تعمل عشبة Gromwell على منع ارتباط TSH بجزيئات الغدة الدرقية، وكذلك تمنع نقل اليود إلى حويصلات الغدة، ويقلل إزالة اليود المحيطي لـ T4، ويمنع إفراز هرمونات الغدة الدرقية، يبدو أن Gromwell منتج أكثر فعالية لهذه التفاعلات من عشب البوق أو الليمون. ومع ذلك، يمكن أن يكون Gromwell أكثر خطورة حيث تسببت هذه المركبات تلف شديد على مستوى الكبد والكلية لذلك لا يزال معظم الخبراء يحذرون من الاستخدام طويل الأمد Gromwell لتجنب أي خطر من سمية Pyrrolizidinealkaloid.

### C. التأثير العلاجي لنبات الكتان



نبات Gromwell

نبات قائم، يصل ارتفاعه إلى حوالي المتر، ذو ساق نحيلة وأوراقه رمحية وأزهاره زرقاء، عرف وزرع في مصر القديمة منذ عهد الفراعنة، وصنع منه قماش عرف بقماش الكتان الذي استخدم في التحنيط.

أما بذوره فهي زيتية بها 40% من الزيت به نسبة عالية من أوميغا 3 و 22% بروتينات و 4% معادن. وزيت الكتان (الحار) به نسبة عالية من (أوميغا 3) الذي يفيد في تقليل الكوليسترول. والزيت له رائحة مميزة تزيد مع التخزين.

تحتوي على نسبة 98% من Lignans المضادة للسرطان و 97% أكثر من الألياف وأوميغا 3، وهذه المواد تفيد في تقليل الكوليسترول وأعراض ما قبل الدورة والإقلال من الوزن ومرض السكر، وكذلك تعالج أمراض الكبد وذلك بأخذ ملعقة في الصباح كل يوم ولمدة شهر كامل. ويدخل زيت الكتان في صناعة الأقمشة وصناعة الأصباغ.

يشجع البعض على استخدام بذور الكتان بسبب محتواه من الألياف الغذائية، ويحتوي على أستروجين طبيعي مهم جداً للمرأة خاصة في فترة ما بعد انقطاع الطمث لتجنب أعراض نقص الأستروجين بعد سن اليأس. لكن الإفراط في استهلاكه من دون سوائل يمكن أن يؤدي إلى انسداد في الأمعاء. إن استهلاك كميات كبيرة من بذور الكتان قد يضعف من فعالية بعض الأدوية بسبب كمية الألياف الموجودة فيه كما يجب تناول بذور الكتان الناضجة فقط. من المهم جداً أن تستخدم بذور الكتان باعتدال وعدم تناولها بإفراط نظراً لمفعولها المسهل الشديد، ومن المستحسن سحق البذور قبل استعمالها بقليل وذلك تجنباً لتأكسدها.

تساهم بذور الكتان في علاج الغدة الدرقية حيث إنها تحوي على أحماض دهنية أساسية وأهمها أوميغا 3 (Omega 3) والتي تفيد في علاج الغدة الدرقية. حيث تحتوي بذور الكتان على حمض اللينولينيك (Linolenic Acid) الذي له تأثيرات مضادة للالتهاب ويعمل على موازنة الاضطرابات في هرمونات الغدة الدرقية وتحتوي بذور أيضاً على المغنيسيوم وفيتامين ب-6 التي لها دور في تنظيم عمل الغدة الدرقية بالشكل الصحيح.

ولكن من جهة أخرى، تعتبر بذور الكتان من المواد المسببة لتضخم الغدة الدرقية والتي تحتوي على أملاح معينة، تعمل على الارتباط بالمعادن والأملاح في الجسم ومنها اليود، السيلينيوم والزنك الضرورية لعمل الغدة الدرقية وإفراز الهرمونات اللازمة وفي حال الارتباط بهذه المعادن تقل قدرة الغدة الدرقية وقد يحتاج بعض الأشخاص إلى زيادة جرعة الثيروكسين (T4).

