

نقش مصرف ویتامین‌ها و ترکیبات زیست‌فعال در پیشگیری از ابتلا و درمان

کووید-۱۹

زهرا افشاری^{۱*} و محمد جوکی^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

m.jouki@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۰۱، تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۱/۲۷

صفحه ۶۶-۵۱

چکیده

شیوع عفونت ویروس کرونای جدید و عامل بیماری کووید-۱۹، تهدیدات قابل توجهی برای سلامت و اقتصاد ملی و بین‌المللی ایجاد کرده است. در این مقاله برخی گزینه‌های درمانی مربوط به عفونت‌های کروناویروس و همچنین برخی از عفونت‌های ویروس‌های حاوی ریبونوکلیک اسید (RNA-VIRUS) را ارائه داده و دریافتیم که درمان‌های عمومی و درمان‌های خاص کروناویروس باید در مبارزه با کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد. این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که قبل از شروع درمان عمومی باید وضعیت تغذیه‌ای هر بیمار آلوده ارزیابی شود. با توجه به اینکه در تحقیقات اخیر، افزایش سرایت و عفونت ویروس در مبتلایانی که کمبود ویتامین‌های C و A دارند، رژیم‌های حاوی این ویتامین‌ها در کنار ویتامین‌های E و D و همچنین امگا ۳ حاوی پروتکتین D1 احتمالاً می‌توانند به عنوان گزینه‌های امیدوارکننده جهت جلوگیری از عفونت ریه با کروناویروس مورد استفاده قرار گیرند. سلنیوم، روی و آهن به عنوان عناصر موثر در بهبود عملکرد سیستم ایمنی ممکن است بر مهار عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی تاثیر گذارد. استفاده از مهارکننده‌های آنزیم‌های کروناویروس و ترکیبات زیست‌فعال نظیر فلاوونوئیدها، کلروکین، امودین، پرومازین، دیاریل پتانوئیدها و سینانسرین به عنوان مداخلات اختصاصی می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: امنیت غذایی، ایمنی و پایداری، غذا، کرونا، سلامت عمومی.

مقدمه

کروناویروس (CoVs) متعلق به زیرخانواده *Orthocoronavirinae* در خانواده *Coronaviridae* در راسته *Nidovirales* است و این زیرخانواده شامل آلفا-کروناویروس، بتا-کروناویروس، گاما-کروناویروس و دلتا-کروناویروس هستند (۱). کروناویروس‌ها در درجه اول سبب عفونت فراگیر در پرندگان و پستانداران می‌شوند و در دهه‌های گذشته، نشان داده شده است که می‌توانند انسان را نیز آلوده کنند. شیوع سندرم شدید تنفسی حاد (SARS) در سال ۲۰۰۲ و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) در سال ۲۰۱۲، مرگ و میر فراوانی در پی داشته است (۲).

این دو ویروس متعلق به خانواده بتا-کروناویروس هستند (۳). به تازگی، یک بیماری شبیه آنفلوآنزای جدید به نام کووید-۱۹ و متعلق به کروناویروس‌های مرس و سارس در اواخر سال ۲۰۱۹ در چین یافت شد (۴،۵) و شواهد انتقال از انسان به انسان در میان افرادی که با هم روابط نزدیک دارند تأیید شد (۶). ژنوم کووید-۱۹ یک آر.ان.ا. تک‌رشته‌ای مثبت

است. تجزیه و تحلیل توالی نشان داد که کووید-۱۹ دارای یک ساختار ژنومی معمولی از کروناویروس و متعلق به زیرگروه بتا-کروناویروس مانند مرس و سارس است (۷). کووید-۱۹ بیش از ۸۲٪ با کروناویروس سارس مشابهت داشت (۸،۹). کووید-۱۹ ممکن است با همه‌گیری در سراسر جهان گسترش یابد. در حال حاضر، هیچ درمانی برای بیماری ثبت نشده است. در صورت عدم وجود یک درمان خاص برای این ویروس جدید، نیاز فوری به یافتن یک راه حل جایگزین برای جلوگیری و کنترل تکثیر و شیوع ویروس مشهود است. با توجه به بررسی جدیدترین و معتبرترین مقالات موجود در سال ۲۰۲۰، به‌طور خلاصه گزینه‌های درمانی موجود برای درمان کروناویروس جدید در این مقاله پیشنهاد شده است.

۱- درمان‌های عمومی برای عفونت ویروسی

۱-۱ مداخلات تغذیه‌ای

۱-۱-۲ ویتامین A

ویتامین A اولین ویتامین محلول در چربی شناخته شده است و بتاکاروتن ترکیب

پیش‌ساز آن در گیاهان است. این ویتامین به سه شکل فعال در بدن وجود دارد که شامل رتینول، رتینال و اسید رتینوئیک هستند. ویتامین A همچنین به ویتامین ضد عفونت نیز مرسوم است و دفاع بدن در برابر عفونت بستگی به منبع کافی آن دارد. محققان معتقدند که اختلال در پاسخ ایمنی به دلیل کمبود یک عنصر تغذیه‌ای خاص است (۱۰). کمبود ویتامین A در سرخک و اسهال (۱۱) دخیل است و سرخک در کودکان دچار کمبود ویتامین A می‌تواند شدید باشد. علاوه بر این، Semba و همکارانش در سال ۱۹۹۹ گزارش داده‌اند که مکمل ویتامین A باعث کاهش عوارض و مرگ‌ومیر در بیماری‌های عفونی مختلف، مانند سرخک، بیماری اسهال، ذات‌الریه مربوط به سرخک، عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) و مالاریا می‌شود (۱۲). مکمل ویتامین A همچنین در برابر عوارض سایر عفونت‌های تهدیدکننده زندگی، از جمله مالاریا، بیماری‌های ریه و HIV محافظت می‌کند (۱۳).

