

РНК ВИРУСИ И СЕЛЕН

В. Димитрова, Д. Йонова

Нефрологична клиника, УБ „Лозенец“ – София

RNA VIRUSES AND SELENIUM

V. Dimitrova, D. Yonova

Nephrology Clinic, University Hospital "Lozenetz" – Sofia

<p>Резюме:</p>	<p>Вирусните инфекции водят до заболявания, характеризиращи се с широк спектър от клинични симптоми, като оксидативният стрес е един от техните отличителни белези. Оксидативните радикали от своя страна могат да засилят репликацията на вирусите, което води до усилване на патогенността им. Друг важен параметър за репликация на вирусите и патогенността е хранителният статус на гостоприемника. Вирусната инфекция едновременно увеличава необходимостта от микронутриенти и причинява тяхното изчерпване, което води до дефицита им. Той може да бъде компенсиран с добавки на тези микронутриенти. Сред хранителните вещества, свързани с вирусната инфекция, селенът (Se) има важна роля в антиоксидантната защита, окислително-възстановителната сигнализация и окислително-възстановителната хомеостаза. Днес от особен интерес е въпросът дали селенът участва не само като антиоксидант и имуномодулатор, а и като специфичен антимуtagenен фактор, с влияние върху коронавирусната пандемия, тъй като селенът е доказано ефективен при други, подобни на тази вирусни епидемии, с вируси от подобен РНК тип.</p>
<p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>РНК вируси, коронавирус, селен, микроелементи, оксидативен стрес</p> <p><i>Д-р Диана Йонова, e-mail: yonovad@abv.bg</i></p>
<p>Abstract:</p>	<p>Viral infections lead to diseases characterized by a broad spectrum of clinical symptoms, with oxidative stress being one of their hallmarks. Reactive oxygen species can, in turn, enhance viral replication leading to an amplification loop. Another important parameter for viral replication and pathogenicity is the nutritional status of the host. Viral infection simultaneously increases the demand for micronutrients and causes their loss, which leads to a deficiency that can be compensated by micronutrient supplementation. Among the nutrients implicated in viral infection, selenium (Se) has an essential role in antioxidant defense, redox signaling, and redox homeostasis. Of particular interest today is the question of whether Se is not only an antioxidant and immune-modulator, but also a specific antimutagenic factor. The latter could be implemented during the Coronavirus pandemic since Se has been shown as effective in other viral epidemics with similar RNA viruses types.</p>
<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>RNA viruses, crown virus, selenium, trace elements, oxidative stress</p> <p><i>Diana Yonova, MD, e-mail: yonovad@abv.bg</i></p>

Значението на селена (есенциален микроелемент в човешкия организъм) за човешкото здраве е разкрито и проучено сравнително късно. Един от аспектите на интереса към селена е въздействието му върху имунната ни система [1, 2, 3] и срещу някои вирусни инфекции [3, 4, 5, 6]. Храната е основният източник на прием на селен за бозайниците, но само пет молекули (селеноцистеин, селенометионин, селенонин, се-

ленин и селен) съставляват биодостъпния селен при приема на храна [7, 8]. Препоръчителният дневен прием на селен при възрастни е между 50 и 100 µg на ден. Повтарящият се дневен прием над 400 µg води до селеноза и евентуално смърт [2, 3, 7, 8] Няколко научни публикации документират, че при пациентите с вирусни инфекции концентрациите на селен намаляват бързо. Нивото му в човешкия организъм може

да се редуцира с 40-50% при вирусни заболявания, което може да бъде животозастрашаващо, ако нивата на селен на пациента са били понижени още преди развитието на болестта. Касае се вероятно за ангажиране и изчерпване на селена при активиране на имунната система от вируса [4, 5, 6]. В такива случаи дори при хора, които получават обичайни количества селен (Se) от диетата си, допълнителните добавки ще бъдат полезни.