ينصح بالاعتدال في تناول بذور الكتان وتناولها بعيداً عن الأطعمة أو المكملات الغذائية الغنية بالأملاح والمعادن خاصة اليود والسيلينيوم والزنك، مع ضرورة الالتزام بجرعة الثيروكسين تحت إشراف الطبيب المختص ومتابعة إجراء تحاليل وظائف الغدة الدرقية (Linosse, 1753).

## D. التأثير العلاجي لنبات جوز الاسود

الجوز الأسود أو الجوز الأمريكي، هو نوع من أنواع الجوز ينمو على أشجار ضخمة تنتشر في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا وبعض الدول الآسيوية. تنمو ثمار الجوز الأسود عادة من الزهور التي تظهر على شجرة الجوز الأسود، وغالبًا ما تتواجد ثمار الجوز على الشجرة في تجمعات تصطف فيها 4-5 ثمار من الجوز جنبًا إلى جنب. من الممكن الاستفادة من الجوز الأسود واستخدامه بعدة طرق، إذ إن للجوز الأسود لب صالح للأكل ويشيع استخدامه في صناعة أطباق طعام مختلفة في أوروبا. كما يدخل هذا الجوز في بعض وصفات الطب البديل وذلك نظرًا لاحتوائه على عناصر غذائية قد يكون لها عدة فوائد صحية محتملة، ومن الشائع استخدام الجوز الأسود في وصفات الطب الشعبي لأغراض مثل: مكافحة الحمى، علاج الكلى، تسكين ألم الأسنان.

يحتوي الجوز الاسود على عنصر السيلينيوم المهم لعمل الغدة الدرقية وهو مادة ضرورية للجسم ومضاد للأكسدة يتسبب نقصه في زيادة نسبة التعرض للسرطانات. وهو عنصر طبيعي معدني من العناصر التي تتوزع على نطاق واسع في الطبيعة في معظم الصخور والتربة. السيلينيوم يلعب دوراً في عمل الغدة الدرقية وفي كل خلية تستخدم هرمون الغدة الدرقية، كما أنه قد يمنع مرض هاشيموتو والتي يتم فيها مهاجمة خلايا الجسم للغدة الدرقية. كما يحتوي الجوز الاسود على اليود والذي يعد عنصراً فعالاً في معالجة اضطرابات الغدة الدرقية، حيث تتوفر الثمرة الواحدة من الجوز على كمية تتراوح من 61 إلى 91 ميكروغرام من السيلينيوم. كما يعتبر الجوز الاسود من مصادر السيلينيوم الأكثر جودة وفعالية من مكملات السيلينيوم نفسها ويحصل الفرد على كامل احتياجاته اليومية من السيلينيوم فقط بتناول من 2 إلى 4 حبات من الجوز يومياً (Linosse, 1753).



الجوز الأسود

## II. الفلافونويدات

تعتبر مركبات Flavonoïdes جزءًا من عائلة البوليفينول الكبيرة، وهي مركبات منتشرة على نطاق واسع في المملكة النباتية Flavonoïdes. صبغات تم اكتشافها عام 1936 من طرف Hongrois Szent-Gyogy في قشور الليمون و هي مركبات بوليفينولية طبيعية تحتوي على 15 ذرة كربون في هيكلها الأساسي موزعة على ثلاث حلقات. ولها وزن جزيئي ضعيف. مركبات Flavonoïdes هي أصباغ قابلة للذوبان في الماء تلعب العديد من الأدوار في العمليات الحيوية للنباتات (Cook & Samman, 1996 & Harborne & Williams, 2000 & Teutter, 2006).