Jee و همکارانش در سال ۲۰۱۳ گزارش کرده‌اند که رژیم‌های غذایی که کمبود

ویتامین A دارند، ممکن است اثر واکسن‌های کروناویروس گاو را غیر فعال کرده و گاو‌ها را مستعد بیماری عفونی کنند. اثر عفونت با ویروس برونشیت عفونی (IBV)، نوعی کروناویروس، در مرغ‌هایی که با رژیم غذایی که در آن، کمبود ویتامین A وجود دارد، تغذیه می‌شوند، بیشتر از آنهایی است که از رژیم غذایی دارای مقادیر کافی ویتامین A تغذیه می‌شوند (۱۵). مکانیسم ویتامین A و رتینوئیدهایی که از تکثیر سرخک جلوگیری می‌کنند به این صورت است که عناصر جدید پاسخ ایمنی ذاتی را در سلول‌های بدن تنظیم می‌کنند که باعث می‌شود این سلول‌ها در طول دوره‌های بعدی تکثیر ویروس مقاوم به عفونت شوند (۱۶). بنابراین، ویتامین A می‌تواند یک گزینه امیدوارکننده برای درمان این ویروس و جلوگیری از عفونت ریه با آن باشد.

۱-۲-۱ ویتامین‌های گروه B

ویتامین‌های گروه B ویتامین‌های محلول در آب هستند و به عنوان بخشی از کوآنزیم‌ها فعالیت می‌کنند. هر ویتامین B عملکرد ویژه خود را دارد. به عنوان مثال،

ویتامین B2 (ریبوفلاوین) در متابولیسم انرژی همه سلول‌ها نقش دارد. کمبود ویتامین B2 در میان سالمندان آمریکایی مشکوک بوده است (۱۷). Keil و همکاران در سال ۲۰۱۶ گزارش داده‌اند که ویتامین B2 و اشعه ماوراء بنفش به‌طور مؤثر باعث کاهش تیترو و ویروس کرونای نوع مرس در محصولات پلاسمای خون انسان می‌شود (۱۸). ویتامین B3، که به آن نیکوتین آمید نیز گفته می‌شود، می‌تواند از بین رفتن استافیلوکوکوس اورئوس را از طریق یک فاکتور رونویسی خاص میلوئیدی افزایش دهد و در هر دو روش پیشگیری و درمانی مؤثر باشد (۱۹).

علاوه بر این، درمان کمبود ویتامین B3، به‌طور قابل ملاحظه‌ای مانع از نفوذ نوتروفیل‌ها به ریه‌ها شده و در نتیجه اثر ضد التهابی شدید آنها را مهار کرده و مانع از آسیب ریه می‌شود. با این حال، همچنین به‌طور متناقضی موجب ایجاد و گسترش هیپوکسمی (افت اکسیژن خون) می‌شود (۲۰). ویتامین B6 همچنین در متابولیسم پروتئین مورد نیاز است و در بیش از ۱۰۰ واکنش در بافت‌های بدن شرکت می‌کند.

علاوه بر این، در عملکرد سیستم ایمنی بدن نیز نقش مهمی دارد. از آنجایی که کمبود ویتامین‌های گروه B ممکن است پاسخ ایمنی میزبان را تضعیف کند، باید به بیماران آلوده به ویروس کرونا این ویتامین داده شود تا سبب تقویت سیستم ایمنی بدن شود. بنابراین، ویتامین‌های گروه B می‌توانند به‌عنوان گزینه اصلی برای درمان کووید-۱۹ انتخاب شوند.

۱-۱-۳ ویتامین C

ویتامین C یکی دیگر از ویتامین‌های محلول در آب است که به آن اسید اسکوربیک نیز می‌گویند و این به معنی "اسید بدون اسکراب" است. ویتامین C دارای عملکرد سینرژیستی و آنتی‌اکسیدانی است و به بدن در ساخت کلاژن در بافت همبند کمک می‌کند. ویتامین C همچنین عملکردهای ایمنی بدن را پشتیبانی کرده و از بدن در برابر عفونت ناشی از کروناویروس محافظت می‌کند (۲۱). به‌عنوان مثال، Atherton و همکارانش در سال ۲۰۰۲ گزارش داده‌اند که ویتامین C مقاومت اندام نای جنین جوجه را در برابر عفونت کروناویروس افزایش می‌دهد (۲۲).

ویتامین ث همچنین ممکن است به‌عنوان یک داروی ضعیف آنتی‌هیستامین عمل کند تا علائم شبه آنفولانزا نظیر: عطسه، گرفتگی تنفسی و سینوس‌های متورم را تسکین دهد (۲۳). در سه آزمایش کنترل‌شده بر روی انسان گزارش شده است که در گروه‌های با مصرف ویتامین ث، شیوع ذات‌الریه به‌طور قابل‌توجهی کمتر بوده است (۲۴). همچنین گزارش شده است که کووید-۱۹ باعث ایجاد عفونت دستگاه تنفسی تحتانی شده است، بنابراین ویتامین ث می‌تواند یکی از گزینه‌های مؤثر برای درمان کووید-۱۹ باشد.