От друга страна, скорошни проучвания показват, че не само имунният отговор на гостоприемника се влияе от дефицитната диета, но и самият вирусен патоген също може да бъде променен [6, 8, 9]. Диетичните дефицити, които водят до оксидативен стрес в гостоприемника (напр. дефицит на селен) [8, 9, 11], могат да променят вирусен геном така, че нормално доброкачественият или леко патогенен вирус да стане силно вирулентен в дефицитния, атакуван от оксидативен стрес гостоприемник. След като се появят мутациите на вируса, дори гостоприемниците с нормално хранене могат да бъдат засегнати от новопатогенния щам.

Селенът от диетата и/или добавките е включен в редица селенопротеини, които имат различни функции в човешкото тяло. Повечето от биологичните активности на селена се осъществяват чрез неговото включване като рядка аминокиселина селеноцистеин от основното семейство на селенопротеините. Дефицит на селен, който е основният регулатор на селенопротеиновата експресия, се свързва с патогенността на няколко вируса [8, 11, 12]. В допълнение, няколко селенопротеинови члена, включително глутатион пероксидази (GPX), тиоредоксинови редуктази (TXNRD), изглежда, имат важна роля при различни модели на репликация на вирусите. И накрая, идентификацията на вирусните селенопротеини в генома на заразените от вируса *moluscum contagiosum* (т.нар. водна брадавица) и на вируса *fowlpox* (птичи вирус) демонстрират значението на селенопротеините във вирусния цикъл [11, 13, 14].

Може би най-активният от тези съдържащи селен селенопротеини е селенопротеин Р (SEPP). Плазменият селенопротеин Р (SePP) е основната циркулираща транспортна форма на селен, представляваща по-голямата част от селена в плазмата (до 60%) [11] и отговаря на промените в нивото на хранителната експозиция [6, 15, 16, 17]. Съдържа до 10 атома селен на молекула. Наред с другите функции той участва в детоксикацията на тежки метали и свободни радикали и въпреки че SePP се експресира в повечето тъкани, понастоящем се счита, че

SePP в черния дроб включва селена в преразпределението на SePP към други тъкани [12, 18]. Приемът на SePP от плазмата в тъкани, включително тестиси, бъбреци и мозък, се очертава като процес, медиран от рецепторите, но другите механизми, участващи в доставянето на диетичния селен до тъканите като цяло, остават неизвестни [1, 2, 7, 8]. От експериментите с мишки се установява, че ако SEPP е инактивиран, това води до драстично намаляване на наличността на селен в мозъка, както и до намаляване на биосинтеза на други основни селенопротеини. Получените симптоми са двигателен, неврологичен и растежен дефицит, който при новородени може да бъде компенсиран чрез перорални добавки на кърмещи майки със селен или селенови добавки към изкуствената храна на кърмачето. Що се отнася до фертилитета при мъжете, нормалното производство на сперма също зависи от SEP [3, 4, 6].

Друга особеност на селена и неговите антиоксидантни ензими е, че той защитава генетичния материал от мутации. Този механизъм се наблюдава при профилактика на бременни със селенов дефицит и при вирусни инфекции, т.е. има влияние както върху гостоприемника, така и върху вируса. Когато навлезе в човек със селенов дефицит, вирусът може да претърпи мутации, което го прави далече по-опасен. С други думи, вирусът също се нуждае от селен като защита срещу свободните радикали, които могат да предизвикат опасни мутации. Вирусите на обикновена настинка, HIV и другите РНК вируси се нуждаят от ензими, съдържащи селен за защита от мутации.