لكونها أهم المركبات عديدة الفينول وفي ظل اتساع دائرة البحث في مجال المنتجات الطبيعية فقد أخذت المركبات الفلافينويدية حيزا بالغ الأهمية من قبل الباحثين (Cos et al., 1998)، فقد تم استخراجها طبيعيا من النباتات، ويرجع الاهتمام بالفلافينويدات كونها مركبات ذات نشاط بيولوجي وصيدلاني فهو مضاد للبكتيريا، مضاد للفيروسات، مضاد للأكسدة ومضاد للسرطان، ويرجع نشاطها هذا إلى تركيبها الكيميائي (Hong yao et al., 2009) كما تلعب دورا وقائيا للنباتات اتجاه العديد من الفطريات والحشرات وكذا الأشعة فوق البنفسجية (Cook & Samman, 1996).

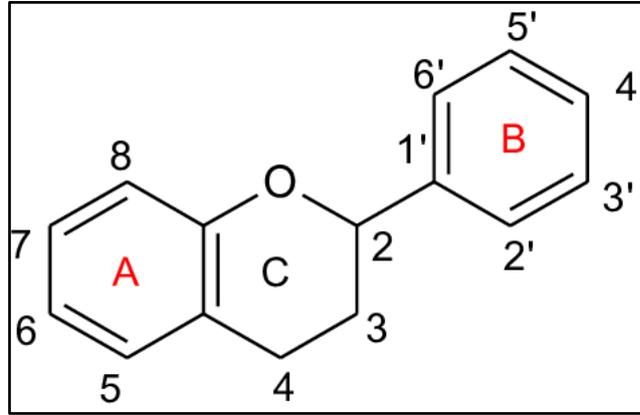
### 1. تعريف الفلافونويدات

مصطلح الفلافونويد) من Flavus، "أصفر" في اللاتينية (وهي المركبات الطبيعية التي تنتمي إلى عائلة Polyphenols لديهم بنية أساسية من 15 ذرة كربون (C6-C3-C6) تتكون من حلقتين عطريتين متصلتين بدورة غير متجانسة مؤكسدة (Bruneton, 1993).

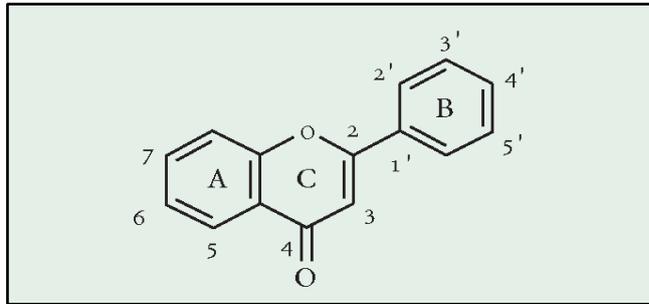
مركبات الفلافونويد هي مشتقات من نواة Flavone أو Phenyl Chromone 2 تحمل وظائف Phenols أو Ethers أو Glycosides الحرة. نواة Flavane هي نفسها مشتق من نواة Flavane الأساسية لذلك فإن مركبات الفلافونويد عبارة عن Polyphenols معقد يتكون هيكله من حلقتين عطريتين (الحلقتين A و B ودورة غير متجانسة مؤكسدة) الحلقة (C) مركبات الفلافونويد قادرة على تعديل استقلاب حمض Arachidonic بالصفائح الدموية، وبالتالي فإن Myricetin و Quercetin يعيقان عمل Cyclo-Oxygenase و Leoxygenase بتركيزات عالية نسبياً، وعند التركيزات المنخفضة يكون إنزيم Lipoxigen عبارة عن المثبط بشكل تفضيلي.

يتم اشتقاق جميع مركبات الفلافونويد من سلسلة Benzo- $\gamma$ -pyrone ويمكن تصنيفها وفقاً لطبيعة البدائل المختلفة الموجودة في دورات الجزيء ودرجة تشبع الهيكل العظمي Benzo- $\gamma$ -pyrone

حيث يحدث فيها الاستبدال في حلقة بنزين على مستوى الموضع 2. المركبات التي تعرض الاستبدال في الموضع 3 هي Isoflavonoids.