۱-۱-۴ ویتامین D

ویتامین D یک ماده مغذی است که می‌تواند با کمک نور خورشید در بدن ما سنتز شود. وظیفه ویتامین D حفظ یکپارچگی استخوان و تحریک بلوغ بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های ایمنی است. گزارش شده است که در تعداد زیادی از افراد بزرگسال، میزان ویتامین D موجود در بدن آنها در پایان فصل زمستان، کاهش پیدا کرده است (۲۵). علاوه بر این، افرادی که در خانه به مدت طولانی مستقر هستند، و

افرادی که شبانه کار می‌کنند و بسیاری از افراد سالخورده که به‌صورت محدود در معرض نور خورشید هستند، ممکن است دچار کمبود ویتامین D شوند (۲۶). کووید-۱۹ برای اولین بار در زمستان سال ۲۰۱۹ مشخص شد و بیشتر مربوط به افراد میانسال تا افراد مسن بود. افراد آلوده به ویروس ممکن است ویتامین D کافی نداشته باشند. همچنین، کاهش ویتامین D در گوساله‌ها باعث عفونت کرونوایروس گاوی شده است (۲۷). بنابراین، ویتامین D می‌تواند به‌عنوان یکی دیگر از گزینه‌های درمانی برای درمان این ویروس جدید عمل کند.

۱-۱-۵ ویتامین E

ویتامین E یک ویتامین محلول در چربی است و شامل توکوفرول‌ها و توکوترنیول‌ها است. ویتامین E به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو از طریق اتصال به رادیکال‌های آزاد ایفا می‌کند (۲۸). گزارش شده است که کمبود ویتامین E سبب افزایش سرایت عفونت ویروس کوکساکی نوع B3 در موش‌ها شده است (۲۹،۳۰). علاوه بر این، کاهش سطح

ویتامین E و D در گوساله‌ها نیز باعث عفونت کروناویروس گاوی شد (۲۷).

۱-۱-۶ اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ (PUFA)

اسیدهای چرب غیراشباع با زنجیره طولانی (PUFAs) واسطه‌های مهم التهاب و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی هستند (۳۱). اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ به‌طور عمده باعث تقویت اثرات ضد التهابی می‌شوند. این اسیدهای چرب به‌ترتیب پیش‌سازهای رزولوین‌ها (resolvins) / پروتکتین‌ها (protectins) و پروستاگلاندین‌ها (prostaglandins) / لکوترین‌ها (leukotrienes) هستند (۳۱). بگین و همکاران در سال ۱۹۸۹ سطح لیپیدهای پلاسما را در بیماران مبتلا به ایدز بررسی کرده و پی بردند که کمبود انتخابی و خاص اسیدهای چرب غیراشباع بلند زنجیره از سری امگا ۳، که در غلظت‌های زیادی در روغن‌های ماهی وجود دارد در مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود (۳۲). علاوه بر این، پروتکتین D1 به‌عنوان واسطه لیپیدی مشتق شده از PUFA، به‌طور قابل توجهی می‌تواند تکثیر ویروس آنفلوانزا

را کاهش دهد. به‌علاوه، درمان پروتکتین D1 با پرامیویر (peramivir) می‌تواند موش‌ها را از مرگ و میر ناشی از آنفلوانزا به‌طور کامل نجات دهد (۳۳). همچنین Leu و همکاران در سال ۲۰۰۴ دریافتند که چندین اسید چرب غیر اشباع دارای فعالیت ضد ویروس هپاتیت C (HCV) هستند (۳۴). بنابراین، امگا ۳ به همراه پروتکتین D1، که به‌عنوان یک داروی ضد ویروسی جدید استفاده می‌شود، می‌تواند به‌عنوان یکی از مداخلات بالقوه در درمان ویروس کرونای جدید، کووید-۱۹ در نظر گرفته شود.

۱-۱-۷ سلنیوم

کمبود مواد مغذی نه تنها پاسخ ایمنی بلکه خود پاتوژن ویروسی را نیز تحت تأثیر شدید قرار می‌دهد (۳۵). کمبود سلنیوم در رژیم غذایی سبب فشارهای اکسیداتیو در میزبان می‌شود و می‌تواند ژنوم ویروسی را تغییر دهد، به‌طوری‌که یک ویروس معمولاً بی‌خطر یا خفیف بیماری‌زا می‌تواند در میزبان با کمبود سلنیوم تحت فشارهای اکسیداتیو به ویروسی بدخیم تبدیل شود (۱۰). کمبود سلنیوم نه تنها باعث اختلال

در سیستم ایمنی میزبان می‌شود بلکه جهش سریع نیز ایجاد می‌کند (۳۷). Beck و همکاران گزارش کرده‌اند که کمبود سلنیوم نه تنها می‌تواند آسیب عفونت ویروس آنفلوانزا را افزایش دهد (۳۸)، بلکه باعث ایجاد تغییر در ژنوم ویروس کوکساکسی شده و به ویروس غیربیماری‌زا اجازه می‌دهد تا به دلیل جهش ژنتیکی ویروس، حالت تهاجمی به دست آورد (۳۹). به این دلیل است که سلنیوم می‌تواند به گروهی از آنزیم‌ها کمک کند تا با هماهنگی با ویتامین E برای جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو به سلول‌ها و بافت‌ها کار کنند (۳۷). گزارش شده است که اثر هم‌افزایی سلنیوم با ساپونین‌های برگ ساقه جینسنگ می‌تواند در جوجه پاسخ ایمنی را نسبت به یک واکسن زنده برونشیت کروناویروس عفونی القا کند (۴۰). بنابراین، سلنیوم مکمل می‌تواند یک انتخاب مؤثر برای درمان این ویروس جدید کووید-۱۹ باشد.