В началото на 30-те години за първи път е описана ендемична кардиомиопатия, наречена болест на Кешан, в североизточен Китай. Това заболяване се наблюдава при бебета, деца и жени в детеродна възраст [19, 20]. Характеризира се със сърдечна хипертрофия, застойна сърдечна недостатъчност, белодробен оток и смърт. През 40-те и 60-те години на XX век болестта на Кешан се разпространява и в други 12 провинции в Китай. Около осем милиона души са живели в засегнатите райони през този период и хиляди хора умират всяка година от тази патология. Едва през 70-те и дори началото на 80-те години на миналия век се установява, че съдържанието на селен е изключително ниско в почвата, водата, храната и телесните течности на хората в районите на регистриране на болестта на Кешан, в сравнение със съседни провинции. За преодоляване на проблема се прилага селенова тор върху почвата, с цел увеличаване съдържанието му в храна [20] и се доба-

вя селен в диетата на хората от тези области. Резултатът е пълното ликвидиране на заболяването в засегнатите провинции на Китай [20]. Въпреки това някои особености на болестта на Кешан, особено годишното или сезонното колебание на честотата ѝ, не отговарят напълно на дефицита на селен. Изглежда, че това заболяване има двойна етиология, т.е. дефицит на селен и инфекциозен кофактор, а именно вирусът Coxsackie B [21, 22, 23]. Използвани са животински модели, за да се разбере връзката между хранителния приемник на Se и инфекцията с вируса Coxsackie [24, 25, 26]. Инфекции с Coxsackie virus B3 (CVB3) на мишките могат да причинят миокардит, подобен на този, открит в човешката популация, описвана с болест на Кешан. Интересно е, че невирулентни щамове от CVB3 (обозначени с CVB3/0), които не водят до миокардит, са в състояние да еволюират във вирулентен щам, когато се инокулират в мишки с дефицит на селен [28, 29, 30]. Тези експерименти, проведени в животински модели, демонстрират, че хранителният статус на гостоприемника, и особено неговата антиоксидантна защитна система са важен фактор за вирулентността, и допринасят за еволюцията на доброкачествените вирусни геноми в по-агресивни вируси. Молекулярният механизъм, участващ в този процес, остава да бъде изяснен, но е очевидно, че съществува риск редица вируси да станат по-вирулентни, преминавайки през гостоприемник с дефицит на селен, което превръща Se в микроелемент със значително влияние върху вирусната инфекция и защита [31, 32, 33].

Връзката между нивата на селен и вирусна инфекция е съобщена за много вирусни групи, особено за РНК вирусите [7, 10, 11, 33]. Условието на околната среда, които водят до хронична диетична депривация на Se, могат да бъдат биоиндикатори на вирусна вирулентност и последваща патогенеза.

Настоящата епидемиологична обстановка, граничеща с пандемия, с наличието на масово инфектиране на населението в световен мащаб с т.нар. коронавирус, един от РНК вирусите с много висока контагиозност, поставя пред медицинската гилдия сериозно предизвикателство. В тази връзка, превид по-горните аргументи, ние предлагаме да се проследят плазмените нива на селен и глутатион пероксидазна активност при заразените пациенти и да се приложи селенова суплементация в случай на селенов дефицит. Същевременно да се препоръча на здравите хора, или поне на най-заstraшените групи от тях, да проведат селенопрофилактика, а на останалите – хранителен режим с богати на селен

храни. Селенът ще бъде полезен не само като антиоксидант и имуномодулятор, а вероятно и като антимутагенен фактор в борбата срещу агресивното на коронавируса. С предлаганата селенотерапия и профилактика със сигурност няма да навредим нито на здравите, които ще профилактираме, нито на болелите, което е наше свещено правило в съвременната Хипократова клетва, но първоначално публикувано в медицински текстове през 19 век, въз основа на мисъл на известния английски лекар Томас Сиденхам, работил и творил през 17 век – *Primum non nocere!*