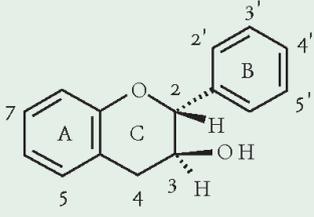
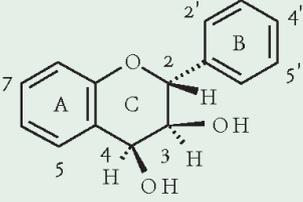
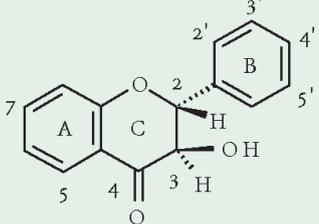
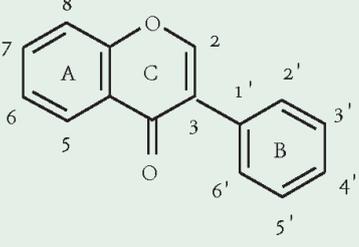
الهيكل الأساسي للفلافونويدات



بنية Phenyl benzo- $\gamma$ -pyrone (Baydar, 2007).

تنقسم مركبات الفلافونويد إلى عدة فئات: Flavones، Flavanols، Flavonols، Anthocyanes و Flavanones، Isoflavones. تختلف الخصائص الكيميائية لهذه المركبات وفقاً لفتتها، ولكن أيضاً وفقاً لدرجة الهيدروكسيل، ودرجة ارتباطها بالـ Méthoxylation، ودرجة ارتباطها بالـ Glycosylation ودرجة البلمرة حول المادة. الهيكل المشترك C6-C3-C6.

(Williamson & Santos-Buelga, 2003 & Yao et al., 2004 & Geleijne & Hollman, 2008).

<p><b>Flavanols</b></p>  <p>Catéchine      OH    OH    OH    OH</p>	<p><b>Flavan-3'4'-diols</b></p>  <p>Leucopélargonidol    OH    OH    H    OH</p> <p>Leucocyanidol      OH    OH    OH    OH</p>
<p><b>Dihydroflavonols</b></p>  <p>Dihydrokaempférol    OH    OH    H    OH</p> <p>Dihydroquercétine    OH    OH    OH    OH</p>	<p><b>Isoflavone</b></p> 

البنية الكيميائية لبعض أنواع الفلافونويدات (Ghedira, 2005).

## 2. تواجد الفلافونويدات

تنتشر الفلافونويدات بشكل كبير على مستوى النباتات الراقية، وبشكل محدود عند النباتات الدنيئة، وهي موزعة بشكل أكبر في الأجزاء الهوائية للنباتات (Huerta et al., 2005). فهي تتواجد على مستوى الأوراق حيث تتمركز ما بين الأدمة والطبقة الوسطى، والأزهار حيث تتمركز في خلايا البشرة (Murase et al., 2006).

كما يمكن تواجدها في بقية الأجزاء الأخرى من النباتات كالجذور، البذور، حبوب الطلع، أما على مستوى الخلية فتتواجد في الفجوات على شكل مركبات ذات أساس سكري حيث وجود السكر في الجزيئة يعطي لها القدرة الشديدة على الذوبان في الماء، بينما تتمركز في السيتوبلازم على فلافونويدات فهي تذوب في المذيبات غير القطبية (Heim et al., 2002). تعتبر مركبات الفلافونويد مغذيات دقيقة مهمة لأن لها خصائص بيولوجية متنوعة (Hanifa, 2013).