۱-۱-۸ روی

روی یک ماده معدنی در رژیم غذایی است و برای حفظ و گسترش سلول‌های

ایمنی بدن و هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مهم است (۴۱). کمبود روی باعث اختلال در ایمنی هومورال و ایمنی سلولی شده و باعث افزایش پتانسیل ابتلا به بیماری‌های عفونی می‌شود (۴۲). مکمل روی در موارد ابتلا به کمبود روی در کودکان، عوارض مربوط به سرخک و مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی را کاهش می‌دهد (۴۳). افزایش غلظت روی در داخل سلول با یونوفورهای روی (zinc-ionophores) مانند پیریتیون (pyrithione) می‌تواند به‌طور مؤثر در رونویسی انواع ویروس‌های حاوی ریبونوکلوئیک اسید اختلال وارد کند (۴۴). ترکیب روی و پیریتیون در غلظت‌های کم باعث می‌شود که تکثیر نوع سارس ویروس کرونا مهار شود (۴۴). بنابراین، مکمل روی ممکن است نه تنها در علائم مربوط به کووید-۱۹ مانند اسهال و عفونت دستگاه تنفسی تحتانی، بلکه بر روی خود کووید-۱۹ نیز تأثیر بگذارد.

۱-۱-۹ آهن

آهن هم برای میزبان و هم پاتوژن مورد نیاز است و کمبود آن می‌تواند ایمنی میزبان

را مختل کند، در حالی که اضافه بار آهن می تواند باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و فقر آهن به عنوان یک عامل خطر در بروز عفونت های مکرر حاد دستگاه تنفسی انتشار جهش های مضر ویروسی شود (۴۵). گزارش شده است (۴۶).

جدول ۱- درمان های حمایتی عمومی (۸).

ترکیب فعال	ویروس هدف و عملکردهای مرتبط به آن
ویتامین A	ویروس سرخک، ویروس نقص ایمنی انسان، کروناویروس وابسته به پرندگان
ویتامین B	کروناویروس مرس، آسیب ریه تحریک شده به وسیله دستگاه تهویه
ویتامین C	کروناویروس وابسته به پرندگان، عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی
ویتامین D	کروناویروس گاو
ویتامین E	کوکساکسی ویروس، کروناویروس گاو
اسیدهای چرب غیر اشباع امگا۳ (PUFA)	ویروس آنفلوآنزا، ویروس نقص ایمنی انسان
سلنیوم	ویروس آنفلوآنزا، کروناویروس وابسته به پرندگان، جهش های ویروسی
روی	کروناویروس سارس، ویروس سرخک
آهن	جهش های ویروسی

۲- درمان اختصاصی ویروس کرونا

۱-۲ مهارکننده های پروتئاز کروناویروس

پروتئاز شبیه به کیموتریپسین (مانند C3) و پاپائین (PLP) پروتئین های رمزگذاری شده کروناویروس هستند. این پروتئازها برای تکثیر ویروس نقش اساسی داشته و برای مهار پاسخ های ایمنی ذاتی میزبان نقش تکمیلی دارند. هدف قراردادن پروتئاز C3 (3CLpro) و پروتئاز شبیه پاپائین (PLpro) برای درمان کروناویروس جذابیت بیشتری دارند (۴۷).

۱-۱-۲ مهارکننده های شبیه کیموتریپسین (chymotrypsin-like) (3c-like)

۱-۱-۲-۱ سینانسرین (cinanserin)

سینانسرین یک داروی قدیمی بسیار شناخته شده است که آنتاگونیست گیرنده سروتونین است و می تواند پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ (3c-like) را مهار کند و یک مهارکننده امیدوارکننده بر تکثیر نوع سارس کووید-۱۹ است (۴۸). پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ همچنین در کووید-۱۹ رمزگذاری شده است (۷).

"افشاری و جوکی، ایمنی، نقش مصرف ویتامین‌ها و ترکیبات زیست‌فعال در ..."

بنابراین، ممکن است سینانسرین انتخاب بهتری برای درمان عفونت کووید-۱۹ باشد.

۲-۱-۱ فلاونوئیدها

فلاونوئیدها گروه مهمی از محصولات طبیعی هستند و دارای چندین زیرگروه شامل کالکون‌ها، فلاون‌ها، فلاونول‌ها و ایزوفلاون‌ها هستند (۴۹). فلاونوئیدها علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی عملکردهای بسیاری مانند توانایی اثر ضد ویروسی دارند. Shimizu و همکاران در سال ۲۰۱۷ دریافتند که فلاونوئیدهای به‌دست آمده از گیاه تیپا کلورادو (*Pterogyne nitens*) می‌توانند ورود ویروس هپاتیت C را مهار کنند (۵۰). Jo و همکاران در سال ۲۰۲۰ پیشنهاد کرده‌اند که فعالیت ضد ویروس کرونا در برخی از فلاونوئیدها (پکتولینارین (*P. nitens*))، رویفولین (*rhoifolin*) و هرباستین (*P. nitens*)) به دلیل مهار پروتئاز شبه کیموتریپسین (3CLpro) است (۵۱).