Библиография

1. Popov I, Manolov V, Atanasova B, et al. Plasma Levels of Se and Glutathion Peroxydase (GSH-PX) and their Relationship to Supplementation of Se in Pts. with CRF on Hemodialysis (HD). *Arch Nephrol Urol*, 2019, OAJ.
2. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*, 2012; 379:1256-1268.
3. Zachara BA, Dobrzyński W, Trafikowska U, Szymański W. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage. *BJOG*, 2001; 108(3): 244-7.
4. Donovan J, Copeland PR. Threading the needle: Getting selenocysteine into proteins. *Antioxid. Redox Signal*, 2010; 12: 881-892.
5. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al. Chappuis Selenium, Systemic Immune Response Syndrome, Sepsis, and Outcome in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 1998; 26(9):1536-44.
6. Beck MA, Levander OA. Host nutritional status and its effect on a viral pathogen. *J Infect Dis*, 2000; 182(Suppl 1):S93-6.
7. Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium metabolism, regulation, and sex differences in mammals. In *Selenium, Molecular and Integrative Toxicology*; Michalke B. Ed. Springer International Publishing AG, Part of Springer Nature: Cham, Switzerland, 2018; 89-107.
8. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium Deficiency and Viral Infection. *J Nutrit*, 2003; 133(5):1463S-1467S.
9. Jaspers I, Zhang W, Brighton LE, et al. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radic Biol Med*, 2007; 42:1826-37.
10. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann Th, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients*, 2019; 11:2101, doi:10.3390/nu_11092101: 1-33.
11. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, et al. Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Adv Nutr*, 2015; 6(1):73-82.
12. Touat-Hamici Z, Bulteau AL, Bianga J, et al. Selenium-regulated hierarchy of human selenoproteome in cancerous and immortalized cells lines. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018.
13. Khan MS, Dilawar S, Ali I, Rauf N. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol. Assoc*, 2012; 18:106-110.
14. Pan Q, Huang K, He K, Lu F. Effect of different selenium sources and levels on porcine circovirus type replication in vitro. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner. Trace Elem (GMS)*, 2008; 22:143-148.
15. Abedinov F, Bakalova N, Krastev PI, et al. Survival and quality of life of patients with a prolonged stay in the intensive

- care unit after cardiac surgeries – remote results. *Copt Rend Acad Bulg Sci*, 2019; 72:1130-1136.
16. Johnson C, Fordyce F, Rayman M. Symposium on „Geographical and geological influences on nutrition: factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition. *Proc Nutr Soc*, 2010; 69:119-132.
 17. Abedinov F, Krastev P, Petrov I, et al. Risk factors for prolonged length of stay in the ICU following cardiac surgery. *IJSR*, 2018; 7:67-71.
 18. De Luca C, Kharaeva Z, Raskovic D et al. Coenzyme Q(10), vitamin E, selenium and methionine in the treatment of chronic recurrent viral mucocutaneous infections. *Nutrition (Burbank)*, 2012; 28:509-514.
 19. Gómez RM, Berría MI, Levander OA. Host selenium status selectively influences susceptibility to experimental viral myocarditis. *Biol Trace Elem Res*, 2001; 80:23-31.
 20. Li C. Selenium deficiency and endemic heart failure in China: A case study of biogeochemistry for human health. *Ambio*, 2007; 36:90-93.
 21. Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med*, 2014; 370:1756-1760.
 22. Li, Y, Peng T, Yang Y, et al. High prevalence of enteroviral genomic sequences in myocardium from cases of endemic cardiomyopathy (Keshan disease) in China. *Heart*, 2000; 83:696-701.
 23. Liu Y, Chiba M, Inaba Y, Kondo M. Keshan disease – A review from the aspect of history and ethiology. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2002; 56:641-648.
 24. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*, 2003; 133:1463S-1467S.
 25. Beck, MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med*, 1995; 1:433-436.
 26. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*, 1999; 58:707-711.
 27. Cooper LT, Rader V, Ralston NV. The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*, 2007; 13:193-199.
 28. Beck MA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice. *Biomed Environ Sci*, 1997; 10:307-315.
 29. Beck MA. Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr*, 1997; 127:966S-970S.
 30. Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013; 370:1-20.
 31. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*. 2001; 15:1481-1483.
 32. Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc*, 2000; 59:581-585.
 33. Beck MA. Nutritionally induced oxidative stress: Effect on viral disease. *Am. J Clin Nutr*, 2000; 71:1676S-1681S.

Постъпил за печат на 13 март 2020 г.