## 3. تركيب الفلافونويدات

تتركب الفلافونويدات على مستوى Chloroplastes ابتداء من Cinnamoyl Coa الذي يصدر من الشبكة الأندوبلازمية ومن Malonates المركب تحت شكل Hétérosides، بعضها يغادر Chloroplastes ويتراكم في الفجوات (Reinhold.L et al., 1980). هذه المركبات هي نواتج الميتابوليزم الثانوية، تنتمي إلى ما يعرف بالجزينات الدقيقة نظرا لصغر وزنها الجزيئي وتراكمها في كميات ضعيفة (Berrin Bozan et al., 2008)

## 4. الخصائص الوقائية للفلافونويدات

يختلف تأثير الفلافونويدات تبعا لتركيبها الكيميائي ولهذا أدوارها مختلفة فهي:

مضادة للبكتيريا (Antibacterie) مضاد للحساسية، مضاد للالتهاب، مضاد للطفرات الجينية (Antimutagenique)، مضاد للفيروسات، مضاد للورم السرطاني (Antineoplastique) ومضاد للتخثر لها دورا في توسيع الأوعية، ونشاط مضاد للأكسدة فهي قادرة على إزالة الجذور الهيدروكسيلية، أنيون فوق الأكسدة وجذور الأكسدة فوقية للبيدات (Arts & Hollman, 2005).  
مركبات الفلافونويد، بالإضافة إلى خصائصها المضادة للأكسدة القوية، تعمل على إخماد تكوين ROS الذي يثبط العديد من الإنزيمات والمعادن المخيلية المشاركة في سلسلة التفاعلات الجذرية. (Banafsheh & Sirous, 2016).

الفلافونويدات ومن خلال خاصيتها الفيتامينية تعمل على خفض نفاذية الأوعية الدموية وتزيد من مقاومتها (شرايين، أوردة، شعيرات، أوعية لمفاوية) حيث تقاوم الجذور الحرة وذلك باقتناصها أو هدم هذه الجزيئات المضرة بالخلايا (زيادة الجذور الحرة تعتبر اليوم كأحد المسببات للسرطان). وهي كذلك تلعب نشاطا مضادا للالتهابات والحساسية (Middleton et al., 1993)، مضادة للتشنجات، تعمل على خفض نسبة الكولسترول وهي من مدرات البول، وأكثر من ذلك فهي تقاوم تلف ألياف الكولاجين فتقلل من سرعة ظهور الشيخوخة (Roulier, 2004).

## 5. الدور البيولوجي للفلافونويدات

أصبحت الفلافونويدات تحتل مجالا واسعا في الاستعمال العلاجي لمواجهة الامراض التي تسببها الجذور الحرة وما بين الامراض المرتبطة بفرط إنتاجها الالتهابات Ischaemia/Reperfusion والأضرار المتعلقة بالوسط الخ. واطهرت كذلك تأثيرات اكلينيكيه وعلاجه في المعالجة من الإصابة الفيروسية، داء السكري آلام الراس (Havsteen, 1983) كما اكدت عدة دراسات أهمية الفلافونويدات

لنشاطها المضاد للجذور الحرة وبالتالي فهي تؤدي دور مثبتات فعالة للأكسدة الفوقية للبيدات ولفرط إنتاج الجذور الأكسجينية الناتج عن الخلايا الالتهابية والمحدث للسمية الخلوية، والتلف الكروموزومي (Afanas'ev, 1995).

#### A. الخصائص المؤيدة للأكسدة للفلافونويدات

الفلافونويد مسؤولة عن الأكسدة الذاتية وتوليد جذور الأكسجين النشطة، مثل بيروكسيد الهيدروجين. وبالتالي تقليل ( $Fe^{3+}$ ) إلى ( $Fe^{2+}$ ) مما يؤدي إلى تكوين جذور الهيدروكسيل عن طريق التفاعل بين  $Fe^{2+}$  و  $H_2O_2$ .

الهجمات المؤكسدة للأنسجة في الجسم الحي التي يسببها تفاعل فنتون هي المصادر البيوكيميائية الرئيسية لجذر الهيدروكسيل. هذا التفاعل يعتمد على وجود الحديد غير المرتبط بالبروتينات. هذا هو السبب في توضيح دور المعادن النشطة المختزلة وعوامل الاختزال مثل المحفزات لأكسدة الجزيئات في الجسم الحي ذات أهمية (Kumar & Pandey, 2013).