همچنین مشخص شده است که بعضی فلاونوئیدها (ایزوباواکالکون (*isobavachalcone*))، کوئرستین ۳-بتا-دی-گلیکوزید (*quercetin 3-β-d-*)

(glucoside) و هلیکریسیتین (*helichrysetin*)) قادر به مهار فعالیت آنزیم پروتئاز شبه کیموتریپسین در کروناویروس نوع مرس هستند (۵۲). علاوه بر این، Ryu و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش دادند که بیفلاونوئیدهای (*biflavonoids*) استحصال شده از گیاه نخل برگ سوزنی (*Torreya nucifera*) اثر مهاری بر پروتئاز شبه کیموتریپسین در کروناویروس نوع سارس دارند (۵۳).

۲-۱-۲ مهارکننده‌های پروتئاز شبه پاپائین (PLP)

پروتئاز شبه پاپائین از کروناویروس نوع انسانی یک دیویوکیپیناز رمزگذاری شده ویروسی و یک آنتاگونیست IFN برای مهار پاسخ ایمنی ضد ویروسی ذاتی میزبان است.

۲-۱-۲-۱ دیاریل پتانوئیدها

دیاریل پتانوئیدها (*diarylheptanoids*) یک ماده طبیعی است و از پوست ساقه گیاه توسکا (*Alnus japonica*) استخراج می‌شود. مشخص شده است که این ترکیب قادر به مهار پروتئیناز شبه پاپائین کروناویروس نوع سارس است (۴۷).

بنابراین، سینانسرین همراه با فلاونوئیدها و سایر ترکیبات طبیعی می توانند به عنوان گزینه های جایگزین برای مقابله با عفونت کووید-۱۹ از طریق هدف قرار دادن پروتئازهای ویروس استفاده شوند.

۲-۲ مسدودکننده های آنزیم تبدیل کننده

آنژیوتانسین-پروتئین سنبه (ACE2)

آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE2) (angiotensin) نوع I پروتئین غشایی اینتگرال است که به عنوان یک کربوکسی پپتیداز عمل می کند و اولین همولوگ انسانی ACE است (۵۴). ACE2 به طور موثر وازوکانسترونکتور II را به آنژیوتانسین II هیدرولیز می کند (۷-۱) و در فشار خون، عملکرد قلب و دیابت نقش دارد (۵۴). همچنین یک گیرنده عملکردی کووید نوع سارس بوده و از طریق اتصال به دامنه (S)، پروتئین را وارد ویروس می کند (۵۵،۵۶).

پروتئین S کروناویروس نوع سارس یک گلیکوپروتئین سطحی نوع I است و وظیفه اتصال به گیرنده های سلولی را بر عهده دارد. علاوه بر این، پروتئین S واسطه

همجوشی غشای ویروسی و میزبان است (۵۷). Zhou و همکاران در سال ۲۰۰۶ گزارش دادند که کووید-۱۹ از ACE2 به عنوان یک گیرنده صرفاً برای ورود استفاده می کند، اما از دیگر گیرنده های آمینوپپتیداز (aminopeptidase N) و دیپپتیدیل پپتیداز (dipeptidyl peptidase) برای ورود استفاده نمی کند. مسدود کردن اتصال پروتئین S به ACE2 برای درمان عفونت نوع سارس ویروس کرونا مهم است (۵۸).

۲-۱ آنتی بادی مونوکلونال انسانی

Sui و همکاران در سال ۲۰۰۴ یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی نوترکیب (mAb) (قطعات تک زنجیره منطقه متغیر، scFvs 80R) را در برابر دامنه S1 پروتئین S ویروس کرونا نوع سارس از دو کتابخانه آنتی بادی انسانی یافتند. آنتی بادی مونوکلونال انسانی نوترکیب می تواند به طور موثری ویروس کرونا نوع سارس را مهار کرده و مانع تشکیل syncytia بین سلول های بیان کننده پروتئین S و سلول های بیان کننده آنزیم آنژیوتانسین در ویروس کرونی نوع سارس شود (۵۹).

۲-۲-۲ کلروکین

کلروکین (chloroquine) یک آمینوکلینولین است که در سال ۱۹۳۴ شناخته شد. جدا از اثرات ضد مالاریایی شناخته‌شده، این دارو دارای خواص بیوشیمیایی جالبی از جمله اثر ضد ویروسی است. علاوه بر این، کلروکین به‌عنوان یک مهارکننده قوی کروناویروس نوع سارس شناخته شده است (۶۰). علاوه بر این، مشخص شده است که کلروکین از طریق تداخل با آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، که یکی از سایت‌های اتصال سطح سلول برای پروتئین S کروناویروس نوع سارس است، مهارکننده بالقوه عفونت کروناویروس نوع سارس است (۶۱).

۲-۲-۳ امودین

امودین (emodin) یک ترکیب آنتراکینون مشتق‌شده از گیاهان ریواس (Rheum) و هفت‌بند (Polygonum) است که یک ماده ضد ویروس قوی است (۶۲). امودین می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی تعامل بین پروتئین S1 کروناویروس نوع سارس و آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین را مسدود کند. بنابراین، ممکن است امودین عفونت

کروناویروس نوع سارس را با رقابت محل اتصال پروتئین S با ACE2 از بین ببرد (۶۳).

۲-۲-۴ پرومازین

پرومازین (promazine) یک داروی ضد اعصاب بوده و ساختار مشابهی با امودین دارد. مشخص شده است که پرومازین اثر مهمی در مهار تکثیر کروناویروس نوع سارس دارد (۶۴). در مقایسه با امودین، پرومازین به‌طور قوی‌تری اتصال پروتئین S به ACE2 را مهار می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که امودین و پرومازین ممکن است با مسدودکردن تعامل پروتئین S و ACE2 بتوانند از عفونت کروناویروس نوع سارس جلوگیری کنند. بنابراین، آنتی‌بادی مونوکلونال (scFv80R)، کلروکین، امودین و پرومازین می‌توانند به‌عنوان گزینه‌های جایگزین برای درمان کووید-۱۹ استفاده شوند.

۲-۲-۵ نیکوتین‌امین

نیکوتین‌امین (nicotianamine) یک یون فلزی مهم در گیاهان بوده (۶۵) و به‌عنوان یک مهارکننده جدید آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین در سویا یافت می‌شود (۶۶).

بنابراین، می تواند به عنوان یکی دیگر از گزینه های بالقوه برای کاهش عفونت کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، به اختصار تمام مداخلات بالقوه برای عفونت کووید-۱۹ با توجه به درمان های قبلی سارس و مرس بررسی شد. درمان های عمومی برای تقویت پاسخ ایمنی میزبان در برابر عفونت ویروس بسیار مهم هستند. پاسخ ایمنی اغلب در بسیاری از سیستم های مدل و همچنین در مطالعات انسانی با تغذیه ناکافی ضعیف شده است. هرچند وضعیت تغذیه ای میزبان، تا همین اواخر، به عنوان یک عامل مؤثر در بروز بیماری های عفونی ویروسی در نظر گرفته

نشده است. بنابراین، پیشنهاد می شود قبل از شروع درمان های عمومی، وضعیت تغذیه ای بیماران آلوده به کووید-۱۹ بررسی شود. علاوه بر این، ما دریافتیم که درمان های اختصاصی ویروس کرونا برای درمان سارس و مرس می تواند بسیار مفید باشد. همچنین این درمان ها باید به عنوان درمان بالقوه برای عفونت کووید-۱۹ در نظر گرفته شوند. ترکیبات دیگر نیز باید به عنوان گزینه های جایگزین برای درمان و همچنین طرح داروهای جدید انتخاب شوند. بنابراین، می توان پیشنهاد کرد که اگر عفونت غیرقابل کنترل باشد، تمام مداخلات بالقوه درمانی عمومی و اختصاصی برای کنترل کووید-۱۹ استفاده شوند.

References

1. Banerjee A., Kulcsar K., Misra V., Frieman M. and Mossman K. (2019). Bats and Coronaviruses. *Viruses*. 11. doi:10.3390/v11010041 .
2. Schoeman D. and Fielding B.C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 16: 69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0 .
3. Zumla A., Hui D.S. and Perlman S. (2015). Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 386: 995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8 .
4. Cohen J. and Normile D. (2020). New SARS-like virus in China triggers alarm. *Science*. 367: 234-235. doi:10.1126/science.367.6475.234 .
5. Zhu N., Zhang D., Wang W. and Li X, (2020). Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 382: 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017 .
6. Li Q., Guan X., Wu P. and Wang X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 382: 1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316 .

فهرست منابع

7. Chen Y., Liu Q. and Guo D. (2020). Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 92: 418-423. doi:10.1002/jmv.25681.
8. Zhang N., Wang L., Deng L., Liang R., Su M., He C., Hu L., Su Y. and Ren J. (2020). Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 92: 408-417. doi:10.1002/jmv.25674.
9. Chan J.F., Kok K.H., Zheng Z., Chu H. and To K.K. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 9: 221-236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902 .
10. Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T. and Chavatte L. (2019). Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 11. doi:10.3390/nu11092101 .
11. Kantoch M., Litwinska B. and Szkoda M. (2002). Importance of vitamin A deficiency in pathology and immunology of viral infections. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 53: 385-392.
12. Semba R.D. (1999). Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc.* 58: 719-727. doi:10.1017/s0029665199000944 .
13. Villamor E., Mbise R., Spiegelman D., Hertzmark E., Fataki M., Peterso K.E., Ndossi G. and Fawzi W.W. (2002). Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics.* 109: E6. doi:10.1542/peds.109.1-6 .
14. Jee J., Hoet A.E., Azevedo M.P., Vlasova A.N., Loerch S., Pockworth C.L., Hanso J. and Saif L.J. (2013). Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am J Vet Res.* 74: 1353-1362, doi:10.2460/ajvr.74.10.1353.
15. West C.E., Sijtsma S.R., Kouwenhoven B., Pombout J.H.W.M. and Van der zijpp A. (1992). Epithelia-damaging virus infections affect vitamin A status in chickens. *J Nutr.* 122: 333-339. doi:10.1093/jn/122.2.333 .
16. Trottier C., Colombo M., Mann K.K., Miller Jr W. and Ward B.J. (2009). Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 23: 3203-3212. doi:10.1096/fj.09-129288.
17. Powers H.J. (2003). Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr.* 77: 1352-1360. doi:10.1093/ajcn/77.6.1352.
18. Keil S.D., Bowen R. and Marschner S. (2016). Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion.* 56: 2948-2952. doi:10.1111/trf.13860.
19. Kyme P., Thoenissen N.H., Tseng C.W. and Liu G.Y. (2012). C/EBPepsilon mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice. *J Clin Invest.* 122: 3316-3329. doi:10.1172/JCI62070.
20. Jones H.D., Yoo J., Crother T.R. and Shimada K. (2015). Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. *PLoS One.* 10: 1-19. doi:10.1371/journal.pone.0123460 .
21. Hemila H. (2003). Vitamin C and SARS coronavirus. *J. Antimicrob. Chemother.* 52: 1049-1050. doi:10.1093/jac/dkh002.
22. Atherton J.G., Kratzing C.C. and Fisher A. (1978). The effect of ascorbic acid on infection chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol.* 56: 195-199. doi:10.1007/bf01317848.
23. Field C.J., Johnson I.R. and Schley P.D. (2002). Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol.* 71: 16-32.
24. Hemila H. (1997). Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 16: 836-837. doi:10.1097/00006454-199709000-00003.
25. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C. and Holick M.F. (2002). Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 112: 659-662. doi:10.1016/s0002-9343(02)01091-4.