إن المركبات الفينولية تقلل  $Fe^{3+}$  وتحفز تكوين جذور الهيدروكسيل المسؤولة عن الأضرار التأكسدية لـ Deoxyribose وقواعد الحمض النووي وتلف الحمض النووي المتنوع.

(Erdman et al., 2007).

للمركبات الفينولية أيضا نشاط مضاد للأكسدة من خلال تكوين هيكل من نوع البروبان ثنائي الفينيل الذي يمكن ربط مجموعات الهيدروكسيل أو الأكسجين أو الميثيل أو السكر بنواة هذا الجزيء (Malesev & Kunti, 2007).

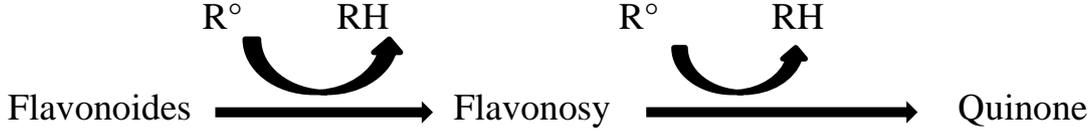
#### B. خصائص مضادات الأكسدة

تثبط الفلافونويدات الأكسدة الفوقية للبيدات في مرحلة البدء بواسطة اقتناصها لأنيون فوق الأكسيد وجذر الهيدروكسيل حيث تعمل على إنهاء تفاعل السلسلة الجذرية بمنح ذرة هيدروجين لجذر Peroxyl ويتكون بذلك جذر فلافونوكسي حسب التفاعل التالي: (Bruneton, 2009)



\* ( $O^\circ$ ) Flavonoïde الجذر الفلافونوكسي

هذا الأخير يدير التفاعل مع الجذور الحرة حتى نهاية سلسلة الانتشار وتعتبر مجاميع الهيدروكسيل للحلقة B الأكثر نشاطا في اقتناص الجذور الحرة المستقرة حيث يتفاعل جذر الفلافونوكسي مع جذر آخر فتنتج بنية Quinone كما هو موضح في التفاعل التالي:



تفاعل يوضح اقتناص الفلافونويدات للجذور الحرة (Middleton, 2000).

### C. الفلافونويدات والسرطان

تلعب الفلافونويدات دورا في تثبيط السرطان، حيث تعمل على تنظيم التكاثر الخلوي من خلال تثبيطها لطرق التنبيه الداخلي الخلوي (Johnson, 1999).

يمكن لهذه المركبات الفينولية (الفلافونويدات) أن تكون قادرة على تنشيط الميكانيزم الطبيعي الدفاعي المضاد للسرطان حيث أن الأطوار الأولى من المرحلة الابتدائية للسرطان يمكنها أن تتوقف وذلك بقدرة الأنسجة المستهدفة على اعتراض وهدم العوامل المسرطنة، فمثلا تبني الخلايا الكبدية إنزيمات تسمى إنزيمات المرحلة I (Monooxygenases) التي بإمكانها أن تؤكسد المواد المسرطنة الكارهة للماء إلى نواتج تعتبر مادة تفاعل لإنزيمات المرحلة II (Glucoronyl Transférase) التي تحولها إلى أنواع قابلة للذوبان في الماء، تطرح بسهولة خارج الخلية (كما يعمل كلا الإنزيمين للمرحلة I و II على مستوى المخاطية المعوية (Middleton, 2000)).

### D. أدوار أخرى للفلافونويدات

بالإضافة إلى نشاطا مضاد للأكسدة، فإن للفلافونويدات القدرة على التأثير على الإنزيمات المتدخلة في إنتاج المواد الالتهابية إذ أثبتت فاعليتها في علاج الربو والحساسية، حيث يلعب Quercetin فعل مضاد للالتهاب وذلك بالحفاظ على ثبات غشاء الخلايا المفرزة للهستامين، كما يؤثر على بناء Leukotriene (Williams et al., 2004).

تلعب الفلافونويدات كذلك دورا كبيرا في تثبيط أكسدة LDL الناتجة عن الجذور الحرة التي تؤدي إلى تصلب الشرايين، حيث أثبتت أن المركبات الفينولية المعزولة من الخمر الأحمر لها قدر أكبر من A-Tocophérol على تثبيط أكسدة LDL المحفزة بأيونات النحاس، إذ تختزل الفلافونويدات تشكيل الجذور الحرة (Tiquwari, 2001).

17 سبتمبر 2021

من إعداد: ضيفي بثينة أماني سمر - بولقرون رونق - شامشة ريان

## مذكرة التخرج لنيل شهادة الماجستير

تحت عنوان:

العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية والإجهاد التأكسدي والتهابات COVID-19  
(SARS-COV-2)

**الملخص:** تعتبر الغدة الدرقية من أهم الغدد الصماء لتنظيم الوسط الداخلي حيث تعتبر هرمونات الغدة الدرقية T3 و T4 ضرورية لنمو جميع الخلايا في الجسم واستقلابها ووظيفتها، تعتبر أمراض الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند البالغين والأطفال، بعضها يعطل الإنتاج الهرموني، بينما يؤثر البعض الآخر على وظيفتها ويعد قصور الغدة أكثر الحالات شيوعاً والذي يتم تعريفه من خلال عدم كفاية افراز الهرمونات الدرقية والذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالإجهاد التأكسدي، والذي يُعرّف بأنه آلية فسيولوجية مرضية ناتجة عن خلل عميق في التوازن بين الجذور الحرة وأنظمة الدفاع المضادة للأكسدة ، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى تلف على مستوى الغدة وينتج عنه اضطرابات في وظائف العضوية بالإضافة إلى تطور الحالة المرضية إلى التهاب على مستوى الغدة .تؤدي الالتهابات في غالب الأحيان إلى تلف في الخلايا الجريبية مما يؤدي إلى إطلاق مفرط لـ T3 و T4من الخلايا التالفة وبالتالي ينتج عنه فرط نشاط الغدة ويصاحبه ارتفاع في نسبة الجذور الحرة في العضوية وذلك عن طريق امداد الخلايا بالأكسجين والذي ينتج عنه الجذر الحر للأنيون الفائق .

تتشارك الاستجابة الالتهابية والعدوى الفيروسية لفيروس «SARS-COV-2» في تفاعل معقد حيث يؤثر وبشكل كبير على خلايا الغدة الدرقية ووظيفتها من خلال التأثير على انزيم Angiotensine2 والذي يستعمله كمفتاح للالتحام بالأغشية الخلوية للغدة الدرقية والتكاثر الفيروسي على مستواها من خلال الية النسخ والترجمة للحمض النووي الفيروسي. في نهاية المطاف تتعرض الغدة للاستنزاف فينتج خلل وظيفي يترجم بقصور أو فرط نشاط الغدة والذي يؤثر على كافة وظائف العضوية.

**الكلمات المفتاحية:** الغدة الدرقية، الجذور الحرة، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، قصور الغدة، فرط نشاط الغدة، SARS-COV-2، T4، T3.

## جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

## كلية علوم الطبيعة والحياة

تخصص: علم السموم

قسم: بيولوجيا الحيوان

## لجنة المناقشة

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذ التعليم العالي

رئيسة اللجنة: أمداح سعاد

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذ التعليم العالي

المشرفة: خليفي التهامي فاطمة

جامعة باتنة 2

أستاذة محاضرة B

الممتحن: دكدوك نادية

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

أستاذة محاضرة A

الممتحن: حمادو إيمان

دفعة: 2020-2021