26. Holick M.F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 80: 1678S-1688S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S.
27. Nonnecke B.J., McGill J.L., Ridpath J.F., Sacco R.E., Lippolis J.D. and Reinhard T.A. (2014). Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J Dairy Sci.* 97: 5566-5579. doi:10.3168/jds.2014-8293.
28. Galmes S., Serra F. and Palou A. (2018). Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: A Challenge for Precision Nutrition in Obesity and Associated Disturbances. *Nutrients.* 10. doi:10.3390/nu10121919.
29. Beck M.A., Kolbeck P.C., Rohr L.H., Shi Q., Morris V.C. and Levander O.A. (1994). Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B3 infection of mice. *J Nutr.* 124: 345-358. doi:10.1093/jn/124.3.345.
30. Beck M.A. (1997). Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr.* 127: 966S-970S. doi:10.1093/jn/127.5.966S.
31. Cai C., Koch B., Morikawa K. and Lange CM. (2018). Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Induce Long-Lasting Immunity Against Hepatitis C Virus Which Is Blunted by Polyunsaturated Fatty Acids. *Front Immunol.* 9: 723. doi:10.3389/fimmu.2018.00723.
32. Begin M.E., Manku M.S. and Horrobin D.F. (1989). Plasma fatty acid levels in patients with acquired immune deficiency syndrome and in controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 37: 135-137. doi:10.1016/0952-3278(89)90110-5.
33. Morita M., Kuba K., Ichikawa A. and Imai Y. (2013). The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell.* 153: 112-125. doi:10.1016/j.cell.2013.02.027.
34. Leu G.Z., Lin T.Y. and Hsu J.T. (2004). Anti-HCV activities of selective polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 318: 275-280. doi:10.1016/j.bbrc.2004.04.019.
35. Rayman M.P. (2012). Selenium and human health. *Lancet.* 379: 1256-1268. doi:10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
36. Beck M.A. and Matthews C.C. (2000). Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc.* 59: 581-585. doi:10.1017/s0029665100000823.
37. Harthill M. (2011). Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res.* 143: 1325-1336. doi:10.1007/s12011-011-8977-1.
38. Beck M.A., Nelson H.K., Shi Q., Dael P.V., Schiffrin E.J., Blum S., Baeclay D. and Levander O.A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J.* 15: 1481-1483.
39. Beck M.A., Shi Q., Morris V.C. and Levander O.A. (1995). Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med.* 1: 433-436. doi:10.1038/nm0595-433.
40. Ma X., Bi S., Wang Y. and Hu C.S. (2019). Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci.* 98: 3548-3556. doi:10.3382/ps/pez207.
41. Maares M. and Haase H. (2016). Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys.* 611: 58-65. doi:10.1016/j.abb.2016.03.022.
42. Tuerk M.J. and Fazel N. (2009). Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 25: 136-143. doi:10.1097/MOG.0b013e328321b395.
43. Awotiwon A.A., Oduwole O., Sinha A. and Okwundu C.I. (2017). Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 6: CD011177. doi:10.1002/14651858.CD011177.pub3 .

44. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C. and van Hemert M.J. (2010). Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 6: e1001176. doi:10.1371/journal.ppat.1001176.
45. Wessling-Resnick M. (2018). Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin receptors mediate viral entry. Annu Rev Nutr. 38: 431-458. doi:10.1146/annurev-nutr-082117-051749.
46. Jayaweera J., Reyes M. and Joseph A. (2019). Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. Sci Rep. 9: 12637. doi:10.1038/s41598-019-49122-z.
47. Park J.Y., Jeong H.J., Kim J.H., Park K.H. and Ryu Y.B. (2012). Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. Biol Pharm Bull. 35: 2036-2042. doi:10.1248/bpb.b12-00623.
48. Chen L., Gui C., Luo X., Yang Q., Günther S., Scandella E., Drosten C., Bai D., He X., Ludewig B., Chen J., Luo H., Yang Y., Yang Y., Zou J., Thiel V., Chen K., Shen J., Shen X. and Jiang H. (2005). Cinanserin is an inhibitor of the 3C-like proteinase of severe acute respiratory syndrome coronavirus and strongly reduces virus replication in vitro. J Virol. 79: 7095-7103. doi:10.1128/JVI.79.11.7095-7103.
49. Panche A.N., Diwan A.D. and Chandra S.R. (2016). Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 5: e47. doi:10.1017/jns.2016.41.
50. Shimizu J.F., Lima C.S., Pereira C.M. and Jardim A.C.G. (2017). Flavonoids from *Pterogyne nitens* Inhibit Hepatitis C Virus Entry. Sci Rep.; 7: 16127, doi:10.1038/s41598-017-16336-y.
51. Jo S., Kim S., Shin D.H. and Kim M.S. (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. J Enzyme Inhib Med Chem. 35: 145-151. doi:10.1080/14756366.2019.1690480.
52. Jo S., Kim H., Kim S., Shin D.H. and Kim M.S. (2019). Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. Chem Biol Drug Des. 94: 2023-2030. doi:10.1111/cbdd.13604.
53. Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H., Kim Y.M., Park J.Y., Kim D., Nguyen T.T.H., Park S.J. and Chang JS. (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. Bioorg Med Chem. 18: 7940-7947. doi:10.1016/j.bmc.2010.09.035.
54. Warner F.J., Smith A.I., Hooper N.M. and Turner A.J. (2004). Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. Cell Mol Life Sci. 61: 2704-2713. doi:10.1007/s00018-004-4240-7.
55. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. and Farzan M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 426: 450-454. doi:10.1038/nature02145.
56. Dimitrov D.S. (2003). The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus. Cell. 115: 652-653. doi:10.1016/s0092-8674(03)00976-0.
57. Simmons G., Reeves J.D., Rennekamp A.J., Amberg S.M., Piefer A.J. and Bates P. (2004). Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. Proc Natl Acad Sci U S A. 101: 4240-4245. doi:10.1073/pnas.0306446101.
58. Yeung K.S., Yamanaka G.A. and Meanwell N.A. (2006). Severe acute respiratory syndrome coronavirus entry into host cells: Opportunities for therapeutic intervention. Med Res Rev. 26: 414-433. doi:10.1002/med.20055.
59. Sui J., Li W., Murakami A. and Marasco W.A. (2004). Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that blocks receptor association. Proc Natl Acad Sci USA. 101: 2536-2541. doi:10.1073/pnas.0307140101.
60. Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A., Majori G. and Cauda R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 3: 722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
61. Vincent M.J., Bergeron E., Benjann S., Eriksin B.R., Rollin P.E., Kaiazek K., Seidah N.G. and Nichol S.T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2: 69. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
62. Alves D.S., Perez-Fons L., Estepa A. and Micol V. (2004). Membrane-related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin. Biochem Pharmacol. 68: 549-561. doi:10.1016/j.bcp.2004.04.012.

63. Ho T.Y., Wu S.L., Chen J.C. and Hsiang C.Y. (2007). Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.* 74: 92-101. doi:10.1016/j.antiviral.2006.04.014.
64. Zhang X.W. and Yap Y.L. (2004). Old drugs as lead compounds for a new disease? Binding analysis of SARS coronavirus main proteinase with HIV, psychotic and parasite drugs. *Bioorg Med Chem.* 12: 2517-2521. doi:10.1016/j.bmc.2004.03.035.
65. Trampczynska A., Bottcher C. and Clemens S. (2006). The transition metal chelator nicotianamine is synthesized by filamentous fungi. *FEBS Lett.* 580: 3173-3178. doi:10.1016/j.febslet.2006.04.073.
66. Takahashi S., Yoshiya T., Yoshizawa-Kumagaye K. and Sugiyama T. (2015). Nicotianamine is a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor in soybean. *Biomed Res.* 36: 219-224. doi:10.2220/biomedres.36.219.

The Role of Vitamin Intake and Bioactive Compounds in the Prevention and Treatment of Covid-19

Zahra Afshari^{1*}, Mohammad Jouki²

1- Master of Science Student, Department of Food Science and Technology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

m.jouki@yahoo.com

Abstract

The outbreak of the new coronavirus infection and the causative agent of Covid-19 poses significant threats to national and international health and the economy. In this article, we have reviewed some treatment options related to coronavirus infections as well as some viral infections containing ribonucleic acid (RNA-VIRUS) and found that general and specific treatments for coronavirus should be used in the fight against Covid-19 disease. The study also suggests that the nutritional status of each infected patient should be assessed before starting public treatment. Given that recent research has shown an increase in virus transmission and infection in patients with deficiencies in vitamins C and A, diets containing these vitamins along with vitamins E and D, as well as omega-3 including protectin D1, could potentially be used as promising options to prevent lung infection with coronavirus. Selenium, zinc and iron as effective elements in improving the function of the immune system may be effective in inhibiting recurrent respiratory infections. Use of inhibitors of coronavirus enzymes and bioactive compounds such as flavonoids, chloroquine, emodin, promazine, diarylheptanoids and cinanserin can be used as specific interventions.

Keywords: Bioactives, Vitamins, Infection, Coronavirus, Nutrition, Health.